

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Glyxambi® 10 mg/5 mg potahované tablety
Glyxambi® 25 mg/5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Glyxambi 10 mg/5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje empagliflozinum 10 mg a linagliptinum 5 mg.

Glyxambi 25 mg/5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje empagliflozinum 25 mg a linagliptinum 5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Glyxambi 10 mg/5 mg potahované tablety

Světle žluté, zaobleně trojhranné, ploché potahované tablety se zkosenými hranami. Na jedné straně je vyražený symbol společnosti Boehringer Ingelheim, na druhé straně je vyraženo „10/5“ (rozměry tablet: délka hrany 8 mm).

Glyxambi 25 mg/5 mg potahované tablety

Světle růžové, zaobleně trojhranné, ploché potahované tablety se zkosenými hranami. Na jedné straně je vyražený symbol společnosti Boehringer Ingelheim, na druhé straně je vyraženo „25/5“ (rozměry tablet: délka hrany 8 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Glyxambi, fixní kombinace empagliflozinu a linagliptinu, je indikován u dospělých pacientů od 18 let s diabetes mellitus II. typu:

- ke zlepšení kontroly glykemie, pokud metformin a/nebo derivát sulfonylurey a jeden z monokomponentů přípravku Glyxambi nepostačují k adekvátní kontrole glykemie,
- pokud již jsou léčeni kombinací empagliflozinu a linagliptinu podávaných odděleně.

(Dostupné informace o studovaných kombinacích jsou uvedeny v bodech 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1)

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená počáteční dávka je jedna potahovaná tableta přípravku Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg empagliflozinu plus 5 mg linagliptinu) jednou denně.

U pacientů, kteří tuto počáteční dávku dobře tolerují a vyžadují dodatečnou kontrolu glykemie, lze dávku zvýšit na jednu potahovanou tabletu přípravku Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg empagliflozinu plus 5 mg linagliptinu) jednou denně.

Pokud je přípravek Glyxambi podáván v kombinaci s metforminem, je třeba zachovat dávkování metforminu.

Pokud je přípravek Glyxambi podáván v kombinaci s derivátem sulfonylurey nebo inzulinem, lze z důvodu snížení rizika vzniku hypoglykemie zvážit nižší dávku derivátu sulfonylurey nebo inzulinu (viz body 4.4, 4.5 a 4.8).

Pacientům přecházejícím z empagliflozinu (denní dávka 10 mg nebo 25 mg) a linagliptinu (denní dávka 5 mg) na přípravek Glyxambi je třeba podávat stejnou dávku empagliflozinu a linagliptinu ve fixní kombinaci jako v oddělených tabletách.

Vynechání dávky

Pokud je některá dávka opomenuta a do další dávky zbývá 12 nebo více hodin, je třeba, aby pacient užil dávku ihned, jakmile si na ni vzpomene. Následující dávku je pak třeba užít v obvyklou dobu. Pokud je některá dávka opomenuta a do další dávky zbývá méně než 12 hodin, je třeba, aby pacient dávku vynechal a následující dávku pak užil v obvyklou dobu. Nelze užít dvojitou dávku jako náhradu za opomenutou dávku.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k mechanismu účinku povede snížená funkce ledvin ke snížení glykemické účinnosti empagliflozinu (viz body 4.4 a 5.1).

- U pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² nebo clearance kreatininu (CrCl) ≥ 60 ml/min není nutná úprava dávky.
- Léčba přípravkem Glyxambi se nezhazuje u pacientů s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² nebo CrCl < 60 ml/min.
- U pacientů, kteří tolerují přípravek Glyxambi a jejichž eGFR je dlouhodobě nižší než 60 ml/min/1,73 m² nebo CrCl nižší než 60 ml/min, je dávku přípravku Glyxambi třeba upravit na 10 mg empagliflozinu plus 5 mg linagliptinu jednou denně, či s touto dávkou pokračovat.
- Pokud je eGFR dlouhodobě nižší než 45 ml/min/1,73 m² nebo CrCl dlouhodobě nižší než 45 ml/min, je třeba léčbu ukončit (viz body 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).
- U pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění nebo u pacientů na dialýze se přípravek Glyxambi nepoužívá, protože se neočekává, že by empagliflozin byl u těchto pacientů účinný (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky.

Expozice empagliflozinu je zvýšená u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a terapeutická zkušenost je u těchto pacientů omezená (viz bod 5.2). Přípravek Glyxambi se proto u této populace nedoporučuje používat.

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávky na základě věku. U starších pacientů je však nutné brát v úvahu funkci ledvin a riziko hypovolemie (viz body 4.4 a 4.8). Vzhledem k velmi omezené terapeutické zkušenosti u pacientů ve věku 75 let a starších, se zahájení terapie přípravkem Glyxambi u této populace nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Glyxambi u pediatrických pacientů ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Tablety Glyxambi jsou určeny k perorálnímu podání a lze je užívat v pravidelných intervalech kdykoliv v průběhu dne s jídlem nebo bez něj. Tablety se polykají vcelku a zapíjí se vodou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky, kterýkoli jiný inhibitor sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2), kterýkoli jiný inhibitor dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP-4) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Diabetická ketoacidóza

U pacientů léčených inhibitory SGLT2, včetně empagliflozinu, byly hlášeny vzácné případy diabetické ketoacidózy (DKA), včetně život ohrožujících případů a případů s fatálními následky. V řadě případů se tento stav projevoval atypicky s tím, že hladiny krevní glukózy byly jen mírně zvýšené, pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Není známo, zda je výskyt DKA pravděpodobnější při vyšších dávkách empagliflozinu.

Riziko DKA je nutno zvažovat v případě nespecifických symptomů, jako jsou nauzea, zvracení, anorexie, bolest břicha, nadměrná žízeň, problémy s dýcháním, zmatenost, neobvyklá únava nebo ospalost. V případě výskytu těchto symptomů je pacienty třeba bez ohledu na hladinu glukózy v krvi okamžitě vyšetřit na přítomnost ketoacidózy.

U pacientů, u kterých existuje podezření na DKA nebo u kterých byla DKA diagnostikována, je nutné léčbu empagliflozinem okamžitě ukončit.

Léčba má být přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo vážného akutního onemocnění. U těchto pacientů je doporučeno monitorovat ketony. Upřednostňuje se zjištění hodnot ketonů v krvi před zjištěním jejich hodnot v moči. Léčbu empagliflozinem lze opět zahájit, když se hodnoty ketonů normalizují a stav pacienta je stabilizovaný.

Před zahájením léčby empagliflozinem je třeba v pacientově anamnéze zvážit faktory s predispozicí k diabetické ketoacidóze.

Mezi pacienty s vyšším rizikem DKA patří pacienti s nízkou rezervou funkce beta buněk (např. pacienti s diabetem II. typu s nízkým C-peptidem nebo s latentním autoimunním diabetem u dospělých (LADA) nebo pacienti s pankreatitidou v anamnéze), pacienti se zdravotními stavy, které vedou k omezenému příjmu potravy či těžké dehydrataci, pacienti se sníženými dávkami inzulínu a pacienti s vyšší potřebou inzulínu z důvodu akutního onemocnění, chirurgického výkonu nebo pacienti konzumující nadměrné množství alkoholu. U těchto pacientů je třeba inhibitory SGLT2 používat s opatrností.

Pokud nebyl zjištěn a odstraněn jiný zjevný precipitační faktor DKA, obnovení léčby inhibitory SGLT2 se nedoporučuje u pacientů, u kterých se během předchozí léčby inhibitory SGLT2 objevila DKA.

Přípravek Glyxambi se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem I. typu. Údaje z programu klinických hodnocení u pacientů s diabetem I. typu prokázaly u pacientů léčených

empagliflozinem 10 mg a 25 mg v kombinaci s inzulinem v porovnání s placebem zvýšený výskyt DKA s frekvencí „časté“.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m² nebo CrCl < 60 ml/min může být nutné vyvarovat se, upravit dávku nebo ukončit léčbu přípravkem Glyxambi (podrobnosti viz bod 4.2). Léčbu přípravkem Glyxambi je třeba ukončit, pokud je eGFR dlouhodobě nižší než 45 ml/min/1,73 m² nebo CrCl dlouhodobě nižší než 45 ml/min. U pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění nebo u pacientů na dialýze se přípravek Glyxambi nemá používat, protože se neočekává, že by empagliflozin byl u těchto pacientů účinný (viz bod 5.2).

Sledování funkce ledvin

Vzhledem k mechanismu účinku je glykemická účinnost empagliflozinu závislá na funkci ledvin (viz body 4.2, 5.1 a 5.2). Je proto doporučeno sledování funkce ledvin:

- před zahájením léčby přípravkem Glyxambi a pravidelně v jejím průběhu, tj. alespoň jednou ročně,
- před zahájením souběžné léčby jakýmkoli jiným léčivým přípravkem, který může negativně ovlivňovat funkci ledvin.

Porucha funkce jater

V klinických studiích byly u pacientů léčených empagliflozinem hlášeny případy poruchy funkce jater. Kauzální souvislost mezi empagliflozinem a poruchou funkce jater nebyla dosud potvrzena.

Zvýšený hematokrit

Při léčbě empagliflozinem bylo pozorováno zvýšení hematokritu (viz bod 4.8).

Riziko hypovolemie

Na základě mechanismu účinku inhibitorů SGLT2 může osmotická diuréza související s terapeutickou glukosurií vést k mírnému snížení krevního tlaku (viz bod 5.1). Proto je třeba opatrnosti u pacientů, u nichž by pokles krevního tlaku způsobený empagliflozinem mohl představovat riziko, jako u pacientů s diagnostikovaným kardiovaskulárním onemocněním, pacientů na antihypertenzní terapii (např. thiazidových a kličkových diuretikách, viz též bod 4.5) s hypotenzí v anamnéze nebo pacientů ve věku 75 let a starších.

V případě stavů, které mohou vést ke ztrátě tekutin (např. onemocnění gastrointestinálního traktu) se u pacientů na empagliflozinu doporučuje pečlivé sledování objemu (např. fyzické vyšetření, měření krevního tlaku, laboratorní testy včetně hematokritu) a elektrolytů. Do doby, než dojde k úpravě ztráty tekutin, je třeba zvážit přechodné přerušování léčby přípravkem Glyxambi.

Starší pacienti

U pacientů ve věku 75 let a starších léčených empagliflozinem bylo hlášeno vyšší riziko nežádoucích účinků hypovolemie, zejména při dávce 25 mg/den (viz bod 4.8). Proto je nutné věnovat zvláštní pozornost příjmu tekutin v případě souběžného podávání léčivých přípravků, které mohou vést k hypovolemii (např. diuretika, ACE inhibitory). Terapeutická zkušenost s přípravkem Glyxambi je u pacientů ve věku > 75 let omezená a u pacientů ve věku 85 let a starších není k dispozici žádná. Zahájení terapie přípravkem Glyxambi v této populaci se nedoporučuje (viz bod 4.2).

Infekce močových cest

V klinických studiích přípravku Glyxambi byl výskyt infekcí močových cest celkově podobný u pacientů léčených přípravkem Glyxambi i pacientů léčených empagliflozinem nebo linagliptinem. Četnosti výskytu byly srovnatelné s výskytem infekcí močových cest v klinických studiích empagliflozinu (viz bod 4.8).

V souhrnu placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených klinických studiích v délce trvání 18 až 24 týdnů byla celková frekvence infekcí močových cest hlášených jako nežádoucí příhoda podobná u pacientů léčených empagliflozinem v dávce 25 mg a placebem a vyšší u pacientů léčených empagliflozinem v dávce 10 mg (viz bod 4.8). V postmarketingovém sledování byly u pacientů léčených empagliflozinem hlášeny případy komplikovaných infekcí močových cest včetně pyelonefritidy a urosepsy. Pyelonefritida a urosepse nebyly v klinických studiích u pacientů léčených přípravkem Glyxambi hlášeny. U pacientů s komplikovanými infekcemi močových cest je však třeba zvážit přechodné přerušování léčby přípravkem Glyxambi.

Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna)

U pacientů ženského i mužského pohlaví užívajících inhibitory SGLT2 byly po uvedení přípravků na trh hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (zvané též Fournierova gangréna). Jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladný chirurgický zákrok a antibiotickou léčbu.

Pacienty je třeba poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví kombinace příznaků zahrnujících bolest, citlivost, erytém nebo otok v oblasti genitálií nebo perinea provázených horečkou nebo malátností. Je třeba vědět, že nekrotizující fasciitidě může předcházet urogenitální infekce nebo perineální absces. V případě podezření na Fournierovu gangrénu je třeba přípravek Glyxambi vysadit a rychle zahájit léčbu (zahrnující antibiotika a chirurgický débridement).

Amputace dolní končetiny

V dlouhodobých klinických hodnoceních s jiným inhibitorem SGLT2 byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách (především prstů na noze). Není známo, zda tato pozorování představují skupinový účinek. Podobně jako u všech pacientů s diabetem je důležité poučit pacienty o důležitosti pravidelné preventivní péče o nohy.

Srdeční selhání

Zkušenost s empagliflozinem u třídy I-II podle New York Heart Association (NYHA) je omezená a z klinických hodnocení není k dispozici žádná zkušenost s empagliflozinem u NYHA tříd III-IV. V hodnocení EMPA-REG OUTCOME udávalo 10,1 % pacientů srdeční selhání v anamnéze. Snížení kardiovaskulárních úmrtí u těchto pacientů bylo srovnatelné s celkovou hodnocenou populací.

Laboratorní vyšetření moči

Vzhledem k mechanismu účinku empagliflozinu budou mít pacienti užívající přípravek Glyxambi pozitivní testy na přítomnost glukózy v moči.

Vliv na výsledky testu 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Monitorování kontroly glykemie pomocí testu stanovujícího hladinu 1,5-AG se nedoporučuje, protože hodnoty 1,5-AG jsou při vyhodnocování kontroly glykemie u pacientů užívajících inhibitory SGLT2 nespolehlivé. K monitorování kontroly glykemie se doporučuje používat alternativní metody.

Akutní pankreatitida

Používání inhibitorů dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP-4) je spojeno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. U pacientů užívajících linagliptin byla pozorována akutní pankreatitida. V hodnocení kardiovaskulární a renální bezpečnosti (CARMELINA) s mediánem doby sledování 2,2 let byla pozitivně posouzená akutní pankreatitida hlášena u 0,3 % pacientů léčených linagliptinem a u 0,1 % pacientů užívajících placebo. Pacienti musí být informováni o typických příznacích akutní pankreatitidy.

Pokud existuje podezření na pankreatitidu, je nutno podávání přípravku Glyxambi ukončit; pokud je akutní pankreatitida potvrzena, léčbu přípravkem Glyxambi není možné znovu zahájit. U pacientů s anamnézou pankreatitidy je třeba opatrnosti.

Bulózní pemfigoid

U pacientů užívajících linagliptin byl pozorován bulózní pemfigoid. V hodnocení CARMELINA byl bulózní pemfigoid hlášen u 0,2 % pacientů léčených linagliptinem a nebyl hlášen u žádného pacienta užívajícího placebo. Při podezření na bulózní pemfigoid je třeba přípravek Glyxambi vysadit.

Používání s léčivými přípravky, o nichž je známo, že způsobují hypoglykémii

Podávání empagliflozinu a linagliptinu v monoterapii vedlo k výskytu hypoglykemie srovnatelnému s placebem při použití samostatně nebo v kombinaci s jinými antidiabetiky, o kterých není známo, že by způsobovala hypoglykémii (např. metformin nebo thiazolidindiony). Při použití v kombinaci s antidiabetiky, o kterých je známo, že způsobují hypoglykémii (např. deriváty sulfonylurey a/nebo inzulin), se výskyt hypoglykemie zvýšil u obou látek (viz bod 4.8).

Nejsou dostupné žádné údaje o riziku hypoglykemie při použití přípravku Glyxambi spolu s inzulinem a/nebo derivátem sulfonylurey. Pokud je však přípravek Glyxambi užíván v kombinaci s antidiabetiky, je nutná opatrnost. Lze zvážit snížení dávky derivátu sulfonylurey nebo inzulinu (viz bod 4.2 a 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U přípravku Glyxambi nebyly provedeny studie interakcí s jinými léčivými přípravky; tyto studie však byly provedeny u jednotlivých léčivých látek.

Na základě výsledků studií farmakokinetiky se nedoporučuje úprava dávky přípravku Glyxambi při souběžném podávání s běžně předepisovanými léčivými přípravky s výjimkou níže uvedených.

Farmakodynamické interakce

Inzulin a deriváty sulfonylurey

Inzulin a deriváty sulfonylurey mohou zvyšovat riziko hypoglykemie. Proto pokud je přípravek Glyxambi podáván v kombinaci s inzulinem nebo deriváty sulfonylurey, lze z důvodu snížení rizika vzniku hypoglykemie zvážit nižší dávku inzulinu nebo derivátu sulfonylurey (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

Diuretika

Empagliflozin může zvýšit diuretický efekt thiazidových a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze (viz bod 4.4).

Farmakokinetické interakce

Účinky dalších léčivých přípravků na empagliflozin

Empagliflozin se převážně vylučuje v nezměněné formě. Jen malá část je metabolizována uridin-5'-difosfát glukuronosyltransferázami (UGT); proto se neočekává klinicky významný vliv inhibitorů UGT na empagliflozin (viz bod 5.2). Vliv indukce UGT (např. indukce rifampicinem nebo fenytoinem) na empagliflozin nebyl studován. Z důvodu možného snížení účinnosti empagliflozinu se souběžná léčba známými induktory enzymů ze skupiny UGT nedoporučuje. Pokud musí být současně podáván induktor enzymu ze skupiny UGT, je vhodné monitorování kontroly glykemie, aby se potvrdilo, že odpověď na přípravek Glyxambi je odpovídající.

Souběžné podávání empagliflozinu s probenecidem, inhibitorem enzymů UGT a OAT3, vedlo k 26 % zvýšení maximální koncentrace empagliflozinu v plazmě (C_{max}) a 53 % zvětšení plochy pod křivkou koncentrace v čase (AUC). Tyto změny nebyly považovány za klinicky významné.

Studie interakce s gemfibrozilem, *in vitro* inhibitorem transportérů OAT3 a OATP1B1/1B3, prokázala, že po souběžném podání se C_{max} empagliflozinu zvýšila o 15 % a AUC se zvětšila o 59 %. Tyto změny nebyly považovány za klinicky významné.

Inhibice transportérů OATP1B1/1B3 souběžným podáváním rifampicinu vedla k 75 % zvýšení C_{max} a 35 % zvětšení AUC empagliflozinu. Tyto změny nebyly považovány za klinicky významné.

Studie interakcí naznačují, že farmakokinetika empagliflozinu nebyla ovlivněna souběžným podáváním metforminu, glimepiridu, pioglitazonu, sitagliptinu, linagliptinu, warfarinu, verapamilu, ramiprilu, simvastatinu, torasemidu a hydrochlorothiazidu.

Účinek empagliflozinu na jiné léčivé přípravky

Studie interakcí provedené u zdravých dobrovolníků naznačují, že empagliflozin neměl žádný klinicky relevantní účinek na farmakokinetiku metforminu, glimepiridu, pioglitazonu, sitagliptinu, linagliptinu, simvastatinu, warfarinu, ramiprilu, digoxinu, diuretik a perorálních kontraceptiv.

Účinky dalších léčivých přípravků na linagliptin

Souběžné podávání rifampicinu snížilo expozici linagliptinu o 40 %, což naznačuje, že účinnost linagliptinu se může při podání v kombinaci se silnými induktory glykoproteinu P (P-gp) nebo izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450 (CYP) snížit, zejména pokud jsou podávány dlouhodobě (viz bod 5.2). Nebylo zkoumáno souběžné podávání s jinými silnými induktory P-gp a CYP3A4, jako jsou karbamazepin, fenobarbital a fenytoin.

Souběžné podání jednotlivé perorální dávky 5 mg linagliptinu a opakovaných perorálních dávek 200 mg ritonaviru, silného inhibitoru glykoproteinu P a CYP3A4, zvýšilo AUC linagliptinu přibližně dvojnásobně a C_{max} linagliptinu přibližně trojnásobně. Koncentrace nevázané látky, které jsou obvykle nižší než 1 % terapeutické dávky linagliptinu, byly po souběžném podávání s ritonavirem zvýšeny 4-5krát. Simulace ustálených plazmatických koncentrací linagliptinu s ritonavirem a bez něj naznačily, že zvýšená expozice nebude spojena se zvýšenou kumulací. Tyto změny ve farmakokinetice linagliptinu nebyly považovány za klinicky významné. Proto se neočekávají klinicky významné interakce s jinými inhibitory glykoproteinu P/CYP3A4.

Studie interakcí provedené u zdravých dobrovolníků naznačují, že farmakokinetika linagliptinu není ovlivněna souběžným podáváním metforminu a glibenklamidu.

Účinky linagliptinu na jiné léčivé přípravky

Linagliptin je slabým kompetitivním a slabým až středně silným ireverzibilním inhibitorem CYP izoenzymu CYP3A4, jiné CYP izoenzymy ale neinhibuje. Není induktorem CYP izoenzymů. Linagliptin je substrátem glykoproteinu P a slabě inhibuje glykoproteinem P zprostředkovaný transport digoxinu.

Linagliptin neměl klinicky významný účinek na farmakokinetiku metforminu, glibenklamidu, simvastatinu, pioglitazonu, warfarinu, digoxinu, empagliflozinu nebo perorálních antikoncepčních přípravků, což poskytuje *in vivo* důkaz o nízké tendenci k vyvolání lékových interakcí se substráty CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glykoproteinu P a transportéry organických kationtů (OCT).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici nejsou žádné údaje o podání empagliflozinu a linagliptinu těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly, že empagliflozin a linagliptin přechází v pozdních fázích gestace přes placentu, avšak tyto studie nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na časný embryonální vývoj, a to ani u empagliflozinu, ani u linagliptinu (viz bod 5.3). Studie na zvířatech s empagliflozinem však prokázaly nežádoucí účinky na postnatální vývoj (viz bod 5.3). Podávání přípravku Glyxambi v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

K dispozici nejsou žádné údaje o vylučování empagliflozinu a linagliptinu do lidského mateřského mléka. Dostupné neklinické údaje u zvířat prokázaly vylučování empagliflozinu a linagliptinu do mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence nebo děti nelze vyloučit. Přípravek Glyxambi se během kojení nemá podávat.

Fertilita

S přípravkem Glyxambi ani s jednotlivými léčivými látkami nebyla provedena žádná hodnocení účinků na fertilitu u lidí. Neklinické studie s empagliflozinem a linagliptinem v monoterapii nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Glyxambi má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je třeba poučit, aby provedli opatření, která zabrání rozvoji hypoglykemie během řízení a obsluhy strojů, obzvláště je-li přípravek Glyxambi používán v kombinaci s jinými antidiabetiky, o kterých je známo, že způsobují hypoglykémii (např. inzulin a analoga, deriváty sulfonylurey).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějším nežádoucím účinkem byla infekce močových cest (7,5 % u přípravku Glyxambi 10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin a 8,5 % u přípravku Glyxambi 25 mg empagliflozin/5 mg linagliptin) (viz Popis vybraných nežádoucích účinků). Nezávažnějšími nežádoucími účinky byly ketoacidóza (< 0,1 %), pankreatitida (0,2 %), hypersenzitivita (0,6 %) a hypoglykemie (2,4 %) (viz bod 4.4).

Bezpečnostní profil přípravku Glyxambi celkově odpovídal bezpečnostním profilům jednotlivých léčivých látek (empagliflozinu a linagliptinu). U přípravku Glyxambi nebyly zjištěny žádné další nežádoucí účinky.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky v níže uvedené tabulce (viz tabulka 1) jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a vycházejí z bezpečnostních profilů empagliflozinu a linagliptinu v monoterapii. Kategorie četnosti výskytu jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1 Tabulkový přehled nežádoucích účinků (MedDRA) hlášených z placebem kontrolovaných hodnocení a po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů	Četnost výskytu	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Infekce močových cest ^{1,*} (včetně pyelonefritidy a urosepsy) ⁴
	Časté	Vaginální moniliáza, vulvovaginitida, balanitida a jiné infekce genitálu ^{1,*}
	Časté	Nazofaryngitida ²
	Není známo	Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna) [#]
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita ²
	Méně časté	Angioedém ^{3,4} , kopřivka ^{3,4}
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hypoglykemie (při kombinované léčbě s derivátem sulfonylurey nebo inzulinem) [*]
	Časté	Žízeň
	Vzácné	Diabetická ketoacidóza ^{4,#}
Cévní poruchy	Méně časté	Hypovolemie ^{1,*}
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Kašel ²
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Pankreatitida ²
	Vzácné	Vřed v ústní dutině ³
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Pruritus ¹
	Časté	Vyrážka ^{3,4}
	Není známo	Bulózní pemfigoid ^{2,a}
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Časté močení ^{1,*}
	Méně časté	Dysurie ¹
Vyšetření	Časté	Zvýšená amyláza ²
	Časté	Zvýšená lipáza ²
	Méně časté	Zvýšený hematokrit ^{1,5}
	Méně časté	Zvýšené sérové lipidy ^{1,6}
	Méně časté	Zvýšená hladina kreatininu v krvi/snížená glomerulární filtrace ^{1,*}

¹ odvozeno ze zkušeností s empagliflozinem

² odvozeno ze zkušeností s linagliptinem

³ odvozeno ze zkušeností s linagliptinem po uvedení na trh

⁴ odvozeno ze zkušeností s empagliflozinem po uvedení na trh

⁵ Průměrné změny hematokritu oproti výchozímu stavu byly 3,3 % u přípravku Glyxambi 10 mg/5 mg a 4,2 % u přípravku Glyxambi 25 mg/5 mg v porovnání s 0,2 % u placeba. V klinické studii s empagliflozinem se hodnoty hematokritu vrátily k výchozím hodnotám po kontrolním období 30 dní od ukončení léčby.

⁶ Průměrná procentuální zvýšení oproti výchozímu stavu u přípravku Glyxambi 10 mg/5 mg, respektive 25 mg/5 mg, v porovnání s placebem byla následující: celkový cholesterol 3,2 % a 4,6 % versus 0,5 %; cholesterol HDL 8,5 % a 6,2 % versus 0,4 %; cholesterol LDL 5,8 % a 11,0 % versus 3,3 %; triglyceridy -0,5 % a 3,3 % versus 6,4 %.

^a V hodnocení CARMELINA (viz bod 5.1) byl bulózní pemfigoid hlášen u 0,2 % pacientů léčených linagliptinem a nebyl hlášen u žádného pacienta užívajícího placebo.

[#] viz bod 4.4

^{*} další informace viz pododíl níže

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypoglykemie

Ve sdružených klinických studiích přípravku Glyxambi u pacientů s diabetem II. typu s nedostatečnou kontrolou glykemie metforminem jako vstupní terapií byla četnost hlášených hypoglykemických příhod 2,4 %. Výskyt potvrzených hypoglykemických příhod byl nízký (< 1,5 %). Nebyly zjištěny žádné významné rozdíly ve výskytu u pacientů léčených dávkami přípravku Glyxambi o různé síle v porovnání s léčbou empagliflozinem nebo linagliptinem.

U jednoho pacienta, kterému byl podán přípravek Glyxambi, došlo ve studiích kontrolovaných aktivním komparátorem nebo placebem k potvrzené (zkoušejícím definované) významné hypoglykemické příhodě (definovaná jako příhoda vyžadující léčbu) (celková četnost 0,1 %).

Na základě zkušeností s empagliflozinem a linagliptinem se očekává zvýšení rizika hypoglykemie při souběžné léčbě inzulinem a/nebo deriváty sulfonylurey (viz bod 4.4 a níže uvedené informace).

Hypoglykemie při použití empagliflozinu

Četnost výskytu hypoglykemie závisela na vstupní terapii v příslušných hodnoceních a byla podobná u empagliflozinu a placeba v monoterapii, jako přídavná léčba k metforminu či jako přídavná léčba k pioglitazonu s metforminem nebo bez metforminu. Četnost výskytu hypoglykemie se zvýšila u pacientů léčených empagliflozinem v porovnání s placebem, pokud byl podáván jako přídavná léčba k metforminu a derivátům sulfonylurey (empagliflozin 10 mg: 16,1 %, empagliflozin 25 mg: 11,5 %, placebo: 8,4 %), přídavná léčba k bazálnímu inzulinu s metforminem nebo bez něj a s derivátem sulfonylurey nebo bez něj (empagliflozin 10 mg: 19,5 %, empagliflozin 25 mg: 28,4 %, placebo: 20,6 % během úvodních 18 týdnů léčby, kdy nebylo možné upravit inzulin; empagliflozin 10 mg a 25 mg: 36,1 %, placebo 35,3 % po dobu 78 týdnů studie) a jako přídavná léčba k inzulinu ve více injekčních dávkách (*multiple dose injections*, MDI) s metforminem nebo bez něj (empagliflozin 10 mg: 39,8 %, empagliflozin 25 mg: 41,3 %, placebo: 37,2 % během úvodních 18 týdnů léčby, kdy nebylo možné upravit inzulin; empagliflozin 10 mg: 51,1 %, empagliflozin 25 mg: 57,7 %, placebo 58 % po dobu 52 týdnů studie).

Významná hypoglykemie při použití empagliflozinu (příhody vyžadující léčbu)

Četnost výskytu významných hypoglykemických příhod byla nízká (< 1 %) a byla podobná u empagliflozinu a placeba v monoterapii, jako přídavná léčba k metforminu s derivátem sulfonylurey nebo bez něj či jako přídavná léčba k pioglitazonu s metforminem nebo bez něj.

Četnost výskytu významných hypoglykemických příhod se zvýšila u pacientů léčených empagliflozinem v porovnání s placebem, pokud byl podáván jako přídavná léčba k bazálnímu inzulinu s metforminem nebo bez něj a s derivátem sulfonylurey nebo bez něj (empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1,3 %, placebo: 0 % během úvodních 18 týdnů léčby, kdy nebylo možné upravit inzulin; empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1,3 %, placebo 0 % po dobu 78 týdnů studie) a jako přídavná léčba k MDI inzulinu s metforminem nebo bez něj (empagliflozin 10 mg: 1,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,5 %, placebo: 1,6 % během úvodních 18 týdnů léčby, kdy nebylo možné upravit inzulin, a po dobu 52 týdnů studie).

Hypoglykemie při použití linagliptinu

Nejčastěji hlášenou nežádoucí příhodou v klinických studiích s linagliptinem byla hypoglykemie pozorovaná při trojkombinaci linagliptin plus metformin plus derivát sulfonylurey (22,9 % oproti 14,8 % při placebu).

Hypoglykemie v placebem kontrolovaných hodnoceních (10,9 %; n = 471) byly mírné (80 %; n = 384), středně těžké (16,6 %; n = 78) nebo závažné (1,9 %; n = 9) intenzity.

Infekce močových cest

Klinické studie s přípravkem Glyxambi nevykazovaly žádné významné rozdíly v četnosti infekce močových cest u pacientů léčených přípravkem Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 8,5 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 7,5 %) v porovnání s pacienty léčenými empagliflozinem a linagliptinem. Četnosti výskytu byly srovnatelné s četnostmi hlášenými z klinických studií empagliflozinu (viz též bod 4.4).

Ve studiích s empagliflozinem byla celková frekvence infekcí močových cest podobná u pacientů léčených empagliflozinem v dávce 25 mg a placebem (7,0 % a 7,2 %) a vyšší u pacientů léčených empagliflozinem v dávce 10 mg (8,8 %). Jak u placeba, tak u pacientů léčených empagliflozinem byla infekce močových cest hlášena častěji u pacientů s chronickými nebo opakujícími se infekcemi močových cest. Hlášená intenzita infekcí močových cest byla v případě mírné, středně těžké a těžké intenzity podobná jako u placeba. Infekce močových cest byla hlášena častěji u žen léčených empagliflozinem než placebem, nikoliv však u mužů.

Vaginální moniliáza, vulvovaginitida, balanitida a jiné infekce genitálu

V klinických studiích s přípravkem Glyxambi byly infekce genitálu hlášené častěji u pacientů léčených přípravkem Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 3,0 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 2,5 %) než u linagliptinu, ale méně často než u empagliflozinu. Četnosti výskytu pro přípravek Glyxambi byly celkově srovnatelné s četnostmi hlášenými z klinických studií empagliflozinu.

Ve studiích empagliflozinu byly vaginální moniliáza, vulvovaginitida, balanitida a jiné infekce genitálu hlášeny častěji u pacientů léčených empagliflozinem 10 mg (4,0 %) a empagliflozinem 25 mg (3,9 %) než u placeba (1,0 %). Tyto infekce byly hlášeny častěji u žen léčených empagliflozinem ve srovnání s placebem, rozdíl v četnosti výskytu byl méně zřetelný u mužů. Infekce genitálu byly mírné až středně závažné intenzity, žádné nebyly těžké intenzity.

Časté močení

V klinických studiích s přípravkem Glyxambi bylo časté močení hlášeno častěji u pacientů léčených přípravkem Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 2,6 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 1,4 %) než u linagliptinu a s podobnou četností jako u empagliflozinu. Četnosti výskytu pro přípravek Glyxambi byly celkově srovnatelné s četnostmi hlášenými z klinických studií empagliflozinu.

V klinických studiích s empagliflozinem bylo časté močení (zahrnuje předdefinované termíny polakisurie, polyurie a nykturie) pozorováno častěji u pacientů léčených empagliflozinem (empagliflozin 10 mg: 3,5 %, empagliflozin 25 mg: 3,3 %) než u placeba (1,4 %). Časté močení bylo mírné až středně závažné intenzity. Frekvence hlášení nykturie byla srovnatelná u placeba a empagliflozinu (< 1 %).

Hypovolemie

Klinické studie s přípravkem Glyxambi nevykazovaly žádné významné rozdíly v četnosti hypovolemie u pacientů léčených přípravkem Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,8 %) v porovnání s pacienty léčenými empagliflozinem a linagliptinem. Četnosti výskytu byly srovnatelné s četnostmi hlášenými z klinických studií empagliflozinu.

V klinických studiích s empagliflozinem byla celková frekvence hypovolemie (zahrnuje předdefinované termíny snížení krevního tlaku (ambulantní), snížení systolického krevního tlaku, dehydratace, hypotenze, hypovolemie, ortostatická hypotenze a synkopa) podobná u pacientů léčených empagliflozinem (empagliflozin 10 mg: 0,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,4 %) a placebem (0,3 %). Frekvence hypovolemických příhod byla častější u pacientů ve věku 75 let a starších léčených empagliflozinem v dávce 10 mg (2,3 %) a empagliflozinem v dávce 25 mg (4,3 %) než u placeba (2,1 %).

Zvýšená hladina kreatininu v krvi/snížená glomerulární filtrace

V klinických studiích s přípravkem Glyxambi byla četnost zvýšení hladiny kreatininu v krvi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0 %) a snížení glomerulární filtrace (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,6 %) srovnatelná s četností hlášenou v klinických studiích s empagliflozinem.

V klinických studiích s empagliflozinem byla celková četnost pacientů se zvýšenou hladinou kreatininu v krvi a sníženou glomerulární filtrací podobná u empagliflozinu a placebo (zvýšená hladina kreatininu v krvi: empagliflozin 10 mg 0,6 %, empagliflozin 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %; snížená glomerulární filtrace: empagliflozin 10 mg 0,1 %, empagliflozin 25 mg 0 %, placebo 0,3 %).

Starší pacienti

V klinických studiích bylo přípravkem Glyxambi léčeno devatenáct pacientů ve věku 75 let a starších. Žádný pacient nebyl starší než 85 let. Bezpečnostní profil přípravku Glyxambi se u starších pacientů neodlišoval. Na základě zkušeností s empagliflozinem mohou mít starší pacienti vyšší riziko hypovolemie (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy

V kontrolovaných klinických hodnoceních jednorázových dávek až 800 mg empagliflozinu (odpovídá 32násobku nejvyšší doporučené denní dávky) podávaných zdravým dobrovolníkům a opakované podávání až 100 mg empagliflozinu (odpovídá 4násobku nejvyšší doporučené denní dávky) podávaných pacientům s diabetem II. typu neprokázaly žádnou toxicitu. Empagliflozin zvyšoval vylučování glukózy močí, což vedlo ke zvýšení objemu moči. Zjištěné zvýšení objemu moči nezáviselo na dávce. Nejsou žádné zkušenosti s dávkami nad 800 mg podávanými lidem.

Během kontrolovaných klinických studií u zdravých jedinců byly obecně dobře tolerovány jednotlivé dávky až do 600 mg linagliptinu (což odpovídá 120násobku doporučené dávky). U lidí nejsou žádné zkušenosti s dávkami nad 600 mg.

Léčba

V případě předávkování je vhodné podle potřeby provést obvyklá podpůrná opatření, například odstranit nevstřebané léčivo z gastrointestinálního traktu, zajistit klinické monitorování a zahájit klinická opatření.

Odstranění empagliflozinu pomocí hemodialýzy nebylo zkoumáno. Neočekává se, že by byl linagliptin odstraňován v terapeuticky významném stupni hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii diabetu, kombinace perorálních antidiabetik, ATC kód: A10BD19

Mechanismus účinku

Glyxambi je kombinací dvou antidiabetik s doplňujícími se mechanismy účinku ke zlepšení kontroly glykemie u pacientů s diabetem II. typu: empagliflozin, inhibitor sodíko-glukózového kotransportéru (SGLT2), a linagliptin, inhibitor DPP-4.

Empagliflozin

Empagliflozin je reverzibilní, vysoce potentní (IC_{50} 1,3 nmol) a selektivní kompetitivní inhibitor SGLT2. Empagliflozin neinhibuje ostatní glukózové transportéry důležité pro přenos glukózy do periferní tkáně a je 5 000krát selektivnější k SGLT2 než SGLT1, což je hlavní transportér zodpovědný za absorpci glukózy ve střevech.

SGLT2 je silně exprimovaný v ledvinách, přičemž exprese v jiných tkáních chybí nebo je velmi nízká. Je hlavním transportérem zodpovědným za reabsorpci glukózy z glomerulárního filtrátu zpět do cirkulace. U pacientů s diabetem II. typu a hyperglykemií je filtrováno a reabsorbováno větší množství glukózy.

Empagliflozin zlepšuje kontrolu glykemie u pacientů s diabetem mellitem II. typu snížením reabsorpce glukózy v ledvinách. Množství glukózy odstraněné ledvinami tímto glukuretickým mechanismem závisí na koncentraci glukózy v krvi a GFR. Inhibice SGLT2 u pacientů s diabetem mellitem II. typu a hyperglykemií vede k nadměrnému vylučování glukózy do moči. Zahájení léčby empagliflozinem navíc zvyšuje vylučování sodíku, což vede k osmotické diuréze a snížení intravaskulárního objemu.

U pacientů s diabetem II. typu došlo okamžitě po podání první dávky empagliflozinu ke zvýšení vylučování glukózy, které trvalo po celý 24hodinový dávkovací interval. Zvýšení vylučování glukózy přetrvávalo na konci 4týdenního léčebného cyklu, přičemž průměrná hodnota byla 78 g/den. Zvýšené vylučování glukózy do moči vedlo u pacientů s diabetem II. typu k okamžitému snížení plazmatických hladin glukózy.

Empagliflozin zlepšuje plazmatické hladiny glukózy jak na lačno, tak postprandiálně. Mechanismus účinku empagliflozinu je nezávislý na funkci beta buněk a inzulínové dráze, což přispívá k nízkému riziku hypoglykemie. Bylo zjištěno zlepšení zástupných markerů funkce beta buněk, včetně Homeostasis Model Assessment β (HOMA β). Vylučování glukózy do moči navíc vyvolává ztrátu kalorií spojenou s úbytkem tělesného tuku a úbytkem tělesné hmotnosti. Glukosurie pozorovaná při podání empagliflozinu je spojena s diurézou, která může přispívat k přetrvávajícímu a mírnému snížení krevního tlaku. Glukosurie, natriuréza a osmotická diuréza pozorované u empagliflozinu mohou přispívat ke zlepšení kardiovaskulárních parametrů.

Linagliptin

Linagliptin je inhibítozem DPP-4, enzymu, který je zapojen do inaktivace hormonů inkretinů GLP-1 a GIP (glucagon-like peptid-1, glukózo-dependentní inzulinotropní polypeptid). Tyto hormony jsou enzymem DPP-4 rychle degradovány. Oba inkretiny jsou zapojeny do fyziologické regulace homeostázy glukózy. Inkretiny se v průběhu dne vylučují na nízké bazální úrovni a jejich hladiny se zvyšují okamžitě po příjmu jídla. GLP-1 a GIP zvyšují biosyntézu inzulinu a jeho sekreci z beta buněk pankreatu za přítomnosti normální či zvýšené hladiny glukózy v krvi. Vedle toho GLP-1 také snižuje sekreci glukagonu z pankreatických alfa buněk, což má za následek pokles výdeje glukózy z jater. Linagliptin se velmi efektivně a reverzibilně váže na DPP-4 a tím vede k setrvalému zvýšení a prodloužení hladin aktivních inkretinů. Linagliptin v závislosti na glukóze zvyšuje sekreci inzulinu a snižuje sekreci glukagonu, čímž vede k celkovému zlepšení glukózové homeostázy. Linagliptin se váže na DPP-4 selektivně a *in vitro* vykazuje > 10 000násobnou selektivitu oproti aktivitě DPP-8 nebo DPP-9.

Klinická účinnost a bezpečnost

V klinických hodnoceních bezpečnosti a účinnosti přípravku Glyxambi bylo léčeno celkem 2 173 pacientů s diabetem II. typu a nedostatečnou kontrolou glykemie; 1 005 pacientů bylo léčeno přípravkem Glyxambi 10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin nebo 25 mg empagliflozin/5 mg linagliptin. Pacienti byli v klinických studiích léčeni po dobu až 24 nebo 52 týdnů.

Přípravek Glyxambi přidáný k metforminu

V hodnocení s faktoriálním uspořádáním byli pacienti s nedostatečnou kontrolou metforminem léčeni 24 týdnů přípravkem Glyxambi 10 mg/5 mg, Glyxambi 25 mg/5 mg, empagliflozinem 10 mg, empagliflozinem 25 mg nebo linagliptinem 5 mg. Léčba přípravkem Glyxambi vedla ve srovnání s linagliptinem 5 mg i s empagliflozinem 10 mg nebo 25 mg ke statisticky významnému zlepšení HbA_{1c} a plazmatických hladin glukózy na lačno (FPG). Léčba přípravkem Glyxambi také ve srovnání s linagliptinem 5 mg vedla ke statisticky významnému zlepšení tělesné hmotnosti.

Tabulka 2 Parametry účinnosti v klinickém hodnocení srovnávacím přípravku Glyxambi s jednotlivými léčivými látkami jako přídatnou léčbou u pacientů s nedostatečnou kontrolou metforminem

	Glyxambi 25 mg/5 m g	Glyxambi 10 mg/5 m g	Empagliflo zin 25 mg	Empagliflo zin 10 mg	Linaglipti n 5 mg
Primární cíl: HbA_{1c} (%) – 24 týdnů					
Počet analyzovaných pacientů	134	135	140	137	128
Průměrná výchozí hodnota (SE)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Změna oproti výchozím hodnotám ve 24. týdnu ¹ : - upravený průměr ² (SE)	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Porovnání s empagliflozinem ¹ : - upravený průměr ² (SE) - 95,0% CI - hodnota p	oproti 25 mg -0,58 (0,09) -0,75, -0,41 < 0,0001	oproti 10 mg -0,42 (0,09) -0,59, -0,25 < 0,0001	--	--	--
Porovnání s linagliptinem 5 mg ¹ : - upravený průměr ² (SE) - 95,0% CI - hodnota p	-0,50 (0,09) -0,67, -0,32 < 0,0001	-0,39 (0,09) -0,56, -0,21 < 0,0001	--	--	--

¹ Extrapolace posledních získaných údajů (LOCF) (před použitím záchranné terapie glykemie)

² Průměr upravený podle výchozí hodnoty a stratifikace

V předem specifikované podskupině pacientů s výchozí hodnotou HbA_{1c} vyšší nebo rovnou 8,5 % byl pokles HbA_{1c} oproti výchozí hodnotě ve 24. týdnu u přípravku Glyxambi 25 mg/5 mg -1,8 % (p < 0,0001 oproti linagliptinu 5 mg, p < 0,001 oproti empagliflozinu 25 mg) a u přípravku Glyxambi 10 mg/5 mg -1,6 % (p < 0,01 oproti linagliptinu 5 mg, nevýznamné oproti empagliflozinu 10 mg).

Celkově účinky snížení hladiny HbA_{1c} zjištěné ve 24. týdnu přetrvávaly i v 52. týdnu.

Empagliflozin u pacientů s nedostatečnou kontrolou metforminem a linagliptinem

U pacientů s nedostatečnou kontrolou maximálními tolerovanými dávkami metforminu byla po dobu 16 týdnů přidána otevřená léčba linagliptinem 5 mg. Pacienti s nedostatečnou kontrolou po tomto období 16 týdnů přešli na dvojitě zaslepenou léčbu empagliflozinem 10 mg, empagliflozinem 25 mg nebo placebem po dobu 24 týdnů. Po tomto období s dvojitým zaslepením vedla léčba empagliflozinem 10 mg a empagliflozinem 25 mg ke statisticky významnému zlepšení HbA_{1c}, FPG a tělesné hmotnosti ve srovnání s placebem; všichni pacienti pokračovali během hodnocení v léčbě metforminem a linagliptinem 5 mg. Statisticky významně vyšší počet pacientů s výchozí hodnotou HbA_{1c} ≥ 7,0 % léčených oběma dávkami empagliflozinu dosáhl cílové hodnoty HbA_{1c} < 7 % ve srovnání s placebem (viz tabulka 3). Po 24týdenní léčbě empagliflozinem se snížil systolický i diastolický krevní tlak: -2,6/-1,1 mmHg (nevýznamné oproti placebo u systolického a diastolického tlaku) u empagliflozinu 25 mg a -1,3/-0,1 mmHg (nevýznamné oproti placebo u systolického a diastolického tlaku) u empagliflozinu 10 mg.

Po 24 týdnech byla záchranná terapie použita u 4 (3,6 %) pacientů léčených empagliflozinem 25 mg a u 2 (1,8 %) pacientů léčených empagliflozinem 10 mg ve srovnání s 13 (12,0 %) pacienty léčenými placebem (všichni pacienti se vstupní terapií metformin + linagliptin 5 mg).

Tabulka 3 Parametry účinnosti v klinickém hodnocení srovnávajícím empagliflozin s placebem jako přídatnou léčbou pacientů s nedostatečnou kontrolou metforminem a linagliptinem 5 mg

	Metformin + linagliptin 5 mg		
	Empagliflozin 10 mg ¹	Empagliflozin 25 mg ¹	Placebo ²
HbA_{1c} (%) – 24 týdnů³			
n	109	110	106
Výchozí hodnoty (průměr)	7,97	7,97	7,96
Změna oproti výchozím hodnotám (upravený průměr)	-0,65	-0,56	0,14
Porovnání s placebem (upravený průměr) (95% CI) ²	-0,79 (-1,02, -0,55) p < 0,0001	-0,70 (-0,93, -0,46) p < 0,0001	
Tělesná hmotnost – 24 týdnů³			
n	109	110	106
Výchozí hodnoty (průměr) v kg	88,4	84,4	82,3
Změna oproti výchozím hodnotám (upravený průměr)	-3,1	-2,5	-0,3
Porovnání s placebem (upravený průměr) (95% CI) ¹	-2,8 (-3,5, -2,1) p < 0,0001	-2,2 (-2,9, -1,5) p < 0,0001	
Pacienti (%) dosahující HbA_{1c} < 7 % při výchozím HbA_{1c} ≥ 7 % – 24 týdnů⁴			
n	100	107	100
Pacienti (%) dosahující HbA _{1c} < 7 %	37,0	32,7	17,0
Porovnání s placebem (poměr podílů pravděpodobností) (95% CI) ⁵	4,0 (1,9, 8,7)	2,9 (1,4, 6,1)	

¹ Pacienti randomizovaní do skupin s empagliflozinem 10 mg nebo 25 mg dostávali Glyxambi 10 mg/5 mg nebo 25 mg/5 mg spolu s výchozím metforminem

² Pacienti randomizovaní do skupiny s placebem dostávali placebo plus linagliptin 5 mg spolu s výchozím metforminem

³ Modely smíšených efektů opakovaných měření (MMRM) na FAS (OC) zahrnuje výchozí HbA_{1c}, výchozí eGFR (MDRD), zeměpisné oblasti, léčbu při návštěvě a léčbu podle interakce při návštěvě. U FPG se také zahrnuje výchozí FPG. U hmotnosti se také zahrnuje výchozí hmotnost.

⁴ Nebyla hodnocena statistická významnost; nebylo součástí sekvenční analýzy sekundárních cílů

⁵ Logistická regrese u FAS (NCF) zahrnuje výchozí HbA_{1c}, výchozí eGFR (MDRD), zeměpisné oblasti a léčbu; na základě pacientů s výchozí hodnotou HbA_{1c} 7 % a vyšší

V předem specifikované podskupině pacientů s výchozí hodnotou HbA_{1c} vyšší nebo rovnou 8,5 % byl pokles HbA_{1c} oproti výchozí hodnotě u empagliflozinu 25 mg/linagliptinu 5 mg -1,3 % ve 24. týdnu (p < 0,0001 oproti placebo a linagliptinu 5 mg) a u empagliflozinu 10 mg/linagliptinu 5 mg -1,3 % ve 24. týdnu (p < 0,0001 oproti placebo a linagliptinu 5 mg).

Linagliptin 5 mg u pacientů s nedostatečnou kontrolou metforminem a empagliflozinem 10 mg nebo empagliflozinem 25 mg

U pacientů s nedostatečnou kontrolou maximálními tolerovanými dávkami metforminu byla po dobu 16 týdnů přidána otevřená léčba empagliflozinem 10 mg nebo empagliflozinem 25 mg. Pacienti s nedostatečnou kontrolou po tomto období 16 týdnů přešli na dvojitě zaslepenou léčbu linagliptinem 5 mg nebo placebem po dobu 24 týdnů. Po tomto období s dvojitým zaslepením vedla u obou populací (metformin + empagliflozin 10 mg a metformin + empagliflozin 25 mg) léčba linagliptinem 5 mg ke statisticky významnému zlepšení HbA_{1c} ve srovnání s placebem; všichni pacienti pokračovali během hodnocení v léčbě metforminem a empagliflozinem. Statisticky významně vyšší počet pacientů s výchozí hodnotou HbA_{1c} ≥ 7,0 % a léčených linagliptinem dosáhl cílové hodnoty HbA_{1c} < 7 % ve srovnání s placebem (viz tabulka 4).

Tabulka 4 Parametry účinnosti v klinických hodnoceních srovnávajících přípravky Glyxambi 10 mg/5 mg s empagliflozinem 10 mg a přípravek Glyxambi 25 mg/5 mg s empagliflozinem 25 mg jako přidavnou léčbou u pacientů s nedostatečnou kontrolou empagliflozinem 10 mg/25 mg a metforminem

	Metformin + empagliflozin 10 mg		Metformin + empagliflozin 25 mg	
	Linagliptin 5 mg	Placebo	Linagliptin 5 mg	Placebo
HbA_{1c} (%) – 24 týdnů¹				
n	122	125	109	108
Výchozí hodnoty (průměr)	8,04	8,03	7,82	7,88
Změna oproti výchozím hodnotám (upravený průměr)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,10
Porovnání s placebem (upravený průměr) (95% CI)	-0,32 (-0,52, -0,13) p = 0,0013		-0,47 (-0,66, -0,28) p < 0,0001	
Pacienti (%) dosahující HbA_{1c} < 7 % při výchozím HbA_{1c} ≥ 7 % – 24 týdnů²				
n	116	119	100	107
Pacienti (%) dosahující HbA _{1c} < 7 %	25,9	10,9	36,0	15,0
Porovnání s placebem (poměr podílů pravděpodobností) (95% CI) ³	3,965 (1,771, 8,876) p = 0,0008		4,429 (2,097, 9,353) p < 0,0001	

Pacienti randomizovaní do skupiny s linagliptinem 5 mg dostávali buď fixní kombinaci tablet Glyxambi 10 mg/5 mg plus metformin, nebo fixní kombinaci tablet Glyxambi 25 mg/5 mg plus metformin; pacienti randomizovaní do skupiny s placebem dostávali placebo plus empagliflozin 10 mg plus metformin, nebo placebo plus empagliflozin 25 mg plus metformin.

¹ Model MMRM na FAS (OC) zahrnuje výchozí HbA_{1c}, výchozí eGFR (MDRD), zeměpisné oblasti, návštěvu, léčbu a léčbu podle interakce při návštěvě. U FPG se také zahrnuje výchozí FPG.

² Nebyla hodnocena statistická významnost; nebylo součástí sekvenční analýzy sekundárních cílů

³ Logistická regrese u FAS (NCF) zahrnuje výchozí HbA_{1c}, výchozí eGFR (MDRD), zeměpisné oblasti a léčbu; na základě pacientů s výchozí hodnotou HbA_{1c} 7 % a vyšší

Kardiovaskulární bezpečnost

Hodnocení kardiovaskulárních výsledků u empagliflozinu (EMPA-REG OUTCOME)

Dvojitě zaslepené, placebem kontrolované hodnocení EMPA-REG OUTCOME porovnávalo sdružené dávky empagliflozinu 10 mg a 25 mg s placebem jakožto přidavné léčby ke standardní terapii u pacientů s diabetem II. typu a prokázaným kardiovaskulárním onemocněním. Celkem bylo léčeno 7 020 pacientů (empagliflozin 10 mg: 2 345, empagliflozin 25 mg: 2 342, placebo 2 333), kteří byli

sledování po dobu 3,1 roku (medián). Průměrný věk byl 63 let, průměrný HbA_{1c} byl 8,1 % a 71,5 % byli muži. Při zařazení do studie bylo 74 % pacientů léčeno metforminem, 48 % inzulinem a 43 % deriváty sulfonylurey. Přibližně polovina pacientů (52,2 %) měla eGFR 60–90 ml/min/1,73 m², 17,8 % 45–60 ml/min/1,73 m² a 7,7 % 30–45 ml/min/1,73 m².

Ve 12. týdnu bylo pozorováno upravené průměrné (SE) zlepšení HbA_{1c} při porovnání s výchozím stavem o 0,11 % (0,02) ve skupině s placebem, 0,65 % (0,02) a 0,71 % (0,02) ve skupinách s empagliflozinem 10 a 25 mg. Po prvních 12 týdnech se kontrola glykemie optimalizovala nezávisle na hodnocené léčbě. Proto se účinek zeslabil v 94. týdnu s upraveným průměrným (SE) zlepšením HbA_{1c} 0,08 % (0,02) ve skupině s placebem, 0,50 % (0,02) a 0,55 % (0,02) ve skupinách s empagliflozinem 10 mg a 25 mg.

Byla prokázána superiorita empagliflozinu oproti placebu z hlediska prevence primárního kombinovaného cílového parametru, což bylo kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozková příhoda. Tento léčebný účinek byl dán významným snížením kardiovaskulárního úmrtí, přičemž změny nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody nebyly významně ovlivněny. Snížení kardiovaskulárního úmrtí bylo srovnatelné u empagliflozinu 10 mg a 25 mg a bylo potvrzeno zlepšením celkovým přežitím (viz tabulka 5).

Tabulka 5 Léčebný účinek u primárního složeného cílového parametru, jeho složky a mortalita^a

	Placebo	Empagliflozin ^b
n	2 333	4 687
Doba do první příhody kardiovaskulárního (KV) úmrtí, nefatálního infarktu myokardu (IM) nebo nefatální cévní mozkové příhody n (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Poměr rizik vůči placebu (95,02% CI)*		0,86 (0,74; 0,99)
Hodnota p pro superioritu		0,0382
KV úmrtí n (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Poměr rizik vůči placebu (95% CI)		0,62 (0,49; 0,77)
Hodnota p		<0,0001
Nefatální IM n (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Poměr rizik vůči placebu (95% CI)		0,87 (0,70; 1,09)
Hodnota p		0,2189
Nefatální cévní mozková příhoda n (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Poměr rizik vůči placebu (95% CI)		1,24 (0,92; 1,67)
Hodnota p		0,1638
Celková mortalita n (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Poměr rizik vůči placebu (95% CI)		0,68 (0,57; 0,82)
Hodnota p		<0,0001
Mortalita nezpůsobená KV n (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Poměr rizik vůči placebu (95% CI)		0,84 (0,60; 1,16)

KV = kardiovaskulární, IM = infarkt myokardu

^a Léčený soubor (TS), tj. pacienti, kterým byla podána nejméně jedna dávka hodnoceného přípravku

^b Sdružené dávky empagliflozinu 10 mg a 25 mg

*Protože byly údaje z klinického hodnocení zahrnuty do dílčí analýzy, byl použit oboustranný interval spolehlivosti 95,02 %, který odpovídá hodnotě p menší než 0,0498 pro významnost.

Účinnost v prevenci kardiovaskulární mortality nebyla přesvědčivě zjištěna u pacientů, kteří užívali empagliflozin souběžně s inhibitory DPP-4 ani u černošských pacientů, protože zastoupení těchto skupin v hodnocení EMPA-REG OUTCOME bylo omezené.

Srdeční selhání vyžadující hospitalizaci

V hodnocení EMPA-REG OUTCOME snižoval empagliflozin v porovnání s placebem riziko srdečního selhání vyžadujícího hospitalizaci (empagliflozin 2,7 %; placebo 4,1 %; HR 0,65; 95% CI 0,50; 0,85).

Nefropatie

V hodnocení EMPA-REG OUTCOME byla hodnota HR pro dobu do první příhody nefropatie 0,61 (95% CI 0,53; 0,70) u empagliflozinu (12,7 %) vs. placebo (18,8 %).

Empagliflozin dále vykazoval vyšší (HR 1,82; 95% CI 1,40; 2,37) výskyt trvalé normo- nebo mikroalbuminurie (49,7 %) u pacientů s výchozí makroalbuminurií v porovnání s placebem (28,8 %).

Hodnocení kardiovaskulární a renální bezpečnosti linagliptinu (CARMELINA)

Ve dvojitě zaslepeném placebem kontrovaném hodnocení CARMELINA byla hodnocena kardiovaskulární a renální bezpečnost linagliptinu v porovnání s placebem přidanými ke standardní léčbě u pacientů s diabetem II. typu a se zvýšeným KV rizikem prokázaným makrovaskulárním nebo renálním onemocněním v anamnéze. Bylo léčeno celkem 6 979 pacientů (linagliptin 5 mg: 3 494, placebo: 3 485) a sledováno po dobu s mediánem 2,2 let. Hodnocená populace zahrnovala 1 211 (17,4 %) pacientů ve věku ≥ 75 let, průměrná hodnota HbA_{1c} byla 8,0 %, 63 % bylo mužů. Přibližně 19 % populace mělo eGFR 45 až 60 ml/min/1,73 m², 28 % populace mělo eGFR 30 až 45 ml/min/1,73 m² a 15 % mělo eGFR < 30 ml/min/1,73 m².

Linagliptin nezvyšoval riziko složeného cílového parametru úmrtí z KV příčin, nefatálního infarktu myokardu či nefatální cévní mozkové příhody (MACE-3) [HR=1,02; (95% CI 0,89; 1,17); p=0,0002 pro non-inferioritu], ani riziko složeného cílového parametru úmrtí z renálních příčin, ESRD, dlouhotrvajícího snížení eGFR o 40 % nebo více [HR=1,04; (95% CI 0,89; 1,22)]. V analýzách progresu albuminurie (změna z normoalbuminurie na mikro- nebo makroalbuminurii nebo z mikroalbuminurie na makroalbuminurii) byl odhadovaný poměr rizik u linagliptinu v porovnání s placebem 0,86 (95% CI 0,78; 0,95). Dále linagliptin nezvyšoval riziko hospitalizace pro srdeční selhání [HR=0,90; (95% CI 0,74; 1,08)]. Nebylo zjištěno zvýšené riziko úmrtí z KV příčin ani mortality ze všech příčin.

Bezpečnostní údaje z tohoto hodnocení byly ve shodě s dříve známým bezpečnostním profilem linagliptinu.

Hodnocení kardiovaskulární bezpečnosti linagliptinu (CAROLINA)

Ve dvojitě zaslepeném hodnocení CAROLINA s paralelními skupinami byla hodnocena kardiovaskulární bezpečnost linagliptinu v porovnání s glimepiridem přidanými k běžné léčbě u pacientů s diabetem II. typu a se zvýšeným KV rizikem. Bylo léčeno celkem 6 033 pacientů (linagliptin 5 mg: 3 023, glimepirid 1 mg až 4 mg: 3 010) a sledováno po dobu s mediánem 6,25 roku. Průměrný věk byl 64 let, průměrný HbA_{1c} byl 7,15 % a 60 % byli muži. Přibližně 19 % této populace mělo eGFR < 60 ml/min/1,73 m².

Hodnocení bylo navrženo k průkazu non-inferiority primárního kardiovaskulárního cílového parametru, složeného z času do prvního výskytu kardiovaskulárního úmrtí nebo nefatálního infarktu myokardu (IM) nebo nefatální cévní mozkové příhody (3P-MACE). Linagliptin, když byl přidán k běžné léčbě u dospělých pacientů s diabetes mellitus typu II a se zvýšeným KV rizikem, nezvyšoval v porovnání s glimepiridem riziko primárního složeného cílového parametru, tj. úmrtí

z kardiovaskulárních příčin, nefatálního IM či nefatální CMP (MACE-3) [poměr rizik (HR) = 0,98; (95% CI 0,84; 1,14); p < 0,0001 pro non-inferioritu] (viz tabulka 6).

Tabulka 6 Závažné kardiovaskulární příhody (MACE) a mortalita podle léčebných skupin v hodnocení CAROLINA

	Linagliptin 5 mg		Glimepirid (1-4 mg)		Poměr rizik (95% CI)
	Počet subjektů (%)	Incidence na 1000 PY*	Počet subjektů (%)	Incidence na 1000 PY*	
Počet pacientů	3023		3010		
Primární KV složený cílový parametr (úmrť z kardiovaskulárních příčin, nefatální IM, nefatální CMP)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Celková mortalita	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Úmrť z KV příčin	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Hospitalizace pro srdeční selhání	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* PY=pacient-roky

** Test non-inferiority k průkazu, že horní hranice 95% CI pro poměr rizik je menší než 1,3

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky hodnocení s přípravkem Glyxambi u všech podskupin pediatrické populace s diabetem mellitem II. typu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Rychlost a rozsah absorpce empagliflozinu a linagliptinu v přípravku Glyxambi odpovídají biologické dostupnosti empagliflozinu a linagliptinu při podání v samostatných tabletách. Farmakokinetika empagliflozinu a linagliptinu v monoterapii byla zevrubně popsána u zdravých jedinců a pacientů s diabetem II. typu. Farmakokinetika se obecně podobala u zdravých jedinců a u pacientů s diabetem II. typu.

Vliv stravy na přípravek Glyxambi byl podobný jako u jednotlivých léčivých látek. Přípravek Glyxambi lze tedy užívat s jídlem nebo bez jídla.

Empagliflozin

Absorpce

Po perorálním podání byl empagliflozin rychle absorbován, přičemž maximálních plazmatických koncentrací bylo dosaženo v mediánu t_{max} 1,5 hodiny po podání. Plazmatické koncentrace následně klesaly ve dvou fázích, rychlé distribuční fázi a relativně pomalé terminální fázi. Průměrná plazmatická plocha pod křivkou koncentrace v čase (AUC) v ustáleném stavu a C_{max} byly při podávání empagliflozinu 10 mg jednou denně 1 870 nmol.h, respektive 259 nmol/l a při podávání empagliflozinu 25 mg jednou denně 4 740 nmol.h, respektive 687 nmol/l. Systémová expozice empagliflozinu se zvyšovala v závislosti na dávce. Farmakokinetické parametry empagliflozinu po jedné dávce a v ustáleném stavu byly podobné, což naznačuje lineární farmakokinetiku v čase. Podávání empagliflozinu 25 mg po požití stravy s vysokým obsahem tuku a kalorií vedlo k mírnému snížení expozice; AUC se zmenšila o přibližně 16 % a C_{max} o přibližně 37 %

v porovnání se stavem na lačno. Zjištěný vliv stravy na farmakokinetiku empagliflozinu nebyl považován za klinicky relevantní a empagliflozin lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Na základě analýzy populační farmakokinetiky byl zdánlivý distribuční objem v ustáleném stavu odhadnut na 73,8 l. Po perorálním podání roztoku [¹⁴C]-empagliflozinu zdravým dobrovolníkům byla distribuce do červených krvinek přibližně 37 % a 86 % se vázalo na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

V lidské plazmě nebyly zjištěny žádné významné metabolity empagliflozinu, přičemž v největším množství se vyskytovaly tři glukuronidové konjugáty (2-, 3-, a 6-O glukuronid). Systémová expozice každému z metabolitů byla méně než 10 % z celkového množství podaného léčiva. Údaje získané *in vitro* naznačují, že primární cestou metabolismu empagliflozinu u lidí je glukuronidace uridin-5'-difosfát glukuronosyltransferázami UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 a UGT1A9.

Eliminace

Na základě populační farmakokinetické analýzy byl zdánlivý terminální poločas eliminace empagliflozinu odhadnut na 12,4 hodin a zdánlivá clearance po perorálním podání na 10,6 l/hodinu. Variabilita mezi subjekty a reziduální variabilita clearance empagliflozinu po perorálním podání byla 39,1 %, respektive 35,8 %. Při dávkování jednou denně bylo ustáleného stavu plazmatických koncentrací empagliflozinu dosaženo pěti dávkami. V souladu s poločasem byla v ustáleném stavu zjištěna až 22 % kumulace s ohledem na AUC.

Po perorálním podání roztoku [¹⁴C]-empagliflozinu zdravým dobrovolníkům bylo přibližně 96 % lékové radioaktivity vyloučeno stolicí (41 %) nebo močí (54 %). Většina lékové radioaktivity ve stolici byla nezměněná mateřská léčivá látka a přibližně polovina lékové radioaktivity vyloučené močí byla nezměněná mateřská léčivá látka.

Linagliptin

Absorpce

Po perorálním podání dávky 5 mg zdravým dobrovolníkům nebo pacientům se linagliptin rychle vstřebal, vrcholová plazmatická koncentrace (medián T_{max}) se objevila za 1,5 hodiny po podání dávky.

Při podávání 5 mg linagliptinu jednou denně je plazmatických koncentrací ustáleného stavu dosaženo třetí dávkou. Plazmatická AUC linagliptinu se zvýšila přibližně o 33 % po 5 mg dávkách v ustáleném stavu ve srovnání s první dávkou. Intraindividuální respektive interindividuální koeficienty variace AUC linagliptinu byly malé (12,6 % respektive 28,5 %). Vzhledem k vazbě linagliptinu na DPP-4, která je závislá na koncentraci, není farmakokinetika linagliptinu na základě celkové expozice lineární. Ve skutečnosti se celková plazmatická AUC linagliptinu zvýšila méně než úměrně dávce, zatímco nevázaná AUC se zvýšila zhruba úměrně dávce.

Absolutní biologická dostupnost linagliptinu je přibližně 30 %. Současný příjem potravy s vysokým obsahem tuku a linagliptinu vedl k prodloužení času do dosažení C_{max} o 2 hodiny a ke snížení C_{max} o 15 %, ale nebyl pozorován žádný vliv na $AUC_{0-72hod}$. Není očekáván žádný klinicky významný účinek změn C_{max} a T_{max} ; z tohoto důvodu je možné linagliptin užívat s jídlem nebo bez jídla.

Plazmatická $AUC_{\tau,ss}$ v ustáleném stavu a koncentrace $C_{max,ss}$ linagliptinu byly 153 nmol*h/l a 12,9 nmol/l u linagliptinu v dávce 5 mg jednou denně po dobu 7 dnů.

Distribuce

Následkem vazby v tkáních je průměrný zdánlivý distribuční objem v ustáleném stavu po jednotlivé intravenózní dávce 5 mg linagliptinu zdravým jedincům přibližně 1 110 litrů, což svědčí o tom, že je linagliptin ve značné míře distribuován do tkání. Vazba linagliptinu na plazmatické bílkoviny je závislá na koncentraci, klesá z asi 99 % při 1 nmol/l k 75-89 % při ≥ 30 nmol/l, což odráží saturaci vazby k DPP-4 se stoupající koncentrací linagliptinu. Ve vysokých koncentracích, kdy je DPP-4 plně saturována, se 70-80 % linagliptinu vázalo na jiné plazmatické bílkoviny než DPP-4, z čehož plyne, že 30-20 % bylo v plazmě nevázáno.

Biotransformace

Po perorální dávce 10 mg [14 C] linagliptinu bylo přibližně 5 % radioaktivity vyloučeno do moči. Metabolismus hraje ve vylučování linagliptinu podřadnou roli. Byl detekován jeden hlavní metabolit s relativní expozicí 13,3 % linagliptinu v ustáleném stavu a bylo zjištěno, že je farmakologicky neúčinný a tak nepřispívá k plazmatické inhibiční aktivitě linagliptinu vůči DPP-4.

Eliminace

Koncentrace linagliptinu v plazmě klesá trifázicky s dlouhým terminálním poločasem (terminální poločas linagliptinu delší než 100 hodin), což je dáno zejména saturabilní těsnou vazbou linagliptinu na DPP-4 a nepřispívá ke kumulaci léčivého přípravku. Jak bylo zjištěno při perorálním podávání opakovaných dávek 5 mg linagliptinu, efektivní poločas pro kumulaci linagliptinu je přibližně 12 hodin.

Po perorální dávce [14 C] linagliptinu zdravým jedincům bylo přibližně 85 % podané radioaktivity vyloučeno stolicí (80 %) nebo močí (5 %) během 4 dnů dávkování. Renální clearance v ustáleném stavu byla přibližně 70 ml/min.

Porucha funkce ledvin

Empagliflozin

U pacientů s mírnou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 až < 90 ml/min/1,73 m²) a pacientů se selháváním ledvin nebo v terminálním stádiu onemocnění ledvin (end-stage renal disease, ESRD) se AUC empagliflozinu zvětšila o přibližně 18 %, 20 %, 66 %, respektive 48 % v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Maximální plazmatické hladiny empagliflozinu u pacientů se středně těžkou poruchou ledvin a selháváním ledvin/ESRD a pacientů s normální funkcí ledvin byly podobné. Maximální plazmatické hladiny empagliflozinu byly u pacientů s mírnou a těžkou poruchou ledvin o přibližně 20 % vyšší než u subjektů s normální funkcí ledvin. Populační analýza farmakokinetiky prokázala, že při sníženém eGFR došlo ke snížení zdánlivé clearance empagliflozinu po perorálním podání, což vedlo ke zvýšení expozice léčivé látky (viz bod 4.2).

Linagliptin

Bylo provedeno otevřené hodnocení s podáváním opakovaných dávek ke zhodnocení farmakokinetiky linagliptinu (dávka 5 mg) u pacientů s různým stupněm renální insuficience ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Hodnocení zahrnovalo pacienty s renální insuficiencí, která byla klasifikována na základě clearance kreatininu jako lehká (50 až < 80 ml/min), středně těžká (30 až < 50 ml/min) a těžká (< 30 ml/min), stejně jako zahrnovala pacienty v terminálním stádiu onemocnění ledvin léčené hemodialýzou. Vedle toho byli pacienti s diabetem II. typu s těžkou poruchou funkce ledvin (< 30 ml/min) srovnáváni s pacienty s diabetem II. typu s normální funkcí ledvin.

Za podmínek ustáleného stavu byla expozice vůči linagliptinu u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin srovnatelná se zdravými jedinci. Při středně těžké poruše funkce ledvin bylo pozorováno

nevýrazné, asi 1,7násobné zvýšení expozice ve srovnání s kontrolou. Expozice u pacientů s diabetem II. typu s těžkou poruchou funkce ledvin byla zvýšena asi 1,4násobně ve srovnání s pacienty s diabetem II. typu s normální funkcí ledvin. Předpovědi AUC linagliptinu za ustáleného stavu u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin svědčily o srovnatelné expozici jako u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin. Kromě toho se neočekává, že by byl linagliptin odstraňován v terapeuticky významném stupni hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Empagliflozin

U pacientů s mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (klasifikace Child-Pugh) se průměrná AUC a C_{max} empagliflozinu zvětšila (AUC o 23 %, 47 % a 75 % a C_{max} o 4 %, 23 % a 48 %) v porovnání se subjekty s normální funkcí jater (viz bod 4.2).

Linagliptin

U pacientů nediabetiků s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (podle klasifikace Child-Pugh), byly průměry AUC a C_{max} linagliptinu podobné jako u zdravých jedinců po podání opakovaných dávek 5 mg linagliptinu.

Index tělesné hmotnosti

Není nutná žádná úprava dávky přípravku Glyxambi na základě indexu tělesné hmotnosti. Podle populační farmakokinetické analýzy neměl index tělesné hmotnosti žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku empagliflozinu ani linagliptinu.

Pohlaví

Podle populační farmakokinetické analýzy nemělo pohlaví žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku empagliflozinu ani linagliptinu.

Rasa

Populační farmakokinetická analýza a příslušná hodnocení fáze I nezjistily žádné klinicky významné rozdíly u farmakokinetiky empagliflozinu ani linagliptinu.

Starší pacienti

Podle populační farmakokinetické analýzy neměl věk žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku empagliflozinu ani linagliptinu. Starší jedinci (65 až 80 let) měli plazmatické koncentrace linagliptinu srovnatelné s mladšími jedinci.

Pediatričtí pacienti

Empagliflozin

Pediatrické hodnocení fáze 1 hodnotilo farmakokinetiku a farmakodynamiku empagliflozinu (5 mg, 10 mg a 25 mg) u dětí a dospívajících ve věku ≥ 10 až < 18 let s diabetes mellitus 2. typu. Pozorované farmakokinetické a farmakodynamické parametry byly konzistentní s parametry zjištěnými u dospělých subjektů.

Linagliptin

Pediatrické hodnocení fáze 2 hodnotilo farmakokinetiku a farmakodynamiku linagliptinu v dávce 1 mg a 5 mg u dětí a dospívajících ve věku ≥ 10 až < 18 let s diabetes mellitus 2. typu. Pozorované farmakokinetické a farmakodynamické parametry byly konzistentní s parametry zjištěnými u dospělých subjektů. Byla prokázána superiorita linagliptinu v dávce 5 mg oproti dávce 1 mg s ohledem na minimální inhibici DPP-4 (72 % vs. 32 %, $p = 0,0050$) a numericky vyšší redukce s ohledem na upravenou průměrnou změnu HbA_{1c} (-0,63 % vs. -0,48 %, nevýznamné) od výchozího stavu. V důsledku omezeného souboru dat mají být výsledky interpretovány s opatrností.

Lékové interakce

U přípravku Glyxambi v kombinaci s jinými léčivými přípravky nebyla provedena hodnocení lékových interakcí; tato hodnocení však byla provedena u jednotlivých léčivých látek.

Hodnocení empagliflozinu in vitro

Dle *in vitro* studií empagliflozin neinhibuje, neinaktivuje ani neindukuje žádnou izoformu CYP450. Empagliflozin neinhibuje UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ani UGT2B7. Je tedy nepravděpodobné, že by docházelo k lékovým interakcím empagliflozinu a souběžně podávaných substrátů různých izoform CYP450 či UGT.

Údaje získané *in vitro* naznačují, že primární cestou metabolismu empagliflozinu u lidí je glukuronidace uridin-5-difosfát glukuronosyltransferázami UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 a UGT2B7.

Empagliflozin je substrátem lidských transportérů organických iontů OAT3, OATP1B1 a OATP1B3, avšak nikoli transportéru organických aniontů 1 (OAT1) a transportéru organických kationtů 2 (OCT2). Empagliflozin je substrátem glykoproteinu P (P-gp) a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP).

Empagliflozin podaný v terapeutických dávkách neinhibuje P-gp. Dle *in vitro* studií se nepovažuje za pravděpodobné, že by empagliflozin vedl k interakcím s léčivými přípravky, které jsou substráty P-gp. Souběžné podávání digoxinu, substrátu P-gp, a empagliflozinu vedlo k 6% zvětšení AUC a 14% zvýšení C_{max} digoxinu. Tyto změny nebyly považovány za klinicky významné.

Empagliflozin v klinicky relevantních plazmatických koncentracích neinhibuje *in vitro* lidské transportéry organických iontů, jako jsou OAT3, OATP1B1 a OATP1B3, a z toho důvodu se nepovažuje za pravděpodobné, že by docházelo k lékovým interakcím se substráty těchto transportérů.

Hodnocení linagliptinu in vitro

Linagliptin byl substrátem OATP8, OCT2, OAT4, OCTN1 a OCTN2, což naznačuje možné vychytávání linagliptinu játry pomocí OATP8, vychytávání linagliptinu ledvinami pomocí OCT2 a renální sekreci a reabsorpci linagliptinu pomocí OAT4, OCTN1 a OCTN2 *in vivo*. Aktivita OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 a OATP2 byla linagliptinem mírně až slabě inhibována.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S kombinací empagliflozinu a linagliptinu byly prováděny studie celkové toxicity u potkanů mladších 13 týdnů.

U skupin s kombinací $\geq 15:30$ mg/kg linagliptin:empagliflozin (3,8 x klinická expozice pro linagliptin a 7,8 x klinická expozice pro empagliflozin) a také u skupiny léčené empagliflozinem samostatně,

nikoli však u kontrolní skupiny, byla nalezena ložiska hepatocelulární nekrózy. Klinický význam tohoto nálezu není zatím znám.

V expozicích dostatečně převyšujících expozici u lidí po terapeutických dávkách nebyla kombinace empagliflozinu a linagliptinu teratogenní a nevykazovala mateřskou toxicitu. Po podání empagliflozinu samostatně, linagliptinu samostatně ani po podání kombinace obou léčivých přípravků nebyly zjištěny nežádoucí účinky na vývoj ledvin.

Empagliflozin

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity, reprodukční a časné embryonální vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

V dlouhodobých studiích toxicity na hlodavcích a psech byly zjištěny příznaky toxicity při expozicích vyšších nebo odpovídajících 10násobku klinické dávky empagliflozinu. Toxicita většinou odpovídala sekundární farmakologii spojené se ztrátou glukózy v moči a nerovnováhou elektrolytů a zahrnovala pokles tělesné hmotnosti a tělesného tuku, zvýšení příjmu potravy, průjem, dehydrataci, pokles sérových hladin glukózy a zvýšení ostatních sérových parametrů jako odpověď na zvýšený metabolismus proteinů a glukoneogenezi, změny močení, jako polyurie a glukosurie a mikroskopické změny včetně mineralizace ledvin a některých měkkých a cévních tkání. K mikroskopickým důkazům účinků nadměrné farmakologie na ledviny zjištěným u některých druhů patřila také dilatace tubulů a tubulární a pánevní mineralizace při dávce přibližně 4krát vyšší, než je klinická AUC expozice po dávce 25 mg empagliflozinu.

Ve 2leté studii kancerogenity nezvyšoval empagliflozin výskyt nádorů u samic potkanů až do nejvyšší dávky 700 mg/kg/den, což odpovídá přibližně 72násobku maximální klinické AUC expozice empagliflozinu. U samců potkanů byl v nejvyšší dávce, avšak nikoli v dávce 300 mg/kg/den, což odpovídá přibližně 26násobku maximální klinické expozice empagliflozinu, zjištěn s léčbou spojený výskyt benigních cévních proliferativních lézí (hemangiomů) mezenterické lymfatické uzliny. U potkanů, kterým byla podávána dávka 300 mg/kg/den a vyšší, byl zjištěn ve varlatech vyšší výskyt nádorů z intersticiálních buněk. Totéž nebylo zjištěno u dávky 100 mg/kg/den, což odpovídá přibližně 18násobku maximální klinické expozice empagliflozinu. Oba tyto typy nádorů jsou u potkanů běžné a je nepravděpodobné, že by byly relevantní pro člověka.

Empagliflozin nezvyšoval výskyt nádorů u samic myši v dávkách až 1 000 mg/kg/den, což odpovídá přibližně 62násobku maximální klinické expozice empagliflozinu. U samců myši vyvolával empagliflozin v dávce 1 000 mg/kg/den, avšak ne v dávce 300 mg/kg/den, což odpovídá přibližně 11násobku maximální klinické expozice empagliflozinu, karcinomy ledvin. Mechanismus účinku související s těmito nádory závisí na přirozené predispozici myších samců k onemocněním ledvin a metabolické dráze, která se nevyskytuje u člověka. Karcinomy ledvin u myších samců nejsou považovány za relevantní pro člověka.

V expozicích dostatečně převyšujících expozici u lidí po terapeutických dávkách neměl empagliflozin žádné nežádoucí účinky na fertilitu ani časný vývoj plodu. Empagliflozin podaný během období organogeneze nebyl teratogenní. Pouze v dávkách toxických pro matku empagliflozin také způsoboval u potkanů zakřivení kostí končetin a zvýšenou embryofetální ztrátu u králíků.

Ve studiích pre- a postnatální toxicity empagliflozinu u potkanů bylo zjištěno zpomalené přibývání na váze mláďat při mateřských expozicích přibližně 4krát vyšších než maximální klinická expozice empagliflozinu. Při systémových expozicích ekvivalentních maximální klinické expozici empagliflozinu nebyl žádný takový účinek zjištěn. Relevance tohoto zjištění pro lidi není jasná.

Ve studii toxicity u mláďat potkanů, ve které byl empagliflozin podáván od 21. do 90. dne po narození, byla u mláďat potkanů zjištěna nikoli nežádoucí, minimální až mírná renální tubulární a pánvičková dilatace pouze při dávce 100 mg/kg/den, což je přibližně 11násobek maximální klinické

dávky 25 mg. Tyto nálezy se nevyskytovaly po 13týdenním období zotavení bez podávání přípravku.

Linagliptin

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity, reprodukční a časně embryonální vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

V dlouhodobých studiích toxicity na hlodavcích a makacích jávských byly zjištěny příznaky toxicity při expozicích přesahujících 300násobek klinické dávky linagliptinu.

Játra, ledviny a gastrointestinální trakt jsou hlavními cílovými orgány toxicity u myši a potkanů. Při expozicích přesahujících 1 500násobek klinické expozice byly u potkanů pozorovány nežádoucí účinky na reprodukční orgány, štítnou žlázu a lymfoidní orgány. Při středních dávkách byly pozorovány u psů silné pseudoalergické reakce druhotně způsobující změny kardiovaskulární a byly považovány za specifické pro psy. U makaků jávských byly při více než 450násobku klinické expozice cílovými orgány toxicity játra, ledviny, žaludek, reprodukční orgány, brzlík, slezina a lymfatické uzliny. Při více než 100násobku klinické expozice byla hlavním nálezem u těchto opic iritace žaludku.

Dvouleté perorální studie kancerogenity u potkanů a myši neodhalily žádný důkaz kancerogenity u potkanů a samců myši. Významně vyšší výskyt maligního lymfomu pouze u samic myši při nejvyšší dávce (> 200násobek expozice u lidí) není považován za relevantní pro člověka. Na základě těchto studií nejsou žádné obavy z kancerogenity u lidí.

V expozicích převyšujících 900násobek klinické expozice neměl linagliptin žádné nežádoucí účinky na fertilitu ani časný embryonální vývoj. Linagliptin podaný během období organogeneze nebyl teratogenní. Pouze v dávkách toxických pro matku linagliptin způsoboval mírné opoždění kosterní osifikace u potkanů a zvýšenou embryofetální ztrátu u králíků.

Ve studii pre- a postnatální toxicity linagliptinu u potkanů bylo zjištěno zpomalené přibývání na váze mláďat při mateřských expozicích přibližně 1 500násobně vyšších než maximální klinická expozice linagliptinu. Při systémových expozicích 49násobně vyšších, než maximální klinická expozice linagliptinu nebyl žádný takový účinek zjištěn.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glyxambi 10 mg/5 mg potahované tablety

Jádro tablety

Mannitol (E421)
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Kukuřičný škrob
Kopovidon K 28
Krospovidon typ B
Mastek
Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Hypromelóza 2910
Mannitol (E421)

Mastek
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 6000
Žlutý oxid železitý (E172)

Glyxambi 25 mg/5 mg potahované tablety

Jádro tablety

Mannitol (E421)
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Kukuřičný škrob
Kopovidon K 28
Krospovidon typ B
Mastek
Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Hypromelóza 2910
Mannitol (E421)
Mastek
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 6000
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Perforované jednodávkové PVC/PVDC/Al blistry.
Velikosti balení jsou 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 a 100 x 1 potahovaná tableta.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Glyxambi 10 mg/5 mg potahované tablety

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

Glyxambi 25 mg/5 mg potahované tablety

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. listopadu 2016
Datum posledního prodloužení registrace: 16. července 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.