

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GLYXAMBI 10 mg/5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 10 mg empagliflozin ve 5 mg linagliptin içerir.

Yardımcı Maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Açık sarı, kavisli üçgen şeklinde, düz yüzeyle, kenarları eğimli film kaplı tabletlerdir. Bir tarafında Boehringer Ingelheim firma sembolü ve diğer tarafında "10/5" basılıdır (tablet boyutu: her bir yan 8 mm).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Empagliflozin ve linagliptinin sabit doz kombinasyonu GLYXAMBI, 18 yaş ve üstündeki erişkin tip 2 diabetes mellitus hastalarında;

- Metformin ve/veya sülfonilüre ve GLYXAMBI'nin komponentlerinden birinin yeterli glisemik kontrolü sağlamadığı durumlarda, glisemik kontrolü iyileştirmek için
- Empagliflozin ve linagliptinin ayrı ayrı tabletleri ile halen tedavi edilmekte olan hastalarda endikedir.

(Kombinasyon çalışmaları ile ilgili mevcut veriler için Bölüm 4.2, 4.4, 4.5 ve 5.1'e bakınız)

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen başlangıç dozu, günde bir kez, bir adet GLYXAMBI 10 mg/5 mg film kaplı tablettir (10 mg empagliflozin + 5 mg linagliptin).

Bu başlangıç dozunu tolere edebilen ve ek glisemik kontrol gereken hastalarda doz, günde bir adet GLYXAMBI 25 mg/5 mg (25 mg empagliflozin + 5 mg linagliptin) film kaplı tablete arttırılabilir.

GLYXAMBI, bir sülfonilüre veya insülin ile kombine kullanılıyorsa, hipoglisemi riskini azaltmak için sülfonilüre veya insülin dozunun düşürülmesi gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 4.8).

Ayrı tabletler halinde kullanılmakta olan empagliflozin (10 mg veya 25 mg günlük doz) ve linagliptin (5 mg günlük doz) tedavisinden GLYXAMBI tedavisine geçen hastalar, ayrı ayrı tabletler halinde kullanmakta oldukları günlük empagliflozin ve linagliptin dozları ile aynı dozları almalıdır. Metformin dozuna devam edilmelidir.

Uygulama şekli:

GLYXAMBI tabletler oral kullanım içindir ve düzenli aralıklarla, günün herhangi bir zamanında yemek ile birlikte veya ayrı olarak alınabilir. Tabletler su ile bütün olarak yutulmalıdır. Eğer bir dozun alınması unutulursa ve bir sonraki doza 12 saat veya daha fazla bir zaman varsa, hasta hatırlar hatırlamaz bu doz alınmalıdır. Bir sonraki doz normal zamanında alınmalıdır. Eğer bir doz kaçırılırsa ve bir sonraki doza 12 saatten daha kısa bir süre kalmışsa, bu doz atlanmalı ve bir sonraki doz normal zamanında alınmalıdır. Unutulan dozu telafi etmek için çift doz alınmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Etki mekanizmasına bağlı olarak, empagliflozinin glisemik etkililiği, böbrek fonksiyonlarına bağlıdır. Böbrek fonksiyonlarındaki azalma, empagliflozinin glisemik etkililiğinde bir azalmaya neden olacaktır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

- Tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ≥ 60 ml/dakika/1,73 m² veya kreatinin klerensi (CrCl) ≥ 60 ml/dakika olan hastalarda, herhangi bir doz ayarlaması gerekmez.
- eGFR < 60 ml/dakika/1,73m² veya CrCl < 60 ml/dakika olan hastalarda, GLYXAMBI başlanmamalıdır.
- Sürekli olarak eGFR değeri 60ml/dakika/1,73 m² veya CrCl değeri 60 ml/dakika düzeyinin altına düşen ve GLYXAMBI'yi tolere edebilen hastalarda GLYXAMBI dozu, günde bir kez 10 mg empagliflozin +5 mg linagliptine ayarlanmalı veya bu dozda sürdürülmelidir.
- Sürekli olarak eGFR değerinin 45 ml/dakika/1,73 m² veya CrCl değerinin 45 ml/dakika düzeyinin altında olması durumunda, GLYXAMBI tedavisine son verilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4, 4.8, 5.1 ve 5.2).
- Son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda veya diyaliz hastalarında GLYXAMBI kullanılmamalıdır, çünkü empagliflozinin bu hastalarda etkili olması beklenmez (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif-orta karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmez.

Empagliflozin maruziyeti, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda artar ve bu tip hastalarda terapötik deneyim sınırlıdır (Bkz. Bölüm 5.2). Bu nedenle GLYXAMBI'nin, bu popülasyonda kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Yaş nedeniyle herhangi bir doz ayarlaması gerekmez. Bununla birlikte yaşlı hastalarda renal fonksiyon ve hacim depleasyonu riski dikkate alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). 75 yaş ve üstündeki hastalarda deneyim çok sınırlı olduğundan, bu grup hastalarda GLYXAMBI tedavisine başlanması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda GLYXAMBI'nin etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelere, diğer sodyum-glikoz-ko-taşıyıcı-2 (SGLT 2) inhibitörlerinden herhangi birine, diğer dipeptidil-peptidaz-4 (DPP 4) inhibitörlerinden herhangi birine veya Bölüm 6.1'de listelenmiş yardımcı maddelerden herhangi birine karşı hipersensitivite
- Tip 1 diyabet
- Diyabeik ketoasidoz
- Son dönem böbrek hastaları
- Diyaliz hastaları

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

GLYXAMBI, tip 1 diyabeti olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Diyabetik ketoasidoz (DKA)

GLYXAMBI, diyabetik ketoasidoz tedavisinde kullanılmamalıdır.

Diyabetik ketoasidozun seyrek vakaları, yaşamı tehdit eden vakalar dahil, klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası çalışmalarda empagliflozin dahil SGLT2 inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda rapor edilmiştir. Bazı hastalarda durumun ortaya çıkışı, kan glikoz değerlerinde sadece orta düzeyde (14 mmol/l'nin (250 mg/dl) altında) bir yükselme şeklinde ortaya çıkan atipik bir tablo şeklinde görülmüştür. DKA'un, empagliflozinin daha yüksek dozlarında ortaya çıkma olasılığının daha fazla olup olmadığı bilinmemektedir.

Diyabetik ketoasidoz riski, bulantı, kusma, anoreksi, abdominal ağrı, aşırı susama, nefes almada güçlük, konfüzyon, olağan dışı yorgunluk veya uyku hali gibi, spesifik olmayan semptomların görülmesi halinde düşünülmelidir. Bu semptomlar ortaya çıkarsa, kan şekeri seviyesine bakmaksızın, hastalar derhal ketoasidoz açısından değerlendirilmelidir.

DKA şüphesi bulunan veya DKA tanısı konan hastalarda, empagliflozin ile tedavi derhal sonlandırılmalıdır.

Major cerrahi prosedürler veya ciddi akut medikal hastalıklar için hastaneye yatırılan hastalarda, tedaviye ara verilmelidir. Her iki durumda da, hastanın durumu stabilize edildikten sonra empagliflozin tedavisi yeniden başlatılabilir.

Empagliflozin tedavisine başlamadan önce, ketoasidoz predispozisyonu açısından hasta öyküsündeki etkenler değerlendirilmelidir.

Düşük beta-hücre fonksiyon rezervi olan hastalar (örneğin, düşük C-peptit düzeyli tip 2 diyabetli hastalar veya latent otoimmün diyabetli yetişkin hastalar (LADA) veya pankreatit hikayesi olan hastalar), kısıtlı gıda alımı veya ağır dehidratasyona yol açan durumlara sahip hastalar, insülin dozları azaltılmış ve akut tıbbi hastalık, cerrahi veya alkol bağımlılığına bağlı olarak insülin gereksinimi artan hastalarda DKA riski daha yüksek olabilir. SGLT2 inhibitörleri bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Daha önce, SGLT2 inhibitör tedavisi uygulanırken DKA görülen hastalarda, başka bir tetikleyici faktör net olarak tanımlanıp sorun çözülmedikçe, SGLT2 inhibitör tedavisine

yeniden başlanması önerilmez.

Tip 1 diabetes mellitus hastaları

Tip 1 diyabeti olan hastalarda empagliflozin etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir ve empagliflozin, tip 1 diyabeti olan hastaların tedavisinde kullanılmamalıdır. Klinik çalışmalardan elde edilen sınırlı veriler, tip 1 diyabeti olan hastaların SGLT2 inhibitörleriyle tedavi edilmesi halinde, DKA'nın yaygın sıklıkta oluştuğunu düşündürmektedir.

Hipoglisemiye neden olduğu bilinen ilaçlarla birlikte kullanımı

Empagliflozin ve linagliptin, tek başına veya hipoglisemiye yol açmayan diğer antidiyabetiklerle (örneğin, metformin, tiazolidindionlar) birlikte kullanıldığında, plasebo ile benzer bir hipoglisemi insidansı göstermiştir. Hipoglisemiye yol açtığı bilinen antidiyabetikler ile birlikte kullanıldığında (örneğin, sülfonilüreler ve/veya insülin), her iki ajanında da hipoglisemi insidansı artmıştır (Bkz. Bölüm 4.8).

GLYXAMBI'nin insülin ve/veya sülfonilüre ile birlikte kullanıldığı durumdaki hipoglisemi riski ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır. Ancak, GLYXAMBI antidiyabetiklerle birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Sülfonilüre veya insülin dozunda bir azaltma düşünülebilir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

Akut pankreatit

DPP-4 inhibitörlerinin kullanımı akut pankreatit gelişimi riski ile ilişkilendirilmiştir. Linagliptin kullanan hastalarda akut pankreatit bildiren pazarlama sonrası raporlar mevcuttur. Hastalar, akut pankreatitin karakteristik semptomları hakkında bilgilendirilmelidir.

Eğer pankreatit şüphesi varsa, GLYXAMBI kesilmelidir; eğer pankreatit kesinleşmişse, GLYXAMBI tedavisine yeniden başlanmamalıdır. Pankreatit öyküsü olan hastalarda dikkat edilmelidir.

Böbrek fonksiyonunun izlenmesi

Etki mekanizması nedeniyle, empagliflozinin glisemik etkililiği böbrek fonksiyonuna bağlıdır (Bkz. Bölüm 4.2, 5.1 ve 5.2). Bu nedenle, böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi önerilir:

- GLYXAMBI'ye başlanmadan önce ve tedavi süresince düzenli aralıklarla, yani en az yılda bir,
- Birlikte kullanılacak ve böbrek fonksiyonları üzerinde negatif bir etkisi olabilecek herhangi ilaca başlanmadan önce.

Böbrek bozukluğu olan hastalarda kullanımı

eGFR değeri 60 ml/dakika/1,73m² düzeyinin altında veya CrCl <60ml/dakika olan hastalarda, GLYXAMBI kullanımından kaçınılması, doz ayarlanması veya tedavinin kesilmesi gerekebilir (detaylar için Bkz. Bölüm 4.2). Sürekli olarak, eGFR düzeyinin 45 ml/dakika/1,73 m² veya CrCl düzeyinin 45 ml/dakika'nın altında olması halinde GLYXAMBI kesilmelidir. Son dönem böbrek hastalığı olanlarda veya diyaliz hastalarında GLYXAMBI kullanılmamalıdır, çünkü bu hastalarda empagliflozinin etkili olması beklenmez (Bkz. Bölüm 5.2).

Hacim depleasyonu riski olan hastalarda kullanımı

SGLT2 inhibitörlerinin etki mekanizmasına bağlı olarak, terapötik glikozüriye eşlik eden osmotik diürez kan basıncında orta derecede bir düşmeye yol açabilir (Bkz. Bölüm 5.1). Bu nedenle bilinen kardiyovasküler hastalığı olan, hipotansiyon öyküsü olan antihipertansif tedavi (örneğin, tiazid ve kıvrım diüretikleri, ayrıca Bkz. Bölüm 4.5) kullanan hastalar veya 75 yaş ve üstündeki hastalar gibi empagliflozin ile indüklenen kan basıncı düşmesinin bir risk oluşturabildiği hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Empagliflozin alan hastalarda, sıvı kaybına yol açabilen durumlarda (örneğin, gastrointestinal hastalık) hacim durumunun (örneğin, fiziksel muayene, kan basıncı ölçümleri, hematokrit dahil laboratuvar testleri) ve elektrolit düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilir. Sıvı kaybı düzelinceye kadar, GLYXAMBI tedavisine geçici bir süre ara verilmesi düşünülmelidir.

İdrar yolu enfeksiyonları:

GLYXAMBI klinik çalışmalarında, empagliflozin veya linagliptin ile tedavi edilen hastalar ve GLYXAMBI ile tedavi edilen hastalarda idrar yolu enfeksiyonu insidansları, genel olarak, benzer bulunmuştur. Empagliflozin klinik çalışmalarında idrar yolu enfeksiyonları insidansına göre sıklıklar karşılaştırılabilir bulunmuştur (Bkz. Bölüm 4.8).

18-24 hafta süreli plasebo kontrollü çift kör çalışmaların oluşturduğu bir havuzda, advers olay olarak bildirilen idrar yolu enfeksiyonlarının genel sıklığı, empagliflozin 25 mg ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda benzer bulunmuş, empagliflozin 10 mg ile tedavi edilenlerde ise daha yüksek olmuştur (Bkz. Bölüm 4.8). Komplike idrar yolu enfeksiyonları (örneğin, piyelonefrit veya ürosepsis gibi ciddi idrar yolu enfeksiyonları dahil) empagliflozin ve plasebo tedavisi alan hastalarda benzer sıklıkta bildirilmiştir. Piyelonefrit ve ürosepsis, klinik çalışmalarda GLYXAMBI ile tedavi edilen hastalarda rapor edilmemiştir. Bununla birlikte, komplike idrar yolu enfeksiyonu görülen hastalarda GLYXAMBI tedavisine geçici bir süre ara verilmesi düşünülmelidir.

Alt ekstremitte amputasyonları:

Alt ekstremitte amputasyonları (primer olarak baş parmak), diğer bir SGLT2 inhibitörü ile devam eden uzun dönemli klinik çalışmalarda gözlenmiştir. Bunun bir sınıf etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Tüm diyabetik hastalar için olduğu gibi, hastalara rutin koruyucu ayak bakımı konusunda eğitim verilmesi önemlidir.

Hepatik hasar:

Klinik çalışmalarda empagliflozin ile hepatik hasar vakaları bildirilmiştir. Empagliflozin ile hepatik hasar arasında bir nedensellik ilişkisi kurulmamıştır.

Kardiyak yetmezlik:

New York Heart Association (NYHA, New York Kalp Derneği) sınıf I-II durumunda empagliflozin ile ilgili deneyim sınırlıdır. NYHA Sınıf III-IV için klinik çalışmalarda empagliflozin ile bir deneyim yoktur. EMPA-REG OUTCOME çalışmasında, başlangıçta hastaların %10,1'nde kardiyak yetmezlik bildirilmiştir. Bu hastalarda kardiyovasküler ölümden azalma genel çalışma popülasyonu ile tutarlıdır.

Laboratuvar idrar testlerinin değerlendirilmesi:

Empagliflozinin etki mekanizmasına bağlı olarak GLYXAMBI kullanan hastaların idrarında glikoz testi pozitif olacaktır.

Hematokrit yükselmesi:

Empagliflozin tedavisinde hematokritte yükselme gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

Yaşlı hastalar:

Empagliflozinin idrarda glikoz atılımı üzerindeki etkileri osmotik diürez ile ilişkilidir, bu durum hidrasyon durumunu etkileyebilir. 75 yaş ve üzerindeki hastalar, hacim depleksiyonu açısından daha büyük risk altında olabilirler. Empagliflozinle tedavi edilen, özellikle de 25 mg/gün kullanan 75 yaş ve üstündeki hastalarda hacim depleksiyonuna ait advers reaksiyon riskinin arttığı bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle, hacim depleksiyonuna yol açabilecek bir ilaçla (örneğin, diüretikler, ACE inhibitörleri) eş zamanlı kullanılması halinde, sıvı alımlarına özellikle dikkat edilmelidir. GLYXAMBI ile terapötik deneyim 75 yaş ve

üstündeki hastalarda sınırlıdır ve 85 yaş ve üstündeki hastalarda deneyim yoktur. Bu popülasyonda GLYXAMBI tedavisinin başlatılması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.2).

Büllöz Pemfigoid:

Linagliptin kullanan hastalarda pazarlama sonrası raporlarda büllöz pemfigoid bildirilmiştir. Eğer büllöz pemfigoidden şüphe edilirse, GLYXAMBI kesilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

GLYXAMBI ve diğer ilaçlarla hiç bir ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır, bununla birlikte etkileşim çalışmaları her bir etkin madde için yapılmıştır. Farmakokinetik çalışma sonuçlarına dayanarak, aşağıda belirtilenler hariç, yaygın olarak reçete edilen ilaçlarla birlikte alındığında, GLYXAMBI dozunun ayarlanması gerekmez.

Farmakodinamik etkileşimler

İnsülin ve sülfonilüreler:

İnsülin ve sülfonilüreler hipoglisemi riskini arttırabilir. Bu nedenle, GLYXAMBI ile kombine olarak kullanıldıklarında, hipoglisemi riskini azaltmak için insülin veya sülfonilüre dozunun düşürülmesi gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 4.8).

Diüretikler:

Empagliflozin, tiyazid ve kıvrım diüretiklerinin diüretik etkisine katkıda bulunabilir, dehidratasyon ve hipotansiyon riskini arttırabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Farmakokinetik etkileşimler:

Diğer tıbbi ürünlerin empagliflozin üzerindeki etkisi

Empagliflozin, asıl olarak değişmeden atılır. *In vitro* veriler, insanlarda empagliflozinin primer metabolizma yolunun, üridin 5'-difosoglukuronoziltransferazlar olan UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ve UGT2B7 aracılığı ile glukuronidasyon olduğunu düşündürmektedir.

Empagliflozin, insan uptake taşıyıcısı olan OAT3, OATP1B1 ve OATP1B3 substratıdır, ancak OAT1 ve OCT2'nin substratı değildir. Empagliflozin, P-glikoprotein (P-gp) ve meme kanseri direnç proteininin (BCRP) bir substratıdır. UGT indüksiyonunun empagliflozin üzerindeki etkisi çalışılmamıştır. Empagliflozinin etkililiğini azaltma riski bulunduğundan, UGT enzimlerinin bilinen indükleyicileriyle birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır.

Empagliflozinin, UGT enzimlerinin ve OAT3'ün inhibitörü olan probenesid ile eş zamanlı kullanılması, empagliflozinin pik plazma konsantrasyonunda (C_{maks}) % 26 ve konsantrasyon zaman eğrisinin altında kalan alanda (EAA) % 53 oranında bir artışla sonuçlanmıştır. Bu değişiklikler klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

In vitro olarak OAT3 ve OATP1B1/1B3 taşıyıcılarının inhibitörü olan gemfibrozil ile yapılan bir etkileşim çalışmasında, iki ilacın birlikte alınmasını takiben, empagliflozin C_{maks} 'ta % 15, EAA'de % 59 artış görülmüştür. Bu değişiklikler, klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

OATP1B1/1B3 taşıyıcıların rifampisininin birlikte kullanılmasıyla inhibisyonu, empagliflozinin C_{maks} değerinde % 75, EAA değerinde % 35 artışa neden olmuştur. Bu değişiklikler, klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Bir P-gp inhibitörü olan verapamil ile birlikte veya verapamil olmaksızın uygulanması halinde, empagliflozin maruziyeti benzerdir. Bu durum, P-gp inhibisyonunun empagliflozin üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

Etkileşim çalışmaları, metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, varfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid ve hidroklorotiyazid ile eş zamanlı olarak uygulanmasının empagliflozin farmakokinetiğini etkilemediğini düşündürmüştür.

Empagliflozinin diğer ilaçlar üzerindeki etkisi

Sağlıklı gönüllülerde yapılan etkileşim çalışmaları, empagliflozinin, metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, varfarin, ramipril, digoksin, diüretikler ve oral kontraseptiflerin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını düşündürmüştür.

İn-vitro çalışmalara dayanarak, empagliflozin, CYP450 izoformlarını inhibe etmez, inaktive etmez veya indüklemeyiz. Empagliflozin UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 veya UGT2B7'yi inhibe etmez. Bu nedenle, majör CYP450 veya UGT izoformlarının rol oynadığı ilaç-ilaç etkileşimleri, empagliflozin ve bu enzimlerin substratlarının eş zamanlı uygulanması ile beklenmez.

Empagliflozin terapötik dozlarda P-gp'yi inhibe etmez. *In-vitro* çalışmalara dayanarak, empagliflozinin P-gp substratları ile etkileşmesi beklenmez. Bir P-gp substratı olan digoksinin empagliflozin ile eş zamanlı kullanılması, digoksinin C_{maks} değerinde %14 ve EAA değerinde %6 oranında artışa yol açmıştır. Bu değişikliklerin klinik olarak anlamlı olmadığını düşünölmüştür.

Empagliflozin, *in vitro* koşullarda, klinik olarak anlamlı plazma konsantrasyonlarında, OAT3, OATP1B1 ve OATP1B3 gibi insan uptake taşıyıcılarını inhibe etmez ve bu uptake taşıyıcılarının substratları ile ilaç-ilaç etkileşmesi beklenmez.

Diğer ilaçların linagliptin üzerindeki etkisi

Rifampisin ile birlikte kullanımı, linagliptin maruziyetini % 40 oranında azaltmıştır, bu durum, güçlü bir P-glikoprotein (P-gp) veya sitokrom P450 (CYP) izozimi CYP3A4 indükleyicisi ile birlikte alındığında, özellikle uzun dönem kullanıldığında, linagliptin etkililiğinin azalabildiğini düşündürmüştür (Bkz. Bölüm 5.2). Karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin gibi diğer güçlü P-gp ve CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanımı çalışılmamıştır.

5 mg'lık tek doz oral linagliptin ile P-glikoprotein ve CYP3A4'ün güçlü bir inhibitörü olan ritonavirin çoklu 200 mg oral dozlarının eşzamanlı uygulanması, linagliptinin EAA ile C_{maks} değerlerini, sırasıyla, yaklaşık iki ve üç kat arttırmıştır. Linagliptinin terapötik dozlarında, genellikle % 1'inden daha az olan bağlanmamış konsantrasyonları, ritonavir ile birlikte kullanımdan sonra 4-5 kat artmıştır. Linagliptinin, ritonavir ile birlikte olan ve birlikte olmayan kararlı durum plazma konsantrasyon simülasyonları, maruziyetteki artışın birikimde artış ile ilişkili olmayacağını göstermiştir. Linagliptin farmakokinetiğindeki bu değişiklikler, klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu nedenle, diğer P- glikoprotein/CYP3A4 inhibitörleri ile klinik olarak anlamlı etkileşimler beklenmez.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan etkileşim çalışmaları, linagliptin farmakokinetiğinin metformin ve glibenklamid ile beraber kullanımından etkilenmediğini düşündürmüştür.

Linagliptinin diğer ilaçlar üzerindeki etkisi

Linagliptin, CYP izoenzimi CYP3A4'ün zayıf bir kompetetifi ve zayıf-orta derecede mekanizmaya dayalı bir inhibitördür, ancak diğer CYP izozimlerini inhibe etmez. CYP izozimlerini indüklemeyiz. Linagliptin, bir P-glikoprotein (p-gp) substratıdır ve digoksinin P-glikoprotein ile yönetilen transportunu düşük potensle inhibe eder.

Linagliptinin metformin, glibenklamid, simvastatin, pioglitazon, varfarin, digoksin, empagliflozin veya oral kontraseptiflerin farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi görülmemiştir. Bu durum, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp ve organik katyonik taşıyıcı (OCT) substratları ile ilaç etkileşimlerine neden olma eğiliminin düşük olduğunu gösteren *in vivo* bir kanıttır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Gebelik kategorisi C' dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

GLYXAMBI'nin gebelik, emzirme ve üreme üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Her bir bileşen ile ilgili etkiler aşağıda açıklanmıştır.

Gebelik

Empagliflozin ve linagliptinin gebe kadınlarda kullanımına dair veri yoktur.

Hayvan çalışmaları, empagliflozin ve linagliptinin, geç gestasyon döneminde plasentaya geçtiğini göstermekte, ancak, erken embriyonik gelişim dönemi ile ilgili empagliflozin veya linagliptinin doğrudan veya dolaylı bir zararını göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3). Empagliflozin ile yapılan hayvan çalışmaları, postnatal gelişim üzerinde advers etkiler göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Koruyucu önlem olarak, gebelik süresince GLYXAMBI kullanımından kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi

İnsanlarda, empagliflozin ve linagliptinin süte geçişi ile ilgili bir veri yoktur. Mevcut klinik dışı veriler, hayvanlarda empagliflozin ve linagliptinin süte geçtiğini göstermiştir. Yenidoğan veya infantlar için bir risk gözardı edilemez. GLYXAMBI, emzirme süresince kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

GLYXAMBI veya ayrı ayrı bileşenlerinin insan fertilitesi üzerine etkileri çalışılmamıştır. Tekli ajanlar olarak empagliflozin ve linagliptin ile yapılan klinik dışı çalışmalar, fertilitte üzerinde doğrudan veya dolaylı zararlı bir etki göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üstündeki etkiler

GLYXAMBI araç ve makine kullanımını minör düzeyde etkiler. Hastalar, araç ve makine kullanımı sırasında özellikle, GLYXAMBI, hipoglisemiye yol açtığı bilinen diğer antidiyabetik ilaçlarla (örneğin, insülin ve analogları, sülfonilüreler) birlikte kullanılıyorsa, oluşabilecek hipoglisemiden kaçınmak için gerekli önlemleri almaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

En sık bildirilen advers reaksiyon, idrar yolu enfeksiyonudur (GLYXAMBI 10 mg empagliflozin/ 5 mg linagliptin ile % 7,5 ve GLYXAMBI 25 mg empagliflozin/ 5 mg linagliptin ile % 8,5) (Bkz. Seçilmiş advers reaksiyonların açıklanması). En ciddi advers reaksiyonlar, ketoasidoz (<%0,1), pankreatit (%0,2), hipersensitivite (%0,6) ve hipoglisemi (%2,4) olmuştur (Bkz. Bölüm 4.4).

Genel olarak, GLYXAMBI güvenlilik profili, her bir bileşenin (empagliflozin ve linagliptin) güvenlilik profilleriyle aynı doğrultudadır. GLYXAMBI ile herhangi bir ek advers reaksiyon

tanımlanmamıştır.

Aşağıdaki tabloda gösterilen advers reaksiyonlar (Bkz. Tablo 1), sistem organ sınıflamasına göre listelenmiştir ve empagliflozin ve linagliptin monoterapilerinin güvenlik profiline dayanmaktadır. GLYXAMBI için klinik çalışmalarda bildirilmeyen advers reaksiyonlar hakkındaki bilgi, empagliflozin ve linagliptinden edinilen deneyime dayanmaktadır. (*) ile işaretlenen advers reaksiyonlar tablonun altında “seçilmiş advers reaksiyonların açıklanması” bölümünde detaylarıyla tartışılmıştır.

Advers reaksiyonların çizelgeli listesi

Sıklık kategorileri, çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) şeklinde tanımlanmıştır.

Tablo 1. Advers reaksiyonlar

| Sistem organ sınıfı | Sıklık | Advers reaksiyon |
|--|----------------|--|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | Yaygın | İdrar yolu enfeksiyonu (piyelonefrit ve ürosepsis dahil) ^{a1, *} |
| | Yaygın | Vajinal monoliyazis, vulvovajinit, balanit ve diğer genital enfeksiyonlar ^{1,*} |
| | Yaygın | Nazofarenjit ² |
| Bağışıklık sistemi hastalıkları | Yaygın olmayan | Hipersensitivite ² |
| | Yaygın olmayan | Anjiyoödem ³ , ürtiker ³ |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | Yaygın | Hipoglisemi (sülfonilüre veya insülin ile birlikte kullanıldığında)* |
| | Yaygın | Susuzluk |
| | Seyrek | Diyabetik ketoasidoz ^{4,#} |
| Solunum göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar | Yaygın | Öksürük ² |
| Gastrointestinal Hastalıklar | Yaygın olmayan | Pankreatit ² |
| | Seyrek | Ağızda ülserasyon ³ |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları | Yaygın | Prurit ¹ |
| | Yaygın | Döküntü ³ |
| | Bilinmiyor | Bülloz pemfigoid ³ |
| | Bilinmiyor | Anjiyoödem |
| Vasküler hastalıklar | Yaygın olmayan | Hacim deplesyonu ^{1,*} |
| Böbrek ve idrar yolu hastalıkları | Yaygın | İdrar yapmada artış ^{1,*} |
| | Yaygın olmayan | Disüri ¹ |

| | | |
|---------------------|--|---|
| Araştırmalar | Yaygın Yaygın Yaygın olmayan Yaygın olmayan Yaygın olmayan | Amilaz artışı ² Lipaz artışı ² Hematokrit artışı ^{1,5} Serum lipidlerinde artış ^{1,6} Kan kreatinin düzeyinde artış/Glomerüler filtrasyon hızında azalma ^{1,*} |
|---------------------|--|---|

¹ Empagliflozinle deneyimlerden derlenmiştir

² Linagliptinle deneyimlerden derlenmiştir

³ Linagliptin pazar sonrası deneyimlerinden derlenmiştir

⁴ Empagliflozin pazar sonrası deneyimlerinden derlenmiştir

⁵ Hematokritte başlangıca göre ortalama değişiklikler GLIXAMBI 10mg/5mg ve 25 mg/5 mg için sırası ile %3,3 ve %4,2, buna karşılık plasebo için %0,2'dir. Empagliflozin ile bir klinik çalışmada, tedavinin durdurulmasından sonraki 30 günlük takip süresinden sonra hematokrit değerleri başlangıç değerlerine doğru geri dönmüştür.

⁶ GLYXAMBI 10mg/5mg ve 25 mg/5 mg'a karşı plasebo ile başlangıca göre ortalama artış yüzdesi sırası ile total kolesterol için %3,2 ve %4,6'a karşı %0,5, HDL-kolesterol için %8,5 ve %6,2'e karşı %0,4, LDL kolesterol için %5,8 ve %11,0'a karşı %3,3, trigliserit için %-0,5 ve %3,3'e karşı %6,4.

Bkz Bölüm 4.4

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklanması

Hipoglisemi

Tip 2 diyabeti olan ve arka plan tedavisi olan metforminle yeterli glisemik kontrolü sağlanamayan hastalarda yürütülen GLYXAMBI havuzlanmış klinik çalışmalarında, bildirilen hipoglisemik olayların sıklığı % 2,4 olmuştur. Doğrulan hipoglisemik olayların insidansı düşüktür (<% 1,5). Empagliflozin veya linagliptin tedavisi ile karşılaştırıldığında, GLYXAMBI'nin farklı doz yitilikleriyle tedavi edilen hastalardaki insidansta belirgin bir farklılık yoktur.

Aktif kontrollü veya plasebo kontrollü çalışmalarda, GLYXAMBI alan bir hastada, doğrulanmış (araştırmacı tarafından tanımlanmış) majör bir hipoglisemik olay (yardım gerektiren olay olarak tanımlanmıştır) gözlenmiştir (genel sıklık % 0,1).

Empagliflozin ve linagliptinden elde edilen deneyimlere dayanarak, birlikte insülin ve/veya sülfonilüre tedavisi ile hipoglisemi riskinde bir artış beklenir (Bkz. Bölüm 4.4 ve aşağıdaki bilgiler).

Empagliflozin ile hipoglisemi

Hipoglisemi görülme sıklığı, ilgili çalışmalarda, arka plan tedavisine bağlıdır ve monoterapi olarak, metformine ekleme tedavisi olarak ve pioglitazon+/-metformine ekleme tedavisi olarak, empagliflozin ile plasebo için benzerdir. Hipoglisemisi olan hastaların sıklığı, metformin+sülfonilüreye ekleme tedavisi olarak (empagliflozin 10 mg: % 16,1, empagliflozin 25 mg: % 11,5, plasebo % 8,4) ve bazal insülin+metformin ve +/-sülfonilüreye ekleme tedavisi olarak verildiğinde (ilk 18 hafta boyunca insülinin ayarlanamadığı sürede empagliflozin 10 mg: %19,5, empagliflozin 25 mg: %28,4, plasebo % 20,6; 78 hafta süreli çalışma boyunca empagliflozin 10 mg ve 25 mg: % 36,1, plasebo % 35,3) ve MDI insülin tedavisi üzerine metforminle birlikte veya birlikte olmayan şekilde verildiğinde (ilk 18 hafta boyunca insülinin ayarlanamadığı sürede empagliflozin 10 mg:%39,8, empagliflozin 25 mg: %41,3, plasebo: %37,2; 52 hafta süreli çalışma boyunca empagliflozin 10 mg: %51,1, empagliflozin 25 mg: %57,7, plasebo: %58) plaseboya göre, empagliflozin ile tedavi edilen hastalarda artmıştır.

Empagliflozin ile majör hipoglisemi (yardım gerektiren olaylar)

Majör hipoglisemik olay yaşayan hastaların sıklığı düşüktür (<% 1) ve monoterapi, metformin +/- sülfonilüre ekleme tedavisi ve pioglitazon+/-metformine ekleme tedavisi

olarak, empagliflozin ile plasebo için benzerdir.

Majör hipoglisemik olay yaşayan hastaların sıklığı, bazal insülin +/- metformin ve +/- sülfonilüreye ekleme tedavisi olarak (insülinin ayarlanmadığı ilk 18 hafta boyunca: empagliflozin 10 mg: %0, empagliflozin 25 mg: %1,3, plasebo: %0; 78 hafta süreli çalışma boyunca empagliflozin 10 mg: %0, empagliflozin 25 mg: %1,3, plasebo: %0) ve MDI insülin üzerine metforminle birlikte veya birlikte olmayan şekilde verildiğinde (ilk 18 hafta boyunca insülinin ayarlanmadığı sürede ve 52 hafta süreli çalışma boyunca, empagliflozin 10 mg:%1,6, empagliflozin 25 mg: %0,5, plasebo: %1,6) artmıştır.

Linagliptin ile hipoglisemi

Klinik çalışmalarda linagliptin ile en sık bildirilen advers olay, linagliptin+metformin+sülfonilüre (% 22,9'a karşılık plasebo %14,8) üçlü kombinasyonu ile görülen hipoglisemidir.

Plasebo kontrollü çalışmalarda hipoglisemi (%10,9; N=471) hafif (% 80; N=384), orta (% 16,6; N=78) veya şiddetli (% 1,9; N=9) olarak gözlenmiştir.

İdrar yolu enfeksiyonu

GLYXAMBI ile yapılan klinik çalışmalarda, GLYXAMBI ile tedavi edilen (GLYXAMBI 25 mg/5 mg: % 8,5; GLYXAMBI 10 mg/5 mg: % 7,5) hastalardaki idrar yolu enfeksiyonu sıklığı, empagliflozin ve linagliptin ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında belirgin bir fark göstermemiştir. Sıklıklar, empagliflozin klinik çalışmalarında bildirilenler ile karşılaştırılabilir bulunmuştur (Bkz. Bölüm 4.4).

Empagliflozin çalışmalarında, idrar yolu enfeksiyonu genel sıklığı, empagliflozin 25 mg ve plasebo (%7 ve % 7,2) ile tedavi edilen hastalarda benzerdir ve empagliflozin 10 mg (% 8,8) ile tedavi edilen hastalarda daha yüksektir. Plaseboya benzer şekilde, kronik veya tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu öyküsü olan hastalarda, empagliflozin için idrar yolu enfeksiyonu daha sık bildirilmiştir. İdrar yolu enfeksiyonunun yoğunluğu, hafif, orta ve şiddetli yoğunluk bildiren raporlar için plasebo ile benzerdir. İdrar yolu enfeksiyonu, empagliflozin ile tedavi edilen kadın hastalarda plaseboya göre daha sık bildirilmiştir, ancak erkek hastalar için bu durum geçerli değildir.

Vajinal moniliyazis, vulvovajinit, balanit ve diğer genital enfeksiyonlar

GLYXAMBI ile yapılan klinik çalışmalarda, GLYXAMBI ile tedavi edilen hastalardaki genital enfeksiyonlar (GLYXAMBI 25 mg/5 mg: % 3,0; GLYXAMBI 10 mg/5 mg: % 2,5), linagliptine göre daha sık, ancak empagliflozine göre daha az sıklıkta bildirilmiştir. Genel olarak, GLYXAMBI için sıklıklar, empagliflozin klinik çalışmalarında rapor edilenlerle karşılaştırılabilir bulunmuştur.

Empagliflozin çalışmalarında, vajinal moniliyazis, vulvovajinit, balanit ve diğer genital enfeksiyonlar plasebo ile karşılaştırıldığında (%1,0), empagliflozin 10 mg (% 4,0) ve empagliflozin 25 mg (% 3,9) tedavilerinde daha sık bildirilmiştir. Bu enfeksiyonlar, plasebo ile karşılaştırıldığında, kadın hastalarda empagliflozin ile daha sık bildirilmiştir. Sıklıktaki farklılıklar erkek hastalarda daha az belirgindir. Genital kanal enfeksiyonları, hafif ve orta derecededir ve hiçbirinin yoğunluğu şiddetli olmamıştır.

İdrar çıkışında artış

GLYXAMBI ile yapılan klinik çalışmalarda, GLYXAMBI ile tedavi edilen hastalarda (GLYXAMBI 25 mg/5 mg: % 2,6; GLYXAMBI 10 mg/5 mg: % 1,4), linagliptine göre daha sık ve empagliflozine benzer sıklıkta üriyasyon artışı bildirilmiştir. Genel olarak, GLYXAMBI için sıklıklar, empagliflozin klinik çalışmalarında bildirilenlerle karşılaştırılabilir bulunmuştur.

Empagliflozin ile yapılan klinik çalışmalarda, ürinyasyon artışı (önceden tanımlanmış terimler olan pollakiüri, poliüri, nokturi dahil), plaseboyla karşılaştırıldığında (% 1,4) empagliflozin (empagliflozin 10 mg:% 3,5; empagliflozin 25 mg: % 3,3) ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek sıklıkta gözlenmiştir. Ürinyasyon artışı çoğunlukla hafif veya orta yoğunluktadır. Bildirilmiş nokturi sıklığı, plasebo ve empagliflozin arasında karşılaştırılabilir oranlardadır (<% 1).

Hacim depleasyonu

GLYXAMBI ile yapılan klinik çalışmalarda, GLYXAMBI ile tedavi edilen (GLYXAMBI 25 mg/5 mg: % 0,4; GLYXAMBI 10 mg/5 mg: % 0,8) hastalardaki hacim depleasyonu sıklığı, empagliflozin ve linagliptin ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında belirgin bir fark göstermemiştir. Sıklıklar, empagliflozin klinik çalışmalarında bildirilenler ile karşılaştırılabilir bulunmuştur.

Empagliflozin ile yapılan klinik çalışmalarda, hacim depleasyonu genel sıklığı (önceden tanımlanmış terimler olan; kan basıncında (ambulator) düşme, sistolik kan basıncında düşme, dehidratasyon, hipotansiyon, hipovolemi, ortostatik hipotansiyon ve senkop dahil), empagliflozin (empagliflozin 10 mg: % 0,6; empagliflozin 25 mg: % 0,4) ve plasebo (% 0,3) ile tedavi edilen hastalarda benzerdir. 75 yaş ve üstündeki hastalarda hacim depleasyonu sıklığı, plaseboyla karşılaştırıldığında (% 2,1), empagliflozin 10 mg (% 2,3) veya empagliflozin 25 mg (% 4,3) ile tedavi edilen hastalarda artmıştır.

Kan kreatinin düzeyinde artma/Glomerüler filtrasyon hızında azalma

GLYXAMBI ile yapılan klinik çalışmalarda kan kreatinin düzeyinde yükselme (GLYXAMBI 25 mg/5 mg: % 0,4; GLYXAMBI 10 mg/5 mg: % 0) ve glomerüler filtrasyon hızında azalma (GLYXAMBI 25 mg/5 mg: % 0,4; GLYXAMBI 10 mg/5 mg: % 0,6) olan hastaların sıklığı, empagliflozin klinik çalışmalarında bildirilenler ile karşılaştırılabilir bulunmuştur.

Kan kreatinin düzeyinde yükselme ve glomerüler filtrasyon hızında azalma olan hastaların genel sıklığı, empagliflozin ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda benzerdir (kan kreatinin düzeyinde yükselme: empagliflozin 10 mg: % 0,6; empagliflozin 25 mg: % 0,1, plasebo % 0,5; glomerüler filtrasyon hızında azalma: empagliflozin 10 mg: %0,1; empagliflozin 25 mg: % 0, plasebo %0,3).

Yaşlı hastalar

Klinik çalışmalarda 75 yaş ve üstünde 19 hasta GLYXAMBI ile tedavi edilmiştir. Hiç bir hasta 85 yaşın üstünde değildir. GLYXAMBI'nin güvenlilik profili yaşlılarda farklılık göstermemiştir. Empagliflozin ile deneyimlere dayanarak, yaşlı hastalarda hacim depleasyonu riski artmış olabilir (Bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.2).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Kontrollü klinik çalışmalarda, sağlıklı gönüllülerde 800 mg doza kadar (önerilen en yüksek günlük dozun 32 katına eşdeğer) tek doz ve tip 2 diyabet hastalarında günlük 100 mg'a kadar çoklu dozlarda (önerilen en yüksek günlük dozun 4 katına eşdeğer) empagliflozin

uygulanması ile herhangi bir toksisite gözlenmemiştir. Empagliflozin idrarla glikozun atılmasını arttırarak idrar hacminin artmasına yol açmıştır. İdrar hacminde gözlenen artış doza bağımlı değildir. İnsanlarda 800 mg'ın üstündeki dozlarda bir deneyim yoktur.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan kontrollü klinik çalışmalar sırasında genel olarak 600 mg doza kadar (önerilen dozun 120 katına eşdeğer) tek doz linagliptin iyi tolere edilmiştir. İnsanlarda 600 mg'ın üstündeki dozlarda bir deneyim yoktur.

Tedavi

Doz aşımı halinde, genel destekleyici önlemler alınmalıdır (örneğin, absorbe olmayan materyalin gastrointestinal yoldan uzaklaştırılması, klinik izlem yapılması ve gerekli klinik önlemlerin alınması).

Empagliflozinin hemodiyaliz ile uzaklaştırılması çalışılmamıştır. Linagliptinin, hemodiyaliz veya peritoneal diyalizle terapötik olarak anlamlı derecede elimine edilmesi beklenmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabette kullanılan ilaçlar, kan glikozunu düşürücü ilaç kombinasyonları
ATC kodu : A10BD19

Etki mekanizması

GLYXAMBI, tip 2 diyabetli hastalarda glisemik kontrolü iyileştirmek için, birbirini tamamlayan etki mekanizmalarına sahip, iki antihiperglisemik tıbbi ürünün kombinasyonudur: empagliflozin, bir sodyum-glikoz ko-transporter (SGLT2) inhibitörü ve linagliptin, bir dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörü.

Empagliflozin

Empagliflozin, geri dönüşümlü, yüksek ölçüde potent (IC_{50} 1,3 nmol) ve kompetitif, selektif bir SGLT2 inhibitörüdür. Empagliflozin, periferik dokulara glikoz taşınması için önemli olan diğer glikoz taşıyıcıları inhibe etmez ve bağırsaktan glikoz absorpsiyonundan sorumlu majör taşıyıcı olan SGLT1 ile karşılaştırıldığında SGLT2 için 5.000 kat daha selektiftir.

SGLT2 böbreklerde yüksek oranda eksprese edilir, diğer dokularda ekspresyonu ya yoktur ya da çok düşüktür. Asıl taşıyıcı olarak, glikozun glomerüler filtrattan tekrar dolaşıma absorpsiyonundan sorumludur. Tip 2 diyabeti ve hiperglisemisi olan hastalarda daha yüksek miktarlarda glikoz filtrelenir ve tekrar absorbe edilir.

Empagliflozin, Tip 2 diyabetli hastalarda renal glikozun tekrar emilmesini azaltarak glisemik kontrolü iyileştirir. Böbreklerden bu glikouretik mekanizma ile uzaklaştırılan glikoz miktarı, kan glikoz konsantrasyonuna ve glomerüler filtrasyon hızına bağlıdır. Tip 2 diyabeti ve hiperglisemisi olan hastalarda SGLT2 inhibisyonu idrarla aşırı glikoz atılımına neden olur. Ayrıca, empagliflozin başlanması, sodyum eksresyonunu arttırarak osmotik diürece ve intravasküler hacimde azalmaya neden olur.

Tip 2 diyabet hastalarında idrarla glikoz atılımı, empagliflozinin ilk dozunu takiben hemen ortaya çıkar ve 24 saatlik doz aralıkları boyunca devam eder. Artmış idrarla glikoz atılımı 4 haftalık tedavi döneminin sonunda sağlanır ve yaklaşık ortalama 78g/gündür. İdrarla glikoz atılımının artması, tip 2 diyabet hastalarında plazma glikoz düzeylerinin hızla azalmasına yol açar.

Empagliflozin hem açlık hem de tokluk plazma glikoz düzeylerinde iyileşme yapar. Empagliflozinin etki mekanizması beta hücre fonksiyonundan ve insülin yolağından bağımsızdır ve bu durum hipoglisemi riskinin düşük olmasına katkıda bulunur. Homeostasis Model Assessment- β (HOMA- β) dahil beta hücre fonksiyonunun yerini tutucu (surrogate) göstergelerindeki iyileşme kaydedilmiştir. Ek olarak, idrarla glikoz atılımı kalori kaybını tetikler, vücuttan yağ kaybı ve vücut ağırlığında düşme ile ilişkilidir. Empagliflozin ile gözlenen glikozüri diürez ile birlikte ve bu durum kan basıncının uzun süreli ve orta derecedeki düşmesine katkıda bulunabilir. Empagliflozin ile gözlenen glikozüri, natriürez ve ozmotik diürez kardiyovasküler sonlanımların iyileşmesine katkıda bulunabilir.

Linagliptin

Linagliptin, inkretin hormonları GLP-1 ve GIP'nin (glukagon benzeri peptid-1, glikoza bağımlı insülinotropik polipeptid) inaktivasyonunda rol oynayan bir enzim olan DPP-4'ün inhibitörüdür. Bu hormonlar DPP-4 enzimi tarafından hızla degrade edilirler. Her iki inkretin hormonu da glikoz homeostazının fizyolojik regülasyonunda yer alır. Inkretinler gün boyunca düşük bazal bir düzeyde salgılanır ve yemeklerden hemen sonra düzeyleri artar. GLP-1 ve GIP, normal ve yükselmiş kan glikoz düzeylerinin varlığında pankreastaki beta hücrelerinden insülin biyosentezini ve salgılanmasını artırır. Ayrıca GLP-1 pankreastaki alfa hücrelerinden glukagon salgılanmasını azaltarak, hepatik glikoz çıkışının azalmasına neden olur. Linagliptin, DPP-4 ile geri dönüşümlü bir şekilde çok etkin bağlanır ve böylece aktif inkretin düzeylerinde uzun süreli bir artışa ve uzamaya yol açar. Linagliptin, insülin sekresyonunu glikoz bağımlı şekilde artırır ve glukagon sekresyonunu azaltır. Böylece, glikoz homeostazında genel bir iyileşme sağlar. Linagliptin DPP-4'e selektif olarak bağlanır. DPP-4'e selektivitesi *in vitro* olarak, DPP-8 veya DPP-9 aktivitesine kıyasla 10.000 kattan fazladır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Tip 2 diyabeti olan ve glisemik kontrolü yetersiz toplam 2.173 hasta klinik çalışmalarda GLYXAMBI güvenlilik ve etkililiğini değerlendirmek üzere tedavi edilmiştir. 1.005 hasta GLYXAMBI 10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin veya 25 mg empagliflozin/5 mg linagliptin ile tedavi edilmiştir. Klinik çalışmalarda hastalar, 24 haftaya veya 52 haftaya kadar sürelerle tedavi edilmiştir.

Metformine ekleme tedavisi olarak GLYXAMBI

Bir faktöriyel tasarımlı çalışmada, metformin ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalar, 24 hafta boyunca, GLYXAMBI 10 mg/5 mg, GLYXAMBI 25 mg/5 mg, empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg veya linagliptin 5 mg ile tedavi edilmiştir. GLYXAMBI tedavisi, HbA_{1c}'de ve açlık plazma glikozunda (FPG), linagliptin 5 mg ile ve ayrıca empagliflozin 10 mg veya 25 mg ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler ile sonuçlanmıştır. GLYXAMBI ayrıca, vücut ağırlığında, linagliptin 5 mg ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağlamıştır.

Tablo 2. Metformin ile yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalarda ekleme tedavisi olarak GLYXAMBI ile ayrı ayrı bileşenlerin karşılaştırıldığı klinik çalışmada etkililik parametreleri

| | GLYXAMBI 25 mg / 5 mg | GLYXAMBI 10 mg / 5 mg | Empagliflozin 25 mg | Empagliflozin 10 mg | Linagliptin 5 mg |
|---|--------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|---------------------|
| Primer sonlanım noktası : HbA_{1c} (%) – 24 hafta | | | | | |
| Analiz edilen hasta sayısı | 134 | 135 | 140 | 137 | 128 |
| Başlangıç ortalama (SE) | 7,90 (0,07) | 7,95 (0,07) | 8,02 (0,07) | 8,00 (0,08) | 8,02 (0,08) |

| | | | | | |
|--|---------------------------|---------------------------|--------------|--------------|--------------|
| 24 haftada Başlangıca göre değişiklik ¹ : -uyarlanmış ortalama ² (SE) | -1,19 (0,06) | -1,08 (0,06) | -0,62 (0,06) | -0,66 (0,06) | -0,70 (0,06) |
| Empagliflozinle karşılaştırma ¹ : -uyarlanmış ortalama ² (SE) - % 95,0 GA - p-değeri | vs. 25 mg -0,58 (0,09) | vs. 10 mg -0,42 (0,09) | -- | -- | -- |
| Linagliptin 5 mg ile karşılaştırma ¹ : -uyarlanmış ortalama ² (SE) - % 95,0 GA - p-değeri | -0,50 (0,09) | -0,39 (0,09) | -- | -- | -- |

¹ İleri taşınan son gözlem (LOCF) (glisemik kurtarma öncesi)

² Başlangıç değeri ve tabakalandırma için uyarlanmış ortalama

Başlangıç HbA_{1c} değeri %8,5'a eşit veya daha yüksek olan önceden belirlenmiş bir alt gruba ait hastalarda, HbA_{1c}'de başlangıca göre olan azalma, 24 haftada, GLYXAMBI 25 mg/5 mg ile %-1,8 (linagliptin 5 mg' a karşı p<0,0001; empagliflozin 25 mg'a karşı p<0,001) ve GLYXAMBI 10 mg/5 mg ile %-1,6'dır (linagliptin 5 mg'a karşı p<0,01, empagliflozin 10 mg'a karşılık anlamlı değil).

Genel olarak, HbA_{1c} değerlerinde 24. haftada gözlenen azalma 52. haftada da devam etmiştir.

Metformin ve linagliptinle yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda empagliflozin Metforminin tolere edilen maksimum dozlarıyla yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalarda, 16 hafta süreyle, linagliptin 5 mg açık etiketli olarak eklenmiştir. Bu 16 haftalık süreden sonra yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalar, 24 hafta süreyle çift kör olarak, empagliflozin 10 mg veya empagliflozin 25 mg veya plasebo tedavisi almıştır. Bu çift kör döneminin sonrasında, hem empagliflozin 10 mg hem de empagliflozin 25 mg, plaseboyla karşılaştırıldığında, HbA_{1c}, açık plazma glikozu ve vücut ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Tüm hastalar çalışma boyunca metformin ve 5 mg linagliptin tedavisine devam etmiştir. Başlangıç HbA_{1c}≥ % 7.0 olan istatistiksel olarak anlamlı sayıda hasta, plasebo ile karşılaştırıldığında her iki empagliflozin dozuyla hedef HbA_{1c}<% 7'ye ulaşmıştır (Bkz. Tablo 3). Empagliflozin ile 24 haftalık tedavi sonrasında, sistolik ve diastolik kan basınçları düşmüştür, empagliflozin 25 mg için -2,6/-1,1 mmHg (SKB ve DKB için plaseboya karşı anlamlı değil), empagliflozin 10 mg için -1,3/-0,1 mmHg (SKB ve DKB için plaseboya karşı anlamlı değil).

24 hafta sonra, empagliflozin 25 mg ile tedavi edilen 4 hastada (% 3,6), empagliflozin 10 mg ile tedavi edilen 2 hastada (% 1,8) ve plasebo verilen 13 hastada (% 12,0) kurtarma tedavisi uygulanmıştır (tüm hastalar metformin+5 mg linagliptin arka plan tedavisi almıştır).

Tablo 3. Metformin ve 5 mg linagliptin ile yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalarda eklemeye tedavisi olarak empagliflozinin plaseboyla karşılaştırıldığı klinik çalışmada etkililik parametreleri

| | Metformin + linagliptin 5 mg | | |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|
| | Empagliflozin 10 mg ¹ | Empagliflozin 25 mg ¹ | Plasebo ² |
| HbA1c (%) - 24 hafta³ | | | |
| N | 109 | 110 | 106 |
| Başlangıç (ortalama) | 7,97 | 7,97 | 7,96 |
| Başlangıca göre değişiklik (uyarlanmış ortalama) | -0,65 | -0,56 | 0,14 |
| Plaseboyla karşılaştırma (uyarlanmış ortalama) (% 95 GA) ² | -0,79 (-1,02, -0,55) p<0,0001 | -0,70 (-0,93, -0,46) p<0,0001 | |
| Vücut ağırlığı-24 hafta³ | | | |
| N | 109 | 110 | 106 |
| Başlangıç (ortalama) kg | 88,4 | 84,4 | 82,3 |
| Başlangıca göre değişiklik (uyarlanmış ortalama) | -3,1 | -2,5 | -0,3 |
| Plaseboyla karşılaştırma (uyarlanmış ortalama) (% 95 GA) ¹ | -2,8 (-3,5, -2,1) p<0,0001 | -2,2 (-2,9, -1,5) p<0,0001 | |
| Başlangıç HbA1c ≥% 7 olan HbA1c <% 7 değerine ulaşan hastalar (%) - 24 hafta⁴ | | | |
| N | 100 | 107 | 100 |
| A1C <% 7 değerine ulaşan hastalar (%) | 37,0 | 32,7 | 17,0 |
| Plaseboyla karşılaştırma (odds oranı) (% 95 GA) ⁵ | 4,0 (1,9, 8,7) | 2,9 (1,4, 6,1) | |

¹ Empagliflozin 10 mg veya 25 mg gruplarına randomize edilen hastalar, metformine eklemeye olarak GLYXAMBI 10 mg/5 mg veya 25 mg/5 mg almıştır.

² Plasebo grubuna randomize edilen hastalar, metformine eklemeye olarak plasebo+ linagliptin 5 mg almıştır.

³ Tam analiz seti (FAS) (OC) tekrarlanan ölçümleri için (MMRM) karışık-etki modelleri arasında, başlangıç HbA_{1c}, başlangıç eGFR (MDRD), coğrafi bölge, ziyaret tedavisi ve ziyaret etkileşim tedavisi bulunur. FPG için, başlangıç FPG de dahil edilmiştir. Ağırlık için, başlangıç ağırlığı da dahil edilmiştir.

⁴ İstatistiksel anlamlılık değerlendirilmemiştir. ikincil sonlanım noktaları için ardışık test prosedürünün bir parçası değildir

⁵ Tam analiz seti (FAS) (NCF) için lojistik regresyon, başlangıç HbA başlangıç eGFR (MDRD), coğrafi bölge ve tedaviyi kapsar; başlangıçta HbA_{1c} değeri % 7 ve üzerinde olan hastalara dayanır.

Başlangıç HbA_{1c} değeri % 8,5'a eşit veya daha büyük olan önceden belirlenmiş bir hasta alt grubunda, empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg ile başlangıç HbA_{1c}'den azalma oranı 24 haftada % -1,3 (plasebo ve linagliptin 5 mg ile karşılaştırıldığında p<0,0001) ve empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg ile 24 haftada % -1,3'tür (plasebo ve linagliptin 5 mg ile karşılaştırıldığında p<0,0001).

Metformin ve empagliflozin 10 mg veya empagliflozin 25 mg ile yeterli kontrolün sağlanmadığı hastalarda linagliptin 5 mg

Metforminin tolere edilen maksimum dozlarıyla yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalarda, açık etiketli empagliflozin 10 mg veya empagliflozin 25 mg, 16 hafta süreyle tedaviye

eklenmiştir. Bu 16 haftalık sürede yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalar, 24 hafta süreyle, çift kör olarak, linagliptin 5 mg veya plasebo tedavisi almıştır. Bu çift kör döneminden sonra her iki popülasyonda da (metformin+empagliflozin 10 mg ve metformin+empagliflozin 25 mg), linagliptin 5 mg, plaseboyla karşılaştırıldığında, HbA_{1c}'de istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Tüm hastalar çalışma boyunca metformin ve empagliflozin tedavisine devam etmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, başlangıç değeri HbA_{1c} ≥ % 7,0 olan ve linagliptin ile tedavi edilen istatistiksel olarak anlamlı daha çok sayıda hasta, HbA_{1c} < % 7 hedefine ulaşmıştır (Bkz. Tablo 4).

Tablo 4. Metformin ve empagliflozin 10 mg/25 mg ile yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalarda eklem tedavisi olarak GLYXAMBI 25 mg/5 mg ile empagliflozin 25mg'ı ve GLYXAMBI 10 mg/5 mg ile empagliflozin 10 mg'ı karşılaştıran klinik çalışmalarda etkililik parametreleri

| | Metformin + empagliflozin 10 mg | | Metformin + empagliflozin 25 mg | |
|--|--------------------------------------|---------|--------------------------------------|---------|
| | Linagliptin 5 mg | Plasebo | Linagliptin 5 mg | Plasebo |
| HbA_{1c} (%) – 24 hafta¹ | | | | |
| N | 122 | 125 | 109 | 108 |
| Başlangıç (ortalama) | 8,04 | 8,03 | 7,82 | 7,88 |
| Başlangıca göre değişiklik (uyarlanmış ortalama) | -0,53 | -0,21 | -0,58 | -0,10 |
| Plaseboyla karşılaştırma (uyarlanmış ortalama) (% 95 GA) | -0,32 (-0,52, - 0,13) p=0,0013 | | -0,47 (-0,66, - 0,28) p<0,0001 | |
| Başlangıç HbA_{1c} ≥%7 olan HbA_{1c} <%7 değerine ulaşan hastalar (%) - 24 hafta² | | | | |
| N | 116 | 119 | 100 | 107 |
| HbA _{1c} <% 7 değerine ulaşan hastalar (%) | 25,9 | 10,9 | 36,0 | 15,0 |
| Plaseboyla karşılaştırma (odds oranı) (% 95 GA) ³ | 3,965 (1,771, 8,876) p=0,0008 | | 4,429 (2,097, 9,353) p<0,0001 | |

Linagliptin 5 mg grubuna randomize edilen hastalar, GLYXAMBI 10 mg/5 mg sabit doz kombinasyonu+ metformin veya GLYXAMBI 25 mg/5 mg sabit doz kombinasyonu+metformin almıştır. Plasebo grubuna randomize edilen hastalar, plasebo+empagliflozin 10 mg+ metformin veya plasebo+empagliflozin 25 mg+ metformin almıştır.

¹ FAS (OC) için MMRM modeli, başlangıç HbA_{1c}, başlangıç eGFR (MDRD), coğrafi bölge, vizit, tedavi ve vizit etkileşimi ile tedaviyi kapsar. FPG için, başlangıç FPG de dahil edilmiştir

² İstatistiksel anlamlılık değerlendirilmemiştir. İkincil sonlanım noktaları için ardışık test prosedürünün bir parçası değildir

³FAS (NCF) için lojistik regresyon, başlangıç HbA_{1c} başlangıç eGFR (MDRD), coğrafi bölge ve tedaviyi kapsar; başlangıçta HbA_{1c} % 7 ve üzerinde olan hastalara dayanır.

Kardiyovasküler güvenlilik

Çift kör, plasebo kontrollü EMPA-REG OUTCOME çalışması, Tip 2 diyabeti ve tanımlanmış kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda, standart bakım tedavisine göre ayarlanmış empagliflozin 10 mg ve 25 mg havuzlanmış dozları ile plaseboyu karşılaştırmıştır. Toplam 7.020 hasta tedavi edilmiştir (empagliflozin 10 mg: 2.345, empagliflozin 25 mg: 2.342, plasebo: 2.333) ve medyan 3,1 yıl süreyle takip edilmiştir. Ortalama yaş 63 yıldır, ortalama HbA_{1c} %8,1'dir ve hastaların %71,5'i erkektir. Başlangıçta, hastaların %74'ü metformin, %48'i insülin ve %43'ü bir sülfonil üre ile tedavi edilmekteydi. Hastaların yaklaşık yarısının (%52,2) eGFR değeri 60-90 ml/dk/1,73m², %17,8'nde 45-60 ml/dk/1,73m² ve %7,7'nde 30-45 ml/dk/1,73m² bulunmuştur.

Plasebo için %0,11 (0,02), empagliflozin 10 mg için %0,65 (0,02) ve empagliflozin 25 mg için %0,71 (0,02) başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, HbA_{1c}'de 12. haftada uyarlanmış

ortalama iyileşme gözlenmiştir. Glisemik kontrol, ilk 12 haftadan sonra araştırıcı tedaviden bağımsız olarak optimize edilmiştir. Bu nedenle, HbA1c’de uyarlanmış ortalama iyileşme, plasebo grubunda %0,08 (0,02), empagliflozin 10 mg ve 25 mg gruplarında %0,50 (0,02) ve %0,55 (0,02) şeklindeki değerler ile birlikte 94. haftada azalmıştır.

Empagliflozin, kardiyovasküler ölüm, fatal olmayan miyokard enfarktüsü veya fatal olmayan inmeden oluşan primer kombine sonlanım noktasını azaltmada, plaseboya göre daha üstündür. Tedavi etkisi, kardiyovasküler ölümdaki anlamlı azalma ile birlikte fatal olmayan miyokard enfarktüsü ve fatal olmayan inmedeki anlamlı olmayan değişiklikler tarafından yönlendirilmiştir. Kardiyovasküler ölümdaki azalma, empagliflozin 10 mg ve 25 mg için karşılaştırılabilir düzeydedir ve genel sağkalımdaki iyileşme ile konfirme edilmiştir (Bkz. Tablo 5).

Tablo 5. Primer kompozit sonlanım noktası için tedavi etkisi, bileşenleri ve mortalite^a

| | Plasebo | Empagliflozin^b |
|--|----------------|----------------------------------|
| N | 2.333 | 4.687 |
| İlk KV ölüm, fatal olmayan MI veya fatal olmayan inme, N(%) | 282 (12,1) | 490 (10,5) |
| Tehlike oranı, plaseboya kıyasla (%95,02 GA)* | | 0,86 (0,74, 0,99) |
| Üstünlük için p değeri | | 0,0382 |
| KV ölüm N(%) | 137 (5,9) | 172 (3,7) |
| Tehlike oranı, plaseboya kıyasla (%95 GA) | | 0,62 (0,49, 0,77) |
| P değeri | | <0,0001 |
| Fatal olmayan MI N(%) | 121 (5,2) | 213 (4,5) |
| Tehlike oranı, plaseboya kıyasla (%95 GA) | | 0,87 (0,70, 1,09) |
| P değeri | | 0,2189 |
| Fatal olmayan inme N(%) | 60 (2,6) | 150 (3,2) |
| Tehlike oranı, plaseboya kıyasla (%95 GA) | | 1,24 (0,92, 1,67) |
| P değeri | | 0,1638 |
| Tüm nedenlere bağlı mortalite N(%) | 194 (8,3) | 269 (5,7) |
| Tehlike oranı, plaseboya kıyasla (%95 GA) | | 0,68 (0,57, 0,82) |
| P değeri | | <0,0001 |
| KV olmayan mortalite N(%) | 57 (2,4) | 97 (2,1) |
| Tehlike oranı, plaseboya kıyasla (%95 GA) | | 0,84 (0,60, 1,16) |

KV: kardiyovasküler, MI: miyokard enfarktüsü

a tedavi edilen set (TS), yani en az bir doz çalışma ilacı almış hastalar

b empagliflozin 10 mg ve 25 mg havuzlanmış dozları

* çalışmadan elde edilen veri bir ara analize eklendiğinden, anlamlılık için 0,0498’in altındaki bir p değerine karşılık gelen, iki yanlı %95,02 güven aralığı uygulanmıştır.

9.459 Tip 2 diyabet hastasını kapsayan 19 linagliptin klinik çalışmasında bağımsız olarak değerlendirilen kardiyovasküler olayların prospektif, önceden tanımlanmış meta analizinde, linagliptin kardiyovasküler riski arttırmamıştır.

DPP-4 inhibitörü kullanan kişilerde veya siyah ırktan olan kişilerde kardiyovasküler mortaliteyi

önleyici etki tam anlamı ile belirlenmemiştir, çünkü bu grupların EMPA-REG OUTCOME çalışmasındaki temsili sınırlıdır.

Pediyatrik popülasyon

Tip 2 diabetes mellitusta pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında GLYXAMBI ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma zorunluluğubulunmamaktadır (pediyatrik kullanım ile ilgili bilgi için Bölüm 4.2'e bakınız).

5.2. Farmakokinetik özellikler

GLYXAMBI bileşiminde bulunan empagliflozin ve linagliptinin absorpsiyon hız ve miktarı, empagliflozin ve linagliptinin ayrı ayrı tabletler şeklinde alındığındaki biyoyararlanımı ile eşdeğerdir. Tekli ajan olarak empagliflozin ve linagliptinin farmakokinetiği, sağlıklı gönüllülerde ve tip 2 diyabeti olan hastalarda kapsamlı olarak gösterilmiştir. Farmakokinetik, sağlıklı kişilerde ve tip 2 diyabetli hastalarda genel olarak benzerdir.

GLYXAMBI ayrı ayrı bileşenleri ile benzer gıda etkisi göstermiştir. Bu nedenle GLYXAMBI yiyeceklerle birlikte veya ayrı olarak alınabilir.

Empagliflozin

Emilim:

Empagliflozin, oral uygulamadan sonra hızla absorbe edilir, pik plazma konsantrasyonlarına ulaşma, dozun verilmesinden sonra medyan t_{maks} 1,5 saattir. Sonrasında, hızlı bir dağılım fazı ile plazma konsantrasyonları bifazik tarzda azalır, terminal faz görece olarak yavaştır. Kararlı durum ortalama plazma EAA ve C_{maks} değerleri, günde bir kez empagliflozin 10 mg için sırası ile 1.870 nmol.sa ve 259 nmol/l ve günde bir kez empagliflozin 25 mg için 4.740 nmol.sa ve 687 nmol/l'dir. Sistemik empagliflozin maruziyeti dozla orantılı bir şekilde artmıştır. Empagliflozinin tek doz ve kararlı durum farmakokinetik parametreleri zamana göre lineer farmakokinetiği düşündürecek şekilde benzerdir.

Empagliflozin 25 mg'in yüksek oranda yağlı ve yüksek kalorili bir yemekten sonra verilmesi maruziyette hafif bir azalma ile sonuçlanmıştır; açlık koşulları ile karşılaştırıldığında, EAA yaklaşık %16 ve C_{maks} da yaklaşık %37 oranında azalmıştır. Yiyeceklerin empagliflozin farmakokinetiği üzerinde gözlenen etkisi klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir ve empagliflozin yiyeceklerle birlikte veya ayrı olarak kullanılabilir.

Dağılım:

Popülasyon farmakokinetiği analizine dayanarak, görünür kararlı durum dağılım hacmi, 73,8 l olarak tahmin edilmiştir. Oral [^{14}C]-empagliflozin çözeltisinin sağlıklı gönüllülere uygulanmasından sonra, eritrosit partitasyonu yaklaşık %37 ve plazma proteinlerine bağlanma oranı %86 olmuştur.

Biyotransformasyon:

İnsan plazmasında empagliflozinin hiç bir majör metaboliti tespit edilmemiştir ve en fazla bulunan metabolitler üç glukuronid konjugatıdır (2-, 3- ve 6-O-glukuronid). Her bir metabolitin sistemik maruziyeti, toplam ilaç maddesinin % 10'undan daha azdır. *In vitro* çalışmalar, insanlarda empagliflozinin primer metabolizma yolunun üridin 5'-difosfo-glukuronosiltransferazlar UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 ve UGT1A9 ile glukuronidasyon olduğunu düşündürür.

Eliminasyon:

Popülasyon farmakokinetik analizlerine dayanarak, empagliflozinin görünür terminal

eliminasyon yarılanma ömrü 12,4 saat ve görünür oral klerensi 10,6 l/saat olarak tespit edilmiştir. Empagliflozinin oral klerensi için kişiler arası ve rezidüel değişkenlikler sırası ile % 39,1 ve % 35,8'dir. Günde bir doz uygulama ile, empagliflozinin kararlı durum plazma konsantrasyonuna 5. dozda ulaşılır. Yarılanma ömrü ile uyumlu olarak kararlı durumda plazma EAA açısından % 22'ye kadar birikim görülür.

Oral [¹⁴C]-empagliflozin çözeltisinin sağlıklı gönüllülere uygulanmasından sonra ilaçla ilgili radyoaktivitenin yaklaşık % 96'sı feçesle (%41) veya idrarla (%54) elimine edilir. Feçeste elde edilen ilaçla ilgili radyoaktivitenin büyük kısmı ve idrarla elde edilen ilaçla ilgili radyoaktivitenin yaklaşık yarısı değişmemiş ana ilaçtır.

Linagliptin

Emilim:

5 mg dozun sağlıklı gönüllülere veya hastalara oral yolla verilmesinden sonra, linagliptin hızla absorbe edilir, pik plazma konsantrasyonlarına dozun verilmesinden sonra (medyan t_{maks}) 1,5 saatte ulaşılır.

Günde bir doz 5 mg linagliptin sonrası, kararlı durum plazma konsantrasyonuna 3. dozda ulaşılır. Linagliptin plazma EAA değeri, ilk doz ile karşılaştırıldığında, kararlı durumda 5 mg dozları takiben yaklaşık olarak % 33 artmıştır. Linagliptin EAA için kişiler arası ve kişideki varyasyon katsayısı küçüktür (sırasıyla % 12,6 ve % 28,5). Linagliptinin DPP-4'e konsantrasyona bağımlı olarak bağlanmasına nedeniyle, total maruziyete dayanan linagliptin farmakokinetiği doğrusal değildir; gerçekten de bağlanmamış EAA yaklaşık olarak dozla orantılı bir şekilde artarken, linagliptin total plazma EAA değeri dozla orantılı şekilde daha az artar.

Linagliptinin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %30'dur. Linagliptinin yüksek oranda yağlı bir yemekle alınması, C_{maks} 'a ulaşma zamanını 2 saat uzatmış ve C_{maks} değerini %15 oranında azaltmıştır, ancak EAA_{0-72sa} üzerinde bir etki gözlenmemiştir. C_{maks} ve T_{maks} üzerinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik beklenmez. Bu nedenle linagliptin yemekle birlikte veya ayrı olarak alınabilir.

Linagliptin kararlı durum plazma EAA_{T-SS} ve C_{maks} konsantrasyonları, 7 gün süreyle günde bir kez linagliptin 5 mg için 153 nmol*sa/l ve 12,9 nmol/l'dir.

Dağılım:

Doku bağlanmasının bir sonucu olarak, sağlıklı kişilere intravenöz tek doz 5 mg linagliptin uygulanması ile kararlı durumda ortalama görünür dağılım hacmi yaklaşık 1.110 litredir, bu durum, linagliptinin dokulara geniş ölçüde dağıldığını gösterir. Linagliptinin plazma proteinlerine bağlanması konsantrasyon bağımlıdır, linagliptinin artan konsantrasyonlarıyla DPP-4'e bağlanmasının doyurulabilir olduğunu yansıtan şekilde, 1 nmol/l'de % 99'dan, ≥ 30 nmol/l'de % 75-89'a azalır. DPP-4'ün tamamen doymuş olduğu yüksek konsantrasyonlarda, linagliptinin % 70-80'i DPP-4 dışındaki diğer plazma proteinlerine bağlanır, % 20-30'u ise plazmada bağlanmamış halde bulunur.

Biyotransformasyon:

10 mg dozda oral [¹⁴C]linagliptin uygulanmasından sonra radyoaktivitenin yaklaşık %5'i idrarla atılmıştır. Linagliptin eliminasyonunda metabolizmanın rolü daha az önemlidir. Kararlı durumda, linagliptinin bir ana metaboliti, % 13,3'lük rölatif maruziyet ile tespit edilmiştir. Bu metabolit, farmakolojik olarak inaktiftir ve linagliptinin plazma DPP-4 inhibitör aktivitesine katkısı yoktur.

Eliminasyon:

Linagliptin plazma konsantrasyonları, uzun terminal yarılanma ömrü ile trifazik bir biçimde azalma gösterir (linagliptin terminal yarılanma ömrü 100 saatten fazladır), bu daha çok linagliptinin doyurulabilir şekilde DPP-4'e sıkı bağlanması ile ilişkilidir ve ilacın birikmesine katkıda bulunmaz. Linagliptin birikmesi için etkili yarılanma ömrü (5 mg linagliptin çoklu dozlarının oral alımıyla belirlenmiştir) yaklaşık 12 saattir.

Oral [¹⁴C] linagliptinin sağlıklı kişilere verilmesini takiben, dozlamadan sonraki 4 gün içinde, uygulanan radyoaktivitenin yaklaşık % 85'i feçes (% 80) veya idrar (% 5) ile atılır. Kararlı durumda renal klerens yaklaşık olarak 70 ml/dk'dır.

Özel popülasyonlar

Renal bozukluk

Empagliflozin

Hafif, orta veya şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda (eGFR<30-<90 ml/dk/1,73 m²) ve böbrek yetmezliği veya son dönem böbrek hastalığı olanlarda, böbrek fonksiyonları normal olan gönüllülerle karşılaştırıldığında, empagliflozinin EAA değeri, sırası ile, yaklaşık olarak % 18, % 20, % 66 ve % 48 oranında artmıştır. Empagliflozinin pik plazma düzeyleri, böbrek fonksiyonları normal olan gönüllülerle karşılaştırıldığında, orta derecede renal bozukluğu olan hastalarla, böbrek yetmezliği/son dönem böbrek hastalığı olanlarda benzerdir. Empagliflozinin pik plazma düzeyleri, böbrek fonksiyonları normal olan gönüllülerle karşılaştırıldığında, hafif ve şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda kabaca % 20 oranında daha yüksektir. Popülasyon farmakokinetik analizleri, empagliflozinin görünür oral klerensinin, tahmini glomerüler filtrasyon hızındaki düşmeyle düştüğünü ve ilaç maruziyetinin artmasına yol açtığını göstermiştir (Bkz. Bölüm 4.2).

Linagliptin

Çoklu dozlu, açık etiketli bir çalışmada, çeşitli derecelerde kronik böbrek yetmezliği olan kişiler ile böbrek fonksiyonları normal gönüllülerde, linagliptinin (5 mg doz) farmakokinetiği değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan hastalar, böbrek yetmezliğinin derecesi kreatinin klerensine göre, hafif (50- <80 ml/dk), orta (30-<50 ml/dk), şiddetli (<30 ml/dk) ve hemodiyalize giren son dönem böbrek hastalığı olanlar şeklinde sınıflandırılmıştır. Ek olarak, şiddetli renal bozukluğu (<30 ml/dk) olan Tip 2 diabetes mellitus hastaları ile renal fonksiyonları normal olan tip 2 diyabetli hastalar karşılaştırılmıştır. Kararlı durum koşulları altında, hafif derecede renal bozukluğu olan hastalar ile sağlıklı kişiler arasında linagliptin maruziyeti karşılaştırılabilir bulunmuştur. Orta dereceli renal bozukluğu olan hastalarda, kontrole göre maruziyette orta düzeyde yaklaşık 1,7 kat bir artış gözlenmiştir. Şiddetli renal bozukluğu olan tip 2 diyabetli hastalarda maruziyet, normal renal fonksiyonlu tip 2 diyabetli hastalara göre yaklaşık 1,4 kat artmıştır. Son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda linagliptin EAA değeri için kararlı durum öngörülürleri, orta ve şiddetli renal bozukluğu olan hastalarla karşılaştırılabilir maruziyeti göstermiştir. Ek olarak, linagliptinin hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz ile terapötik olarak anlamlı düzeylerde elimine edilmesi beklenmemektedir (Bkz. Bölüm 4.2).

Hepatik bozukluk

Empagliflozin

Hafif, orta ve şiddetli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh sınıflandırması) olan hastalarda, karaciğer fonksiyonları normal olan gönüllülerle karşılaştırıldığında (Bkz. Bölüm 4.2), empagliflozinin ortalama EAA ve C_{maks} değerleri artmıştır (EAA % 23, % 47 ve % 75 oranında ve C_{maks} % 4, % 23 ve % 48).

Linagliptin

Hafif, orta ve şiddetli hepatik yetmezliği (Child- Pugh sınıflandırmasına göre) olan diyabetik olmayan hastalarda 5 mg çoklu dozlarda linagliptin uygulaması sonrasında linagliptinin ortalama EAA ve C_{maks} değerleri, sağlıklı kişilerle benzerdir.

Vücut kitle indeksi

Vücut kitle indeksine göre GLYXAMBI için herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir. Popülasyon farmakokinetik analizlerine göre, vücut kitle indeksinin empagliflozin veya linagliptinin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur.

Cinsiyet

Popülasyon farmakokinetik analizlerine göre, cinsiyetin empagliflozin veya linagliptin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur.

İrk

Popülasyon farmakokinetik analizlerinde ve dedike faz I çalışmalarda, empagliflozin ve linagliptinin farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Geriyatrik popülasyon

Popülasyon farmakokinetik analizlerine dayanarak, yaşın empagliflozin veya linagliptin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur. Yaşlı kişilerde (65- 80 yaş), linagliptin plazma konsantrasyonları daha genç kişiler ile karşılaştırılabilir bulunmuştur.

Pediyatrik popülasyon

Empagliflozin

Pediyatrik bir Faz 1 çalışmasında, empagliflozinin (5 mg, 10 mg ve 25 mg) farmakokinetik ve farmakodinamiği, tip 2 diyabeti olan çocuklarda ve adolesanlarda (≥ 10 - < 18 yaş) araştırılmıştır. Gözlenen farmakokinetik ve farmakodinamik yanıtlar, erişkin gönüllülerde bulunanlarla tutarlıdır.

Linagliptin

Pediyatrik bir Faz 2 çalışması, 1 mg ve 5 mg linagliptinin farmakokinetik ve farmakodinamiğini tip 2 diyabeti olan çocuklarda ve adolesanlarda (≥ 10 - < 18 yaş) araştırılmıştır. Gözlenen farmakokinetik ve farmakodinamik yanıtlar, erişkin gönüllülerde bulunanlarla tutarlıdır. Linagliptin 5 mg, DPP-4 inhibisyonu açısından 1 mg'a üstünlük göstermiş (%72'ye karşılık %32, $p=0,0050$) ve başlangıç HbA1c değerinden uyarlanmış ortalama değişiklik yönünden sayısal olarak daha büyük azalma sağlamıştır (%-0,63'e karşılık %-0,48, anlamlı değildir). Veri setinin sınırlı özelliği nedeniyle, sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır.

İlaç etkileşimleri

GLYXAMBI ile diğer ilaçlar için herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır; ancak bu tip çalışmalar ayrı ayrı aktif maddeleri için yürütülmüştür.

Empagliflozin *in vitro* değerlendirmesi

In vitro çalışmalara dayanarak, empagliflozin CYP450 izoformlarını inhibe etmez, inaktive etmez veya indüklemeyebilir. Empagliflozin UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 veya UGT2B7'yi inhibe etmez. Bu nedenle, majör CYP450 ve UGT izoformları ile empagliflozin ve birlikte alınan bu enzimlerin substratları arasında ilaç-ilaç etkileşimleri beklenmez.

In vitro veriler, insanlarda empagliflozinin primer metabolizma yolunun, üridin 5'-difosfoglukuronoziltransferazlar UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ve UGT2B7 ile glukronidasyon olduğunu düşündürmektedir.

Empagliflozin, OAT3, OATP1B1 ve OATP1B3 insan uptake taşıyıcılarının bir substratıdır,

ancak Organik Anyon Taşıyıcı 1 (OAT1) ve Organik Katyon Taşıyıcı 2 (OCT2)'nin substratı değildir. Empagliflozin, bir p-glikoprotein (P-gp) ve meme kanseri direnç proteini (BCRP) substratıdır.

Empagliflozin terapötik dozlarda P-gp'yi inhibe etmez. *In vitro* çalışmalara dayanarak, empagliflozinin P-gp substratı ilaçlarla etkileşime sebep olması beklenmez. Bir P-gp substratı olan digoksin ile empagliflozinin birlikte kullanılması, digoksinin EAA değerinde % 6'lık bir artış ve C_{maks} değerinde % 14'lük bir artışla sonuçlanmıştır. Bu değişiklikler klinik olarak anlamlı bulunmamıştır.

Empagliflozin OAT3, OATP1B1 ve OATP1B3 gibi insan uptake taşıyıcılarını, *in vitro* olarak, klinik olarak anlamlı plazma konsantrasyonlarında inhibe etmez. Bu uptake taşıyıcıların substratlarıyla ilaç-ilac etkileşimleri beklenmez.

Linagliptin *in vitro* değerlendirmesi

Linagliptin, OATP8-, OCT2-, OAT4-, OCTN1- ve OCTN2 için bir substrattır, bu durum, linagliptinin olası bir *in vivo* OATP8-aracılı hepatik uptake, OCT2-aracılı renal uptake ve OAT4-, OCTN1 ve OCTN2-aracılı renal sekresyon ve reabsorpsiyonunu düşündürür. OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 ve OATP2 aktiviteleri, linagliptin ile, hafif-zayıf şekilde inhibe edilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlarda, genel toksisite çalışmaları 13 haftaya kadar empagliflozin ve linagliptin kombinasyonu ile yapılmıştır.

≥15:30 mg/kg linagliptin:empagliflozin (linagliptin klinik maruziyetinin 3,8 katı ve empagliflozin klinik maruziyetinin 7,8 katı) kombinasyon gruplarında ve aynı zamanda tek başına empagliflozin ile tedavi edilen grupta fokal hepatoselüler nekroz alanları bulunmuştur, ancak kontrol grubunda bulunmamıştır. Bu bulguların klinik anlamı hala belirsizdir.

İnsanlarda terapötik dozlardan sonra yeterince yüksek maruziyetlerde, empagliflozin ve linagliptin kombinasyonu teratojenik değildir ve maternal toksisite göstermemiştir. Empagliflozinin tek başına, linagliptinin tek başına alınmasından sonra veya bu ürünlerin kombine olarak alınmasını takiben, renal gelişim üzerinde advers etkiler gözlenmemiştir.

Empagliflozin

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, genotoksisite, fertilitite ve erken embriyonik gelişim çalışmalarına dayanarak, nonklinik veriler, insanlara özel bir tehlikeyi göstermemiştir.

Kemirgenlerde ve köpeklerde yapılan uzun dönem toksisite çalışmalarında, empagliflozinin klinik dozunun 10 katı ve daha üstündeki dozlarda toksisite belirtileri gözlenmiştir. Toksisitenin büyük kısmı, idrarla glikoz kaybı ve vücut ağırlığında azalma, vücut yağlarında azalma, yiyecek tüketiminin artması, diyare, dehidratasyon, serum glikozunun düşmesi ve protein metabolizması ve glikoneojenezin arttığını gösteren diğer serum parametrelerinin artması dahil elektrolit dengesizlikleri, poliüri ve glikozüri gibi idrar değişiklikleri ve böbreklerle bazı yumuşak ve vasküler dokuların mineralizasyonu dahil mikroskopik değişikliklerle ilgili sekonder farmakoloji ile uyumludur. Bazı türlerde, empagliflozin 25 mg ile ilişkili olarak, klinik EAA maruziyetinin yaklaşık 4 katında, tübüler dilatasyon ve tübüler ve pelvik mineralizasyon dahil böbrekler üzerindeki abartılmış farmakolojik etkinin mikroskopik kanıtları gözlenmiştir.

2 yıl süreli bir karsinogenite çalışmasında, empagliflozin, dişi sıçanlarda en yüksek doz olan 700 mg/kg/gün dozlarına kadar tümör insidansını arttırmamıştır. Bu doz, empagliflozinin maksimum klinik EAA maruziyetinin yaklaşık 72 katına karşılık gelmektedir. Erkek sıçanlarda, en yüksek dozda tedavi ile ilişkili mezenterik lenf nodlarının benign vasküler proliferatif lezyonları (hemanjiyomlar) gözlenmiştir, ancak empagliflozinin maksimum klinik maruziyetinin yaklaşık 26 katına karşılık gelen 300 mg/kg/gün dozlarında böyle bir etki gözlenmemiştir. Testislerdeki interstisyel hücre tümörleri, 300 mg/kg/gün ve daha üstündeki dozlarda daha yüksek insidanslarda gözlenmiştir. Buna karşılık, empagliflozinin maksimum klinik maruziyetinin yaklaşık 18 katına karşılık gelen 100 mg/kg/gün dozlarında görülmemiştir. Her iki tümör tipi de sıçanlarda sıktır ve insanlarla ilişkili olması beklenmez.

Dişi farelerde, empagliflozin, maksimum klinik maruziyetinin yaklaşık 62 katına karşılık gelen 1.000 mg/kg/gün dozlara kadar tümör insidansını arttırmamıştır. Empagliflozin, erkek farelerde 1.000 mg/kg/gün dozlarda renal tümörleri indüklemiştir, buna karşın, empagliflozinin maksimum klinik maruziyetinin yaklaşık 11 katına karşılık gelen 300 mg/kg/gün dozlarında gözlenmemiştir. Bu tümörlerin oluşum mekanizması, erkek farelerin renal patolojilere bağlı doğal predispozisyonuna ve insanlardaki durumu yansıtmayan bir metabolik yolağa dayanır. Erkek fare renal tümörlerinin insanlarla ilişkili olmadığı kabul edilir.

Terapötik dozlardan sonra insanlarda yeterli miktarda maruziyet yaratan maruziyet düzeylerinde, empagliflozin, fertilité veya erken embriyonik gelişim üzerinde advers etki oluşturmamıştır. Organojenezis sırasında uygulanan empagliflozin teratojenik bulunmamıştır. Sadece maternal toksik dozlarda olmak üzere, empagliflozin sıçanlarda kaburga kemiklerinde eğriliğe ve tavşanlarda embriyofetal kayıplarda artışa neden olmuştur.

Sıçanlarda, prenatal ve postnatal toksisite çalışmalarında empagliflozin, maksimum klinik maruziyetinin yaklaşık 4 katına karşılık gelen maternal maruziyetlerde, yavruların kilo almasında azalmaya yol açmıştır. Empagliflozinin maksimum klinik maruziyetine eşit sistemik maruziyetlerde böyle bir etki gözlenmemiştir. Bu bulguların insanlarla ilişkisi net değildir.

Sıçanda yapılan bir juvenil toksisite çalışmasında, empagliflozin, postnatal 21 günden postnatal 90. güne kadar verildiğinde, sadece maksimum klinik doz olan 25 mg'ın yaklaşık 11 katı olan 100 mg/kg/gün dozda, juvenil sıçanlarda advers olmayan, minimal-hafif renal tübüler ve pelvik dilatasyon gözlenmiştir. Bu bulgular, 13 haftalık ilaçsız iyileşme dönemi sonrasında görülmemiştir.

Linagliptin

Geleneksel güvenilirlik farmakolojisi, genotoksisite, fertilité ve erken embriyonik gelişim çalışmalarına dayanarak, nonklinik veriler, insanlara özel bir tehlikeyi göstermemiştir

Kemirgenlerde ve Cynomolgus maymunlarda yapılan uzun dönem toksisite çalışmalarında, toksisite belirtileri, linagliptin klinik dozunun 300 katından daha yüksek maruziyetlerde gözlenmiştir.

Fare ve sıçanlarda karaciğer, böbrek ve gastrointestinal kanal toksisitenin primer hedef organlarıdır. Klinik dozun 1.500 katından fazla maruziyetlerde, sıçanlarda, üreme organları, tiroid ve lenfoid organlar üzerinde yan etkiler gözlenmiştir. Köpeklerde sekonder olarak kardiyovasküler değişikliklere neden olan orta dozlarında, güçlü pseudo-alerjik reaksiyonlar gözlenmiştir. Bu reaksiyonlar köpeklere spesifik olarak kabul edilmiştir. Klinik maruziyetin 450 katından daha yüksek dozlarda, Cynomolgus maymunlarda, karaciğer, böbrekler, mide, üreme organları, timus, dalak ve lenf nodları toksisite açısından hedef organlardır. Maymunlarda, klinik maruziyetin 100 katından yüksek dozlarda major bulgu mide

irritasyonudur.

Sıçanlarda ve farelerde oral yoldan yapılan 2 yıllık karsinojenite çalışmalarında sıçanlarda veya erkek farelerde karsinojenite ile ilgili bir kanıt bulunmamıştır. En yüksek dozda (insan maruziyetinin 200 katından fazla dozda) sadece dişi farelerde malign lenfoma insidansı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmalara dayanarak insanlarda karsinojeniteyle ilgili endişe bulunmamaktadır.

Linagliptinin, klinik maruziyetin 900 katından fazla maruziyetlerinde, fertilité veya erken embriyonik gelişim üzerinde herhangi bir advers etkisi saptanmamıştır. Organojenezis sürecinde uygulanan linagliptin teratojenik bulunmamıştır. Linagliptin, sadece maternal toksik dozlarda, sıçanlarda, iskelet kemikleşmesinde hafif bir retardasyona ve tavşanlarda embriyofetal kayıplarda artışa neden olmuştur.

Sıçanlarda, prenatal ve postnatal toksisite çalışmalarında linagliptinin maksimum klinik maruziyetinin yaklaşık 1.500 katına karşılık gelen maternal maruziyetlerde, yavruların kilo alımında azalma gözlenmiştir. Linagliptine maksimum klinik maruziyetin 49 katı olan sistemik maruziyette böyle bir etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Mannitol (E421)

Pre-jelatinize nişasta (mısır)

Mısır nişastası

Kopovidon (K değeri sayısal 28)

Krospovidon (Tip B)

Talk

Magnezyum stearat

Film kaplama

Hipromelloz 2910

Mannitol (E421)

Talk

Titanyum dioksid (E171)

Makrogol 6000

Demir oksit sarı (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanmaz

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25⁰C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi

PVC/ PVDC/alüminyum perfore birim Şeklinde blisterde sunulur.
Bir kutuda 30 tablet bulunur.

6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

KullanılmamıŐ olan ürün ya da atık materyaller, “Atık Yönetimi Yönetmeliđi” hükümlerine uygun olarak imha edilmelidir.

Son kullanma tarihi geçmiŐ veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre ve Őehircilik Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

7. RUHSAT SAHİBİ

Boehringer Ingelheim İlaç Ticaret A.Ő.
Büyükdere Cad. USO Center
No: 245, K: 13-14
34398 Maslak - İSTANBUL
Tel: (0 212) 329 1100
Faks: (0 212) 329 1101

8. RUHSAT NUMARASI

2018/313

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13/06/2018
Ruhsat yenileme tarihi

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: