

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Glyxambi 10 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Glyxambi 25 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Glyxambi 10 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg empagliflotsiinia ja 5 mg linagliptiinia.

Glyxambi 25 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg empagliflotsiinia ja 5 mg linagliptiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Glyxambi 10 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleankeltainen, kaarevan kolmion muotoinen, litteäpintainen, viistoreunainen, kalvopäällysteinen tabletti. Toiselle puolelle on kaiverrettu Boehringer Ingelheimin symboli ja toiselle puolelle teksti ”10/5” (tabletin koko: kunkin sivun pituus 8 mm).

Glyxambi 25 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanpunainen, kaarevan kolmion muotoinen, litteäpintainen, viistoreunainen, kalvopäällysteinen tabletti. Toiselle puolelle on kaiverrettu Boehringer Ingelheimin symboli ja toiselle puolelle teksti ”25/5” (tabletin koko: kunkin sivun pituus 8 mm).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Glyxambi, empagliflotsiinia ja linagliptiinia sisältävä yhdistelmävalmiste, on tarkoitettu tyyppin 2 diabeteksen hoitoon 18-vuotiaille ja tätä vanhemmilla aikuisille:

- parantamaan glukoositasapainoa, kun metformiinilla ja/tai sulfonyyliurealla ja Glyxambi-valmisteen yhdellä erillisellä ainesosalla ei saavuteta riittävän hyvää glukoositasapainoa
- tilanteissa, joissa potilas jo käyttää erillisiä empagliflotsiini- ja linagliptiinivalmisteita yhdistelmähoitona.

(Saatavilla olevat tiedot tutkituista yhdistelmistä, ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1)

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun aloitusannos on yksi kalvopäällysteinen Glyxambi 10 mg/5 mg -tabletti (10 mg empagliflotsiinia ja 5 mg linagliptiinia) kerran vuorokaudessa.

Jos potilas sietää tämän aloitusannoksen ja glukoositasapainoa tulee parantaa edelleen, annosta voidaan suurentaa yhteen kalvopäällysteiseen Glyxambi 25 mg/5 mg -tablettiin (25 mg empagliflotsiinia ja 5 mg linagliptiinia) kerran vuorokaudessa.

Kun Glyxambi-valmistetta käytetään yhdessä metformiinin kanssa, metformiiniannos pidetään ennallaan.

Kun Glyxambi-valmistetta käytetään yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, voidaan harkita pienempää sulfonyyliurea- tai insuliiniannosta hypoglykemiariskin pienentämiseksi (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 4.8).

Jos potilas siirtyy empagliflotsiinista (10 mg tai 25 mg vuorokaudessa) ja linagliptiinista (5 mg vuorokaudessa) Glyxambi-valmisteseen, hänelle on määrättävä Glyxambi-vahvuutta, joka sisältää samat vuorokausiannokset empagliflotsiinia ja linagliptiinia kuin erilliset tabletitkin.

Unohtuneet annokset

Jos annos jää väliin ja seuraavaan annokseen on vähintään 12 tuntia, puuttuva annos otetaan heti, kun potilas muistaa asian. Seuraava annos otetaan tavanomaiseen aikaan. Jos annos jää väliin ja seuraavaan annokseen on alle 12 tuntia, puuttuva annos jätetään ottamatta ja seuraava annos otetaan tavanomaiseen aikaan. Potilaan ei pidä ottaa kaksinkertaista annosta korvatakseen unohtuneen annoksen.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Empagliflotsiinin glukoositasapainoa parantava teho riippuu munuaisten toiminnasta. Kardiovaskulaarisen riskin vähentämiseksi tavanomaisen hoidon lisänä on käytettävä 10 mg:n empagliflotsiiniannosta kerran päivässä potilaille, joiden eGFR on alle 60 ml/min/1,73 m² (ks. taulukko 1). Empagliflotsiinin glukoosipitoisuutta alentava teho on heikentynyt potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ja todennäköisesti puuttuu kokonaan potilailta, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Jos glykeeminen lisähallinta on tarpeen, näiden potilaiden hoitoon on harkittava muiden veren glukoosipitoisuutta alentavien lääkeaineiden lisäämistä. Suositukset annoksen muuttamisesta eGFR- tai CrCl-arvon perusteella on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: Annoksen muuttamissuositukset^a

eGFR [ml/min/1,73 m ²] tai CrCl [ml/min]	Empagliflotsiini	Linagliptiini
≥ 60	Aloitusannos on 10 mg. Jos potilas sietää 10 mg:n annosta ja tarvitsee parempaa glukoositasapainoa, annos voidaan nostaa 25 mg:aan.	5 mg Linagliptiiniannosta ei tarvitse muuttaa.
45 – < 60	Aloitusannos on 10 mg. ^b Jos potilas saa jo empagliflotsiinia, hoitoa jatketaan annoksella 10 mg.	
30 – < 45	Aloitusannos on 10 mg. ^b Jos potilas saa jo empagliflotsiinia, hoitoa jatketaan annoksella 10 mg. ^b	
< 30	Empagliflotsiinihoitoa ei suositella.	

^a Ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2

^b Potilaat, joilla on tyypin 2 diabetes ja todettu sydän- ja verisuonitauti

Glyxambi-valmistetta ei pidä käyttää loppuvaiheen munuaistautia sairastaville eikä dialyysihoidossa oleville potilaille, koska empagliflotsiinin käytöstä näillä potilailla ei ole riittävästi tietoa (ks. kohdat 4.4, 5.1 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla empagliflotsiinialtistus suurenee, ja kyseisen potilasryhmän hoidosta on rajallisesti kokemusta (ks. kohta 5.2). Glyxambi-valmisteen käyttö ei tämän vuoksi ole suositeltavaa tässä potilasryhmässä.

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaan iän perusteella. 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla on kuitenkin otettava huomioon munuaisten toiminta ja nestehukan riski (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Pediatriset potilaat

Glyxambi-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Kliinisessä tutkimuksessa linagliptiinin tehoa ei varmistettu 10–17 vuoden ikäisillä pediatriasilla potilailla (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2). Siksi Glyxambi-valmisteen käyttöä lasten ja nuorten hoitoon ei suositella. Glyxambi-valmistetta ei ole tutkittu alle 10 vuoden ikäisillä pediatriasilla potilailla.

Antotapa

Glyxambi-tabletit otetaan suun kautta ja ne voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman ruokaa mihin tahansa aikaan päivästä säännöllisin väliajoin. Niele tabletit kokonaisina veden kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, mille tahansa toiselle natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2:n) estäjälle, mille tahansa muulle dipeptidyylipeptidaasi 4:n estäjälle (DPP-4) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Diabeettinen ketoasidoosi

Harvinaisia, toisinaan henkeä uhanneita tai kuolemaan johtaneita diabeettisen ketoasidoosin tapauksia on raportoitu potilailla, joita on hoidettu SGLT2:n estäjillä, mukaan lukien empagliflotsiini. Diabeettinen ketoasidoosi oli monissa näistä tapauksista epätyypillistä siten, että verensokeripitoisuuksien havaittiin olevan vain kohtalaisesti suurentuneet, alle 14 mmol/l (250 mg/dl). Ei tiedetä, onko diabeettisen ketoasidoosin ilmeneminen todennäköisempää suuremmilla empagliflotsiiniannoksilla.

Jos potilaalla on epäspesifisiä oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, ruokahaluttomuutta, vatsakipua, voimakasta janoa, hengitysvaikeuksia, sekavuutta, epätavallista uupumusta tai uneliaisuutta, diabeettisen ketoasidoosin riski on otettava huomioon. Potilaita tulee tutkia ketoasidoosin varalta välittömästi, jos näitä oireita ilmenee, veren glukoosipitoisuudesta huolimatta.

Jos potilaalla epäillään tai todetaan diabeettinen ketoasidoosi, hoito SGLT2:n estäjillä pitää heti lopettaa.

Hoito on keskeytettävä potilailla, jotka joutuvat sairaalahoitoon suuren kirurgisen toimenpiteen tai äkillisen vakavan sairauden takia. Näillä potilailla suositellaan ketonien seurantaa. Ketonipitoisuus kannattaa mitata verestä eikä virtsasta. Hoito SGLT2:n estäjillä voidaan aloittaa uudelleen, kun ketonipitoisuus on normaali ja potilaan tila on jälleen vakaa.

Potilaan ketoasidoosille altistavat aiemmat sairaudet pitää ottaa huomioon ennen kuin hoito SGLT2:n estäjillä aloitetaan.

Empagliflotsiinin käytön yhteydessä on havaittu pitkittynyttä ketoasidoosia ja pitkittynyttä glukosuriaa. Ketoasidoosi voi jatkua empagliflotsiinihoidon keskeyttämisen jälkeen pidempään kuin puoliintumisaika plasmassa antaisi odottaa (ks. kohta 5.2). Empagliflotsiinista riippumattomat tekijät, kuten insuliinin puute, voivat vaikuttaa ketoasidoosin pitkittymiseen.

Diabeettisen ketoasidoosin riski saattaa olla suurempi potilailla, joilla on pieni beetasolujen toimintareservi (esim. aikuisen piilevä autoimmundiabetes (LADA), tyypin 2 diabetesta sairastavat potilaat, joilla on pieni C-peptidipitoisuus, tai haimatulehdusta aiemmin sairastaneet potilaat); potilailla, joilla on ruoan saantia rajoittava sairaus tai vaikea elimistön nestevajaus; potilailla, joiden insuliiniannosta on pienennetty sekä potilailla, joilla on akuutin sairauden, leikkaustoimenpiteen tai alkoholin väärinkäytön vuoksi lisääntynyt insuliinintarve. SGLT2:n estäjien käytössä näiden potilasryhmien hoitoon pitää olla varovainen.

SGLT2:n estäjähoidon aloittamista uudelleen ei suositella, jos potilaalla on aiemmin ollut diabeettinen ketoasidoosi SGLT2:n estäjähoidon aikana, paitsi jos tunnistetaan jokin toinen diabeettista ketoasidoosia edistävä tekijä ja se on hävinnyt.

Glyxambi-valmistetta ei pidä käyttää tyypin 1 diabetesta sairastaville potilaille. Tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla tehdystä kliinisestä tutkimusohjelmasta saatujen tietojen mukaan diabeettisen ketoasidoosin esiintyvyys suureni lumelääkkeeseen verrattuna yleiseksi potilailla, jotka saivat 10 mg ja 25 mg empagliflotsiinia insuliinin lisänä.

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaan eGFR-arvo on alle 60 ml/min/1,73 m² tai kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min, empagliflotsiinin/linagliptiinin vuorokausiannos on rajoitettu 10 mg:aan/5 mg:aan (ks. kohta 4.2). Empagliflotsiinia/linagliptiinia ei suositella, jos eGFR on alle 30 ml/min/1,73 m² tai kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min. Empagliflotsiinia/linagliptiinia ei pidä käyttää loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville eikä dialyysihoidossa oleville potilaille. Valmisteen käytöstä näillä potilailla ei ole riittävästi tietoa (ks. kohdat 4.2, 5.1 ja 5.2).

Munuaistoiminnan seuranta

Munuaisten toimintaa on suositeltavaa arvioida seuraavasti:

- ennen empagliflotsiini/linagliptiinihoidon aloittamista ja säännöllisin välein (vähintään kerran vuodessa) hoidon aikana (ks. kohdat 4.2, 5.1 ja 5.2)
- ennen kuin potilas aloittaa mitään samanaikaista lääkitystä, joka saattaa heikentää munuaistoimintaa.

Maksavaurio

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu maksavaurioita empagliflotsiinia käytettäessä. Empagliflotsiinin ja maksavaurion välillä ei ole osoitettu olevan syy-yhteyttä.

Kohonnut hematokriitti

Hematokriitin kohoamista havaittiin empagliflotsiinihoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Potilaita, joiden hematokriitti on kohonnut huomattavasti, on seurattava, ja heille on tehtävä tutkimuksia taustalla olevan hematologisen sairauden varalta.

Krooninen munuaistauti

Empagliflotsiinin käytöstä on saatu kokemusta diabeteksen hoidossa potilailla, joilla on krooninen munuaistauti ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ja jolla on tai ei ole albuminuriaa. Albuminuriapotilailla empagliflotsiinihoidosta voi olla enemmän hyötyä.

Nestehukan riski

Perustuen SGLT2:n estäjien vaikutusmekanismiin, hoidolliseen glukosuriaan liittyvä osmoottinen diureesi voi johtaa verenpaineen lievään laskuun (ks. kohta 5.1). Tästä syystä varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla empagliflotsiinin aiheuttama verenpaineen aleneminen voi aiheuttaa riskin kuten potilailla, joilla tiedetään olevan sydän- ja verisuonitauti; potilailla, joilla on verenpainelääkitys (esim. tiatsidi ja loop-diureetit, ks. myös kohta 4.5) ja anamneesissa hypotensio tai 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla.

Jos empagliflotsiinia käyttävällä potilaalla on sairauksia, jotka voivat johtaa nesteen menetykseen (esim. maha-suolikanavan sairaus), suositellaan elektrolyyttiarvojen ja nestetasapainon huolellista seurantaa (esim. lääkärintarkastus, verenpaineen mittaukset, laboratoriotutkimukset, mukaan lukien hematokriitti). Glyxambi-hoidon väliaikaista keskeyttämistä on harkittava, kunnes nesteen menetys on korjattu.

Läkkäät

75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla empagliflotsiinihoitoa saaneilla potilailla raportoitiin olevan suurempi riski saada nestehukkaan liittyviä haittavaikutuksia, erityisesti 25 mg:n vuorokausiannoksella (ks. kohta 4.8). Siksi näiden potilaiden kohdalla on kiinnitettävä erityistä huomiota nesteen nauttimiseen, jos he käyttävät samanaikaisesti lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa nestehukkaa (esim. diureetteja, ACE:n estäjiä).

Virtsatieinfektiot

Kliinisissä Glyxambi-tutkimuksissa virtsatieinfektioiden ilmaantuvuus oli Glyxambi-hoitoa saaneilla potilailla kaiken kaikkiaan samaa luokkaa kuin empagliflotsiinia tai linagliptiinia saaneilla potilailla. Esiintyvyydet vastasivat virtsatieinfektioiden ilmaantuvuutta kliinisissä empagliflotsiinitutkimuksissa (ks. kohta 4.8).

Lumekontrolloitujen, 18–24 viikon pituisten yhdistettyjen kaksoissokkotutkimusten haittatapahtumana raportoitujen virtsatieinfektioiden kokonaisesiintyvyys oli 25 mg empagliflotsiinia saaneilla potilailla samankaltainen kuin lumeryhmässä; potilailla, jotka saivat 10 mg empagliflotsiinia, kokonaisesiintyvyys oli suurempi (ks. kohta 4.8). Komplisoituneita virtsatieinfektioita (mukaan lukien pyelonefriitti ja urosepsis) on raportoitu valmisteen markkinoilletulon jälkeen empagliflotsiinia saaneilla potilailla. Glyxambi-hoitoa saaneilla potilailla ei raportoitu kliinisissä tutkimuksissa pyelonefriittia eikä urosepsistä. Glyxambi-hoidon väliaikaista keskeyttämistä on kuitenkin harkittava, jos potilaalla on komplisoitunut virtsatieinfektio.

Välilihan nekrotisoiva faskiitti (Fournier'n gangreeni)

Välilihan nekrotisoivan faskiitin (tämä tunnetaan myös nimellä Fournier'n gangreeni) tapauksista on ilmoitettu nais- ja miespotilailla, jotka käyttävät SGLT2:n estäjiä, kuten empagliflotsiinia. Tämä on harvinainen, mutta vakava ja mahdollisesti hengenvaarallinen tapahtuma, joka edellyttää kiireellistä leikkausta ja antibioottihoitoa.

Potilaita on kehoitettava kääntymään lääkärin puoleen, jos heillä on kipua, aristusta, punoitusta tai turvotusta genitaali- tai perineaalialueella ja tähän liittyy kuumetta tai huonovointisuutta. Huomatkaa, että nekrotisoivaa faskiittia voi edeltää urogenitaali-infektio tai perineaaliabsessi. Jos Fournier'n gangreenia epäillään, Glyxambi-valmisteen käyttö on keskeytettävä ja hoito (mukaan lukien antibioottihoito ja puhdistusleikkaus) on aloitettava.

Alaraajan amputaatiot

Pitkän aikavälin kliinisissä tutkimuksissa toisella SGLT2:n estäjällä on havaittu alaraajan (pääasiallisesti varpaan) amputaatioiden määrän lisääntymistä. Ei tiedetä, onko kyseessä lääkeluokkaan liittyvä vaikutus. Kuten kaikkien diabetespotilaiden kohdalla, on tärkeää antaa potilaille neuvoja säännöllisestä ehkäisevästä jalkahoidosta.

Virtsan laboratoriotutkimukset

Empagliflotsiinin vaikutusmekanismin takia Glyxambi-hoitoa saavien potilaiden virtsan glukoosimääritys on positiivinen.

Häiriöt 1,5-anhydroglusitolin (1,5-AG) määrittämisessä

Glukoositasapainon seuranta 1,5-AG-määrittämisellä ei suositella, sillä SGLT2:n estäjiä käyttäviltä potilailta 1,5-AG-määrittämisellä mitatut arvot eivät luotettavasti kuvaa glukoositasapainoa. Vaihtoehtoisten menetelmien käyttöä glukoositasapainon seurantaan suositellaan.

Akuutti haimatulehdus

Dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4) estäjien käyttöön on liittynyt akuutin haimatulehduksen kehittymisen riski. Linagliptiinia käyttävillä potilailla on havaittu akuuttia haimatulehdusta. Sydän- ja verisuoni- sekä munuaisturvallisuutta koskeneessa tutkimuksessa (CARMELINA-tutkimus), jossa mediaani havainnointijakso oli 2,2 vuotta, todennettua akuuttia haimatulehdusta raportoitiin 0,3 %:lla linagliptiinia saaneista potilaista ja 0,1 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Potilaille on kerrottava akuutin haimatulehduksen tyypillisistä oireista.

Jos haimatulehdusta epäillään, Glyxambi-hoito on lopetettava. Jos akuutti haimatulehdus varmistuu, Glyxambi-hoitoa ei saa aloittaa uudelleen. Varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on aiemmin ollut haimatulehdus.

Rakkulainen pemfigoidi

Linagliptiinia käyttävillä potilailla on havaittu rakkulaista pemfigoidia. CARMELINA-tutkimuksessa rakkulaista pemfigoidia raportoitiin 0,2 %:lla linagliptiinihoitoa saaneista potilaista, mutta ei yhdelläkään lumelääkehoitoa saaneista potilaista. Jos epäillään rakkulaista pemfigoidia, Glyxambi-hoito on lopetettava.

Tunnetusti hypoglykemiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Hypoglykemian ilmaantuvuus oli verrattavissa lumehoitoon, kun erillisiä empagliflotsiini- ja linagliptiini- valmisteita käytettiin joko yksinään tai yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa, joiden ei tiedetä aiheuttavan hypoglykemiaa (esim. metformiini, tiatsolidiinidionit). Kun empagliflotsiinia tai linagliptiinia käytettiin yhdessä tunnetusti hypoglykemiaa aiheuttavien diabeteslääkkeiden kanssa (esim. sulfonyyliureat ja/tai insuliini), hypoglykemian ilmaantuvuus suureni (ks. kohta 4.8).

Ei tiedetä, liittyykö Glyxambi-valmisteen ja insuliinin ja/tai sulfonyyliurean yhdistelmähoitoon hypoglykemiariskiä. Varovaisuus on kuitenkin tarpeen, kun Glyxambi-valmistetta käytetään yhdessä diabeteslääkkeiden kanssa. Sulfonyyliurea- tai insuliiniannoksen pienentämistä voidaan harkita (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Glyxambi-valmisteen yhteisvaikutustutkimuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole tehty. Tällaisia tutkimuksia on kuitenkin tehty valmisteen yksittäisillä vaikuttavilla aineilla. Farmakokineettisten tutkimustulosten perusteella Glyxambi-annoksen muuttamista ei suositella, jos potilas käyttää samanaikaisesti muita yleisesti määrättyjä lääkevalmisteita, jäljempänä mainittuja poikkeuksia lukuun ottamatta.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Insuliini ja sulfonyyliureat

Insuliini ja sulfonyyliureat saattavat suurentaa hypoglykemian riskiä. Jos insuliinia tai sulfonyyliureavalmisteita käytetään yhdessä Glyxambi-valmisteen kanssa, insuliinin tai sulfonyyliureavalmisteen annosta täytyy mahdollisesti pienentää hypoglykemiariskin pienentämiseksi (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

Diureetit

Empagliflotsiini saattaa voimistaa tiatsidi- ja loop-diureettien diureettista vaikutusta ja suurentaa elimistön kuivumisen ja hypotension riskiä (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset empagliflotsiiniin

Empagliflotsiini erittyy pääasiassa muuttumattomana. Vain vähäinen osa empagliflotsiinista metaboloituu uridiini-5'-difosfoglukuronosyyli transferaasien eli UGT-entsyymien välityksellä; UGT:n estäjillä ei siksi oleteta olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta empagliflotsiiniin (ks. kohta 5.2). UGT:n induktion (esim. rifampisiinin tai fenytoiinin aiheuttaman induktion) vaikutusta empagliflotsiiniin ei ole tutkittu. Samanaikaista hoitoa tunnettujen UGT-entsyymien induktorien kanssa ei suositella mahdollisen tehoa alentavan vaikutuksen vuoksi. Jos UGT-entsyymien induktoreita joudutaan antamaan samanaikaisesti, glukoositasapainoa on syytä seurata Glyxambi-valmisteen vasteen arvioimiseksi.

Kun empagliflotsiinia annettiin samanaikaisesti UGT-entsyymien ja OAT3:n estäjä probenesidin kanssa, empagliflotsiinin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) suureni 26 % ja pitoisuus–aika–käyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) suureni 53 %. Muutoksia ei pidetty kliinisesti merkittävänä.

Empagliflotsiinin C_{max} -arvo suureni 15 % ja AUC-arvo 59 %, kun yhteisvaikutustutkimuksessa empagliflotsiinin kanssa annettiin samanaikaisesti gemfibrosiilia, joka on OAT3- ja OATP1B1/1B3-kuljettajaproteiinien estäjä *in vitro*. Muutoksia ei pidetty kliinisesti merkittävänä.

OATP1B1/1B3-kuljettajaproteiinien estäminen samanaikaisesti annetun rifampisiinin avulla suurensi empagliflotsiinin C_{max} -arvoa 75 % ja AUC-arvoa 35 %. Muutoksia ei pidetty kliinisesti merkittävänä.

Yhteisvaikutustutkimusten tiedot viittaavat siihen, että samanaikainen anto metformiinin, glimepiridin, pioglitazonin, sitagliptiinin, linagliptiinin, varfariinin, verapamiilin, ramipriilin, simvastatiinin, torasemidin tai hydroklooritiatsidin kanssa ei vaikuttanut empagliflotsiinin farmakokinetiikkaan.

Empagliflotsiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Empagliflotsiini saattaa lisätä litiumin erittymistä munuaisten kautta, ja veren litiumpitoisuudet saattavat pienentyä. Seerumin litiumpitoisuutta on seurattava useammin empagliflotsiinihoidon aloittamisen ja annosmuutosten jälkeen. Potilas tulee ohjata litiumia määränneen lääkärin vastaanotolle seerumin litiumpitoisuuden seurantaan varten.

Terveillä vapaaehtoisilla tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten tiedot viittaavat siihen, että empagliflotsiinilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta metformiinin, glimepiridin, pioglitatsonin, sitagliptiinin, linagliptiinin, simvastatiinin, varfariinin, ramipriilin, digoksiinin, diureettien eikä suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset linagliptiiniin

Rifampisiinin samanaikainen anto pienensi linagliptiiniaktiivisuutta 40 %. Tämä viittaa siihen, että linagliptiinin teho voi heikentyä, kun sitä annetaan yhdessä vahvan P-glykoproteiinin (P-gp) tai sytokromi P450:n (CYP) isoentsyymi CYP3A4:n induktorin kanssa, etenkin pitkäkestoisessa yhteiskäytössä (ks. kohta 5.2). Valmisteen antoa samanaikaisesti muiden vahvojen P-gp:n tai CYP3A4:n induktorien kuten karbamatsepiinin, fenobarbitaalin tai fenytoiinin kanssa ei ole tutkittu.

Kun 5 mg:n kerta-annos linagliptiinia annettiin yhdessä useiden 200 mg:n ritonaviiriannosten (voimakas P-glykoproteiinin ja CYP3A4:n estäjä) kanssa suun kautta, suureni linagliptiinin AUC-arvo noin kaksinkertaiseksi ja C_{max} -arvo noin kolminkertaiseksi. Sitoutumattomat pitoisuudet, jotka ovat yleensä vähemmän kuin 1 % linagliptiinin terapeuttisesta annoksesta, suurenevät 4-5-kertaisiksi yhtäaikaisen ritonaviiri-annoksen jälkeen. Plasman vakaan tilan linagliptiiniaktiivisuuksien simuloinnit ritonaviirin kanssa ja ilman sitä osoittivat, että pitoisuuden kasvuun ei liity kumuloitumisen lisääntymistä. Näiden linagliptiinin farmakokinetiikassa tapahtuvien muutosten ei katsottu olevan kliinisesti merkittäviä. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei siten ole odotettavissa muiden P-glykoproteiinin/CYP3A4:n estäjien kanssa.

Terveillä vapaaehtoisilla tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten tiedot viittaavat siihen, että metformiinin ja glibenklamidin samanaikainen anto ei vaikuttanut linagliptiinin farmakokinetiikkaan.

Linagliptiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Linagliptiini on CYP-isoentsyymi CYP3A4:n heikko kilpaileva ja heikko tai kohtalaisen voimakas estäjä, mutta se ei estä muita CYP-isoentsyymejä. Se ei ole CYP-isoentsyymien induktori. Linagliptiini on P-glykoproteiinin substraatti, ja se estää heikosti digoksiinin P-glykoproteiinivälitteistä kuljetusta.

Linagliptiinilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta metformiinin, glibenklamidin, simvastatiinin, pioglitatsonin, varfariinin, digoksiinin, empagliflotsiinin eikä ehkäisytablettien farmakokinetiikkaan. Tämä tarjoaa *in vivo* -näyttöä siitä, että lääkeaineinteraktiot CYP3A4:n, CYP2C9:n, CYP2C8:n, P-gp:n ja orgaanisten kationien kuljettajaproteiinin (OCT) substraattien kanssa ovat epätodennäköisiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja empagliflotsiinin ja linagliptiinin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu, että empagliflotsiini ja linagliptiini läpäisevät istukan raskauden loppuvaiheessa, mutta kumpikaan ei aiheuta suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia varhaiseen alkionkehitykseen (ks. kohta 5.3). Empagliflotsiinilla tehdyissä eläintutkimuksissa on todettu postnataaliseen kehitykseen kohdistuvia haittoja (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Glyxambi-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Empagliflotsiinin ja linagliptiinin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole tietoja. Saatavilla olevat ei-kliiniset eläinkoetiedot ovat osoittaneet empagliflotsiinin ja linagliptiinin erittyvän rintamaitoon. Vastasyntyneeseen tai imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Glyxambi-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Tutkimuksia Glyxambi-valmisteen tai sen yksittäisten vaikuttavien aineiden vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tehty. Erikseen käytettyä empagliflotsiinia ja erikseen käytettyä linagliptiinia koskevista ei-kliinisistä tutkimuksista ei ole havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia suoria eikä epäsuoria haittoja (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Glyxambi-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita on neuvottava noudattamaan varotoimenpiteitä hypoglykemian välttämiseksi ajamisen ja koneiden käytön aikana, etenkin kun Glyxambi-valmistetta käytetään yhdessä tunnetusti hypoglykemiaa aiheuttavien diabeteslääkkeiden kanssa (esim. insuliini ja insuliinianalogit, sulfonyyliureat).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisin haittavaikutus olivat virtsatieinfektio (7,5 % 10 mg empagliflotsiinia / 5 mg linagliptiinia saaneessa Glyxambi-ryhmässä ja 8,5 % 25 mg empagliflotsiinia / 5 mg linagliptiinia saaneessa Glyxambi-ryhmässä) (ks. Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus). Vakavimmat haittavaikutukset olivat ketoasidoosi (< 0,1 %), haimatulehdus (0,2 %), yliherkkyys (0,6 %) ja hypoglykemia (2,4 %) (ks. kohta 4.4).

Kaiken kaikkiaan Glyxambi-valmisteen turvallisuusprofiili vastasi sen yksittäisten vaikuttavien aineiden (empagliflotsiinin ja linagliptiinin) turvallisuusprofiileita. Glyxambi-valmisteen käytön yhteydessä ei todettu mitään muita haittavaikutuksia.

Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa (ks. taulukko 2) listatut haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokittain, ja ne perustuvat empagliflotsiini- ja linagliptiinin monoterapian turvallisuusprofiileihin.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 2 Lumelääkekontrolloituihin tutkimuksiin ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin kokemuksiin perustuva haittavaikutustaulukko (MedDRA)

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Infektiot	Yleinen Yleinen Yleinen Harvinainen	Virtsatieinfektio ^{1,*} (mukaan lukien pyelonefriitti ja urosepsis) ⁴ Emättimen kandidiaasi, vulvovaginiitti, balaniitti ja muut sukupuolielinten infektiot ^{1,*} Nenänielutulehdus ² Välilihan nekrotisoiva faskiitti (Fournier'n gangreeni) [#]
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen Melko harvinainen	Yliherkkyys ² Angioedeema ^{3,4} , urtikaria ^{3,4}
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen Yleinen Harvinainen	Hypoglykemia (yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa käytettäessä) [*] Jano Diabeettinen ketoasidoosi ^{4,#}
Verisuonisto	Melko harvinainen	Nestehukka ^{1,*,b}
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Yskä ²
Ruoansulatuselimistö	Yleinen Melko harvinainen Harvinainen	Ummetus Haimatulehdus ² Suun haavaumat ³
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen Yleinen Yleisyys tuntematon	Kutina ¹ Ihottuma ^{3,4} Rakkulainen pemfigoidi ^{2,a}
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen Melko harvinainen Hyvin harvinainen	Lisääntynyt virtsaaminen ^{1,*} Dysuria ¹ Tubulointerstitiaalinen nefriitti ⁴
Tutkimukset	Yleinen Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen	Suurentunut amylaasipitoisuus ² Kohonnut lipaasipitoisuus ² Kohonnut hematokriitti ^{1,5} Kohonneet seerumin lipidipitoisuudet ^{1,6} Kohonnut veren kreatiniinipitoisuus / Alentunut glomerulusten suodatusnopeus ^{1,*}

¹ perustuu empagliflotsiinin käyttökokemuksiin

² perustuu linagliptiinin käyttökokemuksiin

³ perustuu linagliptiinin markkinoilletulon jälkeisiin kokemuksiin

⁴ perustuu empagliflotsiinin markkinoilletulon jälkeisiin kokemuksiin

⁵ Hematokriitin keskimääräinen muutos lähtötilanteeseen nähden oli 3,3 % Glyxambi 10 mg/5 mg-hoidossa ja 4,2 % Glyxambi 25 mg/5 mg-hoidossa, verrattuna lumehoitoon, jossa se oli 0,2 %. Kliinisessä empagliflotsiinitutkimuksessa hematokriittiarvot palasivat lähelle lähtötilanteen arvoja hoidon lopettamista seuranneen 30 päivän seurantajakson jälkeen.

⁶ Keskimääräinen prosentuaalinen nousu lähtötilanteeseen nähden Glyxambi 10 mg/5 mg- ja 25 mg/5 mg-hoidossa lumelääkkeeseen verrattuna oli kokonaiskolesterolin kohdalla 3,2 % ja 4,6 % vs. 0,5 %; HDL-kolesterolin kohdalla 8,5 % ja 6,2 % vs. 0,4 %; LDL-kolesterolin kohdalla 5,8 % ja 11,0 % vs. 3,3 %; triglyseridien kohdalla -0,5 % ja 3,3 % vs. 6,4 %.

^a CARMELINA-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) rakkulaista pemfigoidia raportoitiin 0,2 %:lla linagliptiinihoitoa saaneista potilaista, mutta ei yhdelläkään lumelääkehoitoa saaneista potilaista.

^b Yhdistetyt tiedot empagliflotsiinilla tehdyistä tutkimuksista, joihin osallistuneilla potilailla oli sydämen vajaatoiminta (ja puolella potilaista tyypin 2 diabetes), osoittivat, että nestehukkaa esiintyi yleisemmin ("hyvin yleinen": 11,4 % empagliflotsiinilla vs. 9,7 % lumelääkkeellä).

[#] ks. kohta 4.4

^{*} lisätietoja jäljempänä olevassa alakohdassa

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Hypoglykemia

Glyxambi-valmisteen yhdistetyissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistuneiden tyyppin 2 diabetespotilaiden glukoositasapaino oli riittämätön metformiinihoidosta huolimatta, raportoitujen hypoglykeemisten tapahtumien ilmaantuvuus oli 2,4 %. Vahvistettujen hypoglykeemisten tapahtumien ilmaantuvuus oli pieni (< 1,5 %). Ilmaantuvuudessa ei ollut merkittäviä eroja, kun eri Glyxambi-vahvuuksia saaneita potilaita verrattiin empagliflotsiini- tai linagliptiinihoitoa saaneisiin.

Yhdellä Glyxambi-hoitoa saaneella potilaalla todettiin vahvistettu (tutkijan määrittelemä), merkittävä hypoglykeeminen tapahtuma (määritelmä: edellytti toisen henkilön apua) aktiivi- tai lumekontrolloiduissa tutkimuksissa (kokonaisesiintyvyys 0,1 %).

Empagliflotsiinilla ja linagliptiinilla saatujen kokemusten perusteella hypoglykemiariski oletettavasti suurenee, jos samanaikaisesti käytetään insuliinia ja/tai sulfonyyliureaa (ks. kohta 4.4 ja alla olevat tiedot).

Hypoglykemia empagliflotsiinihoidon yhteydessä

Hypoglykemian esiintyvyys riippui tutkimuksissa käytetyistä taustahoidoista ja oli samaa luokkaa, kun empagliflotsiinia tai lumetta käytettiin monoterapiana, yhdistettynä metformiiniin tai yhdistettynä pioglitatsoniin metformiinin kanssa tai ilman. Hypoglykemian saaneiden potilaiden esiintyvyys oli empagliflotsiiniyryhmässä lumeryhmää suurempi, kun empagliflotsiinia tai lumetta käytettiin yhdistettynä metformiiniin ja sulfonyyliureaan (empagliflotsiini 10 mg: 16,1 %; empagliflotsiini 25 mg: 11,5 %; lume: 8,4 %) tai yhdistettynä perusinsuliiniin metformiinin kanssa tai ilman ja sulfonyyliurean kanssa tai ilman (empagliflotsiini 10 mg: 19,5 %; empagliflotsiini 25 mg: 28,4 %; lume: 20,6 % ensimmäisten 18 hoitoviikon aikana, jolloin insuliiniannoksen muuttaminen ei ollut sallittua; empagliflotsiini 10 mg ja 25 mg: 36,1 %, lume 35,3 % 78 viikon pituisen tutkimuksen aikana), tai yhdistettynä monipistoshoidona annettavaan insuliiniin metformiinin kanssa tai ilman (empagliflotsiini 10 mg: 39,8 %; empagliflotsiini 25 mg: 41,3 %; lume: 37,2 % ensimmäisten 18 hoitoviikon aikana, kun insuliinia ei voitu säätää; empagliflotsiini 10 mg: 51,1 %; empagliflotsiini 25 mg: 57,7 %, lume 58 % 52 viikon pituisen tutkimuksen aikana).

Merkittävä hypoglykemia empagliflotsiinihoidon yhteydessä (toisen henkilön apua vaatineet tapahtumat)

Merkittäviä hypoglykeemisiä tapahtumia saaneiden potilaiden esiintyvyys oli pieni (< 1 %). Tällaisten tapahtumien esiintyvyys oli samaa luokkaa, kun empagliflotsiinia tai lumetta käytettiin monoterapiana, yhdistettynä metformiiniin sulfonyyliurean kanssa tai ilman tai yhdistettynä pioglitatsoniin metformiinin kanssa tai ilman.

Merkittäviä hypoglykeemisiä tapahtumia saaneiden potilaiden esiintyvyys oli empagliflotsiiniyryhmässä suurempi kuin lumelääkeryhmässä, kun empagliflotsiinia tai lumetta käytettiin yhdistettynä perusinsuliiniin metformiinin kanssa tai ilman ja sulfonyyliurean kanssa tai ilman (empagliflotsiini 10 mg: 0 %; empagliflotsiini 25 mg: 1,3 %; lume: 0 % ensimmäisten 18 hoitoviikon aikana, jolloin insuliiniannoksen muuttaminen ei ollut sallittua; empagliflotsiini 10 mg: 0 %; empagliflotsiini 25 mg: 1,3 %; lume 0 % 78 viikon pituisen tutkimuksen aikana), tai yhdistettynä monipistoshoidona annettavaan insuliiniin metformiinin kanssa tai ilman (empagliflotsiini 10 mg: 1,6 %; empagliflotsiini 25 mg: 0,5 %; lume: 1,6 % ensimmäisten 18 hoitoviikon aikana, kun insuliinia ei voitu säätää ja 52 viikon pituisen tutkimuksen aikana).

Hypoglykemia linagliptiinihoidon yhteydessä

Kliinisissä linagliptiinitutkimuksissa yleisimmin raportoitu haittatapahtuma oli linagliptiinin, metformiinin ja sulfonyyliurean kolmoishoidon aikana todettu hypoglykemia (22,9 %; lumeryhmässä 14,8 %).

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa hypoglykemiat (10,9 %; N = 471) olivat voimakkuusasteeltaan lieviä (80 %; N = 384), keskivaikeita (16,6 %; N = 78) tai vaikeita (1,9 %; N = 9).

Virtsatieinfektio

Kliinisissä Glyxambi-tutkimuksissa virtsatieinfektioiden esiintyvyydessä ei ollut merkittävää eroa Glyxambi-hoitoa saaneiden potilaiden (Glyxambi 25 mg/5 mg: 8,5 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 7,5 %) ja empagliflotsiinia ja linagliptiinia saaneiden potilaiden välillä. Esiintyvyydet ovat olleet verrattavissa kliinisissä empagliflotsiinitutkimuksissa raportoituihin esiintyvyyksiin (ks. myös kohta 4.4).

Empagliflotsiinitutkimuksissa virtsatieinfektioiden kokonaisesiintyvyys oli samaa luokkaa 25 mg empagliflotsiinia ja lumelääkettä saaneilla (7,0 % ja 7,2 %) ja suurempi 10 mg empagliflotsiinia saaneilla (8,8 %). Kuten lumehoitoakin käytettäessä, virtsatieinfektioita raportoitiin empagliflotsiinihoidon yhteydessä tavallista useammin potilailla, joilla oli ollut aikaisemmin kroonisia tai toistuvia virtsatieinfektioita. Virtsatieinfektioiden vaikeusaste (lievät, keskivaikeat ja vaikeat tapaukset) oli samaa luokkaa kuin lumeryhmässä. Virtsatieinfektioita raportoitiin empagliflotsiinia saaneilla naisilla useammin kuin lumetta saaneilla naisilla; miespotilaiden kohdalla vastaavaa eroa ei todettu.

Emättimen kandidiaasi, vulvovaginiitti, balaniitti ja muu sukupuolielinten infektio

Kliinisissä Glyxambi-tutkimuksissa sukupuolielinten infektoita raportoitiin Glyxambi-ryhmässä (Glyxambi 25 mg/5 mg: 3,0 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 2,5 %) useammin kuin linagliptiiniryhmässä, mutta harvemmin kuin empagliflotsiiniryhmässä. Glyxambi-hoitoa saaneilla raportoidut esiintyvyydet ovat yleisesti ottaen olleet verrattavissa kliinisissä empagliflotsiinitutkimuksissa raportoituihin esiintyvyyksiin.

Empagliflotsiinitutkimuksissa emättimen kandidiaasia, vulvovaginiittia, balaniittia ja muita sukupuolielinten infektoita raportoitiin useammin empagliflotsiini 10 mg -ryhmässä (4,0 %) ja empagliflotsiini 25 mg -ryhmässä (3,9 %) kuin lumeryhmässä (1,0 %). Näitä infektoita raportoitiin empagliflotsiinia saaneilla naisilla useammin kuin lumetta saaneilla naisilla; miespotilaiden kohdalla esiintyvyyksien ero oli pienempi. Sukupuolielinten infektiot olivat vaikeusasteeltaan lieviä ja keskivaikeita, yksikään ei ollut vaikea.

Fimoosia / hankinnaista fimoosia on raportoitu esiintyvän samanaikaisesti sukupuolielinten infektioiden kanssa, ja joissakin tapauksissa tarvittiin ympärileikkaus.

Lisääntynyt virtsaaminen

Kliinisissä Glyxambi-tutkimuksissa lisääntynyttä virtsaamista raportoitiin Glyxambi-ryhmässä (Glyxambi 25 mg/5 mg: 2,6 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 1,4 %) useammin kuin linagliptiiniryhmässä ja yhtä usein kuin empagliflotsiiniryhmässä. Glyxambi-hoitoa saaneilla raportoidut esiintyvyydet ovat yleisesti ottaen olleet verrattavissa kliinisissä empagliflotsiinitutkimuksissa raportoituihin esiintyvyyksiin.

Kliinisissä empagliflotsiinitutkimuksissa lisääntynyttä virtsaamista (joka kattoi ennalta määritellysti termit pollakisuria, polyuria ja nokturia) raportoitiin useammin empagliflotsiinihoitoa saaneilla (empagliflotsiini 10 mg: 3,5 %, empagliflotsiini 25 mg: 3,3 %) kuin lumeryhmässä (1,4 %). Lisääntynyt virtsaaminen oli useimmiten voimakkuudeltaan lievää tai kohtalaista. Raportoidun nokturian esiintyvyys oli samanlainen lumelääke- ja empagliflotsiiniryhmässä (< 1 %).

Nestehukka

Kliinisissä Glyxambi-tutkimuksissa nestehukan esiintyvyydessä ei ollut merkittävää eroa Glyxambi-hoitoa saaneiden potilaiden (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,8 %) ja empagliflotsiinia ja linagliptiinia saaneiden potilaiden välillä. Esiintyvyydet ovat olleet verrattavissa kliinisissä empagliflotsiinitutkimuksissa raportoituihin esiintyvyyksiin.

Kliinisissä empagliflotsiinitutkimuksissa nestehukan (mukaan lukien etukäteen määritellyt termit verenpaineen (ambulatorinen) aleneminen, systolisen verenpaineen aleneminen, dehydraatio, hypotensio, hypovolemia, ortostaattinen hypotensio ja pyörtyminen) kokonaisesiintyvyys oli samaa luokkaa empagliflotsiini-ryhmässä (empagliflotsiini 10 mg: 0,6 %, empagliflotsiini 25 mg: 0,4 %) ja lumeryhmässä (0,3 %). Nestehukan esiintyvyys lisääntyi 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla, jotka saivat 10 mg:n empagliflotsiinihoitoa (2,3 %) tai 25 mg:n empagliflotsiinihoitoa (4,3 %), verrattuna lumelääkettä saaneisiin (2,1 %).

Kohonnut veren kreatiniinipitoisuus / Alentunut glomerulusten suodatusnopeus

Kliinisissä Glyxambi-tutkimuksissa niiden potilaiden esiintyvyys, joilla veren kreatiniinipitoisuus oli kohonnut (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0 %) ja glomerulusten suodatusnopeus alentunut (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,6 %), on ollut verrattavissa kliinisissä empagliflotsiinitutkimuksissa raportoituihin vastaaviin lukuihin.

Kliinisissä empagliflotsiinitutkimuksissa niiden potilaiden, joilla veren kreatiniinipitoisuus oli kohonnut ja glomerulusten suodatusnopeus alentunut, kokonaisesiintyvyys oli yhtä suuri empagliflotsiini- ja lumelääkeryhmissä (kohonnut veren kreatiniinipitoisuus: empagliflotsiini 10 mg 0,6 %, empagliflotsiini 25 mg 0,1 %, lumelääke 0,5 %; glomerulusten suodatusnopeus alentunut: empagliflotsiini 10 mg 0,1 %, empagliflotsiini 25 mg 0 %, lumelääke 0,3 %).

Iäkkäät

Kliinisissä tutkimuksissa Glyxambi-valmisteella hoidettiin yhdeksäätoista 75-vuotiaasta tai sitä vanhempaa potilasta. Yksikään potilaista ei ollut yli 85-vuotias. Glyxambi-valmisteen turvallisuusprofiili ei ollut iäkkäillä poikkeava. Empagliflotsiinilla saatujen kokemusten perusteella iäkkäillä henkilöillä voi olla kohonnut nestehukan riski (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Tyypin 2 diabetesta sairastavilla, 10–17-vuoden ikäisillä pediatriasilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa empagliflotsiinin ja linagliptiinin turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen samankaltainen kuin aikuisilla potilailla. Empagliflotsiinia saaneiden yhdistetyssä ryhmässä esiintyi kuitenkin enemmän hypoglykemiaa kuin lumelääkettä saaneessa ryhmässä (empagliflotsiini 10 mg ja 25 mg, yhdistetty: 23,1 %, lumelääke: 9,4 %). Yksikään tapahtumista ei ollut vaikea eikä vaatinut apua.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa terveille tutkimushenkilöille annettiin enintään 800 mg:n kerta-annoksia empagliflotsiinia (vastaa 32-kertaista korkeinta suositeltua vuorokausiannosta) ja tyypin 2 diabetesta sairastaville potilaille enintään 100 mg toistuvia vuorokausiannoksia empagliflotsiinia (vastaa 4-kertaista korkeinta suositeltua vuorokausiannosta), ei ilmennyt minkäänlaista toksisuutta. Empagliflotsiini lisäsi glukoosin erittymistä virtsaan, mikä johti virtsamäärän suurenemiseen. Havaittu virtsamäärän suureneminen ei ollut annosriippuvaista. Yli 800 mg:n suuruisista annoksista ihmisillä ei ole kokemusta.

Terveillä henkilöillä tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa jopa 600 mg:n linagliptiini-kerta-annokset (vastaa 120-kertaista suositeltua annosta) olivat yleensä hyvin siedettyjä. Yli 600 mg annosten käytöstä ihmisillä ei ole kokemusta.

Hoito

Yliannostustapauksissa on perusteltua aloittaa tavanomaiset tukitoimenpiteet, esimerkiksi poistaa imeytymätön lääkeaine ruoansulatuskanavasta, tarkkailla potilaan tilaa ja käynnistää hoitotoimenpiteet tarpeen mukaan.

Empagliflotsiinin poistoa hemodialyysin avulla ei ole tutkittu. Linagliptiini ei todennäköisesti eliminoidu terapeuttisesti merkitsevässä määrin hemodialyysin eikä peritoneaalidialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, Oraalisten veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: A10BD19

Vaikutusmekanismi

Glyxambi on kahta diabeteslääkettä sisältävä yhdistelmävalmiste. Sen vaikuttavien aineiden vaikutusmekanismit täydentävät toisiaan, mikä parantaa tyypin 2 diabeetikon glukoositasapainoa. Nämä vaikuttavat aineet ovat empagliflotsiini, joka on natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2:n) estäjä, ja linagliptiini, joka kuuluu dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4) estäjien lääkeryhmään.

Empagliflotsiini

Empagliflotsiini on reversiibeli, erittäin voimakas (IC_{50} 1,3 nmol) ja selektiivinen kilpaileva SGLT2:n estäjä. Empagliflotsiini ei estä muita glukoosinkuljettajaproteiineja, jotka ovat tärkeitä glukoosin kuljetuksessa ääreiskudoksiin, ja se on 5 000 kertaa selektiivisempi SGLT2:n kuin SGLT1:n suhteen. SGLT1 on kuljettajaproteiini, joka pääasiallisesti vastaa glukoosin imeytymisestä suolessa.

SGLT2:ta esiintyy pääosin munuaisissa, kun taas muissa kudoksissa sitä ei ole lainkaan tai sen määrä on hyvin alhainen. Se vastaa pääasiallisesti glukoosin takaisinimeytymisestä glomerulussuodoksesta takaisin verenkiertoon. Tyypin 2 diabetesta ja hyperglykemiaa sairastavilla potilailla suurempi määrä glukoosia suodattuu ja imeytyy takaisin.

Empagliflotsiini parantaa tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden glukoositasapainoa vähentämällä glukoosin takaisinimeytymistä munuaisissa. Munuaisten poistaman glukoosin määrä tällä glukosuurisella mekanismilla riippuu veren glukoosipitoisuudesta ja GFR-arvosta. SGLT2:n esto tyypin 2 diabetesta ja hyperglykemiaa sairastavilla potilailla johtaa liialliseen glukoosin erittymiseen virtsaan. Lisäksi empagliflotsiinihoidon aloittaminen lisää natriumin eritystä, mikä johtaa osmoottiseen diureesiin ja suontensisäisen tilavuuden laskuun.

Tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla glukoosin erittyminen virtsaan lisääntyi välittömästi ensimmäisen empagliflotsiiniannoksen jälkeen ja jatkui 24 tunnin annosvälin ajan. Glukoosin lisääntynyt erittyminen virtsaan jatkui 4 viikon hoitjakson loppuun asti, ja sitä erittyi keskimäärin 78 g/vrk käytettäessä. Glukoosin lisääntynyt erittyminen virtsaan alensi välittömästi plasman glukoosiarvoja tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla.

Empagliflotsiini parantaa plasman glukoosiarvoja sekä paaston että aterian jälkeen. Empagliflotsiinin vaikutusmekanismi on riippumaton beetasolujen toiminnasta ja insuliinierityksestä ja tämä vaikuttaa osaltaan hypoglykemian vähäiseen riskiin. Beetasolujen toimintaa kuvaavissa markkereissa, mukaan lukien homeostaasimallimääritys (HOMA-β), havaittiin paranemista. Lisäksi glukoosin erittyminen virtsaan aiheuttaa kalorien hävikkiä, mihin liittyy kehon rasvakudoksen vähenemistä ja painon laskua. Empagliflotsiinista aiheutuvaan glukosuriaan liittyy diureesi, joka voi osaltaan johtaa pitkäaikaiseen

kohtalaiseen verenpaineen laskuun. Empagliflotsiinista johtuva glukosuria, natriureesi ja osmoottinen diureesi voivat olla osasy sydän- ja verisuonisairauksia koskevien tulosten paranemiseen.

Linagliptiini

Linagliptiini on DPP-4-entsyymin estäjä. DPP-4 osallistuu inkretiinihormonien GLP-1 (glukagonin kaltainen peptidi-1) ja GIP (glukoosista riippuvainen insulintrooppinen polypeptidi) aktiivisuuden estoon. DPP-4-entsyymi hajottaa nämä hormonit nopeasti. Molemmat inkretiinihormonit osallistuvat glukoositasapainon fysiologiseen säätelyyn. Inkretiinihormoneja vapautuu matalan perustason verran koko vuorokauden ajan, ja pitoisuudet suurenevät heti aterioiden jälkeen. GLP-1 ja GIP lisäävät insuliinin tuotantoa ja vapautumista haiman beetasoluista, kun veren glukoosipitoisuus on normaali tai suurentunut. Lisäksi GLP-1 vähentää glukagonin vapautumista haiman alfasoluista, mikä pienentää maksan glukoosintuotantoa. Linagliptiini sitoutuu erittäin tehokkaasti ja palautuvasti DPP-4:ään, ja siksi se suurentaa ja pidentää aktiivisen inkretiinin pitoisuutta. Linagliptiini lisää insuliinin vapautumista ja pienentää glukagonipitoisuutta glukoosista riippuvaisesti ja parantaa siten glukoositasapainoa. Linagliptiini sitoutuu selektiivisesti DPP-4:ään, ja selektiivisyys on > 10 000-kertainen verrattuna DPP-8:n tai DPP-9:n aktiivisuuteen *in vitro*.

Kliininen teho ja turvallisuus

Glyxambi-valmisteen turvallisuutta ja tehoa arvioineissa kliinisissä tutkimuksissa hoidettiin yhteensä 2 173 potilasta, joilla oli tyypin 2 diabetes ja riittämätön glukoositasapaino. Heistä 1 005 potilasta sai Glyxambi-hoitoa (10 mg empagliflotsiinia/5 mg linagliptiinia tai 25 mg empagliflotsiinia/5 mg linagliptiinia). Kliinisissä tutkimuksissa potilaita hoidettiin enintään 24 viikon tai 52 viikon ajan.

Glyxambi yhdistettynä metformiiniin

Faktorianalyysitutkimuksessa potilaat, joiden glukoositasapaino oli riittämätön metformiinista huolimatta, saivat 24 viikon ajan Glyxambi-hoitoa (10 mg/5 mg tai 25 mg/5 mg), empagliflotsiinia (10 mg tai 25 mg) tai linagliptiinia (5 mg). Glyxambi-hoito paransi HbA_{1c}-arvoja (ks. taulukko 3) ja plasman paastoglukoosiarvoja tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin linagliptiini (5 mg) tai empagliflotsiini (10 mg tai 25 mg). Glyxambi-valmisteella oli myös tilastollisesti merkitsevä suotuista vaikutus painoon verrattuna linagliptiiniin (5 mg).

Taulukko 3 Tehoparametrit kliinisessä tutkimuksessa, jossa verrattiin Glyxambi-valmistetta sen yksittäisiin vaikuttaviin aineisiin aiemman hoidon lisänä potilailla, joiden glukoositasapaino oli riittämätön metformiinista huolimatta

	Glyxambi 25 mg/5 mg	Glyxambi 10 mg/5 mg	Empagliflotsiini 25 mg	Empagliflotsiini 10 mg	Linagliptiini 5 mg
Ensisijainen päätetapahtuma: HbA_{1c} (%) – 24 viikkoa					
Analyysiin otettujen potilaiden määrä	134	135	140	137	128
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Muutos lähtötilanteesta viikolla 24 ¹ : - korjattu keskiarvo ² (keskivirhe)	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Vertailu empagliflotsiiniin ¹ : - korjattu keskiarvo ² (keskivirhe) - 95,0 % lv - p-arvo	vs. 25 mg -0,58 (0,09) -0,75, -0,41 < 0,0001	vs. 10 mg -0,42 (0,09) -0,59, - 0,25 < 0,0001	--	--	--
Vertailu linagliptiiniin (5 mg) ¹ : - korjattu keskiarvo ² (keskivirhe) - 95,0 % lv - p-arvo	-0,50 (0,09) -0,67, -0,32 < 0,0001	-0,39 (0,09) -0,56, - 0,21 < 0,0001	--	--	--

¹ Viimeisimmästä havainnosta laskettu arvio (last observation carried forward, LOCF), ennen diabetestasapainon varahoitoa.

² Korjattu keskiarvo lähtötilanteeseen ja osittamiseen nähden.

Ennalta määritellyssä potilasalaryhmässä, jossa potilaiden lähtötilanteen HbA_{1c}-arvo oli suurempi tai yhtä suuri kuin 8,5 %, HbA_{1c}-arvon alenema lähtötilanteesta oli viikolla 24 Glyxambi 25 mg/5 mg -ryhmässä -1,8 % (p < 0,0001 vs. linagliptiini 5 mg, p < 0,001 vs. empagliflotsiini 25 mg) ja Glyxambi 10 mg/5 mg -ryhmässä -1,6 % viikolla 24 (p < 0,01 vs. linagliptiini 5 mg, ei merkitsevää eroa vs. empagliflotsiini 10 mg).

Viikolla 24 havaitut vaikutukset HbA_{1c}-arvon alenemiseen säilyivät yleisesti ottaen viikolle 52.

Empagliflotsiini potilailla, joiden glukoositasapaino oli riittämätön metformiini- ja linagliptiinihoidosta huolimatta

Potilaille, joiden glukoositasapaino oli riittämätön suurimmista siedetyistä metformiiniannoksista huolimatta, annettiin avoimessa tutkimuksessa lisälääkkeenä linagliptiinia (5 mg) 16 viikon ajan. Potilaat, joiden glukoositasapaino oli riittämätön tämän 16 viikon jakson jälkeen, saivat kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa joko empagliflotsiinia (10 mg tai 25 mg) tai lumelääkettä 24 viikon ajan. Tämän kaksoissokkoutetun jakson jälkeen empagliflotsiinihoito sekä 10 mg että 25 mg annoksilla paransi HbA_{1c}-arvoja, plasman paastoglukoosiarvoja ja painoa tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen. Kaikki potilaat jatkoivat metformiinihoitoa ja linagliptiinihoitoa (5 mg) tutkimuksen aikana. Molemmat empagliflotsiiniannokset suurensivat tilastollisesti merkitsevästi niiden potilaiden osuutta, joiden lähtötilanteen HbA_{1c}-arvo oli $\geq 7,0$ % ja jotka saavuttivat HbA_{1c}-tavoitearvon < 7 %, verrattuna lumehoitoon (ks. taulukko 4). 24-viikon empagliflotsiinihoidon jälkeen 25 mg empagliflotsiinihoito pienensi systolista ja diastolista verenpainetta -2,6/-1,1 mmHg (kummassakaan ei merkitsevää eroa verrattuna lumelääkkeeseen) ja 10 mg empagliflotsiinihoito taas -1,3/-0,1 mmHg (kummassakaan ei merkitsevää eroa verrattuna lumelääkkeeseen).

24 viikon jälkeen varalääkettä käytti 4 potilasta empagliflotsiini 25 mg -ryhmässä (3,6 %), 2 potilasta empagliflotsiini 10 mg -ryhmässä (1,8 %) ja 13 potilasta lumeryhmässä (12,0 %). (Kaikilla potilailla metformiini- ja linagliptiini 5 mg -lääkitys).

Taulukko 4 Tehoparametrit kliinisessä tutkimuksessa, jossa verrattiin empagliflotsiinia lumehoitoon aiemman hoidon lisänä potilailla, joiden glukoositasapaino oli riittämätön metformiinista ja linagliptiinista (5 mg) huolimatta

	Metformiini + linagliptiini (5 mg)		
	Empagliflotsiini 10 mg¹	Empagliflotsiini 25 mg¹	Lume²
HbA_{1c} (%) – 24 viikkoa³			
N	109	110	106
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,97	7,97	7,96
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-0,65	-0,56	0,14
Vertailu lumelääkkeeseen (korjattu keskiarvo) (95 % lv) ²	-0,79 (-1,02, -0,55) p < 0,0001	-0,70 (-0,93, -0,46) p < 0,0001	
Paino 24 viikkoa³			
N	109	110	106
Lähtöpaino (keskiarvo), kg	88,4	84,4	82,3
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-3,1	-2,5	-0,3
Vertailu lumelääkkeeseen (korjattu keskiarvo) (95 % lv) ¹	-2,8 (-3,5, -2,1) p < 0,0001	-2,2 (-2,9, -1,5) p < 0,0001	
HbA_{1c}-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%) lähtötilanteen HbA_{1c}-arvon ollessa ≥ 7 % – 24 viikkoa⁴			
N	100	107	100
A1C-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%)	37,0	32,7	17,0
Vertailu lumelääkkeeseen (vetosuhde) (95 % lv) ⁵	4,0 (1,9, 8,7)	2,9 (1,4, 6,1)	

¹ Empagliflotsiini 10 mg ja 25 mg -ryhmiin satunnaistetut potilaat saivat Glyxambi-hoitoa (10 mg/5 mg tai 25 mg/5 mg) metformiinihoidon lisäksi.

² Lumeryhmään satunnaistetut potilaat saivat lumetta ja linagliptiinia (5 mg) metformiinihoidon lisäksi.

³ Toistomittauksien sekamallit (MMRM) koko analyysijoukossa (havaitut tapaukset), mukaan lukien lähtötilanteen HbA_{1c}-arvo, lähtötilanteen eGFR-arvo (MDRD-kaavalla laskettuna), maantieteellinen alue, käynti ja hoito sekä käynnin ja hoidon vuorovaikutus. Plasman paastoglukoosiarvojen kohdalla otettiin huomioon myös lähtötilanteen plasman paastoglukoosi. Painon kohdalla otettiin huomioon myös lähtötilanteen paino.

⁴ Tilastollista merkitsevyyttä ei arvioitu; ei mukana toissijaisten päätetapahtumien sekventiaalisessa testimenetelmässä.

⁵ Logistinen regressio koko analyysijoukossa (NCF – noncompleters considered failure, keskeyttäneiden potilaiden hoidon katsottiin epäonnistuneen); mukana lähtötilanteen HbA_{1c}-arvo, lähtötilanteen eGFR-arvo (MDRD-kaavalla laskettuna), maantieteellinen alue ja hoito; perustuu potilaisiin, joiden lähtötilanteen HbA_{1c}-arvo oli 7 % tai yli.

Ennalta määritellyssä potilasalaryhmässä, jossa potilaiden lähtötilanteen HbA_{1c}-arvo oli suurempi tai yhtä suuri kuin 8,5 %, empagliflotsiini 25 mg/linagliptiini 5 mg pienensi HbA_{1c}-arvoa -1,3 % lähtötilanteesta viikolla 24 (p < 0,0001 vs. lume ja linagliptiini 5 mg) ja empagliflotsiini 10 mg/linagliptiini 5 mg taas -1,3 % viikolla 24 (p < 0,0001 vs. lume ja linagliptiini 5 mg).

Linagliptiini (5 mg) potilailla, joiden glukoositasapaino on riittämätön metformiinihoidosta ja empagliflotsiinista (10 mg tai 25 mg) huolimatta

Potilaille, joiden glukoositasapaino oli riittämätön suurimmista siedetyistä metformiiniannoksista huolimatta, annettiin avoimessa tutkimuksessa lisälääkkeenä empagliflotsiinia (10 mg tai 25 mg) 16 viikon ajan. Potilaat, joiden glukoositasapaino oli riittämätön tämän 16 viikon jakson jälkeen, saivat kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa joko linagliptiinia (5 mg) tai lumelääkettä 24-viikon ajan. Tämän kaksoissokkoutetun jakson jälkeen linagliptiini (5 mg) paransi HbA_{1c}-arvoja tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen sekä metformiini + empagliflotsiini 10 mg -ryhmässä että metformiini + empagliflotsiini 25 mg -ryhmässä. Kaikki potilaat jatkoivat metformiini- ja empagliflotsiinihoitoa tutkimuksen aikana. Linagliptiinihoito suurensi tilastollisesti merkitsevästi niiden potilaiden osuutta, joiden lähtötilanteen HbA_{1c}-arvo oli $\geq 7,0$ % ja jotka saavuttivat HbA_{1c}-tavoitearvon < 7 %, verrattuna lumehoitoon (ks. taulukko 5).

Taulukko 5 Tehoparametrit kliinisissä tutkimuksissa, joissa Glyxambi 10 mg/5 mg -hoitoa verrattiin 10 mg empagliflotsiiniannoksiin ja Glyxambi 25 mg/5 mg -hoitoa 25 mg empagliflotsiiniannoksiin, kun näitä hoitoja käytettiin aiemman hoidon lisänä potilailla, joiden glukoositasapaino oli riittämätön empagliflotsiinista (10 mg/25 mg) ja metformiinista huolimatta

	Metformiini + empagliflotsiini 10 mg		Metformiini + empagliflotsiini 25 mg	
	Linagliptiini 5 mg	Lume	Linagliptiini 5 mg	Lume
HbA_{1c} (%) – 24 viikkoa¹				
N	122	125	109	108
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,04	8,03	7,82	7,88
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,10
Vertailu lumelääkkeeseen (korjattu keskiarvo) (95 % lv)	-0,32 (-0,52, - 0,13) p = 0,0013		-0,47 (-0,66, - 0,28) p < 0,0001	
HbA_{1c}-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%) lähtötilanteen HbA_{1c}-arvon ollessa ≥ 7 %² – 24 viikkoa²				
N	116	119	100	107
HbA _{1c} -arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%)	25,9	10,9	36,0	15,0
Vertailu lumelääkkeeseen (vetosuhde) (95 % lv) ³	3,965 (1,771, 8,876) p = 0,0008		4,429 (2,097, 9,353) p < 0,0001	

Linagliptiini 5 mg -ryhmään satunnaistetut potilaat saivat joko Glyxambi 10 mg/5 mg yhdistelmätabletteja ja metformiinia tai Glyxambi 25 mg/5 mg yhdistelmätabletteja ja metformiinia. Lumeryhmään satunnaistetut potilaat saivat joko lumetta, empagliflotsiinia (10 mg) ja metformiinia tai lumetta, empagliflotsiinia (25 mg) ja metformiinia.

¹ Toistomittauksien sekamalli (MMRM) koko analyysijoukossa (havaitut tapaukset), mukaan lukien lähtötilanteen HbA_{1c}-arvo, lähtötilanteen eGFR-arvo (MDRD-kaavalla laskettuna), maantieteellinen alue, käynti ja hoito sekä käynnin ja hoidon vuorovaikutus. Plasman paastoglukoosi- ja kolesteroliarvojen kohdalla otettiin huomioon myös lähtötilanteen plasman paastoglukoosi.

² Tilastollista merkitsevyyttä ei arvioitu; ei mukana toissijaisten päätetapahtumien sekventiaalisessa testimenetelmässä.

³ Logistinen regressio koko analyysipopulaatiossa (NCF – noncompleters considered failure, keskeyttäneiden potilaiden hoidon katsottiin epäonnistuneen); mukana lähtötilanteen HbA_{1c}-arvo, lähtötilanteen eGFR-arvo (MDRD-kaavalla laskettuna), maantieteellinen alue ja hoito; perustuu potilaisiin, joiden lähtötilanteen HbA_{1c}-arvo oli 7 % tai yli.

Sydän- ja verisuoniturvallisuus

Empagliflotsiinihoidon sydän- ja verisuonitapahtumien tutkimus (EMPA-REG OUTCOME)

Lumekontrolloitu EMPA-REG OUTCOME -kaksoissokkotutkimus vertasi 10 mg:n ja 25 mg:n empagliflotsiiniannosten yhdistelmää lumelääkkeeseen yhdistettynä käypään hoitoon tyyppin 2 diabetespotilailla, joilla oli sydän- ja verisuonisairaus. Kaikkiaan 7 020 potilasta sai hoitoa (empagliflotsiini 10 mg: 2 345, empagliflotsiini 25 mg: 2 342, lumelääke: 2 333), ja seurantajakson mediaanipituus oli 3,1 vuotta. Keski-ikä oli 63 vuotta, keskimääräinen HbA_{1c}-arvo oli 8,1 % ja 71,5 % potilaista oli miehiä. Lähtötilanteessa 74 % potilaista sai metformiini-, 48 % insuliini- ja 43 % sulfonyyliureahoitoa. Noin puolella potilaista (52,2 %) eGFR oli 60–90 ml/min/1,73 m², 17,8 %:lla 45–60 ml/min/1,73 m² ja 7,7 %:lla 30–45 ml/min/1,73 m².

Viikolla 12 korjattu keskimääräinen parannus (keskivirhe) HbA_{1c}-arvossa lähtötilanteeseen nähden oli lumeryhmässä 0,11 % (0,02), empagliflotsiini 10 mg -ryhmässä 0,65 % (0,02) ja empagliflotsiini 25 mg -ryhmässä 0,71 % (0,02). Ensimmäisten 12 viikon jälkeen glukoositasapainoa optimoitiin tutkimushoidosta riippumatta. Siksi vaikutus oli viikolla 94 heikentynyt; korjattu keskimääräinen parannus (keskivirhe) HbA_{1c}-arvossa oli lumeryhmässä 0,08 % (0,02), empagliflotsiini 10 mg -ryhmässä 0,50 % (0,02) ja empagliflotsiini 25 mg -ryhmässä 0,55 % (0,02).

Empagliflotsiini oli parempi ehkäisemään ensisijaista yhdistelmäpäätetapahtumaa eli sydän- ja verisuonikuolemia, ei-kuolemaan johtaneita sydäninfarkteja tai ei-kuolemaan johtaneita aivoinfarkteja lumehoitoon verrattuna. Hoidon teho näkyi erityisesti sydän- ja verisuonikuolemien merkitsevässä laskuna. Ei-kuolemaan johtaneissa sydäninfarkteissa tai ei-kuolemaan johtaneissa aivoinfarkteissa ei ollut merkitsevää muutosta. Sydän- ja verisuonikuolemat vähenivät empagliflotsiini 10 mg- ja 25 mg -hoidossa yhtä paljon, ja se näkyi myös kokonaiseloönjännin paranemisena (ks. taulukko 6).

EMPA-REG OUTCOME -tutkimuksessa empagliflotsiinin vaikutus ensisijaiseen yhdistelmäpäätetapahtumaan eli sydän- ja verisuonikuolemiin, ei-kuolemaan johtaneisiin sydäninfarkteihin tai ei-kuolemaan johtaneisiin aivoinfarkteihin oli yleisesti riippumaton glukoositasapainosta tai munuaistoiminnasta (eGFR). Empagliflotsiinin vaikutus oli yleisesti yhtäläinen eri eGFR-luokissa aina eGFR-tasoon 30 ml/min/1,73 m² saakka.

Taulukko 6 Hoidon vaikutus ensisijaiseen yhdistelmäpäätetapahtumaan, sen osatekijöihin ja kuolleisuuteen^a

	Lumelääke	Empagliflotsiini^b
N	2 333	4 687
Ensimmäiseen sydän- ja verisuonikuolemaan, ei-kuolemaan johtaneeseen sydäninfarktiin tai ei-kuolemaan johtaneeseen aivoinfarktiin kulunut aika		
N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Riskisuhde vs. lume (95,02 % lv)*		0,86 (0,74; 0,99)
Superioriteetin p-arvo		0,0382
Sydän- ja verisuonikuolemat		
N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Riskisuhde vs. lume (95 % lv)		0,62 (0,49; 0,77)
p-arvo		<0,0001
Ei-kuolemaan johtanut sydäninfarkti		
N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Riskisuhde vs. lume (95 % lv)		0,87 (0,70; 1,09)
p-arvo		0,2189
Ei-kuolemaan johtanut aivoinfarkti		
N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Riskisuhde vs. lume (95 % lv)		1,24 (0,92; 1,67)
p-arvo		0,1638
Kokonaiskuolleisuus		
N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Riskisuhde vs. lume (95 % lv)		0,68 (0,57; 0,82)
p-arvo		<0,0001
Muu kuin sydän- ja verisuonikuolleisuus		
N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Riskisuhde vs. lume (95 % lv)		0,84 (0,60; 1,16)

^a Hoidetut potilaat eli potilaat, jotka olivat saaneet vähintään yhden annoksen tutkittavaa lääkettä

^b 10 mg:n ja 25 mg:n empagliflotsiiniannosten yhdistelmä

* Koska tutkimustulokset otettiin mukaan välianalyysiin, sovellettiin kaksipuolista 95,02 %:n luottamusväliä, joka vastaa merkitsevyyttä kuvaavaa p-arvoa < 0,0498.

EMPA-REG OUTCOME –tutkimuksessa DPP-4:n estäjien käyttäjät ja mustat potilaat olivat rajallisesti edustettuina. Tehoa sydän- ja verisuonikuolemien ehkäisemisessä ei ole vakuuttavasti osoitettu tällaisilla potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti empagliflotsiinia.

Sairaalahoitoa vaativa sydämen vajaatoiminta

EMPA-REG OUTCOME -tutkimuksessa empagliflotsiini vähensi sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalahoitojen riskiä lumelääkkeeseen verrattuna (empagliflotsiini 2,7 %; lumelääke 4,1 %; riskisuhde 0,65; 95 %:n luottamusväli 0,50; 0,85).

Nefropatia

EMPA-REG OUTCOME -tutkimuksessa ensimmäiseen nefropatiatapahtumaan kuluneen ajan riskisuhde oli 0,61 (95 %:n luottamusväli 0,53; 0,70) empagliflotsiinille (12,7 %) lumelääkkeeseen verrattuna (18,8 %).

Lisäksi empagliflotsiinihoitoa saaneilla potilailla, joilla oli lähtötilanteessa makroalbuminuria, esiintyi enemmän (riskisuhde 1,82; 95 %:n luottamusväli 1,40; 2,37) pitkäkestoista normo- tai mikroalbuminuriaa (49,7 %) lumelääkkeeseen verrattuna (28,8 %).

Tutkimus linagliptiinin sydän- ja verisuoni- sekä munuaisturvallisuudesta (CARMELINA)

Kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa CARMELINA-tutkimuksessa arvioitiin linagliptiinin sydän- ja verisuoni- sekä munuaisturvallisuutta verrattuna lumelääkkeeseen, standardihoidon lisänä

annettuna, potilailla, joilla oli tyypin 2 diabetes sekä suurentunut sydän- ja verisuonitapahtumien riski, joka oli todettu jonkin varmistetun suurten verisuonten sairauden tai munuaissairauden perusteella. Kaikkiaan 6979 potilasta sai hoitoa (linagliptiini 5 mg: 3494, lumelääke: 3485), ja seuranta-ajan mediaani oli 2,2 vuotta. Tutkimuspopulaatioon kuului 1211 (17,4 %) iältään ≥ 75 -vuotiasta potilasta, joiden keskimääräinen HbA_{1c} oli 8,0 % ja joista 63 % oli miespuolisia. Tutkimuspopulaatiosta noin 19 %:lla eGFR oli 45-60 ml/min/1,73 m², 28 %:lla 30-45 ml/min/1,73 m² ja 15 %:lla < 30 ml/min/1,73 m².

Linagliptiini ei suurentanut kardiovaskulaarisen kuoleman, ei-fataalin sydäninfarktin eikä ei-fataalin aivohalvauksen (yhdistetyt päätetapahtumat) riskiä (MACE-3) [HR=1,02; (95 % CI 0,89; 1.17); vertailukelpoisuuden (non-inferiority) p=0,0002] eikä munuaiskuoleman, loppuvaiheen munuaissairauden tai eGFR-arvon pysyvän vähintään 40 %:n laskun (yhdistetyt päätetapahtumat) riskiä [HR=1,04; (95 % CI 0,89; 1,22)]. Albuminurian etenemistä koskevissa analyyseissa (muutos normoalbuminuriasta mikro- tai makroalbuminuriaan tai mikroalbuminuriasta makroalbuminuriaan) linagliptiinin arvioitu riskisuhde verrattuna lumelääkkeeseen oli 0,86 (95 % CI: 0,78; 0,95). Linagliptiini ei myöskään lisännyt riskiä joutua sairaalaan sydämen vajaatoiminnan vuoksi [HR=0,90; (95 % CI 0,74; 1.08)]. Kardiovaskulaarisen kuoleman tai kokonaiskuolleisuuden riskin lisääntymistä ei havaittu.

Tästä tutkimuksesta saadut turvallisuustiedot vastasivat linagliptiinin aiempaa tunnettua turvallisuusprofiilia.

Tutkimus linagliptiinin sydän- ja verisuoniturvallisuudesta (CAROLINA)

Kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä CAROLINA-tutkimuksessa arvioitiin linagliptiinin sydän- ja verisuoniturvallisuutta verrattuna glimepiridiin, standardihoidon lisänä annettuna, potilailla, joilla oli tyypin 2 diabetes sekä suurentunut sydän- ja verisuonitapahtumien riski. Kaikkiaan 6033 potilasta sai hoitoa (linagliptiini 5 mg: 3023, glimepiridi 1–4 mg: 3010), ja seuranta-ajan mediaani oli 6,25 vuotta. Keskimääräinen ikä oli 64 vuotta, keskimääräinen HbA_{1c} oli 7,15 % ja 60 % potilaista oli miehiä. Tutkimuspopulaatiosta noin 19 %:lla eGFR oli < 60 ml/min/1,73 m².

Tutkimus oli suunniteltu osoittamaan sydämeen ja verisuoniin liittyvän ensisijaisen päätetapahtuman (sydän- tai verisuonikuoleman tai ei-fataalin sydäninfarktin tai ei-fataalin aivohalvauksen (3P-MACE) ensimmäinen esiintyminen) vertailukelpoisuutta (non-inferiority). Linagliptiini ei suurentanut kardiovaskulaarisen kuoleman, ei-fataalin sydäninfarktin eikä ei-fataalin aivohalvauksen (yhdistetyt päätetapahtumat) riskiä (MACE-3) glimepiridiin verrattuna [riskisuhde [HR=0,98; (95 % CI 0,84; 1.14); vertailukelpoisuuden (non-inferiority) p<0,0001], kun sitä annettiin standardihoidon lisänä tyypin 2 diabetesta sairastaville aikuispotilaille, joilla oli suurentunut sydän- ja verisuonitapahtumien riski (ks. taulukko 7).

Taulukko 7 Suuret sydän- ja verisuonihaittatapahtumat (MACE) ja kuolleisuus hoitoryhmittäin CAROLINA-tutkimuksessa

	Linagliptiini 5 mg		Glimepiridi (1–4 mg)		Riskisuhde (95 % CI)
	Tutkittavien lkm (%)	Ilmaantuvuus / 1000 PY*	Tutkittavien lkm (%)	Ilmaantuvuus / 1000 PY*	
Potilaiden lkm	3023		3010		
Ensisijainen sydän- tai verisuonitapahtuma (sydän- tai verisuonikuolema tai ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohalvaus)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)**
Kokonaiskuolleisuus	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78,1,06)
Sydän- ja verisuonikuolema	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81, 1,24)
Sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalaan otto	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92, 1,59)

* PY = potilasvuotta (*patient years*)

** Non-inferiority-testi sen osoittamiseksi, että riskisuhteen (HR) 95 % CI:n (luottamusvälin) yläraja on alle 1,3

Pediatriset potilaat

Glyxambi-valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 18 vuoden ikäisille lapsille, koska turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa). Kerran vuorokaudessa annetun empagliflotsiinin (10 mg, joka voitiin suurentaa 25 mg:aan) tai linagliptiinin (5 mg) kliinistä tehoa ja turvallisuutta on tutkittu tyypin 2 diabetesta sairastavilla 10–17 vuoden ikäisillä lapsilla ja nuorilla kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa rinnakkaisryhmätutkimuksessa (DINAMO) 26 viikon ajan. Tutkimusta seurasi enintään viikolle 52 jatkunut kaksoissokkoutettu, aktiivisella hoidolla toteutettu, turvallisuutta selvittävä jatkovaihe. Keskimääräinen HbA1c-arvo oli lähtötilanteessa 8,03 %. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli HbA1c-arvon muutos lähtötilanteesta 26 viikkoa kestäneen jakson loppuun diabetestasapainon varahoidosta tai hoidon keskeyttämisestä riippumatta.

Empagliflotsiini

Empagliflotsiini alensi HbA1c-arvoa paremmin kuin lumelääke. Empagliflotsiini- ja lumehoidon ero HbA1c-arvon korjatun keskiarvon muutoksen suhteen oli -0,84 % (95 % CI -1,50; -0,19; $p = 0,0116$). HbA1c-arvon korjattu keskiarvon muutos lähtötilanteesta oli empagliflotsiinihoitoa saaneilla potilailla ($N = 52$) -0,17 % ja lumehoitoa saaneilla potilailla ($N = 53$) 0,68 %.

Linagliptiini

Linagliptiinihoito ei parantanut HbA1c-arvoa merkitsevästi. Linagliptiini- ja lumehoidon ero HbA1c-arvon korjatun keskiarvon muutoksen suhteen oli -0,34 % (95 % CI -0,99; 0,30; $p = 0,2935$). HbA1c-arvon korjattu keskiarvon muutos lähtötilanteesta oli linagliptiinihoitoa saaneilla potilailla 0,33 % ja lumehoitoa saaneilla potilailla 0,68 %.

5.2 Farmakokinetiikka

Glyxambi-valmisteeseen sisällyttämien empagliflotsiinin ja linagliptiinin imeytymisnopeus ja -prosentti vastaavat erillisinä tabletteina annostellun empagliflotsiinin ja linagliptiinin biologista hyötyosuutta koskevia tietoja. Erillisinä valmisteina käytetyn empagliflotsiinin ja linagliptiinin farmakokinetiikkaa on kuvattu laajasti sekä terveillä henkilöillä että tyypin 2 diabetespotilailla. Farmakokinetiikka oli yleisesti ottaen samankaltainen terveillä henkilöillä ja tyypin 2 diabetespotilailla.

Ruoka vaikutti Glyxambi-valmisteseen samalla tavalla kuin sen yksittäisiin vaikuttaviin aineisiin. Glyxambi voidaan siis ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Empagliflotsiini

Imeytyminen

Suun kautta annosteltuna empagliflotsiini imeytyi nopeasti, ja huippupitoisuus plasmassa ($t_{\max}$ -arvon mediaani) saavutettiin keskimäärin 1,5 tuntia annoksen jälkeen. Tämän jälkeen pitoisuudet plasmassa alenivat kaksivaiheisesti (nopea jakautumisvaihe ja suhteellisen hidas terminaalinen vaihe). Vakaan tilan keskimääräinen plasman pitoisuus-aikakäyrän pinta-ala (AUC) oli 1 870 nmol.h ja $C_{\max}$ 259 nmol/l empagliflotsiinin 10 mg:n vuorokausiannoksella ja 4 740 nmol.h ja 687 nmol/l empagliflotsiinin 25 mg:n vuorokausiannoksella. Systeeminen empagliflotsiini-altistus lisääntyi suhteessa annokseen. Farmakokineettiset parametrit olivat samanlaisia empagliflotsiinin kerta-annoksen jälkeen ja vakaassa tilassa, mikä viittaa farmakokinetiikan olevan lineaarinen ajan suhteen.

Kun 25 mg empagliflotsiinia otettiin runsaasti rasvaa ja kaloreita sisältävän aterian jälkeen, altistus pieneni lievästi. AUC pieneni noin 16 % ja $C_{\max}$ noin 37 % verrattuna paasto-olosuhteisiin. Ruoan vaikutusta empagliflotsiinin farmakokinetiikkaan ei pidetty kliinisesti merkittävänä, joten empagliflotsiini voidaan antaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Jakautuminen

Näennäisen vakaan tilan jakautumistilavuuden arvioitiin olevan 73,8 litraa populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella. Kun terveille vapaaehtoisille annettiin suun kautta [^{14}C]-empagliflotsiiniliuosta, noin 37 % jakautui punasoluihin ja 86 % sitoutui plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Empagliflotsiinin merkittäviä metaboliitteja ei havaittu ihmisen plasmassa. Runsaimmat metaboliitit olivat kolme glukuronidikonjugaattia (2-, 3- ja 6-O-glukuronidi). Systeeminen altistus kullekin metaboliitille vastasi alle 10 prosenttia koko lääkemateriaalista. *In vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että empagliflotsiinin ensisijainen metaboliareitti ihmisillä on glukuronidaatio, joka tapahtuu uridiini-5'-difosfo-glukuronosyylitransferaasin UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 ja UGT1A9 välityksellä.

Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella empagliflotsiinin näennäisen terminaalisen eliminaation puoliintumisaika arvioitiin olevan 12,4 tuntia ja näennäinen oraalinen puhdistuma oli 10,6 litraa/tunti. Suun kautta otetun empagliflotsiinin puhdistuma vaihteli tutkimushenkilöiden välillä 39,1 % ja jäännöspitoisuus 35,8 %. Kun empagliflotsiinia otettiin kerran vuorokaudessa, vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutettiin viidenteen annokseen mennessä. Vakaassa tilassa havaittiin enintään 22 % kumuloituminen suhteessa plasman AUC-arvoon, mikä oli yhdenmukaista puoliintumisaikan kanssa.

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin suun kautta [^{14}C]-empagliflotsiiniliuosta, noin 96 % lääkeaineeseen liittyvästä radioaktiivisuudesta poistui ulosteen mukana (41 %) ja virtsan mukana (54 %). Ulosteeissa suurin osa lääkeaineeseen liittyvästä radioaktiivisuudesta oli muuttumatonta kantalääkettä. Virtsaan erittyneestä lääkeaineeseen liittyvästä radioaktiivisuudesta noin puolet oli

muuttumatonta kantälääkettä.

Linagliptiini

Imeytyminen

Kun linagliptiinia annettiin terveille vapaaehtoisille henkilöille tai potilaille 5 mg:n annoksena suun kautta, linagliptiini imeytyi nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa ($T_{\max}$ -arvojen mediaani) saavutettiin 1,5 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta.

Kerran vuorokaudessa annetun 5 mg:n linagliptiiniannoksen jälkeen vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan kolmannella annoksella. Linagliptiinin AUC-arvo plasmassa suureni noin 33 % 5 mg:n annosten jälkeen vakaassa tilassa verrattuna ensimmäiseen annokseen. Yksilölliset ja koehenkilöiden väliset vaihtelukertoimet linagliptiinin AUC-arvoille olivat pienet (yksilölliset 12,6 % ja koehenkilöiden väliset 28,5 %). Linagliptiinin sitoutuminen DPP-4:ään määräytyy pitoisuuden mukaan, joten linagliptiinin kokonaisaltistukseen perustuva farmakokinetiikka ei ole lineaarista, vaan linagliptiinin AUC:n kokonaisarvo plasmassa suureni vähemmän kuin annosvasteisesti, mutta sitoutumaton AUC suurenee suunnilleen annosvasteisesti.

Linagliptiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 30 %. Linagliptiinin ottaminen erittäin rasvaisen aterian yhteydessä pidensi $C_{\max}$ -arvon saavuttamiseen kulunutta aikaa kahdella tunnilla ja pienensi $C_{\max}$ -arvoa 15 %, mutta vaikutuksia AUC_{0-72h}-arvoon ei havaittu. Kliinisesti merkittäviä $C_{\max}$ - ja $T_{\max}$ -arvojen muutoksia ei ole odotettavissa, joten linagliptiini voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Linagliptiinin vakaan tilan AUC_{τ,ss} plasmassa oli 153 nmol·h/l ja vakaan tilan $C_{\max,ss}$ plasmassa 12,9 nmol/l, kun 5 mg linagliptiiniannoksia otettiin kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan.

Jakautuminen

Terveille tutkittaville laskimoon annetun 5 mg:n kerta-annoksen jälkeen linagliptiinin vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus kudoksiin sitoutumisen seurauksena on noin 1 110 litraa. Tämä merkitsee sitä, että linagliptiini jakautuu laajalti kudoksiin. Linagliptiinin sitoutuminen plasman proteiineihin määräytyy pitoisuuden mukaan: se vähenee noin 99 prosentista pitoisuudella 1 nmol/l 75–89 prosenttiin pitoisuudella ≥ 30 nmol/l. Tämä kuvastaa DPP-4:ään sitoutumisen saturaatiota linagliptiinin pitoisuuden lisääntyessä. Pitoisuuksien ollessa suuria ja DPP-4:n ollessa täysin saturoitunut, 70–80 % linagliptiinista sitoutui muihin plasman proteiineihin kuin DPP-4:ään, ja 30–20 % oli sitoutumattomana plasmassa.

Biotransformaatio

Suun kautta annetun 10 mg:n [^{14}C]-linagliptiiniannoksen jälkeen noin 5 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan. Metabolian osuus linagliptiinin eliminaatiossa on vähäinen. Tutkimuksissa havaittiin yksi linagliptiinin päämetaboliitti, jonka suhteellinen altistus oli 13,3 % vakaassa tilassa. Sen todettiin olevan farmakologisesti inaktiivinen eikä sillä siten ole vaikutusta linagliptiiniin tuottamaan plasman DPP-4-aktiivisuuden estoon.

Eliminaatio

Plasman linagliptiinipitoisuudet pienenevät kolmivaiheisesti, ja terminaalinen puoliintumisaika on pitkä (linagliptiinin terminaalinen puoliintumisaika on yli 100 tuntia). Tämä liittyy lähinnä siihen, että linagliptiini sitoutuu saturoituvasti ja tiukasti DPP-4:ään. Asia ei vaikuta lääkkeen kumuloitumiseen. Kun toistuvia 5 mg linagliptiiniannoksia on otettu suun kautta, linagliptiinin kumuloitumisen efektiivinen puoliintumisaika on ollut noin 12 tuntia.

Terveille tutkittaville suun kautta annetun [^{14}C]-linagliptiiniannoksen jälkeen noin 85 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta erittyi ulosteeseen (80 %) tai virtsaan (5 %) neljän vuorokauden kuluessa annoksesta. Munuaispuhdistuma vakaassa tilassa oli noin 70 ml/min.

Munuaisten vajaatoiminta

Empagliflotsiini

Lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (eGFR < 30–< 90 ml/min/1,73 m²) ja loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa (ESRD) sairastavilla empagliflotsiinin AUC suureni vastaavasti noin 18 %, 20 %, 66 % ja 48 % verrattuna tutkittaviin, joilla oli normaali munuaistoiminta. Empagliflotsiinin huippupitoisuudet plasmassa olivat keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ja loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla samaa luokkaa kuin potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali. Empagliflotsiinin huippupitoisuudet plasmassa lievää ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla olivat noin 20 % suuremmat kuin tutkittavilla, joiden munuaistoiminta oli normaali. Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että suun kautta otetun empagliflotsiinin näennäinen puhdistuma pieneni eGFR-arvon alenemisen myötä, mikä lisäsi lääkeainealtistusta (ks. kohta 4.2).

Linagliptiini

Linagliptiinin (5 mg:n annos) farmakokinetiikkaa arvioitiin avoimessa moniannostutkimuksessa, jossa eriasteista kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita verrattiin henkilöihin, joiden munuaistoiminta oli normaali. Tutkimuksessa oli mukana potilaita, joiden munuaisten vajaatoiminta luokiteltiin kreatiniinipuhdistuman perusteella lieväksi (50 – < 80 ml/min), kohtalaiseksi (30 – < 50 ml/min) tai vaikeaksi (< 30 ml/min), sekä potilaita, joilla oli hemodialyysiä vaativa loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD). Lisäksi verrattiin tyypin 2 diabetesta ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (< 30 ml/min) sairastavia potilaita tyypin 2 diabetesta sairastaviin potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaalia. Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa linagliptiinialtistus vakaassa tilassa oli verrattavissa terveisiin tutkittaviin. Kohtalaisen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden altistuksen todettiin olevan kohtalaisesti eli 1,7-kertaisesti suurempaa vertailuryhmään verrattuna. Tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta, altistus oli noin 1,4-kertainen verrattuna tyypin 2 diabetesta sairastaviin potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaalia. Linagliptiinin vakaan tilan ennustetut AUC-arvot ESRD-potilaissa osoittivat altistuksia, jotka olivat verrattavissa kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden altistuksiin. Linagliptiinin ei odoteta poistuvan terapeuttisesti merkitsevässä määrin hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin avulla (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Empagliflotsiini

Empagliflotsiinin AUC- ja C_{max}-keskiarvot olivat lievää, keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child–Pugh-luokitus) suuremmat kuin maksatoiminnaltaan normaaleilla henkilöillä (AUC suureni 23 %, 47 % ja 75 % ja C_{max} taas 4 %, 23 % ja 48 %) (ks. kohta 4.2).

Linagliptiini

Lievää, kohtalaista ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokituksen mukaan) sairastavien potilaiden, joilla ei ollut diabetesta, plasman linagliptiinin keskimääräiset AUC- ja C_{max}-arvot olivat samanlaiset kuin terveillä henkilöillä toistuvien 5 mg:n linagliptiiniannosten jälkeen.

Painoindeksi

Glyxambi-annosta ei tarvitse muuttaa painoindeksin perusteella. Painoindeksillä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta empagliflotsiinin tai linagliptiinin farmakokinetiikkaan populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

Sukupuoli

Sukupuolella ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta empagliflotsiinin tai linagliptiinin farmakokinetiikkaan populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

Etninen tausta

Empagliflotsiinin ja linagliptiinin farmakokinetiikassa ei populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ja vaiheen 1 tutkimuksissa nähty kliinisesti merkittävää eroa.

Iäkkäät

Iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta empagliflotsiinin tai linagliptiinin farmakokinetiikkaan populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella. Iäkkäiden (65–80-vuotiaiden) henkilöiden plasman linagliptiinipitoisuudet olivat verrattavissa nuorempien henkilöiden vastaaviin pitoisuuksiin.

Pediatriset potilaat

Empagliflotsiini

Pediatrisessa vaiheen 1 tutkimuksessa tutkittiin empagliflotsiinin (5 mg, 10 mg ja 25 mg) farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa ≥ 10 - < 18 vuoden ikäisillä tyypin 2 diabetesta sairastavilla lapsilla ja nuorilla. Havaitut farmakokineettiset ja farmakodynaamiset vasteet vastasivat aikuispotilaiden vasteita.

Pediatrisessa vaiheen 3 tutkimuksessa tutkittiin empagliflotsiinin (10 mg, joka voitiin suurentaa 25 mg:aan) farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa (HbA_{1c}-arvon muutos lähtötilanteesta) 10–17 vuoden ikäisillä tyypin 2 diabetesta sairastavilla lapsilla ja nuorilla. Lapsilla ja nuorilla havaittu altistus-vastesuhde vastasi yleisesti ottaen aikuispotilailla havaittua altistus-vastesuhdetta. Kun empagliflotsiinia annettiin suun kautta, altistus oli aikuisilla havaitun vaihteluvälin sisällä. Havaittujen pienimpien pitoisuuksien geometrinen keskiarvo sekä vakaassa tilassa 1,5 tuntia lääkkeen antamisen jälkeen havaittujen pitoisuuksien geometrinen keskiarvo olivat 26,6 nmol/l ja 308 nmol/l potilailla, jotka saivat empagliflotsiinia 10 mg kerran vuorokaudessa, ja 67,0 nmol/l ja 525 nmol/l potilailla, jotka saivat empagliflotsiinia 25 mg kerran vuorokaudessa.

Linagliptiini

Pediatrisessa vaiheen 2 tutkimuksessa tutkittiin linagliptiinin (1 mg ja 5 mg) farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa ≥ 10 - < 18 vuoden ikäisillä tyypin 2 diabetesta sairastavilla lapsilla ja nuorilla. Havaitut farmakokineettiset ja farmakodynaamiset vasteet vastasivat aikuispotilaiden vasteita. Linagliptiini 5 mg osoittautui 1 mg:n vahvuutta paremmaksi alemman DPP-4:n estämisen suhteen (72 % vs. 32 %, $p = 0,0050$) ja lisäksi 5 mg:n annoksella havaittiin HbA_{1c}:n korjatun keskiarvon suhteen numeerisesti suurempi alenema lähtötilanteeseen nähden (-0,63 % vs. -0,48 %, ei merkitsevää eroa). Tietojen rajallisuuden takia tuloksia on tulkittava varovaisesti.

Pediatrisessa vaiheen 3 tutkimuksessa tutkittiin linagliptiinin (5 mg) farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa (HbA_{1c}-arvon muutos lähtötilanteesta) 10–17 vuoden ikäisillä tyypin 2 diabetesta sairastavilla lapsilla ja nuorilla. Pediatrisilla potilailla havaittu altistus-vastesuhde vastasi yleisesti ottaen aikuispotilailla havaittua altistus-vastesuhdetta. Kun linagliptiinia annettiin suun kautta, altistus oli aikuisilla havaitun vaihteluvälin sisällä. Havaittujen pienimpien pitoisuuksien geometrinen keskiarvo oli 4,30 nmol/l ja vakaassa tilassa 1,5 tuntia lääkkeen antamisen jälkeen havaittujen pitoisuuksien geometrinen keskiarvo oli 12,6 nmol/l.

Lääkeaineinteraktiot

Glyxambi-valmisteen yhteisvaikutustutkimuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole tehty. Tällaisia tutkimuksia on kuitenkin tehty valmisteen yksittäisillä vaikuttavilla aineilla.

Empagliflotsiinin in vitro -arvioinnit

In vitro -tutkimusten perusteella empagliflotsiini ei estä, inaktivoi eikä indusoi CYP450-isoformeja. Empagliflotsiini ei estä UGT1A1-, UGT1A3-, UGT1A8-, UGT1A9- eikä UGT2B7-entsyymejä. Tästä syystä yhteisvaikutukset merkittävimpien CYP450- ja UGT-isoformien kanssa ovat epätodennäköisiä, kun empagliflotsiinia annetaan samanaikaisesti näiden entsyymien substraattien kanssa.

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että empagliflotsiinin ensisijainen metaboliareitti ihmisillä on glukuronidaatio, joka tapahtuu uridiini-5'-difosfo-glukuronosyyli transferaasien UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ja UGT2B7 välityksellä.

Empagliflotsiini on ihmisen soluunotto proteiinien OAT3, OATP1B1 ja OATP1B3 substraatti mutta ei orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 1:n (OAT1) eikä orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 2:n (OCT2) substraatti. Empagliflotsiini on P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraatti.

Empagliflotsiini ei estä P-gp-toimintaa terapeuttisina annoksina. *In vitro* -tutkimusten perusteella empagliflotsiini ei todennäköisesti aiheuta yhteisvaikutuksia sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat P-gp:n substraatteja. Kun samanaikaisesti annettiin P-gp:n substraatti digoksiinia ja empagliflotsiinia, digoksiinin AUC-arvo suureni 6 % ja sen C_{max} -arvo 14 %. Muutoksia ei pidetty kliinisesti merkittävinä.

Empagliflotsiini ei estä ihmisen sisäänotto-kuljettajaproteiineja (esim. OAT3, OATP1B1 ja OATP1B3) *in vitro* kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla plasmassa, ja näin ollen yhteisvaikutukset näiden sisäänotto-kuljettajaproteiinien substraattien kanssa ovat epätodennäköisiä.

Linagliptiinin in vitro -arvioinnit

Linagliptiini oli OATP8-, OCT2-, OAT4-, OCTN1- ja OCTN2-molekyylien substraatti. Tiedot viittaavat siihen, että sen otto maksaan saattaa olla OATP8-välitteistä, sen otto munuaisiin OCT2-välitteistä ja sen erittyminen ja takaisinimeytyminen munuaisissa OAT4-, OCTN1- ja OCTN2-välitteistä *in vivo*. Linagliptiini esti OATP2-, OATP8-, OCTN1-, OCT1- ja OATP2-toimintaa hieman tai heikosti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Empagliflotsiinin ja linagliptiinin yhdistelmää arvioitiin yleisissä toksisuustutkimuksissa rotilla enintään 13 viikon ajan.

Maksasoluissa havaittiin nekroosia pienillä tarkkarajaisilla alueilla yhdistelmähoitoryhmissä $\geq 15:30$ mg/kg linagliptiinia:empagliflotsiinia (3,8 kertaa linagliptiinin kliininen altistus ja 7,8 kertaa empagliflotsiinin kliininen altistus) sekä ryhmässä, jota hoidettiin pelkästään empagliflotsiinilla, mutta ei kontrolliryhmässä. Tämän löydöksen kliinisestä merkityksestä ei ole varmuutta.

Altistuksilla, jotka ylittivät riittävässä määrin ihmisen hoitoannoksilla saavutettavat altistukset, empagliflotsiinin ja linagliptiinin yhdistelmä ei ollut teratogeeninen eikä emoon kohdistuvaa toksisuutta havaittu. Pelkän empagliflotsiinin, pelkän linagliptiinin tai niiden yhdistelmän annon jälkeen ei todettu munuaisten kehitykseen kohdistuvia haittoja.

Empagliflotsiini

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta, hedelmällisyyttä ja varhaisvaiheen alkionkehitystä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Jyrsijöillä ja koirilla tehdyissä pitkäaikaisissa toksisuustutkimuksissa toksisuuden merkkejä havaittiin, kun altistukset olivat vähintään 10-kertaisia empagliflotsiinin kliiniseen annokseen verrattuna. Suurin osa toksisuudesta oli yhdenmukaista glukoosin virtsaan erittymiseen ja elektrolyyttien epätasapainoon liittyvän sekundaarisen farmakologian kanssa, mukaan lukien painon ja kehon rasvakudoksen määrän pieneneminen, lisääntynyt ravinnonkulutus, ripuli, dehydraatio, seerumin glukoosipitoisuuden pieneneminen ja muiden lisääntyneeseen proteiinimetaboliaan ja glukoneogeneesiin viittaavien seerumin parametrien suureneminen, virtsaan liittyvät muutokset kuten polyuria ja glukosuria, ja mikroskooppiset muutokset, mukaan lukien mineralisaatio munuaisissa ja joissain pehmyt- ja verisuonikudoksissa. Joillain lajeilla havaittiin mikroskooppisesti liiallisia farmakologisia vaikutuksia munuaisissa kuten munuaistiehyiden laajenemista ja munuaistiehyiden ja -altaan mineralisaatiota. Näitä havaittiin, kun altistus oli noin 4-kertainen verrattuna kliiniseen AUC-altistukseen 25 mg empagliflotsiiniannoksella.

Kahden vuoden mittaisessa karsinogeenisuustutkimuksessa empagliflotsiini ei lisännyt kasvaimien ilmaantuvuutta naarasrotilla, jotka saivat enintään 700 mg/kg/vrk annoksia, jotka vastasivat noin 72-kertaista maksimaalista empagliflotsiinin kliinistä AUC-altistusta. Urosrotilla hoitoon liittyviä hyvänlaatuisia vaskulaarisia proliferatiivisia leesioita (hemangioomia) havaittiin mesenteerisessä imusolmukkeessa suurimmilla annoksilla, mutta ei 300 mg/kg/vrk annoksella, joka vastaa noin 26-kertaista maksimaalista kliinistä empagliflotsiinaltistusta. Kivesten välisolukasvainten ilmaantuvuus rotilla oli suurempi 300 mg/kg/vrk annoksilla ja tätä suuremmilla annoksilla, mutta ei 100 mg/kg/vrk annoksella, joka vastaa noin 18-kertaista maksimaalista kliinistä empagliflotsiinaltistusta. Molemmat kasvaimet ovat yleisiä rotilla eivätkä ne todennäköisesti ole merkityksellisiä ihmisille.

Empagliflotsiini ei lisännyt kasvaimien ilmaantuvuutta naarashiirillä, jotka saivat enintään 1 000 mg/kg/vrk annoksia, jotka vastaavat noin 62-kertaista maksimaalista kliinistä empagliflotsiinaltistusta. Empagliflotsiini aiheutti munuaiskasvaimia uroshiirillä 1 000 mg/kg/vrk annoksilla mutta ei 300 mg/kg/vrk annoksilla, jotka vastaavat noin 11-kertaista maksimaalista kliinistä empagliflotsiinaltistusta. Näiden kasvainten kehittyminen on riippuvaista uroshiirten luontaisesta munuaistautialttiudesta ja metaboliareitistä, jotka eivät koske ihmisiä. Uroshiirten munuaiskasvaimia ei pidetä merkityksellisinä ihmisille.

Ihmisen hoitoannosta riittävästi suuremmilla altistuksilla empagliflotsiinilla ei ollut haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen eikä varhaisvaiheen alkionkehitykseen. Organogeenisvaiheen aikana annettu empagliflotsiini ei ollut teratogeeninen. Ainoastaan emolle toksisina annoksina empagliflotsiini aiheutti myös taipuneita raajan luita rotalla ja lisäsi alkio- ja sikiökuolemia kanilla.

Rotilla tehdyissä pre- ja postnataalitoksisuustutkimuksissa havaittiin jälkeläisten painonnousun vähenevän, kun emo altistettiin empagliflotsiiniannoksille, jotka vastasivat noin 4-kertaista maksimaalista kliinistä empagliflotsiinaltistusta. Vastaavaa vaikutusta ei havaittu systeemisellä altistuksella, joka vastasi maksimaalista kliinistä empagliflotsiinaltistusta. Tämän löydöksen merkitys ihmisille on epäselvä.

Nuorilla rotilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa, jossa empagliflotsiinia annosteltiin 21 päivän iästä 90 päivän ikään, nuorilla rotilla havaittiin hyvin vähäistä tai lievää, ei haittavaikutukseksi luokiteltavaa munuaistiehyiden ja munuaisaltaan laajentumaa ainoastaan annoksella 100 mg/kg/vrk, joka on suunnilleen 11-kertainen annos kliiniseen 25 mg:n enimmäisannokseen nähden. Näitä löydöksiä ei enää 13 viikon lääkkeettömän toipumisjakson jälkeen havaittu.

Linagliptiini

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta, hedelmällisyyttä ja varhaisvaiheen alkionkehitystä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Jyrsijöillä ja makakiapinoilla tehdyissä pitkäaikaisissa toksisuustutkimuksissa havaittiin toksisuuden merkkejä, kun altistukset olivat yli 300-kertaisia verrattuna linagliptiinin kliiniseen annokseen.

Hiiressä ja rotissa toksisuuden keskeiset kohde-elimet ovat maksa, munuaiset ja maha-suolikanava. Yli 1500 kertaa kliinistä annosta suuremmilla altistuksilla todettiin sukupuolielimiin, kilpirauhaseen ja lymfaattisiin elimiin kohdistuvia haittavaikutuksia rotilla. Koirilla todettiin keskisuurilla annoksilla voimakkaita pseudoallergisia reaktioita ja sekundaarisia kardiovaskulaarisia muutoksia, joiden katsottiin olevan koirille spesifisiä. Makakiapinoissa toksisuuden kohde-elimet olivat maksa, munuaiset, maha, lisääntymiselimet, kateenkorva, perna ja imusolmukkeet altistustasolla, joka oli yli 450-kertainen kliiniseen altistukseen verrattuna. Kun altistustaso oli yli satakertainen kliiniseen annokseen verrattuna, keskeinen löydös apinoissa oli mahan ärsytys.

Rotille ja hiirille tehdyissä kaksi vuotta kestäneissä oraalisen antotavan karsinogeenisuustutkimuksissa rotissa tai uroshiirissä ei ilmennyt karsinogeenisia vaikutuksia. Vain naarashiirissä esiintyi merkitsevästi enemmän pahanlaatuisia lymfoomia suurimmalla annoksella (> 200-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon), mutta tätä ei pidetä merkityksellisenä ihmisille. Näiden tutkimusten perusteella karsinogeenisuuden vaaraa ihmisille ei ole.

Linagliptiinilla ei ollut haitallista vaikutusta hedelmällisyyteen eikä varhaisvaiheen alkionkehitykseen, kun altistus oli yli 900-kertainen verrattuna kliiniseen altistukseen. Organogeneesin aikana annettu linagliptiini ei ollut teratogeeninen. Linagliptiini aiheutti ainoastaan emolle toksisilla annoksilla vähäistä luuston luutumisen viivästymistä rotalla ja lisäsi alkio- ja sikiökuolemia kanilla.

Linagliptiinin pre- ja postnataalitoksisuustutkimuksessa rotalla havaittiin jälkeläisten painonnousun vähenevän, kun emon altistus oli noin 1 500-kertainen verrattuna maksimaaliseen kliiniseen linagliptiinialtistukseen. Vastaavaa vaikutusta ei havaittu, kun systeeminen altistus oli 49-kertainen verrattuna maksimaaliseen kliiniseen linagliptiinialtistukseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glyxambi 10 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletin ydin

Mannitoli (E421)
Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)
Maissitärkkelys
Kopovidoni (nimellinen K-arvo 28)
Krospovidoni (tyyppi B)
Talkki
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi 2910
Mannitoli (E421)
Talkki
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 6000

Keltainen rautaoksidi (E172)

Glyxambi 25 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletin ydin

Mannitoli (E421)
Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)
Maissitärkkelys
Kopovidoni (nimellinen K-arvo 28)
Krospovidoni (tyyppi B)
Talkki
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi 2910
Mannitoli (E421)
Talkki
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 6000
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Perforoidut yksittäispakatut PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkaukset.
Pakkauskoot: 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 ja 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Glyxambi 10 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Glyxambi 25 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.11.2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. heinäkuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien (nimet) ja (osoitteet)

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Saksa

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkausselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Glyxambi 10 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit
empagliflotsiini/linagliptiini

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi tabletti sisältää 10 mg empagliflotsiinia ja 5 mg linagliptiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

7 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
14 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
70 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Glyxambi 10 mg/5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS (perforoitu)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Glyxambi 10 mg/5 mg tabletit
empagliflatsiini/linagliptiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Glyxambi 25 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit
empagliflotsiini/linagliptiini

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi tabletti sisältää 25 mg empagliflotsiinia ja 5 mg linagliptiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

7 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
14 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
70 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTELUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Glyxambi 25 mg/5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS (perforoitu)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Glyxambi 25 mg/5 mg tabletit
empagliflotsiini/linagliptiini

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Glyxambi 10 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Glyxambi 25 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit

empagliflotsiini/linagliptiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Glyxambi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Glyxambi-valmistetta
3. Miten Glyxambi-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Glyxambi-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Glyxambi on ja mihin sitä käytetään

Mitä Glyxambi on

Glyxambi sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, empagliflotsiinia ja linagliptiinia. Ne kuuluvat suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden ryhmään, ja niitä käytetään tyypin 2 diabeteksen hoitoon.

Mikä tyypin 2 diabetes on?

Tyypin 2 diabetes on sairaus, joka johtuu sekä geeneistäsi että elämäntavoistasi. Jos sinulla on tyypin 2 diabetes, haimasi ei ehkä tuota tarpeeksi insuliinia verensokerin hallintaan, eikä kehosi kykene käyttämään omaa insuliiniaan tehokkaasti. Tämä johtaa korkeaan veren sokeripitoisuuteen, josta voi olla seurauksena terveysongelmia kuten sydänsairaus, munuaissairaus, sokeus ja raajojen huono verenkierto.

Miten Glyxambi vaikuttaa

Empagliflotsiini kuuluu natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjiksi kutsuttavien lääkkeiden ryhmään. Se vaikuttaa estämällä SGLT2-proteiinia munuaisissa, minkä ansiosta sokeria (glukoosia) poistuu virtsan mukana.

Linagliptiini vaikuttaa eri tavalla, sillä se auttaa haimaa tuottamaan enemmän insuliinia verensokeritasojen alentamiseksi. Tämä tapahtuu estämällä DPP-4-proteiinia. Siksi Glyxambi vähentää veressäsi olevan sokerin määrää.

Mihin Glyxambia käytetään

- Glyxambi-valmistetta käytetään metformiinin ja/tai sulfonyyliurean lisälääkkeenä tyypin 2 diabeteksen hoitoon vähintään 18-vuotiaille aikuispotilaille, jos diabetesta ei saada riittävästi hallintaan käyttämällä metformiinia ja/tai sulfonyyliureaa yhdessä empagliflotsiinin kanssa tai käyttämällä metformiinia ja/tai sulfonyyliureaa yhdessä linagliptiinin kanssa.
- Glyxambi-valmistetta voidaan myös käyttää sen sijaan, että empagliflotsiinia ja linagliptiinia otettaisiin erillisinä tabletteina. Yliannostuksen välttämiseksi empagliflotsiini- ja linagliptiinitablettien ottamista erikseen ei pidä jatkaa, jos käytät tätä valmistetta.

On tärkeää, että jatkat ruokavalio- ja liikuntasuunnitelman noudattamista lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan suositusten mukaisesti.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Glyxambi-valmistetta

Älä ota Glyxambi-valmistetta

- jos olet allerginen empagliflotsiinille, linagliptiinille, jollekin toiselle SGLT2:n estäjälle (esim. dapagliflotsiinille, kanagliflotsiinille), jollekin toiselle DPP-4:n estäjälle (esim. sitagliptiinille, vildagliptiinille) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä ja hoidon aikana:

- jos sinulla on tyypin 1 diabetes. Tässä yleensä nuorella iällä puhkeavassa diabetestyyppissä elimistö ei tuota yhtään insuliinia. Älä ota Glyxambi-valmistetta, jos sinulla on tyypin 1 diabetes.
- jos sinulla ilmenee nopeaa painonlaskua, pahoinvointia tai oksentelua, vatsakipua, voimakasta janoa, nopeaa ja syvää hengitystä, sekavuutta, epätavallista uneliaisuutta tai väsymystä, makealta tuoksuvaa hengitystä, makeaa tai metallista makua suussa tai muutoksia virtsan tai hien hajussa. Ota välittömästi yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan ja lopeta tämän lääkevalmisteen käyttö, kunnes lääkäri toisin määrää. Nämä oireet saattavat olla merkki diabeettisesta ketoasidoosista. Se on harvinainen, mutta vakava ja joskus jopa hengenvaarallinen sairaus, joka voi ilmaantua diabeteksen yhteydessä, jos virtsan tai veren ketoainepitoisuus on kohonnut, mikä havaitaan laboratoriotutkimuksissa. Diabeettisen ketoasidoosin riskiä saattavat suurentaa pitkittynyt paasto, liiallinen alkoholinkäyttö, kuivuminen tai insuliiniannoksen äkillinen pienentäminen tai suuren leikkauksen tai vakavan sairauden takia suurentunut insuliinin tarve.
- jos otat muita diabeteslääkkeitä, joita kutsutaan nimellä sulfonyyliurea (esim. glimepiridiä, glipitsidiä) ja/tai käytät insuliinia. Lääkäri haluaa ehkä pienentää näiden lääkkeiden annosta, kun käytät niitä yhtä aikaa Glyxambi-valmisteen kanssa, liian matalan verensokeripitoisuuden (hypoglykemia) välttämiseksi.
- jos sinulla on tai on ollut haimasairaus.
- jos sinulla on vakava munuaissairaus. Lääkäri saattaa pienentää vuorokausiannostasi tai kehottaa sinua ottamaan jotakin toista lääkettä (ks. myös kohta 3, ”Miten Glyxambi-valmistetta otetaan”).
- jos sinulla on vaikea maksasairaus. Lääkäri saattaa kehottaa sinua ottamaan jotakin toista lääkettä.
- jos olet vaarassa saada nestehukan, esimerkiksi:
 - jos voit huonosti, sinulla on ripuli tai kuumetta, tai et pysty syömään tai juomaan
 - jos otat lääkkeitä, jotka lisäävät virtsan tuotantoa (diureetit) tai alentavat verenpainetta
 - jos olet yli 75-vuotias.

Mahdolliset nestehukan merkit on lueteltu kohdassa 4, ”nestehukka”. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Glyxambi-valmisteen käytön, kunnes olet parantunut, jotta elimistösi ei menetä liikaa nestettä. Kysy lääkäriltä nestehukan ehkäisemisestä.

- jos punasolujen osuus veressäsi (hematokriitti) on kohonnut laboratoriotutkimusten perusteella (katso myös kohta 4, ”Mahdolliset haittavaikutukset”).

Ota yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee Glyxambi-hoidon aikana jokin seuraavista:

- jos sinulla on akuutin haimatulehduksen oireita, kuten pitkittynyt vaikea vatsakipu. Mahdolliset oireet on lueteltu kohdassa 4, ”Mahdolliset haittavaikutukset”. Lääkärin on mahdollisesti tehtävä muutoksia lääkityksessäsi.
- Jos sinulla on vakava munuais- tai virtsatieinfektio, johon liittyy kuume. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Glyxambi-valmisteen käytön, kunnes olet parantunut.
- Jos ihollesi muodostuu rakkuloita, tämä voi olla merkki sairaudesta nimeltä rakkulainen pemfigoidi. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Glyxambi-valmisteen käytön.

Kerro lääkärille heti, jos sinulla on kipua, aristusta, punoitusta tai turvotusta sukuelimissä tai sukuelinten ja peräaukon välisellä alueella ja tähän liittyy kuumetta tai yleistä huonovointisuutta. Nämä oireet voivat olla merkki harvinaisesta, mutta vakavasta tai jopa hengenvaarallisesta infektiosta, jota kutsutaan nimellä välilihan nekrotisoiva faskiitti tai Fournier'n gangreeni. Se tuhoaa kudosta ihon alla. Fournier'n gangreeni on hoidettava heti.

Jalkojen hoito

Kuten kaikkien diabetespotilaiden kohdalla, on tärkeää, että tarkastat jalkasi säännöllisesti ja noudatat niitä jalkojen hoitamista koskevia neuvoja, joita olet terveydenhuollon ammattilaiselta saanut.

Munuaistoiminta

Lääkäri tarkistaa munuaistesi toiminnan ennen Glyxambi-hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana.

Virtsan glukoosipitoisuus

Tämän lääkkeen toimintamekanismin vuoksi virtsan glukoosimääritys on positiivinen lääkkeen käytön aikana.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, koska linagliptiini ei ole tehokas 10–17-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa. Lääkkeen turvallisuutta ja tehoa alle 10-vuotiailla lapsilla ei tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja Glyxambi

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Kerro lääkärille erityisesti, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

- muita diabeteslääkkeitä, kuten insuliinia tai sulfonyyliureaa. Lääkäri saattaa haluta pienentää näiden lääkkeiden annosta, jotta verensokeripitoisuutesi ei laske liian matalalle.
- nesteensoistolääkettä (diureettia). Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Glyxambi-valmisteen käytön.
- lääkkeitä, jotka saattavat vaikuttaa empagliflotsiinin tai linagliptiinin hajoamiseen elimistössäsi, kuten rifampisiinia (antibiootti tuberkuloosin hoitoon) tai tiettyjä kouristusten hoitoon käytettyjä lääkkeitä (kuten karbamatsiinia, fenobarbitaalia tai fenytoiinia). Glyxambi-valmisteen teho voi heiketä.
- litiumia, sillä Glyxambi voi pienentää litiumin määrää veressä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei tiedetä, haittaako Glyxambi sikiötä. Varovaisuussyistä on suositeltavaa välttää tämän lääkkeen käyttöä raskauden aikana.

Ei tiedetä, erittyvätkö Glyxambi-valmisteen vaikuttavat aineet ihmisen rintamaitoon. Älä käytä tätä lääkettä, jos imetät.

Ei tiedetä, vaikuttaako Glyxambi ihmisen hedelmällisyyteen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Glyxambi-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Käytettäessä tätä lääkevalmistetta yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa veren sokeripitoisuus voi laskea liian matalaksi (hypoglykemia). Tämä voi aiheuttaa oireina mm. vapinaa, hikoilua ja näkökyvyn muutoksia, ja voi siten vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Älä aja tai käytä mitään työkaluja tai koneita, jos saat jonkin näistä oireista, kun käytät Glyxambi-valmistetta.

3. Miten Glyxambi-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä otetaan

Tavallinen aloitusannos on yksi kalvopäällysteinen Glyxambi 10 mg/5 mg -tabletti (10 mg empagliflotsiinia ja 5 mg linagliptiinia) kerran vuorokaudessa.

Lääkäri päättää, suurennetaanko annoksesi yhteen Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg empagliflotsiinia ja 5 mg linagliptiinia) kalvopäällysteiseen tablettiin kerran vuorokaudessa. Jos otat jo 25 mg empagliflotsiinia ja 5 mg linagliptiinia erillisinä tabletteina ja vaihdat Glyxambi-valmisteseen, voit aloittaa suoraan Glyxambi 25 mg/5 mg -valmisteella.

Munuaisten vajaatoiminta

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on munuaisongelmia. Lääkäri voi pienentää annostasi tai päättää käyttästä vaihtoehtoista lääkettä.

Maksan vajaatoiminta

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on vaikea maksan vajaatoiminta. Glyxambi-valmistetta ei silloin suositella, ja lääkäri voi päättää käyttästä vaihtoehtoista lääkettä.

Tämän lääkkeen ottaminen

- Niele tabletti kokonaisena veden kanssa.
- Voit ottaa Glyxambi-tabletin joko ruuan kanssa tai ilman.
- Tabletti voidaan ottaa mihin aikaan tahansa päivästä. Yritä kuitenkin ottaa tabletti aina samaan aikaan joka päivä. Tämä auttaa sinua muistamaan tabletin oton.

Lääkäri saattaa määrätä Glyxambi-valmistetta yhdessä jonkin toisen diabeteslääkkeen kanssa. Muista ottaa kaikki lääkkeet lääkärin antaman ohjeen mukaan, jotta saat niistä terveytesi kannalta parhaan tuloksen.

Soveltuva ruokavalio ja liikunta auttavat kehoasi käyttämään verensokerin paremmin. On tärkeää, että noudatat lääkärin suosittelemaa ruokavaliota ja liikuntaohjelmaa Glyxambi-valmistetta käytettäessä.

Jos otat enemmän Glyxambi-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän tätä lääkettä kuin sinun pitäisi, käänny heti lääkärin puoleen tai mene heti sairaalaan. Ota lääkepakkaus mukaan.

Jos unohdat ottaa Glyxambi-valmistetta

Jos unohdat ottaa tabletin, toimi sen mukaan, miten pitkä aika on seuraavan annoksen ottamiseen.

- Jos seuraavan annoksen ottamiseen on vähintään 12 tuntia, ota Glyxambi-annos heti kun muistat. Ota sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Jos seuraavan annoksen ottamiseen on alle 12 tuntia, jätä unohtunut annos ottamatta. Ota sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta tätä lääkettä korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Glyxambi-valmisteen käytön

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista keskustelematta ensin lääkärin kanssa, paitsi tilanteessa, jossa epäilet saaneesi diabeettisen ketoasidoosin (ks. kohta 2 Varoitukset ja varotoimet). Verensokeriarvosi voi nousta, kun lopetat Glyxambi-valmisteen käytön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkien henkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota suoraan yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, jos sinulla ilmenee jokin näistä haittavaikutuksista:

Diabeettinen ketoasidoosi, ilmenee harvoin (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta)

Nämä ovat diabeettisen ketoasidoosin oireita (ks. myös kohta 2, Varoitukset ja varotoimet):

- virtsan tai veren ketoainepitoisuuden kohoaminen
- nopea painonlasku
- pahanolon tunne tai pahoinvointi
- vatsakipu
- voimakas jano
- nopea ja syvä hengitys
- sekavuus
- epätavallinen uneliaisuus tai väsymys
- makealta tuoksuva hengitys, makea tai metallinen maku suussa tai muutos virtsan tai hien hajussa.

Tätä voi esiintyä veren glukoosipitoisuudesta huolimatta. Lääkäri saattaa päättää keskeyttää tämän lääkehoidon väliaikaisesti tai pysyvästi.

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Allergiset reaktiot, melko harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

Tämä lääke voi aiheuttaa allergisia reaktioita, jotka voivat olla vakavia, mukaan lukien nokkosrokkoo (urtikaria) sekä kasvojen, huulien, kielen ja kurkun turpoamista, jotka saattavat vaikeuttaa hengittämistä tai nielemistä (angioedeema).

Haimatulehdus (pankreatiitti), melko harvinainen

Tämä lääke voi aiheuttaa haimatulehdusta, joka yleensä oireilee pitkittyneenä vaikeana vatsakipuna, joka voi tuntua selässä asti ja johon usein liittyy pahoinvointia tai oksentelua. Lääkärin on tehtävä muutoksia lääkityksessäsi.

Matala verensokeri (hypoglykemia), yleinen (saattaa esiintyä yhdellä henkilöllä 10:stä)

Jos otat Glyxambi-valmistetta jonkin muun verensokeria alentavan lääkkeen, kuten sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, on olemassa riski, että verensokerisi laskee liian matalaksi (hypoglykemia). Liian matalan verensokerin oireita saattavat olla mm:

- vapina, hikoilu, hyvin ahdistunut tai sekava olo, nopea syke
- liiallinen nälkä, päänsärky

Lääkäri kertoo sinulle miten matalaa verensokeripitoisuutta hoidetaan ja mitä pitää tehdä, jos edellä mainittuja oireita ilmenee. Jos sinulla on matalan verensokerin oireita, syö glukoositabletteja, sokeripitoinen välipala tai juo hedelmämehua. Mittaa verensokerisi, jos mahdollista, ja lepää.

Virtsatieinfektio, yleinen

Virtsatieinfektion oireita ovat:

- kirvely virtsatessa
- samean näköinen virtsa
- kipu lantiossa tai keskiselässä (kun munuaiset ovat tulehtuneet)

Voimakas virtsaamistarve tai usein toistuva virtsaaminen saattavat johtua tämän lääkkeen toimintamekanismista. Nämä oireet voivat olla myös virtsatieinfektion oireita, joten jos havaitset näiden oireiden lisääntyvän, sinun pitää myös kääntyä lääkärin puoleen.

Nestehukka (elimistön kuivuminen), melko harvinainen

Elimistön kuivumiseen ei liity erityisiä oireita, mutta niitä voivat olla mm:

- epätavallinen jano
- huimaus tai heitehuimaus seistessä
- pyörtyminen tai tajunnan menetys

Muita haittavaikutuksia Glyxambi-valmistetta käytettäessä:

Yleinen

- sukuelinten hiivainfektio, kuten sammass
- nenä- tai nielutulehdus (nasofaryngiitti)
- yskä
- virtsamäärän lisääntyminen tai tihentynyt virtsaamistarve
- kutina
- ihottuma
- kohonnut amylaasientsyymipitoisuus veressä
- kohonnut haiman lipaasientsyymipitoisuus
- jano
- ummetus

Melko harvinainen

- ponnistaminen tai kipu virtsarakon tyhjentäessä
- laboratoriotesteissä voi näkyä muutoksia veren rasva-arvoissa, veren punasolujen lisääntymistä (kohonnut hematokriittiarvo) ja munuaistoimintaan liittyviä muutoksia (alentunut suodatusnopeus ja kohonnut veren kreatiniiniarvo).

Harvinainen

- haava suussa
- välilihan nekrotisoiva faskiitti tai Fournier'n gangreeni, vakava sukuelinten tai sukuelinten ja peräaukon välisen alueen pehmytkudosinfektio

Hyvin harvinainen

- munuaistulehdus (tubulointerstitiaalinen nefriitti)

Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- ihorakkulat (rakkulainen pemfigoidi)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Glyxambi-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat että pakkaus on vaurioitunut tai näyttää avatulta.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Glyxambi sisältää

Glyxambi 10 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit

- Vaikuttavat aineet ovat empagliflotsiini ja linagliptiini. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg empagliflotsiinia ja 5 mg linagliptiinia.
- Muut aineet ovat:
Tablettiydin: mannitoli (E421), esigelatinoitu tärkkelys (maissi), maissitärkkelys, kopovidoni, krospovidoni, talkki ja magnesiumstearaatti.
Kalvopäällyste: hypromelloosi, mannitoli (E421), talkki, titaanidioksidi (E171), makrogoli 6000 ja keltainen rautaoksidi (E172).

Glyxambi 25 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit

- Vaikuttavat aineet ovat empagliflotsiini ja linagliptiini. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg empagliflotsiinia ja 5 mg linagliptiinia.
- Muut aineet ovat:
Tablettiydin: mannitoli (E421), esigelatinoitu tärkkelys (maissi), maissitärkkelys, kopovidoni, krospovidoni, talkki ja magnesiumstearaatti.
Kalvopäällyste: hypromelloosi, mannitoli (E421), talkki, titaanidioksidi (E171), makrogoli 6000 ja punainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Glyxambi 10 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat vaaleankeltaisia, kaarevia kolmikulmaisia, tasopintaisia ja viistoreunaisia. Toisella puolella on merkintä ”10/5” ja toisella puolella Boehringer Ingelheimin logo. Tabletin jokainen reuna on 8 mm pitkä.

Glyxambi 25 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat vaaleanpunaisia, kaarevia kolmikulmaisia, tasopintaisia ja viistoreunaisia. Toisella puolella on merkintä ”25/5” ja toisella puolella Boehringer Ingelheimin logo. Tabletin jokainen reuna on 8 mm pitkä.

Glyxambi-tabletteja on saatavana yksittäispakatuissa perforoiduissa PVC/PVDC/alumiini läpipainopakkausissa.

Pakkauskoot ovat 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 ja 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä maassasi.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm

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

Boehringer Ingelheim SComm

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

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark

Norwegian branch

Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Tel: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

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

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Podružnica Ljubljana

Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

organizačná zložka

Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.