

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Glyxambi 10 mg/5 mg filmsko obložene tablete
Glyxambi 25 mg/5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Glyxambi 10 mg/5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg empagliflozina in 5 mg linagliptina.

Glyxambi 25 mg/5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg empagliflozina in 5 mg linagliptina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Glyxambi 10 mg/5 mg filmsko obložene tablete

Svetlorumene, trikotne, ploščate filmsko obložene tablete s poševnim zaobljenim robom. Na eni strani so označene s simbolom podjetja Boehringer Ingelheim, na drugi strani pa imajo oznako »10/5« (mere tablete: vsaka stranica 8 mm).

Glyxambi 25 mg/5 mg filmsko obložene tablete

Bledo rožnate, trikotne, ploščate filmsko obložene tablete s poševnim zaobljenim robom. Na eni strani so označene s simbolom podjetja Boehringer Ingelheim, na drugi strani pa imajo oznako »25/5« (mere tablete: vsaka stranica 8 mm).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Glyxambi, fiksna kombinacija empagliflozina in linagliptina, je indicirano pri odraslih bolnikih, starejših od 18 let, s sladkorno boleznijo tipa 2:

- za izboljšanje urejenosti glikemije, kadar metformin in/ali sulfonilsečnina (SU) in ena od monokomponent zdravila Glyxambi ne zagotavljajo zadostne urejenosti glikemije;
- ob obstoječem zdravljenju s kombinacijo ločenih odmerkov empagliflozina in linagliptina.

(Za razpoložljive podatke o preučevanih kombinacijah glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.5 in 5.1.)

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek je ena filmsko obložena tableta Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg empagliflozina in 5 mg linagliptina) enkrat na dan.

Pri bolnikih, ki dobro prenašajo ta začetni odmerek in ki imajo neurejeno glikemijo, lahko odmerek

povečate na eno filmsko obloženo tableto Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg empagliflozina in 5 mg linagliptina) enkrat na dan.

Če se zdravilo Glyxambi uporablja v kombinaciji s sulfonilsečnino ali insulinom, bo morda potrebno zmanjšati odmerek sulfonilsečnine ali insulina, da bi zmanjšali tveganje hipoglikemije (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.8).

Bolniki, ki bodo z empagliflozina (dnevni odmerek 10 mg ali 25 mg) in linagliptina (dnevni odmerek 5 mg) prešli na zdravilo Glyxambi, morajo s fiksno kombinacijo prejeti enak dnevni odmerek empagliflozina in linagliptina kot v ločenih tabletah. Treba je nadaljevati tudi z dajanjem odmerka metformina.

Posebne populacije

Ledvična okvara

Zaradi mehanizma delovanja empagliflozina oslABLJENO delovanje ledvic poslabša njegovo glikemično učinkovitost (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

- Pri bolnikih z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² ali kreatininskim očistkom (CrCl) ≥ 60 ml/min prilagoditev odmerka zdravila ni potrebna.
- Zdravila Glyxambi se ne sme uvesti pri bolnikih z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² ali CrCl < 60 ml/min.
- Pri bolnikih, ki zdravilo Glyxambi prenašajo in pri katerih eGFR trajno pade pod 60 ml/min/1,73 m² ali CrCl pod 60 ml/min, je treba odmerek zdravila Glyxambi prilagoditi na 10 mg empagliflozina in 5 mg linagliptina enkrat na dan ali ta odmerek ohraniti.
- Zdravljenje je treba ukiniti pri bolnikih, pri katerih je eGFR stalno pod 45 ml/min/1,73 m² ali CrCl stalno pod 45 ml/min (glejte poglavja 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2).
- Zdravila Glyxambi se ne sme uporabljati pri bolnikih z ledvično boleznijo v končni fazi ali pri bolnikih na dializi, saj se ne pričakuje, da bi bil pri teh bolnikih učinkovit (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Jetrna okvara

Prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro ni potrebna.

Izpostavljenost empagliflozinu je pri bolnikih s hudo jetrno okvaro povečana. Terapevtske izkušnje so pri teh bolnikih omejene (glejte poglavje 5.2). Zato zdravilo Glyxambi ni priporočljivo za uporabo pri tej populaciji.

Starejši

Prilaganje odmerka glede na starost ni potrebno. Pri starejših bolnikih je treba upoštevati delovanje ledvic in večje tveganje za zmanjšanje volumna (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Na podlagi zelo omejenih izkušenj z bolniki, starimi 75 let in več, uvedba zdravila Glyxambi pri tej populaciji ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Glyxambi pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Tablete z zdravilom Glyxambi so za peroralno uporabo in jih lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez nje ob kateri koli uri dneva v rednih intervalih. Tablete je treba pogoltniti cele z vodo. Če bolnik odmerek pozabi in je do naslednjega odmerka 12 ur ali več, ga mora vzeti takoj, ko se spomni. Naslednji odmerek mora bolnik vzeti ob običajnem času. Če bolnik odmerek pozabi in je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur, naj odmerek izpusti in naslednji odmerek vzame ob običajnem času. Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka, da bi nadomestil izpuščenega.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini, kateri koli drug zaviralec natrijevega glukoznega koprenašalca 2 (SGLT2), kateri koli drug zaviralec encima dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Diabetična ketoacidoza

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zaviralci SGLT2, vključno z empagliflozinom, so poročali o redkih primerih diabetične ketoacidoze (DKA), vključno z življenje ogrožujočimi in smrtnimi primeri. V številnih primerih je bila klinična slika atipična, s samo zmerno zvišanimi vrednostmi glukoze v krvi, ki so bile pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Ni znano, ali je pri večjih odmerkih empagliflozina verjetnost za pojav DKA povečana.

Na možnost DKA je treba pomisliti, če se pojavijo nespecifični simptomi, kot so slabost, bruhanje, anoreksija, bolečine v trebuhu, prekomerna žeja, oteženo dihanje, zmedenost, neobičajna utrujenost ali zaspanost. Ob pojavu teh simptomov je potrebno nemudoma preveriti, ali gre za ketoacidozo, ne glede na raven glukoze v krvi.

Pri bolnikih s sumom ali diagnozo DKA je treba nemudoma prekiniti zdravljenje z empagliflozinom.

Zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih, sprejetih v bolnišnico zaradi večjega kirurškega posega ali akutne resne bolezni. Pri teh bolnikih se priporoča spremljanje ketonov. Ravni ketonov je bolj priporočljivo meriti v krvi kot urinu. Zdravljenje z empagliflozinom je mogoče znova uvesti, ko so vrednosti ketonov normalne in se bolnikovo stanje stabilizira.

Pred uvedbo empagliflozina je treba oceniti dejavnike v bolnikovi anamnezi, ki bi lahko povečali nagnjenost h ketoacidozi.

Med bolniki z morebitnim povečanim tveganjem za pojav DKA so tisti z nizko funkcijsko rezervo celic beta (npr. bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 in nizko vrednostjo C-peptida ali latentnim avtoimunim diabetesom odraslih (LADA - *latent autoimmune diabetes in adults*) ali bolniki s pankreatitisom v anamnezi), bolniki s stanji, ki povzročajo omejen vnos hrane ali hudo dehidracijo, bolniki po zmanjšanjem odmerku insulina in bolniki s povečanimi potrebami po insulinu zaradi akutne bolezni, kirurškega posega ali zlorabe alkohola. Zaviralce SGLT2 je treba pri teh bolnikih uporabljati previdno.

Pri bolnikih, pri katerih se je v preteklosti med zdravljenjem z zaviralcem SGLT2 pojavila DKA, ponovna uvedba zaviralca SGLT2 ni priporočljiva, razen če je ugotovljen in odpravljen kakšen drug nedvomen sprožilni dejavnik.

Varnost in učinkovitost empagliflozina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 nista bili dokazani, zato empagliflozina ni priporočljivo uporabljati za zdravljenje bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1. Omejeni podatki iz kliničnih preizkušanj nakazujejo, da se DKA pojavlja pogosto, če bolnike s sladkorno boleznijo tipa 1 zdravimo z zaviralci SGLT2.

Sočasna uporaba z zdravili, za katera je znano, da povzročajo hipoglikemijo

Pri uporabi samo empagliflozina ali linagliptina kot samostojnih zdravil ali v kombinaciji z drugimi antidiabetiki, za katere ni znano, da povzročajo hipoglikemijo (npr. metformin, tiazolidindioni), je bila pojavnost hipoglikemije primerljiva s placebom. V kombinaciji z drugimi antidiabetiki, za katere je znano, da povzročajo hipoglikemijo (npr. sulfonilsečnine in/ali insulin), se je pojavnost hipoglikemije pri obeh učinkovinah povečala (glejte poglavje 4.8).

Ni podatkov o tveganju za pojav hipoglikemije pri uporabi zdravila Glyxambi v kombinaciji z insulinom in/ali sulfonilsečnino. Vendarje pri uporabi kombinacije zdravila Glyxambi in antidiabetikov potrebna previdnost. Morda bo treba odmerek sulfonilsečnine ali insulina zmanjšati (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Akutni pankreatitis

Uporaba zaviralcev dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4) je povezana s tveganjem za nastanek akutnega pankreatitisa. Pri bolnikih, ki so jemali linagliptin, so opazili akutni pankreatitis. V študiji o srčno-žilni in ledvični varnosti (CARMELINA), z mediano obdobja opazovanja 2,2 leti, je bilo ugotovljeno, da so o akutnem pankreatitisu poročali pri 0,3 % bolnikov, zdravljenih z linagliptinom, in pri 0,1 % bolnikov, zdravljenih s placebom. Bolnike je treba poučiti o značilnih simptomih akutnega pankreatitisa.

Pri sumu na pankreatitis je treba zdravljenje z zdravilom Glyxambi prekiniti; če je akutni pankreatitis potrjen, zdravljenja ni dovoljeno nadaljevati. Pri bolnikih s pankreatitisom v anamnezi je potrebna previdnost.

Spremljanje delovanja ledvic

Zaradi mehanizma delovanja je glikemična učinkovitost empagliflozina odvisna od delovanja ledvic (glejte poglavja 4.2, 5.1 in 5.2). Zato se priporoča spremljanje delovanja ledvic:

- pred uvedbo zdravila Glyxambi in nato redno med zdravljenjem, tj. vsaj enkrat letno;
- pred uvedbo katerega koli sočasnega zdravila, ki lahko negativno vpliva na delovanje ledvic.

Uporabi pri bolnikih z ledvično okvaro

Pri bolnikih z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² ali CrCl < 60 ml/min se bo morda potrebno izogiti zdravilu Glyxambi, prilagoditi odmerek ali ukiniti zdravljenje z zdravilom Glyxambi (za podrobnosti glejte poglavje 4.2). Zdravilo Glyxambi je treba ukiniti pri bolnikih, pri katerih je eGFR stalno pod 45 ml/min/1,73 m² ali CrCl stalno pod 45 ml/min. Zdravila Glyxambi ne smemo uporabljati pri bolnikih z ledvično boleznijo v končni fazi ali pri bolnikih na dializi, saj ni pričakovati, da bi bil pri teh bolnikih učinkovit (glejte poglavje 5.2).

Uporaba pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za zmanjšanje volumna

Na podlagi načina delovanja zaviralcev SGLT2 lahko osmotska diureza, ki spremlja terapevtsko glukozurijo, povzroči manjše znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 5.1). Zato je potrebna previdnost pri bolnikih, pri katerih lahko predstavlja znižanje krvnega tlaka, ki ga povzroči empagliflozin, tveganje. To so npr. bolniki z znano boleznijo srca in ožilja, bolniki, ki se zdravijo z antihipertenzivi (npr. tiazidom in diuretiki Henlejeve zanke, glejte tudi poglavje 4.5) s hipotenzijo v anamnezi ali bolniki, stari 75 let ali več.

V primeru stanj, ki lahko povzročijo izgubo tekočine (npr. bolezen prebavil), se pri bolnikih, ki dobivajo empagliflozin, priporoča skrbno spremljanje stanja volumna (npr. zdravniški pregledi, merjenje krvnega tlaka, laboratorijske preiskave, vključno s hematokritom) in elektrolitov. Presoditi je treba o začasni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Glyxambi do ponovne vzpostavitve tekočinskega ravnovesja.

Okužbe sečil

V kliničnih preskušanjih z zdravilom Glyxambi je bila skupna pojavnost okužb sečil v skupini bolnikov, ki so prejeli zdravilo Glyxambi, in skupini bolnikov, ki so prejeli empagliflozin ali linagliptin, podobna. Te pogostnosti so primerljive s pojavnostjo okužb sečil v kliničnih preizkušanjih z empagliflozinom (glejte poglavje 4.8).

V združenih, s placebom nadzorovanih, dvojno slepih študijah, ki so trajale 18 do 24 tednov, je bila skupna pogostnost okužb sečil, o kateri so poročali kot o neželenem učinku, podobna pri bolnikih, zdravljenih z empagliflozinom 25 mg in placebom, in višja pri bolnikih, zdravljenih z empagliflozinom 10 mg (glejte poglavje 4.8). V obdobju trženja so pri bolnikih, zdravljenih z empagliflozinom, poročali o primerih zapletenih okužb sečil, vključno s pielonefritisom in urosepso. V kliničnih preizkušanjih v skupini bolnikov, ki so prejeli zdravilo Glyxambi, niso poročali o pielonefritisu in urosepsi. Vendar pa je treba pri bolnikih z zapleteno okužbo sečil razmisliti o začasni prekinitvi jemanja zdravila Glyxambi.

Nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierjeva gangrena)

Po začetku trženja so poročali o primerih nekrotizirajočega fasciitisa presredka (znan tudi kot Fournierova gangrena) pri bolnikih in bolnicah, ki so jemali zaviralce SGLT2. To je redek, vendar resen zaplet, ki je lahko življenjsko nevaren ter zahteva nujen kirurški poseg in zdravljenje z antibiotiki.

Bolnikom s simptomi, ki vključujejo bolečino, občutljivost, eritem ali otekanje v genitalnem predelu ali predelu presredka, skupaj s povišano telesno temperaturo in slabim počutjem, je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč. Zavedajte se, da se pred nekrotizirajočim fasciitisom lahko pojavi urogenitalna infekcija ali perinealni absces. Če obstaja sum na Fournierovo gangreno, je treba zdravilo Glyxambi ukiniti in uvesti takojšnje zdravljenje (vključno z antibiotiki in kirurško odstranitvijo prizadetega tkiva).

Amputacije na spodnjih okončinah

V dolgoročnih kliničnih študijah z drugim zaviralcem SGLT2, ki še potekajo, so opazili povečano število primerov amputacij na spodnjih okončinah (predvsem prstov na nogah). Ni znano, ali gre za učinek, ki je značilen za celo skupino zdravil. Kot pri vseh bolnikih s sladkorno boleznijo je pomembno, da se bolnikom svetuje glede rutinske preventivne nege stopal.

Poškodba jeter

V kliničnih preskušanjih z empagliflozinom so poročali o primerih poškodb jeter. Vzročne povezanosti med empagliflozinom in poškodbami jeter niso ugotovili.

Srčno popuščenje

Izkušnje z empagliflozinom z razredom I-II po funkcijski razvrstitvi Newyorškega združenja za srce (NYHA, *New York Heart Association*) so omejene, izkušnje iz kliničnih študij z empagliflozinom z razredom III-IV po NYHA pa ni. V študiji EMPA-REG OUTCOME so pri 10,1 % bolnikov poročali o srčnem popuščenju na začetku študije. Znižanje srčno-žilne umrljivosti pri teh bolnikih je bilo skladno s celotno raziskovano populacijo.

Laboratorijska ocena seča

Zaradi mehanizma delovanja empagliflozina bodo rezultati testov glukoze v urinu pri bolnikih, ki uporabljajo Glyxambi, pozitivni.

Motenje preiskave z 1,5-anhidroglucitolom (1,5-AG)

Spremljanje urejenosti glikemije s preiskavo 1,5-AG ni priporočljivo, saj pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce SGLT2, z merjenjem vrednosti 1,5-AG ni mogoče zanesljivo oceniti urejenosti glikemije. Pri teh bolnikih se priporoča uporabo drugih metod za spremljanje urejenosti glikemije.

Zvišan hematokrit

Pri zdravljenju z empagliflozinom so opazili zvišanje hematokrita (glejte poglavje 4.8).

Starejši

Pri bolnikih, starih 75 let in več, zdravljenih z empagliflozinom, zlasti pri odmerku 25 mg/dan, so poročali o večjem tveganju za zmanjšanje volumna (glejte poglavje 4.8). Zato je treba pri teh bolnikih posebno pozornost nameniti vnosu tekočin v primeru sočasnega zdravljenja z zdravili, ki lahko povzročijo zmanjšanje volumna (npr. diuretiki, zaviralci ACE). Terapevtske izkušnje z uporabo zdravila Glyxambi pri bolnikih, starih 75 let in več, so omejene. Pri bolnikih, starih 85 let in starejših pa niso na voljo. Uvedba zdravljenja z zdravilom Glyxambi pri tej populaciji ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).

Bulozni pemfigoid

Pri bolnikih, ki so jemali linagliptin, so opazili bulozni pemfigoid. V študiji CARMELINA so o buloznem pemfigoidu poročali pri 0,2 % bolnikov, zdravljenih z linagliptinom, in pri nobenem bolniku, ki je jemal placebo. Če obstaja sum na bulozni pemfigoid, je treba zdravljenje z zdravilom Glyxambi ukiniti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom Glyxambi in drugimi zdravili niso izvedli, vendar pa so jih izvedli s posameznima učinkovinama.

Rezultati farmakokinetičnih študij kažejo, da odmerka zdravila Glyxambi ni priporočeno prilagajati, kadar je uporabljen sočasno s pogosto uporabljenimi zdravili, z izjemo tistih, navedenih spodaj.

Farmakodinamične interakcije

Insulin in sulfonilsečnine

Insulin in sulfonilsečnine lahko povečajo tveganje za hipoglikemijo. Zato bo morda potreben manjši odmerek insulina ali sulfonilsečnin za zmanjšanje tveganja hipoglikemije, če se uporablja v kombinaciji z zdravilom Glyxambi (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

Diuretiki

Empagliflozin lahko okrepi diuretični učinek tiazida in diuretikov Henlejeve zanke in poveča tveganje za dehidracijo in hipotenzijo (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetične interakcije

Učinki drugih zdravil na empagliflozin

Empagliflozin se v glavnem izloča nespremenjen. Manjši del se presnovi prek uridin 5'-difosfoglukuroniltransferaze (UGT), zato ni pričakovati klinično pomembnega učinka zaviralcev UGT na empagliflozin (glejte poglavje 5.2). Učinka indukcije UGT na empagliflozin (npr. indukcija zaradi rifampicina ali fenitoina) niso preučili. Sočasno zdravljenje z znanimi induktorji encimov UGT ni priporočljivo zaradi možnega tveganja za zmanjšano učinkovitost empagliflozina. Če je treba sočasno uporabljati induktorja teh encimov UGT, je treba spremljati urejenost glikemije za oceno ustreznega odziva na zdravilo Glyxambi.

Pri sočasnem dajanju empagliflozina in probenecida, zaviralca encimov UGT in prenašalca OAT3, se je največja koncentracija empagliflozina v plazmi (C_{max}) povečala za 26 %, površina pod krivuljo koncentracije v odvisnosti od časa (AUC, *area under the concentration time curve*) pa za 53 %. Opisane spremembe ne veljajo za klinično pomembne.

Študija medsebojnega delovanja z gemfibrozilom, ki je *in vitro* zaviralec prenašalcev OAT3 in OATP1B1/1B3, je pokazala, da se je po sočasni uporabi C_{max} empagliflozina povečal za 15 %, AUC pa za 59 %. Opisane spremembe ne veljajo za klinično pomembne.

Zaviranje prenašalcev OATP1B1/1B3 zaradi sočasne uporabe rifampicina je povzročilo 75 % povečanje vrednosti C_{max} in 35 % povečanje AUC empagliflozina. Opisane spremembe ne veljajo za klinično pomembne.

Študije medsebojnega delovanja kažejo, da sočasna uporaba metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, varfarina, verapamila, ramiprila, simvastatina, torasemida in hidroklorotiazida ni vplivala na farmakokinetiko empagliflozina.

Učinki empagliflozina na druga zdravila

Študije medsebojnega delovanja pri zdravih prostovoljcih kažejo, da empagliflozin nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, simvastatina, varfarina, ramiprila, digoksina, diuretikov in peroralnih kontraceptivov.

Učinki drugih zdravil na linagliptin

Sočasno dajanje rifampicina je za 40 % zmanjšalo izpostavljenost linagliptinu, kar nakazuje, da se lahko učinkovitost linagliptina v kombinaciji z močnimi induktorji P-glikoproteina (P-gp) ali izocima CYP3A4 citokroma P450 (CYP), zlasti v primeru dolgotrajne uporabe, zmanjša (glejte poglavje 5.2). Sočasno dajanje z drugimi močnimi induktorji P-gp in CYP3A4, na primer s karbamazepinom, fenobarbitalom in fenitoinom, ni raziskano.

Pri sočasnem dajanju enkratnega peroralnega odmerka linagliptina po 5 mg in večkratnih peroralnih odmerkov ritonavirja, močnega zaviralca P-glikoproteina in CYP3A4, po 200 mg, sta se povečali AUC in C_{max} linagliptina, in sicer za približno dvakrat oziroma trikrat. Nevezane koncentracije, ki so običajno pri terapevtskem odmerjanju linagliptina manjše od 1 %, so se po sočasnem dajanju z ritonavirjem povečale za 4 do 5-krat. Simulacije plazemske koncentracije linagliptina v stanju dinamičnega ravnovesja ob prisotnosti ritonavirja in brez njega so pokazale, da povečane izpostavljenosti ne spremlja povečano kopičenje. Opisane spremembe farmakokinetike linagliptina ne veljajo za klinično pomembne. Zato niso verjetne klinično pomembne interakcije z drugimi zaviralci P-glikoproteina/CYP3A4.

Študije medsebojnega delovanja pri zdravih prostovoljcih kažejo, da sočasna uporaba metformina in glibenklamida ni vplivala na farmakokinetiko linagliptina.

Učinki linagliptina na druga zdravila

Linagliptin je šibak kompetitivni zaviralec izocima CYP3A4 ter njegov šibak do zmeren zaviralec na podlagi mehanizma delovanja, drugih izocimov CYP pa ne zavira, niti ni njihov induktor. Linagliptin je substrat za P-glikoprotein in šibko zavira prenos digoksina, ki ga posreduje P-glikoprotein.

Linagliptin ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko metformina, glibenklamida, simvastatina, pioglitazona, varfarina, digoksina, empagliflozina ali peroralnih kontraceptivov, kar je kazalec *in vivo*, da je možnost povzročanja interakcij zdravila s substrati encimov CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp in organskih kationskih prenašalcev (OCT, *organic cationic transporter*) majhna.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Učinki zdravila Glyxambi na nosečnost, dojenje in plodnost niso znani. Učinki, povezani s posameznima učinkovinama, so opisani spodaj.

Nosečnost

Podatkov o uporabi empagliflozina in linagliptina pri nosečnicah ni. Študije na živalih kažejo, da empagliflozin in linagliptin v pozni dobi gestacije prehajata preko posteljice, vendar tako empagliflozin kot linagliptin ne kažeta neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na embrionalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Študije na živalih so pokazale neželene učinke empagliflozina na postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Kot previdnostni ukrep se je med nosečnostjo bolje izogibati uporabi zdravila Glyxambi.

Dojenje

Ni dovolj podatkov o izločanju empagliflozina in linagliptina v materino mleko. Razpoložljivi neklinični podatki pri živalih kažejo na izločanje empagliflozina in linagliptina v mleko. Tveganja za novorojenca/dojenčka ne moremo izključiti. Zdravila Glyxambi se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Z zdravilom Glyxambi ali njegovima posameznima učinkovinama niso izvedli študij o učinku na plodnost pri človeku. Neklinične študije z empagliflozinom in linagliptinom kot samostojnima zdraviloma ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Glyxambi ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba svetovati, naj s preventivnimi ukrepi preprečijo hipoglikemijo med vožnjo in upravljanjem strojev, zlasti pri uporabi zdravila Glyxambi v kombinaciji z drugimi antidiabetiki, za katere je znano, da povzročajo hipoglikemijo (npr. insulinom in/ali njegovimi analogi, sulfonilsečninami).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinek je bil okužba sečil (7,5% pri zdravilu Glyxambi 10 mg empagliflozina/5 mg linagliptina in 8,5% pri zdravilu Glyxambi 25 mg empagliflozina/5 mg linagliptina) (glejte poglavje Opis izbranih neželenih učinkov). Najresnejši neželeni učinki so bili ketoacidoza (< 0,1%), pankreatitis (0,2%), preobčutljivost (0,6%) in hipoglikemija (2,4%) (glejte poglavje 4.4).

Celokupno varnostni profil zdravila Glyxambi ustreza varnostnima profiloma njegovih posameznih učinkovin (empagliflozina in linagliptina). Za zdravilo Glyxambi niso poročali o nobenem dodatnem neželenem učinku.

Neželeni učinki, prikazani v spodnji preglednici (glejte Preglednica 1), so navedeni po organskih sistemih ter temeljijo na varnostnih profilih empagliflozina in linagliptina kot samostojnih zdravil. Informacije o neželenih učinkih, o katerih niso poročali v kliničnih preskušanjih z zdravilom Glyxambi, temeljijo na izkušnjah z empagliflozinom in linagliptinom. Neželeni učinki, označeni z zvezdico (*), so podrobneje opisani v poglavju »Opis izbranih neželenih učinkov« spodaj.

Tabelarični pregled neželenih učinkov

Kategorije pogostnosti so opredeljene kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$) ali neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1 Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	okužbe sečil ^{1,*} (vključno s pielonefritisom in urosepso) ⁴
	pogosti	vaginalna kandidoza, vulvovaginitis, balanitis in druge okužbe spolovil ^{1,*}
	pogosti	nazofaringitis ²
	neznana	nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierova gangrena) [#]
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost ²
	občasni	angioedem ^{3,4} , urtikarija ^{3,4}
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	hipoglikemija (pri uporabi s sulfonilsečnino ali insulinom) [*]
	pogosti	žeja
	redki	diabetična ketoacidoza ^{4,#}
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	kašelj ²
Bolezni prebavil	občasni redki	pankreatitis ² razjede v ustih ³
Bolezni kože in podkožja	pogosti pogosti neznana pogostnost	pruritus ¹ izpuščaj ^{3,4} bulozni pemfigoid ^{2,a}
Žilne bolezni	občasni	zmanjšanje volumna ^{1,*}
Bolezni sečil	pogosti občasni	pogostejše uriniranje ^{1,*} disurija ¹
Preiskave	pogosti pogosti občasni občasni občasni	zvišana raven amilaze ² zvišana raven lipaze ² zvišana raven hematokrita ^{1,5} zvišana raven lipidov v serumu ^{1,6} zvišana raven kreatinina v krvi/zmanjšana hitrost glomerularne filtracije ^{1,*}

¹ izhaja iz izkušenj z empagliflozinom

² izhaja iz izkušenj z linagliptinom

³ izhaja iz izkušenj z linagliptinom v obdobju trženja

⁴ izhaja iz izkušenj z empagliflozinom v obdobju trženja

⁵ Povprečni spremembi od izhodiščne vrednosti pri hematokritu sta bili 3,3 % in 4,2 % za odmerka zdravila Glyxambi 10 mg/5 mg oziroma 25 mg/5 mg, v primerjavi z 0,2 % pri placebo. Pri kliničnem preskušanju z empagliflozinom so se vrednosti hematokrita vrnile proti izhodiščnim vrednostim po obdobju spremljanja 30 dni po prekinitvi zdravljenja.

6. Povprečna odstotna povečanja od izhodiščne vrednosti za zdravilo Glyxambi v odmerkih 10 mg/5 mg oziroma 25 mg/5 mg v primerjavi s placebom so bila: skupni holesterol 3,2 % in 4,6 % v primerjavi z 0,5% pri placebu; HDL-holesterol 8,5 % in 6,2 % v primerjavi z 0,4% pri placebu; LDL-holesterol 5,8 % in 11,0 % v primerjavi s 3,3 % pri placebu; trigliceridi -0,5 % in 3,3 % v primerjavi s 6,4 % pri placebu.
- ^a V študiji CARMELINA (glejte poglavje 5.1) so o buleznem pemfigoidu poročali pri 0,2 % bolnikov, zdravljenih z linagliptinom, in pri nobenem bolniku, zdravljenim s placebom.
- [#] glejte poglavje 4.4
- ^{*} za dodatne informacije glejte spodnje podpoglavje

Opis izbranih neželenih učinkov

Hipoglikemija

V združenih kliničnih preskušanjih z zdravilom Glyxambi je bila pogostnost hipoglikemičnih dogodkov, o katerih so poročali pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in neustrezno urejeno glikemijo ob osnovnem zdravljenju z metforminom, 2,4 %. Pojavnost potrjenih hipoglikemičnih dogodkov je bila nizka (< 1,5 %). Med bolniki, ki so prejeli različne jakosti odmerkov zdravila Glyxambi, in tistimi, ki so bili zdravljeni z empagliflozinom ali linagliptinom, ni bilo opazne razlike.

V aktivno ali s placebom nadzorovanih preskušanjih so pri enem bolniku, ki je prejel zdravilo Glyxambi, potrdili (skladno z opredelitvijo raziskovalca) hud hipoglikemični dogodek (opredeljen kot dogodek, zaradi katerega je potrebno posredovanje) (celokupna pogostnost 0,1 %).

Na podlagi izkušenj z empagliflozinom in linagliptinom se ob sočasnem zdravljenju z insulinom in/ali sulfonilsečnino pričakuje povečano tveganje za hipoglikemijo (glejte poglavje 4.4 in spodnje informacije).

Hipoglikemija pri empagliflozinu

Pogostnost hipoglikemije v zadevnih študijah je bila odvisna od osnovnega zdravljenja in je bila podobna tako za empagliflozin kot placebo, bodisi kot samostojno zdravljenje, kot dodatno zdravljenje ob metforminu ali kot dodatno zdravljenje ob pioglitazonu z metforminom ali brez njega. Večjo pogostnost hipoglikemije so v primerjavi s placebom opazili pri bolnikih, ki so prejeli empagliflozin kot dodatno zdravljenje ob metforminu in sulfonilsečnini (empagliflozin 10 mg: 16,1 %, empagliflozin 25 mg: 11,5 %, placebo: 8,4 %), kot dodatno zdravljenje ob bazalnem insulinu z metforminom ali brez njega in s sulfonilsečnino ali brez nje (empagliflozin 10 mg: 19,5 %, empagliflozin 25 mg: 28,4 %, placebo: 20,6 % v prvih 18 tednih zdravljenja, ko insulina ni bilo mogoče prilagoditi; empagliflozin 10 mg in 25 mg: 36,1 %, placebo 35,3 % v 78-tedenskem preskušanju), in kot dodatno zdravljenje ob insulinu MDI z metforminom ali brez njega (empagliflozin 10 mg: 39,8 %, empagliflozin 25 mg: 41,3 %, placebo: 37,2 % v prvih 18 tednih zdravljenja, ko insulina ni bilo mogoče prilagoditi; empagliflozin 10 mg: 51,1 %, empagliflozin 25 mg: 57,7 %, placebo 58 % v 52-tedenskem preskušanju).

Huda hipoglikemija pri empagliflozinu (dogodki, zaradi katerih je potrebno posredovanje)

Pogostnost bolnikov s hudimi hipoglikemičnimi dogodki je bila nizka (< 1 %) in podobna za empagliflozin in placebo kot samostojno zdravljenje, kot dodatno zdravljenje ob metforminu s sulfonilsečnino ali brez nje in kot dodatno zdravljenje ob pioglitazonu z metforminom ali brez njega.

Pogostnost hudih hipoglikemičnih dogodkov je bila v primerjavi s placebom večja pri bolnikih, ki so prejeli empagliflozin kot dodatno zdravljenje ob bazalnem insulinu z metforminom ali brez njega in s sulfonilsečnino ali brez nje (empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1,3 %, placebo: 0 % v prvih 18 tednih zdravljenja, ko insulina ni bilo mogoče prilagoditi; empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1,3 %, placebo 0 % v 78-tedenskem preskušanju), in kot dodatno zdravljenje ob insulinu MDI z metforminom ali brez njega (empagliflozin 10 mg: 1,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,5 %, placebo: 1,6 % v prvih 18 tednih zdravljenja, ko insulina ni bilo mogoče prilagoditi, ter v 52-tedenskem preskušanju).

Hipoglikemija pri linagliptinu

Najpogostnejši neželeni učinek v kliničnih preskušanjih z linagliptinom je bil hipoglikemija pri jemanju trojne kombinacije, ki je vsebovala linagliptin, metformin in sulfonilsečnino (22,9 % v primerjavi s 14,8 % pri placebo).

Hipoglikemije, o katerih so poročali v s placebom nadzorovanih študijah (10,9 %; N = 471) so bile po intenzivnosti blage (80 %; N = 384), zmerne (16,6 %; N = 78) ali hude (1,9 %; N = 9).

Okužbe sečil

V kliničnih preskušanjih z zdravilom Glyxambi ni bilo opazne razlike v pogostnosti okužb sečil med bolniki, ki so prejeli zdravilo Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 8,5 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 7,5 %), in tistimi, ki so bili zdravljeni z empagliflozinom ali linagliptinom. Pogostnosti so bile primerljive s pogostnostmi, o katerih so poročali iz kliničnih preskušanj z empagliflozinom (glejte tudi poglavje 4.4).

V preskušanjih z empagliflozinom je bila skupna pogostnost okužb sečil podobna pri bolnikih, zdravljenih z empagliflozinom 25 mg in tistih, ki so prejeli placebo (7,0 % in 7,2 %), pri bolnikih, zdravljenih z empagliflozinom 10 mg, pa je bila višja (8,8%). Podobno kot pri placebo so tudi pri empagliflozinu pogosteje poročali o okužbah sečil pri bolnikih s kroničnimi ali ponavljajočimi okužbami sečil v anamnezi. Okužbe sečil so bile po jakosti (blaga, zmerna, huda) podobne kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. O okužbah sečil so pogosteje poročali pri ženskah, zdravljenih z empagliflozinom, v primerjavi s placebom; pri moških bolnikih ni bilo razlike.

Vaginalna kandidoza, vulvovaginitis, balanitis in druge okužbe spolovil

V kliničnih preskušanjih z zdravilom Glyxambi so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Glyxambi pogosteje poročali o okužbah spolovil (Glyxambi 25 mg/5 mg: 3,0 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 2,5 %), kot pri bolnikih, ki so prejeli linagliptin, vendar manj pogosto kot pri bolnikih, ki so prejeli empagliflozin. Skupne pogostnosti za zdravilo Glyxambi so bile primerljive s pogostnostmi, o katerih so poročali iz kliničnih preskušanj z empagliflozinom.

V preskušanjih z empagliflozinom so o vaginalni kandidozi, vulvovaginitisu, balanitisu in drugih okužbah spolovil pogosteje poročali za empagliflozin 10 mg (4,0 %) in empagliflozin 25 mg (3,9 %) kot za placebo (1,0 %). O teh okužbah so v primerjavi s placebom pogosteje poročali pri ženskah, ki so prejemale empagliflozin, razlika v pogostnosti pa je bila manj izrazita pri moških. Okužbe spolovil so bile po jakosti blage do zmerne, nobena pa ni bila huda.

Pogostejše uriniranje

V kliničnih preskušanjih z zdravilom Glyxambi so o pogostejšem uriniranju poročali pogosteje pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 2,6 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 1,4 %), kot pri bolnikih, ki so prejeli linagliptin, s podobno pogostnostjo pa pri bolnikih, ki so prejeli empagliflozin. Skupne pogostnosti za zdravilo Glyxambi so bile primerljive s pogostnostmi, o katerih so poročali iz kliničnih preskušanj z empagliflozinom.

V kliničnih preskušanjih z empagliflozinom so pogostejše uriniranje (vključno s predhodno opredeljenimi pojmi polakisurija, poliurija in nokturija) z večjo pogostnostjo opazili pri bolnikih, zdravljenih z empagliflozinom (empagliflozin 10 mg: 3,5 %, empagliflozin 25 mg: 3,3 %) v primerjavi s placebom (1,4 %). Pogostejše uriniranje je bilo večinoma blago ali zmerno. Pogostnost, s katero so poročali o nokturiji, je bila primerljiva za placebo in za empagliflozin (< 1 %).

Zmanjšanje volumna

V kliničnih preskušanjih z zdravilom Glyxambi ni bilo opazne razlike v pogostnosti zmanjšanja volumna med bolniki, ki so prejeli zdravilo Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,8 %), in tistimi, ki so bili zdravljeni z empagliflozinom ali linagliptinom. Pogostnosti so bile primerljive s pogostnostmi, o katerih so poročali o kliničnih preskušanjih z empagliflozinom.

V kliničnih preskušanjih z empagliflozinom je bila skupna pogostnost zmanjšanja volumna (vključno s predhodno opredeljenimi pojmi znižanje krvnega tlaka (ambulantno), znižanje sistoličnega krvnega tlaka, dehidracija, hipotenzija, hipovolemija, ortostatska hipotenzija in sinkopa) podobna pri bolnikih, zdravljenih z empagliflozinom (empagliflozin 10 mg: 0,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,4 %) in placebom (0,3 %). Pogostnost dogodkov zmanjšanja volumna je bila povečana pri bolnikih, starih 75 let ali več, zdravljenih z empagliflozinom 10 mg (2,3 %) ali empagliflozinom 25 mg (4,3 %) v primerjavi s placebom (2,1 %).

Zvišana raven kreatinina v krvi/zmanjšana hitrost glomerulne filtracije

V kliničnih preizkušanjih z zdravilom Glyxambi je bila pogostnost bolnikov z zvišano ravno kreatinina v krvi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0 %) in zmanjšano hitrost glomerulne filtracije (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,6 %) primerljiva s tisto, o kateri so poročali v kliničnih preskušanjih z empagliflozinom.

V kliničnih preskušanjih z empagliflozinom je bila skupna pogostnost bolnikov z zvišano ravno kreatinina v krvi in zmanjšano hitrostjo glomerulne filtracije podobna z empagliflozinom in placebom (zvišana raven kreatinina v krvi: empagliflozin 10 mg 0,6 %, empagliflozin 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %; zmanjšana hitrost glomerulne filtracije: empagliflozin 10 mg 0,1 %, empagliflozin 25 mg 0 %, placebo 0,3 %).

Starejši

V kliničnih preizkušanjih je bilo z zdravilom Glyxambi zdravljenih 19 bolnikov, starih 75 let ali starejših. Nobeden od bolnikov ni bil starejši od 85 let. Varnostni profil zdravila Glyxambi se pri starejših bolnikih ni razlikoval. Na podlagi izkušenj z empagliflozinom lahko pri starejših bolnikih obstaja povečano tveganje za zmanjšanje volumna (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

V nadzorovanih kliničnih študijah enkratni odmerki do 800 mg empagliflozina (kar ustreza 32-kratnemu največjemu priporočenemu dnevni odmerku) pri zdravih prostovoljcih in večkratni dnevni odmerki do 100 mg empagliflozina (kar ustreza 4-kratnemu največjemu priporočenemu dnevni odmerku) pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 niso pokazali toksičnosti. Empagliflozin je povečal izločanje glukoze v urinu, kar je povzročilo povečanje volumna urina. Povečanje volumna urina, ki so ga opazili, ni bilo odvisno od odmerka. Pri ljudeh ni izkušenj z odmerki nad 800 mg.

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih so zdravi preizkušanci na splošno dobro prenašali enkratne odmerke do 600 mg linagliptina (kar ustreza 120-kratnemu priporočenemu odmerku). Z odmerki nad 600 mg pri ljudeh ni izkušenj.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja so smiselni običajni podporni ukrepi, npr. odstranitev neabsorbiranega zdravila iz prebavil, klinično spremljanje in po potrebi podporno zdravljenje.

Odstranitve empagliflozina s hemodializo niso preučili. Linagliptin se med hemodializo ali peritonealno dializo predvidoma ne odstrani v terapevtsko pomembnem obsegu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, kombinacije zdravil za zniževanje glukoze v krvi, oznaka ATC: A10BD19

Mehanizem delovanja

Zdravilo Glyxambi združuje dve antihiperглиkemični zdravili z dopolnjujočima se mehanizmoma delovanja za izboljšanje urejenosti glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2: empagliflozin, zaviralec natrijevega glukoznega koprenašalca 2 (SGLT2) in linagliptin, zaviralec DPP-4.

Empagliflozin

Empagliflozin je reverzibilen, izjemno močan (IC_{50} 1,3 nmol) in selektiven kompetitiven zaviralec SGLT2. Empagliflozin ne zavira drugih prenašalcev glukoze, pomembnih za prenašanje glukoze v periferna tkiva, in je 5000-krat bolj selektiven za SGLT2 v primerjavi s SGLT1, glavnim prenašalcem, odgovornim za absorpcijo glukoze v črevesju.

SGLT2 je v ledvicah močno izražen, medtem ko je izraženost v drugih tkivih odsotna ali zelo majhna. Kot prevladujoči prenašalec je odgovoren za reabsorpcijo glukoze iz glomerulnega filtrata nazaj v obtok. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in hiperglikemijo se filtrira in ponovno absorbira večja količina glukoze.

Empagliflozin izboljša urejenost glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z zmanjšanjem reabsorpcije glukoze v ledvicah. Količina glukoze, ki jo ledvice izločijo s pomočjo tega glukuretičnega mehanizma, je odvisna od koncentracije glukoze v krvi in hitrosti glomerulne filtracije (GFR). Zaviranje SGLT2 pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in hiperglikemijo povzroči izločanje presežne glukoze z urinom. Dodatno pa zdravljenje z empagliflozinom poveča izločanje natrija, kar povzroči osmotsko diurezo in zmanjšanje intravaskularnega volumna.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 se je izločanje glukoze z urinom povečalo takoj po prvem odmerku empagliflozina in je ostalo v 24-urnem intervalu odmerjanja stalno. Večje izločanje glukoze z urinom se je ohranilo do konca 4-tedenskega obdobja zdravljenja in je bilo povprečno 78 g/dan. Večje izločanje glukoze z urinom je pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 povzročilo takojšnje zmanjšanje ravni glukoze v plazmi.

Empagliflozin izboljša raven glukoze v plazmi na tešče in po jedi. Mehanizem delovanja empagliflozina je neodvisen od delovanja beta celic in poti insulina, kar prispeva k nižjemu tveganju za hipoglikemijo. Opazili so izboljšanje surogatnih markerjev delovanja beta-celic, vključno z oceno modela homeostaze delovanja β -celic (HOMA- β , Homeostasis Model Assessment- β). Izločanje glukoze v urinu povzroči tudi izgubo kalorij, ki je povezana z izgubo telesne maščobe in zmanjšanjem telesne mase. Glukozurijo, ki so jo opazili pri empagliflozinu, spremlja diureza, ki lahko prispeva k trajnemu in zmernemu znižanju krvnega tlaka. Glukozurija, natriureza in osmotska diureza, ki jih opazamo pri empagliflozinu, lahko prispevajo k izboljšanju srčno-žilnih izidov.

Linagliptin

Linagliptin je zaviralec DPP-4, encima, ki sodeluje pri inaktivaciji dveh inkretinskih hormonov GLP-1 in GIP (glukagonu podoben peptid 1, od glukoze odvisni insulinotropni polipeptid). Encim DPP-4 oba hormona hitro razgradi. Navedena inkretinska hormona sodelujeta pri fiziološkem uravnavanju homeostaze glukoze. Inkretini se v majhni količini izločajo ves dan, tik po jedi pa se njihova raven zviša. GLP-1 in GIP povečata biosintezo in izločanje insulina iz celic beta trebušne slinavke, in sicer pri normalni in zvišani ravni glukoze v krvi. GLP-1 poleg tega zmanjša izločanje glukagona iz celic alfa trebušne slinavke, kar zmanjša nastajanje glukoze v jetrih. Linagliptin se zelo učinkovito reverzibilno veže na DPP-4, česar posledica je enakomerno zvišanje ravni aktivnih inkretinov in podaljšanje njenega trajanja. Linagliptin odvisno od ravni glukoze poveča izločanje insulina in zmanjša izločanje glukagona ter tako izboljša skupno homeostazo glukoze. Linagliptin se selektivno veže na DPP-4. Njegova selektivnost za DPP-4 je *in vitro* več kot 10.000-krat večja kot za DPP-8 ali DPP-9.

Klinična učinkovitost in varnost

V kliničnih študijah za ocenitev varnosti in učinkovitosti zdravila Glyxambi je bilo zdravljenih skupaj 2.173 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in neustrezno urejenostjo glikemije; 1005 bolnikov je bilo zdravljenih z zdravilom Glyxambi 10 mg empagliflozina/5 mg linagliptina ali 25 mg empagliflozina/5 mg linagliptina. V kliničnih preskušanjih so bolniki prejeli zdravljenje največ 24 ali 52 tednov.

Zdravilo Glyxambi kot dodatek k metforminu

V študiji na osnovi dejavnikov so bolniki, pri katerih z metforminom ni bilo mogoče doseči ustrezne urejenosti bolezni, 24 tednov prejeli Glyxambi 10 mg/5 mg, Glyxambi 25 mg/5 mg, empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg ali linagliptin 5 mg. V primerjavi z linagliptinom 5 mg in tudi empagliflozinom 10 mg ali 25 mg je zdravljenje z zdravilom Glyxambi pokazalo statistično pomembno izboljšanje vrednosti HbA_{1c} in ravni glukoze v plazmi na tešče (FPG, *fasting plasma glucose*). V primerjavi z linagliptinom 5 mg je zdravilo Glyxambi pokazalo tudi statistično pomembno izboljšanje v telesni masi.

Preglednica 2 Parametri učinkovitosti v klinični študiji primerjave zdravila Glyxambi in posameznih učinkovin kot dodatnega zdravljenja pri bolnikih, pri katerih z metforminom ni bilo mogoče doseči ustrezne urejenosti bolezni

	Glyxambi 25 mg / 5 mg	Glyxambi 10 mg / 5 mg	empagliflozin 25 mg	empagliflozin 10 mg	Linagliptin 5 mg
Primarni opazovani dogodek: Vrednost HbA_{1c} (%) – 24 tednov					
Število analiziranih bolnikov	134	135	140	137	128
Izhodišče -povprečna vrednost (SE)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Sprememba glede na izhodišče v 24. tednu ¹ :					
- prilagojeno povprečje ² (SE)	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Primerjava z empagliflozinom ¹ :	v primerjavi 25 mg	v primerjavi 10 mg	--	--	--
- prilagojeno povprečje ² (SE)	-0,58 (0,09)	-0,42 (0,09)			
- 95,0-odstotni IZ	-0,75, -0,41	-0,59, -0,25			
- vrednost p	< 0,0001	< 0,0001			
Primerjava z linagliptinom 5 mg ¹ :			--	--	--
- prilagojeno povprečje ² (SE)	-0,50 (0,09) -0,67, -0,32	-0,39 (0,09) -0,56, -0,21			
- 95,0-odstotni IZ	< 0,0001	< 0,0001			
- vrednost p					

¹ Zadnje opazovanje, preneseno naprej (LOCF, last observation carried forward) (pred uporabo reševalnega zdravljenja za ureditev glikemije)

² Povprečje, prilagojeno za izhodiščno vrednost in stratifikacijo

V vnaprej specificirani podskupini bolnikov, pri katerih je bila izhodiščna vrednost HbA_{1c} večja ali enaka 8,5 %, se je vrednost HbA_{1c} v 24 tednih glede na izhodišče z zdravilom Glyxambi 25 mg/5 mg zmanjšala za -1,8 % (p < 0,0001 v primerjavi z linagliptinom 5 mg, p < 0,001 v primerjavi z empagliflozinom 25 mg) in z zdravilom Glyxambi 10 mg/5 mg za -1,6 % (p < 0,01 v primerjavi z linagliptinom 5 mg, »ni statistično značilno« v primerjavi z empagliflozinom 10 mg).

Skupni učinek na zmanjšanje vrednosti HbA_{1c}, ki so ga opazili v 24 tednih, se je ohranil tudi v 52 tednu.

Zdravljenje z empagliflozinom pri bolnikih, pri katerih z metforminom in linagliptinom ni bilo mogoče doseči ustrezne urejenosti bolezni

Bolniki, pri katerih z največjim odmerkom metformina, ki ga še prenašajo, ni bilo mogoče doseči ustrezne urejenosti bolezni, so 16 tednov dodatno prejeli odprto zdravljenje z linagliptinom 5 mg. Bolniki, pri katerih v tem 16-tedenskem obdobju ni bilo mogoče doseči ustrezne urejenosti bolezni, so 24 tednov prejeli dvojno slepo zdravljenje z empagliflozinom 10 mg, empagliflozinom 25 mg ali placebo. Po tem dvojno slepem obdobju je zdravljenje, tako z empagliflozinom 10 mg kot z empagliflozinom 25 mg, v primerjavi s placebo pokazalo statistično pomembne izboljšave v vrednosti HbA_{1c}, ravni FPG in telesni masi; vsi bolniki so ves čas študije še naprej prejeli zdravljenje z metforminom in linagliptinom 5 mg. V primerjavi s placebo je statistično pomembno število bolnikov z izhodiščno vrednostjo HbA_{1c} ≥ 7,0 %, ki so prejeli oba odmerka empagliflozina, doseglo ciljno vrednost HbA_{1c} < 7 % (glejte Preglednico 3). Po 24-tedenskem zdravljenju z empagliflozinom sta se zmanjšala tako sistolični (SPB) kot diastolični krvni tlak (DBP), in sicer za -2,6/-1,1 mmHg (»ni statistično značilno« v primerjavi s placebo za SBP in DBP) pri empagliflozinu 25 mg in za -1,3/-0,1 mmHg (»ni statistično značilno« v primerjavi s placebo za SBP in DBP) pri empagliflozinu 10 mg.

Po 24 tednih je bilo reševalno zdravljenje uporabljeno pri 4 bolnikih (3,6 %), zdravljenih z empagliflozinom 25 mg, in 2 bolnikih (1,8 %), zdravljenih z empagliflozinom 10 mg, v primerjavi s 13 bolniki (12,0 %), ki so prejeli placebo (vsi bolniki so prejeli osnovno zdravljenje z metforminom in linagliptinom 5 mg).

Preglednica 3 Parametri učinkovitosti v klinični študiji primerjave empagliflozina in placeba kot dodatnega zdravljenja pri bolnikih, pri katerih z metforminom in linagliptinom 5 mg ni bilo mogoče doseči ustrezne urejenosti bolezni

	Metformin + linagliptin 5 mg		
	Empagliflozin 10 mg ¹	Empagliflozin 25 mg ¹	Placebo ²
Vrednost HbA_{1c} (%) – 24 tednov³			
N	109	110	106
Izhodišče (povprečje)	7,97	7,97	7,96
Sprememba od izhodišča (prilagojeno povprečje)	-0,65	-0,56	0,14
Primerjava s placebom (prilagojeno povprečje) (95-odstotni IZ) ²	-0,79 (-1,02, -0,55) p < 0,0001	-0,70 (-0,93, -0,46) p < 0,0001	
Telesna masa – 24 tednov³			
N	109	110	106
Izhodišče (povprečje) v kg	88,4	84,4	82,3
Sprememba od izhodišča (prilagojeno povprečje)	-3,1	-2,5	-0,3
Primerjava s placebom (prilagojeno povprečje) (95-odstotni IZ) ¹	-2,8 (-3,5, -2,1) p < 0,0001	-2,2 (-2,9, -1,5) p < 0,0001	
Bolniki (%), ki so dosegli vrednost HbA_{1c} < 7% z izhodiščno vrednostjo HbA_{1c} ≥ 7% – 24 tednov⁴			
N	100	107	100
Bolniki (%), ki so dosegli HbA _{1c} < 7%	37,0	32,7	17,0
Primerjava s placebom (razmerje obetov) (95-odstotni IZ) ⁵	4,0 (1,9, 8,7)	2,9 (1,4, 6,1)	

¹ Bolniki, ki so bili randomizirani v skupino z empagliflozinom 10 mg ali 25 mg, so prejeli zdravilo Glyxambi 10 mg/5 mg ali 25 mg/5 mg skupaj z osnovnim zdravljenjem z metforminom.

² Bolniki, ki so bili randomizirani v skupino s placebom so prejeli placebo in linagliptin 5 mg skupaj z osnovnim zdravljenjem z metforminom.

³ Modeli mešanih učinkov za ponovljive meritve (MMRM, Mixed-effects models for repeated measurements) v analizi FAS (OC) vključuje izhodiščno vrednost HbA_{1c}, izhodiščno vrednost eGFR (MDRD), geografsko regijo, obisk, zdravljenje in zdravljenje z obiskom. Raven FPG vključuje tudi izhodiščno raven FPG. Telesna masa vključuje tudi izhodiščno maso.

⁴ Statistična značilnost ni bila ocenjena; ni del zaporednega postopka testiranja za sekundarne opazovane dogodke.

⁵ Logistična regresija v analizi FAS (NCF) vključuje izhodiščno vrednost HbA_{1c}, izhodiščno vrednost eGFR (MDRD), geografsko regijo in zdravljenje; na podlagi bolnikov z izhodiščno vrednostjo HbA_{1c} 7 % ali več.

V vnaprej specificirani podskupini bolnikov, pri katerih je bila izhodiščna vrednost HbA_{1c} večja ali enaka 8,5 %, se je vrednost HbA_{1c} glede na izhodišče z empagliflozinom 25 mg/linagliptinom 5 mg zmanjšala za -1,3 % v 24 tednih (p < 0,0001 v primerjavi s placebom in linagliptinom 5 mg) in z empagliflozinom 10 mg/linagliptinom 5 mg za -1,3 % v 24 tednih (p < 0,0001 v primerjavi s placebom in linagliptinom 5 mg).

Zdravljenje z linagliptinom 5 mg pri bolnikih, pri katerih z metforminom in empagliflozinom 10 mg ali empagliflozinom 25 mg ni bilo mogoče doseči ustrezne urejenosti bolezni

Bolnikom, pri katerih z največjim dovoljenim odmerkom metformina, ki ga še prenašajo, ni bilo mogoče doseči ustrezne urejenosti glikemije, so 16 tednov dodatno dajali empagliflozin 10 mg ali empagliflozin 25 mg kot odprto zdravljenje. Bolniki, pri katerih v tem 16-tedenskem obdobju ni bilo mogoče doseči ustrezne urejenosti bolezni, so 24 tednov prejeli dvojno slepo zdravljenje z linagliptinom 5 mg ali placebom. Po tem dvojno slepem obdobju je zdravljenje z linagliptinom 5 mg pri obeh populacijah (metformin in empagliflozin 10 mg ter metformin in empagliflozin 25 mg) v primerjavi s placebom pokazalo statistično značilne izboljšave v vrednosti HbA_{1c}; vsi bolniki so ves čas študije še naprej prejeli zdravljenje z metforminom in empagliflozinom. V primerjavi s placebom je statistično značilno število bolnikov z izhodiščno vrednostjo HbA_{1c} ≥ 7,0 %, ki so prejeli linagliptin, doseglo ciljno vrednost HbA_{1c} < 7 % (glejte Preglednico 4).

Preglednica 4 Parametri učinkovitosti v klinični študiji primerjave zdravila Glyxambi 10 mg/5 mg in empagliflozina 10 mg ter zdravila Glyxambi 25 mg/5 mg in empagliflozina 25 mg kot dodatnega zdravljenja pri bolnikih, pri katerih z empagliflozinom 10 mg/25 mg in metforminom ni bilo mogoče doseči ustrezne urejenosti bolezni

	Metformin + empagliflozin 10 mg		Metformin + empagliflozin 25 mg	
	Linagliptin 5 mg	placebo	Linagliptin 5 mg	placebo
Vrednost HbA_{1c} (%) – 24 tednov¹				
N	122	125	109	108
Izhodišče (povprečje)	8,04	8,03	7,82	7,88
Sprememba od izhodišča (prilagojeno povprečje)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,10
Primerjava s placebom (prilagojeno povprečje) (95-odstotni IZ)	-0,32 (-0,52, -0,13) p = 0,0013		-0,47 (-0,66, -0,28) p < 0,0001	
Bolniki (%), ki so dosegli vrednost HbA_{1c} < 7% z izhodiščno vrednostjo HbA_{1c} ≥ 7% – 24 tednov²				
N	116	119	100	107
Bolniki (%), ki so dosegli HbA _{1c} < 7%	25,9	10,9	36,0	15,0
Primerjava s placebom (razmerje obetov) (95-odstotni IZ) ³	3,965 (1,771, 8,876) p = 0,0008		4,429 (2,097, 9,353) p < 0,0001	

Bolniki, ki so bili randomizirani v skupino z linagliptinom 5 mg, so prejeli tablete Glyxambi s fiksno kombinacijo 10 mg/5 mg in metformin ali tablete Glyxambi s fiksno kombinacijo 25 mg/5 mg in metformin. Bolniki, ki so bili randomizirani v skupino s placebom, so prejeli placebo, empagliflozin 10 mg in metformin ali placebo, empagliflozin 25 mg in metformin.

¹ Model MMRM v analizi FAS (OC, vključuje izhodiščno vrednost HbA_{1c}, izhodiščno vrednost eGFR (MDRD), geografsko regijo, obisk, zdravljenje in zdravljenje z obiskom. Raven FPG vključuje tudi izhodiščno raven FPG.

² Statistična značilnost ni bila ocenjena; ni del zaporednega postopka testiranja za sekundarne opazovane dogodke.

³ Logistična regresija v analizi FAS (NCF) vključuje izhodiščno vrednost HbA_{1c}, izhodiščno vrednost eGFR (MDRD), geografsko regijo in zdravljenje; na podlagi bolnikov z izhodiščno vrednostjo HbA_{1c} 7% ali več.

Srčno-žilna varnost

Študija srčno-žilnih izidov pri uporabi empaglifozina (EMPA-REG OUTCOME)

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji EMPA-REG OUTCOME so primerjali združene odmerke empagliflozina 10 mg in 25 mg, kot dodatek k standardnemu zdravljenju pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in znano boleznijo srca in ožilja, s placebom. Skupno so zdravili in spremljali 7020 bolnikov (empagliflozin 10 mg: 2345, empagliflozin 25 mg: 2342, placebo: 2333) za mediano 3,1 leta. Povprečna starost bolnikov je bila 63 let, povprečna vrednost HbA_{1c} 8,1 %, 71,5 % bolnikov je bilo moških. Ob izhodišču je bilo 74 % bolnikov zdravljenih z metforminom, 48 % z insulinom in 43 % s sulfonilsečnino. Približno polovica bolnikov (52,2 %) je imelo vrednost eGFR 60–90 ml/min/1,73 m², 17,8 % 45–60 ml/min/1,73 m² in 7,7 % jih je imelo vrednost eGFR 30–45 ml/min/1,73 m².

V 12. tednu so opazili prilagojeno povprečje (SE – standardna napaka) izboljšanja vrednosti HbA_{1c} glede na izhodiščno vrednost 0,11 % (0,02) v skupini s placebom ter 0,65 % (0,02) ali 0,71 % (0,02) v skupinah z empagliflozinom 10 mg oziroma 25 mg. Po prvih 12 tednih se je urejenost glikemije optimizirala neodvisno od preiskovanega zdravljenja. Zato je učinek oslabil v 94. tednu s prilagojenim povprečjem (SE – standardna napaka) izboljšanja vrednosti HbA_{1c} 0,08 % (0,02) v skupini s placebom ter 0,50 % (0,02) ali 0,55 % (0,02) v skupinah z empagliflozinom 10 mg oziroma 25 mg.

V primerjavi s placebom je bil empagliflozin boljši pri preprečevanju primarnega opazovanega dogodka kombinacije srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta brez smrtnega izida ali možganske kapi brez smrtnega izida. Vodilo učinkov zdravljenja je bilo statistično pomembno zmanjšanje srčno-žilne smrti, pri čemer pri miokardnem infarktu brez smrtnega izida in možganski kapi brez smrtnega izida ni prišlo do statistično pomembnih sprememb. Znižanje srčno-žilne smrtnosti je bilo primerljivo za empagliflozin 10 mg in 25 mg in dokazano z izboljšanjem celokupnega preživetja (glejte preglednico 5).

Preglednica 5 Učinek zdravljenja na primarni sestavljeni opazovani dogodek, njegovi sestavni deli in umrljivost^a

	placebo	empagliflozin^b
N	2333	4687
Čas do prve srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta brez smrtnega izida ali kapi brez smrtnega izida N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
razmerje tveganja v primerjavi s placebom (95,02 % IZ) [*]		0,86 (0,74; 0,99)
vrednost p za superiornost		0,0382
srčno-žilna smrt N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
razmerje tveganja v primerjavi s placebom (95 % IZ)		0,62 (0,49; 0,77)
vrednost p		< 0,0001
miokardni infarkt brez smrtnega izida N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
razmerje tveganja v primerjavi s placebom (95 % IZ)		0,87 (0,70; 1,09)
vrednost p		0,2189
kap brez smrtnega izida N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
razmerje tveganja v primerjavi s placebom (95 % IZ)		1,24 (0,92; 1,67)
vrednost p		0,1638
smrtnost zaradi vseh razlogov N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
razmerje tveganja v primerjavi s placebom (95 % IZ)		0,68 (0,57; 0,82)
vrednost p		< 0,0001
umrljivost, ki ni srčno-žilnega izvora N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
razmerje tveganja v primerjavi s placebom (95 % IZ)		0,84 (0,60; 1,16)

^a skupina zdravljenih, tj. bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek testnega zdravila

^b združeni odmerki empagliflozina 10 mg in 25 mg

* ker so podatke iz študije vključili v vmesno analizo, so uporabili dvostranski 95,02 % interval zaupanja, kar ustreza vrednosti p s stopnjo značilnosti manj kot 0,0498.

Učinkovitost pri preprečevanju srčno-žilne umrljivosti niso neizpodbitno dokazali pri bolnikih, ki so sočasno prejeli empagliflozin in zaviralce DPP-4, ali pri temnopoltih bolnikih, ker je bila zastopanost teh skupin v študiji EMPA-REG OUTCOME omejena.

Srčno popuščanje, ki zahteva hospitalizacijo

V študiji EMPA-REG-OUTCOME je empagliflozin v primerjavi s placebom zmanjšal tveganje za srčno popuščanje, zaradi katerega bi bolnik moral biti hospitaliziran (empagliflozin 2,7%; placebo 4,1%) (RO 0,65; 95-% IZ 0,50; 0,85).

Nevropatija

V študiji EMPA-REG-OUTCOME je bilo v obdobju do prvega pojava nevropatije razmerje ogroženosti 0,61 (95-% IZ 0,53; 0,70) za empagliflozin (12,7 %) v primerjavi s placebom (18,8 %).

Poleg tega je empagliflozin pokazal večjo (RO 1,82; 95-% IZ 1,40; 2,37) pojavnost ohranjene normo- in mikroalbuminurije (49,7 %) pri bolnikih z izhodiščno makroalbuminurijo v primerjavi s placebom (28,8 %).

Študija o srčno-žilni in ledvični varnosti linagliptina (CARMELINA)

Dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija CARMELINA je ocenjevala srčno-žilno in ledvično varnost linagliptina v primerjavi s placebom kot dodatka k standardni terapiji bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in povečanim srčno-žilnim tveganjem, glede na anamnezo ugotovljenih makrovaskularnih ali ledvičnih bolezni. Zdravljenih je bilo skupno 6979 bolnikov (linagliptin 5 mg: 3494, placebo: 3485), mediana obdobja njihovega spremljanja pa je bila 2,2 leti. Študijska populacija je vključevala 1211 (17,4 %) bolnikov, starih ≥ 75 let, povprečna vrednost HbA_{1c} je znašala 8,0 %, 63 % je bilo moških. Približno 19 % populacije je imelo oGFR 45-60 ml/min/1,73 m², 28 % populacije je imelo oGFR 30-45 ml/min/1,73 m², oGFR pri 15 % populacije pa je znašal < 30 ml/min/1,73 m².

Linagliptin ni povečal tveganja za opazovani dogodek, sestavljen iz srčno-žilne smrti, neusodnega miokardnega infarkta in neusodne možganske kapi (MACE-3) [HR = 1,02; 95-% IZ 0,89; 1,17]; $p = 0,0002$ za inferiornost], ali tveganje za opazovani dogodek, sestavljen iz ledvične smrti, končne ledvične odpovedi, 40 % ali več trajnega zniževanja oGFR [HR = 1,04; (95-% IZ 0,89; 1,22)]. Pri analizah napredovanja albuminurije (sprememba z normoalbuminurije v mikro- ali makroalbuminurijo ali z mikroalbuminurije v makroalbuminurijo) je bilo ocenjeno razmerje tveganja 0,86 (95-% IZ 0,78; 0,95) za linagliptin v primerjavi s placebom. Poleg tega linagliptin ni povečal tveganja za hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja [HR = 0,90; (95-% IZ 0,74; 1,08)]. Niso opazili povečanega tveganja za srčno-žilno smrt ali umrljivost zaradi vseh vzrokov.

Podatki o varnosti iz te študije so bili skladni s prej znanim varnostnim profilom linagliptina.

Študija o srčno-žilni varnosti linagliptina (CAROLINA)

Dvojno slepa študija CAROLINA s paralelno skupino je ocenjevala srčno-žilno varnost linagliptina v primerjavi z glimepiridinom kot dodatka k standardni terapiji bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in povečanim srčno-žilnim tveganjem. Zdravljenih je bilo skupno 6033 bolnikov (linagliptin 5 mg: 3023, glimepiridin 1 mg do 4 mg: 3010), mediana obdobja njihovega spremljanja pa je bila 6,25 let. Povprečna starost je bila 64 let, povprečna vrednost HbA_{1c} je bila 7,15 %, od tega je bilo 60 % moških. Približno 19 % populacije je imelo eGFR < 60 ml/min/1,73 m².

Namen študije je bil pokazati neinferiornost primarnega srčno-žilnega izida, sestavljenega iz prvega pojava srčno-žilne smrti ali neusodnega miokardnega infarkta (MI) ali neusodne možganske kapi (3P-MACE). Linagliptin ni povečal tveganja za opazovani dogodek, sestavljen iz srčno-žilne smrti, neusodnega miokardnega infarkta in neusodne možganske kapi (MACE-3) [razmerje tveganja (HR) = 0,98; (95-% IZ 0,84; 1,14); $p < 0,0001$ za neinferiornost], kadar je bil dodan standardni terapiji pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in s povečanim srčno-žilnim tveganjem v primerjavi z glimepiridinom (glejte preglednico 6).

Preglednica 6 Pomembni neželeni srčno-žilni dogodki (MACE) in umrljivost po skupinah zdravljenja v študiji CAROLINA

	linagliptin 5 mg		glimepiridin (1-4 mg)		razmerje tveganja (95-% IZ)
	število preiskovancev (%)	stopnja pojavnosti na 1000 BL*	število preiskovancev (%)	stopnja pojavnosti na 1000 BL*	
število bolnikov	3023		3010		
primarni sestavljeni srčno-žilni izid (srčno-žilna smrt, neusodni MI, neusodna	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**

možganska kap)					
umrljivost zaradi vseh vzrokov	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
srčno-žilna smrt	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* BL = bolnik-let

** preskus neinferiornosti, ki pokaže, da je zgornja meja 95-% IZ za razmerje tveganja nižja od 1,3

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Glyxambi za vse podskupine pediatrične populacije s sladkorno boleznijo tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Hitrost in obseg absorpcije empagliflozina in linagliptina v zdravilu Glyxambi ustrezata biološki uporabnosti empagliflozina in linagliptina, danima kot ločeni tableti. Farmakokinetika empagliflozina in linagliptina kot samostojnih zdravil je bila obsežno opredeljena pri zdravih preizkušancih in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Farmakokinetika je bila pri zdravih preizkušancih in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 v glavnem podobna.

Učinek hrane je pri zdravilu Glyxambi podoben kot pri posameznih učinkovinah. Zdravilo Glyxambi se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Empagliflozin

Absorpcija

Po peroralnem jemanju se je empagliflozin hitro absorbiral in dosegel največjo koncentracijo v plazmi z mediano T_{max} 1,5 ure po odmerku. Koncentracije v plazmi so se nato zmanjševale na bifazni način s hitro fazo razporeditve in relativno počasno končno fazo. V stanju dinamičnega ravnovesja sta bili plazemski vrednosti površine pod krivuljo koncentracija-čas (AUC) 1.870 nmol.h in vrednost C_{max} 259 nmol/l za empagliflozin 10 mg ter AUC 4740 nmol.h in vrednost C_{max} 687 nmol/l za empagliflozin 25 mg, pri uporabi empagliflozina enkrat na dan. Sistemska izpostavljenost empagliflozinu se je večala sorazmerno z odmerkom. Farmakokinetični parametri po enkratnem odmerku empagliflozina in v stanju dinamičnega ravnovesja so bili podobni, kar kaže na linearno farmakokinetiko glede na čas.

Uporaba empagliflozina 25 mg po zaužitju visokokaloričnega obroka z visoko vsebnostjo maščob je povzročila nekoliko nižjo izpostavljenost; vrednost AUC se je zmanjšala za približno 16 %, vrednost C_{max} pa za približno 37 % v primerjavi s stanjem na tešče. Opazovani učinek hrane na farmakokinetiko empagliflozina ni bil klinično pomemben, zato se empagliflozin lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bil navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja ocenjen na 73,8 l. Po peroralnem zaužitju raztopine [14 C]-empagliflozina je bila pri zdravih prostovoljcih porazdelitev v eritrocite približno 37 %, vezava na beljakovine v plazmi pa 86 %.

Biotransformacija

V plazmi pri človeku niso našli nobenih glavnih presnovkov empagliflozina. Prevladujoči presnovki so bili trije konjugati glukuronida (2-, 3- in 6-O-glukuronid). Sistemska izpostavljenost vsakemu od presnovkov je bila manjša kot 10 % skupne izpostavljenosti zdravilu. Študije *in vitro* so pokazale, da je glavna presnovna pot empagliflozina pri človeku glukuronidacija z uridin 5'-difosfo-glukuronoziltransferazami UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 in UGT1A9.

Izločanje

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bil navidezni končni razpolovni čas empagliflozina ocenjen na 12,4 ure, navidezni peroralni očistek pa je bil 10,6 l/uro. Za peroralni očistek je bila variabilnost empagliflozina med posamezniki 39,1 %, rezidualna variabilnost pa 35,8 %. Koncentracije v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja so bile pri odmerjanju enkrat na dan dosežene s petim odmerkom. Skladno z razpolovnim časom so v stanju dinamičnega ravnovesja opazili do 22% kopičenje glede na vrednost AUC v plazmi.

Po peroralnem zaužitju raztopine [¹⁴C]-empagliflozina se je pri zdravih prostovoljcih približno 96 % radioaktivnosti, povezane z zdravilom, izločilo z blatom (41 %) ali urinom (54 %). Večina radioaktivnosti v blatu, povezane z zdravilom, je bila nespremenjena izhodna učinkovina in približno polovica radioaktivnosti v urinu, povezane z zdravilom, je bila nespremenjena izhodna učinkovina.

Linagliptin

Absorpcija

Po peroralnem dajanju odmerka po 5 mg se je linagliptin pri zdravih prostovoljcih ali bolnikih hitro absorbiral in dosegel največjo plazemsko koncentracijo (mediano T_{max}) 1,5 ure po odmerku.

Pri dajanju po 5 mg linagliptina enkrat na dan je plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena do tretjega odmerka. AUC linagliptina v plazmi se je v stanju dinamičnega ravnovesja po 5-mg odmerkih povečala za 33 % v primerjavi z njeno vrednostjo po prvem odmerku. Koeficienti variacije AUC linagliptina med preizkušanci in pri posameznem preizkušancu so bili majhni (12,6 % oziroma 28,5 %). Zaradi od koncentracij odvisne vezave linagliptina na DPP-4, farmakokinetika linagliptina na osnovi celotne izpostavitve ni linearna; celokupni AUC linagliptina v plazmi se je povečeval manj kot bi sicer bilo sorazmerno z odmerkom, medtem ko se AUC nevezane učinkovine povečuje približno sorazmerno z odmerkom.

Absolutna biološka uporabnost linagliptina je približno 30-odstotna. Pri sočasnem obroku z veliko vsebnostjo maščob se je čas do dosežene C_{max} podaljšal za dve uri, vrednost C_{max} pa je bila za 15 % manjša, kar pa ni vplivalo na AUC_{0-72h} . Klinično pomembnih posledic sprememb vrednosti C_{max} in T_{max} ni pričakovati, zato lahko bolniki jemljejo linagliptin s hrano ali brez nje.

Za linagliptin 5 mg enkrat na dan 7 dni je koncentracija $AUC_{\tau,ss}$ v stanju dinamičnega ravnovesja 153 nmol*ura/l, koncentracija $C_{max,ss}$ pa 12,9 nmol/l.

Porazdelitev

Zaradi vezave v tkiva je srednji navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja po intravenskem odmerku linagliptina po 5 mg pri zdravih preizkušancih približno 1.110 litrov, kar kaže, da se linagliptin obsežno porazdeli v tkiva. Vezava linagliptina na beljakovine v plazmi je odvisna od koncentracije in se zmanjša od približno 99 % pri 1 nmol/l, na 75 do 89 % pri ≥ 30 nmol/l ali več, kar priča o zasičenosti vezave na DPP-4 pri večanju koncentracije linagliptina. Pri veliki koncentraciji, pri kateri je DPP-4 povsem zasičen, se je 70 do 80 % linagliptina vezalo še na druge beljakovine v plazmi poleg DPP-4, zato ga je bilo 30 do 20 % nevezano v plazmi.

Biotransformacija

Po dajanju peroralnega odmerka po 10 mg [¹⁴C] linagliptina se je približno 5 % radioaktivnosti izločilo s sečem. Presnavljanje je pri izločanju linagliptina sekundarnega pomena. Odkrili so en glavni presnovek s 13,3 % relativno izpostavljenostjo linagliptina v stanju dinamičnega ravnovesja, ki pa je bil farmakološko neaktiven in ni prispeval h zaviralnemu delovanju linagliptina na DPP-4 v plazmi.

Izločanje

Plazemska koncentracija linagliptina se zmanjšuje v treh fazah in z dolgim končnim razpolovnim časom (ki za to zdravilo znaša več kot 100 ur), ki je pretežno posledica nasičene, tesne vezave linagliptina na DPP-4 in ne prispeva h kopičenju zdravila. Efektivni razpolovni čas za kopičenje linagliptina, določen pri peroralnem dajanju večkratnih odmerkov po 5 mg, je približno 12 ur. Po dajanju peroralnega odmerka [¹⁴C] linagliptina se je pri zdravih preizkušancih približno 85 % radioaktivnosti izločilo z blatom (80 %) ali urinom (5 %) v 4 dneh po dajanju. Ledvični očistek v stanju dinamičnega ravnovesja je bil približno 70 ml/min.

Ledvična okvara

Empagliflozin

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro (eGFR < 30 do < 90 ml/min/1,73 m²) in pri bolnikih z ledvično odpovedjo ali ledvično boleznijo v končnem stadiju (ESRD, end stage renal disease), se je vrednost AUC empagliflozina povečala za približno 18 %, 20 %, 66 % oz. 48 % v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic. Najvišje vrednosti empagliflozina v plazmi so bile pri osebah z zmerno ledvično okvaro in ledvično odpovedjo/ESRD podobne kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Najvišje ravni empagliflozina v plazmi so bile pri osebah z blago in hudo okvaro ledvic približno 20 % večje kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic. Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da se je navidezni peroralni očistek empagliflozina zmanjšal z zmanjševanjem eGFR, kar je povzročilo večjo izpostavljenost zdravilu (glejte poglavje 4.2).

Linagliptin

V odprti študiji so po večkratnih odmerkih ocenjevali farmakokinetiko linagliptina (v odmerkih po 5 mg) pri bolnikih z različnimi stopnjami kronične ledvične okvare v primerjavi s farmakokinetiko pri preizkušancih z normalnim delovanjem ledvic. Študija je zajela bolnike, pri katerih so ledvično okvare na podlagi kreatininskega očistka opredelili kot blago (50 do < 80 ml/min), zmerno (30 do < 50 ml/min) in hudo (< 30 ml/min) ter bolnike s končno ledvično okvaro na hemodializi. Poleg tega so bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in hudo ledvično okvaro (< 30 ml/min) primerjali z bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 z normalnim delovanjem ledvic. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila izpostavljenost linagliptinu pri bolnikih z blago ledvično okvaro primerljiva izpostavljenosti pri zdravih preizkušancih. Pri zmerni ledvični okvari je bila izpostavljenost v primerjavi s kontrolo zmerno povečana, in sicer za 1,7-krat. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in hudo ledvično okvaro je bila izpostavljenost približno 1,4-krat večja kot pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z normalnim delovanjem ledvic. Napovedi za AUC linagliptina v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo so kazale na primerljivo izpostavljenost kot pri tistih z zmerno ali hudo ledvično okvaro. Poleg tega obseg izločanja linagliptina med hemodializo ali peritonealno dializo predvidoma ni terapevtsko pomemben (glejte poglavje 4.2).

Jetrna okvara

Empagliflozin

Pri bolnikih z blago, zmerno in hudo jetrno odpovedjo (po Child-Pughovi klasifikaciji) se je povprečna vrednost AUC empagliflozina povečala za približno 23 %, 47 % oz. 75 %, vrednost C_{\max} pa za približno 4 %, 23 % oz. 48 % v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.2).

Linagliptin

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo jetrno odpovedjo (po Child-Pughovi klasifikaciji) in brez sladkorne bolezni sta bili AUC in C_{\max} linagliptina po dajanju večkratnih odmerkov po 5 mg podobni kot pri zdravih preizkušancih.

Indeks telesne mase

Odmerka zdravila Glyxambi ni treba prilagajati glede na telesno maso. Indeks telesne mase ni imel klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko empagliflozina ali linagliptina na podlagi populacijske farmakokinetične analize.

Spol

Spol ni imel klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko empagliflozina ali linagliptina na podlagi populacijske farmakokinetične analize.

Rasa

Pri populacijski farmakokinetični analizi in namenskih študijah I faze ni bilo opažene klinično pomembne razlike v farmakokinetiki empagliflozina ali linagliptina.

Starejši

Starost ni imela klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko empagliflozina ali linagliptina na podlagi populacijske farmakokinetične analize. Starejši bolniki (65 do 80 let) in mlajši preizkušanci so imeli primerljive plazemske koncentracije linagliptina.

Pediatrični bolniki

Empagliflozin

V pediatrični študiji faze 1 so preučevali farmakokinetiko in farmakodinamiko empagliflozina (5 mg, 10 mg in 25 mg) pri otrocih in mladostnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih ≥ 10 do < 18 let. Opaženi farmakokinetični in farmakodinamični odzivi so bili skladni s tistimi, ki so jih opazili pri odraslih preiskovancih.

Linagliptin

V pediatrični študiji faze 2 so preučevali farmakokinetiko in farmakodinamiko 1 mg in 5 mg linagliptina pri otrocih in mladostnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih ≥ 10 do < 18 let. Opaženi farmakokinetični in farmakodinamični odzivi so bili skladni s tistimi, ki so jih opazili pri odraslih preiskovancih. Linagliptin 5 mg je pokazal superiornost nad 1 mg odmerkom pri najnižjem zaviranju DPP-4 (72 % v primerjavi z 32 %, $p = 0,0050$) in številčno večje zmanjšanje prilagojene spremembe mediane glede na izhodiščno vrednost HbA_{1c} ($-0,63$ % v primerjavi z $-0,48$ %, »ni statistično značilno«). Zaradi omejenega nabora podatkov, je pri interpretaciji rezultatov potrebna previdnost.

Medsebojno delovanje z zdravili

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom Glyxambi in drugimi zdravili niso izvedli, vendar pa so jih izvedli s posameznima učinkovinama.

Ocena empagliflozina in vitro

Na podlagi študij *in vitro* empagliflozin ne zavira, deaktivira ali inducira izooblik CYP450. Empagliflozin ne zavira UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ali UGT2B7. Zato medsebojno delovanje, pri katerem sodelujejo glavne izooblike CYP450 in UGT, med empagliflozinom in sočasno uporabljenimi substrati teh encimov, ni verjetno.

Podatki *in vitro* kažejo, da je glavna presnovna pot empagliflozina pri ljudeh glukuronidacija z uridino 5'-difosfo-glukuronoziltransferazami UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 in UGT2B7.

Empagliflozin je substrat humanih privzemnih prenašalcev OAT3, OATP1B1 in OATP1B3, ne pa tudi organskega anionskega prenašalca 1 (OAT1) in organskega kationskega prenašalca 2 (OCT2). Empagliflozin je substrat P-glikoproteina (P-gp) in proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP, *breast cancer resistance protein*).

Empagliflozin v terapevtskih odmerkih ne zavira P-gp. Na podlagi študij *in vitro* ni verjetno, da bi empagliflozin povzročil medsebojno delovanje z zdravili, ki so substrati P-gp. Sočasna uporaba digoksina, substrata P-gp, z empagliflozinom je povzročila 6 % povečanje AUC in 14 % povečanje C_{max} digoksina. Opisane spremembe ne veljajo za klinično pomembne.

Empagliflozin

in vitro ne zavira humanih privzemnih prenašalcev, kot so OAT3, OATP1B1 in OATP1B3 v klinično pomembnih plazemskih koncentracijah, zato medsebojno delovanje zdravila s substrati teh privzemnih prenašalcev ni verjetno.

Ocena linagliptina in vitro

Linagliptin je substrat za OATP8-, OCT2-, OAT4-, OCTN1- in OCTN2, kar *in vivo* nakazuje možen privzem linagliptina v jetrih, pri katerem posreduje OATP8, privzem v ledvicah, pri katerem posreduje OCT2, ter izločanje in reabsorpcijo linagliptina v ledvicah, pri katerem posredujejo OAT4-, OCTN1- in OCTN2. Linagliptin je rahlo do šibko zaviral delovanje OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 in OATP2.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

S kombinacijo empagliflozina in linagliptina so izvedli splošne študije toksičnosti, ki so trajale do 13 tednov.

Žarišča jetrne nekroze so našli v kombiniranih skupinah pri odmerkih $\geq 15 : 30$ mg/kg linagliptina: empagliflozin (3,8-kratna vrednost klinične izpostavljenosti za linagliptin 7,8-kratna vrednost klinične izpostavljenosti za empagliflozin), kot tudi pri skupini, ki je prejela le empagliflozin, ne pa tudi pri kontrolni skupini. Klinični pomen te ugotovitve je še vedno negotov. Pri izpostavljenostih, ki so pomembno večje od izpostavljenostih pri ljudeh po terapevtskih odmerkih, kombinacija empagliflozina in linagliptina ni bila teratogena in ni kazala toksičnosti pri materi. Po dajanju empagliflozina ali linagliptina v monoterapiji ali po dajanju kombinacije obeh učinkovin niso opazili neželenih učinkov na razvoj ledvic.

Empagliflozin

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja in zgodnjega razvoja embrija ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V dolgotrajnih študijah toksičnosti pri glodavcih in psih so opazili znake toksičnosti pri izpostavljenosti, ki je bila višja ali enaka kot 10-kratni klinični odmerek empagliflozina. Toksičnost je bila povečini skladna s sekundarno farmakologijo, povezano z izgubo glukoze z urinom in neravnovesjem elektrolitov, vključno z zmanjšanjem telesne mase in telesne maščobe, povečanim uživanjem hrane, drisko, dehidracijo, zmanjšanjem glukoze v serumu in povečanjem drugih serumskih parametrov, ki odražajo povečano presnovo beljakovin in glukoneogenezo; spremembami urina, kot

so poliurija in glukozurija, in mikroskopskimi spremembami, vključno z mineralizacijo v ledvicah in delno v mehkem in žilnem tkivu. Mikroskopski dokazi učinkov pretirane farmakologije na ledvice, ki so jih opazili pri nekaterih vrstah, so vključevali tubularno dilatacijo in mineralizacijo tubulov in ledvičnega meha pri približno 4-kratni klinični izpostavljenosti empagliflozinu na podlagi vrednosti AUC, povezani z odmerkom 25 mg.

V 2-letni študiji karcinogenosti empagliflozin ni povečal incidence tumorjev pri podganjih samicah do največjega odmerka 700 mg/kg/dan, kar ustreza približno 72-kratni največji klinični izpostavljenosti empagliflozinu na podlagi vrednosti AUC. Pri podganjih samcih so pri največjih odmerkih, ne pa tudi pri 300 mg/kg/dan, kar ustreza približno 26-kratni največji klinični izpostavljenosti empagliflozinu, opazili z zdravilom povezane benigne vaskularne proliferativne lezije (hemangiome) mezenterialnih bezgavk. Tumorje intersticijskih celic v modih so z veliko incidenco opazili pri podganah pri odmerku 300 mg/kg/dan in več, ne pa tudi pri 100 mg/kg/dan, kar ustreza približno 18-kratni največji klinični izpostavljenosti empagliflozinu. Obe vrsti tumorjev sta pri podganah pogosti in ni verjetno, da bi bili za človeka pomembni.

Empagliflozin ni povečal incidence tumorjev pri mišjih samicah pri odmerkih do 1.000 mg/kg/dan, kar ustreza približno 62-kratni največji klinični izpostavljenosti empagliflozinu. Empagliflozin je pri mišjih samcih pri 1000 mg/kg/dan povzročil ledvične tumorje, ne pa tudi pri 300 mg/kg/dan, kar ustreza približno 11-kratni največji klinični izpostavljenosti empagliflozinu. Način delovanja za te tumorje je odvisen od naravne nagnjenosti mišjih samcev k boleznim ledvic in presnovne poti, ki pri človeku ni prisotna. Ledvični tumorji pri mišjih samcih se ne smatrajo za pomembne pri človeku.

Pri izpostavljenostih, ki so pomembno večje od izpostavljenostih pri ljudeh po terapevtskih odmerkih, empagliflozin ni imel neželenih učinkov na sposobnost razmnoževanja ali zgodnji razvoj zarodka. Empagliflozin, dajan v obdobju organogeneze, ni bil teratogen. Le pri odmerkih, toksičnih za mater, je empagliflozin pri podganah povzročil upognjene kosti okončin in povečal embriofetalne izgube pri kuncih.

V študijah pre- in postnatalne toksičnosti z empagliflozinom pri podganah so opazili zmanjšano pridobivanje telesne mase mladičev pri izpostavljenosti matere, ki je bila približno 4-krat večja kot največja klinična izpostavljenost empagliflozinu. Po sistemski izpostavljenosti, enaki največji klinični izpostavljenosti empagliflozinu, teh učinkov niso opazili. Pomen teh izsledkov za ljudi ni znan.

V študiji toksičnosti pri podganjih mladičih, v kateri so mladičem dajali empagliflozin od 21. do 90. postnatalnega dne, so opazili neškodljivo minimalno do blago dilatacijo ledvičnih tubulov in meha samo pri 100 mg/kg/dan, kar je približno 11-kratnik največjega kliničnega odmerka 25 mg. Ta opažanja so izginila po 13-tedenskem obdobju okrevanja brez zdravlila.

Linagliptin

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja in zgodnjega razvoja embrija ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V dolgotrajnih študijah toksičnosti pri opicah vrste *Cynomolgus* so opazili znake toksičnosti pri izpostavljenosti, ki je bila višja kot 300-kratni klinični odmerek linagliptina.

Jetra, ledvice in prebavila so glavni ciljni organi za toksičnost pri miših in podganah. Pri izpostavljenosti, ki je bila več kot 1500-krat večja od klinične izpostavljenosti, so pri podganah opazili neželene učinke na reproduktivne organe, ščitnico in limfne organe. Pri psih so po dajanju srednje velikih odmerkov opazili izrazite psevdoalergijske reakcije s sekundarnimi učinki na srce in žilje, ki so veljale za specifične reakcije pri psih. Pri opicah vrste *Cynomolgus* so bili pri izpostavljenosti, ki je bila več kot 450-krat večja od klinične izpostavljenosti, ciljni organi za toksične učinke jetra, ledvice, želodec, reproduktivni organi, priželjce, vranica in bezgavke. Pri izpostavljenosti, ki je več kot 100-krat presejala klinično izpostavljenost, je bil glavni izvid pri teh opicah razdražen želodec.

Dveletne študije o karcinogenosti peroralnih odmerkov pri podganah in miših niso pokazale

karcinogenega delovanja pri podganah ali mišjih samcih. Pomembno večja pojavnost malignih limfomov, ki so jo odkrili samo pri mišjih samcih, ki so prejemale največje odmerke (več kot 200-krat večje kot za človeka na podlagi izpostavljenosti), pa ni pomembna za ljudi. Podatki študij kažejo, da ni tveganja za karcinogenost pri človeku.

Pri izpostavljenostih, ki so bile večje od 900-kratne klinične izpostavljenosti, linagliptin ni imel neželenih učinkov na sposobnost razmnoževanja ali zgodnji razvoj zarodka. Linagliptin, uporabljen v obdobju organogeneze, ni bil teratogen. Le pri odmerkih, toksičnih za mater, je linagliptin pri podganah povzročil rahlo upočasnitev osifikacije skeleta in povečal embriofetalne izgube pri kuncih.

V študiji pre- in postnatalne toksičnosti z linagliptinom pri podganah so opazili zmanjšano pridobivanje telesne mase mladičev pri izpostavljenosti matere, ki je bila približno 1E500-krat večja kot največja klinična izpostavljenost linagliptina. Po sistemski izpostavljenosti, enaki 49-kratni največji klinični izpostavljenosti linagliptinu, teh učinkov niso opazili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Glyxambi 10 mg/5 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

manitol (E421)
predgelirani koruzni škrob
koruzni škrob
kopovidon (K-vrednost nominalno 28)
krospovidon (tipa B)
smukec
magnezijev stearat

Filmska obloga

hipromeloza 2910
manitol (E421)
smukec
titanov dioksid (E171)
makrogol 6000
rumeni železov oksid (E172)

Glyxambi 25 mg/5 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

manitol (E421)
predgelirani koruzni škrob
koruzni škrob
kopovidon (K-vrednost nominalno 28)
krospovidon (tipa B)
smukec
magnezijev stearat

Filmska obloga

hipromeloza 2910
manitol (E421)
smukec
titanov dioksid (E171)
makrogol 6000
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Perforirani PVC/PVDC/aluminij pretisni omot za posamezni odmerek.

Velikosti pakiranja: 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 in 100 x 1 filmsko obložena tableta.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Glyxambi 10 mg/5 mg filmsko obložene tablete

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

Glyxambi 25 mg/5 mg filmsko obložene tablete

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. november 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Glyxambi 10 mg/5 mg filmsko obložene tablete
empagliflozin/linagliptin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 10 mg empagliflozina in 5 mg linagliptina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

7 x 1 filmsko obložena tableta
10 x 1 filmsko obložena tableta
14 x 1 filmsko obložena tableta
28 x 1 filmsko obložena tableta
30 x 1 filmsko obložena tableta
60 x 1 filmsko obložena tableta
70 x 1 filmsko obložena tableta
90 x 1 filmsko obložena tableta
100 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Glyxambi 10 mg/5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

PRETISNI OMOT (PERFORIRAN)

1. IME ZDRAVILA

Glyxambi 10 mg/5 mg tablete
empagliflozin/linagliptin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Glyxambi 25 mg/5 mg filmsko obložene tablete
empagliflozin/linagliptin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 25 mg empagliflozina in 5 mg linagliptina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

7 x 1 filmsko obložena tableta
10 x 1 filmsko obložena tableta
14 x 1 filmsko obložena tableta
28 x 1 filmsko obložena tableta
30 x 1 filmsko obložena tableta
60 x 1 filmsko obložena tableta
70 x 1 filmsko obložena tableta
90 x 1 filmsko obložena tableta
100 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Glyxambi 25 mg/5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

PRETISNI OMOT (perforiran)

1. IME ZDRAVILA

Glyxambi 25 mg/5 mg tablete
empagliflozin/linagliptin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Glyxambi 10 mg/5 mg filmsko obložene tablete Glyxambi 25 mg/5 mg filmsko obložene tablete empagliflozin/linagliptin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Glyxambi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Glyxambi
3. Kako jemati zdravilo Glyxambi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Glyxambi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Glyxambi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Glyxambi je antidiabetik, ki vsebuje dve učinkovini, tj. empagliflozin in linagliptin:

- empagliflozin deluje tako, da v ledvicah zavira beljakovino, imenovano natrijev glukozni prenašalec 2 (SGLT2). SGLT2 preprečuje izločanje glukoze z urinom, tako da jo absorbira nazaj v krvni obtok, saj se kri filtrira v ledvicah. Z zaviranjem te beljakovine zdravilo povzroča izločanje glukoze (krvnega sladkorja), natrija (soli) in vode z urinom, zato se raven glukoze v krvi, ki je previsoka zaradi sladkorne bolezni tipa 2, zmanjša.
- Linagliptin deluje drugače, trebušni slinavki omogoča, da proizvede več insulina za zniževanje ravni glukoze v krvi. To doseže z zaviranjem beljakovine DPP-4.

Zdravilo Glyxambi se uporablja kot dodatek k metforminu in/ali sulfonilsečninini za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 pri odraslih bolnikih, pri katerih z metforminom in/ali sulfonilsečninino v kombinaciji z empagliflozinom, ali pri zdravljenju z metforminom in sulfonilsečninino v kombinaciji z linagliptinom, ni mogoče doseči ustrezne urejenosti bolezni.

Zdravilo Glyxambi se lahko uporablja tudi namesto jemanja empagliflozina in linagliptina kot ločenih tablet. Če jemljete to zdravilo, prekinite z jemanjem obeh ločenih tablet.

Pomembno je, da nadaljujete z dieto in vadbo, kot vam je priporočil zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra.

Kaj je sladkorna bolezen tipa 2?

Sladkorna bolezen tipa 2 je stanje, ki izvira iz obojega, genov in življenjskega sloga. Če imate sladkorno bolezen tipa 2, vaša trebušna slinavka ne more tvoriti dovolj insulina za uravnavanje ravni glukoze v krvi, vaše telo pa lastnega insulina ne more učinkovito uporabiti. To povzroči visoke ravni sladkorja v krvi, ki imajo lahko za posledico zdravstvene težave, kot so bolezn srca, bolezn ledvic, slepota in slab krvni obtok v okončinah.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Glyxambi

Ne jemljite zdravila Glyxambi

- če ste alergični na empagliflozin, linagliptin, kateri koli zaviralec SGLT2 (npr. dapagliflozin, kanagliflozin), kateri koli zaviralec DPP-4 (npr. sitagliptin, vildagliptin) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja tega zdravila in med zdravljenjem se posvetujte z zdravnikom:

- glede tega, kaj lahko naredite, da bi preprečili dehidracijo;
- če imate sladkorno bolezen tipa 1 (v vašem telesu ne nastaja insulin). Zdravila Glyxambi ne uporabljajte za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 1.
- če pride do hitre izgube telesne mase, občutka slabosti ali bruhanja, bolečin v želodcu, prekomerne žeje, hitrega in globokega dihanja, zmedenosti, neobičajne zaspanosti ali utrujenosti, sladkastega zadaha, sladkega ali kovinskega okusa v ustih ali drugačnega vonja urina ali znoja. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico, ti simptomi so lahko znak »diabetične ketoacidoze«, redke, vendar resne ali celo življenjsko ogrožujoče težave, ki se lahko pojavi pri sladkorni bolezni zaradi povišanih ravni »ketonskih teles« v urinu ali krvi, kar je razvidno iz laboratorijskih preiskav. Tveganje za nastanek diabetične ketoacidoze je lahko povečano z dolgotrajnejšim stradanjem, prekomernim uživanjem alkohola, dehidracijo ali nenadnim zmanjšanjem odmerka insulina, ali večjo potrebo po insulinu zaradi večje operacije ali hudi bolezni.
- če jemljete kateri koli drug antidiabetik, poznan tudi kot »sulfonilsečnina« (npr. glimepirid, glipizid) in/ali insulin. Zdravnik vam bo v tem primeru mogoče znižal odmerek teh zdravil, če jih boste jemali hkrati z zdravilom Glyxambi, da bi tako preprečil, da bi se raven krvnega sladkorja preveč znižala (hipoglikemija);
- če imate ali ste imeli bolezen trebušne slinavke;
- če imate resne težave z ledvicami. Zdravnik vam bo v tem primeru morda svetoval uporabo drugega zdravila;
- če ste stari 75 let ali starejši, saj lahko večje izločanje urina zaradi zdravila vpliva na tekočinsko ravnovesje v telesu in poveča vaše tveganje za dehidracijo. Znaki morebitne dehidracije so opisani v poglavju 4;
- če ste stari 75 let ali starejši, saj pri starosti nad 75 let ni priporočljivo začeti z jemanjem tega zdravila.

Če med zdravljenjem z zdravilom Glyxambi opazite katerega koli od spodnjih simptomov, se posvetujte z zdravnikom:

- če se pri vas pojavijo simptomi akutnega pankreatitisa, kot je vztrajna, huda bolečina v trebuhu. Možni znaki so naštetih v poglavju 4, »Možni neželeni učinki«. Zdravnik bo morda moral prilagoditi vaše zdravljenje.
- če bruha, imate drisko ali povišano telesno temperaturo ali ne morete jesti ali piti. Ta stanja lahko povzročijo dehidracijo. Vaš zdravnik vam bo morda naročil, da zdravilo Glyxambi prenehate jemati, dokler ne okrevate, da preprečite izgubo prevelike količine telesnih tekočin.
- če imate resno okužbo ledvic ali sečil s povišano telesno temperaturo. Vaš zdravnik vam bo morda naročil, da zdravilo Glyxambi prenehate jemati, dokler ne okrevate.
- če se pojavi mehurjavost kože, je to lahko znak obolenja, imenovanega bulozni pemfigoid. Vaš zdravnik vam bo morda naročil, da zdravilo Glyxambi prenehate jemati.

Če se pri vas pojavi kombinacija simptomov, ki vključujejo bolečino, občutljivost, rdečico ali otekanje spolovil ali predela med spolovili in zadnjikom, skupaj s povišano telesno temperaturo ali splošnim slabim počutjem, se takoj posvetujte z zdravnikom. Ti simptomi so lahko znak redke, vendar resne ali celo življenjsko nevarne okužbe, ki se imenuje nekrotizirajoči fasciitis presredka ali Fournierova gangrena, ki uniči tkivo pod kožo. Fournierovo gangreno je treba takoj začeti zdraviti.

Nega stopal

Kot pri vseh bolnikih s sladkorno boleznijo je pomembno, da si redno pregledujete stopala in upoštevate ostale nasvete o negi stopal, ki ste jih prejeli od zdravstvenega delavca.

Delovanje ledvic

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Glyxambi in redno med zdravljenjem bo zdravnik preverjal, kako dobro delujejo vaše ledvice.

Glukoza v urinu

Zaradi načina delovanja tega zdravila bodo v času njegovega jemanja rezultati preiskav urina pozitivni za sladkor.

Otroci in mladostniki

To zdravilo se ne priporoča pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, saj ga pri teh bolnikih niso preučili.

Druga zdravila in zdravilo Glyxambi

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo. Še zlasti pomembno je, da zdravniku poveste, če uporabljate naslednja zdravila:

- druge antidiabetike, kot sta insulin ali sulfonilsečnina. Zdravnik bo morda zmanjšal odmerek teh zdravil, da prepreči pojav prenizke ravni krvnega sladkorja;
- zdravila, ki iz telesa odvajajo tekočino (diuretiki). Zdravnik vam bo morda naročil, da prenehate jemati zdravilo Glyxambi;
- zdravila, ki bi lahko vplivala na razgradnjo empagliflozina ali linagliptina v telesu, kot je rifampicin (antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje tuberkuloze), ali določenih zdravil, ki se uporabljajo pri zdravljenju epileptičnih napadov (npr. karbamazepin, fenobarbital ali fenitoin). Ta lahko zmanjšajo učinek zdravila Glyxambi.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Ni znano, ali zdravilo Glyxambi škoduje nerojenemu otroku. Kot previdnostni ukrep se je med nosečnostjo bolje izogibati uporabi tega zdravila.

Ni znano, ali se učinkovini zdravila Glyxambi izločata v mleko pri ljudeh. Ne uporabljajte tega zdravila, če dojite.

Ni znano, ali zdravilo Glyxambi vpliva na plodnost pri ljudeh.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Glyxambi ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Jemanje tega zdravila skupaj s sulfonilsečninami ali z insulinom lahko povzroči znižanje ravni krvnega sladkorja (hipoglikemijo), ki lahko povzroči simptome, kot so tresenje, znojenje in spremembe vida, in lahko vpliva na vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če imate med jemanjem zdravila Glyxambi katerega koli od naslednjih simptomov, ne vozite in ne upravljajte z orodji ali stroji.

3. Kako jemati zdravilo Glyxambi

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila vzeti

Običajni začetni odmerek je 10 mg empagliflozina in 5 mg linagliptina enkrat na dan. Za ta odmerek zdravila Glyxambi je na voljo filmsko obložena tableta po 10 mg/5 mg.

Zdravnik se bo odločil, ali bo odmerek povečal na eno filmsko obloženo tableto Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg empagliflozina in 5 mg linagliptina) enkrat na dan. Če že jemljete empagliflozin v odmerku 25 mg in linagliptin v odmerku 5 mg v obliki ločenih tablet in preidete na zdravilo Glyxambi, lahko začnete takoj jemati Glyxambi 25 mg/5 mg.

Ledvična okvara:

Če imate težave z ledvicami, se pogovorite z zdravnikom. Zdravnik lahko omeji vaš odmerek ali se odloči za uporabo drugega zdravila.

Jetrna okvara:

Če imate hudo okvaro jeter, se pogovorite z zdravnikom. Uporaba zdravila Glyxambi ni priporočljiva, zdravnik pa se lahko odloči za uporabo drugega zdravila.

Starejši:

Z bolniki starimi 75 let in več je zelo malo izkušenj. Zdravljenja z zdravilom Glyxambi ne smemo začeti pri bolnikih, starejših od 75 let.

Jemanje tega zdravila

- Tableto pogoltnite celo z vodo.
- Zdravilo Glyxambi lahko jemljete s hrano ali brez nje.
- Tableto lahko vzamete ob katerem koli času dneva. Vendar pa jo poskušajte vzeti vsak dan ob istem času. To vam bo v pomoč, da se jo boste spomnili vzeti.

Zdravnik vam lahko predpiše jemanje zdravila Glyxambi hkrati z drugim antidiabetikom. Ne pozabite, da morate jemati vsa zdravila tako, kot vam je naročil zdravnik, da bo njihovo delovanje za vaše zdravje najboljše.

Dieta in vadba vašemu telesu pomagata bolje porabiti krvni sladkor. Pomembno je, da med jemanjem tega zdravila ostanete na dieti in še naprej vadite, kot vam je priporočil zdravnik.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Glyxambi, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek tega zdravila, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite takoj v bolnišnico. Pakiranje zdravila vzemite s seboj.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Glyxambi

Kaj narediti, če pozabite vzeti tableto, je odvisno od tega, koliko časa je do naslednjega odmerka.

- Če je do naslednjega odmerka 12 ur ali več, vzemite zdravilo Glyxambi takoj, ko se spomnite. Nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.
- Če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur, izpustite pozabljeni odmerek. Nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka tega zdravila, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Glyxambi

Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če boste zdravilo Glyxambi prenehali jemati, se bodo ravni krvnega sladkorja morda povišale.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico:

Diabetična ketoacidoza, redka (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

To so znaki diabetične ketoacidoze (glejte tudi poglavje 2 »Opozorila in previdnostni ukrepi«):

- povišane ravni »ketonskih teles« v urinu ali krvi,
- hitra izguba telesne mase,
- slabost ali bruhanje,
- bolečine v želodcu,
- prekomerna žeja,
- hitro in globoko dihanje,
- zmedenost,
- neobičajna zaspanost ali utrujenost,
- sladek zadah, sladek ali kovinski okus v ustih ali drugačen vonj urina ali znoja.

Pojavijo se lahko ne glede na raven glukoze v krvi. Zdravnik se lahko odloči za začasno ali dokončno prekinitev zdravljenja s tem zdravilom.

Če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z zdravnikom:

Alergijske reakcije, občasne (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

To zdravilo lahko povzroči hude alergijske reakcije, vključno s koprivnico (urtikarija) in otekanje obraza, ustnic, jezika in žrela, ki lahko povzročijo težave pri dihanju ali požiranju (angioedem).

Vnetje trebušne slinavke (pankreatitis), občasno

To zdravilo lahko povzroči pankreatitis, ki se kaže kot vztrajna, huda bolečina v trebuhu, ki lahko prodre vse do hrbta in jo pogosto spremlja občutek slabosti ali bruhanje. Zdravnik bo moral prilagoditi vaše zdravljenje.

Nizek krvni sladkor (hipoglikemija), pogost (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

Če jemljete zdravilo Glyxambi skupaj s še enim zdravilom, ki lahko zniža krvni sladkor, kot je sulfonilsečnina ali insulin, pri vas obstaja tveganje za prenizek krvni sladkor (hipoglikemijo). Znaki prenizkega krvnega sladkorja lahko vključujejo:

- tresenje, znojenje, občutek tesnobe ali zmedenosti, hiter srčni utrip;
- pretirana lakota, glavobol.

Vaš zdravnik vam bo povedal, kako lahko zdravite nizke ravni krvnega sladkorja in kaj morate narediti, če se pojavi kateri od zgoraj navedenih znakov. Če imate znake nizkega krvnega sladkorja, pojejte tablete z glukozo, prigrizek z veliko sladkorja ali popijte sadni sok. Če lahko, si izmerite krvni sladkor, in počivajte.

Okužbe sečil, pogoste

Znaki okužbe sečil so:

- pekoč občutek pri uriniranju,
- moten urin,
- bolečina na področju medenice ali sredini hrbta (če so okužene ledvice).

Nuja po uriniranju ali pogostejše uriniranje sta lahko posledica načina delovanja tega zdravila, vendar so lahko tudi znak okužbe sečil, zato se morate z zdravnikom posvetovati, če se število teh simptomov poveča.

Izguba telesnih tekočin (dehidracija), občasna

Znaki dehidracije niso specifični, vendar lahko vključujejo:

- neobičajno žejo,
- občutek prazne glave ali omotičnost pri vstajanju,
- omedlevico ali izgubo zavesti.

Drugi neželeni učinki, ki se pojavijo med jemanjem zdravila Glyxambi:

Pogosti

- glivična okužba spolovil, kot je oprh;
- vnetje nosu ali grla (nazofaringitis),
- kašelj,
- večje količine seča od običajnih ali potreba po pogostejšem uriniranju,
- srbečica,
- izpuščaji,
- zvišana raven encima amilaze v krvi,
- zvišana raven encima lipaze iz trebušne slinavke,
- žeja.

Občasni

- težje praznjenje sečnega mehurja ali bolečina pri praznjenju sečnega mehurja.
- laboratorijske preiskave krvi lahko pokažejo spremembe ravni maščobe v krvi, povečane vrednosti eritrocitov (zvišan hematokrit) in spremembe povezane z delovanjem ledvic (zmanjšana hitrost filtracije in zvišana raven kreatinina v krvi).

Redki

- razjeda ustne sluznice.

Pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- mehurji na koži (bulozni pemfigoid),
- nekrotizirajoči fasciitis presredka ali Fournierjeva gangrena, resna okužba mehkega tkiva spolovil ali predela med spolovili in zadnjikom.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Glyxambi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je ovojnina poškodovana ali kaže znake odprtja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Glyxambi

- Učinkovini sta empagliflozin in linagliptin. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg empagliflozina in 5 mg linagliptina.
- Druge sestavine zdravila so:
Jedro tablete: manitol (E421), predgelirani (koruzni) škrob, koruzni škrob, kopovidon, krospovidon, smukec in magnezijev stearat.
Filmska obloga: hipromeloza, manitol (E421), smukec, titanov dioksid (E171), makrogol 6000 in rumeni železov oksid (E172).
- Učinkovini sta empagliflozin in linagliptin. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg empagliflozina in 5 mg linagliptina.
- Druge sestavine zdravila so:
Jedro tablete: manitol (E421), predgelirani (koruzni) škrob, koruzni škrob, kopovidon, krospovidon, smukec in magnezijev stearat.
Filmska obloga: hipromeloza, manitol (E421), smukec, titanov dioksid (E171), makrogol 6000 in rdeči železov oksid (E172).

Izgled zdravila Glyxambi in vsebina pakiranja

Glyxambi 10 mg/5 mg filmsko obložene tablete (tablete) so svetlorumene, trikotne, ploščate tablete s poševnim zaobljenim robom. Na eni strani imajo oznako »10/5«, na drugi pa logotip Boehringer Ingelheim. Vsaka stranica tablete je dolga 8 mm.

Glyxambi 25 mg/5 mg filmsko obložene tablete (tablete) so blede rožnate, trikotne, ploščate tablete s poševnim zaobljenim robom. Na eni strani imajo oznako »25/5«, na drugi pa logotip Boehringer Ingelheim. Vsaka stranica tablete je dolga 8 mm.

Zdravilo Glyxambi tablete so na voljo v perforiranih pretisnih omotih za posamezni odmerek iz PVC/PVDC/aluminija.

Velikosti pakiranja so 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 in 100 x 1 filmsko obložena tableta.

Na trgu v vaši državi morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Portugal

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.