

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 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 вдлъбнато 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 вдлъбнато 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.

(вижте 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 1 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, тази доза може да бъде повишена до 1 филмирана таблетка Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg емпаглифлозин плюс 5 mg линаглиптин) веднъж дневно.

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. Приемът на метформин трябва да продължи.

### Специални популации

#### *Бъбречно увреждане*

Поради механизма на действие, намалената бъбречна функция ще доведе до намалена ефикасност на емпаглифлозин по отношение на гликемичния контрол (вж. точки 4.4 и 5.1).

- Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR)  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> или креатининов клирънс (CrCl)  $\geq 60$  ml/min.
- Не трябва да се започва лечение с Glyxambi при пациенти с eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> или CrCl  $< 60$  ml/min.
- При пациенти, които понасят Glyxambi и чийто eGFR спада постоянно под 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> или CrCl под 60 ml/min, дозата Glyxambi трябва да бъде коригирана до или запазена на 10 mg емпаглифлозин плюс 5 mg линаглиптин веднъж дневно.
- Лечението трябва да се преустанови при eGFR трайно под 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> или CrCl трайно под 45 ml/min (вж. точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).
- Glyxambi не трябва да се използва при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD) или при пациенти на диализа, тъй като не се очаква емпаглифлозин да е ефективен при тези пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане.

Експозицията на емпаглифлозин при пациенти с тежко 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 адаптиране на дозата в зависимост от възрастта. При пациенти в старческа възраст трябва, обаче, да се има предвид бъбречната функция и повишеният риск от хиповолемия (вж. точки 4.4 и 4.8). На базата на силно ограничени опит при пациенти на възраст 75 години и по-възрастни, не се препоръчва започване на лечение с Glyxambi в тази популация (вж. точки 4.4 и 5.2).

## *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Gluxambi при педиатрични пациенти на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

### Начин на приложение

Таблетките Gluxambi 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. Ако пациентът пропусне една доза и до следващия прием остават 12 часа или повече време, пациентът трябва да я приеме веднага щом си спомни. Следващата доза трябва да се приеме по 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.

### **4.3 Противопоказания**

Свърхчувствителност към активните вещества, към други инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер (Sodium-Glucose-Co-Transporter-2, SGLT2), към други инхибитори на дипептидил пептидаза 4 (Dipeptidyl-Peptidase-4, DPP4), или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Диабетна кетоацидоза (ДКА)

Gluxambi не трябва да се използва за лечение на диабетна кетоацидоза.

Редки случаи на ДКА, включително животозастрашаващи случаи, са съобщавани в клинични изпитвания и в пост-маркетинговия период при пациенти, лекувани с SGLT2 инхибитори, включително емпаглифлозин. В редица случаи, състоянието е било 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, коремна болка, 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 кетони. Желателно е да се измерват нивата на кетоните в кръвта, а не в урината. Лечението с емпаглифлозин може да се възобнови, когато стойностите на кетоните са нормални и състоянието на пациента се стабилизира.

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

Пациентите, при които 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 нисък 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 протичаща болест, операции или

злоупотреба с алкохол. При тези пациенти, SGLT2 инхибиторите трябва да се използват с повишено внимание.

Не се препоръчва започване отново на лечението 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.

Безопасността и ефикасността на емпаглифлозин при пациенти с диабет тип 1 не са установени и емпаглифлозин не трябва да се използва за лечение на пациенти с диабет тип 1. Ограничени данни от клинични изпитвания предполагат, че ДКА се развива често при пациенти с диабет тип 1, които са на лечение с SGLT2 инхибитори.

#### 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 се знае, че не водят до хипогликемия (напр. метформин, тиазолидиндиони). Когато се използват в комбинация с противодиабетни средства, за които се знае, че водят до хипогликемия (напр. сулфониурейни производни и/или инсулин), честотата на хипогликемия и за двата медикамента се повишава (вж. точка 4.8).

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

#### Остър панкреатит

Употребата на DPP-4 инхибитори се свързва с риск от развитие на остър панкреатит. При пациенти, приемащи линаглиптин, е наблюдаван остър панкреатит. В едно проучване 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.

В случай на съмнение за панкреатит, приемът на Glyxambi трябва да бъде преустановен; ако се потвърди наличието на остър панкреатит, приемът на Glyxambi не трябва да се подновява. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит.

#### Проследяване на бъбречната функция

Поради механизма на действие, ефикасността на емпаглифлозин по отношение на гликемичния контрол зависи от бъбречната функция (вж. точки 4.2, 5.1 и 5.2). По тази причина се препоръчва оценка на бъбречната функция:

- преди започване на лечение с Glyxambi и периодично по време на лечение, т.е. поне веднъж годишно;
- преди включване на някакъв друг лекарствен продукт, който би имал негативно влияние върху бъбречната функция.

#### Употреба при пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с eGFR под 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> или CrCl < 60 ml/min може да се наложи избягване, корекция на дозата или преустановяване приема на Glyxambi (за подробности вижте точка 4.2). Употребата на Glyxambi трябва да се преустанови при eGFR трайно под 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> или CrCl трайно под 45 ml/min. Не трябва да се използва Glyxambi при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност или при пациенти на диализа, тъй като не се очаква емпаглифлозин да е ефективен при тези пациенти (вж. точка 5.2).

### Употреба при пациенти с риск от хиповолемия

Въз основа на механизма на действие на инхибиторите на SGLT2, осмотичната диуреза, която съпътства терапевтичната глюкозурия, може да доведе до умерен спад 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, такива на антихипертензивно лечение (напр. тиазидни и бримкови диуретици, вж. още точка 4.5) или с анамнеза за хипотония, или на възраст 75 години и повече.

При наличие на заболявания, които могат да доведат до загуба на течности (напр. стомашно-чревно заболяване), се препоръчва внимателно проследяване на обемния статус (напр. клиничен преглед, измерване на кръвното налягане, лабораторни тестове, включително хематокрит) и електролитите при пациентите, приемащи емпаглифлозин. Трябва да се има предвид временно прекъсване на лечението с Gluxambi до коригиране на загубите на течности.

### Инфекции на пикочните пътища

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

При сборни плацебо-контролирани двойнослепи проучвания 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, са съобщени при пациентите на лечение с емпаглифлозин. В клиничните изпитвания с Gluxambi не се съобщава за пиелонефрит и уросепсис. Трябва обаче да се има предвид временно прекъсване на приема на Gluxambi при пациенти с усложнена инфекция на пикочните пътища.

### Некротизиращ фасциит на перинеума (гангрена на Fournier)

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

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. Ако съществува съмнение за гангрена на Fournier, Gluxambi трябва да се прекрати 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 провеждащи се дългосрочни клинични проучвания 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.

### Чернодробно увреждане

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

### Сърдечна недостатъчност

Опитът с емпаглифлозин при клас I-II по Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA) е ограничен и няма опит от клинични проучвания с емпаглифлозин при клас III-IV по NYHA. При проучването EMPA-REG OUTCOME, за 10,1% от пациентите се съобщава, че имат сърдечна недостатъчност на изходното ниво. Спадът на сърдечносъдовата смъртност при тези пациенти съответства на общата популация на проучването.

### Лабораторна оценка на урината

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

### Повишен хематокрит

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

### Старческа възраст

Съобщава се за по-висок риск от хиповолемиа като нежелана реакция 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 прилагане на лекарствени продукти, които могат да доведат до хиповолемиа (напр. диуретици, ACE инхибитори). Терапевтичният опит с Glyxambi при пациенти на възраст > 75 години е ограничен, като няма опит с пациенти на възраст 85 години и по-възрастни. Не се препоръчва започване на лечение с Glyxambi в тази популация (вж. точка 4.2).

### Булозен пемфигоид

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

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия с Glyxambi и други лекарствени продукти; такива проучвания, обаче, са провеждани с отделните активни вещества. На базата на фармакокинетични проучвания, не се препоръчва корекция на дозата на Glyxambi при едновременно приложение с често изписвани 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 Glyxambi (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 основно чрез уридин -5'-дифосфоглюкуронил трансфераза (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 върху емпаглифлозин. Трябва да се избягва едновременно приложение с известни индуктори на UGT-ензимите, поради евентуален риск от понижена ефикасност на емпаглифлозин.

Едновременното приложение на емпаглифлозин с пробеницид (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 взаимодействия 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

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 (CYP) изоензима CYP3A4, особено ако последните се прилагат продължително време (вж. точка 5.2). Едновременното приложение с други мощни индуктори на Р-gp и CYP3A4, като карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин, не са проучвани.

Едновременното приложение на еднократна перорална доза 5 mg линаглиптин и многократни перорални дози 200 mg ритонавир (мощен инхибитор на Р-гликопротеин и CYP3A4), са повишили AUC и  $C_{max}$  на линаглиптин съответно приблизително 2 пъти и 3 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 са показали, 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 /CYP3A4.

Проучванията за взаимодействия, 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 CYP, CYP3A4, но не инхибира други изоензими на CYP. Линаглиптин не е индуктор на изоензимите на CYP. 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 за ниска склонност за лекарствени взаимодействия със субстрати на CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, Р-гр и транспортери на органични катиони (ОСТ).

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Не са известни ефектите на Glyxambi по отношение на бременност, кърмене и фертилитет. Ефектите, свързани с отделните активни вещества са описани по-долу.

##### 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 за емпаглифлозин, нито за линаглиптин (вж. точка 5.3). Проучванията при животни с емпаглифлозин показват неблагоприятни ефекти по отношение на постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Glyxambi по време на бременността.

##### 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 проучвания с Glyxambi или с отделните активни вещества по отношение на ефекта върху фертилитета при хора. Неклинични проучвания с емпаглифлозин и линаглиптин като отделни медикаменти 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, така че 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 могат да причинят 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 % за Glyxambi 10 mg емпаглифлозин/5 mg линаглиптин и 8,5 % за 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.

Посочените в таблицата по-долу (вж. Таблица 1) нежелани реакции са изброени по системно-органен клас и са базирани на профилите на безопасност на монотерапиите с емпаглифлозин и линаглиптин. Информацията за нежелани реакции, която не е от клинични изпитвания с Glyxambi, се базира на опита с емпаглифлозин и линаглиптин. Отбелязаните със звездичка (\*) нежелани реакции са обсъдени допълнително в точка „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу.

### Списък на нежелани реакции в табличен вид

Категориите по честота се дефинират 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 1 Нежелани реакции

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

<sup>1</sup> от опита с емпаглифлозин

<sup>2</sup> от опита с линаглиптин

<sup>3</sup> от постмаркетинговия опит с линаглиптин

<sup>4</sup> от постмаркетинговия опит с емпаглифлозин

<sup>5</sup> Средните промени на хематокрита в сравнение с изходните нива са съответно 3,3 % и 4,2 % за Glyxambi 10 mg/5 mg и 25 mg/5 mg, в сравнение с 0,2 % за плацебо. При клинично изпитване с емпаглифлозин, стойностите на хематокрита са се върнали до изходните след период на проследяване от 30 дни след края на лечението.

<sup>6</sup> Средните процентни повишения в сравнение с изходно ниво за Glyxambi 10 mg/5 mg и 25 mg/5 mg спрямо плацебо са, съответно, 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 %.

<sup>a</sup> В проучването 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.

<sup>#</sup> вижте точка 4.4

<sup>\*</sup> за повече информация вижте подточката по-долу

## Описание на избрани нежелани реакции

### Хипогликемия

При сборни клинични изпитвания с Gluxambi при пациенти със захарен диабет тип 2 и неадекватен гликемичен контрол при фоново лечение с метформин, честотата на съобщаваните 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 Gluxambi в сравнение с лечението с емпаглифлозин или линаглиптин.

Един пациент, приемащ Gluxambi е получил потвърдено (определено от изследователя) тежко хипогликемично събитие (дефинирано като събитие, което изисква помощ) при изпитванията с активна контрола или плацебо (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 отделните проучвания и е сходна за 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 било 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 било 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 с тежки хипогликемични събития при пациентите е ниска (< 1 %) и сходна за 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 било 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 било възможно да бъде коригирана, и в хода на 52-седмичното изпитване).

### *Хипогликемия при лечение с линаглиптин*

Най-често съобщаваната нежелана реакция 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 проучвания (10,9 %; N= 471) е лека (80 %; N= 384), умерена (16,6 %; N= 78) или тежка степен (1,9 %; N= 9) в зависимост от интензитета.

#### 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 е по-висока при пациенти на лечение с емпаглифлозин 10 mg (8,8 %). Подобно на плацебо, инфекция на пикочните пътища с 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 за съобщенията с лек, умерен и тежък интензитет. Инфекция на пикочните пътища се съобщава по-често при жени на лечение с емпаглифлозин в сравнение с плацебо, но не и при мъже.

#### 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 за Glyxambi са сравними с тези, съобщавани от клиничните изпитвания с емпаглифлозин.

При проучванията 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.

#### 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 за 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 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 артериално 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 гломеруларна филтрация

В клинични изпитвания с Gluxambi честота на пациентите с повишен креатинин в кръвта (Gluxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Gluxambi 10 mg/5 mg: 0 %) и понижена скорост на гломеруларна филтрация (Gluxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Gluxambi 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 гломеруларна филтрация е сходна между емпаглифлозин и плацебо (повишено ниво на креатинина в кръвта: емпаглифлозин 10 mg 0,6 %, емпаглифлозин 25 mg 0,1 %, плацебо 0,5 %; понижена скорост на гломеруларна филтрация: емпаглифлозин 10 mg 0,1 %, емпаглифлозин 25 mg 0 %, 0,3 % плацебо).

#### Старческа възраст

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

#### 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, [Приложение V](#)**.

## **4.9 Предозиране**

#### Симптоми

В рамките на контролирани клинични проучвания с единични дози емпаглифлозин до 800 mg (съответстващи на 32 пъти най-високата препоръчителна дневна доза) при здрави доброволци и с многократни дневни дози емпаглифлозин до 100 mg емпаглифлозин (съответстващи на 4 пъти най-високата препоръчителна дневна доза) при пациенти със захарен диабет тип 2, не са показали 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 със здрави участници, еднократни дози до 600 mg линаглиптин (съответстващи на 120 пъти препоръчителната доза) като цяло са добре понесени. 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 (SGLT2) и линаглиптин, инхибитор на дипептидил пептидаза 4 (DPP-4).

#### Емпаглифлозин

Емпаглифлозин е обратим, мощен ( $IC_{50}$  1,3 nmol) и селективен конкурентен инхибитор на SGLT2. Емпаглифлозин не инхибира други глюкозни транспортери, които са от значение за транспорта на глюкозата в периферните тъкани и е 5 000 пъти по-селективен за SGLT2 в сравнение с 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. При пациенти със захарен диабет тип 2 и хипергликемия се филтрира и реабсорбира повече глюкоза.

Емпаглифлозин подобрява гликемичния контрол при пациенти със захарен диабет тип 2, чрез намаляване на бъбречната реабсорбция на глюкоза. Количеството глюкоза, отделено чрез бъбрека в резултат на глюкоуретичния механизъм зависи от концентрацията на глюкозата в кръвта и GFR. Инхибирането на SGLT2 при пациенти със захарен диабет тип 2 и хипергликемия води до засилена 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 остава така за периода на 24-часовия дозов интервал. Повишената екскреция на глюкоза с урината се запазва до края на 4-седмичния период на проследяване като е средно около 78 g/ден. Засилената екскреция на глюкоза с урината води до незабавно спадане 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 механизъм и това спомага за ниския риск от хипогликемия. Наблюдавано е подобрене на сурогатните маркери за функцията на бета-клетките, включително хомеостатичния модел за оценка- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment  $\beta$ , HOMA  $\beta$ ). 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 умерено понижение на кръвното налягане. Наблюдаваните с емпаглифлозин глюкозурия, натриуреза и осмотична диуреза могат да спомогнат за подобряване на сърдечносъдовите резултати.

### Линаглиптин

Линаглиптин е инхибитор на ензима DPP-4, който участва в инактивирането на инкретиновите хормони GLP-1 и GIP (глюкагон-подобен пептид 1, глюкозо-зависим инсулиноотропен 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 кръвна захар. 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 нивата 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 проучвания с цел 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 клинични проучвания пациентите са лекувани до 24 или 52 седмици.

### Glyxambi добавен към метформин

При едно проучване с факториален дизайн пациентите с неадекватен контрол 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 е довело до статистически значимо подобрене на HbA<sub>1c</sub> и плазменото ниво на глюкозата на гладно (FPG) в сравнение с линаглиптин 5 mg, както и в сравнение с емпаглифлозин 10 mg или 25 mg. Glyxambi също така е довел до статистически значимо подобрене на телесното тегло в сравнение с линаглиптин 5 mg.



Таблица 2 Параметри по отношение на ефикасността при клинично проучване, сравняващо Glyxambi с отделните активни вещества като допълнително лечение при пациенти с неадекватен контрол от лечение с метформин

	<b>Glyxambi 25 mg/5 mg</b>	<b>Glyxambi 10 mg/5 mg</b>	<b>Емпаглифлозин 25 mg</b>	<b>Емпаглифлозин 10 mg</b>	<b>Линаглиптин 5 mg</b>
<b>Първична крайна точка: HbA<sub>1c</sub> (%) – 24 седмици</b>					
<b>Брой анализирани пациенти</b>	<b>134</b>	<b>135</b>	<b>140</b>	<b>137</b>	<b>128</b>
Изходна средна стойност (SE)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Промяна спрямо изходната стойност на седмица 24 <sup>1</sup> :					
- коригирана средна стойност <sup>2</sup> (SE)	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Сравнение спрямо емпаглифлозин <sup>1</sup> :	спрямо 25 mg	спрямо 10 mg	--	--	--
- коригирана средна стойност <sup>2</sup> (SE)	-0,58 (0,09)	-0,42 (0,09)			
- 95,0 % ДИ	-0,75, -0,41	-0,59, -0,25			
- р-стойност	< 0,0001	< 0,0001			
Сравнение спрямо линаглиптин 5 mg <sup>1</sup> :			--	--	--
- коригирана средна стойност <sup>2</sup> (SE)	-0,50 (0,09)	-0,39 (0,09)			
- 95,0 % ДИ	-0,67, -0,32	-0,56, -0,21			
- р-стойност	< 0,0001	< 0,0001			

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

<sup>2</sup> Средна, коригирана към изходната стойност и стратификацията

При една предварително определена група пациенти с изходен HbA<sub>1c</sub> равен или по-висок от 8,5 %, намалението от изходната стойност на HbA<sub>1c</sub> към седмица 24 с Glyxambi 25 mg/5 mg е -1,8 % (p < 0,0001 спрямо линаглиптин 5 mg, p < 0,001 спрямо емпаглифлозин 25 mg), а с Glyxambi 10 mg/ 5 mg -1,6 % (p < 0,01 спрямо линаглиптин 5 mg, n.s. спрямо емпаглифлозин 10 mg).

Общо ефектите на понижение на HbA<sub>1c</sub>, наблюдавани към седмица 24 са запазени към седмица 52.

#### Лечение с емпаглифлозин при пациенти с неадекватен контрол при лечение с метформин или линаглиптин

При пациенти с неадекватен контрол при максималната толерирана доза метформин е добавен открито линаглиптин 5 mg в продължение на 16 седмици. При пациенти с неадекватен контрол след този 16-седмичен период, пациентите са получавали двойно-заслепено лечение или с емпаглифлозин 10 mg, или с емпаглифлозин 25 mg, или с плацебо в продължение на 24 седмици. След този двойно-заслепен период, лечението както с емпаглифлозин 10 mg, така и с емпаглифлозин 25 mg е показало статистически значими подобрения на HbA<sub>1c</sub>, FPG и телесното тегло в сравнение с плацебо; всички пациенти са продължили лечението си с метформин и линаглиптин 5 mg по време на проучването. Статистически значимо по-висок брой пациенти с изходна стойност на HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0 %, лекувани с двете дози емпаглифлозин са постигнали таргетен HbA<sub>1c</sub> < 7 % в сравнение с плацебо (вж. Таблица 3). След 24 седмици лечение с емпаглифлозин както систолното, така и диастолното кръвно налягане са се понижали, -2,6/-1,1 mmHg (n.s. спрямо плацебо за сАН и дАН) за емпаглифлозин 25 mg и -1,3/-0,1 mmHg (n.s. спрямо плацебо за сАН и дАН) за 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 фоново лечение с метформин + линаглиптин 5 mg).

Таблица 3 Параметри по отношение на ефикасността в клиничното проучване, сравняващи емпаглифлозин с плацебо като допълнително лечение при пациенти с неадекватен контрол при лечение с метформин и линаглиптин 5 mg

	Метформин + линаглиптин 5 mg		
	Емпаглифлозин 10 mg <sup>1</sup>	Емпаглифлозин 25 mg <sup>1</sup>	Плацебо <sup>2</sup>
<b>НbA<sub>1c</sub> (%) – 24 седмици</b> <sup>3</sup>			
N	109	110	106
Изходна стойност (средна)	7,97	7,97	7,96
Промяна спрямо изходната стойност (коригирана средна стойност)	-0,65	-0,56	0,14
Сравнение спрямо плацебо (коригирана средна стойност) (95 % ДИ) <sup>2</sup>	-0,79 (-1,02, -0,55) p< 0,0001	-0,70 (-0,93, -0,46) p< 0,0001	
<b>Телесно тегло -24 седмици</b> <sup>3</sup>			
N	109	110	106
Изходна стойност (средна) в kg	88,4	84,4	82,3
Промяна спрямо изходната стойност (коригирана средна)	-3,1	-2,5	-0,3
Сравнение спрямо плацебо (коригирана средна) (95 % ДИ) <sup>1</sup>	-2,8 (-3,5, -2,1) p< 0,0001	-2,2 (-2,9, -1,5) p< 0,0001	
<b>Пациенти (%), при които се постига НbA<sub>1c</sub> &lt; 7 % с изходна стойност на НbA<sub>1c</sub> ≥ 7 % - 24 седмици</b> <sup>4</sup>			
N	100	107	100
Пациенти (%), при които се постига A1C < 7 %	37,0	32,7	17,0
Сравнение спрямо плацебо (коефициент на риска) (95 % ДИ) <sup>5</sup>	4,0 (1,9, 8,7)	2,9 (1,4, 6,1)	

<sup>1</sup> Пациентите рандомизирани в групите на лечение с емпаглифлозин 10 mg или 25 mg са получавали Glyxambi 10 mg/5 mg или 25 mg/5 mg с фоново лечение с метформин

<sup>2</sup> Пациентите рандомизирани в групата на плацебо са получавали плацебо плюс линаглиптин 5 mg с фоново лечение с метформин

<sup>3</sup> Модели при смесени ефекти за повтарящи се измервания (Mixed-effects models for repeated measurements, MMRM) на цялата съвкупност за анализ (full analysis set - FAS) (OC) включват изходна стойност на НbA<sub>1c</sub>, изходна стойност на eGFR (MDRD), географски регион, лечение при посещение и взаимодействието за лечение по посещения. За FPG е включена и изходната стойност на FPG. За теглото е включено и теглото на изходното ниво.

<sup>4</sup> Не е оценено за статистическа значимост; не е част от последващия анализ за вторичните крайни точки

<sup>5</sup> Логистичната регресия за FAS (NCF) включва изходна стойност на НbA<sub>1c</sub>, изходна стойност на eGFR (MDRD), географски регион и лечение; на базата на пациенти с НbA<sub>1c</sub> 7 % и повече на изходното ниво

При една предварително определена група пациенти с изходна стойност на НbA<sub>1c</sub> равна или по-висока от 8,5 %, намалението от изходната стойност на НbA<sub>1c</sub> с емпаглифлозин 25 mg/линаглиптин 5 mg е -1,3 % към седмица 24 (p< 0,0001 спрямо плацебо и линаглиптин 5 mg), а 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. При пациенти с неадекватен контрол след този 16-седмичен период, пациентите са получавали двойно-заслепено лечение или с линаглиптин 5 mg или с плацебо в продължение на 24 седмици. След този двойно-сляп период лечението и в двете популации (метформин + емпаглифлозин 10 mg и метформин + емпаглифлозин 25 mg) с линаглиптин 5 mg е показало статистически значими подобрения на HbA<sub>1c</sub> в сравнение с плацебо; всички пациенти са продължили лечението си с метформин и емпаглифлозин по време на проучването. Статистически значимо по-голям брой пациенти с изходна стойност на HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0 % лекувани с линаглиптин са постигнали прицелен HbA<sub>1c</sub> от < 7 % в сравнение с плацебо (вж. Таблица 4).

Таблица 4 Параметри по отношение на ефикасността при клинични проучвания, сравняващи Gluxambi 10 mg/5 mg с емпаглифлозин 10 mg както и Gluxambi 25 mg/5 mg с емпаглифлозин 25 mg като допълнително лечение 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
<b>HbA<sub>1c</sub> (%) – 24 седмици<sup>1</sup></b>				
N	122	125	109	108
Изходна стойност (средна)	8,04	8,03	7,82	7,88
Промяна спрямо изходната стойност (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	
<b>Пациенти (%), при които се постига HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 % с изходни стойности на HbA<sub>1c</sub> ≥ 7 % - 24 седмици<sup>2</sup></b>				
N	116	119	100	107
Пациенти (%), при които се постига HbA <sub>1c</sub> < 7 %	25,9	10,9	36,0	15,0
Сравнение спрямо плацебо (коефициент на риска) (95 % ДИ) <sup>3</sup>	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 са получавали или таблетки с комбинация с фиксирани дози Gluxambi 10 mg/5 mg плюс метформин, или таблетки с комбинация с фиксирани дози Gluxambi 25 mg/5 mg плюс метформин; пациентите, рандомизирани в групата на плацебо са получавали плацебо плюс емпаглифлозин 10 mg плюс метформин или плацебо плюс емпаглифлозин 25 mg плюс метформин.

<sup>1</sup> MMRM моделите на FAS (OC) включват изходна стойност на HbA<sub>1c</sub>, изходна стойност на eGFR (MDRD), географски регион, лечение при посещение и взаимодействието за лечение по посещения. За FPG е включена и изходната стойност на FPG

<sup>2</sup> Не е оценено за статистическа значимост; не е част от последващия анализ за вторичните крайни точки

<sup>3</sup> Логистичната регресия за FAS (NCF) включва изходна стойност на HbA<sub>1c</sub>, изходна стойност на eGFR (MDRD), географски регион и лечение; на базата на пациенти с HbA<sub>1c</sub> 7 % и повече на изходното ниво

Безопасност по отношение на сърдечносъдовата система

Проучване за оценка на сърдечносъдовия изход при приложение на емпаглифлозин (EMPA-REG OUTCOME)

Двойносляпото, плацебо-контролирано проучване EMPA-REG OUTCOME сравнява сборните данни за емпаглифлозин 10 mg и 25 mg с 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<sub>1c</sub> е 8,1%, и 71,5% са мъже. На изходно ниво 74% от пациентите са лекувани с метформин, 48% с инсулин и 43% - със сулфониурейно производно. Около половината от пациентите (52,2%) са имали eGFR 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 17,8% 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> и 7,7% 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

На седмица 12 се наблюдава коригирано средно подобрене (SE) на HbA<sub>1c</sub>, при сравнение с 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. Така че ефектът отслабва на седмица 94, като коригираното средно подобрене (SE) на HbA<sub>1c</sub> е 0,08% (0,02) в групата на плацебо, и 0,50% (0,02) и 0,55% (0,02) в групите на емпаглифлозин 10 и 25 mg.

Емпаглифлозин превъзхожда плацебо по отношение на предотвратяване на показателите на комбинираната крайна точка сърдечносъдова смъртност, нелетален миокарден инфаркт или нелетален инсулт. Ефектът от лечението се изразява главно в значимо понижение на сърдечносъдовата смъртност без значима промяна при нелеталния миокарден инфаркт или нелеталния инсулт. Понижението на сърдечносъдовата смъртност е сравнимо при емпаглифлозин 10 mg и 25 mg и потвърдено от подобрената обща преживяемост (вж. Таблица 5).

Таблица 5 Ефект от лечението по отношение на първичната съставна крайна точка, нейните компоненти и смъртността<sup>a</sup>

	Плацебо	Емпаглифлозин <sup>b</sup>
N	2 333	4 687
<b>Време до първото събитие на СС смърт, нелетален МИ или нелетален инсулт N (%)</b>	282 (12,1)	490 (10,5)
Коефициентът на риск спрямо плацебо (95,02% ДИ) <sup>*</sup>		0,86 (0,74, 0,99)
p-стойност за превъзходство		0,0382
<b>СС смърт N (%)</b>	137 (5,9)	172 (3,7)
Коефициентът на риск спрямо плацебо (95% ДИ)		0,62 (0,49, 0,77)
p-стойност		<0,0001
<b>Нелетален МИ N (%)</b>	121 (5,2)	213 (4,5)
Коефициентът на риск спрямо плацебо (95% ДИ)		0,87 (0,70, 1,09)
p-стойност		0,2189
<b>Нелетален инсулт N (%)</b>	60 (2,6)	150 (3,2)
Коефициентът на риск спрямо плацебо (95% ДИ)		1,24 (0,92, 1,67)
p-стойност		0,1638
<b>Смъртност по всякакви причини N (%)</b>	194 (8,3)	269 (5,7)
Коефициентът на риск спрямо плацебо (95% ДИ)		0,68 (0,57, 0,82)
p-стойност		<0,0001
<b>Смъртност, различна от СС (%)</b>	57 (2,4)	97 (2,1)
Коефициентът на риск спрямо плацебо (95% ДИ)		0,84 (0,60, 1,16)

СС = сърдечносъдов, МИ = миокарден инфаркт

<sup>a</sup> Лекувана група (Treated set - TS), т.е. пациенти, които са получили поне една доза от проучваното лекарство

<sup>b</sup> Сборни данни за дози емпаглифлозин 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 p-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 проучването EMPA-REG OUTCOME е ограничено.

#### *Сърдечна недостатъчност, налагаща хоспитализация*

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

#### *Нефропатия*

В проучването EMPA-REG OUTCOME, за времето до първото събитие, съответстващо на нефропатия, КР е 0,61 (95% ДИ 0,53; 0,70) за 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%).

#### *Проучване за безопасност на линаглиптин по отношение на сърдечносъдовата система и бъбреците (CARMELINA)*

Двойносляпото, плацебо-контролирано проучване CARMELINA оценява безопасността на линаглиптин по отношение на сърдечносъдовата система и бъбреците в сравнение с плацебо, като допълнение към стандартната терапия при пациенти със захарен диабет тип 2 и повишен сърдечносъдов риск, доказан чрез анамнеза за установено макросъдово или бъбречно заболяване. Общо 6 979 пациенти са третирани (линаглиптин 5 mg: 3 494, плацебо: 3 485) и са проследявани за период с медиана 2,2 години. Проучваната популация включва 1 211 (17,4 %) пациенти  $\geq 75$  години, средната стойност на HbA<sub>1c</sub> е била 8,0 %, 63 % са били мъже. Приблизително 19 % от популацията са имали eGFR  $\geq 45$ -60 ml/мин/1,73 m<sup>2</sup>, 28 % са имали eGFR  $\geq 30$ -45 ml/мин/1,73 m<sup>2</sup> и 15% са имали eGFR  $< 30$  ml/мин/1,73 m<sup>2</sup>.

Линаглиптин не е увеличил риска по отношение на комбинираната крайната точка сърдечносъдова смърт, нефатален миокарден инфаркт (МИ) или нефатален мозъчен инсулт (MACE-3) [HR = 1,02; (95 % CI 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 [HR = 1,04; (95 % CI 0,89; 1,22)]. При анализите за прогресия на албуминурията (промяна от нормоалбуминурия до микро- или макроалбуминурия или от микроалбуминурия до макроалбуминурия) изчисленото съотношение на риска е 0,86 (95 % CI 0,78; 0,95) за линаглиптин в сравнение с плацебо. Освен това линаглиптин не е увеличил риска от хоспитализация поради сърдечна недостатъчност [HR = 0,90; (95 % CI 0,74; 1,08)]. Не е наблюдавано увеличаване на риска от сърдечносъдова смърт или смърт по каквато и да е причина.

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

#### *Проучване за безопасност на линаглиптин по отношение на сърдечносъдовата система (CAROLINA)*

Двойносляпото паралелногрупово проучване CAROLINA оценява сърдечносъдовата безопасност на линаглиптин в сравнение с глимепирид, като допълнение към стандартната терапия при пациенти с диабет тип 2 и повишен сърдечносъдов 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 медиана 6,25 години. Средната възраст е била 64 години, средната стойност на HbA<sub>1c</sub> е била 7,15% и 60% от участниците са били мъже. Приблизително 19% от популацията са имали eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Проучването 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 нефатален миокарден инфаркт (МИ), или нефатален мозъчен инсулт (ЗР-МАСЕ). Линаглиптин не увеличил риска по отношение на комбинирана крайна точка сърдечносъдова смърт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален мозъчен инсулт (МАСЕ-3) [съотношение на риска (HR) = 0,98; (95% CI 0,84; 1,14); p < 0,0001 за не по-малка ефикасност], когато е добавен към стандартното лечение при възрастни пациенти с диабет тип 2 с повишен сърдечносъдов риск, в сравнение с глимепирид (вж. таблица 6).

Таблица 6 Големи сърдечносъдови нежелани събития (МАСЕ) и смъртност по група на лечение в проучването CAROLINA

	Линаглиптин 5 mg		Глимепирид (1-4 mg)		Коефициент на риск (95% CI)
	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, нефатален МИ, нефатален 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% CI за коефициента на риск е по-малка от 1,3

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Gluxambi във всички подгрупи на педиатричната популация при захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

Скоростта и степента на абсорбция на емпаглифлозин и линаглиптин в Gluxambi 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 била сходна при здрави участници и при пациенти с диабет тип 2.

Gluxambi демонстрира ефект по отношение на храната, подобен на отделните активни вещества. Затова Gluxambi 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 стационарно състояние, измерени в плазмата са 1 870 nmol.час и 259 nmol/l с емпаглифлозин 10 mg и 4 740 nmol.час и 687 nmol/l с емпаглифлозин 25 mg един път дневно. Системната експозиция на емпаглифлозин нараства пропорционално на дозата. Фармакокинетичните параметри на единична доза и в стационарно състояние за емпаглифлозин 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 [ $^{14}\text{C}$ ]-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 конюгата на глюкуроновата киселина (2-, 3-, и 6-О-глюкуронид). Системната експозиция на всеки метаболит е по-малко от 10 % от общото количество съединения, свързани с лекарственото вещество. *In vitro* проучванията показват, че основният път на метаболизиране на емпаглифлозин при хора е глюкурониране чрез уридин 5' дифосфо глюкуронил трансферази 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/час. Интериндивидуалната и остатъчната вариабилност за пероралния клирънс на емпаглифлозин са съответно 39,1 % и 35,8 %. При приложение веднъж дневно стационарните 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 [ $^{14}\text{C}$ ]-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 основно съединение и приблизително половината от свързаната с лекарството радиоактивност, която се излъчва с урината, е непроменено основно съединение.

## Линаглиптин

### Абсорбция

След перорално приложение на доза 5 mg линаглиптин при здрави доброволци или пациенти,

линаглиптин се абсорбира бързо, като пиковите 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 към 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 е наблюдавано влияние върху AUC<sub>0-72h</sub>. 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<sub>t,ss</sub> и  $C_{max,ss}$  концентрации на линаглиптин в стационарно състояние са 153 nmol\*час/l и 12,9 nmol/l за линаглиптин 5 mg един път дневно в продължение на 7 дни.

### Разпределение

Вследствие на свързването с тъканите, средният привиден обем на разпределение при достигане на стационарно състояние след интравенозно приложение на еднократна доза от 5 mg линаглиптин на здрави участници е около 1 110 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  $\geq 30$  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 били несвързани в плазмата.

### Биотрансформация

След прилагане на перорална доза 10 mg [<sup>14</sup>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, въз основа на определеното при перорално многократно прилагане по 5 mg линаглиптин, е приблизително 12 часа.

След прилагане на перорална доза [<sup>14</sup>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 леко, умерено или тежко бъбречно увреждане ( $eGFR < 30$  до  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) и пациенти с бъбречна недостатъчност или терминална бъбречна недостатъчност (ESRD), AUC на емпаглифлозин се повишава съответно с приблизително 18 %, 20 %, 66 % и 48 %, в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Пиковите плазмени нива на емпаглифлозин са сходни при пациенти с умерено 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 леко и тежко бъбречно увреждане в сравнение с участници с нормална бъбречна функция. Популационният фармакокинетичен анализ показва, че привидният перорален клирънс на емпаглифлозин намалява със спадане на  $eGFR$ , което води до повишаване на експозицията на лекарството (вж. точка 4.2).

### Линаглиптин

Проведено е едно отворено изпитване с многократни дози за оценка на фармакокинетиката на линаглиптин (в дози от 5 mg) при пациенти с различна степен хронична бъбречна недостатъчност в сравнение с хора с нормална бъбречна функция. В изпитването са участвали пациенти с бъбречна недостатъчност, класифицирана на база креатининов клирънс като лека (50 до  $< 80$  ml/min), умерена (30 до  $< 50$  ml/min) и тежка ( $< 30$  ml/min), както и пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD) на хемодиализа. В допълнение, пациенти със захарен диабет тип 2 и тежко 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 леко бъбречно увреждане е сравнима със здрави участници. При умерено бъбречно увреждане е наблюдавано умерено 1,7-кратно повишение на експозицията в сравнение с контролната група. Експозицията при пациенти със захарен диабет тип 2 с тежка бъбречна недостатъчност се повишава 1,4 пъти в сравнение с пациенти със захарен диабет тип 2 с нормална бъбречна функция. Предвидените стойности на AUC на линаглиптин в стационарно състояние при пациенти с ESRD са демонстрирали експозиция, сравнима с тази при пациенти с умерено или тежко 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 леко, умерено или тежко чернодробно увреждане (по класификацията на Child-Pugh), средната AUC и  $C_{max}$  на емпаглифлозин се повишава (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 прилагане на многократни дози по 5 mg линаглиптин при пациенти, които не са диабетици с лека, умерена и тежка форма 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 адаптиране на дозата на Gluxambi в зависимост от 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 са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на емпаглифлозин и линаглиптин при популационния фармакокинетичен анализ и специалните проучвания от фаза I.

## Старческа възраст

Възрастта не оказва клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на емпаглифлозин или линаглиптин на базата на популационния фармакокинетичен анализ. При хора в старческа възраст (на възраст 65 до 80 години) плазмените концентрации на линаглиптин са били сравними с тези при по-млади пациенти.

## Педиатрични пациенти

### Емпаглифлозин

В едно педиатрично проучване фаза 1 е изследвана фармакокинетиката и фармакодинамиката на емпаглифлозин (5 mg, 10 mg и 25 mg) при деца и юноши на възраст от  $\geq 10$  до  $< 18$  години със захарен диабет тип 2. Наблюдаваните фармакокинетични и фармакодинамични отговори са съответствали на наблюдаваните при възрастни пациенти.

### Линаглиптин

В едно педиатрично проучване фаза 2 е изследвана фармакокинетиката и фармакодинамиката на линаглиптин 1 mg и 5 mg при деца и юноши на възраст от  $\geq 10$  до  $< 18$  години със захарен диабет тип 2. Наблюдаваните фармакокинетични и фармакодинамични отговори са съответствали на наблюдаваните при възрастни пациенти. Линаглиптин 5 mg е показал превъзходство 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 от изходно ниво на  $HbA_{1c}$  (-0,63% спрямо -0,48%, n.s.). Поради ограничения характер на набора данни, резултатите трябва да се интерпретират внимателно.

## Лекарствени взаимодействия

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

### In vitro оценка на емпаглифлозин

На база 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 лекарствени взаимодействия, 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'- дифосфоглюкуронил трансферази 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 P-gp в терапевтични дози. Въз основа на *in vitro* проучвания не се счита за вероятно емпаглифлозин да предизвика взаимодействия с лекарствени продукти, които са субстрати на P-gp. Едновременно приложение на дигоксин (субстрат на P-gp) с емпаглифлозин води до 6 % повишение на AUC и 14 % повишение на  $C_{max}$  за 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 лекарствени взаимодействия със субстратите на тези захващащи транспортери са малко вероятни.

#### In vitro оценка на линаглиптин

Линаглиптин е субстрат на OATP8-, OAT2-, OAT4-, OATN1- и OATN2, което предполага евентуално OATP8-медиран чернодробен ъптейк, OAT2-медиран бъбречен ъптейк и OAT4-, OATN1- и OATN2-медирана бъбречна секреция и реабсорбция на линаглиптин *in vivo*. Активностите на OATP2, OATP8, OATN1, OAT1 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 емпаглифлозин и линаглиптин.

В групите на комбинирано лечение са установени фокални области с хепатоцелуларна некроза при  $\geq 15:30$  mg/kg линаглиптин:емпаглифлозин (3,8 пъти над клиничната експозиция за линаглиптин и 7,8 пъти над клиничната експозиция за емпаглифлозин) както и в групата на лечение само с емпаглифлозин, но не и в контролната група. Клиничното значение на тази находка остава неуточнено.

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

#### Емпаглифлозин

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

При проучвания за токсичност при дългосрочна употреба 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 загубата на глюкоза с урината и електролитния дисбаланс, включително намалените телесно тегло и телесни мазнини, повишената консумация на храни, диарията, дехидратацията, понижената плазмена глюкоза и повишенията на други серумни параметри, отразяващи засиления метаболизъм на протеини и глюконеогенезата, промените в урината като полиурия и глюкозурия и микроскопски промени, включващи минерализация в бъбрека и в някои меки тъкани и тъкани на съдовете. 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 над клиничната AUC експозиция на емпаглифлозин при доза 25 mg.

При едно 2-годишно проучване за карциногенност, емпаглифлозин не е повишил честотата на туморите при женски плъхове, достигайки до най-висока доза 700 mg/kg/ден, което съответства

на приблизително 72 пъти максималната клинична AUC експозиция на емпаглифлозин. При мъжки плъхове са наблюдавани 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. Наблюдавана е по-висока честота на интерстициални клетъчни тумори в тестисите при плъхове при доза 300 mg/kg/ден и по-висока, но не и при 100 mg/kg/ден, което съответства на приблизително 18 пъти максималната клинична експозиция на емпаглифлозин. И двата вида тумори са често срещани при плъхове и е малко вероятно да имат значение при хората.

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 е индуцирал бъбречни тумори при мъжки мишки при доза 1 000 mg/kg/ден, но не и при 300 mg/kg/ден, което 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 метаболитните пътища, които нямат значение при хора. Приема се, че бъбречните тумори при мишки нямат отношение към хората.

При експозиции достатъчно по-високи от тези при хора в терапевтични дози, емпаглифлозин не оказва нежелани ефекти върху фертилитета или ранното ембрионално развитие. Приложен по време на органогенезата, емпаглифлозин не е тератогенен. Само в токсични за майката дози емпаглифлозин е предизвикал изкривени кости 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 експозиция на майката, приблизително 4 пъти по-високи от максималната клинична експозиция на емпаглифлозин. Не е наблюдаван подобен ефект при системна експозиция, еквивалентна на максималната клинична експозиция на емпаглифлозин. Не е известно значението на тази находка при хора.

При едно проучване на токсичността при млади участници върху плъхове, при приложение на емпаглифлозин от 21-ви постнатален ден до 90-ти постнатален ден, е наблюдавана минимална до лека бъбречна тубулна и тазова дилатация при ювенилни плъхове само, в доза 100 mg/kg/ден, която е около 11 пъти максималната клинична доза 25 mg. Тези находки липсват след период на възстановяване 13 седмици без приложение на лекарство.

### Линаглиптин

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

При проучвания за токсичност при дългосрочна употреба 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 при хора са наблюдавани странични ефекти върху репродуктивните органи, щитовидната жлеза и лимфоидните органи. Силни псевдо-алергични реакции са наблюдавани при кучета при прилагане на средни дози, които са предизвикали вторични сърдечносъдови промени, за които се счита, че са специфични за кучета. Черният дроб, бъбреците, стомаха, репродуктивните органи, тимусът, далакът и лимфните възли са таргетни органи за токсичност при дългоопашати макаци, при дози надвишаващи повече от 450 пъти клиничната експозиция. При дози над 100 пъти клиничната експозиция най-значимата находка при тези маймуни е стомашно дразнене.

Двугодишни проучвания за карциногенност при плъхове и мишки не са дали доказателства за карциногенност 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 да има отношение към хората. Въз основа на данните от тези проучвания няма основания за опасения по отношение на карциногенност при хората.

При експозиции по-високи от 900 пъти от клиничната експозиция, Линаглиптин не оказва нежелани ефекти върху фертилитета или ранното ембрионално развитие при експозиции по-високи от 900 пъти клиничната експозиция. Приложен по време на органогенезата, линаглиптин не е тератогенен. Само при токсични за майката дози линаглиптин е предизвикал 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 поколенията при експозиция на майката приблизително 1 500 пъти по-висока от 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**

#### Глухамби 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 (6000)

Железен оксид, жълт (E172)

#### Глухамби 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 (6000)  
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 еднодозови блистери от PVC/PVDC/алуминий.  
Опаковки по 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 и 100 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **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  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Германия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### Glyxambi 10 mg/5 mg филмирани таблетки

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

### Glyxambi 25 mg/5 mg филмирани таблетки

EU/1/16/1146/010 (7 x 1 филмирани таблетки)  
EU/1/16/1146/011 (10 x 1 филмирани таблетки)  
EU/1/16/1146/012 (14 x 1 филмирани таблетки)  
EU/1/16/1146/013 (28 x 1 филмирани таблетки)  
EU/1/16/1146/014 (30 x 1 филмирани таблетки)  
EU/1/16/1146/015 (60 x 1 филмирани таблетки)

EU/1/16/1146/016 (70 x 1 филмирани таблетки)  
EU/1/16/1146/017 (90 x 1 филмирани таблетки)  
EU/1/16/1146/018 (100 x 1 филмирани таблетки)

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

Дата на първо разрешаване: 11 ноември 2016

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

{ММ/ГГГГ}

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

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**



## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

ГЕРМАНИЯ

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност 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 трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност 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)**

ПУР 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 при всички следващи съгласувани 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**

Gluxambi 10 mg/5 mg филмирани таблетки  
емпаглифлозин/линаглиптин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 10 mg емпаглифлозин и 5 mg линаглиптин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 x 1 филмирана таблетка  
10 x 1 филмирана таблетка  
14 x 1 филмирана таблетка  
28 x 1 филмирана таблетка  
30 x 1 филмирана таблетка  
60 x 1 филмирана таблетка  
70 x 1 филмирана таблетка  
90 x 1 филмирана таблетка  
100 x 1 филмирана таблетка

**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  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Германия

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

Глухамби 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 АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 25 mg емпаглифлозин и 5 mg линаглиптин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 x 1 филмирана таблетка  
10 x 1 филмирана таблетка  
14 x 1 филмирана таблетка  
28 x 1 филмирана таблетка  
30 x 1 филмирана таблетка  
60 x 1 филмирана таблетка  
70 x 1 филмирана таблетка  
90 x 1 филмирана таблетка  
100 x 1 филмирана таблетка

**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  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Германия

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**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**

Glyxambi представлява антидиабетно лекарство, което съдържа две активни вещества наречени емпаглифлозин и линаглиптин:

- Емпаглифлозин действа чрез блокиране на протеин в бъбреците, наречен натриево-глюкозен котранспортер 2 (SGLT2). SGLT2 предпазва от отделяне на глюкозата в урината, чрез връщането ѝ обратно в кръвообращението, след като кръвта е филтрирана в бъбреците. Чрез блокирането на този протеин, лекарството води до отделяне на глюкоза (кръвната захар), натрий (сол) и вода с урината. Това спомага за понижаване на нивата на кръвната захар, които са прекалено високи поради захарния диабет тип 2.
- Линаглиптин действа по различен начин – по-конкретно като позволява панкреасът да произвежда повече инсулин, за да понижава нивата на кръвната захар. Това става чрез инхибиране на един протеин, наречен DPP-4.

Glyxambi се добавя към метформин и/или сулфониурейно производно за лечение на захарен диабет тип 2 при възрастни пациенти, при които диабетът не може да бъде контролиран чрез добавяне на метформин и/или сулфониурейно производно в комбинация с емпаглифлозин, или при лечение 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. В този случай не трябва да продължавате приема на никой от двата вида таблетки поотделно, ако приемате това лекарство.

Важно е да продължите с диетата си и физическите упражнения, както Ви е препоръчано от

Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

## **Какво представлява захарен диабет тип 2**

Захарният диабет тип 2 е заболяване, което се дължи на гените Ви и на начина Ви на живот. Ако имате захарен диабет тип 2 е възможно Вашият панкреас да не произвежда достатъчно инсулин, за да контролира нивото на глюкозата в кръвта Ви и Вашият организъм да 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.

## **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 6).

### **Предупреждения и предпазни мерки**

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

- относно това, какво можете да направите, за да предотвратите обезводняване.
- ако имате захарен диабет тип 1 (организмът Ви не произвежда достатъчно инсулин). Glyxambi не трябва да се използва за лечение на захарен диабет тип 1.
- при бърза загуба на тегло, гадене или повръщане, стомашни болки, прекомерна жажда, ускорено и дълбоко дишане, прояви на обърканост, необичайна сънливост или умора, дъх със сладка миризма, сладък или метален вкус в устата или променена миризма на урината или потта. Свържете се незабавно с лекар или се обърнете към най-близката болница, тъй като тези симптоми може да са признак на „диабетна кетоацидоза“ – усложнение, което може да се развие при хора с диабет, поради повишена концентрация 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 на инсулина, или след големи операции или тежки заболявания, които да повишат нуждите Ви от инсулин.
- ако приемате други противодиабетни лекарства, познати като „сулфонилурейни производни“ (напр. глимепирид, глипизид) и/или 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 тежки бъбречни проблеми. Възможно е Вашият лекар да Ви каже да приемате друго лекарство.
- ако сте на 75 години или по-възрастни, повишеното отделяне на урина в резултат от лекарството може да засегне водно-електролитния баланс в организма Ви и да повиши риска от дехидратация. За евентуални белези на дехидратация, вижте точка 4.
- ако сте на 75 години или по-възрастни, тъй като не се препоръчва употребата на това лекарство при по-възрастни от 75 години.

Свържете се с Вашия лекар ако при лечение с Glyxambi някой от следните случаи се отнася за Вас:

- ако при Вас се появят симптоми на остър панкреатит, като постоянна, силна коремна болка. Възможните признаци са изброени в точка 4, „Възможни нежелани реакции“.
- ако Ви се повръща, имате разстройство или повишена температура, или ако не можете да се храните или пиете. Подобни състояния могат да доведат до дехидратация. Възможно е Вашият лекар да Ви каже да спрете приема на Glyxambi, докато не се възстановите, за да

се избегне загуба на прекалено много течности от организма.

- ако имате сериозна инфекция на бъбреците или пикочните пътища, с повишена температура. Възможно е Вашият лекар да Ви каже да спрете приема на Glyxambi, докато се възстановите.
- ако установите поява на мехури по кожата, това може да е признак на заболяване, наречено булезен пемфигоид. Вашият лекар може да Ви каже да прекратите приема на Glyxambi.

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. Гангрената на Фурние трябва незабавно да се лекува.

### **Грижи за краката**

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

### **Бъбречна функция**

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

### **Глюкоза в урината**

Поради механизма 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 за деца и юноши под 18 години, тъй като не е проучвано при тези пациенти.

### **Други лекарства и Glyxambi**

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

- други противодиабетни лекарства, като инсулин или сулфонилурейни производни. Възможно е Вашият лекар да поиска да понижи дозата на тези лекарства, с цел да се избегне прекаленото спадане на нивото на кръвната захар.
- лекарства за отделяне на вода от организма (диуретици). Възможно е Вашият лекар да Ви каже да спрете приема на Glyxambi.
- лекарства, които могат 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.

### **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 плода. 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 на майката. 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 с 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 това да повлияе на способността Ви да шофирате и работите с машини. Не шофирайте и не използвайте никакви инструменти, 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 10 mg емпаглифлозин плюс 5 mg линаглиптин един път дневно. За тази доза, Glyxambi се предлага под формата на филмирани таблетки 10 mg/5 mg.

Вашият лекар ще прецени дали се налага да увеличите дозата до една филмирана таблетка Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg емпаглифлозин плюс 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.

### **Старческа възраст:**

Има много малко опит при пациенти на възраст 75 или повече години. Не трябва да се започва лечение с Glyxambi при пациенти на възраст над 75 години.

### **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 помните за приема.

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.

Диетата и физическите упражнения могат да помогнат на организма Ви по-добре да използва кръвната захар. Важно е, докато сте на лечение с това лекарство да спазвате диетата и двигателния режим, препоръчани Ви от Вашия лекар.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Glyxambi**

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

### **Ако сте пропуснали да приемете Glyxambi**

Какво да правите, ако сте пропуснали да приемете една таблетка, зависи от това, колко време остава до следващия прием:

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

### **Ако сте спрели приема на Glyxambi**

Не спирайте приема на Glyxambi преди да се консултирате с лекаря си. Възможно е Вашата кръвна захар да се повиши, когато спрете да приемате Glyxambi.

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 се обърнете към най-близката болница, ако получите някоя от следните нежелани реакции:**

### **Диабетна кетоацидоза (редки, може да засегнат 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 Ви
- бърза загуба на тегло
- гадене или повръщане
- болки в стомаха
- прекомерна жажда
- учестено и дълбоко дишане
- обърканост
- необичайна сънливост или умора
- дъх със сладка миризма, сладък или метален вкус в устата или необичайна 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, срещат се нечесто (може да засегнат до 1 на 100 души)

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

### Възпаление на панкреаса (панкреатит), среща 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), среща се често (може да засегне до 1 на 10 души)

Ако приемате GluXambi заедно с друго лекарство, което може да доведе до ниска кръвна захар, като сулфонилурейни производни или инсулин, имате риск да получите ниска кръвна захар (хипогликемия). Белезите 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 ниското ниво 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.

### Инфекции на пикочните пътища, срещат се често

Белезите на инфекция на пикочните пътища са:

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

Позивите за уриниране или по-честото уриниране могат 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 тези симптоми, трябва също да се свържете с Вашия лекар.

### Загуба на течности от организма (дехидратация), среща се нечесто

Белезите 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 GluXambi:**

#### **Срещат 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-чести позиви за уриниране
- сърбеж
- обрив
- повишен ензим амилаза в кръвта
- повишен панкреатичен ензим липаза
- жажда

#### **Срещат се нечесто**

- напрежение или болка при изпразване на пикочния мехур
- лабораторните кръвни изследвания биха могли 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)

#### **Срещат се рядко**

- възпаление на устата

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

- мехури по кожата (булозен пемфигоид)
- некротизиращ фасциит на перинеума или гангрена на Фурние, сериозна инфекция на гениталиите или областта между гениталиите и ануса.



## 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 Gluxambi

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Това лекарство не изисква специални условия за 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 Gluxambi

- Активните вещества са емпаглифлозин и линаглиптин. Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg емпаглифлозин и 5 mg линаглиптин.
- Другите съставки са:  
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 6000 и железен оксид, жълт (E172).
- Активните вещества са емпаглифлозин и линаглиптин. Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg емпаглифлозин и 5 mg линаглиптин.
- Другите съставки са:  
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 6000 и железен оксид, червен (E172).

### Как изглежда Gluxambi и какво съдържа опаковката

Gluxambi 10 mg/5 mg филмирани таблетки (таблетки) са бледожълти, триъгълни със заоблени върхове, с плоски страни, 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.

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

Таблетките Gluxambi се предлагат в перфорирани еднодозови блистери от PVC/PVDC/алуминий.

Съществуват опаковки по 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 и 100 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата държава.

**Притежател на разрешението за употреба**

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

**Производител**

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

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

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

**France**

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 37 473922

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Belgique/Belgien  
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 Norway KS  
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, Unipessoal, Lda.,  
Tel: +351 21 313 53 00

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

**România**

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

**Ireland**

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

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}.**

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