

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för
vårdpersonal.*

Subventioneras endast för patienter som inte uppnått tillräcklig glykemisk kontroll vid behandling med metformin eller sulfonureider samt en av produktens ingående substanser.

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 LÄKEMEDELSFORM

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 administreringssätt

Dosering

Den rekommenderade startdosen är en 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 en filmdragerad tablett Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg empagliflozin plus 5 mg linagliptin) en gång dagligen.

När Glyxambi används i kombination med metformin bör metformindosen bibehållas.

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.

Missade doser

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 glömd dos.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Den glykemiska effekten av empagliflozin är beroende av njurfunktionen. Hos patienter med eGFR <60 ml/min/1,73 m² (se tabell 1) ska, som tillägg till standardbehandling, en daglig dos på 10 mg empagliflozin ges för kardiovaskulär riskreduktion. Då den glukossänkande effekten av empagliflozin är reducerad hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion, och sannolikt saknas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, ska tillägg av andra blodglukossänkande medel övervägas vid behov av ytterligare glykemisk kontroll. Se tabell 1 för rekommendationer om dosjustering enligt eGFR eller CrCL.

Tabell 1: Rekommendationer om dosjustering^a

eGFR [ml/min/1,73 m ²] eller CrCL [ml/min]	Empagliflozin	Linagliptin
≥60	Starta med 10 mg. Hos patienter som tolererar 10 mg och som behöver ytterligare glykemisk kontroll kan dosen ökas till 25 mg.	5 mg Ingen dosjustering krävs för linagliptin.
45 till <60	Starta med 10 mg. ^b Fortsätt med 10 mg till patienter som redan tar empagliflozin.	
30 till <45	Starta med 10 mg. ^b	

	Fortsätt med 10 mg till patienter som redan tar empagliflozin. ^b	
<30	Empagliflozin rekommenderas inte.	

^a Se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2

^b Patienter med diabetes mellitus typ 2 och fastställd kardiovaskulär sjukdom

Glyxambi ska inte användas till patienter med terminal njursjukdom eller till patienter på dialys eftersom det inte finns tillräckliga data om empagliflozin för att stödja användning hos dessa patienter (se avsnitt 4.4, 5.1 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 patienter i åldern 75 år och äldre bör däremot njurfunktionen och risk för volymförlust beaktas (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Pediatrik population

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

Administreringssätt

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

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, buksmärtor, kraftig törst, andningsbesvär, förvirring, ovanlig trötthet eller sömnighet.

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.

Glyxambi ska inte användas till patienter med typ 1-diabetes. Data från ett kliniskt prövningsprogram med patienter med typ 1-

diabetes visade ökad förekomst av DKA, med frekvensen vanlig, hos patienter behandlade med empagliflozin 10 mg och 25 mg som ett komplement till insulin jämfört med placebo.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ eller $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ är den dagliga dosen empagliflozin/linagliptin begränsad till 10 mg/5 mg (se avsnitt 4.2). Empagliflozin/linagliptin rekommenderas inte vid eGFR under $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ eller CrCl under 30 ml/min .

Empagliflozin/linagliptin ska inte användas hos patienter med terminal njursjukdom eller patienter på dialys. Det finns inte tillräckliga data för att stödja användning hos dessa patienter (se avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2).

Övervakning av njurfunktionen

Utvärdering av njurfunktionen rekommenderas enligt följande:

- före påbörjande av behandling med empagliflozin/linagliptin och regelbundet under behandlingen, det vill säga minst årligen (se avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2).
- före påbörjande av samtidig behandling med något annat läkemedel som kan ha en negativ effekt på njurfunktionen.

Leverskada

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

Förhöjd hematokrit

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

Kronisk njursjukdom

Det finns erfarenhet av empagliflozin för behandling av diabetes hos patienter med kronisk njursjukdom ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) både med och utan albuminuri. Patienter med albuminuri kan ha större nytta av behandling med empagliflozin.

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 iakttas 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.

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).

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 akutingrepp och antibiotikabehandling.

Patienter ska rådas 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 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 rutinmässig förebyggande fotvård.

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.

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 iakttas för patienter med pankreatit i anamnesen.

Bullös pemfigoid

Bullös pemfigoid har observerats hos patienter som tar linagliptin. I prövningen 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.

Användning med läkemedel som är kända för att orsaka hypoglykemi

Empagliflozin och linagliptin som enskilda 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 insulindosen kan övervägas (se avsnitt 4.2 och 4.5).

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

Empagliflozin kan öka renal utsöndring av litium och litiumnivåerna i blodet kan minska. Litiumkoncentration i serum ska övervakas oftare efter insättning av empagliflozin och vid dosändringar. Hänvisa patienten till läkaren som förskrivit litium för övervakning av litiumkoncentration i serum.

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-isoenzymmer. Linagliptin är inte en inducerare av CYP-isoenzymmer. 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

Graviditet

Det finns inga data från användning av empagliflozin och linagliptin hos gravida kvinnor.

Djurstudier har visat 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 enskilda 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.

Biverkningar i tabellform

De biverkningar som visas i tabellen nedan (se tabell 2) anges efter organsystem och baseras på säkerhetsprofilerna för empagliflozin och linagliptin som enskilda läkemedel. 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 2 Biverkningar (MedDRA) i tabellform från rapporterade placebokontrollerade prövningar och från erfarenheter efter introduktion av produkten på marknaden

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
	Sällsynta	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, #}
Blodkärl	Mindre vanliga	Volymförlust ^{1,*,b}
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Hosta ²
Magtarmkanalen	Vanliga	Förstoppning
	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}
Njurar och urinvägar	Vanliga	Ökad urinering ^{1,*}
	Mindre vanliga	Dysuri ¹
	Mycket sällsynta	Tubulointerstitiell nefrit ⁴
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 CARMELINA-studien (se avsnitt 5.1) rapporterades bullös pemfigoid hos 0,2 % av patienterna behandlade med linagliptin och ingen av de placebobehandlade patienterna.

^b Poolade data från prövningar med empagliflozin på patienter med hjärtsvikt (där hälften av patienterna hade diabetes mellitus typ 2) visade en högre frekvens av volymförlust ("mycket vanliga": 11,4 % för empagliflozin jämfört med 9,7 % för placebo).

[#] 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 studie 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 placebogruppern).

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 miktion 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 till

Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

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 urinvoly. Den observerade ökningen av urinvoly 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 (IC_{50} 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. Hämning 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 viktnedgång. 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 DPP-4, ett enzym 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} (se tabell 3) 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 3 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	Empagliflo zin 25 mg	Empagliflo zin 10 mg	Linagliptin 5 mg
Primär endpoint: HbA_{1c} (%) - 24 veckor					
Antal analysera de 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	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)

baslinjen vid vecka 24 ¹ : - justerat medelvärde ² (SE)					
Jämförelse med empagliflo zin 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- $\text{HbA}_{1c} \geq 7,0$ % som behandlats med båda doserna av empagliflozin fick ett finalt $\text{HbA}_{1c} < 7$ % jämfört med placebo (se Tabell 4). 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 4 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 mg¹	Empagliflozin 25 mg¹	Placebo²
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 utfallsmått.
- 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 obblindat 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- $\text{HbA}_{1c} \geq 7,0 \%$ som behandlats med linagliptin fick ett finalt $\text{HbA}_{1c} < 7 \%$ jämfört med placebo (se Tabell 5).

Tabell 5 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 veckor ¹				
N	122	125	109	108
Baslinje (medelvärde)	8,04	8,03	7,82	7,88
Förändring från baslinjen	-0,53	-0,21	-0,58	-0,10

(justerat medelvärde)				
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 $\geq 7\%$ - 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 placebogrupperna 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 placebogrupperna, 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 placebogrupperna, 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 6).

I EMPA-REG OUTCOME-studien var effekten av empagliflozin på det primära sammansatta utfallsmåttet kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke till stor del oberoende av glykemisk kontroll eller njurfunktion (eGFR) och i allmänhet konsekvent för de olika eGFR-kategorierna ner till eGFR 30 ml/min/1,73 m².

Tabell 6 Behandlingseffekt för det primära sammansatta utfallsmåttet, dess komponenter och mortalitet^a

	Placebo	Empagliflozin ^b
N	2 333	4 687
	282 (12,1)	490 (10,5)

Tid till första händelsen av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke N (%)		
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
	57 (2,4)	97 (2,1)

Icke-kardiovaskulär mortalitet N (%)		
Riskkvot 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%; riskkvot 0,65, 95 % KI 0,50, 0,85).

Nefropati

I EMPA-REG OUTCOME-studien var riskkvoten 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 (riskkvot 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, varaktig 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 7).

Tabell 7 Större kardiovaskulära händelser (MACE) och mortalitet per behandlingsgrupp i studien CAROLINA

	Linagliptin 5 mg		Glimepirid (1-4 mg)		Risikkvot
	Antal försöks- personer (%)	Incidens p er 1000 PÅ*	Antal försöks- personer (%)	Incidens p er 1000 PÅ*	(95 % KI)
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

Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Glyxambi för alla grupper av den pediatriiska populationen för diabetes mellitus typ 2 (information om pediatriisk 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 nmol/h 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 [^{14}C]-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-variationsskoefficienterna 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 nmolh/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, bands 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 [^{14}C] 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 ackumulation av läkemedlet. Den effektiva halveringstiden för ackumulation av linagliptin, bestämd genom oral administrering av upprepade doser linagliptin 5 mg, är ca 12 timmar.

Efter tillförsel av en oral dos [^{14}C] 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 ($\text{eGFR} < 30$ till $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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 milt ($50 - < 80 \text{ ml/min}$), måttligt ($30 - < 50 \text{ ml/min}$) och svårt nedsatt njurfunktion ($< 30 \text{ ml/min}$) liksom patienter med terminal njursvikt med hemodialysbehandling. Dessutom jämfördes patienter med diabetes mellitus typ 2 och svårt nedsatt njurfunktion ($< 30 \text{ ml/min}$) med patienter med diabetes mellitus typ 2 och normal njurfunktion. Vid steady state-förhållanden var exponeringen med linagliptin hos patienter med milt 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 HbA1c 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 råtta 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

Gångse 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

gångar maximal klinisk AUC-exponering för empagliflozin. I hanråttor observerades behandlingsrelaterade godartade kärlproliferativa lesioner (hemangiom) 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 råtta 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 återhämtningsperiod 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. Biverkningar 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 råtta och mus visade inga tecken på karcinogenicitet hos råtta 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 råtta och en ökad embryofetal förlust hos kanin.

Vid pre- och postnatale toxicitetsstudier av linagliptin på råtta 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)
Krospovidon (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)
Krospovidon (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

Första godkännandet: 11 november 2016

Förnyat godkännande: 16 juli 2021

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

08/2023