

## 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 yüzeyli, 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 tabletlerinin kombinasyonu ile halen tedavi edilmekte olan hastalarda endikedir.

(Çalışılan kombinasyonlar 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, böbrek fonksiyonlarındaki azalma, empagliflozinin glisemik etkililiğinde bir azalmaya neden olacaktır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

- Tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı (eGFR)  $\geq 60$  ml/dakika/1,73 m<sup>2</sup> veya kreatinin klerensi (CrCl)  $\geq 60$  ml/dakika olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmez.
- eGFR  $< 60$  ml/dakika/1,73m<sup>2</sup> veya CrCl  $< 60$ ml/dakika olan hastalarda, GLYXAMBI başlanmamalıdır.
- Sürekli olarak eGFR değeri 60ml/dakika/1,73 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> 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.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

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

##### **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).

#### 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
- Diyabetik ketoasidoz
- Son dönem böbrek hastaları
- Diyaliz hastaları

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### Diyabetik ketoasidoz (DKA)

GLYXAMBI, diyabetik ketoasidoz tedavisinde kullanılmamalıdır.

Seyrek diyabetik ketoasidoz 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’nın, 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 ajanın 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 gözlenmiştir. Medyan gözlem süresi 2,2 yıl olan kardiyovasküler ve renal güvenlik çalışmasında (CARMELINA), linagliptin ile tedavi edilen hastaların %0,3'ünde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %0,1'inde tanısı doğrulanmış akut pankreatit bildirilmiştir. Hastalar, akut pankreatitin karakteristik semptomları hakkında bilgilendirilmelidir.

Eğer pankreatit şüphesi varsa, GLYXAMBI kesilmelidir; eğer akut 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 kullanıldığında böbrek fonksiyonları üzerinde negatif bir etkisi olabilecek herhangi ilaca başlanmadan önce.

#### Böbrek bozukluğu olan hastalarda kullanımı

eGFR değeri 60 ml/dakika/1,73m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> 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 hastalar arasında 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). Pazarlama sonrasında, empagliflozin ile tedavi edilen hastalarda piyelonefrit ve ürosepsis dahil komplike idrar yolu enfeksiyonu vakaları 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.

#### Perineumda nekrotizan fasiit (Fournier gangreni)

SGLT2 inhibitörü kullanan kadın ve erkek hastalarda, pazarlama sonrası dönemde, perineumda nekrotizan fasiit (Fournier gangreni olarak da bilinir) vakaları bildirilmiştir. Bu durum, seyrek ama ciddi ve potansiyel olarak hayati tehlike yaratan bir olaydır ve acil cerrahi girişim ve antibiyotik tedavisini gerektirir.

Hastalar, genital veya perineal bölgelerde ağrı, hassasiyet, eritem ve şişlik ile birlikte ateş ve kırıklık semptomlarından bazılarını birlikte hissetmeleri halinde doktora başvurmaları konusunda uyarılmalıdır. Ürogenital enfeksiyon veya perineal absenin, nekrotizan fasiitten önce ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır. Eğer Fournier gangreninden şüphe edilirse, GLYXAMBI tedavisi kesilmeli ve derhal tedavi (antibiyotikler ve cerrahi debridman dahil) başlanmalıdır.

#### Alt ekstremité amputasyonları:

Alt ekstremité amputasyonu (primer olarak baş parmak) vakalarında bir artış, 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'inde kardiyak yetmezlik bildirilmiştir. Bu hastalarda kardiyovasküler ölümdeki 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:

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. 75 yaşın üstündeki hastalarda, GLYXAMBI ile terapötik deneyim sınırlıdır ve 85 yaşındaki ve daha yaşlı hastalarda deneyim yoktur. Bu popülasyonda GLYXAMBI tedavisinin başlatılması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.2).

#### Büllöz Pemfigoid:

Linagliptin kullanan hastalarda büllöz pemfigoid gözlenmiştir. CARMELINA çalışmasında, linagliptin ile tedavi edilen hastaların %0,2'sinde büllöz pemfigoid bildirilmiş, plasebo ile tedavi edilen hastalarda ise bu reaksiyon gözlenmemiştir. 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. Minör bir fraksiyon, üridin 5'-difosfoglukuronoziltransferaz (UGT) aracılığı ile metabolize edilir, bu nedenle, UGT inhibitörlerinin empagliflozin üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olması beklenmez (Bkz. Bölüm 5.2). UGT indüksiyonunun empagliflozin üzerindeki etkisi çalışılmamıştır. Empagliflozinin etkililiğini azaltma riski bulunduğundan, UGT enzimlerinin bilinen indükleyicileriyle birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır.

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

OAT3 ve OATP1B1/1B3 taşıyıcılarının bir *in vitro* inhibitörü olan gemfibrozil ile yapılan bir etkileşim çalışmasında, iki ilacın birlikte alınmasını takiben, empagliflozin C<sub>maks</sub>'ta %15,

EAA değerinde %59 artış görülmüştür. Bu değişiklikler, klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

OATP1B1/1B3 taşıyıcılarının, rifampisin'in birlikte kullanılmasıyla inhibisyonu, empagliflozinin Cmaks değerinde %75, EAA değerinde %35 artışa neden olmuştur. Bu değişiklikler, klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

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

#### Empagliflozin'in diğer ilaçlar üzerindeki etkisi

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

#### 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 Cmaks 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.

#### Linagliptin'in diğer ilaçlar üzerindeki etkisi

Linagliptin, CYP izoenzimi CYP3A4'ün zayıf bir kompetitif ve zayıf-orta mekanizmaya dayalı bir inhibitörüdür, 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.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

##### **Böbrek yetmezliği/Karaciğer yetmezliği:**

GLYXAMBI ile bu popülasyonlarda hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

**Pediyatrik popülasyon:**

GLYXAMBI ile pediyatrik popülasyonda hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

**Geriatrik popülasyon:**

GLYXAMBI ile geriatrik popülasyonda hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

**4.6. Gebelik ve laktasyon****Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

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

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

**Gebelik dönemi**

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, fertilite üzerinde doğrudan veya dolaylı zararlı bir etki göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

**4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

GLYXAMBI araç ve makine kullanımını minör düzeyde etkiler. Hastalar, araç ve makine kullanımını 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 güvenlik profili, her bir bileşenin (empagliflozin ve linagliptin) güvenlik 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 daha fazla detayla 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
<b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>	Yaygın	İdrar yolu enfeksiyonu <sup>1,*</sup> (piyelonefrit ve ürosepsis dahil) <sup>4</sup>
	Yaygın	Vajinal monoliyaz, vulvovajinit, balanit ve diğer genital enfeksiyonlar <sup>1,*</sup>
	Yaygın	Nazofarenjit <sup>2</sup>
	Bilinmiyor	Perineumda nekrotizan fasiit (Fournier gangreni) <sup>#</sup>
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>	Yaygın olmayan	Hipersensitivite <sup>2</sup>
	Yaygın olmayan	Anjioödem <sup>3,4</sup> , ürtiker <sup>3,4</sup>
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>	Yaygın	Hipoglisemi (sülfonilüre veya insülin ile birlikte kullanıldığında) <sup>*</sup>
	Yaygın	Susuzluk
	Seyrek	Diyabetik ketoasidoz <sup>4,#</sup>
<b>Solunum göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>	Yaygın	Öksürük <sup>2</sup>
<b>Gastrointestinal Hastalıklar</b>	Yaygın olmayan	Pankreatit <sup>2</sup>
	Seyrek	Ağızda ülserasyon <sup>3</sup>
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>	Yaygın	Prurit <sup>1</sup>
	Yaygın	Döküntü <sup>3,4</sup>
	Bilinmiyor	Büllöz pemfigoid <sup>2,a</sup>
<b>Vasküler hastalıklar</b>	Yaygın olmayan	Hacim depresyonu <sup>1,*</sup>
<b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>	Yaygın	İdrar yapmada artış <sup>1,*</sup>
	Yaygın olmayan	Disüri <sup>1</sup>
<b>Araştırmalar</b>	Yaygın	Amilaz artışı <sup>2</sup>

	Yaygın	Lipaz artışı <sup>2</sup>
	Yaygın olmayan	Hematokrit artışı <sup>1,5</sup>
	Yaygın olmayan	Serum lipidlerinde artışı <sup>1,6</sup>
	Yaygın olmayan	Kan kreatinin düzeyinde artış/Glomerüler filtrasyon hızında azalma <sup>1,*</sup>

<sup>1</sup>Empagliflozinle deneyimlerden derlenmiştir

<sup>2</sup>Linagliptinle deneyimlerden derlenmiştir

<sup>3</sup>Linagliptin pazar sonrası deneyimlerinden derlenmiştir

<sup>4</sup>Empagliflozin pazar sonrası deneyimlerinden derlenmiştir

<sup>5</sup>Hematokritte başlangıca göre ortalama değişiklikler GLYXAMBI 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.

<sup>6</sup>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'a karşı %3,3, trigliserit için %-0,5 ve %3,3'e karşı %6,4.

<sup>a</sup> CARMELINA çalışmasında (Bkz. Bölüm 5.1) linagliptin ile tedavi edilen hastaların %0,2'sinde büllöz pemfigoid bildirilmiştir. Plasebo ile tedavi edilen hastalarda bildirilmemiştir.

<sup>#</sup>Bkz Bölüm 4.4

## Seçilmiş advers reaksiyonların açıklanması

### Hipoglisemi

Tip 2 diyabeti olan ve arka plan tedavisi olan metforminle yeterli glisemik kontrolü sağlayamayan 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), bazal insülin+/-metformin ve +/-sülfonilüreye ekleme tedavisi olarak (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 metforminle birlikte veya birlikte olmayan şekilde MDI insüline ekleme tedavisi olarak 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 +/- sülfonilüreye 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 ayarlanamadığı 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 metforminle birlikte veya birlikte olmayan şekilde MDI insüline ekleme tedavisi olarak verildiğinde (ilk 18 hafta boyunca insülinin ayarlanamadığı sürede ve 52 hafta süreli çalışma boyunca, empagliflozin 10 mg: %1,6, empagliflozin 25 mg: %0,5, plasebo: %1,6) plaseboya göre, empagliflozin ile 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) yoğunlukta gözlenmiştir.

#### *İdrar yolu enfeksiyonu*

GLYXAMBI ile yapılan klinik çalışmalarda, GLYXAMBI ile tedavi edilen hastalardaki idrar yolu enfeksiyonu sıklığı (GLYXAMBI 25 mg/5 mg: %8,5; GLYXAMBI 10 mg/5 mg: %7,5), 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 monoliyaz, vulvovajinit, balanit ve diğer genital enfeksiyonlar*

GLYXAMBI ile yapılan klinik çalışmalarda, GLYXAMBI ile tedavi edilen hastalardaki genital enfeksiyonlar (GLYXAMBI 25 mg/5 mg: %3; 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 monoliyaz, vulvovajinit, balanit ve diğer genital enfeksiyonlar plasebo (%1) ile karşılaştırıldığında, empagliflozin 10 mg (%4) 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, idrar çıkışında artış, 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 göre benzer sıklıkta bildirilmiştir. Genel olarak, GLYXAMBI için sıklıklar, empagliflozin klinik çalışmalarında bildirilenlerle karşılaştırılabilir bulunmuştur.

Empagliflozin ile yapılan klinik çalışmalarda, ürinasyon 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. İdrar çıkışında artış, çoğunlukla hafif veya orta yoğunluktadır. Bildirilmiş nokturi sıklığı, plasebo ve empagliflozin arasında karşılaştırılabilir oranlardadır (<%1).

#### Hacim depresyonu

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

Empagliflozin ile yapılan klinik çalışmalarda, hacim depresyonu 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 depresyonu sıklığı, plaseboyla (%2,1) karşılaştırıldığında, 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.

Empagliflozin ile yapılan klinik çalışmalarda, 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 güvenlik profili yaşlılarda farklılık göstermemiştir. Empagliflozin ile deneyimlere dayanarak, yaşlı hastalarda hacim depresyonu 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 (TUFAM)'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 artırarak 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<sub>50</sub> 1,3 nmol) ve selektif kompetitif, bir SGLT2 inhibitörüdür. Empagliflozin, periferik dokulara glikoz taşınması için önemli olan diğer glikoz taşıyıcılarını 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 glikoüretik 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 artırarak 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. İdrarla glikoz atılımının artışı, 4 haftalık tedavi döneminin sonunda sağlanır ve yaklaşık ortalama 78 g/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- $\beta$  (HOMA- $\beta$ ) dahil beta hücre fonksiyonunun yerini tutucu (surrogate) göstergelerinde 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 birliktedir ve bu durum kan basıncının uzun süreli ve orta derecedeki düşmesine katkıda bulunabilir. Empagliflozin ile gözlenen glikozüri, natriürez ve ozmotik diürez kardiyovasküler sonuçlarının 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. İnkretinler 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'ye geri dönüşümlü olarak, çok etkin bir şekilde 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 güvenilirlik

Tip 2 diyabeti olan ve glisemik kontrolü yetersiz toplam 2.173 hasta klinik çalışmalarda GLYXAMBI güvenilirlik 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<sub>1c</sub>'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 eklemesi 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
<b>Primer sonlanım noktası: HbA<sub>1c</sub> (%) – 24 hafta</b>					
<b>Analiz edilen hasta sayısı</b>	<b>134</b>	<b>135</b>	<b>140</b>	<b>137</b>	<b>128</b>
Başlangıç ortalama (SE)	7,9 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8 (0,08)	8,02 (0,08)
24 haftada Başlangıca göre değişiklik <sup>1</sup> : -Uyarlanmış ortalama <sup>2</sup> (SE)	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,7 (0,06)
Empagliflozinle karşılaştırma <sup>1</sup> : -Uyarlanmış ortalama <sup>2</sup> (SE)	25 mg'a karşı -0,58 (0,09)	10 mg'a karşı -0,42 (0,09)	--	--	--
- % 95 GA - p-değeri	0,75, -0,41 <0,0001	-0,59, -0,25 <0,0001			
Linagliptin 5 mg ile karşılaştırma <sup>1</sup> : -Uyarlanmış ortalama <sup>2</sup> (SE)	-0,50 (0,09)	-0,39 (0,09)	--	--	--
- % 95 GA - p-değeri	-0,67, -0,32 <0,0001	-0,56, -0,21 <0,0001			

<sup>1</sup>İleri taşınan son gözlem (LOCF) (glisemik kurtarma öncesi)

<sup>2</sup>Başlangıç değeri ve tabakalandırma için uyarlanmış ortalama

Başlangıç HbA<sub>1c</sub> değeri %8,5'a eşit veya daha yüksek olan önceden belirlenmiş bir alt gruba ait hastalarda, HbA<sub>1c</sub>'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<sub>1c</sub> 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 döneminden sonra, hem empagliflozin 10 mg hem de empagliflozin 25 mg, plaseboyla karşılaştırıldığında, HbA<sub>1c</sub>, açlık plazma glikozu ve vücut ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Tüm hastalar çalışma boyunca metformin ve 5 mg linagliptin tedavisine devam etmiştir. Başlangıç HbA<sub>1c</sub> ≥ %7 olan istatistiksel olarak anlamlı sayıda hasta, plasebo ile karşılaştırıldığında her

iki empagliflozin dozuyla hedef HbA1c<%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) 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 ekleme tedavisi olarak empagliflozinin plaseboyla karşılaştırıldığı klinik çalışmada etkililik parametreleri

	Metformin + linagliptin 5 mg		
	Empagliflozin 10 mg <sup>1</sup>	Empagliflozin 25 mg <sup>1</sup>	Plasebo <sup>2</sup>
<b>HbA1c ( %) - 24 hafta<sup>3</sup></b>			
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) <sup>2</sup>	-0,79 (-1,02, -0,55) p<0,0001	-0,7 (-0,93, -0,46) p<0,0001	
<b>Vücut ağırlığı-24 hafta<sup>3</sup></b>			
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) <sup>1</sup>	-2,8 (-3,5, -2,1) p<0,0001	-2,2 (-2,9, -1,5) p<0,0001	
<b>Başlangıç HbA1c ≥%7 olup HbA1c&lt;%7 değerine ulaşan hastalar (%) - 24 hafta<sup>4</sup></b>			
N	100	107	100
A1C <%7 değerine ulaşan hastalar (%)	37	32,7	17
Plaseboyla karşılaştırma (odds oranı) (%95 GA) <sup>5</sup>	4 (1,9, 8,7)	2,9 (1,4, 6,1)	

<sup>1</sup>Empagliflozin 10 mg veya 25 mg gruplarına randomize edilen hastalar, metformine ekleme olarak GLYXAMBI 10 mg/5 mg veya 25 mg/5 mg almıştır.

<sup>2</sup>Plasebo grubuna randomize edilen hastalar, metformine ekleme olarak plasebo+ linagliptin 5 mg almıştır.

<sup>3</sup>Tam analiz seti (FAS) (OC) tekrarlanan ölçümleri için (MMRM) karışık-etki modelleri arasında, başlangıç HbA1c, 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.

<sup>4</sup>İstatistiksel anlamlılık değerlendirilmemiştir. ikincil sonlanım noktaları için ardışık test prosedürünün bir parçası değildir.

<sup>5</sup>Tam analiz seti (FAS) (NCF) için lojistik regresyon, başlangıç HbA, başlangıç eGFR (MDRD), coğrafi bölge ve tedaviyi kapsar; başlangıçta HbA1c değeri %7 ve üzerinde olan hastalara dayanır.



Başlangıç HbA<sub>1c</sub> değeri %8,5'a eşit veya daha büyük olan önceden belirlenmiş bir hasta alt grubunda, empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg ile başlangıç HbA<sub>1c</sub>'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 sağlamadığı 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<sub>1c</sub>'de istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Tüm hastalar çalışma boyunca metformin ve empagliflozin tedavisine devam etmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, başlangıç değeri HbA<sub>1c</sub> ≥ %7 olan ve linagliptin ile tedavi edilen istatistiksel olarak anlamlı daha çok sayıda hasta, HbA<sub>1c</sub> < %7 hedefine ulaşmıştır (Bkz. Tablo 4).

Tablo 4. Metformin ve empagliflozin 10 mg/25 mg ile yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalarda eklemeye 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
<b>HbA<sub>1c</sub> (%) – 24 hafta<sup>1</sup></b>				
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	-0,1
Plaseboyla karşılaştırma (uyarlanmış ortalama) (% 95 GA)	-0,32 (-0,52, -0,13) p=0,0013		-0,47 (-0,66, -0,28) p<0,0001	
<b>Başlangıç HbA<sub>1c</sub> ≥ %7 olan HbA<sub>1c</sub> &lt; %7 değerine ulaşan hastalar (%) - 24 hafta<sup>2</sup></b>				
N	116	119	100	107
HbA <sub>1c</sub> < %7 değerine ulaşan hastalar (%)	25,9	10,9	36	15
Plaseboyla karşılaştırma (odds oranı) (% 95 GA) <sup>3</sup>	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.

<sup>1</sup>FAS (OC) için MMRM modeli, başlangıç HbA<sub>1c</sub>, başlangıç eGFR (MDRD), coğrafi bölge, vizit, tedavi ve vizit etkileşimi ile tedaviyi kapsar. FPG için, başlangıç FPG de dahil edilmiştir

<sup>2</sup>İstatistiksel anlamlılık değerlendirilmemiştir. İkincil sonlanım noktaları için ardışık test prosedürünün bir parçası değildir

<sup>3</sup>FAS (NCF) için lojistik regresyon, başlangıç HbA<sub>1c</sub>, başlangıç eGFR (MDRD), coğrafi bölge ve tedaviyi kapsar; başlangıçta HbA<sub>1c</sub> % 7 ve üzerinde olan hastalara dayanır.

### Kardiyovasküler güvenlilik

#### Empagliflozin kardiyovasküler sonlanım (EMPA-REG OUTCOME) çalışması

Çift kör, plasebo kontrollü EMPA-REG OUTCOME çalışması, Tip 2 diyabeti ve tanımlanmış kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda, empagliflozin 10 mg ve 25 mg havuzlanmış dozları ile standart bakım tedavisine ek olarak alınan 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<sub>1c</sub> %8,1'dir ve hastaların %71,5'i erkektir. Başlangıçta, hastaların %74'ü metformin, %48'i insülin ve %43'ü bir sülfonilüre ile tedavi edilmekteydi. Hastaların yaklaşık yarısının (%52,2) eGFR değeri 60-90 ml/dk/1,73m<sup>2</sup>, %17,8'nde 45-60 ml/dk/1,73m<sup>2</sup> ve %7,7'nde 30-45 ml/dk/1,73m<sup>2</sup> bulunmuştur.

Plasebo grubu 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<sub>1c</sub>'de 12. haftada uyarlanmış ortalama iyileşme gözlenmiştir. Glisemik kontrol, ilk 12 haftadan sonra araştırıcı tedaviden bağımsız olarak optimize edilmiştir. Bu nedenle, HbA<sub>1c</sub>'de uyarlanmış ortalama iyileşme, plasebo grubunda %0,08 (0,02), empagliflozin 10 mg ve 25 mg gruplarında %0,5 (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 üstün bulunmuştur. Tedavi etkisi, kardiyovasküler ölümdaki anlamlı azalma ile birlikte fatal olmayan miyokard enfarktüsü veya 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 teyit edilmiştir (Bkz. Tablo 5).

Tablo 5. Primer kompozit sonlanım noktası için tedavi etkisi, bileşenleri ve mortalite<sup>a</sup>

	<b>Plasebo</b>	<b>Empagliflozin<sup>b</sup></b>
<b>N</b>	2.333	4.687
<b>KV ölüm, fatal olmayan MI veya fatal olmayan inme olaylarının ilk ortaya çıkışına kadar geçen zaman, N (%)</b>	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
<b>KV ölüm N (%)</b>	137 (5,9)	172 (3,7)
Tehlike oranı, plaseboya kıyasla (%95 GA)		0,62 (0,49, 0,77)
P değeri		<0,0001
<b>Fatal olmayan MI N (%)</b>	121 (5,2)	213 (4,5)
Tehlike oranı, plaseboya kıyasla (%95 GA)		0,87 (0,7, 1,09)
P değeri		0,2189
<b>Fatal olmayan inme N (%)</b>	60 (2,6)	150 (3,2)
Tehlike oranı, plaseboya kıyasla (%95 GA)		1,24 (0,92, 1,67)
P değeri		0,1638
<b>Tüm nedenlere bağlı mortalite</b>	194 (8,3)	269 (5,7)

N(%)		
Tehlike oranı, plaseboya kıyasla (%95 GA)		0,68 (0,57, 0,82)
P değeri		<0,0001
<b>KV olmayan mortalite N (%)</b>	<b>57 (2,4)</b>	<b>97 (2,1)</b>
Tehlike oranı, plaseboya kıyasla (%95 GA)		0,84 (0,6, 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 veriler bir ara analize eklendiğinden, anlamlılık için 0,0498'in altındaki bir p değerine karşılık gelen, iki yanlı %95,02 güven aralığı uygulanmıştır.

Empagliflozin ile eş zamanlı olarak DPP-4 inhibitörü kullanan kişilerde veya siyah ırktan olan hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi önleme açısından etkilik tam anlamı ile belirlenmemiştir, çünkü bu grupların EMPA-REG OUTCOME çalışmasındaki temsili sınırlıdır.

#### *Hastaneye yatmayı gerektiren kalp yetmezliği*

EMPA-REG OUTCOME çalışmasında empagliflozin, plasebo ile karşılaştırıldığında, hastaneye yatmayı gerektiren kalp yetmezliği riskini azaltmıştır (empagliflozin: %2,7; plasebo: %4,1; HR 0,65, %95 GA 0,5, 0,85).

#### *Nefropati*

EMPA-REG-OUTCOME çalışmasında ilk nefropatik olayın ortaya çıkmasına kadar geçen süre açısından plaseboya (%18,8) karşı empagliflozin (%12,7) için HR değeri 0,61 (%95 GA 0,53, 0,7) olmuştur.

Ayrıca, başlangıçta makro-albminüri olan hastalarda empagliflozin ile (%49,7), plasebo (%28,8) ile karşılaştırıldığında, daha fazla (HR 1,82, %95GA 1,4, 2,37) sürdürülebilir normo-veya mikro-albminüri görülmüştür.

#### Linagliptin kardiyovasküler ve renal güvenlik (CARMELINA) çalışması

Çift kör, plasebo kontrollü CARMELINA çalışması, tespit edilmiş makrovasküler veya renal hastalık öyküsü ile KV riskinin arttığı kanıtlanan Tip 2 diabetes mellitus hastalarında, standart bakım tedavisine ek olarak verilen linagliptinin kardiyovasküler ve renal güvenliğini plaseboya karşı değerlendirmiştir. Toplam 6.979 hasta tedavi edilmiş (linagliptin 5 mg: 3.494, plasebo: 3.485) ve medyan 2,2 yıl süreyle takip edilmiştir. Çalışma popülasyonu, 75 yaş ve üstü 1.211 (%17,4) hasta içerir, ortalama HbA<sub>1c</sub> düzeyi %8'dir ve %63'ü erkektir. Popülasyonun yaklaşık %19'unun eGFR değerleri 45-60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>, %28'inin 30-45 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> aralığında ve %15'inin <30 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'dir.

Linagliptin, kardiyovasküler ölüm, fatal olmayan miyokard enfarktüsü (MI) veya fatal olmayan inmenin bileşimi olan kombine sonlanım noktası riskini (MACE-3) [HR=1,02; (%95 GA 0,89, 1,17), daha aşağı olmama durumu için p=0,0002] veya renal ölüm, son dönem böbrek yetmezliği, eGFR düzeyinde uzun süreli %40 veya daha fazla azalmanın bileşiminden oluşan kombine sonlanım noktası riskini [HR=1,04; (%95 GA 0,89, 1,22)] arttırmamıştır. Albuminüri progresyonu (normoalbuminüriden mikroalbuminüriye veya makroalbuminüriye değişiklik veya mikroalbuminüriden makroalbuminüriye değişiklik) için analizlerde tahmin edilen tehlike oranı, plaseboya karşı, linagliptin için 0,86'dır (%95GA, 0,78-0,95). Ek olarak, linagliptin, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatma riskini de arttırmamıştır [HR=0,90; (%95 GA 0,74, 1,08)]. KV ölüm veya tüm nedenlere bağlı mortalite riskinde bir artış gözlenmemiştir.

Bu çalışmadan elde edilen güvenlik verileri, linagliptinin daha önce bilinen güvenlik profili

ile aynı doğrultudadır.

#### Pediyatrik popülasyon

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

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel 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<sub>maks</sub> 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<sub>maks</sub> 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'ın 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<sub>maks</sub> 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 [<sup>14</sup>C]-empagliflozin çözeltisinin sağlıklı gönüllülere uygulanmasından sonra, eritrosit partitasyonu yaklaşık %37 ve plazma proteinlerine bağlanma oranı %86 olmuştur.

#### Biyotransformasyon:

İnsan plazmasında empagliflozinin hiçbir majör metaboliti tespit edilmemiştir ve en fazla bulunan metabolitler üç glukuronid konjugatıdır (2-, 3- ve 6-O-glukuronid). Her bir metabolitin sistemik maruziyeti, ilaçla ilgili materyalin toplamının %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 [<sup>14</sup>C]-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.

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Empagliflozin lineer bir farmakokinetik profil gösterir.

#### 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<sub>maks</sub>) 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 şekilden daha az artar.

Linagliptinin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %30'dur. Linagliptinin yüksek oranda yağlı bir yemekle alınması, C<sub>maks</sub>'a ulaşma zamanını 2 saat uzatmış ve C<sub>maks</sub> değerini %15 oranında azaltmıştır, ancak EAA<sub>0-72sa</sub> üzerinde bir etki gözlenmemiştir. C<sub>maks</sub> ve T<sub>maks</sub> üzerinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik beklenmez. Bu nedenle linagliptin yemekle birlikte veya ayrı olarak alınabilir.

Linagliptin kararlı durum plazma EAA<sub>T,ss</sub> ve C<sub>maks,ss</sub> 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 konsantrasyona 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 [<sup>14</sup>C] 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 [<sup>14</sup>C] 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.

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Linagliptin, DPP-4'e konsantrasyon-bağımlı olarak bağlandığından, toplam maruziyet açısından linagliptin farmakokinetiği lineer değildir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Renal bozukluk

##### *Empagliflozin*

Hafif, orta veya şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda (eGFR<30-<90 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>) 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 hastalarda, 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 öngörülerini, 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<sub>maks</sub> değerleri artmıştır (EAA %23, %47 ve %75 oranında ve C<sub>maks</sub> %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<sub>maks</sub> 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 bu amaca özel tasarlanmış faz I çalışmalarında, empagliflozin ve linagliptinin farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

## Geriatrik popülasyon

Popülasyon farmakokinetik analizlerine dayanarak, yaştan 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 ( $\geq 10$  - <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 ( $\geq 10$  - <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 HbA<sub>1c</sub> değerinden uyarlanmış ortalama değişiklik yönünden sayısal olarak daha büyük azalma sağlamıştır (%-0,63'e karşılık %-0,48, anlamlı değildir). Veri setinin sınırlı olması 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 indüklemez. Empagliflozin UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 veya UGT2B7'yi inhibe etmez. Bu nedenle, majör CYP450 ve UGT izoformları ile empagliflozin ve bu enzimlerin birlikte alınan 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<sub>max</sub> 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-ilaç 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 güvenlik 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 güvenlik farmakolojisi, genotoksisite, fertilite 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 dozlarında renal tümörleri indüklemiştir, buna karşın, empagliflozinin maksimum klinik maruziyetinin yaklaşık 11 katına karşılık gelen 300 mg/kg/gün dozlarında bu etki 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 yeterince yüksek maruziyetlerde, empagliflozin, fertilite veya erken embriyonik gelişim üzerinde advers etki oluşturmamıştır. Organojenezis sırasında uygulanan empagliflozin teratojenik bulunmamıştır. Empagliflozin, sadece maternal toksik dozlarda olmak üzere, sıçanlarda kaburga kemiklerinde eğrilğe 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, fertilite 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 orta dozlarında,

sekonder olarak kardiyovasküler değişikliklere neden olan, 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 durumun insanlarla ilişkili olmadığı düşünülmüştür. Bu çalışmalara dayanarak insanlarda karsinojeniteyle ilgili endişe bulunmamaktadır.

Linagliptinin, klinik maruziyetin 900 katından fazla maruziyetlerinde, fertilite 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 dioksit (E171)

Makrogol 6000

Demir oksit sarı (E172)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Uygulanmaz

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay

#### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25<sup>0</sup>C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

#### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

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

#### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Atık Yönetimi Yönetmeliği” hükümlerine uygun olarak imha edilmelidir.

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

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Boehringer Ingelheim İlaç Tic. A.Ş.  
Esentepe Mah. Harman 1 Sok.  
Nidakule Levent No: 7/9 Kat: 15  
34394 Şişli / 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**