

PRODUKTRESUMÉ

for

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

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Glyxambi 10 mg/5 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 10 mg empagliflozin og 5 mg linagliptin.

Glyxambi 25 mg/5 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 25 mg empagliflozin og 5 mg linagliptin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Glyxambi 10 mg/5 mg filmovertrukne tabletter

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

Glyxambi 25 mg/5 mg filmovertrukne tabletter

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

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

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

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede startdosis er 1 Glyxambi-tablet 10 mg/5 mg (10 mg empagliflozin plus 5 mg linagliptin) én gang dagligt.

Hos patienter, der tåler denne startdosis, og hvor yderligere glykæmisk kontrol er nødvendig, kan dosis øges til 1 Glyxambi-tablet 25 mg/5 mg (25 mg empagliflozin plus 5 mg linagliptin) én gang dagligt.

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

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

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

På grund af virkningsmekanismen vil nedsat nyrefunktion medføre reduceret glykæmisk virkning af empagliflozin (se pkt. 4.4 og 5.1).

- Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med en estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² eller kreatinin-clearance (CrCl) ≥ 60 ml/min.
- Behandling med Glyxambi bør ikke initieres hos patienter med eGFR under 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl under 60 ml/min.
- Hos patienter, der tåler Glyxambi, og hvor eGFR vedvarende falder til under 60 ml/min/1,73 m², eller CrCl er under 60 ml/min, bør Glyxambi-dosis justeres til eller fastholdes på 10 mg empagliflozin plus 5 mg linagliptin én gang dagligt.
- Hvis eGFR vedvarende ligger under 45 ml/min/1,73 m², eller CrCl vedvarende ligger under 45 ml/min, bør behandlingen seponeres (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).
- Patienter med terminal nyresygdom (ESRD) og patienter, der er i dialyse, bør ikke anvende Glyxambi, da empagliflozin ikke forventes at virke hos disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

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

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

Ældre

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

Pædiatrisk population

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

Administration

Glyxambi er til oral anvendelse og kan tages med eller uden mad på et vilkårligt tidspunkt af dagen med regelmæssigt interval. Tabletterne bør synkes hele sammen med vand. En glemt dosis bør tages snarest efter, patienten bliver opmærksom på dette – dog ikke, hvis der er mindre end 12 timer til næste dosis. Den næste dosis skal tages på det sædvanlige tidspunkt. Patienten må ikke tage en dobbeltdosis for at kompensere for en glemt dosis.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Diabetisk ketoacidose

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Akut pankreatitis

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

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

Monitorering af nyrefunktionen

På grund af virkningsmekanismen afhænger empagliflozins glykæmiske virkning af nyrefunktionen (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2). Derfor anbefales monitorering af nyrefunktionen:

- før initiering af Glyxambi og periodisk under behandlingen, dvs. mindst én gang om året
- før initiering af behandling med et andet lægemiddel, som kan have en negativ virkning på nyrefunktionen.

Anvendelse til patienter med nedsat nyrefunktion

Hos patienter med eGFR under 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl under 60 ml/min kan det være nødvendigt at undgå behandling med, at justere dosis af eller at seponere Glyxambi (for detaljer se pkt. 4.2). Glyxambi bør seponeres, hvis eGFR vedvarende ligger under 45 ml/min/1,73 m², eller CrCl vedvarende ligger under 45 ml/min. Patienter med terminal nyresygdom og patienter i dialyse bør ikke tage Glyxambi, da empagliflozin ikke forventes at virke hos disse patienter (se pkt. 5.2).

Anvendelse til patienter med risiko for volumendepletering

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

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

Urinvejsinfektioner

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

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

Nekrotiserende fasciitis i perineum (Fourniers gangræn)

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

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

Amputation af underekstremitet

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

Leverskade

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

Hjerteinsufficiens

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

Laboratorieanalyser af urinprøver

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

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

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

Forhøjet hæmatokrit

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

Ældre

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

Bulløs pemfigoid

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

Farmakodynamiske interaktioner

Insulin og sulfonylurinstoffer

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

Diuretika

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

Farmakokinetiske interaktioner

Andre lægemidlers indvirkning på empagliflozin

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

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

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

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

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

Empagliflozins indvirkning på andre lægemidler

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

Andre lægemidlers indvirkning på linagliptin

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

Samtidig administration af en enkelt oral dosis på 5 mg linagliptin og multiple orale doser på 200 mg ritonavir, en potent hæmmer af P-glykoprotein og CYP3A4, gav en stigning på cirka to og tre gange i henholdsvis AUC og C_{\max} for linagliptin. Koncentrationen af ubundet linagliptin, som normalt er mindre end 1 % ved terapeutisk dosis, blev forøget 4-5 gange efter samtidig administration af ritonavir. Simulationer af *steady state*-plasmakoncentrationer af linagliptin med og uden samtidig administration af ritonavir antydede, at den øgede eksponering ikke er forbundet med øget akkumulering. Ændringerne i linagliptins farmakokinetik blev ikke betragtet som klinisk relevante. Der forventes derfor ikke klinisk relevante interaktioner med andre P-gp-/CYP3A4-hæmmere.

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

Linagliptins indvirkning på andre lægemidler

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Glyxambis indvirkning på graviditet, amning og fertilitet er ikke kendt. Virkninger, der er forbundet med de to aktive stoffer, er beskrevet nedenfor.

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

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

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

Bivirkningerne i tabellen herunder (se tabel 1) er anført efter systemorganklasse og er baseret på sikkerhedsprofilerne for empagliflozin- og linagliptin-monoterapi. Oplysningerne om bivirkninger, der ikke er rapporteret fra kliniske studier med Glyxambi, er baseret på erfaringer med empagliflozin og linagliptin. Bivirkninger, der er markeret med en stjerne (*), beskrives yderligere i punktet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" herunder.

Tabel over bivirkninger

Hyppighedskategorierne er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkninger

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

¹ Baseret på erfaringer med empagliflozin

² Baseret på erfaringer med linagliptin

³ Baseret på erfaringer med linagliptin efter markedsføring

⁴ Baseret på erfaringer med empagliflozin efter markedsføring

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

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

a. I CARMELINA-studiet (se pkt. 5.1) blev bulløs pemfigoid rapporteret hos 0,2 % af patienterne behandlet med linagliptin, og hos ingen af de patienter, der fik placebo.

Se pkt. 4.4

* Se delpunktet nedenunder for yderligere oplysninger

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hypoglykæmi

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

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

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

Hypoglykæmi ved empagliflozin

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

Alvorlig hypoglykæmi ved empagliflozin (behandlingskrævende hændelser)

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

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

Hypoglykæmi ved linagliptin

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

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

Urinvejsinfektion

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

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

Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis og andre genitale infektioner

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

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

Øget vandladning

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

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

Volumendepletering

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

I kliniske studier med empagliflozin var den overordnede hyppighed af volumendepletering (herunder de prædefinerede betegnelser nedsat (ambulatorisk) blodtryk, nedsat systolisk blodtryk, dehydrering, hypotension, hypovolæmi, ortostatisk hypotension og synkope) sammenlignelig hos patienter, der fik empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 0,6 %; empagliflozin 25 mg: 0,4 %) og placebo (0,3 %). Volumendepletering var hyppigere hos patienter på 75 år og derover, som fik empagliflozin 10 mg (2,3 %) eller empagliflozin 25 mg (4,3 %), sammenlignet med placebo (2,1 %).

Forhøjet serumkreatinin/nedsat glomerulær filtrationshastighed

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

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

Ældre

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer

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

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

Behandling

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Empagliflozin

Empagliflozin er en reversibel, yderst potent (IC_{50} 1,3 nmol) og selektiv kompetitiv hæmmer af SGLT2. Empagliflozin hæmmer ikke andre glucosetransportproteiner, der er vigtige for transport af glucose ind i perifere væv, og er 5.000 gange mere selektiv for SGLT2 end for SGLT1, det vigtigste transportprotein med ansvar for absorption af glucose i tarmen.

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

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

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

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

Linagliptin

Linagliptin hæmmer enzymet DPP-4, et enzym, der er involveret i inaktivering af inkretinhormonerne GLP-1 (glucagonlignende peptid-1) og GIP (glucoseafhængigt insulinotrop polypeptid). Disse hormoner nedbrydes hurtigt af enzymet DPP-4. Begge inkretinhormoner er involveret i den fysiologiske regulering af glucosehomøostasen. Inkretiner secernerer i et lavt basisniveau i dagtimerne, og niveauet øges umiddelbart efter et måltid. GLP-1 og GIP øger biosyntesen af insulin og sekretionen af insulin fra bugspytkirtlens betaceller ved normale og forhøjede blodglucosekoncentrationer. Desuden nedsætter GLP-1 glucagonsekretionen fra bugspytkirtlens alfaceller, hvilket medfører en nedsat glucoseproduktion i leveren. Linagliptin binder meget effektivt, men reversibelt til DPP-4. Dette medfører, at det øgede niveau af aktive inkretinhormoner opretholdes og forlænges. Afhængigt af glucoseniveauet øger linagliptin insulinsekretionen og nedsætter glucagonsekretionen, hvilket medfører en samlet forbedring i glucosehomøostasen. *In vitro* binder linagliptin selektivt til DPP-4 og udviser en > 10.000 gange større selektivitet for dette enzym end for DPP-8 og DPP-9.

Klinisk virkning og sikkerhed

I alt 2.173 patienter med type 2-diabetes og utilstrækkelig glykæmisk kontrol blev behandlet i kliniske studier for at vurdere Glyxambi sikkerhed og effekt; 1.005 patienter blev behandlet med Glyxambi 10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin eller 25 mg empagliflozin/5 mg linagliptin. I de kliniske studier blev patienterne behandlet op til 24 eller 52 uger.

Glyxambi kombineret med metformin

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

Tabel 2: Effektparametre i et klinisk studie, der sammenligner Glyxambi med de enkelte aktive stoffer som tillægsterapi hos patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret på metformin

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

¹ Sidste observation (før glykæmisk nødbehandling) ekstrapoleret (LOCF)

² Middelværdi justeret for *baseline*-værdi og stratificering

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

og ikke-signifikant *versus* empagliflozin 10 mg).

Overordnet var den virkning på HbA_{1c}-reduktion, der blev observeret ved uge 24, opretholdt ved uge 52.

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

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

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

Tabel 3: Effektparametre i det kliniske studie, der sammenlignede empagliflozin med placebo som tillægsbehandling hos patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret på metformin og linagliptin 5 mg

	Metformin + linagliptin 5 mg		
	Empagliflozin 10 mg ¹	Empagliflozin 25 mg ¹	Placebo ²
HbA_{1c} (%) - 24 uger³			
N	109	110	106
<i>Baseline</i> (middelværdi)	7,97	7,97	7,96
Ændring fra <i>baseline</i> (justeret middelværdi)	-0,65	-0,56	0,14
Sammenligning med placebo (justeret middelværdi) (95 % CI) ²	-0,79 (-1,02; -0,55) p < 0,0001	-0,70 (-0,93; -0,46) p < 0,0001	
Kropsvægt - 24 uger³			
N	109	110	106
<i>Baseline</i> (middelværdi) i kg	88,4	84,4	82,3
Ændring fra <i>baseline</i> (justeret middelværdi)	-3,1	-2,5	-0,3
Sammenligning med placebo (justeret middelværdi) (95 % CI) ¹	-2,8 (-3,5; -2,1) p < 0,0001	-2,2 (-2,9; -1,5) p < 0,0001	
Patienter (%) med <i>baseline</i>-HbA_{1c} ≥ 7 %, der opnåede HbA_{1c} < 7 % - 24 uger⁴			
N	100	107	100
Patienter (%), der opnåede HbA _{1c} < 7 %	37,0	32,7	17,0
Sammenligning med placebo (oddsratio) (95 % CI) ⁵	4,0 (1,9; 8,7)	2,9 (1,4; 6,1)	

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

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

³ Blandede effekt-modeller for gentagne målinger (MMRM) på FAS (OC) omfatter *baseline*-HbA_{1c}, *baseline*-eGFR (MDRD), geografisk område, ambulans behandling samt behandling ved besøgsinteraktion. For FPG er *baseline*-FPG også inkluderet. For vægt er *baseline*-vægt også inkluderet.

⁴ Ikke vurderet for statistisk signifikans; ikke del af sekventiel testprocedure for de sekundære endepunkter

⁵ Logistisk regression på FAS (NCF) omfatter *baseline*-HbA_{1c}, *baseline*-eGFR (MDRD), geografisk område og behandling - på grundlag af patienter med HbA_{1c} på 7 % og derover ved *baseline*

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

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

Hos patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret på maksimalt tolerable doser metformin, blev ikke-blindet empagliflozin 10 mg eller empagliflozin 25 mg tilføjet behandlingen i 16 uger. Patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret efter denne 16-ugers periode, fik dobbeltblindet behandling med enten linagliptin 5 mg eller placebo i 24 uger. Efter denne dobbeltblindede periode gav behandling med linagliptin 5 mg statistisk signifikante forbedringer i HbA_{1c} i begge populationer (metformin + empagliflozin 10 mg og metformin + empagliflozin 25 mg) sammenlignet med placebo; alle patienter fortsatte behandling med metformin og empagliflozin under studiet. Sammenlignet med placebo opnåede et statistisk signifikant større antal patienter med *baseline*-HbA_{1c} ≥ 7,0 %, behandlet med linagliptin, mål-HbA_{1c} < 7 % (se tabel 4).

Tabel 4: Effektparametre i kliniske studier, der sammenlignede Glyxambi 10 mg/5 mg med empagliflozin 10 mg og Glyxambi 25 mg/5 mg med empagliflozin 25 mg som tillægsbehandling hos patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret på empagliflozin 10 mg/25 mg og metformin

	Metformin + empagliflozin 10 mg		Metformin + empagliflozin 25 mg	
	Linagliptin 5 mg	Placebo	Linagliptin 5 mg	Placebo
HbA_{1c} (%) – 24 uger¹				
N	122	125	109	108
<i>Baseline</i> (middelværdi)	8,04	8,03	7,82	7,88
Ændring fra <i>baseline</i> (justeret middelværdi)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,10
Sammenligning med placebo (justeret middelværdi) (95 % CI)	-0,32 (-0,52; -0,13) p = 0,0013		-0,47 (-0,66; -0,28) p < 0,0001	
Patienter (%) med <i>baseline</i>-HbA_{1c} ≥ 7 %, der opnåede HbA_{1c} < 7 % – 24 uger²				
N	116	119	100	107
Patienter (%), der opnåede HbA _{1c} < 7 %	25,9	10,9	36,0	15,0
Sammenligning med placebo (oddsratio) (95 % CI) ³	3,965 (1,771; 8,876) p = 0,0008		4,429 (2,097; 9,353) p < 0,0001	

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

¹ MMRM-model på FAS (OC) omfatter *baseline*-HbA_{1c}, *baseline*-eGFR (MDRD), geografisk område, besøg, behandling samt behandling ved besøgsinteraktion. For FPG er *baseline*-FPG også inkluderet.

² Ikke vurderet for statistisk signifikans; ikke del af sekventiel testprocedure for de sekundære endepunkter

³ Logistisk regression på FAS (NCF) omfatter *baseline*-HbA_{1c}, *baseline*-eGFR (MDRD), geografisk område og behandling - på grundlag af patienter med HbA_{1c} på 7 % og derover ved *baseline*

Kardiovaskulær sikkerhed

Empagliflozin kardiovaskulært endepunktsstudie (EMPA-REG OUTCOME)

Det dobbeltblinde placebokontrollerede EMPA-REG OUTCOME-studie sammenlignede puljede doser af empagliflozin 10 mg og 25 mg med placebo som supplement til standardterapi hos patienter med type 2-diabetes og kendt kardiovaskulær sygdom. I alt 7.020 patienter blev behandlet (empagliflozin 10 mg: 2.345, empagliflozin 25 mg: 2.342, placebo: 2.333) og fulgt i en median periode på 3,1 år. Gennemsnitsalderen var 63 år, gennemsnitlig HbA_{1c} var 8,1 %, og 71,5 % var mænd. Ved *baseline* blev 74 % af patienterne behandlet med metformin, 48 % med insulin og 43 % med et sulfonylurinstof. Ca. halvdelen af patienterne (52,2 %) havde eGFR 60-90 ml/min/1,73 m², 17,8 % havde eGFR 45-60 ml/min/1,73 m², og 7,7 % havde eGFR 30-45 ml/min/1,73 m².

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

Empagliflozin var superior i forhold til placebo med hensyn til at forhindre det primære sammensatte endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt eller ikke-dødelig apopleksi). Behandlingseffekten sås primært som en signifikant reduktion i kardiovaskulær død, idet der ikke sås nogen signifikant ændring, hvad angår ikke-dødeligt myokardieinfarkt og ikke-dødelig apopleksi. Reduktionen i kardiovaskulær død var omtrent den samme for empagliflozin 10 mg og 25 mg og blev bekræftet af en bedre samlet overlevelse (Se tabel 5).

Tabel 5 Behandlingens virkning, hvad angår det primære sammensatte endepunkt, endepunktets komponenter og mortalitet^a

	Placebo	Empagliflozin ^b
N	2.333	4.687
Tid til første hændelse af CV-død, ikke-dødeligt MI eller ikke-dødelig apopleksi, N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
<i>Hazard ratio</i> . placebo (95,02 % CI) [*]		0,86 (0,74; 0,99)
p-værdi for superioritet		0,0382
CV-død, N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
<i>Hazard ratio vs. placebo</i> (95 % CI)		0,62 (0,49; 0,77)
p-værdi		< 0,0001
Ikke-dødeligt MI, N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
<i>Hazard ratio vs. placebo</i> (95 % CI)		0,87 (0,70; 1,09)
p-værdi		0,2189
Ikke-dødelig apopleksi, N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
<i>Hazard ratio vs. placebo</i> (95 % CI)		1,24 (0,92; 1,67)
p-værdi		0,1638
Mortalitet uanset årsag, N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
<i>Hazard ratio vs. placebo</i> (95 % CI)		0,68 (0,57; 0,82)
p-værdi		< 0,0001
Ikke-CV mortalitet, N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
<i>Hazard ratio vs. placebo</i> (95 % CI)		0,84 (0,60; 1,16)

CV = kardiovaskulær, MI = myokardieinfarkt

^a Behandlet sæt, dvs. patienter, der har fået mindst én dosis forsøgslægemiddel

^b Puljede doser af empagliflozin 10 mg og 25 mg

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

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

Hjertesvigt, der krævede indlæggelse

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

Nefropati

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

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

Linagliptin studie af kardiovaskulær og renal sikkerhed (CARMELINA)

Det dobbeltblinde, placebokontrollerede CARMELINA-studie evaluerede den kardiovaskulære og renale sikkerhed af linagliptin versus placebo som tillæg til standardbehandling hos patienter med type 2-diabetes, og med en øget kardiovaskulær risiko, vist ved en anamnese med fastlagt makrovaskulær eller renal sygdom. I alt 6979 patients blev behandlet (linagliptin 5 mg: 3494, placebo: 3485) og fulgt i en mediantid på 2,2 år. Studiepopulationen omfattede 1211 (17,4 %) patienter ≥ 75 år, gennemsnitlig HbA_{1c} var 8,0 %, 63 % var mænd. Ca. 19 % af populationen havde en eGFR på 45-60 ml/min/1,73 m², 28 % på 30-45 ml/min/1,73 m² og 15 % på < 30 ml/min/1,73 m².

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

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

Linagliptin kardiovaskulær sikkerhed (CAROLINA)-studie

Det dobbeltblinde, placebokontrollerede CAROLINA-studie evaluerede den kardiovaskulære sikkerhed af linagliptin versus glimepirid som tillæg til standardbehandling hos patienter med type 2-diabetes, og med en øget kardiovaskulær risiko. I alt 6033 patienter blev behandlet (linagliptin 5 mg: 3023, glimepirid 1 mg til 4 mg: 3010) og fulgt i en mediantid på 6,25 år. Gennemsnitsalderen var 64 år, gennemsnitlig HbA_{1c} var 7,15 % og 60 % var mænd. Ca. 19 % af populationen havde en eGFR på < 60 ml/min/1,73 m².

Studiet blev designet til at vise non-inferioritet for det primære kardiovaskulære endepunkt, som var en sammensætning af den første forekomst af kardiovaskulær mortalitet eller ikke-dødeligt myokardieinfarkt (MI) eller ikke-dødelig apopleksi (3P-MACE). Linagliptin øgede ikke risikoen for det kombinerede endepunkt kardiovaskulær mortalitet, ikke-dødeligt myokardieinfarkt eller ikke-dødelig apopleksi (MACE-3) [Hazard Ratio (HR)=0,98; (95 % CI 0,84; 1,14); p<0,0001 for non-inferioritet], når det blev tilføjet til standardbehandling hos voksne patienter med type 2-diabetes med en forhøjet kardiovaskulær risiko, sammenlignet med glimepirid (se tabel 6).

Tabel 6 Større kardiovaskulære bivirkninger (MACE) og mortalitet pr. behandlingsgruppe i CAROLINA-studiet

	Linagliptin 5 mg		Glimepirid (1-4 mg)		Hazard Ratio (95 % CI)
	Antal personer (%)	Incidensrate pr. 1000 PY*	Antal personer (%)	Incidensrate pr. 1000 PY*	
Antal patienter	3023		3010		
Primært sammensat kardiovaskulært (kardiovaskulær mortalitet, ikke dødeligt MI, ikke-dødelig apopleksi)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Mortalitet uanset årsag	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Kardiovaskulær mortalitet	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Indlæggelse for hjertesvigt	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* PY = patientår

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

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

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

Empagliflozin

Absorption

Efter oral administration absorberedes empagliflozin hurtigt, og peak-plasmakoncentrationen blev nået med en median t_{max} på 1,5 time efter dosering. Derefter faldt plasmakoncentrationen på en bifasisk måde med en hurtig fordelingsfase og en relativt langsom terminalfase. Ved *steady state* var middelarealet under plasmakoncentration/tid-kurven (AUC) og C_{max} 1.870 nmol x time og 259 nmol/l for empagliflozin 10 mg én gang dagligt og 4.740 nmol x time og 687 nmol/l for empagliflozin 25 mg én gang dagligt. Den systemiske eksponering af empagliflozin steg på en dosisproportional måde. De farmakokinetiske parametre for empagliflozin efter en enkeltdosis og ved *steady state* var de samme, hvilket tyder på en lineær farmakokinetik for så vidt angår tid.

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

Fordeling

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Linagliptin

Absorption

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

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

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

Linagliptins plasma-AUC_{τ,ss} og plasma-C_{max,ss} ved *steady state* (5 mg én gang dagligt i 7 dage) var 153 nmol/l x time og 12,9 nmol/l.

Fordeling

På grund af vævsbinding var det gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen ved *steady state* efter en enkelt intravenøs dosis på 5 mg linagliptin hos raske frivillige ca. 1.110 liter, hvilket antyder, at linagliptin har en udtalt vævsfordeling. Linagliptins plasmaproteinbinding er koncentrationsafhængig og falder fra ca. 99 % ved 1 nmol/l til 75-89 % ved ≥ 30 nmol/l, hvilket afspejler, at bindingen til DPP-4 bliver mættet ved stigende linagliptinkoncentration. Ved høje koncentrationer, hvor DPP-4 er fuldt mættet, var 70-80 % af linagliptin bundet til andre plasmaproteiner end DPP-4, og 30-20 % var ubundet i plasma.

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Nedsat nyrefunktion

Empagliflozin

Hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion ($\text{eGFR} < 30$ til < 90 ml/min/1,73 m²) og patienter med nyresvigt/terminal nyreinsufficiens steg empagliflozins AUC med henholdsvis ca. 18 %, 20 %, 66 % og 48 %, sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion.

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

Linagliptin

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

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

Nedsat leverfunktion

Empagliflozin

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

Linagliptin

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

Body Mass Index (BMI)

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

Køn

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

Etnisk oprindelse

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

Ældre

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

Pædiatrisk population

Empagliflozin

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

Linagliptin

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

Lægemedelinteraktioner

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

In vitro-vurdering af empagliflozin

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

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

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

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

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

In vitro-vurdering af linagliptin

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

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

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

Empagliflozin

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

I længerevarende toksicitetsstudier hos gnavere og hunde blev der observeret tegn på toksicitet ved eksponeringer svarende til ≥ 10 gange den kliniske dosis empagliflozin. Toksiciteten stemte for det

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

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

Empagliflozin øgede ikke forekomsten af tumorer hos hanmus ved doser på op til 1.000 mg/kg/dag, hvilket svarer til ca. 62 gange den maksimale kliniske eksponering for empagliflozin. Empagliflozin inducerede nyretumorer hos hanmus ved 1.000 mg/kg/dag, men ikke ved 300 mg/kg/dag, hvilket svarer til ca. 11 gange den maksimale kliniske eksponering for empagliflozin. Disse tumorer virkningsmekanisme afhænger af hanmusens naturlige disponering for nyrepatologi og en metabolisk signalvej, der ikke afspejler forholdene hos mennesker. Hanmusenes nyretumorer betragtes ikke som værende relevante for mennesker.

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

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

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

Linagliptin

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

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

Lever, nyrer og mave-tarm-kanalen var de primære målorganer for toksisk påvirkning hos mus og rotter. Ved eksponeringer på mere end 1.500 gange den kliniske eksponering blev der observeret negative virkninger på reproduktive organer, thyroidea og lymfoide organer hos rotter. Udtalte pseudo-allergiske reaktioner blev observeret hos hunde ved mellemstore doser og medførte sekundært kardiovaskulære forandringer, som blev anset for at være specifikke for hunde. Lever, nyrer, mave,

reproduktionsorganer, thymus, milt og lymfeknuder var målorganer for toksicitet hos cynomolgusaber ved mere end 450 gange den kliniske eksponering. Ved en eksponering på mere end 100 gange den kliniske eksponering var irritation af mavesækken det primære fund hos disse aber.

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

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

I et præ- og postnatalt toksicitetsstudie med linagliptin hos rotter blev der observeret langsommere vægtøgning hos afkommet ved maternelle eksponeringer på ca. 1.500 gange den maksimale kliniske eksponering. En sådan virkning blev ikke observeret ved en systemisk eksponering på 49 gange den maksimale kliniske eksponering for linagliptin.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Glyxambi 10 mg/5 mg filmovertrukne tabletter

Tabletkerne:

Mannitol (E421)

Prægelatineret stivelse (majs)

Majsstivelse

Copovidon (K-værdi nominelt 28)

Crospovidon (type B)

Talcum

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose 2910

Mannitol (E421)

Talcum

Titandioxid (E171)

Macrogol 6000

Jernoxid, gul (E172)

Glyxambi 25 mg/5 mg filmovertrukne tabletter

Tabletkerne:

Mannitol (E421)

Prægelatineret stivelse (majs)

Majsstivelse

Copovidon (K-værdi nominelt 28)

Crospovidon (type B)

Talcum

Magnesiumstearat

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

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Glyxambi 10 mg/5 mg filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1146/001 (7 x 1 filmovertrukne tabletter)
EU/1/16/1146/002 (10 x 1 filmovertrukne tabletter)
EU/1/16/1146/003 (14 x 1 filmovertrukne tabletter)
EU/1/16/1146/004 (28 x 1 filmovertrukne tabletter)
EU/1/16/1146/005 (30 x 1 filmovertrukne tabletter)
EU/1/16/1146/006 (60 x 1 filmovertrukne tabletter)
EU/1/16/1146/007 (70 x 1 filmovertrukne tabletter)
EU/1/16/1146/008 (90 x 1 filmovertrukne tabletter)
EU/1/16/1146/009 (100 x 1 filmovertrukne tabletter)

Glyxambi 25 mg/5 mg fillovertrukne tabletter

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 11. november 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

28. oktober 2020

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

Tilskudsstatus: Generelt klausuleret tilskud

Udleveringsgruppe: B

Pris: Dagsaktuel pris findes på www.medicinpriser.dk