

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Glyxambi 10 mg/5 mg filmovertrukne tabletter  
Glyxambi 25 mg/5 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Glyxambi 10 mg/5 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 10 mg empagliflozin og 5 mg linagliptin.

Glyxambi 25 mg/5 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 25 mg empagliflozin og 5 mg linagliptin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Glyxambi 10 mg/5 mg filmovertrukne tabletter

Lysegul, trekantet filmovertrukken tablet på 8 mm, som er plan med buede sider og præget med "10/5" på den ene side og Boehringer Ingelheims firmalogo på den anden side.

Glyxambi 25 mg/5 mg filmovertrukne tabletter

Blegrosa, trekantet filmovertrukken tablet på 8 mm, som er plan med buede sider og præget med "25/5" på den ene side og Boehringer Ingelheims firmalogo på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Glyxambi, fastdosis-kombination af empagliflozin og linagliptin, er indiceret til voksne med type 2-diabetes mellitus i alderen 18 år og derover:

- for at forbedre den glykæmiske kontrol, når metformin og/eller sulfonylurinstof (SU) og et af enkeltstofferne i Glyxambi ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol
- når patienten allerede er i behandling med en kombination af empagliflozin og linagliptin som særskilte tabletter

(Se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1 for tilgængelige data om undersøgte kombinationer)

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Den anbefalede startdosis er en Glyxambi-tablet 10 mg/5 mg (10 mg empagliflozin plus 5 mg linagliptin) én gang dagligt.

Hos patienter, der tåler denne startdosis, og hvor yderligere glykæmisk kontrol er nødvendig, kan dosis øges til en Glyxambi-tablet 25 mg/5 mg (25 mg empagliflozin plus 5 mg linagliptin) én gang dagligt.

Når Glyxambi anvendes i kombination med metformin, skal metformindosen fastholdes.

Når Glyxambi anvendes i kombination med et sulfonylurinstof eller med insulin, kan en lavere dosis af sulfonylurinstof eller insulin overvejes for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

Ved skift fra empagliflozin (enten 10 mg eller 25 mg daglig dosis) og linagliptin (5 mg daglig dosis) til Glyxambi skal patienten have samme daglige dosis empagliflozin og linagliptin i fastdosis-kombinationstabletten, som allerede tages.

### Glemte doser

En glemt dosis bør tages snarest efter, patienten bliver opmærksom på dette – dog ikke, hvis der er mindre end 12 timer til næste dosis. Den næste dosis skal tages på det sædvanlige tidspunkt. Patienten må ikke tage en dobbeltdosis for at kompensere for en glemt dosis.

### Særlige populationer

#### *Nedsat nyrefunktion*

Den glykæmiske virkning af empagliflozin er afhængig af nyrefunktionen. For kardiovaskulær risikoreduktion som tillæg til standardbehandling bør der anvendes en dosis på 10 mg empagliflozin én gang dagligt til patienter med en eGFR under 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (se tabel 1). Da den blodsukkerreducerende virkning af empagliflozin er nedsat hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion og sandsynligvis mangler hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, skal det overvejes at tillægge andre antihyperglykæmiske lægemidler, hvis der er behov for yderligere glykæmisk kontrol.

For anbefalinger om dosisjustering i henhold til eGFR eller CrCl henvises til tabel 1.

Tabel 1: Anbefalinger for dosisjustering<sup>a</sup>

eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ] eller CrCL [ml/min]	Empagliflozin	Linagliptin
≥60	Initiér med 10 mg.  Hos patienter, der tolererer 10 mg empagliflozin og har behov for yderligere glykæmisk kontrol, kan dosis øges til 25 mg.	5 mg  Dosisjustering for linagliptin er ikke nødvendig.
45 til <60	Initiér med 10 mg. <sup>b</sup>  Fortsæt med 10 mg hos patienter, der allerede tager empagliflozin.	
30 til <45	Initiér med 10 mg. <sup>b</sup>  Fortsæt med 10 mg hos patienter, der allerede tager empagliflozin. <sup>b</sup>	
<30	Empagliflozin bør ikke anvendes.	

<sup>a</sup> Se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2

<sup>b</sup> patienter med type 2-diabetes mellitus og kendt kardiovaskulær sygdom

Patienter med terminal nyresygdom (ESRD) eller patienter, der er i dialyse, bør ikke anvende Glyxambi, da der er utilstrækkelige data for empagliflozin til at støtte anvendelsen hos disse patienter (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion.

Hos patienter med svært nedsat leverfunktion er eksponeringen for empagliflozin øget, men den kliniske erfaring hos sådanne patienter er begrænset (se pkt. 5.2). Derfor anbefales Glyxambi ikke til denne population.

#### *Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig på baggrund af alder. Nyrefunktion og risiko for volumendepletering skal dog tages i betragtning hos ældre patienter (se pkt. 4.4 og 4.8). Den kliniske erfaring er meget begrænset hos patienter på 75 år og derover, og påbegyndelse af Glyxambi-behandling kan ikke anbefales hos denne population (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

Glyxambis sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Glyxambi er til oral anvendelse og kan tages med eller uden mad på et vilkårligt tidspunkt af dagen med regelmæssigt interval. Tabletterne bør synkes hele sammen med vand.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer, over for natrium-glucose-co-transportprotein-2 (SGLT2)-hæmmere, over for dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4)-hæmmere eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Diabetisk ketoacidose

Der er rapporteret om sjældne tilfælde af diabetisk ketoacidose (DKA), herunder livstruende og dødelige tilfælde, hos patienter, der har fået behandling med SGLT2-hæmmere, herunder empagliflozin. I en række tilfælde fremstod tilstanden atypisk med kun moderat forhøjet blodglucose, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det vides ikke, om der er større sandsynlighed for DKA ved højere doser af empagliflozin.

Muligheden for DKA skal overvejes ved ikke-specifikke symptomer såsom kvalme, opkastning, anoreksi, abdominalsmerter, udtalt tørst, vejrtrækningsbesvær, konfusion, usædvanlig træthed eller søvnighed. Patienterne skal straks evalueres for ketoacidose, hvis de får disse symptomer, uanset blodglucoseniveau.

Empagliflozin skal straks seponeres hos patienter med formodet eller verificeret DKA.

Behandlingen bør afbrydes hos patienter, som hospitalindlægges på grund af større operationer eller alvorlige akutte sygdomme. Det anbefales, at disse patienter overvåges for ketonstoffer. Niveaulet af ketonstoffer bør måles i blodet snarere end i urinen. Behandlingen med empagliflozin kan genoptages, når ketonstovfærdierne er normale, og patientens tilstand er stabiliseret.

Inden empagliflozin-behandling påbegyndes, skal der tages højde for faktorer i patientens anamnese, som kan prædisponere for ketoacidose.

Der er forhøjet risiko for DKA hos patienter med lav restfunktion af betaceller (f.eks. patienter med type 2-diabetes og lavt C-peptid-niveau, voksne patienter med latent autoimmun diabetes (LADA) eller patienter med pankreatitis i anamnesen), patienter med tilstande, der medfører begrænset fødeindtagelse eller svær dehydrering, patienter, hvis insulindoser er reduceret, samt patienter med øget insulinbehov som følge af akutte medicinske sygdomme, kirurgi eller alkoholmisbrug. SGLT2-hæmmere skal anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

Genoptagelse af behandling med en SGLT2-hæmmer anbefales ikke hos patienter, der tidligere har haft DKA under behandling med en SGLT2-hæmmer, medmindre en anden tydelig medvirkende faktor identificeres og afhjælpes.

Glyxambi bør ikke anvendes til behandling af patienter med type 1-diabetes. Data fra et klinisk studieprogram hos patienter med type 1-diabetes viste en øget forekomst af diabetisk ketoacidose med en almindelig hyppighed hos patienter i behandling med empagliflozin 10 mg og 25 mg som tillæg til insulin, sammenlignet med placebo.

### Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med eGFR under 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl under 60 ml/min er den daglige dosis af empagliflozin/linagliptin begrænset til 10 mg/5 mg (se pkt. 4.2). Empagliflozin/linagliptin anbefales ikke, hvis eGFR er under 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, eller CrCl er under 30 ml/min. Patienter med terminal nyresygdom (ESRD) eller patienter, der er i dialyse, bør ikke anvende empagliflozin/linagliptin. Der er utilstrækkelige data til at støtte anvendelsen hos disse patienter (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2).

### Monitorering af nyrefunktionen

Nyrefunktionen bør vurderes som følger:

- før initiering af empagliflozin/linagliptin og periodisk under behandlingen, dvs. mindst én gang om året (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2)
- før initiering af behandling med et andet lægemiddel, som kan have en negativ virkning på nyrefunktionen.

### Leverskade

Tilfælde af leverskade er blevet rapporteret i kliniske studier. Der er ikke fastslået en årsagssammenhæng mellem empagliflozin og leverskade.

### Forhøjet hæmatokrit

Der er set forhøjet hæmatokrit ved behandling med empagliflozin (se pkt. 4.8).

### Kronisk nyresygdom

Der er erfaring med empagliflozin til behandling af diabetes hos patienter med kronisk nyresygdom (eGFR  $\geq$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), både med og uden albuminuri. Patienter med albuminuri kan have større fordel af behandlingen med empagliflozin.

### Risiko for volumendepletering

På baggrund af SGLT2-hæmmeres virkningsmekanisme kan den osmotiske diurese, som ledsager terapeutisk glukosuri, medføre et beskedent blodtryksfald (se pkt. 5.1). Der skal derfor udvises forsigtighed hos patienter, hvor et empagliflozin-induceret blodtryksfald kan udgøre en risiko, f.eks. patienter med kendt kardiovaskulær sygdom, patienter i behandling med antihypertensiva (f.eks. thiazid- og loop-diuretika, se også pkt. 4.5) med hypotension i anamnesen og patienter på 75 år og derover.

Passende monitorering af volumenstatus (f.eks. objektiv undersøgelse, blodtryksmålinger,

laboratorietest, herunder hæmatokrit) og elektrolytter anbefales hos patienter med tilstande med risiko for væsketab (f.eks. mave-tarmsygdom), der behandles med empagliflozin. Midlertidig afbrydelse af behandlingen med Glyxambi, indtil væsketabet er korrigeret, skal overvejes.

### Ældre

Der blev rapporteret en højere risiko for volumendepletering hos patienter på 75 år og derover, som blev behandlet med empagliflozin, specielt ved 25 mg/dag (se pkt. 4.8). Ved samtidig administration af lægemidler, der kan medføre volumendepletering (f.eks. diuretika, ACE-hæmmere), skal man derfor være særligt opmærksom på patientens væskeindtagelse. Den terapeutiske erfaring med Glyxambi hos patienter over 75 år er begrænset, og der er ingen erfaring hos patienter på 85 år og derover. Initiating af behandling med Glyxambi hos denne population anbefales ikke (se pkt. 4.2).

### Urinvejsinfektioner

I kliniske studier med Glyxambi var forekomsten af urinvejsinfektioner stort set ens hos patienter, der fik Glyxambi, og patienter, der fik empagliflozin eller linagliptin. Hyppigheden var sammenlignelig med forekomsten af urinvejsinfektioner i kliniske studier med empagliflozin (se pkt. 4.8).

I de puljede placebo-kontrollerede, dobbeltblinde studier af 18 til 24 ugers varighed var den overordnede frekvens af urinvejsinfektion, rapporteret som bivirkning, den samme hos patienter, der fik empagliflozin 25 mg og placebo, og højere hos patienter, der fik empagliflozin 10 mg (se pkt. 4.8). Tilfælde af komplicerede urinvejsinfektioner, herunder pyelonefritis og urosepsis, er blevet rapporteret hos patienter behandlet med empagliflozin efter markedsføring. Pyelonefritis og urosepsis blev ikke rapporteret hos patienter, der fik Glyxambi i de kliniske studier. Midlertidig afbrydelse af Glyxambi skal dog overvejes hos patienter med komplicerede urinvejsinfektioner.

### Nekrotiserende fasciitis i perineum (Fourniers gangræn)

Der er efter markedsføring rapporteret om tilfælde af nekrotiserende fasciitis i perineum (også kendt som Fourniers gangræn) hos kvindelige og mandlige patienter, der behandles med SGLT2-hæmmere. Dette er en sjælden, men alvorlig og potentielt livstruende hændelse, der kræver hurtig operation og antibiotisk behandling.

Patienter skal have besked på at søge lægehjælp, hvis de oplever en kombination af smerter, ømhed, erytem eller hævelse i området omkring kønsdelene eller mellemkødet med feber eller utilpashed. Vær opmærksom på, at såvel urogenitale infektioner som abscesser i mellemkødet kan optræde før forekomst af nekrotiserende fasciitis. Hvis der er mistanke om Fourniers gangræn, bør Glyxambi seponeres, og øjeblikkelig behandling (herunder antibiotika og kirurgisk debridement) bør iværksættes.

### Amputation af underekstremitet

I kliniske langtidsstudier med en anden SGLT2-hæmmer er der observeret et øget antal amputationer af en underekstremitet (især af en tå). Det er uvist, om der er tale om en klasseeffekt. Det gælder for alle diabetespatienter, at det er vigtigt at rådgive patienterne om rutinemæssig forebyggende fodpleje.

### Hjerteinsufficiens

Erfaring med empagliflozin hos patienter med NYHA (*New York Heart Association*) klasse I-II-hjerteinsufficiens er begrænset, og der er ingen kliniske erfaringer med empagliflozin hos patienter med NYHA klasse III-IV. I EMPA-REG OUTCOME-studiet havde 10,1 % af patienterne hjerteinsufficiens ved *baseline*. Reduktion i kardiovaskulær død hos disse patienter var konsistent med den samlede studiepopulation.

### Laboratorieanalyser af urinprøver

Test for glucose i urinen vil være positiv på grund af empagliflozins virkningsmekanisme.

### Interferens med 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)-analysen

Monitorering af glykæmisk kontrol med 1,5-AG-analysen frarådes, da målinger af 1,5-AG er upålidelige til at vurdere glykæmisk kontrol hos patienter, der tager SGLT2-hæmmere. Det tilrådes at bruge alternative metoder til at monitorere glykæmisk kontrol.

### Akut pankreatitis

Brug af dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4)-hæmmere er forbundet med risiko for udvikling af akut pankreatitis. Der er blevet observeret akut pankreatitis hos patienter, der tog linagliptin. I et studie af kardiovaskulær og renal sikkerhed (CARMELINA) med en median observationsperiode på 2,2 år, blev der rapporteret adjudikeret akut pankreatitis hos 0,3 % af patienterne i behandling med linagliptin, og hos 0,1 % af patienterne, der fik placebo. Patienterne skal informeres om de karakteristiske symptomer på akut pankreatitis.

Hvis der er mistanke om pankreatitis, skal Glyxambi seponeres; hvis akut pankreatitis bekræftes, må behandling med Glyxambi ikke påbegyndes igen. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der tidligere har haft pankreatitis.

### Bulløs pemfigoid

Der er blevet observeret bulløs pemfigoid hos patienter, der tog linagliptin. I CARMELINA-studiet blev bulløs pemfigoid rapporteret hos 0,2 % af patienterne i behandling med linagliptin, og hos ingen af de patienter, der fik placebo. Hvis der er mistanke om bulløs pemfigoid, skal Glyxambi seponeres.

### Anvendelse sammen med lægemidler, der er kendt for at forårsage hypoglykæmi

Empagliflozin og linagliptin som enkeltstoffer viste en hyppighed af hypoglykæmi, som er sammenlignelig med placebo, når de blev anvendt alene eller i kombination med antidiabetika, der ikke er kendt for at forårsage hypoglykæmi (f.eks. metformin, glitazoner). Ved anvendelse i kombination med antidiabetika, der er kendt for at forårsage hypoglykæmi (f.eks. sulfonylurinstoffer og/eller insulin), øgedes hyppigheden af hypoglykæmi for begge præparater (se pkt. 4.8).

Der foreligger ingen data for den hypoglykæmiske risiko ved Glyxambi, når det anvendes sammen med insulin og/eller sulfonylurinstof. Der bør dog udvises forsigtighed, når Glyxambi anvendes i kombination med antidiabetika. Dosisreduktion af sulfonylurinstof eller insulin kan overvejes (se pkt. 4.2 og 4.5).

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med Glyxambi og andre lægemidler, men der er udført studier med de to aktive stoffer.

På grundlag af resultater fra farmakokinetiske studier er dosisjustering af Glyxambi ikke nødvendig, når det administreres sammen med almindeligt ordinerede lægemidler - med undtagelse af dem, der nævnes herunder.

### Farmakodynamiske interaktioner

#### Insulin og sulfonylurinstoffer

Insulin og sulfonylurinstoffer kan øge risikoen for hypoglykæmi. En lavere dosis af insulin eller sulfonylurinstof kan derfor være nødvendig for at reducere risikoen for hypoglykæmi, når disse anvendes i kombination med Glyxambi (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

## Diuretika

Empagliflozin kan potentielt øge den diuretiske virkning af thiazid- og loop-diuretika og øge risikoen for dehydrering og hypotension (se pkt. 4.4).

## Farmakokinetiske interaktioner

### Andre lægemidlers indvirkning på empagliflozin

Empagliflozin udskilles i det væsentlige uomdannet. En mindre del metaboliseres via uridin-5-difosfatglukuronosyltransferaser (UGT); en klinisk relevant effekt af UGT-hæmmere på empagliflozin forventes derfor ikke (se pkt. 5.2). Virkningen af UGT-induktion (f.eks. induktion med rifampicin eller phenytoin) på empagliflozin er ikke undersøgt. Samtidig behandling med kendte UGT-enzym-induktorer frarådes på grund af en mulig risiko for nedsat virkning af empagliflozin. Hvis en induktor af disse UGT-enzymet skal administreres samtidig, er det hensigtsmæssigt at monitorere glykæmisk kontrol for at vurdere respons på Glyxambi.

Samtidig administration af empagliflozin og probenecid, en hæmmer af UGT-enzymet og OAT3, medførte en stigning på 26 % i peak-plasmakonzentrationen af empagliflozin ( $C_{\max}$ ) og en stigning på 53 % i arealet under koncentration/tid-kurven (AUC). Ændringerne blev ikke betragtet som klinisk relevante.

Et interaktionsstudie med gemfibrozil, en *in vitro*-hæmmer af transportproteinerne OAT3 og OATP1B1/1B3, viste, at empagliflozin- $C_{\max}$  steg med 15 % og -AUC med 59 % efter samtidig indgivelse. Ændringerne blev ikke betragtet som klinisk relevante.

Rifampicin, en hæmmer af transportproteinerne OATP1B1/1B3, medførte en stigning på 75 % i  $C_{\max}$  og 35 % i AUC for empagliflozin. Ændringerne blev ikke betragtet som klinisk relevante.

Interaktionsstudier tyder på, at empagliflozins farmakokinetik ikke bliver påvirket af samtidig administration af metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid og hydrochlorthiazid.

### Empagliflozins indvirkning på andre lægemidler

Empagliflozin kan øge udskillelsen af lithium gennem nyrerne, hvilket kan sænke lithiumniveauet i blodet. Serumkoncentrationen af lithium skal monitoreres mere hyppigt efter påbegyndelse af empagliflozin og dosisændringer. Henvis patienten til den læge, der ordinerede lithium med henblik på monitorering af lithiumkoncentrationen i serum.

Interaktionsstudier udført med raske frivillige tyder på, at empagliflozin ikke har nogen klinisk relevant indvirkning på farmakokinetikken af metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoxin, diuretika og orale kontrceptiva.

### Andre lægemidlers indvirkning på linagliptin

Samtidig administration af rifampicin nedsatte linagliptin-eksponeringen med 40 %, hvilket tyder på, at linagliptins virkning kan reduceres, når det indgives i kombination med en potent induktor af P-glykoprotein (P-gp) eller CYP3A4, specielt hvis disse indgives langvarigt (se pkt. 5.2). Samtidig administration af andre potente P-gp- og CYP3A4-induktorer, såsom carbamazepin, phenobarbital og phenytoin er ikke undersøgt.

Samtidig administration af en enkelt oral dosis på 5 mg linagliptin og multiple orale doser på 200 mg ritonavir, en potent hæmmer af P-glykoprotein og CYP3A4, gav en stigning på cirka to og tre gange i henholdsvis AUC og  $C_{\max}$  for linagliptin. Koncentrationen af ubundet linagliptin, som normalt er mindre end 1 % ved terapeutisk dosis, blev forøget 4-5 gange efter samtidig administration af ritonavir. Simulationer af *steady state*-plasmakonzentrationer af linagliptin med og uden samtidig



administration af ritonavir antydede, at den øgede eksponering ikke er forbundet med øget akkumulering. Ændringerne i linagliptins farmakokinetik blev ikke betragtet som klinisk relevante. Der forventes derfor ikke klinisk relevante interaktioner med andre P-gp-/CYP3A4-hæmmere.

Interaktionsstudier med raske frivillige forsøgspersoner tyder på, at der ikke sker nogen påvirkning af linagliptins farmakokinetik ved administration sammen med metformin og glibenclamid.

#### Linagliptins indvirkning på andre lægemidler

Linagliptin er en svag kompetitiv hæmmer og en svag til moderat mekanisme-baseret hæmmer af CYP3A4, men hæmmer ikke andre CYP-isozymer. Linagliptin inducerer ikke CYP-isozymer. Linagliptin er substrat for P-glykoprotein og hæmmer P-gp-medieret transport af digoxin med lav potens.

Linagliptin havde ingen klinisk relevant indvirkning på farmakokinetikken af metformin, glibenclamid, simvastatin, pioglitazon, warfarin, digoxin, empagliflozin eller orale kontrceptiva. Dette giver *in vivo*-evidens for lav tilbøjelighed til at forårsage lægemiddelinteraktioner med substrater for CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp og organisk kationtransporter (OCT).

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Graviditet

Der foreligger ingen data fra anvendelse af empagliflozin og linagliptin til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist, at empagliflozin og linagliptin passerer placenta sent i graviditeten, men indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår den tidlige fosterudvikling (se pkt. 5.3). Dyreforsøg med empagliflozin har påvist negative virkninger på den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Glyxambi undgås under graviditet.

#### Amning

Der foreligger ingen data for udskillelse af empagliflozin og linagliptin i human mælk. Tilgængelige non-kliniske data fra dyreforsøg viser, at empagliflozin og linagliptin udskilles i mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Glyxambi bør ikke anvendes under amning.

#### Fertilitet

Der er ikke gennemført studier af Glyxambis eller af de enkelte aktive stoffers indvirkning på human fertilitet. Non-kliniske studier med empagliflozin og linagliptin som enkeltpræparater indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger på fertiliteten (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Glyxambi påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal rådes til at tage forholdsregler for at undgå hypoglykæmi, når de fører motorkøretøj og betjener maskiner, særligt når Glyxambi anvendes i kombination med antidiabetika, der er kendt for at forårsage hypoglykæmi (f.eks. insulin og analoger, sulfonylurinstoffer).

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

Den hyppigste bivirkning var urinvejsinfektion (7,5 % med Glyxambi 10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin og 8,5 % med Glyxambi 25 mg empagliflozin/5 mg linagliptin) (se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger). De alvorligste bivirkninger var ketoacidose (< 0,1 %), pankreatitis (0,2 %), overfølsomhed (0,6 %) og hypoglykæmi (2,4 %) (se pkt. 4.4).

Overordnet var sikkerhedsprofilen for Glyxambi på linje med sikkerhedsprofilerne for de to aktive stoffer (empagliflozin og linagliptin). Ingen yderligere bivirkninger blev identificeret med Glyxambi.

### Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne i tabellen herunder (se tabel 2) er anført efter systemorganklasse og er baseret på sikkerhedsprofilerne for empagliflozin- og linagliptin-monoterapi. Hyppighedskategoriene er defineret som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjældent ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), meget sjældent ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2: Tabel over bivirkninger (MedDRA) fra indberettede placebokontrollerede studier, og fra erfaring efter markedsføring

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Urinvejsinfektion <sup>1,*</sup> (herunder pyelonefritis og urosepsis) <sup>4</sup>
	Almindelig	Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis og andre genitale infektioner <sup>1,*</sup>
	Almindelig Sjældent	Nasofaryngitis <sup>2</sup> Nekrotiserende fasciitis i perineum (Fourniers gangræn) <sup>#</sup>
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhed <sup>2</sup>
	Ikke almindelig	Angioødem <sup>3,4</sup> , urticaria <sup>3,4</sup>
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Hypoglykæmi (ved anvendelse sammen med sulfonylurinstof eller insulin) <sup>*</sup>
	Almindelig Sjældent	Tørst Diabetisk ketoacidose <sup>4,#</sup>
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig	Volumendepletering <sup>1,*</sup> , <sup>b</sup>
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Hoste <sup>2</sup>
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Forstoppelse
	Ikke almindelig Sjældent	Pankreatitis <sup>2</sup> Mundsår <sup>3</sup>
Hud og subkutane væv	Almindelig	Pruritus <sup>1</sup>
	Almindelig	Udslæt <sup>3,4</sup>
	Ikke kendt	Bulløs pemfigoid <sup>2,a</sup>
Nyrer og urinveje	Almindelig	Øget vandladning <sup>1,*</sup>
	Ikke almindelig	Dysuri <sup>1</sup>
	Meget sjældent	Tubulointerstitiel nefritis <sup>4</sup>
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjet amylase <sup>2</sup>
	Almindelig	Forhøjet lipase <sup>2</sup>
	Ikke almindelig	Forhøjet hæmatokrit <sup>1,5</sup>
	Ikke almindelig	Forhøjede serumlipider <sup>1,6</sup>
	Ikke almindelig	Forhøjet serumkreatinin/nedsat glomerulær filtrationshastighed <sup>1,*</sup>

<sup>1</sup> Baseret på erfaringer med empagliflozin

<sup>2</sup> Baseret på erfaringer med linagliptin

<sup>3</sup> Baseret på erfaringer med linagliptin efter markedsføring

<sup>4</sup> Baseret på erfaringer med empagliflozin efter markedsføring

<sup>5</sup> Middellændringer i hæmatokrit fra *baseline* var henholdsvis 3,3 % og 4,2 % for Glyxambi 10 mg/5 mg og 25 mg/5 mg, sammenlignet med 0,2 % for placebo. I et klinisk studie med empagliflozin vendte hæmatokritværdierne tilbage mod *baseline*-værdien efter en opfølgingsperiode på 30 dage efter behandlingsophør.

<sup>6</sup> De gennemsnitlige procentvise stigninger fra *baseline* for Glyxambi henholdsvis 10 mg/5 mg og 25 mg/5 mg *versus* placebo var for total-kolesterol 3,2 % og 4,6 % *versus* 0,5 %; HDL-kolesterol 8,5 % og 6,2 % *versus* 0,4 %; LDL-kolesterol 5,8 % og 11,0 % *versus* 3,3 %; triglycerider -0,5 % og 3,3 % *versus* 6,4 %.

- <sup>a</sup> I CARMELINA-studiet (se pkt. 5.1) blev buløs pemfigoid rapporteret hos 0,2 % af patienterne behandlet med linagliptin, og hos ingen af de patienter, der fik placebo.
- <sup>b</sup> Samlede data fra forsøg med empagliflozin hos patienter med hjertesvigt (hvor halvdelen af patienterne havde type-2-diabetes mellitus) viste en højere forekomst af volumendeplettering ("meget almindelig": 11,4 % for empagliflozin sammenlignet med 9,7 % for placebo).
- # Se pkt. 4.4
- \* Se delpunktet nedenunder for yderligere oplysninger

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### Hypoglykæmi

I de samlede kliniske studier med Glyxambi hos patienter med type 2-diabetes og utilstrækkelig glykæmisk kontrol med metformin som baggrundsbehandling var hyppigheden af rapporterede hypoglykæmiske hændelser 2,4 %. Forekomsten af bekræftede hypoglykæmiske hændelser var lav (< 1,5 %). Der var ingen særlig forskel i forekomst hos patienter behandlet med forskellige styrker af Glyxambi sammenlignet med behandling med empagliflozin eller linagliptin.

En patient, der fik Glyxambi, oplevede en bekræftet (investigator-defineret) alvorlig hypoglykæmisk hændelse (defineret som en behandlingskrævende hændelse) i de aktivt- eller placebo-kontrollerede studier (samlet hyppighed 0,1 %).

Baseret på erfaringen med empagliflozin og linagliptin forventes en øget risiko for hypoglykæmi ved samtidig behandling med insulin og/eller sulfonylurinstof (se pkt. 4.4 og oplysningerne herunder).

#### *Hypoglykæmi ved empagliflozin*

Hyppigheden af hypoglykæmi afhæng af baggrundsbehandlingen i de respektive studier og var den samme for empagliflozin og placebo som monoterapi, som tillæg til metformin og som tillæg til pioglitazon med eller uden metformin. Hypoglykæmi var hyppigere hos patienter, der fik empagliflozin, sammenlignet med placebo, når det blev givet som tillæg til metformin og sulfonylurinstof (empagliflozin 10 mg: 16,1 %; empagliflozin 25 mg: 11,5 %; placebo: 8,4 %), tillæg til basal insulin med eller uden metformin og med eller uden et sulfonylurinstof (under de indledende 18 ugers behandling, hvor insulin ikke kunne justeres: empagliflozin 10 mg: 19,5 %; empagliflozin 25 mg: 28,4 %; placebo: 20,6 %. I det 78 uger lange studie: empagliflozin 10 mg og 25 mg: 36,1 %; placebo 35,3 %), og tillæg til MDI-insulin med eller uden metformin (under de indledende 18 ugers behandling, hvor insulin ikke kunne justeres: empagliflozin 10 mg: 39,8 %; empagliflozin 25 mg: 41,3 %; placebo: 37,2 %. I det 52 uger lange studie: empagliflozin 10 mg: 51,1 %; empagliflozin 25 mg: 57,7 %; placebo 58 %).

#### *Alvorlig hypoglykæmi ved empagliflozin (behandlingskrævende hændelser)*

Hyppigheden af alvorlige hypoglykæmiske hændelser var lav (< 1 %) og var den samme for empagliflozin og placebo som monoterapi, som tillæg til metformin med eller uden sulfonylurinstof og som tillæg til pioglitazon med eller uden metformin.

Sammenlignet med placebo var alvorlig hypoglykæmi hyppigere hos patienter, der fik empagliflozin, når det blev givet som tillæg til basal insulin med eller uden metformin og med eller uden sulfonylurinstof (under de indledende 18 ugers behandling, hvor insulin ikke kunne justeres: empagliflozin 10 mg: 0 %; empagliflozin 25 mg: 1,3 %; placebo: 0 %. I det 78 uger lange studie: empagliflozin 10 mg: 0 %; empagliflozin 25 mg: 1,3 %; placebo 0 %), og tillæg til MDI-insulin med eller uden metformin (under de indledende 18 ugers behandling, hvor insulin ikke kunne justeres, og i det 52 uger lange studie: empagliflozin 10 mg: 1,6 %; empagliflozin 25 mg: 0,5 %; placebo: 1,6 %).

#### *Hypoglykæmi ved linagliptin*

Den hyppigst rapporterede bivirkning i kliniske studier med linagliptin var hypoglykæmi, observeret under trestof-kombinationen linagliptin plus metformin plus sulfonylurinstof (22,9 % mod 14,8 % for placebo).

Tilfældene af hypoglykæmi i de placebo-kontrollerede studier (10,9 %; N= 471) var lette (80 %; N= 384), moderate (16,6 %; N= 78) eller svære (1,9 %; N= 9) i intensitet.

### Urinvejsinfektion

I kliniske studier med Glyxambi sås ingen særlig forskel på hyppigheden af urinvejsinfektioner hos patienter, der fik Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 8,5 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 7,5 %), sammenlignet med patienter, der fik empagliflozin og linagliptin. Hyppighederne var sammenlignelige med dem, der er rapporteret fra de kliniske studier med empagliflozin (se også pkt. 4.4).

I studier med empagliflozin var den overordnede hyppighed af urinvejsinfektion den samme hos patienter, der fik empagliflozin 25 mg og placebo (7,0 % og 7,2 %), og højere hos patienter, der fik empagliflozin 10 mg (8,8 %). Ligesom for placebo blev urinvejsinfektion rapporteret hyppigere for empagliflozin hos patienter med kronisk eller recidiverende urinvejsinfektion i anamnesen. Sværhedsgraden (let, moderat, svær) af urinvejsinfektionerne var den samme som for placebo. Urinvejsinfektion blev rapporteret hyppigere hos kvinder, der blev behandlet med empagliflozin, sammenlignet med placebo, mens der ingen forskel var hos mænd.

### Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis og andre genitale infektioner

I kliniske studier med Glyxambi blev genitale infektioner rapporteret hyppigere hos patienter, der blev behandlet med Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 3,0 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 2,5 %), sammenlignet med linagliptin, men mindre hyppigt end for empagliflozin. Overordnet var hyppighederne for Glyxambi sammenlignelige med dem, der er rapporteret fra de kliniske studier med empagliflozin.

I studier med empagliflozin blev vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis og andre genitale infektioner rapporteret hyppigere for empagliflozin 10 mg (4,0 %) og empagliflozin 25 mg (3,9 %) end for placebo (1,0 %). Infektionerne blev rapporteret hyppigere for empagliflozinbehandlede kvinder, sammenlignet med placebo, og forskellen i hyppighed var mindre udtalt hos mænd. De genitale infektioner var af let eller moderat sværhedsgrad, og ingen var alvorlige.

### Øget vandladning

I kliniske studier med Glyxambi blev øget vandladning rapporteret hyppigere for patienter behandlet med Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 2,6 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 1,4 %) end for linagliptin og med samme hyppighed som for empagliflozin. Overordnet var hyppighederne for Glyxambi sammenlignelige med dem, der er rapporteret fra de kliniske studier med empagliflozin.

I kliniske studier med empagliflozin blev øget vandladning (herunder de prædefinerede betegnelser pollakisuri, polyuri og nocturi) observeret hyppigere hos patienter, der blev behandlet med empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3,5 %; empagliflozin 25 mg: 3,3 %), sammenlignet med placebo (1,4 %). Øget vandladning var for det meste af let til moderat grad. Nocturi blev rapporteret med samme hyppighed for placebo og empagliflozin (< 1 %).

### Volumendepletering

I kliniske studier med Glyxambi var der ingen særlig forskel på hyppigheden af volumendepletering hos patienter, der blev behandlet med Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,8 %), sammenlignet med patienter, der blev behandlet med empagliflozin og linagliptin. Hyppighederne var sammenlignelige med dem, der er rapporteret fra de kliniske studier med empagliflozin.

I kliniske studier med empagliflozin var den overordnede hyppighed af volumendepletering (herunder de prædefinerede betegnelser nedsat (ambulatorisk) blodtryk, nedsat systolisk blodtryk, dehydrering, hypotension, hypovolæmi, ortostatisk hypotension og synkope) sammenlignelig hos patienter, der fik empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 0,6 %; empagliflozin 25 mg: 0,4 %) og placebo (0,3 %).

Volumendepletering var hyppigere hos patienter på 75 år og derover, som fik empagliflozin 10 mg (2,3 %) eller empagliflozin 25 mg (4,3 %), sammenlignet med placebo (2,1 %).

#### Forhøjet serumkreatinin/nedsat glomerulær filtrationshastighed

I kliniske studier med Glyxambi blev forhøjet serumkreatinin (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0 %) og nedsat glomerulær filtrationshastighed (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,6 %) rapporteret med samme hyppighed som i de kliniske studier med empagliflozin.

I kliniske studier med empagliflozin var den overordnede hyppighed af forhøjet serumkreatinin og nedsat glomerulær filtrationshastighed sammenlignelig i empagliflozin-gruppen og placebo-gruppen (forhøjet serumkreatinin: empagliflozin 10 mg 0,6 %; empagliflozin 25 mg 0,1 %; placebo 0,5 %. Nedsat glomerulær filtrationshastighed: empagliflozin 10 mg 0,1 %; empagliflozin 25 mg 0 %; placebo 0,3 %).

#### Ældre

I kliniske studier blev 19 patienter i alderen 75 år og derover behandlet med Glyxambi. Ingen patient var ældre end 85 år. Sikkerhedsprofilen for Glyxambi afveg ikke hos ældre patienter. Baseret på erfaringen med empagliflozin kan ældre patienter have en forhøjet risiko for volumendepletering (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

I kontrollerede kliniske studier viste enkeltdoser på op til 800 mg empagliflozin (svarende til 32 gange den højeste anbefalede daglige dosis) hos raske frivillige og gentagen administration af daglige doser på op til 100 mg empagliflozin (svarende til 4 gange den højeste anbefalede daglige dosis) hos patienter med type 2-diabetes ingen toksiske virkninger. Empagliflozin øgede urinudskillelsen af glucose og førte dermed til øget urinvolumen. Den observerede forøgelse af urinvolumenet var ikke dosisafhængig. Der er ingen erfaring med doser over 800 mg hos mennesker.

I kontrollerede kliniske studier med raske frivillige var enkeltdoser på op til 600 mg linagliptin (svarende til 120 gange den anbefalede dosis) generelt veltolererede. Der er ingen erfaring med doser over 600 mg hos mennesker.

### Behandling

I tilfælde af en overdosis er det hensigtsmæssigt at benytte de sædvanlige understøttende foranstaltninger, f.eks. at fjerne ikke-absorberet materiale fra mave-tarm-kanalen, anvende klinisk monitorering og om nødvendigt iværksætte kliniske foranstaltninger.

Fjernelse af empagliflozin ved hæmodialyse er ikke undersøgt. Linagliptin forventes ikke at blive fjernet i klinisk signifikant grad ved hæmodialyse eller peritonealdialyse.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, kombinationer af orale blodglucosesænkende midler, ATC-kode: A10BD19

#### Virkningsmekanisme

Glyxambi kombinerer to antihyperglykæmiske lægemidler med komplementære virkningsmekanismer for at forbedre den glykæmiske kontrol hos patienter med type 2-diabetes: empagliflozin, en natriumglucose-co-transportprotein (SGLT2)-hæmmer, og linagliptin, en DPP-4-hæmmer.

#### Empagliflozin

Empagliflozin er en reversibel, yderst potent ( $IC_{50}$  1,3 nmol) og selektiv kompetitiv hæmmer af SGLT2. Empagliflozin hæmmer ikke andre glucosetransportproteiner, der er vigtige for transport af glucose ind i perifere væv, og er 5 000 gange mere selektiv for SGLT2 end for SGLT1, det vigtigste transportprotein med ansvar for absorption af glucose i tarmen.

SGLT2 er i stort omfang udbredt i nyrerne, hvorimod udbredelsen i andre væv er ikke-eksisterende eller meget lav. Det er, som det dominerende transportprotein, ansvarligt for reabsorption af glucose fra glomerulusfiltratet tilbage til cirkulationen. Hos patienter med type 2-diabetes og hyperglykæmi filtreres og reabsorberes en større mængde glucose.

Empagliflozin forbedrer den glykæmiske kontrol hos patienter med type 2-diabetes mellitus ved at nedsætte den renale reabsorption af glucose. Mængden af glucose, der fjernes af nyrerne gennem denne glukuretiske mekanisme, afhænger af koncentrationen af glucose i blodet og GFR. Hæmning af SGLT2 hos patienter med type 2-diabetes og hyperglykæmi medfører øget udskillelse af glucose i urinen. Påbegyndelse af empagliflozin øger desuden udskillelsen af natrium med deraf følgende osmotisk diurese og reduceret intravaskulært volumen.

Hos patienter med type 2-diabetes mellitus blev udskillelsen af glucose i urinen øget øjeblikkeligt efter første dosis empagliflozin og var kontinuerlig over det 24 timer lange doseringsinterval. Den øgede udskillelse af glucose i urinen var opretholdt ved afslutningen af den 4 uger lange behandlingsperiode og var gennemsnitligt 78 g/dag. Den øgede udskillelse af glucose i urinen medførte en øjeblikkelig nedsættelse af plasmagucose hos patienter med type 2-diabetes.

Empagliflozin forbedrer både faste-plasmagucose og postprandial plasmagucose. Empagliflozins virkningsmekanisme er uafhængig af beta-cellefunktion og insulinsystemet, og dette er medvirkende til den lave risiko for hypoglykæmi. Der blev set en forbedring i surrogatmarkører for beta-cellefunktionen, herunder *Homeostasis Model Assessment  $\beta$*  (HOMA- $\beta$ ). Udskillelse af glucose i urinen udløser desuden kalorietab og herunder tab af kropsfedt og vægtreduktion. Den glukosuri, der er observeret med empagliflozin, er ledsaget af diurese, som kan bidrage til en vedvarende moderat blodtryksreduktion. Den glukosuri, natriurese og osmotiske diurese, der er observeret med empagliflozin, bidrager muligvis til de forbedrede kardiovaskulære resultater.

### Linagliptin

Linagliptin hæmmer DPP-4, et enzym, der er involveret i inaktiveringen af inkretinhormonerne GLP-1 (glucagonlignende peptid-1) og GIP (glucoseafhængigt insulinotrop polypeptid). Disse hormoner nedbrydes hurtigt af enzymet DPP-4. Begge inkretinhormoner er involveret i den fysiologiske regulering af glucosehomøostasen. Inkretiner secernerer i et lavt basisniveau i dagtimerne, og niveauet øges umiddelbart efter et måltid. GLP-1 og GIP øger biosyntesen af insulin og sekretionen af insulin fra bugspytkirtlens betaceller ved normale og forhøjede blodglucosekoncentrationer. Desuden nedsætter GLP-1 glucagonsekretionen fra bugspytkirtlens alfaceller, hvilket medfører en nedsat glucoseproduktion i leveren. Linagliptin binder meget effektivt, men reversibelt til DPP-4. Dette medfører, at det øgede niveau af aktive inkretinhormoner opretholdes og forlænges. Afhængigt af glucoseniveauet øger linagliptin insulinsekretionen og nedsætter glucagonsekretionen, hvilket medfører en samlet forbedring i glucosehomøostasen. *In vitro* binder linagliptin selektivt til DPP-4 og udviser en > 10 000 gange større selektivitet for dette enzym end for DPP-8 og DPP-9.

### Klinisk virkning og sikkerhed

I alt 2 173 patienter med type 2-diabetes og utilstrækkelig glykæmisk kontrol blev behandlet i kliniske studier for at vurdere Glyxambi sikkerhed og effekt; 1 005 patienter blev behandlet med Glyxambi 10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin eller 25 mg empagliflozin/5 mg linagliptin. I de kliniske studier blev patienterne behandlet op til 24 eller 52 uger.

### Glyxambi kombineret med metformin

I et studie med faktorielt design blev patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret med metformin, behandlet i 24 uger med Glyxambi 10 mg/5 mg, Glyxambi 25 mg/5 mg, empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg eller linagliptin 5 mg. Behandlingen med Glyxambi resulterede i statistisk signifikante forbedringer i HbA<sub>1c</sub> (se tabel 3) og faste-plasmagluose (FPG) sammenlignet med linagliptin 5 mg og med empagliflozin 10 mg eller 25 mg. Glyxambi gav også statistisk signifikante forbedringer i kropsvægt sammenlignet med linagliptin 5 mg.

Tabel 3: Effektparametre i et klinisk studie, der sammenligner Glyxambi med de enkelte aktive stoffer som tillægsterapi hos patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret på metformin

	<b>Glyxambi 25 mg/5 m g</b>	<b>Glyxambi 10 mg/5 m g</b>	<b>Empagliflo zin 25 mg</b>	<b>Empagliflo zin 10 mg</b>	<b>Linaglipti n 5 mg</b>
<b>Primært endepunkt: HbA<sub>1c</sub> (%) – 24 uger</b>					
<b>Antal analyserede patienter</b>	<b>134</b>	<b>135</b>	<b>140</b>	<b>137</b>	<b>128</b>
<i>Baseline</i> -middelværdi (SE)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Ændring fra <i>baseline</i> ved uge 24 <sup>1</sup> :					
- justeret middelværdi <sup>2</sup> (SE)	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Sammenligning med empagliflozin <sup>1</sup> :	med 25 mg	med 10 mg	--	--	--
- justeret middelværdi <sup>2</sup> (SE)	-0,58 (0,09)	-0,42 (0,09)			
- 95,0 % CI	-0,75; -0,41	-0,59; -0,25			
- p-værdi	< 0,0001	< 0,0001			
Sammenligning med linagliptin 5 mg <sup>1</sup> :			--	--	--
- justeret middelværdi <sup>2</sup> (SE)	-0,50 (0,09)	-0,39 (0,09)			
- 95,0 % CI	-0,67; -0,32	-0,56; -0,21			
- p-værdi	< 0,0001	< 0,0001			

<sup>1</sup> Sidste observation (for glykæmisk nødbehandling) ekstrapoleret (LOCF)

<sup>2</sup> Middelværdi justeret for *baseline*-værdi og stratificering

I en præspecificeret patientundergruppe med *baseline*-HbA<sub>1c</sub> ≥ 8,5 % var reduktionen i HbA<sub>1c</sub> ved uge 24 -1,8 % fra *baseline* med Glyxambi 25 mg/5 mg (p < 0,0001 *versus* linagliptin 5 mg; p < 0,001 *versus* empagliflozin 25 mg) og -1,6 % med Glyxambi 10 mg/5 mg (p < 0,01 *versus* linagliptin 5 mg og ikke-signifikant *versus* empagliflozin 10 mg).

Overordnet var den virkning på HbA<sub>1c</sub>-reduktion, der blev observeret ved uge 24, opretholdt ved uge 52.

#### Empagliflozin hos patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret med metformin og linagliptin

Hos patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret på maksimalt tolerable doser metformin, blev ikke-blindet linagliptin 5 mg lagt til behandlingen i 16 uger. Patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret efter denne 16-ugers periode, fik dobbeltblindet behandling med enten empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg eller placebo i 24 uger. Efter denne dobbeltblindede periode viste både behandling med empagliflozin 10 mg og empagliflozin 25 mg statistisk signifikante forbedringer i HbA<sub>1c</sub>, FPG og kropsvægt sammenlignet med placebo; alle patienter fortsatte behandling med metformin og linagliptin 5 mg under studiet. Sammenlignet med placebo opnåede et statistisk signifikant større antal patienter med *baseline*-HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0 %, behandlet med enten 10 mg eller 25 mg empagliflozin, mål-HbA<sub>1c</sub> < 7 % (se tabel 4). Efter 24 ugers behandling med empagliflozin var både det systoliske og det diastoliske blodtryk reduceret, -2,6/-1,1 mmHg (ikke signifikant *versus* placebo for systolisk og diastolisk blodtryk) for empagliflozin 25 mg og -1,3/-0,1 mmHg (ikke signifikant *versus* placebo for systolisk og diastolisk blodtryk) for empagliflozin 10 mg.



Efter 24 uger blev nødbehandling anvendt hos 4 (3,6 %) patienter, der fik empagliflozin 25 mg, og hos 2 (1,8 %) patienter, der fik empagliflozin 10 mg, sammenlignet med 13 (12,0 %) patienter, der fik placebo (alle patienter på baggrunds-metformin + linagliptin 5 mg).

Tabel 4: Effektparametre i det kliniske studie, der sammenlignede empagliflozin med placebo som tillægsbehandling hos patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret på metformin og linagliptin 5 mg

	Metformin + linagliptin 5 mg		
	Empagliflozin 10 mg <sup>1</sup>	Empagliflozin 25 mg <sup>1</sup>	Placebo <sup>2</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%) - 24 uger<sup>3</sup></b>			
N	109	110	106
<i>Baseline</i> (middelværdi)	7,97	7,97	7,96
Ændring fra <i>baseline</i> (justeret middelværdi)	-0,65	-0,56	0,14
Sammenligning med placebo (justeret middelværdi) (95 % CI) <sup>2</sup>	-0,79 (-1,02; -0,55) p < 0,0001	-0,70 (-0,93; -0,46) p < 0,0001	
<b>Kropsvægt - 24 uger<sup>3</sup></b>			
N	109	110	106
<i>Baseline</i> (middelværdi) i kg	88,4	84,4	82,3
Ændring fra <i>baseline</i> (justeret middelværdi)	-3,1	-2,5	-0,3
Sammenligning med placebo (justeret middelværdi) (95 % CI) <sup>1</sup>	-2,8 (-3,5; -2,1) p < 0,0001	-2,2 (-2,9; -1,5) p < 0,0001	
<b>Patienter (%) med <i>baseline</i>-HbA<sub>1c</sub> ≥ 7 %, der opnåede HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 % - 24 uger<sup>4</sup></b>			
N	100	107	100
Patienter (%), der opnåede HbA <sub>1c</sub> < 7 %	37,0	32,7	17,0
Sammenligning med placebo (oddsratio) (95 % CI) <sup>5</sup>	4,0 (1,9; 8,7)	2,9 (1,4; 6,1)	

<sup>1</sup> Patienter, der blev randomiseret til empagliflozin 10 mg- eller 25 mg-grupperne, fik Glyxambi 10 mg/5 mg eller 25 mg/5 mg sammen med metformin som baggrundsbehandling

<sup>2</sup> Patienter, der blev randomiseret til placebo-gruppen, fik placebo plus linagliptin 5 mg sammen med metformin som baggrundsbehandling

<sup>3</sup> Blandede effekt-modeller for gentagne målinger (MMRM) på FAS (OC) omfatter *baseline*-HbA<sub>1c</sub>, *baseline*-eGFR (MDRD), geografisk område, ambulant behandling samt behandling ved besøgsinteraktion. For FPG er *baseline*-FPG også inkluderet. For vægt er *baseline*-vægt også inkluderet.

<sup>4</sup> Ikke vurderet for statistisk signifikans; ikke del af sekventiel testprocedure for de sekundære endepunkter

<sup>5</sup> Logistisk regression på FAS (NCF) omfatter *baseline*-HbA<sub>1c</sub>, *baseline*-eGFR (MDRD), geografisk område og behandling - på grundlag af patienter med HbA<sub>1c</sub> på 7 % og derover ved *baseline*

I en præspecificeret patientundergruppe med *baseline* HbA<sub>1c</sub> ≥ 8,5 % var reduktionen i HbA<sub>1c</sub> ved uge 24 -1,3 % fra *baseline* med empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg (p < 0,0001 *versus* placebo og linagliptin 5 mg) og -1,3 % med empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg (p < 0,0001 *versus* placebo og linagliptin 5 mg).

Linagliptin 5 mg hos patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret på metformin og empagliflozin 10 mg eller 25 mg

Hos patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret på maksimalt tolerable doser metformin, blev ikke-blindet empagliflozin 10 mg eller empagliflozin 25 mg tilføjet behandlingen i 16 uger. Patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret efter denne 16-ugers periode, fik dobbeltblindet behandling med enten linagliptin 5 mg eller placebo i 24 uger. Efter denne dobbeltblindede periode gav behandling med linagliptin 5 mg statistisk signifikante forbedringer i HbA<sub>1c</sub> i begge populationer (metformin + empagliflozin 10 mg og metformin + empagliflozin 25 mg) sammenlignet med placebo; alle patienter fortsatte behandling med metformin og empagliflozin under studiet. Sammenlignet med placebo opnåede et statistisk signifikant større antal patienter med *baseline*-HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0 %, behandlet med linagliptin, mål-HbA<sub>1c</sub> < 7 % (se tabel 5).

Tabel 5: Effektparametre i kliniske studier, der sammenlignede Glyxambi 10 mg/5 mg med empagliflozin 10 mg og Glyxambi 25 mg/5 mg med empagliflozin 25 mg som tillægsbehandling hos patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret på empagliflozin 10 mg/25 mg og metformin

	Metformin + empagliflozin 10 mg		Metformin + empagliflozin 25 mg	
	Linagliptin 5 mg	Placebo	Linagliptin 5 mg	Placebo
<b>HbA<sub>1c</sub> (%) – 24 uger<sup>1</sup></b>				
N	122	125	109	108
<i>Baseline</i> (middelværdi)	8,04	8,03	7,82	7,88
Ændring fra <i>baseline</i> (justeret middelværdi)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,10
Sammenligning med placebo (justeret middelværdi) (95 % CI)	-0,32 (-0,52; -0,13) p = 0,0013		-0,47 (-0,66; -0,28) p < 0,0001	
<b>Patienter (%) med <i>baseline</i>-HbA<sub>1c</sub> ≥ 7 %, der opnåede HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 % – 24 uger<sup>2</sup></b>				
N	116	119	100	107
Patienter (%), der opnåede HbA <sub>1c</sub> < 7 %	25,9	10,9	36,0	15,0
Sammenligning med placebo (oddsratio) (95 % CI) <sup>3</sup>	3,965 (1,771; 8,876) p = 0,0008		4,429 (2,097; 9,353) p < 0,0001	

Patienter, der blev randomiseret til linagliptin 5 mg-gruppen, fik enten fastdosis-kombinationstabletten Glyxambi 10 mg/5 mg plus metformin eller fastdosis-kombinationstabletten Glyxambi 25 mg/5 mg plus metformin; patienter, der blev randomiseret til placebo-gruppen, fik placebo plus empagliflozin 10 mg plus metformin eller placebo plus empagliflozin 25 mg plus metformin

<sup>1</sup> MMRM-model på FAS (OC) omfatter *baseline*-HbA<sub>1c</sub>, *baseline*-eGFR (MDRD), geografisk område, besøg, behandling samt behandling ved besøgsinteraktion. For FPG er *baseline*-FPG også inkluderet.

<sup>2</sup> Ikke vurderet for statistisk signifikans; ikke del af sekventiel testprocedure for de sekundære endepunkter

<sup>3</sup> Logistisk regression på FAS (NCF) omfatter *baseline*-HbA<sub>1c</sub>, *baseline*-eGFR (MDRD), geografisk område og behandling - på grundlag af patienter med HbA<sub>1c</sub> på 7 % og derover ved *baseline*

## Kardiovaskulær sikkerhed

### Empagliflozin kardiovaskulært endepunktstudie (EMPA-REG OUTCOME)

Det dobbeltblinde placebokontrollerede EMPA-REG OUTCOME-studie sammenlignede puljede doser af empagliflozin 10 mg og 25 mg med placebo som supplement til standardterapi hos patienter med type 2-diabetes og kendt kardiovaskulær sygdom. I alt 7 020 patienter blev behandlet (empagliflozin 10 mg: 2 345, empagliflozin 25 mg: 2 342, placebo: 2 333) og fulgt i en median periode på 3,1 år. Gennemsnitsalderen var 63 år, gennemsnitlig HbA<sub>1c</sub> var 8,1 %, og 71,5 % var mænd. Ved *baseline* blev 74 % af patienterne behandlet med metformin, 48 % med insulin og 43 % med et sulfonylurinstof. Ca. halvdelen af patienterne (52,2 %) havde eGFR 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 17,8 % havde eGFR 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, og 7,7 % havde eGFR 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

I uge 12 blev der observeret en justeret gennemsnitlig (SE) forbedring af HbA<sub>1c</sub> i forhold til *baseline* på hhv. 0,65 % (0,02) og 0,71 % (0,02) i empagliflozin 10- og 25 mg-grupperne sammenholdt med 0,11 % (0,02) i placebogruppen. Efter de første 12 uger var den glykæmiske kontrol optimeret, uafhængigt af den undersøgte forsøgsbehandling. Virkningen var svækket i uge 94 med en justeret gennemsnitlig (SE) forbedring af HbA<sub>1c</sub> på hhv. 0,50 % (0,02) og 0,55 % (0,02) i empagliflozin 10- og 25 mg-grupperne sammenholdt med 0,08 % (0,02) i placebogruppen.

Empagliflozin var superior i forhold til placebo med hensyn til at forhindre det primære sammensatte endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt eller ikke-dødelig apopleksi). Behandlingseffekten sås primært som en signifikant reduktion i kardiovaskulær død, idet der ikke sås nogen signifikant ændring, hvad angår ikke-dødeligt myokardieinfarkt og ikke-dødelig apopleksi. Reduktionen i kardiovaskulær død var omtrent den samme for empagliflozin 10 mg og 25 mg og blev bekræftet af en bedre samlet overlevelse (Se tabel 6). Virkningen af empagliflozin på det primære sammensatte endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt eller ikke-dødelig apopleksi) var stort set uafhængig af glykæmisk kontrol eller nyrefunktionen (eGFR) og generelt konsistent for alle eGFR-kategorier, ned til en eGFR på 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i EMPA-REG OUTCOME-studiet.

Tabel 6 Behandlingens virkning, hvad angår det primære sammensatte endepunkt, endepunktets komponenter og mortalitet<sup>a</sup>

	Placebo	Empagliflozin <sup>b</sup>
N	2 333	4 687
<b>Tid til første hændelse af CV-død, ikke-dødeligt MI eller ikke-dødelig apopleksi, N (%)</b>	282 (12,1)	490 (10,5)
<i>Hazard ratio</i> . placebo (95,02 % CI) <sup>*</sup>		0,86 (0,74; 0,99)
p-værdi for superioritet		0,0382
<b>CV-død, N (%)</b>	137 (5,9)	172 (3,7)
<i>Hazard ratio</i> vs. placebo (95 % CI)		0,62 (0,49; 0,77)
p-værdi		< 0,0001
<b>Ikke-dødeligt MI, N (%)</b>	121 (5,2)	213 (4,5)
<i>Hazard ratio</i> vs. placebo (95 % CI)		0,87 (0,70; 1,09)
p-værdi		0,2189
<b>Ikke-dødelig apopleksi, N (%)</b>	60 (2,6)	150 (3,2)
<i>Hazard ratio</i> vs. placebo (95 % CI)		1,24 (0,92; 1,67)
p-værdi		0,1638
<b>Mortalitet uanset årsag, N (%)</b>	194 (8,3)	269 (5,7)
<i>Hazard ratio</i> vs. placebo (95 % CI)		0,68 (0,57; 0,82)
p-værdi		< 0,0001
<b>Ikke-CV mortalitet, N (%)</b>	57 (2,4)	97 (2,1)
<i>Hazard ratio</i> vs. placebo (95 % CI)		0,84 (0,60; 1,16)

CV = kardiovaskulær, MI = myokardieinfarkt

<sup>a</sup> Behandlet sæt, dvs. patienter, der har fået mindst én dosis forsøgslægemiddel

<sup>b</sup> Puljede doser af empagliflozin 10 mg og 25 mg

\* Da data fra studiet indgår i en interim-analyse, er der anvendt et to-sidet 95,02 %-konfidensinterval, hvilket svarer til  $p < 0,0498$  for signifikans.

Virkning med hensyn til forebyggelse af kardiovaskulær mortalitet er ikke blevet fastslået konklusivt for patienter, der brugte empagliflozin samtidigt med DPP-4-hæmmere, eller for sorte patienter, da disse grupper var begrænset repræsenteret i EMPA-REG OUTCOME-studiet.

#### *Hjertesvigt, der krævede indlæggelse*

I EMPA-REG OUTCOME-studiet reducerede empagliflozin risikoen for hjertesvigt, der krævede indlæggelse, sammenlignet med placebo (empagliflozin 2,7 %; placebo 4,1 %; HR 0,65; 95 % CI 0,50; 0,85).

#### *Nefropati*

I EMPA-REG OUTCOME-studiet var HR 0,61 (95 % CI 0,53; 0,70) for tiden til den første nefropatihændelse, for empagliflozin (12,7 %) vs. placebo (18,8 %).

Desuden viste empagliflozin en højere (HR 1,82, 95 % CI 1,40; 2,37) forekomst af vedvarende normo- eller mikroalbuminuri (49,7 %) hos patienter med makroalbuminuri ved *baseline*, sammenlignet med placebo (28,8 %).

#### *Linagliptin studie af kardiovaskulær og renal sikkerhed (CARMELINA)*

Det dobbeltblinde, placebokontrollerede CARMELINA-studie evaluerede den kardiovaskulære og renale sikkerhed af linagliptin versus placebo som tillæg til standardbehandling hos patienter med type 2-diabetes, og med en øget kardiovaskulær risiko, vist ved en anamnese med fastlagt makrovaskulær eller renal sygdom. I alt 6 979 patients blev behandlet (linagliptin 5 mg: 3 494, placebo: 3 485) og fulgt i en mediantid på 2,2 år. Studiepopulationen omfattede 1 211 (17,4 %) patienter  $\geq 75$  år, gennemsnitlig HbA<sub>1c</sub> var 8,0 %, 63 % var mænd. Ca. 19 % af populationen havde en eGFR på 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 28 % på 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> og 15 % på  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Linagliptin øgede ikke risikoen for det kombinerede endepunkt kardiovaskulær mortalitet, ikke-dødeligt myokardieinfarkt eller ikke-dødelig apopleksi (MACE-3) [HR=1,02 (95 % CI 0,89; 1,17),  $p=0,0002$  for non-inferioritet], eller risikoen for det kombinerede endepunkt nyredød, ESRD, 40 % eller flere oplevede et fald i eGFR [HR=1,04 (95 % CI 0,89; 1,22)]. I analyser for progression af albuminuri (ændring fra normoalbuminuri til mikro- eller makroalbuminuri, eller fra mikroalbuminuri til makroalbuminuri) var den estimerede *hazard ratio* 0,86 (95 % CI 0,78; 0,95) for linagliptin versus placebo. Desuden øgede linagliptin ikke risikoen for indlæggelse for hjertesvigt [HR=0,90 (95 % CI 0,74; 1,08)]. Der blev ikke observeret nogen øget risiko for kardiovaskulær mortalitet eller mortalitet uanset årsag.

Sikkerhedsdata fra dette studie var i overensstemmelse med den tidligere kendte sikkerhedsprofil af linagliptin.

#### *Linagliptin kardiovaskulær sikkerhed (CAROLINA)-studie*

Det dobbeltblinde, placebokontrollerede CAROLINA-studie evaluerede den kardiovaskulære sikkerhed af linagliptin versus glimepirid som tillæg til standardbehandling hos patienter med type 2-diabetes, og med en øget kardiovaskulær risiko. I alt 6 033 patienter blev behandlet (linagliptin 5 mg: 3 023, glimepirid 1 mg til 4 mg: 3 010) og fulgt i en mediantid på 6,25 år. Gennemsnitsalderen var 64 år, gennemsnitlig HbA<sub>1c</sub> var 7,15 % og 60 % var mænd. Ca. 19 % af populationen havde en eGFR på  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Studiet blev designet til at vise non-inferioritet for det primære kardiovaskulære endepunkt, som var en sammensætning af den første forekomst af kardiovaskulær mortalitet eller ikke-dødeligt myokardieinfarkt (MI) eller ikke-dødelig apopleksi (3P-MACE). Linagliptin øgede ikke risikoen for det kombinerede endepunkt kardiovaskulær mortalitet, ikke-dødeligt myokardieinfarkt eller ikke-dødelig apopleksi (MACE-3) [Hazard Ratio (HR)=0,98; (95 % CI 0,84; 1,14);  $p<0,0001$  for non-inferioritet], når det blev tilføjet til standardbehandling hos voksne patienter med type 2-diabetes med en forhøjet kardiovaskulær risiko, sammenlignet med glimepirid (se tabel 7).

Tabel 7 Større kardiovaskulære bivirkninger (MACE) og mortalitet pr. behandlingsgruppe i CAROLINA-studiet

	Linagliptin 5 mg		Glimepirid (1-4 mg)		Hazard ratio (95 % CI)
	Antal personer (%)	Incidensrate pr. 1 000 PY*	Antal personer (%)	Incidensrate pr. 1 000 PY*	
Antal patienter	3 023		3 010		
Primært sammensat kardiovaskulært (kardiovaskulær mortalitet, ikke dødeligt MI, ikke-dødelig apopleksi)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Mortalitet uanset årsag	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Kardiovaskulær mortalitet	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Indlæggelse for hjertesvigt	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

\* PY = patientår

\*\* Test for non-inferioritet for at vise, at den øvre grænse af det 95 % CI for hazard ratio er under 1,3

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Glyxambi i alle undergrupper af den pædiatriske population ved type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

**Hastigheden og omfanget af absorption af empagliflozin og linagliptin** i Glyxambi svarer til biotilgængeligheden af empagliflozin og linagliptin, når de indgives separat i tableter. Empagliflozins og linagliptins farmakokinetik som enkeltstoffer er blevet grundigt kortlagt hos raske forsøgspersoner og patienter med type 2-diabetes. Farmakokinetikken hos raske forsøgspersoner og hos patienter med type 2-diabetes var generelt ens.

Indtagelse i forbindelse med mad har samme indvirkning på Glyxambi som på de aktive stoffer enkeltvist. Glyxambi kan derfor tages med eller uden mad.

### Empagliflozin

#### Absorption

Efter oral administration absorberedes empagliflozin hurtigt, og peak-plasmakoncentrationen blev nået med en median  $t_{max}$  på 1,5 time efter dosering. Derefter faldt plasmakoncentrationen på en bifasisk måde med en hurtig fordelingsfase og en relativt langsom terminalfase. Ved *steady state* var middelarealet under plasmakoncentration/tid-kurven (AUC) og  $C_{max}$  1 870 nmol x time og 259 nmol/l for empagliflozin 10 mg én gang dagligt og 4 740 nmol x time og 687 nmol/l for empagliflozin 25 mg én gang dagligt. Den systemiske eksponering af empagliflozin steg på en dosisproportional måde. De farmakokinetiske parametre for empagliflozin efter en enkeltdosis og ved *steady state* var de samme, hvilket tyder på en lineær farmakokinetik for så vidt angår tid.

Administration af empagliflozin 25 mg efter indtagelse af et fedt- og kalorierigt måltid resulterede i en lidt lavere eksponering; AUC faldt med ca. 16 % og  $C_{max}$  med ca. 37 % sammenlignet med faste. Den observerede indvirkning af mad på empagliflozins farmakokinetik blev ikke betragtet som værende klinisk relevant, og empagliflozin kan administreres med eller uden mad.

### Fordeling

Det tilsyneladende fordelingsvolumen ved *steady state* blev anslået til at være 73,8 l baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse. Efter administration af en oral [<sup>14</sup>C]-empagliflozinopløsning til raske frivillige var fordelingen til røde blodceller ca. 37 %, og plasmaproteinbindingen var 86 %.

### Biotransformation

Der blev ikke påvist nogen hovedmetabolitter af empagliflozin i humant plasma, og de væsentligste metabolitter var tre glukuronidkonjugater (2-, 3- og 6-O-glukuronid). Den systemiske eksponering for de enkelte metabolitter var mindre end 10 % af det samlede lægemiddelrelaterede materiale. *In vitro*-studier tyder på, at den primære metaboliseringsvej for empagliflozin hos mennesker er glukuronidering ved uridin 5-difosfat-glukuronosyltransferaserne UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 og UGT1A9.

### Elimination

Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse blev den tilsyneladende terminale eliminationshalveringstid anslået til 12,4 timer, og den tilsyneladende orale clearance var 10,6 l/time. Den inter-individuelle og intra-individuelle variabilitet for oral clearance af empagliflozin var henholdsvis 39,1 % og 35,8 %. Ved dosering af empagliflozin en gang dagligt blev *steady state* plasmakoncentrationen nået efter den femte dosis. I overensstemmelse med halveringstiden blev der ved *steady state* observeret op til 22 % akkumulering, bedømt ved plasma-AUC.

Efter administration af en oral dosis [<sup>14</sup>C]-empagliflozinopløsning til raske frivillige blev ca. 96 % af den lægemiddelrelaterede radioaktivitet udskilt i fæces (41 %) eller urin (54 %). Hovedparten af den lægemiddelrelaterede radioaktivitet, der blev genfundet i fæces, var uomdannet lægemiddelstof, og ca. halvdelen af den lægemiddelrelaterede radioaktivitet, der blev genfundet i urin, var uomdannet lægemiddelstof.

### Linagliptin

#### Absorption

Efter oral administration af en 5 mg dosis til raske frivillige eller patienter blev linagliptin absorberet hurtigt, og maksimal plasmakoncentration (median  $T_{max}$ ) blev nået 1,5 time efter indtagelsen.

Efter administration af 5 mg linagliptin én gang dagligt opnåedes *steady state* plasmakoncentrationer efter tredje dosis. Efter administration af 5 mg doser var plasma-AUC for linagliptin ca. 33 % højere ved *steady state* sammenlignet med den første dosis. De intra-individuelle og inter-individuelle variationskoefficienter for linagliptins AUC var lave (henholdsvis 12,6 % og 28,5 %). På grund af den koncentrationsafhængige binding af linagliptin til DPP-4 var linagliptins farmakokinetik ikke lineær vurderet ud fra den totale eksponering. Linagliptins total-plasma-AUC steg på en mindre end dosisproportional måde, mens stigningen i AUC for ubundet linagliptin stort set var dosisproportional.

Linagliptins absolutte biotilgængelighed er ca. 30 %. Indtagelse af linagliptin i forbindelse med et måltid med højt fedtindhold forlængede tiden til  $C_{max}$  med 2 timer og reducerede  $C_{max}$  med 15 %, men der blev ikke observeret nogen indvirkning på  $AUC_{0-72h}$ . Der forventes ingen klinisk relevante virkninger af ændringerne i  $C_{max}$  og  $T_{max}$ , og linagliptin kan derfor indtages med eller uden mad.

Linagliptins plasma-AUC<sub>τ,ss</sub> og plasma-C<sub>max,ss</sub> ved *steady state* (5 mg én gang dagligt i 7 dage) var 153 nmol/l x time og 12,9 nmol/l.

### Fordeling

På grund af vævsbinding var det gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen ved *steady state* efter en enkelt intravenøs dosis på 5 mg linagliptin hos raske frivillige ca. 1 110 liter, hvilket antyder, at linagliptin har en udtalt vævsfordeling. Linagliptins plasmaproteinbinding er koncentrationsafhængig og falder fra ca. 99 % ved 1 nmol/l til 75-89 % ved  $\geq 30$  nmol/l, hvilket afspejler, at bindingen til DPP-4 bliver mættet ved stigende linagliptinkoncentration. Ved høje koncentrationer, hvor DPP-4 er fuldt mættet, var 70-80 % af linagliptin bundet til andre plasmaproteiner end DPP-4, og 30-20 % var ubundet i plasma.

### Biotransformation

Efter en oral [ $^{14}\text{C}$ ]-linagliptindosis på 10 mg blev ca. 5 % af radioaktiviteten udskilt med urinen. Metabolisering spiller en underordnet rolle i eliminationen af linagliptin. En hovedmetabolit med en relativ eksponering på 13,3 % af linagliptin-dosis ved *steady state* blev påvist. Metabolitten er farmakologisk inaktiv og bidrager derfor ikke til linagliptins hæmmende aktivitet over for plasma-DPP-4.

### Elimination

Plasmakoncentrationen af linagliptin aftager på en tre-faset måde med en lang terminal halveringstid (længere end 100 timer), der overvejende er relateret til linagliptins saturable, tætte binding til DPP-4 og ikke bidrager til akkumulering af lægemidlet. Efter gentagen oral administration af linagliptin 5 mg er linagliptins effektive halveringstid ca. 12 timer ved *steady state*.

Efter administration af en oral dosis [ $^{14}\text{C}$ ]-linagliptin til raske frivillige blev ca. 85 % af den indgivne radioaktivitet udskilt i fæces (80 %) eller urin (5 %) inden for 4 dage efter doseringen. Den renale clearance ved *steady state* var ca. 70 ml/min.

### Nedsat nyrefunktion

#### Empagliflozin

Hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion ( $\text{eGFR} < 30$  til  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) og patienter med nyresvigt/terminal nyreinsufficiens steg empagliflozins AUC med henholdsvis ca. 18 %, 20 %, 66 % og 48 %, sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion.

Peak-plasmakoncentrationen af empagliflozin var den samme hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion og nyresvigt/terminal nyreinsufficiens sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Peak-plasmakoncentrationen af empagliflozin var ca. 20 % højere hos patienter med let og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Den farmakokinetiske populationsanalyse viste, at et fald i eGFR reducerede den tilsyneladende orale clearance af empagliflozin, hvilket medførte øget lægemiddeleksponering (se pkt. 4.2).

#### Linagliptin

I et åbent flerdosisstudie blev linagliptins farmakokinetik (5 mg dosis) undersøgt hos patienter med varierende grader af kronisk nedsat nyrefunktion og sammenlignet med raske frivillige. Studiet omfattede patienter med nedsat nyrefunktion, der ud fra kreatinin-clearance blev klassificeret som let (50 til  $< 80$  ml/min), moderat (30 til  $< 50$  ml/min) og svær ( $< 30$  ml/min) samt patienter med terminal nyreinsufficiens i hæmodialyse. Desuden blev patienter med type 2-diabetes og svært nedsat nyrefunktion ( $< 30$  ml/min) sammenlignet med patienter med type 2-diabetes og normal nyrefunktion. Ved *steady state* var eksponeringen af linagliptin sammenlignelig hos patienter med let nedsat nyrefunktion og hos raske frivillige. Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion sås en moderat øget eksponering på ca. 1,7 gange sammenlignet med kontrolgruppen. Eksponeringen hos type 2-diabetes-patienter med svært nedsat nyrefunktion var ca. 1,4 gange højere sammenlignet med type 2-diabetes-patienter med normal nyrefunktion. Ved *steady state* var estimeret AUC for linagliptin sammenligneligt hos patienter med terminal nyreinsufficiens og patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Linagliptin forventes derudover ikke at blive elimineret i en terapeutisk

signifikant grad ved hæmodialyse eller peritonealdialyse (se pkt. 4.2).

### Nedsat leverfunktion

#### Empagliflozin

Hos patienter med let, moderat og svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klassifikation) steg empagliflozins gennemsnitlige AUC og  $C_{max}$  (AUC med henholdsvis 23 %, 47 % og 75 % og  $C_{max}$  med 4 %, 23 % og 48 %) sammenlignet med patienter med normal leverfunktion (se pkt. 4.2).

#### Linagliptin

Efter administration af gentagne doser linagliptin 5 mg var linagliptins middel-AUC og  $-C_{max}$  sammenlignelige hos ikke-diabetiske patienter med let, moderat og svært nedsat leverfunktion (i henhold til Child-Pugh-klassifikation) og hos raske forsøgspersoner.

### Body Mass Index (BMI)

Dosisjustering af Glyxambi er ikke nødvendig på grundlag af *Body Mass Index* (BMI). Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse havde BMI ingen klinisk relevant indvirkning på empagliflozins eller linagliptins farmakokinetik.

### Køn

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse havde køn ingen klinisk relevant indvirkning på empagliflozins eller linagliptins farmakokinetik.

### Etnisk oprindelse

Der blev ikke påvist nogen klinisk relevant forskel i empagliflozins og linagliptins farmakokinetik i en farmakokinetisk populationsanalyse og i målrettede fase I-studier.

### Ældre

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse havde alder ingen klinisk relevant indvirkning på empagliflozins eller linagliptins farmakokinetik. Ældre patienter (65 til 80 år) og yngre havde sammenlignelige plasmakoncentrationer af linagliptin.

### Pædiatrisk population

#### Empagliflozin

Et pædiatrisk fase 1-studie undersøgte farmakokinetikken og farmakodynamikken for empagliflozin (5 mg, 10 mg og 25 mg) hos børn og unge i alderen  $\geq 10$  til  $< 18$  år med type 2 diabetes mellitus. Det observerede farmakokinetiske og farmakodynamiske respons var i overensstemmelse med responset hos voksne personer.

#### Linagliptin

Et pædiatrisk fase 2-studie undersøgte farmakokinetikken og farmakodynamikken af 1 mg og 5 mg linagliptin hos børn og unge i alderen  $\geq 10$  til  $< 18$  år med type 2 diabetes mellitus. Det observerede farmakokinetiske og farmakodynamiske respons var i overensstemmelse med responset hos voksne personer. Linagliptin 5 mg var bedre end 1 mg, hvad angår minimumsværdi for DPP-4-hæmning (72 % vs. 32 %,  $p = 0,0050$ ) og der blev observeret en numerisk større reduktion, hvad angår justeret gennemsnitlig ændring fra *baseline* i  $HbA_{1c}$  (-0,63 % vs. -0,48 %, ikke-signifikant). På grund af det begrænsede datasæt skal resultaterne fortolkes med forsigtighed.



## Lægemedelinteraktioner

Der er ikke udført interaktionsstudier med Glyxambi og andre lægemidler; sådanne studier er dog blevet udført med de to aktive stoffer.

### In vitro-vurdering af empagliflozin

På grundlag af *in vitro* studier hverken hæmmer, inaktiverer eller inducerer empagliflozin CYP-isoformer. Empagliflozin hæmmer ikke UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 eller UGT2B7. Lægemedelinteraktioner mellem empagliflozin og samtidigt administrerede substrater for de vigtigste CYP og UGT-isoformer anses derfor ikke for at være sandsynlige.

*In vitro*-data tyder på, at den primære metaboliseringsvej for empagliflozin hos mennesker er glukuronidering via uridin 5-difosfat-glukuronosyltransferaserne UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 og UGT2B7.

Empagliflozin er substrat for de humane optagelsestransportere OAT3, OATP1B1 og OATP1B3, men ikke for organisk aniontransporter-1 (OAT1) og organisk kationtransporter-2 (OCT2). Empagliflozin er substrat for P-glykoprotein (P-gp) og brystcancer-resistent protein (BCRP).

Empagliflozin hæmmer ikke P-gp ved terapeutiske doser. På grundlag af *in vitro*-studier anses det ikke for sandsynligt, at empagliflozin interagerer med lægemidler, der er P-gp-substrater. Samtidig administration af digoxin, et P-gp-substrat, og empagliflozin medførte en forøgelse i AUC på 6 % og en stigning i  $C_{max}$  på 14 % for digoxin. Ændringerne blev ikke betragtet som klinisk relevante.

Empagliflozin hæmmer ikke humane optagelsestransportproteiner som OAT3, OATP1B1 og OATP1B3 *in vitro* ved klinisk relevante plasmakoncentrationer, og lægemiddelinteraktioner med substrater for disse optagelsestransportproteiner anses for usandsynlige.

### In vitro-vurdering af linagliptin

Linagliptin var substrat for OATP8, OCT2, OAT4, OCTN1 og OCTN2, hvilket antyder en mulig OATP8-medieret hepatisk optagelse, OCT2-medieret renal optagelse samt OAT4-, OCTN1- og OCTN2-medieret renal sekretion og reabsorption af linagliptin *in vivo*. OATP2-, OATP8-, OCTN1-, OCT1- og OATP2-aktiviteter blev svagt til let hæmmet af linagliptin.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der blev udført generelle toksicitetsstudier med kombinationen af empagliflozin og linagliptin hos rotter i op til 13 uger.

Områder med fokal hepatocellulær nekrose blev fundet i kombinationsgrupperne ved  $\geq 15$ : 30 mg/kg linagliptin: empagliflozin (3,8 gange den kliniske eksponering for linagliptin og 7,8 gange den kliniske eksponering for empagliflozin) samt i den gruppe, der blev behandlet med empagliflozin alene, men ikke i kontrolgruppen. Den kliniske relevans af dette fund forbliver usikker.

Ved eksponeringer, der i tilstrækkelig grad oversteg eksponeringen hos mennesker ved terapeutiske doser, var kombinationen af empagliflozin og linagliptin ikke teratogen og viste ingen tegn på maternel toksicitet. Der blev ikke observeret negative virkninger på nyreudviklingen efter administration af empagliflozin alene, linagliptin alene eller efter administration af stofferne i kombination.

### Empagliflozin

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet, fertilitet og tidlig fosterudvikling.

I længerevarende toksicitetsstudier hos gnavere og hunde blev der observeret tegn på toksicitet ved eksponeringer svarende til  $\geq 10$  gange den kliniske dosis empagliflozin. Toksiciteten stemte for det meste overens med sekundære farmakologiske virkninger med relation til tab af glucose via urin og elektrolytforstyrrelser, herunder nedsat kropsvægt og kropsfedt, øget fødeindtagelse, diarré, dehydrering, nedsat serumglucose og stigninger i andre serumparametre, der afspejler øget proteinmetabolisme og gluconeogenese, urinforandringer som for eksempel polyuri og glukosuri og mikroskopiske forandringer, herunder mineralisering i nyrerne og visse bløddede og vaskulære væv. Den mikroskopiske evidens for virkningerne af overdreven farmakologisk effekt på nyrerne, der blev observeret hos visse arter, inkluderede tubulær dilatation og mineralisering i tubuli og pelvis ved ca. 4 gange den kliniske AUC-eksponering for empagliflozin ved en dosis på 25 mg.

I et 2-årigt carcinogenicitetsstudie øgede empagliflozin ikke forekomsten af tumorer hos hunrotter op til den højeste dosis på 700 mg/kg/dag, hvilket svarer til ca. 72 gange den maksimale kliniske AUC-eksponering for empagliflozin. Hos hanrotter blev der observeret behandlingsrelaterede benigne vaskulære proliferative læsioner (hæmangiomer) i den mesenteriske lymfekirtel ved den højeste dosis, men ikke ved 300 mg/kg/dag, hvilket svarer til ca. 26 gange den maksimale kliniske eksponering for empagliflozin. Interstitielle celletumorer i testes blev observeret med en højere forekomst hos rotter ved 300 mg/kg/dag og derover, men ikke ved 100 mg/kg/dag, hvilket svarer til ca. 18 gange den maksimale kliniske eksponering for empagliflozin. Begge tumorer er almindelige hos rotter, og det er ikke sandsynligt, at fundet har relevans for mennesker.

Empagliflozin øgede ikke forekomsten af tumorer hos hanmus ved doser på op til 1 000 mg/kg/dag, hvilket svarer til ca. 62 gange den maksimale kliniske eksponering for empagliflozin. Empagliflozin inducerede nyretumorer hos hanmus ved 1 000 mg/kg/dag, men ikke ved 300 mg/kg/dag, hvilket svarer til ca. 11 gange den maksimale kliniske eksponering for empagliflozin. Disse tumorer virkningsmekanisme afhænger af hanmusens naturlige disponering for nyrepatologi og en metabolisk signalvej, der ikke afspejler forholdene hos mennesker. Hanmusenes nyretumorer betragtes ikke som værende relevante for mennesker.

Ved eksponeringer, der i tilstrækkelig grad oversteg eksponeringen hos mennesker ved terapeutiske doser, havde empagliflozin ingen utilsigtede virkninger på fertilitet eller tidlig fosterudvikling. Empagliflozin administreret under organogenesen var ikke teratogent. Kun ved maternelt toksiske doser forårsagede empagliflozin også bøjede knogler i ekstremiteter hos rotter og øget embryoføtal tab hos kaniner.

I præ- og postnatale toksicitetsstudier med empagliflozin hos rotter blev der observeret nedsat vægtøgning hos afkommet ved maternelle eksponeringer på ca. 4 gange den maksimale kliniske eksponering for empagliflozin. En sådan virkning blev ikke observeret ved en systemisk eksponering lig med den maksimale kliniske eksponering for empagliflozin. Relevansen af dette fund for mennesker er uvis.

I et toksicitetsstudie hos unge rotter, hvor empagliflozin blev administreret fra dag 21 til dag 90 postnatalt, sås der kun minimal til let dilatation af nyretubuli og nyrepelvis ved en dosis på 100 mg/kg/dag, hvilket svarer til ca. 11 gange den maksimale kliniske dosis på 25 mg. Disse fund var ikke til stede efter en behandlingsfri restitutionperiode på 13 uger.

### Linagliptin

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet, fertilitet og tidlig fosterudvikling.

I længerevarende toksicitetsstudier hos gnavere og cynomolgusaber blev der observeret tegn på toksicitet ved eksponeringer, der var højere end svarende til 300 gange den kliniske dosis linagliptin.

Lever, nyrer og mave-tarm-kanalen var de primære målorganer for toksisk påvirkning hos mus og rotter. Ved eksponeringer på mere end 1 500 gange den kliniske eksponering blev der observeret bivirkninger på reproduktive organer, thyroidea og lymfoide organer hos rotter. Udtalte

pseudo-allergiske reaktioner blev observeret hos hunde ved mellemstore doser og medførte sekundært kardiovaskulære forandringer, som blev anset for at være specifikke for hunde. Lever, nyrer, mave, reproduktionsorganer, thymus, milt og lymfeknuder var målorganer for toksicitet hos cynomolgusaber ved mere end 450 gange den kliniske eksponering. Ved en eksponering på mere end 100 gange den kliniske eksponering var irritation af mavesækken det primære fund hos disse aber.

2-årige orale karcinogenicitetsstudier hos rotter og mus viste ikke nogen evidens for karcinogenicitet hos rotter eller hanmus. En signifikant højere forekomst af maligne lymfomer udelukkende hos hunmus ved den højeste dosis (> 200 gange human eksponering) betragtes ikke som relevant for mennesker. Studierne giver ikke anledning til bekymring for karcinogenicitet hos mennesker.

Linagliptin havde ingen utilsigtede virkninger på fertilitet eller tidlig fosterudvikling ved eksponeringer, der var højere end 900 gange den kliniske eksponering. Linagliptin administreret under organogenesen var ikke teratogent. Kun ved maternelt toksiske doser forårsagede linagliptin en lille forsinkelse af skeletknogledannelsen hos rotter og øget embryoføtal tab hos kaniner.

I et præ- og postnatalt toksicitetsstudie med linagliptin hos rotter blev der observeret langsommere vægtøgning hos afkommet ved maternelle eksponeringer på ca. 1 500 gange den maksimale kliniske eksponering. En sådan virkning blev ikke observeret ved en systemisk eksponering på 49 gange den maksimale kliniske eksponering for linagliptin.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Glyxambi 10 mg/5 mg filmovertrukne tabletter

##### Tabletter

Mannitol (E421)  
Prægelatineret stivelse (majs)  
Majsstivelse  
Copovidon (K-værdi nominelt 28)  
Crospovidon (type B)  
Talcum  
Magnesiumstearat

##### Filmovertræk

Hypromellose 2910  
Mannitol (E421)  
Talcum  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 6000  
Jernoxid, gul (E172)

## Glyxambi 25 mg/5 mg filmovertrukne tabletter

### Tabletterne

Mannitol (E421)  
Prægelatineret stivelse (majs)  
Majsstivelse  
Copovidon (K-værdi nominelt 28)  
Crospovidon (type B)  
Talcum  
Magnesiumstearat

### Filmovertræk

Hypromellose 2910  
Mannitol (E421)  
Talcum  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 6000  
Jernoxid, rød (E172)

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Perforerede enkelt dosisblister af PVC/PVDC/aluminium.  
Pakningsstørrelser på 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 og 100 x 1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

### Glyxambi 10 mg/5 mg filmovertrukne tabletter

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

### Glyxambi 25 mg/5 mg filmovertrukne tabletter

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 11. november 2016

Dato for seneste fornyelse: 16. juli 2021

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

### Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Strasse 51 – 61  
59320 Ennigerloh  
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**



## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

ÆSKE

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Glyxambi 10 mg/5 mg filmovertrukne tabletter  
empagliflozin/linagliptin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 10 mg empagliflozin og 5 mg linagliptin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukken tablet

7 x 1 filmovertrukne tabletter  
10 x 1 filmovertrukne tabletter  
14 x 1 filmovertrukne tabletter  
28 x 1 filmovertrukne tabletter  
30 x 1 filmovertrukne tabletter  
60 x 1 filmovertrukne tabletter  
70 x 1 filmovertrukne tabletter  
90 x 1 filmovertrukne tabletter  
100 x 1 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Glyxambi 10 mg/5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER**

**BLISTER (perforerede)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Glyxambi 10 mg/5 mg tabletter  
empagliflozin/linagliptin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Boehringer Ingelheim

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

ÆSKE

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Glyxambi 25 mg/5 mg filmovertrukne tabletter  
empagliflozin/linagliptin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 25 mg empagliflozin og 5 mg linagliptin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukken tablet

7 x 1 filmovertrukne tabletter  
10 x 1 filmovertrukne tabletter  
14 x 1 filmovertrukne tabletter  
28 x 1 filmovertrukne tabletter  
30 x 1 filmovertrukne tabletter  
60 x 1 filmovertrukne tabletter  
70 x 1 filmovertrukne tabletter  
90 x 1 filmovertrukne tabletter  
100 x 1 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Glyxambi 25 mg/5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER**

**BLISTER (perforerede)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Glyxambi 25 mg/5 mg tabletter  
empagliflozin/linagliptin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Boehringer Ingelheim

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**



## Indlægsseddel: Information til patienten

**Glyxambi 10 mg/5 mg fillovertrukne tabletter**

**Glyxambi 25 mg/5 mg fillovertrukne tabletter**

Empagliflozin/linagliptin

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Glyxambi
3. Sådan skal du tage Glyxambi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### 1. Virkning og anvendelse

#### Virkning

Glyxambi indeholder to aktive stoffer, der kaldes empagliflozin og linagliptin. De tilhører begge to en gruppe lægemidler, der kaldes ”orale lægemidler mod diabetes”. Disse lægemidler tages via munden for at behandle type 2-diabetes.

#### Hvad er type 2-diabetes?

Type 2-diabetes er en sygdom, der både skyldes dine gener og din livsstil. Hvis du har type 2-diabetes, danner din bugspytkirtel ikke insulin nok til at kontrollere dit blodsukker, og kroppen kan ikke udnytte det dannede insulin effektivt. Det medfører et for højt sukkerindhold i blodet, som kan give helbredsproblemer som hjertesygdom, nyresygdom, blindhed og dårligt blodomløb i dine arme og ben.

#### Anvendelse

Empagliflozin tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes natrium-glucose co-transporter-2 (SGLT2)-hæmmere. Det virker ved at blokere SGLT2-proteinet i dine nyrer. Dette forårsager, at sukker (glucose) i dit blod fjernes gennem urinen. Linagliptin virker på en anden måde, nemlig ved at aktivere bugspytkirtlen til at danne mere insulin og derved sænke blodsukkeret. Det sker ved at blokere et protein, der kaldes DPP-4.

Derved sænker Glyxambi mængden af sukker i dit blod.

#### Hvad bruges Glyxambi til?

- Glyxambi bruges som tillæg til metformin og/eller sulfonylurinstof (SU) for at behandle type 2-diabetes hos voksne patienter i alderen 18 år og derover, hvis deres diabetes ikke kan kontrolleres ved behandling med metformin og/eller sulfonylurinstof i kombination med empagliflozin, eller ved behandling med metformin og/eller sulfonylurinstof i kombination med linagliptin.

- Glyxambi kan også bruges som et alternativ til at tage både empagliflozin-tabletter og linagliptin-tabletter. For at undgå en overdosering, må du ikke tage både Glyxambi og empagliflozin- og linagliptin-tabletter samtidig.

Det er vigtigt, at du fortsætter med den diæt- og motionsplan, som din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken har anbefalet.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Glyxambi

### Tag ikke Glyxambi

- hvis du er allergisk over for empagliflozin, linagliptin, en anden SGLT2-hæmmer (f.eks. dapagliflozin, canagliflozin), en anden DPP-4-hæmmer (f.eks. sitagliptin, vildagliptin) eller et af de øvrige indholdsstoffer i Glyxambi (angivet i afsnit 6).

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel og under behandlingen:

- hvis du har type 1-diabetes (din krop danner ikke insulin). Glyxambi må ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes.
  - hvis du oplever hurtigt vægttab, kvalme eller opkastning, mavesmerter, udtalt tørst, hurtig og dyb vejrtrækning, forvirring, usædvanlig søvnighed eller træthed, din ånde lugter sødligt, en sød eller metallisk smag i munden eller en unormal lugt fra urin eller sved. Kontakt straks en læge eller det nærmeste hospital, da disse symptomer kan være tegn på diabetisk ketoacidose – en sjælden, men alvorlig og somme tider livstruende komplikation, du kan få ved diabetes som følge af forhøjet indhold af ketonstoffer i urinen eller blodet, målt ved laboratorieanalyser. Risikoen for at udvikle diabetisk ketoacidose kan være øget ved længerevarende faste, stort alkoholforbrug, væskemangel (dehydrering) eller pludselig nedsættelse af insulinindosis eller et større behov for insulin på grund af et større kirurgisk indgreb eller alvorlig sygdom.
  - hvis du tager lægemidler mod diabetes, der kaldes sulfonylurinstoffer (f.eks. glimepirid, glipizid) og/eller bruger insulin. Lægen vil måske nedsætte dosis af disse lægemidler, når du tager dem sammen med Glyxambi for at undgå, at blodsukkeret bliver for lavt (hypoglykæmi).
  - hvis du har eller tidligere har haft sygdom i bugspytkirtlen.
  - hvis du har alvorlige nyreproblemer. Din læge kan begrænse din daglige dosis eller bede dig om at tage et andet lægemiddel (se også afsnit 3 "Sådan skal du tage Glyxambi").
  - hvis du har alvorlige leverproblemer. Lægen kan bede dig om at tage et andet lægemiddel.
  - hvis du kan have risiko for væsketab (dehydrering), for eksempel:
    - hvis du kaster op, har diarré eller feber, eller hvis du ikke er i stand til at spise eller drikke
    - hvis du tager lægemidler, der øger urinproduktionen [diuretika] eller sænker blodtrykket
    - hvis du er over 75 år
- Mulige tegn er anført i afsnit 4 under "Væsketab (dehydrering)". Lægen kan bede dig om at holde op med at tage Glyxambi, indtil du er bedre, for at forhindre, at du taber for meget kropsvæske. Spørg om måder at undgå dehydrering på.
- du bør ikke starte med at tage Glyxambi, hvis du er 75 år eller derover.
  - hvis du har en forhøjet andel af røde blodlegemer i dit blod (hæmatokrit), observeret i laboratorieprøver af blodet (se også afsnit 4 "Bivirkninger").

Kontakt lægen, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger under behandling med Glyxambi:

- hvis du får symptomer på akut betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis) fx vedvarende, svære mavesmerter. Tegnene er anført i afsnit 4 "Bivirkninger". Lægen vil måske ændre din behandling.
- hvis du har en alvorlig nyre- eller urinvejsinfektion med feber. Din læge kan beslutte, at du skal holde pause med at tage Glyxambi, indtil du er rask.

- hvis der dannes blistre på din hud, kan det være et tegn på en tilstand, der kaldes bulløs pemfigoid. Din læge kan beslutte, at du skal stoppe med at tage Glyxambi.

Kontakt øjeblikkeligt lægen, hvis du oplever en kombination af smerter, ømhed, rødme eller hævelse af kønsdelene eller i området mellem kønsdelene og anus med feber eller generel utilpashed. Disse symptomer kan være et tegn på en sjælden, men alvorlig og muligvis livstruende infektion (såkaldt nekrotiserende fasciitis i mellemkødet eller Fourniers gangræn), der ødelægger vævet under huden. Fourniers gangræn skal behandles øjeblikkeligt.

#### Fodpleje

Som det gælder for alle diabetespatienter, er det vigtigt, at du kontrollerer dine fødder regelmæssigt og følger alle råd vedrørende fodpleje, som du får af sundhedspersonerne.

#### Nyrefunktion

Lægen vil kontrollere, hvordan dine nyrer virker, før du begynder behandling med Glyxambi og regelmæssigt under behandlingen.

#### Glukose (sukker) i urinen

På grund af den måde, dette lægemiddel virker på, vil prøver for sukker i urinen være positive, mens du tager lægemidlet.

#### **Børn og unge**

Glyxambi anbefales ikke til børn og unge under 18 år, da det ikke er undersøgt hos disse patienter.

#### **Brug af anden medicin sammen med Glyxambi**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Hvis du tager følgende lægemidler, er det særligt vigtigt, at du fortæller det til lægen:

- Anden antidiabetika, f.eks. insulin eller et sulfonylurinstof. Din læge kan beslutte at nedsætte din dosis af disse lægemidler for at forhindre for lavt blodsukker.
- Vanddrivende medicin (diuretika). Din læge kan beslutte, at du skal stoppe med at tage Glyxambi.
- Rifampicin (et antibiotikum, der bruges til behandling af tuberkulose) og visse lægemidler, der bruges til behandling af krampeanfald (f.eks. carbamazepin, phenobarbital eller phenytoin). Dette er alle lægemidler, der kan påvirke nedbrydningen af empagliflozin eller linagliptin i kroppen. Virkningen af Glyxambi kan blive reduceret.
- Lithium, fordi Glyxambi kan sænke niveauet af lithium i dit blod.

#### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager Glyxambi.

Det vides ikke, om Glyxambi er skadeligt for det ufødte barn. For en sikkerheds skyld tilrådes det at lade være med at tage Glyxambi under graviditet.

Det vides ikke, om de aktive stoffer i Glyxambi går over i mælken hos mennesker. Lad være med at tage dette lægemiddel, hvis du ammer.

Det vides ikke, om Glyxambi påvirker menneskers frugtbarhed.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Glyxambi påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Hvis du tager dette lægemiddel i kombination med et sulfonylurinstof eller insulin, kan du få for lavt blodsukker (hypoglykæmi), som kan give symptomer som rysteture, svedtendens og synsforstyrrelser, og som kan påvirke din evne til at køre motorkøretøj og betjene maskiner. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du får et eller flere af disse symptomer, mens du tager Glyxambi.

### **3. Sådan skal du tage Glyxambi**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

#### **Hvor meget skal du tage**

Den sædvanlige startdosis er én filmovertrukken Glyxambi-tablet 10 mg/5 mg (10 mg empagliflozin og 5 mg linagliptin) én gang dagligt.

Lægen kan beslutte, om din dosis skal øges til én filmovertrukken Glyxambi-tablet 25 mg/5 mg (25 mg empagliflozin og 5 mg linagliptin) én gang dagligt. Hvis du allerede tager 25 mg empagliflozin og 5 mg linagliptin som separate tabletter, og du skifter til Glyxambi, kan du starte direkte med Glyxambi 25 mg/5 mg.

#### Nedsat nyrefunktion

Kontakt lægen, hvis du har problemer med nyrerne. Lægen kan nedsætte dosis eller beslutte at bruge et andet lægemiddel.

#### Nedsat leverfunktion

Kontakt lægen, hvis du har nedsat leverfunktion. Glyxambi anbefales ikke, hvis du har svært nedsat leverfunktion. Lægen kan beslutte at bruge et andet lægemiddel.

#### Ældre

Der er meget begrænset erfaring fra patienter på 75 år og derover. Behandling med Glyxambi bør ikke påbegyndes hos patienter over 75 år.

#### **Sådan skal du tage medicinen**

- Synk tabletten hel med vand.
- Glyxambi kan tages med eller uden mad.
- Du kan tage tabletten på et hvilket som helst tidspunkt på dagen. Prøv imidlertid at tage den på samme tidspunkt hver dag. Det vil gøre det nemmere for dig at huske at tage den.

Lægen kan ordinere Glyxambi sammen med andre antidiabetika. For at få den bedste virkning skal du tage alle lægemidler som foreskrevet af lægen.

En passende diæt og motion hjælper din krop med at bruge blodsukkeret bedre. Det er vigtigt, at du overholder det diæt- og motionsprogram, som din læge har anbefalet, mens du tager Glyxambi.

#### **Hvis du har taget for meget Glyxambi**

Kontakt straks en læge eller et sygehus, hvis du har taget for meget Glyxambi. Tag medicinpakningen med.

### **Hvis du har glemt at tage Glyxambi**

Hvad du skal gøre, hvis du har glemt at tage en tablet, afhænger af, hvor lang tid der er til din næste dosis.

- Hvis der er 12 timer eller mere til din næste dosis, skal du tage Glyxambi, så snart du kommer i tanker om det. Derefter skal du tage din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.
- Hvis der er mindre end 12 timer til næste dosis, så spring den glemte dosis over. Derefter skal du tage din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

### **Hvis du holder op med at tage Glyxambi**

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel uden først at have rådført dig med din læge. Blodsukkeret kan stige, hvis du holder op med at tage Glyxambi.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### **Kontakt straks læge eller nærmeste hospital, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:**

#### **Diabetisk ketoacidose, en sjælden bivirkning (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 brugere)**

Følgende symptomer er tegn på diabetisk ketoacidose (se også afsnit 2, "Advarsler og forsigtighedsregler"):

- forhøjet indhold af ketonstoffer i urinen eller blodet
- hurtigt vægttab
- kvalme eller opkastning
- mavesmerter
- udtalt tørst
- hurtig og dyb vejrtrækning
- forvirring
- usædvanlig søvnighed eller træthed
- din ånde lugter sødligt, du har en sød eller metallisk smag i munden, eller der er en unormal lugt fra din urin eller sved.

Disse symptomer kan forekomme uanset blodsukkerniveau. Lægen kan beslutte at stoppe din behandling med dette lægemiddel midlertidigt eller permanent.

### **Kontakt din læge med det samme, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:**

#### Allergiske reaktioner – en ikke almindelig bivirkning (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere)

Dette lægemiddel kan give allergiske reaktioner, som kan være alvorlige, herunder nældefeber (urticaria) samt hævelse af ansigt, læber, tunge og svælg, hvilket kan give problemer med at trække vejret eller synke (angioødem).

#### Betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis) - en ikke almindelig bivirkning

Dette lægemiddel kan give pankreatitis, der normalt viser sig som vedvarende, svære mavesmerter, der kan strække sig bagud til ryggen, og ofte er ledsaget af kvalme og opkastning. Lægen vil måske ændre din behandling.

#### Lavt blodsukker (hypoglykæmi) – en almindelig bivirkning (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere)

Hvis du tager Glyxambi sammen med andre lægemidler, som for eksempel et sulfonylurinstof eller insulin, kan du få for lavt blodsukker (hypoglykæmi). Tegnene på for lavt blodsukker kan være:

- rysteture, svedtendens, ængstelse eller forvirring, hurtig hjerterytme (puls)
- overdreven sult, hovedpine

Din læge vil fortælle dig, hvordan du skal forholde dig ved for lavt blodsukker, og hvad du skal gøre, hvis du mærker et eller flere af ovenstående tegn. Hvis du får tegn på for lavt blodsukker, skal du spise glukose (druesukker), et sukkerrigt mellemmåltid eller drikke frugtjuice. Mål dit blodsukker, hvis det er muligt, og hvil dig.

#### Urinvejsinfektion - en almindelig bivirkning

Tegnene på urinvejsinfektion er:

- en sviende fornemmelse ved vandladning
- uklar urin
- smerter i bækkenet eller midt på ryggen (når nyrerne er påvirket)

En stærk vandladningstrang eller hyppigere vandladning kan skyldes den måde, dette lægemiddel virker på, men kan også være et tegn på en urinvejsinfektion. Hvis du får de anførte symptomer hyppigere, skal du kontakte lægen.

#### Væsketab (dehydrering) – en ikke almindelig bivirkning

Tegnene på dehydrering er ikke specifikke, men kan omfatte:

- usædvanlig tørst
- ørhed eller svimmelhed, når du rejser dig op
- besvimelse eller bevidsthedstab

#### **Andre bivirkninger, mens du tager Glyxambi:**

##### **Almindelige**

- svampeinfektion i kønsorganerne
- betændelse i næse eller svælg (nasofaryngit)
- hoste
- større urinmængde eller hyppigere trang til at lade vandet
- kløe
- hududslæt
- øget indhold af enzymet amylase i blodet
- øget indhold af bugspytkirtel-enzymet lipase
- tørst
- forstoppelse

##### **Ikke almindelige**

- anstrengelse eller smerte ved tømning af blæren
- blodprøver kan vise ændringer i blodets indhold af fedt, et højere antal røde blodlegemer (forhøjet hæmatokrit) og ændringer i nyrefunktionen (nedsat filtrationshastighed og forhøjet serumkreatinin)

##### **Sjældne**

- sår i munden
- nekrotiserende fasciitis i mellemkødet (Fourniers gangræn), en alvorlig bløddelsinfektion i kønsdelene eller området mellem kønsdelene og anus

##### **Meget sjældne**

- betændelse i nyrerne (tubulointerstitiel nefritis)

##### **Hyppighed ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)**

- blæredannelse på huden (bulløs pemfigoid)

## Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteren og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke lægemidlet, hvis pakningen er beskadiget eller viser tegn på, at nogen har forsøgt at åbne den.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Glyxambi indeholder:

### Glyxambi 10 mg/5 mg filmovertrukne tabletter

- Aktive stoffer: empagliflozin og linagliptin. Hver filmovertrukken tablet indeholder 10 mg empagliflozin og 5 mg linagliptin.
- Øvrige indholdsstoffer:  
Tabletterne: mannitol (E421), prægelatineret majsstivelse, majsstivelse, copovidon, crospovidon, talcum og magnesiumstearat.  
Filmovertræk: hypromellose, mannitol (E421), talcum, titaniumdioxid (E171), macrogol 6000 og gul jernoxid (E172).

### Glyxambi 25 mg/5 mg filmovertrukne tabletter

- Aktive stoffer: empagliflozin og linagliptin. Hver filmovertrukken tablet indeholder 25 mg empagliflozin og 5 mg linagliptin.
- Øvrige indholdsstoffer:  
Tabletterne: mannitol (E421), prægelatineret majsstivelse, majsstivelse, copovidon, crospovidon, talcum og magnesiumstearat.  
Filmovertræk: hypromellose, mannitol (E421), talcum, titaniumdioxid (E171), macrogol 6000 og rød jernoxid (E172).

## Udseende og pakningsstørrelser

Glyxambi 10 mg/5 mg er lysegule, trekantede filmovertrukne tabletter på 8 mm, som er plane med buede sider og præget med "10/5" på den ene side og firmalogo på den anden.

Glyxambi 25 mg/5 mg er blegrosa, trekantede filmovertrukne tabletter på 8 mm, som er plane med buede sider og præget med "25/5" på den ene side og firmalogo på den anden.

Glyxambi fås i perforerede enkeltdosisblister af PVC/PVDC/aluminium.

Pakningsstørrelserne er 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 og 100 x 1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

### **Fremstiller**

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

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Strasse 51 – 61  
59320 Ennigerloh  
Tyskland



Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

**France**

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

**România**

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

**Ireland**

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

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.