1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Glyxambi® 10 mg/5 mg Filmtabletten
Glyxambi® 25 mg/5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Glyxambi 10 mg/5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Empagliflozin und 5 mg Linagliptin.

Glyxambi 25 mg/5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 25 mg Empagliflozin und 5 mg Linagliptin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Glyxambi 10 mg/5 mg Filmtabletten

Hellgelbe, gewölbte, dreieckige, flache Filmtabletten mit abgeschrägten Kanten. Auf der einen Seite ist das Boehringer Ingelheim Logo und auf der anderen Seite „10/5“ eingeprägt (Tablettenmaße: jede Seite 8 mm).

Glyxambi 25 mg/5 mg Filmtabletten

Blassrosafarbene, gewölbte, dreieckige, flache Filmtabletten mit abgeschrägten Kanten. Auf der einen Seite ist das Boehringer Ingelheim Logo und auf der anderen Seite „25/5“ eingeprägt (Tablettenmaße: jede Seite 8 mm).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Glyxambi, eine Fixdosiskombination aus Empagliflozin und Linagliptin, wird angewendet bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus:

- zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Metformin und/oder Sulfonylharnstoff (SH) und eine der Monosubstanzen von Glyxambi zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen
- wenn der Patient bereits mit der freien Kombination von Empagliflozin und Linagliptin behandelt wird.

(Siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1 für verfügbare Daten zu untersuchten Kombinationen)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt eine Filmtablette Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg Empagliflozin plus 5 mg Linagliptin) einmal täglich.

Bei Patienten, die diese Anfangsdosis vertragen und eine zusätzliche Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf eine Filmtablette Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg Empagliflozin plus 5 mg Linagliptin) einmal täglich erhöht werden.

Bei Anwendung von Glyxambi in Kombination mit Metformin sollte die Metformin-Dosis beibehalten werden.

Bei Anwendung von Glyxambi in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin kann unter Umständen eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).

Patienten, die von Empagliflozin (entweder 10 mg oder 25 mg pro Tag) und Linagliptin (5 mg pro Tag) zu Glyxambi wechseln, sollten in der Fixdosiskombination die gleiche Tagesdosis von Empagliflozin und Linagliptin erhalten wie in den getrennten Tabletten.

Vergessene Dosen

Wenn eine Dosis vergessen wird und bis zur nächsten Dosis noch 12 Stunden oder mehr verbleiben, sollte die Dosis eingenommen werden, sobald der Patient daran denkt. Die nächste Dosis sollte dann wieder zur üblichen Zeit eingenommen werden. Wenn eine Dosis vergessen wird und bis zur nächsten Dosis weniger als 12 Stunden verbleiben, sollte die Dosis ausgelassen und dann die nächste Dosis zur üblichen Zeit eingenommen werden. Es sollte nicht die doppelte Menge eingenommen werden, um eine vergessene Einnahme zu kompensieren.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung
Die blutzuckersenkende Wirksamkeit von Empagliflozin ist von der Nierenfunktion abhängig. Zur kardiovaskulären Risikoreduktion als Ergänzung zur Standardtherapie sollte bei Patienten mit einer eGFR unter 60 ml/min/1,73 m^2 eine Dosis von 10 mg Empagliflozin einmal täglich angewendet werden (siehe Tabelle 1). Da die blutzuckersenkende Wirksamkeit von Empagliflozin bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung vermindert ist und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wahrscheinlich aus-

bleibt, sollte die zusätzliche Anwendung anderer blutzuckersenkender Arzneimittel in Erwägung gezogen werden, wenn eine weitergehende Blutzuckerkontrolle erforderlich ist.
Empfehlungen bezüglich der Dosisanpassung nach eGFR oder CrCl sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Empfehlungen zur Dosisanpassung[a]

eGFR [ml/min/1,73 m²] oder CrCl [ml/min]	Empagliflozin	Linagliptin
≥ 60	Beginn mit 10 mg. Bei Patienten, die 10 mg vertragen und eine zusätzliche Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg erhöht werden.	5 mg Für Linagliptin ist keine Dosisanpassung erforderlich.
45 bis < 60	Beginn mit 10 mg.[b] Fortsetzung mit 10 mg bei Patienten, die bereits Empagliflozin einnehmen.	
30 bis < 45	Beginn mit 10 mg.[b] Fortsetzung mit 10 mg bei Patienten, die bereits Empagliflozin einnehmen.[b]	
< 30	Empagliflozin wird nicht empfohlen.	

[a] Siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2
[b] Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und bestehender kardiovaskulärer Erkrankung

Glyxambi sollte bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) oder bei Dialysepatienten nicht angewendet werden, da keine ausreichenden Daten zu Empagliflozin vorliegen, die eine Anwendung bei diesen Patienten stützen würden (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2).

Leberfunktionsstörung
Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung nicht erforderlich.

Die Exposition gegenüber Empagliflozin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung erhöht und die therapeutische Erfahrung bei solchen Patienten ist begrenzt (siehe Abschnitt 5.2). Daher wird die Anwendung von Glyxambi bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Ältere Patienten
Es ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, sollten jedoch die Nierenfunktion und das Risiko eines Volumenmangels berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Glyxambi bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Eine klinische Studie zeigte keine Wirksamkeit von Linagliptin bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 10 und 17 Jahren (siehe Abschnitte 4.8, 5.1 und 5.2). Daher wird die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Glyxambi nicht empfohlen. Glyxambi wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 10 Jahren nicht untersucht.

Art der Anwendung

Glyxambi Tabletten sind zum Einnehmen und können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten zu jeder Tageszeit eingenommen werden. Die Tabletten sollten im Ganzen mit Wasser geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, einen anderen Inhibitor des Natrium-Glucose-Cotransporters 2 (SGLT-2), einen anderen Inhibitor der Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diabetische Ketoazidose

Seltene Fälle von diabetischer Ketoazidose (DKA), einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Fälle, wurden bei Patienten berichtet, die eine Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren einschließlich Empagliflozin erhielten. In einer Reihe von Fällen zeigte sich ein untypisches Krankheitsbild mit nur mäßig erhöhtem Blutzuckerspiegel unter 14 mmol/l (250 mg/dl). Ob eine DKA mit größerer Wahrscheinlichkeit bei höheren Dosen von Empagliflozin auftritt, ist nicht bekannt.

Das Risiko einer DKA muss beim Auftreten von unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, übermäßigem Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnlicher Müdigkeit oder Schläfrigkeit in Betracht gezogen werden. Unabhängig vom Blutzuckerspiegel sollten Patienten beim Auftreten dieser Symptome unverzüglich auf eine Ketoazidose hin untersucht werden.

Bei Patienten, bei denen ein Verdacht auf eine DKA besteht oder eine DKA diagnostiziert wurde, ist die Behandlung mit Empagliflozin sofort abzusetzen.

Die Behandlung sollte bei Patienten unterbrochen werden, die aufgrund größerer chirurgischer Eingriffe oder akuter schwerer Erkrankungen in ein Krankenhaus kommen. Bei diesen Patienten wird eine Überwachung der Ketonkörperkonzentration empfohlen.

Die Ermittlung der Ketonkörperkonzentration im Blut ist der Ermittlung der Konzentration im Urin vorzuziehen. Die Behandlung mit Empagliflozin kann erneut aufgenommen werden, wenn die Ketonkörperkonzentration normal ist und der Zustand des Patienten sich stabilisiert hat.

Vor Beginn einer Behandlung mit Empagliflozin sind Faktoren in der Anamnese des Patienten, die ihn für eine Ketoazidose prädisponieren könnten, abzuwägen.

Unter Empagliflozin wurden eine länger anhaltende diabetische Ketoazidose und eine länger anhaltende Glukosurie beobachtet. Die diabetische Ketoazidose kann nach Absetzen von Empagliflozin länger anhalten, als aufgrund der Plasmahalbwertszeit zu erwarten ist (siehe Abschnitt 5.2). Von Empagliflozin unabhängige Faktoren, wie z. B. Insulinmangel, könnten an Phasen länger anhaltender diabetischer Ketoazidose beteiligt sein.

Zu den Patienten, für die ein erhöhtes Risiko einer DKA bestehen könnte, gehören Patienten mit einer geringen Funktionsreserve der Beta-Zellen (z. B. Patienten mit Typ-2-Diabetes und niedrigem C-Peptid oder latentem Autoimmundiabetes bei Erwachsenen (LADA) oder Patienten mit anamnestisch bekannter Pankreatitis), Patienten mit Erkrankungen, die zu eingeschränkter Nahrungsaufnahme oder schwerer Dehydratation führen, Patienten, bei denen die Insulindosis herabgesetzt wird und Patienten mit erhöhtem Insulinbedarf infolge einer akuten Krankheit, einer Operation oder Alkoholmissbrauchs. Bei diesen Patienten sind SGLT-2-Inhibitoren mit Vorsicht anzuwenden.

Die Wiederaufnahme der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor wird bei Patienten nicht empfohlen, die unter der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor zuvor eine DKA entwickelt hatten, es sei denn, es wurde ein anderer eindeutiger auslösender Faktor ermittelt und beseitigt.

Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes sollte Glyxambi nicht angewendet werden. Daten von Patienten mit Typ-1-Diabetes aus einem klinischen Studienprogramm zeigten eine Zunahme von DKA, die häufig bei Patienten beobachtet wurde, die 10 mg und 25 mg Empagliflozin als Zusatztherapie zu Insulin anstelle von Placebo erhielten.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 oder einer CrCl < 60 ml/min ist die tägliche Dosis Empagliflozin/Linagliptin auf 10 mg/5 mg begrenzt (siehe Abschnitt 4.2). Empagliflozin/Linagliptin wird nicht empfohlen bei einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2 oder einer CrCl < 30 ml/min. Empagliflozin/Linagliptin sollte bei Patienten mit ESRD oder bei Dialysepatienten nicht angewendet werden. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, die eine Anwendung bei diesen Patienten stützen würden (siehe Abschnitte 4.2, 5.1 und 5.2).

Überwachung der Nierenfunktion

Die Kontrolle der Nierenfunktion wird wie folgt empfohlen:

- vor Beginn einer Therapie mit Empagliflozin/Linagliptin und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung, d. h. mindestens einmal jährlich (siehe Abschnitte 4.2, 5.1 und 5.2).
- vor Beginn einer Begleittherapie mit Arzneimitteln, die sich negativ auf die Nierenfunktion auswirken können.

Leberschädigung

In klinischen Studien mit Empagliflozin wurden Fälle einer Leberschädigung beobachtet. Ein Kausalzusammenhang zwischen Empagliflozin und einer Leberschädigung ist nicht erwiesen.

Erhöhter Hämatokrit

Unter der Behandlung mit Empagliflozin wurde ein Anstieg des Hämatokrits beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit stark erhöhtem Hämatokrit sind zu überwachen und auf hämatologische Grunderkrankungen zu untersuchen.

Chronische Nierenerkrankung

Es liegen Erfahrungen für Empagliflozin zur Behandlung von Diabetes bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2) mit und ohne Albuminurie vor. Patienten mit Albuminurie könnten einen größeren Nutzen von der Behandlung mit Empagliflozin haben.

Risiko für einen Volumenmangel

Aufgrund des Wirkmechanismus von SGLT-2-Inhibitoren kann die osmotische Diurese, die die therapeutische Glucosurie begleitet, zu einer mäßigen Blutdrucksenkung führen (siehe Abschnitt 5.1). Deshalb ist Vorsicht geboten bei Patienten, bei denen eine durch Empagliflozin induzierte Blutdrucksenkung ein Risiko darstellen könnte, wie z. B. Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, mit Antihypertensiva (z. B. mit Thiaziden und Schleifendiuretika, siehe auch Abschnitt 4.5) behandelte Patienten und Hypotonie in der Vorgeschichte oder Patienten, die 75 Jahre oder älter sind.

Bei Erkrankungen, die zu Flüssigkeitsverlust führen können (z. B. gastrointestinale Erkrankungen), wird bei mit Empagliflozin behandelten Patienten eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Blutdruckmessung, Labortests einschließlich Hämatokrit) und der Elektrolyte empfohlen. Es sollte erwogen werden, die Behandlung mit Glyxambi zu unterbrechen, bis der Flüssigkeitsverlust behoben ist.

Ältere Patienten

Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter waren, wurde unter der Behandlung mit Empagliflozin, insbesondere in der Dosis von 25 mg/Tag, ein höheres Risiko für Nebenwirkungen in Zusammenhang mit einem Volumenmangel beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb ist bei älteren Patienten bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu Volumenmangel führen können (z. B. Diuretika, ACE-Hemmer), besonders auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten.

Harnwegsinfektionen

In klinischen Studien mit Glyxambi war die Inzidenz von Harnwegsinfektionen insgesamt zwischen den mit Glyxambi behandelten Patienten und den mit Empagliflozin oder Linagliptin behandelten Patienten vergleichbar. Die Häufigkeit war mit der Inzidenz von Harnwegsinfektionen in klinischen Studien mit Empagliflozin vergleichbar (siehe Abschnitt 4.8).
In einem Pool von placebokontrollierten Doppelblindstudien mit einer Dauer von 18 bis 24 Wochen war die Gesamthäufigkeit von Harnwegsinfektionen, die als unerwünschte Ereignisse gemeldet wurden, bei mit Empagliflozin 25 mg und mit Placebo behandelten Patienten vergleichbar, während sie bei mit Empagliflozin 10 mg behandelten Patienten höher war (siehe Abschnitt 4.8). Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Empagliflozin behandelt wurden, Fälle von komplizierten Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis und Urosepsis gemeldet. Über Pyelonephritis und Urosepsis wurde bei den in klinischen Studien mit Glyxambi behandelten Patienten nicht berichtet. Jedoch sollte bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen eine Unterbrechung der Behandlung mit Glyxambi in Erwägung gezogen werden.

Nekrotisierende Fasziitis des Perineums (Fournier-Gangrän)

Es wurden Fälle von nekrotisierender Fasziitis des Perineums (auch als Fournier-Gangrän bezeichnet) bei weiblichen und männlichen Patienten gemeldet, die SGLT2-Hemmer einschließlich Empagliflozin einnahmen. Hierbei handelt es sich um ein seltenes, aber schwerwiegendes und potenziell lebensbedrohliches Ereignis, das einen dringenden chirurgischen Eingriff und eine Behandlung mit Antibiotika erfordert.

Den Patienten sollte empfohlen werden, sich an einen Arzt zu wenden, wenn bei ihnen die Symptome Schmerzen, Berührungsempfindlichkeit, Erythem oder Schwellungen im Bereich der Genitalien oder des Perineums gleichzeitig mit Fieber oder Unwohlsein auftreten. Beachten Sie, dass im Vorfeld einer nekrotisierenden Fasziitis Infektionen des Urogenitaltrakts oder Perinealabszesse auftreten können. Bei Verdacht auf Fournier-Gangrän ist Glyxambi abzusetzen und unverzüglich eine Behandlung (u. a. die Gabe von Antibiotika und chirurgisches Debridement) einzuleiten.

Amputationen der unteren Gliedmaßen

Eine erhöhte Anzahl von Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) sind in klinischen Langzeitstudien mit einem anderen SGLT-2-Inhibitor beobachtet worden. Ob es sich hierbei um einen Klasseneffekt handelt, ist nicht bekannt. Wie bei allen Diabetes-Patienten üblich, ist es wichtig, die Patienten hinsichtlich der regelmäßigen präventiven Fußpflege zu beraten.

Laboruntersuchungen des Urins

Aufgrund des Wirkmechanismus von Empagliflozin fallen Urintests auf Glucose bei mit Glyxambi behandelten Patienten positiv aus.

Beeinflussung des 1,5-Anhydroglucitol (1,5-AG)-Tests

Eine Überwachung der Blutzuckerkontrolle mittels 1,5-AG-Test wird nicht empfohlen, da die ermittelten 1,5-AG-Werte bei Patienten, die SGLT2-Hemmer einnehmen, bei der Bewertung der Blutzuckerkontrolle unzuverlässig sind. Es wird geraten, andere Methoden zur Überwachung der Blutzuckerkontrolle zu verwenden.

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von Inhibitoren der Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Bei mit Linagliptin behandelten Patienten wurden Fälle von akuter Pankreatitis beobachtet. In einer Studie zur kardiovaskulären und renalen Sicherheit (CARMELINA) mit einer medianen Beobachtungsdauer von 2,2 Jahren wurde für 0,3 % der Patienten unter Linagliptin und für 0,1 % der Patienten unter Placebo eine adjudizierte akute Pankreatitis gemeldet. Die Patienten sollten deshalb über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden.

Bei Verdacht auf eine Pankreatitis sollte Glyxambi abgesetzt werden. Falls eine akute Pankreatitis bestätigt wird, sollte die Behandlung mit Glyxambi nicht erneut begonnen werden. Bei Patienten mit Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Bullöses Pemphigoid

Bei mit Linagliptin behandelten Patienten wurden Fälle von bullösem Pemphigoid beobachtet. In der Studie CARMELINA wurde von 0,2 % der Patienten unter Linagliptin und von keinem der Patienten unter Placebo ein bullöses Pemphigoid gemeldet. Bei Verdacht auf ein bullöses Pemphigoid sollte Glyxambi abgesetzt werden.

Anwendung zusammen mit Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie Hypoglykämien verursachen

Empagliflozin und Linagliptin als Monosubstanzen zeigten bei alleiniger Anwendung oder in Kombination mit anderen Antidiabetika, von denen nicht bekannt ist, dass sie Hypoglykämien hervorrufen (z. B. Metformin, Thiazolidindione), eine mit Placebo vergleichbare Inzidenz von Hypoglykämien. Bei Anwendung in Kombination mit Antidiabetika, von denen bekannt ist, dass sie Hypoglykämien hervorrufen (z. B. Sulfonylharnstoffe und/oder Insulin), lag die Inzidenz von Hypoglykämien bei beiden Wirkstoffen über der von Placebo (siehe Abschnitt 4.8).

Es liegen keine Daten zum hypoglykämischen Risiko von Glyxambi bei Anwendung mit Insulin und/oder Sulfonylharnstoff vor. Jedoch ist bei der Anwendung von Glyxambi in Kombination mit Antidiabetika Vorsicht geboten. Eine Reduktion der Sulfonylharnstoff- oder Insulindosis kann in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Glyxambi wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt; solche Studien wurden jedoch mit den beiden Monosubstanzen durchgeführt.
Auf Grundlage der Ergebnisse pharmakokinetischer Studien wird bei gleichzeitiger Verabreichung von Glyxambi mit häufig verordneten Arzneimitteln keine Dosisanpassung von Glyxambi empfohlen, außer bei den nachfolgend aufgeführten Arzneimitteln.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Insulin und Sulfonylharnstoffe

Insulin und Sulfonylharnstoffe können das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen. Bei Anwendung in Kombination mit Glyxambi kann daher eine niedrigere Dosis des Insulins oder der Sulfonylharnstoffe erforderlich sein, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

Diuretika

Empagliflozin kann den diuretischen Effekt von Thiazid- und Schleifendiuretika verstärken und das Risiko einer Dehydrierung und Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Empagliflozin

Empagliflozin wird überwiegend unverändert ausgeschieden. Nur ein geringer Anteil wird über Uridin-5'-Diphospho-Glucuronosyltransferasen (UGT) metabolisiert; eine klinisch relevante Wirkung von UGT-Inhibitoren auf Empagliflozin ist daher nicht zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2). Die Wirkung einer Induktion von UGT (z. B. Induktion durch Rifampicin oder Phenytoin) auf Empagliflozin wurde nicht untersucht. Eine gleichzeitige Behandlung mit bekannten Induktoren von UGT-Enzymen wird nicht empfohlen, da das potenzielle Risiko einer verminderten Wirksamkeit von Empagliflozin besteht. Wenn ein Induktor dieser UGT-Enzyme gleichzeitig angewendet werden muss, ist die Überwachung der Blutzuckerkontrolle zur Bewertung des Ansprechens auf Glyxambi angezeigt.

Die gleichzeitige Anwendung von Empagliflozin mit Probenecid, einem Inhibitor von UGT-Enzymen und OAT3, führte zu einem Anstieg der maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Empagliflozin um 26 % und zu einer Zunahme der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) um 53 %. Diese Veränderungen wurden als klinisch nicht relevant eingestuft.

Eine Interaktionsstudie mit Gemfibrozil, einem *In vitro*-Inhibitor von OAT3- und OATP1B1/1B3-Transportern, zeigte, dass sich die C_{max} von Empagliflozin nach gleichzeitiger Anwendung um 15 % und die AUC um 59 % erhöhte. Diese Veränderungen wurden als klinisch nicht relevant eingestuft.

Die Hemmung von OATP1B1/1B3-Transportern durch gleichzeitige Anwendung von Rifampicin führte zu einem Anstieg der C_{max} von Empagliflozin um 75 % und zu einem Anstieg der AUC von Empagliflozin um 35 %. Diese Veränderungen wurden als klinisch nicht relevant eingestuft.

Wechselwirkungsstudien lassen darauf schließen, dass die Pharmakokinetik von Empagliflozin nicht durch die gleichzeitige Anwendung von Metformin, Glimepirid, Pioglitazon, Sitagliptin, Linagliptin, Warfarin, Verapamil, Ramipril, Simvastatin, Torasemid und Hydrochlorothiazid beeinflusst wird.

Wirkungen von Empagliflozin auf andere Arzneimittel

Empagliflozin kann die renale Lithiumausscheidung erhöhen und den Lithiumspiegel im Blut senken. Die Serumkonzentration von Lithium sollte nach Beginn der Behandlung mit Empagliflozin und bei Dosisänderungen häufiger kontrolliert werden. Zur Überwachung der Serumkonzentration von Lithium ist der Patient an den Arzt, der das Lithium verschrieben hat, zu verweisen.

Bei gesunden Probanden durchgeführte Wechselwirkungsstudien lassen darauf schließen, dass Empagliflozin keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metformin, Glimepirid, Pioglitazon, Sitagliptin, Linagliptin, Simvastatin, Warfarin, Ramipril, Digoxin, Diuretika und oralen Kontrazeptiva hat.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Linagliptin

Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin verringerte die Linagliptin-Exposition um 40 %, was darauf hinweist, dass die Wirksamkeit von Linagliptin bei Gabe in Kombination mit einem starken Induktor von P-Glycoprotein (P-gp) oder des Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzyms CYP3A4 reduziert sein kann, insbesondere wenn diese langfristig angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung mit anderen starken Induktoren von P-gp und CYP3A4 wie Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin wurde nicht untersucht.

Die gleichzeitige Einnahme einer Einzeldosis von 5 mg Linagliptin und mehrfacher Dosen von 200 mg Ritonavir, einem starken Inhibitor von P-Glykoprotein und CYP3A4, erhöhte die AUC und C_{max} von Linagliptin um etwa das 2- bzw. 3-Fache. Der ungebundene Anteil, üblicherweise weniger als 1 % der therapeutischen Dosis von Linagliptin, war nach der gleichzeitigen Anwendung von Ritonavir um das 4- bis 5-Fache erhöht. Simulationen von *Steady State*-Plasmakonzentrationen von Linagliptin mit und ohne Ritonavir

zeigten, dass der Anstieg der Exposition nicht mit einer erhöhten Akkumulation verbunden ist. Diese pharmakokinetischen Veränderungen bei Linagliptin wurden als klinisch nicht relevant eingestuft. Demnach sind klinisch relevante Wechselwirkungen mit anderen P-Glykoprotein-/CYP3A4-Inhibitoren nicht zu erwarten.

Bei gesunden Probanden durchgeführte Wechselwirkungsstudien lassen darauf schließen, dass die Pharmakokinetik von Linagliptin nicht durch die gleichzeitige Anwendung von Metformin und Glibenclamid beeinflusst wird.

Wirkungen von Linagliptin auf andere Arzneimittel

Linagliptin ist ein schwacher kompetitiver sowie schwacher bis mäßiger mechanismusbasierter Inhibitor des CYP-Isoenzyms CYP3A4, weist jedoch keine hemmende Wirkung auf andere CYP-Isoenzyme auf. Linagliptin ist kein Induktor von CYP-Isoenzymen. Linagliptin ist ein P-Glykoprotein-Substrat und ein schwacher Hemmer des P-Glykoprotein-vermittelten Transports von Digoxin.

Linagliptin hatte keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Metformin, Glibenclamid, Simvastatin, Pioglitazon, Warfarin, Digoxin, Empagliflozin oder oralen Kontrazeptiva. Dies belegt *in vivo*, dass Linagliptin eine geringe Neigung zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Substraten von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp und organischen Kationentransportern (***O**rganic **C**ationic **T**ransporter*, OCT) hat.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Empagliflozin und Linagliptin bei Schwangeren vor.
Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Empagliflozin und Linagliptin in der Spätphase der Gestation die Plazenta passieren, jedoch ergaben sich weder mit Empagliflozin noch mit Linagliptin Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die frühe embryonale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Tierexperimentelle Studien mit Empagliflozin zeigten unerwünschte Wirkungen auf die postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Glyxambi während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten beim Menschen vor, ob Empagliflozin und Linagliptin in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden präklinischen Daten vom Tier zeigten, dass Empagliflozin und Linagliptin in die Milch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Glyxambi soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien mit Glyxambi oder den Monosubstanzen zu den Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. Präklinische Studien mit Empagliflozin und Linagliptin als Monosubstanzen ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Glyxambi hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
Die Patienten sollten angewiesen werden, Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um eine Hypoglykämie beim Lenken eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen zu vermeiden, insbesondere wenn Glyxambi in Kombination mit anderen Antidiabetika angewendet wird, von denen bekannt ist, dass sie Hypoglykämien hervorrufen (z. B. Insulin und Analoga, Sulfonylharnstoffe).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste Nebenwirkung waren Harnwegsinfektionen (7,5 % unter Glyxambi 10 mg Empagliflozin/5 mg Linagliptin und 8,5 % unter Glyxambi 25 mg Empagliflozin/5 mg Linagliptin) (siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen waren Ketoazidose (< 0,1 %), Pankreatitis (0,2 %), Überempfindlichkeit (0,6 %) und Hypoglykämie (2,4 %) (siehe Abschnitt 4.4).

Insgesamt stimmte das Sicherheitsprofil von Glyxambi mit den Sicherheitsprofilen der Monosubstanzen (Empagliflozin und Linagliptin) überein. Mit Glyxambi wurden keine zusätzlichen Nebenwirkungen festgestellt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nach Systemorganklassen eingeteilten Nebenwirkungen, die auf den Sicherheitsprofilen der Empagliflozin- oder Linagliptin-Monotherapie basieren, sind in nachstehender Tabelle aufgeführt (siehe Tabelle 2). Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen (MedDRA) gemäß Berichten aus placebokontrollierten Studien und aus Erfahrungen nach Markteinführung

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Harnwegsinfektionen[1,*] (einschließlich Fällen von Pyelonephritis und Urosepsis)[4]
	Häufig	Vaginale Candidiasis, Vulvovaginitis, Balanitis und andere genitale Infektionen[1,*]
	Häufig	Nasopharyngitis[2]
	Selten	Nekrotisierende Fasziitis des Perineums (Fournier-Gangrän)[#]
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit[2]
	Gelegentlich	Angioödem[3,4], Urtikaria[3,4]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypoglykämie (bei Anwendung zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin)[*]
	Häufig	Durst
	Selten	Diabetische Ketoazidose[4,#]
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Volumenmangel[1,*, b]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Husten[2]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Obstipation
	Gelegentlich	Pankreatitis[2]
	Selten	Mundulzeration[3]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Pruritus[1]
	Häufig	Ausschlag[3,4]
	Nicht bekannt	Bullöses Pemphigoid[2,a]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Verstärkte Harnausscheidung[1,*]
	Gelegentlich	Dysurie[1]
	Sehr selten	Tubulointerstitielle Nephritis[4]
Untersuchungen	Häufig	Amylase erhöht[2]
	Häufig	Lipase erhöht[2]
	Gelegentlich	Hämatokrit erhöht[1,5]
	Gelegentlich	Serumlipide erhöht[1,6]
	Gelegentlich	Kreatinin im Blut erhöht/glomeruläre Filtrationsrate vermindert[1,*]

[1] abgeleitet von Daten zu Empagliflozin
[2] abgeleitet von Daten zu Linagliptin
[3] abgeleitet von Daten zu Linagliptin nach Markteinführung
[4] abgeleitet von Daten zu Empagliflozin nach Markteinführung
[5] Die mittleren Änderungen des Hämatokrit-Wertes gegenüber dem Ausgangswert betrugen 3,3 % bzw. 4,2 % für Glyxambi 10 mg/5 mg bzw. 25 mg/5 mg im Vergleich zu 0,2 % für Placebo. In einer klinischen Studie mit Empagliflozin kehrten die Hämatokrit-Werte nach einer Nachbeobachtungsphase von 30 Tagen nach Ende der Behandlung wieder zu den Ausgangswerten zurück.
[6] Die mittleren prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert betrugen für Glyxambi 10 mg/5 mg bzw. 25 mg/5 mg versus Placebo beim Gesamtcholesterin 3,2 % bzw. 4,6 % versus 0,5 %; beim HDL-Cholesterin 8,5 % bzw. 6,2 % versus 0,4 %; beim LDL-Cholesterin 5,8 % bzw. 11,0 % versus 3,3 %; bei den Triglyceriden -0,5 % bzw. 3,3 % versus 6,4 %.
[a] In der Studie CARMELINA (siehe Abschnitt 5.1) wurde von 0,2 % der Patienten unter Linagliptin und von keinem der Patienten unter Placebo ein bullöses Pemphigoid gemeldet.
[b] Gepoolte Daten aus Empagliflozin-Studien zeigten für Patienten mit Herzinsuffizienz (wobei die Hälfte der Patienten Typ-2-Diabetes mellitus hatte) eine höhere Häufigkeit von Volumenmangel („sehr häufig": 11,4 % unter Empagliflozin versus 9,7 % unter Placebo).
[#] siehe Abschnitt 4.4
[*] weitere Informationen siehe den nachfolgenden Unterabschnitt

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie

In gepoolten klinischen Studien mit Glyxambi bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin-Hintergrundtherapie betrug die Häufigkeit von Hypoglykämien 2,4 %. Die Häufigkeit bestätigter Hypoglykämien war gering

(< 1,5 %). Es bestand kein bemerkenswerter Unterschied in der Häufigkeit zwischen den mit verschiedenen Wirkstärken von Glyxambi behandelten Patienten und den mit Empagliflozin oder Linagliptin behandelten Patienten.

In den aktiv- oder placebokontrollierten Studien kam es bei einem mit Glyxambi behandelten Patienten zu einer bestätigten (vom Prüfarzt festgestellten) schweren Hypoglykämie (definiert als behandlungsbedürftige Hypoglykämie) (Gesamthäufigkeit 0,1 %).

Auf Grundlage der Erfahrungen mit Empagliflozin und Linagliptin ist bei gleichzeitiger Behandlung mit Insulin und/oder einem Sulfonylharnstoff eine Zunahme des Hypoglykämierisikos zu erwarten (siehe Abschnitt 4.4 und nachfolgende Informationen).

Hypoglykämie unter Empagliflozin
Die Häufigkeit einer Hypoglykämie war abhängig von der Hintergrundtherapie in den betreffenden Studien und war mit Empagliflozin als Monotherapie, *Add-on*-Therapie zu Metformin und *Add-on*-Therapie zu Pioglitazon mit oder ohne Metformin ähnlich wie mit Placebo. Die Häufigkeit von Patienten mit Hypoglykämie war bei den mit Empagliflozin behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo höher bei Gabe als *Add-on*-Therapie zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Empagliflozin 10 mg: 16,1 %, Empagliflozin 25 mg: 11,5 %, Placebo: 8,4 %), *Add-on*-Therapie zu Basalinsulin mit oder ohne Metformin und mit oder ohne Sulfonylharnstoff (Empagliflozin 10 mg: 19,5 %, Empagliflozin 25 mg: 28,4 %, Placebo: 20,6 % in den ersten 18 Behandlungswochen, wenn die Insulindosis nicht angepasst werden konnte; Empagliflozin 10 mg und 25 mg: 36,1 %, Placebo 35,3 % über die 78-wöchige Studiendauer) sowie *Add-on*-Therapie zu mehrfach täglichen Insulininjektionen mit oder ohne Metformin (Empagliflozin 10 mg: 39,8 %, Empagliflozin 25 mg: 41,3 %, Placebo: 37,2 % in den ersten 18 Behandlungswochen, wenn die Insulindosis nicht angepasst werden konnte; Empagliflozin 10 mg: 51,1 %, Empagliflozin 25 mg: 57,7 %, Placebo 58 % über die 52-wöchige Studiendauer).

Schwere (behandlungsbedürftige) Hypoglykämie unter Empagliflozin
Die Häufigkeit von Patienten mit schwerer Hypoglykämie war gering (< 1 %) und war mit Empagliflozin als Monotherapie, *Add-on*-Therapie zu Metformin mit oder ohne Sulfonylharnstoff und *Add-on*-Therapie zu Pioglitazon mit oder ohne Metformin ähnlich wie mit Placebo.

Die Häufigkeit von Patienten mit schwerer Hypoglykämie war bei den mit Empagliflozin behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo höher bei Gabe als *Add-on*-Therapie zu Basalinsulin mit oder ohne Metformin und mit oder ohne Sulfonylharnstoff (Empagliflozin 10 mg: 0 %, Empagliflozin 25 mg: 1,3 %, Placebo: 0 % in den ersten 18 Behandlungswochen, wenn die Insulindosis nicht angepasst werden konnte; Empagliflozin 10 mg: 0 %, Empagliflozin 25 mg: 1,3 %, Placebo 0 % über die 78-wöchige Studiendauer) sowie *Add-on*-Therapie zu mehrfach täglichen Insulininjektionen mit oder ohne Metformin (Empagliflozin 10 mg: 1,6 %, Empagliflozin 25 mg: 0,5 %, Placebo: 1,6 % in den ersten 18 Behandlungswochen, wenn die Insulindosis nicht angepasst werden konnte und über die 52-wöchige Studiendauer).

Hypoglykämie unter Linagliptin
Die am häufigsten in klinischen Studien mit Linagliptin berichtete Nebenwirkung war Hypoglykämie, die bei der Dreifachkombination Linagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff beobachtet wurde (22,9 % gegenüber 14,8 % bei Placebo).

Hypoglykämien in den placebokontrollierten Studien (10,9 %; n = 471) waren leicht (80 %; n = 384), mittelschwer (16,6 %; n = 78) oder schwer (1,9 %; n = 9).

Harnwegsinfektionen

In klinischen Studien mit Glyxambi bestand kein bemerkenswerter Unterschied in der Häufigkeit von Harnwegsinfektionen zwischen den mit Glyxambi behandelten Patienten (Glyxambi 25 mg/5 mg: 8,5 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 7,5 %) und den mit Empagliflozin oder Linagliptin behandelten Patienten. Die Häufigkeiten waren mit jenen vergleichbar, die in den klinischen Studien mit Empagliflozin berichtet wurden (siehe auch Abschnitt 4.4).

In den Studien mit Empagliflozin war die Gesamthäufigkeit von Harnwegsinfektionen bei mit Empagliflozin 25 mg und mit Placebo behandelten Patienten vergleichbar (7,0 % und 7,2 %), während sie bei mit Empagliflozin 10 mg behandelten Patienten höher war (8,8 %). Ähnlich wie mit Placebo wurden Harnwegsinfektionen auch mit Empagliflozin bei Patienten mit chronischen oder rezidivierenden Harnwegsinfektionen in der Anamnese häufiger beobachtet. Die Intensität (leicht, mittelschwer, schwer) der Harnwegsinfektionen war bei den mit Empagliflozin bzw. Placebo behandelten Patienten vergleichbar. Im Vergleich zu Placebo wurden Harnwegsinfektionen bei den mit Empagliflozin behandelten Frauen häufiger angegeben; bei den Männern bestand dagegen kein Unterschied.

Vaginale Candidiasis, Vulvovaginitis, Balanitis und andere genitale Infektionen

In klinischen Studien mit Glyxambi wurden genitale Infektionen bei den mit Glyxambi behandelten Patienten (Glyxambi 25 mg/5 mg: 3,0 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 2,5 %) häufiger berichtet als bei Linagliptin, aber seltener als bei Empagliflozin. Insgesamt waren die Häufigkeiten unter Glyxambi mit jenen vergleichbar, die in den klinischen Studien mit Empagliflozin berichtet wurden.

In Empagliflozin-Studien wurden vaginale Candidiasis, Vulvovaginitis, Balanitis und andere genitale Infektionen bei den mit Empagliflozin behandelten Patienten häufiger berichtet (Empagliflozin 10 mg: 4,0 %, Empagliflozin 25 mg: 3,9 %) als mit Placebo (1,0 %). Diese Infektionen wurden bei den mit Empagliflozin behandelten Frauen häufiger angegeben als mit Placebo und der Unterschied in der Häufigkeit war bei Männern geringer. Die Infektionen des Genitaltrakts waren von leichter bis mittlerer Intensität und keine war von schwerer Intensität.

Fälle von Phimose/erworbener Phimose wurden in Verbindung mit Genitalinfektionen gemeldet, und in einigen Fällen war eine Zirkumzision erforderlich.

Verstärkte Harnausscheidung

In klinischen Studien mit Glyxambi wurde eine verstärkte Harnausscheidung bei den mit Glyxambi behandelten Patienten (Glyxambi 25 mg/5 mg: 2,6 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 1,4 %) häufiger angegeben als unter Linagliptin und mit ähnlicher Häufigkeit wie unter Empagliflozin. Insgesamt waren die Häufigkeiten unter Glyxambi mit jenen vergleichbar, die in den klinischen Studien mit Empagliflozin berichtet wurden.

In klinischen Studien mit Empagliflozin wurde eine verstärkte Harnausscheidung (einschließlich der vordefinierten Begriffe Pollakisurie, Polyurie und Nykturie) bei den mit Empagliflozin behandelten Patienten häufiger beobachtet (Empagliflozin 10 mg: 3,5 %, Empagliflozin 25 mg: 3,3 %) als mit Placebo (1,4 %). Die verstärkte Harnausscheidung war meist von leichter bis mittlerer Intensität. Eine Nykturie wurde mit Placebo und Empagliflozin etwa gleich häufig angegeben (< 1 %).

Volumenmangel

In klinischen Studien mit Glyxambi bestand kein besonderer Unterschied in der Häufigkeit von Volumenmangel zwischen den mit Glyxambi behandelten Patienten (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,8 %) und den mit Empagliflozin oder Linagliptin behandelten Patienten. Die Häufigkeiten waren mit jenen vergleichbar, die in den klinischen Studien mit Empagliflozin berichtet wurden.

In klinischen Studien mit Empagliflozin war die Gesamthäufigkeit von Volumenmangelzuständen (einschließlich der vordefinierten Begriffe niedriger Blutdruck [bei ambulatorischer Langzeitmessung], niedriger systolischer Blutdruck, Dehydrierung, Hypotonie, Hypovolämie, orthostatische Hypotonie und Synkope) bei den mit Empagliflozin (Empagliflozin 10 mg: 0,6 %, Empagliflozin 25 mg: 0,4 %) und den mit Placebo (0,3 %) behandelten Patienten vergleichbar. Ein Volumenmangel trat bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, die mit Empagliflozin 10 mg (2,3 %) oder Empagliflozin 25 mg (4,3 %) behandelt wurden, häufiger auf als mit Placebo (2,1 %).

Kreatinin im Blut erhöht/glomeruläre Filtrationsrate vermindert

In klinischen Studien mit Glyxambi war die Häufigkeit der Patienten mit erhöhtem Kreatinin im Blut (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0 %) und mit verminderter glomerulärer Filtrationsrate (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,6 %) mit jener vergleichbar, die in den klinischen Studien mit Empagliflozin berichtet wurde.

In klinischen Studien mit Empagliflozin war die Häufigkeit der Patienten mit erhöhtem Kreatinin im Blut und verminderter glomerulärer Filtrationsrate zwischen Empagliflozin und Placebo vergleichbar (erhöhtes Kreatinin im Blut: Empagliflozin 10 mg 0,6 %, Empagliflozin 25 mg 0,1 %, Placebo 0,5 %; verminderte glomeruläre Filtrationsrate: Empagliflozin 10 mg 0,1 %, Empagliflozin 25 mg 0 %, Placebo 0,3 %).

Ältere Patienten

In klinischen Studien wurden neunzehn Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter mit Glyxambi behandelt. Kein Patient war über 85 Jahre alt. Das Sicherheitsprofil von Glyxambi zeigte bei älteren Patienten keine Unterschiede. Basierend auf Erfahrungen mit Empagliflozin kann bei älteren Patienten ein erhöhtes Risiko für Volumenmangel bestehen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Insgesamt zeigte sich in klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 10 und 17 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus ein Sicherheitsprofil von Empagliflozin oder Linagliptin, das dem in der Erwachsenenpopulation ähnlich war. Allerdings gab es in der mit Empagliflozin behandelten gepoolten Patientengruppe höhere allgemeine Raten von Hypoglykämie als in der Placebogruppe (Empagliflozin 10 mg und 25 mg, gepoolt: 23,1 %, Placebo: 9,4 %). Keines dieser Ereignisse war von schwerer Ausprägung oder behandlungsbedürftig.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

In kontrollierten klinischen Studien zeigte sich mit Einzeldosen von bis zu 800 mg Empagliflozin (entsprechend dem 32-Fachen der empfohlenen Tageshöchstdosis) bei gesunden Probanden und mit täglicher Anwendung mehrfacher Dosen von bis zu 100 mg Empagliflozin (entsprechend dem 4-Fachen der empfohlenen Tageshöchstdosis) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes keine Toxizität. Empagliflozin erhöhte die Glucoseausscheidung im Urin und führte dadurch zu einer Zunahme des Urinvolumens. Die beobachtete Zunahme des Urinvolumens war nicht dosisabhängig. Beim Menschen liegen keine Erfahrungen mit Dosen über 800 mg vor.

In kontrollierten klinischen Studien mit gesunden Probanden wurden Einzeldosen von bis zu 600 mg Linagliptin (entspricht dem 120-Fachen der empfohlenen Dosis) in der Regel gut vertragen. Es liegen keine Erfahrungen mit Dosen von mehr als 600 mg bei Menschen vor.

Behandlung

Im Fall einer Überdosierung sollten die üblichen unterstützenden Maßnahmen ergriffen werden, z. B. Entfernen nicht resorbierter Substanz aus dem Gastrointestinaltrakt, klinische Überwachung des Patienten und bei Bedarf Einleiten klinischer Maßnahmen.

Ob Empagliflozin durch Hämodialyse entfernt werden kann, wurde nicht untersucht. Bei Linagliptin ist nicht von einer therapeutisch signifikanten Ausscheidung durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse auszugehen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, exkl. Insuline, Kombinationen oraler Antidiabetika, ATC-Code: A10BD19

Wirkmechanismus

Glyxambi kombiniert zwei antihyperglykämische Arzneimittel mit komplementären Wirkmechanismen, um die Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zu verbessern: Empagliflozin, ein Inhibitor des Natrium-Glucose-Cotransporters 2 (SGLT-2) und Linagliptin, ein DPP-4-Inhibitor.

Empagliflozin

Empagliflozin ist ein reversibler, hochpotenter (IC_{50} von 1,3 nmol/l) und selektiver kompetitiver Inhibitor von SGLT-2. Empagliflozin inhibiert nicht andere Glucosetransporter, die für den Glucosetransport in periphere Gewebe von Bedeutung sind, und ist für SGLT-2 5.000-mal selektiver als für SGLT-1, den maßgeblichen Transporter für die Glucoseresorption im Darm.

SGLT-2 wird in der Niere stark exprimiert, während die Expression in anderen Geweben fehlt oder sehr gering ist. Er ist der maßgebliche Transporter, der für die Rückresorption von Glucose aus dem glomerulären Filtrat zurück in den Blutkreislauf verantwortlich ist. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Hyperglykämie wird eine größere Menge Glucose gefiltert und rückresorbiert.

Empagliflozin verbessert die Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes durch Reduktion der renalen Glucoserückresorption. Die von den Nieren über diesen glucuretischen Mechanismus entfernte Glucosemenge ist abhängig von der Blutzuckerkonzentration und der GFR. Die Hemmung von SGLT-2 bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Hyperglykämie führt zu einer verstärkten Glucoseausscheidung im Urin. Darüber hinaus erhöht der Beginn einer Therapie mit Empagliflozin die Natriumausscheidung, was zu einer osmotischen Diurese und reduziertem intravaskulärem Volumen führt.

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes kam es sofort nach der ersten Dosis Empagliflozin zu einer Zunahme der Glucoseausscheidung im Urin, die über das Dosisintervall von 24 Stunden bestehen blieb. Die erhöhte Glucoseausscheidung im Urin blieb bis zum Ende der 4-wöchigen Behandlungsphase bestehen und betrug im Durchschnitt etwa 78 g/Tag. Die erhöhte Glucoseausscheidung im Urin führte bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zu einer sofortigen Senkung der Plasmaglucosespiegel.

Empagliflozin verbessert sowohl die Werte der Nüchtern-Plasmaglucose als auch der postprandialen Plasmaglucose. Der Wirkmechanismus von Empagliflozin ist unabhängig von der Funktion der Betazellen und vom Insulinstoffwechsel und trägt daher zu einem niedrigen Hypoglykämie-Risiko bei. Es wurde eine Verbesserung von Surrogatmarkern für die Betazellfunktion, darunter auch im Homeostasis Model Assessment-β (HOMA-β), festgestellt. Zudem führt die Glucoseausscheidung im Urin zu einem Kalorienverlust, der mit einer Abnahme des Körperfetts und einer Reduktion des Körpergewichts einhergeht. Die mit Empagliflozin beobachtete Glucosurie ist mit einer Diurese verbunden, die zu einer anhaltenden und mäßigen Blutdrucksenkung beitragen könnte. Die unter Empagliflozin beobachtete Glucosurie, Natriurese und osmotische Diurese können zur Verbesserung der kardiovaskulären Ergebnisse beitragen.

Linagliptin

Linagliptin ist ein Inhibitor von DPP-4, einem Enzym, das an der Inaktivierung der Inkretin-Hormone GLP-1 und GIP (*Glucagon-like Peptide-1*, glucoseabhängiges insulinotropes Polypeptid) beteiligt ist. Diese Hormone werden durch das Enzym DPP-4 schnell abgebaut. Beide Inkretin-Hormone sind an der physiologischen Regulierung der Glucosehomöostase beteiligt. Inkretine werden über den gesamten Tag in geringen Basalmengen abgegeben, wobei die Spiegel unmittelbar nach Nahrungsaufnahme ansteigen. GLP-1 und GIP erhöhen die Biosynthese von Insulin und die Ausschüttung aus den Betazellen der Bauchspeicheldrüse bei normalen und erhöhten Blutzuckerwerten. Des Weiteren verringert GLP-1 die Glucagon-Sekretion aus den Alphazellen der Bauchspeicheldrüse und führt damit zu einer Reduktion der hepatischen Glucoseausschüttung. Linagliptin bindet sehr wirksam und reversibel an DPP-4, was zu einer langanhaltenden Erhöhung der Konzentrationen aktiver Inkretine führt. Linagliptin steigert die Insulinausschüttung glucoseabhängig und senkt die Glucagon-Sekretion. Linagliptin hat damit eine insgesamt verbessernde Wirkung auf die Glucosehomöostase. Linagliptin bindet selektiv an DPP-4 und weist *in vitro* eine > 10.000-fache Selektivität gegenüber DPP-8- oder DPP-9-Aktivität auf.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In die klinischen Studien zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Glyxambi waren insgesamt 2.173 Patienten mit Typ-2-Diabetes und unzureichender Blutzuckerkontrolle eingeschlossen. Davon wurden 1.005 Patienten mit Glyxambi 10 mg Empagliflozin/5 mg Linagliptin oder 25 mg Empagliflozin/5 mg Linagliptin behandelt. In den klinischen Studien wurden die Patienten bis zu 24 bzw. 52 Wochen behandelt.

Glyxambi als Add-on-Therapie zu Metformin

In einer Studie mit faktoriellem Design wurden Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin 24 Wochen lang mit Glyxambi 10 mg/5 mg, Glyxambi 25 mg/5 mg, Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg oder Linagliptin 5 mg behandelt. Die Behandlung mit Glyxambi führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung von HbA_{1c} (siehe Tabelle 3) und Nüchtern-Plasmaglucose (NPG) im Vergleich zu Linagliptin 5 mg und auch im Vergleich zu Empagliflozin 10 mg oder 25 mg. Glyxambi führte auch zu statistisch signifikanten Verbesserungen des Körpergewichts im Vergleich zu Linagliptin 5 mg.

Tabelle 3: Wirksamkeitsparameter der klinischen Studie zum Vergleich von Glyxambi mit den Monosubstanzen als *Add-on*-Therapie bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin

	Glyxambi 25 mg/5 mg	Glyxambi 10 mg/5 mg	Empagliflozin 25 mg	Empagliflozin 10 mg	Linagliptin 5 mg
Primärer Endpunkt: HbA_{1c} (%) – 24 Wochen					
Anzahl der ausgewerteten Patienten	**134**	**135**	**140**	**137**	**128**
Ausgangsmittelwert (SE)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Änderung gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24[1]: - adjustierter Mittelwert[2] (SE)	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Vergleich vs. Empagliflozin[1]: - adjustierter Mittelwert[2] (SE) - 95 %-KI - p-Wert	vs. 25 mg -0,58 (0,09) -0,75, -0,41 < 0,0001	vs. 10 mg -0,42 (0,09) -0,59, -0,25 < 0,0001	--	--	--
Vergleich vs. Linagliptin 5 mg[1]: - adjustierter Mittelwert[2] (SE) - 95 %-KI - p-Wert	-0,50 (0,09) -0,67, -0,32 < 0,0001	-0,39 (0,09) -0,56, -0,21 < 0,0001	--	--	--

[1] Letzter verfügbarer Wert (LOCF) vor Gabe einer zusätzlichen blutzuckersenkenden Bedarfstherapie

[2] Für Ausgangswert adjustierter gewichteter Mittelwert

In einer präspezifizierten Subgruppe von Patienten mit HbA_{1c}-Ausgangswerten größer oder gleich 8,5 % betrug die HbA_{1c}-Reduktion gegenüber dem Ausgangswert nach 24 Wochen mit Glyxambi 25 mg/5 mg -1,8 % ($p < 0,0001$ versus Linagliptin 5 mg, $p < 0,001$ versus Empagliflozin 25 mg) und mit Glyxambi 10 mg/5 mg -1,6 % ($p < 0,01$ versus Linagliptin 5 mg, n. s. versus Empagliflozin 10 mg).

Insgesamt blieben die nach 24 Wochen beobachteten Wirkungen auf die HbA_{1c}-Reduktion bis Woche 52 erhalten.

Empagliflozin bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin und Linagliptin

Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter maximal tolerierten Dosen von Metformin erhielten offen zusätzlich 16 Wochen lang Linagliptin 5 mg. Patienten, deren Blutzucker nach dieser 16-wöchigen Phase immer noch unzureichend kontrolliert war, erhielten 24 Wochen lang eine Doppelblindtherapie entweder mit Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg oder Placebo. Nach dieser Doppelblindphase führte die Behandlung mit Empagliflozin 10 mg und mit Empagliflozin 25 mg zu statistisch signifikanten Verbesserungen von HbA_{1c}, NPG und Körpergewicht im Vergleich zu Placebo; alle Patienten setzten die Behandlung mit Metformin und Linagliptin 5 mg während der Studie fort. Eine im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant größere Anzahl der Patienten mit einem HbA_{1c}-Ausgangswert von ≥ 7,0 % erreichte unter beiden Empagliflozin-Dosen einen HbA_{1c}-Zielwert von < 7 % (siehe Tabelle 4). Nach 24-wöchiger Behandlung mit Empagliflozin waren der systolische und diastolische Blutdruck gesunken: -2,6/-1,1 mmHg unter Empagliflozin 25 mg (n. s. versus Placebo für SBD und DBD) und -1,3/-0,1 mmHg unter Empagliflozin 10 mg (n. s. versus Placebo für SBD und DBD).

Nach 24 Wochen wurde eine Bedarfstherapie von 4 (3,6 %) der mit Empagliflozin 25 mg behandelten Patienten und von 2 (1,8 %) der mit Empagliflozin 10 mg behandelten Patienten angewendet, im Vergleich zu 13 (12,0 %) der mit Placebo behandelten Patienten (alle Patienten unter Hintergrundtherapie mit Metformin + Linagliptin 5 mg).

Tabelle 4: Wirksamkeitsparameter in der klinischen Studie zum Vergleich von Empagliflozin und Placebo als *Add-on*-Therapie bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin und Linagliptin 5 mg

	Metformin + Linagliptin 5 mg		
	Empagliflozin 10 mg[1]	Empagliflozin 25 mg[1]	Placebo[2]
HbA_{1c} (%) – 24 Wochen [3]			
N	109	110	106
Ausgangswert (Mittelwert)	7,97	7,97	7,96
Änderung gegenüber dem Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,65	-0,56	0,14
Vergleich vs. Placebo (adjustierter Mittelwert) (95 %-KI)[2]	-0,79 (-1,02, -0,55) p < 0,0001	-0,70 (-0,93, -0,46) p < 0,0001	
Körpergewicht – 24 Wochen [3]			
N	109	110	106
Ausgangswert (Mittelwert) in kg	88,4	84,4	82,3
Änderung gegenüber dem Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-3,1	-2,5	-0,3
Vergleich vs. Placebo (adjustierter Mittelwert) (95 %-KI)[1]	-2,8 (-3,5, -2,1) p < 0,0001	-2,2 (-2,9, -1,5) p < 0,0001	
Patienten (%) mit HbA_{1c}-Ausgangswert ≥ 7 %, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreichten – 24 Wochen [4]			
N	100	107	100
Patienten (%), die einen HbA1c-Wert < 7 % erreichten	37,0	32,7	17,0
Vergleich vs. Placebo (Odds Ratio) (95 %-KI)[5]	4,0 (1,9, 8,7)	2,9 (1,4, 6,1)	

[1] Die randomisiert der Gruppe mit Empagliflozin 10 mg oder der Gruppe mit 25 mg zugeordneten Patienten erhielten Glyxambi 10 mg/5 mg oder 25 mg/5 mg mit Metformin als Hintergrundtherapie.
[2] Die randomisiert der Placebogruppe zugeordneten Patienten erhielten Placebo plus Linagliptin 5 mg mit Metformin als Hintergrundtherapie.
[3] Die Analyse des Gesamtkollektivs (beobachtete Fälle) mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) umfasst Ausgangs-HbA_{1c}, Ausgangs-eGFR (MDRD), geografische Region, Besuch, Behandlung und Behandlung nach Besuchsinteraktion. Bei der NPG wurde die Ausgangs-NPG ebenfalls berücksichtigt. Beim Gewicht wurde das Ausgangsgewicht ebenfalls berücksichtigt.
[4] Nicht auf statistische Signifikanz untersucht; nicht Teil des sequenziellen Testverfahrens für die sekundären Endpunkte
[5] Die logistische Regressionsanalyse des Gesamtkollektivs (Werte von Non-Completern wurden als fehlend gewertet = NCF) umfasst Ausgangs-HbA_{1c}, Ausgangs-eGFR (MDRD), geografische Region und Behandlung und beruht auf den Daten der Patienten mit einem HbA_{1c}-Ausgangswert von mindestens 7 %.

In einer präspezifizierten Subgruppe von Patienten mit HbA_{1c}-Ausgangswerten größer oder gleich 8,5 % betrug die HbA_{1c}-Reduktion gegenüber dem Ausgangswert mit Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg -1,3 % nach 24 Wochen (p < 0,0001 versus Placebo und Linagliptin 5 mg) und mit Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg -1,3 % nach 24 Wochen (p < 0,0001 versus Placebo und Linagliptin 5 mg).

Linagliptin 5 mg bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin und Empagliflozin 10 mg oder Empagliflozin 25 mg

Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter maximal tolerierten Dosen von Metformin erhielten unverblindet zusätzlich 16 Wochen lang Empagliflozin 10 mg oder Empagliflozin 25 mg. Patienten, deren Blutzucker nach dieser 16-wöchigen Phase immer noch unzureichend kontrolliert war, erhielten 24 Wochen lang eine Doppelblindtherapie entweder mit Linagliptin 5 mg oder Placebo. Nach dieser Doppelblindphase führte die Behandlung mit Linagliptin 5 mg in beiden Patientengruppen (Metformin + Empagliflozin 10 mg und Metformin + Empagliflozin 25 mg) zu statistisch signifikanten Verbesserungen von HbA_{1c} im Vergleich zu Placebo; alle Patienten setzten die Behandlung mit Metformin und Empagliflozin während der Studie fort. Eine im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant größere Anzahl der Patienten mit einem HbA_{1c}-Ausgangswert von ≥ 7,0 % erreichte unter der Behandlung mit Linagliptin einen HbA_{1c}-Zielwert von < 7 % (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Wirksamkeitsparameter in klinischen Studien zum Vergleich von Glyxambi 10 mg/5 mg mit Empagliflozin 10 mg sowie von Glyxambi 25 mg/5 mg mit Empagliflozin 25 mg als *Add-on*-Therapie bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Empagliflozin 10 mg/25 mg und Metformin

	Metformin + Empagliflozin 10 mg		Metformin + Empagliflozin 25 mg	
	Linagliptin 5 mg	Placebo	Linagliptin 5 mg	Placebo
HbA_{1c} (%) – 24 Wochen [1]				
N	122	125	109	108
Ausgangswert (Mittelwert)	8,04	8,03	7,82	7,88
Änderung gegenüber dem Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,10
Vergleich vs. Placebo (adjustierter Mittelwert) (95 %-KI)	-0,32 (-0,52, -0,13) p = 0,0013		-0,47 (-0,66, -0,28) p < 0,0001	
Patienten (%) mit HbA_{1c}-Ausgangswert ≥ 7 %, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreichten – 24 Wochen [2]				
N	116	119	100	107
Patienten (%), die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreichten	25,9	10,9	36,0	15,0
Vergleich vs. Placebo (Odds Ratio) (95 %-KI)[3]	3,965 (1,771, 8,876) p = 0,0008		4,429 (2,097, 9,353) p < 0,0001	

Patienten, die randomisiert der Gruppe mit Linagliptin 5 mg zugeordnet waren, erhielten entweder die Fixdosiskombination Glyxambi 10 mg/5 mg Filmtabletten plus Metformin oder die Fixdosiskombination Glyxambi 25 mg/5 mg Filmtabletten plus Metformin; Patienten, die randomisiert der Placebogruppe zugeordnet waren, erhielten Placebo plus Empagliflozin 10 mg plus Metformin oder Placebo plus Empagliflozin 25 mg plus Metformin.

[1] Das MMRM für das Gesamtkollektiv (beobachtete Fälle) umfasst Ausgangs-HbA_{1c}, Ausgangs-eGFR (MDRD), geografische Region, Besuch, Behandlung und Behandlung nach Besuchsinteraktion. Bei der NPG wurde die Ausgangs-NPG ebenfalls berücksichtigt.

[2] Nicht auf statistische Signifikanz untersucht; nicht Teil des sequenziellen Testverfahrens für die sekundären Endpunkte

[3] Die logistische Regressionsanalyse des Gesamtkollektivs (NCF) umfasst Ausgangs-HbA_{1c}, Ausgangs-eGFR (MDRD), geografische Region und Behandlung und beruht auf den Daten der Patienten mit einem HbA_{1c}-Ausgangswert von mindestens 7 %.

Kardiovaskuläre Sicherheit

Studie zum kardiovaskulären Outcome von Empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME)

Die doppelblinde, placebokontrollierte EMPA-REG OUTCOME-Studie verglich gepoolte Dosisstärken von Empagliflozin 10 mg und 25 mg mit Placebo als Ergänzung zur Standardtherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und bestehender kardiovaskulärer Erkrankung. Insgesamt wurden 7.020 Patienten behandelt (Empagliflozin 10 mg: 2.345, Empagliflozin 25 mg: 2.342, Placebo: 2.333) und für eine mediane Dauer von 3,1 Jahren nachbeobachtet. Das Durchschnittsalter betrug 63 Jahre, der mittlere HbA_{1c}-Wert lag bei 8,1 % und 71,5 % waren Männer. Vor Studienbeginn wurden 74 % der Patienten mit Metformin, 48 % mit Insulin und 43 % mit einem Sulfonylharnstoff behandelt. Etwa die Hälfte der Patienten (52,2 %) hatte eine eGFR von 60-90 ml/min/1,73 m^2, 17,8 % von 45-60 ml/min/1,73 m^2 und 7,7 % von 30-45 ml/min/1,73 m^2.

Nach 12 Wochen wurde eine adjustierte mittlere (SE) Verbesserung des HbA_{1c} im Vergleich zum Ausgangswert um 0,11 % (0,02) in der Placebogruppe und um 0,65 % (0,02) bzw. 0,71 % (0,02) in der Gruppe mit Empagliflozin 10 mg bzw. mit 25 mg beobachtet. Nach den ersten 12 Wochen wurde die Blutzuckerkontrolle unabhängig von der Studienbehandlung optimiert. Somit war der Effekt nach 94 Wochen mit einer adjustierten mittleren (SE) Verbesserung des HbA_{1c} um 0,08 % (0,02) in der Placebogruppe und um 0,50 % (0,02) bzw. 0,55 % (0,02) in der Gruppe mit Empagliflozin 10 mg bzw. mit 25 mg abgemildert.

Empagliflozin erwies sich gegenüber Placebo bei der Prävention des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall überlegen. Die therapeutische Wirkung war vor allem auf eine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Todes zurückzuführen, bei nicht signifikanter Veränderung des nicht tödlichen Myokardinfarkts oder des nicht tödlichen Schlaganfalls. Die Reduktion des kardiovaskulären Todes war bei Empagliflozin 10 mg und 25 mg vergleichbar und wurde durch ein längeres Gesamtüberleben bestätigt (siehe Tabelle 6). Die Wirkung von Empagliflozin auf den primären kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall war in der EMPA-REG OUTCOME-Studie weitgehend unabhängig von der Blutzuckerkontrolle oder der Nierenfunktion (eGFR) und im Allgemeinen in allen eGFR-Kategorien bis hinunter zu einer eGFR von 30 ml/min/1,73 m^2 konsistent.

Tabelle 6: Therapeutische Wirkung bezogen auf den primären zusammengesetzten Endpunkt, seine Komponenten und die Mortalität[a]

	Placebo	Empagliflozin[b]
N	2.333	4.687
Zeit bis zum ersten Ereignis von kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem MI oder nicht tödlichem Schlaganfall N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Hazard Ratio vs. Placebo (95,02 %-KI)*		0,86 (0,74; 0,99)
p-Wert für Überlegenheit		0,0382
Kardiovaskulärer Tod N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Hazard Ratio vs. Placebo (95 %-KI)		0,62 (0,49; 0,77)
p-Wert		< 0,0001
Nicht tödlicher MI N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Hazard Ratio vs. Placebo (95 %-KI)		0,87 (0,70; 1,09)
p-Wert		0,2189
Nicht tödlicher Schlaganfall N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Hazard Ratio vs. Placebo (95 %-KI)		1,24 (0,92; 1,67)
p-Wert		0,1638
Mortalität jeder Ursache N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Hazard Ratio vs. Placebo (95 %-KI)		0,68 (0,57; 0,82)
p-Wert		< 0,0001
Nicht kardiovaskuläre Mortalität N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Hazard Ratio vs. Placebo (95 %-KI)		0,84 (0,60; 1,16)

MI = Myokardinfarkt

[a] *Treated Set* (TS), d. h. Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienpräparates erhalten haben

[b] Gepoolte Dosisstärken von Empagliflozin 10 mg und 25 mg

* Da Daten aus der Studie in eine Zwischenanalyse eingeschlossen wurden, wurde ein zweiseitiges 95,02 %-Konfidenzintervall angegeben, das einem p-Wert von weniger als 0,0498 für Signifikanz entspricht.

Die Wirksamkeit hinsichtlich der Prävention der kardiovaskulären Mortalität wurde bei Patienten, die Empagliflozin zusammen mit DPP-4-Inhibitoren anwenden, oder bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe nicht abschließend bestätigt, da diese Patientengruppen in der EMPA-REG OUTCOME-Studie nicht ausreichend vertreten waren.

Herzinsuffizienz, die eine Hospitalisierung erfordert
In der EMPA-REG OUTCOME-Studie führte die Behandlung mit Empagliflozin zur Reduktion des Risikos für eine Herzinsuffizienz, die eine Hospitalisierung erfordert, im Vergleich zu Placebo (Empagliflozin 2,7 %; Placebo 4,1 %; HR 0,65, 95 %-KI 0,50; 0,85).

Nephropathie
In der EMPA-REG OUTCOME-Studie betrug die HR für die Zeit bis zum ersten Nephropathie-Ereignis 0,61 (95 %-KI 0,53; 0,70) für Empagliflozin (12,7 %) vs. Placebo (18,8 %).

Darüber hinaus kam es unter der Behandlung mit Empagliflozin häufiger (HR 1,82, 95 %-KI 1,40; 2,37) zu einer anhaltenden Normo- oder Mikroalbuminurie (49,7 %) bei Patienten mit Makroalbuminurie zu Studienbeginn im Vergleich zu Placebo (28,8 %).

Studie zur kardiovaskulären und renalen Sicherheit von Linagliptin (CARMELINA)
In der doppelblinden, placebokontrollierten Studie CARMELINA wurden die kardiovaskuläre und renale Sicherheit von Linagliptin im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur Standardtherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes beurteilt, die aufgrund einer anamnestisch bekannten makrovaskulären oder renalen Erkrankung ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hatten. In der Studie wurden insgesamt 6.979 Patienten behandelt (Linagliptin 5 mg: 3.494, Placebo: 3.485) und über einen medianen Zeitraum von 2,2 Jahren beobachtet. Die Studienpopulation umfasste 1.211 (17,4 %) Patienten in einem Alter von ≥ 75 Jahren, der mittlere HbA_{1c}-Wert betrug 8,0 %, 63 % der Patienten waren männlich. Bei ungefähr 19 % der Population betrug die eGFR 45-60 ml/min/1,73 m^2, bei 28 % der Population betrug die eGFR 30-45 ml/min/1,73 m^2 und bei 15 % der Population betrug die eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2.

Linagliptin führte nicht zu einem erhöhten Risiko für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall (MACE-3) (HR = 1,02; [95 %-KI 0,89, 1,17]; p = 0,0002 für Nichtunterlegenheit) oder einem erhöhten Risiko für den kombinierten Endpunkt aus Tod renaler Ursache, terminalem Nierenversagen oder anhaltende Abnahme der eGFR um mindestens 40 % (HR = 1,04; [95 %-KI 0,89, 1,22]). Bei Analysen zur Progression von Albuminurie (Übergang von Normoalbuminurie zu Mikro- oder Makroalbuminurie oder von Mikroalbuminurie zu Makroalbuminurie) betrug die geschätzte Hazard Ratio 0,86 (95 %-KI 0,78, 0,95) für Linagliptin vs. Placebo. Darüber hinaus führte Linagliptin nicht zu einem erhöhten Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (HR = 0,90; [95 %-KI 0,74, 1,08]). Es wurde kein erhöhtes Risiko für kardiovaskulär bedingten Tod oder Tod jeglicher Ursache beobachtet.

Die Sicherheitsdaten dieser Studie entsprachen dem bereits bekannten Sicherheitsprofil von Linagliptin.

Studie zur kardiovaskulären Sicherheit von Linagliptin (CAROLINA)
In der doppelblinden Parallelgruppenstudie CAROLINA wurde die kardiovaskuläre Sicherheit von Linagliptin im Vergleich zu Glime-

pirid zusätzlich zur Standardtherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko beurteilt. In der Studie wurden insgesamt 6 033 Patienten behandelt (Linagliptin 5 mg: 3 023, Glimepirid 1–4 mg: 3 010) und über einen medianen Zeitraum von 6,25 Jahren beobachtet. Das mittlere Alter betrug 64 Jahre, der mittlere HbA_{1c}-Wert betrug 7,15 % und 60 % der Patienten waren männlich. Bei ungefähr 19 % der Population betrug die eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2.

Die Studie war darauf ausgelegt, die Nichtunterlegenheit hinsichtlich des primären kardiovaskulären Endpunkts – der Kombination des ersten Auftretens von kardiovaskulär bedingtem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt (MI) oder nicht-tödlichem Schlaganfall (3P-MACE) – zu zeigen. Linagliptin zusätzlich zur Standardtherapie bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko führte im Vergleich zu Glimepirid nicht zu einem erhöhten Risiko für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall (MACE-3) (HR = 0,98; [95 %-KI 0,84, 1,14]; p < 0,0001 für Nichtunterlegenheit) (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und Mortalität nach Behandlungsgruppe in der Studie CAROLINA

	Linagliptin 5 mg		Glimepirid (1–4 mg)		Hazard Ratio
	Anzahl Teilnehmer (%)	Inzidenzrate pro 1.000 PJ*	Anzahl Teilnehmer (%)	Inzidenzrate pro 1.000 PJ*	(95 %-KI)
Anzahl Patienten	3.023		3.010		
Primärer kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (kardiovaskulär bedingter Tod, nicht-tödlicher MI, nicht-tödlicher Schlaganfall)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)**
Gesamtmortalität	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78, 1,06)
Kardiovaskulär bedingter Tod	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81, 1,24)
Krankenhausaufenthalt aufgrund von Herzinsuffizienz	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92, 1,59)

* PJ = Patientenjahre
** Test auf Nichtunterlegenheit, um nachzuweisen, dass die Obergrenze des 95 %-KIs der Hazard Ratio weniger als 1,3 beträgt

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Glyxambi wird nicht bei Kindern unter 18 Jahren empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen ist (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).
Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin 10 mg mit einer möglichen Dosiserhöhung auf 25 mg oder Linagliptin 5 mg einmal täglich wurden bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 10 und 17 Jahren mit Typ-2-Diabetes-mellitus in einer 26-wöchigen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie (DINAMO) untersucht, mit einer Verlängerung der doppelblinden, aktiven Behandlungsphase bis zu 52 Wochen zur Bewertung der Sicherheit. Zu Studienbeginn betrug der mittlere HbA1c-Wert 8,03 %. Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung des HbA1c-Wertes zwischen Studienbeginn und Ende der Woche 26, unabhängig von der Gabe einer zusätzlichen blutzuckersenkenden Bedarfstherapie oder Behandlungsabbruch.

Empagliflozin

Empagliflozin war Placebo hinsichtlich der Verringerung des HbA1c-Wertes überlegen. Die Therapiedifferenz bei der adjustierten mittleren Veränderung des HbA1c-Wertes zwischen Empagliflozin und Placebo betrug -0,84 % (95 %-KI -1,50; -0,19; p = 0,0116). Die adjustierte mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert betrug -0,17 % bei den mit Empagliflozin behandelten Patienten (n = 52) und 0,68 % bei den Patienten, die Placebo erhielten (n = 53).

Linagliptin

Die Behandlung mit Linagliptin führte zu keiner signifikanten Verbesserung des HbA1c-Wertes. Die Therapiedifferenz bei der adjustierten mittleren Veränderung des HbA1c-Wertes zwischen Linagliptin und Placebo betrug -0,34 % (95 %-KI -0,99; 0,30; p = 0,2935). Die adjustierte mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert betrug 0,33 % bei den mit Linagliptin behandelten Patienten und 0,68 % bei den Patienten, die Placebo erhielten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Empagliflozin und Linagliptin in Glyxambi entsprechen der Bioverfügbarkeit von Empagliflozin und Linagliptin bei Verabreichung in getrennten Tabletten. Die Pharmakokinetik von Empagliflozin und Linagliptin als Monosubstanzen wurde umfassend bei gesunden Probanden und Patienten mit Typ-2-Diabetes charakterisiert. Die Pharmakoki-

netik war bei gesunden Probanden im Allgemeinen ähnlich wie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes.
Die Wirkung der Nahrungsaufnahme auf die Pharmakokinetik war bei Glyxambi ähnlich wie bei den Monosubstanzen. Glyxambi kann daher zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Empagliflozin

Resorption

Nach oraler Gabe wurde Empagliflozin schnell resorbiert und die medianen Plasmaspitzenkonzentrationen (t_{max}) wurden 1,5 Stunden nach Einnahme erreicht. Danach nahmen die Plasmakonzentrationen nach einem biphasischen Muster mit einer schnellen Verteilungsphase und einer relativ langsamen terminalen Phase ab. Die mittlere Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) des Plasmas im *Steady State* betrug mit Empagliflozin 10 mg einmal täglich 1.870 nmol/l x h und die C_{max} 259 nmol/l und mit Empagliflozin 25 mg einmal täglich 4.740 nmol/l x h bzw. 687 nmol/l. Die systemische Exposition gegenüber Empagliflozin nahm dosisproportional zu. Die pharmakokinetischen Parameter von Empagliflozin nach Einzelgabe und im *Steady State* waren ähnlich, was auf eine zeitlich lineare Pharmakokinetik schließen lässt.
Die Anwendung von Empagliflozin 25 mg nach Einnahme einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit führte zu einer etwas geringeren Exposition; im Vergleich zur Einnahme in nüchternem Zustand nahm die AUC um ca. 16 % und die C_{max} um ca. 37 % ab. Die beobachtete Wirkung der Nahrungsaufnahme auf die Pharmakokinetik von Empagliflozin wurde nicht als klinisch relevant angesehen. Empagliflozin kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen im *Steady State* betrug basierend auf einer populationspharmakokinetischen Auswertung 73,8 l. Nach oraler Gabe einer Lösung von [^{14}C]-Empagliflozin an gesunde Probanden betrug die Verteilung in Erythrozyten ca. 37 % und die Plasmaproteinbindung 86 %.

Biotransformation

In Humanplasma wurden keine wesentlichen Metaboliten von Empagliflozin nachgewiesen. Die häufigsten Metaboliten waren drei Glucuronid-Konjugate (2-, 3- und 6-O-Glucuronid). Die systemische Exposition gegenüber jedem Metaboliten betrug weniger als 10 % der gesamten Substanzmenge. *In vitro*-Studien lassen darauf schließen, dass die primäre Metabolisierung von Empagliflozin beim Menschen über eine Glucuronidierung durch die Uridin-5'-Diphospho-Glucuronosyltransferasen UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 und UGT1A9 erfolgt.

Elimination
Die apparente terminale Eliminationshalbwertszeit von Empagliflozin betrug basierend auf einer populationspharmakokinetischen Auswertung 12,4 Stunden und die apparente Clearance nach oraler Gabe 10,6 l/Stunde. Die interindividuelle und residuale Variabilität der Clearance von Empagliflozin nach oraler Gabe betrug 39,1 % bzw. 35,8 %. Bei einmal täglicher Einnahme wurden die *Steady State*-Plasmakonzentrationen von Empagliflozin mit der fünften Dosis erreicht. Entsprechend der Halbwertszeit wurde im *Steady State* im Hinblick auf die Plasma-AUC eine Akkumulation von bis zu 22 % beobachtet.

Nach oraler Gabe von [^{14}C]-Empagliflozin-Lösung an gesunde Probanden wurden etwa 96 % der verabreichten Radioaktivität im Stuhl (41 %) oder Urin (54 %) ausgeschieden. Die im Stuhl wiedergefundene Radioaktivität war zum überwiegenden Teil die unveränderte Ausgangssubstanz und etwa die Hälfte der im Urin ausgeschiedenen Radioaktivität war die unveränderte Ausgangssubstanz.

Linagliptin

Resorption

Nach oraler Gabe einer Dosis von 5 mg an gesunde Probanden oder Patienten wurde Linagliptin schnell resorbiert mit Plasmaspitzenkonzentrationen (mediane T_{max}) 1,5 Stunden nach Einnahme.

Bei einmal täglicher Dosierung von 5 mg Linagliptin werden die *Steady State*-Plasmakonzentrationen nach der dritten Einnahme erreicht. Im Vergleich zur ersten Dosis stieg die Plasma-AUC von Linagliptin nach Dosen von 5 mg im *Steady State* um etwa 33 % an. Die intra- und interindividuellen Variationskoeffizienten der AUC von Linagliptin waren gering (12,6 % bzw. 28,5 %). Aufgrund der konzentrationsabhängigen Bindung von Linagliptin an DPP-4 ist die Pharmakokinetik von Linagliptin basierend auf der Gesamtexposition nicht linear. Tatsächlich steigt die Gesamt-Plasma-AUC von Linagliptin weniger als dosisproportional an, während die AUC von ungebundenem Linagliptin annähernd dosisproportional ansteigt.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Linagliptin beträgt etwa 30 %. Die gleichzeitige Einnahme von Linagliptin mit einer fettreichen Mahlzeit verlängerte die Zeit bis zum Erreichen der C_{max} um 2 Stunden und senkte C_{max} um 15 %. Ein Einfluss auf $AUC_{0\text{-}72h}$ wurde jedoch nicht beobachtet. Klinisch relevante Auswirkungen werden durch die Änderung von C_{max} und T_{max} nicht erwartet. Daher kann die Anwendung von Linagliptin unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

Die Plasma-$AUC_{\tau,ss}$ und die $C_{max,ss}$-Konzentrationen von Linagliptin im *Steady State* betrugen 153 nmol/l x h bzw. 12,9 nmol/l für Linagliptin 5 mg einmal täglich für 7 Tage.

Verteilung

Nach einer an gesunde Probanden intravenös verabreichten Einzeldosis von 5 mg Linagliptin betrug das mittlere apparente Verteilungsvolumen im *Steady State* aufgrund der Gewebebindung etwa 1.110 Liter. Dies deutet auf eine ausgedehnte Verteilung von Linagliptin im Gewebe hin. Die Plasmaproteinbindung von Linagliptin ist konzentrationsabhängig, mit einer Abnahme von etwa 99 %

bei 1 nmol/l auf 75-89 % bei ≥ 30 nmol/l, was die Sättigung der Bindung an DPP-4 mit zunehmender Konzentration von Linagliptin widerspiegelt. In hohen Konzentrationen, bei denen DPP-4 vollständig gesättigt ist, war Linagliptin zu 70-80 % an andere Proteine als DPP-4 gebunden, demnach lagen 30-20 % ungebunden im Plasma vor.

Biotransformation

Nach oraler Anwendung von 10 mg [^{14}C]-Linagliptin wurden etwa 5 % der Radioaktivität im Urin ausgeschieden. Der Metabolismus spielt bei der Elimination von Linagliptin eine untergeordnete Rolle. Es wurde ein Hauptmetabolit bei einer relativen Exposition von 13,3 % Linagliptin im *Steady State* identifiziert, der als pharmakologisch unwirksam gilt und somit nicht zu der DPP-4 hemmenden Wirkung von Linagliptin im Plasma beiträgt.

Elimination

Die Abnahme der Linagliptin-Plasmakonzentrationen erfolgt dreiphasig mit einer langen terminalen Halbwertszeit (die terminale Halbwertszeit von Linagliptin beträgt mehr als 100 Stunden). Dies hängt hauptsächlich mit der starken, sättigungsfähigen Bindung von Linagliptin an DPP-4 zusammen und trägt nicht zur Akkumulation des Wirkstoffs bei. Wie durch die Einnahme mehrfacher Dosen von 5 mg Linagliptin festgestellt wurde, beträgt die effektive Halbwertszeit für die Akkumulation von Linagliptin etwa 12 Stunden.
Nach oraler Gabe von [^{14}C]-Linagliptin an gesunde Probanden wurden innerhalb von 4 Tagen nach Einnahme etwa 85 % der verabreichten Radioaktivität im Stuhl (80 %) oder Urin (5 %) ausgeschieden. Die renale Clearance im *Steady State* betrug ungefähr 70 ml/min.

Nierenfunktionsstörung

Empagliflozin

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 bis < 90 ml/min/1,73 m^2) und bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) war die AUC von Empagliflozin im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion um etwa 18 %, 20 %, 66 % bzw. 48 % erhöht. Die Spitzenplasmakonzentrationen von Empagliflozin waren bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung und bei Patienten mit Niereninsuffizienz/ESRD ähnlich wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei Patienten mit leichter oder schwerer Nierenfunktionsstörung waren die Spitzenplasmakonzentrationen von Empagliflozin um rund 20 % höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die populationspharmakokinetische Auswertung zeigte, dass sich die apparente Clearance von Empagliflozin nach oraler Gabe bei einer Abnahme der eGFR verringerte, was zu einer Zunahme der Exposition gegenüber dem Wirkstoff führte (siehe Abschnitt 4.2).

Linagliptin

Zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Linagliptin (5-mg-Dosis) wurde eine offene Studie mit Mehrfachdosierung an Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unterschiedlicher Schweregrade im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion durchgeführt. An der Studie nahmen Patienten mit Niereninsuffizienz teil, die aufgrund der Kreatinin-Clearance als leicht (50 bis < 80 ml/min), mittelschwer (30 bis < 50 ml/min) und schwer (< 30 ml/min) eingestuft wurde, sowie in Hämodialyse-Behandlung befindliche Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Darüber hinaus wurde ein Vergleich zwischen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus sowie schwerer Nierenfunktionsstörung (< 30 ml/min) und Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit normaler Nierenfunktion durchgeführt.
Unter *Steady State*-Bedingungen war die Linagliptin-Exposition bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung vergleichbar mit der bei gesunden Probanden. Bei mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein moderater Anstieg der Exposition von etwa dem 1,7-Fachen im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt. Die Exposition bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit schwerer Nierenfunktionsstörung war im Vergleich zu Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit normaler Nierenfunktion etwa um das 1,4-Fache höher. *Steady State*-Berechnungen der AUC von Linagliptin bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz deuteten auf eine vergleichbare Exposition mit der von Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung hin. Außerdem ist bei Linagliptin nicht von einer therapeutisch signifikanten Elimination durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse auszugehen (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Empagliflozin

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung nach der Child-Pugh-Klassifikation nahm im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion die mittlere AUC von Empagliflozin um 23 %, 47 % bzw. 75 % und die mittlere C_{max} um 4 %, 23 % bzw. 48 % zu (siehe Abschnitt 4.2).

Linagliptin

Bei nichtdiabetischen Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung (gemäß der Child-Pugh-Klassifikation) waren die mittlere AUC und C_{max} von Linagliptin nach Mehrfachgabe von 5 mg Linagliptin ähnlich wie bei gesunden Probanden.

Body-Mass-Index

Eine Dosisanpassung von Glyxambi aufgrund des Body-Mass-Index ist nicht erforderlich. Die populationspharmakokinetische Auswertung ergab, dass der Body-Mass-Index (BMI) keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Empagliflozin oder Linagliptin hat.

Geschlecht

Die populationspharmakokinetische Auswertung ergab, dass das Geschlecht keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Empagliflozin oder Linagliptin hat.

Ethnische Zugehörigkeit

In einer populationspharmakokinetischen Auswertung und in eigens zu diesem Zweck durchgeführten Phase-1-Studien wurde kein klinisch relevanter Unterschied in der Pharmakokinetik von Empagliflozin und Linagliptin beobachtet.

Ältere Patienten

Die populationspharmakokinetische Auswertung ergab, dass das Alter keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Empagliflozin oder Linagliptin hat. Die Plasmakonzentrationen von Linagliptin waren bei älteren Patienten (65 bis 80 Jahre) mit denen jüngerer Patienten vergleichbar.

Kinder und Jugendliche

Empagliflozin

In einer pädiatrischen Studie der Phase 1 wurden die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik von Empagliflozin (5 mg, 10 mg und 25 mg) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes-mellitus untersucht. Das beobachtete pharmakokinetische und pharmakodynamische Ansprechen entsprach dem bei erwachsenen Patienten.

In einer pädiatrischen Studie der Phase 3 wurden die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik (Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert) von Empagliflozin 10 mg mit einer möglichen Dosiserhöhung auf 25 mg bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 10 und 17 Jahren mit Typ-2-Diabetes-mellitus untersucht. Der beobachtete Zusammenhang zwischen Exposition und Ansprechen war im Allgemeinen zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten vergleichbar. Die orale Anwendung von Empagliflozin führte zu einer Exposition, die im Bereich dessen lag, was bei erwachsenen Patienten beobachtet wurde. Die beobachteten geometrischen mittleren Talspiegel und geometrischen mittleren Konzentrationen 1,5 Stunden nach der Anwendung betrugen im *Steady State* unter Empagliflozin 10 mg einmal täglich 26,6 nmol/l bzw. 308 nmol/l und unter Empagliflozin 25 mg einmal täglich 67,0 nmol/l bzw. 525 nmol/l.

Linagliptin

In einer pädiatrischen Studie der Phase 2 wurden die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik von 1 mg und 5 mg Linagliptin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes-mellitus untersucht. Das beobachtete pharmakokinetische und pharmakodynamische Ansprechen entsprach dem bei erwachsenen Patienten. Linagliptin 5 mg war Linagliptin 1 mg in Bezug auf die minimale DPP-4-Inhibition überlegen (72 % vs. 32 %, p = 0,0050) und zeigte eine numerisch größere Reduktion des HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem Ausgangswert (-0,63 % vs. -0,48 %, n. s., adjustiertes Mittel). Angesichts des begrenzten Datensets sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

In einer pädiatrischen Studie der Phase 3 wurden die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik (Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert) von 5 mg Linagliptin bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 10 und 17 Jahren mit Typ-2-Diabetes-mellitus untersucht. Der beobachtete Zusammenhang zwischen Exposition und Ansprechen war im Allgemeinen zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten vergleichbar. Die orale Anwendung von Linagliptin führte zu einer Exposition, die im Bereich dessen lag, was bei erwachsenen Patienten beobachtet wurde. Die beobachteten geometrischen mittleren Talspiegel und geometrischen mittleren Konzentrationen 1,5 Stunden nach der Anwendung betrugen im *Steady State* 4,30 nmol/l bzw. 12,6 nmol/l.

Arzneimittelwechselwirkungen

Mit Glyxambi wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt; jedoch wurden solche Studien mit den beiden Monosubstanzen durchgeführt.

In vitro-Beurteilung von Empagliflozin

Basierend auf *In vitro*-Studien bewirkt Empagliflozin keine Hemmung, Inaktivierung oder Induktion von CYP450-Isoenzymen. UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 oder UGT2B7 werden durch Empagliflozin nicht gehemmt. Arzneimittelwechselwirkungen aufgrund einer Beteiligung der wichtigsten CYP450- und UGT-Isoenzyme bei gleichzeitiger Anwendung von Empagliflozin und Substraten dieser Enzyme werden daher als unwahrscheinlich angesehen.

In vitro-Daten lassen darauf schließen, dass die primäre Metabolisierung von Empagliflozin beim Menschen über eine Glucuronidierung durch die Uridin-5'-Diphospho-Glucuronosyltransferasen UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 und UGT2B7 erfolgt.

Empagliflozin ist ein Substrat der Aufnahme-Transporter OAT3, OATP1B1 und OATP1B3 beim Menschen, jedoch nicht von dem organischen Anionen-Transporter 1 (OAT1) und dem organischen Kationen-Transporter 2 (OCT2). Empagliflozin ist ein Substrat für P-Glykoprotein (P-gp) und das Brustkrebs-Resistenzprotein (BCRP).

In therapeutischen Dosen bewirkt Empagliflozin keine Hemmung von P-gp. Basierend auf *In vitro*-Studien gilt es als unwahrscheinlich, dass Empagliflozin Wechselwirkungen mit anderen P-gp-Substraten hervorruft. Die gleichzeitige Anwendung von Digoxin, einem P-gp-Substrat, mit Empagliflozin führte zu einer Erhöhung der AUC von Digoxin um 6 % und zu einer Erhöhung der C_{max} von Digoxin um 14 %. Diese Veränderungen wurden als klinisch nicht relevant eingestuft.

Empagliflozin hemmt in klinisch relevanten Plasmakonzentrationen *in vitro* keinen der Aufnahme-Transporter beim Menschen wie OAT3, OATP1B1 und OATP1B3. Daher werden Arzneimittelwechselwirkungen mit Substraten dieser Aufnahme-Transporter als unwahrscheinlich angesehen.

In vitro-Beurteilung von Linagliptin

Linagliptin ist ein Substrat für OATP8, OCT2, OAT4, OCTN1 und OCTN2, was auf eine mögliche OATP8-vermittelte hepatische Aufnahme, eine OCT2-vermittelte renale Aufnahme sowie eine OAT4-, OCTN1- und OCTN2-vermittelte renale Sekretion und Rückresorption von Linagliptin *in vivo* hinweist. Die Wirkungen von OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 und OATP2 wurden leicht bis schwach durch Linagliptin gehemmt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit der Kombination von Empagliflozin und Linagliptin wurden Studien zur allgemeinen Toxizität bei Ratten für eine Dauer von bis zu 13 Wochen durchgeführt.

Bei ≥ 15 : 30 mg/kg Linagliptin : Empagliflozin (das 3,8-Fache der humantherapeutischen Exposition gegenüber Linagliptin und das 7,8-Fache der humantherapeutischen Exposition gegenüber Empagliflozin) wurden in den Kombinationsgruppen und in der mit Empagliflozin allein behandelten Gruppe fokale Bereiche von hepatozellulären Nekrosen festgestellt, aber nicht in der Kontrollgruppe. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unklar.

Bei Expositionen, die ausreichend über der humantherapeutischen Exposition lagen, war die Kombination von Empagliflozin und Linagliptin nicht teratogen und zeigte keine maternale Toxizität. Unerwünschte Wirkungen auf die renale Entwicklung wurden nach Verabreichung von Empagliflozin allein und Linagliptin allein oder nach Verabreichung der kombinierten Wirkstoffe nicht beobachtet.

Empagliflozin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Langzeitstudien zur Toxizität bei Nagern und Hunden wurden bei Expositionen, die bei oder über dem 10-Fachen der klinischen Dosis von Empagliflozin lagen, Anzeichen einer Toxizität beobachtet. Die meisten toxischen Wirkungen standen in Einklang mit der Sekundärpharmakologie durch den Verlust von Glucose im Urin und Elektrolytstörungen. Dazu gehören vermindertes Körpergewicht und Körperfett, erhöhte Futteraufnahme, Diarrhö, Dehydrierung, verringerte Serumglucosewerte und Anstieg anderer Serumparameter, die Ausdruck eines gesteigerten Proteinmetabolismus und einer gesteigerten Gluconeogenese sind, Veränderungen der Harnausscheidung wie Polyurie und Glucosurie sowie mikroskopische Veränderungen einschließlich Mineralisierung in der Niere und in einigen Weichteil- und vaskulären Geweben. Bei einigen Spezies wurden mikroskopisch nachweisbare Auswirkungen übersteigerter pharmakologischer Wirkungen an der Niere wie Dilatation der Tubuli sowie Mineralisierung der Tubuli und des Nierenbeckens beobachtet, die bei einer Exposition auftraten, die etwa dem 4-Fachen der klinischen Exposition gegenüber einer 25-mg-Dosis Empagliflozin, gemessen an der AUC, entspricht.

In einer zweijährigen Studie zum kanzerogenen Potenzial kam es bei weiblichen Ratten mit Empagliflozin nicht zu einer Erhöhung der Tumorinzidenz, und zwar bis zur höchsten Dosis von 700 mg/kg/Tag, die dem ca. 72-Fachen der maximalen klinischen Exposition gegenüber Empagliflozin, gemessen an der AUC, entspricht. Bei männlichen Ratten wurden bei der höchsten Dosis, nicht jedoch bei einer Dosis von 300 mg/kg/Tag, die dem ca. 26-Fachen der maximalen klinischen Exposition gegenüber Empagliflozin entspricht, behandlungsbedingte benigne proliferative Gefäßläsionen (Hämangiome) der mesenterialen Lymphknoten beobachtet. Bei Ratten wurden bei einer Dosis von 300 mg/kg/Tag und darüber, nicht jedoch bei einer Dosis von 100 mg/kg/Tag, die dem ca. 18-Fachen der maximalen klinischen Exposition gegenüber Empagliflozin entspricht, Tumore der interstitiellen Zellen in den Hoden mit einer höheren Inzidenz beobachtet. Beide Tumore sind bei Ratten häufig und für den Menschen wahrscheinlich nicht relevant.

Bei weiblichen Mäusen kam es mit Empagliflozin bei Dosen von bis zu 1 000 mg/kg/Tag, die dem ca. 62-Fachen der maximalen klinischen Exposition gegenüber Empagliflozin entsprechen, nicht zu einer Erhöhung der Tumorinzidenz. Bei männlichen Mäusen induzierte Empagliflozin Nierentumore bei einer Dosis von 1 000 mg/kg/Tag, aber nicht bei einer Dosis von 300 mg/kg/Tag, die dem ca. 11-Fachen der maximalen klinischen Exposition gegenüber Empagliflozin entspricht. Der diesen Tumoren zugrundeliegende Wirkmechanismus hängt mit der natürlichen Prädisposition der männlichen Maus für Nierenerkrankungen und mit einem Stoffwechselweg zusammen, der nicht auf den Menschen übertragbar ist. Die Nierentumore bei der männlichen Maus werden für den Menschen als nicht relevant angesehen.

Bei Expositionen, die ausreichend über der beim Menschen nach therapeutischen Dosen erreichten Exposition lagen, hatte Empagliflozin keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität oder die frühe embryonale Entwicklung. Während der Phase der Organogenese verabreichtes Empagliflozin war nicht teratogen. Nur bei maternotoxischen Dosen verursachte Empagliflozin bei Ratten gebogene Gliedmaßenknochen und führte bei Kaninchen zu einer Zunahme embryofetaler Verluste.

In Studien mit Empagliflozin zur prä- und postnatalen Toxizität bei Ratten wurde bei maternalen Expositionen, die dem ca. 4-Fachen der maximalen humantherapeutischen Exposition entsprachen, eine verringerte Gewichtszunahme bei den Nachkommen beobachtet. Bei einer systemischen Exposition, die der maximalen klinischen Exposition gegenüber Empagliflozin entspricht, wurde ein solcher Effekt nicht beobachtet. Die Relevanz dieser Beobachtung für den Menschen ist nicht klar.

In einer Studie zur juvenilen Toxizität bei der Ratte wurde bei Verabreichung von Empagliflozin vom postnatalen Tag 21 bis zum postnatalen Tag 90 bei juvenilen Ratten eine nicht schädliche, minimale bis leichte Dilatation der Nierentubuli und des Nierenbe-

ckens ausschließlich bei Gabe von 100 mg/kg/Tag beobachtet, was annähernd dem 11-Fachen der maximalen klinischen Dosis von 25 mg entspricht. Diese Befunde waren nach einer 13-wöchigen Erholungsphase ohne Arzneimittel nicht mehr vorhanden.

Linagliptin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Langzeitstudien zur Toxizität bei Nagern und Cynomolgus-Affen wurden bei Expositionen, die über dem 300-Fachen der humantherapeutischen Exposition von Linagliptin lagen, Anzeichen von Toxizität beobachtet.

Leber, Nieren und Gastrointestinaltrakt sind die Hauptzielorgane der Toxizität bei Mäusen und Ratten. Bei Ratten wurden bei Expositionen von über dem 1 500-Fachen der humantherapeutischen Exposition Nebenwirkungen auf Fortpflanzungsorgane, Schilddrüse und lymphatische Organe beobachtet. Bei Hunden wurden bei mittleren Dosen starke pseudoallergische Reaktionen festgestellt, die sekundär KV Veränderungen hervorriefen; diese wurden als hundespezifisch eingestuft. Bei Cynomolgus-Affen waren bei mehr als der 450-fachen humantherapeutischen Exposition Leber, Nieren, Magen, Fortpflanzungsorgane, Thymus, Milz und Lymphknoten die Zielorgane der Toxizität. Bei mehr als der 100-fachen humantherapeutischen Exposition war bei Affen der wesentliche Befund eine Magenreizung.

2-jährige orale Karzinogenitätsstudien bei Ratten und Mäusen erbrachten keinen Hinweis auf Karzinogenität bei Ratten bzw. männlichen Mäusen. Eine nur bei weiblichen Mäusen signifikant höhere Inzidenz maligner Lymphome bei der höchsten Dosis (> 200-Faches der humantherapeutischen Exposition) wird für Menschen als nicht relevant eingestuft. Auf Grundlage dieser Studien gibt es keine Bedenken hinsichtlich Karzinogenität beim Menschen.

Bei Expositionen von mehr als dem 900-Fachen der humantherapeutischen Exposition hatte Linagliptin keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität oder die frühe embryonale Entwicklung. Während der Phase der Organogenese verabreichtes Linagliptin war nicht teratogen. Nur bei maternotoxischen Dosen verursachte Linagliptin bei Ratten eine leichte Verzögerung der skelettalen Ossifikation und bei Kaninchen eine Zunahme embryofetaler Verluste.

In der Studie mit Linagliptin zur prä- und postnatalen Toxizität bei Ratten wurde bei maternalen Expositionen, die dem ca. 1.500-Fachen der maximalen humantherapeutischen Exposition entsprachen, eine verringerte Gewichtszunahme bei den Nachkommen beobachtet. Bei einer systemischen Exposition, die dem 49-Fachen der maximalen humantherapeutischen Exposition gegenüber Linagliptin entsprach, wurde ein solcher Effekt nicht beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glyxambi 10 mg/5 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Mannitol (Ph. Eur.) (E421)
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Maisstärke
Copovidon (K 28)
Crospovidon (Typ B)
Talkum
Magnesiumstearat [pflanzlich]

Filmüberzug

Hypromellose
Mannitol (Ph. Eur.) (E421)
Talkum
Titandioxid (E171)
Macrogol 6000
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)

Glyxambi 25 mg/5 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Mannitol (Ph. Eur.) (E421)
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Maisstärke
Copovidon (K 28)
Crospovidon (Typ B)
Talkum
Magnesiumstearat [pflanzlich]

Filmüberzug

Hypromellose
Mannitol (Ph. Eur.) (E421)
Talkum
Titandioxid (E171)
Macrogol 6000
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Perforierte PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.
Packungsgrößen mit 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 und 100 x 1 Filmtablette.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Glyxambi 10 mg/5 mg Filmtabletten

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

Glyxambi 25 mg/5 mg Filmtabletten

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. November 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Juli 2021

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.