

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Glyxambi 10 mg/5 mg filmom obložene tablete

Glyxambi 25 mg/5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Glyxambi 10 mg/5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg empagliflozina i 5 mg linagliptina.

Glyxambi 25 mg/5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg empagliflozina i 5 mg linagliptina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Glyxambi 10 mg/5 mg filmom obložene tablete

Blijedo žute, trokutaste, plosnate, filmom obložene tablete zaobljenih kuteva i ukošenih rubova. Na jednoj strani imaju utisnut logo tvrtke Boehringer Ingelheim, a na drugoj strani utisnutu oznaku „10/5“ (dimenzije tablete: duljina svake strane je 8 mm).

Glyxambi 25 mg/5 mg filmom obložene tablete

Blijedo ružičaste, trokutaste, plosnate, filmom obložene tablete zaobljenih kuteva i ukošenih rubova. Na jednoj strani imaju utisnut logo tvrtke Boehringer Ingelheim, a na drugoj strani utisnutu oznaku „25/5“ (dimenzije tablete: duljina svake strane je 8 mm).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Glyxambi, fiksna kombinacija empagliflozina i linagliptina, indiciran je u odraslih osoba u dobi od 18 i više godina sa šećernom bolesti tipa 2:

- za poboljšanje kontrole glikemije kada metformin i/ili sulfonilureja (SU) te samo jedna od monokomponenti lijeka Glyxambi ne omogućuju odgovarajuću kontrolu glikemije.
- kada je već u tijeku liječenje kombinacijom empagliflozina i linagliptina u odvojenim tabletama.

(za dostupne podatke o ispitivanim kombinacijama vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1)

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena početna doza je jedna filmom obložena tableta lijeka Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg empagliflozina plus 5 mg linagliptina) jedanput dnevno.

U bolesnika koji podnose ovu početnu dozu i zahtijevaju dodatnu kontrolu glikemije, doza se može povećati na jednu filmom obloženu tabletu lijeka Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg empagliflozina plus 5 mg linagliptina) jedanput dnevno.

Kada se Glyxambi primjenjuje u kombinaciji s metforminom, potrebno je nastaviti s primjenom doze metformina.

Kada se Glyxambi primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom, moguće je razmotriti nižu dozu sulfonilureje ili inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 4.8).

Bolesnici koji s empagliflozina (dnevna doza od 10 mg ili 25 mg) i linagliptina (dnevna doza od 5 mg) prelaze na Glyxambi trebaju primiti istu dnevnu dozu empagliflozina i linagliptina u fiksnoj kombinaciji kao u odvojenim tabletama.

Propuštene doze

U slučaju propuštene doze, te ako do sljedeće doze ima 12 ili više sati, dozu je potrebno uzeti čim se bolesnik sjeti, a sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. U slučaju propuštene doze, te ako do sljedeće doze ima manje od 12 sati, dozu je potrebno preskočiti, a sljedeću dozu uzeti u uobičajeno vrijeme. Ne smije se uzeti dvostruka doza kako bi se nadoknadila zaboravljena doza.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

Glikemijska djelotvornost empagliflozina ovisi o funkciji bubrega. Za smanjenje kardiovaskularnog rizika, u bolesnika s eGFR-om manjim od 60 ml/min/1,73 m² (vidjeti tablicu 1) potrebno je primjenjivati dozu od 10 mg empagliflozina jedanput dnevno, kao dodatak standardnoj terapiji. Budući da je djelotvornost empagliflozina u snižavanju glikemije smanjena u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije te vjerojatno izostaje u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije, ukoliko je potrebna daljnja kontrola glikemije potrebno je razmotriti dodavanje drugih antihiperglikemika.

Za preporučene prilagodbe doze s obzirom na eGFR ili klirens kreatinina vidjeti tablicu 1.

Tablica 1: Preporučene prilagodbe doze^a

eGFR [ml/min/1,73 m²] ili klirens kreatinina [ml/min]	Empagliflozin	Linagliptin
≥ 60	Započeti s 10 mg. U bolesnika koji podnose 10 mg i potrebna im je dodatna kontrola glikemije, doza se može povećati na 25 mg.	5 mg Nije potrebna prilagodba doze za linagliptin.
45 do < 60	Započeti s 10 mg. ^b Nastaviti s 10 mg u bolesnika koji već uzimaju empagliflozin.	
30 do < 45	Započeti s 10 mg. ^b Nastaviti s 10 mg u bolesnika koji već uzimaju empagliflozin. ^b	
< 30	Empagliflozin se ne preporučuje.	

^a Vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

^b Bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 i ustanovljenom kardiovaskularnom bolešću.

Glyxambi se ne smije koristiti u bolesnika u završnom stadiju bolesti bubrega ili u bolesnika na dijalizi, jer nema dovoljno podataka o empagliflozinu koji bi potkrijepili njegovu primjenu u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4, 5.1 i 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije.

Izloženost empagliflozinu povećana je u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije, a terapijsko je iskustvo u tih bolesnika ograničeno (vidjeti dio 5.2). Stoga se Glyxambi ne preporučuje za primjenu u toj populaciji.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze na osnovi dobi. Međutim, u bolesnika u dobi od 75 i više godina potrebno je uzeti u obzir funkciju bubrega i rizik od deplecije volumena (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Glyxambi u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Kliničko ispitivanje nije ustanovilo djelotvornost linagliptina u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina (vidjeti dijelove 4.8, 5.1 i 5.2). Stoga se u djece i adolescenata ne preporučuje liječenje lijekom Glyxambi. Glyxambi nije ispitan u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 10 godina.

Način primjene

Tablete lijeka Glyxambi namijenjene su za primjenu kroz usta i mogu se uzimati s obrokom ili bez obroka u bilo koje doba dana u redovitim intervalima. Tablete je potrebno progutati cijele s vodom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari, neki drugi inhibitor suprijenosnika natrija i glukoze (engl. *Sodium-Glucose-Co-Transporter-2*, SGLT2), neki drugi inhibitor dipeptidil-peptidaze-4 (DPP-4) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Dijabetička ketoacidoza

U bolesnika liječenih SGLT2 inhibitorima, uključujući empagliflozin, prijavljeni su rijetki slučajevi dijabetičke ketoacidoze (DKA), uključujući i slučajeve opasne po život i smrtnu slučajevima. U brojnim slučajevima stanje se očitivalo atipično, uz samo umjereno povišene vrijednosti glukoze u krvi, ispod 14 mmol/l (250 mg/dl). Nije poznato je li vjerojatnost pojave DKA veća pri višim dozama empagliflozina.

U slučaju pojave nespecifičnih simptoma poput mučnine, povraćanja, anoreksije, boli u abdomenu, prekomjerne žeđi, otežanog disanja, konfuzije, neuobičajenog umora ili pospanosti mora se razmotriti rizik od DKA. Ako se pojave ovi simptomi, potrebno je odmah utvrditi radi li se u bolesnika o ketoacidozi, neovisno o razini glukoze u krvi.

U bolesnika u kojih se sumnja na DKA ili je ista dijagnosticirana, liječenje empagliflozinom treba odmah prekinuti.

Liječenje treba privremeno prekinuti u bolesnika koji su hospitalizirani zbog velikih kirurških zahvata ili akutnih ozbiljnih bolesti. U tih bolesnika preporučuje se praćenje razine ketona. Prednost se daje mjerenju razine ketona u krvi u odnosu na mokraću. Liječenje empagliflozinom može se ponovno započeti kada se razine ketona vrate u normalu i stanje bolesnika stabilizira.

Prije započinjanja liječenja empagliflozinom, potrebno je u anamnezi bolesnika razmotriti moguće predisponirajuće čimbenike za ketoacidozu.

Uz empagliflozin su opažene dijabetička ketoacidoza i glukozurija produljenog trajanja. Dijabetička ketoacidoza može nakon prekida primjene empagliflozina trajati dulje nego što se očekuje s obzirom na njegov poluvijek u plazmi (vidjeti dio 5.2). Na produljeno trajanje dijabetičke ketoacidoze mogu utjecati čimbenici koji nisu povezani s empagliflozinom, kao što je nedostatak inzulina.

Bolesnici koji mogu biti pod većim rizikom od DKA uključuju bolesnike s niskom rezervom funkcije beta-stanica (npr. bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 koji imaju nisku razinu C-peptida ili bolesnici s latentnom autoimunom šećernom bolešću u odraslih (engl. *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) ili bolesnici s pankreatitisom u anamnezi), bolesnike sa stanjima koja dovode do ograničenog unosa hrane ili teške dehidracije, bolesnike kojima su snižene doze inzulina i bolesnike s povećanim zahtjevima za inzulinom zbog akutne bolesti, kirurškog zahvata ili zlouporabe alkohola. SGLT2 inhibitore treba primjenjivati s oprezom u ovih bolesnika.

Ponovno započinjanje liječenja SGLT2 inhibitorima u bolesnika s prethodnom pojavom DKA tijekom liječenja SGLT2 inhibitorima se ne preporučuje, osim ako nije identificiran i razriješen drugi jasni precipitirajući čimbenik.

Glyxambi se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1. Podaci iz programa kliničkih ispitivanja u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 pokazali su povećanu pojavu DKA koja je po učestalosti bila česta u bolesnika liječenih empagliflozinom 10 mg i 25 mg kada su primjenjivani kao dodatak inzulinu u usporedbi s placebom.

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s eGFR-om ispod 60 ml/min/1,73 m² ili CrCl < 60 ml/min, dnevna doza empagliflozina/linagliptina ograničena je na 10 mg/5 mg (vidjeti dio 4.2). Terapija empagliflozinom/linagliptinom ne preporučuje se kada je eGFR ispod 30 ml/min/1,73 m² ili je CrCl ispod 30 ml/min. Empagliflozin/linagliptin se ne smije koristiti u bolesnika u završnom stadiju bolesti bubrega ili bolesnika na dijalizi. Nema dovoljno podataka koji bi potkrijepili njegovu primjenu u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2, 5.1 i 5.2).

Praćenje funkcije bubrega

Preporučuje se procjena funkcije bubrega kako slijedi:

- prije započinjanja terapije empagliflozinom/linagliptinom i periodično tijekom liječenja, tj. barem jedanput godišnje (vidjeti dijelove 4.2, 5.1 i 5.2),
- prije započinjanja istodobne terapije bilo kojim lijekom koji može imati negativan učinak na funkciju bubrega.

Oštećenje jetre

Prijavljeni su slučajevi oštećenja jetre tijekom primjene empagliflozina u kliničkim ispitivanjima. Uzročno-posljedična povezanost između empagliflozina i oštećenja jetre nije ustanovljena.

Povišeni hematokrit

Pri liječenju empagliflozinom uočeno je povećanje hematokrita (vidjeti dio 4.8). Bolesnike s izrazitim povećanjem hematokrita potrebno je pratiti i pregledati zbog moguće podležee hematološke bolesti.

Kronična bubrežna bolest

Postoji iskustvo s empagliflozinom za liječenje šećerne bolesti u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću (eGFR $\geq$ 30 ml/min/1,73 m²) i kod onih koji imaju i koji nemaju albuminuriju. Bolesnici s albuminurijom mogu imati više koristi od liječenja empagliflozinom.

Rizik od deplecije volumena

Na temelju načina djelovanja SGLT2 inhibitora, osmotska diureza, koja prati terapijsku glukozuriju, može dovesti do blagog sniženja krvnog tlaka (vidjeti dio 5.1). Stoga treba biti oprezan u bolesnika u kojih bi empagliflozinom inducirano sniženje krvnog tlaka moglo predstavljati rizik, poput bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću, bolesnika na antihipertenzivnoj terapiji (npr. tiazidi ili diuretici Henleove petlje, također vidjeti dio 4.5) s hipotenzijom u anamnezi ili bolesnika u dobi od 75 i više godina.

U slučaju stanja koja mogu dovesti do gubitka tekućine (npr. gastrointestinalna bolest), u bolesnika koji primaju empagliflozin preporučuje se pažljivo praćenje volumnog statusa (npr. liječnički pregled, mjerenja krvnog tlaka, laboratorijske pretrage uključujući hematokrit) i elektrolita. Potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja lijekom Glyxambi dok se gubitak tekućine ne korigira.

Starije osobe

Viši rizik od nuspojava deplecije volumena bio je prijavljen u bolesnika u dobi od 75 i više godina, liječenih empagliflozinom, naročito pri dozi od 25 mg/dan (vidjeti dio 4.8). Stoga je potrebno naročito paziti na njihove unesene volumene u slučaju istodobne primjene lijekova koji mogu dovesti do deplecije volumena (npr. diuretici, ACE inhibitori).

Infekcije mokraćnog sustava

U kliničkim ispitivanjima lijeka Glyxambi incidencija infekcija mokraćnog sustava ukupno je bila slična u bolesnika liječenih lijekom Glyxambi i bolesnika liječenih empagliflozinom ili linagliptinom. Učestalosti su bile usporedive s incidencijom infekcija mokraćnog sustava u kliničkim ispitivanjima empagliflozina (vidjeti dio 4.8).

U objedinjenim, placebom kontroliranim, dvostruko slijepim ispitivanjima u trajanju od 18 do 24 tjedna, sveukupna učestalost infekcija mokraćnog sustava prijavljenih kao štetni događaji bila je slična u bolesnika koji su liječeni empagliflozinom 25 mg i placebom, te viša u bolesnika liječenih empagliflozinom 10 mg (vidjeti dio 4.8). Nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika liječenih empagliflozinom zabilježeni su slučajevi kompliciranih infekcija mokraćnog sustava uključujući pijelonefritis i urosepsu. Pijelonefritis i urosepsa nisu bili prijavljeni u kliničkim ispitivanjima u bolesnika liječenih lijekom Glyxambi. Međutim, u bolesnika s kompliciranim infekcijama mokraćnog sustava potrebno je razmotriti privremeni prekid terapije lijekom Glyxambi.

Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena)

Prijavljeni su slučajevi nekrotizirajućeg fasciitisa perineuma u bolesnika i bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore, uključujući empagliflozin (što je poznato i kao Fournierova gangrena). To je rijedak, no ozbiljan i potencijalno po život opasan događaj koji zahtijeva hitnu kiruršku intervenciju i liječenje antibioticima.

Bolesnicima je potrebno savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako uoče kombinaciju simptoma boli, osjetljivosti (na dodir), eritema ili oticanja u području genitalija ili perinealnom području, s vrućicom ili malaksalosti. Potrebno je imati na umu da nekrotizirajućem fasciitisu mogu prethoditi urogenitalna infekcija ili perinealni apsces. Ako se sumnja na Fournierovu gangrenu, potrebno je prekinuti uzimanje lijeka Glyxambi te hitno započeti s liječenjem (uključujući antibiotike i kirurški debridman).

Amputacije donjih ekstremiteta

U dugoročnim kliničkim ispitivanjima s drugim SGLT2 inhibitorom opaženo je povećanje broja slučajeva amputacije donjih ekstremiteta (prvenstveno nožnog prsta). Nije poznato je li to učinak skupine lijekova (engl. *class effect*). Kao i kod svih bolesnika sa šećernom bolešću važno je savjetovati bolesnike o rutinskoj, preventivnoj njezi stopala.

Laboratorijske pretrage mokraće

Bolesnici koji uzimaju Glyxambi imat će pozitivan nalaz glukoze u mokraći zbog mehanizma djelovanja empagliflozina.

Interferencija s testom za određivanje 1,5-anhidroglucitola (1,5-AG)

Ne preporučuje se praćenje kontrole glikemije pomoću testa za određivanje 1,5-AG, jer mjerenja 1,5-AG nisu pouzdana za procjenu kontrole glikemije u bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore. Savjetuje se primjena drugih metoda za praćenje kontrole glikemije.

Akutni pankreatitis

Primjena inhibitora dipeptidil-peptidaze-4 (DPP-4) povezana je s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. U bolesnika koji uzimaju linagliptin opažen je akutni pankreatitis. Tijekom ispitivanja sigurnosti primjene za kardiovaskularni sustav i bubrege (CARMELINA) uz medijan razdoblja promatranja od 2,2 godine, ustanovljeni akutni pankreatitis bio je prijavljen u 0,3 % bolesnika liječenih linagliptinom te u 0,1 % bolesnika koji su primali placebo. Bolesnike je potrebno informirati o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa.

Ako se sumnja na pankreatitis, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Glyxambi; ako se akutni pankreatitis potvrdi, ne smije se ponovno započeti s primjenom lijeka Glyxambi. Potreban je oprez u bolesnika s pankreatitisom u anamnezi.

Bulozni pemfigoid

Bulozni pemfigoid opažen je u bolesnika koji uzimaju linagliptin. Tijekom ispitivanja CARMELINA, bulozni pemfigoid bio je prijavljen u 0,2 % bolesnika na liječenju linagliptinom te ni u jednog bolesnika koji je primao placebo. Ako se sumnja na bulozni pemfigoid, potrebno je prekinuti liječenje lijekom Glyxambi.

Primjena s lijekovima koji uzrokuju hipoglikemiju

Empagliflozin i linagliptin su kao pojedinačni lijekovi pokazali incidenciju hipoglikemije usporedivu s placeboom kada su se primijenjivali u obliku monoterapije ili u kombinaciji s drugim antidijabeticima za koje nije poznato da uzrokuju hipoglikemiju (npr. metformin, tiazolidindioni). Kada su se primijenjivali u kombinaciji s antidijabeticima za koje je poznato da uzrokuju hipoglikemiju (npr. sulfonilureje i/ili inzulin), povećala se incidencija hipoglikemije kod oba lijeka (vidjeti dio 4.8).

Nema podataka o riziku od hipoglikemije tijekom primjene lijeka Glyxambi kada se primjenjuje s inzulinom i/ili sulfonilurejom. Međutim, savjetuje se oprez kada se Glyxambi primjenjuje u kombinaciji s antidijabeticima. Može se razmotriti sniženje doze sulfonilureje ili inzulina (vidjeti dio 4.2 i 4.5).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s lijekom Glyxambi i drugim lijekovima; međutim, takva ispitivanja provedena su s pojedinačnim djelatnim tvarima. Na temelju rezultata farmakokinetičkih ispitivanja ne preporučuje se prilagođavanje doze lijeka Glyxambi pri istodobnoj primjeni s često propisivanim lijekovima, osim onih navedenih u nastavku.

Farmakodinamičke interakcije

Inzulin i sulfonilureje

Inzulin i sulfonilureje mogu povećati rizik od hipoglikemije. Stoga može biti potrebna niža doza inzulina ili sulfonilureja kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije kada se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Glyxambi (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

Diuretici

Empagliflozin može pridonijeti diuretskom učinku tiazida i diuretika Henleove petlje te može povećati rizik od dehidracije i hipotenzije (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetičke interakcije

Učinci drugih lijekova na empagliflozin

Empagliflozin se uglavnom izlučuje nepromijenjen. Manji dio se metabolizira putem uridin 5'-difosfoglukuronoziltransferaze (UGT); stoga se ne očekuje klinički značajan učinak inhibitora UGT-a na empagliflozin (vidjeti dio 5.2). Učinak indukcije UGT-a na empagliflozin (npr. indukcija rifampicinom ili fenitoinom) nije ispitan. Ne preporučuje se istodobno liječenje poznatim induktorima UGT enzima zbog potencijalnog rizika od smanjene djelotvornosti empagliflozina. Ako se mora istodobno primijeniti induktor UGT enzima, prikladno je praćenje kontrole glikemije radi procjene odgovora na Glyxambi.

Istodobna primjena empagliflozina s probenecidom, inhibitorom enzima UGT i prijenosnika OAT3, rezultirala je 26 %-tnim povećanjem vršne koncentracije empagliflozina u plazmi ($C_{\max}$) i 53 %-tnim povećanjem površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC). Ove promjene se ne smatraju klinički značajnima.

Ispitivanje interakcija s gemfibrozilom, *in vitro* inhibitorom prijenosnika OAT3 i OATP1B1/1B3, pokazalo je da je $C_{\max}$ empagliflozina povećan za 15 %, a AUC-a za 59 % nakon istodobne primjene. Ove promjene ne smatraju se klinički značajnima.

Inhibicija prijenosnika OATP1B1/1B3 putem istodobne primjene s rifampicinom rezultirala je 75 %-tnim povećanjem vrijednosti $C_{\max}$ i 35 %-tnim povećanjem vrijednosti AUC za empagliflozin. Ove promjene ne smatraju se klinički značajnima.

Ispitivanja interakcija upućuju na to da istodobna primjena s metforminom, glimepiridom, pioglitazonom, sitagliptinom, linagliptinom, varfarinom, verapamilom, ramiprilom, simvastatinom, torasemidom i hidroklorotiazidom nije utjecala na farmakokinetiku empagliflozina.

Učinci empagliflozina na druge lijekove

Empagliflozin može povećati izlučivanje litija putem bubrega pa razine litija u krvi mogu biti snižene. Koncentraciju litija u serumu potrebno je češće pratiti nakon započinjanja liječenja empagliflozinom kao i nakon promjena doze. Bolesnika je potrebno uputiti liječniku koji je propisao litij kako bi mogao pratiti koncentraciju litija u serumu.

Ispitivanja interakcija provedena na zdravim dobrovoljcima upućuju na to da empagliflozin nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, simvastatina, varfarina, ramiprila, digoksina, diuretika i oralnih kontraceptiva.

Učinci drugih lijekova na linagliptin

Istodobna primjena rifampicina snizila je izloženost linagliptinu za 40 %, što upućuje na to da se djelotvornost linagliptina može smanjiti pri primjeni u kombinaciji sa snažnim induktorom

P-glikoproteina (P-gp) ili citokrom P450 (CYP) izoenzima CYP3A4, naročito ako se oni dugoročno primjenjuju (vidjeti dio 5.2). Istodobna primjena s drugim snažnim induktorima P-gp-a i CYP3A4, kao što su karbamazepin, fenobarbital i fenitoin, nije ispitivana.

Istodobna primjena jednokratne oralne doze 5 mg linagliptina i višekratnih oralnih doza 200 mg ritonavira, snažnog inhibitora P-glikoproteina i CYP3A4, povećala je AUC i C_{max} linagliptina za oko dva odnosno tri puta. Koncentracije nevezane frakcije lijeka, koje su obično niže od 1 % pri terapijskoj dozi linagliptina, povećale su se 4 do 5 puta nakon istodobne primjene s ritonavikom. Simulacije koncentracija linagliptina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže, s ritonavikom ili bez njega, pokazale su da povećanje izloženosti neće biti povezano s povećanom akumulacijom. Ove promjene u farmakokinetici linagliptina ne smatraju se klinički značajnima. Stoga se ne očekuju klinički značajne interakcije s drugim inhibitorima P-glikoproteina / CYP3A4.

Ispitivanja interakcija provedenih u zdravih dobrovoljaca upućuju na to da istodobna primjena s metforminom i glibenklamidom nije utjecala na farmakokinetiku linagliptina.

Učinci linagliptina na druge lijekove

Linagliptin je slab kompetitivan te slab do umjeren mehanizmom uvjetovan inhibitor CYP izoenzima CYP3A4, ali ne inhibira druge CYP izoenzime. Nije induktor CYP izoenzima. Linagliptin je supstrat P-glikoproteina, a inhibira prijenos digoksina posredovan P-glikoproteinom s niskom potentnošću.

Linagliptin nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku metformina, glibenklamida, simvastatina, pioglitazona, varfarina, digoksina, empagliflozina ili oralnih kontraceptiva, pružajući *in vivo* dokaz niske sklonosti za izazivanje interakcija lijeka sa supstratima enzima CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp i organskim kationskim prijenosnicima (OCT).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni empagliflozina i linagliptina u trudnica.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da empagliflozin i linagliptin prolaze placentu tijekom kasne trudnoće, ali ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na rani embrionalni razvoj, bilo empagliflozina ili linagliptina (vidjeti dio 5.3). Ispitivanja empagliflozina na životinjama su pokazala štetne učinke na postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Glyxambi tijekom trudnoće.

Dojenje

Nisu dostupni podaci za ljude o izlučivanju empagliflozina i linagliptina u majčino mlijeko. Dostupni neklinički podaci u životinja pokazali su da se empagliflozin i linagliptin izlučuju u mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče ili dojenče. Glyxambi se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja učinka lijeka Glyxambi ili pojedinačnih djelatnih tvari na ljudsku plodnost. Neklinička ispitivanja empagliflozina i linagliptina kao pojedinačnih lijekova ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Glyxambi malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike je potrebno savjetovati da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli hipoglikemiju tijekom upravljanja vozilima i rada sa strojevima, naročito ako se Glyxambi primjenjuje u kombinaciji s drugim antidijabeticima za koje je poznato da uzrokuju hipoglikemiju (npr. inzulin i analogni lijekovi, sulfonilureje).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća nuspojava bila je infekcija mokraćnog sustava (7,5 % uz Glyxambi 10 mg empagliflozin / 5 mg linagliptin i 8,5 % uz Glyxambi 25 mg empagliflozin/5 mg linagliptin) (vidjeti Opis izabranih nuspojava). Najozbiljnije nuspojave bile su ketoacidoza (< 0,1 %), pankreatitis (0,2%), preosjetljivost (0,6 %) i hipoglikemija (2,4 %) (vidjeti dio 4.4).

Sveukupno, sigurnosni profil lijeka Glyxambi bio je u skladu sa sigurnosnim profilom pojedinačnih djelatnih tvari (empagliflozina i linagliptina). Nisu identificirane dodatne nuspojave s lijekom Glyxambi.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prikazane u donjoj tablici (vidjeti tablicu 2) navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i temelje se na sigurnosnim profilima empagliflozina i linagliptina primijenjivanih u obliku monoterapije. Kategorije učestalosti definirane su kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2: Tablični popis nuspojava (MedDRA) na temelju prijavljenih placebo kontroliranih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	često	infekcija mokraćnog sustava ^{1,*} (uključujući pijelonefritis i urosepsu) ⁴
	često	vaginalna monilijaza, vulvovaginitis, balanitis i druge genitalne infekcije ^{1,*}
	često	nazofaringitis ²
	rijetko	nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena) [#]
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	preosjetljivost ²
	manje često	angioedem ^{3,4} , urtikarija ^{3,4}
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	hipoglikemija (kada je primjenjivan sa sulfonilurejom ili inzulinom)*
	često	žed
	rijetko	dijabetička ketoacidoza ^{4,#}
Krvožilni poremećaji	manje često	deplecija volumena ^{1,*;b}
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	često	kašalj ²
Poremećaji probavnog sustava	često	konstipacija
	manje često	pankreatitis ²
	rijetko	ulceracija usne šupljine ³
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	svrbež ¹
	često	osip ^{3,4}
	nepoznato	bulozni pemfigoid ^{2,a}
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	pojačano mokrenje ^{1,*}
	manje često	dizurija ¹
	vrlo rijetko	tubulointersticijski nefritis ⁴
Pretrage	često	povišene vrijednosti amilaze ²
	često	povišene vrijednosti lipaze ²
	manje često	povišene vrijednosti hematokrita ^{1,5}
	manje često	povišene vrijednosti lipida u serumu ^{1,6}
	manje često	

		povišena razina kreatinina u krvi / snižena brzina glomerularne filtracije ^{1,*}
--	--	---

¹ podatak iz iskustva s empagliflozinom

² podatak iz iskustva s linagliptinom

³ podatak iz iskustva nakon stavljanja linagliptina u promet

⁴ podatak iz iskustva nakon stavljanja empagliflozina u promet

⁵ Srednje vrijednosti promjene od početne vrijednosti hematokrita bile su 3,3 % odnosno 4,2 % za Glyxambi 10 mg/5 mg i 25 mg/5 mg u usporedbi s 0,2 % za placebo. U kliničkom ispitivanju s empagliflozinom vrijednosti hematokrita vratile su se na početne nakon razdoblja praćenja od 30 dana nakon prekida liječenja.

⁶ Srednje vrijednosti postotnog povećanja od početne vrijednosti za Glyxambi 10 mg/5 mg odnosno 25 mg/5 mg naspram placeba bila su ukupni kolesterol 3,2 % i 4,6 % naspram 0,5 %; HDL-kolesterol 8,5 % i 6,2 % naspram 0,4 %; LDL-kolesterol 5,8 % i 11,0 % naspram 3,3 %; trigliceridi -0,5 % i 3,3 % naspram 6,4 %.

^a U ispitivanju CARMELINA (vidjeti dio 5.1) bulozni pemfigoid bio je prijavljen u 0,2 % bolesnika liječenih linagliptinom i ni u jednog bolesnika koji je primao placebo.

^b Objedinjeni podaci iz ispitivanja empagliflozina u bolesnika sa zatajenjem srca (pri čemu je polovica bolesnika imalo šećernu bolest tipa 2) pokazali su veću učestalost deplecije volumena („vrlo često“: 11,4 % za empagliflozin naspram 9,7 % za placebo).

vidjeti dio 4.4

* za dodatne informacije vidjeti dio u nastavku

Opis izabranih nuspojava

Hipoglikemija

U objedinjenim kliničkim ispitivanjima lijeka Glyxambi u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i neodgovarajućom kontrolom glikemije na osnovnoj terapiji metforminom, učestalost prijavljenih hipoglikemijskih događaja bila je 2,4 %. Incidencija potvrđenih hipoglikemijskih događaja bila je niska (< 1,5 %). Nije bilo primjetne razlike u incidenciji u bolesnika liječenih različitim jačinama lijeka Glyxambi u usporedbi s liječenjem empagliflozinom ili linagliptinom.

Jedan bolesnik koji je primao Glyxambi imao je potvrđeni (definirano od ispitivača) teški hipoglikemijski događaj (definiran kao događaj koji zahtijeva asistenciju) u aktivno ili placebo kontroliranim ispitivanjima (ukupna učestalost 0,1 %).

Na temelju iskustva s empagliflozinom i linagliptinom, očekuje se povećani rizik od hipoglikemije tijekom istodobnog liječenja inzulinom i/ili sulfonilurejom (vidjeti dio 4.4 i podatke u nastavku).

Hipoglikemija tijekom primjene empagliflozina

Učestalost hipoglikemije ovisila je o osnovnoj terapiji u odgovarajućim ispitivanjima te je bila slična kod primjene empagliflozina i placeba u obliku monoterapije, kao dodatka uz terapiju metforminom i kao dodatka uz terapiju pioglitazonom +/- metformin. Učestalost bolesnika s hipoglikemijom bila je povećana u bolesnika liječenih empagliflozinom u usporedbi s placebo kada je primjenjivan kao dodatak uz terapiju metforminom plus sulfonilureja (empagliflozin 10 mg: 16,1 %, empagliflozin 25 mg: 11,5 %, placebo: 8,4 %), dodatak uz terapiju bazalnim inzulinom +/- metformin i +/- sulfonilureja (empagliflozin 10 mg: 19,5 %, empagliflozin 25 mg: 28,4 %, placebo: 20,6 % tijekom početnih 18 tjedana liječenja kada se doza inzulina nije mogla prilagođavati; empagliflozin 10 mg i 25 mg: 36,1 %, placebo: 35,3 % tijekom 78-tjednog ispitivanja) i kao dodatak uz terapiju MDI (višestruke dnevne injekcije, engl. *multiple daily injections*) inzulinom s metforminom ili bez njega (empagliflozin 10 mg: 39,8 %, empagliflozin 25 mg: 41,3 %, placebo: 37,2 % tijekom početnih 18 tjedana liječenja kada se doza inzulina nije mogla prilagođavati; empagliflozin 10 mg: 51,1 %, empagliflozin 25 mg: 57,7 %, placebo: 58 % tijekom 52-tjednog ispitivanja).

Teška hipoglikemija tijekom primjene empagliflozina (događaji koji zahtijevaju asistenciju)

Učestalost bolesnika s teškim hipoglikemijskim događajima bila je niska (< 1 %) i slična kod primjene empagliflozina i placeba u obliku monoterapije, kao dodatka uz terapiju metforminom +/- sulfonilureja i kao dodatka uz terapiju pioglitazonom +/- metformin.

Učestalost bolesnika s teškim hipoglikemijskim događajima bila je povećana u bolesnika liječenih empagliflozinom u usporedbi s placebom kada je primjenjivan kao dodatak uz terapiju bazalnim inzulinom +/- metformin i +/- sulfonilureja (empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1,3 %, placebo: 0 % tijekom početnih 18 tjedana liječenja kada se doza inzulina nije mogla prilagođavati; empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1,3 %, placebo: 0 % tijekom 78-tjednog ispitivanja) i kao dodatak uz terapiju MDI inzulinom s metforminom ili bez njega (empagliflozin 10 mg: 1,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,5 %, placebo: 1,6 % tijekom početnih 18 tjedana liječenja kada se doza inzulina nije mogla prilagođavati i tijekom 52-tjednog ispitivanja).

Hipoglikemija tijekom primjene linagliptina

Najčešće prijavljeni štetni događaj u kliničkim ispitivanjima linagliptina bila je hipoglikemija, primijećena u trojnoj kombinaciji, linagliptin plus metformin plus sulfonilureja (22,9 % naspram 14,8 % uz placebo).

Hipoglikemija u placebom kontroliranim ispitivanjima (10,9 %; N = 471) bila je blagog (80 %; N = 384), umjerenog (16,6 %; N = 78) ili jakog (1,9 %; N = 9) intenziteta.

Infekcija mokraćnog sustava

U kliničkim ispitivanjima lijeka Glyxambi nije bilo primjetne razlike u učestalosti infekcija mokraćnog sustava u bolesnika liječenih lijekom Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 8,5 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 7,5 %) u usporedbi s bolesnicima liječenim empagliflozinom i linagliptinom. Učestalosti su bile usporedive s onima prijavljenim u kliničkim ispitivanjima empagliflozina (također vidjeti dio 4.4).

U ispitivanjima empagliflozina sveukupna učestalost infekcija mokraćnog sustava bila je slična u bolesnika koji su liječeni empagliflozinom 25 mg i koji su primali placebo (7,0 % odnosno 7,2 %) te veća u bolesnika liječenih empagliflozinom 10 mg (8,8 %). Slično placebo, infekcije mokraćnog sustava bile su češće prijavljene u bolesnika liječenih empagliflozinom s anamnezom kroničnih ili ponavljajućih infekcija mokraćnog sustava. Intenzitet infekcije mokraćnog sustava bio je sličan kao u bolesnika koji su primali placebo za prijavljene slučajeve blagog, umjerenog ili teškog intenziteta. Infekcije mokraćnog sustava češće su bile prijavljene u žena liječenih empagliflozinom u usporedbi s placebom, ali ne i u liječenih muškaraca.

Vaginalna monilijaza, vulvovaginitis, balanitis i druge genitalne infekcije

U kliničkim ispitivanjima lijeka Glyxambi genitalne infekcije u bolesnika liječenih lijekom Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 3,0 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 2,5 %) bile su češće prijavljivane u usporedbi s linagliptinom, ali rjeđe u odnosu na empagliflozin. Sveukupno su učestalosti za Glyxambi bile usporedive s učestalostima prijavljenim u kliničkim ispitivanjima empagliflozina.

Vaginalna monilijaza, vulvovaginitis, balanitis i druge genitalne infekcije bile su, u ispitivanjima empagliflozina, prijavljene češće u bolesnika liječenih empagliflozinom 10 mg (4,0 %) i empagliflozinom 25 mg (3,9 %) u usporedbi s placebom (1,0 %). Te su infekcije češće bile prijavljene u bolesnika liječenih empagliflozinom u usporedbi s placebom, dok su razlike u učestalosti u muških bolesnika bile manje izražene. Infekcije genitalnog trakta bile su blagog ili umjerenog intenziteta, a niti jedna nije bila jakog intenziteta.

Istodobno s genitalnim infekcijama zabilježeni su slučajevi fimoze / stečene fimoze koji su u nekim slučajevima zahtijevali cirkumciziju.

Pojačano mokrenje

U kliničkim ispitivanjima lijeka Glyxambi pojačano mokrenje u bolesnika liječenih lijekom Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 2,6 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 1,4 %) bilo je češće prijavljeno u usporedbi s

bolesnicima liječenim linagliptinom te sa sličnom učestalošću u usporedbi s bolesnicima liječenim empagliflozinom. Sveukupno su učestalosti za Glyxambi bile usporedive s učestalostima prijavljenim u kliničkim ispitivanjima empagliflozina.

U kliničkim ispitivanjima empagliflozina pojačano mokrenje (uključujući prethodno definirane pojmove polakizuriju, poliuriju i nokturiju) bilo je opaženo češće u bolesnika liječenih empagliflozinom (empagliflozin 10 mg: 3,5 %, empagliflozin 25 mg: 3,3 %) u usporedbi s placebom (1,4 %). Pojačano mokrenje je uglavnom bilo blagog do umjerenog intenziteta. Učestalost prijavljene nokturije je bila usporediva između placeba i empagliflozina (< 1 %).

Deplecija volumena

U kliničkim ispitivanjima lijeka Glyxambi nije bilo primjetne razlike u učestalosti deplecije volumena u bolesnika liječenih lijekom Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,8 %) u usporedbi s bolesnicima liječenim empagliflozinom i linagliptinom. Učestalosti su bile usporedive s učestalostima prijavljenim u kliničkim ispitivanjima empagliflozina.

U kliničkim ispitivanjima empagliflozina sveukupna učestalost deplecije volumena (uključujući unaprijed definirane pojmove: sniženi krvni tlak (izmjereno ambulantno), sniženi sistolički krvni tlak, dehidracija, hipotenzija, hipovolemija, ortostatska hipotenzija i sinkopa) bila je slična u bolesnika liječenih empagliflozinom (empagliflozin 10 mg: 0,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,4 %) i placebom (0,3 %). Učestalost događaja deplecije volumena bila je povećana u bolesnika u dobi 75 ili više godina koji su liječeni empagliflozinom 10 mg (2,3 %) ili empagliflozinom 25 mg (4,3 %) u usporedbi s placebom (2,1 %).

Povišena razina kreatinina u krvi / snižena brzina glomerularne filtracije

U kliničkim ispitivanjima lijeka Glyxambi učestalost bolesnika s povišenom razinom kreatinina u krvi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0 %) i sniženom brzinom glomerularne filtracije (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,6 %) bila je usporediva s učestalostima prijavljenim u kliničkim ispitivanjima empagliflozina.

U kliničkim ispitivanjima empagliflozina ukupna učestalost bolesnika s povišenom razinom kreatinina u krvi i sniženom brzinom glomerularne filtracije bila je slična između empagliflozina i placeba (povišena razina kreatinina u krvi: empagliflozin 10 mg 0,6 %, empagliflozin 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %; snižena brzina glomerularne filtracije: empagliflozin 10 mg 0,1 %, empagliflozin 25 mg 0 %, placebo 0,3 %).

Starije osobe

U kliničkim ispitivanjima devetnaest bolesnika u dobi od 75 i više godina bilo je liječeno lijekom Glyxambi. Niti jedan bolesnik nije bio stariji od 85 godina. Sigurnosni profil lijeka Glyxambi nije se razlikovao u starijih osoba. Na temelju iskustava s empagliflozinom, stariji bolesnici mogu biti pod povećanim rizikom od deplecije volumena (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u dobi od 10 do 17 godina, sigurnosni profil empagliflozina ili linagliptina u cjelini je bio sličan onome opaženom u odrasloj populaciji. Međutim, ukupne stope hipoglikemije bile su više u objedinjenoj skupini bolesnika liječenih empagliflozinom u usporedbi s placebom (empagliflozin 10 mg i 25 mg, objedinjeno: 23,1 %; placebo 9,4 %). Nijedan od tih slučajeva nije bio težak niti je zahtijevao pomoć.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Simptomi

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, jednokratne doze do 800 mg empagliflozina (što odgovara dozi 32 puta višoj od najviše preporučene dnevne doze) u zdravih dobrovoljaca i višekratne dnevne doze do 100 mg empagliflozina (što odgovara dozi 4 puta višoj od najviše preporučene dnevne doze) u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 nisu pokazale toksičnost. Empagliflozin je povećao izlučivanje glukoze mokraćom, dovodeći do povećanja volumena mokraće. Opaženo povećanje volumena mokraće nije bilo ovisno o dozi. Ne postoje iskustva s dozama višim od 800 mg u ljudi.

Tijekom kontroliranih kliničkih ispitivanja na zdravim ispitanicima, jednostruke doze do 600 mg linagliptina (što odgovara 120 puta višim dozama od preporučenih) općenito su se dobro podnosile. Nema iskustva s dozama iznad 600 mg u ljudi.

Liječenje

U slučaju predoziranja, prikladno je primijeniti uobičajene suportivne mjere, npr. uklanjanje neapsorbiranog lijeka iz gastrointestinalnog trakta uz kliničko praćenje i primjenu kliničkih mjera prema potrebi.

Eliminacija empagliflozina hemodijalizom nije ispitivana. Ne očekuje se eliminacija linagliptina u terapijski značajnom stupnju putem hemodijalize ili peritonealne dijalize.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, kombinacije oralnih lijekova za snižavanje glukoze u krvi, ATK oznaka: A10BD19

Mehanizam djelovanja

Glyxambi kombinira dva antihyperglikemijska lijeka s komplementarnim mehanizmima djelovanja za poboljšanje kontrole glikemije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2: empagliflozina, inhibitora suprijenosnika natrija i glukoze (SGLT2) i linagliptina, DPP-4 inhibitora.

Empagliflozin

Empagliflozin je reverzibilni, visokopotentni (IC_{50} iznosi 1,3 nmol) i selektivni kompetitivni SGLT2 inhibitor. Empagliflozin ne inhibira druge prijenosnike glukoze važne za prijenos glukoze u periferna tkiva te je 5000 puta selektivniji prema SGLT2 naspram SGLT1, glavnog prijenosnika odgovornog za apsorpciju glukoze u crijevu.

SGLT2 je jako izražen u bubregu, dok u drugim tkivima nije prisutan ili je vrlo slabo izražen. Kao glavni prijenosnik odgovoran je za reapsorpciju glukoze iz glomerularnog filtrata natrag u cirkulaciju. U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hiperglikemijom filtrira se i reapsorbira veća količina glukoze.

Empagliflozin poboljšava kontrolu glikemije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 na način da smanjuje reapsorpciju glukoze u bubregu. Količina glukoze koju bubreg eliminira pomoću tog glukuretskog mehanizma ovisna je o koncentraciji glukoze u krvi i GFR-u. Inhibicija prijenosnika SGLT2 u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hiperglikemijom dovodi do izlučivanja viška glukoze

u mokraću. Povrh toga, započinjanje terapije empagliflozinom povećava izlučivanje natrija što rezultira osmotskom diurezom i smanjenim intravaskularnim volumenom.

U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 izlučivanje glukoze mokraćom povećalo se neposredno nakon prve doze empagliflozina i kontinuirano trajalo tijekom 24-satnog intervala doziranja. Povećano izlučivanje glukoze u mokraći održalo se do kraja 4-tjednog razdoblja liječenja iznoseći u prosjeku približno 78 g/dan. Povećano izlučivanje glukoze u mokraći rezultiralo je trenutnim smanjenjem razina glukoze u plazmi u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Empagliflozin snižava razinu glukoze u plazmi natašte i nakon jela. Mehanizam djelovanja empagliflozina neovisan je o funkciji beta-stanica i inzulinskom putu, a to doprinosi niskom riziku od hipoglikemije. Zabilježeno je poboljšanje surogatnih biljega funkcije beta-stanica uključujući HOMA β (engl. *Homeostasis Model Assessment β*). Uz to, izlučivanje glukoze mokraćom pokreće gubitak kalorija koji je povezan s gubitkom masnog tkiva i smanjenjem tjelesne težine. Glukozurija, koja je opažena s empagliflozinom, bila je praćena diurezom, koja može doprinijeti trajnom i umjerenom snižavanju krvnog tlaka. Glukozurija, natriureza i osmotska diureza opažene uz empagliflozin mogu doprinijeti poboljšanju kardiovaskularnih ishoda.

Linagliptin

Linagliptin je inhibitor DPP-4, enzima koji je uključen u inaktivaciju inkretinskih hormona GLP-1 i GIP (peptid-1 sličan glukagonu, inzulintropni polipeptid ovisan o glukozu). Ove hormone vrlo brzo razgrađuje enzim DPP-4. Oba inkretinska hormona uključena su u fiziološku regulaciju homeostaze glukoze. Inkretini se izlučuju u niskoj bazalnoj razini tijekom dana, a vrijednosti se povisuju neposredno nakon unosa obroka. GLP-1 i GIP povećavaju biosintezu inzulina i njegovu sekreciju iz beta-stanica gušterače pri normalnim i povišenim razinama glukoze u krvi. Nadalje, GLP-1 također smanjuje sekreciju glukagona iz alfa-stanica gušterače, što rezultira smanjenjem stvaranja glukoze u jetri. Linagliptin se vrlo učinkovito veže na DPP-4 na reverzibilan način, čime dolazi do održanog povećanja i produljenja razina aktivnih inkretina. Linagliptin povećava sekreciju inzulina ovisno o glukozu i snižava sekreciju glukagona, što rezultira ukupnim poboljšanjem homeostaze glukoze. Linagliptin se selektivno veže na DPP-4 i pokazuje > 10 000 puta veću selektivnost naspram aktivnosti DPP-8 ili DPP-9 *in vitro*.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ukupno je 2173 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i neodgovarajućom kontrolom glikemije bilo liječeno u kliničkim ispitivanjima kako bi se ocijenile sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Glyxambi; 1005 bolesnika je bilo liječeno lijekom Glyxambi 10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin ili 25 mg empagliflozin/5 mg linagliptin. U kliničkim ispitivanjima bolesnici su bili liječeni do 24 ili 25 tjedana.

Glyxambi dodan uz metformin

U faktorski dizajniranom ispitivanju bolesnici s neodgovarajućom kontrolom glikemije uz metformin liječili su se tijekom 24 tjedna lijekom Glyxambi 10 mg/5 mg, Glyxambi 25 mg/5 mg, empagliflozinom 10 mg, empagliflozinom 25 mg ili linagliptinom 5 mg. Liječenje lijekom Glyxambi rezultiralo je statistički značajnim poboljšanjima u HbA_{1c} (vidjeti tablicu 3) i glukozu u plazmi natašte (engl. *fasting plasma glucose*, FPG) u usporedbi s linagliptinom 5 mg kao i u usporedbi s empagliflozinom 10 mg ili 25 mg. Primjena lijeka Glyxambi također je dovela do statistički značajnih poboljšanja u tjelesnoj težini u usporedbi s linagliptinom 5 mg.

Tablica 3 Parametri djelotvornosti u kliničkom ispitivanju u kojem se uspoređivala primjena lijeka Glyxambi naspram pojedinačnih djelatnih tvari kao dodatne terapije u bolesnika s neodgovarajućom kontrolom glikemije uz metformin

	Glyxambi 25 mg/5 mg	Glyxambi 10 mg/5 mg	Empagliflo zin 25 mg	Empagliflo zin 10 mg	Linagliptin 5 mg
Primarna mjera ishoda: HbA_{1c} (%) – 24 tjedna					
Broj analiziranih bolesnika	134	135	140	137	128
Srednja vrijednost početne vrijednosti (standardna pogreška)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Promjena od početne vrijednosti u 24. tjednu ¹ : - prilagođena srednja vrijednost ² (standardna pogreška)	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Usporedba naspram empagliflozin ¹ : - prilagođena srednja vrijednost ² (standardna pogreška) - 95,0 % CI - p-vrijednost	naspram 25 mg -0,58 (0,09) -0,75; -0,41 < 0,0001	naspram 10 mg -0,42 (0,09) -0,59; -0,25 < 0,0001	--	--	--
Usporedba naspram linagliptin 5 mg ¹ : - prilagođena srednja vrijednost ² (standardna pogreška) - 95,0 % CI - p-vrijednost	-0,50 (0,09) -0,67; -0,32 < 0,0001	-0,39 (0,09) -0,56; -0,21 < 0,0001	--	--	--

¹ Prenosjenje posljednjih zabilježenih vrijednosti dalje (engl. *last observation carried forward*, LOCF) (prije primjene pomoćne terapije za postizanje odgovarajuće glikemije, engl. *glycaemic rescue*)

² Srednja vrijednost prilagođena prema početnoj vrijednosti i stratifikaciji

U unaprijed specificiranoj podskupini bolesnika s početnom vrijednošću HbA_{1c} većom ili jednakom 8,5 %, smanjenje od početne vrijednosti HbA_{1c} uz primjenu lijeka Glyxambi 25 mg/5 mg iznosilo je -1,8 % u 24. tjednu ($p < 0,0001$ naspram linagliptina 5 mg, $p < 0,001$ naspram empagliflozina 25 mg), a uz primjenu lijeka Glyxambi 10 mg/5 mg iznosilo je -1,6 % ($p < 0,01$ naspram linagliptina 5 mg, bez značajne razlike naspram empagliflozina 10 mg).

Ukupno, učinci na smanjenje vrijednosti HbA_{1c} opaženi u 24. tjednu bili su održani u 52. tjednu.

Primjena empagliflozina u bolesnika s neodgovarajućom kontrolom glikemije na terapiji metforminom i linagliptinom

U bolesnika s neodgovarajućom kontrolom glikemije liječenih maksimalno podnošljivim dozama metformina dodan je linagliptin 5 mg na „otvoren“ (engl. *open label*) način tijekom 16 tjedana. Nakon ovog razdoblja od 16 tjedana u bolesnika s neodgovarajućom kontrolom glikemije provedeno je dvostruko-slijepo liječenje, bilo empagliflozinom 10 mg, empagliflozinom 25 mg ili su primili placebo tijekom 24 tjedna. Nakon ovog dvostruko-slijepog razdoblja liječenje kako empagliflozinom 10 mg tako i empagliflozinom 25 mg dovelo je do statistički značajnih poboljšanja u HbA_{1c}, FPG i tjelesnoj težini u usporedbi s placebo; svi bolesnici nastavili su liječenje metforminom i linagliptinom 5 mg tijekom ovog ispitivanja. Statistički značajno veći broj bolesnika s početnom vrijednošću HbA_{1c} $\geq 7,0$ % liječenih objema dozama empagliflozina postigao je ciljni HbA_{1c} < 7 % u usporedbi s placebo (vidjeti tablicu 4). Nakon liječenja empagliflozinom u trajanju od 24 tjedna došlo je do sniženja i sistoličkog (SKT) i dijastoličkog krvnog tlaka (DKT), -2,6/-1,1 mmHg (bez značajne razlike

naspram placeba za SKT i DKT) za empagliflozin 25 mg i -1,3/-0,1 mmHg (bez značajne razlike naspram placeba za SKT i DKT) za empagliflozin 10 mg.

Nakon 24 tjedna terapija za hitno ublažavanje simptoma primijenjena je u 4 (3,6 %) bolesnika liječena empagliflozinom 25 mg i u 2 (1,8 %) bolesnika liječena empagliflozinom 10 mg u usporedbi s 13 (12,0 %) bolesnika liječenih placebo (svi bolesnici na osnovnoj terapiji metforminom + linagliptin 5 mg).

Tablica 4 Parametri djelotvornosti u kliničkom ispitivanju u kojem se uspoređivala primjena empagliflozina s placebo kao dodatnom terapijom u bolesnika s neodgovarajućom kontrolom glikemije uz metformin i linagliptin 5 mg.

	Metformin + linagliptin 5 mg		
	Empagliflozin 10 mg¹	Empagliflozin 25 mg¹	Placebo²
HbA_{1c} (%) – 24 tjedna³			
N	109	110	106
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,97	7,97	7,96
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,65	-0,56	0,14
Usporedba naspram placeba (prilagođena srednja vrijednost) (95 % CI) ²	-0,79 (-1,02; -0,55) p < 0,0001	-0,70 (-0,93; -0,46) p < 0,0001	
Tjelesna težina-24 tjedna³			
N	109	110	106
Početna vrijednost (srednja vrijednost) u kg	88,4	84,4	82,3
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-3,1	-2,5	-0,3
Usporedba naspram placeba (prilagođena srednja vrijednost) (95 % CI) ¹	-2,8 (-3,5; -2,1) p < 0,0001	-2,2 (-2,9; -1,5) p < 0,0001	
Bolesnici (%) s postignutim HbA_{1c} < 7 % s početnom vrijednošću HbA_{1c} ≥ 7 % - 24 tjedna⁴			
N	100	107	100
Bolesnici (%) koji su postigli HbA _{1c} < 7 %	37,0	32,7	17,0
Usporedba u odnosu na placebo (omjer izgleda) (95 % CI) ⁵	4,0 (1,9; 8,7)	2,9 (1,4; 6,1)	

¹ Bolesnici randomizirani u skupine liječene empagliflozinom 10 mg ili 25 mg primali su Glyxambi 10 mg/5 mg ili 25 mg/5 mg uz osnovnu terapiju metforminom

² Bolesnici randomizirani u placebo skupinu primali su placebo plus linagliptin 5 mg uz osnovnu terapiju metforminom

³ Modeli miješanih učinaka za ponovljena mjerenja (engl. *mixed-effects models for repeated measurements*, MMRM) na potpunom skupu podataka za analizu (engl. *full analysis set*, FAS) pomoću pristupa opaženih slučajeva (OC, od engl. *observed cases*) uključuju početnu vrijednost HbA_{1c}, početnu vrijednost eGFR (MDRD), zemljopisno područje, posjete, liječenje i liječenje s obzirom na interakciju tijekom posjete (engl. *treatment by visit interaction*). Za FPG također je uključena početna vrijednost FPG. Za tjelesnu težinu također je uključena početna vrijednost tjelesne težine.

- ⁴ Statistička značajnost nije ocjenjivana; nije dio naknadnog testiranja za sekundarne mjere ishoda
- ⁵ Logistička regresija za FAS (NCF, od engl. *non-completers considered failures*) uključuje početnu vrijednost HbA_{1c}, početnu vrijednost eGFR (MDRD), zemljopisno područje i liječenje; temeljeno na bolesnicima s početnom vrijednošću HbA_{1c} od 7 % i više

U unaprijed specificiranoj podskupini bolesnika s početnom vrijednošću HbA_{1c} jednakom ili većom od 8,5 %, smanjenje od početne vrijednosti HbA_{1c} uz primjenu empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg iznosilo je -1,3 % u 24. tjednu ($p < 0,0001$ naspram placeba i linagliptina 5 mg), a uz primjenu empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg iznosilo je -1,3 % u 24. tjednu ($p < 0,0001$ naspram placeba i linagliptina 5 mg).

Primjena linagliptina 5 mg u bolesnika s neodgovarajućom kontrolom glikemije na terapiji metforminom i empagliflozinom 10 mg ili empagliflozinom 25 mg

U bolesnika s neodgovarajućom kontrolom glikemije liječenih maksimalno podnošljivim dozama metformina dodan je empagliflozin 10 mg ili empagliflozin 25 mg na „otvoren“ način tijekom 16 tjedana. Nakon ovog razdoblja od 16 tjedana, u bolesnika s neodgovarajućom kontrolom glikemije provedeno je dvostruko slijepo liječenje linagliptinom 5 mg ili im je primijenjen placebo tijekom 24 tjedna. Nakon ovog dvostruko-slijepog razdoblja, u obje skupine (metformin + empagliflozin 10 mg i metformin + empagliflozin 25 mg) liječenje linagliptinom 5 mg dovelo je do statistički značajnih poboljšanja u HbA_{1c}, u usporedbi s placebom; svi bolesnici nastavili su liječenje metforminom i empagliflozinom tijekom ovog ispitivanja. Statistički značajno veći broj bolesnika s početnom vrijednošću HbA_{1c} $\geq 7,0$ % i liječenih linagliptinom postigao je ciljni HbA_{1c} < 7 % u usporedbi s placebom (vidjeti tablicu 5).

Tablica 5 Parametri djelotvornosti u kliničkim ispitivanjima u kojima se uspoređivala primjena lijeka Glyxambi 10 mg/5 mg naspram empagliflozina 10 mg kao i lijeka Glyxambi 25 mg/5 mg naspram empagliflozina 25 mg kao dodatne terapije u bolesnika s neodgovarajućom kontrolom glikemije na terapiji empagliflozinom 10 mg/25 mg i metforminom

	Metformin + empagliflozin 10 mg		Metformin + empagliflozin 25 mg	
	Linagliptin 5 mg	Placebo	Linagliptin 5 mg	Placebo
HbA_{1c} (%) – 24 tjedna¹				
N	122	125	109	108
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,04	8,03	7,82	7,88
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,10
Usporedba naspram placeba (prilagođena srednja vrijednost) (95 % CI)	-0,32 (-0,52; -0,13) $p = 0,0013$		-0,47 (-0,66; -0,28) $p < 0,0001$	
Bolesnici (%) s postignutim HbA_{1c} < 7 % s početnom vrijednošću HbA_{1c} ≥ 7 % - 24 tjedna²				
N	116	119	100	107
Bolesnici (%) koji su postigli HbA _{1c} < 7 %	25,9	10,9	36,0	15,0
Usporedba naspram placeba (omjer izgleda) (95 % CI) ³	3,965 (1,771; 8,876) $p = 0,0008$		4,429 (2,097; 9,353) $p < 0,0001$	

Bolesnici randomizirani u skupinu liječenu linagliptinom 5 mg primali su fiksnu kombinaciju Glyxambi 10 mg/5 mg plus metformin u obliku tableta ili fiksnu kombinaciju Glyxambi 25 mg/5 mg plus metformin u obliku tableta; bolesnici randomizirani u placebo skupinu primali su placebo plus empagliflozin 10 mg plus metformin ili placebo plus empagliflozin 25 mg plus metformin.

- ¹ Model MMRM za FAS (OC) uključuje početnu vrijednost HbA_{1c}, početnu vrijednost eGFR (MDRD), zemljopisno područje, posjete, liječenje i liječenje s obzirom na interakciju tijekom posjete. Za FPG također je uključena početna vrijednost FPG.
- ² Statistička značajnost nije ocjenjivana; nije dio naknadnog testiranja za sekundarne mjere ishoda
- ³ Logistička regresija za FAS (NCF) uključuje početnu vrijednost HbA_{1c}, početnu vrijednost eGFR (MDRD), zemljopisno područje i liječenje; temeljeno na bolesnicima s početnom vrijednošću HbA_{1c} od 7 % i više

Kardiovaskularna sigurnost

Ispitivanje kardiovaskularnog ishoda uz primjenu empagliflozina (EMPA-REG OUTCOME)

Dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje EMPA-REG OUTCOME usporedilo je objedinjene doze empagliflozina 10 mg i 25 mg s placebo kao dodatak standardnom liječenju u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i već ustanovljenom kardiovaskularnom bolesti. Ukupno je 7020 bolesnika bilo liječeno (empagliflozin 10 mg: 2345, empagliflozin 25 mg: 2342, placebo: 2333) i praćeno tijekom medijana od 3,1 godine. Srednja dob bila je 63 godine, srednja vrijednost HbA_{1c} bila je 8,1 %, a 71,5 % bili su muškarci. Na početku ispitivanja, 74 % bolesnika bilo je liječeno metforminom, 48 % inzulinom, a 43 % sulfonilurejom. Oko polovine bolesnika (52,2 %) imalo je vrijednost eGFR 60-90 ml/min/1,73 m², 17,8 % njih 45-60 ml/min/1,73 m² te 7,7 % njih 30-45 ml/min/1,73 m².

U 12. tjednu, u usporedbi s početnom vrijednosti od 0,11 % (0,02) u placebo skupini, opažena je prilagođena srednja vrijednost (SE) poboljšanja HbA_{1c} od 0,65 % (0,02) i 0,71 % (0,02) u skupinama liječenim empagliflozinom 10 i 25 mg. Nakon prvih 12 tjedana kontrola glikemije optimizirala se neovisno o liječenju u ispitivanju. Stoga je učinak bio oslabljen u 94. tjednu uz prilagođeno srednje (SE) poboljšanje vrijednosti HbA_{1c} od 0,08 % (0,02) u placebo skupini, 0,50 % (0,02) i 0,55 % (0,02) u skupinama liječenim empagliflozinom 10 i 25 mg.

U usporedbi s placebo empagliflozin je bio superioran u sprječavanju primarne kombinirane mjere ishoda koja se sastojala od kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda. Učinak liječenja je bio potaknut značajnim smanjenjem kardiovaskularne smrti bez značajne promjene kod infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili kod moždanog udara bez smrtnog ishoda. Smanjenje kardiovaskularne smrti bilo je usporedivo s onim uz empagliflozin 10 mg i 25 mg te potvrđeno poboljšanim ukupnim preživljenjem (vidjeti tablicu 6). U ispitivanju EMPA-REG OUTCOME učinak empagliflozina na primarnu kombiniranu mjeru ishoda koja se sastojala od kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda većinom nije ovisio o glikemijskoj kontroli ili bubrežnoj funkciji (eGFR) i općenito je bio dosljedan u svim kategorijama eGFR-a sve do eGFR-a od 30 ml/min/1,73 m².

Tablica 6 Učinak liječenja za primarnu kompozitnu mjeru ishoda, njezine komponente i mortalitet^a

	Placebo	Empagliflozin^b
N	2333	4687
Vrijeme do prvog događaja kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Omjer hazarda naspram placeba (95,02 % CI)*		0,86 (0,74; 0,99)
p-vrijednost za superiornost		0,0382
Kardiovaskularna smrt N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Omjer hazarda naspram placeba (95 % CI)		0,62 (0,49; 0,77)
p-vrijednost		< 0,0001
Infarkt miokarda bez smrtnog ishoda N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Omjer hazarda naspram placeba (95 % CI)		0,87 (0,70; 1,09)
p-vrijednost		0,2189
Moždani udar bez smrtnog ishoda N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Omjer hazarda naspram placeba (95 % CI)		1,24 (0,92; 1,67)
p-vrijednost		0,1638
Mortalitet svih uzroka N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Omjer hazarda naspram placeba (95 % CI)		0,68 (0,57; 0,82)
p-vrijednost		< 0,0001
Nekardiovaskularni mortalitet N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Omjer hazarda naspram placeba (95 % CI)		0,84 (0,60; 1,16)

^a Liječena skupina, tj. bolesnici koji su primili najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka.

^b Doze empagliflozina 10 mg i 25 mg, objedinjeno.

* Budući da su podaci iz ispitivanja bili uključeni u interim analizu, primijenjen je dvostrani 95,02 %-tni interval pouzdanosti što odgovara p-vrijednosti od manje od 0,0498 za značajnost.

Djelotvornost u sprječavanju kardiovaskularnog mortaliteta nije bila uvjerljivo ustanovljena u bolesnika koji su istodobno primjenjivali empagliflozin i DPP-4 inhibitore niti u bolesnika crne rase, jer je zastupljenost ovih skupina u ispitivanju EMPA-REG OUTCOME bila ograničena.

Zatajivanje srca koje zahtijeva hospitalizaciju

U ispitivanju EMPA-REG OUTCOME, empagliflozin je smanjio rizik od zatajivanja srca koje zahtijeva hospitalizaciju u usporedbi s placebom (empagliflozin 2,7 %; placebo 4,1 %; HR 0,65; 95 % CI 0,50; 0,85).

Nefropatija

U ispitivanju EMPA-REG OUTCOME, HR je za razdoblje do prvog događaja nefropatije iznosio 0,61 (95 % CI 0,53; 0,70) za empagliflozin (12,7 %) naspram placeba (18,8 %).

Povrh toga, uz empagliflozin je bila učestalija (HR 1,82; 95 % CI 1,40; 2,37) pojava perzistirajuće normoalbuminurije ili mikroalbuminurije (49,7 %) u bolesnika s početnom makroalbuminurijom u usporedbi s placebom (28,8 %).

Ispitivanje sigurnosti primjene linagliptina za kardiovaskularni sustav i bubrege (CARMELINA)

U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju CARMELINA ocijenjena je sigurnost primjene linagliptina naspram placeba za kardiovaskularni sustav i bubrege kad se davao kao dodatak standardnom liječenju u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i povećanim kardiovaskularnim rizikom dokazanim na temelju utvrđene makrovaskularne ili bubrežne bolesti u anamnezi. Ukupno je bilo liječeno 6979 bolesnika (linagliptin 5 mg: 3494, placebo: 3485) koji su bili praćeni tijekom medijana od 2,2 godine. Ispitivana populacija uključivala je 1211 (17,4 %) bolesnika u dobi ≥ 75 godina, srednja vrijednost HbA_{1c} bila je 8,0 %, a 63 % bili su muškarci. Približno 19 % populacije imalo je eGFR od 45-60 ml/min/1,73 m², 28 % od 30-45 ml/min/1,73 m² i 15 % od < 30 ml/min/1,73 m².

Linagliptin nije povećao rizik kombiniranog ishoda koji se sastojao od kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda i moždanog udara bez smrtnog ishoda (MACE-3) [HR = 1,02; (95 % CI 0,89; 1,17); p = 0,0002 za neinferiornost] ili rizik kombiniranog ishoda koji se sastojao od smrti zbog bubrežnih uzroka, ESRD-a, održanog smanjenja vrijednosti eGFR-a za 40 % ili više [HR = 1,04; (95 % CI 0,89; 1,22)]. U analizama progresije albuminurije (promjena s normoalbuminurije na mikro- ili makroalbuminuriju, ili s mikroalbuminurije na makroalbuminuriju) procijenjeni omjer hazarda iznosio je 0,86 (95 % CI 0,78; 0,95) za linagliptin naspram placeba. Povrh toga, linagliptin nije povećao rizik od hospitalizacije zbog zatajivanja srca [HR = 0,90; (95 % CI 0,74; 1,08)]. Nije bio uočen povećani rizik od kardiovaskularne smrti ili mortaliteta svih uzroka.

Podaci o sigurnosti primjene iz ovog ispitivanja bili su u skladu s otprije poznatim sigurnosnim profilom linagliptina.

Ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti primjene linagliptina (CAROLINA)

U dvostruko slijepom ispitivanju CAROLINA provedenom u usporednim skupinama ocijenjena je sigurnost primjene linagliptina naspram glimepirida za kardiovaskularni sustav kad se davao kao dodatak standardnom liječenju u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i povećanim kardiovaskularnim rizikom. Ukupno je bilo liječeno 6033 bolesnika (linagliptin 5 mg: 3023, glimepirid 1 mg do 4 mg: 3010) i praćeno tijekom medijana od 6,25 godina. Srednja vrijednost dobi iznosila je 64 godine, srednja vrijednost HbA_{1c} iznosila je 7,15 % i 60 % bili su muškarci. Približno 19 % populacije imalo je eGFR < 60 ml/min/1,73 m².

Ispitivanje je bilo ustrojeno tako da dokaže neinferiornost za primarnu kardiovaskularnu mjeru ishoda, koja je bila kompozitna mjera sastavljena od prve pojave kardiovaskularne smrti ili infarkta miokarda (MI) bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda (3P-MACE). Linagliptin nije povećao rizik od kombiniranog ishoda koji se sastojao od kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda i moždanog udara bez smrtnog ishoda (MACE-3) [omjer hazarda (HR) = 0,98; (95 % CI 0,84; 1,14); p < 0,0001 za neinferiornost], kada je bio dodan standardnom liječenju u odraslih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i povećanim kardiovaskularnim rizikom u usporedbi s glimepiridom (vidjeti tablicu 7).

Tablica 7 Veliki štetni kardiovaskularni događaji (MACE) i mortalitet po liječenoj skupini u ispitivanju CAROLINA

	Linagliptin 5 mg		Glimepirid (1 - 4 mg)		Omjer hazarda (95 % CI)
	Broj ispitanika (%)	Stopa incidencije na 1000 BG*	Broj ispitanika (%)	Stopa incidencije na 1000 BG*	
Broj bolesnika	3023		3010		
Primarna KV kompozitna mjera (kardiovaskularna smrt, MI bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Mortalitet zbog svih uzroka	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
KV smrt	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Hospitalizacija zbog zatajivanja srca	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* BG = bolesnik-godina

** Test na neinferiornost radi pokazivanja da je gornja granica za 95 % CI za omjer hazarda manja od 1,3

Pedijatrijska populacija

Glyxambi se ne preporučuje za primjenu u djece mlađe od 18 godina jer sigurnost i djelotvornost nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Klinička djelotvornost i sigurnost empagliflozina 10 mg uz moguće povećanje doze na 25 mg ili linagliptina 5 mg jedanput dnevno ispitana je u djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina sa šećernom bolešću tipa 2 u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranim ispitivanju s usporednim skupinama (DINAMO) tijekom 26 tjedana nakon čega je uslijedio produžetak dvostruko slijepog aktivno kontroliranog ispitivanja sigurnosti u razdoblju do 52 tjedna. Srednja vrijednost HbA_{1c} bila je 8,03 % na početku mjerenja. Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je promjena HbA_{1c} od početne vrijednosti do one na kraju 26. tjedna bez obzira na primjenu pomoćne terapije za postizanje odgovarajuće glikemije (engl. *glycaemic rescue*) ili prekid liječenja.

Empagliflozin

Empagliflozin je bio superioran placebo u smanjenju vrijednosti HbA_{1c}. Terapijska razlika između empagliflozina i placeba u prilagođenoj srednjoj vrijednosti promjene HbA_{1c} iznosila je -0,84 % (95 % CI -1,50; -0,19; p = 0,0116). Prilagođena srednja vrijednost promjene HbA_{1c} od početne vrijednosti u bolesnika liječenih empagliflozinom (N = 52) iznosila je -0,17 %, a u bolesnika koji su primali placebo (N = 53) 0,68 %.

Linagliptin

Liječenje linagliptinom nije dovelo do značajnog poboljšanja vrijednosti HbA_{1c}. Terapijska razlika između linagliptina i placeba u prilagođenoj srednjoj vrijednosti HbA_{1c} iznosila je -0,34 % (95 % CI -0,99; 0,30; p = 0,2935). Prilagođena srednja vrijednost promjene HbA_{1c} od početne vrijednosti iznosila je 0,33 % u bolesnika liječenih linagliptinom i 0,68 % u bolesnika koji su primali placebo.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Brzina i opseg apsorpcije empagliflozina i linagliptina u lijeku Glyxambi odgovaraju bioraspoloživosti empagliflozina i linagliptina nakon primjene u obliku pojedinačnih tableta. Farmakokinetika empagliflozina i linagliptina kao pojedinačnih tvari opsežno su bile karakterizirane u zdravih ispitanika i bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Farmakokinetika je općenito bila slična u zdravih ispitanika i u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Glyxambi je pokazao sličan učinak uz hranu kao i pojedinačne djelatne tvari. Glyxambi se stoga može uzeti s hranom ili bez nje.

Empagliflozin

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, empagliflozin se brzo apsorbirao, s pojavom vršnih koncentracija u plazmi pri medijanu t_{max} od 1,5 sati nakon primijenjene doze. Potom su se koncentracije u plazmi smanjivale na bifazni način s brзом distribucijskom fazom i relativno sporom terminalnom fazom. Srednja vrijednost površine ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme (AUC) i C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su 1870 nmol.h i 259 nmol/l za empagliflozin od 10 mg te 4740 nmol.h i 687 nmol/l za empagliflozin 25 mg primijenjen jedanput dnevno. Sistemska izloženost empagliflozinu povećavala se proporcionalno dozi. Farmakokinetički parametri nakon jednokratne doze empagliflozina i u stanju dinamičke ravnoteže bili su slični, što upućuje na linearnu farmakokinetiku u odnosu na vrijeme. Primjena empagliflozina od 25 mg nakon unosa visokokaloričnog obroka s visokim sadržajem masti rezultirala je neznatno nižom izloženosti; AUC se smanjio za približno 16 %, a C_{max} za približno 37 % u usporedbi sa stanjem natašte. Opaženi učinak hrane na farmakokinetiku empagliflozina nije se smatrao klinički značajnim te se empagliflozin može primjenjivati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Na temelju analize populacijske farmakokinetike procijenjeno je da je prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosio 73,8 l. Nakon primjene oralne otopine [^{14}C]-empagliflozina u zdravih dobrovoljaca, raspodjela u crvene krvne stanice iznosila je približno 37 %, a vezanje na proteine plazme 86 %.

Biotransformacija

U ljudskoj plazmi nisu pronađeni glavni metaboliti empagliflozina, a najzastupljeniji metaboliti bila su tri konjugata glukuronida (2-, 3-, i 6-O-glukuronid). Sistemska izloženost svakom metabolitu iznosila je manje od 10 % ukupne tvari povezane s lijekom. *In vitro* ispitivanja ukazuju na to da je primarni put metabolizma empagliflozina u ljudi glukuronidacija putem uridin 5'-difosfoglukuronoziltransferaza UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 i UGT1A9.

Eliminacija

Na temelju analize populacijske farmakokinetike procijenjeno je da je prividni terminalni poluvijek eliminacije empagliflozina iznosio 12,4 sati, a prividni oralni klirens 10,6 l/sat. Interindividualne i rezidualne razlike u oralnom klirensu empagliflozina iznosile su 39,1 % odnosno 35,8 %. S jednokratnim dnevnim doziranjem plazmatske koncentracije empagliflozina u stanju dinamičke ravnoteže postignute su do pete doze. Konzistentno s poluvijekom, opažena je akumulacija do 22 % s obzirom na plazmatski AUC pri stanju dinamičke ravnoteže.

Nakon primjene oralne otopine [^{14}C]-empagliflozina u zdravih dobrovoljaca, oko 96 % radioaktivnosti povezane s lijekom bilo je eliminirano putem fecesa (41 %) ili urina (54 %). Većina radioaktivnosti povezane s lijekom, koja je pronađena u fecesu, bio je nepromijenjeni izvorni lijek, a približno polovica radioaktivnosti povezane s lijekom, koja se izlučila mokraćom, bila je nepromijenjeni izvorni lijek.

Linagliptin

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene doze od 5 mg u zdravih dobrovoljaca ili bolesnika, linagliptin se vrlo brzo apsorbirao, s pojavom vršnih koncentracija u plazmi (medijan $T_{\max}$) 1,5 sat nakon doziranja.

Nakon doziranja 5 mg linagliptina jedanput dnevno, stanje dinamičke ravnoteže koncentracije u plazmi postignuto je do treće doze. AUC linagliptina u plazmi povećavao se za oko 33 % nakon primjene doza od 5 mg u stanju dinamičke ravnoteže, u usporedbi s prvom dozom. Koeficijenti varijacije u istog ispitanika i između ispitanika za AUC linagliptina bili su niski (12,6 %, odnosno 28,5 %). Zbog vezanja linagliptina na DPP-4 ovisnog o koncentraciji, farmakokinetika linagliptina koja se temelji na ukupnoj izloženosti nije linearna; zapravo se ukupni AUC linagliptina u plazmi povećao manje nego proporcionalno s dozom, dok se nevezani AUC ugrubo povećao proporcionalno s dozom.

Apsolutna bioraspoloživost linagliptina je oko 30 %. Istodobna primjena obroka visokog sadržaja masti s linagliptinom produljila je vrijeme do postizanja $C_{\max}$ za 2 sata i smanjila $C_{\max}$ za 15 %, ali nije primijećen učinak na $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$. Ne očekuje se klinički značajan učinak promjena u $C_{\max}$ i $T_{\max}$; stoga se linagliptin može primjenjivati s hranom ili bez nje.

$\text{AUC}_{\tau,ss}$ i $C_{\max,ss}$ plazmatske koncentracije linagliptina u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su 153 nmol*hr/l odnosno 12,9 nmol/l za linagliptin 5 mg jedanput dnevno tijekom 7 dana.

Distribucija

Kao rezultat vezanja u tkivima, prosječni prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže nakon jednostruke intravenske doze linagliptina od 5 mg primijenjene zdravim osobama je oko 1110 litara, što ukazuje na ekstenzivnu distribuciju linagliptina u tkivima. Vezanje linagliptina na proteine plazme ovisi o koncentraciji, smanjujući se s oko 99 % pri 1 nmol/l na 75-89 % pri ≥ 30 nmol/l, što odražava saturaciju vezanja na DPP-4, s porastom koncentracije linagliptina. Pri visokim koncentracijama, gdje je DPP-4 potpuno zasićen, 70-80 % linagliptina vezao se na druge proteine plazme osim DPP-4, pa je stoga 30-20 % ostalo nevezano u plazmi.

Biotransformacija

Nakon oralne doze [^{14}C]-linagliptina od 10 mg, oko 5 % radioaktivnosti izlučilo se putem urina. Metabolizam ima sporednu ulogu u eliminaciji linagliptina. Pronađen je jedan glavni metabolit s relativnom izloženosti od 13,3 % linagliptina u stanju dinamičke ravnoteže, za koji je otkriveno da je farmakološki neaktivan te stoga ne pridonosi DPP-4-inhibicijskoj aktivnosti linagliptina u plazmi.

Eliminacija

Koncentracije linagliptina u plazmi opadaju na trifazičan način, s dugačkim terminalnim poluvijekom (terminalni poluvijek linagliptina više od 100 sati), što je uglavnom povezano sa saturabilnim, čvrstim vezanjem linagliptina na DPP-4 te ne pridonosi akumulaciji lijeka. Efektivni poluvijek akumulacije linagliptina, kako je utvrđeno na temelju peroralne primjene višekratnih doza od 5 mg linagliptina, iznosi oko 12 sati.

Nakon primjene doze oralnog [^{14}C]-linagliptina u zdravih osoba, oko 85 % primijenjene radioaktivnosti bilo je eliminirano putem fecesa (80 %) ili urina (5 %) unutar 4 dana od doziranja. Bubrežni klirens u stanju dinamičke ravnoteže bio je oko 70 ml/min.

Oštećenje bubrežne funkcije

Empagliflozin

U bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije ($\text{eGFR} < 30$ do < 90 ml/min/ $1,73\text{ m}^2$) i bolesnika sa zatajivanjem bubrega ili završnim stadijem bubrežne bolesti (ZSBB), AUC empagliflozina povećao se za približno 18 %, 20 %, 66 % odnosno 48 % u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Vršne razine empagliflozina u plazmi bile su slične u ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije i zatajivanjem bubrega / ZSBB-om u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Vršne razine empagliflozina u plazmi bile su približno 20 % veće u ispitanika s blagim i teškim oštećenjem bubrežne funkcije u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da se prividni oralni klirens empagliflozina smanjio sa smanjenjem vrijednosti eGFR dovodeći do povećanja izloženosti lijeku (vidjeti dio 4.2).

Linagliptin

Otvoreno ispitivanje s višekratnim dozama provedeno je radi ocjene farmakokinetike linagliptina (doza 5 mg) u bolesnika s različitim stupnjevima kronične insuficijencije bubrega u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Ispitivanje je uključivalo bolesnike s insuficijencijom bubrega, klasificiranom na osnovi klirensa kreatinina kao: blaga (50 do < 80 ml/min), umjerena (30 do < 50 ml/min) i teška (< 30 ml/min), kao i bolesnike s ESRD-om na hemodijalizi. Nadalje, bolesnici sa šećernom bolesti tipa 2 i teškim oštećenjem bubrežne funkcije (< 30 ml/min) uspoređivani su s bolesnicima sa šećernom bolesti tipa 2 s normalnom bubrežnom funkcijom.

U stanju dinamičke ravnoteže, izloženost linagliptinu u bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije bila je usporediva s onom u zdravih osoba. U umjerenom oštećenju bubrežne funkcije primijećeno je umjereno povećanje izloženosti od oko 1,7 puta u usporedbi s kontrolnom skupinom. Izloženost u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 s teškim oštećenjem bubrežne funkcije bila je povećana oko 1,4 puta u usporedbi s bolesnicima sa šećernom bolesti tipa 2 s normalnom bubrežnom

funkcijom. Predviđanja za AUC linagliptina u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s ESRD-om ukazala su na izloženost usporedivu s onom u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Nadalje, ne očekuje se eliminacija linagliptina u terapijski značajnom stupnju putem hemodijalize ili peritonealne dijalize (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Empagliflozin

U bolesnika s blagom, umjerenom i teškom insuficijencijom jetre (prema Child-Pugh klasifikaciji), srednje vrijednosti AUC i $C_{\max}$ empagliflozina povećale su se (AUC za približno 23 %, 47 % odnosno 75 %, a $C_{\max}$ za približno 4 %, 23 % odnosno 48 %) u usporedbi s ispitanicima s normalnom jetrenom funkcijom (vidjeti dio 4.2).

Linagliptin

U bolesnika koji nemaju šećernu bolest, a imaju blagu, umjerenu i tešku insuficijenciju jetre (prema Child-Pugh klasifikaciji), srednje vrijednosti AUC i $C_{\max}$ linagliptina bile su slične onima u zdravih ispitanika nakon primjene višestrukih doza 5 mg linagliptina.

Indeks tjelesne mase

Nije potrebno prilagođavanje doze za Glyxambi na osnovi indeksa tjelesne mase (engl. *Body Mass Indeks*, BMI). Na osnovi farmakokinetičke analize populacije, indeks tjelesne mase nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku empagliflozina ili linagliptina.

Spol

Spol nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku empagliflozina ili linagliptina na osnovi analize populacijske farmakokinetike.

Rasa

Nisu uočene klinički značajne razlike u farmakokinetici empagliflozina i linagliptina u analizi populacijske farmakokinetike i ciljanim ispitivanjima faze I.

Starije osobe

Dob nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku empagliflozina ili linagliptina na temelju analize populacijske farmakokinetike. Stariji ispitanici (65 do 80 godina) imali su koncentracije linagliptina u plazmi usporedive s onima u mlađih osoba.

Pedijatrijski bolesnici

Empagliflozin

U pedijatrijskom ispitivanju faze 1 istražila se farmakokinetika i farmakodinamika empagliflozina (5 mg, 10 mg i 25 mg) u djece i adolescenata u dobi od ≥ 10 do < 18 godina sa šećernom bolešću tipa 2. Opaženi farmakokinetički i farmakodinamički odgovori bili su slični onima pronađenima u odraslih ispitanika.

U pedijatrijskom ispitivanju faze 3 istražila se farmakokinetika i farmakodinamika (promjena HbA_{1c} od početne vrijednosti) empagliflozina u dozi od 10 mg uz moguće povećanje doze do 25 mg u djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina sa šećernom bolešću tipa 2. Opaženi odnos između izloženosti i odgovora bio je sveukupno usporediv u odraslih i djece i adolescenata. Peroralna primjena empagliflozina rezultirala je izloženošću u rasponu opaženom u odraslih bolesnika. Opažene geometrijske srednje vrijednosti najnižih koncentracija i geometrijske srednje vrijednosti koncentracija

1,5 sata nakon primjene u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su 26,6 nmol/l odnosno 308 nmol/l uz empagliflozin u dozi od 10 mg jedanput dnevno i 67,0 nmol/l odnosno 525 nmol/l uz empagliflozin u dozi od 25 mg jedanput dnevno.

Linagliptin

U pedijatrijskom ispitivanju faze 2 istražila se farmakokinetika i farmakodinamika 1 mg i 5 mg linagliptina u djece i adolescenata u dobi od ≥ 10 do < 18 godina sa šećernom bolešću tipa 2. Opaženi farmakokinetički i farmakodinamički odgovori bili su sukladni onima pronađenima u odraslih ispitanika. Linagliptin u dozi od 5 mg pokazao se superioran dozi od 1 mg u pogledu inhibicije DPP-4 pri najnižoj koncentraciji (72 % naspram 32 %, $p = 0,0050$) i doveo je do brojčano većeg smanjenja u pogledu prilagođene srednje vrijednosti promjene od početnog HbA_{1c} (-0,63 % naspram -0,48 %, bez značajne razlike). Zbog ograničenih podataka, rezultate je potrebno tumačiti s oprezom.

U pedijatrijskom ispitivanju faze 3 istražila se farmakokinetika i farmakodinamika (promjena HbA_{1c} od početne vrijednosti) 5 mg linagliptina u djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina sa šećernom bolešću tipa 2. Opaženi odnos između izloženosti i odgovora bio je sveukupno usporediv u pedijatrijskih i odraslih bolesnika. Peroralna primjena linagliptina rezultirala je izloženošću u rasponu opaženom u odraslih bolesnika. Opažena geometrijska srednja vrijednost najnižih koncentracija iznosila je 4,30 nmol/l, a geometrijska srednja vrijednost koncentracija 1,5 sati nakon primjene u stanju dinamičke ravnoteže 12,6 nmol/l.

Interakcije s lijekom

Nisu provedena ispitivanja interakcija s lijekom Glyxambi i drugim lijekovima; međutim, takva ispitivanja provedena su s pojedinačnim djelatnim tvarima.

In vitro ocjena empagliflozina

Na temelju *in vitro* ispitivanja empagliflozin ne inhibira, ne inaktivira niti ne inducira izoforme CYP450. Empagliflozin ne inhibira UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ili UGT2B7. Stoga se interakcije među lijekovima koje uključuju glavne izoforme enzima CYP450 i UGT s empagliflozinom i istodobno primijenjenim supstratima tih enzima, ne smatraju vjerojatnima.

Podaci *in vitro* ukazuju na to da je primarni put metabolizma empagliflozina u ljudi glukuronidacija putem uridin 5'-difosfoglukuronoziltransferaza UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 i UGT2B7.

Empagliflozin je supstrat humanih prijenosnika za unos OAT3, OATP1B1 i OATP1B3, ali ne i organskog anionskog prijenosnika 1 (OAT1) i organskog kationskog prijenosnika 2 (OCT2). Empagliflozin je supstrat P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (*engl. Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP).

Empagliflozin ne inhibira P-gp pri terapijskim dozama. Na temelju *in vitro* ispitivanja smatra se da nije vjerojatno da će empagliflozin izazvati interakcije s lijekovima koji su supstrati P-gp-a. Istodobna primjena digoksina, supstrata P-gp-a, s empagliflozinom rezultirala je 6 %-tnim povećanjem vrijednosti AUC i 14 %-tnim povećanjem vrijednosti C_{max} digoksina. Ove promjene se ne smatraju klinički značajnima.

Empagliflozin ne inhibira humane prijenosnike za unos poput OAT3, OATP1B1 i OATP1B3 *in vitro* pri klinički značajnim koncentracijama u plazmi, te se zbog toga interakcije među lijekovima sa supstratima tih prijenosnika za unos ne smatraju vjerojatnima.

In vitro ocjena linagliptina

Linagliptin je bio supstrat prijenosnika OATP8-, OCT2-, OAT4-, OCTN1- i OCTN2, što upućuje na to da bi njegov unos u jetru mogao biti posredovan prijenosnikom OATP8, unos u bubrege prijenosnikom OCT2, a sekrecija i reapsorpcija putem bubrega *in vivo* prijenosnicima OAT4-,

OCTN1- i OCTN2. Linagliptin je neznatno do slabo inhibirao aktivnost OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 i OATP2.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja opće toksičnosti u štakora u trajanju do 13 tjedana provedena su s kombinacijom empagliflozina i linagliptina.

Fokalna područja hepatocelularne nekroze pronađena su u kombinacijskim skupinama pri ≥ 15 : 30 mg/kg linagliptina: empagliflozina (izloženost za linagliptin 3,8 puta veća od kliničke izloženosti, a izloženost za empagliflozin 7,8 puta veća od kliničke izloženosti), kao i u skupini liječenoj empagliflozinom u obliku monoterapije, ali ne i u kontrolnoj skupini. Klinička značajnost ovog otkrića ostaje nejasna.

Pri izloženostima koje su bile dostatno više od izloženosti u ljudi nakon terapijskih doza, kombinacija empagliflozina i linagliptina nije bila teratogena i nije pokazivala toksičnost za majku. Štetni učinci na razvoj bubrega nisu bili uočeni nakon primjene empagliflozina u obliku monoterapije, linagliptina u obliku monoterapije ili nakon primjene kombinacije lijekova.

Empagliflozin

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti, plodnosti i ranog embrionalnog razvoja.

U dugoročnim ispitivanjima toksičnosti u glodavaca i pasa opaženi su znakovi toksičnosti pri izloženostima jednakima 10-strukoj kliničkoj dozi empagliflozina ili većima. Toksičnost je većinom odgovarala sekundarnoj farmakologiji povezanoj s gubitkom glukoze putem mokraće i neravnotežom elektrolita uključujući smanjenu tjelesnu težinu i masno tkivo, povećanu konzumaciju hrane, dijareju, dehidraciju, sniženu vrijednost glukoze u serumu i povećanje drugih serumskih parametara koji odražavaju povećani metabolizam proteina i glukoneogenezu, promjene u mokraći poput poliurije i glukozurije, te mikroskopske promjene uključujući mineralizaciju u bubregu i nekim mekim i vaskularnim tkivima. Mikroskopski dokaz toksičnih učinaka lijeka na mjestu djelovanja u bubregu, koji su opaženi u pojedinim vrstama, uključivali su tubularnu dilataciju te tubularnu mineralizaciju i mineralizaciju pelvisa pri približno 4 puta većoj kliničkoj AUC izloženosti empagliflozinu koja je povezana s dozom od 25 mg.

U 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti, empagliflozin nije povećao incidenciju tumora u ženki štakora do najviše doze od 700 mg/kg na dan, što prema AUC-u približno odgovara 72-strukom iznosu maksimalne kliničke izloženosti empagliflozinu. U mužjaka štakora benigne vaskularne proliferativne lezije (hemangiomi) mezenterijalnih limfnih čvorova koje su povezane s liječenjem, bile su opažene pri najvišoj dozi, ali ne pri dozi od 300 mg/kg na dan, što približno odgovara 26-strukom iznosu maksimalne kliničke izloženosti empagliflozinu. Tumori intersticijskih stanica testisa opaženi su s višom incidencijom u štakora pri 300 mg/kg na dan i više, ali ne pri 100 mg/kg na dan, što odgovara približno 18-strukoj maksimalnoj kliničkoj izloženosti empagliflozinu. Oba su tumora česta u štakora i vjerojatno nisu relevantni za ljude.

Empagliflozin nije povećao incidenciju tumora u ženki miša u dozama do 1000 mg/kg na dan, što približno odgovara 62-strukom iznosu maksimalne kliničke izloženosti empagliflozinu. Empagliflozin je inducirao tumore bubrega u mužjaka miša pri dozi od 1000 mg/kg na dan, ali ne pri 300 mg/kg na dan, što približno odgovara 11-strukom iznosu maksimalne kliničke izloženosti empagliflozinu. Način djelovanja zbog kojeg nastaju ovi tumori ovisan je o prirodnoj predispoziciji mužjaka miša za bubrežnu patologiju i metaboličkom putu koji se ne odnosi na ljude. Tumori bubrega u mužjaka miša ne smatraju se relevantnim za ljude.

Pri izloženostima koje su bile dostatno više od izloženosti u ljudi nakon terapijskih doza, empagliflozin nije imao štetnih učinaka na plodnost ili rani embrionalni razvoj. Empagliflozin primijenjen tijekom razdoblja organogeneze nije imao teratogeni učinak. Samo pri dozama toksičnim

za majku empagliflozin je prouzročio savijene kosti udova u štakora i povećanu embriofetalnu smrtnost u kunića.

U pre- i postnatalnim ispitivanjima toksičnosti empagliflozina u štakora zapaženo je smanjeno povećanje težine potomstva pri maternalnoj izloženosti približno 4 puta većoj od maksimalne kliničke izloženosti empagliflozinu. Takav učinak nije opažen pri sistemskoj izloženosti koja je bila jednaka maksimalnoj kliničkoj izloženosti empagliflozinu. Značaj ovog rezultata za ljude nije jasan.

U ispitivanju toksičnosti na mladunčadi štakora, kada se empagliflozin primjenjivao od 21. postnatalnog dana do 90. postnatalnog dana, u mladunčadi štakora opažena je minimalna do blaga dilatacija bubrežnih tubula i pelvisa, koja nije bila štetna, tek pri 100 mg/kg na dan, što je približno 11 puta veća doza od maksimalne kliničke doze od 25 mg. Ovi nalazi nisu bili prisutni nakon razdoblja oporavka od 13 tjedana bez primjene lijeka.

Linagliptin

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti, plodnosti i ranog embrionalnog razvoja.

U dugoročnim ispitivanjima toksičnosti u glodavaca i *Cynomolgus* majmuna opaženi su znakovi toksičnosti pri izloženostima 300 ili više puta većima od kliničke doze linagliptina.

Jetra, bubrezi i gastrointestinalni trakt najvažniji su ciljni organi toksičnosti u miševa i štakora. Pri izloženostima najmanje 1500 puta većima od kliničke izloženosti, primijećene su nuspojave na reproduktivnim organima, štitnjači i limfoidnim organima u štakora. Primijećene su snažne pseudoalergijske reakcije u pasa pri srednjim dozama, sa sekundarnim učinkom izazivanja kardiovaskularnih promjena koje su se smatrale specifičnima za pse. Jetra, bubrezi, želudac, reproduktivni organi, timus, slezena i limfni čvorovi bili su ciljni organi toksičnosti u *Cynomolgus* majmuna pri izloženostima najmanje 450 puta većima od kliničke izloženosti. Pri izloženosti najmanje 100 puta većoj od kliničke izloženosti, glavni nalaz bila je nadražnost želuca u majmuna.

Dvogodišnjim ispitivanjima kancerogenosti oralne doze na štakorima i miševima nisu otkriveni dokazi kancerogenosti u štakora ili mužjaka miševa. Značajno veća incidencija malignih limfoma samo u ženki miša pri najvišim dozama (> 200 puta više od izloženosti u ljudi) ne smatra se značajnom za ljude. Ova ispitivanja ne daju razloga za zabrinutost u smislu kancerogenosti u ljudi.

Linagliptin nije imao štetne učinke na plodnost ili rani embrionalni razvoj pri izloženostima najmanje 900 puta većima od kliničke izloženosti. Linagliptin, koji se primjenjivao tijekom razdoblja organogeneze, nije imao teratogeni učinak. Samo pri dozama toksičnim za majku linagliptin je prouzročio neznatno zaostajanje koštane osifikacije u štakora i povećanu embriofetalnu smrtnost u kunića.

U pre- i postnatalnom ispitivanju toksičnosti linagliptina u štakora zapaženo je smanjeno povećanje težine u potomstvu pri izloženosti majke približno 1500 puta većoj od maksimalne kliničke izloženosti linagliptinu. Takav učinak nije opažen pri sistemskoj izloženosti 49 puta većoj od maksimalne kliničke izloženosti linagliptinu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Glyxambi 10 mg/5 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

manitol (E421)

škrob, prethodno geliran (kukuruzni)
kukuruzni škrob
kopovidon (K-vrijednost nominalno 28)
krospovidon (tip B)
talk
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

hipromeloza 2910
manitol (E421)
talk
titanijev dioksid (E171)
makrogol 6000
željezov oksid, žuti (E172)

Glyxambi 25 mg/5 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

manitol (E421)
škrob, prethodno geliran (kukuruzni)
kukuruzni škrob
kopovidon (K-vrijednost nominalno 28)
krospovidon (tip B)
talk
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

hipromeloza 2910
manitol (E421)
talk
titanijev dioksid (E171)
makrogol 6000
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC/aluminij perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze.
Veličine pakiranja od 7 × 1, 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 60 × 1, 70 × 1, 90 × 1 i 100 × 1 filmom obložena tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Glyxambi 10 mg/5 mg filmom obložene tablete

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

Glyxambi 25 mg/5 mg filmom obložene tablete

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. studenog 2016.
Datum posljednje obnove odobrenja: 16. srpnja 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 10 mg empagliflozina i 5 mg linagliptina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

filmom obložena tableta

7 × 1 filmom obložena tableta
10 × 1 filmom obložena tableta
14 × 1 filmom obložena tableta
28 × 1 filmom obložena tableta
30 × 1 filmom obložena tableta
60 × 1 filmom obložena tableta
70 × 1 filmom obložena tableta
90 × 1 filmom obložena tableta
100 × 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Glyxambi 10 mg/5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER

BLISTER (perforirani)

1. NAZIV LIJEKA

Glyxambi 10 mg/5 mg tablete
empagliflozin/linagliptin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 25 mg empagliflozina i 5 mg linagliptina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

filmom obložena tableta

7 × 1 filmom obložena tableta
10 × 1 filmom obložena tableta
14 × 1 filmom obložena tableta
28 × 1 filmom obložena tableta
30 × 1 filmom obložena tableta
60 × 1 filmom obložena tableta
70 × 1 filmom obložena tableta
90 × 1 filmom obložena tableta
100 × 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Glyxambi 25 mg/5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER

BLISTER (perforirani)

1. NAZIV LIJEKA

Glyxambi 25 mg/5 mg tablete
empagliflozin/linagliptin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Glyxambi 10 mg/5 mg filmom obložene tablete

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

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Glyxambi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Glyxambi
3. Kako uzimati Glyxambi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Glyxambi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Glyxambi i za što se koristi

Što je Glyxambi

Glyxambi sadrži dvije djelatne tvari koje se nazivaju empagliflozin i linagliptin. Obje pripadaju skupini lijekova koji se nazivaju oralnim andidijskim lijekovima. Ti se lijekovi primjenjuju za liječenje šećerne bolesti tipa 2, a uzimaju se na usta.

Što je šećerna bolest tipa 2?

Šećerna bolest tipa 2 je stanje za koje su odgovorni kako geni tako i način života. Ako imate šećernu bolest tipa 2, Vaša gušterača možda ne stvara dovoljno inzulina za regulaciju razine glukoze u krvi, a Vaše tijelo ne može učinkovito koristiti vlastiti inzulin. To rezultira visokim razinama šećera u krvi što može dovesti do medicinskih problema poput bolesti srca, bolesti bubrega, sljepoće i slabe cirkulacije u udovima.

Kako Glyxambi djeluje

Empagliflozin pripada skupini lijekova koji se nazivaju inhibitorima suprijenosnika natrija i glukoze 2 (SGLT2). Djeluje blokiranjem proteina SGLT2 u bubrezima. Time se šećer u krvi (glukoza) izlučuje mokraćom. Linagliptin djeluje na drugačiji način, tako što omogućava gušterači veću proizvodnju inzulina u cilju snižavanja razine glukoze u krvi. To čini blokiranjem proteina nazvanog DPP-4. Na taj način Glyxambi snižava razinu šećera u krvi.

Za što se Glyxambi koristi

- Glyxambi se dodaje metforminu i/ili sulfonilureji (SU) za liječenje šećerne bolesti tipa 2 u odraslih bolesnika koji imaju 18 ili više godina, a u kojih se šećerna bolest ne može kontrolirati liječenjem metforminom i/ili sulfonilurejom u kombinaciji s empagliflozinom ili liječenjem metforminom i/ili sulfonilurejom u kombinaciji s linagliptinom.
- Glyxambi se također može primijeniti kao alternativa liječenju empagliflozinom i linagliptinom u obliku pojedinačnih tableta. Da bi se izbjeglo predoziranje, nemojte nastaviti s odvojenim uzimanjem tableta empagliflozina i linagliptina ako uzimate ovaj lijek.

Važno je nastaviti s režimom prehrane i tjelovježbom prema preporukama koje ste dobili od liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Glyxambi

Nemojte uzimati Glyxambi

- ako ste alergični na empagliflozin, linagliptin ili bilo koji SGLT2 inhibitor (npr. dapagliflozin, kanagliflozin) ili DPP4-inhibitor (npr. sitagliptin, vildagliptin) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek, kao i tijekom liječenja:

- ako imate „šećernu bolest tipa 1“. Ovaj tip bolesti obično se javlja u mlađoj životnoj dobi i kada Vaše tijelo ne stvara nimalo inzulina. Ne smijete uzimati Glyxambi ako imate šećernu bolest tipa 1.
- ako iskusite nagli gubitak tjelesne težine, osjećaj mučnine ili povraćanje, bol u trbuhu, prekomjernu žeđ, ubrzano i duboko disanje, smetenost, neuobičajenu pospanost ili umor, zadah slatkog mirisa, slatki ili metalni okus u ustima ili drugačiji miris mokraće ili znoja, odmah se javite liječniku ili u najbližu bolnicu i prestanite uzimati ovaj lijek do daljnjeg savjeta liječnika. Ovi simptomi mogu biti znak „dijabetičke ketoacidoze“ – rijetkog, ali ozbiljnog, ponekad po život opasnog problema koji se može javiti uz šećernu bolest zbog povišenih razina „ketonskih tijela“ u mokraći ili krvi, što je vidljivo u nalazima pretraga. Rizik od razvoja dijabetičke ketoacidoze može biti povećan kod produljenog gladovanja, prekomjerne konzumacije alkohola, dehidracije ili iznenadnog smanjenja doze inzulina ili povećane potrebe za inzulinom uslijed velikog kirurškog zahvata ili ozbiljne bolesti.
- ako uzimate druge lijekove za liječenje šećerne bolesti poznate kao „sulfonilureje“ (npr. glimepirid, glipizid) i/ili inzulin. Liječnik će Vam možda sniziti dozu tih lijekova ako ih uzimate zajedno s lijekom Glyxambi kako bi se izbjegla pretjerano snižena razina šećera u krvi (hipoglikemija).
- ako imate ili ste imali bolest gušterače
- ako imate ozbiljnu bolest bubrega. Liječnik Vam može ograničiti dnevnu dozu ili zatražiti da uzimate drugi lijek (pogledajte i dio 3, „Kako uzimati Glyxambi“).
- ako imate ozbiljnu bolest jetre. Liječnik može zatražiti da uzimate drugi lijek.
- ako ste izloženi riziku od dehidracije, primjerice:
 - ako povraćate, imate proljev ili vrućicu ili ako ne možete jesti ili piti
 - ako uzimate lijekove koji povećavaju izlučivanje mokraće [diuretici] ili snižavaju krvni tlak
 - ako imate 75 ili više godina.Mogući znakovi navedeni su u dijelu 4 pod „dehidracija“. Liječnik može zatražiti da prestanete uzimati Glyxambi sve dok se ne oporavite kako bi se spriječio preveliki gubitak tjelesne tekućine. Upitajte svog liječnika o načinima sprječavanja dehidracije.
- ako imate povećan udio krvnih stanica u krvi (hematokrit), što se vidi na laboratorijskim pretragama krvi (pogledajte također dio 4, "Moguće nuspojave").

Obratite se svom liječniku ako tijekom liječenja lijekom Glyxambi primijetite bilo što od sljedećeg:

- ako razvijete simptome akutne upale gušterače, poput stalne jake boli u trbuhu (abdominalna bol). Mogući znakovi navedeni su u dijelu 4, „Moguće nuspojave“. Liječnik će Vam možda trebati promijeniti liječenje.
- ako imate ozbiljnu infekciju bubrega ili mokraćnog sustava s vrućicom. Liječnik može zatražiti da prestanete uzimati Glyxambi sve dok se ne oporavite.
- ako primijetite mjehuriće na koži, to može biti znak stanja pod imenom bulozni pemfigoid. Liječnik može zatražiti da prestanite uzimati Glyxambi.

Odmah se obratite svom liječniku ako uočite kombinaciju simptoma boli, osjetljivosti (na dodir), crvenila ili oticanja genitalija ili područja između genitalija i anusa s vrućicom ili općim lošim osjećanjem. Ti simptomi mogu biti znak rijetke, no ozbiljne ili čak po život opasne infekcije koja se naziva nekrotizirajući fasciitis perineuma ili Fournierova gangrena koja uništava potkožno tkivo. Fournierovu gangrenu potrebno je odmah liječiti.

Njega stopala

Kao i za sve bolesnike sa šećernom bolešću, važno je redovito provjeravati svoja stopala i pridržavati se svih drugih savjeta o njezi stopala koje Vam daje zdravstveni radnik.

Funkcija bubrega

Prije početka liječenja lijekom Glyxambi kao i redovito tijekom liječenja, liječnik će provjeravati koliko dobro rade Vaši bubrezi.

Glukoza u mokraći

Zbog načina djelovanja ovog lijeka, Vaša mokraća će na testu biti pozitivna na šećer tijekom uzimanja ovog lijeka.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek se ne preporučuje djeci i adolescentima mlađim od 18 godina, jer linagliptin nije učinkovit u djece i adolescenata u dobi između 10 i 17 godina. Nije poznato je li ovaj lijek siguran za primjenu i učinkovit u djece mlađe od 10 godina.

Drugi lijekovi i Glyxambi

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove. Osobito je važno obavijestiti liječnika ako primjenjujete sljedeće lijekove:

- druge lijekove za liječenje šećerne bolesti, poput inzulina ili sulfonilureje. Liječnik će Vam možda htjeti sniziti dozu ovih drugih lijekova kako bi se spriječio nastanak pretjerano niske razine šećera u krvi.
- lijekove koji se koriste za uklanjanje vode iz tijela (diuretici). Liječnik može zatražiti da prestanete uzimati Glyxambi.
- lijekove koji mogu imati učinak na razgradnju empagliflozina ili linagliptina u tijelu poput rifampicina (antibiotika koji se koristi za liječenje tuberkuloze) ili određenih lijekova za liječenje napadaja (poput karbamazepina, fenobarbitala ili fenitoina). Učinak lijeka Glyxambi može biti smanjen.
- litij jer Glyxambi može sniziti razinu litija u krvi.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nije poznato je li Glyxambi štetan za nerođeno dijete. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu ovog lijeka tijekom trudnoće.

Nije poznato prolaze li djelatne tvari lijeka Glyxambi u majčino mlijeko. Nemojte primjenjivati ovaj lijek ako dojite.

Nije poznato ima li Glyxambi učinak na plodnost u ljudi.

Upravljanje vozilima i strojevima

Glyxambi malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Uzimanje ovog lijeka u kombinaciji sa sulfonilurejama ili inzulinom može dovesti do pretjerano niskih razina šećera u krvi (hipoglikemija), što može izazvati simptome poput drhtavice, znojenja i promjena vida, te može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nemojte voziti ili

koristiti druge alate ili strojeve, ako osjetite bilo koji od tih simptoma tijekom uzimanja lijeka Glyxambi.

3. Kako uzimati Glyxambi

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Uobičajena početna doza je jedna filmom obložena tableta lijeka Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg empagliflozina i 5 mg linagliptina) jedanput dnevno.

Liječnik će odlučiti trebate li povišiti dozu na jednu filmom obloženu tabletu Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg empagliflozina i 5 mg linagliptina) jedanput dnevno. Ako već uzimate 25 mg empagliflozina i 5 mg linagliptina u obliku odvojenih tableta, a prelazite na Glyxambi, možete odmah početi s lijekom Glyxambi 25 mg/5 mg.

Oštećenje bubrežne funkcije

Obratite se svom liječniku ako imate problema s bubrežima. Liječnik Vam može ograničiti dozu ili se odlučiti za primjenu drugog lijeka.

Oštećenje jetrene funkcije

Obratite se svom liječniku ako patite od teškog oštećenja jetrene funkcije. Glyxambi se tada ne preporučuje, a liječnik se može odlučiti za primjenu drugog lijeka.

Uzimanje ovog lijeka

- Progutajte cijelu tabletu s vodom.
- Glyxambi možete uzimati s hranom ili bez nje.
- Tablet u možete uzeti u bilo koje doba dana. Ipak, pokušajte je uzimati svaki dan u isto vrijeme. To će Vam pomoći da je se sjetite uzeti.

Liječnik Vam može propisati Glyxambi u kombinaciji s drugim lijekom za liječenje šećerne bolesti. Upamtite da sve lijekove uzimate prema uputama liječnika kako bi se postigao najbolji rezultat za Vaše zdravlje.

Odgovarajuća dijeta i tjelovježba pomažu tijelu da što bolje iskoristi šećer u krvi. Važno je tijekom uzimanja lijeka Glyxambi pridržavati se dijeta i provoditi tjelovježbu prema preporuci liječnika.

Ako uzmete više lijeka Glyxambi nego što ste trebali

Ako uzmete više ovog lijeka nego što ste trebali, odmah se javite liječniku ili otidite u bolnicu. Uzmite sa sobom pakiranje lijeka.

Ako ste zaboravili uzeti Glyxambi

Što učiniti ako ste zaboravili uzeti tabletu ovisi o tome koliko je vremena preostalo do sljedeće doze.

- Ako do sljedeće doze ima 12 ili više sati, uzmite Glyxambi čim se sjetite. Potom uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Ako do sljedeće doze ima manje od 12 sati, preskočite propuštenu dozu. Potom uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu ovog lijeka.

Ako prestanete uzimati Glyxambi

Ne prekidajte uzimanje ovog lijeka bez prethodnog savjetovanja s liječnikom, osim ako ne sumnjate na to da imate dijabetičku ketoacidozu (pogledajte dio 2 „Upozorenja i mjere opreza“). Razina šećera u krvi može se povećati ako prestanete uzimati lijek Glyxambi.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se javite liječniku ili u najbližu bolnicu ako se u Vas pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava:

Dijabetička ketoacidoza, rijetko zabilježena (može se javiti u do 1 na 1000 osoba)

Ovo su znakovi dijabetičke ketoacidoze (također pogledajte dio 2, „Upozorenja i mjere opreza“):

- povišene razine „ketonskih tijela“ u mokraći ili krvi
- nagli gubitak tjelesne težine
- mučnina ili povraćanje
- bol u trbuhu
- prekomjerna žeđ
- ubrzano i duboko disanje
- smetenost
- neuobičajena pospanost ili umor
- zadah slatkog mirisa, slatki ili metalni okus u ustima ili drugačiji miris mokraće ili znoja.

Ovo se može javiti neovisno o razini šećera u krvi. Liječnik može odlučiti da Vam privremeno ili trajno prekinuti liječenje ovim lijekom.

Odmah se obratite liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Alergijske reakcije, zabilježene manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Ovaj lijek može uzrokovati alergijske reakcije, koje mogu biti ozbiljne, uključujući koprivnjaču (urtikariju) i oticanje lica, usana, jezika i grla, što može izazvati teškoće s disanjem ili gutanjem (angioedem).

Upala gušterače (pankreatitis), zabilježena manje često

Ovaj lijek može uzrokovati pankreatitis, koji se obično očituje kao stalna, jaka abdominalna (u predjelu trbuha) bol koja se može proširiti na leđa te je često popraćena mučninom ili povraćanjem. Liječnik će Vam morati promijeniti liječenje.

Niska razina šećera u krvi (hipoglikemija), zabilježena često (može se javiti u do 1 na 10 osoba)

Ako uzimate Glyxambi s drugim lijekom koji može izazvati nisku razinu šećera u krvi, poput sulfonilureje ili inzulina, postoji rizik od nastanka pretjerano niske razine šećera u krvi (hipoglikemije). Znakovi pretjerano niske razine šećera u krvi mogu uključivati:

- drhtavicu, znojenje, osjećaj snažne tjeskobe ili smetenosti, brze otkucaje srca
- izraženu glad, glavobolju.

Liječnik će Vas uputiti kako da ispravite nisku razinu šećera u krvi i što učiniti ako primijetite bilo koji od gore navedenih znakova. Ako imate simptome niske razine šećera u krvi, uzmite tablete glukoze, obrok s puno šećera ili popijte voćni sok. Ako je moguće, izmjerite razinu šećera u krvi i mirujte.

Infekcija mokraćnog sustava, zabilježena često

Znakovi infekcije mokraćnog sustava su:

- osjećaj pečenja pri mokrenju
- mokraća zamućenog izgleda
- bol u zdjelici, ili sredini leđa (kada su inficirani bubrezi)

Osjećaj nagona za mokrenjem ili češće mokrenje mogu se javiti zbog načina djelovanja ovog lijeka, ali oni ujedno mogu biti znakovi infekcije mokraćnog sustava. Ako primijetite jačanje ovih simptoma, morate se obratiti svom liječniku.

Gubitak tjelesne tekućine (dehidracija), zabilježen manje često

Znakovi dehidracije nisu specifični, ali mogu uključivati:

- neuobičajenu žeđ
- ošamućenost ili omaglicu prilikom ustajanja
- nesvjesticu ili gubitak svijesti

Druge nuspojave tijekom uzimanja lijeka Glyxambi:

Zabilježeno često

- gljivična infekcija spolnih organa poput kandidijaze
- upala nosa ili grla (nazofaringitis)
- kašalj
- pojačano mokrenje ili češća potreba za mokrenjem
- svrbež
- osip kože
- povišena razina enzima amilaze u krvi
- povišena razina gušteračnog enzima lipaze
- žeđ
- konstipacija

Zabilježeno manje često

- naprezanje ili bol prilikom pražnjenja mjehura
- laboratorijske pretrage krvi mogu pokazati promjene u razinama masti u krvi, povećanje broja crvenih krvnih stanica (povišeni hematokrit) i promjene povezane s funkcijom bubrega (smanjenje brzine filtracije i povećanje kreatinina u krvi)

Zabilježeno rijetko

- afte u ustima
- nekrotizirajući fasciitis perineuma ili Fournierova gangrena, ozbiljna infekcija mekog tkiva genitalija ili područja između genitalija i anusa

Zabilježeno vrlo rijetko

- upala bubrega (tubulointersticijski nefritis)

Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- mjehurići na koži (bulozni pemfigoid)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Glyxambi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili primijetite znakove neovlaštenog otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Glyxambi sadrži

Glyxambi 10 mg/5 mg filmom obložene tablete

- Djelatne tvari su empagliflozin i linagliptin. Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg empagliflozina i 5 mg linagliptina.
- Drugi sastojci su:
Jezgra tablete: manitol (E421), prethodno geliran škrob (kukuruzni), kukuruzni škrob, kopovidon, krospovidon, talk i magnezijev stearat.
Ovojnica tablete: hipromeloza, manitol (E421), talk, titanijev dioksid (E171), makrogol 6000 i žuti željezov oksid (E172).

Glyxambi 25 mg/5 mg filmom obložene tablete

- Djelatne tvari su empagliflozin i linagliptin. Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg empagliflozina i 5 mg linagliptina.
- Drugi sastojci su:
Jezgra tablete: manitol (E421), prethodno geliran škrob (kukuruzni), kukuruzni škrob, kopovidon, krospovidon, talk i magnezijev stearat.
Ovojnica tablete: hipromeloza, manitol (E421), talk, titanijev dioksid (E171), makrogol 6000 i crveni željezov oksid (E172).

Kako Glyxambi izgleda i sadržaj pakiranja

Glyxambi 10 mg/5 mg filmom obložene tablete (tablete) su blijedo žute, trokutaste, plosnate, zaobljenih kuteva i ukošenih rubova. Na jednoj strani imaju oznaku „10/5“, a na drugoj strani logo tvrtke Boehringer Ingelheim. Svaka strana tablete je dugačka 8 mm.

Glyxambi 25 mg/5 mg filmom obložene tablete (tablete) su blijedo ružičaste, trokutaste, plosnate, zaobljenih kuteva i ukošenih rubova. Na jednoj strani imaju oznaku „25/5“, a na drugoj strani logo tvrtke Boehringer Ingelheim. Svaka strana tablete je dugačka 8 mm.

Tablete lijeka Glyxambi dostupne su u PVC/PVDC/aluminij perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze.

Veličine pakiranja su 7 × 1, 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 60 × 1, 70 × 1, 90 × 1 i 100 × 1 filmom obložena tableta.

Na tržištu u Vašoj zemlji ne moraju se nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvodač

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 A/S NUF
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 Bucureşti
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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.