

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Glyxambi 10 mg/5 mg филмирани таблетки
Glyxambi 25 mg/5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Glyxambi 10 mg/5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg емпаглифлозин (empagliflozin) и 5 mg линаглиптин (linagliptin).

Glyxambi 25 mg/5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg емпаглифлозин (empagliflozin) и 5 mg линаглиптин (linagliptin).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Glyxambi 10 mg/5 mg филмирани таблетки

Бледожълти, триъгълни със заоблени ъгли, с плоски страни, със скосени ръбове филмирани таблетки. От едната страна имат вдлъбнат релефен символ на компанията Boehringer Ingelheim и вдлъбнатото релефно означение „10/5“ от другата страна (размер на таблетката: на всяка страна по 8 mm).

Glyxambi 25 mg/5 mg филмирани таблетки

Бледорозови, триъгълни със заоблени ъгли, с плоски страни, със скосени ръбове филмирани таблетки. От едната страна имат вдлъбнат релефен символ на компанията Boehringer Ingelheim и вдлъбнатото релефно означение „25/5“ от другата страна (размер на таблетката: на всяка страна по 8 mm).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Glyxambi, комбинация с фиксирани дози емпаглифлозин и линаглиптин, е показан при възрастни на 18 и повече години със захарен диабет тип 2:

- за подобряване на гликемичния контрол, когато метформин и/или сулфонилурейно производно и един от монокомпонентите на Glyxambi не осигуряват адекватен гликемичен контрол;
- ако пациентите вече са лекувани с комбинацията емпаглифлозин и линаглиптин, като отделни продукти.

(вж. точки 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1 за наличните данни относно проучените комбинации).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната начална доза е една филмирана таблетка Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg емпаглифлозин плюс 5 mg линаглиптин) веднъж дневно.

При пациенти, които понасят тази начална доза и имат нужда от допълнителен гликемичен контрол, дозата може да бъде повишена до една филмирана таблетка Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg емпаглифлозин плюс 5 mg линаглиптин) веднъж дневно.

Когато Glyxambi се използва в комбинация с метформин, приемът на метформин трябва да продължи с непроменена доза.

Когато Glyxambi се използва в комбинация със сулфониурейно производно или с инсулин, може да се обмисли по-ниска доза сулфониурейно производно или инсулин, за да се намали рискът от хипогликемия (вж. точки 4.4, 4.5 и 4.8).

Пациентите преминаващи на лечение с Glyxambi от лечение с емпаглифлозин (дневна доза или 10 mg, или 25 mg) и линаглиптин (дневна доза 5 mg), трябва да получават същата дневна доза емпаглифлозин и линаглиптин в комбинацията с фиксирани дози, както в отделните таблетки.

Пропуснати дози

Ако пациентът пропусне една доза и до следващия прием остават 12 часа или повече време, той трябва да я приеме веднага щом си спомни. Следващата доза трябва да се приеме в обичайното време. Ако пациентът пропусне една доза и до следващия прием остават по-малко от 12 часа, дозата трябва да се пропусне и следващата доза трябва да се приеме в обичайното време. Не трябва да се приема двойна доза, за да се компенсира пропуснатата доза.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Ефикасността на емпаглифлозин по отношение на гликемичния контрол зависи от бъбречната функция. За намаляване на сърдечносъдовия риск като допълваща терапия към стандартната терапия, при пациенти с eGFR под 60 ml/min/1,73 m² трябва да се използва доза 10 mg емпаглифлозин веднъж дневно (вж. Таблица 1). Тъй като ефикасността на емпаглифлозин по отношение на гликемичния контрол е намалена при пациентите с умерена степен на бъбречно увреждане и вероятно липсва при пациентите с тежка степен на бъбречно увреждане, ако е необходим допълнителен гликемичен контрол, трябва да се обмисли добавяне на други антихипергликемични средства.

За препоръки относно коригиране на дозата според eGFR или CrCL вижте Таблица 1.

Таблица 1: Препоръки за коригиране на дозата^a

eGFR [ml/min/1,73 m ²] или CrCL [ml/min]	Емпаглифлозин	Линаглиптин
≥ 60	Започнете с 10 mg. При пациенти, които понасят 10 mg и за които се налага допълнителен гликемичен контрол, дозата може да се увеличи до 25 mg.	5 mg Не се налага коригиране на дозата на линаглиптин
45 до < 60	Започнете с 10 mg. ^б Продължете с 10 mg при пациенти, които вече приемат емпаглифлозин.	
30 до < 45	Започнете с 10 mg. ^б Продължете с 10 mg при пациенти, които вече приемат емпаглифлозин. ^б	
< 30	Не се препоръчва употреба на емпаглифлозин.	

^a Вижте точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2

^б Пациенти със захарен диабет тип 2 и установено сърдечносъдово заболяване

Glyxambi не трябва да се използва при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (end stage renal disease, ESRD) или при пациенти на диализа, тъй като няма достатъчно данни за емпаглифлозин в подкрепа на употребата при тези пациенти (вж. точки 4.4, 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане.

Експозицията на емпаглифлозин при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане е повишена и терапевтичният опит при такива пациенти е ограничен (вж. точка 5.2). По тази причина Glyxambi не се препоръчва за употреба в тази популация.

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата в зависимост от възрастта. При пациенти на възраст 75 години и по-възрастни трябва, обаче, да се имат предвид бъбречната функция и рискът от хиповолемия (вж. точки 4.4 и 4.8).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Glyxambi при педиатрични пациенти на възраст под 18 години не са установени. В клинично изпитване не е установена ефикасността на линаглиптин при педиатрични пациенти на възраст 10 до 17 години (вж. точки 4.8, 5.1 и 5.2). Затова лечение на деца и юноши с Glyxambi не се препоръчва. Glyxambi не е проучван при педиатрични пациенти на възраст под 10 години.

Начин на приложение

Таблетките Glyxambi са за перорално приложение и могат да се приемат със или без храна, по всяко време на деня през еднакви интервали от време. Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества, към друг инхибитор на натриево-глюкозния котранспортер 2 (Sodium-Glucose-Co-Transporter-2, SGLT2), към друг инхибитор на дипептидил пептидаза 4 (Dipeptidyl-Peptidase-4, DPP4) или към някои от помощните вещества, изброени в точка б.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Диабетна кетоацидоза

Редки случаи на диабетна кетоацидоза (ДКА), включително животозастрашаващи случаи и случаи с летален изход, са съобщавани при пациенти със захарен диабет, лекувани с SGLT2 инхибитори, включително емпаглифлозин. В редица случаи състоянието е с атипична изява, само с умерено повишени стойности на глюкозата в кръвта, под 14 mmol/l (250 mg/dl). Не е известно дали е по-вероятно ДКА да се развие при по-високи дози емпаглифлозин.

Рискът от ДКА трябва да се има предвид в случай на поява на неспецифични симптоми като гадене, повръщане, анорексия, болка в корема, прекомерна жажда, затруднено дишане, обърканост, необичайна умора или сънливост. При проява на тези симптоми, пациентите трябва незабавно да бъдат оценени за кетоацидоза, независимо от нивото на кръвната захар.

При пациенти, при които ДКА се подозира или е диагностицирана, лечението с емпаглифлозин трябва да се преустанови незабавно.

Лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които са хоспитализирани за големи хирургични процедури или поради остри сериозни заболявания. При тези пациенти се препоръчва наблюдение на нивата на кетоните. Желателно е да се измерват нивата на кетоните в кръвта, а не в урината. Лечението с емпаглифлозин може да се започне отново, когато стойностите на кетоните са нормални и състоянието на пациента се стабилизира.

Преди започване на лечение с емпаглифлозин трябва да се вземат под внимание факторите от анамнезата на пациента, които може да са предразполагащи фактори за кетоацидоза.

Наблюдавани са продължителна диабетна кетоацидоза и продължителна глюкозурия при емпаглифлозин. Диабетната кетоацидоза може да продължи по-дълго след прекратяването на емпаглифлозин, отколкото се очаква от плазмения полуживот (вж. точка 5.2). Независими от емпаглифлозин фактори, като недостиг на инсулин, могат да са причина за продължителни периоди на диабетна кетоацидоза.

Пациентите, при които може да има по-висок риск за развитие на ДКА, включват пациенти с нисък функционален резерв на бета-клетките (напр. пациенти със захарен диабет тип 2 с ниски нива на С-пептид или латентен автоимунен диабет при възрастни (latent autoimmune diabetes in adults, LADA), или пациенти с анамнеза за панкреатит), пациенти със заболявания, водещи до ограничен прием на храна или тежка дехидратация, пациенти с намалена доза на инсулина и пациенти с повишени нужди от инсулин поради остро заболяване, операция или злоупотреба с алкохол. При тези пациенти SGLT2 инхибиторите трябва да се използват с повишено внимание.

Не се препоръчва започване отново на лечение с SGLT2 инхибитор при пациенти с анамнеза за ДКА по време на лечение със SGLT2 инхибитор, освен ако не се идентифицира и отстрани друг недвусмислен отключващ фактор.

Gluxambi не трябва да се използва при пациенти със захарен диабет тип 1. Данните от програмата за клинично изпитване при пациенти с диабет тип 1 показват повишена честота на ДКА, която често възниква при пациенти, лекувани с емпаглифлозин 10 mg и 25 mg като допълнение към инсулин, в сравнение с плацебо.

Бъбречно увреждане

При пациенти с eGFR под 60 ml/min/1,73 m² или CrCl < 60 ml/min дневната доза емпаглифлозин/линаглиптин е ограничена до 10 mg/5 mg (вж. точка 4.2).

Емпаглифлозин/линаглиптин не се препоръчва при eGFR под 30 ml/min/1,73 m² или CrCl под 30 ml/min. Емпаглифлозин/линаглиптин не трябва да се използва при пациенти с ESRD или при пациенти на диализа. Няма достатъчно данни в подкрепа на употребата при тези пациенти (вж. точки 4.2, 5.1 и 5.2).

Проследяване на бъбречната функция

Препоръчва се оценка на бъбречната функция, както следва:

- преди започване на лечение с емпаглифлозин/линаглиптин и периодично по време на лечение, т.е. поне веднъж годишно (вж. точки 4.2, 5.1 и 5.2);
- преди включване на някакъв друг лекарствен продукт, който би имал негативно влияние върху бъбречната функция.

Чернодробно увреждане

Има съобщения за чернодробно увреждане при клинични изпитвания с емпаглифлозин. Не е установена причинно-следствена връзка между емпаглифлозин и чернодробно увреждане.

Повишен хематокрит

При лечение с емпаглифлозин се наблюдава повишение на хематокрита (вж. точка 4.8).

Пациенти с изразени повишения на хематокрита трябва да бъдат наблюдавани и изследвани за подлежащо хематологично заболяване.

Хронично бъбречно заболяване

Има опит в лечението на диабет с емпаглифлозин при пациенти с хронично бъбречно заболяване (eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m²) както със, така и без албуминурия. Пациентите с албуминурия може да имат по-голяма полза от лечението с емпаглифлозин.

Риск от хиповолемия

Въз основа на механизма на действие на инхибиторите на SGLT2, осмотичната диуреза, която съпътства терапевтичната глюкозурия, може да доведе до умерено понижаване на кръвното налягане (вж. точка 5.1). По тази причина е необходимо повишено внимание при пациенти, за които индуцираният от емпаглифлозин спад на кръвното налягане може да представлява риск, като пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване, пациенти на антихипертензивна терапия (напр. тиазидни и бримкови диуретици, вж. още точка 4.5) с анамнеза за хипотония или пациенти на възраст 75 години и повече.

При състояния, които могат да доведат до загуба на течности (напр. стомашно-чревно заболяване) се препоръчва внимателно проследяване на обемния статус (напр. физикален преглед, измервания на кръвното налягане, лабораторни тестове, включително хематокрит) и електролитите при пациенти, приемащи емпаглифлозин. Трябва да се обмисли временно прекъсване на лечението с Glxambi до коригиране на загубите на течности.

Старческа възраст

Съобщава се за по-висок риск от нежелани реакции, свързани с хиповолемия, при пациенти на възраст 75 години и по-възрастни, лекувани с емпаглифлозин, по-специално при доза 25 mg/ден (вж. точка 4.8). По тази причина трябва да се обърне особено внимание на приема на течности

при тези пациенти, в случай на едновременно приложение на лекарствени продукти, които може да доведат до хиповолемиа (напр. диуретици, АСЕ инхибитори).

Инфекции на пикочните пътища

При клиничните изпитвания с Glyxambi честотата на инфекции на пикочните пътища като цяло е сходна при пациентите на лечение с Glyxambi и при пациентите на лечение с емпаглифлозин или линаглиптин. Честотите са сравними с честотата на инфекции на пикочните пътища в клиничните изпитвания с емпаглифлозин (вж. точка 4.8).

При сборни плацебо-контролирани двойнослепи изпитвания с продължителност 18 до 24 седмици общата честота на инфекция на пикочните пътища, за която се съобщава като нежелано събитие, е сходна при пациенти на лечение с емпаглифлозин 25 mg и плацебо и е висока при пациенти на лечение с емпаглифлозин 10 mg (вж. точка 4.8). Постмаркетингови случаи на усложнени инфекции на пикочните пътища, включително пиелонефрит и уросепсис, се съобщават при пациенти на лечение с емпаглифлозин. В клиничните изпитвания с Glyxambi не се съобщава за пиелонефрит и уросепсис. Трябва обаче да се обмисли временно прекъсване на приема на Glyxambi при пациенти с усложнени инфекции на пикочните пътища.

Некротизиращ фасциит на перинеума (гангрена на Fournier)

Съобщава се за случаи на некротизиращ фасциит на перинеума (известен също като гангрена на Fournier) при пациенти от женски и мъжки пол, приемащи SGLT2 инхибитори, включително емпаглифлозин. Това е рядко, но сериозно и потенциално животозастрашаващо събитие, което изисква спешна хирургична интервенция и антибиотично лечение.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, ако изпитват комбинация от симптоми на болка, чувствителност, зачервяване или подуване в областта на гениталиите или перинеума, с повишена температура или неразположение. Да се има предвид, че некротизиращият фасциит може да се предхожда от урогенитална инфекция или абсцес на перинеума. При подозирана гангрена на Fournier приемът на Glyxambi трябва да се преустанови и да се започне незабавно лечение (включително антибиотици и хирургично дебридиране).

Ампутации на долен крайник

Наблюдава се увеличаване на случаите на ампутация на долен крайник (предимно на пръст) при дългосрочни клинични изпитвания с друг инхибитор на SGLT2. Не е известно дали това представлява ефект на класа лекарства. Важно е пациентите, както всички пациенти с диабет, да бъдат съветвани да полагат рутинни профилактични грижи за ходилата си.

Лабораторна оценка на урината

Поради механизма на действие на емпаглифлозин пациентите, които приемат Glyxambi, ще имат положителни тестове за глюкоза в урината.

Взаимодействие с 1,5-анхидроглуцитол (1,5-AG) тест

Не се препоръчва проследяване на гликемичния контрол с 1,5-AG тест, тъй като измерванията на 1,5-AG са ненадеждни при оценката на гликемичния контрол при пациенти, приемащи SGLT2 инхибитори. Препоръчва се използването на алтернативни методи за проследяване на гликемичния контрол.

Остър панкреатит

Употребата на инхибитори на дипептидил пептидаза 4 (DPP-4) се свързва с риск от развитие на остър панкреатит. При пациенти, приемащи линаглиптин, е наблюдаван остър панкреатит. В едно изпитване за безопасност по отношение на сърдечносъдовата система и бъбреците (CARMELINA), с медиана на периода на наблюдение 2,2 години, потвърден остър панкреатит е

съобщен при 0,3 % от пациентите, лекувани с линаглиптин и при 0,1 % от пациентите, третирани с плацебо. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на остър панкреатит.

При подозиран панкреатит приемът на Gлyxambi трябва да бъде преустановен; ако се потвърди наличието на остър панкреатит, приемът на Gлyxambi не трябва да се започва отново. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит.

Булозен пемфигоид

При пациенти, приемащи линаглиптин, е наблюдаван булозен пемфигоид. В изпитването CARMELINA булозен пемфигоид е съобщен при 0,2 % от пациентите на лечение с линаглиптин и при нито един от пациентите на плацебо. При подозиран булозен пемфигоид употребата на Gлyxambi трябва да бъде преустановена.

Употреба с лекарствени продукти, за които се знае, че предизвикват хипогликемия

Емпаглифлозин и линаглиптин като отделни средства водят до хипогликемия с честота сравнима с плацебо, когато се използват поотделно или в комбинация с други противодиабетни средства, за които не е известно да предизвикват хипогликемия (напр. метформин, тиазолидиндиони). Когато се използват в комбинация с противодиабетни средства, за които е известно, че предизвикват хипогликемия (напр. сулфонилурейни производни и/или инсулин), честотата на хипогликемия и за двете средства се повишава (вж. точка 4.8).

Няма данни относно риска от хипогликемия при Gлyxambi, когато се използва заедно с инсулин и/или сулфонилурейно производно. Препоръчва се, обаче, повишено внимание при употреба на Gлyxambi в комбинация с противодиабетни средства. Може да се обмисли намаляване на дозата на сулфонилурейното производно или инсулина (вж. точки 4.2 и 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия с Gлyxambi и други лекарствени продукти; такива проучвания, обаче, са провеждани с отделните активни вещества. На базата на резултатите от фармакокинетични проучвания, не се препоръчва коригиране на дозата на Gлyxambi при едновременно приложение с често предписвани лекарствени продукти, с изключение на изброените по-долу.

Фармакодинамични взаимодействия

Инсулин и сулфонилурейни производни

Инсулинът и сулфонилурейните производни могат да повишат риска от хипогликемия. По тази причина може да е необходима по-ниска доза инсулин или сулфонилурейно производно, за да се намали рискът от хипогликемия при употребата им в комбинация с Gлyxambi (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

Диуретици

Емпаглифлозин може да засили диуретичния ефект на тиазидните и бримковите диуретици и може да повиши риска от дехидратация и хипотония (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

Ефекти на други лекарствени продукти върху емпаглифлозин

Емпаглифлозин се екскретира основно в непроменен вид. Много малка част се метаболизира чрез уридин -5'-дифосфоглюкуронозил трансферази (UGT); по тази причина не се очаква

инхибиторите на UGT да имат клинично значим ефект върху емпаглифлозин (вж. точка 5.2). Не е проучен ефектът на индуциране на UGT (напр. индуциране от рифампицин или фенитоин) върху емпаглифлозин. Не се препоръчва едновременно лечение с известни индуктори на UGT-ензимите поради евентуален риск от намаляване на ефикасността на емпаглифлозин. Ако трябва едновременно да се прилага индуктор на тези UGT ензими, е уместно да се проследява гликемичният контрол, за да се оцени отговорът към Glyxambi.

Едновременното приложение на емпаглифлозин с пробенецид, инхибитор на UGT ензимите и OAT3, води до повишаване на пиковите плазмени концентрации (C_{max}) на емпаглифлозин с 26 % и на площта под кривата концентрация-време (AUC) с 53 %. Тези промени не се считат за клинично значими.

Едно проучване за взаимодействията с гемфиброзил, *in vitro* инхибитор на OAT3 и OATP1B1/1B3 транспортерите, показва, че след едновременно приложение C_{max} на емпаглифлозин се повишава с 15 %, а AUC се повишава с 59 %. Тези промени не се считат за клинично значими.

Инхибирането на OATP1B1/1B3 транспортерите при едновременно приложение на рифампицин води до 75 % повишение на C_{max} и 35 % повишение на AUC на емпаглифлозин. Тези промени не се считат за клинично значими.

Проучванията за взаимодействията показват, че фармакокинетиката на емпаглифлозин не се повлиява при едновременно приложение с метформин, глимепирид, пиоглитазон, ситаглиптин, линаглиптин, варфарин, верапамил, рамиприл, симвастатин, тораземид и хидрохлоротиазид.

Ефекти на емпаглифлозин върху други лекарствени продукти

Емпаглифлозин може да увеличи бъбречната екскреция на литий и нивата на литий в кръвта може да се понижат. Серумната концентрация на литий трябва да се проследява по-често след започване на лечение с емпаглифлозин и след промяна на дозата. Моля, насочете пациента към лекаря, предписващ литий, за проследяване на серумната концентрация на литий.

Проучванията за взаимодействията, проведени при здрави доброволци, показват, че емпаглифлозин няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на метформин, глимепирид, пиоглитазон, ситаглиптин, линаглиптин, симвастатин, варфарин, рамиприл, дигоксин, диуретици и перорални контрацептиви.

Ефекти на други лекарствени продукти върху линаглиптин

Едновременното приложение с рифампицин понижава експозицията на линаглиптин с 40 %, което подсказва, че е възможно ефикасността на линаглиптин да се понижи при едновременно приложение с мощен индуктор на Р-гликопротеин (Р-gp) или с индуктор на цитохром Р450 (СYP) изоензима СYP3A4, особено ако последните се прилагат продължително време (вж. точка 5.2). Едновременното приложение с други мощни индуктори на Р-gp и СYP3A4, като карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин, не са проучвани.

Едновременното приложение на единична перорална доза 5 mg линаглиптин и многократни перорални дози 200 mg ритонавир, мощен инхибитор на Р-гликопротеин и СYP3A4, повишава AUC и C_{max} на линаглиптин съответно приблизително два пъти и три пъти. Концентрацията на несвързаното вещество, която обикновено е по-малко от 1 % при терапевтична доза линаглиптин, се повишава 4-5 пъти след едновременно приложение с ритонавир. Симулации на плазмени концентрации в стационарно състояние на линаглиптин със и без ритонавир показват, че повишаването на експозицията няма да бъде свързано с повишено кумулиране. Тези промени във фармакокинетиката на линаглиптин не се считат за клинично значими. Следователно, не се очакват клинично значими взаимодействия с други инхибитори на Р-гликопротеин/СYP3A4.

Проучванията за взаимодействията, проведени при здрави доброволци, показват, че фармакокинетиката на линаглиптин не се повлиява при едновременно приложение с метформин и глибенкламид.

Ефекти на линаглиптин върху други лекарствени продукти

Линаглиптин е слабо конкурентен и поради механизма на действие е слаб до умерен инхибитор на изоензим на СУР, СУР3А4, но не инхибира други изоензими на СУР. Линаглиптин не е индуктор на изоензимите на СУР. Линаглиптин е субстрат на Р-гликопротеина и инхибира слабо Р-гликопротеин медиацията на транспорт на дигоксин.

Линаглиптин не проявява клинично значим ефект върху фармакокинетиката на метформин, глибенкламид, симвастатин, пиоглитазон, варфарин, дигоксин, емпаглифлозин или перорални контрацептиви, като *in vivo* данните показват ниска склонност за лекарствени взаимодействия със субстрати на СУР3А4, СУР2С9, СУР2С8, Р-gp и транспортер на органични катиони (ОСТ).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на емпаглифлозин и линаглиптин при бременни жени. Проучванията при животни показват, че емпаглифлозин и линаглиптин преминават през плацентата в късните периоди на бременността, но не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с ранното ембрионално развитие нито при емпаглифлозин, нито при линаглиптин (вж. точка 5.3). Проучванията при животни с емпаглифлозин показват неблагоприятни ефекти върху постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Glyxambi по време на бременност.

Кърмене

Липсват данни при хора за екскрецията на емпаглифлозин и линаглиптин в кърмата. Наличните неклинични данни при животни показват екскреция на емпаглифлозин и линаглиптин в млякото. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Glyxambi не трябва да се използва в периода на кърмене.

Фертилитет

Не са провеждани изпитвания с Glyxambi или с отделните активни вещества по отношение на ефекта върху фертилитета при хора. Неклинични проучвания с емпаглифлозин и линаглиптин като отделни средства не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Glyxambi повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат предпазни мерки, за да се избегне хипогликемия докато шофират и работят с машини, особено когато Glyxambi се използва в комбинация с противодиабетни лекарствени продукти, за които се знае, че причиняват хипогликемия (напр. инсулин и аналози, сулфонилурейни производни).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честата нежелана реакция е инфекция на пикочните пътища (7,5 % при Glyxambi 10 mg емпаглифлозин/5 mg линаглиптин и 8,5 % при Glyxambi 25 mg емпаглифлозин/5 mg линаглиптин) (вж. „Описание на избрани нежелани реакции“). Най-сериозните нежелани

реакции са кетоацидоза (< 0,1 %), панкреатит (0,2 %), свръхчувствителност (0,6 %) и хипогликемия (2,4 %) (вж. точка 4.4).

Като цяло, профилът на безопасност на Glyxambi отговаря на профилите на безопасност на отделните активни вещества (емпаглифлозин и линаглиптин). Не са установени допълнителни нежелани реакции при Glyxambi.

Списък на нежелани реакции в табличен вид

Посочените в таблицата по-долу (вж. Таблица 2) нежелани реакции са изброени по системо-органен клас и са базирани на профилите на безопасност на емпаглифлозин и линаглиптин като монотерапия. Категориите по честота са дефинирани като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2 Списък на нежеланите реакции (по MedDRA) в табличен вид, съобщени от плацебо-контролирани изпитвания и от постмаркетинговия опит

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Чести	Инфекция на пикочните пътища ^{1,*} (включително пиелонефрит и уросепсис) ⁴
	Чести	Вагинална монилиаза, вулвовагинит, баланит и други генитални
	Чести	инфекции ^{1,*}
	Редки	Назофарингит ² Некротизиращ фасцит на перинеума (гангрена на Fournier) [#]
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност ²
	Нечести	Ангиедем ^{3,4} , уртикария ^{3,4}
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хипогликемия (при употреба със сулфониурейни производни или инсулин) [*]
	Чести	Жажда
	Редки	Диабетна кетоацидоза ^{4,#}
Съдови нарушения	Нечести	Хиповолемия ^{1,*;6}
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Кашлица ²
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Запек
	Нечести	Панкреатит ²
	Редки	Улцерация в устата ³
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Сърбеж ¹
	Чести	Обрив ^{3,4}
	С неизвестна честота	Булозен пемфигоид ^{2,a}
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Повишено уриниране ^{1,*}
	Нечести	Дизурия ¹
	Много редки	Тубулоинтерстициален нефрит ⁴
Изследвания	Чести	Повишена амилаза ²
	Чести	Повишена липаза ²
	Нечести	Повишен хематокрит ^{1,5}
	Нечести	Повишени серумни липиди ^{1,6}
	Нечести	Повишен креатинин в кръвта/понижена скорост на гломерулна филтрация ^{1,*}

¹ от опита с емпаглифлозин

- ² от опита с линаглиптин
- ³ от постмаркетинговия опит с линаглиптин
- ⁴ от постмаркетинговия опит с емпаглифлозин
- ⁵ Средните промени на хематокрита в сравнение с изходните нива са 3,3 % и 4,2 % съответно при Glyxambi 10 mg/5 mg и 25 mg/5 mg, в сравнение с 0,2 % при плацебо. При клинично изпитване с емпаглифлозин, стойностите на хематокрита се връщат до изходните след период на проследяване от 30 дни след края на лечението.
- ⁶ Средните процентни повишения в сравнение с изходно ниво съответно при Glyxambi 10 mg/5 mg и 25 mg/5 mg спрямо плацебо са общ холестерол 3,2 % и 4,6 % спрямо 0,5 %; HDL-холестерол 8,5 % и 6,2 % спрямо 0,4 %; LDL-холестерол 5,8 % и 11,0 % спрямо 3,3 %; триглицериди -0,5 % и 3,3 % спрямо 6,4 %.
- ^a В изпитването CARMELINA (вж. точка 5.1) булозен пемфигоид е съобщен при 0,2 % от пациентите на лечение с линаглиптин и при нито един от пациентите на плацебо.
- ^b Сборните данни от изпитвания с емпаглифлозин при пациенти със сърдечна недостатъчност (при които половината от пациентите имат захарен диабет тип 2) показват по-висока честота на хиповолемия („много чести“: 11,4 % при емпаглифлозин спрямо 9,7 % при плацебо).
- # вижте точка 4.4
- * за повече информация вижте подточката по-долу

Описание на избрани нежелани реакции

Хипогликемия

При сборни клинични изпитвания с Glyxambi при пациенти със захарен диабет тип 2 и неадекватен гликемичен контрол при основно лечение с метформин честотата на съобщените хипогликемични събития е 2,4 %. Честотата на потвърдените хипогликемични събития е ниска (< 1,5 %). Няма значима разлика в честотата при пациенти на лечение с различни дози Glyxambi в сравнение с лечението с емпаглифлозин или линаглиптин.

Един пациент, приемащ Glyxambi, е получил потвърдено (определено от изследователя) тежко хипогликемично събитие (дефинирано като събитие, което изисква помощ) при активно- или плацебо-контролираните изпитвания (обща честота 0,1 %).

На базата на опита с емпаглифлозин или линаглиптин се очаква повишение на риска от хипогликемия при съпътстващо лечение с инсулин и/или сулфонилурейно производно (вж. точка 4.4 и информацията по-долу).

Хипогликемия при лечение с емпаглифлозин

Честотата на хипогликемия зависи от основното лечение в съответните изпитвания и е сходна при емпаглифлозин и плацебо като монотерапия, като допълнение към метформин и като допълнение към пиоглитазон +/- метформин. Честотата на случаите на хипогликемия е повишена при пациенти на лечение с емпаглифлозин в сравнение с плацебо, когато е прилаган като допълнение към метформин плюс сулфонилурейно производно (емпаглифлозин 10 mg: 16,1 %, емпаглифлозин 25 mg: 11,5 %, плацебо: 8,4 %), допълнение към базален инсулин +/- метформин и +/- сулфонилурейно производно (емпаглифлозин 10 mg: 19,5 %, емпаглифлозин 25 mg: 28,4 %, плацебо: 20,6 % в хода на първоначалните 18 седмици лечение, когато дозата инсулин не е възможно да бъде коригирана; емпаглифлозин 10 mg и 25 mg: 36,1 %, плацебо 35,3 % в хода на 78-седмичното изпитване) и допълнение към многократни инжекции (MDI) инсулин, със или без метформин, (емпаглифлозин 10 mg: 39,8 %, емпаглифлозин 25 mg: 41,3 %, плацебо: 37,2 % в хода на първоначалните 18 седмици лечение, когато дозата инсулин не е възможно да бъде коригирана; емпаглифлозин 10 mg: 51,1 %, емпаглифлозин 25 mg: 57,7 %, плацебо 58 % в хода на 52-седмичното изпитване).

Тежка хипогликемия при лечение с емпаглифлозин (събития, изискващи помощ)

Честотата на случаите на пациенти с тежки хипогликемични събития е ниска (< 1 %) и сходна при емпаглифлозин и плацебо като монотерапия, като допълнение към метформин +/- сулфонилурейно производно и като допълнение към пиоглитазон +/- метформин.

Честотата на пациентите с тежки хипогликемични събития е повишена при пациентите на лечение с емпаглифлозин в сравнение с плацебо, когато е прилаган като допълнение към базален инсулин +/- метформин и +/- сулфонилурейно производно (емпаглифлозин 10 mg: 0 %, емпаглифлозин 25 mg: 1,3 %, плацебо: 0 % в хода на първоначалните 18 седмици лечение, когато дозата инсулин не е възможно да бъде коригирана; емпаглифлозин 10 mg: 0 %, емпаглифлозин 25 mg: 1,3 %, плацебо 0 % в хода на 78-седмичното изпитване) и допълнение към многократни инжекции (MDI) инсулин със или без метформин (емпаглифлозин 10 mg: 1,6 %, емпаглифлозин 25 mg: 0,5 %, плацебо: 1,6 % в хода на първоначалните 18 седмици лечение, когато дозата инсулин не е възможно да бъде коригирана, и в хода на 52-седмичното изпитване).

Хипогликемия при лечение с линаглиптин

Най-често съобщаваното нежелано събитие при клиничните изпитвания с линаглиптин е хипогликемия, наблюдавана след приложение на тройната комбинация линаглиптин плюс метформин плюс сулфонилурейно производно (22,9 % спрямо 14,8 % при плацебо).

Хипогликемията при плацебо-контролираните изпитвания (10,9 %; N = 471) е от лека (80 %; N = 384), умерена (16,6 %; N = 78) или тежка степен (1,9 %; N = 9) по интензитет.

Инфекция на пикочните пътища

При клинични изпитвания с Glyxambi не е установена значима разлика в честотата на инфекциите на пикочните пътища при пациенти, лекувани с Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 8,5 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 7,5 %) в сравнение с пациентите, лекувани с емпаглифлозин и линаглиптин. Честотите са сравними с тези, съобщавани от клиничните изпитвания с емпаглифлозин (вж. точка 4.4).

При изпитванията с емпаглифлозин общата честота на инфекциите на пикочните пътища е сходна при пациенти на лечение с емпаглифлозин 25 mg и плацебо (7,0 % и 7,2 %) и по-висока при пациенти на лечение с емпаглифлозин 10 mg (8,8 %). Подобно на плацебо, инфекция на пикочните пътища при емпаглифлозин се съобщава по-често при пациенти с анамнеза за хронични или рецидивиращи инфекции на пикочните пътища. Интензитетът на инфекциите на пикочните пътища е сходен с плацебо по отношение на съобщенията за лек, умерен и тежък интензитет. Инфекция на пикочните пътища се съобщава по-често при пациенти от женски пол на лечение с емпаглифлозин в сравнение с плацебо, но не и при пациенти от мъжки пол.

Вагинална монилиаза, вулвовагинит, баланит и други генитални инфекции

При клинични изпитвания с Glyxambi, съобщенията за генитални инфекции при пациенти на лечение с Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 3,0 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 2,5 %) са по-чести отколкото с линаглиптин, но по-редки в сравнение с емпаглифлозин. Общо честотите при Glyxambi са сравними с тези, съобщавани от клиничните изпитвания с емпаглифлозин.

При изпитванията с емпаглифлозин по-често се съобщава за вагинална монилиаза, вулвовагинит, баланит и други генитални инфекции при пациенти, лекувани с емпаглифлозин 10 mg (4,0 %) и емпаглифлозин 25 mg (3,9 %) в сравнение с плацебо (1,0 %). Тези инфекции се съобщават по-често при емпаглифлозин в сравнение с плацебо при жени и разликата в честотата е по-слабо изразена при мъже. Гениталните инфекции са леки и умерени по интензитет, никоя не е тежка по интензитет.

Има съобщения за случаи на фимоза/придобита фимоза съпътстващо с генитални инфекции, като в някои случаи се налага циркумцизия.

Повишено уриниране

При клинични изпитвания с Glyxambi се съобщава за повишено уриниране при пациенти на лечение с Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 2,6 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 1,4 %) по-често в

сравнение с пациенти на лечение с линаглиптин и със сходна честота в сравнение с пациенти на лечение с емпаглифлозин. Общо, честотите при Glyxambi са сравними с тези, съобщавани от клиничните изпитвания с емпаглифлозин.

При клинични изпитвания с емпаглифлозин повишено уриниране (включително предварително определените термини полакиурия, полиурия и ноктурия) се наблюдава с по-голяма честота при пациенти, лекувани с емпаглифлозин (емпаглифлозин 10 mg: 3,5 %, емпаглифлозин 25 mg: 3,3 %) в сравнение с плацебо (1,4 %). Повишеното уриниране в повечето случаи е леко или умерено по интензитет. Честотата на съобщенията за ноктурия е сравнима при плацебо и емпаглифлозин (< 1 %).

Хиповолемия

При клинични изпитвания с Glyxambi не е установена значима разлика в честотата на хиповолемия при пациенти, лекувани с Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,8 %) в сравнение с пациентите, лекувани с емпаглифлозин и линаглиптин. Честотите са сравними с тези, съобщавани от клиничните изпитвания с емпаглифлозин.

При клинични изпитвания с емпаглифлозин общата честота на хиповолемия (включително предварително определените термини понижено кръвно налягане (измерено в амбулаторни условия), понижено систолно кръвно налягане, дехидратация, хипотония, хиповолемия, ортостатична хипотония и синкоп) е сходна при пациенти на лечение с емпаглифлозин (емпаглифлозин 10 mg: 0,6 %, емпаглифлозин 25 mg: 0,4 %) и плацебо (0,3 %). Честотата на събитията на хиповолемия е по-висока при пациенти на 75 години и по-възрастни, които са на лечение с емпаглифлозин 10 mg (2,3 %) или емпаглифлозин 25 mg (4,3 %), в сравнение с плацебо (2,1 %).

Повишен креатинин в кръвта/понижена скорост на гломерулна филтрация

В клинични изпитвания с Glyxambi честота на пациентите с повишен креатинин в кръвта (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0 %) и понижена скорост на гломерулна филтрация (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,6 %) е сравнима с тази, съобщавана от клиничните изпитвания с емпаглифлозин.

В клинични изпитвания с емпаглифлозин общата честота на пациентите с повишено ниво на креатинин в кръвта и понижена скорост на гломерулна филтрация е сходна между пациентите на лечение с емпаглифлозин и пациентите на плацебо (повишено ниво на креатинин в кръвта: емпаглифлозин 10 mg 0,6 %, емпаглифлозин 25 mg 0,1 %, плацебо 0,5 %; понижена скорост на гломерулна филтрация: емпаглифлозин 10 mg 0,1 %, емпаглифлозин 25 mg 0 %, плацебо 0,3 %).

Старческа възраст

В клиничните изпитвания деветнадесет пациенти на възраст 75 години и повече са лекувани с Glyxambi. Няма пациенти на възраст над 85 години. Профилът на безопасност на Glyxambi не се различава при хора в старческа възраст. На базата на опита с емпаглифлозин, пациентите в старческа възраст е възможно да имат повишен риск от хиповолемия (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Като цяло, в клиничните изпитвания при педиатрични пациенти със захарен диабет тип 2 на възраст 10 до 17 години профилът на безопасност на емпаглифлозин или линаглиптин е сходен с наблюдавания при популацията възрастни пациенти. Наблюдава се обаче по-висока честота на хипогликемия при пациенти в сборната група на лечение с емпаглифлозин в сравнение с плацебо (емпаглифлозин 10 mg и 25 mg, сборни данни: 23,1 %, плацебо: 9,4 %). Никое от тези събития не е тежко и не налага оказване на помощ.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Симптоми

В контролирани клинични изпитвания единични дози емпаглифлозин до 800 mg (съответстващи на 32 пъти най-високата препоръчителна дневна доза) при здрави доброволци и многократни дневни дози емпаглифлозин до 100 mg (съответстващи на 4 пъти най-високата препоръчителна дневна доза) при пациенти със захарен диабет тип 2 не показват никаква токсичност. Емпаглифлозин повишава екскрецията на глюкоза с урината и така води до повишен обем на урината. Наблюдаваният увеличен обем на урината не зависи от дозата. Няма опит с дози над 800 mg при хора.

При контролирани клинични изпитвания при здрави участници, единични дози до 600 mg линаглиптин (съответстващи на 120 пъти препоръчителната доза) като цяло се понасят добре. Няма опит с дози над 600 mg при хора.

Лечение

В случай на предозиране е подходящо прилагането на обичайните поддържащи мерки, като отстраняване на неабсорбиран материал от стомашно-чревния тракт, провеждане на клинично проследяване и при нужда да се предприемат клинични мерки.

Не е проучено отстраняването на емпаглифлозин чрез хемодиализа. Не се очаква линаглиптин да се елиминира до терапевтично значима степен чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на диабет, комбинация от перорални лекарства за понижаване на кръвната захар, АТС код: A10BD19.

Механизъм на действие

Glyxambi комбинира два антихипергликемични лекарствени продукта с допълващи се механизми на действие, насочени към подобряване на гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2: емпаглифлозин, инхибитор на натриево-глюкозен котранспортер 2 (SGLT2) и линаглиптин, инхибитор на DPP-4.

Емпаглифлозин

Емпаглифлозин е обратим, много мощен (IC₅₀ 1,3 nmol) и селективен конкурентен инхибитор на SGLT2. Емпаглифлозин не инхибира други значими глюкозни транспортери за транспорта на глюкозата в периферните тъкани и е 5 000 пъти по-селективен за SGLT2 спрямо SGLT1, основният транспортер, отговорен за абсорбцията на глюкоза в червата.

SGLT2 има висока експресия в бъбреците, докато няма или има много ниска експресия в другите тъкани. Отговорен е, като превалиращ транспортер, за реабсорбцията на глюкоза от

гломеруларния филтрат обратно в кръвообращението. По-голямо количество глюкоза се филтрира и реабсорбира при пациенти със захарен диабет тип 2 и хипергликемия.

Емпаглифлозин подобрява гликемичния контрол при пациенти със захарен диабет тип 2 чрез намаляване на бъбречната реабсорбция на глюкоза. Количеството отделена чрез бъбреците глюкоза в резултат на глюкуретичния механизъм зависи от концентрацията на глюкозата в кръвта и GFR. Инхибирането на SGLT2 при пациенти със захарен диабет тип 2 и хипергликемия води до прекомерна екскреция на глюкоза в урината. В допълнение започването на прием на емпаглифлозин повишава екскрецията на натрий, което води до осмотична диуреза и понижен вътресъдов обем.

При пациенти със захарен диабет тип 2 екскрецията на глюкоза с урината се засилва веднага след първата доза емпаглифлозин и е постоянна през 24-часовия дозов интервал. Повишената екскреция на глюкоза с урината се запазва в края на 4-седмичния период на проследяване, като е средно около 78 g/ден. Засилената екскреция на глюкоза с урината води до незабавно понижение на плазмените нива на глюкозата при пациенти със захарен диабет тип 2.

Емпаглифлозин подобрява плазмените нива на глюкозата както на гладно, така и след прием на храна. Механизмът на действие на емпаглифлозин не зависи от функцията на бета-клетките и инсулиновия път и това спомага за нисък риск от хипогликемия. Наблюдавано е подобрене на сурогатните маркери за функцията на бета-клетките, включително на оценката на функцията на β -клетките с хомеостатичен модел (Homeostasis Model Assessment- β , HOMA- β). В допълнение, екскрецията на глюкоза с урината води до загуба на калории, свързана с редукция на мазнините в организма и намаление на телесното тегло. Наблюдаваната при употреба на емпаглифлозин глюкозурия е придружена от диуреза, която може да спомогне за трайно и умерено понижение на кръвното налягане. Наблюдаваните при лечение с емпаглифлозин глюкозурия, натриуреза и осмотична диуреза могат да спомогнат за подобряване на сърдечносъдовите резултати.

Линаглиптин

Линаглиптин е инхибитор на DPP-4, ензим, който участва в инактивирането на инкретиновите хормони GLP-1 и GIP (глюкагон-подобен пептид-1, глюкозо-зависим инсулинотропен полипептид). Тези хормони бързо се разграждат от ензима DPP-4. Двата инкретинови хормона участват във физиологичното регулиране на глюкозната хомеостаза. Инкретините се секретират в ниски базални нива през целия ден, като тези нива се повишават незабавно след прием на храна. GLP-1 и GIP повишават биосинтеза и секрецията на инсулин от панкреатичните бета-клетки при наличието на нормални и повишени нива на глюкоза в кръвта. Освен това, GLP-1 намалява секрецията на глюкагон от панкреатичните алфа-клетки, което води до намаляване на продуцираната от черния дроб глюкоза. Линаглиптин се свързва много ефективно с DPP-4 обратимо и това води до трайно повишение и задържане на нивата на активните инкретини. Линаглиптин повишава секрецията на инсулин и понижава секрецията на глюкагон по глюкозо-зависим механизъм, което води до общо подобряване на глюкозната хомеостаза. Линаглиптин се свързва селективно с DPP-4 и показва > 10 000 по-голяма селективност спрямо активността на DPP-8 или DPP-9 *in vitro*.

Клинична ефикасност и безопасност

Общо 2 173 пациенти със захарен диабет тип 2 и неадекватен гликемичен контрол са лекувани в клинични изпитвания за оценка на безопасността и ефикасността на Glyxambi; 1 005 пациенти са лекувани с Glyxambi 10 mg емпаглифлозин/5 mg линаглиптин или 25 mg емпаглифлозин/5 mg линаглиптин. При клиничните изпитвания пациентите са лекувани до 24 или 52 седмици.

Glyxambi добавен към метформин

При едно изпитване с факториален дизайн пациентите с неадекватен контрол при лечение с метформин са лекувани в продължение на 24 седмици с Glyxambi 10 mg/5 mg, Glyxambi

25 mg/5 mg, емпаглифлозин 10 mg, емпаглифлозин 25 mg или линаглиптин 5 mg. Лечението с Glyxambi води до статистически значимо подобрене на HbA_{1c} (вж. Таблица 3) и плазменото ниво на глюкозата на гладно (fasting plasma glucose, FPG) в сравнение с линаглиптин 5 mg, както и в сравнение с емпаглифлозин 10 mg или 25 mg. Glyxambi също така води до статистически значимо подобрене на телесното тегло в сравнение с линаглиптин 5 mg.

Таблица 3 Параметри по отношение на ефикасността при клинично изпитване, сравняващо Glyxambi с отделните активни вещества като допълнително лечение при пациенти с неадекватен контрол при лечение с метформин

	Glyxambi 25 mg/5 m g	Glyxambi 10 mg/5 m g	Емпа- глифлозин 25 mg	Емпа- глифлозин 10 mg	Лина- глиптин 5 mg
Първична крайна точка: HbA_{1c} (%) – 24 седмици					
Брой анализирани пациенти	134	135	140	137	128
Средна стойност на изходно ниво (SE)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Промяна спрямо изходното ниво на седмица 24 ¹ : - коригирана средна стойност ² (SE)	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Сравнение спрямо емпаглифлозин ¹ : - коригирана средна стойност ² (SE) - 95,0 % ДИ - р-стойност	спрямо 25 mg -0,58 (0,09) -0,75; -0,41 < 0,0001	спрямо 10 mg -0,42 (0,09) -0,59; -0,25 < 0,0001	--	--	--
Сравнение спрямо линаглиптин 5 mg ¹ : - коригирана средна стойност ² (SE) - 95,0 % ДИ - р-стойност	-0,50 (0,09) -0,67; -0,32 < 0,0001	-0,39 (0,09) -0,56; -0,21 < 0,0001	--	--	--

¹ Последно проведено екстраполирано наблюдение (Last observation carried forward, LOCF) (преди спасителна гликемична терапия)

² Средна стойност, коригирана към изходната стойност и стратификацията

При една предварително определена подгрупа пациенти с изходен HbA_{1c}, равен или по-висок от 8,5 %, намалението спрямо изходното ниво на HbA_{1c} към седмица 24 при лечение с Glyxambi 25 mg/5 mg е -1,8 % (p < 0,0001 спрямо линаглиптин 5 mg, p < 0,001 спрямо емпаглифлозин 25 mg), а при лечение с Glyxambi 10 mg/5 mg -1,6 % (p < 0,01 спрямо линаглиптин 5 mg, незначима разлика спрямо емпаглифлозин 10 mg).

Общо ефектите на понижаване на HbA_{1c}, наблюдавани към седмица 24, се запазват към седмица 52.

Лечение с емпаглифлозин при пациенти с неадекватен контрол при лечение с метформин и линаглиптин

При пациенти с неадекватен контрол при максималната поносима доза метформин е добавян открито линаглиптин 5 mg в продължение на 16 седмици. Пациентите с неадекватен контрол след този 16-седмичен период получават двойнослепо лечение или с емпаглифлозин 10 mg, или с емпаглифлозин 25 mg, или с плацебо в продължение на 24 седмици. След този двойнослеп период лечението както с емпаглифлозин 10 mg, така и с емпаглифлозин 25 mg показва статистически значими подобрения на HbA_{1c}, FPG и телесното тегло в сравнение с плацебо;

всички пациенти продължават лечението с метформин и линаглиптин 5 mg по време на изпитването. При статистически значимо по-висок брой пациенти с изходен HbA_{1c} ≥ 7,0 %, лекувани с двете дози емпаглифлозин, е постигнат таргетен HbA_{1c} < 7 % в сравнение с плацебо (вж. Таблица 4). След 24 седмици лечение с емпаглифлозин както систолното, така и диастолното кръвно налягане е понижено, -2,6/-1,1 mmHg (незначима разлика спрямо плацебо за СКН и ДКН) при емпаглифлозин 25 mg и -1,3/-0,1 mmHg (незначима разлика спрямо плацебо за СКН и ДКН) при емпаглифлозин 10 mg.

След 24 седмици е използвана спасителна терапия при 4 (3,6 %) пациенти на лечение с емпаглифлозин 25 mg и при 2 (1,8 %) пациенти на лечение с емпаглифлозин 10 mg в сравнение с 13 (12,0 %) пациенти на лечение с плацебо (всички пациенти на основно лечение с метформин + линаглиптин 5 mg).

Таблица 4 Параметри по отношение на ефикасността в клиничното изпитване, сравняващо емпаглифлозин с плацебо като допълнителна терапия при пациенти с неадекватен контрол при лечение с метформин и линаглиптин 5 mg

	Метформин + линаглиптин 5 mg		
	Емпаглифлозин 10 mg ¹	Емпаглифлозин 25 mg ¹	Плацебо ²
HbA_{1c} (%) – 24 седмици ³			
N	109	110	106
Изходно ниво (средна стойност)	7,97	7,97	7,96
Промяна спрямо изходното ниво (коригирана средна стойност)	-0,65	-0,56	0,14
Сравнение спрямо плацебо (коригирана средна стойност) (95 % ДИ) ²	-0,79 (-1,02; -0,55) p < 0,0001	-0,70 (-0,93; -0,46) p < 0,0001	
Телесно тегло -24 седмици ³			
N	109	110	106
Изходно ниво (средна стойност) в kg	88,4	84,4	82,3
Промяна спрямо изходното ниво (коригирана средна стойност)	-3,1	-2,5	-0,3
Сравнение спрямо плацебо (коригирана средна стойност) (95 % ДИ) ¹	-2,8 (-3,5; -2,1) p < 0,0001	-2,2 (-2,9; -1,5) p < 0,0001	
Пациенти (%), при които се постига HbA_{1c} < 7 % с изходен HbA_{1c} ≥ 7 % - 24 седмици ⁴			
N	100	107	100
Пациенти (%), при които се постига A1C < 7 %	37,0	32,7	17,0
Сравнение спрямо плацебо (коефициент на риск) (95 % ДИ) ⁵	4,0 (1,9; 8,7)	2,9 (1,4; 6,1)	

¹ Пациентите рандомизирани в групите на лечение с емпаглифлозин 10 mg или 25 mg получават Gluxambi 10 mg/5 mg или 25 mg/5 mg при основно лечение с метформин.

² Пациентите рандомизирани в групата на плацебо, получават плацебо плюс линаглиптин 5 mg при основно лечение с метформин.

³ Моделите със смесени ефекти за многократни измервания (Mixed-effects models for repeated measurements, MMRM) на цялата анализирана популация (full analysis set - FAS) (OC) включват

изходен HbA_{1c}, изходна eGFR (MDRD), географски регион, лечение при визита и взаимодействие лечение-визита. За FPG е включена и изходната FPG. За теглото е включено и изходното тегло.

⁴ Не е оценено за статистическа значимост; не е част от последващия анализ за вторичните крайни точки.

⁵ Логистичната регресия за FAS (NCF) включва изходен HbA_{1c}, изходна eGFR (MDRD), географски регион и лечение; на базата на пациенти с HbA_{1c} 7 % и повече на изходно ниво.

При една предварително определена подгрупа пациенти с изходен HbA_{1c}, равен или по-висок от 8,5 %, намалението спрямо изходното ниво на HbA_{1c} при лечение с емпаглифлозин 25 mg/линаглиптин 5 mg е -1,3 % към седмица 24 ($p < 0,0001$ спрямо плацебо и линаглиптин 5 mg), а при лечение с емпаглифлозин 10 mg/ линаглиптин 5 mg -1,3 % към седмица 24 ($p < 0,0001$ спрямо плацебо и линаглиптин 5 mg).

Лечение с линаглиптин 5 mg при пациенти с неадекватен контрол при лечение с метформин и емпаглифлозин 10 mg или емпаглифлозин 25 mg

При пациенти с неадекватен контрол при максималната поносима доза метформин, е добавян открито емпаглифлозин 10 mg или емпаглифлозин 25 mg в продължение на 16 седмици. Пациентите с неадекватен контрол след този 16-седмичен период получават двойносляпо лечение или с линаглиптин 5 mg, или с плацебо в продължение на 24 седмици. След този двойносляп период лечението и в двете популации (метформин + емпаглифлозин 10 mg и метформин + емпаглифлозин 25 mg) с линаглиптин 5 mg показва статистически значими подобрения на HbA_{1c} в сравнение с плацебо; всички пациенти продължават лечението с метформин и емпаглифлозин по време на изпитването. При статистически значимо по-голям брой пациенти с изходен HbA_{1c} $\geq 7,0$ %, лекувани с линаглиптин, е постигнат таргетен HbA_{1c} < 7 % в сравнение с плацебо (вж. Таблица 5).

Таблица 5 Параметри по отношение на ефикасността при клинични изпитвания, сравняващи Glyxambi 10 mg/5 mg с емпаглифлозин 10 mg, както и Glyxambi 25 mg/5 mg с емпаглифлозин 25 mg, като допълнителна терапия при пациенти с неадекватен контрол при лечение с емпаглифлозин 10 mg/25 mg и метформин

	Метформин + емпаглифлозин 10 mg		Метформин + емпаглифлозин 25 mg	
	Линаглиптин 5 mg	Плацебо	Линаглиптин 5 mg	Плацебо
HbA_{1c} (%) – 24 седмици¹				
N	122	125	109	108
Изходно ниво (средна стойност)	8,04	8,03	7,82	7,88
Промяна спрямо изходното ниво (коригирана средна стойност)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,10
Сравнение спрямо плацебо (коригирана средна стойност) (95 % ДИ)	-0,32 (-0,52; -0,13) $p = 0,0013$		-0,47 (-0,66; -0,28) $p < 0,0001$	
Пациенти (%), при които се постига HbA_{1c} < 7 % с изходен HbA_{1c} ≥ 7 % - 24 седмици²				
N	116	119	100	107
Пациенти (%), при които се постига HbA _{1c} < 7 %	25,9	10,9	36,0	15,0
Сравнение спрямо плацебо (коэффициент на риска) (95 % ДИ) ³	3,965 (1,771; 8,876) $p = 0,0008$		4,429 (2,097; 9,353) $p < 0,0001$	

Пациентите, рандомизирани в групата на лечение с линаглиптин 5 mg, получават или таблетки с комбинация с фиксирани дози Glyxambi 10 mg/5 mg плюс метформин, или таблетки с комбинация с фиксирани дози Glyxambi 25 mg/5 mg плюс метформин; пациентите, рандомизирани в групата на плацебо получават плацебо плюс емпаглифлозин 10 mg плюс метформин или плацебо плюс емпаглифлозин 25 mg плюс метформин.

¹ MMRM моделът на FAS (OC) включва изходен HbA_{1c}, изходна eGFR (MDRD), географски регион, визита, лечение и взаимодействие лечение-визита. За FPG е включена и изходната FPG

² Не е оценено за статистическа значимост; не е част от последващия анализ за вторичните крайни точки.

³ Логистичната регресия за FAS (NCF) включва изходен HbA_{1c}, изходна eGFR (MDRD), географски регион и лечение; на базата на пациенти с HbA_{1c} 7 % и повече на изходното ниво

Безопасност по отношение на сърдечносъдовата система

Изпитване за оценка на сърдечносъдовия резултат при приложение на емпаглифлозин (EMPA-REG OUTCOME)

Двойносляпото, плацебо-контролирано изпитване EMPA-REG OUTCOME сравнява сборните данни от лечението с емпаглифлозин при дози 10 mg и 25 mg с данните при пациенти, приемали плацебо, като допълнение към стандартната терапия при пациенти със захарен диабет тип 2 и установено сърдечносъдово заболяване. Общо 7 020 пациенти са лекувани (емпаглифлозин 10 mg: 2 345, емпаглифлозин 25 mg: 2 342, плацебо: 2 333) и са проследявани за период с медиана 3,1 години. Средната възраст е 63 години, средната стойност на HbA_{1c} е 8,1 % и 71,5 % са мъже. На изходно ниво 74 % от пациентите са лекувани с метформин, 48 % - с инсулин и 43 % - със сулфонилурейно производно. Около половината от пациентите (52,2 %) са с eGFR 60-90 ml/min/1,73 m², 17,8 % - 45-60 ml/min/1,73 m² и 7,7 % - 30-45 ml/min/1,73 m².

Към седмица 12 се наблюдава подобрене на коригираната средна стойност (SE) на HbA_{1c} спрямо изходното ниво с 0,11 % (0,02) в групата на плацебо, с 0,65 % (0,02) и 0,71 % (0,02) в групите на емпаглифлозин 10 и 25 mg. След първите 12 седмици гликемичният контрол се оптимизира независимо от изследователското лечение. Следователно ефектът отслабва към седмица 94, като подобрието на коригираната средна стойност (SE) на HbA_{1c} е 0,08 % (0,02) в групата на плацебо, 0,50 % (0,02) и 0,55 % (0,02) в групите на емпаглифлозин 10 и 25 mg.

Емпаглифлозин е с по-голяма ефикасност от плацебо по отношение на предотвратяване на събития, включени в комбинираната крайна точка - сърдечносъдова смърт, нелетален инфаркт на миокарда или нелетален инсулт. Ефектът от лечението се дължи на значимо намаляване на случаите на сърдечносъдова смърт без значима промяна в случаите на нелетален инфаркт на миокарда или нелетален инсулт. Намаляването на случаите на сърдечносъдова смърт е сравнимо при емпаглифлозин 10 mg и 25 mg и потвърдено от подобрена обща преживяемост (вж. Таблица 6). Ефектът от емпаглифлозин по отношение на първичната комбинирана крайна точка - СС смърт, нелетален ИМ или нелетален инсулт, в голяма степен не зависи от гликемичния контрол или бъбречната функция (eGFR) и общо взето е сходен в групите според eGFR до eGFR 30 ml/min/1,73 m² при проучването EMPA-REG OUTCOME.

Таблица 6 Ефект от лечението по отношение на първичната съставна крайна точка, нейните компоненти и смъртността^a

	Плацебо	Емпаглифлозин ^b
N	2 333	4 687
Време до първото събитие на СС смърт, нелетален ИМ или нелетален инсулт N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Коефициент на риск спрямо плацебо (95,02 % ДИ)*		0,86 (0,74; 0,99)
p-стойност за по-голяма ефикасност		0,0382
СС смърт N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Коефициент на риск спрямо плацебо (95 % ДИ)		0,62 (0,49; 0,77)

р-стойност		< 0,0001
Нелетален ИМ N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Коефициент на риск спрямо плацебо (95 % ДИ)		0,87 (0,70; 1,09)
р-стойност		0,2189
Нелетален инсулт N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Коефициент на риск спрямо плацебо (95 % ДИ)		1,24 (0,92; 1,67)
р-стойност		0,1638
Смъртност по всякакви причини N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Коефициент на риск спрямо плацебо (95 % ДИ)		0,68 (0,57; 0,82)
р-стойност		< 0,0001
Смъртност, различна от СС (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Коефициент на риск спрямо плацебо (95 % ДИ)		0,84 (0,60; 1,16)

СС = сърдечносъдова, ИМ = инфаркт на миокарда

^a Лекувана група (Treated set - TS), т.е. пациенти, получили поне една доза от изпитваното лекарство

^b Сборни данни от лечението с емпаглифлозин при дози 10 mg и 25 mg

* Тъй като данните от изпитването са включени в междинния анализ, е приложен двустранен 95,02 % доверителен интервал, който съответства на р-стойност, по-малка от 0,0498, за значимост.

Ефикасността за предотвратяване на сърдечносъдова смъртност не е категорично установена при пациенти, използващи емпаглифлозин съпътстващо с DPP-4 инхибитори, или при чернокожи пациенти, тъй като участието на тези групи пациенти при изпитването EMPA-REG OUTCOME е ограничено.

Сърдечна недостатъчност, налагаща хоспитализация

При изпитването EMPA-REG OUTCOME емпаглифлозин намалява риска от сърдечна недостатъчност, налагаща хоспитализация, в сравнение с плацебо (емпаглифлозин 2,7 %; плацебо 4,1 %; коефициент на риск (КР) 0,65; 95 % ДИ 0,50; 0,85).

Нефропатия

При изпитването EMPA-REG OUTCOME за времето до първото събитие на нефропатия КР е 0,61 (95 % ДИ 0,53; 0,70) при емпаглифлозин (12,7 %) спрямо плацебо (18,8 %).

В допълнение, емпаглифлозин показва по-висока (КР 1,82; 95 % ДИ 1,40; 2,37) честота на поява на трайна нормо- или микроалбуминурия (49,7 %) при пациенти с макроалбуминурия на изходното ниво, в сравнение с плацебо (28,8 %).

Изпитване за безопасност на линаглиптин по отношение на сърдечносъдовата система и бъбреците (CARMELINA)

Двойносляпото, плацебо-контролирано изпитване CARMELINA оценява безопасността на линаглиптин по отношение на сърдечносъдовата система и бъбреците спрямо плацебо, като допълнение към стандартната терапия при пациенти със захарен диабет тип 2 и повишен СС риск, доказан чрез анамнеза за установено макросъдово или бъбречно заболяване. Общо 6 979 пациенти са лекувани (линаглиптин 5 mg: 3 494, плацебо: 3 485) и са проследявани за период с медиана 2,2 години. Изпитваната популация включва 1 211 (17,4 %) пациенти ≥ 75 години, средната стойност на HbA_{1c} е 8,0 %, 63 % са от мъжки пол. Приблизително 19 % от популацията са с eGFR ≥ 45 -60 ml/min/1,73 m², 28 % са с eGFR ≥ 30 -45 ml/min/1,73 m² и 15 % са с eGFR < 30 ml/min/1,73 m².

Линаглиптин не увеличава риска по отношение на комбинираната крайната точка СС смърт, нелетален инфаркт на миокарда или нелетален мозъчен инсулт (MACE-3) [КР = 1,02; (95 % ДИ 0,89; 1,17); p = 0,0002 за не по-малка ефикасност] или риска по отношение на комбинираната крайната точка бъбречна смърт или бъбречна болест в терминален стадий (ESRD), трайно понижение с 40 % или повече на eGFR [КР = 1,04; (95 % ДИ 0,89; 1,22)]. При анализите за

прогресия на албуминурията (промяна от нормоалбуминурия до микро- или макроалбуминурия или от микроалбуминурия до макроалбуминурия) изчисленият коефициент на риск е 0,86 (95 % ДИ 0,78; 0,95) при линаглиптин спрямо плацебо. Освен това линаглиптин не увеличава риска от хоспитализация поради сърдечна недостатъчност [КР = 0,90; (95 % ДИ 0,74; 1,08)]. Не се наблюдава увеличаване на риска от СС смърт или смърт по всякаква причина.

Данните за безопасност от това изпитване са в съответствие с известния отпреди профил на безопасност на линаглиптин.

Изпитване за безопасност на линаглиптин по отношение на сърдечносъдовата система (CAROLINA)

При двойносляпото изпитване с паралелни групи CAROLINA е оценена сърдечносъдовата безопасност на линаглиптин в сравнение с глимепирид, като допълнение към стандартната терапия при пациенти с диабет тип 2 и повишен СС риск. Общо 6 033 пациенти са лекувани (линаглиптин 5 mg: 3 023, глимепирид 1 mg до 4 mg: 3 010) и проследявани за период с медiana 6,25 години. Средната възраст е 64 години, средната стойност на HbA_{1c} е 7,15 % и 60 % от участниците са от мъжки пол. Приблизително 19 % от популацията са с eGFR < 60 ml/min/1,73 m².

Изпитването е планирано да демонстрира не по-малка ефикасност по отношение на първичната крайна точка за сърдечносъдова безопасност, която е съставна от първия случай на сърдечносъдова смърт или нелетален инфаркт на миокарда (ИМ), или нелетален мозъчен инсулт (ЗР-МАСЕ). Линаглиптин не увеличава риска по отношение на комбинирана крайна точка СС смърт, нелетален инфаркт на миокарда или нелетален мозъчен инсулт (МАСЕ-3) [коефициент на риск (КР) = 0,98; (95 % ДИ 0,84; 1,14); p < 0,0001 за не по-малка ефикасност], когато е добавен към стандартно лечение при възрастни пациенти с диабет тип 2 с повишен СС риск, в сравнение с глимепирид (вж. Таблица 7).

Таблица 7 Големи сърдечносъдови нежелани събития (МАСЕ) и смъртност по група на лечение в изпитването CAROLINA

	Линаглиптин 5 mg		Глимепирид (1-4 mg)		Коефициент на риск (95 % ДИ)
	Брой участници (%)	Честота на 1 000 ПГ*	Брой участници (%)	Честота на 1 000 ПГ*	
Брой пациенти	3 023		3 010		
Първична съставна крайна точка за СС безопасност (сърдечносъдова смърт, нелетален ИМ, нелетален мозъчен инсулт)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Смърт по всякаква причина	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
СС смърт	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Хоспитализация поради сърдечна недостатъчност	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* ПГ = пациентогодини

** Тест за не по-малка ефикасност, за да се демонстрира, че горната граница на 95 % ДИ за коефициента на риск е по-малка от 1,3

Педиатрична популация

Glyxambi не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 18 години, тъй като безопасността и ефективността не са установени (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

Клиничната ефикасност и безопасност на емпаглифлозин 10 mg, с възможно увеличаване на дозата до 25 mg, или линаглиптин 5 mg веднъж дневно са проучени при деца и юноши на възраст от 10 до 17 години със захарен диабет тип 2 в двойнослеп, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване с паралелни групи (DINAMO) с продължителност 26 седмици, с двойнослеп период на продължение на проучването с активно лечение за оценка на безопасността до 52 седмици. Средната стойност на HbA_{1c} е 8,03 % на изходно ниво.

Първичната крайна точка на проучването е промяната на HbA_{1c} спрямо изходното ниво до края на седмица 26, независимо дали е прилагана спасителна гликемична терапия или се е наложило прекратяване на лечението.

Емпаглифлозин

Емпаглифлозин е с по-голяма ефикасност спрямо плацебо по отношение на намалението на HbA_{1c}. Разликата в лечението между емпаглифлозин и плацебо по отношение на коригираната средна промяна на HbA_{1c} е -0,84 % (95 % ДИ -1,50; -0,19; p = 0,0116). Коригираната средна промяна на HbA_{1c} спрямо изходното ниво при пациенти, лекувани с емпаглифлозин (N = 52), е -0,17 % и 0,68 % при пациенти на плацебо (N = 53).

Линаглиптин

Лечението с линаглиптин не осигурява значимо подобрене по отношение на HbA_{1c}. Разликата в лечението между линаглиптин и плацебо по отношение на коригираната средна промяна на HbA_{1c} е -0,34 % (95 % ДИ -0,99; 0,30; p = 0,2935). Коригираната средна промяна на HbA_{1c} спрямо изходното ниво е 0,33 % при пациенти, лекувани с линаглиптин, и 0,68 % при пациенти на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Скоростта и степента на абсорбция на емпаглифлозин и линаглиптин в Glyxambi са еквивалентни на бионаличността на емпаглифлозин и линаглиптин, когато се прилагат като отделни таблетки. Фармакокинетиката на емпаглифлозин и линаглиптин като отделни средства са проучени подробно при здрави участници и при пациенти със захарен диабет тип 2. Фармакокинетиката най-общо е сходна при здрави участници и при пациенти с диабет тип 2. Glyxambi показва ефект по отношение на храната, подобен на този при отделните активни вещества. Затова Glyxambi може да се приема със или без храна.

Емпаглифлозин

Абсорбция

След перорално приложение емпаглифлозин се абсорбира бързо, като пиковите плазмени концентрации се достигат при медиана на t_{max} 1,5 часа след прилагане на дозата. След това плазмените концентрации спадат по бифазен модел с бърза фаза на разпределение и относително бавна терминална фаза. Средната площ под кривата концентрация-време (AUC) и C_{max} в плазмата в стационарно състояние са 1 870 nmol.h и 259 nmol/l при емпаглифлозин 10 mg и 4 740 nmol.h и 687 nmol/l при емпаглифлозин 25 mg, прилаган веднъж дневно. Системната експозиция на емпаглифлозин нараства пропорционално на дозата. Фармакокинетичните параметри на емпаглифлозин при единична доза и в стационарно състояние са сходни, което предполага линейна фармакокинетика във времето.

Приложението на емпаглифлозин 25 mg след прием на богата на мазнини и висококалорична храна води до малко по-ниска експозиция; AUC намалява с около 16 %, а C_{max} - с около 37 % в сравнение със стойностите на гладно. Приема се, че наблюдаваният ефект на храната върху

фармакокинетиката на емпаглифлозин не е клинично значим и емпаглифлозин може да се приема със или без храна.

Разпределение

Изчислено е, че привидният обем на разпределение в стационарно състояние е 73,8 l на базата на популационен фармакокинетичен анализ. След приложение на перорален разтвор на [¹⁴C]-емпаглифлозин при здрави доброволци разпределението в червените кръвни клетки е приблизително 37 %, а свързането с плазмените протеини е 86 %.

Биотрансформация

Не се установяват важни метаболити на емпаглифлозин в плазмата при хора, като метаболитите в най-голямо количество са три глюкуронидни конюгата (2-, 3-, и 6-О-глюкуронид). Системната експозиция на всеки метаболит е по-малко от 10 % от общото свързано с лекарството вещество. *In vitro* проучвания предполагат, че основният път на метаболизиране на емпаглифлозин при хора е глюкурониране чрез уридин 5' дифосфо глюкуронозилтрансферазите UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 и UGT1A9.

Елиминиране

На базата на популационния фармакокинетичен анализ е изчислено, че привидният терминален елиминационен полуживот на емпаглифлозин е 12,4 часа, а привидният перорален клирънс е 10,6 l/h. Интериндивидуалната и остатъчната вариабилност за пероралния клирънс на емпаглифлозин са съответно 39,1 % и 35,8 %. При приложение веднъж дневно стационарни плазмени концентрации на емпаглифлозин се достигат при петата доза. В съответствие с полуживота се наблюдава до 22 % кумулиране по отношение на плазмената AUC в стационарно състояние.

След приложение на перорален разтвор на [¹⁴C]-емпаглифлозин при здрави доброволци, приблизително 96 % от свързаната с лекарството радиоактивност се елиминира с фекалиите (41 %) или урината (54 %). Преобладаващата част от свързаната с лекарството радиоактивност, която се излъчва с фекалиите, е непроменено изходно лекарство и приблизително половината от свързаната с лекарството радиоактивност, която се излъчва с урината, е непроменено изходно лекарство.

Линаглиптин

Абсорбция

След перорално приложение на доза 5 mg линаглиптин при здрави доброволци или пациенти, линаглиптин се абсорбира бързо, като пикови плазмени концентрации (медиана на T_{max}) се достигат 1,5 часа след прилагане на дозата.

След прилагане веднъж дневно на 5 mg линаглиптин, стационарни плазмени концентрации се достигат при третата доза. Плазмената AUC на линаглиптин се повишава приблизително с 33 % след дози по 5 mg в стационарно състояние в сравнение с първата доза. Интраиндивидуалните и интериндивидуалните коефициенти на изменение на AUC на линаглиптин са ниски (съответно 12,6 % и 28,5 %). Поради зависимостта от концентрацията свързване на линаглиптин с DPP-4, фармакокинетиката на линаглиптин, въз основа на общата експозиция, не е линейна, като всъщност общата плазмена AUC на линаглиптин се повишава в по-малка степен от дозопропорционално, докато AUC на несвързаното вещество се повишава приблизително дозопропорционално.

Абсолютната бионаличност на линаглиптин е приблизително 30 %. Едновременният прием на храна с високо съдържание на мазнини и линаглиптин удължава времето за достигане на C_{max} с 2 часа и понижава C_{max} с 15 %, но не се наблюдава влияние върху AUC_{0-72h}. Не се очаква

клинично значим ефект от промяната на C_{\max} и T_{\max} ; следователно, линаглиптин може да се прилага със или без храна.

Плазмените $AUC_{t,ss}$ и $C_{\max,ss}$ концентрации на линаглиптин в стационарно състояние са $153 \text{ nmol}\cdot\text{h/l}$ и $12,9 \text{ nmol/l}$ при линаглиптин 5 mg , прилаган един път дневно в продължение на 7 дни.

Разпределение

В резултат на свързването с тъканите средният привиден обем на разпределение в стационарно състояние след интравенозно приложение на единична доза 5 mg линаглиптин на здрави участници е около 1110 литра, което показва, че линаглиптин се разпределя в голяма степен в тъканите. Свързването на линаглиптин с плазмените протеини е зависимо от концентрацията, като намалява от около 99% при 1 nmol/l до $75-89 \%$ при $\geq 30 \text{ nmol/l}$, което показва насищане на свързването с DPP-4 при повишаване на концентрацията на линаглиптин. При високи концентрации, когато DPP-4 е напълно наситен, $70-80 \%$ от линаглиптин е свързан с други плазмени протеини, различни от DPP-4, т.е. $30-20 \%$ са несвързани в плазмата.

Биотрансформация

След прилагане на перорална доза 10 mg [^{14}C] линаглиптин приблизително 5% от радиоактивността се екскретира в урината. Метаболизмът има второстепенна роля при елиминирането на линаглиптин. Открит е един основен метаболит на линаглиптин с относителна експозиция $13,3 \%$ в стационарно състояние и е установено, че той е фармакологично неактивен и следователно няма принос към плазмената DPP-4 инхибиторна активност на линаглиптин.

Елиминиране

Плазмените концентрации на линаглиптин намаляват трифазово, с дълъг терминален полуживот (терминалният полуживот на линаглиптин е над 100 часа), което е предимно свързано с насищане се, здраво свързване на линаглиптин с DPP-4 и не допринася за кумулиране на лекарствения продукт. Ефективният полуживот за кумулиране на линаглиптин, определен при перорално приложение на многократни дози 5 mg линаглиптин, е приблизително 12 часа.

След приложение на перорална доза [^{14}C] линаглиптин на здрави участници, приблизително 85% от приложената радиоактивност се елиминира с фекалиите (80%) или урината (5%) в рамките на 4 дни след прилагане. Бъбречният клирънс в стационарно състояние е около 70 ml/min .

Бъбречно увреждане

Емпаглифлозин

При пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане ($eGFR < 30$ до $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) и пациенти с бъбречна недостатъчност или терминален стадий на бъбречна болест (ESRD) AUC на емпаглифлозин се повишава съответно с приблизително 18% , 20% , 66% и 48% в сравнение с участници с нормална бъбречна функция. Пиковите плазмени нива на емпаглифлозин са сходни при участници с умерена степен на бъбречно увреждане и бъбречна недостатъчност/ESRD в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Пиковите плазмени концентрации на емпаглифлозин са приблизително 20% по-високи при участници с лека и тежка степен на бъбречно увреждане в сравнение с участници с нормална бъбречна функция. Популационният фармакокинетичен анализ показва, че привидният перорален клирънс на емпаглифлозин намалява с понижаването на $eGFR$, което води до повишаване на експозицията на лекарството (вж. точка 4.2).

Линаглиптин

Проведено е едно открито изпитване с многократни дози за оценка на фармакокинетиката на линаглиптин (при доза 5 mg) при пациенти с различна степен на хронична бъбречна недостатъчност в сравнение с участници с нормална бъбречна функция. В изпитването са включени пациенти с бъбречна недостатъчност, класифицирана на базата на креатининовия клирънс като лека (50 до < 80 ml/min), умерена (30 до < 50 ml/min) и тежка (< 30 ml/min) степен, както и пациенти с ESRD на хемодиализа. В допълнение, пациенти със захарен диабет тип 2 и тежка степен на бъбречно увреждане (< 30 ml/min) са сравнени с пациенти със захарен диабет тип 2 с нормална бъбречна функция.

В условията на стационарно състояние експозицията на линаглиптин при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане е сравнима с тази при здрави участници. При умерена степен на бъбречно увреждане се наблюдава умерено, приблизително 1,7-кратно повишение на експозицията в сравнение с контролната група. Експозицията при пациенти със захарен диабет тип 2 с тежка степен на бъбречна недостатъчност се повишава приблизително 1,4 пъти в сравнение с пациенти със захарен диабет тип 2 с нормална бъбречна функция. Прогнозните стойности на AUC на линаглиптин в стационарно състояние при пациенти с ESRD показват експозиция, сравнима с тази при пациенти с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане. В допълнение, не се очаква линаглиптин да се елиминира до терапевтично значима степен чрез хемодиализа или перитонеална диализа (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Емпаглифлозин

При пациенти с лека, умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (по класификацията на Child-Pugh) средната AUC и C_{max} на емпаглифлозин се повишават (AUC с 23 %, 47 %, 75 %, а C_{max} с 4 %, 23 % и 48 %) в сравнение с участници с нормална чернодробна функция (вж. точка 4.2).

Линаглиптин

След приложение на многократни дози по 5 mg линаглиптин при пациенти, които не са диабетици, с лека, умерена и тежка степен на чернодробна недостатъчност (по класификацията на Child-Pugh), средните AUC и C_{max} на линаглиптин са сходни с тези при здрави участници.

Индекс на телесната маса

Не се налага коригиране на дозата на Gluxambi на базата на индекса на телесната маса. Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ индексът на телесната маса няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на емпаглифлозин или линаглиптин.

Пол

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ полът няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на емпаглифлозин или линаглиптин.

Раса

Не се наблюдават клинично значими разлики във фармакокинетиката на емпаглифлозин и линаглиптин при популационния фармакокинетичен анализ и специалните изпитвания фаза I.

Старческа възраст

Възрастта не оказва клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на емпаглифлозин или линаглиптин на базата на популационния фармакокинетичен анализ. При участници в

старческа възраст (65 до 80 години) плазмените концентрации на линаглиптин са сравними с тези при по-млади участници.

Педиатрични пациенти

Емпаглифлозин

При едно педиатрично изпитване фаза 1 е изследвана фармакокинетиката и фармакодинамиката на емпаглифлозин (5 mg, 10 mg и 25 mg) при деца и юноши на възраст ≥ 10 до < 18 години със захарен диабет тип 2. Наблюдаваните фармакокинетични и фармакодинамични отговори са сходни с наблюдаваните при възрастни участници.

При едно педиатрично изпитване фаза 3 е изследвана фармакокинетиката и фармакодинамиката (промяна на HbA_{1c} спрямо изходното ниво) на емпаглифлозин 10 mg, с възможно увеличаване на дозата до 25 mg, при деца и юноши на възраст от 10 до 17 години със захарен диабет тип 2. Наблюдаваната връзка експозиция-отговор е като цяло сходна при възрастни и при деца и юноши. Пероралното приложение на емпаглифлозин води до експозиция в рамките на диапазона, наблюдаван при възрастни пациенти. Наблюдаваните средногеометрични стойности на най-ниските концентрации и средногеометричните стойности на концентрациите 1,5 часа след приложение в стационарно състояние са 26,6 nmol/l и 308 nmol/l при емпаглифлозин 10 mg, прилаган веднъж дневно, и 67,0 nmol/l и 525 nmol/l при емпаглифлозин 25 mg, прилаган веднъж дневно.

Линаглиптин

При едно педиатрично изпитване фаза 2 е изследвана фармакокинетиката и фармакодинамиката на линаглиптин 1 mg и 5 mg при деца и юноши на възраст ≥ 10 до < 18 години със захарен диабет тип 2. Наблюдаваните фармакокинетични и фармакодинамични отговори съответстват на наблюдаваните при възрастни участници. Линаглиптин 5 mg показва по-голяма ефикасност спрямо 1 mg по отношение на най-ниското инхибиране на DPP-4 (72 % спрямо 32 %, $p = 0,0050$) и числено по-голямо намаление по отношение на коригираната средна промяна спрямо изходното ниво на HbA_{1c} (-0,63 % спрямо -0,48 %, незначима разлика). Поради ограничения характер на набора данни резултатите трябва да се интерпретират внимателно.

При едно педиатрично изпитване фаза 3 е изследвана фармакокинетиката и фармакодинамиката (промяна на HbA_{1c} спрямо изходното ниво) на линаглиптин 5 mg при деца и юноши на възраст 10 до 17 години със захарен диабет тип 2. Наблюдаваната връзка експозиция-отговор е като цяло сходна при педиатрични и възрастни пациенти. Пероралното приложение на линаглиптин води до експозиция в диапазона, наблюдаван при възрастни пациенти. Наблюдаваната средногеометрична стойност на най-ниските концентрации и средногеометричната стойност на концентрациите 1,5 часа след приложение в стационарно състояние са съответно 4,30 nmol/l и 12,6 nmol/l.

Лекарствени взаимодействия

Не са провеждани проучвания за лекарствените взаимодействия с Gluxambi и други лекарствени продукти; такива проучвания, обаче, са провеждани с отделните активни вещества.

In vitro оценка на емпаглифлозин

На базата на *in vitro* проучвания, емпаглифлозин не инхибира, инактивира или индуцира CYP450 изоформите. Емпаглифлозин не инхибира UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 или UGT2B7. По тази причина се приема, че взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“, които включват основните CYP450 и UGT изоформи, с емпаглифлозин и съпътстващо прилагани субстрати на тези ензими са малко вероятни.

In vitro данните показват, че основният път на метаболизиране на емпаглифлозин при хора е глюкурониране чрез уридин -5'- дифосфоглюкуронозилтрансферазите UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 и UGT2B7.

Емпаглифлозин е субстрат на човешките ъптейк транспортери OAT3, OATP1B1 и OATP1B3, но не и на транспортера на органични аниони 1 (Organic Anion Transporter, OAT1) и транспортера на органични катиони 2 (Organic Cation Transporter - OCT2). Емпаглифлозин е субстрат на Р-гликопротеина (P-gp) и на протеина на резистентност на рака на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP).

Емпаглифлозин не инхибира Р-gp при терапевтични дози. Въз основа на *in vitro* проучвания не се счита за вероятно емпаглифлозин да предизвика взаимодействия с лекарствени продукти, които са субстрати на Р-gp. Едновременно приложение на емпаглифлозин с дигоксин (субстрат на Р-gp) води до 6 % повишение на AUC и 14 % повишение на C_{max} на дигоксин. Тези промени не се считат за клинично значими.

Емпаглифлозин не инхибира човешките ъптейк транспортери като OAT3, OATP1B1 и OATP1B3 *in vitro* при клинично значими плазмени концентрации и следователно се приема, че взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ със субстратите на тези захващащи транспортери са малко вероятни.

In vitro оценка на линаглиптин

Линаглиптин е субстрат на OATP8-, OCT2-, OAT4-, OCTN1- и OCTN2, което предполага възможен OATP8-медиран чернодробен ъптейк, OCT2-медиран бъбречен ъптейк и OAT4-, OCTN1- и OCTN2-медирана бъбречна секреция и реабсорбция на линаглиптин *in vivo*. Активностите на OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 и OATP2 са леко до слабо инхибирани от линаглиптин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проведени са проучвания за обща токсичност при плъхове с продължителност до 13 седмици с комбинацията от емпаглифлозин и линаглиптин.

В групите на комбинирано лечение са установени фокални области с хепатоцелуларна некроза при ≥ 15 : 30 mg/kg линаглиптин: емпаглифлозин (3,8 пъти клиничната експозиция при линаглиптин и 7,8 пъти клиничната експозиция при емпаглифлозин), както и в групата на лечение само с емпаглифлозин, но не и в контролната група. Клиничната значимост на тази находка остава неизяснена.

При експозиции достатъчно по-високи от тези при хора след приложение на терапевтични дози, комбинацията от емпаглифлозин и линаглиптин не оказва тератогенен ефект и не показва токсичност за майката. Не са наблюдавани нежелани ефекти върху развитието на бъбреците след приложение на емпаглифлозин самостоятелно, линаглиптин самостоятелно или след приложение на комбинираните продукти.

Емпаглифлозин

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за генотоксичност, фертилитет и ранно ембрионално развитие.

При проучвания за хронична токсичност при гризачи и кучета са наблюдавани признаци на токсичност при експозиции, по-високи или равни на 10-пъти клиничната доза на емпаглифлозин. Повечето от токсичните прояви са в съответствие с вторични фармакологични ефекти, свързани със загуба на глюкоза с урината и електролитен дисбаланс, включващи намалено телесно тегло и телесни мазнини, повишена консумация на храна, диария,

дехидратация, понижена серумна глюкоза и повишения на други серумни параметри, отразяващи засиления метаболизъм на протеините и глюконеогенезата, промени в урината, като полиурия и глюкозурия, и микроскопски промени, включващи минерализация в бъбреците и в някои меки и съдови тъкани. Микроскопските доказателства за засилени фармакологични ефекти върху бъбреците, наблюдавани при някои животински видове, включват дилатация на тубулите и тубулна и тазова минерализация при приблизително 4 пъти клиничната AUC експозиция на емпаглифлозин при дозата 25 mg.

При едно 2-годишно проучване за канцерогенност емпаглифлозин не повишава честотата на туморите при женски плъхове до най-високата доза 700 mg/kg/ден, която съответства на приблизително 72 пъти максималната клинична AUC експозиция на емпаглифлозин. При мъжки плъхове се наблюдават свързани с лечението доброкачествени съдови пролиферативни лезии (хемангиоми) на мезентериалните лимфни възли при най-високата доза, но не и при доза 300 mg/kg/ден, която съответства на приблизително 26 пъти максималната клинична експозиция на емпаглифлозин. Наблюдава се по-висока честота на интерстициални клетъчни тумори в тестисите при плъхове при доза 300 mg/kg/ден и по-висока, но не и при доза 100 mg/kg/ден, която съответства на приблизително 18 пъти максималната клинична експозиция на емпаглифлозин. И двата тумора са чести при плъхове и е малко вероятно да са значими при хора.

Емпаглифлозин не повишава честотата на туморите при женски мишки при дози до 1 000 mg/kg/ден, което съответства на приблизително 62 пъти максималната клинична експозиция на емпаглифлозин. Емпаглифлозин индуцира бъбречни тумори при мъжки мишки при доза 1 000 mg/kg/ден, но не и при доза 300 mg/kg/ден, която съответства на приблизително 11 пъти максималната клинична експозиция на емпаглифлозин. Механизмът на образуване на тези тумори зависи от естественото предразположение на мъжките мишки към патологични промени на бъбреците и от метаболитния път, който няма отражение при хора. Приема се, че бъбречните тумори при мъжки мишки нямат отношение към хора.

При експозиции достатъчно по-високи от тези при хора след прием на терапевтични дози емпаглифлозин не оказва нежелани ефекти върху фертилитета или ранното ембрионално развитие. Приложен по време на периода на органогенезата, емпаглифлозин не е тератогенен. Само при токсични за майката дози емпаглифлозин причинява също и изкривяване на костите на крайниците при плъхове и повишена ембриофетална загуба при зайци.

При проучвания за пре- и постнатална токсичност при плъхове с емпаглифлозин са наблюдавани намалено наддаване на тегло при поколението при експозиции на майката, приблизително 4 пъти по-високи от максималната клинична експозиция на емпаглифлозин. Не се наблюдава подобен ефект при системна експозиция, която е еднаква с максималната клинична експозиция на емпаглифлозин. Не е изяснена значимостта на тази находка при хора.

При едно проучване за ювенилна токсичност при плъхове при приложение на емпаглифлозин от 21-ви постнатален ден до 90-ти постнатален ден се наблюдава минимална до лека бъбречна тубулна и тазова дилатация при ювенилни плъхове само при доза 100 mg/kg/ден, която се доближава до 11 пъти максималната клинична доза 25 mg. Тези находки липсват след период на възстановяване от 13 седмици без приложение на лекарство.

Линаглиптин

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за генотоксичност, фертилитет и ранно ембрионално развитие.

При проучвания за хронична токсичност при гризачи и дългоопашати макаци са наблюдавани признаци на токсичност при експозиции, по-високи или равни на 300-пъти клиничната доза на линаглиптин.

Основните таргетни органи за токсичност при мишки и плъхове са черният дроб, бъбреците и стомашно-чревният тракт. При експозиции, надвишаващи 1 500 пъти клиничната експозиция, са наблюдавани нежелани реакции върху репродуктивните органи, щитовидната жлеза и лимфоидните органи при плъхове. Силни псевдоалергични реакции са наблюдавани при кучета при средно високи дози, предизвикващи вторични сърдечносъдови промени, за които се счита, че са специфични за кучета. Черният дроб, бъбреците, стомахът, репродуктивните органи, тимусът, далакът и лимфните възли са таргетни органи за токсичност при дългоопашати макаци при дози над 450 пъти клиничната експозиция. При дози над 100 пъти клиничната експозиция най-значимата находка при маймуни е стомашно дразнене.

Двугодишни проучвания за канцерогенност при плъхове и мишки не дават доказателства за канцерогенност при плъхове или мъжки мишки. Значимо по-високата честота на злокачествени лимфоми само при женски мишки при най-високата доза (> 200 пъти експозицията при хора) не се счита за значима при хора. Въз основа на данните от тези проучвания няма основания за опасения по отношение на канцерогенност при хора.

При експозиции по-високи от 900 пъти клиничната експозиция линаглиптин няма нежелани ефекти върху фертилитета или ранното ембрионално развитие при експозиции по-високи от 900 пъти клиничната експозиция. Приложен по време на периода на органогенезата, линаглиптин не е тератогенен. Само при токсични за майката дози линаглиптин е предизвиква леко забавяне на осификацията на скелета при плъхове и повишена ембриофетална загуба при зайци.

При проучването за пре- и постнатална токсичност при плъхове с линаглиптин са наблюдавани намалено наддаване на тегло при поколението при експозиция на майката приблизително 1 500 пъти максималната клинична експозиция на линаглиптин. Не е наблюдаван подобен ефект при системна експозиция 49 пъти максималната клинична експозиция на линаглиптин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Gluxambi 10 mg/5 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Манитол (E421)
Прежелатинизирано нишесте (царевично)
Царевично нишесте
Коповидон (К-стойност номинално 28)
Кросповидон (Тип В)
Талк
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза 2910
Манитол (E421)
Талк
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 6 000
Железен оксид, жълт (E172)

Glyxambi 25 mg/5 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Манитол (E421)
Прежелатинизирано нишесте (царевично)
Царевично нишесте
Коповидон (К-стойност номинално 28)
Кросповидон (Тип В)
Талк
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза 2910
Манитол (E421)
Талк
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 6 000
Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Перфорирани блистери с единични дози от PVC/PVDC/алуминий.
Опаковки по 7 × 1, 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 60 × 1, 70 × 1, 90 × 1 и 100 × 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Glyxambi 10 mg/5 mg филмирани таблетки

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

Glyxambi 25 mg/5 mg филмирани таблетки

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 11 ноември 2016 г.

Дата на последно подновяване: 16 юли 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Glyxambi 10 mg/5 mg филмирани таблетки
емпаглифлозин/линаглиптин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка таблетка съдържа 10 mg емпаглифлозин и 5 mg линаглиптин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирана таблетка

7 × 1 филмирани таблетки
10 × 1 филмирани таблетки
14 × 1 филмирани таблетки
28 × 1 филмирани таблетки
30 × 1 филмирани таблетки
60 × 1 филмирани таблетки
70 × 1 филмирани таблетки
90 × 1 филмирани таблетки
100 × 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Glyxambi 10 mg/5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ

БЛИСТЕР (перфориран)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Glyxambi 10 mg/5 mg таблетки
емпаглифлозин/линаглиптин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Glyxambi 25 mg/5 mg филмирани таблетки
емпаглифлозин/линаглиптин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка таблетка съдържа 25 mg емпаглифлозин и 5 mg линаглиптин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирана таблетка

7 × 1 филмирани таблетки
10 × 1 филмирани таблетки
14 × 1 филмирани таблетки
28 × 1 филмирани таблетки
30 × 1 филмирани таблетки
60 × 1 филмирани таблетки
70 × 1 филмирани таблетки
90 × 1 филмирани таблетки
100 × 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Glyxambi 25 mg/5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ

БЛИСТЕР (перфориран)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Глухамби 25 mg/5 mg таблетки
емпаглифлозин/линаглиптин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Glyxambi 10 mg/5 mg филмирани таблетки

Glyxambi 25 mg/5 mg филмирани таблетки

емпаглифлозин/линаглиптин

(empagliflozin/linagliptin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Glyxambi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Glyxambi
3. Как да приемате Glyxambi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Glyxambi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Glyxambi и за какво се използва

Какво представлява Glyxambi

Glyxambi съдържа две активни вещества, наречени емпаглифлозин и линаглиптин. Всяко от тях принадлежи към група лекарства, наречени „перорални противодиабетни лекарства“. Това са лекарства, които се приемат през устата за лечение на захарен диабет тип 2.

Какво представлява захарен диабет тип 2?

Захарният диабет тип 2 е заболяване, което се дължи на генетичната Ви предразположеност и на начина Ви на живот. Ако имате захарен диабет тип 2, Вашият панкреас може да не произвежда достатъчно инсулин, за да контролира нивото на глюкозата в кръвта Ви и Вашият организъм не може да използва собствения инсулин ефективно. Това води до високи нива на кръвната Ви захар, които могат да доведат до здравословни проблеми, като сърдечни заболявания, бъбречни заболявания, слепота и лошо кръвообращение на крайниците.

Как действа Glyxambi

Емпаглифлозин принадлежи към група лекарства, наречени инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер 2 (sodium glucose co-transporter-2, SGLT2). Той действа чрез блокиране на SGLT2 в бъбреците Ви. Това кара кръвната захар (глюкозата) да се отделя в урината Ви. Линаглиптин действа по различен начин, а именно като активира панкреаса да произвежда повече инсулин, за да се намалат нивата на кръвната захар. Това се постига чрез блокиране на протеин, наречен DPP-4.

По този начин Glyxambi понижава количеството на захарта в кръвта Ви.

За какво се използва Glyxambi

- Glyxambi се добавя към метформин и/или сулфониурейно производно за лечение на захарен диабет тип 2 при възрастни пациенти на 18 или повече години, чиито захарен диабет не може да бъде контролиран, когато се лекува с метформин и/или сулфониурейно производно в комбинация с емпаглифлозин, или когато се лекува с метформин и/или сулфониурейно производно в комбинация с линаглиптин.
- Glyxambi може да се използва и като алтернатива на това да се приемат двете лекарства, емпаглифлозин и линаглиптин, като отделни таблетки. За да избегнете предозиране, не трябва да продължавате приема на емпаглифлозин и линаглиптин таблетки поотделно, ако приемате това лекарство.

Важно е да продължите с плана за диета и физически упражнения, както е препоръчано от Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Glyxambi

Не приемайте Glyxambi

- ако сте алергични към емпаглифлозин, линаглиптин, някой друг SGLT2-инхибитор (напр. дапаглифлозин, канаглифлозин), някой друг DPP4-инхибитор (напр. ситаглиптин, вилдаглиптин) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство и по време на лечението:

- ако имате диабет тип 1. Този тип диабет обичайно започва, когато сте в млада възраст и организмът Ви не синтезира инсулин. Не трябва да приемате Glyxambi, ако имате диабет тип 1.
- ако имате бърза загуба на тегло, гадене или повръщане, болка в корема, прекомерна жажда, ускорено и дълбоко дишане, обърканост, необичайна сънливост или умора, дъх със сладка миризма, сладък или метален вкус в устата или променена миризма на урината или потта, незабавно се свържете с лекар или с най-близката болница и спрете приема на това лекарство, докато не получите допълнителни указания от Вашия лекар. Тези симптоми може да са признак на „диабетна кетоацидоза“ – рядко, но сериозно, понякога животозастрашаващо усложнение, което може да се развие при хора с диабет, поради повишени концентрации на „кетонни тела“ в урината или кръвта, което се установява при лабораторни изследвания. Рискът за развитие на диабетна кетоацидоза може да се повиши при продължително гладуване, прекомерна консумация на алкохол, дехидратация или рязко намаляване на дозата инсулин, или по-голяма нужда от инсулин поради голяма операция или тежко заболяване.
- ако приемате други противодиабетни лекарства, известни като „сулфониурейни производни“ (напр. глимепирид, глипизид) и/или използвате инсулин. Вашият лекар може да пожелае да намали дозата на тези лекарства, когато ги приемате заедно с Glyxambi, за да се избегне прекаленото спадане на кръвната захар (хипогликемия).
- ако имате или сте имали заболяване на панкреаса.
- ако имате сериозни бъбречни проблеми. Възможно е Вашият лекар да ограничи дневната Ви доза или да поиска да приемате друго лекарство (вижте също точка 3, „Как да приемате Glyxambi“).
- ако имате сериозни чернодробни проблеми. Възможно е Вашият лекар да поиска да приемате друго лекарство.
- ако е възможно да сте в риск от дехидратация, например:
 - ако повръщате, имате разстройство или повишена температура, или ако не можете да се храните или пиете
 - ако приемате лекарства, които увеличават производството на урина (диуретици) или понижават кръвното налягане
 - ако сте над 75 години

Възможни признаци са изброени в точка 4 под „дехидратация“. Възможно е Вашият лекар да поиска да спрете приема на Gluxambi, докато се възстановите, за да се избегне загуба на прекалено много течности от организма. Попитайте как можете да избегнете дехидратация.

- ако имате повишение на процента на червените кръвни клетки в кръвта (хематокрит) при лабораторни изследвания на кръвта (вижте също точка 4, „Възможни нежелани реакции“).

Свържете се с Вашия лекар, ако получите някои от следните по време на лечението с Gluxambi:

- ако при Вас се появят симптоми на остър панкреатит, като постоянна, силна коремна болка. Възможните признаци са изброени в точка 4, „Възможни нежелани реакции“. Възможно е да се наложи Вашият лекар да смени лечението Ви.
- ако имате сериозна инфекция на бъбреците или пикочните пътища с повишена температура. Възможно е Вашият лекар да поиска да спрете приема на Gluxambi, докато се възстановите.
- ако установите поява на мехури по кожата, това може да е признак на заболяване, наречено булозен пемфигоид. Вашият лекар може да поиска да спрете приема на Gluxambi.

Незабавно говорете с вашия лекар, ако развиете комбинация от симптоми на болка, чувствителност, зачервяване или подуване на гениталиите или областта между гениталиите и ануса с повишена температура или чувство на общо неразположение. Тези симптоми могат да бъдат признак за рядка, но сериозна или дори животозастрашаваща инфекция, наречена некротизиращ фасциит на перинеума или гангрена на Фурние, която разрушава тъканта под кожата. Гангрена на Фурние трябва незабавно да се лекува.

Грижи за краката

Важно е, както при всички пациенти с диабет, да проверявате ходилата си редовно и да спазвате всеки друг съвет относно грижите за ходилата, даден от Вашия медицински специалист.

Бъбречна функция

Преди да започнете лечението с Gluxambi и периодично по време на лечението Вашият лекар ще проверява как работят бъбреците Ви.

Глюкоза в урината

Поради начина на действие на това лекарство, тестовете за захар в урината Ви ще бъдат положителни, докато приемате това лекарство.

Деца и юноши

Това лекарство не се препоръчва при деца и юноши под 18 години, тъй като линаглиптин не е ефективен при деца и юноши на възраст между 10 и 17 години. Не е известно дали това лекарство е безопасно и ефективно, когато се използва при деца, по-малки от 10 години.

Други лекарства и Gluxambi

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства. По-специално, трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате следните лекарства:

- други противодиабетни лекарства, като инсулин или сулфонилурейно производно. Възможно е Вашият лекар да поиска да понижи дозата на тези лекарства, за да се избегне прекаленото спадане на нивата на кръвната захар.
- лекарства за отводняване на организма (диуретици). Възможно е Вашият лекар да поиска да спрете приема на Gluxambi.
- лекарства, които може да имат ефект върху разграждането на емпаглифлозин или линаглиптин в организма, като рифампицин (антибиотик, използван за лечение на туберкулоза) или определени лекарства, използвани за лечение на гърчове (като

карбамазепин, фенобарбитал или фенитоин). Възможно е ефектът от Glyxambi да се намали.

- литий, защото употребата на Glyxambi може да доведе до понижаване на количеството на литий в кръвта Ви.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Не е известно дали Glyxambi е вреден за нероденото дете. Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на това лекарство по време на бременност.

Не е известно дали активните вещества в Glyxambi преминават в кърмата. Не използвайте това лекарство, ако кърмите.

Не е известно дали Glyxambi има ефект върху фертилитета при хора.

Шофиране и работа с машини

Glyxambi повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

Приемът на това лекарство в комбинация със сулфонилурейни производни или инсулин може да доведе до много ниски нива на кръвната захар (хипогликемия), което може да причини симптоми като треперене, изпотяване и промени в зрението и да повлияе на способността Ви за шофиране и работа с машини. Не шофирайте и не работете с никакви инструменти или машини, ако забележите някой от тези симптоми, докато приемате Glyxambi.

3. Как да приемате Glyxambi

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

По колко да приемате

Обичайната начална доза е една филмирана таблетка Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg емпаглифлозин и 5 mg линаглиптин) един път дневно.

Вашият лекар ще реши дали се налага да увеличите дозата до една филмирана таблетка Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg емпаглифлозин и 5 mg линаглиптин) един път дневно. Ако вече приемате 25 mg емпаглифлозин и 5 mg линаглиптин като отделни таблетки и преминете на лечение с Glyxambi, можете да започнете направо с Glyxambi 25 mg/5 mg.

Бъбречно увреждане

Говорете с Вашия лекар, ако имате проблеми с бъбреците. Възможно е Вашият лекар да намали дозата Ви или да реши да използва друго алтернативно лекарство.

Чернодробно увреждане

Говорете с Вашия лекар, ако страдате от тежко чернодробно увреждане. Glyxambi не се препоръчва и Вашият лекар може да реши да използвате друго алтернативно лекарство.

Прием на това лекарство

- Гълтайте таблетката цяла с вода.
- Вие можете да приемате Glyxambi със или без храна.
- Можете да приемате таблетката по всяко време на деня. Постарайте се, обаче, всеки ден да я приемате по едно и също време. Това ще Ви помогне да се сещате да я приемате.

Вашият лекар може да Ви предпише Glyxambi заедно с друго противодиабетно лекарство. Запомнете, че трябва да приемате всички лекарства според указанията на Вашия лекар, за да постигнете най-добрите резултати за здравето си.

Подходящата диета и физическите упражнения помагат на организма Ви по-добре да използва кръвната захар. Важно е, докато приемате Gluxambi, да спазвате диетата и двигателния режим, препоръчани Ви от Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Gluxambi

Ако сте приели повече от необходимата доза от това лекарство, трябва незабавно да говорите с лекар или да отидете в болница. Вземете опаковката на лекарството с Вас.

Ако сте пропуснали да приемете Gluxambi

Какво да правите, ако сте пропуснали да приемете една таблетка, зависи от това колко време остава до приема на следващата доза:

- Ако до приема на следващата доза остават 12 или повече часа, приемете Gluxambi веднага щом се сетите за това. След това приемете следващата доза в обичайното време.
- Ако до приема на следващата доза остават по-малко от 12 часа, прескочете пропуснатата доза. След това приемете следващата доза в обичайното време.
- Не вземайте двойна доза от това лекарство, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Gluxambi

Не спирайте приема на това лекарство, без първо да се консултирате с Вашия лекар, освен ако подозирате, че имате диабетна кетоацидоза (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“ в точка 2). Възможно е Вашата кръвна захар да се повиши, когато спрете да приемате Gluxambi.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно се свържете с лекар или с най-близката болница, ако имате някоя от следните нежелани реакции:

Диабетна кетоацидоза, срещаща се рядко (може да засегне до 1 на 1 000 души)

Това са признаците на диабетна кетоацидоза (вижте също точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“):

- повишени нива на „кетонни тела“ в урината или кръвта
- бърза загуба на тегло
- гадене или повръщане
- болка в корема
- прекомерна жажда
- ускорено и дълбоко дишане
- обърканост
- необичайна сънливост или умора
- дъх със сладка миризма, сладък или метален вкус в устата или променена миризма на урината или потта.

Това може да се случи, независимо от нивото на кръвната захар. Вашият лекар може да реши временно или окончателно да спре лечението Ви с това лекарство.

Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако забележите някоя от следните тежки нежелани реакции:

Алергични реакции, срещащи се нечесто (може да засегнат до 1 на 100 души)

Това лекарство може да предизвика алергични реакции, които е възможно да са сериозни, включващи копривна треска (уртикария) и оток на лицето, устните, езика и гърлото, което може да затрудни дишането или гълтането (ангиоедем).

Възпаление на панкреаса (панкреатит), срещащо се нечесто

Това лекарство може да предизвика панкреатит, който обикновено се проявява като постоянна, силна коремна (стомашна) болка, която може да се излъчва към гърба и често се съпровожда от гадене и повръщане. Вашият лекар ще трябва да смени лечението Ви.

Ниска кръвна захар (хипогликемия), срещаща се често (може да засегне до 1 на 10 души)

Ако приемате Глухамбі с друго лекарство, което може да доведе до ниска кръвна захар, като сулфонилурейно производно или инсулин, при Вас има риск да получите ниска кръвна захар (хипогликемия). Признаците на прекалено ниска кръвна захар може да включват:

- треперене, изпотяване, усещане за силно безпокойство или обърканост, учестен пулс
- много силен глад, главоболие

Вашият лекар ще Ви каже как да коригирате ниските нива на кръвната захар и какво да правите, ако получите някой от изброените по-горе признаци. Ако имате симптоми на ниска кръвна захар, изяжте бучки захар, закуска с високо съдържание на захар или изпийте плодов сок. По възможност измерете кръвната си захар и си починете.

Инфекция на пикочните пътища, срещаща се често

Признаците на инфекция на пикочните пътища са:

- усещане за парене при уриниране
- помътняване на урината
- болка в таза или по средата на гърба (когато има инфекция и на бъбреците)

Позивите за уриниране или по-честото уриниране може да се дължат на начина на действие на това лекарство, но тъй като могат да бъдат и признаци на инфекция на пикочните пътища, ако забележите засилване на такива симптоми, трябва също така да се свържете с Вашия лекар.

Загуба на течности от организма (дехидратация), срещаща се нечесто

Признаците на дехидратация не са специфични, но могат да включват:

- необичайна жажда
- световъртеж или замаяност при изправяне
- припадък или загуба на съзнание

Други нежелани реакции по време на приема на Глухамбі:

Срещащи се често

- гъбична инфекция на гениталиите, подобна на млечница
- възпаление на носа или гърлото (назофарингит)
- кашлица
- отделяне на повече от обичайното количество урина или по-честа нужда от уриниране
- сърбеж
- обрив
- повишен ензим амилаза в кръвта
- повишен панкреатичен ензим липаза
- жажда
- запек

Срещаци се нечесто

- напрежение или болка при изпразване на пикочния мехур
- лабораторните кръвни изследвания може да покажат промени в нивата на мастите в кръвта, повишение на броя на червените кръвни клетки (повишение на стойностите на хематокрита) и промени, свързани с бъбречната функция (понижение на скоростта на филтрация и повишение на креатинина в кръвта)

Срещаци се рядко

- възпаление на устата
- некротизиращ фасциит на перинеума или гангрена на Фурние, сериозна инфекция на меките тъкани на гениталиите или областта между гениталиите и ануса

Срещаци се много рядко

- възпаление на бъбреците (тубулоинтерстициален нефрит)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- мехури по кожата (булозен пемфигоид)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Glyxambi

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „Годен до:ЕХР“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е повредена или има следи от отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Glyxambi

Glyxambi 10 mg/5 mg филмирани таблетки

- Активни вещества: емпаглифлозин и линаглиптин. Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg емпаглифлозин и 5 mg линаглиптин.
- Други съставки:
Ядро на таблетката: манитол (Е421), прежелатинизирано нишесте (царевично), царевично нишесте, коповидон, кросповидон, талк и магнезиев стеарат.
Филмово покритие: хипромелоза, манитол (Е421), талк, титанов диоксид (Е171), макрогол 6 000 и железен оксид, жълт (Е172).

Глухамби 25 mg/5 mg филмирани таблетки

- Активни вещества: емпаглифлозин и линаглиптин. Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg емпаглифлозин и 5 mg линаглиптин.
- Други съставки:
Ядро на таблетката: манитол (E421), прежелатинизирано нишесте (царевично), царевично нишесте, коповидон, кросповидон, талк и магнезиев стеарат.
Филмово покритие: хипромелоза, манитол (E421), талк, титанов диоксид (E171), макрогол 6 000 и железен оксид, червен (E172).

Как изглежда Глухамби и какво съдържа опаковката

Глухамби 10 mg/5 mg филмирани таблетки (таблетки) са бледожълти, триъгълни със заоблени ъгли, с плоски страни и със скосени ръбове. От едната страна имат „10/5“, а от другата - логото на Boehringer Ingelheim. Всяка страна на таблетката е с дължина 8 mm.

Глухамби 25 mg/5 mg филмирани таблетки (таблетки) са бледорозови, триъгълни със заоблени ъгли, с плоски страни и със скосени ръбове. От едната страна имат „25/5“, а от другата - логото на Boehringer Ingelheim. Всяка страна на таблетката е с дължина 8 mm.

Глухамби се предлага в перфорирани блистери с единични дози от PVC/PVDC/алуминий.

Видовете опаковки са 7 × 1, 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 60 × 1, 70 × 1, 90 × 1 и 100 × 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара във Вашата държава.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.