

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Glyxambi 10 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur

Glyxambi 25 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Glyxambi 10 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg empagliflozin og 5 mg linagliptin.

Glyxambi 25 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 25 mg empagliflozin og 5 mg linagliptin.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Glyxambi 10 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur

Fölgular, ávalar þríhyrndar, flatar filmuhúðaðar töflur með skáskornum brúnum. Önnur hliðin er ígreipt með fyrirtækismerki Boehringer Ingelheim og hin með „10/5“ (stærð töflu: 8 mm).

Glyxambi 25 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur

Fölbleikar, ávalar þríhyrndar, flatar filmuhúðaðar töflur með skáskornum brúnum. Önnur hliðin er ígreipt með fyrirtækismerki Boehringer Ingelheim og hin með „25/5“ (stærð töflu: 8 mm).

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Glyxambi, föst skammtasamsetning empagliflozins og linagliptins, er ætlað fyrir fullorðna 18 ára og eldri með sykursýki af tegund 2:

- til að bæta blóðsykursstjórnun þegar metformin og/eða súlfonýlúrealyf og einn af stökum þáttum Glyxambi veita ekki fullnægjandi blóðsykursstjórnun
- þegar sjúklingur fær nú þegar meðferð með frjálsri samsetningu empagliflozins og linagliptins.

(Sjá upplýsingar um gögn sem liggja fyrir um samsetningar sem hafa verið rannsakaðar í köflum 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1)

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur er 1 filmuhúðuð tafla með Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg empagliflozin auk 5 mg linagliptins) einu sinni á dag.

Fyrir sjúklinga sem þola þennan upphafsskammt og þurfa frekari blóðsykurstjórn má auka skammtinn í 1 filmuhúðaða töflu af Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg empagliflozin auk 5 mg linagliptins) einu sinni á dag.

Þegar Glyxambi er notað ásamt súlfónýlúrealyfi eða með insúlíni má íhuga að gefa minni skammt af súlfónýlúrealyfi eða insúlíni til að minnka hættuna á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.4, 4.5 og 4.8).

Sjúklingar sem skipta úr empagliflozini (annaðhvort 10 mg eða 25 mg skammtur á dag) og linagliptini (5 mg skammtur á dag) yfir í Glyxambi ættu að fá sama daglega skammt af empagliflozini og linagliptini í föstu skammtasamsetningunni eins og með stökum töflum. Halda skal áfram með skammtinn af metformini.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Vegna verkunarháttar empagliflozins leiðir skert nýrnastarfsemi til minni blóðsykurstjórnandi verkunar þess (sjá kafla 4.4 og 5.1).

- Ekki þarf að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með áætlaðan gaukulsíunarhraða (eGFR)  $\geq 60$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða kreatínínúthreinsun (CrCl)  $\geq 60$  ml/mín.
- Ekki skal hefja meðferð með Glyxambi hjá sjúklingum sem eru með eGFR  $< 60$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða kreatínínúthreinsun  $< 60$  ml/mín.
- Hjá sjúklingum sem þola Glyxambi en eGRF er stöðugt undir 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða kreatínínúthreinsun er stöðugt undir 60 ml/mín., skal aðlaga skammt Glyxambi að eða halda honum óbreyttum sem 10 mg empagliflozin auk 5 mg linagliptins einu sinni á sólarhring.
- Hætta skal meðferð þegar eGRF er stöðugt undir 45 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða kreatínínúthreinsun stöðugt undir 45 ml/mín. (sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).
- Ekki skal nota Glyxambi hjá sjúklingum sem eru með nýrnasjúkdóm á lokastigi eða sjúklingum í skilun, þar sem ekki er gert ráð fyrir að empagliflozin skili árangri fyrir slíka sjúklinga (sjá kafla 4.4 og 5.2).

#### *Skert lifrastarfsemi*

Ekki þarf að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi.

Útsetning fyrir empagliflozini er meiri hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi og takmörkuð reynsla er af meðferð slíkra sjúklinga (sjá kafla 5.2). Því er Glyxambi ekki ráðlagt fyrir þennan sjúklingahóp.

#### *Aldraðir*

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta eftir aldri. Hins vegar skal taka tillit til nýrnastarfsemi og hættu á blóðrúmmálsskerðingu hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ekki er ráðlagt að hefja meðferð með Glyxambi hjá sjúklingum 75 ára og eldri vegna mjög takmarkaðrar reynslu af meðferð slíkra sjúklinga (sjá kafla 4.4 og 5.2).

#### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Glyxambi hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Glyxambi töflur eru til inntöku og þær má taka með eða án fæðu hvenær dagsins sem er með reglulegu millibili. Töflurnar á að gleypa heilar með vatni. Ef skammtur gleymist og 12 klst. eða meira eru að næsta skammti á að taka skammtinn um leið og sjúklingurinn man eftir því. Taka skal næsta skammt á venjulegum tíma. Ef skammtur gleymist og minna en 12 klst. eru að næsta skammti skal sleppa

skammtinum og taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að taka tvo skammta til að bæta upp fyrir skammt sem gleymist.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverjum hemli samflutningspróteins natríumglúkósa (SGLT2-hemli), öðrum hemli dípeptídýl-peptídasa-4 (DPP4-hemli) eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Ketónblóðsýring af völdum sykursýki

Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið tilkynnt um ketónblóðsýringu af völdum sykursýki, þar á meðal lífshættuleg og banvæn tilvik, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með SGLT2-hemlum, þ. á m. empagliflozini. Í þó nokkrum þessara tilfella voru einkenni ódæmigerð með aðeins miðlungs hækkun á blóðsykursgildum, undir 14 mmól/l (250 mg/dl). Ekki er vitað hvort stærri skammtar af empagliflozini auka líkur á ketónblóðsýringu.

Hafa verður í huga hættuna á ketónblóðsýringu ef ósértæk einkenni koma fram, svo sem ógleði, uppköst, lystarleysi, kviðverkur, mikill þorsti, öndunarerfiðleikar, ringlun, óvenjuleg þreyta eða syfja. Prófa skal tafarlaust fyrir ketónblóðsýringu ef þessi einkenni koma fram, óháð blóðsykursgildum.

Hjá sjúklingum með grun um eða greiningu á ketónblóðsýringu ætti tafarlaust að hætta meðferð með empagliflozini.

Gera skal hlé á meðferð hjá sjúklingum sem leggjast inn á sjúkrahús vegna stórra aðgerða eða skyndilegra alvarlegra veikinda. Ráðlagt er að fylgjast með ketóngildum hjá þessum sjúklingum. Ketóngildi á frekar að mæla í blóði en í þvagi. Hefja má meðferð með empagliflozini aftur þegar ketóngildi eru eðlileg og ástand sjúklings er orðið stöðugt.

Áður en meðferð er hafin með empagliflozini skal íhuga þætti í sjúkrasögu sjúklingsins sem gætu aukið hættu á ketónblóðsýringu.

Þeir sem gætu verið í aukinni hættu á ketónblóðsýringu eru meðal annars sjúklingar með takmarkaða betafrumuvirkni (t.d. sjúklingar með sykursýki af tegund 2 með lítið magn C-peptíða eða mótefnatengd sykursýki hjá fullorðnum (latent autoimmune diabetes in adults) eða sjúklingar með sögu um brisbólgu), sjúklingar með sjúkdóma sem leiða til takmarkaðrar matarneyslu og mikillar ofþornunar, sjúklingar þar sem insúlínskammtur hefur verið minnkaður og sjúklingar með aukna þörf á insúlíni vegna skyndilegra veikinda, skurðaðgerðar eða misnotkunar á áfengi. Gæta skal varúðar við notkun SGLT2-hemla hjá þessum sjúklingum.

Ekki er ráðlagt að hefja aftur meðferð með SGLT2-hemli hjá sjúklingum sem áður hafa fengið ketónblóðsýringu á meðan þeir undirgengust meðferð með SGLT2-hemli, nema að kennsl hafi verið borin á annan skýran áhættuþátt og hann lagfærður.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun empagliflozins hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og ekki á að nota empagliflozin til meðferðar á sjúklingum með sykursýki af tegund 1. Takmörkuð gögn úr klínískum rannsóknum benda til þess að ketónblóðsýring sé algeng þegar sjúklingar með sykursýki af tegund 1 fá meðferð með SGLT2-hemlum.

## Notkun með lyfjum sem valda blóðsykursfalli

Empagliflozin og linagliptin sýndu álíka tíðni blóðsykursfalls og lyfleysa þegar þau voru notuð ein og sér eða ásamt öðrum sykursýkislyfjum sem ekki er talið að valdi blóðsykursfalli (s.s. metformin, thiazolidinedion lyf). Tíðni blóðsykursfalls var aukin með báðum lyfjunum þegar þau voru notuð ásamt sykursýkislyfjum sem vitað er að valda blóðsykursfalli (s.s. sulfónýlúrealyfjum og/eða insúlíni) (sjá kafla 4.8).

Engar upplýsingar liggja fyrir um hættu á blóðsykursfalli þegar Glyxambi er notað ásamt insúlíni og/eða sulfónýlúrealyfi. Engu að síður skal gæta varúðar þegar Glyxambi er notað ásamt sykursýkislyfjum. Íhuga má að minnka skammt sulfónýlúrealyfs eða insúlíns (sjá kafla 4.2 og 4.5).

## Bráð brisbólga

Notkun DPP-4 hemla (dípeptidýl peptidasa-4) hefur verið tengd hættu á bráðri brisbólgu. Bráð brisbólga hefur komið fram hjá sjúklingum sem taka linagliptin. Í rannsókn á öryggi lyfsins með tilliti til hjarta- og æðakerfis og nýrna (CARMELINA) þar sem miðgildi áhorfstímabilsins var 2,2 ár, var tilkynnt um staðfesta bráða brisbólgu hjá 0,3% sjúklinga sem fengu linagliptin og 0,1% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Fræða skal sjúklinga um dæmigerð einkenni bráðrar brisbólgu.

Ef grunur er um brisbólgu skal hætta meðferð með Glyxambi; ef bráð brisbólga er staðfest skal ekki hefja meðferð með Glyxambi að nýju. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sögu um brisbólgu.

## Eftirlit með nýrnastarfsemi

Vegna verkunarháttar empagliflozins er blóðsykurstjórnandi verkunin háð nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2, 5.1 og 5.2). Því er ráðlagt að meta nýrnastarfsemi:

- Áður en meðferð með Glyxambi er hafin og reglulega meðan á meðferð stendur, þ.e. í það minnsta árlega.
- Áður en meðferð er hafin samhliða öðru lyfi sem gæti haft neikvæð áhrif á nýrnastarfsemi.

## Notkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með eGFR undir 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða kreatínínúthreinsun < 60 ml/mín. gæti þurft að aðlaga skammta Glyxambi eða stöðva meðferð (sjá upplýsingar í kafla 4.2). Hætta skal meðferð með Glyxambi hjá sjúklingum sem eru stöðugt með eGRF undir 45 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða ef kreatínínúthreinsun er stöðugt undir 45 ml/mín. Ekki skal nota Glyxambi hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi eða sjúklingum í skilun, þar sem ekki er gert ráð fyrir að empagliflozin skili árangri fyrir slíka sjúklinga (sjá kafla 5.2).

## Notkun hjá sjúklingum í hættu á blóðrúmmálsskerðingu

Lítills háttar lækun á blóðþrýstingi getur komið fram vegna verkunarháttar SGLT2-hemla sem er þvagaukning vegna osmósu í kjölfar sykurmigu (sjá kafla 5.1). Því ber að gæta varúðar hjá sjúklingum sem gætu verið í hættu ef til blóðþrýstingsfalls kæmi vegna empagliflozins, svo sem sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm, sjúklingum á blóðþrýstingslækkandi meðferð (t.d. með tíazíð- eða hávirkniþvagæsilyfi, sjá einnig kafla 4.5) með sögu um lágþrýsting eða sjúklingum 75 ára og eldri.

Þegar um sjúkdóma er að ræða sem geta leitt til vökvataps (t.d. sjúkdóma í meltingarvegi) er ráðlagt að hafa náðið eftirlit með vökvamagni (t.d. með líkamsskoðun, blóðþrýstingsmælingum og rannsóknarstofuþrófum, þ.m.t. á blóðkornaskilum) og blóðsaltajafnvægi hjá sjúklingum sem fá empagliflozin. Íhuga skal að gera tímabundið hlé á meðferð með Glyxambi þar til vökvatap hefur verið bætt upp.

## Þvagfærasýkingar

Í klínískum rannsóknum með Glyxambi var heildartíðni þvagfærasýkinga svipuð hjá sjúklingum sem fengu Glyxambi og þeim sem fengu empagliflozin eða linagliptin. Tíðnin var sambærileg tíðni þvagfærasýkinga með empagliflozini í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8).

Samkvæmt samantektargreiningu á tvíblindum 18 til 24 vikna löngum samanburðarrannsóknum með lyfleysu var heildartíðni aukaverkanatilkynninga um þvagfærasýkingu svipuð hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 25 mg af empagliflozini og þeim sem fengu lyfleysu en hærri hjá þeim sem fengu meðferð með 10 mg af empagliflozini (sjá kafla 4.8). Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik þvagfærasýkinga með fylgikvillum, þ.m.t. nýrnaskjöldubólgu og þvagsýklasótt, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með empagliflozini. Ekki var tilkynnt um nýrnaskjöldubólgu eða þvagsýklasótt í klínískum rannsóknum með sjúklingum sem fengu Glyxambi. Engu að síður skal íhuga að gera tímabundið hlé á meðferð með Glyxambi hjá sjúklingum með þvagfærasýkingu ásamt fylgikvillum.

## Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep)

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik drepmyndandi fellsbólgu í spöng (einnig kallað Fourniers drep) hjá sjúklingum af báðum kynjum sem taka SGLT2-hemla. Þetta er mjög sjaldgæf en alvarleg aukaverkun sem getur verið lífshættuleg og þarfnast skurðaðgerðar og sýklalyfjameðferðar.

Sjúklingum skal ráðlagt að leita til læknis ef þeir finna fyrir einkennum svo sem verkjum, eymslum, roða eða bólgu við kynfæri eða spangarsvæði (perineal area) ásamt hita eða lasleika. Hafa verður í huga að annaðhvort sýking í þvag- og kynfærum eða graftarkýli við spöng geta verið undanfari drepmyndandi fellsbólgu. Ef grunur vaknar um drepmyndandi fellsbólgu (Fourniers drep) á að hætta meðferð með Glyxambi og hefja tafarlaust meðferð (þ.m.t. sýklalyfjameðferð og skurðaðgerð) við fellsbólgu.

## Aflimun neðri útlíma

Í yfirstandandi klínískum langtímarannsóknum með öðrum SGLT2-hemli hefur sést aukin tíðni á aflimun neðri útlíma (oftast tár). Ekki er vitað hvort þessi verkun er tengd öllum lyfjaflokknum. Eins og við á um alla sjúklinga með sykursýki er mikilvægt að upplýsa sjúklinga um reglulega fyrirbyggjandi umhirðu fóta.

## Liffraskaði

Í klínískum rannsóknum á empagliflozini hefur verið tilkynnt um liffraskaða. Hins vegar hafa orsakatengsl milli empagliflozins og liffraskaða ekki verið staðfest.

## Hjartabilun

Reynsla af empagliflozini í NYHA (New York Heart Association) flokki I-II er takmörkuð og engin reynsla úr klínískum rannsóknum liggur fyrir um empagliflozin í NYHA-flokki III-IV. Í EMPA-REG OUTCOME rannsókninni voru 10,1% sjúklinganna með hjartabilun við upphaf rannsóknar. Fækkun dauðsfalla af völdum hjarta-og æðasjúkdóma hjá þessum sjúklingum var í samræmi við heildarþýði rannsóknarinnar.

## Þvagrannsóknir

Vegna verkunarháttar empagliflozins mælist glúkósi í þvagi sjúklinga sem nota Glyxambi.

## Truflun á 1,5-anhýdróglúkítól (1,5-AG) greiningu

Ekki er mælt með því að nota 1,5-AG greiningu til að fylgjast með blóðsykurstjórnun, þar sem mælingar á 1,5-AG eru óáreiðanlegar við mat á blóðsykurstjórnun hjá sjúklingum sem taka SGLT2-hemla. Mælt er með notkun annarra aðferða til að fylgjast með blóðsykurstjórnun.

## Hækkuð blóðkornaskil

Hækkun blóðkornaskila kom fram við meðferð með empagliflozini (sjá kafla 4.8).

## Aldraðir

Tilkynnt var um meiri hættu á aukaverkunum vegna blóðrúmmálsskerðingar hjá sjúklingum 75 ára og eldri sem fengu meðferð með empagliflozini, sérstaklega 25 mg/dag (sjá kafla 4.8). Því skal hafa sérstakt eftirlit með vökvainntöku þeirra ef um er að ræða samhliða gjöf með lyfi sem getur valdið blóðrúmmálsskerðingu (t.d. þvagræsilyfi, ACE-hemlum). Takmörkuð reynsla er af meðferð sjúklinga eldri en 75 ára og engin reynsla er af meðferð sjúklinga 85 ára og eldri með Glyxambi. Ekki er ráðlagt að hefja meðferð með Glyxambi hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2).

## Blöðrusóttarlíki

Blöðrusóttarlíki hefur komið fram hjá sjúklingum sem taka linagliptin. Í CARMELINA rannsókninni var tilkynnt um blöðrusóttarlíki hjá 0,2% sjúklinga sem fengu meðferð með linagliptini og hjá engum sjúklingi sem fékk lyfleysu. Ef grunur er um blöðrusóttarlíki skal hætta meðferð með Glyxambi.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum með Glyxambi og öðrum lyfjum en slíkar rannsóknir hafa hins vegar verið gerðar með hvoru virka innihaldsefninu fyrir sig. Samkvæmt niðurstöðum rannsókna á lyfjahvörfum er ekki ráðlagt að aðlaga skammta Glyxambi þegar það er gefið samhliða algengum lyfjum, að undanskildum þeim sem talin eru upp hér að neðan.

### Milliverkanir lyfhrifa

#### *Insúlín og súlfónýlúrealyf*

Insúlín og súlfónýlúrealyf geta aukið hættu á blóðsykursfalli. Þess vegna gæti þurft að minnka skammt insúlíns eða súlfónýlúrealyfja til að draga úr hættu á blóðsykursfalli við notkun ásamt Glyxambi (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

#### *Þvagræsilyf*

Empagliflozin getur aukið þvagræsandi áhrif tíazíð- og hávirkniþvagræsilyfja og getur aukið hættu á vessaþurrð og lágþrýstingi (sjá kafla 4.4).

### Milliverkanir lyfjahvarfa

#### *Áhrif annarra lyfja á empagliflozin*

Empagliflozin skilst aðallega út í óbreyttu formi. Lítil hluti þess umbrotnar fyrir tilstilli úridín 5'-dífosfóglúkúrónýltransferasa (UGT); þess vegna er ekki gert ráð fyrir að UGT-hemlar hafi klínískt marktæk áhrif á empagliflozin (sjá kafla 5.2). Áhrif UGT-virkjunar (t.d. virkunar með rifampisíni eða fenýtóíni) á empagliflozin hafa ekki verið rannsökuð. Ekki er mælt með meðferð samhliða þekktum örvum UGT-ensíma vegna hættu á minni verkun empagliflozins. Ef samhliða gjöf með slíkum örvum UGT-ensíma er nauðsynleg, er viðeigandi að fylgjast með blóðsykurstjórnun til að meta svörun við Glyxambi.

Gjöf empagliflozins samhliða próbenesíði, sem er hemill UGT-ensíma og OAT3, olli 26% aukningu á hámarksþéttni empagliflozins í plasma ( $C_{max}$ ) og 53% aukningu á flatarmáli undir blóðþéttiferli (AUC). Þessar breytingar voru ekki álitnar klínískt mikilvægar.

Rannsókn á milliverkunum gemfibrozils, sem er *in vitro* hemill OAT3 og OATP1B1/1B3 flutningspróteina, leiddi í ljós að  $C_{max}$  empagliflozins jókst um 15% og AUC um 59% í kjölfar samhliða gjafar. Þessar breytingar voru ekki álitnar klínískt mikilvægar.

Hömlun OATP1B1/1B3 flutningspróteina við samhliða gjöf rifampisíns leiddi til 75% aukningar á  $C_{max}$  og 35% aukningar á AUC fyrir empagliflozin. Þessar breytingar voru ekki álitnar klínískt mikilvægar.

Rannsóknir á milliverkunum benda til þess að lyfjahvörf empagliflozins verði ekki fyrir áhrifum af samhliða gjöf metformins, glimepirids, pioglitazons, sitagliptins, linagliptins, warfarins, verapamils, ramiprils, simvastatins, torasemids og hydrochlorothiazids.

#### Áhrif empagliflozins á önnur lyf

Rannsóknir á milliverkunum sem gerðar voru hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum benda til þess að empagliflozin hafi ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf metformins, glimepirids, pioglitazons, sitagliptins, linagliptins, simvastatins, warfarins, ramiprils, digoxins, þvagræsilyfja og getnaðarvarnarlyfja til inntöku.

#### Áhrif annarra lyfja á linagliptin

Samhliða gjöf rifampicins minnkaði útsetningu fyrir linagliptini um 40%, sem bendir til þess að verkun linagliptins gæti verið minni þegar það er gefið ásamt öflugum virki P-glýkópróteins (P-gp) eða cytókróm 450 (CYP) ísóensíms CYP3A4, sérstaklega við langtímagjöf (sjá kafla 5.2). Gjöf samhliða öðrum öflugum virkjum P-gp og CYP3A4, eins og carbamazepin, phenobarbital og phenytoin hefur ekki verið rannsökuð.

Samhliða gjöf staks 5 mg skammts til inntöku af linagliptini og margra 200 mg skammta til inntöku af ritonaviri, sem er öflugur hemill P-glýkópróteins og CYP3A4, jók AUC u.þ.b. tvöfalt og  $C_{max}$  þrefalt fyrir linagliptin. Þéttni óbundins lyfs, sem er yfirleitt minni en 1% af meðferðarskammti linagliptins, jókst 4-5 falt eftir samhliða gjöf ritonavírs. Eftirlíking af plasmabéttni linagliptins við jafnvægi með og án ritonavírs benti til þess að aukning á útsetningu muni ekki tengjast aukinni uppsöfnun. Þessar breytingar á lyfjahvörfum linagliptins voru ekki taldar klínískt mikilvægar. Þess vegna er ekki búist við klínískt mikilvægum milliverkunum við aðra P-glýkóprótein/CYP3A4 hemla.

Rannsóknir á milliverkunum sem gerðar voru hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum benda til þess að lyfjahvörf linagliptins verði ekki fyrir áhrifum af samhliða gjöf metformins og glibenclamids.

#### Áhrif linagliptins á önnur lyf

Linagliptin er vægur samkeppnishemill og vægur til í meðallagi öflugur verkunarhemill CYP ísóensíms CYP3A4, en hamlar ekki önnur CYP ísóensím. Það er ekki virkir CYP ísóensíma. Linagliptin er hvarfefni P-glýkópróteins og hamlar í litlum mæli flutning digoxins sem verður fyrir tilstuðlan P-glýkópróteins.

Linagliptin hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf metformins, glibenclamids, simvastatins, pioglitazons, warfarins, digoxins, empagliflozins eða getnaðarvarnarlyfja til inntöku og sýndi merki *in vivo* um litla tilhneigingu til lyfjamilliverkana við hvarfefni CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp og lífræn katjóna flutningsprótein (OCT (organic cationic transporter)).

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

Áhrif Glyxambi á meðgöngu, brjóstgjöf og frjósemi eru ekki þekkt. Verkun tengd einstökum virkum innihaldsefnum er lýst hér að neðan.



## Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun empagliflozins og linagliptins á meðgöngu. Dýrarannsóknir sýna að empagliflozin og linagliptin fara yfir fylgju á seinni hluta meðgöngu en benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á þroska snemma á fósturvísiskenndi með empagliflozini eða linagliptini (sjá kafla 5.3). Dýrarannsóknir með empagliflozini hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun Glyxambi á meðgöngu.

## Brjóstgjöf

Engin gögn liggja fyrir um útskilnað empagliflozins og linagliptins í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi forklínískar upplýsingar varðandi dýr sýna að empagliflozin og linagliptin skiljast út í móðurmjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota Glyxambi.

## Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum Glyxambi eða einstakra virkra innihaldsefna á frjósemi hjá mönnum. Forklínískar rannsóknir með empagliflozini og linagliptini sem stökum þáttum benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á frjósemi (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Glyxambi hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja skal sjúklingum að gera varúðarráðstafanir til að forðast blóðsykursfall við akstur og notkun véla, sérstaklega þegar Glyxambi er notað ásamt öðrum sykursýkislyfjum sem geta valdið blóðsykursfalli (s.s. insúlíni og hliðstæðum, súlfónýlúrealýfjum).

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á öryggi

Algengasta aukaverkunin var þvagfærasýking (7,5% með Glyxambi 10 mg empagliflozin / 5 mg linagliptin og 8,5% með Glyxambi 25 mg empagliflozin / 5 mg linagliptin) (sjá Lýsingu á völdum aukaverkunum). Alvarlegustu aukaverkanirnar voru ketónblóðsýring (< 0,1%), brisbólga (0,2%), ofnæmi (0,6%) og blóðsykursfall (2,4%) (sjá kafla 4.4).

Almennt var öryggi Glyxambi í samræmi við öryggi einstakra virkra innihaldsefna (empagliflozins og linagliptins). Engar aðrar aukaverkanir sáust með Glyxambi.

Aukaverkanirnar í töflunni hér að neðan (sjá töflu 1) eru taldar upp eftir líffæraflokki og byggðar á samantekt á öryggi einlyfjameðferðar með empagliflozini og linagliptini. Upplýsingar um aukaverkanir sem ekki hafa verið tilkynntar í klínískum rannsóknum á Glyxambi eru byggðar á reynslu með empagliflozini og linagliptini. Nánar er fjallað um aukaverkanir sem eru merktar með stjörnu (\*) í kaflanum „Lýsing á völdum aukaverkunum“ fyrir neðan.

#### Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni er flokkuð sem mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1 Aukaverkanir

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar Algengar Algengar Tíðni ekki þekkt	Þvagfærasýking <sup>1,*</sup> (þ.m.t. nýrnaskjódubólga og þvagsýklasótt) <sup>4</sup> Hvítsveppasýking í leggöngum, skapa- og leggangabólga, húfubólga og önnur sýking í kynfærum <sup>1,*</sup> Nefkoksbólga <sup>2</sup> Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep) <sup>#</sup>
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar Sjaldgæfar	Ofnæmi <sup>2</sup> Ofnæmisbjúgur <sup>3,4</sup> , ofsakláði <sup>3,4</sup>
Efnaskipti og næring	Algengar Algengar Mjög sjaldgæfar	Blóðsykursfall (við notkun ásamt súlfónýlúrealyfi eða insúlíni) <sup>*</sup> Þorsti Ketónblóðsýring af völdum sykursýki <sup>4,#</sup>
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Hósti <sup>2</sup>
Meltingarfæri	Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar	Brisbólga <sup>2</sup> Sár í munni <sup>3</sup>
Húð og undirhúð	Algengar Algengar Tíðni ekki þekkt	Klári <sup>1</sup> Útbrot <sup>3,4</sup> Blöðrusóttarlíki <sup>2,a</sup>
Æðar	Sjaldgæfar	Blóðrúmmálsskerðing <sup>1,*</sup>
Nýru og þvagfæri	Algengar Sjaldgæfar	Aukin þvaglát <sup>1,*</sup> Þvaglátstregða <sup>1</sup>
Rannsóknaniðurstöður	Algengar Algengar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Sjaldgæfar	Hækkun amýlasa <sup>2</sup> Hækkun lípasa <sup>2</sup> Hækkun blóðkornaskila <sup>1,5</sup> Hækkun lípíða í blóði <sup>1,6</sup> Hækkað kreatínín í blóði/minnkaður gaukulsíunarhraði <sup>1,*</sup>

<sup>1</sup> samkvæmt reynslu af empagliflozini

<sup>2</sup> samkvæmt reynslu af linagliptíni

<sup>3</sup> samkvæmt reynslu eftir markaðssetningu linagliptíns

<sup>4</sup> samkvæmt reynslu eftir markaðssetningu empagliflozins

<sup>5</sup> Meðalbreytingar á blóðkornaskilum frá grunnildi voru 3,3% og 4,2% fyrir Glyxambi 10 mg/5 mg og 25 mg/5 mg miðað við 0,2% fyrir lyfleysu. Í klínískri rannsókn með empagliflozini gengu gildi blóðkornaskila aftur að grunnildi eftir eftirfylgni í 30 daga frá stöðvun meðferðar.

<sup>6</sup> Meðalþröskulíkanir frá grunnildum fyrir Glyxambi 10 mg/5 mg og 25 mg/5 mg miðað við lyfleysu voru heildarkólestról 3,2% og 4,6% miðað við 0,5%; HDL-kólestról 8,5% og 6,2% miðað við 0,4%; LDL-kólestról 5,8% og 11,0% miðað við 3,3%; tríglyseríð -0,5% og 3,3% miðað við 6,4%.

<sup>a</sup> Í CARMELINA rannsókninni (sjá kafla 5.1) var tilkynnt um blöðrusóttarlíki hjá 0,2% sjúklinga sem fengu linagliptín og hjá engum sjúklingi sem fékk lyfleysu.

<sup>#</sup> sjá kafla 4.4

<sup>\*</sup> sjá frekari upplýsingar í undirkafla hér að neðan

## Lýsing á völdum aukaverkunum

### Blóðsykursfall

Í sameinuðum klínískum rannsóknum á Glyxambi með sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og ófullnægjandi blóðsykurstjórn með metformini sem grunnmeðferð var tíðni blóðsykursfalls 2,4%. Tíðni staðfests blóðsykursfalls var lág (< 1,5%). Enginn marktækur munur var á tíðni hjá sjúklingum sem fengu mismunandi styrkleika af Glyxambi og þeim sem fengu meðferð með empagliflozini eða linagliptini.

Einn sjúklingur sem fékk Glyxambi fékk staðfest (samkvæmt skilgreiningu rannsakanda) alvarlegt blóðsykursfall (skilgreint sem tilvik sem krefst aðstoðar) í samanburðarrannsóknum með virku lyfi eða lyfleysu (heildartíðni 0,1%).

Samkvæmt reynslu af empagliflozini og linagliptini er gert ráð fyrir aukinni hættu á blóðsykursfalli við samhliða meðferð með insúlíni og/eða súlfónýlúrealyfi (sjá kafla 4.4 og upplýsingar hér að neðan)

### *Blóðsykursfall með empagliflozini*

Tíðni blóðsykursfalls fór eftir grunnmeðferð í hverri rannsókn fyrir sig og var svipuð með empagliflozini og lyfleysu sem einlyfjameðferð, sem viðbót við metformin og sem viðbót við pioglitazon +/- metformin. Tíðni sjúklinga með blóðsykursfall var hærri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með empagliflozini samanborið við lyfleysu þegar það var gefið til viðbótar metformini og súlfónýlúrealyfi (10 mg af empagliflozini: 16,1%, 25 mg af empagliflozini: 11,5%, lyfleysa: 8,4%), til viðbótar grunninsúlíni +/- metformin og +/- súlfónýlúrealyf (10 mg af empagliflozini: 19,5%, 25 mg af empagliflozini: 28,4%, lyfleysa: 20,6% á fyrstu 18 vikum meðferðar þegar ekki var hægt að aðlaga insúlínkammt; 10 mg og 25 mg af empagliflozini: 36,1%, lyfleysa: 35,3% í rannsókninni sem stóð yfir í 78 vikur), og til viðbótar insúlíni sem gefið er oft á dag með eða án metformins (10 mg af empagliflozini: 39,8%, 25 mg af empagliflozini: 41,3%, lyfleysa: 37,2% á fyrstu 18 vikum meðferðar þegar ekki var hægt að aðlaga insúlínkammt; 10 mg af empagliflozini: 51,1%, 25 mg af empagliflozini: 57,7%, lyfleysa: 58% í rannsókninni sem stóð yfir í 52 vikur).

### *Alvarlegt blóðsykursfall með empagliflozini (tilvik sem krefjast aðstoðar)*

Tíðni sjúklinga með alvarlegt blóðsykursfall var lág (< 1%) og svipuð fyrir empagliflozin og lyfleysu sem meðferð með einu lyfi, sem viðbót við metformin +/- súlfónýlúrealyf og sem viðbót við pioglitazon +/- metformin.

Tíðni sjúklinga með alvarlegt blóðsykursfall var meiri á meðal sjúklinga sem fengu meðferð með empagliflozini samanborið við lyfleysu þegar það var gefið til viðbótar grunninsúlíni +/- metformin og +/- súlfónýlúrealyf (10 mg af empagliflozini: 0%, 25 mg af empagliflozini: 1,3%, lyfleysa: 0% á fyrstu 18 vikum meðferðar þegar ekki var hægt að aðlaga insúlínkammt; 10 mg af empagliflozini: 0%, 25 mg af empagliflozini: 1,3%, lyfleysa: 0% í rannsókninni sem stóð yfir í 78 vikur) og til viðbótar insúlíni sem gefið er oft á dag með eða án metformins (10 mg af empagliflozini: 1,6%, 25 mg af empagliflozini: 0,5%, lyfleysa: 1,6% á fyrstu 18 vikum meðferðar þegar ekki var hægt að aðlaga insúlínkammt og í rannsókninni sem stóð yfir í 52 vikur).

### *Blóðsykursfall með linagliptini*

Algengasta aukaverkunin í klínískum rannsóknum með linagliptini var blóðsykursfall sem sást í þriggja lyfja samsetningunni, linagliptin ásamt metformini og súlfónýlúrealyfi (22,9% samanborið við 14,8% með lyfleysu).

Blóðsykursfall í samanburðarrannsóknum með lyfleysu (10,9%; N= 471) var vægt (80%; N= 384), í meðallagi (16,6%; N= 78) eða alvarlegt (1,9%; N= 9).

### Þvagfærasýking

Í klínískum rannsóknum með Glyxambi var engin marktækur munur á tíðni þvagfærasýkinga hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 8,5%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 7,5%) og þeim sem fengu meðferð með empagliflozini eða linagliptini. Tíðnin var sambærileg við tíðni í klínískum rannsóknum með empagliflozini (sjá einnig kafla 4.4).

Í rannsóknum með empagliflozini var heildartíðni þvagfærasýkinga svipuð hjá sjúklingum sem fengu 25 mg af empagliflozini og þeim sem fengu lyfleysu (7,0% og 7,2%) og hærri hjá sjúklingum sem fengu 10 mg af empagliflozini (8,8%). Rétt eins og með lyfleysu var tilkynnt oftar um þvagfærasýkingu hjá sjúklingum sem fengu empagliflozin með sögu um langvinna eða endurtekna þvagfærasýkingu. Alvarleiki þvagfærasýkinga var svipaður og með lyfleysu fyrir tilkynningar um væg, í meðallagi alvarleg og alvarleg tilvik. Oftar var greint frá þvagfærasýkingu hjá konum sem fengu empagliflozin samanborið við lyfleysu, en ekki hjá körlum.

### Hvítsveppasýking í leggöngum, skapa- og leggangabólga, húfubólga og önnur sýking í kynfærum

Í klínískum rannsóknum með Glyxambi var oftar tilkynnt um kynfærasýkingar hjá sjúklingum sem fengu Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 3,0%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 2,5%) en þeim sem fengu meðferð með linagliptini en sjaldnar en þeim sem fengu empagliflozin. Tíðni fyrir Glyxambi hefur í heildina verið sambærileg tíðni í klínískum rannsóknum með empagliflozini.

Í rannsóknum með empagliflozini var oftar greint frá hvítsveppasýkingu í leggöngum, skapa- og leggangabólgu og öðrum sýkingum í kynfærum fyrir 10 mg af empagliflozini (4,0%) og 25 mg af empagliflozini (3,9%) samanborið við lyfleysu (1,0%). Oftar var greint frá slíkum sýkingum með empagliflozini samanborið við lyfleysu hjá konum og var munurinn á tíðni ekki eins áberandi hjá körlum. Sýkingar í kynfærum voru vægar eða miðlungsalvarlegar, engar voru alvarlegar.

### Aukin þvaglát

Í klínískum rannsóknum með Glyxambi var oftar tilkynnt um aukin þvaglát hjá sjúklingum sem fengu Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 2,6%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 1,4%) en þeim sem fengu meðferð með linagliptini og tíðnin var svipuð hjá þeim sem fengu empagliflozin. Tíðni fyrir Glyxambi hefur í heildina verið sambærileg tíðni í klínískum rannsóknum með empagliflozini.

Í klínískum rannsóknum með empagliflozini sáust aukin þvaglát (þ.m.t. fyrirframskilgreindu hugtökin óeðlilega tíð þvaglát, ofsamiga og næturmiga) oftar hjá sjúklingum sem fengu empagliflozin (10 mg af empagliflozini: 3,5%, 25 mg af empagliflozini: 3,3%) samanborið við þá sem fengu lyfleysu (1,4%). Aukning þvagláta var yfirleitt væg eða miðlungsmikil. Tíðni tilkynninga um næturmigu var sambærileg fyrir lyfleysu og empagliflozin (< 1%).

### Blóðrúmmálsskerðing

Í klínískum rannsóknum með Glyxambi var engin marktækur munur á tíðni rúmmálsskerðingar hjá sjúklingum sem fengu Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,8%) og þeim sem fengu meðferð með empagliflozini eða linagliptini. Tíðnin var sambærileg við tíðni í klínískum rannsóknum með empagliflozini.

Í klínískum rannsóknum með empagliflozini var heildartíðni blóðrúmmálsskerðingar (þ.m.t. fyrirframskilgreindu hugtökin lækkaður blóðþrýstingur (sólárhingsmæling), lækkaður slagbilsþrýstingur, vessaþurrð, lágþrýstingur, blóðþurrð, réttstöðubrýstingsfall og yfirlið) svipuð hjá sjúklingum sem hlutu meðferð með empagliflozini (10 mg af empagliflozini: 0,6%, 25 mg af empagliflozini: 0,4%) og lyfleysu (0,3%). Tíðni blóðrúmmálsskerðingar var hærri hjá sjúklingum 75 ára og eldri sem fengu meðferð með 10 mg af empagliflozini (2,3%) eða 25 mg af empagliflozini (4,3%) samanborið við þá sem fengu lyfleysu (2,1%).

### Hækkað kreatínín í blóði/minnkaður gaukulsíunarhraði

Í klínískum rannsóknum með Glyxambi hefur tíðni sjúklinga með hækkað kreatínín í blóði (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0%) og lækkaðan gaukulsíunarhraða (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,6%) verið sambærileg við tilkynningar úr klínískum rannsóknum með empagliflozini.

Í klínískum rannsóknum með empagliflozini var heildartíðni sjúklinga með hækkað kreatínín í blóði og minnkaðan gaukulsíunarhraða svipuð hjá þeim sem fengu empagliflozin og lyfleysu (hækkað kreatínín í blóði: empagliflozin 10 mg 0,6%, empagliflozin 25 mg 0,1%, lyfleysa 0,5%; minnkaður gaukulsíunarhraði: empagliflozin 10 mg 0,1%, empagliflozin 25 mg 0%, lyfleysa 0,3%).

### Aldraðir

Í klínískum rannsóknum voru níttján 75 ára sjúklingar eða eldri meðhöndlaðir með Glyxambi. Enginn sjúklingur var eldri en 85 ára. Ekki var munur á öryggi Glyxambi hjá öldruðum. Samkvæmt reynslu af empagliflozini gætu aldraðir sjúklingar átt aukna hættu á rúmmálsskerðingu (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2).

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmtun**

### Einkenni

Í klínískum samanburðarrannsóknum komu engar eiturverkanir fram við staka allt að 800 mg skammta af empagliflozini (jafngildir 32-földum ráðlögðum hámarksskammti á sólarhring) hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum og marga daglega skammta af allt að 100 mg af empagliflozini (jafngildir 4-földum ráðlögðum hámarksskammti á sólarhring) hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Empagliflozin jók útskilnað glúkósa með þvagi, sem leiddi til aukins þvagmagns. Aukningin sem sást á þvagmagni var ekki skammtaháð. Engin reynsla er af stærri skömmtum en 800 mg hjá mönnum.

Í klínískum samanburðarrannsóknum á heilbrigðum einstaklingum þoldust stakir skammtar af allt að 600 mg af linagliptini (jafngildir 120-földum ráðlögðum skammti) almennt vel. Engin reynsla er af skömmtum stærri en 600 mg hjá mönnum.

### Meðferð

Komi til ofskömmtunar er skynsamlegt að beita venjulegri stuðningsmeðferð t.d. fjarlægja lyf sem ekki hefur frásogast úr meltingarvegi, viðhafa klínískt eftirlit og grípa til klínískra aðgerða eins og þörf krefur.

Ekki hefur verið rannsakað hvort hægt sé að fjarlægja empagliflozin með blóðskilun. Ekki er búist við að hægt sé að fjarlægja linagliptin í marktæku magni með blóðskilun eða kviðskilun.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Sykursýkislyf, blóðsykurslækkandi lyf til inntöku, í blöndum, ATC-flokkur: A10BD19

## Verkunarháttur

Glyxambi sameinar tvö blóðsykurslækkandi lyf með verkunarhætti sem bæta hvorn annan upp til að bæta blóðsykursstjórn hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2: empagliflozin, hemill samflutningspróteins natríumglúkósa (SGLT2), og linagliptin, DPP-4-hemil.

### Empagliflozin

Empagliflozin er afturkræfur, mjög öflugur (IC<sub>50</sub> af 1,3 nmól) og sértækur samkeppnishemill SGLT2. Empagliflozin er ekki hemill annarra flutningspróteina glúkósa sem eru mikilvæg fyrir flutning glúkósa í útlæga vefi og er 5.000 sinnum sértækari fyrir SGLT2 en SGLT1, helsta flutningspróteininu sem sér um frásog glúkósa í þörmum.

SGLT2 er mikið tjáð í nýrum en tjáning þess er engin eða mjög lítil í öðrum vefjum. Þar sem það er helsta flutningspróteinið sér það um endurupptöku glúkósa í blóðrásina úr gaukulsíun. Hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og blóðsykurshækkun síast meira af glúkósa og endurupptaka er að sama skapi meiri.

Empagliflozin bætir blóðsykursstjórnun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með því að draga úr endurupptöku glúkósa í nýrum. Magn glúkósa sem hverfur á brott um nýru með þessum verkunarhætti, útskilnaði á glúkósa með þvagi (glucuretic mechanism), fer eftir þéttni glúkósa í blóði og gaukulsíunarhraða (GFR). Hömlun SGLT2 hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og blóðsykurshækkun leiðir til útskilnaðar umframglúkósa með þvagi. Að auki eykst útskilnaður natríums við upphaf meðferðar með empagliflozini sem veldur þvagaukningu vegna osmósu og minnkuðu blóðrúmmáli.

Hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 jókst útskilnaður glúkósa með þvagi strax eftir gjöf fyrsta skammts empagliflozins og var stöðugur yfir sólarhringstímabilið milli skammta. Aukinn útskilnaður glúkósa með þvagi var áfram til staðar í lok 4 vikna meðferðartímabilsins, að meðaltali um 78 g/sólarhring. Aukinn útskilnaður glúkósa með þvagi leiddi strax til lækkunar á plasmabéttni glúkósa hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Empagliflozin hefur áhrif til batnaðar á glúkósabéttni, bæði fastandi og eftir máltíð. Þar sem verkunarháttur empagliflozins er óháður starfsemi betafrumna og ferli insúlíns er lítil hætta á blóðsykursfalli. Breyting til batnaðar sást varðandi staðgönguendapunkta fyrir starfsemi betafrumna með HOMA-β líkani fyrir mat á samvægi (Homeostasis Model Assessment-β). Auk þess veldur útskilnaður glúkósa með þvagi hitaeiningatapi, sem tengist minnkun líkamsfitu og þyngdartapi. Sykurmigunni sem fram kom með empagliflozini fylgdi þvagaukning, sem hugsanlega á þátt í miðlungsmikilli viðvarandi blóðþrýstingslækkun. Sykurmigan, natríummigan og þvagaukningin vegna osmósu sem fram kom með empagliflozini á hugsanlega þátt í breytingu til batnaðar hvað varðar hjarta- og æðakerfið.

### Linagliptin

Linagliptin er hemill ensímsins DPP-4, sem er ensím sem á þátt í að gera incretin hormónin GLP-1 og GIP (glucagon-like peptide-1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide) óvirk. Þessi hormón eru brotin hratt niður af ensíminu DPP-4. Bæði incretin hormónin taka þátt í lífeðlisfræðilegri stjórnun glúkósajafnvægis. Incretin hormónum er seytt við lág grunngildi allan daginn og gildin hækka strax eftir neyslu fæðu. GLP-1 og GIP auka myndun insúlíns og seytingu frá betafrumum í brisi þegar til staðar eru eðlileg og hækkuð gildi glúkósa í blóði. Jafnframt minnkar GLP-1 einnig seytingu glúkagons frá alfafrumum í brisi, sem dregur úr losun glúkósa úr lifur. Linagliptin hefur mikla en afturkræfa bindisækni í DPP-4 sem leiðir þannig til viðvarandi hækkunar og lengingar á virkum gildum incretin hormónanna. Linagliptin eykur, háð glúkósa, seytingu insúlíns og minnkar seytingu glúkagons sem veldur heildarbreytingu til batnaðar á glúkósajafnvægi. Linagliptin binst sértækt við DPP-4 og sýnir > 10.000 falda sértækni samanborið við DPP-8 eða DPP-9 virkni *in vitro*.

## Verkun og öryggi

Alls 2.173 sjúklingar með sykursýki af tegund 2 og ófullnægjandi blóðsykurstjórn fengu meðferð í klínískum rannsóknum sem gerðar voru til að meta öryggi og verkun Glyxambi; 1.005 sjúklingar fengu Glyxambi 10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin eða 25 mg empagliflozin/5 mg linagliptin. Sjúklingar fengu meðferð í allt að 24 eða 52 vikur í klínískum rannsóknum.

### Glyxambi sem viðbót við metformin

Í þáttarannsókn fengu sjúklingar með ófullnægjandi stjórnun með metformini meðferð í 24 vikur með Glyxambi 10 mg/5 mg, Glyxambi 25 mg/5 mg, empagliflozini 10 mg, empagliflozini 25 mg eða linagliptini 5 mg. Meðferð með Glyxambi sýndi tölfræðilega marktæka breytingu til batnaðar á HbA<sub>1c</sub> og fastandi glúkósa í plasma (FPG) samanborið við linagliptin 5 mg og einnig samanborið við empagliflozin 10 mg eða 25 mg. Glyxambi sýndi einnig tölfræðilega marktæka breytingu til batnaðar á líkamspýngd samanborið við linagliptin 5 mg.

Tafla 2 Virknibreytur í klínískri rannsókn með samanburði á Glyxambi og einstökum virkum innihaldsefnum sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórnun með metformini

	Glyxambi 25 mg / 5 mg	Glyxambi 10 mg / 5 mg	Empagliflozin 25 mg	Empagliflozin 10 mg	Linagliptin 5 mg
<b>Aðalendapunktur: HbA<sub>1c</sub> (%) – 24 vikur</b>					
<b>Fjöldi sjúklinga í greiningu</b>	<b>134</b>	<b>135</b>	<b>140</b>	<b>137</b>	<b>128</b>
Meðalgrunnildi (SE)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Breyting frá grunnildi eftir 24 vikur <sup>1</sup> :					
- aðlagð meðaltal <sup>2</sup> (SE)	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Samanburður miðað við empagliflozin <sup>1</sup> :	miðað við 25 mg	miðað við 10 mg	--	--	--
- aðlagð meðaltal <sup>2</sup> (SE)	-0,58 (0,09)	-0,42 (0,09)			
- 95,0% CI	-0,75, -0,41	-0,59, -0,25			
- p-gildi	< 0,0001	< 0,0001			
Samanburður miðað við linagliptin 5 mg <sup>1</sup> :			--	--	--
- aðlagð meðaltal <sup>2</sup> (SE)	-0,50 (0,09)	-0,39 (0,09)			
- 95,0% CI	-0,67, -0,32	-0,56, -0,21			
- p-gildi	< 0,0001	< 0,0001			

<sup>1</sup> Framsýn greining (LOCF) þar sem notast var við síðasta mat (fyrir blóðsykurslækkandi neyðarmeðferð)

<sup>2</sup> Meðaltal aðlagð að grunnildi og lagskiptingu

Í forskilgreindum undirhópi sjúklinga með grunnildi HbA<sub>1c</sub> hærra en eða jafnt og 8,5% var lækkun frá grunnildi HbA<sub>1c</sub> eftir 24 vikur með Glyxambi 25 mg/5 mg -1,8% (p< 0,0001 miðað við linagliptin 5 mg, 0< 0,001 miðað við empagliflozin 25 mg) og með Glyxambi 10 mg/5 mg -1,6% (p< 0,01 miðað við linagliptin 5 mg, ekki marktækt miðað við empagliflozin 10 mg).

Í heildina voru þau áhrif á lækkun HbA<sub>1c</sub> sem sáust eftir 24 vikur áfram til staðar eftir 52 vikur.

*Empagliflozin hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórnun með metformini og linagliptini*

Linagliptin 5 mg var í opinni rannsókn bætt við í 16 vikur hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórnun sem voru á skömmtum með metformini við hámarksþol. Sjúklingar sem höfðu ófullnægjandi stjórnun eftir þetta 16 vikna tímabil fengu tvíblinda meðferð með annaðhvort empagliflozini 10 mg, empagliflozini 25 mg eða lyfleysu í 24 vikur. Eftir þetta tvíblinda tímabil sýndi meðferð með bæði empagliflozini 10 mg og empagliflozini 25 mg tölfræðilega marktæka breytingu til batnaðar á HbA<sub>1c</sub>, FPG og líkamsþyngd samanborið við lyfleysu; allir sjúklingar héldu áfram meðferð með metformini og linagliptini 5 mg meðan á rannsókninni stóð. Tölfræðilega marktækt fleiri sjúklingar með grunnildi HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0% sem fengu báða skammtana af empagliflozini náðu markgildi HbA<sub>1c</sub>, < 7%, miðað við lyfleysu (sjá töflu 3). Eftir 24 vikna meðferð með empagliflozini sást lækkun á bæði slagbils- og þanbilsblóðþrýstingi, -2,6/-1,1 mmHg (ekki marktækt miðað við lyfleysu fyrir slagbils- og þanbilsþrýsting) fyrir empagliflozin 25 mg og -1,3/-0,1 mmHg (ekki marktækt miðað við lyfleysu fyrir slagbils- og þanbilsþrýsting) fyrir empagliflozin 10 mg.

Eftir 24 vikur var neyðarmeðferð veitt 4 (3,6%) sjúklingum sem fengu empagliflozin 25 mg og 2 (1,8%) sem fengu empagliflozin 10 mg, miðað við 13 (12,0%) sem fengu lyfleysu (allir sjúklingar fengu grunnmeðferð með metformini + linagliptin 5 mg).

Tafla 3 Virknibreytur í klínískri rannsókn með samanburði á empagliflozini og lyfleysu sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórnun með metformini og linagliptini 5 mg

	Metformin + linagliptin 5 mg		
	Empagliflozin 10 mg <sup>1</sup>	Empagliflozin 25 mg <sup>1</sup>	Lyfleysa <sup>2</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%) – 24 vikur<sup>3</sup></b>			
Fjöldi	109	110	106
Grunnlína (meðaltal)	7,97	7,97	7,96
Breyting frá grunnlínu (aðlagð meðaltal)	-0,65	-0,56	0,14
Samanburður miðað við lyfleysu (aðlagð meðaltal) (95% CI) <sup>2</sup>	-0,79 (-1,02, -0,55) p< 0,0001	-0,70 (-0,93, -0,46) p< 0,0001	
<b>Líkamsþyngd-24 vikur<sup>3</sup></b>			
Fjöldi	109	110	106
Grunngildi (meðaltal) í kg	88,4	84,4	82,3
Breyting frá grunngildi (aðlagð meðaltal)	-3,1	-2,5	-0,3
Samanburður miðað við lyfleysu (aðlagð meðaltal) (95% CI) <sup>1</sup>	-2,8 (-3,5, -2,1) p< 0,0001	-2,2 (-2,9, -1,5) p< 0,0001	
<b>Sjúklingar (%) sem náðu HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% með grunnildi HbA<sub>1c</sub> ≥ 7% - 24 vikur<sup>4</sup></b>			
Fjöldi	100	107	100
Sjúklingar (%) sem náðu A1C < 7%	37,0	32,7	17,0
Samanburður miðað við lyfleysu (líkindahlutfall) (95% CI) <sup>5</sup>	4,0 1,9, 8,7)	2,9 (1,4, 6,1)	

- <sup>1</sup> Sjúklingar sem slembiraðað var í hópa sem fengu empagliflozin 10 mg eða 25 mg fengu Glyxambi 10 mg/5 mg eða 25 mg/5 mg með grunnmeðferð með metformini
- <sup>2</sup> Sjúklingar sem slembiraðað var í hóp sem fékk lyfleysu fengu lyfleysu auk linagliptins 5 mg með grunnmeðferð með metformini
- <sup>3</sup> MMRM-líkan (mixed-effects models for repeated measurements) fyrir greiningu á heildarþýði (OC) inniheldur grunngildi HbA<sub>1c</sub>, grunngildi eGFR (MDRD), landsvæði, meðferð við heimsókn og meðferð eftir samskiptum við heimsókn. Grunngildi er einnig gefið upp fyrir FPG. Grunngildi er einnig gefið upp fyrir þyngd.
- <sup>4</sup> Ekki metið hvort um tölfræðilega marktæka breytingu var að ræða; ekki hluti af raðprófun fyrir aðra endapunkta
- <sup>5</sup> Aðfallsgreining hlutfalla á heildarþýði (NCF) inniheldur grunngildi HbA<sub>1c</sub>, grunngildi eGFR (MDRD), landsvæði og meðferð; byggð á sjúklingum með HbA<sub>1c</sub> sem er 7% og hærra við grunnlínu



Í forskilgreindum undirhópi sjúklinga með grunnildi HbA<sub>1c</sub> hærra en eða jafnt og 8,5% var lækkun frá grunnildi HbA<sub>1c</sub> með empagliflozini 25 mg/linagliptini 5 mg -1,3% eftir 24 vikur (p< 0,0001 miðað við lyfleysu og linagliptin 5 mg) og með empagliflozini 10 mg/linagliptini 5 mg -1,3% eftir 24 vikur (p< 0,0001 miðað við lyfleysu og linagliptin 5 mg).

Linagliptin 5 mg hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórnun með metformini og empagliflozini 10 mg eða empagliflozini 25 mg

Empagliflozini 10 mg eða empagliflozini 25 mg var bætt við í opinni rannsókn í 16 vikur hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórnun sem voru á skömmtum með metformini við hámarksþol. Sjúklingar sem höfðu ófullnægjandi stjórnun eftir þetta 16 vikna tímabil fengu tvíblinda meðferð með annaðhvort linagliptini 5 mg eða lyfleysu í 24 vikur. Eftir þetta tvíblinda tímabil sýndi meðferð hjá báðum sjúklingahópnum (metformin + empagliflozin 10 mg og metformin + empagliflozin 25 mg) með linagliptini 5 mg tölfraðilega marktæka breytingu til batnaðar á HbA<sub>1c</sub> samanborið við lyfleysu; allir sjúklingar héldu áfram meðferð með metformini og empagliflozini meðan á rannsókninni stóð. Tölfraðilega marktækt fleiri sjúklingar með grunnildi HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0% sem fengu meðferð með linagliptini náðu markgildi HbA<sub>1c</sub> < 7%, miðað við lyfleysu (sjá töflu 4).

Tafla 4 Virknibreytur í klínískum rannsóknum með samanburði á Glyxambi 10 mg/5 mg og empagliflozini 10 mg auk Glyxambi 25 mg/5 mg við empagliflozin 25 mg sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórnun með empagliflozini 10 mg/25 mg og metformini

	Metformin + empagliflozin 10 mg		Metformin + empagliflozin 25 mg	
	Linagliptin 5 mg	Lyfleysa	Linagliptin 5 mg	Lyfleysa
<b>HbA<sub>1c</sub> (%) – 24 vikur<sup>1</sup></b>				
Fjöldi	122	125	109	108
Grunnlína (meðaltal)	8,04	8,03	7,82	7,88
Breyting frá grunnlínu (aðlagð meðaltal)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,10
Samanburður miðað við lyfleysu (aðlagð meðaltal) (95% CI)	-0,32 (-0,52, -0,13) p= 0,0013		-0,47 (-0,66, -0,28) p< 0,0001	
<b>Sjúklingar (%) sem náðu HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% með grunnildi HbA<sub>1c</sub> ≥ 7% - 24 vikur<sup>2</sup></b>				
Fjöldi	116	119	100	107
Sjúklingar (%) sem náðu HbA <sub>1c</sub> < 7%	25,9	10,9	36,0	15,0
Samanburður miðað við lyfleysu (líkindahlutfall) (95% CI) <sup>3</sup>	3,965 (1,771, 8,876) p= 0,0008		4,429 (2,097, 9,353) p< 0,0001	

Sjúklingum sem slembiraðað var í hóp sem fékk linagliptin 5 mg fengu annaðhvort fastan skammt af töflum með Glyxambi 10 mg/25 mg og metformin eða fastan skammt af töflum með Glyxambi 25 mg/5 mg og metformin; sjúklingar sem slembiraðað var í lyfleysuhóp fengu lyfleysu og empagliflozin 10 mg og metformin eða lyfleysu og empagliflozin 25 mg og metformin

<sup>1</sup> MMRM-líkan fyrir greiningu á heildarþýði (OC) inniheldur grunnildi HbA<sub>1c</sub>, grunnildi eGFR (MDRD), landsvæði, heimsókn, meðferð og meðferð eftir samskiptum við heimsókn. Grunnildi er einnig gefið upp fyrir FPG.

<sup>2</sup> Ekki metið hvort um tölfraðilega marktæka breytingu var að ræða; ekki hluti af raðprófun fyrir aðra endapunkta

<sup>3</sup> Aðfallsgreining hlutfalla á heildarþýði (NCF) inniheldur grunnildi HbA<sub>1c</sub>, grunnildi eGFR (MDRD), landsvæði og meðferð; byggð á sjúklingum með HbA<sub>1c</sub> sem er 7% og hærra við grunnlínu

## Öryggi með tilliti til hjarta- og æðakerfisins

### *Niðurstöður meðferðar með empagliflozini með tilliti til hjarta- og æðakerfisins (EMPA-REG OUTCOME) rannsóknin*

Í tvíblindu EMPA-REG OUTCOME samanburðarrannsókninni með lyfleysu var gerður samanburður á sameinuðum upplýsingum fyrir 10 mg og 25 mg skammta af empagliflozini og lyfleysu sem voru gefin til viðbótar við hefðbundna meðferð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og þekktan hjarta- og æðasjúkdóm. Alls voru 7.020 sjúklingar meðhöndlaðir (10 mg af empagliflozini: 2.345, 25 mg af empagliflozini: 2.342, lyfleysa: 2.333) og þeim fylgt eftir að miðgildi í 3,1 ár. Meðalaldurinn var 63 ár, meðalgildi HbA<sub>1c</sub> var 8,1% og 71,5% voru karlar. Við upphaf rannsóknar fengu 74% sjúklinga meðferð með metformini, 48% með insúlíni og 43% með súlfónýlúrealyfi. Um það bil helmingur sjúklinganna (52,2%) var með eGFR sem var 60-90 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>, 17,8% sem var 45-60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> og 7,7% sem var 30-45 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>.

Eftir 12 vikur sást bæting á aðlöguðu meðaltali (SE) HbA<sub>1c</sub> miðað við grunnildi upp á 0,11% (0,02) í lyfleysuhópnum og 0,65% (0,02) og 0,71% (0,02) hjá þeim sem fengu empagliflozin 10 eða 25 mg. Eftir fyrstu 12 vikurnar var blóðsykursstjórnun fínstillt óháð rannsóknarmeðferð. Því voru áhrifin veikari eftir 94 vikur, er aðlöguð meðalbæting (SE) á HbA<sub>1c</sub> var 0,08% (0,02) í lyfleysuhópnum og 0,50% (0,02) og 0,55% (0,02) hjá þeim sem fengu empagliflozin 10 eða 25 mg.

Empagliflozin sýndi yfirburði við að koma í veg fyrir samsetta aðalendapunkturinn dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki var banvænt eða slag sem ekki var banvænt, samanborið við lyfleysu. Meðferðaráhrifin stöfuðu af marktækri fækkun á dauðsföllum af völdum hjarta- og æðasjúkdóma en engar marktækar breytingar komu fram hvað varðar hjartadrep sem ekki var banvænt eða slag sem ekki var banvænt. Fækkun dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma var sambærileg fyrir 10 mg og 25 mg af empagliflozini og var staðfest með bættri heildarlífun (sjá töflu 5).

Tafla 5 Meðferðaráhrif fyrir samsetta aðalendapunktinn, undirþættir hans og dánartíðni<sup>a</sup>

	<b>Lyfleysa</b>	<b>Empagliflozin<sup>b</sup></b>
Fjöldi	2.333	4.687
<b>Tími fram að fyrsta tilviki dauðsfalls af völdum CV, MI sem ekki var banvænt eða slags sem ekki var banvænt (%)</b>	282 (12,1)	490 (10,5)
Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (95,02% CI) <sup>*</sup>		0,86 (0,74; 0,99)
p-gildi fyrir yfirburði		0,0382
<b>Fjöldi dauðsfalla af völdum CV (%)</b>	137 (5,9)	172 (3,7)
Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (95% CI)		0,62 (0,49; 0,77)
p-gildi		<0,0001
<b>Fjöldi MI sem ekki voru banvæn (%)</b>	121 (5,2)	213 (4,5)
Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (95% CI)		0,87 (0,70; 1,09)
p-gildi		0,2189
<b>Fjöldi slaga sem ekki voru banvæn (%)</b>	60 (2,6)	150 (3,2)
Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (95% CI)		1,24 (0,92; 1,67)
p-gildi		0,1638
<b>Fjöldi dauðsfalla af öllum orsökum (%)</b>	194 (8,3)	269 (5,7)
Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (95% CI)		0,68 (0,57; 0,82)
p-gildi		<0,0001
<b>Fjöldi dauðsfalla ekki af völdum CV (%)</b>	57 (2,4)	97 (2,1)
Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (95% CI)		0,84 (0,60; 1,16)

CV = hjarta- og æðasjúkdómur, MI = hjartadrep

<sup>a</sup> Meðferðarhópur (treated set, TS), þ.e. sjúklingar sem hafa fengið a.m.k. einn skammt af rannsóknarlyfinu

<sup>b</sup> Sameinaðar upplýsingar fyrir 10 mg og 25 mg skammta af empagliflozini

<sup>\*</sup> Þar sem gögn úr rannsókninni voru tekin með í bráðabirgðagreiningu var notað tvíhliða 95,02% öryggisbil sem samsvarar p-gildi sem er lægra en 0,0498 fyrir marktækni.

Verkun til að fyrirbyggja dauðsföll af völdum hjarta- og æðasjúkdóma hefur ekki verið endanlega staðfest hjá sjúklingum sem nota empagliflozin samhliða DPP-4 hemlum eða hjá sjúklingum af svarta kynþættinum, þar sem fjöldi einstaklinga úr þessum hópum í EMPA-REG OUTCOME rannsókninni var takmarkaður.

#### *Hjartabilun sem krefst innlagnar á sjúkrahús*

Í EMPA-REG OUTCOME rannsókninni dró empagliflozin úr hættu á hjartabilun sem krafðist innlagnar á sjúkrahús samanborið við lyfleysu (empagliflozin 2,7%; lyfleysa 4,1%; HR 0,65; 95% CI 0,50; 0,85).

#### *Nýrnakvilli*

Í EMPA-REG OUTCOME rannsókninni var HR 0,61 (95% CI 0,53; 0,70) fyrir empagliflozin (12,7%) samanborið við lyfleysu (18,8%) á tímabilinu fram að fyrsta tilviki nýrnakvilla.

Að auki voru fleiri tilvik (HR 1,82; 95% CI 1,40; 2,37) þar sem albúmín í þvagi var viðvarandi í eðlilegu horfi eða viðvarandi með mikróalbúmínmigu (49,7%) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með empagliflozini samanborið við lyfleysu (28,8%) og voru með makróalbúmínmigu við grunngildi.

#### *Rannsókn á öryggi linagliptins með tilliti til hjarta- og æðakerfis og nýrna (CARMELINA)*

Í tvíblindu CARMELINA samanburðarrannsókninni með lyfleysu var öryggi linagliptins með tilliti til hjarta- og æðakerfis og nýrna metið í samanburði við lyfleysu sem viðbót við hefðbundna meðferð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem voru í aukinni hættu á að fá hjarta- og æðasjúkdóm vegna sögu um staðfestan stóræða- eða nýrnasjúkdóm. Alls fengu 6979 sjúklingar meðferð með linagliptini 5 mg (3494) eða lyfleysu (3485) og eftirfylgni í að miðgildi 2,2 ár. Rannsóknin tók til 1211 (17,4%)

sjúklinga  $\geq 75$  ára, meðal HbA<sub>1c</sub> var 8,0%, 63% voru karlkyns. Um það bil 19% þátttakendanna voru með áætlaðan gaukulsíunarhraða (eGFR) sem nam 45-60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>, 28% þátttakenda voru með eGFR 30-45 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> og 15% voru með eGFR < 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>.

Linagliptin jók ekki hættuna á samsetta endapunktinum dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms, hjartadrep sem ekki var banvænt eða heilaslag sem ekki var banvænt (3P-MACE). [HR=1,02; (95% CI 0,89, 1,17); p=0,0002 fyrir jafngildi (non-inferiority) eða hættuna á samsetta endapunktinum dauðsfall vegna nýrnasjúkdóms, nýrnasjúkdómur á lokastigi, yfir 40% viðvarandi lækun á eGFR [HR=1,04; (95% CI 0,89, 1,22)]. Í greiningum á framvindu albúmínmigu (breyting frá eðlilegu gildi albúmíns í þvagi yfir í míkro- eða makróalbúmínmigu eða frá míkroalbúmínmigu yfir í makróalbúmínmigu) var áætlað áhættuhlutfall 0,86 (95% CI 0,78; 0,95) fyrir linagliptin samanborið við lyfleysu. Að auki jók linagliptin ekki hættuna á sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar [HR=0,90; (95% CI 0,74; 1,08)]. Engin aukin hætta á dauðsföllum vegna hjarta- og æðasjúkdóma eða dauðsfalla af öllum orsökum kom fram.

Öryggisupplýsingar úr rannsókninni voru í samræmi við þær upplýsingar sem lágu fyrir um öryggi linagliptins.

#### *Rannsókn á öryggi linagliptins með tilliti til hjarta- og æðakerfis (CAROLINA)*

Í tvíblindu CAROLINA rannsókninni með samhliða hópum var lagt mat á öryggi linagliptins með tilliti til hjarta- og æðakerfis samanborið við glímepíríð sem viðbót við hefðbundna meðferð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem voru í aukinni hættu á að fá hjarta- og æðasjúkdóm. Alls fengu 6033 sjúklingar meðferð (linagliptin 5 mg: 3023, glímepíríð 1 mg til 4 mg: 3010) og eftirfylgni í að miðgildi 6,25 ár. Meðalaldur var 64 ár, meðal HbA<sub>1c</sub> var 7,15% og 60% voru karlar. Um það bil 19% þátttakendanna voru með áætlaðan gaukulsíunarhraða (eGFR) sem nam < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>.

Rannsóknin var hönnuð til þess að sýna fram á jafngildi (non-inferiority) fyrir aðalendapunkt hjarta- og æðasjúkdóms sem var samsettur úr fyrsta tilviki dauðsfalls vegna hjarta- og æðasjúkdóms eða hjartadreps sem ekki var banvænt eða heilaslags sem ekki var banvænt (3P-MACE). Linagliptin jók ekki hættuna á samsetta endapunktinum dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms, hjartadrep sem ekki var banvænt eða heilaslag sem ekki var banvænt (MACE-3). [Áhættuhlutfall (HR)=0,98; (95% CI 0,84; 1,14); p<0,0001 fyrir jafngildi (non-inferiority)] þegar því var bætt við hefðbundna meðferð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem voru í aukinni hættu á að fá hjarta- og æðasjúkdóm samanborið við glímepíríð (sjá töflu 6).

Tafla 6 Meiriháttar aukaverkanir á hjarta- og æðakerfi (MACE) og dauðsföll eftir meðferðarhópi í CAROLINA rannsókninni

	Linagliptín 5mg		Glímepírfíð (1-4mg)		Áhættuhlutfall (95% CI)
	Fjöldi einstaklinga (%)	Nýgengishlutfall á hver 1000 sjúklingaár	Fjöldi einstaklinga (%)	Nýgengishlutfall á hver 1000 sjúklingaár	
Fjöldi sjúklinga	3023		3010		
Fyrsti samsetti endapunkturinn fyrir hjarta- og æðakerfi (dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms, hjartadreps sem ekki var banvænt, heilaslags sem ekki var banvænt)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)*
Dauðsfall af öllum orsökum	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

\* Prófun á jafngildi til að sýna fram á að efri mörkin 95% CI fyrir áhættuhlutfallið séu lægri en 1,3

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Glyxambi hjá öllum undirhópum barna við sykursýki af tegund 2 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

Tíðni og umfang frásogs empagliflozins og linagliptins í Glyxambi samsvara aðgengi empagliflozins og linagliptins þegar það er gefið í stökum töflum. Lyfjahvörf empagliflozins og linagliptins sem stakra þátta hafa verið rannsökuð ítarlega hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Lyfjahvörf voru almennt svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Glyxambi sýndi svipuð áhrif fæðu og einstök virk innihaldsefni. Því má taka Glyxambi með eða án matar.

## Empagliflozin

### Frásog

Eftir inntöku frásogaðist empagliflozin hratt með hámarksþétni í plasma með miðgildinu  $t_{max}$  1,5 klst. eftir inntöku. Þar á eftir lækkaði plasmáþétni í tveimur fösom, með hröðum dreifingarfasa og tiltölulega hægum lokafasa. Meðalgildi flatarmáls undir blóðþétniferli (AUC) og  $C_{max}$  í plasma við jafnvægi var 1.870 nmól×klst. og 259 nmól/l með 10 mg af empagliflozini og 4.740 nmól×klst. og 687 nmól/l með 25 mg af empagliflozini einu sinni á sólarhring. Altæk útsetning fyrir empagliflozini jókst í réttu hlutfalli við skammta. Lyfjahvarfabreytur stakra skammta empagliflozins við jafnvægi voru svipaðar og bentu til línulegra lyfjahvarfa að því er varðar tíma.

Gjöf 25 mg empagliflozins eftir inntöku fituríkrar og hitaeiningaríkrar fæðu leiddi til örlítið minni útsetningar; AUC lækkaði um u.þ.b. 16% og  $C_{max}$  um u.þ.b. 37% samanborið við gjöf á fastandi maga.

Áhrif fæðu á lyfjahvörf empagliflozins voru ekki talin klínískt marktæk og því má gefa empagliflozin með eða án matar.

### Dreifing

Sýnilegt dreifingarrúmmál við jafnvægi var áætlað 73,8 l á grundvelli lyfjahvarfagreiningar. Eftir að heilbrigðum sjálfboðaliðum var gefin [<sup>14</sup>C]-empagliflozinlausn til inntöku var binding við rauð blóðkorn 37% og próteinbinding í plasma 86%.

### Umbrot

Engin af helstu umbrotsefnum empagliflozins fundust í plasma manna og þau umbrotsefni sem mest var af voru þrjár glúkúróníðsamtengingar (2-, 3- og 6-O-glúkúróníð). Altæk útsetning hvers umbrotsefnis fyrir sig var minni en 10% af öllum efnum tengdum lyfinu. *In vitro* rannsóknir benda til þess að umbrot empagliflozins hjá mönnum fari aðallega fram með glúkúröntengingu fyrir tilstilli úridín 5'-dífosfóglúkúrónýltransferasa UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 og UGT1A9.

### Brotthvarf

Samkvæmt lyfjahvarfagreiningu var lokahelmingunartími sýnilegs brotthvarfs empagliflozins áætlaður 12,4 klst. og sýnileg úthreinsun eftir inntöku var 10,6 l/klst. Breytileiki milli einstaklinga og afgangsbreytileiki (residual variabilities) úthreinsunar empagliflozins eftir inntöku var 39,1% og 35,8%, talið í sömu röð. Plasmaþéttni empagliflozins náði jafnvægi eftir fimmta skammt með gjöf einu sinni á sólarhring. Uppsöfnun var allt að 22% við jafnvægi, að því er varðar flatarmál undir blóðþéttiferil (AUC) í plasma, sem er í samræmi við helmingunartímann.

Þegar heilbrigðir sjálfboðaliðar fengu [<sup>14</sup>C]-empagliflozinlausn til inntöku skildust u.þ.b. 96% af geislavirkni tengdri lyfinu út í hægðum (41%) eða þvagi (54%). Meirihluti geislavirkni tengdri lyfinu sem skildist út í hægðum var lyfið í óbreyttu formi og u.þ.b. helmingur geislavirkni tengdri lyfinu sem skildist út í þvagi var lyfið í óbreyttu formi.

### Linagliptin

#### Frásög

Eftir inntöku á 5 mg skammti hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eða sjúklingum frásogaðist linagliptin hratt og kom hámarksplasmaþéttni (miðgildi  $T_{max}$ ) fram 1,5 klst. eftir inntöku.

Við skömmtun með 5 mg linagliptini einu sinni á sólarhring næst jafnvægisþéttni í plasma eftir þriðja skammt. Plasma AUC fyrir linagliptin jókst um u.þ.b. 33% eftir 5 mg skammta við jafnvægi borið saman við fyrsta skammt. Breytileikastuðlar (coefficients of variation) hjá sama einstaklingi og milli einstaklinga fyrir AUC fyrir linagliptin voru lágir (12,6% og 28,5%, í sömu röð). Vegna þéttniháðrar bindingar linagliptins við DPP-4 eru lyfjahvörf linagliptins miðað við heildarútsetningu ekki línuleg; heildarplasma AUC fyrir linagliptin hækkar minna en í réttu hlutfalli við skammta en AUC fyrir óbundið eykst í grófum dráttum í réttu hlutfalli við skammta.

Nýting linagliptins er u.þ.b. 30%. Samhliða neysla fituríkrar fæðu með linagliptini lengdi tímann að  $C_{max}$  um 2 klst. og lækkaði  $C_{max}$  um 15% en engin áhrif sáust á  $AUC_{0-72 \text{ klst}}$ . Ekki er búist við að breytingar á  $C_{max}$  og  $T_{max}$  hafi klínískt mikilvæg áhrif; því má gefa linagliptin með eða án fæðu.

$AUC_{\tau,ss}$  og  $C_{max,ss}$  í plasma fyrir linagliptin við jafnvægi var 153 nmól\*klst./l og 12,9 nmól/l fyrir linagliptin 5 mg einu sinni á dag í 7 daga.

## Dreifing

Vegna vefjabindingar er sýnilegt meðaldreifingarrúmmál við jafnvægi eftir stakan 5 mg skammt linagliptins í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum u.þ.b. 1.110 lítrar, sem bendir til þess að linagliptin dreifist í miklu magni til vefja. Binding linagliptins við plasmaprótein er háð þéttni, og fer minnkandi frá u.þ.b. 99% við 1 nmól/l í 75-89% við  $\geq 30$  nmól/l, sem endurspeglar metnun á bindingu við DPP-4 við hækkaða þéttni linagliptins. Við háa þéttni þegar DPP-4 er að fullu mettað var 70-80% af linagliptini bundið við önnur plasmaprótein en DPP-4 og því voru 30-20% óbundin í plasma.

## Umbrot

Eftir inntöku á 10 mg skammti af [ $^{14}$ C] linagliptini var u.þ.b. 5% af geislavirku lyfi skilið út í þvagi. Umbrot gegna litlu hlutverki við brotthvarf linagliptins. Eitt aðalumbrotsefni með hlutfallslega útsetningu 13,3% af linagliptini við jafnvægi var greint og reyndist vera lyfjafræðilega óvirkt og hefur því ekki áhrif á hömlunarvirgni linagliptins á DPP-4 í plasma.

## Brotthvarf

Plasmaþéttni linagliptins minnkar í þremur stigum með löngum lokahelmingunartíma (lokahelmingunartími fyrir linagliptin er yfir 100 klst.), sem tengist aðallega mettaðri þéttri tengingu linagliptins við DPP-4 og stuðlar ekki að uppsöfnun á lyfinu. Virkur helmingunartími uppsöfnunar linagliptins, ákvarðaður eftir inntöku margra skammta af 5 mg linagliptini, er u.þ.b. 12 klst. Eftir inntöku á [ $^{14}$ C] linagliptini hjá heilbrigðum einstaklingum var u.þ.b. 85% af geislavirka lyfinu sem gefið var skilið út í hægðum (80%) eða þvagi (5%) innan 4 daga frá lyfjagjöf. Nýrnaúthreinsun við jafnvægi var u.þ.b. 70 ml/mín.

## Skert nýrnastarfsemi

### Empagliflozin

Hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (eGFR < 30 til < 90 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og sjúklingum með nýrnabilun eða nýrnasjúkdóm á lokastigi hækkaði AUC empagliflozins um u.þ.b. 18%, 20%, 66% og 48%, talið í sömu röð, samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Hámarksþéttni empagliflozins í plasma var svipuð hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnabilun/nýrnasjúkdóm á lokastigi og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Hámarksþéttni empagliflozins í plasma var u.þ.b. 20% hærri hjá einstaklingum með miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi en hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi að sýnileg úthreinsun empagliflozins eftir inntöku minnkaði, með lækkun eGFR sem leiddi til aukinnar útsetningar fyrir lyfinu (sjá kafla 4.2).

### Linagliptin

Opin fjölskammta rannsókn var gerð til að meta lyfjahvörf linagliptins (5 mg skammtur) hjá sjúklingum með mismikla langvinna nýrnabilun borið saman við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Rannsóknin tók til sjúklinga með nýrnabilun sem var flokkuð á grundvelli kreatínínúthreinsunar sem væg (50 til < 80 ml/mín.), í meðallagi mikil (30 til < 50 ml/mín.) og alvarleg (< 30 ml/mín.), sem og sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESDR, End Stage Renal Disease) í blóðskilun. Til viðbótar voru sjúklingar með sykursýki af tegund 2 og alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (< 30 ml/mín.) bornir saman við sjúklinga með sykursýki af tegund 2 og eðlilega nýrnastarfsemi.

Við jafnvægisáðstæður var útsetning fyrir linagliptini hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi sambærileg við heilbrigða einstaklinga. Þegar um var að ræða í meðallagi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi sást nokkur aukning á útsetningu, u.þ.b. 1,7 föld samanborið við viðmið. Útsetning hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi var aukin u.þ.b. 1,4 falt borið saman við sjúklinga með sykursýki af tegund 2 með eðlilega nýrnastarfsemi. Forspá fyrir AUC við jafnvægi linagliptins hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi benti til

sambærilegrar útsetningar og hjá sjúklingum með í meðallagi mikla og alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi. Að auki er ekki búist við brotthvarfi linagliptins í lækningalega mikilvægu magni með blóðskilun eða kviðskilun (sjá kafla 4.2).

### Skert lifrarstarfsemi

#### Empagliflozin

Hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkun) hækkðu meðalgildi AUC og  $C_{max}$  fyrir empagliflozin (AUC um 23%, 47% og 75% og  $C_{max}$  um 4%, 23% og 48%) samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

#### Linagliptin

Hjá sjúklingum sem ekki höfðu sykursýki en voru með væga, í meðallagi mikla og alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (samkvæmt Child-Pugh flokkun) var meðal AUC og  $C_{max}$  fyrir linagliptin svipað hjá heilbrigðum einstaklingum eftir gjöf margra 5 mg skammta af linagliptini.

### Líkamsþyngdarstuðull

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta Glyxambi eftir líkamsþyngdarstuðli. Líkamsþyngdarstuðull hefur ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf empagliflozins eða linagliptins samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

### Kyn

Kyn hefur ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf empagliflozins eða linagliptins samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

### Kynþáttur

Enginn klínískt marktækur munur sást á lyfjahvörfum empagliflozins eða linagliptins samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum og sérstökum I. stigs rannsóknum.

### Aldraðir

Aldur hafði ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf empagliflozins eða linagliptins samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Aldraðir einstaklingar (65 til 80) höfðu sambærilega plasmáþéttni af linagliptini borið saman við yngri einstaklinga.

### Börn

#### Empagliflozin

Í 1. stigs rannsókn á börnum voru lyfjahvörf og lyfhrif empagliflozins (5 mg, 10 mg og 25 mg) skoðuð hjá börnum og unglíngum  $\geq 10$  til  $< 18$  ára með sykursýki af tegund 2. Lyfjahvarfafræðileg og lyfhrifafræðileg svörun var í samræmi við það sem fram kom hjá fullorðnum einstaklingum.



### Linagliptin

Í 2. stigs rannsókn á börnum voru lyfjahvörf og lyfhrif 1 mg og 5 mg linagliptins skoðuð hjá börnum og unglíngum  $\geq 10$  til  $< 18$  ára með sykursýki af tegund 2. Lyfjahvarfafræðileg og lyfhrifafræðileg svörun var í samræmi við það sem fram kom hjá fullorðnum einstaklingum. Linagliptin 5 mg reyndist betra en 1 mg með tilliti til lággildis DPP-4 hömlunar (72% miðað við 32%,  $p=0,0050$ ) og fram kom tölulega meiri lækkun með tilliti til aðlagaðrar meðalbreytingar frá grunngildi HbA<sub>1c</sub> (-0,63% miðað við -0,48%, ekki marktækt). Vegna takmarkaðs gagnamengis skal túlka niðurstöðurnar varlega.

### Milliverkanir við lyf

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum með Glyxambi og öðrum lyfjum en slíkar rannsóknir hafa hins vegar verið gerðar á hvoru virka innihaldsefninu fyrir sig.

### In vitro mat á empagliflozini

Samkvæmt *in vitro* rannsóknum veldur empagliflozin ekki hömlun, óvirkjun eða virkjun CYP450-ísóforma. Empagliflozin hamlar ekki UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 eða UGT2B7. Lyfjamilliverkanir sem fela í sér helstu CYP450- og UGT-ísóform við empagliflozin og hvarfefni þessara ensíma sem gefin eru samhliða eru þess vegna taldar ólíklegar.

Upplýsingar úr *in vitro* rannsóknum benda til þess að aðalumbrotsleið empagliflozins í mönnum sé glúkúröntenging fyrir tilstilli úridín 5'-dífosfóglúkúrónýltransferasa UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 og UGT2B7.

Empagliflozin er hvarfefni upptökuflutningspróteinanna OAT3, OATP1B1 og OATP1B3 í mönnum, en ekki OAT1 (Organic Anion Transporter 1) og OCT2 (Organic Anion Transporter 2). Empagliflozin er hvarfefni P-glúkópróteins (P-gp) og viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP).

Empagliflozin hamlar ekki P-gp við notkun ráðlagðra skammta. Samkvæmt *in vitro* rannsóknum er talið ólíklegt að empagliflozin valdi milliverkunum við lyf sem eru hvarfefni P-gp. Gjölf digoxíns, sem er hvarfefni P-gp, samhliða empagliflozini leiddi til 6% aukningar á AUC og 14% aukningar á C<sub>max</sub> fyrir digoxin. Þessar breytingar voru ekki álitnar klínískt mikilvægar.

Empagliflozin hamlar ekki upptökuflutningspróteinum manna, svo sem OAT3, OATP1B1 og OATP1B3, *in vitro* í klínískt viðeigandi plasmabéttni og því eru lyfjamilliverkanir við hvarfefni þessara upptökuflutningspróteina taldar ólíklegar.

### In vitro mat á linagliptini

Linagliptin var hvarfefni OATP8-, OCT2-, OAT4-, OCTN1- og OCTN2, sem bendir til mögulegrar upptöku í lifur fyrir tilstilli OATP8, upptöku í nýrum fyrir tilstilli OCT2, losun úr nýrum fyrir tilstilli OAT4, OCTN1 og OCTN2 og endurupptöku linagliptins *in vivo*. Linagliptin hamlaði virkni OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 og OATP2 örlítið eða lítið.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Almennar rannsóknir á eiturverkunum hjá rottum í allt að 13 vikur voru gerðar með samsetningunni empagliflozin og linagliptin.

Staðbundin svæði lifrarfrumudreps fundust í samsetningarhópum við  $\geq 15:30$  mg/kg linagliptin: empagliflozin (3,8-föld klínísk útsetning fyrir linagliptini og 7,8-föld klínísk útsetning fyrir empagliflozini) og auk þessi í hópnum sem fékk aðeins empagliflozin en ekki í samanburðarhópnum. Klínískt vægi þessara niðurstaðna er óljóst.

Við útsetningu sem var nægilega mikið umfram útsetningu hjá mönnum eftir meðferðarskammta olli samsetning empagliflozins og linagliptins ekki vanskapandi áhrifum og sýndi ekki eituráhrif á móður. Ekki sáust aukaverkanir á þroska nýrna eftir gjölf empagliflozins eingöngu, linagliptins eingöngu eða eftir gjölf lyfjanna saman.

## Empagliflozin

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðafni, frjósemi og þroska snemma á fósturvísisskeiði.

Í langtímarannsóknum á eiturverkunum hjá nagdýrum og hundum sáust merki um eiturverkanir við útsetningu fyrir 10-földum meðferðarskammti af empagliflozini eða meira. Meirihluti eiturverkana var í samræmi við aukin lyfjafræðileg áhrif tengdum tapi á glúkósa með þvagi og blóðsaltaójafnvægi, þ. á m. þyngdartap og minnkun líkamsfitu, aukin matarneysla, niðurgangur, vessaþurrð, lækkun glúkósa í sermi og aukning á öðrum breytum í sermi, sem endurspeglar aukin umbrot próteina og nýmyndun glúkósa, breytingar tengdar þvagfærum, svo sem ofsamiga og sykurmiga, og smásæjar breytingar, þ. á m. steinefnaútfelling í nýra og sumum mjúkvefjum og æðavefjum. Smásæjar vísbendingar komu fram um áhrif óhóflegrar lyfjafræðilegrar verkunar á nýru hjá sumum tegundum, þ. á m. útvíkkun nýrnápipla og steinefnaútfelling í nýrnápiplum og nýrnaskjóðu með u.þ.b. 4-falda útsetningu (AUC) miðað við 25 mg meðferðarskammt af empagliflozini.

Í tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum jók empagliflozin ekki tíðni æxlismyndunar hjá kvenkyns rottum upp að stærsta skammtinum, 700 mg/kg/sólarhring, sem samsvarar u.þ.b. 72-faldri hámarksútsetningu (AUC) við meðferðarskammt empagliflozins. Hjá karlkyns rottum sáust meðferðartengdar góðkynja æðameinsemdir (blóðæðaæxli) í garnahengiseitlum við stærsta skammt, en ekki við 300 mg/kg/sólarhring, sem samsvarar u.þ.b. 26-faldri hámarksútsetningu við meðferðarskammt empagliflozins. Millifrumuæxli í eistum sáust oftast hjá rottum við 300 mg/kg/sólarhring og stærra skammta, en ekki við 100 mg/kg/sólarhring, sem samsvarar u.þ.b. 18-faldri hámarksútsetningu við meðferðarskammt empagliflozins. Bæði æxlin eru algeng hjá rottum en ólíklegt er að þau eigi við hjá mönnum.

Empagliflozin jók ekki tíðni æxlismyndunar hjá kvenkyns músum með skömmtum allt að 1.000 mg/kg/sólarhring, sem samsvarar u.þ.b. 62-faldri hámarksútsetningu við meðferðarskammt empagliflozins. Empagliflozin hafði í för með sér æxli í nýrum hjá karlkyns rottum við 1.000 mg/kg/sólarhring, en ekki við 300 mg/kg/sólarhring, sem samsvarar u.þ.b. 11-faldri hámarksútsetningu við meðferðarskammt empagliflozins. Verkunarháttur í tengslum við þessi æxli er háður náttúrulegri tilhneigingu karlkyns músa til meina í nýrum og umbrotsferli sem endurspeglar ekki umbrotsferli hjá mönnum. Æxli í nýrum hjá karlkyns músum eru ekki talin eiga við hjá mönnum.

Empagliflozin hafði engin skaðleg áhrif á frjósemi eða þroska snemma á fósturvísisskeiði við útsetningu umfram útsetningu við meðferðarskammta hjá mönnum. Empagliflozin hafði ekki vanskapani áhrif þegar það var gefið á tímabili líffæramyndunar. Empagliflozin olli einnig bognum beinum í útlimum hjá rottum og aukinni tíðni fósturvísis-/fósturmissis hjá kanínum eingöngu við skammta sem höfðu eiturverkanir hjá móður.

Í rannsóknum á eiturverkunum með empagliflozini fyrir og eftir fæðingu hjá rottum sást minnkuð þyngdaraukning hjá afkvæmum við útsetningu hjá móður sem er u.þ.b. 4-föld hámarksútsetning fyrir empagliflozini við meðferðarskammti. Engin slík áhrif sáust við altæka útsetningu sem jafngildir hámarksútsetningu fyrir empagliflozini við meðferðarskammt. Ekki er vitað hvort þessar niðurstöður hafi þýðingu fyrir menn.

Í rannsókn á eiturverkunum hjá ungum rottum, þar sem empagliflozin var gefið frá 21. degi eftir fæðingu að 90. degi eftir fæðingu, sást óskaðleg, minniháttar til væg útvíkkun í nýrnápiplum og grindarholi, aðeins við 100 mg/kg/sólarhring, sem samsvarar u.þ.b. 11-földum hámarksskammti hjá mönnum, 25 mg. Þessi áhrif sáust ekki 13 vikum eftir að hætt var að gefa lyfið.

## Linagliptin

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðæfni, frjósemi og þroska snemma á fósturvísisskeiði.

Í langtímarannsóknum á eiturverkunum hjá nagdýrum og Cynomolgus öpum sáust merki um eiturverkanir við útsetningu sem var meiri en eftir 300-faldan meðferðarskammt linagliptins.

Lifur, nýru og meltingarvegur eru aðal marklíffæri eiturverkana hjá músum og rottum. Við meira en 1.500-falda meðferðarútsetningu sáust aukaverkanir á æxlunarfæri, skjaldkirtil og eitilfrumuvef hjá rottum. Öflug ofnæmislík viðbrögð sáust hjá hundum við meðalstóra skammta, sem einnig ollu breytingum á hjarta- og æðakerfi sem eru talin sértæk fyrir hunda. Lifur, nýru, magi, æxlunarfæri, hóstarkirtill, milta og eitlar voru marklíffæri eiturverkunar hjá Cynomolgus öpum við meira en 450-falda meðferðarútsetningu. Við meira en 100-falda útsetningu fyrir menn kom erting í maga oftast fyrir hjá öpum.

Tveggja ára rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum lyfsins til inntöku hjá rottum og músum sýndu engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum eða karlkyns músum. Marktækt hærri tíðni illkynja eitilæxla eingöngu hjá kvenkyns músum við hæsta skammt (> 200-föld útsetning fyrir menn) er ekki talin eiga við hjá mönnum. Samkvæmt þessum rannsóknum er ekki hættu á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá mönnum.

Linagliptin hafði engin skaðleg áhrif á frjósemi eða þroska snemma á fósturvísisskeiði við útsetningu sem var meira en 900-föld útsetning við meðferðarskammta. Linagliptin hafði ekki vanskapandi áhrif þegar það var gefið á tímabili líffæramyndunar. Linagliptin olli einnig örlítilli vaxtarskerðingu á beinamyndun í útlimum hjá rottum og aukinni tíðni fósturvísis-/fósturmissis hjá kaninum eingöngu við skammta sem höfðu eiturverkun hjá móður.

Í rannsóknum á eiturverkunum með linagliptini fyrir og eftir fæðingu hjá rottum sást minnkuð þyngdaraukning hjá afkvæmum við útsetningu móður fyrir u.þ.b. 1.500-faldri hámarksútsetningu við meðferðarskammt linagliptins. Engin slík áhrif sáust við altæka útsetningu sem jafngildir 49-faldri hámarksútsetningu við meðferðarskammt linagliptins.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Glyxambi 10 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni

Mannitól (E421)

Forgelatíneruð sterkja (maís)

Maíssterkja

Copovidon (nafngildi K-gildis 28)

Crospovidon (tegund B)

Talkúm

Magnesiumsterat

Filmuhúð

Hýprómellósi 2910

Mannitól (E421)

Talkúm

Títantvíoxíð (E171)

Makrógól 6000

Gult járnnoxíð (E172)

Glyxambi 25 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni

Mannítól (E421)

Forgelatíneruð sterkja (maís)

Maíssterkja

Copovidon (nafngildi K-gildis 28)

Crospovidon (tegund B)

Talkúm

Magnesiumsterat

Filmuhúð

Hýprómellósi 2910

Mannítól (E421)

Talkúm

Títantvíoxíð (E171)

Makrógól 6000

Rautt járnnoxíð (E172)

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## **6.5 Gerð fláts og innihald**

Rifgataðar stakskammtaþynnur úr PVC/PVDC/áli.

Pakkningastærðir: 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 filmuhúðuð tafla.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

## **7. MARKADSLEYFISHAFI**

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

55216 Ingelheim am Rhein

Þýskaland

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

### Glyxambi 10 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur

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

### Glyxambi 25 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur

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

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. nóvember 2016.

## 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar ([www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is)).

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Strasse 51 – 61  
59320 Ennigerloh  
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**



## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Glyxambi 10 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur  
empagliflozin/linagliptin

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 10 mg empagliflozin og 5 mg linagliptin.

### 3. HJÁLPAREFNI

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 x 1 filmuhúðuð tafla  
10 x 1 filmuhúðuð tafla  
14 x 1 filmuhúðuð tafla  
28 x 1 filmuhúðuð tafla  
30 x 1 filmuhúðuð tafla  
60 x 1 filmuhúðuð tafla  
70 x 1 filmuhúðuð tafla  
90 x 1 filmuhúðuð tafla  
100 x 1 filmuhúðuð tafla

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI****10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Þýskaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Glyxambi 10 mg/5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM**

**ÞYNNA (RIFGÖTUÐ)**

**1. HEITI LYFS**

Glyxambi 10 mg/5 mg töflur  
empagliflozin/linagliptin

**2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA**

Boehringer Ingelheim

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Glyxambi 25 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur  
empagliflozin/linagliptin

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 25 mg empagliflozin og 5 mg linagliptin.

### 3. HJÁLPAREFNI

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 x 1 filmuhúðuð tafla  
10 x 1 filmuhúðuð tafla  
14 x 1 filmuhúðuð tafla  
28 x 1 filmuhúðuð tafla  
30 x 1 filmuhúðuð tafla  
60 x 1 filmuhúðuð tafla  
70 x 1 filmuhúðuð tafla  
90 x 1 filmuhúðuð tafla  
100 x 1 filmuhúðuð tafla

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Þýskaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Glyxambi 25 mg/5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM**

**ÞYNNA (rifgötuð)**

**1. HEITI LYFS**

Glyxambi 25 mg/5 mg töflur  
empagliflozin/linagliptin

**2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA**

Boehringer Ingelheim

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**



## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**Glyxambi 10 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur**

**Glyxambi 25 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur**

empagliflozin/linagliptin

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Glyxambi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Glyxambi
3. Hvernig nota á Glyxambi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Glyxambi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Glyxambi og við hverju það er notað

Glyxambi er sykursýkislyf sem inniheldur tvö virk efni sem kallast empagliflozin og linagliptin:

- Empagliflozin virkar með því að hamla próteini í nýrum sem kallast samflutningsprótein natriumglúkósa 2 (sodium-glucose co- transporter 2, SGLT2). SGLT2 kemur í veg fyrir að glúkósi skiljist út með þvagi með því að taka hann aftur upp í blóðrásina þegar blóðið er síað í nýrunum. Með hömlun þessa próteins veldur lyfið því að glúkósi (blóðsykur), natrium (salt) og vatn skilst út með þvagi. Þetta stuðlar að því að lækka blóðsykur, sem er of mikill vegna sykursýki af tegund 2.
- Linagliptin virkar á annan hátt, þ.e. með því að gera brisinu kleift að framleiða meira insúlín til að lækka gildi glúkósa í blóði. Það er gert með því að hamla próteini sem kallast DPP-4.

Glyxambi er bætt við metformin og/eða súlfonýlúrealyf til meðferðar á sykursýki af tegund 2 hjá fullorðnum sjúklingum þegar ekki næst stjórn á blóðsykri með metformini og/eða súlfonýlúrealyfi ásamt empagliflozini eða með metformini og/eða súlfonýlúrealyfi ásamt linagliptini. Einnig er hægt að nota Glyxambi í stað þess að taka bæði empagliflozin og linagliptin í stökum töflum. Í því tilfalli skaltu ekki halda áfram að taka þær töflur sérstaklega, ef þetta lyf er notað.

Mikilvægt er að þú fylgir áfram áætlun um sérhæft mataræði og hreyfingu samkvæmt fyrirmælum læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings.

#### Hvað er sykursýki af tegund 2?

Sykursýki af tegund 2 er sjúkdómur sem bæði má rekja til erfðavísa og lífstíls. Ef þú ert með sykursýki af tegund 2 getur brisið hugsanlega ekki framleitt nógu mikið af insúlíni til að hafa stjórn á glúkósa í blóðinu og líkaminn getur þá ekki nýtt eigið insúlín á skilvirkan hátt. Afleiðing þessa er hár blóðsykur, sem getur leitt til heilsufarsvandamála á borð við hjartasjúkdóma, nýrnasjúkdóma, blindu og lélegs blóðstreymis í útlimum.

## 2. Áður en byrjað er að nota Glyxambi

### Ekki má nota Glyxambi

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir empagliflozini, linagliptini, einhverjum öðrum SGLT2-hemli (t.d. dapagliflozin, canagliflozin), einhverjum öðrum DPP4-hemli (t.d. sitagliptin, vildagliptin) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en lyfið er notað og meðan á meðferð stendur:

- varðandi það sem þú getur gert til að forðast vökvaskort.
- ef þú ert með sykursýki af tegund 1 (líkaminn framleiðir ekki insúlín). Glyxambi á ekki að nota til meðferðar á sykursýki af tegund 1.
- ef þú finnur fyrir hröðu þyngdartapi, ógleði eða uppköstum, verk í maga, miklum þorsta, hraðri og djúpri öndun, ringlun, óvenjulegri syfju eða þreytu, sætri lykt af andardrætti, sætu bragði eða málmbragði í munni eða einkennilegri lykt af þvagi eða svita. Hafðu tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús þar sem þessi einkenni geta verið merki um „ketónblóðsýringu af völdum sykursýki“, sem er mjög sjaldgæft en alvarlegt og stundum lífshættulegt vandamál sem getur komið fram við sykursýki vegna aukins magns „ketóna“ í þvagi eða blóði samkvæmt prófunum. Hætta á ketónblóðsýringu getur verið meiri með langri föstu, mikilli áfengisneyslu, ofþornun eða skyndilegri minnkun insúlínsskammts eða aukinni insúlínþörf vegna stórrar skurðaðgerðar eða alvarlegra veikinda.
- ef þú notar önnur sykursýkislyf sem kallast „súlfónýlúrealýf“ (t.d. glímepíríð, glípízíð) og/eða insúlín. Læknirinn gæti viljað minnka skammtinn af þessum lyfjum þegar þú notar þau ásamt Glyxambi til að forðast að blóðsykur verði og lágur (blóðsykursfall).
- ef þú ert með eða hefur verið með sjúkdóm í brisi.
- ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm. Læknirinn gæti beðið þig um að taka annað lyf.
- ef þú ert 75 ára eða eldri, þar sem aukin þvaglát vegna lyfsins geta haft áhrif á vökvafjafnvægi líkamans og leitt til aukinnar hættu á vökvaskorti. Sjá hugsanleg merki um ofþornun í kafla 4.
- ef þú ert 75 ára, þar sem ekki er ráðlagt að byrja að nota lyfið eftir 75 ára aldur.

Hafðu samband við læknum ef þú finnur fyrir einhverju af eftirfarandi á meðan Glyxambi er notað:

- ef fram koma einkenni um bráða brisbólgu, eins og verulegur viðvarandi kviðverkur. Möguleg einkenni eru talin upp í kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“. Læknirinn gæti þurft að breyta meðferðinni.
- ef þú ert með uppköst, niðurgang eða hita eða getur ekki borðað eða drukkið. Slíkar aðstæður geta valdið vökvaskorti. Læknirinn gæti beðið þig um að hætta að nota Glyxambi þar til þú jafnar þig, til að koma í veg fyrir of mikið vökvatap.
- ef þú ert með alvarlega sýkingu í nýra eða þvagfærum ásamt hita. Læknirinn gæti beðið þig um að hætta að nota Glyxambi þar til þú jafnar þig.
- ef þú verður var/vör við blöðrumyndun á húð getur það verið merki um ástand sem nefnist blöðrusóttarlíki. Læknirinn gæti beðið þig um að hætta að nota Glyxambi.

Hafðu tafarlaust samband við lækni ef þú finnur fyrir einkennum svo sem verkjum, eymslum, roða eða bólgu við kynfæri eða á svæðinu milli kynfæra og endaparms ásamt hita eða almennum lasleika. Þetta gætu verið einkenni mjög sjaldgæfrar en alvarlegrar eða jafnvel lífshættulegrar sýkingar sem kallast drepmyndandi fellsbólga í spöng eða Fourniers drep, sem eyðileggur vefinn undir húðinni. Drepmyndandi fellsbólgu verður að meðhöndla tafarlaust.

### Umhirða fóta

Eins og við á um alla sjúklinga með sykursýki er mikilvægt að þú athugir fætur þína reglulega og fylgir öllum öðrum ráðleggingum heilbrigðisstarfsfólks um umhirðu fóta.

### **Nýrnastarfsemi**

Læknirinn fylgist með því hversu vel nýru starfa áður en meðferð með Glyxambi er hafin og reglulega meðan á meðferð stendur.

### **Sykur í þvagi**

Vegna verkunarháttar lyfsins mælist sykur í þvagini á meðan lyfið er notað.

### **Börn og unglingar**

Þetta lyf ekki ráðlagt fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópi.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Glyxambi**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sérstaklega er mikilvægt að láta lækninn vita ef þú notar eftirfarandi lyf:

- önnur sykursýkislyf, svo sem insúlín eða súlfónýlúrealyf. Hugsanlegt er að læknirinn vilji minnka skammt þessara lyfja til að koma í veg fyrir að blóðsykur lækki of mikið.
- lyf sem notuð eru til að losa vatn úr líkamanum (þvagræsilyf). Læknirinn gæti beðið þig um að hætta notkun Glyxambi.
- lyf sem gætu haft áhrif á niðurbrot empagliflozins eða linagliptins í líkamanum, svo sem rifampicin (sýklalyf notað við berklum) eða tiltekin lyf sem notuð eru við flogum (svo sem carbamazepin, phenobarbital eða phenytoin). Áhrif Glyxambi gætu minnkað.

### **Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi**

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ekki er vitað hvort Glyxambi hefur skaðleg áhrif á barn í móðurkviði. Til öryggis ætti að forðast notkun lyfsins á meðgöngu.

Ekki er vitað hvort virk innihaldsefni Glyxambi berist í brjóstamjólki. Konur með barn á brjósti mega ekki nota lyfið.

Ekki er vitað hvort Glyxambi hafi áhrif á frjósemi manna.

### **Akstur og notkun véla**

Glyxambi hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Notkun lyfsins í samsettri meðferð með súlfónýlúrealyfjum eða insúlíni getur valdið of lágum blóðsykri (blóðsykursfalli) sem getur haft í för með sér einkenni á borð við skjálfta, aukna svitamyndun og breytingu á sjón og haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ekki aka eða nota vélar eða tæki ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna við notkun Glyxambi.

## **3. Hvernig nota á Glyxambi**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

### **Hversu mikið á að taka**

Venjulegur upphafsskammtur er 10 mg af empagliflozini auk 5 mg linagliptins einu sinni á dag. Fyrir þennan skammt er Glyxambi fáanlegt í 10 mg/5 mg filmuhúðuðum töflum.

Læknirinn ákveður hvort auka þurfi skammtinn í eina filmuhúðaða töflu af Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg empagliflozin auk 5 mg linagliptins) einu sinni á dag. Ef þú tekur þegar 25 mg af empagliflozini og 5 mg af linagliptini í stökum töflum og skiptir yfir í Glyxambi getur þú byrjað strax á Glyxambi 25 mg/5 mg.

#### Skert nýrnastarfsemi:

Ræddu við lækinn ef þú átt við nýrnavandamál að stríða. Læknirinn gæti minnkað skammtinn eða ákveðið að nota annað lyf.

#### Skert lifr starfsemi:

Ræddu við lækinn ef þú ert með alvarlega skerta lifr starfsemi. Ekki er ráðlagt að nota Glyxambi og læknirinn gæti ákveðið að nota annað lyf.

#### Aldraðir:

Mjög lítil reynsla er af notkun sjúklinga 75 ára og eldri. Ekki skal hefja meðferð með Glyxambi hjá sjúklingum eldri en 75 ára.

#### **Notkun lyfsins**

- Gleypu töfluna heila með vatni.
- Glyxambi má taka með eða án matar.
- Taka má töfluna á hvaða tíma dags sem er. Hins vegar skal reyna að taka hana alltaf á sama tíma dags. Það hjálpar þér að muna að taka hana.

Læknirinn gæti ávísað Glyxambi ásamt öðru sykursýkislyfi. Mundu að taka öll lyf samkvæmt fyrirmælum læknisins til að ávinningur fyrir heilsuna verði sem mestur.

Sérhæft mataræði og hreyfing getur hjálpað líkamanum að nýta blóðsykurinn betur. Meðan á meðferð með lyfinu stendur er mikilvægt að halda áfram að fylgja áætluninni um mataræði og hreyfingu sem læknirinn ráðlagði.

#### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú tekur meira af lyfinu en mælt er fyrir um skaltu tafarlaust hafa samband við lækni eða fara á sjúkrahús. Taktu umbúðir lyfsins með þér.

#### **Ef gleymist að taka Glyxambi**

Hvernig bregðast á við ef gleymist að taka töflu fer eftir hversu langt er þangað til taka á næsta skammt:

- Ef 12 klst. eða lengra er þangað til taka á næsta skammt skaltu taka Glyxambi um leið og þú manst eftir því. Taktu síðan næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ef minna en 12 klst. eru þangað til taka á næsta skammt skaltu sleppa að taka skammtinn sem gleymdist. Taktu síðan næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ekki á að tvöfalda skammt af lyfinu til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

#### **Ef hætt er að nota Glyxambi**

Ekki hætta notkun lyfsins án þess að ráðfæra þig fyrst við lækinn. Blóðsykur getur hækkað þegar notkun Glyxambi er hætt.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Hafðu tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús ef þú finnur fyrir einhverjum eftirfarandi aukaverkana:**

#### **Ketónblóðsýring af völdum sykursýki, kemur örsjaldan fyrir (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)**

Þetta eru einkenni ketónblóðsýringar (sjá einnig kafla 2, „Varnaðarorð og varúðarreglur“):

- aukið magn „ketóna“ í þvagi eða blóði

- hratt þyngdartap
- ógleði eða uppköst
- magaverkur
- mikill þorsti
- hröð og djúp öndun
- ringlun
- óvenjuleg syfja eða þreyta
- sæt lykt af andardrætti, sætt bragð eða málmbragð í munni eða einkennileg lykt af þvagi eða svita.

Þetta getur gerst óháð blóðsykursgildi. Læknirinn gæti ákveðið að stöðva meðferð með lyfinu tímabundið eða varanlega.

### **Hafið tafarlaust samband við lækni ef einhverra eftirfarandi aukaverkana verður vart:**

Ofnæmisviðbrögð, sjaldgæft (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)  
 Þetta lyf getur valdið ofnæmisviðbrögðum, sem geta verið alvarleg, þar á meðal útbrotum (ofsakláða) og bjúg í andliti, vörum, tungu og hálsi sem getur valdið erfiðleikum við öndun eða kyngingu (ofnæmisbjúgur).

### Bólga í brisi (brísbólga), sjaldgæft

Þetta lyf getur valdið brísbólgu, sem er yfirleitt viðvarandi mikill kviðverkur (magaverkur) sem gæti náð upp í bak, oft ásamt ógleði eða uppköstum. Læknirinn þarf að breyta meðferðinni.

### Lágur blóðsykur (blóðsykursfall), algengt (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Ef þú tekur Glyxambi með öðru lyfi sem getur leitt til lágs blóðsykurs, svo sem súlfónýlúrealyfi eða með insúlíni, er hættu á að þú fái of lágan blóðsykur (blóðsykursfall). Einkenni of lágs blóðsykurs geta verið:

- skjálfti, aukin svitamyndun, mikill kvíði eða ringlun, hraður hjartsláttur
- óvenjumikil svengdar tilfinning, höfuðverkur

Læknirinn segir þér hvernig eigi að meðhöndla lágan blóðsykur og hvernig á að bregðast við ef þú færð einhver ofantalinna einkenna. Ef þú ert með einkenni lágs blóðsykurs skaltu borða glúkósatöflur, borða sykurríkan aukabita eða drekka ávaxtasafa. Mældu blóðsykurinn ef þú getur og hvíldu þig.

### Þvagfærasýking, algeng

Einkenni þvagfærasýkingar eru:

- sviðatilfinning við þvaglát
- skýjað þvag
- verkur í grindarholi eða fyrir miðju baki (þegar sýking er í nýrum)

Knýjandi þvaglátsþörf eða tíðari þvaglát gætu verið vegna verkunarháttar lyfsins en gætu einnig verið merki um þvagfærasýkingu. Ef þú finnur fyrir aukningu slíkra einkenna skaltu einnig hafa samband við lækni.

### Vökvatap (ofþornun), sjaldgæft

Einkenni vökvaskorts eru ekki sértæk en geta verið:

- óvenjulega mikill þorsti
- vægur svimi eða sundl þegar staðið er upp
- yfirlið eða meðvitundarleysi

### **Aðrar aukaverkanir við notkun Glyxambi**

#### **Algengar**

- sveppasýking í kynfærum eins og þruska
- bólga í nefi eða hálsi (nefkoksbólga)

- hósti
- meira þvagmagn eða tíðari þvaglát en venjulega
- kláði
- húðútbrot
- aukið magn á ensíminu amýlasa í blóði
- hækkun á lípasaensími í brisi
- þorsti

### Sjaldgæfar

- áreynsla eða sársauki við að tæma þvagblöðru
- niðurstöður blóðrannsóknna geta sýnt breytingar á gildum blóðfitu, fjölgun rauðra blóðkorna (aukning blóðkornaskila) og breytingar tengdar nýrnastarfsemi (lækkun síunarhraða og hækkun á kreatíníni í blóði)

### Koma örsjaldan fyrir

- sár í munni

### Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- blöðrumyndun á húð (blöðrusóttarlíki)
- drepmyndandi fellsbólga í spöng eða Fourniers drep, alvarleg mjúkvæfssýking kynfæra eða á svæðinu milli kynfæra og endaþarms

### Tilkynning aukaverkana

Látid lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Glyxambi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið ef pakkning er skemmd eða ber merki þess að átt hafi verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Glyxambi inniheldur

- Virku innihaldsefni eru empagliflozin og linagliptin. Hver tafla inniheldur 10 mg empagliflozin og 5 mg linagliptin.
- Önnur innihaldsefni eru:  
Töflukjarni: Mannitól (E421), forgelatíneruð sterkja (maís), maíssterkja, copovidon, crospovidon, talkúm og magnesíumsterat.  
Filmuhúð: Hýprómellósi, mannitól (E421), talkúm, títantvíoxíð (E171), makrógól 6000 og gult járnóxið (E172).
- Virku innihaldsefni eru empagliflozin og linagliptin. Hver tafla inniheldur 25 mg empagliflozin og 5 mg linagliptin.

- Önnur innihaldsefni eru:  
Töflukjarni: Mannitól (E421), forgelatíneruð sterkja (maís), maíssterkja, copovidon, crosopovidon, talkúm og magnesíumsterat.  
Filmuhúð: Hýprómellósi, mannitól (E421), talkúm, títantvíoxíð (E171), makrógól 6000 og rautt járnnoxíð (E172).

### Lýsing á útliti Glyxambi og pakkningastærðir

Glyxambi 10 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru fölgular, ávalar þríhyrndar, flatar og með skáskornum brúnum. Þær eru með „10/5“ ígreypu á annarri hliðinni og kennimerki Boehringer Ingelheim á hinni. Hver hlið töflunnar er 8 mm löng.

Glyxambi 25 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru fölbléikar, ávalar þríhyrndar, flatar og með skáskornum brúnum. Þær eru með „25/5“ ígreypu á annarri hliðinni og kennimerki Boehringer Ingelheim á hinni. Hver hlið töflunnar er 8 mm löng.

Glyxambi er fánlegt í rifgötuðum stakskammtaþynnum úr PVC/PVDC/áli.

Pakkningastærðirnar eru 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 filmuhúðuð tafla.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

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

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Strasse 51 – 61  
59320 Ennigerloh  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

**France**

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 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, Unipessoal, Lda.,  
Tel: +351 21 313 53 00

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

**România**

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



**Ireland**

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

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar ([www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is)).