

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 för hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Glyxambi 10 mg/5 mg filmdragerade tabletter

Glyxambi 25 mg/5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Glyxambi 10 mg/5 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg empagliflozin och 5 mg linagliptin.

Glyxambi 25 mg/5 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg empagliflozin och 5 mg linagliptin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Glyxambi 10 mg/5 mg filmdragerade tabletter

Ljusgula, rundat triangelformade, släta, filmdragerade tabletter med fasad kant. Ena sidan är präglad med Boehringer Ingelheims företagslogo och den andra med "10/5" (tablettstorlek: varje sida 8 mm).

Glyxambi 25 mg/5 mg filmdragerade tabletter

Blekrosa, rundat triangelformade, släta, filmdragerade tabletter med fasad kant. Ena sidan är präglad med Boehringer Ingelheims företagslogo och den andra med "25/5" (tablettstorlek: 8 mm på båda hållen).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Glyxambi, en fast doskombination av empagliflozin och linagliptin, är avsett för vuxna i åldrarna 18 år och äldre med diabetes mellitus typ 2:

- för en förbättrad glykemisk kontroll när metformin och/eller sulfonureid (SU) och en av komponenterna i Glyxambi inte ger adekvat glykemisk kontroll
- vid redan pågående behandling med en fri kombination av empagliflozin och linagliptin

(Se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.1 för tillgängliga data om studerade kombinationer).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade startdosen är 1 filmdragerad tablett Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg empagliflozin plus 5 mg linagliptin) en gång dagligen.

Hos patienter som tolererar denna startdos och kräver ytterligare glykemisk kontroll kan dosen ökas till 1 filmdragerad tablett Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg empagliflozin plus 5 mg linagliptin) en gång dagligen.

När Glyxambi används i kombination med en sulfonureid eller med insulin kan en lägre dos av sulfonureid eller insulin övervägas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.8).

Patienter som byter från empagliflozin (antingen 10 mg eller 25 mg som daglig dos) och linagliptin (5 mg som daglig dos) till Glyxambi bör få samma dagliga dos empagliflozin och linagliptin i den fasta doskombinationen som i de separata tablettorna. Metformindosen bör bibehållas.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

På grund av verkningsmekanismen kan en nedsatt njurfunktion leda till en minskad glykemisk effekt av empagliflozin (se avsnitt 4.4 och 5.1).

- Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med en estimerad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² eller en kreatininclearance (CrCl) ≥ 60 ml/min.
- Behandling med Glyxambi ska inte påbörjas hos patienter med en eGFR < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/min.
- Hos patienter som tolererar Glyxambi och vars eGFR konstant sjunker under 60 ml/min/1,73 m² eller vars CrCl konstant sjunker under 60 ml/min ska Glyxambidosen justeras till eller kvarstå på 10 mg empagliflozin plus 5 mg linagliptin en gång dagligen.
- Behandlingen ska sättas ut när eGFR konstant ligger under 45 ml/min/1,73 m² eller CrCl konstant ligger under 45 ml/min (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2).
- Glyxambi ska inte användas till patienter med terminal njursjukdom eller till patienter på dialys, eftersom empagliflozin inte förväntas vara effektivt hos dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Empagliflozinexponeringen är förhöjd hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, och erfarenheten av behandling av dessa patienter är begränsad (se avsnitt 5.2). Därför rekommenderas inte Glyxambi för användning i denna population.

Äldre

Ingen dosjustering på grund av ålder är nödvändig. Hos äldre patienter bör däremot njurfunktionen och risk för volymförlust beaktas (se avsnitt 4.4 och 4.8). Grundat på mycket begränsad erfarenhet av patienter i åldern 75 år och äldre rekommenderas inte behandling med Glyxambi hos dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av Glyxambi för barn under 18 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Glyxambi tabletter är avsedda för oralt bruk och kan tas med eller utan föda, vid valfri tidpunkt, med regelbundna intervaller. Tabletterna ska sväljas hela tillsammans med vatten. Om en dos missats, och det är 12 timmar eller längre till nästa dos, bör den tas så snart patienten kommer ihåg det. Nästa dos ska tas vid den vanliga tidpunkten. Om en dos missats, och det är mindre än 12 timmar till nästa dos, bör dosen hoppas över och nästa dos tas vid den vanliga tidpunkten. Dubbel dos ska inte tas för att kompensera för en missad dos.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna, mot någon annan natrium-glukos-kotransportör-2 (SGLT2)-hämmare, mot någon annan dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4)-hämmare eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Diabetesketoacidosis

Sällsynta fall av diabetesketoacidosis (DKA), inklusive livshotande och dödliga fall, har rapporterats hos patienter som behandlats med SGLT2-hämmare, inklusive empagliflozin. I ett antal fall var tillståndet atypiskt med endast måttligt förhöjda blodglukosvärden, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det är inte känt om DKA uppträder med större sannolikhet vid högre doser av empagliflozin.

Risken för DKA måste beaktas i händelse av ospecifika symtom såsom illamående, kräkningar, anorexi, buksmärter, kraftig törst, andningsbesvär, förvirring, ovanlig trötthet eller sömnlighet. Patienter ska, oavsett blodglukosvärde, omedelbart bedömas med avseende på ketoacidosis om dessa symtom uppträder.

Hos patienter där DKA misstänks eller bekräftas ska behandling med empagliflozin omedelbart avbrytas.

Behandlingen bör avbrytas hos patienter som lagts in på sjukhus för större kirurgiska ingrepp eller akuta allvarliga sjukdomar. Provtagning av ketoner rekommenderas för dessa patienter. Mätning av ketonnivåer i blodet istället för urinen är att föredra. Behandling med empagliflozin kan återupptas när ketonvärdena är normala och patientens tillstånd har stabiliserats.

Innan behandling med empagliflozin påbörjas bör faktorer i patientens bakgrund, som kan predisponera för ketoacidosis, beaktas.

Patienter som kan ha en förhöjd risk för DKA innefattar patienter med en låg reserv av funktionella betaceller (t.ex. patienter med typ 2-diabetes med lågt C-peptidvärde eller latent autoimmun diabetes hos vuxna (LADA) eller patienter med tidigare pankreatit), patienter med tillstånd som medför minskat födointag eller allvarlig vätskebrist, patienter för vilka insulindoser minskats samt patienter med ökat insulinbehov till följd av akut sjukdom, kirurgiskt ingrepp eller alkoholmissbruk. SGLT2-hämmare bör användas med försiktighet hos dessa patienter.

Patienter som tidigare har drabbats av DKA vid behandling med SGLT2-hämmare rekommenderas inte att återuppta behandling med SGLT2-hämmare om inte en annan tydlig utlösande faktor har identifierats och åtgärdats.

Empagliflozins säkerhet och effektivitet för patienter med typ 1-diabetes har inte fastställts, och empagliflozin bör inte användas för behandling av patienter med typ 1-diabetes. Begränsade data från kliniska prövningar tyder på att DKA förekommer med frekvensen vanlig, när patienter med typ 1-diabetes behandlas med SGLT2-hämmare.

Användning med läkemedel som är kända för att orsaka hypoglykemi

Empagliflozin och linagliptin som enda läkemedel visade en incidens av hypoglykemi jämförbar med placebo när de användes ensamma eller i kombination med andra antidiabetika som inte är kända för att orsaka hypoglykemi (t.ex. metformin, tiazolidindioner). I kombination med antidiabetika som är kända för att orsaka hypoglykemi (t.ex. sulfonureider och/eller insulin) ökade incidensen av hypoglykemi för båda läkemedlen (se avsnitt 4.8).

Det finns inga data om riskerna för hypoglykemi med Glyxambi när det används med insulin och/eller sulfonureid. Emellertid bör man iaktta försiktighet när Glyxambi används i kombination med antidiabetika. Reduktion av sulfonureid- eller insulin dosen kan övervägas (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Akut pankreatit

Användning av dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4)-hämmare har förknippats med en risk för att utveckla akut pankreatit. Akut pankreatit har observerats hos patienter som tar linagliptin. I en kardiovaskulär och renal säkerhetsstudie (CARMELINA) med en medianobservationstid på 2,2 år rapporterades bekräftad akut pankreatit hos 0,3 % av patienterna behandlade med linagliptin och hos 0,1 % av patienterna behandlade med placebo. Patienter bör informeras om karaktäristiska symtom på akut pankreatit.

Vid misstanke om pankreatit bör behandlingen med Glyxambi avbrytas. Om akut pankreatit bekräftas bör Glyxambi inte sättas in på nytt. Försiktighet bör iaktas för patienter med pankreatit i anamnesen.

Övervakning av njurfunktionen

Den glykemiska effekten av empagliflozin är, på grund av dess verkningsmekanism, beroende av njurfunktionen (se avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2). Därför rekommenderas utvärdering av njurfunktionen:

- före påbörjande av behandling med Glyxambi och regelbundet under behandlingen, det vill säga minst årligen.
- före påbörjande av samtidig behandling med något annat läkemedel som kan ha en negativ effekt på njurfunktionen.

Användning till patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med en eGFR < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/min kan undvikande, dosjustering eller utsättning av Glyxambi vara nödvändigt (för detaljer se avsnitt 4.2). Glyxambi ska sättas ut när eGFR konstant ligger under 45 ml/min/1,73 m² eller CrCl konstant ligger under 45 ml/min. Glyxambi ska inte användas hos patienter med terminal njursjukdom eller patienter på dialys, eftersom empagliflozin inte förväntas vara effektiv hos dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Användning till patienter med risk för volymförlust

Baserat på verkningsmekanismen för SGLT2-hämmare, kan osmotisk diures som åtföljer terapeutisk glukosuri leda till en måttlig sänkning av blodtrycket (se avsnitt 5.1). Därför bör försiktighet iaktas med patienter där ett empagliflozin-inducerat blodtrycksfall skulle kunna utgöra en risk, såsom patienter med känd hjärt-kärlsjukdom, patienter som får blodtryckssänkande behandling (t.ex. tiazid och loop-diuretika, se även avsnitt 4.5), med hypotoni i anamnesen eller patienter som är 75 år och äldre.

Vid förhållanden som kan leda till vätskeförlust (t.ex. gastrointestinal sjukdom), rekommenderas noggrann övervakning av volymstatus (till exempel kroppsundersökning, blodtrycksmätningar, laboratorieprover, inklusive hematokrit) och elektrolyter för patienter som får empagliflozin. Tillfällig utsättning av behandling med Glyxambi bör övervägas tills vätskeförlusten har korrigerats.

Urinvägsinfektioner

I kliniska prövningar av Glyxambi var incidensen av urinvägsinfektioner i huvudsak likartad för patienter som behandlades med Glyxambi och patienter behandlade med empagliflozin eller linagliptin. Frekvenserna var jämförbara med incidensen av urinvägsinfektioner i kliniska prövningar av empagliflozin (se avsnitt 4.8).

I poolade, placebokontrollerade, dubbelblinda studier som pågick i 18 till 24 veckor var den totala frekvensen av urinvägsinfektioner som rapporterades som biverkningar var likartad hos patienter som behandlades med empagliflozin 25 mg och placebo och högre hos patienter som behandlades med empagliflozin 10 mg (se avsnitt 4.8). Efter marknadsintroduktion har fall av komplicerade urinvägsinfektioner inklusive pyelonefrit och urosepsis rapporterats hos patienter behandlade med empagliflozin. Pyelonefrit och urosepsis rapporterades inte från kliniska prövningar med patienter som behandlades med Glyxambi. Dock bör tillfällig utsättning av Glyxambi övervägas hos patienter med komplicerade urinvägsinfektioner.

Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän)

Fall efter godkännande för försäljning av nekrotiserande fasciit i perineum (s.k. Fourniers gangrän) har rapporterats hos kvinnliga och manliga patienter som tagit SGLT2-hämmare. Detta är en sällsynt men allvarlig och potentiellt livshotande biverkning som kräver ett kirurgiskt akutgrepp och antibiotikabehandling.

Patienter ska rådås att söka läkarhjälp om de upplever en kombination av symtom som smärta, ömhet, erytem eller svullnad i genital- eller perinealområdet, tillsammans med feber eller sjukdomskänsla. Observera att urogenital infektion eller perineal abscess kan föregå nekrotiserande fasciit. Vid misstanke om Fourniers gangrän ska Glyxambi sättas ut och omedelbar behandling (såsom antibiotika och kirurgisk debridering) sättas in.

Amputationer av nedre extremiteter

Ett ökat antal amputationer av nedre extremiteter (framförallt av tår) har observerats i pågående kliniska långtidsstudier med en annan SGLT2-hämmare. Det är inte känt om detta är en klasseffekt. Som till alla patienter med diabetes är det viktigt att ge råd om rutinemässig förebyggande fotvård.

Leverskada

Fall av leverskada har rapporterats med empagliflozin i kliniska prövningar. Något orsakssamband mellan empagliflozin och leverskada har inte fastställts.

Hjärtsvikt

Erfarenhet av empagliflozin i New York Heart Association (NYHA) klass I-II är begränsad, och det finns ingen erfarenhet från kliniska studier med empagliflozin i NYHA klass III-IV. I EMPA-REG OUTCOME-studien rapporterades 10,1 % av patienterna ha hjärtsvikt vid baslinjen. Minskningen av kardiovaskulär död hos dessa patienter var likvärdig med den totala studiepopulationens.

Urinprover

Patienter som tar Glyxambi testar positivt för glukos i urinen, på grund av verkningsmekanismen för empagliflozin.

Interferens med analys av 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Övervakning av den glykemiska kontrollen med 1,5-AG-analys rekommenderas inte eftersom mätningar av 1,5-AG inte är tillförlitliga för bedömning av den glykemiska kontrollen hos patienter som tar SGLT2-hämmare. Användning av alternativa metoder för att övervaka den glykemiska kontrollen rekommenderas.

Förhöjd hematokrit

En ökning av hematokrit observerades vid empagliflozinbehandling (se avsnitt 4.8).

Äldre

En ökad risk för volymförlustrelaterade biverkningar rapporterades hos patienter 75 år och äldre, som behandlades med empagliflozin, särskilt vid 25 mg/dag (se avsnitt 4.8). Därför ska dessa patienters vätskeintag tas i särskild beaktning vid samtidig administrering av läkemedel som kan orsaka volymförlust (t.ex. diuretika, ACE-hämmare). Erfarenhet av behandling med Glyxambi hos patienter 75 år och äldre är begränsad och det finns ingen behandlingserfarenhet av patienter 85 år och äldre. Initiering av Glyxambibehandling till denna population rekommenderas inte (se avsnitt 4.2).

Bullös pemfigoid

Bullös pemfigoid har observerats hos patienter som tar linagliptin. I studien CARMELINA rapporterades bullös pemfigoid hos 0,2 % av patienterna behandlade med linagliptin men inte hos någon patient behandlad med placebo. Vid misstanke om bullös pemfigoid bör behandlingen med Glyxambi avbrytas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga studier av läkemedelsinteraktion har gjorts på Glyxambi och andra läkemedel; emellertid har sådana studier genomförts med de enskilda aktiva substanserna. Baserat på resultaten av farmakokinetiska studier rekommenderas ingen dosjustering för Glyxambi vid samadministrering med läkemedel som ofta förskrivs, utom dem som nämns nedan.

Farmakodynamiska interaktioner

Insulin och sulfonureider

Insulin och sulfonureider kan öka risken för hypoglykemi. Därför kan dosen av insulin eller sulfonureider behöva sänkas när de används i kombination med Glyxambi, för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).

Diuretika

Empagliflozin kan bidra till den diuretiska effekten av tiazid- och loopdiuretika och kan öka risken för uttorkning och hypotoni (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av andra läkemedel på empagliflozin

Empagliflozin utsöndras huvudsakligen oförändrad. En mindre del metaboliseras via uridin-5'-difosfoglukuronosyltransferaser (UGT). Därför förväntas ingen kliniskt relevant effekt av UGT-hämmare på empagliflozin (se avsnitt 5.2). Effekten av UGT-induktion (t.ex. induktion av rifampicin eller fenytoin) på empagliflozin har inte studerats. Samtidig behandling med kända UGT-enzyminducerare rekommenderas inte på grund av en potentiell risk för minskad effekt av empagliflozin. Om en UGT-enzyminducerare måste användas samtidigt är det lämpligt att övervaka den glykemiska kontrollen för att bedöma svaret av Glyxambi.

Samtidig administrering av empagliflozin med probenecid, en hämmare av UGT-enzym och OAT3, resulterade i 26 % ökning av högsta plasmakoncentrationer (C_{max}) för empagliflozin och 53 % ökning av arean under koncentration/tid-kurvan (AUC). Dessa förändringar ansågs inte vara kliniskt betydelsefulla.

En interaktionsstudie med gemfibrozil, en *in vitro*-hämmare av OAT3- och OATP1B1/1B3-transportörer, visade att C_{\max} för empagliflozin ökade med 15 % och att AUC ökade med 59 % efter samtidig administrering. Dessa förändringar ansågs inte vara kliniskt betydelsefulla.

Hämning av OATP1B1/1B3-transportörer genom samtidig administrering med rifampicin, resulterade i en 75 % ökning av C_{\max} och en 35 % ökning av AUC för empagliflozin. Dessa förändringar ansågs inte vara kliniskt betydelsefulla.

Interaktionsstudier tyder på att farmakokinetiken för empagliflozin inte påverkades av samtidig administrering med metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid och hydroklortiazid.

Effekter av empagliflozin på andra läkemedel

Interaktionsstudier utförda på friska frivilliga tyder på att empagliflozin inte hade några kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken för metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoxin, diuretika och orala preventivmedel.

Effekt av andra läkemedel på linagliptin

Samadministrering av rifampicin minskade linagliptinexponeringen med 40 %, vilket antyder att effekten av linagliptin kan bli reducerad när det administreras i kombination med en stark inducerare av P-glykoprotein (P-gp) eller cytokrom P450 (CYP)-isoenzym CYP3A4, särskilt om denna ges under lång tid (se avsnitt 5.2). Samtidig administrering med andra potenta inducerare av P-glykoprotein och CYP3A4, såsom karbamazepin, fenobarbital och fenytoin, har inte studerats.

Samtidig administrering av en oral engångsdos med 5 mg linagliptin och upprepade orala doser med 200 mg ritonavir, en potent hämmare av P-glykoprotein och CYP3A4, ledde till en ungefärlig fördubbling respektive tredubbling av linagliptins AUC och C_{\max} . Koncentrationerna av obundet linagliptin, vilka vanligtvis är mindre än 1 % vid den terapeutiska dosen, ökade 4-5 gånger efter samtidig administrering av ritonavir. Simulering av linagliptins plasmakoncentration vid steady state, med och utan ritonavir, indikerade att den ökade exponeringen inte har samband med en ökad ackumulering. Dessa förändringar i farmakokinetiken av linagliptin ansågs inte vara kliniskt relevanta. Därför förväntas inga kliniskt relevanta interaktioner med andra P-glykoproteiner/CYP3A4-hämmare.

Interaktionsstudier utförda på friska frivilliga tyder på att farmakokinetiken för linagliptin inte påverkades av samtidig administrering av metformin och glibenklamid.

Effekt av linagliptin på andra läkemedel

Linagliptin är en svag, kompetitiv hämmare och baserat på mekanismen en svag till måttlig hämmare av CYP-isoenzym CYP3A4, men hämmar inte andra CYP-isoenzymer. Linagliptin är inte en inducerare av CYP-isoenzymer. Linagliptin är ett P-glykoproteinsubstrat och hämmar P-glykoproteinmedierad transport av digoxin med låg potens.

Linagliptin hade ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för metformin, glibenklamid, simvastatin, pioglitazon, warfarin, digoxin, empagliflozin eller orala antikonceptionsmedel, vilket visar på låg benägenhet för interaktioner med substrat för CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp och organisk katjontransportör (OTC) *in vivo*.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Effekterna av Glyxambi på graviditet, amning och fertilitet är inte kända. Effekterna relaterade till de enskilda aktiva substanserna beskrivs nedan.

Graviditet

Det finns inga data från användning av empagliflozin och linagliptin hos gravida kvinnor. Djurstudier visar att empagliflozin och linagliptin passerar placentan under sen dräktighet, men visar inte några direkta eller indirekta skadliga effekter på tidig embryonal utveckling med vare sig empagliflozin eller linagliptin (se avsnitt 5.3). Djurstudier av empagliflozin har visat negativa effekter på postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd är det bättre att undvika användning av Glyxambi under graviditet.

Amning

Det finns inga data för människor om utsöndring av empagliflozin och linagliptin i bröstmjolk. Tillgängliga icke-kliniska djurdata har visat att empagliflozin och linagliptin utsöndras i mjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Glyxambi ska inte användas under amning.

Fertilitet

Inga studier avseende effekten på fertilitet hos människa har utförts med Glyxambi eller de enskilda aktiva substanserna. Icke-kliniska studier med empagliflozin och linagliptin som enda läkemedel tyder inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter avseende fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Glyxambi har liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska rådas att vidta försiktighetsåtgärder för att undvika hypoglykemi vid framförande av fordon och användning av maskiner, i synnerhet när Glyxambi används i kombination med andra antidiabetiska läkemedel som är kända för att framkalla hypoglykemi (t.ex. insulin och analoger, sulfonureider).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste biverkningen var urinvägsinfektion (7,5 % med Glyxambi 10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin och 8,5 % med Glyxambi 25 mg empagliflozin/5 mg linagliptin) (se Beskrivning av utvalda biverkningar). De allvarligaste biverkningarna var ketoacidosis (< 0,1 %), pankreatit (0,2 %), överkänslighet (0,6 %) och hypoglykemi (2,4 %) (se avsnitt 4.4).

Säkerhetsprofilen för Glyxambi var i stort sett i linje med säkerhetsprofilen för de enskilda aktiva substanserna (empagliflozin och linagliptin). Inga ytterligare biverkningar fastställdes för Glyxambi.

De biverkningar som visas i tabellen härnedan (se Tabell 1) anges efter organsystem och baseras på säkerhetsprofilerna för empagliflozin och linagliptin som enda läkemedel. Informationen om biverkningar som inte rapporterats från kliniska prövningar av Glyxambi baseras på erfarenheter av empagliflozin och linagliptin. Biverkningar märkta med en asterisk (*) diskuteras ytterligare i avsnittet nedan "Beskrivning av utvalda biverkningar".

Biverkningar i tabellform

Frekvenskategorierna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) eller mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 Biverkningar

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Urinvägsinfektioner ^{1,*} (inklusive pyelonefrit och urosepsis) ⁴
	Vanliga	Vaginal moniliasis, vulvovaginit, balanit och andra genitala infektioner ^{1,*}
	Vanliga	Nasofaryngit ²
	Ingen känd frekvens	Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän) [#]
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet ²
	Mindre vanliga	Angioödem ^{3,4} , urtikaria ^{3,4}
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hypoglykemi (vid användning tillsammans med sulfonylurea eller insulin) [*]
	Vanliga	Törst
	Sällsynta	Diabetesketoacidosis ^{4,#}
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Hosta ²
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Pankreatit ²
	Sällsynta	Munsår ³
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Pruritus ¹
	Vanliga	Hudutslag ^{3,4}
	Ingen känd frekvens	Bullös pemfigoid ^{2,a}
Blodkärl	Mindre vanliga	Volymförlust ^{1,*}
Njurar och urinvägar	Vanliga	Ökad urinering ^{1,*}
	Mindre vanliga	Dysuri ¹
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt amylas ²
	Vanliga	Ökad urinering ²
	Mindre vanliga	Förhöjd hematokrit ^{1,5}
	Mindre vanliga	Förhöjda serumlipider ^{1,6}
	Mindre vanliga	Förhöjt blodkreatinin/minskad glomerulär filtrationshastighet ^{1,*}

¹ härrör från erfarenheter av empagliflozin

² härrör från erfarenheter av linagliptin

³ härrör från erfarenheter av linagliptin efter marknads lansering

⁴ härrör från erfarenheter av empagliflozin efter marknads lansering

⁵ Genomsnittliga förändringar av hematokrit från baslinjen var 3,3 % resp. 4,2 % för Glyxambi 10 mg/5 mg och 25 mg/5 mg, jämfört med 0,2 % för placebo. I en klinisk prövning av empagliflozin gick hematokritvärdena tillbaka mot baslinjevärdena efter en uppföljningsperiod på 30 dagar efter avslutad behandling.

⁶ Genomsnittliga procentökningar från baslinjen för Glyxambi 10 mg/5 mg respektive 25 mg/5 mg jämfört med placebo var för total kolesterol 3,2 % och 4,6 % jämfört med 0,5 %; HDL-kolesterol 8,5 % och 6,2 % jämfört med 0,4 %; LDL-kolesterol 5,8 % och 11,0 % jämfört med 3,3 %; triglycerider -0,5 % och 3,3 % jämfört med 6,4 %.

^a I studien CARMELINA (se avsnitt 5.1) rapporterades bullös pemfigoid hos 0,2 % av patienterna behandlade med linagliptin och ingen av de placebobehandlade patienterna.

[#] se avsnitt 4.4

^{*} se underavsnitt nedan för mer information

Beskrivning av valda biverkningar

Hypoglykemi

I poolade kliniska prövningar av Glyxambi på patienter med typ 2-diabetes och inadekvat glykemisk kontroll under metforminbehandling var frekvensen rapporterade hypoglykemiska händelser 2,4 %. Incidensen av verifierade hypoglykemiska händelser var låg (< 1,5 %). Det förelåg ingen märkbar skillnad i incidensen för patienter som behandlades med olika doser av Glyxambi jämfört med behandling med empagliflozin eller linagliptin.

En patient som fick Glyxambi upplevde en bekräftad (prövardefinierad), uttalad hypoglykemisk händelse (definierad som en händelse som krävde insatser) i kliniska prövningar med aktiv kontroll eller placebo (total frekvens 0,1 %).

Baserat på erfarenheten med empagliflozin och linagliptin kan man förvänta en ökad risk för hypoglykemi vid samtidig behandling med insulin och/eller sulfonureid (se avsnitt 4.4 och information nedan).

Hypoglykemi med empagliflozin

Hypoglykemifrekvensen berodde på bakgrundsbehandlingen i respektive studier och var likartad för empagliflozin och placebo som monoterapi, som tillägg till metformin och som tillägg till pioglitazon +/- metformin. En ökad frekvens patienter med hypoglykemi noterades när patienterna behandlades med empagliflozin jämfört med placebo när det gavs som tillägg till metformin plus sulfonureid (empagliflozin 10 mg: 16,1 %, empagliflozin 25 mg: 11,5 %, placebo: 8,4 %), tillägg till basalinsulin +/- metformin och +/- sulfonureid (empagliflozin 10 mg: 19,5 %, empagliflozin 25 mg: 28,4 %, placebo: 20,6 % under de första 18 veckorna av behandling, när insulin inte kunde justeras; empagliflozin 10 mg och 25 mg: 36,1 %, placebo 35,3 % under 78-veckorsstudien) och tillägg till MDI-insulin med eller utan metformin (empagliflozin 10 mg: 39,8 %, empagliflozin 25 mg: 41,3 %, placebo: 37,2 % under de första 18 veckorna av behandling, när insulin inte kunde justeras; empagliflozin 10 mg: 51,1 %, empagliflozin 25 mg: 57,7 %, placebo 58 % under 52-veckorsstudien).

Allvarlig hypoglykemi med empagliflozin (händelse som kräver assistans)

Frekvensen patienter med allvarliga hypoglykemiska händelser var låg (< 1 %) och likartad för empagliflozin och placebo som monoterapi, som tillägg till metformin +/- sulfonureid och som tillägg till pioglitazon +/- metformin.

En ökad frekvens patienter med allvarliga hypoglykemiska händelser noterades när patienterna behandlades med empagliflozin jämfört med placebo när det gavs som tillägg till basalinsulin +/- metformin och +/- sulfonureid (empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1,3 %, placebo: 0 % under de första 18 veckorna av behandling, när insulin inte kunde justeras; empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1,3 %, placebo 0 % under 78-veckorsstudien) och till MDI-insulin med eller utan metformin (empagliflozin 10 mg: 1,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,5 %, placebo: 1,6 % under de första 18 veckorna av behandling, när insulin inte kunde justeras och under 52-veckorsstudien).

Hypoglykemi med linagliptin

Den oftast rapporterade biverkningen i kliniska prövningar med linagliptin var hypoglykemi som observerades vid behandling med trippelkombinationen, linagliptin plus metformin plus sulfonureid (22,9 % jämfört med 14,8 % i placebogruppen).

Hypoglykemier i de placebokontrollerade studierna (10,9 %; N= 471) var lindrig (80 %; N= 384), måttlig (16,6 %; N= 78) eller allvarlig (1,9 %; N= 9) svårighetsgrad.

Urinvägsinfektioner

I kliniska prövningar med Glyxambi förelåg det ingen märkbar skillnad i frekvensen urinvägsinfektioner hos patienter som behandlades med Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 8,5 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 7,5 %) jämfört med patienter som behandlades med empagliflozin och linagliptin. Frekvenserna har varit jämförbara med dem som rapporterats från kliniska prövningar med empagliflozin (se även avsnitt 4.4).

I empagliflozinprövningar var den totala frekvensen av urinvägsinfektioner likartad hos patienter som behandlats med empagliflozin 25 mg och placebo (7,0 % och 7,2 %) och högre för patienter som behandlats med empagliflozin 10 mg (8,8 %). På liknande sätt som för placebo, rapporterades urinvägsinfektioner oftare för empagliflozin hos patienter med en historia av kroniska eller återkommande urinvägsinfektioner. Urinvägsinfektionernas svårighetsgrad (mild, måttlig, svår) var likartad hos patienter som behandlades med empagliflozin och placebo. Urinvägsinfektioner rapporterades oftare hos kvinnor som behandlades med empagliflozin jämfört med placebo; ingen skillnad noterades bland män.

Vaginal moniliasis, vulvovaginit, balanit och andra genitala infektioner

I kliniska prövningar med Glyxambi rapporterades genitala infektioner hos patienter som behandlades med Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 3,0 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 2,5 %) mer frekvent än för linagliptin men mindre frekvent än för empagliflozin. Frekvenserna har överlag varit jämförbara med dem som rapporterats från kliniska prövningar med empagliflozin.

I empagliflozinprövningar rapporterades vaginal moniliasis, vulvovaginit, balanit och andra genitala infektioner oftare för empagliflozin 10 mg (4,0 %) och empagliflozin 25 mg (3,9 %) jämfört med placebo (1,0 %). Dessa infektioner rapporterades oftare hos kvinnor som behandlades med empagliflozin jämfört med placebo, och skillnaden i frekvens var mindre markant hos män. Infektioner i könsdelarna var av lindrig eller måttlig grad, ingen var svårartad.

Ökad urinering

I kliniska prövningar av Glyxambi rapporterades ökad miktions hos patienter som behandlades med Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 2,6 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 1,4 %) mer frekvent än för linagliptin och med samma frekvens som för empagliflozin. Frekvenserna för Glyxambi har överlag varit jämförbara med dem som rapporterats från kliniska prövningar med empagliflozin.

Ökad urinering (inbegripet de fördefinierade termerna pollakisuri, polyuri och nokturi) observerades vid högre frekvenser hos patienter som i kliniska prövningar behandlades med empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3,5 %, empagliflozin 25 mg: 3,3 %) jämfört med placebo (1,4 %). Ökad urinering var i de flesta fall av lindrig eller måttlig grad. Frekvensen av rapporterad nokturi var likartad för placebo och empagliflozin (< 1 %).

Volymförlust

I kliniska prövningar med Glyxambi var det ingen märkbar skillnad i frekvensen av volymförlust hos patienter som behandlades med Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,8 %) jämfört med patienter som behandlades med empagliflozin och linagliptin. Frekvenserna har varit jämförbara med dem som rapporterats från kliniska prövningar med empagliflozin.

Den totala frekvensen av volymförlust (inklusive de fördefinierade termerna sänkt (ambulatoriskt) blodtryck, sänkt systoliskt blodtryck, uttorkning, hypotoni, hypovolemi, ortostatisk hypotoni och synkope) var likartad hos patienter som i kliniska prövningar behandlades med empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 0,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,4 %) och placebo (0,3 %). Frekvensen av volymförlusthändelser ökade hos patienter som var 75 år och äldre vilka behandlades med empagliflozin 10 mg (2,3 %) eller empagliflozin 25 mg (4,3 %) jämfört med placebo (2,1 %).

Förhöjt blodkreatinin/minskad glomerulär filtrationshastighet

I kliniska prövningar med Glyxambi har frekvensen patienter med förhöjt blodkreatinin (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0 %) och minskad glomerulär filtrationshastighet (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,6 %) varit jämförbar med den som rapporteras från kliniska prövningar med empagliflozin.

I kliniska prövningar med empagliflozin, var den totala frekvensen patienter med förhöjt blodkreatinin och minskad glomerulär filtrationshastighet likartad för empagliflozin och placebo (förhöjt blodkreatinin: empagliflozin 10 mg 0,6 %, empagliflozin 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %; minskad glomerulär filtrationshastighet: empagliflozin 10 mg 0,1 %, empagliflozin 25 mg 0 %, placebo 0,3 %).

Äldre

I kliniska prövningar behandlades 19 patienter 75 år eller äldre med Glyxambi. Ingen patient var äldre än 85 år. Säkerhetsprofilen för Glyxambi skilde sig inte hos de äldre. Grundat på erfarenheterna med empagliflozin kan äldre patienter löpa en ökad risk för volymförlust (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

I kontrollerade kliniska studier visade engångsdoser på upp till 800 mg empagliflozin (motsvarande 32 gånger den högsta rekommenderade dagliga dosen) hos friska frivilliga och upprepade doser på upp till 100 mg empagliflozin (motsvarande 4 gånger den högsta rekommenderade dagliga dosen) hos patienter med diabetes mellitus typ 2 ingen toxicitet. Empagliflozin ökade uringlukosutsöndringen vilket ledde till en ökad urinvolym. Den observerade ökningen av urinvolym var inte dosberoende. Det finns ingen erfarenhet av doser över 800 mg hos människa.

I kontrollerade kliniska studier med friska försökspersoner, tolererades engångsdoser upp till 600 mg linagliptin generellt väl (motsvarande 120 gånger den rekommenderade dosen). Det finns inte någon erfarenhet av högre doser än 600 mg till människa.

Behandling

I händelse av överdosering är det rimligt att använda vanliga understödjande åtgärder, t.ex. att avlägsna ej absorberat material från magtarmkanalen, genomföra klinisk monitorering och sätta in klinisk behandling vid behov.

Avlägsnande av empagliflozin genom hemodialys har inte studerats. Linagliptin förväntas inte elimineras via hemodialys eller peritonealdialys i någon terapeutiskt signifikant omfattning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, kombinationer av perorala blodglukossänkande läkemedel, ATC-kod: A10BD19

Verkningsmekanism

Glyxambi kombinerar två antihyperglykemiska läkemedel med kompletterande verkningsmekanismer för att förbättra den glykemiska kontrollen hos patienter med typ 2-diabetes: empagliflozin, en hämmare av natrium-glukos-kotransportör-2 (SGLT2), och linagliptin, en hämmare av DPP-4.

Empagliflozin

Empagliflozin är en reversibel, mycket potent (IC₅₀ på 1,3 nmol) och selektiv kompetitiv hämmare av SGLT2. Empagliflozin inhiberar inte andra glukotransportörer som är viktiga för glukotransport i perifera vävnader och är 5 000 gånger mer selektivt för SGLT2 kontra SGLT1, den huvudsakliga transportören ansvarig för glukosupptaget i tarmen.

SGLT2 uttrycks i hög grad i njuren medan uttryck i andra vävnader är frånvarande eller mycket låg. I egenskap av den dominerande transportören ansvarar den för återupptag av glukos från det glomerulära filtratet tillbaka in i cirkulationen. Hos patienter med diabetes mellitus typ 2 och hyperglykemi filtreras och återupptas en större mängd glukos.

Empagliflozin förbättrar den glykemiska kontrollen hos patienter med diabetes mellitus typ 2 genom att minska det renala glukosåterupptaget. Mängden glukos som avlägsnas via njuren genom denna mekanism är beroende av blodglukoskoncentration och GFR. Hämmning av SGLT2 hos patienter med diabetes mellitus typ 2 och hyperglykemi leder till att överskott av glukos utsöndras i urinen. Initiering av empagliflozin ökar dessutom utsöndringen av natrium vilket leder till osmotisk diures och minskad intravaskulär volym.

Hos patienter med typ 2-diabetes ökade uringlukosutsöndringen omedelbart efter den första dosen av empagliflozin och var kontinuerlig över det 24 timmar långa doseringsintervallet. En ökad uringlukosutsöndring bibehölls till slutet av den fyra veckor långa behandlingsperioden, på i genomsnitt cirka 78 g/dag. Ökad uringlukosutsöndring resulterade i en omedelbar minskning av plasmaglukosnivåer hos patienter med typ 2-diabetes.

Empagliflozin förbättrar både fastande och postprandiella plasmaglukosnivåer. Empagliflozins verkningsmekanism är oberoende av betacellsfunktionen och insulinsekretionen och detta bidrar till en låg risk för hypoglykemi. Förbättring av surrogatmarkörer för betacellsfunktion, inklusive Homeostasis Model Assessment-β (HOMA-β) noterades. Dessutom utlöser uringlukosutsöndring kaloriförlust förknippad med minskad mängd kroppsfett och viktneidgång. Den glukosuri som observeras med empagliflozin, åtföljs av diures vilket kan bidra till varaktig och måttlig sänkning av blodtrycket. Den glukosuri, natriures och osmotiska diures som observerades med empagliflozin kan bidra till förbättringen av kardiovaskulära utfall.

Linagliptin

Linagliptin hämmar enzymet DPP-4 som är involverat i inaktiveringen av inkretinhormonerna GLP-1 och GIP (glukagonliknande peptid 1, glukosberoende insulinotropisk polypeptid). Dessa hormoner degraderas snabbt av enzymet DPP-4. Båda inkretinhormonerna deltar i den fysiologiska regleringen av glukoshomeostasen. Inkretiner utsöndras i en låg basal nivå under dagen och nivån ökar omedelbart efter intag av föda. GLP-1 och GIP ökar biosyntesen av insulin och sekretionen från pankreas betaceller i närvaro av normala och förhöjda glukosnivåer. Dessutom reducerar GLP-1 glukagonsekretionen från pankreas alfaceller, vilket leder till minskad hepatisk glukosfrisättning. Linagliptin binder mycket effektivt och reversibelt till DPP-4, vilket medför en långvarig ökning och förlängning av aktiva inkretinnivåer. Linagliptin ökar insulinsekretionen glukosberoende och minskar glukagonsekretionen vilket medför en generell förbättring av glukoshomeostasen. Linagliptin binder selektivt till DPP-4 och uppvisar > 10 000 gånger högre selektivitet jämfört med DPP-8 eller DPP-9-aktivitet *in vitro*.

Klinisk effekt och säkerhet

Totalt 2 173 patienter med diabetes mellitus typ 2 och inadekvat glykemisk kontroll behandlades i kliniska studier för att utvärdera säkerhet och effektivitet för Glyxambi; 1005 patienter behandlades med Glyxambi 10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin eller 25 mg empagliflozin/ 5 mg linagliptin. I kliniska prövningar behandlades patienter i upp till 24 eller 52 veckor.

Glyxambi som tillägg till metformin

I en faktoriell design-studie behandlades patienter som var otillräckligt kontrollerade med metformin i 24 veckor med Glyxambi 10 mg/5 mg, Glyxambi 25 mg/5 mg, empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg eller linagliptin 5 mg. Behandlingen med Glyxambi resulterade i statistiskt signifikanta förbättringar i HbA_{1c} och fasteplasmaglukos (FPG) jämfört med linagliptin 5 mg och även jämfört med empagliflozin 10 mg eller 25 mg. Glyxambi gav också statistiskt signifikanta förbättringar av kroppsvikt jämfört med linagliptin 5 mg.

Tabell 2 Effektivitetsparametrar i en klinisk prövning som jämförde Glyxambi med enskilda aktiva substanser som tilläggsterapi för patienter som var otillräckligt kontrollerade med metformin

	Glyxambi 25 mg/5 mg	Glyxambi 10 mg/5 mg	Empagliflozin 25 mg	Empagliflozin 10 mg	Linagliptin 5 mg
Primär endpoint: HbA_{1c} (%) - 24 veckor					
Antal analyserade patienter	134	135	140	137	128
Baslinje, medelvärde (SE)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Förändring från baslinjen vid vecka 24 ¹ : - justerat medelvärde ² (SE)	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Jämförelse med empagliflozin ¹ : - justerat medelvärde ² (SE) - 95,0 % KI - p-värde	jämfört med 25 mg -0,58 (0,09) -0,75; -0,41 < 0,0001	jämfört med 10 mg -0,42 (0,09) -0,59; -0,25 < 0,0001	--	--	--
Jämförelse med linagliptin 5 mg ¹ : - justerat medelvärde ² (SE) - 95,0 % KI - p-värde	-0,50 (0,09) -0,67; -0,32 < 0,0001	-0,39 (0,09) -0,56; -0,21 < 0,0001	--	--	--

¹ Last Observation Carried Forward (LOCF) före glykemisk akutbehandling

² Medelvärde justerat för värdet vid baslinjen och stratifiering

I en på förhand specificerad subgrupp av patienter med ett HbA_{1c} större än eller lika med 8,5 % vid baslinjen, var HbA_{1c} -minskningen från baslinjen vid 24 veckor -1,8 % med Glyxambi 25 mg/5 mg (p < 0,0001 jämfört med linagliptin 5 mg, p < 0,001 jämfört med empagliflozin 25 mg) och -1,6 % med Glyxambi 10 mg/5 mg (p < 0,01 jämfört med linagliptin 5 mg, ej signifikant jämfört med empagliflozin 10 mg).

Effekterna på minskningen i HbA_{1c} som observerades vid 24 veckor kvarstod i allmänhet vid vecka 52.

Empagliflozin hos patienter inadekvat kontrollerade med metformin och linagliptin

Patienter som var inadekvat kontrollerade med maximalt tolererade doser metformin fick öppet linagliptin 5 mg som tillägg i 16 veckor. Patienter som var inadekvat kontrollerade efter denna 16-veckorsperiod fick dubbelblind behandling med antingen empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg eller placebo i 24 veckor. Efter denna dubbelblinda period gav behandling med både empagliflozin 10 mg och empagliflozin 25 mg en statistiskt signifikant förbättring av HbA_{1c}, FPG och kroppsvikt jämfört med placebo. Alla patienter fortsatte behandlingen med metformin och linagliptin 5 mg under studien. Ett statistiskt signifikant större antal patienter med ett baslinje-HbA_{1c} $\geq 7,0$ % som behandlats med båda doserna av empagliflozin fick ett finalt HbA_{1c} < 7 % jämfört med placebo (se Tabell 3). Efter 24 veckors behandling med empagliflozin hade både det systoliska och det diastoliska blodtrycket sjunkit, -2,6/-1,1 mmHg (ej signifikant jämfört med placebo för sBT och dBT) för empagliflozin 25 mg och -1,3/-0,1 mmHg (ej signifikant jämfört med placebo för sBT och dBT) för empagliflozin 10 mg.

Efter 24 veckor sattes akutbehandling in på 4 (3,6 %) patienter som behandlades med empagliflozin 25 mg och på 2 (1,8 %) patienter som behandlades med empagliflozin 10 mg, jämfört med 13 (12,0 %) patienter som behandlades med placebo (alla patienter hade som grundmedicinering metformin + linagliptin 5 mg).

Tabell 3 Effektivitetsparametrar i den kliniska studie som jämförde empagliflozin med placebo som tilläggsbehandling av patienter som var inadekvat kontrollerade med metformin och linagliptin 5 mg.

	Metformin + linagliptin 5 mg		
	Empagliflozin 10 mg ¹	Empagliflozin 25 mg ¹	Placebo ²
HbA_{1c} (%) - 24 veckor³			
N	109	110	106
Baslinje (medelvärde)	7,97	7,97	7,96
Förändring från baslinjen (justerat medelvärde)	-0,65	-0,56	0,14
Jämförelse med placebo (justerat medelvärde) (95 % KI) ²	-0,79 (-1,02; -0,55) p < 0,0001	-0,70 (-0,93; -0,46) p < 0,0001	
Kroppsvikt - 24 veckor³			
N	109	110	106
Baslinje (medelvärde) i kg	88,4	84,4	82,3
Förändring från baslinjen (justerat medelvärde)	-3,1	-2,5	-0,3
Jämförelse med placebo (justerat medelvärde) (95 % KI) ¹	-2,8 (-3,5; -2,1) p < 0,0001	-2,2 (-2,9; -1,5) p < 0,0001	
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} < 7 % med HbA_{1c} vid baslinje ≥ 7 % - 24 veckor⁴			
N	100	107	100
Patienter (%) som uppnådde A1C < 7 %	37,0	32,7	17,0
Jämförelse med placebo (oddskvot) (95 % KI) ⁵	4,0 (1,9; 8,7)	2,9 (1,4; 6,1)	

¹ Patienter som randomiserats till empagliflozin 10 mg- eller 25 mg-grupperna fick Glyxambi 10 mg/5 mg eller 25 mg/5 mg med metformin som bakgrund.

² Patienter som randomiserats till placebogruppen fick placebo plus linagliptin 5 mg med metformin som bakgrund.

³ Mixed Model Repeated Measures (MMRM) på FAS (OC) inkluderar baslinje-HbA_{1c}, baslinje-eGFR (MDRD), geografisk region, behandling vid besök och treatment-by-visit-interaktion. För FPG är även baslinje-FPG medtaget. För vikten är även baslinjevikten medtagen.

⁴ Inte bedömt med avseende på statistisk signifikans, inte del i sekventiell testprocedur för de sekundära utfallsmåtten.

⁵ Logistisk regression på FAS (NCF) inkluderar baslinje-HbA_{1c}, baslinje-eGFR (MDRD), geografisk region och behandling; baserat på patienter med HbA_{1c} på 7 % och däröver vid baslinjen.

I en i förväg specificerad subgrupp patienter med ett baslinje-HbA_{1c} större än eller lika med 8,5 % var minskningen från baslinjen i HbA_{1c} med empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg -1,3 % vid 24 veckor (p < 0,0001 jämfört med placebo och linagliptin 5 mg) och med empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg -1,3 % vid 24 veckor (p < 0,0001 jämfört med placebo och linagliptin 5 mg).

Linagliptin 5 mg hos patienter inadekvat kontrollerade med metformin och empagliflozin 10 mg eller empagliflozin 25 mg

Patienter som var inadekvat kontrollerade med maximalt tolererade doser metformin fick oblandat empagliflozin 10 mg eller empagliflozin 25 mg som tillägg i 16 veckor. Patienter som var inadekvat kontrollerade efter denna 16-veckorsperiod fick dubbelblind behandling med antingen linagliptin 5 mg eller placebo i 24 veckor. Efter denna dubbelblinda period gav behandling i båda populationerna (metformin + empagliflozin 10 mg och metformin + empagliflozin 25 mg) med linagliptin 5 mg statistiskt signifikanta förbättringar i HbA_{1c} jämfört med placebo. Alla patienter fortsatte behandlingen med metformin och empagliflozin under studien. Ett statistiskt signifikant större antal patienter med ett baslinje-HbA_{1c} ≥ 7,0 % som behandlats med linagliptin fick ett finalt HbA_{1c} < 7 % jämfört med placebo (se Tabell 4).

Tabell 4 Effektivitetsparametrar i kliniska studier som jämförde Glyxambi 10 mg/5 mg med empagliflozin 10 mg och Glyxambi 25 mg/5 mg med empagliflozin 25 mg som tilläggsbehandling av patienter som var inadekvat kontrollerade med empagliflozin 10 mg/25 mg och metformin.

	Metformin + empagliflozin 10 mg		Metformin + Empagliflozin 25 mg	
	Linagliptin 5 mg	Placebo	Linagliptin 5 mg	Placebo
HbA_{1c} (%) - 24 veckor¹				
N	122	125	109	108
Baslinje (medelvärde)	8,04	8,03	7,82	7,88
Förändring från baslinjen (justerat medelvärde)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,10
Jämförelse med placebo (justerat medelvärde) (95 % KI)	-0,32 (-0,52; -0,13) p= 0,0013		-0,47 (-0,66; -0,28) p < 0,0001	
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} < 7 % med HbA_{1c} vid baslinje ≥ 7 % - 24 veckor²				
N	116	119	100	107
Patienter (%) som uppnådde HbA _{1c} < 7 %	25,9	10,9	36,0	15,0
Jämförelse med placebo (oddskvot) (95 % KI) ³	3,965 (1,771; 8,876) p= 0,0008		4,429 (2,097; 9,353) p < 0,0001	

Patienter som randomiserats till linagliptin 5 mg-gruppen fick antingen tabletter med fast doskombination Glyxambi 10 mg/5 mg plus metformin eller tabletter med fast doskombination Glyxambi 25 mg/5 mg plus metformin. Patienter som randomiserats till placebogruppen fick placebo plus empagliflozin 10 mg plus metformin eller placebo plus empagliflozin 25 mg plus metformin

¹ Mixed Model Repeated Measures (MMRM) på FAS (OC) inkluderar baslinje-HbA_{1c}, baslinje-eGFR (MDRD), geografisk region, behandling vid besök och treatment-by-visit-interaktion. För FPG är även baslinje-FPG medtaget.

² Inte bedömt med avseende på statistisk signifikans, inte del i sekventiell testprocedur för de sekundära utfallsmått.

³ Logistisk regression på FAS (NCF) inkluderar baslinje-HbA_{1c}, baslinje-eGFR (MDRD), geografisk region och behandling; baserat på patienter med HbA_{1c} på 7 % och däröver vid baslinjen.

Kardiovaskulär säkerhet

Studie av kardiovaskulärt utfall med empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME)

Den dubbelblinda, placebokontrollerade EMPA-REG OUTCOME-studien jämförde poolade doser av empagliflozin 10 mg och 25 mg med placebo som komplement till standardbehandling hos patienter med typ 2-diabetes och etablerad kardiovaskulär sjukdom. Totalt 7 020 patienter behandlades (empagliflozin 10 mg: 2 345, empagliflozin 25 mg: 2 342, placebo: 2 333) och följdes i 3,1 år (median). Genomsnittsåldern var 63 år, genomsnittligt HbA_{1c} var 8,1 %, och 71,5 % var män. Vid baslinjen behandlades 74 % av patienterna med metformin, 48 % med insulin och 43 % med en sulfonureid. Ungefär hälften av patienterna (52,2 %) hade eGFR på 60-90 ml/min/1,73 m², 17,8 % på 45-60 ml/min/1,73 m² och 7,7 % på 30-45 ml/min/1,73 m².

Vid vecka 12 observerades en justerad genomsnittlig (SE) förbättring av HbA_{1c} jämfört med baslinjen på 0,11 % (0,02) i placebogruppen, 0,65 % (0,02) och 0,71 % (0,02) i grupperna som fick 10 mg och 25 mg empagliflozin. Efter de första 12 veckorna var den glykemiska kontrollen optimerad oberoende av studiebehandling. Därför dämpades effekten vid vecka 94 med en justerad genomsnittlig (SE) förbättring av HbA_{1c} på 0,08 % (0,02) i placebogruppen, 0,50 % (0,02) och 0,55 % (0,02) i grupperna som fick 10 mg och 25 mg empagliflozin.

Empagliflozin var överlägset bättre på att förebygga det primära sammansatta utfallsmåttet kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke, jämfört med placebo.

Behandlingseffekten drevs av en signifikant minskning av kardiovaskulär död utan någon signifikant förändring av icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke. Minskningen av kardiovaskulär död var jämförbar för empagliflozin 10 mg och 25 mg och bekräftades av en förbättrad total överlevnad (se tabell 5).

Tabell 5 Behandlingseffekt för det primära sammansatta utfallsmåttet, dess komponenter och mortalitet^a

	Placebo	Empagliflozin ^b
N	2 333	4 687
Tid till första händelsen av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Risikkvot kontra placebo (95,02 % KI) [*]		0,86 (0,74; 0,99)
p-värde för överlägsenhet		0,0382
Kardiovaskulär död N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Risikkvot kontra placebo (95 % KI)		0,62 (0,49; 0,77)
p-värde		<0,0001
Icke-fatal hjärtinfarkt N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Risikkvot kontra placebo (95 % KI)		0,87 (0,70; 1,09)
p-värde		0,2189
Icke-fatal stroke N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Risikkvot kontra placebo (95 % KI)		1,24 (0,92; 1,67)
p-värde		0,1638
Total mortalitet N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Risikkvot kontra placebo (95 % KI)		0,68 (0,57; 0,82)
p-värde		<0,0001
Icke-kardiovaskulär mortalitet N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Risikkvot kontra placebo (95 % KI)		0,84 (0,60; 1,16)

^a Behandlad grupp (TS – Treated set), dvs. patienter som fick minst en dos studieläkemedel

^b Poolade doser av empagliflozin 10 mg och 25 mg

* Eftersom data från studien inkluderades i en interimanalys tillämpades ett tvåsidigt konfidensintervall på 95,02 % vilket motsvarar ett p-värde på mindre än 0,0498 för signifikans.

Effekten att förebygga kardiovaskulär mortalitet har inte entydligt kunnat fastställas hos patienter som använder empagliflozin samtidigt med DPP-4-hämmare eller hos svarta patienter, eftersom representationen av dessa grupper var begränsad i EMPA-REG OUTCOME-studien.

Sjukhusinläggningar på grund av hjärtsvikt

I EMPA-REG OUTCOME-studien minskade empagliflozin risken för sjukhusinläggningar på grund av hjärtsvikt jämfört med placebo (empagliflozin 2,7%; placebo 4,1%; risikkvot 0,65, 95 % KI 0,50, 0,85).

Nefropati

I EMPA-REG OUTCOME-studien var risikkvoten för tiden till första nefropatihändelse 0,61 (95 % KI 0,53, 0,70) för empagliflozin (12,7 %) jämfört med placebo (18,8 %).

Empagliflozin visade dessutom en högre (risikkvot 1,82, 95 % KI 1,40, 2,37) incidens av ihållande normo- eller mikroalbuminuri (49,7 %) hos patienter med makroalbuminuri vid baslinjen jämfört med placebo (28,8 %).

Kardiovaskulär och renal säkerhetsstudie med linagliptin (CARMELINA)

Den dubbelblinda, placebokontrollerade studien CARMELINA utvärderade linagliptins kardiovaskulära och renala säkerhet jämfört med placebo som tillägg till standardbehandling hos patienter med typ 2-diabetes och en förhöjd kardiovaskulär risk definierad som antingen etablerad makrovaskulär sjukdom eller njursjukdom. Totalt 6 979 patienter behandlades (linagliptin 5 mg: 3 494, placebo: 3 485) och följdes upp under en medianperiod på 2,2 år. Studiepopulationen omfattade 1 211 (17,4 %) patienter ≥ 75 år, genomsnittligt HbA_{1c} var 8,0 %, 63 % var män. Cirka 19 % av populationen hade ett eGFR på 45-60 ml/min/1,73 m², 28 % på 30-45 ml/min/1,73 m² och 15 % på

<30 ml/min/1,73 m².

Linagliptin ökade inte risken för det sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke (MACE-3) [HR=1,02; (95 % KI 0,89; 1,17); p=0,0002 för noninferioritet], eller risken för det sammansatta effektmåttet renal död, död på grund av njursjukdom, varaktigt minskning av eGFR med 40 % eller mer [HR=1,04; (95 % KI 0,89; 1,22)]. I analyser för progression till albuminuri (förändring från normoalbuminuri till mikro- eller makroalbuminuri, eller från mikroalbuminuri till makroalbuminuri) var den beräknade riskkvoten 0,86 (95 % KI 0,78; 0,95) för linagliptin jämfört med placebo. Dessutom ökade linagliptin inte risken för sjukhusinläggning för hjärtsvikt [HR=0,90; (95 % KI 0,74; 1,08)]. Ingen ökad risk för kardiovaskulär död eller dödlighet oavsett orsak observerades.

Säkerhetsdata från denna studie överensstämde med den tidigare kända säkerhetsprofilen för linagliptin.

Kardiovaskulär säkerhetsstudie med linagliptin (CAROLINA)

Den dubbelblinda parallellgruppsstudien CAROLINA utvärderade kardiovaskulär säkerhet för linagliptin jämfört med glimepirid som tillägg till standardbehandling hos patienter med typ 2-diabetes och med en förhöjd kardiovaskulär risk. Totalt 6 033 patienter behandlades (linagliptin 5 mg: 3 023, glimepirid 1 mg till 4 mg: 3 010) och följdes upp under en medianperiod på 6,25 år. Genomsnittsåldern var 64 år, genomsnittligt HbA_{1c} var 7,15 % och 60 % var män. Cirka 19 % av populationen hade ett eGFR < 60 ml/min/1,73m².

Studien var utformad för att visa noninferioritet för det primära kardiovaskulära effektmåttet, som var en sammansättning av den första förekomsten av kardiovaskulär död eller en icke-fatal hjärtinfarkt eller en icke-fatal stroke (3P-MACE). Linagliptin ökade inte risken för det sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke (MACE-3) [riskkvot (HR)=0,98; (95 % KI 0,84, 1,14); p<0,0001 för noninferioritet], som tillägg till standardbehandling hos vuxna patienter med typ 2-diabetes med en förhöjd kardiovaskulär risk jämfört med glimepirid (se tabell 6).

Tabell 6 Större kardiovaskulära händelser (MACE) och mortalitet per behandlingsgrupp i studien CAROLINA

	Linagliptin 5 mg		Glimepirid (1-4 mg)		Riskkvot (95 % KI)
	Antal försöks- personer (%)	Incidens per 1 000 PÅ*	Antal försöks- personer (%)	Incidens per 1 000 PÅ*	
Antal patienter	3 023		3 010		
Primärt kardiovaskulärt sammansatt effektmått (kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Dödlighet oavsett orsak	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78;1,06)
Kardiovaskulär död	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* PÅ=patientår

** Noninferioritetstest för att visa att den övre gränsen för 95 % KI för riskkvoten är mindre än 1,3

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Glyxambi för alla grupper av den pediatrika populationen för diabetes mellitus typ 2 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hastigheten och omfattningen av absorptionen av empagliflozin och linagliptin i Glyxambi är ekvivalenta med biotillgängligheten av empagliflozin och linagliptin när dessa ges som enskilda tabletter. Farmakokinetiken för empagliflozin och linagliptin som enskilda läkemedel har utförligt karakteriserats hos friska frivilliga och patienter med typ 2-diabetes. Farmakokinetiken var i allmänhet likartad hos friska försökspersoner och patienter med diabetes mellitus typ 2. Glyxambi uppvisade en liknande inverkan av mat som hos de enskilda aktiva substanserna. Glyxambi kan därför tas med eller utan mat.

Empagliflozin

Absorption

Efter oral administrering absorberades empagliflozin snabbt med maximala plasmakoncentrationer vid ett t_{max} på median 1,5 timmar efter dosering. Därefter sjönk plasmakoncentrationerna bifasiskt, med en snabb distributionsfas och en relativt långsam terminal fas. Genomsnittlig plasma-AUC och $-C_{max}$ vid steady state var 1 870 nmolh respektive 259 nmol/l med empagliflozin 10 mg och 4 740 nmolh respektive 687 nmol/l med empagliflozin 25 mg en gång dagligen. Den systemiska exponeringen för empagliflozin ökade proportionellt mot dosen. De farmakokinetiska parametrarna för empagliflozin efter en engångsdos och vid steady state var liknade, vilket tyder på linjär farmakokinetik med avseende på tiden.

Administrering av empagliflozin 25 mg efter intag av en fettrik måltid med högt kaloriinnehåll resulterade i något lägre exponering; AUC minskade med cirka 16 % och C_{max} med cirka 37 % jämfört med fastande tillstånd.

Den observerade effekten av föda på empagliflozinets farmakokinetik bedömdes inte vara kliniskt relevant och empagliflozin kan tas antingen med eller utan mat.

Distribution

Den synbara distributionsvolymen vid steady state uppskattades till 73,8 l baserat på populationsfarmakokinetisk analys. Efter administrering av en oral [^{14}C]-empagliflozinlösning till friska frivilliga, var fördelningen till röda blodkroppar cirka 37 % och plasmaproteinbindningen var 86 %.

Metabolism

Inga huvudmetaboliter av empagliflozin detekterades i humanplasma och de mest förekommande metaboliterna var tre glukuronidkonjugat (2-, 3- och 6-O-glukuronid). Den systemiska exponeringen för varje metabolit var mindre än 10 % av totalt läkemedelsrelaterat material. *In vitro*-studier tyder på att den huvudsakliga metaboliseringsvägen för empagliflozin hos människa är genom glukuronidering av uridin 5'-difosfoglukuronosyltransferaser UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 och UGT1A9.

Eliminering

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys, uppskattades den skenbara terminala halveringstiden av empagliflozin till 12,4 timmar och skenbar oral clearance var 10,6 l/timme. Den interindividuella variabiliteten och residualvariabiliteten för oral clearance för empagliflozin var 39,1 % respektive 35,8 %. Med dosering en gång dagligen, nåddes steady state-plasmakoncentrationer av empagliflozin vid den femte dosen. I överensstämmelse med halveringstiden, observerades upp till 22 % ackumulering, med avseende på AUC, vid steady state.

Efter administrering av en oral [¹⁴C]-empagliflozinlösning till friska frivilliga, eliminerades cirka 96 % av läkemedelsrelaterad radioaktivitet via feces (41 %) eller urin (54 %). Majoriteten av den läkemedelsrelaterade radioaktiviteten i feces var oförändrad modersubstans och ungefär hälften av den läkemedelsrelaterade radioaktivitet som utsöndras i urin var oförändrad modersubstans.

Linagliptin

Absorption

Efter oral administrering av dosen 5 mg till friska, frivilliga försökspersoner eller patienter, absorberades linagliptin snabbt, med maximal koncentration (median T_{max}) på 1,5 timmar efter intag.

Efter tillförsel av linagliptin 5 mg en gång dagligen, uppnåddes steady state-koncentration i plasma vid den tredje dosen. Linagliptins AUC i plasma ökade ca 33 % efter dosering med doser på 5 mg vid steady state jämfört med AUC efter den första dosen. Intra- och inter-variationskoefficienterna för AUC av linagliptin var liten (12,6 % resp. 28,5 %). På grund av den koncentrationsberoende bindningen av linagliptin till DPP-4 är farmakokinetiken, baserad på total exponering av linagliptin, inte linjär. Total plasma AUC av linagliptin ökade mindre än proportionellt mot dosen, medan obunden AUC i princip ökade dosproportionellt.

Den absoluta biotillgängligheten för linagliptin är ca 30 %. Samtidig tillförsel av en fettrik måltid med linagliptin förlängde tiden till C_{max} med 2 timmar och sänkte C_{max} med 15 %, men ingen påverkan på AUC_{0-72h} observerades. Ingen kliniskt relevant effekt av förändringarna i C_{max} eller T_{max} förväntas. Därför kan linagliptin administreras med eller utan mat.

Vid steady state var plasma- $AUC_{\tau,ss}$ - och $C_{max,ss}$ - koncentrationerna av linagliptin 153 nmol/l och 12,9 nmol/l för linagliptin 5 mg en gång dagligen i 7 dagar.

Distribution

På grund av bindning till vävnaderna, är den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen vid steady state efter en intravenös dos av linagliptin 5 mg till friska försökspersoner ca 1 110 liter, vilket visar att linagliptin i hög utsträckning distribueras till vävnaderna. Bindningen av linagliptin till plasmaprotein är koncentrationsberoende och minskar från ca 99 % vid 1 nmol/l till 75-89 % vid ≥ 30 nmol/l, vilket speglar mättnad av bindningen till DPP-4 med ökande koncentration av linagliptin. Vid höga koncentrationer, när DPP-4 är fullständigt mättad, binds 70-80 % av linagliptin till andra plasmaproteiner än DPP-4, vilket medförde att 20-30 % var obundet i plasma.

Metabolism

Efter en oral dos av [¹⁴C] linagliptin 10 mg utsöndrades ungefär 5 % av radioaktiviteten i urin. Metabolism spelar en underordnad roll vid eliminationen av linagliptin. En huvudmetabolit med en relativ exponering på 13,3 % linagliptin vid steady state upptäcktes, vilken visades vara farmakologiskt inaktiv och därmed inte bidrar till den hämmande effekten av linagliptin på DPP-4-aktiviteten i plasma.

Eliminering

Plasmakoncentrationen av linagliptin avtar trifasiskt med lång terminal halveringstid (terminal halveringstid för linagliptin är mer än 100 timmar). Detta är framförallt relaterat till den mättnadsbara, kraftiga bindningen av linagliptin till DPP-4 och bidrar inte till ackumulering av läkemedlet. Den effektiva halveringstiden för ackumulering av linagliptin, bestämd genom oral administrering av upprepade doser linagliptin 5 mg, är ca 12 timmar.

Efter tillförsel av en oral dos [¹⁴C] linagliptin till friska försökspersoner, utsöndrades ungefär 85 % av den tillförda radioaktiviteten i faeces (80 %) eller urin (5 %) inom 4 dagar efter dosering. Renalt clearance vid steady state var ca 70 ml/min.

Nedsatt njurfunktion

Empagliflozin

Hos patienter med lätt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 till < 90 ml/min/1,73 m²) och patienter med njursvikt eller terminal njursjukdom (ESRD), ökade AUC för empagliflozin med cirka 18 %, 20 %, 66 % respektive 48 % jämfört med personer med normal njurfunktion. Maximala plasmanivåer av empagliflozin var liknande hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och njursvikt/terminal njursvikt jämfört med patienter med normal njurfunktion. Maximala plasmanivåer av empagliflozin var ungefär 20 % högre hos patienter med lätt och svårt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion. En populationsfarmakokinetisk analys visade att skenbar oral clearance för empagliflozin minskade med en minskning av eGFR, vilket leder till en ökad läkemedelsexponering (se avsnitt 4.2).

Linagliptin

En öppen studie med upprepad dosering genomfördes för att utvärdera farmakokinetiken för linagliptin (5 mg dos) hos patienter med varierande grad av kronisk njursvikt jämfört med friska försökspersoner med normal njurfunktion. Studien inkluderade patienter med nedsatt njurfunktion klassificerade baserat på kreatininclearance som mild (50 - < 80 ml/min), måttligt (30 - < 50 ml/min) och svårt nedsatt njurfunktion (< 30 ml/min) liksom patienter med terminal njursvikt med hemodialysbehandling. Dessutom jämfördes patienter med diabetes mellitus typ 2 och svårt nedsatt njurfunktion (< 30 ml/min) med patienter med diabetes mellitus typ 2 och normal njurfunktion. Vid steady state-förhållanden var exponeringen med linagliptin hos patienter med mild nedsatt njurfunktion jämförbar med friska försökspersoner. Vid måttligt nedsatt njurfunktion observerades en måttlig ökning av exponeringen på ca 1,7 gånger jämfört med kontroller. Exponeringen hos patienter med diabetes mellitus typ 2 med svårt nedsatt njurfunktion ledde till en ökning på cirka 1,4 gånger jämfört med patienter med diabetes mellitus typ 2 med normal njurfunktion. Beräkningar av AUC vid steady state för linagliptin hos patienter med terminal njursvikt indikerade att exponeringen var likvärdig som hos patienter med måttlig eller svårt nedsatt njurfunktion. Dessutom förväntas inte eliminering av linagliptin via hemodialys eller peritonealdialys i någon terapeutiskt signifikant omfattning (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Empagliflozin

Hos patienter med lätt, måttligt och gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klassificering) ökade genomsnittlig AUC och C_{max} för empagliflozin (AUC med 23 %, 47 % och 75 % och C_{max} med 4 %, 23 % och 48 %) jämfört med personer med normal leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Linagliptin

Hos patienter utan diabetes med mild, måttlig eller gravt nedsatt leverfunktion (enligt Child-Pugh klassificering) var genomsnittlig AUC och C_{max} för linagliptin likartad de hos friska försökspersoner efter administrering av upprepade doser linagliptin 5 mg.

Kroppsmasseindex (BMI)

Dosjustering på grund av BMI är inte nödvändig för Glyxambi. Baserat på populationsfarmakokinetisk analys hade BMI ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för empagliflozin eller linagliptin.

Kön

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys hade kön ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för empagliflozin eller linagliptin.

Etnicitet

Ingen kliniskt relevant skillnad i farmakokinetiken för empagliflozin och linagliptin framkom i en populationsfarmakokinetisk analys eller i dedikerade fas I-studier.

Äldre

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys hade ålder ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för empagliflozin eller linagliptin. Äldre patienter (65-80 år) hade plasmakoncentrationer av linagliptin jämförbara med dem hos yngre personer.

Pediatrika patienter

Empagliflozin

I en pediatrik fas 1-studie undersöktes farmakokinetiken och farmakodynamiken för empagliflozin (5 mg, 10 mg och 25 mg) hos barn och ungdomar ≥ 10 till < 18 år med typ 2-diabetes mellitus. De farmakokinetiska och farmakodynamiska svar som observerades överensstämde med de som sågs hos vuxna försökspersoner.

Linagliptin

I en pediatrik fas 2-studie undersöktes farmakokinetiken och farmakodynamiken för 1 mg och 5 mg linagliptin hos barn och ungdomar ≥ 10 till < 18 år med typ 2-diabetes mellitus. De farmakokinetiska och farmakodynamiska svar som observerades överensstämde med de som sågs hos vuxna försökspersoner. Linagliptin 5 mg var överlägset bättre än 1 mg med avseende på dalvärdet för DPP-4-hämning (72 % jämfört med 32 %, $p=0,0050$) och uppvisade en numeriskt större reduktion av HbA_{1c} med avseende på justerad genomsnittlig förändring från baslinjen (-0,63 % jämfört med -0,48 %, ej signifikant). På grund av begränsningen av data ska resultaten tolkas med försiktighet.

Läkemedelsinteraktioner

Inga studier av läkemedelsinteraktion har gjorts med Glyxambi och andra läkemedel; emellertid har sådana studier genomförts med de enskilda aktiva substanserna.

In vitro-utvärdering av empagliflozin

Baserat på *in vitro*-studier, hämmar, inaktiverar eller inducerar empagliflozin inte CYP450-isoformer. Empagliflozin hämmar inte UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 eller UGT2B7. Interaktioner mellan läkemedel som inbegriper de viktigaste CYP450- och UGT-isoformerna med empagliflozin och samtidigt administrerade substrat för dessa enzymer är därför osannolika.

In vitro-data tyder på att den huvudsakliga metaboliseringsvägen för empagliflozin hos människa är genom glukuronidering av uridin 5'-difosfoglukuronosyltransferaser UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 och UGT2B7.

Empagliflozin är ett substrat för de humana upptagstransportörerna OAT3, OATP1B1 och OATP1B3, men inte Organic Anion Transporter 1 (OAT1) och Organic Cationic Transporter 2 (OCT2).

Empagliflozin är ett substrat för P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP).

Terapeutiska doser av empagliflozin hämmar inte P-gp. Grundat på *in vitro*-studier anses det osannolikt att empagliflozin orsakar interaktioner med läkemedel som är P-gp-substrat. Samtidig administrering av digoxin, ett P-gp-substrat, med empagliflozin resulterade i en ökning på 6 % av AUC och 14 % av C_{max} för digoxin. Dessa förändringar ansågs inte vara kliniskt betydelsefulla.

Empagliflozin hämmar inte humana upptagstransportörer såsom OAT3, OATP1B1 och OATP1B3 *in vitro* vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer och därför anses läkemedelsinteraktioner med substrat av dessa upptagstransportörer osannolika.

In vitro-utvärdering av linagliptin

Linagliptin var substrat för OATP8, OCT2, OAT4, OCTN1 och OCTN2, vilket tyder på ett tänkbart OATP8-medierat leverupptag, OCT2-medierat njurupptag och OAT4-, OCTN1- och OCTN2-medierad renal sekretion och reabsorption av linagliptin *in vivo*. Aktiviteten i OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 och OATP2 var lite till svagt hämmad av linagliptin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmänna toxicitetsstudier på råttor i upp till 13 veckor genomfördes med kombinationen av empagliflozin och linagliptin.

Fokala områden med hepatocellulär nekros förekom i kombinationsgruppen vid $\geq 15:30$ mg/kg linagliptin:empagliflozin (3,8 gånger den kliniska exponeringen för linagliptin och 7,8 gånger den kliniska exponeringen för empagliflozin) liksom i gruppen som behandlades med enbart empagliflozin, men inte i kontrollgruppen. Den kliniska relevansen av detta fynd är oklar.

Vid exponeringar avsevärt större än exponering av människa efter terapeutiska doser var kombinationen av empagliflozin och linagliptin inte teratogen och uppvisade ingen toxicitet gentemot mamman. Biverkningar på njurarnas utveckling kunde inte observeras efter administrering av empagliflozin enbart, linagliptin enbart eller efter administrering av en kombination av produkterna.

Empagliflozin

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet, fertilitet och tidig embryonal utveckling visar inte några särskilda risker för människa.

I långsiktiga toxicitetsstudier på gnagare och hund observerades tecken på toxicitet vid exponeringar större än eller lika med 10 gånger den kliniska dosen empagliflozin. Merparten av toxiciteten överensstämde med sekundär farmakologi förknippad med uringlukosförlust och elektrolytobalans, vilken inkluderar viktnedgång och minskad mängd kroppsfett, ökad matkonsumtion, diarré, uttorkning, sänkt serumglukos och ökning av andra serumparametrar som återspeglar ökad proteinmetabolism och glukoneogenes, urinförändringar såsom polyuri och glukosuri och mikroskopiska förändringar såsom mineralisering i njurarna och vissa mjuk- och kärlvävnader. Mikroskopiska bevis på effekterna av överdriven farmakologi i njure som observerats hos vissa arter inbegrep tubulär dilatation, och tubulär och bäckenmineralisering ungefär 4 gånger den kliniska AUC-exponeringen av empagliflozin associerad med dosen 25 mg.

I en två år lång studie avseende karcinogenicitet ökade empagliflozin inte förekomsten av tumörer hos honråttor upp till den högsta dosen på 700 mg/kg/dag, vilket motsvarar cirka 72 gånger maximal klinisk AUC-exponering för empagliflozin. I hanråttor observerades behandlingsrelaterade godartade kärlproliferativa lesioner (hemangiomer) av den mesenteriska lymfkörteln vid den högsta dosen, men inte vid 300 mg/kg/dag, vilket motsvarar cirka 26 gånger maximal klinisk exponering för empagliflozin. Interstitiella celltumörer i testiklarna observerades med högre incidens hos råttor vid 300 mg/kg/dag och högre, men inte vid 100 mg/kg/dag vilket motsvarar cirka 18 gånger den maximala kliniska exponeringen av empagliflozin. Båda tumörtyperna är vanliga hos råttor och det är osannolikt att de skulle vara relevanta för människa.

Empagliflozin ökade inte incidensen av tumörer i honmöss vid doser på upp till 1 000 mg/kg/dag, vilket motsvarar cirka 62 gånger maximal klinisk exponering för empagliflozin. Empagliflozin inducerade njurtumörer hos hanmöss vid 1 000 mg/kg/dag, men inte vid 300 mg/kg/dag, vilket motsvarar cirka 11 gånger maximal klinisk exponering för empagliflozin. Verkningsmekanismen hos dessa tumörer är beroende av den naturliga predispositionen för njurpatologi hos hanmusen och en metabolisk väg som inte reflekterar den hos människa. Hanmössens njurtumörer betraktas inte vara relevanta för människa.

Vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering hos människa efter terapeutiska doser, hade empagliflozin inga negativa effekter på fertilitet eller tidig embryonal utveckling. Empagliflozin administrerat under organogenesen var inte teratogent. Endast vid maternellt toxiska doser orsakade empagliflozin böjda ben i extremiteter hos råttor och ökad embryofetal förlust hos kanin.

Vid pre- och postnatale toxicitetsstudier av empagliflozin på råttor observerades minskad viktökning hos avkomma vid maternella exponeringar på ungefär 4 gånger den maximala kliniska exponeringen för empagliflozin. Ingen sådan effekt sågs vid systemisk exponering motsvarande den maximala kliniska exponeringen för empagliflozin. Relevansen av detta fynd för människa är oklar.

I en studie av juvenil toxicitet hos råttor, då empagliflozin administrerades från dag 21 postnatale till dag 90 postnatale, sågs icke-kritisk, minimal till lindrig dilatation av njurtubuli och njurbäcken hos juvenila råttor endast vid 100 mg/kg/dygn, vilket ungefär motsvarar 11 gånger den maximala kliniska dosen på 25 mg. Dessa fynd förelåg ej efter en läkemedelsfri återhämningsperiod på 13 veckor.

Linagliptin

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet, fertilitet och tidig embryonal utveckling visar inte några särskilda risker för människa.

I långsiktiga toxicitetsstudier på gnagare och Cynomolgus-apor observerades tecken på toxicitet vid exponeringar större än 300 gånger den kliniska dosen av linagliptin.

Lever, njurar och magtarmkanalen är primära målorgan för toxicitet hos mus och råttor. Effekter på reproduktionsorgan, tyreoidea och lymfatiska systemet hos råttor observerades vid en exponering större än 1 500 gånger den kliniska dosen. Vid måttliga doser till hund observerades starka pseudo-allergiska reaktioner, som medförde kardiovaskulära förändringar och som bedömdes som specifik för hund. Lever, njurar, mage, reproduktionsorgan, tymus, mjälte och lymfkörtlar var målorgan för toxiciteten hos Cynomolgus-apor vid mer än 450 gånger den kliniska exponeringen. Vid mer än 100 gånger den kliniska exponeringen var magirritation det främsta fyndet hos apor.

Orala karcinogenicitetsstudier under 2 år på råttor och mus visade inga tecken på karcinogenicitet hos råttor eller hanmöss. En signifikant högre incidens av maligna lymfom hos enbart honmöss vid den högsta dosen (> 200 gånger humanexponeringen) anses inte relevant för människa. Dessa studier föranleder ingen oro för karcinogenicitet hos människa.

Linagliptin hade inga oönskade effekter på fertilitet eller tidig embryonal utveckling vid exponeringar större än 900 gånger den kliniska exponeringen. Linagliptin administrerat under organogenesen var inte teratogent. Endast vid maternellt toxiska doser orsakade linagliptin en lätt försening av benbildningen i skelettet hos råttor och en ökad embryofetal förlust hos kanin.

Vid pre- och postnatale toxicitetsstudier av linagliptin på råttor observerades minskad viktökning hos avkomma vid maternella exponeringar på ungefär 1 500 gånger den maximala kliniska exponeringen för linagliptin. Ingen sådan effekt sågs vid systemisk exponering 49 gånger den maximala kliniska exponeringen för linagliptin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glyxambi 10 mg/5 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Mannitol (E421)

Pregelatinerad stärkelse (majs)

Majsstärkelse

Kopovidon (K-värde nominellt 28)

Krosopovidon (typ B)

Talk

Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos 2910

Mannitol (E421)

Talk

Titandioxid (E171)

Makrogol 6000

Gul järnoxid (E172)

Glyxambi 25 mg/5 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Mannitol (E421)

Pregelatinerad stärkelse (majs)

Majsstärkelse

Kopovidon (K-värde nominellt 28)

Krosopovidon (typ B)

Talk

Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos 2910

Mannitol (E421)

Talk

Titandioxid (E171)

Makrogol 6000

Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Perforerade endosblister i PVC/PVDC/aluminium.

Förpackningsstorlekar 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 och 100 x 1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glyxambi 10 mg/5 mg filmdragerade tabletter

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

Glyxambi 25 mg/5 mg filmdragerade tabletter

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11 november 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Binger Str. 173

55216 Ingelheim am Rhein

Tyskland

Rottendorf Pharma GmbH

Ostenfelder Strasse 51-61

59320 Ennigerloh

Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Glyxambi 10 mg/5 mg filmdragerade tabletter
empagliflozin/linagliptin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 10 mg empagliflozin och 5 mg linagliptin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Glyxambi 10 mg/5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER

BLISTER (perforerade)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Glyxambi 10 mg/5 mg tabletter
empagliflozin/linagliptin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Glyxambi 25 mg/5 mg filmdragerade tabletter
empagliflozin/linagliptin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 25 mg empagliflozin och 5 mg linagliptin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Glyxambi 25 mg/5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER

BLISTER (perforerade)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Glyxambi 25 mg/5 mg tabletter
empagliflozin/linagliptin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Glyxambi 10 mg/5 mg filmdragerade tabletter Glyxambi 25 mg/5 mg filmdragerade tabletter empagliflozin/linagliptin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Glyxambi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Glyxambi
3. Hur du tar Glyxambi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Glyxambi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Glyxambi är och vad det används för

Glyxambi är ett läkemedel mot diabetes som innehåller två aktiva substanser som heter empagliflozin och linagliptin.

- Empagliflozin verkar genom att blockera ett protein i njurarna som kallas natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2). SGLT2 hindrar glukos från att utsöndras i urinen genom att glukos absorberas tillbaka till blodet när det filtreras i njurarna. Genom att blockera detta protein gör läkemedlet att glukos (blodsocker), natrium (salt) och vatten avlägsnas via urinen. Det bidrar till att sänka blodglukosnivåerna, som är för höga p.g.a. din typ 2-diabetes.
- Linagliptin fungerar på ett annat sätt, nämligen genom att göra det möjligt för bukspottkörteln att bilda mer insulin för att sänka glukoshalten i blodet. Den gör detta genom att blockera ett protein som kallas DPP-4.

Glyxambi ges tillsammans med metformin och/eller sulfonureid (SU) för att behandla typ 2-diabetes hos vuxna patienter vars diabetes inte kan kontrolleras genom behandling med metformin och/eller sulfonureid i kombination med empagliflozin, eller genom behandling med metformin och/eller sulfonureid i kombination med linagliptin.

Glyxambi kan också användas som ett alternativ till att ta både empagliflozin och linagliptin som separata tabletter. I detta fall ska du inte fortsätta ta någon av dessa tabletter separat, om du tar detta läkemedel.

Det är viktigt att du fortsätter att följa de kost- och motionsråd som rekommenderats av din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Vad är typ 2-diabetes?

Typ 2-diabetes är ett tillstånd som orsakas av både gener och livsstil. Om du har typ 2-diabetes, producerar din bukspottkörtel kanske inte tillräckligt med insulin för att kunna kontrollera glukosnivån i blodet, och din kropp förmår inte använda sitt eget insulin effektivt. Detta ger höga blodsockernivåer vilket kan leda till medicinska problem som hjärtsjukdom, njursjukdom, blindhet och dålig cirkulation i armar och ben.

2. Vad du behöver veta innan du tar Glyxambi

Ta inte Glyxambi

- om du är allergisk mot empagliflozin, linagliptin, någon annan SGLT2-hämmare (t.ex. dapagliflozin, kanagliflozin), någon annan DPP-4-hämmare (t.ex. sitagliptin, vildagliptin) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar detta läkemedel och under behandling:

- om vad du kan göra för att undvika uttorkning
- om du har typ 1-diabetes (din kropp bildar inget insulin). Glyxambi ska inte användas för att behandla typ 1-diabetes.
- om du upplever snabb viktminskning, illamående eller kräkningar, magsmärtor, kraftig törst, snabb och djup andning, förvirring, ovanlig sömnhet eller trötthet, en söttaktig andedräkt, en söttaktig smak eller metallsmak i munnen eller en annorlunda lukt på svett eller urin. Kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus eftersom dessa symtom kan vara tecken på ”diabetesketoacidosis”- ett sällsynt men allvarligt, ibland livshotande, problem du kan få vid diabetes på grund av förhöjda halter av ”ketonkroppor” i urin eller blod, som kan påvisas i tester. Risken för att utveckla diabetesketoacidosis kan öka vid längre tids fasta, hög alkoholkonsumtion, vätskebrist, plötslig sänkning av insulindosen eller ett större insulinbehov till följd av en större operation eller en allvarlig sjukdom.
- om du tar andra läkemedel mot diabetes, så kallade sulfonureider (t.ex. glimepirid, glipizid) och/eller insulin. Din doktor kan eventuellt vilja sänka dosen av dessa läkemedel när du tar dem tillsammans med Glyxambi för att undvika att ditt blodsocker blir för lågt (hypoglykemi).
- om du har eller har haft en sjukdom i bukspottkörteln.
- om du har allvarliga njurproblem. Din läkare kan be dig att ta ett annat läkemedel.
- om du är 75 år eller äldre, eftersom en ökad urinmängd orsakad av läkemedlet kan påverka vätskebalansen i kroppen och öka risken för uttorkning. För möjliga tecken på uttorkning, se avsnitt 4.
- om du är 75 år eller äldre, eftersom det inte rekommenderas att starta behandling med detta läkemedel över 75 års ålder.

Kontakta din läkare om du upplever något av följande under behandling med Glyxambi:

- om du utvecklar symtom på akut pankreatit, såsom svår och ihållande magsmärtor. Möjliga tecken finns listade i avsnitt 4, ”Eventuella biverkningar”. Din läkare kan behöva ändra din behandling.
- om du kräks, har diarré eller feber eller om du inte kan äta eller dricka. Dessa tillstånd kan leda till uttorkning. Din läkare kan be dig att sluta ta Glyxambi tills du återhämtat dig för att förhindra att du förlorar alltför stora mängder kroppsvätska.
- om du har en allvarlig infektion i njurarna eller urinvägarna tillsammans med feber. Din läkare kan be dig att sluta ta Glyxambi tills du har återhämtat dig.
- om du får blåsor i huden kan det vara ett tecken på ett tillstånd som kallas bullös pemfigoid. Din läkare kan säga till dig att sluta ta Glyxambi.

Tala genast med din läkare om du drabbas av en kombination av symtom som smärta, ömhet, rodnad eller svullnad i könsorganen eller området mellan könsorganen och ändtarmen tillsammans med feber eller allmän sjukdomskänsla. Dessa symtom kan vara ett tecken på en sällsynt men allvarlig och i värsta fall livshotande infektion som kallas nekrotiserande fasciit i perineum eller Fourniers gangrän

vilken förstör vävnaden under huden. Fourniers gangrän måste behandlas omedelbart.

Fotvård

För alla patienter med diabetes är det viktigt att regelbundet kontrollera fötterna och följa alla andra råd om fotvård som sjukvårdspersonalen ger.

Njurfunktion

Innan du påbörjar behandling med Glyxambi och regelbundet under behandlingen, kommer din läkare att kontrollera hur väl dina njurar fungerar.

Uringlukos

Urinprov kommer att ge positivt svar för socker medan du tar detta läkemedel, på grund av hur detta läkemedel verkar.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år, eftersom det inte har studerats hos dessa patienter.

Andra läkemedel och Glyxambi

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det är särskilt viktigt att tala om för läkaren om du använder följande läkemedel:

- andra läkemedel mot diabetes såsom insulin eller en sulfonureid. Din läkare kan vilja sänka dosen av dessa andra läkemedel för att förhindra att dina blodsockernivåer blir för låga.
- vätskedrivande medel (diuretika). Din läkare kan be dig att sluta ta Glyxambi.
- läkemedel som kan påverka nedbrytningen av empagliflozin eller linagliptin i kroppen såsom rifampicin (ett antibiotikum som används för att behandla tuberkulos) eller vissa läkemedel mot krampanfall (såsom karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin). Effekten av Glyxambi kan försvagas.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Det är okänt om Glyxambi är skadligt för det ofödda barnet. Som en försiktighetsåtgärd är det bättre att undvika användning av detta läkemedel under graviditet.

Det är inte känt om de aktiva substanserna i Glyxambi passerar över i modersmjölk. Använd inte detta läkemedel om du ammar.

Det är inte känt om Glyxambi påverkar fertilitet hos människa.

Körförmåga och användning av maskiner

Glyxambi har liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Att ta detta läkemedel i kombination med läkemedel som kallas sulfonureider eller tillsammans med insulin kan orsaka alltför stort blodsockerfall (hypoglykemi), vilket kan ge symtom som skakningar, svettningar och synförändringar och kan påverka din förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Framför inga fordon och använd inga verktyg eller maskiner om du upplever några av dessa symtom när du tar Glyxambi.

3. Hur du tar Glyxambi

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket man ska ta

Den vanliga startdosen är 10 mg empagliflozin plus 5 mg linagliptin en gång dagligen. Vid denna dos finns Glyxambi tillgänglig som 10 mg/5 mg filmdragerade tabletter.

Din läkare kommer att bestämma om du behöver öka dosen till en filmdragerad tablett Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg empagliflozin plus 5 mg linagliptin) en gång dagligen. Om du redan tar 25 mg empagliflozin och 5 mg linagliptin som separata tabletter och du byter till Glyxambi, kan du starta direkt med Glyxambi 25 mg/5 mg.

Nedsatt njurfunktion:

Tala med din läkare om du har njurbesvär. Din läkare kan begränsa din dos eller besluta sig för att använda ett annat läkemedel.

Nedsatt leverfunktion:

Tala med din läkare om du lider av gravt nedsatt leverfunktion. Glyxambi rekommenderas inte vid detta tillstånd och din läkare kan besluta sig för att använda ett annat läkemedel.

Äldre:

Det finns inte mycket erfarenhet från patienter i åldern 75 år och äldre. Behandling med Glyxambi bör inte påbörjas hos patienter över 75 år.

Intag av detta läkemedel

- Svälj tablettens hel tillsammans med vatten.
- Du kan ta Glyxambi med eller utan mat.
- Du kan ta tablettens när som helst på dygnet. Försök dock att ta den vid samma tidpunkt varje dag. Detta kommer att hjälpa dig att komma ihåg att ta den.

Din läkare kan eventuellt förskriva Glyxambi tillsammans med ett annat diabetesläkemedel. Kom ihåg att ta alla läkemedel enligt din läkares anvisningar för att uppnå bästa möjliga resultat för din hälsa.

Kost och motion kan hjälpa din kropp att bättre utnyttja blodsockret. Det är viktigt att fortsätta med de kost- och motionsprogram som läkaren rekommenderat under den tid du tar detta läkemedel.

Om du har tagit för stor mängd av Glyxambi

Om du tagit för stor mängd av detta läkemedel, tala omedelbart med en läkare eller uppsök omgående ett sjukhus. Ta med dig läkemedelsförpackningen.

Om du har glömt att ta Glyxambi

Vad som bör göras ifall du glömmer att ta en tablett beror på hur lång tid det är till nästa dos:

- Om det är 12 timmar eller mer till nästa dos, ta Glyxambi så snart du kommer ihåg detta. Ta sedan din nästa dos vid den vanliga tidpunkten.
- Om det är mindre än 12 timmar till nästa dos, hoppa över den missade dosen. Ta sedan din nästa dos vid den vanliga tidpunkten.
- Ta inte dubbel dos av detta läkemedel för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Glyxambi

Sluta inte ta detta läkemedel utan att först ha diskuterat detta med din läkare. Dina blodsockernivåer kan stiga när du slutar att ta Glyxambi.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus, om du får någon av följande biverkningar:

Diabetesketoacidosis, sällsynt förekommande (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

Dessa är tecknen på diabetesketoacidosis (se även avsnitt 2, "Varningar och försiktighet"):

- ökade halter av "ketonkroppar" i urinen eller blodet
- snabb viktninskning
- illamående eller kräkningar
- magsmärta
- kraftig törst
- snabb och djup andning
- förvirring
- ovanlig sömnhet eller trötthet
- en sötaktig lukt på andedräkten, en sötaktig smak eller metallsmak i munnen eller en annorlunda lukt på svett eller urin.

Detta kan inträffa oavsett blodsockernivåer. Din läkare kan besluta att tillfälligt eller permanent avbryta din behandling med detta läkemedel.

Kontakta genast läkare om du märker någon av följande biverkningar:

Allergiska reaktioner, mindre vanligt (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

Detta läkemedel kan framkalla allergiska reaktioner som kan vara allvarliga, bland annat nässelfeber (urtikaria) samt svullnad i ansikte, läppar, tunga och hals som kan orsaka svårigheter att andas eller svälja (angioödem).

Inflammation i bukspottkörteln (pankreatit), mindre vanligt

Detta läkemedel kan framkalla pankreatit, som oftast visar sig som ihållande, svår magsmärta som kan stråla ut i ryggen och ofta åtföljs av illamående eller kräkningar. Din läkare kan behöva ändra din behandling.

Lågt blodsocker (hypoglykemi), vanligt (kan förekomma hos upp till 1 person av 10)

Om du tar Glyxambi tillsammans med ett annat läkemedel som kan ge lågt blodsocker, till exempel en sulfonureid eller insulin, löper du risk att få alltför lågt blodsocker (hypoglykemi). Tecken på alltför lågt blodsocker kan vara:

- skakningar, svettningar, stark känsla av oro eller förvirring, snabb hjärtrytm
- överdriven hunger, huvudvärk

Din läkare kommer att tala om för dig hur man behandlar låga blodsockernivåer och vad du ska göra om du får något av tecknen ovan. Om du har symtom på lågt blodsocker; ät druvsockertabletter, ett sockerrikt mellanmål, eller drick fruktsaft. Mät om möjligt ditt blodsocker och vila.

Urinvägsinfektion, vanligt

Tecken på urinvägsinfektion är:

- en brännande känsla vid urinering
- grumlig urin
- smärta i bäckenet, eller mitt på ryggen (när njurarna är infekterade)

Urinträngning eller behov av att urinera oftare kan bero på sättet detta läkemedel verkar, men kan också vara tecken på urinvägsinfektion. Om du noterar en ökning av dessa symtom, ska du kontakta din läkare.

Förlust av kroppsvätska (uttorkning), mindre vanligt

Tecken på uttorkning är inte specifika, men kan omfatta:

- ovanlig törst
- yrsel eller svindel när du står upp
- svimningsanfall eller medvetslöshet

Andra biverkningar när du tar Glyxambi:

Vanliga

- svampinfektion, t.ex. candida, runt könsorganen
- inflammation i näsa eller hals (nasofaryngit)
- hosta
- större urinmängd än vanligt eller att behöva urinera oftare
- klåda
- hudutslag
- ökad halt av amylasenzym i blodet
- ökad halt av lipasenzym i bukspottskörteln
- törst

Mindre vanliga

- ansträngning eller smärta vid tömning av urinblåsan
- blodprover kan visa förändringar i blodfettnivåer, en ökning av mängden röda blodkroppar (förhöjd hematokrit) och förändringar kopplade till njurfunktion (minskad filtrationshastighet och förhöjt blodkreatinin)

Sällsynta

- sår i munnen

Ingen känd frekvens (kan ej beräknas från tillgängliga data)

- blåsor i huden (bullös pemfigoid)
- nekrotiserande fasciit i perineum eller Fourniers gangrän, en allvarlig mjukvävnadsinfektion i könsorganen eller området mellan könsorganen och ändtarmen

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Glyxambi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartor efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel om förpackningen är skadad eller visar tecken på att ha öppnats tidigare.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är empagliflozin och linagliptin. Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg empagliflozin och 5 mg linagliptin.
- Övriga innehållsämnen är:
Tablettkärna: mannitol (E421), pregelatinerad stärkelse (majs), majsstärkelse, kopovidon,

krospovidon, talk och magnesiumstearat.

Filmdragering: hypromellos, mannitol (E421), talk, titandioxid (E171), makrogol 6000 och gul järnoxid (E172).

- De aktiva substanserna är empagliflozin och linagliptin. Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg empagliflozin och 5 mg linagliptin.

- Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna: mannitol (E421), pregelatinerad stärkelse (majs), majsstärkelse, kopovidon, krospovidon, talk och magnesiumstearat.

Filmdragering: hypromellos, mannitol (E421), talk, titandioxid (E171), makrogol 6000 och röd järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Glyxambi 10 mg/5 mg filmdragerade tabletter (tabletter) är blekgula, rundat triangelformade och släta med fasad kant. De har "10/5" på ena sidan och Boehringer Ingelheims logo på den andra sidan. Varje sida på tablettens är 8 mm lång.

Glyxambi 25 mg/5 mg filmdragerade tabletter (tabletter) är blekrosa, rundat triangelformade och släta med fasad kant. De har "25/5" på ena sidan och Boehringer Ingelheims logo på den andra sidan. Varje sida på tablettens är 8 mm lång.

Glyxambi finns tillgängligt i perforerade endosblister av PVC/PVDC/aluminium.

Förpackningsstorlekar 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 och 100 x 1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51-61
59320 Ennigerloh
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Frankrike

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

România

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

Irland

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
Tfn: +46 8 721 21 00

Storbritannien

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.