

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Glyxambi 10 mg/5 mg tablett, filmdrasjert

Glyxambi 25 mg/5 mg tablett, filmdrasjert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Glyxambi 10 mg/5 mg tablett, filmdrasjert

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg empagliflozin og 5 mg linagliptin.

Glyxambi 25 mg/5 mg tablett, filmdrasjert

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 25 mg empagliflozin og 5 mg linagliptin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Glyxambi 10 mg/5 mg tablett, filmdrasjert

Svakt gule, trekantede med bue, flate, filmdrasjerte tabletter med skråkant. Den ene siden er preget med Boehringer Ingelheim logoen, den andre siden er preget med «10/5» (tablettens størrelse: hver side er 8 mm).

Glyxambi 25 mg/5 mg tablett, filmdrasjert

Svakt rosa, trekantede med bue, flate, filmdrasjerte tabletter med skråkant. Den ene siden er preget med Boehringer Ingelheim logoen, den andre siden er preget med «25/5» (tablettens størrelse: hver side er 8 mm).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Glyxambi, fast dosekombinasjon med empagliflozin og linagliptin, er indisert til voksne fra 18 år og eldre med diabetes mellitus type 2:

- for å forbedre glykemisk kontroll når metformin og/eller sulfonylurea (SU) og en av enkeltkomponentene i Glyxambi ikke gir adekvat glykemisk kontroll
- ved allerede eksisterende behandling med fri kombinasjon av empagliflozin og linagliptin.

(se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1 for tilgjengelige data om de undersøkte kombinasjonene)

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den anbefalte startdosen er 1 filmdrasjert tablett Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg empagliflozin pluss 5 mg linagliptin) én gang daglig.

Hos pasienter som tolererer denne startdosen og krever ytterligere glykemisk kontroll, kan dosen økes

til 1 filmdrasjert tablett Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg empagliflozin pluss 5 mg linagliptin) én gang daglig.

Når Glyxambi brukes i kombinasjon med sulfonyleurea eller insulin, kan en lavere dose av sulfonyleurea eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

Pasienter som går over fra empagliflozin (enten 10 mg eller 25 mg daglig dose) og linagliptin (5 mg daglig dose) til Glyxambi skal få samme daglige dose av empagliflozin og linagliptin i den faste kombinasjonen som i separate tabletter. Metformindosen skal opprettholdes.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

På grunn av virkningsmekanismen vil nedsatt nyrefunksjon føre til redusert glykemisk effekt av empagliflozin (se pkt. 4.4 og 5.1).

- Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) på ≥ 60 ml/min/1,73 m² eller med kreatininclearance (CrCl) på ≥ 60 ml/min.
- Glyxambi skal ikke initieres hos pasienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/min.
- Hos pasienter som tolererer Glyxambi og hvor eGFR er vedvarende under 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl er under 60 ml/min, bør dosen justeres til eller opprettholdes på 10 mg empagliflozin pluss 5 mg linagliptin én gang daglig.
- Når eGFR er vedvarende under 45 ml/min/1,73 m² eller CrCl er vedvarende under 45 ml/min, skal behandling seponeres (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).
- Glyxambi skal ikke brukes hos pasienter med terminal nyresykdom eller hos pasienter på dialyse, da det ikke er forventet at empagliflozin har effekt hos disse pasientene (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon.

Eksposering for empagliflozin er økt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og det er begrenset terapeutisk erfaring hos slike pasienter (se pkt. 5.2). Glyxambi er derfor ikke anbefalt til denne populasjonen.

Eldre

Det er ikke nødvendig med dosejustering basert på alder. Nyrefunksjon og risiko for volumdepleksjon skal imidlertid tas hensyn til hos eldre pasienter (se pkt. 4.4 og 4.8). Basert på svært begrenset erfaring hos pasienter fra 75 år og eldre, er initiering av behandling med Glyxambi ikke anbefalt i denne populasjonen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Glyxambi hos pediatriske pasienter under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Glyxambi tabletter er til oral bruk og kan tas til eller utenom måltid når som helst på dagen med regelmessige mellomrom. Tablettene skal svelges hele med vann. Dersom pasienten glemmer å ta en dose, og det er 12 timer eller mer til den neste dosen, bør dosen tas så snart pasienten husker det. Den neste dosen skal tas til vanlig tid. Dersom pasienten glemmer å ta en dose, og det er mindre enn 12 timer til den neste dosen, skal dosen utelates og den neste dosen skal tas til vanlig tid. Det skal ikke tas en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene, overfor noen andre natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2)-hemmere eller dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4)-hemmere, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Diabetisk ketoacidose (DKA)

Glyxambi skal ikke brukes til behandling av diabetisk ketoacidose.

Sjeldne tilfeller av DKA, inkludert livstruende tilfeller, er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring hos pasienter behandlet med SGLT2-hemmere, inkludert empagliflozin. I flere tilfeller var tilstanden atypisk, med kun moderat økte blodglukoseverdier, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det er ikke kjent om høyere doser av empagliflozin gir økt sannsynlighet for DKA.

Risikoen for DKA må vurderes ved uspesifikke symptomer som kvalme, oppkast, anoreksi, magesmerter, uttalt tørste, pustevansker, forvirring, uvanlig fatigue eller søvnighet. Pasienter skal umiddelbart undersøkes for ketoacidose dersom disse symptomene oppstår, uavhengig av blodglukosenivået.

Behandling med empagliflozin skal avbrytes umiddelbart hos pasienter med mistenkt eller diagnostisert DKA.

Behandling skal avbrytes hos pasienter som er innlagt på sykehus for større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige sykdommer. I begge tilfeller kan behandlingen med empagliflozin gjenopptas så snart pasientens tilstand er stabilisert.

Før oppstart med empagliflozin skal pasientens anamnese evalueres for faktorer som kan disponere for ketoacidose.

Pasienter som kan ha høyere risiko for DKA inkluderer pasienter med lav betacellefunksjonsreserve (f.eks. diabetes type 2-pasienter med lavt C-peptid eller latent autoimmun diabetes hos voksne (LADA) eller pasienter med pankreatitt i anamnesen), pasienter med tilstander som fører til begrenset matinntak eller alvorlig dehydrering, pasienter med redusert insulindose og pasienter med økt insulinbehov på grunn av akutt sykdom, kirurgi eller alkoholmisbruk. SGLT2-hemmere skal brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Reoppstart av behandling med SGLT2-hemmere hos pasienter med tidligere DKA under behandling med SGLT2-hemmer anbefales ikke, med mindre en annen klar utløsende faktor er påvist og løst.

Sikkerhet og effekt av empagliflozin hos pasienter med diabetes type 1 er ikke fastslått, og empagliflozin skal ikke brukes til behandling av pasienter med diabetes type 1. Begrensede data fra kliniske studier antyder at DKA forekommer med frekvensen vanlig hos pasienter med diabetes type 1 som behandles med SGLT2-hemmere.

Bruk med legemidler kjent for å forårsake hypoglykemi

Empagliflozin og linagliptin som enkeltsubstanser viste en forekomst av hypoglykemi tilsvarende placebo ved bruk alene eller i kombinasjon med andre antidiabetika som ikke er kjent for å forårsake hypoglykemi (f.eks. metformin, tiazolidinedioner). Ved bruk i kombinasjon med antidiabetika kjent for å forårsake hypoglykemi (f.eks. sulfonylurea og/eller insulin), var forekomsten av hypoglykemi økt for begge substansene (se pkt. 4.8).

Det finnes ingen data vedrørende hypoglykemirisikoen forbundet med Glyxambi ved bruk sammen

med insulin og/eller sulfonylurea. Forsiktighet bør imidlertid utvises når Glyxambi brukes i kombinasjon med antidiabetika. En reduksjon av sulfonylureadosen eller insulindosen kan vurderes (se pkt. 4.2 og 4.5).

Akutt pankreatitt

Bruk av dipeptyl-peptidase-4 (DPP-4)-hemmere er blitt forbundet med risiko for å utvikle akutt pankreatitt. Det har vært rapportert om akutt pankreatitt etter markedsføring hos pasienter som tar linagliptin. Pasienter må informeres om de karakteristiske symptomene på akutt pankreatitt.

Ved mistanke om pankreatitt skal Glyxambi seponeres; ved bekreftet akutt pankreatitt skal behandlingen med Glyxambi ikke gjenopptas. Det må utvises forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt pankreatitt.

Overvåking av nyrefunksjon

På grunn av virkningsmekanismen er den glykemiske effekten av empagliflozin avhengig av nyrefunksjonen (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2). Det anbefales derfor å vurdere nyrefunksjonen:

- før start av behandling med Glyxambi og periodevis under behandlingen, dvs. minst årlig
- før tilleggsbehandling med et legemiddel som kan redusere nyrefunksjonen

Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med eGFR under 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/min, kan det være nødvendig å unngå Glyxambi, justere dosen, eller seponere (for detaljer, se pkt. 4.2). Glyxambi skal seponeres når eGFR er vedvarende under 45 ml/min/1,73 m² eller CrCl er vedvarende under 45 ml/min. Glyxambi skal ikke brukes hos pasienter med terminal nyresykdom eller hos pasienter på dialyse, da det ikke er forventet at empagliflozin har effekt hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

Bruk hos pasienter med risiko for volumdepleksjon

Basert på virkningsmåten til SGLT2-hemmere, kan osmotisk diurese sammen med terapeutisk glukosuri føre til en beskjeden reduksjon i blodtrykket (se pkt. 5.1). Det bør derfor utvises forsiktighet hos pasienter hvor et empagliflozin-indusert fall i blodtrykket kan utgjøre en risiko, som hos pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom, pasienter på antihypertensiv behandling (f.eks. tiazid og loop-diuretika, se også pkt. 4.5) med tidligere hypotensjon eller pasienter over 75 år.

Ved tilstander som kan føre til væsketap (f.eks. gastrointestinal sykdom), er nøye overvåking av volumstatus (f.eks. fysisk undersøkelse, blodtrykksmålinger, laboratorieprøver inkludert hematokrit) og elektrolytter anbefalt for pasienter som står på empagliflozin. Midlertidig avbrudd i behandlingen med Glyxambi bør vurderes inntil væsketapet er korrigert.

Urinveisinfeksjoner

I kliniske studier med Glyxambi var forekomsten av urinveisinfeksjoner generelt tilsvarende for pasienter behandlet med Glyxambi og pasienter behandlet med empagliflozin eller linagliptin. Frekvensene var sammenlignbare med forekomsten av urinveisinfeksjoner i kliniske studier med empagliflozin (se pkt. 4.8).

I en samlet analyse av placebokontrollerte, dobbeltblinde studier av 18 til 24 ukers varighet, var frekvensen av urinveisinfeksjon rapportert som bivirkning den samme for pasienter behandlet med empagliflozin 25 mg og placebo og høyere hos pasienter behandlet med empagliflozin 10 mg (se pkt. 4.8). Tilfeller av kompliserte urinveisinfeksjoner, inkludert pyelonefritt og urosepsis, er rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med empagliflozin. Det var ikke noen rapporterte tilfeller av pyelonefritt og urosepsis hos pasientene behandlet med Glyxambi i de kliniske studiene. Et midlertidig avbrudd av Glyxambi bør allikevel vurderes hos pasienter med kompliserte urinveisinfeksjoner.

Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren)

Tilfeller av nekrotiserende fasciitt av perineum (også kjent som Fourniers gangren) etter markedsføring, har blitt rapportert hos kvinnelige og mannlige pasienter som har brukt SGLT2-hemmere. Dette er en sjelden, men alvorlig og potensielt livstruende tilstand som krever umiddelbar kirurgisk intervensjon og behandling med antibiotika.

Pasienter bør rådes til å oppsøke lege dersom de opplever en kombinasjon av symptomer som smerte, ømhet, erytem, eller hevelse i genital- eller perinealområdet, med feber eller malaise. Vær oppmerksom på at enten urogenital infeksjon eller perineal abscess kan innlede nekrotiserende fasciitt. Hvis Fourniers gangren mistenkes, bør Glyxambi seponeres og umiddelbar behandling (inkludert antibiotika og kirurgisk debridement) igangsettes.

Amputasjoner av underekstremiteter

Økt forekomst av amputasjoner av underekstremiteter (hovedsakelig tær) er sett i pågående langtidsstudier med en annen SGLT2-hemmer. Det er ukjent om dette utgjør en klasseeffekt. Som for alle diabetespasienter er det viktig å veilede pasienter om rutinemessig forebyggende fotpleie.

Leverskade

Det er rapportert om tilfeller av leverskade med empagliflozin i kliniske studier. En årsakssammenheng mellom empagliflozin og leverskader har ikke blitt fastslått.

Hjertesvikt

Erfaring med empagliflozin i New York Heart Association (NYHA) klasse I-II er begrenset, og det er ingen erfaring fra kliniske studier med empagliflozin i NYHA klasse III-IV. I EMPA-REG OUTCOME studien var 10,1 % av pasientene rapportert å ha hjertesvikt ved baseline. Reduksjonen i kardiovaskulær død hos disse pasientene var konsistent med den samlede studiepopulasjonen.

Laboratorievurderinger av urin

På grunn av virkningsmekanismen for empagliflozin vil pasienter som tar Glyxambi teste positivt for glukose i urinen.

Økt hematokrit

Økt hematokrit ble observert ved behandling med empagliflozin (se pkt. 4.8).

Eldre

En høyere risiko for volumdeplejingsrelaterte bivirkninger ble rapportert hos pasienter fra 75 år og eldre behandlet med empagliflozin, spesielt ved 25 mg/dag (se pkt. 4.8). Særlig oppmerksomhet bør derfor gis til voluminntaket deres når legemidler som gis samtidig kan føre til volumdepleksjon (f.eks. diuretika, ACE-hemmere). Terapeutisk erfaring er begrenset med Glyxambi hos pasienter > 75 år, og det er ingen erfaring hos pasienter fra 85 år og eldre. Det er ikke anbefalt å initiere behandling med Glyxambi i denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Bulløs pemfigoid

Etter markedsføring har bulløs pemfigoid vært rapportert hos pasienter som tar linagliptin. Glyxambi skal seponeres ved mistanke om bulløs pemfigoid.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført med Glyxambi og andre legemidler, slike studier er imidlertid gjennomført med de individuelle virkestoffene.

Basert på resultatene fra farmakokinetiske studier, anbefales det ingen dosejustering av Glyxambi ved samtidig administrering med vanlig foreskrevne legemidler, bortsett fra de som er nevnt under.

Farmakodynamiske interaksjoner

Insulin og sulfonylurea

Insulin og sulfonylurea kan øke risikoen for hypoglykemi. Derfor kan en lavere dose av insulin eller sulfonylurea være nødvendig for å redusere risikoen for hypoglykemi når de brukes i kombinasjon med Glyxambi (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

Diuretika

Empagliflozin kan øke den diuretiske effekten av tiazid og loop-diuretika og kan øke risikoen for dehydrering og hypotensjon (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekter av andre legemidler på empagliflozin

Empagliflozin utskilles hovedsakelig uendret. En mindre fraksjon metaboliseres via uridin-5-difosfat-glukuronosyltransferaser (UGT). Derfor er ingen klinisk relevant effekt av UGT-hemmere på empagliflozin forventet (se pkt. 5.2). Effekten av UGT-induksjon på empagliflozin er ikke undersøkt. Samtidig administrering med kjente induktorer av UGT-enzymmer bør unngås på grunn av en potensiell risiko for redusert effekt av empagliflozin.

Samtidig administrering av empagliflozin med probenecid, en hemmer av UGT-enzymmer og OAT3, resulterte i 26 % økning i den maksimale plasmakonsentrasjonen (C_{max}) av empagliflozin og 53 % økning i arealet under tid-konsentrasjon-kurven (AUC). Disse endringene ble ikke ansett som klinisk relevante.

En interaksjonsstudie med gemfibrozil, en *in vitro*-hemmer av OAT3- og OATP1B1/1B3-transportører, viste at C_{max} for empagliflozin økte med 15 % og AUC økte med 59 % etter samtidig administrering. Disse endringene ble ikke ansett som klinisk relevante.

Hemming av OATP1B1/1B3-transportører ved samtidig administrering av rifampicin resulterte i 75 % økning i C_{max} og 35 % økning i AUC for empagliflozin. Disse endringene ble ikke ansett som klinisk relevante.

Interaksjonsstudier tyder på at farmakokinetikken til empagliflozin ikke ble påvirket av samtidig administrering med metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid og hydroklortiazid.

Effekter av empagliflozin på andre legemidler

Interaksjonsstudier utført med friske frivillige tyder på at empagliflozin ikke hadde noen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken for metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoksin, diuretika og orale prevensjonsmidler.

Effekt av andre legemidler på linagliptin

Samtidig administrering av rifampicin reduserte linagliptineksponeringen med 40 %, noe som antyder at effekten av linagliptin kan bli redusert ved administrering i kombinasjon med en kraftig induktor av P-glykoprotein (P-gp) eller cytokrom P450 (CYP)-isoenzym CYP3A4, spesielt hvis disse administreres over lang tid (se pkt. 5.2). Samtidig administrering med andre potente induktorer av P-gp og CYP3A4, som karbamazepin, fenobarbital og fenytoin har ikke vært undersøkt.

Samtidig administrering av en oral enkeltdose på 5 mg linagliptin og multiple orale doser med ritonavir 200 mg, en potent hemmer av P-glykoprotein og CYP3A4, økte AUC og C_{max} for linagliptin med henholdsvis ca. to og tre ganger. Ubundet konsentrasjon, som vanligvis er mindre enn 1 % av terapeutisk dose linagliptin, økte 4-5 ganger etter samtidig administrering med ritonavir. Simulering av steady state plasmakonsentrasjoner av linagliptin med og uten ritonavir indikerte at økt eksponering ikke er assosiert med en økt akkumulering. Disse endringene i farmakokinetikken til linagliptin ble ikke vurdert som klinisk relevante. Klinisk relevante interaksjoner forventes derfor ikke med andre P-glykoproteiner/CYP3A4-hemmere.

Interaksjonsstudier utført med friske frivillige tyder på at farmakokinetikken til linagliptin ikke ble påvirket av samtidig administrering med metformin og glibenklamid.

Effekt av linagliptin på andre legemidler

Linagliptin er en svakt konkurrerende og svak til moderat mekanismebasert hemmer av CYP-isoenzym CYP3A4, men hemmer ikke andre CYP-isoenzymer. Det er ikke en induktor av CYP-isoenzymer. Linagliptin er et P-glykoproteinsubstrat og hemmer P-glykoproteinmediert transport av digoksin med lav potens.

Linagliptin hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til metformin, glibenklamid, simvastatin, pioglitazon, warfarin, digoksin, empagliflozin eller orale prevensjonsmidler, noe som gir *in vivo* bevis for en lav tendens til å gi legemiddelinteraksjoner med substrater for CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp og organisk kationisk transportør (OCT).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Effektene av Glyxambi på graviditet, amming og fertilitet er ikke kjent. Effekter relatert til de individuelle virkestoffene er beskrevet under.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av empagliflozin og linagliptin hos gravide kvinner. Dyrestudier viser at empagliflozin og linagliptin krysser placenta i senere del av graviditeten, men indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til tidlig fosterutvikling med hverken empagliflozin eller linagliptin (se pkt. 5.3). Dyrestudier med empagliflozin har vist negative effekter på postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Som et sikkerhetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Glyxambi under graviditet.

Amming

Det foreligger ingen data på utskillelse av empagliflozin og linagliptin i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige prekliniske data fra dyr har vist utskillelse av empagliflozin og linagliptin i melk. En risiko for nyfødte eller spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Glyxambi skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Det er ikke gjort studier vedrørende effekten på fertilitet hos mennesker med Glyxambi eller med de individuelle virkestoffene. Prekliniske studier med empagliflozin og linagliptin som enkeltsubstanser indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Glyxambi har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør rådes til å utvise forsiktighet for å unngå hypoglykemi under kjøring og bruk av maskiner, spesielt når Glyxambi brukes i kombinasjon med andre antidiabetika kjent for å forårsake hypoglykemi (f.eks. insulin og analoger, sulfonylurea).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den hyppigste bivirkningen var urinveisinfeksjon (7,5 % med Glyxambi 10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin og 8,5 % med Glyxambi 25 mg empagliflozin/5 mg linagliptin) (se Beskrivelse av utvalgte bivirkninger). De alvorligste bivirkningene var ketoacidose (< 0,1 %), pankreatitt (0,2 %), overfølsomhet (0,6 %) og hypoglykemi (2,4 %) (se pkt. 4.4).

Sikkerhetsprofilen for Glyxambi var generelt på linje med sikkerhetsprofilen for de individuelle virkestoffene (empagliflozin og linagliptin). Ingen ytterligere bivirkninger ble identifisert for Glyxambi.

Bivirkningene vist i tabellen under (se tabell 1) er angitt etter organklassesystem og er basert på sikkerhetsprofilen for empagliflozin og linagliptin i monoterapi. Informasjonen om bivirkninger som ikke ble rapportert i de kliniske studiene med Glyxambi er basert på erfaring fra empagliflozin og linagliptin. Bivirkninger merket med en stjerne (*) er videre beskrevet i avsnittet «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» nedenfor.

Tabellarisk oversikt over bivirkninger

Frekvenskategorier er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger

Organklassesytem	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Urinveisinfeksjon ^{1,*} (inkludert pyelonefritt og urosepsis) ⁴
	Vanlige	Vaginal moniliasis, vulvovaginit, balanitt og andre genitale infeksjoner ^{1,*}
	Vanlige	Nasofaryngitt ²
	Ikke kjent	Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren) [#]
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhet ²
	Mindre vanlige	Angioødem ^{3,4} , urtikaria ^{3,4}
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Hypoglykemi (ved bruk med sulfonylurea eller insulin) [*]
	Vanlige	Tørste
	Sjeldne	Diabetisk ketoacidose ^{4,#}
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Hoste ²
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Pankreatitt ²
	Sjeldne	Munnsår ³
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Pruritus ¹
	Vanlige	Utslett ^{3,4}
	Ikke kjent	Bulløs pemfigoid ³
Karsykdommer	Mindre vanlige	Volumdeplesjon ^{1,*}
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Økt urinering ^{1,*}
	Mindre vanlige	Dysuri ¹
Undersøkelser	Vanlige	Økning av amylase ²
	Vanlige	Økning av lipase ²
	Mindre vanlige	Økning av hematokrit ^{1,5}
	Mindre vanlige	Økning av serumlipider ^{1,6}
	Mindre vanlige	Økt blodkreatinin/reduert glomerulær filtrasjonsrate ^{1,*}

¹ hentet fra erfaring med empagliflozin

² hentet fra erfaring med linagliptin

³ hentet fra erfaring med linagliptin etter markedsføring

⁴ hentet fra erfaring med empagliflozin etter markedsføring

⁵ Gjennomsnittlige endringer i hematokrit fra baseline var henholdsvis 3,3 % og 4,2 % for Glyxambi 10 mg/5 mg og 25 mg/5 mg, sammenlignet med 0,2 % for placebo. I en klinisk studie med empagliflozin returnerte hematokritverdiene mot baselineverdiene etter en oppfølgingsperiode på 30 dager etter behandlingsstopp.

⁶ Gjennomsnittlige prosentvise økninger fra baseline forholdsvis Glyxambi 10 mg/5 mg og 25 mg/5 mg versus placebo var total kolesterol 3,2 % og 4,6 % versus 0,5 %, HDL-kolesterol 8,5 % og 6,2 % versus 0,4 %, LDL-kolesterol 5,8 % og 11,0 % versus 3,3 % og triglyserider -0,5 % og 3,3 % versus 6,4 %.

se pkt. 4.4

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hypoglykemi

I samlede kliniske studier av Glyxambi hos pasienter med diabetes type 2 og utilstrekkelig glykemisk kontroll på bakgrunnsbehandling med metformin, var frekvensen av de rapporterte hypoglykemiske hendelsene 2,4 %. Forekomsten av bekreftede hypoglykemiske hendelser var lav (< 1,5 %). Det var ingen merkbar forskjell i forekomsten hos pasienter behandlet med forskjellige doser av Glyxambi, sammenlignet med behandling med empagliflozin eller linagliptin.

En pasient som fikk Glyxambi i de aktiv- eller placebokontrollerte studiene opplevde en bekreftet

(definert av utprøver), alvorlig hypoglykemisk hendelse (definert som en hendelse som krevde assistanse) (total frekvens 0,1 %).

Basert på erfaring med empagliflozin og linagliptin, er en økning i risikoen for hypoglykemi forventet ved samtidig behandling med insulin og/eller sulfonylurea (se pkt. 4.4 og informasjon nedenfor).

Hypoglykemi med empagliflozin

Frekvensen av hypoglykemi var avhengig av bakgrunnsbehandlingen i de respektive studiene og var tilsvarende for empagliflozin og placebo som monoterapi, som tillegg til metformin, og som tillegg til pioglitazon med eller uten metformin. Frekvensen av pasienter med hypoglykemi var økt hos pasienter behandlet med empagliflozin sammenlignet med placebo når det ble gitt som tillegg til metformin pluss sulfonylurea (empagliflozin 10 mg: 16,1 %, empagliflozin 25 mg: 11,5 %, placebo: 8,4 %), som tillegg til basalinsulin med eller uten metformin og med eller uten sulfonylurea (empagliflozin 10 mg: 19,5 %, empagliflozin 25 mg: 28,4 %, placebo: 20,6 % under de første 18 ukene av behandlingen da insulin ikke kunne justeres; empagliflozin 10 mg og 25 mg: 36,1 %, placebo: 35,3 % i løpet av den 78 uker lange studien), og som tillegg til flere daglige injeksjoner (MDI) insulin med eller uten metformin (empagliflozin 10 mg: 39,8 %, empagliflozin 25 mg: 41,3 %, placebo: 37,2 % under de første 18 ukene av behandlingen når insulin ikke kunne justeres; empagliflozin 10 mg: 51,1 %, empagliflozin 25 mg: 57,7 %, placebo: 58 % i løpet av den 52 uker lange studien).

Alvorlig hypoglykemi med empagliflozin (hendelser som krevde assistanse)

Frekvensen av pasienter med alvorlige hypoglykemiske hendelser var lav (< 1 %) og var tilsvarende for empagliflozin og placebo som monoterapi, som tillegg til metformin med eller uten sulfonylurea, og som tillegg til pioglitazon med eller uten metformin.

Frekvensen av pasienter med alvorlige hypoglykemiske hendelser var økt hos pasienter behandlet med empagliflozin sammenlignet med placebo når det ble gitt som tillegg til basalinsulin med eller uten metformin og med eller uten sulfonylurea (empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1,3 %, placebo: 0 % i løpet av de første 18 ukene av behandlingen da insulin ikke kunne justeres; empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1,3 %, placebo: 0 % i løpet av den 78 uker lange studien), og som tillegg til flere daglige injeksjoner (MDI) insulin med eller uten metformin (empagliflozin 10 mg: 1,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,5 %, placebo: 1,6 % under de første 18 ukene av behandlingen da insulin ikke kunne justeres og i løpet av den 52 uker lange studien).

Hypoglykemi med linagliptin

Den hyppigst rapporterte bivirkningen i kliniske studier med linagliptin var hypoglykemi som ble observert ved trippelkombinasjonen linagliptin pluss metformin pluss sulfonylurea (22,9 % vs. 14,8 % med placebo).

Hypoglykemi i de placebokontrollerte studiene (10,9 %; N= 471) var mild (80 %; N= 384), moderat (16,6 %; N= 78) eller alvorlig (1,9 %; N= 9).

Urinveisinfeksjon

I kliniske studier med Glyxambi var det ingen merkbar forskjell i frekvensen av urinveisinfeksjoner hos pasienter behandlet med Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 8,5 %, Glyxambi 10 mg/5 mg: 7,5 %) sammenlignet med pasienter behandlet med empagliflozin og linagliptin. Frekvensene har vært sammenlignbare med de som ble rapportert fra kliniske studier med empagliflozin (se også pkt. 4.4).

I studier med empagliflozin var den totale frekvensen av urinveisinfeksjon den samme for pasienter behandlet med empagliflozin 25 mg og placebo (7,0 % og 7,2 %) og høyere for pasienter behandlet med empagliflozin 10 mg (8,8 %). Som for placebo ble urinveisinfeksjon hyppigere rapportert for empagliflozin hos pasienter med tidligere kronisk eller tilbakevendende urinveisinfeksjoner. Intensiteten av urinveisinfeksjoner var tilsvarende som for placebo for rapportert mild, moderat og

alvorlig intensitet. Urinveisinfeksjon ble rapportert hyppigere hos kvinnelige pasienter behandlet med empagliflozin sammenlignet med placebo, men ikke hos mannlige pasienter.

Vaginal moniliasis, vulvovaginitt, balanitt og andre genitale infeksjoner

I kliniske studier med Glyxambi ble genitale infeksjoner rapportert hyppigere hos pasienter behandlet med Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 3,0 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 2,5 %) enn med linagliptin, men sjeldnere enn med empagliflozin. Totalt sett har frekvensene for Glyxambi vært sammenlignbare med de som ble rapportert fra kliniske studier med empagliflozin.

I studier med empagliflozin ble vaginal moniliasis, vulvovaginitt, balanitt og andre genitale infeksjoner rapportert hyppigere for empagliflozin 10 mg (4,0 %) og empagliflozin 25 mg (3,9 %) sammenlignet med placebo (1,0 %). Disse infeksjonene ble rapportert hyppigere for empagliflozin sammenlignet med placebo hos kvinnelige pasienter, og forskjellen i frekvens var mindre uttalt hos menn. De genitale infeksjonene var av mild eller moderat intensitet, ingen var av alvorlig intensitet.

Økt urinering

I kliniske studier med Glyxambi ble økt urinering rapportert hyppigere hos pasienter behandlet med Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 2,6 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 1,4 %) enn med linagliptin, og med tilsvarende frekvens som med empagliflozin. Totalt sett har frekvensene for Glyxambi vært sammenlignbare med de som ble rapportert fra kliniske studier med empagliflozin.

I kliniske studier med empagliflozin ble økt urinering (inkludert de forhåndsdefinerte begrepene pollakiuri, polyuri og nokturi) observert hyppigere hos pasienter behandlet med empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3,5 %, empagliflozin 25 mg: 3,3 %) sammenlignet med placebo (1,4 %). Økt urinering var for det meste av mild eller moderat intensitet. Frekvensen av rapportert nokturi var sammenlignbar mellom placebo og empagliflozin (< 1 %).

Volumdepleksjon

I kliniske studier med Glyxambi var det ingen merkbar forskjell i frekvensen av volumdepleksjon hos pasienter behandlet med Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %, Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,8 %) sammenlignet med pasienter behandlet med empagliflozin og linagliptin. Frekvensene har vært sammenlignbare med de som ble rapportert fra kliniske studier med empagliflozin.

I kliniske studier med empagliflozin var den totale frekvensen av volumdepleksjon (inkludert de forhåndsdefinerte begrepene redusert blodtrykk (ambulerende), redusert systolisk blodtrykk, dehydrering, hypotensjon, hypovolemi, ortostatisk hypotensjon og synkope) den samme for pasienter behandlet med empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 0,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,4 %) og placebo (0,3 %). Frekvensen av volumdepleksjon var høyere hos pasienter fra 75 år og eldre behandlet med empagliflozin 10 mg (2,3 %) eller empagliflozin 25 mg: (4,3 %) sammenlignet med placebo (2,1 %).

Økt blodkreatinin/ redusert glomerulær filtrasjonsrate

I kliniske studier med Glyxambi, har hyppigheten av pasienter med økt blodkreatinin (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %, Glyxambi 10 mg/5 mg: 0 %) og redusert glomerulær filtrasjonsrate (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %, Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,6 %) vært sammenlignbare med de som er rapportert fra kliniske studier med empagliflozin.

I kliniske studier med empagliflozin var den totale hyppigheten av pasienter med økt blodkreatinin og redusert glomerulær filtrasjonsrate tilsvarende for empagliflozin og placebo (økt blodkreatinin: empagliflozin 10 mg 0,6 %, empagliflozin 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %, og redusert glomerulær filtrasjonsrate: empagliflozin 10 mg 0,1 %, empagliflozin 25 mg 0 %, placebo 0,3 %).

Eldre

I kliniske studier ble nitten pasienter i alderen 75 år eller eldre behandlet med Glyxambi. Ingen pasienter var eldre enn 85 år. Sikkerhetsprofilen for Glyxambi avvok ikke hos eldre. Basert på erfaringer med empagliflozin, kan eldre pasienter ha økt risiko for volumdepleksjon (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å kontinuerlig overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Enkelt doser på opptil 800 mg empagliflozin (tilsvarende 32 ganger den høyeste anbefalte daglige dosen) hos friske frivillige og gjentatte daglige doser på opptil 100 mg empagliflozin (tilsvarende 4 ganger den høyeste anbefalte daglige dosen) ga ingen toksisitet i kontrollerte kliniske studier hos pasienter med diabetes type 2. Empagliflozin økte utskillelsen av glukose som førte til en økning i urinvolumet. Den observerte økningen i urinvolum var ikke doseavhengig. Det er ingen erfaring med doser over 800 mg hos mennesker.

I de kontrollerte kliniske studiene i friske personer, ble enkelt doser opptil 600 mg linagliptin (ekvivalent med 120 ganger anbefalt dose) generelt godt tolerert. Det er ingen erfaring med doser over 600 mg hos mennesker.

Behandling

Ved overdose er det fornuftig å benytte vanlig støttebehandling, f.eks. å fjerne uabsorbert materiale fra gastrointestinaltrakten, benytte klinisk overvåkning og å innlede kliniske forholdsregler som nødvendig.

Fjerning av empagliflozin ved hemodialyse er ikke undersøkt. Det er ikke forventet at linagliptin elimineres i en terapeutisk signifikant grad ved hemodialyse eller peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, kombinasjoner av orale blodglukosesenkende midler, ATC-kode: A10BD19

Virkningsmekanisme

Glyxambi kombinerer to antihyperglykemiske legemidler med komplementære virkningsmekanismer for å forbedre glykemisk kontroll hos pasienter med diabetes type 2: empagliflozin, en natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2)-hemmer og linagliptin, en DPP-4-hemmer.

Empagliflozin

Empagliflozin er en reversibel, svært potent (IC_{50} av 1,3 nmol) og selektiv, kompetitiv hemmer av SGLT2. Empagliflozin hemmer ikke andre glukosetransportører som er viktige for glukosetransport inn i perifert vev og er 5000 ganger mer selektiv for SGLT2 versus SGLT1, hovedtransportøren ansvarlig for glukoseabsorpsjon i tarmen.

SGLT2 uttrykkes i stor grad i nyrene, mens uttrykking i annet vev er fraværende eller svært lav. SGLT2 er hovedtransportør, ansvarlig for reabsorpsjonen av glukose fra det glomerulære filtratet tilbake inn i sirkulasjon. Hos pasienter med diabetes type 2 og hyperglykemi filtreres og reabsorberes en større mengde med glukose.

Empagliflozin forbedrer glykemisk kontroll hos pasienter med diabetes mellitus type 2 ved å redusere renal glukosereabsorpsjon. Glukosemengden som fjernes av nyrene gjennom denne glukoseutskillende mekanismen avhenger av blodglukosekonsentrasjonen og GFR. Hemming av SGLT2 blant pasienter med diabetes mellitus med hyperglykemi øker glukoseutskillelsen i urinen. Oppstart av empagliflozin øker i tillegg utskillelse av natrium som fører til osmotisk diurese og redusert intravaskulært volum.

Hos pasienter med diabetes type 2, økte utskillelse av glukose i urin umiddelbart etter den første dosen med empagliflozin og vedvarte gjennom hele doseringsintervallet på 24 timer. Den økte utskillelse av glukose i urin, ble opprettholdt gjennom en 4 uker lang behandlingsperiode, og gjennomsnittet var omtrent 78 g/dag. Økt utskillelse av glukose i urin resulterte i en umiddelbar reduksjon i glukosenivået i plasma hos pasienter med diabetes type 2.

Empagliflozin forbedrer både fastende og postprandialt glukosenivå i plasma. Virkningsmekanismen av empagliflozin er uavhengig av betacellefunksjon og insulin, og dette bidrar til en lav risiko for hypoglykemi. Forbedring av surrogatmarkører for betacellefunksjon, inkludert Homeostasis Model Assessment- β (HOMA- β), ble observert. Kaloritap i forbindelse med glukoseutskillelse i urin, forbindes i tillegg med tap av kroppsfett og vektreduksjon. Glukosurien observert med empagliflozin ledsages av diurese som kan bidra til vedvarende og moderat blodtryksreduksjon. Glukosurien, natriuresen og den osmotiske diuresen observert med empagliflozin kan bidra til forbedringen av kardiovaskulære resultater.

Linagliptin

Linagliptin er en hemmer av enzymet DPP-4, et enzym som bidrar til inaktivering av inkretinhormonene GLP-1 og GIP (glukagonlignende peptid-1 og glukoseavhengig insulinotrop polypeptid). Disse hormonene blir raskt brutt ned av enzymet DPP-4. Begge inkretinhormonene er involvert i den fysiologiske reguleringen av glukosehomeostasen. Inkretiner skilles ut på et lavt basalt nivå gjennom dagen, og nivåene øker umiddelbart etter inntak av mat. GLP-1 og GIP øker biosyntesen av insulin og sekresjon fra betaceller i pankreas ved normale og forhøyede nivåer av glukose i blodet. Videre reduserer også GLP-1 glukagonsekresjon fra alfaceller i pankreas, noe som resulterer i redusert hepatisk glukoseutslag. Linagliptin bindes svært effektivt til DPP-4 på en reversibel måte og fører dermed til en langvarig økning og forlengelse av aktive nivåer med inkretin. Avhengig av glukosenivået øker linagliptin insulinsekresjonen og senker glukagonsekresjonen, noe som resulterer i en samlet forbedring av glukosehomeostasen. Linagliptin bindes selektivt til DPP-4 og viser *in vitro* en > 10 000 ganger selektivitet versus DPP-8- eller DPP-9-aktivitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Totalt 2173 pasienter med diabetes mellitus type 2 og utilstrekkelig glykemisk kontroll ble behandlet i kliniske studier for å evaluere sikkerhet og effekt av Glyxambi, 1005 pasienter ble behandlet med Glyxambi 10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin eller 25 mg empagliflozin/5 mg linagliptin. Pasientene ble behandlet i opptil 24 eller 52 uker i de kliniske studiene.

Glyxambi i tillegg til metformin

I en faktoriell design-studie ble pasienter med utilstrekkelig kontroll med metformin behandlet i 24 uker med Glyxambi 10 mg/5 mg, Glyxambi 25 mg/5 mg, empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg eller linagliptin 5 mg. Behandlingen med Glyxambi førte til statistisk signifikante forbedringer i HbA_{1c} og fastende plasmaglukose (FPG) sammenlignet med linagliptin 5 mg og også sammenlignet med empagliflozin 10 mg eller 25 mg. Glyxambi ga også statistisk signifikante forbedringer i kroppsvekt sammenlignet med linagliptin 5 mg.

Tabell 2 Effektparametre i kliniske studier som sammenlignet Glyxambi med individuelle virkestoffer som tilleggsbehandling hos pasienter med utilstrekkelig kontroll med metformin.

	Glyxambi 25 mg/5 mg	Glyxambi 10 mg/5 mg	empagliflozin 25 mg	empagliflozin 10 mg	linagliptin 5 mg
Primært endepunkt: HbA_{1c} (%) – 24 uker					
Antall analyserte pasienter	134	135	140	137	128
Baseline (gjennomsnitt) (SE)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Endring fra baseline ved uke 24 ¹ : - justert gjennomsnitt ² (SE)	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Sammenligning vs. empagliflozin ¹ :	vs. 25 mg	vs. 10 mg	--	--	--
- justert gjennomsnitt ² (SE)	-0,58 (0,09)	-0,42 (0,09)			
- 95,0 % KI	-0,75, -0,41	-0,59, -0,25			
- p-verdi	< 0,0001	< 0,0001			
Sammenligning vs. linagliptin 5 mg ¹ :	-0,50 (0,09)	-0,39 (0,09)	--	--	--
- justert gjennomsnitt ² (SE)	-0,67, -0,32	-0,56, -0,21			
- 95,0 % KI	< 0,0001	< 0,0001			
- p-verdi					

¹ LOCF (last observation carried forward) (før ytterligere blodsukkersenkende behandling («rescue»))

² Gjennomsnitt justert for baselineverdi og stratifisering

I en forhåndsspesifisert undergruppe av pasienter med baseline HbA_{1c} større enn eller lik 8,5 %, var reduksjonen fra baseline for HbA_{1c} ved 24 uker med Glyxambi 25 mg/5 mg -1,8 % (p< 0,0001 versus linagliptin 5 mg, p< 0,001 versus empagliflozin 25 mg) og med Glyxambi 10 mg/ 5 mg -1,6 % (p< 0,01 versus linagliptin 5 mg, ikke signifikant versus empagliflozin 10 mg).

Totalt sett ble effektene på reduksjonen av HbA_{1c} som ble sett ved uke 24 opprettholdt ved uke 52.

Empagliflozin hos pasienter med utilstrekkelig kontroll med metformin og linagliptin

Hos pasienter med utilstrekkelig kontroll med maksimalt tolererte doser metformin, ble 5 mg linagliptin lagt åpent til behandlingen i 16 uker. Pasienter med utilstrekkelig kontroll etter denne perioden på 16 uker, fikk dobbeltblind behandling med enten empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg eller placebo i 24 uker. Etter denne dobbeltblinde perioden ga behandling med både empagliflozin 10 mg og empagliflozin 25 mg statistisk signifikante forbedringer i HbA_{1c}, FPG og kroppsvekt sammenlignet med placebo. Alle pasientene fortsatte behandling med metformin og linagliptin 5 mg i hele studien. Et statistisk signifikant høyere antall pasienter med baseline HbA_{1c} ≥ 7,0 % behandlet med empagliflozin 10 mg eller 25 mg, oppnådde en mål-HbA_{1c} på < 7 % sammenlignet med placebo (se tabell 3). Etter 24-ukers behandling med empagliflozin var både systolisk og diastolisk blodtrykk redusert, -2,6/-1,1 mmHg (ikke signifikant versus placebo for SBT og DBT) for empagliflozin 25 mg og -1,3/-0,1 mmHg (ikke signifikant versus placebo for SBT og DBT) for empagliflozin 10 mg.

Etter 24 uker ble ytterligere blodsukkersenkende behandling («rescue») brukt hos 4 (3,6 %) pasienter behandlet med empagliflozin 25 mg og hos 2 (1,8 %) pasienter behandlet med empagliflozin 10 mg, sammenlignet med 13 (12,0 %) pasienter behandlet med placebo (alle pasienter på

bakgrunnsbehandling metformin + linagliptin 5 mg).

Tabell 3 Effektparametre i den kliniske studien som sammenlignet empagliflozin med placebo som tilleggshandling hos pasienter med utilstrekkelig kontroll med metformin og linagliptin 5 mg

	metformin + linagliptin 5 mg		
	empagliflozin 10 mg ¹	Empagliflozin 25 mg ¹	Placebo ²
HbA_{1c} (%) – 24 uker ³			
N	109	110	106
Baseline (gjennomsnitt)	7,97	7,97	7,96
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-0,65	-0,56	0,14
Sammenligning vs. placebo (justert gjennomsnitt) (95 % KI) ²	-0,79 (-1,02, -0,55) p< 0,0001	-0,70 (-0,93, -0,46) p< 0,0001	
Kroppsvikt 24 uker ³			
N	109	110	106
Baseline (gjennomsnitt) i kg	88,4	84,4	82,3
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-3,1	-2,5	-0,3
Sammenligning vs. placebo (justert gjennomsnitt) (95 % KI) ¹	-2,8 (-3,5, -2,1) p< 0,0001	-2,2 (-2,9, -1,5) p< 0,0001	
Pasienter (%) som oppnådde HbA_{1c} < 7 % med baseline HbA_{1c} ≥ 7 % - 24 uker ⁴			
N	100	107	100
Pasienter (%) som oppnådde A1C < 7 %	37,0	32,7	17,0
Sammenligning vs. placebo (oddsratio) (95 % KI) ⁵	4,0 (1,9, 8,7)	2,9 (1,4, 6,1)	

¹ Pasienter randomisert til gruppene med empagliflozin 10 mg eller 25 mg fikk Glyxambi 10 mg/5 mg eller 25 mg/5 mg på bakgrunnsbehandling med metformin

² Pasienter randomisert til placebogruppen fikk placebo pluss linagliptin 5 mg på bakgrunnsbehandling med metformin

³ Blandede effektmodeller for gjentatte målinger (MMRM), på FAS (fullt analysesett) (OC («observed case»)) inkluderer baseline HbA_{1c}, baseline eGFR (MDRD), geografisk område, visitter og interaksjonsleddet visitter - behandling. For FPG, er også baseline FPG inkludert. For vekt er også baseline vekt inkludert.

⁴ Ikke vurdert for statistisk signifikans, ikke en del av den sekvensielle testprosedyren for de sekundære endepunktene

⁵ Logistisk regresjon på FAS (NCF («non-compleers considered failure impuation»)) inkluderer baseline HbA_{1c}, baseline eGFR (MDRD), geografisk område, og behandling basert på pasienter med HbA_{1c} ≥ 7 % ved baseline

I en forhåndsspesifisert undergruppe av pasienter med baseline HbA_{1c} større enn eller lik 8,5 %, var reduksjonen fra baseline for HbA_{1c} med empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg -1,3 % ved 24 uker (p< 0,0001 versus placebo og linagliptin 5 mg) og med empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg -1,3 % ved 24 uker (p< 0,0001 versus placebo og linagliptin 5 mg).

Linagliptin 5 mg hos pasienter med utilstrekkelig kontroll med metformin og empagliflozin 10 mg eller empagliflozin 25 mg

Hos pasienter med utilstrekkelig kontroll med maksimalt tolererte doser metformin, ble empagliflozin 10 mg eller empagliflozin 25 mg lagt åpent til behandlingen i 16 uker. Pasienter med utilstrekkelig kontroll etter denne perioden på 16 uker, fikk dobbeltblind behandling med enten linagliptin 5 mg eller placebo i 24 uker. Etter denne dobbeltblinde perioden ga behandling med linagliptin 5 mg i begge populasjonene (metformin + empagliflozin 10 mg og metformin + empagliflozin 25 mg) statistisk signifikante forbedringer i HbA_{1c}, sammenlignet med placebo. Alle pasientene fortsatte behandling med metformin og empagliflozin i hele studien. Et statistisk signifikant høyere antall pasienter med baseline HbA_{1c} ≥ 7,0 % og behandlet med linagliptin oppnådde en mål-HbA_{1c} på < 7 % sammenlignet med placebo (se tabell 4).

Tabell 4 Effektparametre i kliniske studier som sammenlignet Glyxambi 10 mg/5 mg med empagliflozin 10 mg samt Glyxambi 25 mg/5 mg med empagliflozin 25 mg som tilleggshandling hos pasienter med utilstrekkelig kontroll med empagliflozin 10 mg/25 mg og metformin

	metformin + empagliflozin 10 mg		metformin + empagliflozin 25 mg	
	linagliptin 5 mg	Placebo	linagliptin 5 mg	Placebo
HbA_{1c} (%) – 24 uker¹				
N	122	125	109	108
Baseline (gjennomsnitt)	8,04	8,03	7,82	7,88
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,10
Sammenligning vs. placebo (justert gjennomsnitt) (95 % KI)	-0,32 (-0,52, -0,13) p= 0,0013		-0,47 (-0,66, -0,28) p< 0,0001	
Pasienter (%) som oppnådde HbA_{1c} < 7 % med baseline HbA_{1c} ≥ 7 % - 24 uker²				
N	116	119	100	107
Pasienter (%) som oppnådde HbA _{1c} < 7 %	25,9	10,9	36,0	15,0
Sammenligning vs. placebo (oddsratio) (95 % KI) ³	3,965 (1,771, 8,876) p= 0,0008		4,429 (2,097, 9,353) p< 0,0001	

Pasienter randomisert til gruppen med linagliptin 5 mg fikk enten Glyxambi 10 mg/5 mg fast dose kombinasjonstabletter pluss metformin eller Glyxambi 25 mg/5 mg fast dose kombinasjonstabletter pluss metformin. Pasienter randomisert til placebogruppen fikk placebo pluss empagliflozin 10 mg pluss metformin eller placebo pluss empagliflozin 25 mg pluss metformin

¹ Blandede effektmodeller for gjentatte målinger (MMRM), på FAS (OC) inkluderer baseline HbA_{1c}, baseline eGFR (MDRD), geografisk område, visitter og interaksjonsleddet visitter - behandling. For FPG, er også baseline FPG inkludert.

² Ikke vurdert for statistisk signifikans, ikke en del av den sekvensielle testprosedyren for de sekundære endepunktene

³ Logistisk regresjon på FAS (NCF) inkluderer baseline HbA_{1c}, baseline eGFR (MDRD), geografisk område, og behandling basert på pasienter med HbA_{1c} ≥ 7 % ved baseline

Kardiovaskulær sikkerhet

Den dobbeltblinde, placebokontrollerte EMPA-REG OUTCOME-studien sammenlignet samlede doser av empagliflozin 10 mg og 25 mg med placebo som tillegg til standard behandling hos pasienter med diabetes type 2 og etablert kardiovaskulær sykdom. Totalt 7020 pasienter ble behandlet (empagliflozin 10 mg: 2345, empagliflozin 25 mg: 2342, placebo: 2333) og fulgt i 3,1 år (median). Gjennomsnittsalderen var 63 år, gjennomsnittlig HbA_{1c} var 8,1 %, og 71,5 % var menn. Ved baseline ble 74 % av pasientene behandlet med metformin, 48 % med insulin, og 43 % med sulfonyleurea. Omtrent halvparten av pasientene (52,2 %) hadde en eGFR på 60-90 ml/min/1,73 m², 17,8 % på 45-60 ml/min/1,73 m² og 7,7 % på 30-45 ml/min/1,73 m².

Ved uke 12 ble det observert en forbedring i det justerte gjennomsnittet (SE) for HbA_{1c} sammenlignet med baseline på 0,11 % (0,02) for placebogruppen, og 0,65 % (0,02) og 0,71 % (0,02) for gruppene med empagliflozin 10 og 25 mg. Etter de første 12 ukene ble glykemisk kontroll optimalisert uavhengig av studiebehandlingen. Derfor ble effekten mindre ved uke 94, med en forbedring av det justerte gjennomsnittet (SE) for HbA_{1c} på 0,08 % (0,02) for placebogruppen, og 0,50 % (0,02) og 0,55 % (0,02) for gruppene med empagliflozin 10 og 25 mg.

Empagliflozin var overlegen i å forhindre det primære, kombinerte endepunktet for kardiovaskulær død, ikke-fatal myokardinfarkt, eller ikke-fatal slag, sammenlignet med placebo.

Behandlingseffekten ble drevet av en signifikant reduksjon av kardiovaskulær død uten signifikant endring av ikke-fatal myokardinfarkt, eller ikke-fatal slag. Reduksjonen av kardiovaskulær død var sammenlignbar for empagliflozin 10 mg og 25 mg og ble bekreftet av en forbedret total overlevelse (se Tabell 5).

Tabell 5 Effekt av behandling for det primære komposittendepunktet, komponentene til dette, og mortalitet^a

	Placebo	Empagliflozin ^b
N	2333	4687
Tid til første hendelse av KV død, ikke-fatalt MI, eller ikke-fatalt slag N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Hazard ratio mot placebo (95,02 % KI) [*]		0,86 (0,74, 0,99)
p-verdi for superioritet		0,0382
KV død N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Hazard ratio mot placebo (95 % KI)		0,62 (0,49, 0,77)
p-verdi		<0,0001
Ikke-fatalt MI N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Hazard ratio mot placebo (95 % KI)		0,87 (0,70, 1,09)
p-verdi		0,2189
Ikke-fatalt slag N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Hazard ratio mot placebo (95 % KI)		1,24 (0,92, 1,67)
p-verdi		0,1638
Mortalitet av alle årsaker N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Hazard ratio mot placebo (95 % KI)		0,68 (0,57, 0,82)
p-verdi		<0,0001
Ikke-KV mortalitet N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Hazard ratio mot placebo (95 % KI)		0,84 (0,60, 1,16)

KV = kardiovaskulær, MI = myokardinfarkt

^a Behandlet sett (TS), dvs. pasienter som hadde fått minst en dose av studielegemidlet.

^b Samlede doser av empagliflozin 10 mg og 25 mg

^{*} Fordi data fra studien ble inkludert i en interimanalyse, ble et to-sidet 95,02 % konfidensintervall brukt, noe som tilsvarer en p-verdi på mindre enn 0,0498 for signifikans.

I en prospektiv, forhåndsspesifiserte metaanalyse av uavhengig vurderte kardiovaskulære hendelser hos pasienter med diabetes type 2 fra 19 kliniske studier med linagliptin med 9459 pasienter, var kardiovaskulær risiko ikke økt med linagliptin.

Effekten når det gjelder å forhindre kardiovaskulær mortalitet har ikke blitt endelig etablert hos pasienter som bruker empagliflozin samtidig med DPP-4 hemmere eller hos afroamerikanere fordi disse gruppene var representert i et begrenset utvalg i EMPA-REG OUTCOME-studien.

Hospitalisering for hjertesvikt

I EMPA-REG OUTCOME-studien reduserte empagliflozin risikoen for hospitalisering for hjertesvikt sammenlignet med placebo (empagliflozin 2,7 %, placebo 4,1 %, HR 0,65, 95 % KI 0,50, 0,85).

Nefropati

I EMPA-REG OUTCOME-studien, var HR for tid til første nefropatihendelse 0,61 (95 % KI 0,53, 0,70) for empagliflozin (12,7 %) versus placebo (18,8 %).

I tillegg viste empagliflozin en høyere (HR 1,82, 95 % KI 1,40, 2,37) forekomst av vedvarende normo- eller mikroalbuminuri (49,7 %) hos pasienter med baseline makroalbuminuri sammenlignet med placebo (28,8 %).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Glyxambi i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved diabetes mellitus type 2 (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjonshastigheten og -graden av empagliflozin og linagliptin i Glyxambi er ekvivalent med biotilgjengeligheten av empagliflozin og linagliptin når de administreres som individuelle tabletter. Farmakokinetikken til empagliflozin og linagliptin som enkeltsubstanser er omfattende beskrevet hos friske personer og pasienter med diabetes type 2. Farmakokinetikken var generelt lik hos friske personer og hos pasienter med diabetes type 2.

Glyxambi viste den samme effekten med mat som de individuelle virkestoffene. Glyxambi kan derfor tas med eller uten mat.

Empagliflozin

Absorpsjon

Etter oral administrering ble empagliflozin raskt absorbert og maksimal plasmakonsentrasjon inntraff ved en median t_{max} på 1,5 timer etter inntak. Deretter sank plasmakonsentrasjonen på en bifasisk måte med en rask distribusjonsfase og en relativt langsom terminalfase. Steady state gjennomsnittlig areal under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) og C_{max} var 1870 nmol.t og 259 nmol/l med empagliflozin 10 mg og 4740 nmol.t og 687 nmol/l med empagliflozin 25 mg én gang daglig. Systemisk eksponering av empagliflozin økte på en doseproporsjonal måte. Empagliflozins parametere for enkeltdose og steady state farmakokinetikk var de samme, noe som antyder en lineær farmakokinetikk med hensyn til tid.

Administrering av empagliflozin 25 mg etter inntak av et fettrikt og kaloririkt måltid førte til litt lavere eksponering; AUC sank med omtrent 16 % og C_{max} med omtrent 37 % sammenlignet med fastende tilstand. Den observerte effekten av mat på farmakokinetikken til empagliflozin ble ikke ansett som klinisk relevant og empagliflozin kan administreres med eller uten mat.

Distribusjon

Basert på den populasjonsfarmakokinetiske analysen ble tilsynelatende distribusjonsvolum ved steady state beregnet til 73,8 l. Etter administrering av en oral oppløsning med [¹⁴C]-empagliflozin til friske frivillige, var fordelingen til røde blodceller omtrent 37 % og plasmaproteinbinding 86 %.

Biotransformasjon

Ingen større metabolitter av empagliflozin ble påvist i humant plasma, de mest hyppige metabolittene var tre glukuronidkonjugater (2-, 3-, og 6-O glukuronid). Systemisk eksponering av hver metabolitt var lavere enn 10 % av totalt legemiddelrelatert materiale. *In vitro*-studier tyder på at empagliflozin hos mennesker primært metaboliseres gjennom glukuronidering av uridin 5'-difosfat-glukuronosyltransferasene UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 og UGT1A9.

Eliminasjon

Den tilsynelatende terminale eliminasjonshalveringstiden for empagliflozin ble beregnet til 12,4 timer og tilsynelatende clearance var 10,6 l/timer, basert på den farmakokinetiske analysen. Inter-individ- og restvariasjoner for clearance av empagliflozin var henholdsvis 39,1 % og 35,8 %. Med én daglig dose ble steady state plasmakonsentrasjon av empagliflozin nådd med den femte dosen. Det ble observert opptil 22 % akkumulering ved steady state, med hensyn til AUC i plasma, noe som var overensstemmende med halveringstiden.

Etter administrering av en oral oppløsning med [¹⁴C] empagliflozin til friske frivillige, ble omtrent 96 % av den legemiddelrelaterte radioaktiviteten eliminert i feces (41 %) eller urin (54 %). Hoveddelen av legemiddelrelatert radioaktivitet som ble gjenfunnet i feces var uendret substans og omtrent halvparten av legemiddelrelatert radioaktivitet utskilt i urin var uendret substans.

Linagliptin

Absorpsjon

Linagliptin ble hurtig absorbert etter oral administrering av en dose på 5 mg til friske frivillige eller pasienter med maksimal plasmakonsentrasjon (median T_{max}) 1,5 timer etter dosering.

Ved dosering 5 mg linagliptin én gang daglig ble steady state plasmakonsentrasjoner oppnådd med den tredje dosen. Plasma AUC for linagliptin økte med ca. 33 % etter 5 mg doser ved steady state sammenlignet med den første dosen. Koeffisientene for intraindividuell og interindividuell variasjon for AUC for linagliptin var små (henholdsvis 12,6 % og 28,5 %). På grunn av konsentrasjonsavhengig binding av linagliptin til DPP-4, er farmakokinetikken til linagliptin basert på total eksponering ikke lineær. Total plasma AUC for linagliptin økte faktisk mindre enn doseproporsjonalt, mens ubundet AUC økte tilnærmet doseproporsjonalt.

Den absolutte biotilgjengeligheten til linagliptin er ca. 30 %. Samtidig administrering av linagliptin og et fettrikt måltid forlenget tiden for å nå C_{max} med 2 timer og senket C_{max} med 15 %, men det ble ikke observert påvirkning av AUC_{0-72h} . Ingen klinisk relevant effekt forventes som følge av endringer i C_{max} og T_{max} . Linagliptin kan derfor administreres med eller uten mat.

Steady state $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ konsentrasjonene av linagliptin var 153 nmol*time/l og 12,9 nmol/L for linagliptin 5 mg én gang daglig i 7 dager.

Distribusjon

Som et resultat av vevsbinding, er gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum ca. 1110 liter ved steady state etter én enkeltdose med 5 mg linagliptin intravenøst til friske personer, noe som indikerer at linagliptin distribueres til vev i stor grad. Plasmaproteinbinding av linagliptin er konsentrasjonsavhengig og avtar fra omtrent 99 % ved 1 nmol/l til 75-89 % ved ≥ 30 nmol/l, noe som reflekterer metting av bindingen til DPP-4 ved økende konsentrasjon av linagliptin. Ved høy konsentrasjon, hvor DPP-4 er fullt mettet, var 70-80 % av linagliptin bundet til andre plasmaproteiner enn DPP-4 og derav var 30-20 % ubundet i plasma.

Biotransformasjon

Etter en oral dose med 10 mg [¹⁴C] linagliptin, ble ca. 5 % av radioaktiviteten utskilt i urin. Metabolisme spiller en underordnet rolle i eliminasjonen av linagliptin. Det ble påvist en hovedmetabolitt med en relativ eksponering på 13,3 % av linagliptin ved steady state. Denne var farmakologisk inaktiv, og bidrar derfor ikke til den plasma DPP-4-hemmende aktiviteten til linagliptin.

Eliminasjon

Plasmakonsentrasjonen av linagliptin avtar på en trifasisk måte med en lang terminal halveringstid (terminal halveringstid for linagliptin er mer enn 100 timer), som i hovedsak skyldes den mettede, sterke bindingen av linagliptin til DPP-4 og bidrar ikke til akkumuleringen av legemidlet. Effektiv halveringstid for akkumulering av linagliptin, bestemt ved multiple orale doser av 5 mg linagliptin, er ca. 12 timer.

Etter administrering av en oral dose med [¹⁴C] linagliptin til friske personer, ble ca. 85 % av den administrerte radioaktiviteten eliminert i feces (80 %) eller urin (5 %) innen 4 dager etter dosering. Nyreclearance ved steady state var ca. 70 ml/min.

Nedsatt nyrefunksjon

Empagliflozin

Hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 til < 90 ml/min/1,73 m²) og pasienter med nyresvikt eller terminal nyresykdom (ESRD), økte AUC for empagliflozin med henholdsvis omtrent 18 %, 20 %, 66 %, og 48 %, sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Maksimalt plasmanivå av empagliflozin var omtrent det samme hos personer med moderat nedsatt nyrefunksjon og nyresvikt/ESRD som hos personer med normal nyrefunksjon. Maksimalt plasmanivå av empagliflozin var stort sett 20 % høyere hos pasienter med lett og alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Den populasjonsfarmakokinetiske analysen viste at tilsynelatende oral clearance av empagliflozin ble redusert med en reduksjon av eGFR, noe som førte til en økning i legemiddeleksponeringen (se pkt. 4.2).

Linagliptin

En åpen studie med gjentatt dosering ble utført for å evaluere farmakokinetikken til linagliptin (5 mg dose) hos pasienter med varierende grad av kronisk nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Studien inkluderte pasienter med nedsatt nyrefunksjon klassifisert på grunnlag av kreatininclearance som lett (50 til < 80 ml/min), moderat (30 til < 50 ml/min) og alvorlig (< 30 ml/min), så vel som pasienter med ESRD (End Stage Renal Disease) på hemodialyse. I tillegg ble pasienter med diabetes mellitus type 2 og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (< 30 ml/min) sammenlignet med pasienter med diabetes mellitus type 2 med normal nyrefunksjon. Ved steady state var linagliptineksponeringen hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon sammenlignbar med den hos friske personer. Ved moderat nedsatt nyrefunksjon ble det observert en moderat økning i eksponering på omtrent 1,7 ganger sammenlignet med kontrollen. Hos pasienter med diabetes mellitus type 2 med alvorlig nedsatt nyrefunksjon økte eksponeringen med 1,4 ganger sammenlignet med pasienter med diabetes mellitus type 2 med normal nyrefunksjon. Beregninger av steady state AUC for linagliptin hos pasienter med ESRD indikerte eksponering sammenlignbar med den hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. I tillegg forventes det ikke at linagliptin skal elimineres i en terapeutisk signifikant grad ved hemodialyse eller peritonealdialyse (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Empagliflozin

Hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klassifisering), økte gjennomsnittlig AUC og C_{max} for empagliflozin (AUC med 23 %, 47 % og 75 % og C_{max} med 4 %, 23 % og 48 %) sammenlignet med personer med normal leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Linagliptin

Hos pasienter som ikke har diabetes, men med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (i henhold til Child-Pugh klassifisering) var gjennomsnittlig AUC og C_{max} for linagliptin lik den hos friske personer etter administrering av flere doser på 5 mg linagliptin.

Kroppsmasseindeks

Det er ikke nødvendig med dosejustering av Glyxambi basert på kroppsmasseindeks. Kroppsmasseindeks hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til empagliflozin eller linagliptin basert på den populasjonsfarmakokinetiske analysen.

Kjønn

Kjønn hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til empagliflozin eller linagliptin basert på den populasjonsfarmakokinetiske analysen.

Rase

Ingen klinisk relevant forskjell i farmakokinetikken til empagliflozin og linagliptin ble sett i populasjonsfarmakokinetiske analyser og dedikerte fase I-studier.

Eldre

Alder hadde ingen klinisk relevant påvirkning på farmakokinetikken til empagliflozin eller linagliptin basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse. Plasmakonsentrasjonen av linagliptin hos eldre personer (65 til 80 år) var sammenlignbar med den hos yngre personer.

Pediatriiske pasienter

Empagliflozin

En pediatrik fase 1-studie undersøkte farmakokinetikken og farmakodynamikken til empagliflozin (5 mg, 10 mg og 25 mg) hos barn og ungdom ≥ 10 til < 18 år med type 2-diabetes mellitus. De observerte farmakokinetiske og farmakodynamiske responsene var de samme som ble funnet hos voksne forsøkspersoner.

Linagliptin

En pediatrik fase 2-studie undersøkte farmakokinetikken og farmakodynamikken av 1 mg og 5 mg linagliptin hos barn og ungdom ≥ 10 til < 18 år med type 2-diabetes mellitus. De observerte farmakokinetiske og farmakodynamiske responsene var de samme som ble funnet hos voksne forsøkspersoner. Linagliptin 5 mg var bedre enn 1 mg med hensyn på laveste DPP-4-hemming (72 % mot 32 %, $p=0,0050$) og viste en numerisk større reduksjon med hensyn på justert gjennomsnittlig endring fra baseline for HbA1c (-0,63 % mot -0,48 %, ikke signifikant). På grunn av datamengdens begrensede karakter må resultatene tolkes med forsiktighet.

Legemiddelinteraksjoner

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført med Glyxambi og andre legemidler, slike studier er imidlertid gjennomført med de individuelle virkestoffene.

Vurdering av empagliflozin in vitro

Empagliflozin verken hemmer, inaktiverer eller induserer CYP450-isoformer, basert på *in vitro*-studier. Empagliflozin hemmer ikke UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 eller UGT2B7. Legemiddelinteraksjoner som involverer de større CYP450- og UGT-isoformene med empagliflozin og samtidig administrerte substrater av disse enzymene anses derfor som lite sannsynlig.

In vitro-data tyder på at empagliflozin, hos mennesker, primært metaboliseres gjennom glukuronidering av uridin 5'-difosfat-glukuronsyltransferasene UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 og UGT2B7.

Empagliflozin er et substrat for de humane opptakstransportørene OAT3, OATP1B1 og OATP1B3, men ikke organisk aniontransportør 1 (OAT1) og organisk kationtransportør 2 (OCT2). Empagliflozin er substrat for P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistent protein (BCRP).

Empagliflozin hemmer ikke P-gp ved terapeutiske doser. Basert på *in vitro*-studier er det lite sannsynlig at empagliflozin vil forårsake interaksjoner med legemidler som er P-gp substrater. Samtidig administrering av digoksin, et P-gp substrat, med empagliflozin resulterte i en 6 % økning i AUC og 14 % økning i C_{max} for digoksin. Disse endringene ble ikke ansett som klinisk relevante.

Empagliflozin hemmer ikke opptakstransportører som OAT3, OATP1B1 og OATP1B3 *in vitro* ved klinisk relevante plasmakonsentrasjoner og derfor er legemiddelinteraksjoner med substrater for disse opptakstransportørene lite sannsynlig.

Vurdering av linagliptin *in vitro*

Linagliptin var et substrat for OATP8-, OCT2-, OAT4-, OCTN1- og OCTN2, noe som antydde et mulig OATP8-mediert hepatisk opptak, OCT2-mediert renalt opptak og OAT4-, OCTN1- og OCTN2-mediert renal sekresjon og reabsorpsjon av linagliptin *in vivo*. OATP2-, OATP8-, OCTN1-, OCT1- og OATP2-aktiviteter var lett til svakt hemmet av linagliptin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Generelle toksisitetsstudier på rotter opptil 13 uker ble utført med kombinasjonen empagliflozin og linagliptin.

Fokale områder med hepatocellulær nekrose ble funnet i kombinasjonsgruppene ved ≥ 15 : 30 mg/kg linagliptin: empagliflozin (3,8 ganger klinisk eksponering for linagliptin og 7,8 ganger klinisk eksponering for empagliflozin) samt i gruppen behandlet med empagliflozin alene, men ikke i kontrollgruppen. Den kliniske betydningen av dette funnet forblir usikker.

Ved eksponering tilstrekkelig over terapeutiske doser hos mennesker, var kombinasjonen av empagliflozin og linagliptin ikke teratogen og viste ikke maternal toksisitet. Bivirkninger på renal utvikling ble ikke sett etter administrering av empagliflozin alene, linagliptin alene eller etter administrering av produktene i kombinasjon.

Empagliflozin

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet, fertilitet og tidlig embryoutvikling.

I langtids toksisitetsstudier på gnagere og hunder, ble det observert tegn på toksisitet ved eksponering større enn eller lik 10 ganger den kliniske dosen med empagliflozin. Det meste av toksisiteten samsvarte med sekundær farmakologi relatert til glukosetap i urin og ubalanse i elektrolytter, inkludert redusert kroppsvekt og kroppsfett, økt matinntak, diaré, dehydrering, redusert serumglukose og økning i andre serumparametere som reflekterer økt proteinmetabolisme og glukoneogenese, endringer i urin som polyuri og glukosuri, og mikroskopiske endringer inkludert mineralisering i nyrer og noen bløtvev og vaskulære vev. Mikroskopisk bevis på effekten av overdreven farmakologi på nyren, som ble observert hos noen arter, inkluderte tubulær dilatasjon og tubulær og bekken-mineralisering ved omtrent 4 ganger den kliniske AUC-eksponeringen av empagliflozin forbundet med dosen på 25 mg.

I en toårig karsinogenitetsstudie økte ikke empagliflozin forekomsten av tumorer hos hunnrotter opptil den høyeste dosen på 700 mg/kg/dag, noe som tilsvarer omtrent 72 ganger den maksimale kliniske AUC-eksponeringen av empagliflozin. Hos hannrotter ble det observert behandlingsrelaterte godartede vaskulære proliferative lesjoner (hemangiomer) på den mesenteriske lymfeknuten ved de høyeste dosene, men ikke ved 300 mg/kg/dag, noe som tilsvarer omtrent 26 ganger den maksimale kliniske eksponeringen for empagliflozin. Interstitielle celletumorer i testiklene ble observert med en høyere forekomst hos rotter ved 300 mg/kg/dag og over, men ikke ved 100 mg/kg/dag, noe som tilsvarer omtrent 18 ganger den maksimale kliniske eksponeringen for empagliflozin. Begge tumortyper er vanlige hos rotter og er mest sannsynlig ikke relevant hos mennesker.

Empagliflozin økte ikke forekomsten av tumorer hos hannmus ved doser på opptil 1000 mg/kg/dag, noe som tilsvarer omtrent 62 ganger den maksimale kliniske eksponeringen av empagliflozin. Empagliflozin induiserte nyretumorer hos hannmus ved 1000 mg/kg/dag, men ikke ved 300 mg/kg/dag, noe som tilsvarer omtrent 11 ganger den maksimale kliniske eksponeringen for empagliflozin. Dannelsen av disse tumorene avhenger av den naturlige predisposisjonen hos hannmus for nyrepatologi og en metabolisme som ikke gjenspeiles hos mennesker. Nyretumorene hos hannmus er ikke ansett som relevant for mennesker.

Ved eksponeringer, langt over terapeutiske doser hos mennesker, hadde empagliflozin ingen negativ effekt på fertilitet eller tidlig embryoutvikling. Empagliflozin administrert i løpet av organogenesen var ikke teratogen. Kun ved maternale toksiske doser, forårsaket empagliflozin også bøyde ekstremitetsben hos rotter og økt embryoføtal tap hos kaniner.

I pre- og postnatale toksisitetstudier med empagliflozin på rotter ble redusert vektøkning sett hos avkommet ved maternal eksponering på omtrent 4 ganger den maksimale kliniske eksponeringen overfor empagliflozin. Det ble ikke sett en slik effekt ved systemisk eksponering lik den maksimale kliniske eksponeringen overfor empagliflozin. Relevansen av dette funnet i forhold til mennesker er usikker.

I en toksisitetstudie hos juvenile rotter, med administrering av empagliflozin fra postnatal dag 21 til postnatal dag 90, ble ikke-skadelig, minimal til mild renal tubular og pelvisk dilatasjon kun observert ved 100 mg/kg/dag, som tilsvarer omtrent 11 ganger maksimal klinisk dose på 25 mg. Disse funnene var fraværende etter en 13 ukers periode uten legemiddel.

Linagliptin

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet, fertilitet og tidlig embryoutvikling.

I langtids toksisitetstudier på gnagere og cynomolgusaper, ble det observert tegn på toksisitet ved eksponering større enn 300 ganger den kliniske dosen med linagliptin.

Lever, nyrer og gastrointestinaltrakten er de viktigste målorganene for toksisitet hos mus og rotter. Ved eksponeringer større enn 1500 ganger den kliniske eksponeringen, ble det sett bivirkninger på reproduksjonsorganene, thyreoidea og lymfatiske organer hos rotter. Det ble sett sterke pseudoallergiske reaksjoner hos hund ved middels doser, som sekundært førte til kardiovaskulære endringer. Dette ble ansett som spesifikt for hund. Hos cynomolgusaper var lever, nyrer, mage, reproduksjonsorganer, thymus, milt og lymfeknuter målorganer for toksisitet ved mer enn 450 ganger den kliniske eksponeringen. Ved eksponering på mer enn 100 ganger klinisk eksponering, var hovedfunnet hos disse apene irritasjon av magen.

Karsinogenitetsstudier over 2 år med oral administrering på rotter og mus viste ingen tegn på karsinogenitet hos rotter eller hannmus. En signifikant høyere forekomst av maligne lymfomer kun hos hannmus ved den høyeste dosen (> 200 ganger human eksponering) anses ikke som relevant for mennesker. Basert på disse studiene, forventes det ikke karsinogenitet hos mennesker.

Linagliptin hadde ingen negativ effekt på fertilitet eller tidlig embryoutvikling ved eksponeringer 900 ganger større enn den kliniske eksponeringen. Linagliptin administrert i løpet av organogenesen var ikke teratogent. Kun ved maternale toksiske doser, forårsaket linagliptin en lett retardasjon av skjelettossifikasjon hos rotter og økt embryoføtal tap hos kaniner.

I den pre- og postnatale toksisitetstudien med linagliptin hos rotter ble redusert vektøkning sett hos avkommet ved maternal eksponering på omtrent 1500 ganger den maksimale kliniske eksponeringen overfor linagliptin. Det ble ikke sett en slik effekt ved systemisk eksponering 49 ganger den maksimale kliniske eksponeringen overfor linagliptin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Glyxambi 10 mg/5 mg tablett, filmdrasjert

Tablettkjerne

Mannitol (E421)

Stivelse (mais), pregelatinisert

Maisstivelse

Kopovidon (K-verdi nominelt 28)

Krysspovidon (type B)

Talkum

Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose 2910

Mannitol (E421)

Talkum

Titandioksid (E171)

Makrogol 6000

Gult jernoksid (E172)

Glyxambi 25 mg/5 mg tablett, filmdrasjert

Tablettkjerne

Mannitol (E421)

Stivelse (mais), pregelatinisert

Maisstivelse

Kopovidon (K-verdi nominelt 28)

Krysspovidon (type B)

Talkum

Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose 2910

Mannitol (E421)

Talkum

Titandioksid (E171)

Makrogol 6000

Rødt jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC/aluminium perforerte endoseblister.

Pakningsstørrelser med 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 filmdrasjert tablett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

Glyxambi 10 mg/5 mg tabletter, filmdrasjerte

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

Glyxambi 25 mg/5 mg tabletter, filmdrasjerte

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. november 2016

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Glyxambi 10 mg/5 mg filmdrasjerte tabletter
empagliflozin/linagliptin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver tablett inneholder 10 mg empagliflozin og 5 mg linagliptin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Glyxambi 10 mg/5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) - TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERPAKNING (perforeert)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Glyxambi 10 mg/5 mg tabletter
empagliflozin/linagliptin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Glyxambi 25 mg/5 mg filmdrasjerte tabletter
empagliflozin/linagliptin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver tablett inneholder 25 mg empagliflozin og 5 mg linagliptin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Glyxambi 25 mg/5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) - TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERPAKNING (perforeert)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Glyxambi 25 mg/5 mg tabletter
empagliflozin/linagliptin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Glyxambi 10 mg/5 mg filmdrasjerte tabletter

Glyxambi 25 mg/5 mg filmdrasjerte tabletter
empagliflozin/linagliptin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Glyxambi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Glyxambi
3. Hvordan du bruker Glyxambi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Glyxambi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Glyxambi er og hva det brukes mot

Glyxambi er et antidiabetisk legemiddel som inneholder to virkestoffer kalt empagliflozin og linagliptin:

- Empagliflozin virker ved å blokkere et protein i nyrene kalt natriumglukose kotransportør 2 (SGLT2). SGLT2 hindrer at glukose skilles ut i urinen ved å absorbere glukose tilbake inn i blodstrømmen når blodet filtreres i nyrene. Ved å blokkere dette proteinet sørger dette legemidlet for at glukose (blodsukker), natrium (salt) og vann fjernes gjennom urinen. Glukosenivået i blodet ditt, som er for høyt på grunn av din diabetes type 2, blir dermed redusert.
- Linagliptin virker på en annen måte, ved å gjøre det mulig for bukspyttkjertelen å produsere mer insulin for å senke glukosenivået i blodet. Det gjør dette ved å blokkere et protein kalt DPP-4.

Glyxambi brukes i tillegg til metformin og/eller sulfonylurea (SU) for å behandle diabetes type 2 hos voksne pasienter med diabetes som ikke kan kontrolleres med metformin og/eller sulfonylurea i kombinasjon med empagliflozin, eller ved behandling med metformin og/eller sulfonylurea i kombinasjon med linagliptin.

Glyxambi kan også brukes som et alternativ til å ta både empagliflozin og linagliptin som enkelttabletter. Du må i så fall ikke fortsette å ta noen av tablettene separat, hvis du tar dette legemidlet.

Det er viktig at du fortsetter med dietten og den fysiske aktiviteten slik som lege, apotek eller sykepleier har anbefalt deg.

Hva er diabetes type 2?

Diabetes type 2 er en tilstand som både kan være arvelig og kan være relatert til livsstil. Hvis du har diabetes type 2, er det ikke sikkert at bukspyttkjertelen din lager nok insulin til å kontrollere glukosenivået i blodet ditt, og kroppen din klarer ikke å bruke sitt eget insulin effektivt. Dette fører til høyt sukkernivå i blodet ditt, noe som kan føre til medisinske problemer som hjertesykdom, nyresykdom, blindhet og dårlig sirkulasjon i bena.

2. Hva du må vite før du bruker Glyxambi

Bruk ikke Glyxambi:

- dersom du er allergisk overfor empagliflozin, linagliptin, noen andre SGLT2-hemmere (f.eks. dapagliflozin, kanagliflozin), noen andre DPP-4-hemmere (f.eks. sitagliptin, vildagliptin), eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker dette legemidlet og under behandling:

- om hva du kan gjøre for å hindre dehydrering.
- dersom du har diabetes type 1 (kroppen din produserer ikke noe insulin). Glyxambi skal ikke brukes til å behandle diabetes type 1.
- dersom du opplever raskt vekttap, kvalme eller oppkast, magesmerter, overdreven tørste, rask og dyp pust, forvirring, unormal søvnighet eller tretthet (utmattelse), søtlig lukt fra pusten, en søt eller metallisk smak i munnen eller unormal lukt fra urinen eller svetten din. Du må umiddelbart kontakte lege eller nærmeste sykehus ettersom disse symptomene kan være et tegn på diabetisk ketoacidose – en tilstand du kan få ved diabetes på grunn av forhøyede nivåer av ketonlegemer i urinen eller blodet ditt, noe som påvises i tester. Risikoen for å utvikle diabetisk ketoacidose kan være forhøyet ved langvarig faste, høyt alkoholinntak, dehydrering eller brå reduksjon i insulin dosen eller etter større operasjoner eller alvorlig sykdom som øker insulinbehovet ditt.
- dersom du bruker andre antidiabetiske legemidler kjent som sulfonylurea (f.eks. glimepirid, glipizid) og/eller insulin. Det kan hende legen din ønsker å redusere dosen av disse legemidlene når du tar det sammen med Glyxambi for å unngå at blodsukkeret ditt blir for lavt (hypoglykemi).
- dersom du har eller har hatt en sykdom i bukspyttkjertelen.
- dersom du har alvorlige nyreproblemer. Det kan hende legen din ber deg prøve et annet legemiddel.
- dersom du er 75 år eller eldre, siden/ettersom økt vannlating på grunn av legemidlet kan påvirke væskebalansen i kroppen din og øke faren for dehydrering. Se avsnitt 4 for mulige tegn på dehydrering.
- dersom du er 75 år eller eldre, ettersom det ikke er anbefalt å begynne med dette legemidlet dersom du er eldre en 75 år.

Kontakt legen din dersom du opplever noe av det følgende ved behandling med Glyxambi:

- dersom du får symptomer på akutt betennelse i bukspyttkjertelen, som vedvarende, sterke magesmerter. Mulige kjennetegn er beskrevet i avsnitt 4, «Mulige bivirkninger». Det kan være nødvendig for legen din å endre behandlingen.
- dersom du kaster opp, har diaré eller feber, eller hvis du ikke er i stand til å spise eller drikke. Dette kan forårsake dehydrering. Det kan hende legen din ber deg slutte med Glyxambi til du blir bedre for å forhindre for stort væsketap.
- dersom du har en alvorlig infeksjon i nyrene eller urinveiene med feber. Det kan hende legen din ber deg slutte med Glyxambi til du blir bedre.
- dersom du opplever blemmedannelse i huden kan dette være et tegn på en tilstand som kalles bulløs pemfigoid. Det kan hende legen din ber deg slutte med Glyxambi.

Kontakt legen din umiddelbart dersom du får en kombinasjon av symptomer på smerte, ømhet, rødhet, eller hevelse i underlivet eller i området mellom kjønnsorganet og endetarmsåpningen, sammen med feber eller generell sykdomsfølelse. Disse symptomene kan være et tegn på en veldig sjelden, men alvorlig eller til og med livstruende infeksjon som kalles nekrotiserende fasciitt i perineum eller Fourniers gangren som ødelegger vevet under huden og må behandles umiddelbart.

Fotpleie

Som for alle diabetespasienter er det viktig at du undersøker føttene dine regelmessig og følger alle rådene om fotpleie som du har fått av helsepersonell.

Nyrefunksjon

Legen din vil undersøke hvor godt nyrene dine virker før du begynner behandlingen med Glyxambi og regelmessig under behandlingen.

Uringlukose

På grunn av virkemåten til dette legemidlet vil urinen din teste positivt for sukker mens du tar dette legemidlet.

Barn og ungdom

Dette legemidlet er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år, fordi det ikke har vært undersøkt hos disse pasientene.

Andre legemidler og Glyxambi

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er særlig viktig at du informerer legen din dersom du bruker noen av de følgende legemidlene:

- andre antidiabetiske legemidler, slik som insulin eller en sulfonylurea. Det kan hende legen din vil redusere dosen av de andre legemidlene for å hindre at blodsukkeret ditt blir for lavt.
- legemidler som brukes til å fjerne vann fra kroppen (diuretika). Det kan hende legen din ber deg slutte med Glyxambi.
- legemidler som kan ha en effekt på nedbrytningen av empagliflozin eller linagliptin i kroppen din, slik som rifampicin (et antibiotikum som brukes til å behandle tuberkulose) eller visse legemidler som brukes til å behandle kramper (slik som karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin). Effekten av Glyxambi kan bli redusert.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ikke kjent om Glyxambi er skadelig for det ufødte barnet. Som et sikkerhetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av dette legemidlet under graviditet.

Det er ikke kjent om virkestoffene i Glyxambi går over i morsmelk hos mennesker. Dette legemidlet skal ikke brukes ved amming.

Det er ikke kjent om Glyxambi har effekt på fertilitet hos mennesker.

Kjøring og bruk av maskiner

Glyxambi har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Bruk av dette legemidlet i kombinasjon med sulfonylurea eller insulin kan forårsake for lavt blodsukker (hypoglykemi), som kan gi symptomer som skjelving, svetting og synsforstyrrelser, og kan påvirke evnen din til å kjøre bil og bruke maskiner. Ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner hvis du opplever noen av disse symptomene mens du tar Glyxambi.

3. Hvordan du bruker Glyxambi

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Den vanlige startdosen er 10 mg empagliflozin pluss 5 mg linagliptin én gang daglig. For denne dosen er Glyxambi tilgjengelig som 10 mg/5 mg filmdrasjerte tablett.

Legen din vil avgjøre om det er behov for å øke dosen din til én filmdrasjert tablett med Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg empagliflozin pluss 5 mg linagliptin) én gang daglig. Dersom du allerede tar 25 mg empagliflozin og 5 mg linagliptin som separate tabletter og du bytter til Glyxambi, kan du starte direkte med Glyxambi 25 mg/5 mg.

Nedsatt nyrefunksjon:

Rådfør deg med legen din dersom du har nyreproblemer. Det kan hende legen din vil redusere dosen din eller bruke et alternativt legemiddel.

Nedsatt leverfunksjon:

Rådfør deg med legen din dersom du har alvorlig nedsatt leverfunksjon. Glyxambi anbefales ikke og det kan hende legen din vil bruke et alternativt legemiddel.

Eldre:

Det er svært liten erfaring hos pasienter i alderen 75 år eller eldre. Behandling med Glyxambi bør ikke startes hos pasienter over 75 år.

Slik tar du dette legemidlet

- Svelg tablettene hel med vann.
- Du kan ta Glyxambi med eller uten mat.
- Du kan ta tablettene når som helst på dagen, men prøv å ta den til samme tid hver dag. Dette vil hjelpe deg til å huske på å ta den.

Legen kan forskrive Glyxambi sammen med et annet antidiabetikum. Husk å ta alle legemidlene som anbefalt av legen for å oppnå best resultat for din helse.

Diett og fysisk aktivitet kan hjelpe kroppen din til å bruke blodsukkeret bedre. Det er viktig at du fortsetter med den dietten og fysiske aktiviteten som legen din har anbefalt mens du bruker dette legemidlet.

Dersom du tar for mye av Glyxambi

Rådfør deg med lege, eller oppsøk sykehus umiddelbart, dersom du tar for mye av dette legemidlet. Ta med deg legemiddelpakningen.

Dersom du har glemt å ta Glyxambi

Hva du skal gjøre dersom du har glemt å ta tablettene avhenger av hvor lenge det er til du skal ta neste dose:

- Dersom det er 12 timer eller mer til din neste dose, kan du ta Glyxambi så snart du husker det. Ta deretter den neste dosen til vanlig tid.
- Dersom det er mindre enn 12 timer til din neste dose, kan du hoppe over den glemte dosen. Ta deretter den neste dosen til vanlig tid.
- Du må ikke ta en dobbelt dose av dette legemidlet som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Glyxambi

Ikke avbryt behandlingen med dette legemidlet før du har rådført deg med legen din. Blodsukkeret ditt kan stige når du avbryter behandlingen med Glyxambi.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart dersom du opplever noen av de følgende bivirkningene:

Diabetisk ketoacidose, sjelden (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

Dette er tegn på diabetisk ketoacidose (se også pkt. 2 «Advarsler og forsiktighetsregler»):

- forhøyede nivåer av ketonlegemer i urinen eller blodet
- raskt vekttap
- kvalme eller oppkast
- magesmerter
- overdreven tørste
- rask og dyp pust
- forvirring
- unormal søvnighet eller tretthet (fatigue)
- søtlig lukt fra pusten, søt eller metallisk smak i munnen eller unormal lukt fra urinen eller svetten din

Dette kan oppstå uavhengig av blodglukosenivået. Legen din kan bestemme seg for å midlertidig eller permanent stoppe behandlingen din med dette legemidlet.

Kontakt lege umiddelbart hvis du opplever noen av følgende bivirkninger:

Allergiske reaksjoner, mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

Dette legemidlet kan gi allergiske reaksjoner, som kan være alvorlige, inkludert elveblest (urtikaria) og hevelse i ansikt, lepper, tunge og svelg som kan forårsake problemer med å puste eller svelge (angioødem).

Betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt), mindre vanlige

Dette legemidlet kan forårsake betennelse i bukspyttkjertelen, som vanligvis oppstår med vedvarende, kraftige buksmerter (magesmerter) som kan spre seg til ryggen, ofte ledsaget av kvalme eller oppkast. Det vil være nødvendig for legen din å endre behandlingen.

Lavt blodsukker (hypoglykemi), vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

Dersom du tar Glyxambi sammen med et annet legemiddel som kan forårsake lavt blodsukker, som et sulfonylureapreparat eller insulin, har du større risiko for å få for lavt blodsukker (hypoglykemi). Tegn på for lavt blodsukker kan være:

- skjelving, svetting, angstfølelse eller forvirring, rask hjerterytme
- kraftig sultfølelse, hodepine

Legen din vil fortelle deg om hvordan du skal behandle lavt blodsukker og hva du skal gjøre hvis du opplever noen av symptomene ovenfor. Dersom du har symptomer på lavt blodsukker, spis glukosetabletter, en sukkerholdig matbit eller drikk fruktjuice. Mål blodsukkeret ditt hvis mulig, og hvil.

Urinveisinfeksjon, vanlig

Tegn på urinveisinfeksjon er:

- brennende følelse ved vannlating
- urin som ser grumsete ut
- smerter i bekkenet eller midtre del av ryggen (ved infeksjon i nyrene)

Økt trang til vannlating eller hyppigere vannlating kan skyldes måten dette legemidlet virker på, men det kan også være tegn på en urinveisinfeksjon. Hvis du merker en økning i slike symptomer, bør du også ta kontakt med legen din.

Tap av kroppsvæske (dehydrering), mindre vanlig

Tegn på dehydrering er ikke spesifikke, men kan omfatte:

- uvanlig tørste
- ørhet eller svimmelhet når man reiser seg
- besvimelse eller tap av bevissthet

Andre bivirkninger ved bruk av Glyxambi:

Vanlige

- soppinfeksjon i underlivet
- betennelse i nese eller hals (nasofaryngitt)
- hoste
- mer urin enn normalt eller behov for hyppigere vannlating
- kløe
- hudutslett
- økt nivå av enzymet amylase i blodet
- økt nivå av enzymet lipase i blodet
- tørste

Mindre vanlige

- besvær eller smerte ved tømming av blæren
- blodprøver kan vise endringer i fettnivåene i blodet, en økning i mengden røde blodceller (økt hematokrit), og endringer i forhold til nyrefunksjonen (reduert filtrasjonshastighet og økt blodkreatinin)

Sjeldne

- munnsår

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- blemmedannelse i huden (bulløs pemfigoid)
- nekrotiserende fasciitt av perineum eller Fourniers gangren. Dette er en alvorlig infeksjon i bløtvevet i kjønnsorganene, eller i området mellom kjønnsorganet og endetarmsåpningen

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V*](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Glyxambi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisteret og esken etter "EXP". EXP angir utløpsdatoen og henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at pakningen er skadet eller har tegn på å ha vært åpnet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Glyxambi

- Virkestoffer er empagliflozin og linagliptin. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg empagliflozin og 5 mg linagliptin.
- Andre innholdsstoffer er:
Tablettkjerne: mannitol (E421), pregelatinisert stivelse (mais), maisstivelse, kopovidon, krysspovidon, talkum og magnesiumstearat.
Filmdrasjering: hypromellose, mannitol (E421), talkum, titandioksid (E171), makrogol 6000 og gult jernoksid (E172).
- Virkestoffer er empagliflozin og linagliptin. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 25 mg empagliflozin og 5 mg linagliptin.
- Andre innholdsstoffer er:
Tablettkjerne: mannitol (E421), pregelatinisert stivelse (mais), maisstivelse, kopovidon, krysspovidon, talkum og magnesiumstearat.
Filmdrasjering: hypromellose, mannitol (E421), talkum, titandioksid (E171), makrogol 6000 og rødt jernoksid (E172).

Hvordan Glyxambi ser ut og innholdet i pakningen

Glyxambi 10 mg/5 mg filmdrasjerte tabletter (tabletter) er svakt gule, trekantede med bue, flate og med skråkant. De har «10/5» trykket på én side og Boehringer Ingelheim logoen på den andre siden. Hver side av tablettene er 8 mm lang.

Glyxambi 25 mg/5 mg tabletter, filmdrasjerte (tabletter) er svakt rosa, trekantede med bue, flate og med skråkant. De har «25/5» trykket på én side og Boehringer Ingelheim logoen på den andre siden. Hver side av tablettene er 8 mm lang.

Glyxambi er tilgjengelige i perforerte PVC/PVDC/aluminium endose blisterpakninger.

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettes til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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 37 473922

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.