

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Glyxambi 10 mg/5 mg tabletki powlekane

Glyxambi 25 mg/5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Glyxambi 10 mg/5 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg empagliflozyny i 5 mg linagliptyny.

Glyxambi 25 mg/5 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 25 mg empagliflozyny i 5 mg linagliptyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Glyxambi 10 mg/5 mg tabletki powlekane

Bladożółte tabletki powlekane w kształcie zaokrąglonego trójkąta, płaskie, o ściętych krawędziach. Na jednej stronie tabletki wytłoczone jest logo Boehringer Ingelheim, a na drugiej symbol „10/5” (wymiary tabletki: każdy brzeg ma długość 8 mm).

Glyxambi 25 mg/5 mg tabletki powlekane

Bładoróżowe tabletki powlekane w kształcie zaokrąglonego trójkąta, płaskie, o ściętych krawędziach. Na jednej stronie tabletki wytłoczone jest logo Boehringer Ingelheim, a na drugiej symbol „25/5” (wymiary tabletki: każdy brzeg ma długość 8 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Glyxambi, złożony ze stałych dawek empagliflozyny i linagliptyny jest wskazany do stosowania u dorosłych w wieku 18 i więcej lat z cukrzycą typu 2.:

- w celu poprawy kontroli glikemii, jeżeli metformina i/lub pochodna sulfonilomocznika oraz jeden ze składników produktu Glyxambi nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.
- jeżeli pacjent już jest leczony empagliflozyną i linagliptyną w skojarzeniu ale podawanymi osobno.

(dostępne dane z badań obejmujących leczenie skojarzone podane są w punktach 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa to jedna tabletka powlekana Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg empagliflozyny i 5 mg linagliptyny) raz na dobę.

W przypadku pacjentów, którzy tolerują tę dawkę początkową i wymagają dodatkowej kontroli

glikemii, dawkę można zwiększyć do jednej tabletki powlekanej Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg empagliflozyny i 5 mg linagliptyny) raz na dobę.

Podczas stosowania produktu Glyxambi w skojarzeniu z metforminą, dawka metforminy powinna pozostać niezmienną.

Podczas stosowania produktu Glyxambi w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną, konieczne może być zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.8).

Pacjenci przechodzący z leczenia empagliflozyną (w dawce dobowej 10 mg lub 25 mg) i linagliptyną (w dawce dobowej 5 mg) na leczenie produktem Glyxambi powinni otrzymywać taką samą dawkę empagliflozyny i linagliptyny w produkcie złożonym, jak w leczeniu skojarzonym osobnymi tabletkami.

Pominięcie dawek

W razie pominięcia dawki, jeżeli do kolejnej dawki pozostało 12 lub więcej godzin, pacjent powinien ją zażyć niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze. W razie pominięcia dawki, jeżeli do kolejnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin, dawkę należy pominąć i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełniania pominiętej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Upośledzenie czynności nerek

Skuteczność empagliflozyny w kontrolowaniu glikemii zależy od czynności nerek. Aby zmniejszyć ryzyko sercowo-naczyniowe, u pacjentów z wartością eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² dodatkowo do standardowego leczenia należy stosować 10 mg empagliflozyny raz na dobę (patrz Tabela 1). Ze względu na to, że skuteczność empagliflozyny w zmniejszaniu glikemii jest mniejsza u pacjentów z umiarkowanym uszkodzeniem nerek i prawdopodobnie nieobecna u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem nerek, jeśli konieczna jest dalsza kontrola glikemii, należy rozważyć zastosowanie innych produktów leczniczych obniżających stężenie glukozy.

Patrz tabela 1, aby uzyskać informacje dotyczące dostosowywania dawki w zależności od wartości eGFR lub CrCl.

Tabela 1: Zalecenia dotyczące dostosowywania dawki^a

eGFR [ml/min/1,73 m ²] lub CrCL [ml/min]	Empagliflozyna	Linagliptyna
≥60	Rozpocząć od dawki 10 mg. U pacjentów tolerujących dawkę 10 mg i wymagających dodatkowej kontroli glikemii dawkę można zwiększyć do 25 mg.	5 mg Nie ma konieczności dostosowania dawki linagliptyny.
45 do <60	Rozpocząć od dawki 10 mg. ^b Kontynuować stosowanie dawki 10 mg u pacjentów, którzy już przyjmują empagliflozynę.	
30 do <45	Rozpocząć od dawki 10 mg. ^b Kontynuować stosowanie dawki 10 mg u pacjentów, którzy już przyjmują empagliflozynę. ^b	
<30	Empagliflozyna nie jest zalecana	

^a Patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2

^b Pacjenci z cukrzycą typu 2 i potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową

Produktu Glyxambi nie należy stosować u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek ani u pacjentów dializowanych, ponieważ nie ma wystarczających danych dotyczących empagliflozyny, aby zalecać stosowanie u takich pacjentów (patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja na empagliflozynę jest zwiększona, a doświadczenie w leczeniu takich pacjentów jest ograniczone (patrz punkt 5.2). W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu Glyxambi w tej populacji pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku ze względu na wiek. Jednakże u pacjentów w wieku 75 i więcej lat należy wziąć pod uwagę stan czynności nerek i ryzyko zmniejszenia objętości płynów (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Glyxambi u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniu klinicznym nie określono skuteczności linagliptyny u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat (patrz punkt 4.8, 5.1 i 5.2). W związku z tym nie zaleca się leczenia dzieci i młodzieży produktem leczniczym Glyxambi. Produktu leczniczego Glyxambi nie badano u dzieci w wieku poniżej 10 lat.

Sposób podawania

Produkt Glyxambi w tabletkach jest przewidziany do podawania doustnego i może być zażywany niezależnie od posiłków o każdej porze dnia w regularnych odstępach. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, na jakikolwiek inny inhibitor kotransportera sodowo glukozowego 2 (SGLT2), na jakikolwiek inny inhibitor dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Cukrzycowa kwasica ketonowa

Zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetic ketoacidosis – DKA), w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem, u pacjentów leczonych inhibitorami SGLT2, w tym empagliflozyną. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo, czy zastosowanie większych dawek empagliflozyny zwiększa ryzyko DKA.

Należy wziąć pod uwagę ryzyko DKA w razie wystąpienia nieswoistych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich cukrzycowa kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.

Należy natychmiast przerwać leczenie empagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA.

Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu dużych zabiegów chirurgicznych lub ostrych ciężkich chorób. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Lepiej jest oznaczać stężenie ciał ketonowych we krwi niż w moczu. Leczenie empagliflozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się.

Przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do kwasicy ketonowej.

Podczas stosowania empagliflozyny obserwowano przedłużającą się cukrzycową kwasicę ketonową i przedłużającą się glukozurię. Cukrzycowa kwasica ketonowa może utrzymywać się po odstawieniu empagliflozyny dłużej niż wynika to z okresu półtrwania w osoczu (patrz punkt 5.2). Czynniki niezależne od empagliflozyny, takie jak niedobór insuliny, mogą być odpowiedzialne za przedłużającą się cukrzycową kwasicę ketonową.

Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem DKA zalicza się osoby z małą rezerwą czynnościową komórek beta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 i małym stężeniem peptydu C lub późno ujawniającą się cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych - ang. latent autoimmune diabetes in adults - LADA lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjentów ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania pożywienia lub z ciężkim odwodnieniem pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny oraz pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT2.

Nie zaleca się wznowiania leczenia inhibitorem SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę.

Produktu leczniczego Glyxambi nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1. Dane z programu badań klinicznych u pacjentów z cukrzycą typu 1 wykazały zwiększone, częste występowanie DKA u pacjentów leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg i 25 mg jako uzupełnienie insuliny w porównaniu z placebo.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku pacjentów z wartością $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lub $CrCl < 60 \text{ ml/min}$ dawkę dobową empagliflozyny/linagliptyny należy ograniczyć do 10 mg/5 mg (patrz punkt 4.2). Nie zaleca się stosowania empagliflozyny/linagliptyny, jeżeli wartość $eGFR$ wynosi poniżej $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lub $CrCl$ wynosi poniżej 30 ml/min . Nie należy stosować empagliflozyny/linagliptyny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek ani u pacjentów dializowanych. Nie ma wystarczających danych dotyczących empagliflozyny, aby zalecać stosowanie u takich pacjentów (patrz punkty 4.2, 5.1 i 5.2).

Monitorowanie czynności nerek

Zaleca się następującą ocenę czynności nerek:

- przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną/linagliptyną i okresowo podczas leczenia, tzn. co najmniej raz na rok (patrz punkty 4.2, 5.1 i 5.2).
- przed rozpoczęciem leczenia jakimkolwiek innym jednocześnie stosowanym produktem leczniczym, który może mieć niekorzystny wpływ na czynność nerek.

Uszkodzenie wątroby

W badaniach klinicznych obejmujących empagliflozynę zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy empagliflozyną a uszkodzeniem wątroby.

Zwiększenie wartości hematokrytu

Obserwowano zwiększenie wartości hematokrytu podczas leczenia empagliflozyną (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów z wyraźnie podwyższonym hematokrytem i badać, czy nie występuje u nich choroba hematologiczna.

Przewlekła choroba nerek

Istnieje doświadczenie dotyczące stosowania empagliflozyny w leczeniu cukrzycy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek ($eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) z albuminurią i bez albuminurii. Leczenie empagliflozyną może być bardziej skuteczne u pacjentów z albuminurią.

Ryzyko zmniejszenia objętości płynów

Z uwagi na mechanizm działania inhibitorów SGLT2, diureza osmotyczna towarzysząca glukozurii leczniczej może spowodować nieznacznie zmniejszenie ciśnienia krwi (patrz punkt 5.1). W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów, dla których taki spadek ciśnienia krwi spowodowany przez empagliflozynę mógłby stanowić zagrożenie, takich jak pacjenci z rozpoznaną chorobą układu krążenia, pacjenci stosujący leczenie przeciwnadciśnieniowe (np. diuretyki tiazydowe lub pętłowe, patrz także punkt 4.5) z epizodami niedociśnienia w wywiadzie lub pacjenci w wieku 75 lat i więcej.

W przypadku stanów, które mogą prowadzić do utraty płynów przez organizm (np. choroba przewodu pokarmowego) zaleca się dokładne monitorowanie stanu nawodnienia (np. badanie przedmiotowe, pomiar ciśnienia krwi, testy laboratoryjne włącznie z oznaczeniem hematokrytu) i stężenia elektrolitów u pacjentów przyjmujących empagliflozynę. Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia produktem Glyxambi do czasu wyrównania utraty płynów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zaobserwowano zwiększone ryzyko działań niepożądanych w postaci zmniejszenia objętości płynów u pacjentów w wieku 75 lat i starszych leczonych empagliflozyną, zwłaszcza w dawce 25 mg/dobę (patrz punkt 4.8). W związku z tym należy zwrócić szczególną uwagę na podaż płynów u takich pacjentów w razie jednoczesnego podawania produktów leczniczych mogących spowodować zmniejszenie objętości płynów (np. środki moczopędne, inhibitory ACE).

Zakażenia dróg moczowych

W badaniach klinicznych produktu Glyxambi częstość występowania zakażeń dróg moczowych była generalnie podobna u pacjentów leczonych produktem Glyxambi, jak i u pacjentów leczonych empagliflozyną lub linagliptyną. Obserwowana częstość była podobna do częstości występowania zakażeń dróg moczowych w badaniach klinicznych empagliflozyny (patrz punkt 4.8).

W połączonych wynikach badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo trwających od 18 do 24 tygodni, ogólna częstość występowania zakażeń dróg moczowych zgłaszanych jako zdarzenie niepożądane była podobna u pacjentów otrzymujących 25 mg empagliflozyny i placebo, i wyższa u pacjentów otrzymujących 10 mg empagliflozyny (patrz punkt 4.8). Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów otrzymujących empagliflozynę zgłaszano przypadki powikłanych zakażeń dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznicę moczopochodną. W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem Glyxambi nie zaobserwowano przypadków odmiedniczkowego zapalenia nerki ani posocznicy moczopochodnej. Jednakże należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia produktem Glyxambi u pacjentów z powikłanym zakażeniem dróg moczowych.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

Zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej przyjmujących inhibitory SGLT2, w tym empagliflozynę. Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.

Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem krocza. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu Glyxambi i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych).

Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W długoterminowych badaniach klinicznych innego inhibitora SGLT2 zaobserwowano zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (głównie palucha). Nie wiadomo, czy jest to "efekt klasy leków". Podobnie jak w przypadku wszystkich chorych na cukrzycę, ważna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp.

Laboratoryjna analiza moczu

Z uwagi na mechanizm działania empagliflozyny, pacjenci przyjmujący produkt Glyxambi będą mieć dodatni wynik testu na zawartość glukozy w moczu.

Wpływ na badanie stężenia 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Nie zaleca się monitorowania kontroli glikemii za pośrednictwem badania stężenia 1,5-AG, ponieważ oznaczanie stężenia 1,5-AG nie jest miarodajne w ocenie kontroli glikemii u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2. Zaleca się stosowanie innych metod monitorowania kontroli glikemii.

Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie inhibitorów dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4) wiąże się z ryzykiem, ostrego zapalenia trzustki. U pacjentów przyjmujących linagliptynę obserwowano, ostre zapalenie trzustki. W badaniu oceniającym bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe i nerkowe (CARMELINA) z medianą okresu obserwacji wynoszącą 2,2 roku potwierdzone ostre zapalenie trzustki zgłoszono u 0,3% pacjentów leczonych linagliptyną i u 0,1% pacjentów przyjmujących placebo. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki.

Jeżeli podejrzewa się wystąpienie zapalenia trzustki, należy zaprzestać stosowania produktu Glyxambi; w razie potwierdzenia rozpoznania ostrego zapalenia trzustki nie należy wznowiać leczenia produktem Glyxambi. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Pemfigoid pęcherzowy

U pacjentów przyjmujących linagliptynę obserwowano występowanie pemfigoidu pęcherzowego. W badaniu CARMELINA pemfigoid pęcherzowy zgłoszono u 0,2% pacjentów leczonych linagliptyną i u żadnego z pacjentów otrzymujących placebo. W razie podejrzenia pemfigoidu pęcherzowego u pacjenta należy przerwać leczenie produktem Glyxambi.

Stosowanie z produktami leczniczymi o znanym działaniu wywołującym hipoglikemię

Częstość występowania hipoglikemii przy stosowaniu empagliflozyny i linagliptyny jako samodzielnych leków była porównywalna z placebo, przy stosowaniu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi niepowodującymi hipoglikemii (np. metformina, tiazolidinediony). Częstość występowania hipoglikemii przy stosowaniu tych dwóch leków wzrosła przy stosowaniu w skojarzeniu z lekami przeciwcukrzycowymi powodującymi hipoglikemię (np. pochodne sulfonilomocznika i/lub insulina) (patrz punkt 4.8).

Nie ma dostępnych danych na temat ryzyka hipoglikemii przy stosowaniu produktu Glyxambi z insuliną i/lub pochodną sulfonilomocznika. Jednakże zaleca się ostrożność podczas stosowania produktu Glyxambi w skojarzeniu z lekami przeciwcukrzycowymi. Można rozpatrywać zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny (patrz punkty 4.2 i 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji pomiędzy produktem Glyxambi a innymi produktami leczniczymi, jednakże przeprowadzono takie badania dla poszczególnych substancji czynnych. Biorąc pod uwagę wyniki badań farmakokinetycznych nie zaleca się modyfikacji dawki produktu Glyxambi w razie jednoczesnego stosowania z często przepisywanymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych poniżej.

Interakcje farmakodynamiczne

Insulina i pochodne sulfonilomocznika

Insulina i pochodne sulfonilomocznika mogą zwiększyć ryzyko hipoglikemii. W związku z tym konieczne może być zmniejszenie dawki insuliny lub pochodnej sulfonilomocznika w razie stosowania w skojarzeniu z produktem Glyxambi, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

Leki moczopędne

Empagliflozyna może zwiększyć moczopędne działanie diuretyków tiazydowych i pętlowych oraz może zwiększyć ryzyko odwodnienia i niedociśnienia (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na empagliflozynę

Empagliflozyna jest wydalana głównie w postaci niezmienionej. Empagliflozyna jest metabolizowana w niewielkiej części przez urydino-5'-difosfoglukuronozylotransferazy (UGT), w związku z czym nie oczekuje się klinicznie znaczącego wpływu inhibitorów UGT na empagliflozynę (patrz punkt 5.2). Nie badano wpływu indukcji UGT (np. indukcji spowodowanej ryfampicyną lub fenytoiną) na empagliflozynę. Nie zaleca się jednoczesnego leczenia produktami leczniczymi o znanym działaniu indukującym enzymy UGT z uwagi na ryzyko zmniejszenia skuteczności empagliflozyny. W razie konieczności jednoczesnego podawania produktu leczniczego o działaniu indukującym enzymy UGT należy monitorować kontrolę glikemii, aby ocenić odpowiedź na produkt leczniczy Glyxambi.

Jednoczesne podawanie empagliflozyny i probenecydu, inhibitora enzymów UGT i OAT3, spowodowało zwiększenie o 26% maksymalnego stężenia empagliflozyny w osoczu (C_{max}) i zwiększenie o 53% pola powierzchni pod krzywą (AUC) zależności stężenia od czasu. Zmiany te nie zostały uznane za znaczące klinicznie.

Badanie interakcji z gemfibrozylem, inhibitorem transporterów OAT3 i OATP1B1/1B3 w warunkach *in vitro* wykazało zwiększenie C_{max} empagliflozyny o 15%, a AUC o 59% po jednoczesnym podaniu. Zmiany te nie zostały uznane za znaczące klinicznie.

Zahamowanie transporterów OATP1B1/1B3 przez jednoczesne podawanie ryfampicyny spowodowało zwiększenie C_{max} o 75% i AUC empagliflozyny o 35%. Zmiany te nie zostały uznane za znaczące klinicznie.

Badania interakcji sugerują, że na farmakokinetykę empagliflozyny nie ma wpływu jednoczesne podawanie metforminy, glimepirydu, pioglitazonu, sitagliptyny, linagliptyny, warfaryny, werapamilu, ramiprylu, simwastatyny, torasemidu ani hydrochlorotiazydu.

Wpływ empagliflozyny na inne produkty lecznicze

Empagliflozyna może zwiększać wydalanie litu przez nerki i stężenie litu we krwi może ulec zmniejszeniu. Po rozpoczęciu stosowania empagliflozyny i po zmianach dawki należy częściej sprawdzać stężenie litu w surowicy. Należy skierować pacjenta do lekarza przepisującego lit, aby monitorować stężenie litu w surowicy.

Badania interakcji obejmujące zdrowych ochotników sugerują, że empagliflozyna nie ma klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę metforminy, glimepirydu, pioglitazonu, sitagliptyny, linagliptyny, simwastatyny, warfaryny, ramiprylu, digoksyny, leków moczopędnych i doustnych środków antykoncepcyjnych.

Wpływ innych produktów leczniczych na linagliptynę

Jednoczesne podawanie ryfampicyny zmniejszyło ekspozycję na linagliptynę o 40%, co sugeruje, że skuteczność linagliptyny może być zmniejszona w razie podawania w skojarzeniu z silnym induktorem glikoproteiny P (P-gp) lub izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450, zwłaszcza w razie długotrwałego stosowania (patrz punkt 5.2). Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego podawania z innymi silnymi induktorami P-gp i CYP3A4, takimi jak karbamazepina, fenobarbital i fenytoina.

Jednoczesne podawanie pojedynczej doustnej dawki 5 mg linagliptyny i wielu doustnych dawek 200 mg rytonawiru, silnego inhibitora glikoproteiny P i CYP3A4, skutkowało, odpowiednio, około dwukrotnym i trzykrotnym zwiększeniem AUC i C_{max} linagliptyny. Stężenie niezwiązanej linagliptyny, wynoszące zazwyczaj < 1% przy podawaniu dawki leczniczej, zwiększało się 4 do 5-krotnie po jednoczesnym podaniu z rytonawirem. Symulacje stężenia linagliptyny w osoczu w stanie stacjonarnym przy stosowaniu rytonawiru i bez jego zastosowania wskazały, że zwiększenie

ekspozycji nie wiąże się ze zwiększoną kumulacją. Tych zmian farmakokinetyki linagliptyny nie uznano za znaczące klinicznie. Stąd nie należy spodziewać się istotnych klinicznie interakcji podczas stosowania z innymi inhibitorami glikoproteiny P i (lub) CYP3A4.

Badania interakcji obejmujące zdrowych ochotników sugerują, że na farmakokinetykę linagliptyny nie ma wpływu jednoczesne podawanie metforminy i glibenklamidu.

Wpływ linagliptyny na inne produkty lecznicze

Linagliptyna jest słabym inhibitorem konkurencyjnym izoenzymu CYP o nazwie CYP3A4 oraz słabym do umiarkowanego inhibitorem mechanizmu działania tego izoenzymu, jednak nie hamuje innych izoenzymów CYP. Nie jest induktorem izoenzymów CYP. Linagliptyna to substrat glikoproteiny P z niewielką siłą hamujący transport digoksyny odbywający się za pośrednictwem tej glikoproteiny.

Linagliptyna nie miała znaczącego klinicznie działania na farmakokinetykę metforminy, glibenklamidu, simwastatyny, pioglitazonu, warfaryny, digoksyny, empagliflozyny ani doustnych środków antykoncepcyjnych, co stanowi dowód *in vivo* na niewielką skłonność do powodowania interakcji produktu leczniczego z substratami CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp oraz transportera kationów organicznych (OCT, ang. organic cationic transporter).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania empagliflozyny i linagliptyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały, że empagliflozyna i linagliptyna przechodzi przez barierę łożyskową w bardzo ograniczonym stopniu w późnym okresie ciąży, ale nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu empagliflozyny ani linagliptyny na wczesny rozwój zarodkowy (patrz punkt 5.3). Jednakże badania na zwierzętach wykazały niepożądane działania empagliflozyny na rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Glyxambi w ciąży.

Karmienie piersią

Nie ma danych dotyczących przenikania empagliflozyny i linagliptyny do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych nieklinicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie empagliflozyny i linagliptyny do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Produkt Glyxambi nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono żadnych badań nad wpływem produktu Glyxambi ani jego poszczególnych substancji czynnych na płodność ludzi. Badania niekliniczne empagliflozyny i linagliptyny jako samodzielnych leków nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Glyxambi wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy pouczyć pacjentów o konieczności zachowania środków ostrożności w celu uniknięcia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, zwłaszcza w razie stosowania produktu Glyxambi w skojarzeniu z przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują hipoglikemię (np. insuliną i jej analogami czy pochodną sulfonylomocznika).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym było zakażenie dróg moczowych (7,5% dla produktu Glyxambi 10 mg empagliflozyny/5 mg linagliptyny i 8,5% produktu Glyxambi 25 mg empagliflozyny/5 mg linagliptyny) (patrz „Opis wybranych działań niepożądanych”).

Najpoważniejsze działania niepożądane to kwasica ketonowa (< 0,1%), zapalenie trzustki (0,2%), reakcje nadwrażliwości (0,6%) i hipoglikemia (2,4%) (patrz punkt 4.4).

Generalnie profil bezpieczeństwa produktu Glyxambi był zgodny z profilami bezpieczeństwa jego indywidualnych substancji czynnych (empagliflozyny i linagliptyny). Nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych działań niepożądanych produktu Glyxambi.

Lista działań niepożądanych w postaci tabeli

Działania niepożądane przedstawione w tabeli poniżej (patrz Tabela 2) są wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i oparte na profilach bezpieczeństwa empagliflozyny i linagliptyny stosowanych w monoterapii. Kategorie częstości występowania zdefiniowane są następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2 Lista działań niepożądanych (MedDRA) w postaci tabeli obserwowanych w badaniach kontrolowanych placebo i w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	często często często rzadko	zakażenie dróg moczowych ^{1,*} (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznica moczopochodna) ⁴ kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołądki i inne zakażenia narządów płciowych ^{1,*} zapalenie nosa i gardła ² Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera) [#]
Zaburzenia układu immunologicznego	niezbyt często niezbyt często	nadwrażliwość ² obrzęk naczynioruchowy ^{3,4} , pokrzywka ^{3,4}
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	często często rzadko	hipoglikemia (przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną)* pragnienie cukrzycowa kwasica ketonowa ^{4,#}
Zaburzenia naczyniowe	niezbyt często	zmniejszenie objętości płynów ^{1,*,b}
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	często	kaszel ²
Zaburzenia żołądka i jelit	często niezbyt często rzadko	zaparcie zapalenie trzustki ² owrzodzenie jamy ustnej ³
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często często częstość nieznana	świąd ¹ wysypka ^{3,4} pemfigoid pęcherzowy ^{2,a}
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	często niezbyt często bardzo rzadko	zwiększone oddawanie moczu ^{1,*} dysuria ¹ cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek ⁴
Badania diagnostyczne	często często niezbyt często niezbyt często niezbyt często	zwiększona aktywność amylazy ² zwiększona aktywność lipazy ² zwiększony hematokryt ^{1,5} zwiększone stężenie lipidów w surowicy ^{1,6} zwiększone stężenie kreatyniny we krwi/zmniejszona szybkość filtracji kłębuszkowej ^{1,*}

¹ na podstawie doświadczenia dotyczącego empagliflozyny

² na podstawie doświadczenia dotyczącego linagliptyny

³ na podstawie doświadczenia dotyczącego linagliptyny po wprowadzeniu do obrotu

⁴ na podstawie doświadczenia dotyczącego empagliflozyny po wprowadzeniu do obrotu

⁵ średnia zmiana wartości hematokrytu wobec wartości początkowej wyniosła 3,3% i 4,2% dla, odpowiednio, produktu Glyxambi 10 mg/5 mg oraz 25 mg/5 mg, w porównaniu do 0,2% dla placebo. W badaniach klinicznych obejmujących empagliflozynę wartości hematokrytu powracały do poziomu początkowego po 30-dniowym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia.

⁶ Średnie zwiększenie procentowe wobec wartości wyjściowych wynosiło dla, odpowiednio, produktu Glyxambi 10 mg/5 mg oraz 25 mg/5 mg wobec placebo: cholesterol całkowity 3,2% i 4,6% wobec 0,5%; cholesterol HDL 8,5% i 6,2% wobec 0,4%; cholesterol LDL 5,8% i 11,0% wobec 3,3%; triglicerydy -0,5% i 3,3% wobec 6,4%.

- ^a W badaniu CARMELINA (patrz punkt 5.1) pemfigoid pęcherzowy zgłoszono u 0,2% pacjentów leczonych linagliptyną i u żadnego z pacjentów otrzymujących placebo.
- ^b Dane zbiorcze z badań nad empagliflozyną z udziałem pacjentów z niewydolnością serca (spośród których połowa miała cukrzycę typu 2) wykazały większą częstość zmniejszenia objętości płynów („bardzo często”: 11,4% w grupie przyjmującej empagliflozynę wobec 9,7% w grupie przyjmującej placebo).
- [#] patrz punkt 4.4
- ^{*} dodatkowe informacje, patrz podpunkt poniżej

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

Łączna częstość występowania zgłoszonej hipoglikemii w badaniach klinicznych produktu Glyxambi u pacjentów z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii przy podstawowym leczeniu metforminą wynosiła 2,4%. Częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii była mała (< 1,5%). Nie stwierdzono znaczącej różnicy w częstości występowania u pacjentów leczonych różnymi dawkami produktu Glyxambi w porównaniu do leczenia empagliflozyną lub linagliptyną.

W badaniach obejmujących grupę kontrolną otrzymującą czynny lek lub placebo u jednego pacjenta leczonego produktem Glyxambi wystąpiła potwierdzona (stwierdzona przez badacza) poważna hipoglikemia (zdefiniowana jako zdarzenie wymagające interwencji) (ogólna częstość występowania 0,1%).

Biorąc pod uwagę doświadczenie w stosowaniu empagliflozyny i linagliptyny, oczekuje się zwiększenia ryzyka hipoglikemii w razie jednoczesnego leczenia insuliną i (lub) pochodną sulfonilomocznika (patrz punkt 4.4 i informacje poniżej).

Hipoglikemia przy leczeniu empagliflozyną

Częstość występowania hipoglikemii zależała od leczenia podstawowego stosowanego w poszczególnych badaniach i była podobna dla empagliflozyny w porównaniu z placebo jako monoterapii, jako leczenia uzupełniającego terapię metforminą i jako leczenia uzupełniającego terapię pioglitazonem +/- metforminą. Częstość występowania przypadków hipoglikemii uległa zwiększeniu u pacjentów leczonych empagliflozyną w porównaniu z placebo w przypadku stosowania jako leczenia uzupełniającego z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika (10 mg empagliflozyny: 16,1%; 25 mg empagliflozyny: 11,5%; placebo: 8,4%), jako leczenie skojarzone z insuliną podstawową w skojarzeniu z metforminą lub bez niej oraz w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub bez niej (10 mg empagliflozyny: 19,5%; 25 mg empagliflozyny: 28,4%; placebo: 20,6% w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosowywać dawki insuliny; 10 mg empagliflozyny i 25 mg empagliflozyny: 36,1%; placebo: 35,3% w ciągu 78 tygodni badania) oraz jako leczenie skojarzone z wielokrotnymi wstrzyknięciami insuliny (ang. multiple daily injections, MDI) z metforminą lub bez niej (10 mg empagliflozyny: 39,8%; 25 mg empagliflozyny: 41,3%; placebo: 37,2% w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosowywać dawki insuliny; 10 mg empagliflozyny: 51,1%; 25 mg empagliflozyny: 57,7%; placebo: 58% w ciągu 52 tygodni badania).

Ciężka hipoglikemia przy leczeniu empagliflozyną (zdarzenia wymagające interwencji)

Częstość występowania przypadków poważnej hipoglikemii była mała (< 1%) i była podobna dla empagliflozyny w porównaniu z placebo jako monoterapii, jako leczenia uzupełniającego terapię metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub bez niej i jako leczenia uzupełniającego terapię pioglitazonem z metforminą lub bez.

Częstość występowania przypadków poważnej hipoglikemii była zwiększona w przypadku pacjentów leczonych empagliflozyną w porównaniu z placebo w razie stosowania jako leczenie skojarzone z insuliną podstawową w skojarzeniu z metforminą lub bez niej oraz w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub bez niej (10 mg empagliflozyny: 0%; 25 mg empagliflozyny: 1,3%; placebo: 0% w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosowywać dawki insuliny; 10 mg empagliflozyny: 0%; 25 mg empagliflozyny: 1,3%; placebo: 0% w ciągu 78 tygodni badania) oraz jako leczenie skojarzone z wielokrotnymi wstrzyknięciami insuliny (ang. multiple daily

injections, MDI) z metforminą lub bez niej (10 mg empagliflozyny: 1,6%; 25 mg empagliflozyny: 0,5%; placebo: 1,6% w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosować dawki insuliny, oraz w ciągu 52 tygodni badania).

Hipoglikemia przy leczeniu linagliptyną

Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym w badaniach klinicznych linagliptyny była hipoglikemia obserwowana w grupie przyjmującej trzylekową terapię, tzn. linagliptynę, metforminę i pochodną sulfonilomocznika (22,9% w porównaniu do 14,8% pacjentów z grupy przyjmującej placebo).

Napady hipoglikemii w badaniach z kontrolą placebo (10,9%; n = 471) miały nasilenie łagodne (80%; n = 384), umiarkowane (16,6%; n = 78) lub ciężkie (1,9%; n = 9).

Zakażenie dróg moczowych

W badaniach klinicznych produktu Glyxambi nie stwierdzono znaczącej różnicy w częstości występowania zakażeń dróg moczowych u pacjentów leczonych produktem Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 8,5%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 7,5%) w porównaniu do pacjentów leczonych empagliflozyną i linagliptyną. Te wartości częstości były podobne do zgłaszanych w badaniach klinicznych empagliflozyny (patrz także punkt 4.4).

W badaniach empagliflozyny ogólna częstość występowania zakażeń dróg moczowych była podobna u pacjentów otrzymujących 25 mg empagliflozyny i placebo (7,0% i 7,2%), i większa u pacjentów otrzymujących 10 mg empagliflozyny (8,8%). Podobnie jak w przypadku placebo, zakażenia dróg moczowych były zgłaszane częściej u pacjentów leczonych empagliflozyną z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami dróg moczowych w wywiadzie. Nasilenie (łagodne, umiarkowane, ciężkie) zakażeń dróg moczowych było podobne u pacjentów otrzymujących placebo. Zakażenia dróg moczowych były zgłaszane częściej u kobiet leczonych empagliflozyną w porównaniu z placebo; nie było takiej różnicy w przypadku mężczyzn.

Kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołądki i inne zakażenia narządów płciowych

W badaniach klinicznych produktu Glyxambi zakażenia narządów płciowych u pacjentów leczonych produktem Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 3,0%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 2,5%) były zgłaszane częściej, niż dla linagliptyny, ale rzadziej, niż dla empagliflozyny. Generalnie wartości częstości dla produktu Glyxambi były podobne do zgłaszanych w badaniach klinicznych empagliflozyny.

W badaniach empagliflozyny kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołądki i inne zakażenia narządów płciowych były obserwowane częściej u pacjentów leczonych dawką 10 mg empagliflozyny (4,0%) i 25 mg empagliflozyny (3,9%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (1,0%). Zakażenia takie obserwowano częściej u kobiet leczonych empagliflozyną w porównaniu z placebo; różnica ta była słabiej wyrażona w przypadku mężczyzn. Zakażenia narządów płciowych miały nasilenie łagodne lub umiarkowane; żaden przypadek nie był ciężki.

Zgłaszano przypadki stulejki/nabytej stulejki towarzyszącej infekcjom narządów płciowych i w niektórych przypadkach konieczne było obrzezanie.

Zwiększone oddawanie moczu

W badaniach klinicznych produktu Glyxambi zwiększone oddawanie moczu u pacjentów leczonych produktem Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 2,6%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 1,4%) było zgłaszane częściej, niż dla linagliptyny, i z podobną częstością co dla empagliflozyny. Generalnie wartości częstości dla produktu Glyxambi były podobne do zgłaszanych w badaniach klinicznych empagliflozyny.

W badaniach klinicznych empagliflozyny zwiększone oddawanie moczu (obejmujące określone

wcześniej takie terminy jak częstomocz, wielomocz i oddawanie moczu w nocy) obserwowano częściej u pacjentów leczonych empagliflozyną (10 mg empagliflozyny: 3,5%; 25 mg empagliflozyny: 3,3%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (1,4%). Zwiększone oddawanie moczu miało przeważnie nasilenie łagodne lub umiarkowane. Obserwowana częstość oddawania moczu w nocy była porównywalna dla empagliflozyny i dla placebo (< 1%).

Zmniejszenie objętości płynów

W badaniach klinicznych produktu Glyxambi nie stwierdzono znaczącej różnicy w częstości występowania zmniejszenia objętości płynów u pacjentów leczonych produktem Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,8%) w porównaniu do pacjentów leczonych empagliflozyną i linagliptyną. Te wartości częstości były podobne do zgłaszanych w badaniach klinicznych empagliflozyny.

W badaniach klinicznych empagliflozyny ogólna częstość występowania zmniejszenia objętości płynów (obejmującego zdefiniowane wcześniej takie terminy jak spadek ciśnienia krwi (określony ambulatoryjnie), spadek skurczowego ciśnienia krwi, odwodnienie, niedociśnienie, hipowolemia, hipotonia ortostatyczna oraz omdlenie) była podobna u pacjentów otrzymujących empagliflozynę (10 mg empagliflozyny: 0,6%; 25 mg empagliflozyny: 0,4%) i placebo (0,3%), częstość występowania zmniejszenia objętości płynów była zwiększona u pacjentów w wieku 75 lat i starszych leczonych empagliflozyną (10 mg empagliflozyny: 2,3%; 25 mg empagliflozyny: 4,3%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (2,1%).

Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi/zmniejszony wskaźnik filtracji kłębuszkowej

W badaniach klinicznych produktu Glyxambi częstość występowania przypadków zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0%) i zmniejszonej szybkości filtracji kłębuszkowej (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,6%) była porównywalna z obserwowaną w badaniach klinicznych empagliflozyny.

W badaniach klinicznych empagliflozyny ogólna częstość występowania przypadków zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi i zmniejszonego wskaźnika filtracji kłębuszkowej była podobna u pacjentów otrzymujących empagliflozynę lub placebo (zwiększenie stężenia kreatyniny: empagliflozyna 10 mg 0,6%, empagliflozyna 25 mg 0,1%, placebo 0,5%; zmniejszenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej; empagliflozyna 10 mg 0,1%, empagliflozyna 25 mg 0%, placebo 0,3%).

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych 19 pacjentów w wieku 75 lat i starszych było leczonych produktem Glyxambi. Żaden pacjent nie miał więcej niż 85 lat. Profil bezpieczeństwa produktu Glyxambi nie różnił się u pacjentów w podeszłym wieku. Biorąc pod uwagę doświadczenie ze stosowania empagliflozyny, pacjenci w podeszłym wieku mogą być w większym stopniu narażeni na ryzyko zmniejszenia objętości płynów (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Ogółem w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 w wieku od 10 do 17 lat profil bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny lub linagliptyny był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w populacji dorosłych. Obserwowano jednak większe ogólne odsetki występowania hipoglikemii u pacjentów w zbiorczej grupie empagliflozyny w porównaniu z placebo (empagliflozyna 10 mg i 25 mg, zbiorczo: 23,1%, placebo: 9,4%). Żadne z tych zdarzeń nie było ciężkie ani nie wymagało interwencji.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano żadnego działania toksycznego przy podawaniu jednorazowej dawki do 800 mg empagliflozyny (co odpowiada 32-krotności maksymalnej zalecanej dawki dobowej) zdrowym ochotnikom oraz wielokrotnym podawaniu dawek do 100 mg empagliflozyny (co odpowiada 4-krotności maksymalnej zalecanej dawki dobowej) pacjentom z cukrzycą typu 2. Empagliflozyna zwiększała wydalanie glukozy z moczem, zwiększając objętość wydalanego moczu. Zaobserwowane zwiększenie objętości moczu nie zależy od dawki. Nie ma doświadczenia w stosowaniu dawek powyżej 800 mg u ludzi.

Podczas kontrolowanych badań klinicznych prowadzonych u osób zdrowych pojedyncze dawki do 600 mg linagliptyny (co odpowiada 120-krotności zalecanej dawki) były na ogół dobrze tolerowane. Nie ma doświadczeń ze stosowaniem dawek powyżej 600 mg u ludzi.

Leczenie

Rozsądnym sposobem postępowania w razie przedawkowania jest wykorzystanie zwykle stosowanych metod wspomagających, np. usunięcie niewchłoniętego materiału z przewodu pokarmowego, zastosowanie monitorowania klinicznego oraz uruchomienie procedur klinicznych, o ile jest to wymagane.

Nie badano możliwości usuwania empagliflozyny drogą hemodializy. Nie oczekuje się eliminacji linagliptyny w stopniu znaczącym terapeutycznie w wyniku hemodializy lub dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, preparaty złożone zawierające doustne leki hipoglikemizujące, kod ATC: A10BD19

Mechanizm działania

Produkt Glyxambi stanowi połączenie dwóch antyhiperglikemicznych produktów leczniczych o uzupełniających mechanizmach działania, poprawiających kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: empagliflozyny, inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) i linagliptyny, inhibitora DPP-4.

Empagliflozyna

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym (IC_{50} wynosi 1,3 nmol) i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem SGLT2. Empagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest 5 000 razy bardziej selektywna wobec SGLT2 niż wobec SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy z jelita.

SGLT2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych tkankach jest mała lub

zerowa. Odpowiedzialny jest, jako najważniejszy transporter, za resorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią większa ilość glukozy ulega filtracji i resorpcji.

Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszanie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach. Ilość glukozy usuniętej przez nerki przez taki mechanizm wydalania z moczem zależy od stężenia glukozy we krwi oraz wartości GFR. Hamowanie SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiaru glukozy z moczem. Ponadto rozpoczęcie leczenia empagliflozyną powoduje zwiększone wydalanie sodu, co prowadzi do diurezy osmotycznej i zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej.

U pacjentów z cukrzycą typu 2 wydalanie glukozy z moczem zwiększa się natychmiast po podaniu pierwszej dawki empagliflozyny i utrzymuje się przez 24-godziny między kolejnymi dawkami. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem utrzymywało się na koniec 4-tygodniowego okresu leczenia, osiągając przeciętnie około 78 g/dobę. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem powodowało natychmiastowe zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu pacjentów z cukrzycą typu 2.

Empagliflozyna poprawia stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku. Mechanizm działania empagliflozyny jest niezależny od czynności komórek beta i działania insuliny, w związku z czym wiąże się z małym ryzykiem hipoglikemii. Zaobserwowano poprawę zastępczych wskaźników oceny czynności komórek beta, w tym modelu oceny homeostazy (HOMA- β , ang. Homeostasis Model Assessment β). Ponadto wydalanie glukozy z moczem wywoływało utratę kalorii, co wiązało się z ubytkiem tkanki tłuszczowej i zmniejszeniem masy ciała. Glukozuria obserwowana przy leczeniu empagliflozyną wiąże się z diurezą, co może przyczynić się do trwałego i umiarkowanego zmniejszenia ciśnienia krwi. Glukozuria, natriureza i diureza osmotyczna obserwowane podczas leczenia empagliflozyną mogą przyczynić się do poprawy wyników leczenia dotyczących zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Linagliptyna

Linagliptyna jest inhibitorem enzymu DPP-4 biorącego udział w inaktywacji hormonów inkretynowych GLP-1 (glukagonopodobny peptyd 1, ang. glucagon-like peptide-1) oraz GIP (glukozozależny polipeptyd insulinotropowy, ang. glucose-dependent insulinotropic polypeptide). Hormony te są szybko rozkładane przez enzym DPP-4. Oba hormony inkretynowe biorą udział w fizjologicznej regulacji homeostazy glukozy. Inkretyny są wydzielane przez cały dzień w niewielkim stężeniu podstawowym, ich stężenia rosną natychmiast po przyjęciu posiłku. GLP-1 oraz GIP zwiększają biosyntezę insuliny i jej wydzielanie z komórek beta trzustki w przypadku prawidłowych i zwiększonych stężeń glukozy we krwi. Ponadto GLP-1 zmniejsza wydzielanie glukagonu z komórek alfa trzustki, co powoduje zmniejszenie ilości glukozy uwalnianej z wątroby. Linagliptyna z dużą skutecznością odwracalnie wiąże się z DPP-4, przez co prowadzi do trwałego zwiększenia stężenia inkretyn oraz do przedłużenia utrzymywania się aktywnych wartości stężeń tych związków. Linagliptyna w sposób zależny od glukozy zwiększa wydzielanie insuliny i zmniejsza wydzielanie glukagonu, przez co pozwala na ogólną poprawę homeostazy glukozy. Linagliptyna wiąże się wybiórczo z DPP-4 oraz działa ponad 10 tysięcy razy bardziej wybiórczo w porównaniu z aktywnością DPP-8 lub DPP-9 w warunkach *in vitro*.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Łącznie 2 173 pacjentów z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii było leczonych w badaniach klinicznych oceniających bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Glyxambi; 1 005 pacjentów otrzymywało produkt Glyxambi (10 mg empagliflozyny/5 mg linagliptyny lub 25 mg empagliflozyny/5 mg linagliptyny). W badaniach klinicznych pacjenci byli leczeni przez okres do 24 lub 52 tygodni.

Produkt Glyxambi w skojarzeniu z metforminą

W badaniu o układzie czynnikowym pacjenci z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas leczenia metforminą byli leczeni przez 24 tygodnie produktem Glyxambi 10 mg/5 mg, Glyxambi 25 mg/5 mg, empagliflozyną w dawce 10 mg, empagliflozyną w dawce 25 mg lub linagliptyną w dawce 5 mg. Leczenie produktem Glyxambi spowodowało statystycznie znaczącą poprawę HbA_{1c} (patrz Tabela 3) i stężenia glukozy w osoczu na czczo w porównaniu do 5 mg linagliptyny, jak również 10 mg i 25 mg empagliflozyny. Produkt Glyxambi spowodował także statystycznie znaczącą poprawę masy ciała w porównaniu do 5 mg linagliptyny.

Tabela 3 Parametry skuteczności w badaniu klinicznym porównującym produkt Glyxambi z jego indywidualnymi substancjami czynnymi jako leczenie uzupełniające u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas leczenia metforminą

	Glyxambi 25 mg/5 mg	Glyxambi 10 mg/5 mg	Empagliflo zyna 25 mg	Empagliflo zyna 10 mg	Linaglipt yna 5 mg
Główne kryterium oceny końcowej: HbA_{1c} (%) – 24 tygodnie					
Liczba pacjentów objętych analizą	134	135	140	137	128
Średnia wartość początkowa (SE)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Zmiana wobec wartości początkowej w tygodniu 24 ¹ : - skorygowana średnia ² (SE)	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Porównanie wobec empagliflozyny ¹ : - skorygowana średnia ² (SE) - 95,0% CI - wartość p	wobec 25 mg -0,58 (0,09) -0,75, -0,41 < 0,0001	wobec 10 mg -0,42 (0,09) -0,59, -0,25 < 0,0001	--	--	--
Porównanie wobec 5 mg linagliptyny ¹ : - skorygowana średnia ² (SE) - 95,0% CI - wartość p	-0,50 (0,09) -0,67, -0,32 < 0,0001	-0,39 (0,09) -0,56, -0,21 < 0,0001	--	--	--

¹ Przeniesienie wyników ostatniej obserwacji (LOCF) przed podaniem doraźnego leczenia hipoglikemizującego

² Średnia skorygowana wobec wartości początkowej i stratyfikacji

W określonej z góry podgrupie pacjentów z początkową wartością HbA_{1c} równą lub większą od 8,5%, zmniejszenie HbA_{1c} po 24 tygodniach wobec wartości początkowej przy Glyxambi 25 mg/5 mg wyniosło –1,8% (p< 0,0001 wobec 5 mg linagliptyny, p< 0,001 wobec 25 mg empagliflozyny), a przy Glyxambi 10 mg/5 mg wyniosło –1,6% (p< 0,01 wobec 5 mg linagliptyny, różnica nieznamienna wobec 10 mg empagliflozyny).

Ogólnie wpływ na zmniejszenie HbA_{1c} obserwowany po 24 tygodniach utrzymywał się po upływie 52 tygodni.

Empagliflozyna u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas leczenia metforminą i linagliptyną

U pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii przy maksymalnych tolerowanych dawkach metforminy, do leczenia włączono 5 mg linagliptyny podawanej metodą otwartej próby przez 16 tygodni. W przypadku pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii po tym 16-tygodniowym okresie do leczenia włączono dodatkowo, metodą podwójnie ślepej próby, 10 mg empagliflozyny, 25 mg empagliflozyny lub placebo na okres 24 tygodni. Po tym okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby, empagliflozyna w dawce 10 mg, jak i 25 mg spowodowała statystycznie znamienne poprawę HbA_{1c}, stężenia glukozy w osoczu na czczo i masy ciała w porównaniu z placebo; wszyscy pacjenci kontynuowali podczas udziału w badaniu leczenie metforminą i 5 mg linagliptyny. Statystycznie znamienne większa liczba pacjentów z początkową wartością HbA_{1c} $\geq 7,0\%$ leczonych jedną z dawek empagliflozyny osiągnęła docelową wartość HbA_{1c} $< 7,0\%$ w porównaniu z placebo (patrz Tabela 4). Po 24 tygodniach leczenia empagliflozyną zmniejszeniu uległo skurczowe jak i rozkurczowe ciśnienie krwi: $-2,6/-1,1$ mmHg (różnica nieznamienna wobec placebo dla SBP i DPB) dla 25 mg empagliflozyny i $-1,3/-0,1$ mmHg (różnica nieznamienna wobec placebo dla SBP i DPB) dla 10 mg empagliflozyny.

W ciągu 24 tygodni leczenie doraźne (ratunkowe) zastosowano u 4 (3,6%) pacjentów leczonych 25 mg empagliflozyny i u 2 (1,8%) pacjentów leczonych 10 mg empagliflozyny w porównaniu z 13 (12,0%) pacjentami otrzymującymi placebo (wszyscy pacjenci stosowali jako leczenie podstawowe metforminę + 5 mg linagliptyny).

Tabela 4 Parametry skuteczności w badaniu klinicznym porównującym empagliflozynę z placebo jako leczenia uzupełniającego u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas leczenia metforminą i 5 mg linagliptyny

	Metformina + linagliptyna 5 mg		
	Empagliflozyna 10 mg¹	Empagliflozyna 25 mg¹	Placebo²
HbA_{1c} (%) – 24 tygodnie³			
N	109	110	106
Wartość początkowa (średnia)	7,97	7,97	7,96
Zmiana wobec wartości początkowej (skorygowana średnia)	-0,65	-0,56	0,14
Porównanie wobec placebo (skorygowana średnia) (95% CI) ²	-0,79 (-1,02, -0,55) p < 0,0001	-0,70 (-0,93, -0,46) p < 0,0001	
Masa ciała - 24 tygodnie³			
N	109	110	106
Wartość początkowa (średnia) w kg	88,4	84,4	82,3
Zmiana wobec wartości początkowej (skorygowana średnia)	-3,1	-2,5	-0,3
Porównanie wobec placebo (skorygowana średnia) (95% CI) ¹	-2,8 (-3,5, -2,1) p < 0,0001	-2,2 (-2,9, -1,5) p < 0,0001	
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} < 7% z początkową wartością HbA_{1c} ≥ 7% - 24 tygodnie⁴			
N	100	107	100
Pacjenci (%) osiągający HbA _{1c} < 7%	37,0	32,7	17,0
Porównanie wobec placebo (iloraz szans) (95% CI) ⁵	4,0 (1,9, 8,7)	2,9 (1,4, 6,1)	

¹ Pacjenci zrandomizowani do grupy otrzymującej 10 mg lub 25 mg empagliflozyny otrzymywali produkt Glyxambi 10 mg/5 mg lub 25 mg/5 mg oprócz zasadniczego leczenia metforminą.

² Pacjenci zrandomizowani do grupy otrzymującej placebo otrzymywali placebo i 5 mg linagliptyny oprócz zasadniczego leczenia metforminą.

³ Model efektów mieszanych dla pomiarów wielokrotnych (MMRM) na pełnej populacji analizy FAS (OC) obejmował początkową wartość HbA_{1c}, początkową wartość eGFR (MDRD), region geograficzny, leczenie, wizytę oraz interakcję leczenia z podziałem na wizyty. W przypadku FPG uwzględniono także początkową wartość FPG. W przypadku masy ciała uwzględniono także początkową masę ciała.

⁴ Nie oceniano pod kątem istotności statystycznej, nie wchodzi w skład procedury sekwencyjnego testowania dla drugorzędnych kryteriów oceny końcowej.

⁵ Analiza regresji logistycznej na populacji FAS (NCF) obejmowała początkową wartość HbA_{1c}, początkową wartość eGFR (MDRD), region geograficzny i leczenie; w oparciu o pacjentów z początkową wartością HbA_{1c} wynoszącą 7% lub więcej.

W określonej z góry podgrupie pacjentów z początkową wartością HbA_{1c} równą lub większą od 8,5%, zmniejszenie HbA_{1c} wobec wartości początkowej przy połączeniu 25 mg empagliflozyny/5 mg linagliptyny wyniosło -1,3% po 24 tygodniach (p < 0,0001 wobec placebo i 5 mg linagliptyny) a przy połączeniu 10 mg empagliflozyny/5 mg linagliptyny wyniosło -1,3% po 24 tygodniach (p < 0,0001 wobec placebo i 5 mg linagliptyny).

Linagliptyna 5 mg u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas leczenia metforminą i empagliflozyną w dawce 10 mg lub 25 mg

U pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii przy maksymalnych tolerowanych dawkach metforminy, do leczenia włączono 10 mg lub 25 mg empagliflozyny podawanej metodą otwartej próby przez 16 tygodni. W przypadku pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii po tym 16-tygodniowym okresie, do leczenia włączono dodatkowo, metodą podwójnie ślepej próby, 5 mg linagliptyny lub placebo na okres 24 tygodni. Po tym okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby, zastosowana w obu grupach (metformina + 10 mg empagliflozyny oraz metformina + 25 mg empagliflozyny) linagliptyna w dawce 5 mg spowodowała statystycznie znaczącą poprawę HbA_{1c} w porównaniu z placebo; wszyscy pacjenci kontynuowali podczas udziału w badaniu leczenie metforminą i empagliflozyną. Statystycznie znacząco większa liczba pacjentów z początkową wartością HbA_{1c} $\geq 7,0\%$ leczonych linagliptyną osiągnęła docelową wartość HbA_{1c} $< 7,0\%$ w porównaniu z placebo (patrz Tabela 5).

Tabela 5 Parametry skuteczności w badaniach klinicznych porównujących produkt Glyxambi 10 mg/5 mg z 10 mg empagliflozyny, jak również Glyxambi 25 mg/5 mg z 25 mg empagliflozyny jako leczenia uzupełniającego u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas leczenia 10 mg/25 mg empagliflozyny i metforminą.

	Metformina + empagliflozyna 10 mg		Metformina + empagliflozyna 25 mg	
	Linagliptyna 5 mg	Placebo	Linagliptyna 5 mg	Placebo
HbA_{1c} (%) – 24 tygodnie ¹				
N	122	125	109	108
Wartość początkowa (średnia)	8,04	8,03	7,82	7,88
Zmiana wobec wartości początkowej (skorygowana średnia)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,10
Porównanie wobec placebo (skorygowana średnia) (95% CI)	-0,32 (-0,52, - 0,13) p = 0,0013		-0,47 (-0,66, - 0,28) p < 0,0001	
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} < 7% z początkową wartością HbA_{1c} $\geq 7\%$ - 24 tygodnie ²				
N	116	119	100	107
Pacjenci (%) osiągający HbA _{1c} < 7%	25,9	10,9	36,0	15,0
Porównanie wobec placebo (iloraz szans) (95% CI) ³	3,965 (1,771; 8,876) p = 0,0008		4,429 (2,097; 9,353) p < 0,0001	

Pacjenci zrandomizowani do grupy 5 mg linagliptyny otrzymywali tabletki złożone Glyxambi 10 mg/5 mg z metforminą lub tabletki złożone Glyxambi 25 mg/5 mg z metforminą; pacjenci zrandomizowani do grupy placebo otrzymywali placebo z 10 mg empagliflozyny i metforminą lub placebo z 25 mg empagliflozyny i metforminą.

¹ Model MMRM na pełnej populacji analizy FAS (OC) obejmował początkową wartość HbA_{1c}, początkową wartość eGFR (MDRD), region geograficzny, wizytę, leczenie oraz interakcję leczenia z podziałem na wizyty. W przypadku FPG uwzględniono także początkową wartość FPG.

² Nie oceniano znaczącości statystycznej; nie wchodzi w skład procedury sekwencyjnego testowania dla drugorzędnych kryteriów oceny końcowej.

³ Analiza regresji logistycznej na populacji FAS (NCF) obejmowała początkową wartość HbA_{1c}, początkową wartość eGFR (MDRD), region geograficzny i leczenie; w oparciu o pacjentów z początkową wartością HbA_{1c} wynoszącą 7% lub więcej.

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

Badanie wpływu empagliflozyny na zdarzenia sercowo-naczyniowe (EMPA-REG OUTCOME)

W badaniu EMPA-REG OUTCOME prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo porównywano dawki 10 mg i 25 mg empagliflozyny łącznie, wobec placebo dodane do leczenia standardowego u pacjentów z cukrzycą typu 2 i utrwaloną chorobą układu krążenia. W badaniu wzięło udział łącznie 7 020 pacjentów (przyjmujących empagliflozynę 10 mg: 2 345, przyjmujących empagliflozynę 25 mg: 2 342, przyjmujących placebo: 2 333), którzy byli obserwowani przez 3,1 roku (mediana). Średni wiek wynosił 63 lata, średnie stężenie HbA_{1c} wynosiło 8,1%; 71,5% pacjentów stanowili mężczyźni. W punkcie początkowym 74% pacjentów było leczonych metforminą, 48% insuliną, a 43% pochodną sulfonilomocznika. U około połowy pacjentów (52,2%) wartość eGFR wynosiła 60-90 ml/min/1,73 m², 17,8% - 45-60 ml/min/1,73 m² a 7,7% - 30-45 ml/min/1,73 m².

W tygodniu 12 zaobserwowano skorygowaną średnią (SE) poprawę wartości HbA_{1c}, wobec wartości początkowej, wynoszącą 0,11% (0,02) w grupie przyjmującej placebo oraz 0,65% (0,02) i 0,71% (0,02) w grupie przyjmującej, odpowiednio, 10 mg i 25 mg empagliflozyny. Po pierwszych 12 tygodniach kontrola glikemii została zoptymalizowana niezależnie od badanego leczenia. W związku z tym efekt ten został osłabiony w tygodniu 94, kiedy obserwowana skorygowana średnia (SE) poprawa wartości HbA_{1c} wyniosła 0,08% (0,02) w grupie przyjmującej placebo oraz 0,50% (0,02) i 0,55% (0,02) w grupie przyjmującej, odpowiednio, 10 mg i 25 mg empagliflozyny.

Wykazano przewagę empagliflozyny w zakresie zapobiegania występowaniu głównego złożonego kryterium oceny końcowej w tym zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem i udar mózgu niezakończony zgonem w porównaniu z placebo. Wynik leczenia wyraził się znaczącym zmniejszeniem zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych bez istotnego wpływu na zawały mięśnia sercowego lub udary mózgu niezakończone zgonem. Redukcja zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych była porównywalna dla 10 mg i 25 mg empagliflozyny i została potwierdzona przez wydłużenie przeżycia całkowitego (patrz Tabela 6). W badaniu EMPA-REG OUTCOME wpływ empagliflozyny na główne złożone kryterium oceny końcowej obejmujące zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem i udar mózgu niezakończony zgonem był w znacznym stopniu niezależny od kontroli glikemii i czynności nerek (eGFR) oraz ogólnie spójny dla poszczególnych wartości eGFR aż do 30 ml/min/1,73 m².

Tabela 6 Wyniki leczenia w odniesieniu do złożonego głównego kryterium oceny końcowej, jego składowych i umieralności^a

	Placebo	Empagliflozyna ^b
N	2 333	4 687
Czas do pierwszego zdarzenia: zgon z przyczyn CV, MI niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Współczynnik ryzyka wobec placebo (95,02% CI) [*]		0,86 (0,74; 0,99)
wartość p dla przewagi		0,0382
Zgon z przyczyn CV N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Współczynnik ryzyka wobec placebo (95% CI)		0,62 (0,49; 0,77)
wartość p		<0,0001
MI niezakończony zgonem N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Współczynnik ryzyka wobec placebo (95% CI)		0,87 (0,70; 1,09)
wartość p		0,2189
Udar mózgu niezakończony zgonem N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Współczynnik ryzyka wobec placebo (95% CI)		1,24 (0,92; 1,67)
wartość p		0,1638
Zgon z dowolnej przyczyny N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Współczynnik ryzyka wobec placebo (95% CI)		0,68 (0,57; 0,82)
wartość p		<0,0001
Zgon z przyczyn innych niż CV N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Współczynnik ryzyka wobec placebo (95% CI)		0,84 (0,60; 1,16)

CV = sercowo-naczyniowy, MI = zawał mięśnia sercowego

^a Populacja leczona (TS), tzn. pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

^b Dawki 10 mg i 25 mg empagliflozyny łącznie.

* Ze względu na to, że dane z badania zostały ujęte w analizie tymczasowej, stosuje się dwustronny przedział ufności 95,02% odpowiadający wartości p < 0,0498 dla istotności.

Skuteczność w zapobieganiu zgonom z przyczyn sercowo-naczyniowych nie została rozstrzygająco określona u pacjentów stosujących empagliflozynę jednocześnie z inhibitorami DPP-4 ani u pacjentów rasy czarnej z uwagi na ograniczoną reprezentację tych grup pacjentów w badaniu EMPA-REG OUTCOME.

Niewydolność serca wymagająca hospitalizacji

W badaniu EMPA-REG OUTCOME empagliflozyna zmniejszała ryzyko niewydolności serca wymagającej hospitalizacji w porównaniu z placebo (empagliflozyna 2,7%; placebo 4,1%; HR 0,65; 95% CI 0,50; 0,85).

Nefropatia

W badaniu EMPA-REG OUTCOME współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio – HR) czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia nefropatii wynosił 0,61 (95% CI 0,53; 0,70) dla empagliflozyny (12,7%) w porównaniu z placebo (18,8%).

Dodatkowo w przypadku empagliflozyny obserwowano częstsze (HR 1,82; 95% CI 1,40; 2,37) występowanie utrwalonej normo- lub mikroalbuminurii (49,7%) u pacjentów z początkową makroalbuminurią w porównaniu z placebo (28,8%).

Badanie oceniające bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe i nerkowe linagliptyny (CARMELINA)

W badaniu CARMELINA, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, oceniano bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe i nerkowe linagliptyny w porównaniu z placebo jako leczenie dodane do standardowego u pacjentów z cukrzycą typu 2, obciążonych podwyższonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych, potwierdzonym chorobą dużych naczyń krwionośnych lub nerek w wywiadzie. Leczeniu poddano łącznie 6 979 pacjentów (linagliptyna 5 mg: 3 494, placebo: 3 485). Mediana okresu obserwacji wynosiła 2,2 roku. Populacja badania obejmowała 1 211 (17,4%) pacjentów w wieku ≥ 75 lat, średnia wartość HbA_{1c} wynosiła 8,0%, a 63% stanowili mężczyźni. U około 19% pacjentów eGFR wynosiło od 45 do 60 ml/min/1,73 m², u 28% od 30 do 45 ml/min/1,73 m² i u 15% 30 ml/min/1,73 m².

Linagliptyna nie zwiększała ryzyka wystąpienia punktu końcowego złożonego ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego nieprowadzącego do zgonu lub udaru mózgu nieprowadzącego do zgonu (MACE-3) [HR=1,02; (95% CI 0,89; 1,17); p=0,0002 dla nie mniejszej skuteczności (ang. *non-inferiority*)] lub ryzyka wystąpienia punktu końcowego złożonego ze zgonu z powodu choroby nerek, schyłkowej niewydolności nerek lub długotrwałego obniżenia wartości eGFR o 40% lub więcej [HR=1,04; (95% CI 0,89; 1,22)]. W analizach dotyczących progresji albuminurii (zmiana z normoalbuminurii do mikro- lub makroalbuminurii lub z mikroalbuminurii do makroalbuminurii) szacowany współczynnik ryzyka wynosił 0,86 (95% CI 0,78; 0,95) dla linagliptyny w porównaniu do placebo. Ponadto linagliptyna nie zwiększała ryzyka hospitalizacji spowodowanej niewydolnością serca [HR=0,90; (95% CI 0,74; 1,08)]. Nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub z jakiegokolwiek przyczyny.

Dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskane na podstawie tego badania były zgodne ze znanym wcześniej profilem bezpieczeństwa linagliptyny.

Badanie oceniające bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe linagliptyny (CAROLINA)

W badaniu CAROLINA, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, oceniano bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe linagliptyny w porównaniu z glimepirydem jako leczenie dodane do standardowego u pacjentów z cukrzycą typu 2, obciążonych podwyższonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych. Leczeniu poddano łącznie 6 033 pacjentów (linagliptyna 5 mg: 3 023, glimepiryd 1 mg do 4 mg: 3 010). Mediana okresu obserwacji wynosiła 6,25 roku. Średni wiek wynosił 64 lata, średnia wartość HbA_{1c} wynosiła 7,15%, a 60% stanowili mężczyźni. U około 19% pacjentów eGFR wynosiło < 60 ml/min/1,73 m².

Badanie miało na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności (ang. *non-inferiority*) pod względem pierwszorzędnego sercowo-naczyniowego punktu końcowego, złożonego z czasu do pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawału mięśnia sercowego nieprowadzącego do zgonu, lub udaru mózgu nieprowadzącego do zgonu (MACE-3). Linagliptyna nie zwiększała ryzyka wystąpienia punktu końcowego złożonego ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego nieprowadzącego do zgonu lub udaru mózgu nieprowadzącego do zgonu (MACE-3) [współczynnik ryzyka (HR)=0,98; (95% CI 0,84; 1,14); p<0,0001 dla nie mniejszej skuteczności] po dodaniu do standardowego leczenia u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, obciążonych podwyższonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z glimepirydem (patrz tabela 7).

Tabela 7 Ciężkie niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiovascular events, MACE) i śmiertelność według grup leczenia w badaniu CAROLINA

	Linagliptyna 5 mg		Glimepiryd (1-4 mg)		Współczynnik ryzyka (95% CI)
	Liczba uczestników (%)	Częstość występowania na 1000 PY*	Liczba uczestników (%)	Częstość występowania na 1000 PY*	
Liczba pacjentów	3023		3010		
Pierwszorzędowy złożony punkt sercowo-naczyniowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nieprowadzący do zgonu, udar mózgu nieprowadzący do zgonu)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* PY = ang. *patient years* = pacjentolata

** Badanie typu „non-inferiority” w celu wykazania, że górny pułap 95% CI dla współczynnika ryzyka wynosi mniej niż 1,3

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Glyxambi nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania 10 mg empagliflozyny z możliwością zwiększenia dawki do 25 mg lub 5 mg linagliptyny raz na dobę badano u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat z cukrzycą typu 2 w badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją i kontrolą placebo w grupach równoległych (DINAMO) przez 26 tygodni, z okresem kontynuacji prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby oceniającym bezpieczeństwo stosowania, z aktywnym leczeniem, trwającym do 52 tygodni. Średnia wartość HbA1c w punkcie początkowym wynosiła 8,03%. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania obejmował zmianę wartości HbA1c wobec wartości początkowej do końca 26. tygodnia, niezależnie od podania doraźnego leczenia hipoglikemizującego lub przerwania leczenia.

Empagliflozyna

Wykazano przewagę empagliflozyny nad placebo w zakresie zmniejszania wartości HbA1c. Różnica w leczeniu w zakresie skorygowanej średniej zmiany wartości HbA1c między empagliflozyną a placebo wynosiła -0,84% (95% CI -1,50, -0,19; p=0,0116). Skorygowana średnia zmiana wartości HbA1c wobec punktu początkowego u pacjentów leczonych empagliflozyną (N=52) wynosiła -0,17% i 0,68% u pacjentów leczonych placebo (N=53).

Linagliptyna

Leczenie linagliptyną nie przyniosło znaczącej poprawy wartości HbA1c. Różnica w leczeniu w zakresie skorygowanej średniej zmiany wartości HbA1c między linagliptyną a placebo wynosiła -0,34% (95% CI -0,99; 0,30; $p=0,2935$). Skorygowana średnia zmiana wartości HbA1c wobec punktu początkowego wynosiła 0,33% u pacjentów leczonych linagliptyną i 0,68% u pacjentów leczonych placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Szybkość i zakres wchłaniania dawki empagliflozyny i linagliptyny w produkcie Glyxambi są równoważne dostępności biologicznej empagliflozyny i linagliptyny podawanych w osobnych tabletkach. Farmakokinetyka empagliflozyny i linagliptyny jako leków indywidualnych została dokładnie scharakteryzowana u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2. Farmakokinetyka była na ogół podobna u osób zdrowych oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2. Posiłek wykazuje taki sam wpływ na produkt Glyxambi, jak na jego indywidualne substancje czynne. Produkt Glyxambi może być przyjmowany jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Empagliflozyna

Wchłanianie

Po podaniu doustnym empagliflozyna była szybko wchłaniana, maksymalne stężenie w osoczu występowało przy medianie czasu t_{max} 1,5 godziny po podaniu dawki. Następnie stężenie w osoczu malało w sposób dwufazowy, z szybką fazą dystrybucji i względnie wolną fazą końcową. Średnie pole powierzchni pod krzywą (AUC) stężenia w osoczu i C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiły 1 870 nmol*h i 259 nmol/l dla 10 mg empagliflozyny raz na dobę oraz 4 740 nmol*h i 687 nmol/l dla 25 mg empagliflozyny raz na dobę. Ekspozycja ogólnoustrojowa na empagliflozynę wzrastała w sposób zależny od dawki. Parametry farmakokinetyczne empagliflozyny po podaniu jednorazowym i w stanie stacjonarnym były podobne, co sugeruje liniowość farmakokinetyki względem czasu. Podawanie 25 mg empagliflozyny po spożyciu wysokotłuszczowego i wysokokalorycznego posiłku spowodowało nieznaczne zmniejszenie ekspozycji; AUC zmniejszyło się o około 16%, a C_{max} o około 37% w porównaniu z przyjęciem leku na czczo. Zaobserwowany wpływ posiłku na farmakokinetykę empagliflozyny nie został uznany za znaczący klinicznie i empagliflozyna może być przyjmowana jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Dystrybucja

Szacowana pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 73,8 l na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom roztworu empagliflozyny [^{14}C] przenikanie do erytrocytów wynosiło około 37%, a wiązanie z białkami osocza wynosiło około 86%.

Metabolizm

W ludzkim osoczu nie wykryto głównych metabolitów empagliflozyny, a najpowszechniej występującymi metabolitami były trzy koniugaty kwasu glukuronowego (2-, 3- i 6-O-glukuronid). Ekspozycja ustrojowa na każdy z metabolitów była mniejsza niż 10% łącznej ilości materiału związanego z lekiem. Badania *in vitro* sugerują, że głównym szlakiem metabolizmu empagliflozyny u ludzi jest sprzęganie z kwasem glukuronowym przez urydyno-5'-difosfo-glukuronylotransferazy UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 i UGT1A9.

Eliminacja

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazuje, że szacowany pozorny końcowy okres półtrwania empagliflozyny w fazie eliminacji wynosi 12,4 godziny, a pozorny klirens po podaniu doustnym wynosi 10,6 l/godz. Międzyosobnicza i resztkowa zmienność klirensu empagliflozyny po podaniu doustnym wyniosła, odpowiednio, 39,1% i 35,8%. Przy podawaniu raz na dobę stężenie empagliflozyny w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane było po piątej dawce. W stanie stacjonarnym obserwuje się akumulację, sięgająca maksymalnie 22%, w odniesieniu do AUC w osoczu i zgodną z okresem półtrwania.

Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom roztworu empagliflozyny [^{14}C] około 96% podanej radioaktywnej dawki leku zostało wydalone z kałem (41%) lub moczem (54%). Większość dawki radioaktywnej odzyskanej z kału stanowił niezmieniony lek macierzysty, a około połowę dawki radioaktywnej odzyskanej z moczu stanowił niezmieniony lek macierzysty.

Linagliptyna

Wchłanianie

Po doustnym podaniu dawki 5 mg zdrowym ochotnikom lub pacjentom linagliptyna była gwałtownie wchłaniana, przy czym maksymalne stężenie w osoczu (mediana czasu $T_{\max}$) występowało 1,5 godziny po podaniu dawki.

Po podawaniu linagliptyny raz na dobę w dawce 5 mg stan stacjonarny stężeń w osoczu występuje po podaniu trzeciej dawki. Wartość AUC linagliptyny w osoczu zwiększała się o około 33% po podawaniu dawek 5 mg w stanie stacjonarnym w porównaniu z pierwszą dawką. Współczynniki zmienności wartości AUC linagliptyny w obrębie wyników pacjenta i między pacjentami były niewielkie (odpowiednio 12,6% i 28,5%). Ze względu na zależność wiązania linagliptyny z DPP-4 od stężenia, farmakokinetyka linagliptyny przy ekspozycji całkowitej nie jest liniowa; w rzeczywistości wartość całkowitego stężenia linagliptyny w osoczu (AUC) zwiększała się w sposób mniej niż proporcjonalnie zależny od dawki, natomiast AUC niezwiązanego leku wzrasta w przybliżeniu w sposób zależny od dawki.

Bezwzględna biodostępność linagliptyny wynosi około 30%. Jednoczesne podanie linagliptyny z posiłkiem bogatym w tłuszcze powodowało wydłużenie czasu do wystąpienia $C_{\max}$ o 2 godziny oraz zmniejszenie wartości $C_{\max}$ o 15%, ale nie obserwowano wpływu na wartość $\text{AUC}_{0-72 \text{ h}}$. Nie oczekuje się istotnego klinicznie wpływu zmian wartości $C_{\max}$ i $T_{\max}$, stąd linagliptynę można podawać z pokarmem lub bez pokarmu.

Wartości $\text{AUC}_{\tau, \text{ss}}$ i $C_{\max, \text{ss}}$ stężenia linagliptyny w osoczu w stanie równowagi wynosiły, odpowiednio, 153 nmol·h/l i 12,9 nmol/l w przypadku dawki 5 mg linagliptyny raz na dobę przez 7 dni.

Dystrybucja

W wyniku wiązania z tkankami średnia pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym pojedynczej dawki 5 mg linagliptyny zdrowym osobom, wynosi około 1 110 litrów, co wskazuje na znaczny stopień dystrybucji linagliptyny do tkanek. Wiązanie linagliptyny z białkami osocza zależy od stężenia, zmniejszając się z około 99% przy stężeniu 1 nmol/l do 75–89% przy stężeniu ≥ 30 nmol/l, co odzwierciedla wysycanie wiązania z DPP-4 wraz ze wzrostem stężenia linagliptyny. W dużych stężeniach, gdy DPP-4 było w pełni wysyczone, 70–80% linagliptyny wiązało się z innymi białkami osocza niż DPP-4, stąd 30–20% pozostawało w osoczu w stanie niezwiązanym.

Metabolizm

Po doustnym podaniu 10 mg [^{14}C] linagliptyny około 5% radioaktywności zostało wydalone z moczem. Metabolizm odgrywa podrzędną rolę w eliminacji linagliptyny. Wykryto jeden główny metabolit o względnej ekspozycji stanowiącej 13,3% ekspozycji linagliptyny w stanie stacjonarnym, przy czym stwierdzono, że metabolit ten był nieaktywny farmakologicznie i dlatego nie wpływał na aktywność linagliptyny w zakresie hamowania DPP-4 w osoczu.

Eliminacja

Stężenia linagliptyny w osoczu maleją według modelu trójfazowego, przy czym długi końcowy okres półtrwania (wynoszący w przypadku linagliptyny ponad 100 godzin) wiąże się głównie z możliwym do wysycenia, dobrze dopasowanym wiązaniem linagliptyny z DPP-4 i nie przyczynia się do kumulacji produktu leczniczego. Skuteczny okres półtrwania dla kumulacji linagliptyny określony po doustnym podaniu wielu dawek 5 mg linagliptyny wynosi około 12 godzin.

Po doustnym podaniu zdrowym osobom dawki [^{14}C] linagliptyny około 85% podanej radioaktywności było wydalone z kałem (80%) lub moczem (5%) w ciągu 4 dni od podania dawki. Klirens nerkowy w stanie stacjonarnym wynosił około 70 ml/min.

Zaburzenia czynności nerek

Empagliflozyna

U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{eGFR} < 30 - < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oraz u pacjentów z niewydolnością nerek/schyłkową niewydolnością nerek (SNN), AUC empagliflozyny było zwiększone, odpowiednio, o około 18%, 20%, 66% i 48%, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenie empagliflozyny w osoczu było podobne u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek i niewydolnością nerek/SNN i porównywalne z obserwowanym u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenie empagliflozyny w osoczu było o ok. 20% większe u pacjentów z łagodnymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że pozorny klirens empagliflozyny po podaniu doustnym maleje wraz ze zmniejszaniem się wartości eGFR , co prowadzi do zwiększenia ekspozycji na lek (patrz punkt 4.2).

Linagliptyna

W celu oceny farmakokinetyki linagliptyny (dawka 5 mg) u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia w porównaniu z kontrolną grupą zdrowych osób o prawidłowej czynności nerek, przeprowadzono badanie kliniczne z wielokrotnym podawaniem dawek metodą otwartej próby. Badaniem tym objęto pacjentów z niewydolnością nerek sklasyfikowaną na podstawie klirensu kreatyniny jako łagodną (od 50 do $< 80 \text{ ml/min}$), umiarkowaną (od 30 do $< 50 \text{ ml/min}$) oraz ciężką ($< 30 \text{ ml/min}$), jak również hemodializowanych pacjentów ze schyłkowym stopniem niewydolności nerek (SSN). Ponadto pacjentów z cukrzycą typu 2 i ciężką niewydolnością nerek ($< 30 \text{ ml/min}$) porównywano z pacjentami z cukrzycą typu 2, u których czynność nerek była prawidłowa.

W stanie stacjonarnym ekspozycja na linagliptynę u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek była porównywalna z osobami zdrowymi. W przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności nerek obserwowano umiarkowane zwiększenie ekspozycji - o około 1,7 razy - w porównaniu z kontrolą. Ekspozycja u pacjentów z cukrzycą typu 2 i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek była około 1,4-razy większa niż u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których czynność nerek była prawidłowa. Przewidywane wartości AUC dla linagliptyny w stanie stacjonarnym u pacjentów z SSN wskazywały ekspozycję porównywalną do ekspozycji u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Ponadto nie oczekuje się eliminacji linagliptyny w wyniku hemodializy lub dializy otrzewnowej, w stopniu znaczącym terapeutycznie (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Empagliflozyna

U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wg klasyfikacji Childa-Pugha, AUC empagliflozyny było zwiększone, odpowiednio, o około 23%, 47% i 75%, a C_{max} , odpowiednio, o 4%, 23% i 48% w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Linagliptyna

U pacjentów bez cukrzycy, u których występowały łagodne, umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (według klasyfikacji Childa-Pugha), średnie wartości AUC i C_{max} dla linagliptyny po wielokrotnym podaniu dawek 5 mg linagliptyny, były podobne do wartości obserwowanych u zdrowych osób.

Wskaźnik masy ciała

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu Glyxambi ze względu na wskaźnik masy ciała. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że wskaźnik masy ciała nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny ani linagliptyny.

Płeć

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że płeć nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny ani linagliptyny.

Rasa

W analizie farmakokinetyki populacyjnej oraz dedykowanych badaniach fazy I nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce empagliflozyny ani linagliptyny.

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że wiek nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny ani linagliptyny. U pacjentów w podeszłym wieku (od 65 do 80 lat; najstarszy pacjent miał 80 lat) stężenia linagliptyny w osoczu były porównywalne ze stężeniami u młodszych osób.

Dzieci i młodzież

Empagliflozyna

W pediatrycznym badaniu fazy 1 badano farmakokinetykę i farmakodynamikę empagliflozyny (5 mg, 10 mg i 25 mg) u dzieci i młodzieży w wieku od ≥ 10 do < 18 lat z cukrzycą typu 2. Zaobserwowane właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne były takie same jak u dorosłych uczestników.

W pediatrycznym badaniu fazy 3 badano farmakokinetykę i farmakodynamikę (zmiana wartości HbA1c wobec punktu początkowego) 10 mg empagliflozyny z możliwością zwiększenia dawki do 25 mg u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat z cukrzycą typu 2. Obserwowana zależność ekspozycja-odpowiedź była ogółem porównywalna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży. Podanie doustne empagliflozyny prowadziło do ekspozycji w zakresie obserwowanym u dorosłych pacjentów. Obserwowana średnia geometryczna stężenia minimalnych i średnia geometryczna stężenia w stanie stacjonarnym po 1,5 godziny od podania wynosiła 26,6 nmol/l i 308 nmol/l w przypadku stosowania 10 mg empagliflozyny raz na dobę oraz 67,0 nmol/l i 525 nmol/l w przypadku stosowania 25 mg empagliflozyny raz na dobę.

Linagliptyna

W pediatrycznym badaniu fazy 2 badano farmakokinetykę i farmakodynamikę linagliptyny w dawce 1 mg i 5 mg u dzieci i młodzieży w wieku od ≥ 10 do < 18 lat z cukrzycą typu 2. Zaobserwowane właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne były takie same jak u dorosłych uczestników. Dawka 5 mg linagliptyny wykazywała większą skuteczność niż dawka 1 mg w odniesieniu do hamowania DPP-4 przy minimalnym stężeniu (72% w porównaniu z 32%, $p=0,0050$) i numerycznie większą redukcję skorygowanej średniej zmiany od wartości początkowej HbA_{1c} (-0,63% w porównaniu z -0,48%, różnica nieznamienna). Ze względu na ograniczony charakter tego zestawienia danych, wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności.

W pediatrycznym badaniu fazy 3 badano farmakokinetykę i farmakodynamikę (zmiana wartości HbA_{1c} wobec punktu początkowego) 5 mg linagliptyny u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat z cukrzycą typu 2. Obserwowana zależność ekspozycja-odpowiedź była ogółem porównywalna u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży oraz dorosłych. Podanie doustne linagliptyny prowadziło do ekspozycji w zakresie obserwowanym u dorosłych pacjentów. Obserwowana średnia geometryczna stężeń minimalnych i średnia geometryczna stężeń w stanie stacjonarnym po 1,5 godziny od podania wynosiła odpowiednio 4,30 nmol/l i 12,6 nmol/l.

Interakcje z lekami

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji pomiędzy produktem Glyxambi a innymi produktami leczniczymi, jednakże przeprowadzono takie badania dla poszczególnych substancji czynnych.

Ocena empagliflozyny w warunkach *in vitro*

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że empagliflozyna nie hamuje, nie inaktywuje ani nie indukuje izoform CYP450. Empagliflozyna nie hamuje UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ani UGT2B7. W związku z tym interakcje obejmujące główne izoformy CYP450 i UGT pomiędzy empagliflozyną a jednocześnie podawanymi substratami tych enzymów są uważane za bardzo mało prawdopodobne.

Dane z badań *in vitro* sugerują, że głównym szlakiem metabolizmu empagliflozyny u ludzi jest sprzęganie z kwasem glukuronowym przez urydyno-5'-difosfo-glukuronylotransferazy UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 i UGT2B7.

Empagliflozyna jest substratem ludzkich transporterów wychwyty nerkowego OAT3, OATP1B1 i OATP1B3, ale nie transportera anionów organicznych 1 (OAT1) ani transportera kationów organicznych 2 (OCT2). Empagliflozyna jest substratem glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka sutka (BCRP).

Empagliflozyna w dawkach leczniczych nie hamuje P-gp. Na podstawie badań w *in vitro* uważa się za bardzo mało prawdopodobne, by empagliflozyna powodowała interakcje z produktami leczniczymi będącymi substratami P-gp. Jednoczesne podawanie digoksyny, substratu P-gp, z empagliflozyną spowodowało zwiększenie AUC o 6% i zwiększenie C_{max} digoksyny o 14%. Zmiany te nie zostały uznane za znaczące klinicznie.

Empagliflozyna nie hamuje ludzkich transporterów wychwyty nerkowego, takich jak OAT3, OATP1B1 i OATP1B3 w warunkach *in vitro* przy istotnych klinicznie stężeniach w osoczu, w związku z czym interakcje z substratami tych transporterów wychwyty nerkowego są uważane za bardzo mało prawdopodobne.

Ocena linagliptyny w warunkach in vitro

Linagliptyna jest substratem OATP8-, OCT2-, OAT4-, OCTN1- i OCTN2, co sugeruje możliwy wychwyt w wątrobie za pośrednictwem OATP8, wychwyt w nerkach za pośrednictwem OCT2 oraz wydzielanie i reabsorpcję w nerkach za pośrednictwem OAT4-, OCTN1- i OCTN2 w warunkach *in vivo*. Aktywność OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 i OATP2 była nieznacznie lub słabo hamowana przez linagliptynę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksyczności ogólnej skojarzenia empagliflozyny i linagliptyny u szczurów, trwające do 13 tygodni.

W grupie otrzymującej skojarzenie linagliptyny i empagliflozyny w dawce ≥ 15 i 30 mg/kg mc. (3,8-krotność ekspozycji klinicznej na linagliptynę i 7,8-krotność ekspozycji klinicznej na empagliflozynę), jak również w grupie otrzymującej samą empagliflozynę zaobserwowano ogniskowe obszary martwicy komórek wątroby, natomiast nie zaobserwowano tego zjawiska w grupie kontrolnej. Znaczenie kliniczne tych obserwacji jest aktualnie nieznane.

Przy ekspozycji wystarczająco przekraczającej ekspozycję u ludzi po dawkach leczniczych skojarzenie empagliflozyny i linagliptyny nie miało działania teratogenne i nie wykazało działania toksycznego na matki. Po podaniu samej empagliflozyny, samej linagliptyny oraz produktu skojarzonego nie zaobserwowano niepożądanego działania na rozwój nerek.

Empagliflozyna

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na płodność i wczesny rozwój zarodkowy, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W długookresowych badaniach toksyczności na gryzoniach i psach objawy działania toksycznego zaobserwowano przy ekspozycji równej lub większej od 10-krotności klinicznej dawki empagliflozyny. Większość objawów toksycznych była zgodna z następstwami farmakologicznymi związanymi z wydalaniem glukozy z moczem i zaburzeniem równowagi elektrolitowej i obejmowała zmniejszenie masy ciała i zawartości tłuszczu w organizmie, nasilone spożycie pokarmu, biegunkę, odwodnienie, zmniejszenie stężenia glukozy w surowicy i wzrost wartości innych parametrów surowicy odzwierciedlających nasilenie metabolizmu białek i glukoneogenezy, zmiany dotyczące oddawania moczu, takie jak wielomocz i glukozuria, oraz zmiany na poziomie mikroskopowym takie jak mineralizacja nerek oraz niektórych tkanek miękkich i naczyń. Mikroskopowe dowody tych następstw farmakologicznych w nerkach obserwowane u niektórych gatunków obejmowały poszerzenie kanalików nerkowych, mineralizację kanalików i miedniczek nerkowych przy ekspozycji (AUC) około 4-krotnie większej od ekspozycji na empagliflozynę związanej z dawką 25 mg.

W 2-letnim badaniu rakotwórczości empagliflozyna nie zwiększyła częstości występowania nowotworów u samic szczurów aż do maksymalnej dawki 700 mg/kg/dobę, co odpowiada w przybliżeniu 72-krotności maksymalnej ekspozycji klinicznej (AUC) na empagliflozynę. U samców szczurów obserwowano występowanie związanych z leczeniem łagodnych proliferacyjnych zmian naczyniowych (naczyniaków) przy maksymalnych dawkach, ale nie przy dawce 300 mg/kg/dobę, co odpowiada w przybliżeniu 26-krotności maksymalnej ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. U samców szczurów obserwowano większą częstość występowania nowotworów z komórek śródmiąższowych w jądrach przy dawce 300 mg/kg/dobę i większej, ale nie przy dawce 100 mg/kg/dobę, co odpowiada w przybliżeniu 18-krotności maksymalnej ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. Oba te nowotwory często występują u szczurów i obserwacja ta najprawdopodobniej nie ma znaczenia dla człowieka.

Empagliflozyna nie zwiększyła częstości występowania nowotworów u samic myszy aż do maksymalnej dawki 1 000 mg/kg/dobę, co odpowiada w przybliżeniu 62-krotności maksymalnej

ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. Empagliflozyna wywoływała nowotwory nerek u samców myszy przy dawce 1 000 mg/kg/dobę, ale nie przy dawce 300 mg/kg/dobę, co odpowiada w przybliżeniu 11-krotności maksymalnej ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. Mechanizm działania związany z tymi nowotworami zależy od naturalnej predyspozycji samców myszy do zaburzeń czynności nerek oraz szlaku metabolicznego niewystępującego u ludzi. Uważa się, że takie nowotwory nerek u samców myszy nie mają odniesienia do ludzi.

Przy ekspozycji wystarczająco przekraczającej ekspozycję na empagliflozynę u ludzi przy dawkach leczniczych nie zaobserwowano niekorzystnego działania na płodność ani na wczesny rozwój zarodkowy. Empagliflozyna podawana w okresie organogenezy nie miała działania teratogenne. Tylko przy dawkach toksycznych dla matki empagliflozyna powodowała wygięcie kości kończyn i zwiększony wskaźnik utraty zarodka lub płodu u królików.

W badaniach toksyczności przed- i pourodzeniowej empagliflozyny u szczurów zaobserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa przy ekspozycji matek około 4-krotnie większej od maksymalnej ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. Nie zaobserwowano takiego skutku przy ekspozycji ogólnoustrojowej równej maksymalnej ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi jest niejasne.

W badaniu dotyczącym toksycznego wpływu na młode szczury, kiedy empagliflozynę podawano od 21. dnia po porodzie do 90. dnia po porodzie, obojętne, minimalne lub umiarkowane poszerzenie kanalików i miedniczek nerkowych zaobserwowano u młodych szczurów wyłącznie po zastosowaniu dawki 100 mg/kg/doba, co odpowiada ok. 11-krotności maksymalnej dawki klinicznej wynoszącej 25 mg. Zmiany te cofały się po 13-tygodniowym okresie, w którym nie podawano leku.

Linagliptyna

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na płodność i wczesny rozwój zarodkowy, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W długookresowych badaniach toksyczności na gryzoniach i makakach jawańskich objawy działania toksycznego zaobserwowano przy ekspozycji większej od 300-krotności klinicznej dawki linagliptyny.

Docelowymi narządami działań toksycznych u myszy i szczurów są głównie wątroba, nerki i przewód pokarmowy. U szczurów obserwowano działania niepożądane na narządy rozrodcze, tarczycę oraz narządy limfatyczne przy ekspozycji ponad 1 500 razy przekraczającej dawkę kliniczną. U psów przy średnich dawkach obserwowano silne reakcje pseudoalergiczne, w następstwie których dochodziło do zmian sercowo-naczyniowych; uznano je za specyficzne dla psów. U makaków jawańskich przy ekspozycji ponad 450 razy większej od dawki klinicznej docelowymi narządami działań toksycznych były wątroba, nerki, żołądek, narządy rozrodcze, gruczoły, śledziona oraz węzły chłonne. U małp tych przy ekspozycji ponad stokrotnie przekraczającej ekspozycję kliniczną, dochodziło głównie do podrażnienia żołądka.

Trwające dwa lata badania karcynogenności dawek doustnych na szczurach i myszach nie dostarczyły żadnych dowodów na rakotwórczość u szczurów ani u samców myszy. Uznaje się, że znacząco częstsze występowanie chłoniaka złośliwego tylko u samic myszy po zastosowaniu największej dawki (ponad 200 razy przekraczającej ekspozycję u człowieka) nie ma znaczenia w przypadku ludzi. Na podstawie tych badań nie ma powodów do obaw o działania karcynogenne u ludzi.

Nie zaobserwowano niepożądanych działań linagliptyny na płodność ani na wczesny rozwój zarodkowy przy ekspozycji przekraczającej 900-krotność ekspozycji klinicznej. Linagliptyna podawana w okresie organogenezy nie miała działania teratogenne. Tylko przy dawkach toksycznych dla matki linagliptyna powodowała nieznacznie spowolnienie kostnienia szkieletu u szczurów i zwiększony wskaźnik utraty zarodka lub płodu u królików.

W badaniach toksyczności przed- i pourodzeniowej linagliptyny u szczurów zaobserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa przy ekspozycji matek około 1 500-krotnie większej od maksymalnej ekspozycji klinicznej na linagliptynę. Nie zaobserwowano takiego efektu przy ekspozycji ogólnoustrojowej równej 49-krotności maksymalnej ekspozycji klinicznej na linagliptynę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glyxambi 10 mg/5 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Mannitol (E421)
Skrobia preżelowana (kukurydziana)
Skrobia kukurydziana
Kopowidon (o nominalnej wartości K równej 28)
Krospowidon (typu B)
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza 2910
Mannitol (E421)
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol (6000)
Tlenek żelaza żółty (E172)

Glyxambi 25 mg/5 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Mannitol (E421)
Skrobia preżelowana (kukurydziana)
Skrobia kukurydziana
Kopowidon (o nominalnej wartości K równej 28)
Krospowidon (typu B)
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza 2910
Mannitol (E421)
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol (6000)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry perforowane z folii PVC/PVDC/aluminiowej, podzielone na pojedyncze dawki.
Wielkości opakowania: 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 i 100 x 1 tabletka powlekana.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glyxambi 10 mg/5 mg tabletki powlekane

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

Glyxambi 25 mg/5 mg tabletki powlekane

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 listopada 2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 lipca 2021

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONIK****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Glyxambi 10 mg/5 mg tabletki powlekane
empagliflozyna/linagliptyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 10 mg empagliflozyny i 5 mg linagliptyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

7 x 1 tabletek powlekanych
10 x 1 tabletek powlekanych
14 x 1 tabletek powlekanych
28 x 1 tabletek powlekanych
30 x 1 tabletek powlekanych
60 x 1 tabletek powlekanych
70 x 1 tabletek powlekanych
90 x 1 tabletek powlekanych
100 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Glyxambi 10 mg/5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH**BLISTER (perforowany)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Glyxambi 10 mg/5 mg tabletki
empagliflozyna/linagliptyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONIK****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Glyxambi 25 mg/5 mg tabletki powlekane
empagliflozyna/linagliptyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 25 mg empagliflozyny i 5 mg linagliptyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

7 x 1 tabletek powlekanych
10 x 1 tabletek powlekanych
14 x 1 tabletek powlekanych
28 x 1 tabletek powlekanych
30 x 1 tabletek powlekanych
60 x 1 tabletek powlekanych
70 x 1 tabletek powlekanych
90 x 1 tabletek powlekanych
100 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Glyxambi 25 mg/5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH**BLISTER (perforowany)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Glyxambi 25 mg/5 mg tabletki
empagliflozyna/linagliptyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Glyxambi 10 mg/5 mg tabletki powlekane Glyxambi 25 mg/5 mg tabletki powlekane empagliflozyna/linagliptyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Glyxambi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Glyxambi
3. Jak przyjmować lek Glyxambi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Glyxambi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Glyxambi i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Glyxambi

Lek Glyxambi zawiera dwie substancje czynne – empagliflozynę i linagliptynę. Obie substancje należą do grupy leków o nazwie „doustne leki przeciwcukrzycowe”. Leki te przyjmuje się doustnie w leczeniu cukrzycy typu 2.

Co to jest cukrzyca typu 2

Cukrzyca typu 2 jest chorobą, która zależy zarówno od genów, jak i od stylu życia. U pacjenta chorego na cukrzycę typu 2 trzustka może nie produkować ilości insuliny wystarczającej do kontrolowania stężenia glukozy we krwi, a organizm nie jest w stanie skutecznie wykorzystać wyprodukowanej insuliny. Prowadzi to do zbyt wysokiego stężenia glukozy (cukru), co może powodować zaburzenia takie jak: choroba serca, choroba nerek, utrata wzroku i słabe krążenie krwi w kończynach.

Jak działa lek Glyxambi

Empagliflozyna należy do grupy leków o nazwie inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2). Jej działanie polega na blokowaniu białka SGLT2 w nerkach. Powoduje to usuwanie cukru zawartego we krwi (glukozy) z moczem. Linagliptyna działa w inny sposób, umożliwiając wytwarzanie przez trzustkę większej ilości insuliny, co zmniejsza stężenie glukozy we krwi. Wywiera to działanie, blokując białko o nazwie DPP-4.

W ten sposób lek Glyxambi zmniejsza stężenie cukru zawartego we krwi.

W jakim celu stosuje się lek Glyxambi

- Lek Glyxambi jest stosowany w połączeniu z metforminą i (lub) pochodną sulfonilomocznika w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych, u których nie można kontrolować cukrzycy z zastosowaniem skojarzenia metforminy i (lub) pochodnej sulfonilomocznika z empagliflozyną ani skojarzenia metforminy i (lub) pochodnej sulfonilomocznika z linagliptyną.
- Lek Glyxambi może być też stosowany jako alternatywa do przyjmowania empagliflozyny i linagliptyny w osobnych tabletkach. Aby uniknąć przedawkowania, pacjent nie powinien kontynuować przyjmowania tabletek empagliflozyny i linagliptyny osobno, jeśli przyjmuje już ten lek.

Ważne jest dalsze stosowanie przez pacjenta diety i planu ćwiczeń fizycznych zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Glyxambi

Kiedy nie przyjmować leku Glyxambi

- jeśli pacjent ma uczulenie na empagliflozynę, linagliptynę, jakikolwiek inny inhibitor SGLT2 (np. dapagliflozyna, kanagliflozyna), jakikolwiek inny inhibitor DPP-4 (np. sitagliptyna, wildagliptyna) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania oraz podczas stosowania tego leku należy omówić to z lekarzem:

- jeśli pacjent ma „cukrzycę typu 1”. Ten typ cukrzycy zwykle pojawia się w młodym wieku i polega na tym, że organizm nie produkuje wystarczającej ilości insuliny. Pacjent nie powinien przyjmować leku Glyxambi, jeśli ma cukrzycę typu 1.
- jeśli u pacjenta występuje szybka utrata masy ciała, nudności lub wymioty, ból brzucha, silne pragnienie, szybkie i głębokie oddechy, splątanie, niezwykła senność lub zmęczenie, słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach lub zmiana zapachu moczu lub potu, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem i przerwać przyjmowanie tego leku do momentu udzielenia przez lekarza dalszych zaleceń. Objawy te mogą świadczyć o „cukrzycowej kwasicy ketonowej” – jest to rzadko występujące, ale ciężkie i czasem prowadzące do zgonu powikłanie cukrzycy wynikające ze zwiększonego stężenia „ciał ketonowych” w moczu lub krwi, co stwierdza się w badaniach. Ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej może zwiększać się w razie długotrwałego postu, nadmiernego spożycia alkoholu, odwodnienia lub nagłego zmniejszenia dawki insuliny lub większego zapotrzebowania na insulinę ze względu na poważny zabieg chirurgiczny lub ciężką chorobę.
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki przeciwcukrzycowe nazywane „pochodnymi sulfonilomocznika” (np. glimepiryd, glipizyd) i/lub stosuje insulinę. Lekarz może zalecić zmniejszenie dawki tych leków, jeśli równocześnie jest stosowany lek Glyxambi, aby uniknąć zbytniego zmniejszenia stężenia cukru we krwi (hipoglikemii).
- jeśli u pacjenta występuje lub występowała w przeszłości choroba trzustki.
- jeśli pacjent ma poważną chorobę nerek. Lekarz może zmniejszyć dawkę dobową lub przepisać pacjentowi inny lek (patrz również punkt 3, „Jak przyjmować lek Glyxambi”).
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby. Lekarz może przepisać pacjentowi inny lek.
- jeśli pacjent jest narażony na ryzyko odwodnienia, na przykład:
 - jeśli pacjent ma wymioty, biegunkę lub gorączkę lub nie jest w stanie jeść albo pić.
 - jeśli pacjent przyjmuje leki zwiększające wytwarzanie moczu [leki moczopędne] lub obniżające ciśnienie krwi.
 - jeśli pacjent ma więcej niż 75 lat.

Możliwe objawy wymieniono w punkcie 4 w podpunkcie „odwodnienie”. Lekarz może zalecić pacjentowi, aby przestał przyjmować lek Glyxambi do czasu ustąpienia objawów, aby zapobiec

utracie przez organizm zbyt dużej ilości płynów. Należy zapytać lekarza, jakie są sposoby zapobiegania odwodnieniu.

- jeśli u pacjenta występuje zwiększenie odsetka krwinek czerwonych we krwi (hematokrytu) rozpoznane w badaniach laboratoryjnych (patrz również punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).

Jeśli podczas leczenia lekiem Glyxambi u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, należy skontaktować się z lekarzem.

- jeżeli u pacjenta wystąpią objawy ostrego zapalenia trzustki, takie jak ciężki i uporczywy ból brzucha. Możliwe objawy wymieniono w punkcie 4 „Możliwe działania niepożądane”. Lekarz może być zmuszony do zmiany leczenia.
- jeśli pacjent ma poważne zakażenie nerek lub dróg moczowych połączone z gorączką. Lekarz może zalecić pacjentowi przerwanie przyjmowania leku Glyxambi do czasu wyzdrowienia.
- jeśli u pacjenta pojawią się pęcherze na skórze, może to być objaw choroby określanej jako pemfigoid pęcherzowy. Lekarz może zalecić pacjentowi przerwanie przyjmowania leku Glyxambi.

Jeśli u pacjenta wystąpi zespół takich objawów, jak ból, wrażliwość na dotyk, zaczerwienienie lub obrzęk zewnętrznych narządów płciowych albo okolicy między narządami płciowymi a odbytem, z jednoczesną gorączką lub ogólnie złym samopoczuciem, należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza. Mogą to być objawy rzadkiego, ale ciężkiego lub nawet zagrażającego życiu zakażenia, zwanego martwicznym zapaleniem powięzi krocza lub zgorzelą Fourniera, prowadzącego do uszkodzenia tkanki podskórnej. Konieczne jest niezwłoczne rozpoczęcie leczenia zgorzeli Fourniera.

Pielęgnacja stóp

W przypadku wszystkich chorych na cukrzycę ważne jest regularne kontrolowanie stanu stóp oraz przestrzeganie wszelkich zaleceń dotyczących pielęgnacji stóp udzielanych przez lekarza.

Czynność nerek

Lekarz sprawdzi jak dobrze działają nerki pacjenta przed rozpoczęciem leczenia oraz regularnie podczas leczenia lekiem Glyxambi.

Stężenie glukozy w moczu

Z uwagi na działanie tego leku, w okresie jego przyjmowania test na zawartość glukozy w moczu będzie mieć wynik dodatni.

Dzieci i młodzież

Ten lek nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ linagliptyna jest nieskuteczna u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat. Nie wiadomo, czy ten lek jest bezpieczny i skuteczny, gdy jest stosowany u dzieci w wieku poniżej 10 lat.

Lek Glyxambi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent stosuje którekolwiek z następujących leków:

- inne leki przeciwcukrzycowe, takie jak insulina lub pochodna sulfonilomocznika. Lekarz może zalecić zmniejszenie dawki tych leków, aby zapobiec nadmiernemu zmniejszeniu zawartości cukru we krwi.
- leki stosowane w celu usunięcia wody z organizmu (leki moczopędne). Lekarz może zalecić pacjentowi przerwanie przyjmowania leku Glyxambi.
- leki mogące wpływać na rozkład empagliflozyny lub linagliptyny w organizmie, takie jak ryfampicyna (antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy) lub pewne leki stosowane w leczeniu napadów padaczkowych (takie jak karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina). Działanie leku Glyxambi może być osłabione.
- lit, ponieważ lek Glyxambi może zmniejszać stężenie litu we krwi.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Nie wiadomo, czy lek Glyxambi jest szkodliwy dla nienarodzonego dziecka. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania tego leku w okresie ciąży.

Nie wiadomo, czy substancje czynne leku Glyxambi przenikają do mleka matki. Nie stosować tego leku, jeżeli pacjentka karmi piersią.

Nie wiadomo, czy lek Glyxambi ma jakikolwiek wpływ na płodność u ludzi.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Glyxambi wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Przyjmowanie tego leku w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną może być przyczyną zbyt dużego zmniejszenia stężenia cukru we krwi (hipoglikemii), co może powodować objawy takie jak drżenie, pocenie się i zaburzenia widzenia, co z kolei może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z tych objawów podczas przyjmowania leku Glyxambi, nie powinien on prowadzić pojazdów ani używać żadnych narzędzi czy maszyn.

3. Jak przyjmować lek Glyxambi

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką dawkę należy przyjąć

Zwykła dawka początkowa to jedna tabletkę powlekana leku Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg empagliflozyny i 5 mg linagliptyny) raz na dobę.

Lekarz zdecyduje, kiedy należy zwiększyć dawkę do jednej tabletki powlekanej Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg empagliflozyny i 5 mg linagliptyny) raz na dobę. Jeżeli pacjent przyjmuje już 25 mg empagliflozyny i 5 mg linagliptyny w osobnych tabletkach i zmienił leczenie na lek Glyxambi, może od razu rozpocząć stosowanie leku Glyxambi w tabletkach 25 mg/5 mg.

Upośledzenie czynności nerek

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ma problemy z nerkami. Lekarz może ograniczyć dawkę lub zdecydować o użyciu innego leku.

Upośledzenie czynności wątroby

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ma poważne upośledzenie czynności wątroby. W takiej sytuacji lek Glyxambi nie jest zalecany i lekarz może zdecydować o użyciu innego leku.

Przyjmowanie tego leku

- Tabletkę należy połknąć w całości, popijając wodą.
- Lek Glyxambi można przyjmować zarówno z posiłkiem jak i bez niego.
- Tabletkę można przyjmować o dowolnej porze dnia, jednakże należy starać się przyjmować ją mniej więcej o tej samej porze. Ułatwia to pamiętanie o przyjęciu kolejnej tabletki.

Lekarz może zalecić stosowanie leku Glyxambi z innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym. Wszystkie leki należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza, aby uzyskać jak najlepszy wynik leczenia.

Odpowiednia dieta i ćwiczenia fizyczne ułatwiają organizmowi skuteczniejsze wykorzystanie cukru. Ważne jest, aby pacjent podczas przyjmowania leku Glyxambi w dalszym ciągu stosował dietę i program ćwiczeń fizycznych zalecony przez lekarza.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Glyxambi

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku.

Pominięcie przyjęcia leku Glyxambi

Postępowanie w razie pominięcia przyjęcia tabletki zależy od tego, ile czasu zostało do przyjęcia kolejnej dawki.

- Jeżeli do przyjęcia kolejnej dawki pozostało 12 godzin lub więcej, należy przyjąć tabletkę Glyxambi natychmiast po przypomnieniu sobie. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.
- Jeżeli do przyjęcia kolejnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin, opuścić pominiętą dawkę. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej tego leku w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Glyxambi

Nie należy przerywać przyjmowania tego leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem, chyba że pacjent podejrzewa u siebie występowanie cukrzycowej kwasicy ketonowej (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). Po przerwaniu przyjmowania leku Glyxambi może się zwiększyć stężenie cukru we krwi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z poniższych działań niepożądanych:

Cukrzycowa kwasica ketonowa, występująca rzadko (może wystąpić u najwyżej 1 na 1 000 pacjentów)

Objawy cukrzycowej kwasicy ketonowej (patrz także punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”):

- zwiększone stężenie „ciał ketonowych” w moczu lub we krwi,
- szybka utrata masy ciała,
- nudności lub wymioty,
- ból brzucha,
- silne pragnienie,
- szybkie i głębokie oddechy,
- splątanie,
- niezwykła senność lub zmęczenie,
- słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach lub zmiana zapachu moczu lub potu.

Może ona wystąpić niezależnie od stężenia glukozy we krwi. Lekarz może zdecydować o wstrzymaniu lub zaprzestaniu stosowania tego leku.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w razie wystąpienia któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych:

Reakcje alergiczne, występujące niezbyt często (mogą wystąpić u najwyżej 1 na 100 pacjentów)

Ten lek może wywołać reakcje alergiczne, które mogą być poważne, obejmujące pokrzywkę oraz obrzęk twarzy, warg, języka i gardła, który może powodować trudności z oddychaniem lub przełykaniem (obrzęk naczynioruchowy).

Zapalenie trzustki, występujące niezbyt często

Ten lek może spowodować zapalenie trzustki, które zwykle objawia się jako uporczywy, silny ból brzucha, który może promieniować do pleców, często z towarzyszeniem mdłości lub wymiotów. Lekarz będzie zmuszony do zmiany leczenia.

Małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia), występujące często (może wystąpić u najwyżej 1 na 10 pacjentów)

W razie przyjmowania leku Glyxambi razem z innym lekiem, który może obniżyć stężenie cukru we krwi, takim jak pochodna sulfonilomocznika lub insulina, istnieje ryzyko za małego stężenia cukru we krwi (hipoglikemii). Objawy za małego stężenia cukru we krwi mogą obejmować:

- drżenie, pocenie się, uczucie silnego lęku lub splątania, szybka praca serca
- silny głód, ból głowy

Lekarz poinformuje pacjenta jak leczyć za małe stężenie cukru we krwi i co robić w razie wystąpienia któregokolwiek z powyższych objawów. W razie wystąpienia objawów małego stężenia cukru we krwi należy zjeść tabletki z glukozą, słodką przekąskę lub wypić sok owocowy. Zmierzyć stężenie cukru we krwi, jeśli to możliwe, i odpocząć.

Zakażenie dróg moczowych, występujące często

Objawy zakażenia dróg moczowych obejmują:

- uczucie pieczenia podczas oddawania moczu
- mętny wygląd moczu
- ból w okolicy miednicy lub ból w połowie pleców (jeśli zakażenie obejmuje nerki)

Nagłące parcie na mocz lub częstsze oddawanie moczu mogą być spowodowane przez mechanizm działania tego leku, jednakże mogą to być też objawy zakażenia dróg moczowych; w razie zauważenia nasilenia takich objawów, należy skontaktować się z lekarzem.

Utrata wody przez organizm (odwodnienie), występująca niezbyt często

Objawy odwodnienia nie są swoiste, mogą jednak obejmować:

- nietypowe pragnienie
- uczucie oszołomienia lub zawroty głowy po wstaniu
- utrata świadomości lub omdlenie

Inne działania niepożądane występujące podczas przyjmowania leku Glyxambi:

Występujące często

- drożdżakowe zakażenie narządów płciowych, np. pleśniawki
- zapalenie nosa lub gardła (zapalenie nosogardła)
- kaszel
- oddawanie większej ilości moczu lub częściej niż zwykle
- swędzenie
- wysypka skórna
- zwiększona aktywność enzymu amylazy we krwi
- zwiększona aktywność enzymu trzustkowego lipazy
- pragnienie
- zaparcie

Występujące niezbyt często

- wysiłek lub ból podczas opróżniania pęcherza
- laboratoryjne testy krwi mogą wykazać zmiany zawartości tłuszczu we krwi, zwiększenie liczby czerwonych krwinek (hematokrytu) oraz zmiany związane z czynnością nerek (zmniejszenie szybkości filtracji i zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi)

Występujące rzadko

- owrzodzenia jamy ustnej
- martwicze zapalenie powięzi krocza lub inaczej zgorzel Fourniera, ciężkie zakażenie tkanek miękkich zewnętrznych narządów płciowych albo okolicy między narządami płciowymi a odbytem

Występujące bardzo rzadko

- zapalenie nerek (cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- powstawanie pęcherzy na skórze (pemfigoid pęcherzowy)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Glyxambi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze po: EXP i pudełku po: Termin ważności: (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że opakowanie zostało uszkodzone lub widoczne są ślady ingerencji.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Glyxambi

Glyxambi 10 mg/5 mg tabletki powlekane

- Substancjami czynnymi leku są empagliflozyna i linagliptyna. Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg empagliflozyny i 5 mg linagliptyny.
- Pozostałe składniki (substancje pomocnicze) to:
Rdzeń tabletki: mannitol (E421), skrobia preżelowana (kukurydziana), skrobia kukurydziana, kopowidon, krospowidon, talk i stearynian magnezu.
Otoczka tabletki: hypromeloza, mannitol (E421), talk, dwutlenek tytanu (E171), makrogol 6000 i tlenek żelaza żółty (E172).

Glyxambi 25 mg/5 mg tabletki powlekane

- Substancjami czynnymi leku są empagliflozyna i linagliptyna. Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg empagliflozyny i 5 mg linagliptyny.
- Pozostałe składniki (substancje pomocnicze) to:
Rdzeń tabletki: mannitol (E421), skrobia preżelowana (kukurydziana), skrobia kukurydziana, kopowidon, krospowidon, talk i stearynian magnezu.
Otoczka tabletki: hypromeloza, mannitol (E421), talk, dwutlenek tytanu (E171), makrogol 6000, tlenek żelaza czerwony (E172).

Jak wygląda lek Glyxambi i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Glyxambi 10 mg/5 mg to bledożółte tabletki w kształcie zaokrąglonego trójkąta, płaskie, o ściętych krawędziach. Na jednej stronie tabletki wytłoczony jest symbol „10/5” a na drugiej logo Boehringer Ingelheim. Każdy brzeg tabletki ma długość 8 mm.

Tabletki powlekane Glyxambi 25 mg/5 mg to bladoróżowe tabletki w kształcie zaokrąglonego trójkąta, płaskie, o ściętych krawędziach. Na jednej stronie tabletki wytłoczony jest symbol „25/5” a na drugiej logo Boehringer Ingelheim. Każdy brzeg tabletki ma długość 8 mm.

Tabletki Glyxambi pakowane są w blistry perforowane z folii PVC/PVDC/aluminiowej, podzielone na pojedyncze dawki.

Dostępne wielkości opakowania to 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 i 100 x 1 tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.