

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimé pelliculé
Glyxambi 25 mg/5 mg comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'empagliflozine et 5 mg de linagliptine.

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg d'empagliflozine et 5 mg de linagliptine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé jaune pâle, triangulaire à coins arrondis, aux faces aplaties et bords biseautés. Le symbole de la société Boehringer Ingelheim est gravé d'un côté ; l'autre côté porte la mention « 10/5 » gravée (taille du comprimé : 8 mm de chaque côté).

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé rose pâle, triangulaire à coins arrondis, aux faces aplaties et bords biseautés. Le symbole de la société Boehringer Ingelheim est gravé d'un côté ; l'autre côté porte la mention « 25/5 » gravée (taille du comprimé : 8 mm de chaque côté).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Glyxambi, association fixe d'empagliflozine et de linagliptine, est indiqué chez les adultes atteints d'un diabète de type 2 et âgés de 18 ans et plus :

- pour améliorer le contrôle glycémique quand la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant (SH) et l'un des composants de Glyxambi ne procurent pas un contrôle glycémique adéquat.
- quand le patient est déjà traité par l'association libre d'empagliflozine et de linagliptine.

(Voir les rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données disponibles sur les associations étudiées)

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie initiale recommandée est d'un comprimé pelliculé de Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg d'empagliflozine et 5 mg de linagliptine) une fois par jour.

Chez les patients qui tolèrent cette posologie initiale et nécessitent un contrôle glycémique supplémentaire, la posologie peut être augmentée à un comprimé pelliculé de Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg d'empagliflozine et 5 mg de linagliptine) une fois par jour.

Lorsque Glyxambi est associé à la metformine, la posologie de la metformine doit être maintenue.

Lorsque Glyxambi est associé à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8).

Les patients passant de l'empagliflozine (10 mg/jour ou 25 mg/jour) et de la linagliptine (5 mg/jour) à Glyxambi doivent recevoir les mêmes doses quotidiennes d'empagliflozine et de linagliptine avec l'association fixe que celles qu'ils reçoivent sous forme de comprimés distincts.

Doses oubliées

Si le patient oublie de prendre une dose du médicament et qu'il reste un délai d'au moins 12 heures avant la prise suivante, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. La dose suivante doit être prise à l'heure habituelle. Si la dose suivante est prévue dans les 12 prochaines heures, la dose oubliée ne doit pas être prise et la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle. Le patient ne doit pas prendre une double dose pour compenser l'oubli d'une dose.

Populations particulières

Insuffisance rénale

L'efficacité glycémique de l'empagliflozine dépend de la fonction rénale. En cas d'utilisation pour la réduction du risque cardiovasculaire, la dose de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour, en association au traitement standard, devra être utilisée chez les patients présentant un DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m² (voir Tableau 1). Sachant que l'efficacité de l'empagliflozine sur la réduction glycémique est diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, voire probablement absente en cas d'insuffisance rénale sévère, l'association à d'autres traitements anti-hyperglycémiants devrait être envisagée en cas d'optimisation du contrôle glycémique.

Les recommandations pour l'ajustement des doses en fonction du DFGe ou de la ClCr sont détaillées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Recommandations pour l'ajustement des doses^a

DFGe [mL/min/1,73 m²] ou ClCr [mL/min]	Empagliflozine	Linagliptine
≥ 60	Commencer par 10 mg. Chez les patients qui tolèrent 10 mg et nécessitent un meilleur contrôle glycémique, la dose peut être augmentée à 25 mg.	5 mg Aucun ajustement de la dose de linagliptine n'est nécessaire
45 à < 60	Commencer par 10 mg. ^b Continuer avec 10 mg chez les patients déjà sous empagliflozine.	
30 à < 45	Commencer par 10 mg. ^b Continuer avec 10 mg chez les patients déjà sous empagliflozine. ^b	
< 30	L'empagliflozine n'est pas recommandée.	

^a Voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2.

^b Patients présentant un diabète de type 2 et une pathologie cardiovasculaire avérée.

Glyxambi ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou chez les patients sous dialyse, les données étant insuffisantes pour étayer une utilisation chez ces patients (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique faible à modérée.

L'exposition à l'empagliflozine est plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et l'expérience thérapeutique chez ces patients est limitée (voir rubrique 5.2). Par conséquent, l'utilisation de Glyxambi n'est pas recommandée pour cette population de patients.

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Cependant, chez les patients âgés de 75 ans et plus, la fonction rénale et le risque d'hypovolémie doivent être pris en compte (voir les rubriques 4.4 et 4.8).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Glyxambi chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Un essai clinique n'a pas établi l'efficacité de la linagliptine chez les patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2). Par conséquent, le traitement des enfants et des adolescents avec Glyxambi n'est pas recommandé. Glyxambi n'a pas été étudié chez les patients pédiatriques de moins de 10 ans.

Mode d'administration

Les comprimés de Glyxambi sont à prendre par voie orale ; ils peuvent être pris au cours ou en dehors des repas, à n'importe quel moment de la journée, mais à intervalles réguliers. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à tout autre inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT-2), à tout autre inhibiteur de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Acidocétose diabétique

De rares cas d'acidocétose diabétique (ACD), y compris des cas pouvant engager le pronostic vital et des cas d'issue fatale, ont été décrits chez des patients traités par des inhibiteurs du SGLT-2, y compris l'empagliflozine. Dans un certain nombre de cas, la symptomatologie était atypique, avec des glycémies seulement modérément augmentées, inférieures à 14 mmol/l (250 mg/dl). On ignore si une acidocétose diabétique est plus probable de survenir avec des doses plus élevées d'empagliflozine.

Le risque d'ACD doit être envisagé en présence de symptômes non spécifiques tels que nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif excessive, difficultés à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. L'acidocétose doit être immédiatement recherchée chez les patients en cas de survenue de ces symptômes, indépendamment de la glycémie.

Si une acidocétose diabétique est suspectée ou diagnostiquée chez un patient, le traitement par empagliflozine doit être immédiatement arrêté.

Le traitement doit être interrompu chez les patients qui sont hospitalisés pour des interventions chirurgicales lourdes ou des pathologies médicales aiguës graves. La surveillance des corps cétoniques est recommandée chez ces patients. Le contrôle de la cétonémie (taux de cétone dans le sang) est

préférée à la cétonurie (taux de cétone dans l'urine). Le traitement par empagliflozine ne peut être repris que quand les taux de corps cétoniques sont normaux et après une stabilisation de l'état du patient.

Avant de débuter un traitement par empagliflozine, les antécédents du patient pouvant prédisposer à l'acidocétose doivent être pris en considération.

Les patients susceptibles de présenter un risque accru d'acidocétose diabétique incluent les patients avec un faible capital de cellules bêta fonctionnelles (par exemple, des patients ayant un diabète de type 2 avec un faible taux de peptide C, ayant un diabète auto-immun latent de l'adulte [LADA] ou des antécédents de pancréatite), les patients avec des affections entraînant une diminution de la prise alimentaire ou une déshydratation sévère, les patients chez qui les doses d'insuline ont été réduites et ceux dont les besoins en insuline sont accrus en raison d'une maladie aiguë, d'une intervention chirurgicale ou d'une consommation excessive d'alcool. Chez ces patients, les inhibiteurs du SGLT-2 doivent être utilisés avec prudence.

La reprise d'un traitement par un inhibiteur du SGLT-2 chez des patients pour lesquels un antécédent d'acidocétose diabétique est survenu en cours de traitement par un inhibiteur du SGLT-2 n'est pas recommandée à moins qu'un autre facteur déclenchant ait pu être clairement identifié et corrigé.

Glyxambi ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'un diabète de type 1. Les données issues d'un programme d'essais cliniques mené chez des patients atteints d'un diabète de type 1 ont montré que l'acidocétose diabétique survient plus souvent chez les patients traités par empagliflozine 10 mg et 25 mg en complément d'un traitement par insuline par rapport au placebo.

Insuffisance rénale

Chez les patients ayant un DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr < 60 ml/min, la dose journalière d'empagliflozine/linagliptine est limitée à 10 mg/5 mg (voir rubrique 4.2). L'association empagliflozine/linagliptine n'est pas recommandée lorsque le DFGe est inférieur à 30 ml/min/1,73 m² ou la ClCr est inférieure à 30 ml/min. L'association empagliflozine/linagliptine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une IRT ou chez les patients sous dialyse. Les données sont insuffisantes pour soutenir une utilisation chez ces patients (voir les rubriques 4.2, 5.1 et 5.2).

Surveillance de la fonction rénale

Une évaluation de la fonction rénale est recommandée comme suit :

- avant l'instauration du traitement par empagliflozine/linagliptine et à intervalles réguliers pendant le traitement, c.-à-d. au moins une fois par an (voir les rubriques 4.2, 5.1 et 5.2),
- avant l'instauration de tout traitement médicamenteux concomitant pouvant avoir un impact négatif sur la fonction rénale.

Atteinte hépatique

Des cas d'atteinte hépatique ont été rapportés avec l'empagliflozine au cours des essais cliniques. Il n'a pas été établi de lien de causalité entre l'empagliflozine et l'atteinte hépatique.

Augmentation de l'hématocrite

Une augmentation de l'hématocrite a été observée au cours du traitement avec l'empagliflozine (voir rubrique 4.8).

Maladie rénale chronique

Il existe des données concernant l'utilisation de l'empagliflozine pour le traitement du diabète chez des patients présentant une maladie rénale chronique (DFGe \geq 30 mL/min/1,73 m²) associée ou non à une albuminurie. Les patients présentant une albuminurie pourraient tirer un plus grand bénéfice du traitement par empagliflozine.

Risque d'hypovolémie

Du fait du mécanisme d'action des inhibiteurs du SGLT-2, la diurèse osmotique qui accompagne la glycosurie thérapeutique peut entraîner une légère diminution de la pression artérielle (voir rubrique 5.1). Par conséquent, une attention particulière devra être portée aux patients pour lesquels une baisse de la pression artérielle induite par l'empagliflozine peut représenter un risque, tels que les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue, les patients sous traitement antihypertenseur (par ex., thiazidiques et diurétiques de l'anse ; voir également rubrique 4.5) avec des antécédents d'hypotension ou les patients âgés de 75 ans et plus.

Dans le cas d'affections pouvant entraîner une perte hydrique (par ex. les maladies gastro-intestinales), une surveillance attentive de l'état volémique (par ex. examen physique, mesures de la pression artérielle, analyses biologiques incluant l'hématocrite) et des électrolytes est recommandée chez les patients recevant de l'empagliflozine. L'interruption temporaire du traitement par Glyxambi doit être envisagée jusqu'à ce que la perte hydrique soit corrigée.

Patients âgés

Un plus grand risque d'effets indésirables de type hypovolémie a été décrit chez des patients âgés de 75 ans et plus qui étaient traités par empagliflozine, notamment à la dose de 25 mg/jour (voir la rubrique 4.8). Par conséquent, il faut particulièrement veiller au volume de leurs apports hydriques dans le cas d'une administration concomitante avec des médicaments qui peuvent entraîner une hypovolémie (par exemple, diurétiques, IEC).

Infections des voies urinaires

Dans les essais cliniques menés avec Glyxambi, l'incidence des infections des voies urinaires a été globalement similaire chez les patients traités par Glyxambi et chez les patients traités par empagliflozine ou linagliptine. Leurs fréquences ont été comparables à l'incidence des infections urinaires dans les essais cliniques menés avec l'empagliflozine (voir rubrique 4.8).

Dans un ensemble d'études en double insu, contrôlées contre placebo, d'une durée de 18 à 24 semaines, la fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme événement indésirable était similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et chez les patients sous placebo, et était plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (voir rubrique 4.8). Depuis la mise sur le marché, des cas d'infection des voies urinaires avec des complications incluant des pyélonéphrites et des urosepticémies, ont été signalés chez les patients traités par empagliflozine. Aucun cas de pyélonéphrite ou d'urosepticémie n'a été signalée chez les patients traités par Glyxambi au cours des essais cliniques. Cependant, une interruption temporaire de Glyxambi doit être envisagée chez les patients ayant une infection des voies urinaires avec des complications.

Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)

Des cas de fasciite nécrosante du périnée (aussi appelée « gangrène de Fournier ») survenus après mise sur le marché ont été rapportés chez des patients de sexe masculin et féminin prenant des inhibiteurs du SGLT2. Cet événement rare mais grave et mettant potentiellement en jeu le pronostic vital des patients nécessite une intervention chirurgicale et un traitement antibiotique en urgence.

Il convient de recommander aux patients de consulter un médecin s'ils développent des symptômes tels qu'une douleur, une sensibilité, un érythème ou une tuméfaction au niveau de la zone génitale ou périnéale, accompagnés de fièvre ou de malaises. Il convient de garder à l'esprit que la fasciite nécrosante peut être précédée d'une infection urogénitale ou d'un abcès périnéal. En cas de suspicion de gangrène de Fournier, le traitement par Glyxambi doit être interrompu et un traitement rapide (comprenant des antibiotiques et un débridement chirurgical) doit être instauré.

Amputations des membres inférieurs

Une augmentation du nombre de cas d'amputation des membres inférieurs (principalement d'un orteil) a été observée au cours d'essais cliniques à long terme menés avec un autre inhibiteur du SGLT2. On ignore s'il s'agit d'un effet de classe. Comme pour tous les patients diabétiques, il est important de sensibiliser les patients sur l'importance des soins préventifs de routine pour les pieds.

Bilan urinaire

En raison du mécanisme d'action de l'empagliflozine, les patients recevant Glyxambi auront un test de dépistage du glucose urinaire positif.

Interférence avec le dosage du 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Il n'est pas recommandé d'utiliser le dosage du 1,5-AG pour la surveillance du contrôle glycémique, car il ne constitue pas une mesure fiable pour l'évaluation du contrôle glycémique chez les patients qui prennent des inhibiteurs du SGLT-2. Il est recommandé d'utiliser d'autres méthodes pour surveiller le contrôle glycémique.

Pancréatite aiguë

L'utilisation des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) a été associée à un risque de développer une pancréatite aiguë. Des cas de pancréatite aiguë ont été observés chez des patients recevant de la linagliptine. Dans un essai de sécurité cardiovasculaire et rénale (CARMELINA) dont la période d'observation médiane a été de 2,2 ans, des cas de pancréatite aiguë, confirmés par un comité d'arbitrage, ont été rapportés chez 0,3 % des patients ayant reçu la linagliptine et chez 0,1 % des patients ayant reçu le placebo. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une pancréatite aiguë.

En cas de suspicion de pancréatite, Glyxambi doit être arrêté ; si une pancréatite aiguë est confirmée, Glyxambi ne doit pas être repris. Il convient d'être prudent chez les patients ayant des antécédents de pancréatite.

Pemphigoïde bulleuse

Des cas de pemphigoïde bulleuse ont été observés chez des patients recevant de la linagliptine. Dans l'essai CARMELINA, une pemphigoïde bulleuse a été rapportée chez 0,2 % des patients ayant reçu la linagliptine et chez aucun des patients ayant reçu le placebo. Si une pemphigoïde bulleuse est suspectée, le traitement par Glyxambi doit être arrêté.

Utilisation avec des médicaments connus pour provoquer des hypoglycémies

L'empagliflozine et la linagliptine administrées sous forme d'agents uniques ont montré une incidence des hypoglycémies comparable au placebo quand elles ont été utilisées seules ou en association avec d'autres antidiabétiques non connus pour entraîner des hypoglycémies (par ex., la metformine ou les thiazolidinediones). L'incidence des hypoglycémies lors de leur association a été augmentée quand elles ont été administrées avec des antidiabétiques connus pour provoquer des hypoglycémies (par ex., les sulfamides hypoglycémisants et/ou l'insuline (voir la rubrique 4.8).

Il n'existe pas de données sur le risque hypoglycémique de Glyxambi lorsqu'il est utilisé avec de l'insuline et/ou un sulfamide hypoglycémiant. Toutefois, la prudence est recommandée lorsque Glyxambi est administré en association avec des antidiabétiques. Une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée (voir les rubriques 4.2 et 4.5).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec Glyxambi et d'autres médicaments ; de telles études ont toutefois été menées avec chacune des substances actives.

D'après les résultats des études pharmacocinétiques, aucun ajustement de la dose de Glyxambi n'est recommandé lorsque le médicament est administré de façon concomitante à d'autres médicaments couramment prescrits, à l'exception de ceux listés ci-dessous.

Interactions pharmacodynamiques

Insuline et sulfamides hypoglycémisants

L'insuline et les sulfamides hypoglycémisants peuvent augmenter le risque d'hypoglycémie. Par conséquent, une réduction de la dose d'insuline ou des sulfamides hypoglycémisants peut être nécessaire pour diminuer le risque d'hypoglycémie lorsqu'ils sont utilisés en association avec Glyxambi (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

Diurétiques

L'empagliflozine peut majorer l'effet diurétique des thiazidiques et des diurétiques de l'anse, et peut augmenter le risque de déshydratation et d'hypotension (voir rubrique 4.4).

Interactions pharmacocinétiques

Effets des autres médicaments sur l'empagliflozine

L'empagliflozine est principalement excrétée sous forme inchangée. Une petite fraction est métabolisée par les uridine 5' diphosphoglucuronosyl-transférases (UGT) ; cependant, un effet cliniquement pertinent des inhibiteurs des UGT sur l'empagliflozine n'est pas attendu (voir rubrique 5.2). L'effet de l'induction des UGT sur l'empagliflozine (par ex., l'induction par la rifampicine ou la phénytoïne) n'a pas été étudié. Le traitement concomitant par des inducteurs connus des enzymes UGT n'est pas recommandé en raison d'un risque potentiel de diminution de l'efficacité de l'empagliflozine. Si l'administration concomitante d'un inducteur de ces enzymes UGT est jugée nécessaire, il convient d'effectuer un suivi du contrôle glycémique afin d'évaluer que la réponse à Glyxambi est adéquate.

L'administration concomitante d'empagliflozine et de probénécide, un inhibiteur des enzymes UGT et de l'OAT3, a entraîné une augmentation de 26 % du pic de concentration plasmatique d'empagliflozine (C_{\max}) et une augmentation de 53 % de l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (ASC). Ces variations n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.

Une étude d'interaction avec le gemfibrozil, un inhibiteur *in vitro* des transporteurs OAT3 et OATP1B1/1B3, a montré que la C_{\max} de l'empagliflozine augmente de 15 % et l'ASC augmente de 59 % suite à une administration concomitante. Ces variations n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.

L'inhibition des transporteurs OATP1B1/1B3 par l'administration concomitante de rifampicine a entraîné une augmentation de 75 % de la C_{\max} et une augmentation de 35 % de l'ASC de l'empagliflozine. Ces variations n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.

Les études d'interaction suggèrent que la pharmacocinétique de l'empagliflozine n'est pas influencée par l'administration concomitante de metformine, de glimépiride, de pioglitazone, de sitagliptine, de linagliptine, de warfarine, de vérapamil, de ramipril, de simvastatine, de torasémide ou d'hydrochlorothiazide.

Effets de l'empagliflozine sur les autres médicaments

L'empagliflozine peut augmenter l'excrétion rénale du lithium et donc entraîner une diminution des concentrations sanguines de lithium. Il convient d'augmenter la fréquence des dosages sériques du lithium après l'instauration de l'empagliflozine et en cas de modification posologique. Le patient doit être orienté vers le médecin à l'origine de la prescription de lithium pour la surveillance des concentrations sériques de lithium.

Les études d'interaction menées chez des volontaires sains suggèrent que l'empagliflozine n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la metformine, du glimépiride, de la pioglitazone, de la sitagliptine, de la linagliptine, de la simvastatine, de la warfarine, du ramipril, de la digoxine, des diurétiques et des contraceptifs oraux.

Effets des autres médicaments sur la linagliptine

L'administration concomitante de rifampicine a réduit l'exposition à la linagliptine de 40 %, suggérant que l'efficacité de la linagliptine pouvait être abaissée quand elle est administrée en association avec un inducteur puissant de la glycoprotéine P (P-gp), ou de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 (CYP), notamment s'ils sont administrés à long terme (voir rubrique 5.2). L'administration concomitante avec d'autres puissants inducteurs de la glycoprotéine P et du CYP3A4, comme la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne, n'a pas été étudiée.

L'administration concomitante d'une dose orale unique de 5 mg de linagliptine et de doses orales multiples de 200 mg de ritonavir, un puissant inhibiteur de la glycoprotéine P et du CYP3A4, a augmenté d'environ deux fois l'ASC et trois fois la C_{max} de la linagliptine. Les concentrations de la fraction libre, qui sont généralement inférieures à 1 % à la dose thérapeutique de la linagliptine, ont été augmentées de 4 à 5 fois après l'administration concomitante de ritonavir. Des simulations des concentrations plasmatiques de linagliptine à l'état d'équilibre avec et sans ritonavir ont montré que l'augmentation de l'exposition ne sera pas associée à une accumulation accrue. Ces variations dans la pharmacocinétique de la linagliptine n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives. Par conséquent, des interactions cliniquement significatives ne sont pas attendues avec d'autres inhibiteurs de la glycoprotéine P et du CYP3A4.

Les études d'interaction menées chez des volontaires sains suggèrent que la pharmacocinétique de la linagliptine n'est pas influencée par l'administration concomitante de metformine et de glibenclamide.

Effets de la linagliptine sur les autres médicaments

La linagliptine est un inhibiteur compétitif faible et un inhibiteur irréversible faible à modéré de l'isoenzyme CYP3A4, mais elle n'inhibe pas les autres isoenzymes CYP. Elle n'est pas un inducteur des isoenzymes CYP. La linagliptine est un substrat de la glycoprotéine P, et inhibe le transport de la digoxine médiée via la glycoprotéine P avec une puissance faible.

La linagliptine n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la metformine, du glibenclamide, de la simvastatine, de la pioglitazone, de la warfarine, de la digoxine, de l'empagliflozine ou des contraceptifs oraux, démontrant *in vivo* la faible tendance à provoquer des interactions médicamenteuses avec des substrats des CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C8, de la glycoprotéine P et du système de transport cationique organique (OCT).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'empagliflozine et de la linagliptine chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal ont montré que l'empagliflozine et la linagliptine traversent le placenta en fin de gestation, mais n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects sur le développement précoce de l'embryon liés à l'empagliflozine ou à la linagliptine (voir rubrique 5.3). Les études avec l'empagliflozine chez l'animal ont montré des effets indésirables sur le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Glyxambi au cours de la grossesse.

Allaitement

Il n'y a pas de donnée disponible sur l'excrétion de l'empagliflozine et de la linagliptine dans le lait maternel humain. Les données précliniques disponibles chez l'animal ont montré une excrétion de l'empagliflozine et de la linagliptine dans le lait. Un risque pour les nouveau-nés ou les nourrissons ne peut pas être exclu. Glyxambi ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucun essai n'a été mené sur les effets de Glyxambi ou de ses substances actives prises individuellement sur la fertilité humaine. Les études non cliniques avec l'empagliflozine et la linagliptine administrées seules n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Glyxambi a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être prévenus qu'ils doivent prendre des précautions pour éviter une hypoglycémie lors de la conduite de véhicules et l'utilisation de machines, particulièrement quand Glyxambi est utilisé en association avec un autre médicament antidiabétique connu pour provoquer des hypoglycémies (par ex., insuline et analogues insuliniques, sulfamides hypoglycémisants).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquent a été une infection des voies urinaires (7,5 % avec Glyxambi empagliflozine 10 mg/linagliptine 5 mg et 8,5 % avec Glyxambi empagliflozine 25 mg/linagliptine 5 mg) (voir Description de certains effets indésirables). Les effets indésirables les plus graves étaient l'acidocétose (< 0,1 %), la pancréatite (0,2 %), l'hypersensibilité (0,6 %) et l'hypoglycémie (2,4 %) (voir la rubrique 4.4).

Globalement, le profil de sécurité de Glyxambi était cohérent avec les profils de sécurité de chacune de ses substances actives prises individuellement (empagliflozine et linagliptine). Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié avec Glyxambi.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous (voir Tableau 2) sont présentés par classe de système d'organe et sont basés sur les profils de sécurité de l'empagliflozine et de la linagliptine administrées en monothérapie. Les catégories de fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ou très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 Tableau des effets indésirables (MedDRA) rapportés lors des essais contrôlés par placebo et de l'expérience post-commercialisation

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Infection des voies urinaires ^{1,*} (incluant des pyélonéphrites et des urosepticémies) ⁴
	Fréquent	Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales ^{1,*}
	Fréquent	Rhinopharyngite ²
	Rare	Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) [#]
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité ²
	Peu fréquent	Angio-œdème ^{3,4} , urticaire ^{3,4}
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hypoglycémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline) [*]
	Fréquent	Soif
	Rare	Acidocétose diabétique ^{4,#}
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Toux ²
Affections vasculaires	Peu fréquent	Hypovolémie ^{1,*} , ^b
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Constipation
	Peu fréquent	Pancréatite ²
	Rare	Ulcération buccale ³
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Prurit ¹
	Fréquent	Éruption cutanée ^{3,4}
	Fréquence indéterminée	Pemphigoïde bulleuse ^{2,a}
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Augmentation des mictions ^{1,*}
	Peu fréquent	Dysurie ¹
	Très rare	Néphrite tubulo-interstitielle ⁴
Investigations	Fréquent	Augmentation de l'amylase sérique ²
	Fréquent	Augmentation de la lipase ²
	Peu fréquent	Augmentation de l'hématocrite ^{1,5}
	Peu fréquent	Augmentation des lipides sériques ^{1,6}
	Peu fréquent	Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire ^{1,*}

¹ issu de l'expérience acquise avec l'empagliflozine

² issu de l'expérience acquise avec la linagliptine

³ issu de l'expérience acquise avec la linagliptine après commercialisation

⁴ issu de l'expérience acquise avec l'empagliflozine après commercialisation

⁵ Les variations moyennes de l'hématocrite par rapport à la valeur initiale ont été, respectivement, de 3,3 % et 4,2 % pour Glyxambi 10 mg/5 mg et Glyxambi 25 mg/5 mg, comparées à 0,2 % pour le placebo. Dans une étude clinique avec l'empagliflozine, les valeurs de l'hématocrite sont revenues aux valeurs initiales après une période de suivi de 30 jours après l'arrêt du traitement.

- ⁶ Les augmentations moyennes en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour, respectivement, Glyxambi 10 mg/5 mg et 25 mg/5 mg contre placebo ont été les suivantes : cholestérol total 3,2 % et 4,6 % contre 0,5 % ; cholestérol HDL 8,5 % et 6,2 % contre 0,4 % ; cholestérol LDL 5,8 % et 11,0 % contre 3,3 % ; triglycérides -0,5 % et 3,3 % contre 6,4 %.
- ^a Dans l'essai CARMELINA (voir rubrique 5.1), une pemphigoïde bulleuse a été rapportée chez 0,2 % des patients ayant reçu la linagliptine et chez aucun des patients ayant reçu le placebo.
- ^b Les données regroupées issues des essais menés avec l'empagliflozine chez des patients présentant une insuffisance cardiaque (dont la moitié présentait également un diabète de type 2) indiquent une fréquence plus élevée d'hypovolémie (« très fréquent » : 11,4 % pour l'empagliflozine, contre 9,7 % pour le placebo).
- # Voir rubrique 4.4
- * Voir la sous-rubrique ci-dessous pour plus d'informations.

Description de certains effets indésirables

Hypoglycémie

La fréquence des événements hypoglycémiques déclarés était de 2,4 % au cours des essais cliniques avec Glyxambi chez les patients diabétiques de type 2, ayant un contrôle glycémique insuffisant avec metformine en traitement de fond. L'incidence des événements hypoglycémiques confirmés était faible (< 1,5 %). Il n'y a pas eu de différence notable en termes d'incidence chez les patients traités avec différents dosages de Glyxambi par rapport au traitement avec empagliflozine ou linagliptine.

Un patient qui a reçu Glyxambi a présenté un événement hypoglycémique majeur confirmé (selon l'investigateur et défini comme étant un événement nécessitant une assistance), dans les essais contrôlés substance active versus placebo (fréquence globale : 0,1 %).

Compte tenu de l'expérience acquise avec l'empagliflozine et la linagliptine, une augmentation du risque d'hypoglycémie est attendue avec un traitement concomitant par insuline et/ou sulfamide hypoglycémiant (voir rubrique 4.4 et l'information ci-dessous)

Hypoglycémie avec l'empagliflozine

La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les essais et a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine, ou en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine. La fréquence des patients ayant des hypoglycémies a été augmentée chez les patients traités avec l'empagliflozine par rapport au placebo quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 %, placebo : 8,4 %), associée à un traitement d'appoint par insuline basale avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 19,5 %, empagliflozine 25 mg : 28,4 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'essai : empagliflozine 10 mg et 25 mg : 36,1 %, placebo 35,3 %) et associée à l'insuline en multiples injections journalières (MIJ) avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 39,8 %, empagliflozine 25 mg : 41,3 %, placebo : 37,2 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 51,1 %, empagliflozine 25 mg : 57,7 %, placebo 58 %).

Hypoglycémie majeure avec l'empagliflozine (événements nécessitant une assistance)

La fréquence des patients ayant des événements hypoglycémiques majeurs a été faible (< 1 %) et similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine avec ou sans sulfamide hypoglycémiant, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine.

La fréquence des patients ayant des hypoglycémies majeures a été augmentée chez les patients traités avec l'empagliflozine par rapport au placebo quand l'empagliflozine a été associée à de l'insuline basale avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 % ; tout au long des 78 semaines de l'essai : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo 0 %), associée à l'insuline en multiples injections journalières (MIJ) avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée et tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine

10 mg : 1,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,5 %, placebo : 1,6 %).

Hypoglycémie avec la linagliptine

L'événement indésirable le plus fréquemment rapporté au cours des essais cliniques avec la linagliptine a été l'hypoglycémie observée avec la trithérapie linagliptine plus metformine plus sulfamide hypoglycémiant (22,9 % versus 14,8 % pour le placebo).

Les hypoglycémies dans les essais contrôlés par placebo (10,9 % ; N = 471) étaient d'intensité légère (80 % ; N = 384), modérée (16,6 % ; N = 78) ou sévère (1,9 % ; N = 9).

Infection des voies urinaires

Il n'y a pas eu de différence notable dans les essais cliniques avec Glyxambi quant à la fréquence des infections urinaires chez les patients traités par Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg : 8,5 % ; Glyxambi 10 mg/5 mg : 7,5 %) par rapport aux patients traités par empagliflozine et linagliptine. Les fréquences ont été comparables à celles rapportées dans les essais cliniques avec l'empagliflozine (voir également la rubrique 4.4).

La fréquence globale des infections des voies urinaires au cours des études avec l'empagliflozine a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (7,0 % et 7,2 %), et plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (8,8 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine, avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. L'intensité des infections des voies urinaires était similaire au placebo en ce qui concerne les infections rapportées comme étant d'intensité légère, modérée et sévère. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo ; mais pas chez les hommes.

Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales

Dans les essais cliniques menés avec Glyxambi, des infections génitales chez les patients traités avec Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg : 3,0 % ; Glyxambi 10 mg/5 mg : 2,5 %) ont été signalées plus fréquemment qu'avec la linagliptine, mais moins fréquemment qu'avec l'empagliflozine. Globalement, les fréquences avec Glyxambi ont été comparables à celles rapportées dans les essais cliniques avec l'empagliflozine.

Au cours des essais avec l'empagliflozine, des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,0 %, empagliflozine 25 mg : 3,9 %) comparativement au placebo (1,0 %). Ces infections ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par l'empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée ; aucune n'a été d'intensité sévère.

Augmentation des mictions

Au cours des essais cliniques avec Glyxambi, une augmentation des mictions a été rapportée plus fréquemment chez les patients traités par Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg : 2,6 % ; Glyxambi 10 mg/5 mg : 1,4 %) que chez les patients traités par linagliptine et avec une fréquence similaire que chez les patients traités par empagliflozine. Globalement, les fréquences avec Glyxambi ont été comparables à celles rapportées dans les essais cliniques avec l'empagliflozine.

Dans les essais cliniques avec l'empagliflozine, une augmentation des mictions (comprenant les termes prédéfinis de pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée avec une fréquence plus élevée chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,5 %, empagliflozine 25 mg : 3,3 %) comparativement au placebo (1,4 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était comparable entre le placebo et

l'empagliflozine (< 1 %).

Hypovolémie

Dans les essais cliniques menés avec Glyxambi il n'y a pas eu de différence notable quant à la fréquence de l'hypovolémie chez les patients traités par Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg : 0,4 % ; Glyxambi 10 mg/5 mg : 0,8 %) par rapport aux patients traités par empagliflozine et linagliptine. Les fréquences ont été comparables à celles rapportées dans les essais cliniques avec l'empagliflozine.

Au cours des essais cliniques avec l'empagliflozine, la fréquence globale des hypovolémies (comprenant les termes prédéfinis de diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,4 %) et les patients sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,3 %) comparativement au placebo (2,1 %).

Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire

Dans les essais cliniques menés avec Glyxambi, la fréquence de l'augmentation de la créatinine plasmatique (Glyxambi 25 mg/5 mg : 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg : 0 %) et la baisse du débit de filtration glomérulaire (Glyxambi 25 mg/5 mg : 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg : 0,6 %) chez les patients a été comparable aux valeurs observées dans les essais cliniques avec l'empagliflozine.

Dans les essais cliniques menés avec l'empagliflozine, la fréquence globale des patients présentant une augmentation de la créatinine plasmatique et une baisse du débit de filtration glomérulaire a été comparable dans les groupes recevant l'empagliflozine ou le placebo (augmentation de la créatinine sanguine : empagliflozine 10 mg, 0,6 %, empagliflozine 25 mg, 0,1 %, placebo 0,5 % ; baisse du débit de filtration glomérulaire : empagliflozine 10 mg, 0,1 %, empagliflozine 25 mg, 0 %, placebo, 0,3 %).

Patients âgés

Dans les essais cliniques, dix-neuf patients âgés de 75 ans et plus ont été traités avec Glyxambi. Aucun patient n'avait plus de 85 ans. Le profil de sécurité de Glyxambi n'a pas été différent chez les patients âgés. Compte tenu de l'expérience acquise avec l'empagliflozine, les patients âgés peuvent présenter un plus grand risque d'hypovolémie (voir les rubriques 4.2, 4.4 et 5.2)

Population pédiatrique

Globalement, dans les essais cliniques menés chez des patients pédiatriques atteints de diabète de type 2 et âgés de 10 à 17 ans, le profil de sécurité de l'empagliflozine ou de la linagliptine était similaire à celui observé dans la population adulte. Cependant, les taux globaux d'hypoglycémie étaient plus élevés chez les patients ayant reçu l'empagliflozine (groupes poolés) par rapport à ceux du groupe placebo (données poolées pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg : 23,1 % ; placebo : 9,4 %). Aucun de ces événements n'était sévère et n'a nécessité d'assistance.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes

Dans les essais cliniques contrôlés, des doses uniques allant jusqu'à 800 mg d'empagliflozine (équivalent à 32 fois la dose quotidienne maximale recommandée) chez des volontaires sains et des doses quotidiennes répétées allant jusqu'à 100 mg d'empagliflozine (équivalent à 4 fois la dose quotidienne maximale recommandée) chez des patients présentant un diabète de type 2 n'ont montré aucune toxicité. L'empagliflozine a augmenté l'excrétion du glucose dans les urines, entraînant ainsi une augmentation du volume d'urine. L'augmentation du volume d'urine observée n'était pas dépendante de la dose. On ne dispose d'aucune expérience pour des doses supérieures à 800 mg chez l'homme.

Au cours des essais cliniques contrôlés menés chez les sujets sains, des doses uniques allant jusqu'à 600 mg de linagliptine (équivalent à 120 fois la dose recommandée) ont été généralement bien tolérées. On ne dispose d'aucune expérience pour des doses supérieures à 600 mg chez l'homme.

Traitement

En cas de surdosage, il est raisonnable d'utiliser les mesures de prise en charge habituelles, par exemple élimination du produit non absorbé du tractus gastro-intestinal, surveillance clinique et instauration de mesures symptomatiques si nécessaire.

L'élimination de l'empagliflozine par hémodialyse n'a pas été étudiée. La linagliptine ne devrait pas être éliminée significativement sur le plan thérapeutique par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le traitement du diabète, combinaisons de médicaments hypoglycémisants par voie orale, Code ATC : A10BD19

Mécanisme d'action

Glyxambi associe deux médicaments antihyperglycémisants aux mécanismes d'action complémentaires afin d'améliorer le contrôle glycémique chez les patients atteints d'un diabète de type 2 : l'empagliflozine, un inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose (SGLT-2) et la linagliptine, un inhibiteur de la DPP-4.

Empagliflozine

L'empagliflozine est un inhibiteur réversible et très puissant (CI_{50} de 1,3 nmol), compétitif et sélectif du SGLT-2. L'empagliflozine n'inhibe pas les autres transporteurs du glucose, importants pour le transport du glucose dans les tissus périphériques, et elle est 5 000 fois plus sélective pour SGLT-2 que pour SGLT-1, le principal transporteur responsable de l'absorption intestinale du glucose.

SGLT-2 est fortement exprimé dans les reins, alors que son expression dans les autres tissus est inexistante ou très faible. En tant que transporteur prédominant, il est responsable de la réabsorption du glucose du filtrat glomérulaire vers la circulation générale. Chez les patients avec un diabète de type 2 et une hyperglycémie, une plus grande quantité de glucose est filtrée et réabsorbée.

L'empagliflozine améliore le contrôle glycémique chez les patients avec un diabète de type 2 en réduisant la réabsorption rénale du glucose. La quantité de glucose éliminée par le rein via ce mécanisme glycosurique est dépendante de la glycémie et du DFG. L'inhibition du SGLT-2 chez les patients avec un diabète de type 2 et une hyperglycémie conduit à l'excrétion du glucose excédentaire.

dans les urines. De plus, l'instauration du traitement par empagliflozine augmente l'excrétion de sodium, entraînant une diurèse osmotique et une réduction du volume intravasculaire.

Chez les patients avec un diabète de type 2, l'élimination urinaire du glucose a augmenté immédiatement après la première dose d'empagliflozine et a été maintenue au cours des 24h séparant deux prises. L'augmentation de la glycosurie, d'environ 78 g/jour en moyenne, a été maintenue à la fin de la période de 4 semaines de traitement. L'augmentation de la glycosurie a entraîné une réduction immédiate de la concentration plasmatique de glucose chez les patients avec un diabète de type 2.

L'empagliflozine améliore la glycémie à jeun et post prandiale. Le mécanisme d'action de l'empagliflozine est indépendant de la fonction des cellules bêta et des voies d'action de l'insuline, ce qui contribue au faible risque d'hypoglycémie. Une amélioration des marqueurs de substitution de la fonction des cellules bêta, notamment l'indice HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), a été observée. De plus, la glycosurie induit une perte de calories, associée à une perte de tissu graisseux et à une réduction du poids corporel. La glycosurie observée avec l'empagliflozine est accompagnée d'une diurèse qui peut contribuer à une réduction modérée et durable de la pression artérielle. La glycosurie, la natriurèse et la diurèse osmotique observées avec l'empagliflozine peuvent contribuer à l'amélioration des résultats cardiovasculaires.

Linagliptine

La linagliptine est un inhibiteur de la DPP-4, une enzyme qui participe à l'inactivation des hormones incrétines GLP-1 et GIP (glucagon-like peptide-1, glucose-dependent insulintropic polypeptide). Ces hormones sont rapidement dégradées par l'enzyme DPP-4. Ces deux hormones incrétines sont impliquées dans la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Les incrétines sont sécrétées à un faible niveau basal tout au long de la journée, et leurs taux augmentent immédiatement après la prise d'un repas. Le GLP-1 et le GIP augmentent la biosynthèse et la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas, en présence de taux normaux et élevés de glucose dans le sang. De plus, le GLP-1 réduit également la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas, entraînant une réduction de la production hépatique de glucose. La linagliptine se lie très efficacement à la DPP-4 de façon réversible, entraînant ainsi une augmentation soutenue et prolongée des concentrations d'incrétines actives. La linagliptine augmente l'insulinosécrétion et diminue la sécrétion de glucagon de façon gluco-dépendante, entraînant ainsi une amélioration globale de l'homéostasie glucidique. La linagliptine se lie de manière sélective à la DPP-4 et fait preuve *in vitro* d'une sélectivité pour la DPP-4 plus de 10 000 fois supérieure à celle pour la DPP-8 ou la DPP-9.

Efficacité et sécurité cliniques

Un total de 2 173 patients avec un diabète de type 2 et un contrôle glycémique insuffisant ont été traités dans des essais cliniques afin d'évaluer la tolérance et l'efficacité de Glyxambi ; 1 005 patients ont été traités par Glyxambi empagliflozine 10 mg/linagliptine 5 mg ou empagliflozine 25 mg/linagliptine 5 mg. Au cours des essais cliniques, les patients ont été traités pendant une durée pouvant atteindre 24 ou 52 semaines.

Glyxambi ajouté à la metformine

Dans un essai au plan factoriel, des patients mal contrôlés sous metformine ont été traités pendant 24 semaines par Glyxambi 10 mg/5 mg, Glyxambi 25 mg/5 mg, empagliflozine 10 mg, empagliflozine 25 mg ou linagliptine 5 mg. Le traitement avec Glyxambi a entraîné des améliorations statistiquement significatives de l'HbA_{1c} (voir Tableau 3) et de la glycémie à jeun (FPG), comparativement à la linagliptine 5 mg et aussi à l'empagliflozine 10 mg ou 25 mg. Glyxambi a également procuré des améliorations statistiquement significatives sur le poids corporel comparativement à la linagliptine 5 mg.

Tableau 3 Paramètres d'efficacité dans l'essai clinique comparant Glyxambi à chacune des substances actives, sous forme de traitement d'appoint chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine

	Glyxambi 25 mg/5 mg	Glyxambi 10 mg/5 mg	Empagliflozine 25 mg	Empagliflozine 10 mg	Linagliptine 5 mg
Critère d'évaluation principal : HbA_{1c} (%) – 24 semaines					
Nombre de patients analysés	134	135	140	137	128
Valeur initiale moyenne (ÉT)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Modification à la semaine 24 ¹ par rapport à la valeur initiale : - moyenne ajustée ² (ÉT)	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Comparaison avec l'empagliflozine ¹ : - moyenne ajustée ² (ÉT) - IC à 95,0 % - Valeur p	contre 25 mg -0,58 (0,09) -0,75, -0,41 < 0,0001	contre 10 mg -0,42 (0,09) -0,59, -0,25 < 0,0001	--	--	--
Comparaison contre linagliptine 5 mg ¹ : - moyenne ajustée ² (ÉT) - IC à 95,0 % - Valeur p	-0,50 (0,09) -0,67, -0,32 < 0,0001	-0,39 (0,09) -0,56, -0,21 < 0,0001	--	--	--

¹ Dernière observation avant le recours à un traitement de secours glycémique en utilisant la méthode Last Observation Carried Forward (LOCF)

² Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale et en fonction de la stratification

Dans un sous-groupe prédéfini de patients avec une valeur initiale d'HbA_{1c} supérieure ou égale à 8,5 %, la réduction de l'HbA_{1c} à 24 semaines par rapport à sa valeur initiale avec Glyxambi 25 mg/5 mg a été de -1,8 % (p < 0,0001 contre linagliptine 5 mg, p < 0,001 contre empagliflozine 25 mg) et avec Glyxambi 10 mg/5 mg, -1,6 % (p < 0,01 contre linagliptine 5 mg, n.s. contre empagliflozine 10 mg).

Globalement, les effets observés sur la réduction de l'HbA_{1c} à 24 semaines ont été maintenus à la semaine 52.

Empagliflozine chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine et la linagliptine

De la linagliptine 5 mg a été ajoutée en ouvert pendant 16 semaines au traitement des patients insuffisamment contrôlés avec les doses maximales tolérées de metformine. Chez les patients insuffisamment contrôlés après cette période de 16 semaines, les patients ont reçu un traitement en double insu pendant 24 semaines avec soit : empagliflozine 10 mg, empagliflozine 25 mg ou placebo. Au terme de cette période de traitement en double insu, les traitements avec empagliflozine 10 mg et avec empagliflozine 25 mg avaient entraîné des améliorations statistiquement significatives de l'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et du poids corporel comparativement au placebo ; tous les patients ont continué le traitement avec metformine et linagliptine 5 mg pendant l'essai. Un nombre plus important et statistiquement significatif de patients ayant une valeur initiale de l'HbA_{1c} ≥ 7,0 % et traités avec les deux doses d'empagliflozine ont atteint une HbA_{1c} cible < 7 % comparativement au placebo (voir Tableau 4). Après un traitement de 24 semaines par empagliflozine, la pression artérielle systolique et la pression artérielle diastolique ont été abaissées, -2,6/-1,1 mmHg (n.s. contre placebo pour la PAS et

la PAD) avec l'empagliflozine 25 mg et -1,3/-0,1 mmHg (n.s. contre placebo pour la PAS et la PAD) avec l'empagliflozine 10 mg.

Après 24 semaines, un traitement de secours a été utilisé chez 4 (3,6 %) patients traités par empagliflozine 25 mg et chez 2 (1,8 %) patients traités par empagliflozine 10 mg, comparativement à 13 (12,0 %) patients recevant le placebo (tous les patients recevaient un traitement de fond associant metformine et linagliptine 5 mg).

Tableau 4 Paramètres d'efficacité dans l'essai clinique comparant l'empagliflozine au placebo comme traitement d'appoint chez des patients insuffisamment contrôlés par metformine et linagliptine 5 mg

	Metformine + linagliptine 5 mg		
	Empagliflozine 10 mg¹	Empagliflozine 25 mg¹	Placebo²
HbA_{1c} (%) – 24 semaines³			
N	109	110	106
Valeur initiale (moyenne)	7,97	7,97	7,96
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-0,65	-0,56	0,14
Comparaison avec le placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %) ²	-0,79 (-1,02, -0,55) p < 0,0001	-0,70 (-0,93, -0,46) p < 0,0001	
Poids corporel – 24 semaines³			
N	109	110	106
Valeur initiale (moyenne) en kg	88,4	84,4	82,3
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-3,1	-2,5	-0,3
Comparaison contre placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %) ¹	-2,8 (-3,5, -2,1) p < 0,0001	-2,2 (-2,9, -1,5) p < 0,0001	
Patients (%) atteignant une valeur d'HbA_{1c} < 7 %, avec une valeur initiale d'HbA_{1c} ≥ 7 % – 24 semaines⁴			
N	100	107	100
Patients (%) atteignant une valeur d'HbA _{1c} < 7 %	37,0	32,7	17,0
Comparaison contre placebo (rapport de cotes) (IC à 95 %) ⁵	4,0 (1,9, 8,7)	2,9 (1,4, 6,1)	

¹ Les patients randomisés dans les groupes empagliflozine 10 mg ou 25 mg ont reçu Glyxambi 10 mg/5 mg ou 25 mg/5 mg avec un traitement de fond par metformine

² Les patients randomisés dans le groupe placebo ont reçu le placebo plus de la linagliptine 5 mg avec un traitement de fond par metformine.

³ les modèles d'effets mixtes pour mesures répétées (MMRM) sur FAS (OC) incluent la valeur initiale d'HbA_{1c}, le DFG_e initial (MDRD), la région géographique, le traitement par visite et le traitement par interaction des visites. Pour la glycémie à jeun (FPG), la FPG initiale est également incluse. Pour le poids, le poids initial est également inclus.

⁴ Non évalué pour la signification statistique, ne fait pas partie de la procédure de tests séquentiels pour les critères d'évaluation secondaires.

⁵ La régression logistique sur la FAS (NCF) inclut la valeur initiale d'HbA_{1c}, le DFG_e initial (MDRD), la région géographique et le traitement ; basé sur des patients ayant une HbA_{1c} initiale de 7 % et plus.

Dans un sous-groupe prédéfini de patients avec une valeur initiale d'HbA_{1c} supérieure ou égale à

8,5 %, la réduction de l'HbA_{1c} par rapport à sa valeur initiale avec empagliflozine 25 mg/linagliptine 5 mg a été de -1,3 % à 24 semaines ($p < 0,0001$ contre placebo et linagliptine 5 mg) et avec empagliflozine 10 mg/linagliptine 5 mg, -1,3 % à 24 semaines ($p < 0,0001$ contre placebo et linagliptine 5 mg).

Linagliptine 5 mg chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine et l'empagliflozine 10 mg ou l'empagliflozine 25 mg

De l'empagliflozine 10 mg ou de l'empagliflozine 25 mg a été ajoutée en ouvert pendant 16 semaines au traitement de patients insuffisamment contrôlés avec les doses maximales tolérées de metformine. Chez les patients insuffisamment contrôlés après cette période de 16 semaines, les patients ont reçu un traitement en double aveugle pendant 24 semaines : linagliptine 5 mg ou placebo. Au terme de cette période de traitement en double aveugle des deux groupes (metformine plus empagliflozine 10 mg et metformine plus empagliflozine 25 mg), la linagliptine 5 mg avait procuré des améliorations statistiquement significatives de l'HbA_{1c} comparativement au placebo ; tous les patients ont continué le traitement avec metformine et empagliflozine pendant l'essai. Un nombre plus important et statistiquement significatif de patients ayant une valeur initiale de l'HbA_{1c} $\geq 7,0$ % et traités avec linagliptine ont atteint une HbA_{1c} cible < 7 % comparativement au placebo (voir Tableau 5).

Tableau 5 Paramètres d'efficacité dans les essais cliniques comparant Glyxambi 10 mg/5 mg à l'empagliflozine 10 mg ainsi que Glyxambi 25 mg/5 mg à l'empagliflozine 25 mg en traitement d'appoint chez des patients insuffisamment contrôlés avec empagliflozine 10 mg/25 mg et metformine

	Metformine + Empagliflozine 10 mg		Metformine + Empagliflozine 25 mg	
	Linagliptine 5 mg	Placebo	Linagliptine 5 mg	Placebo
HbA_{1c} (%) – 24 semaines¹				
N	122	125	109	108
Valeur initiale (moyenne)	8,04	8,03	7,82	7,88
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,10
Comparaison contre placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-0,32 (-0,52, -0,13) $p = 0,0013$		-0,47 (-0,66, -0,28) $p < 0,0001$	
Patients (%) atteignant une valeur d'HbA_{1c} < 7 %, avec une valeur initiale d'HbA_{1c} ≥ 7 % – 24 semaines²				
N	116	119	100	107
Patients (%) atteignant une valeur d'HbA _{1c} < 7 %	25,9	10,9	36,0	15,0
Comparaison contre placebo (rapport de cotes) (IC à 95 %) ³	3,965 (1,771, 8,876) $p = 0,0008$		4,429 (2,097, 9,353) $p < 0,0001$	

Les patients randomisés dans le groupe linagliptine 5 mg ont reçu des comprimés d'une association à doses fixes de Glyxambi 10 mg/5 mg plus metformine ou des comprimés d'une association à doses fixes de Glyxambi 25 mg/5 mg plus metformine ; les patients randomisés dans le groupe placebo ont reçu un placebo plus empagliflozine 10 mg plus metformine ou un placebo plus empagliflozine 25 mg plus metformine

¹ Les modèles d'effets mixtes pour mesures répétées (MMRM) sur FAS (OC) incluent la valeur initiale d'HbA_{1c}, le DFG_e initial (MDRD), la région géographique, le traitement par visite et le traitement par interaction des visites. Pour la glycémie à jeun (FPG), la FPG initiale est également incluse.

² Non évalué pour la signification statistique, ne fait pas partie de la procédure de tests séquentiels pour les critères d'évaluation secondaires.

³ La régression logistique sur la FAS (NCF) inclut la valeur initiale d'HbA_{1c}, le DFG_e initial (MDRD), la région géographique et le traitement ; basé sur des patients ayant une HbA_{1c} initiale de 7 % et plus.

Tolérance cardiovasculaire

Essai sur les résultats cardiovasculaires de l'empagliflozine (EMPA-REG OUTCOME)

L'essai en double insu, contrôlé contre placebo, EMPA-REG OUTCOME a comparé des doses combinées d'empagliflozine 10 mg et 25 mg au placebo administrés en association au traitement de référence chez des patients présentant un diabète de type 2 et une maladie cardiovasculaire avérée. Un total de 7 020 patients a été traité (empagliflozine 10 mg : 2 345, empagliflozine 25 mg : 2 342, placebo : 2 333) ; ces patients ont été suivis pendant une durée médiane de 3,1 ans. Leur âge moyen était de 63 ans, la valeur moyenne de l'HbA_{1c} était 8,1 % ; 71,5 % des patients étaient des hommes. À l'inclusion, 74 % des patients étaient traités avec de la metformine, 48 % recevaient de l'insuline et 43 % un sulfamide hypoglycémiant. Le DFGe était compris entre 60 et 90 ml/min/1,73 m² chez environ la moitié des patients (52,2 %), entre 45 et 60 ml/min/1,73 m² chez 17,8 % des patients et entre 30 et 45 ml/min/1,73 m² chez 7,7 % des patients.

À la 12^e semaine on a observé une amélioration moyenne ajustée de l'HbA_{1c} par rapport à la valeur initiale de 0,11 % (0,02) dans le groupe placebo, et respectivement de 0,65 % (0,02) et 0,71 % (0,02) dans les groupes empagliflozine 10 mg et 25 mg. Après les 12 premières semaines, le contrôle glycémique a été optimisé indépendamment du traitement expérimental. Par conséquent l'effet était atténué à la 94^e semaine avec une amélioration moyenne ajustée de l'HbA_{1c} de 0,08 % (0,02) dans le groupe placebo, de 0,50 % (0,02) et 0,55 % (0,02) dans les groupes empagliflozine 10 mg et 25 mg.

L'empagliflozine était supérieure au placebo en ce qui concerne la prévention du critère d'évaluation composite principal associant les décès de cause cardiovasculaire, les infarctus du myocarde non fatals ou les accidents vasculaires cérébraux non fatals. L'effet thérapeutique a été entraîné par une baisse significative des décès de cause cardiovasculaire sans modification significative des infarctus et accidents vasculaires cérébraux non fatals. La réduction des décès cardiovasculaires a été comparable pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg et confirmée par une amélioration globale de la survie (voir Tableau 6). L'effet de l'empagliflozine sur le critère d'évaluation composite principal associant les décès de cause cardiovasculaire, les infarctus du myocarde non fatals ou les accidents vasculaires cérébraux non fatals était largement indépendant du contrôle glycémique et de la fonction rénale (DFGe), et généralement homogène dans les différentes catégories de DFGe jusqu'à un DFGe de 30 mL/min/1,73 m² dans l'étude EMPA-REG OUTCOME.

Tableau 6 Effet du traitement sur le critère d'évaluation composite principal, ses composants et la mortalité^a

	Placebo	Empagliflozine ^b
N	2 333	4 687
Délai de survenue du premier événement de décès de cause CV, IM non fatal ou AVC non fatal, n (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Hazard ratio vs. placebo (IC à 95,02 %)*		0,86 (0,74, 0,99)
Valeur de p pour la supériorité		0,0382
Décès de cause CV, n (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Hazard ratio vs. placebo (IC à 95 %)		0,62 (0,49, 0,77)
Valeur de p		<0,0001
IM non fatal, n (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Hazard ratio vs. placebo (IC à 95 %)		0,87 (0,70, 1,09)
Valeur de p		0,2189
AVC non fatal, n (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Hazard ratio vs. placebo (IC à 95 %)		1,24 (0,92, 1,67)
Valeur de p		0,1638
Mortalité toutes causes, n (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Hazard ratio vs. placebo (IC à 95 %)		0,68 (0,57, 0,82)
Valeur de p		<0,0001
Mortalité non CV, n (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Hazard ratio vs. placebo (IC à 95 %)		0,84 (0,60, 1,16)

CV : cardiovasculaire ; IM : infarctus du myocarde

^a Ensemble traité, c'est-à-dire les patients ayant reçu au moins une dose de médicament à l'essai.

^b Regroupement des doses d'empagliflozine 10 mg et 25 mg.

* Depuis que les données ont été incluses dans une analyse intermédiaire, un intervalle de confiance bilatéral à 95,02 % est appliqué qui correspond à une valeur de *p* inférieure à 0,0498 pour la significativité.

L'efficacité sur la prévention de la mortalité cardiovasculaire n'a pas été établie de manière définitive chez les patients qui prennent de l'empagliflozine en association à des inhibiteurs de la DPP-4 ou chez les patients noirs en raison de la représentation limitée de ces groupes dans l'essai EMPA-REG OUTCOME.

Insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation

Dans l'essai EMPA-REG OUTCOME, l'empagliflozine a réduit le risque d'insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation par rapport au placebo (empagliflozine 2,7 % ; placebo 4,1 % ; HR 0,65, IC à 95 % 0,50, 0,85).

Néphropathie

Dans l'essai EMPA-REG OUTCOME, en ce qui concerne le délai de survenue du premier événement de type néphropathie, le HR était de 0,61 (IC à 95 % 0,53, 0,70) pour l'empagliflozine (12,7 %) par rapport au placebo (18,8 %).

En outre, l'empagliflozine a été associée à une survenue plus importante (HR 1,82, IC à 95 % 1,40, 2,37) de normo- ou micro-albuminurie durable (49,7 %) chez les patients qui présentaient au départ une macro-albuminurie par rapport au placebo (28,8 %).

Essai de sécurité cardiovasculaire et rénale menée sur la linagliptine (CARMELINA)

L'essai CARMELINA en double aveugle, contrôlé contre placebo, a évalué la sécurité cardiovasculaire et rénale de la linagliptine par rapport au placebo en traitement d'appoint du traitement de référence chez des patients atteints de diabète de type 2 et présentant un risque CV élevé mis en évidence par des antécédents de maladie macrovasculaire ou rénale avérée. Au total, 6 979 patients ont été traités (3 494 ont reçu la linagliptine 5 mg et 3 485 ont reçu le placebo) et suivis sur une période d'une durée médiane de 2,2 ans. La population de l'essai incluait 1 211 patients (17,4 %) âgés de 75 ans ou plus, le taux moyen d'HbA_{1c} était de 8,0 % et 63 % des patients étaient des hommes. Le DFGe était compris entre 45 et 60 mL/min/1,73 m² chez environ 19 % des patients, entre

30 et 45 mL/min/1,73 m² chez 28 % des patients, et < 30 mL/min/1,73 m² chez 15 % des patients.

La linagliptine n'a pas augmenté le risque de survenue du critère d'évaluation combiné à savoir le décès de cause CV, l'infarctus du myocarde non fatal ou l'accident vasculaire cérébral non fatal (MACE-3) (HR = 1,02 ; [IC à 95 % : 0,89, 1,17] ; p = 0,0002 pour la non-infériorité), ni le risque de survenue du critère d'évaluation rénale combiné de décès de cause rénale, d'IRT ou de diminution soutenue de 40 % ou plus du DFGe (HR = 1,04 ; [IC à 95 % : 0,89, 1,22]). Lors des analyses sur l'évolution de l'albuminurie (évolution d'une normoalbuminurie en micro ou macroalbuminurie, ou d'une microalbuminurie en macroalbuminurie), le hazard ratio estimé était de 0,86 (IC à 95 % : 0,78, 0,95) pour la linagliptine par rapport au placebo. Par ailleurs, la linagliptine n'a pas augmenté le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR = 0,90 ; [IC à 95 % : 0,74, 1,08]). Aucune augmentation du risque CV ou de la mortalité toutes causes confondues n'a été observée.

Les données de sécurité issues de cet essai étaient cohérentes avec le profil de sécurité de la linagliptine précédemment établi.

Essai de sécurité cardiovasculaire mené avec la linagliptine (CAROLINA)

L'essai CAROLINA en double aveugle, en groupes parallèles, a évalué la sécurité cardiovasculaire de la linagliptine par rapport au glimépiride en traitement d'appoint du traitement de référence chez des patients atteints de diabète de type 2 récent et présentant un risque CV élevé. Au total, 6 033 patients ont été traités (3 023 ont reçu la linagliptine 5 mg et 3 010 ont reçu le glimépiride à une dose comprise entre 1 et 4 mg) et suivis sur une période d'une durée médiane de 6,25 ans. L'âge moyen était de 64 ans, le taux moyen d'HbA_{1c} était de 7,15 % et 60 % des patients étaient des hommes. Environ 19 % des patients présentaient un DFGe < 60 mL/min/1,73 m².

L'essai était conçu pour démontrer la non-infériorité au regard du critère cardiovasculaire principal, un critère composite regroupant la première survenue d'un décès cardiovasculaire, d'un infarctus du myocarde (IM) non fatal ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal (3P-MACE). La linagliptine n'a pas augmenté le risque de survenue du critère d'évaluation combiné à savoir le décès de cause CV, l'infarctus du myocarde non fatal ou l'accident vasculaire cérébral non fatal (MACE-3) (HR = 0,98 ; [IC à 95 % : 0,84, 1,14] ; p < 0,0001 pour la non-infériorité) lorsqu'elle était associée à un traitement de référence chez des patients adultes atteints de diabète de type 2 et présentant un risque CV élevé, par rapport au glimépiride (voir tableau 7).

Tableau 7 Événements cardiovasculaires majeurs (MACE) et mortalité par groupe de traitement dans l'essai CAROLINA

	Linagliptine 5 mg		Glimépiride (1-4 mg)		Hazard ratio (IC à 95 %)
	Nombre de patients (%)	Taux d'incidence pour 1 000 PA*	Nombre de patients (%)	Taux d'incidence pour 1 000 PA*	
Nombre de patients	3 023		3 010		
Critère principal composite CV (décès CV, IM non fatal, AVC non fatal)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)**
Mortalité toutes causes confondues	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78, 1,06)
Décès CV	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81, 1,24)
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92, 1,59)

* PA : patient-années

** Test de non-infériorité visant à démontrer que la limite supérieure de l'IC à 95 % pour le hazard ratio est inférieure à 1,3.

Population pédiatrique

L'utilisation de Glyxambi n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 18 ans car la sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'efficacité et la sécurité cliniques de l'empagliflozine 10 mg avec possibilité d'une augmentation de la dose à 25 mg ou de la linagliptine 5 mg une fois par jour ont été étudiées chez les enfants et les adolescents âgés de 10 à 17 ans présentant un diabète de type 2, dans le cadre d'une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo et en groupes parallèles (DINAMO) sur 26 semaines, avec une période d'extension en double aveugle d'une durée pouvant aller jusqu'à 52 semaines visant à évaluer la sécurité du traitement actif. Le taux moyen d'HbA_{1c} était de 8,03 % à l'inclusion. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la variation de l'HbA_{1c} entre l'inclusion et la fin des 26 semaines, indépendamment du recours à un traitement de secours glycémique ou de l'arrêt du traitement.

Empagliflozine

L'empagliflozine était supérieure au placebo en termes de réduction de l'HbA_{1c}. La différence thérapeutique entre l'empagliflozine et le placebo, en termes de variation moyenne ajustée de l'HbA_{1c}, était de -0,84 % (IC à 95 % : -1,50 ; -0,19 ; p = 0,0116). La variation moyenne ajustée de l'HbA_{1c} par rapport aux valeurs initiales était de -0,17 % chez les patients traités par empagliflozine (N = 52) et de 0,68 % chez les patients traités par placebo (N = 53).

Linagliptine

Le traitement par linagliptine n'a pas entraîné d'amélioration significative de l'HbA_{1c}. La différence thérapeutique entre la linagliptine et le placebo, en termes de variation moyenne ajustée de l'HbA_{1c}, était de -0,34 % (IC à 95 % : -0,99 ; 0,30 ; p = 0,2935). La variation moyenne ajustée de l'HbA_{1c} par rapport aux valeurs initiales était de 0,33 % chez les patients traités par linagliptine et de 0,68 % chez les patients traités par placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le taux et le degré d'absorption de l'empagliflozine et de la linagliptine dans Glyxambi sont équivalents à la biodisponibilité de l'empagliflozine et de la linagliptine quand ils sont administrés sous formes de comprimés distincts. La pharmacocinétique de l'empagliflozine et de la linagliptine administrés sous forme d'agents uniques a été largement établie chez les sujets sains et chez les patients atteints de diabète de type 2. Les données pharmacocinétiques ont été généralement similaires chez les sujets sains et chez les patients atteints de diabète de type 2.

L'effet de la prise de nourriture sur Glyxambi a été similaire à celui sur les substances actives prises individuellement. Les comprimés de Glyxambi peuvent donc être pris avec ou sans aliments.

Empagliflozine

Absorption

Après administration par voie orale, l'empagliflozine a été rapidement absorbée, avec des concentrations plasmatiques maximales survenant à un t_{max} médian de 1,5 heure après l'administration. Ensuite, les concentrations plasmatiques ont diminué de manière biphasique avec une phase de distribution rapide et une phase terminale relativement lente. L'ASC plasmatique moyenne à l'état d'équilibre et la C_{max} étaient de 1 870 nmol.h et 259 nmol/l pour l'empagliflozine 10 mg et de 4 740 nmol.h et 687 nmol/l pour l'empagliflozine 25 mg, une fois par jour. L'exposition systémique à l'empagliflozine a augmenté proportionnellement à la dose. Les paramètres pharmacocinétiques de l'empagliflozine en dose unique et à l'état d'équilibre étaient similaires, ce qui suggère une pharmacocinétique linéaire par rapport au temps.

L'administration d'empagliflozine 25 mg après la prise d'un repas à forte teneur en graisse et en

calories a entraîné une exposition légèrement plus faible ; l'ASC a diminué d'environ 16 % et la C_{\max} d'environ 37 % par rapport à une prise à jeun. L'effet observé des aliments sur la pharmacocinétique de l'empagliflozine n'a pas été jugé cliniquement significatif et l'empagliflozine peut être administrée avec ou sans aliments.

Distribution

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre a été estimé à 73,8 l. Suite à l'administration orale d'une solution de [^{14}C]-empagliflozine à des volontaires sains, la répartition sur les globules rouges était d'environ 37 % et la liaison aux protéines plasmatiques de 86 %.

Biotransformation

Aucun métabolite majeur de l'empagliflozine n'a été détecté dans le plasma humain et les métabolites les plus abondants étaient trois conjugués glucuronides (les 2-, 3- et 6-O glucuronides). L'exposition systémique à chaque métabolite était inférieure à 10 % de la totalité de la substance issue du médicament. Les études *in vitro* suggèrent que la voie principale du métabolisme de l'empagliflozine chez l'homme est la glucuronidation par les uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransférases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 et UGT1A9.

Élimination

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, la demi-vie d'élimination terminale apparente de l'empagliflozine a été estimée à 12,4 heures et la clairance orale apparente de 10,6 l/heure. Les variabilités inter-individuelles et résiduelles pour la clairance orale de l'empagliflozine étaient, respectivement, de 39,1 % et 35,8 %. Avec une administration une fois par jour, les concentrations plasmatiques d'empagliflozine à l'état d'équilibre étaient atteintes à la cinquième dose. En cohérence avec la demi-vie, une accumulation allant jusqu'à 22 % a été observée à l'état d'équilibre pour l'ASC plasmatique.

Suite à l'administration orale d'une solution de [^{14}C]-empagliflozine à des volontaires sains, environ 96 % de la radioactivité liée au médicament était éliminée dans les fèces (41 %) ou l'urine (54 %). La majorité de la radioactivité liée au médicament retrouvée dans les fèces était le médicament sous forme inchangée et environ la moitié de la radioactivité liée au médicament excrétée dans l'urine était le médicament sous forme inchangée.

Linagliptine

Absorption

Après l'administration orale d'une dose de 5 mg aux volontaires sains ou aux patients, la linagliptine a été rapidement absorbée, avec des concentrations plasmatiques maximales (t_{\max} médian) survenant 1,5 heure après l'administration.

Après l'administration de 5 mg de linagliptine une fois par jour, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont été atteintes avec la troisième dose. L'ASC plasmatique de la linagliptine a augmenté approximativement de 33 % à l'état d'équilibre après l'administration de doses de 5 mg par rapport à la première dose. Les coefficients de variations intra-individuels et inter-individuels de l'ASC de la linagliptine ont été faibles (respectivement, 12,6 % et 28,5 %). Compte tenu de la liaison concentration-dépendante de la linagliptine à la DPP-4, la pharmacocinétique de la linagliptine basée sur l'exposition totale n'est pas linéaire ; en effet, l'ASC plasmatique totale de la linagliptine a augmenté de façon plus faible qu'en cas de relation proportionnelle à la dose, tandis que l'ASC pour la fraction libre a augmenté globalement de manière proportionnelle à la dose.

La biodisponibilité absolue de la linagliptine est d'environ 30 %. La prise simultanée d'un repas riche en graisses avec la linagliptine a allongé le délai nécessaire pour atteindre la C_{\max} de deux heures, et a

diminué la C_{\max} de 15 %, mais aucune influence sur l' ASC_{0-72h} n'a été observée. Aucun effet cliniquement significatif sur la C_{\max} et le t_{\max} n'est attendu ; par conséquent, la linagliptine peut être administrée au cours ou en dehors des repas.

L' $ASC_{\tau,ss}$ plasmatique et la $C_{\max,ss}$ à l'état d'équilibre de la linagliptine étaient respectivement de 153 nmol.h/l et 12,9 nmol/l pour la linagliptine 5 mg, une fois par jour pendant 7 jours.

Distribution

Compte tenu de sa liaison tissulaire, le volume de distribution apparent moyen à l'état d'équilibre après une dose intraveineuse unique de 5 mg de linagliptine chez des sujets sains a été d'approximativement 1 110 litres, montrant que la linagliptine est largement distribuée dans les tissus. La liaison aux protéines plasmatiques de la linagliptine est dépendante de la concentration, passant d'environ 99 % pour une concentration de 1 nmol/l à 75-89 % pour une concentration ≥ 30 nmol/l, ce qui reflète la saturation de la liaison à la DPP-4 avec des concentrations croissantes de linagliptine. A des concentrations élevées, lorsque la DPP-4 est totalement saturée, 70 à 80 % de la linagliptine s'est liée à d'autres protéines plasmatiques que la DPP-4, d'où une fraction libre plasmatique de 30 à 20 %.

Biotransformation

Après l'administration d'une dose orale de 10 mg de [^{14}C] linagliptine, environ 5 % de la radioactivité a été excrétée dans l'urine. Le métabolisme joue un rôle secondaire dans l'élimination de la linagliptine. Un métabolite principal présentant une exposition relative de 13,3 % de linagliptine à l'état d'équilibre a été détecté, mais s'est avéré pharmacologiquement inactif, ne contribuant donc pas à l'activité inhibitrice de la DPP-4 plasmatique exercée par la linagliptine.

Élimination

Les concentrations plasmatiques de linagliptine diminuent de manière triphasique avec une longue demi-vie terminale (la demi-vie terminale de la linagliptine est supérieure à 100 heures), ce qui est principalement dû à la liaison étroite et saturable de la linagliptine à la DPP-4, et ne contribue pas à l'accumulation du médicament. La demi-vie effective pour l'accumulation de la linagliptine, déterminée par l'administration orale de doses multiples de 5 mg de linagliptine, est d'approximativement 12 heures.

Après l'administration d'une dose orale de [^{14}C] linagliptine à des sujets sains, environ 85 % de la radioactivité administrée a été éliminée dans les fèces (80 %) ou l'urine (5 %) dans les quatre jours suivant l'administration. La clairance rénale à l'état d'équilibre a été d'environ 70 ml/min.

Insuffisance rénale

Empagliflozine

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ($DFGe < 30$ à < 90 ml/min/1,73 m²) et les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT), l' ASC de l'empagliflozine a augmenté d'environ 18 %, 20 %, 66 % et 48 %, respectivement, par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Les concentrations plasmatiques maximales d'empagliflozine étaient similaires chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée et une insuffisance rénale terminale (IRT) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Les concentrations plasmatiques maximales d'empagliflozine étaient environ 20 % plus élevées chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère et sévère, par rapport aux patients avec une fonction rénale normale. L'analyse pharmacocinétique de population a montré que la clairance orale apparente de l'empagliflozine diminuait avec une baisse du $DFGe$, entraînant ainsi une augmentation de l'exposition au médicament (voir la rubrique 4.2).

Linagliptine

Un essai en ouvert à doses multiples a été mené pour évaluer la pharmacocinétique de la linagliptine (5 mg) chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale chronique par rapport à des sujets ayant une fonction rénale normale. L'essai a inclus des patients atteints d'insuffisance rénale, définie sur la base de la clairance de la créatinine : légère (50 à < 80 ml/min), modérée (30 à < 50 ml/min) et sévère (< 30 ml/min), ainsi que des patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) hémodialysés. De plus, des patients atteints de diabète de type 2 (DT2) et d'insuffisance rénale sévère (< 30 ml/min) ont été comparés à des patients atteints de DT2 présentant une fonction rénale normale.

A l'état d'équilibre, l'exposition à la linagliptine chez les patients présentant une insuffisance rénale légère a été comparable à celle des sujets sains. En cas d'insuffisance rénale modérée, une augmentation modérée de l'exposition d'environ 1,7 fois a été observée par rapport aux sujets témoins. L'exposition des patients atteints de DT2 et d'insuffisance rénale sévère a augmenté d'environ 1,4 fois par rapport aux patients atteints de DT2 avec une fonction rénale normale. Il est attendu pour l'ASC de la linagliptine à l'état d'équilibre, chez les patients atteints d'IRT, une exposition comparable à celle des patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère. De plus, la linagliptine ne devrait pas être éliminée significativement sur le plan thérapeutique par hémodialyse ou dialyse péritonéale (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Empagliflozine

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère selon la classification de Child-Pugh, l'ASC et la C_{\max} moyennes de l'empagliflozine ont augmenté (l'ASC de 23 %, 47 % et 75 % et la C_{\max} de 4 %, 23 % et 48 %, respectivement) par rapport aux sujets avec une fonction hépatique normale (voir la rubrique 4.2).

Linagliptine

Chez les patients non diabétiques présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère (selon la classification de Child-Pugh), l'ASC et la C_{\max} moyennes de la linagliptine ont été similaires à celles de sujets sains après l'administration de doses multiples de 5 mg de linagliptine.

Indice de masse corporelle

Aucune adaptation posologique de Glyxambi n'est nécessaire en fonction de l'indice de masse corporelle. Selon l'analyse pharmacocinétique de population, l'indice de masse corporelle n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'empagliflozine ou de la linagliptine.

Sexe

Selon l'analyse pharmacocinétique de population, le sexe n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'empagliflozine ou de la linagliptine.

Origine ethnique

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de l'empagliflozine et de la linagliptine n'a été constatée dans l'analyse pharmacocinétique de population et dans les essais de phase I qui y ont été consacrés.

Patients âgés

Selon l'analyse pharmacocinétique de population, l'âge n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'empagliflozine ou de la linagliptine. Les sujets âgés (65 à 80 ans) avaient des concentrations plasmatiques de linagliptine comparables à celles des sujets plus jeunes.

Population pédiatrique

Empagliflozine

Un essai pédiatrique de phase 1 a évalué les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'empagliflozine (5 mg, 10 mg et 25 mg) chez les enfants et les adolescents âgés de ≥ 10 à <18 ans et présentant un diabète de type 2. Les réponses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques observées étaient cohérentes avec les résultats observés chez les sujets adultes.

Une étude pédiatrique de phase 3 a évalué les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (variation de l'HbA_{1c} par rapport à la valeur initiale) de l'empagliflozine 10 mg (avec possibilité d'une augmentation de la dose à 25 mg) chez les enfants et les adolescents âgés de 10 à 17 ans et présentant un diabète de type 2. La relation exposition-réponse observée était globalement comparable chez les adultes et les enfants et adolescents. Après administration orale d'empagliflozine, l'exposition était comparable aux valeurs observées chez les patients adultes. Les valeurs moyennes géométriques observées pour les concentrations résiduelles et les concentrations à 1,5 heure post-administration à l'état d'équilibre étaient de 26,6 nmol/L et 308 nmol/L pour l'empagliflozine 10 mg une fois par jour, et de 67,0 nmol/L et 525 nmol/L pour l'empagliflozine 25 mg une fois par jour.

Linagliptine

Un essai pédiatrique de phase 2 a évalué les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la linagliptine 1 mg et 5 mg chez les enfants et les adolescents âgés de ≥ 10 à <18 ans et présentant un diabète de type 2. Les réponses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques observées étaient cohérentes avec les résultats observés chez les sujets adultes. L'activité d'inhibition de la DPP-4 mesurée lors de la concentration minimale du médicament, a été supérieure avec la linagliptine 5 mg par rapport à la linagliptine 1 mg (72 % vs 32 %, $p = 0,0050$) et une réduction numérique plus importante en ce qui concerne la variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales de l'HbA_{1c} (- 0,63 % vs - 0,48 %, n.s.) a été observé. En raison de la nature limitée de l'ensemble des données, les résultats doivent être interprétés avec prudence.

Une étude pédiatrique de phase 3 a évalué les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (variation de l'HbA_{1c} par rapport à la valeur initiale) de la linagliptine 5 mg chez les enfants et les adolescents âgés de 10 à 17 ans et présentant un diabète de type 2. La relation exposition-réponse observée était globalement comparable chez les patients pédiatriques et adultes. Après administration orale de linagliptine, l'exposition était comparable aux valeurs observées chez les patients adultes. Les valeurs moyennes géométriques observées pour les concentrations résiduelles et les concentrations à 1,5 heure post-administration à l'état d'équilibre étaient de 4,30 nmol/L et 12,6 nmol/L, respectivement.

Interactions médicamenteuses

Aucun essai d'interaction médicamenteuse n'a été mené avec Glyxambi et d'autres médicaments ; de tels essais ont toutefois été menés avec chacune des substances actives.

Évaluation in vitro de l'empagliflozine

D'après les études *in vitro*, l'empagliflozine n'inhibe pas, n'inactive pas et n'induit pas les isoformes du CYP450. L'empagliflozine n'inhibe pas UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ou UGT2B7. Par conséquent, des interactions médicamenteuses, impliquant les principales isoformes du CYP450 et d'UGT, entre l'empagliflozine et des substrats co-administrés de ces enzymes, sont considérées comme peu probables.

Les données *in vitro* suggèrent que la voie principale du métabolisme de l'empagliflozine chez l'homme est la glucuronidation par les uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransférases UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, et UGT2B7.

L'empagliflozine est un substrat des transporteurs humains OAT3, OATP1B1 et OATP1B3, mais pas OAT1 (Transporteur d'anion organique 1) et OCT2 (Transporteur de cation organique 2). L'empagliflozine est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance du cancer du sein (breast cancer resistance protein ou BCRP).

L'empagliflozine n'inhibe pas la P-gp aux doses thérapeutiques. Sur la base des études *in vitro*, il est considéré comme peu probable que l'empagliflozine entraîne des interactions avec des médicaments substrats de la P-gp. La coadministration de digoxine, un substrat de la P-gp, avec l'empagliflozine a entraîné une augmentation de 6 % de l'ASC et une augmentation de 14 % de la C_{max} de la digoxine. Ces variations n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.

L'empagliflozine n'inhibe pas les transporteurs humains OAT3, OATP1B1 et OATP1B3 *in vitro* à des concentrations plasmatiques cliniquement significatives et, pour cette raison, les interactions médicamenteuses avec des substrats de ces transporteurs sont considérées comme peu probables.

Évaluation in vitro de la linagliptine

La linagliptine est un substrat d'OATP8-, OCT2-, OAT4-, OCTN1- et OCTN2, suggérant une possible capture hépatique médiée par OATP8, une capture rénale médiée par OCT2, ainsi qu'une sécrétion et réabsorption rénales de linagliptine *in vivo* médiées par OAT4, OCTN1 et OCTN2. L'activité d'OATP2, d'OATP8, d'OCTN1, d'OCT1 et d'OATP2 ont été légèrement à faiblement inhibées par la linagliptine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité générale d'une durée allant jusqu'à 13 semaines ont été réalisées chez des rats avec l'association d'empagliflozine et de linagliptine.

Des zones localisées de nécrose hépatocellulaire ont été trouvées dans les groupes recevant l'association à des doses respectivement ≥ 15 et 30 mg/kg de linagliptine et empagliflozine (3,8 fois l'exposition clinique pour la linagliptine et 7,8 fois l'exposition clinique pour l'empagliflozine) ainsi que dans le groupe traité par empagliflozine seule, mais pas dans le groupe témoin. La pertinence clinique de cette constatation n'est pas établie.

A des expositions suffisamment supérieures à l'exposition chez l'homme après administration de doses thérapeutiques, la combinaison de l'empagliflozine et de la linagliptine n'a pas eu d'effets tératogènes et n'a pas entraîné de toxicité maternelle. Aucun effet indésirable sur le développement rénal n'a été observé après administration d'empagliflozine seule, de linagliptine seule ou après administration des produits combinés.

Empagliflozine

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de tolérance pharmacologique, de génotoxicité, de fertilité et de développement embryonnaire précoce, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans les études de toxicité à long terme sur les rongeurs et les chiens, des signes de toxicité ont été observés à des expositions supérieures ou égales à 10 fois la dose clinique d'empagliflozine. La majorité de la toxicité était cohérente avec la pharmacologie secondaire liée à l'excrétion urinaire de glucose et aux déséquilibres électrolytiques, notamment la perte de poids et de graisse corporelle, l'augmentation de la consommation alimentaire, la diarrhée, la déshydratation, la baisse du glucose sérique et les augmentations d'autres paramètres sériques reflétant une augmentation du métabolisme des protéines et une gluconéogenèse, des modifications urinaires telles que la polyurie et la glycosurie, et des modifications microscopiques dont une minéralisation des reins et de certains tissus mous et vasculaires. Les éléments microscopiques des effets d'une pharmacologie exagérée sur les reins, observés chez certaines espèces, incluaient la dilatation tubulaire et la minéralisation tubulaire et pelvienne à environ 4 fois l'exposition clinique associée à une dose de 25 mg d'empagliflozine sur la base de l'ASC.

Dans une étude de carcinogénicité de 2 ans, l'empagliflozine n'a pas augmenté l'incidence de tumeurs chez des rats femelles jusqu'à la dose maximale de 700 mg/kg/jour, qui correspond à environ 72 fois l'exposition clinique maximale à l'empagliflozine sur la base de l'ASC. Chez les rats mâles, des lésions prolifératives vasculaires bénignes (hémangiomes) du ganglion lymphatique mésentérique, liées au traitement, ont été observées à la dose maximale, mais pas à la dose de 300 mg/kg/jour, qui correspond à environ 26 fois l'exposition clinique maximale à l'empagliflozine. Des tumeurs à cellules interstitielles ont été observées dans les testicules avec une incidence plus élevée chez les rats à la dose de 300 mg/kg/jour et plus, mais pas à la dose de 100 mg/kg/jour, qui correspond à environ 18 fois l'exposition clinique maximale à l'empagliflozine. Ces deux tumeurs sont fréquentes chez les rats et ne sont vraisemblablement pas pertinentes pour l'homme.

L'empagliflozine n'a pas augmenté l'incidence de tumeurs chez des souris femelles jusqu'à la dose maximale de 1 000 mg/kg/jour, qui correspond à environ 62 fois l'exposition clinique maximale à l'empagliflozine. L'empagliflozine a induit des tumeurs rénales chez des souris mâles jusqu'à la dose de 1 000 mg/kg/jour, mais pas à la dose de 300 mg/kg/jour, qui correspond à environ 11 fois l'exposition clinique maximale à l'empagliflozine. Le mécanisme d'action de ces tumeurs est dépendant de la prédisposition naturelle de la souris mâle aux pathologies rénales et à une voie métabolique non superposable à l'homme. Les tumeurs rénales des souris mâles sont considérées non pertinentes pour l'homme.

A des expositions suffisamment supérieures à l'exposition chez l'homme après administration de doses thérapeutiques, l'empagliflozine n'a pas eu d'effets indésirables sur la fertilité ou le développement embryonnaire précoce. L'empagliflozine administrée pendant la période d'organogenèse n'a pas été tératogène. A des doses toxiques pour la mère uniquement, l'empagliflozine a également causé une incurvation des os des membres chez le rat et une augmentation des pertes embryo-foetales chez le lapin.

Dans les études de toxicité pré- et post natales de l'empagliflozine chez le rat, une diminution du gain de poids de la progéniture a été observée avec des expositions maternelles environ 4 fois supérieures à l'exposition clinique maximale à l'empagliflozine. Aucun effet de ce type n'a été observé à une exposition systémique égale à l'exposition clinique maximale à l'empagliflozine. La pertinence de ce résultat chez l'homme est incertaine.

Lorsque l'empagliflozine a été administrée du 21^{ème} au 90^{ème} jours postnataux dans une étude de toxicité juvénile chez le rat, il a été observé une dilatation pelvienne et des tubules rénaux, minime à légère, non nocive, chez les rats juvéniles uniquement à la dose de 100 mg/kg/jour, correspondant approximativement à 11 fois la dose clinique maximale de 25 mg. Ces observations avaient disparu après une période de 13 semaines sans médicament.

Linagliptine

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de tolérance pharmacologique, de génotoxicité, de fertilité et de développement embryonnaire précoce, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans les études de toxicité à long terme sur les rongeurs et les singes *Cynomolgus*, des signes de toxicité ont été observés à des expositions supérieures ou égales à 300 fois la dose clinique de linagliptine.

Le foie, les reins et le tractus gastro-intestinal sont les principaux organes cibles de la toxicité chez la souris et le rat. Pour des expositions supérieures à 1 500 fois l'exposition clinique, des effets indésirables ont été observés sur les organes reproducteurs, la thyroïde et les organes lymphoïdes chez le rat. Des réactions pseudoallergiques marquées ont été observées chez le chien à des doses moyennes, entraînant dans un second temps des altérations cardiovasculaires, qui ont été considérées comme spécifiques de l'espèce. Le foie, les reins, l'estomac, les organes reproducteurs, le thymus, la rate et les ganglions lymphatiques ont été les organes cibles de la toxicité chez les singes *Cynomolgus* à plus de 450 fois l'exposition clinique. A plus de 100 fois l'exposition clinique, une irritation de l'estomac a été l'observation principale chez les singes.

Les études de carcinogénèse sur deux ans par voie orale menées chez le rat et la souris n'ont pas mis en évidence d'effet carcinogène chez les rats et les souris mâles. Une augmentation significative de l'incidence des lymphomes malins, observée uniquement chez les souris femelles à la plus haute dose (plus de 200 fois l'exposition humaine) n'est pas considérée comme pertinente pour l'homme. Sur la base de ces études, aucun problème de carcinogénicité n'est attendu chez l'homme.

La linagliptine n'a pas eu d'effets indésirables sur la fertilité ou le développement embryonnaire précoce à des expositions supérieures à 900 fois l'exposition clinique. La linagliptine administrée pendant la période d'organogénèse n'a pas été tératogène. A des doses toxiques pour la mère uniquement, la linagliptine a entraîné un léger retard d'ossification chez le rat et une augmentation des pertes embryo-foetales chez le lapin.

Dans les études de toxicité pré- et post natales de la linagliptine chez le rat, une réduction du gain de poids de la progéniture a été observée avec des expositions maternelles environ 1 500 fois supérieures à l'exposition clinique maximale à la linagliptine. Aucun effet de ce type n'a été observé à une exposition systémique égale à 49 fois l'exposition clinique maximale à la linagliptine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimé pelliculé

Noyau du comprimé

Mannitol (E421)

Amidon prégélatinisé (maïs)

Amidon de maïs

Copovidone (valeur K nominale de 28)

Crospovidone (Type B)

Talc

Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose 2910
Mannitol (E421)
Talc
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 6000
Oxyde de fer jaune (E172)

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimé pelliculé

Noyau du comprimé

Mannitol (E421)
Amidon prégélatinisé (maïs)
Amidon de maïs
Copolvidone (valeur K nominale de 28)
Crospovidone (Type B)
Talc
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose 2910
Mannitol (E421)
Talc
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 6000
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées perforées en PVC/PVDC/aluminium pour délivrance à l'unité.
Présentations de 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 et 100 x 1 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimé pelliculé

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

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimé pelliculé

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 11 novembre 2016
Date du dernier renouvellement : 16 juillet 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimé pelliculé
empagliflozine/linagliptine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'empagliflozine et 5 mg de linagliptine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

comprimé pelliculé

7 x 1 comprimés pelliculés
10 x 1 comprimés pelliculés
14 x 1 comprimés pelliculés
28 x 1 comprimés pelliculés
30 x 1 comprimés pelliculés
60 x 1 comprimés pelliculés
70 x 1 comprimés pelliculés
90 x 1 comprimés pelliculés
100 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Glyxambi 10 mg/5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES (perforées)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimé pelliculé
empagliflozine/linagliptine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Boehringer Ingelheim

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimé pelliculé
empagliflozine/linagliptine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg d'empagliflozine et 5 mg de linagliptine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

comprimé pelliculé

7 x 1 comprimés pelliculés
10 x 1 comprimés pelliculés
14 x 1 comprimés pelliculés
28 x 1 comprimés pelliculés
30 x 1 comprimés pelliculés
60 x 1 comprimés pelliculés
70 x 1 comprimés pelliculés
90 x 1 comprimés pelliculés
100 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Glyxambi 25 mg/5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES (perforées)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimé pelliculé
empagliflozine/linagliptine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Boehringer Ingelheim

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimé pelliculé Glyxambi 25 mg/5 mg comprimé pelliculé empagliflozine/linagliptine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Glyxambi et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Glyxambi
3. Comment prendre Glyxambi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Glyxambi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Glyxambi et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Glyxambi ?

Glyxambi contient deux substances actives appelées empagliflozine et linagliptine. Chacune de ces substances appartient à un groupe de médicaments appelé « antidiabétiques oraux ». Il s'agit de médicaments pris par voie orale pour traiter le diabète de type 2.

Qu'est-ce que le diabète de type 2 ?

Le diabète de type 2 est une affection qui est liée à la fois à vos gènes et à votre style de vie. Si vous avez un diabète de type 2, il est probable que votre pancréas ne fabrique pas assez d'insuline pour contrôler le taux de glucose dans votre sang et votre organisme n'est pas en mesure d'utiliser sa propre insuline de manière efficace. Ceci engendre des taux élevés de glucose dans votre sang qui peuvent entraîner des problèmes médicaux tels que des maladies cardiaques, des maladies rénales, la cécité (être aveugle) et une mauvaise circulation dans les membres.

Comment Glyxambi agit-il ?

L'empagliflozine appartient à un groupe de médicaments appelé inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT-2). Elle agit en bloquant la protéine SGLT-2 au niveau des reins, ce qui entraîne l'élimination du glucose (sucre dans le sang) dans les urines. La linagliptine agit différemment : elle permet notamment au pancréas de produire plus d'insuline pour abaisser les taux de glucose dans le sang. Elle le fait en bloquant une protéine appelée DPP-4. Ces actions permettent à Glyxambi de réduire la quantité de sucre présente dans le sang.

À quoi sert Glyxambi ?

- Glyxambi est ajouté à la metformine et/ou à un sulfamide hypoglycémiant (SH) pour le traitement du diabète de type 2 chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus dont le diabète ne peut pas être contrôlé lorsqu'ils sont traités par de la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant en association avec l'empagliflozine ou lorsqu'ils sont traités par de la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant en association avec la linagliptine.
- Glyxambi peut être également utilisé pour remplacer les prises d'empagliflozine et de linagliptine par des comprimés uniques. Pour éviter un surdosage, cessez de prendre les comprimés d'empagliflozine et de linagliptine séparément si vous prenez Glyxambi.

Il est important pour vous de continuer votre régime alimentaire et l'exercice physique comme vous l'a recommandé votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Glyxambi

Ne prenez jamais Glyxambi

- si vous êtes allergique à l'empagliflozine, à la linagliptine, à tout autre inhibiteur du SGLT-2 (par exemple, dapagliflozine et canagliflozine), à tout autre inhibiteur de la DPP-4 (par exemple, sitagliptine et vildagliptine), ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre ce médicament et au cours du traitement :

- si vous avez un « diabète de type 1 ». Ce type de diabète se déclare généralement quand vous êtes jeune et dans ce cas votre corps ne fabrique plus d'insuline. Vous ne devez pas prendre Glyxambi si vous avez un diabète de type 1.
- si vous avez une perte de poids rapide, des nausées ou des vomissements, des douleurs abdominales, une soif excessive, une respiration rapide et profonde, une confusion, une somnolence ou une fatigue inhabituelle, une haleine à l'odeur sucrée, un goût sucré ou métallique dans la bouche ou une odeur inhabituelle de votre urine ou transpiration, contactez immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche, et arrêtez de prendre ce médicament en attendant de recevoir des instructions de votre médecin. Ces symptômes pourraient être des signes d'une « acidocétose diabétique », un problème rare, mais grave, mettant parfois en jeu le pronostic vital, qui peut apparaître au cours du diabète en raison d'une augmentation des taux de « corps cétoniques » dans l'urine et le sang, et mis en évidence par des tests. Le risque de survenue d'une acidocétose diabétique peut être augmenté dans les cas suivants : jeûne prolongé, consommation excessive d'alcool, déshydratation, réduction soudaine de la dose d'insuline, ou besoin accru en insuline en raison d'une chirurgie majeure ou d'une maladie grave.
- si vous prenez d'autres médicaments antidiabétiques connus sous le nom de sulfamides hypoglycémiants (par ex., glimépiride, glipizide) et/ou utilisez de l'insuline. Votre médecin pourra vouloir réduire la posologie de ces médicaments lorsque vous les prendrez avec Glyxambi afin d'éviter que le taux de sucre dans votre sang ne devienne trop faible (hypoglycémie).
- si vous avez ou avez eu une maladie du pancréas.
- si vous avez des problèmes rénaux graves. Votre médecin peut limiter votre dose quotidienne ou vous demander de prendre un médicament différent (voir rubrique 3, « Comment prendre Glyxambi »).
- si vous présentez de graves problèmes au foie. Votre médecin peut vous demander de prendre un médicament différent.
- en cas de risque de déshydratation, par exemple :
 - si vous avez la nausée, si vous avez la diarrhée ou de la fièvre, ou si vous n'êtes pas en mesure de boire ou de manger
 - si vous prenez des médicaments qui augmentent la production d'urine (diurétiques) ou abaissent la tension artérielle
 - si vous avez 75 ans ou plus

Les signes possibles d'une déshydratation sont décrits à la rubrique 4, au paragraphe « Déshydratation ». Votre médecin peut vous demander d'arrêter de prendre Glyxambi jusqu'à ce que vous soyez rétabli(e) afin d'éviter de perdre trop de liquides corporels. Demandez-lui comment prévenir le risque de déshydratation.

- si des analyses de sang ont mis en évidence une augmentation de la proportion de globules rouges (hématocrite) dans votre sang (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).

Consultez votre médecin si vous éprouvez l'un des événements suivants pendant le traitement avec Glyxambi :

- si vous ressentez des symptômes de pancréatite aiguë, comme une douleur abdominale sévère et persistante. Les signes possibles sont énumérés dans la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ». Votre médecin pourrait devoir changer votre traitement.
- si vous avez une infection grave des reins ou des voies urinaires avec de la fièvre. Votre médecin peut vous demander d'arrêter de prendre Glyxambi jusqu'à ce que vous soyez rétabli(e).
- si votre peau présente des cloques, cela peut être le signe d'une affection appelée pemphigoïde bulleuse. Votre médecin peut vous demander d'arrêter de prendre Glyxambi.

Adressez-vous immédiatement à votre médecin si vous développez des symptômes tels qu'une douleur, une sensibilité, une rougeur ou une tuméfaction au niveau de vos parties génitales ou de la zone qui s'étend de vos parties génitales à votre anus, accompagnés de fièvre ou d'une sensation générale de malaise. Ces symptômes peuvent indiquer la survenue d'une infection rare mais grave ou mettant même en jeu le pronostic vital des patients, appelée « fasciite nécrosante du périnée » ou « gangrène de Fournier », qui détruit le tissu sous-cutané. La gangrène de Fournier doit faire l'objet d'un traitement immédiat.

Soins des pieds

Comme pour tous les patients diabétiques, il est important de prendre soin régulièrement de vos pieds et de suivre tout autre conseil concernant les soins des pieds donné par votre professionnel de santé.

Fonction rénale

Avant de commencer le traitement avec Glyxambi, puis régulièrement au cours du traitement, votre médecin vérifiera le fonctionnement de vos reins.

Glucose urinaire/Glycosurie

En raison du mécanisme d'action de ce médicament, la recherche de sucre dans vos urines donnera un résultat positif tant que vous prenez ce médicament.

Enfants et adolescents

Glyxambi n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans car la linagliptine n'est pas efficace chez les enfants et les adolescents âgés de 10 à 17 ans. On ignore si ce médicament est sûr et efficace lorsqu'il est utilisé chez des enfants de moins de 10 ans.

Autres médicaments et Glyxambi

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament. En particulier, vous devez informer votre médecin si vous utilisez l'un des médicaments suivants :

- d'autres médicaments antidiabétiques, tels que l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant. Votre médecin peut vouloir baisser la dose de ces autres médicaments pour éviter que le taux de sucre dans votre sang ne descende trop bas (hypoglycémie).
- des médicaments utilisés pour éliminer de l'eau de votre corps (diurétiques). Votre médecin peut vous demander d'arrêter de prendre Glyxambi.
- des médicaments qui pourraient avoir un effet sur la dégradation de l'empagliflozine ou de la linagliptine dans votre corps tels que la rifampicine (un antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose) ou certains médicaments utilisés pour traiter les crises convulsives (comme la

- carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne). L'effet de Glyxambi peut être réduit.
- du lithium, car Glyxambi peut diminuer la quantité de lithium dans votre sang.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

On ne sait pas si Glyxambi est nocif pour l'enfant à naître. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de ce médicament au cours de la grossesse.

On ne sait pas si les substances actives de Glyxambi sont excrétées dans le lait maternel. N'utilisez pas ce médicament si vous allaitez.

On ne sait pas si Glyxambi a un effet sur la fertilité humaine.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Glyxambi a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

La prise de ce médicament en association avec des sulfamides hypoglycémisants ou avec l'insuline peut entraîner une diminution trop importante du taux de sucre dans votre sang (hypoglycémie), ce qui peut causer des symptômes tels que tremblements, transpiration et troubles de la vision, et peut affecter votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines si vous avez l'un de ces symptômes quand vous prenez Glyxambi.

3. Comment prendre Glyxambi

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Quelle dose prendre

La posologie initiale habituelle est d'un comprimé pelliculé de Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg d'empagliflozine et 5 mg de linagliptine), une fois par jour.

Votre médecin décidera si vous devez augmenter votre dose à un comprimé pelliculé de Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg d'empagliflozine et 5 mg de linagliptine) une fois par jour. Si vous prenez déjà 25 mg d'empagliflozine et 5 mg de linagliptine en comprimés séparés et que vous changez pour Glyxambi, vous pouvez commencer directement avec Glyxambi 25 mg/5 mg.

Insuffisance rénale

Si vous avez un problème de reins, parlez-en à votre médecin, Votre médecin pourrait limiter votre dose ou décider d'utiliser un autre médicament.

Insuffisance hépatique

Parlez avec votre médecin si vous avez une insuffisance hépatique sévère. Glyxambi n'est pas recommandé dans ce cas et votre médecin pourrait décider d'utiliser un autre médicament.

Prise du médicament

- Avalez le comprimé entier avec de l'eau.
- Vous pouvez prendre Glyxambi avec ou sans nourriture.
- Vous pouvez prendre le comprimé à n'importe quel moment de la journée. Cependant, essayez de le prendre à la même heure tous les jours. Ceci vous aidera à vous souvenir de le prendre.

Votre médecin peut prescrire Glyxambi en association avec un autre médicament antidiabétique. Souvenez-vous de prendre tous les médicaments selon les instructions de votre médecin afin d'obtenir les meilleurs résultats pour votre santé.

Un régime alimentaire approprié et l'exercice physique aident votre corps à mieux utiliser le sucre de votre sang. Il est important de continuer le régime alimentaire et l'exercice physique recommandés par votre médecin au cours du traitement par Glyxambi.

Si vous avez pris plus de Glyxambi que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de ce médicament que vous n'auriez dû, informez-en votre médecin immédiatement ou rendez-vous dans un hôpital. Emmenez la boîte de médicament avec vous.

Si vous oubliez de prendre Glyxambi

Ce que vous devez faire si vous oubliez de prendre un comprimé dépend de l'intervalle de temps avant la prise de la dose suivante.

- Si l'intervalle est de 12 heures ou plus avant la dose suivante, prenez Glyxambi dès que vous vous en souvenez. Puis prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Si l'intervalle est de moins de 12 heures avant la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée. Puis prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas de dose double de Glyxambi pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Glyxambi

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans avoir tout d'abord consulté votre médecin, sauf en cas de suspicion d'acidocétose diabétique (voir rubrique 2 « Avertissements et précautions »). Le taux de sucre dans votre sang pourrait augmenter si vous arrêtez de prendre Glyxambi.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Contactez immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants :

Acidocétose diabétique, rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

Les signes de l'acidocétose diabétique sont (voir également rubrique 2, « Avertissements et précautions ») :

- taux augmentés de « corps cétoniques » dans l'urine ou le sang
- perte de poids rapide
- nausées ou vomissements
- douleurs abdominales
- soif excessive
- respiration rapide et profonde
- confusion
- somnolence ou fatigue inhabituelle
- une haleine à l'odeur sucrée, un goût sucré ou métallique dans la bouche ou une odeur inhabituelle de votre urine ou transpiration.

Ces symptômes peuvent apparaître indépendamment du taux de glucose dans le sang. Votre médecin peut décider d'interrompre momentanément ou définitivement votre traitement par ce médicament.

Contactez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Réactions allergiques, peu fréquentes (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

Ce médicament peut provoquer des réactions allergiques qui peuvent être graves, notamment une urticaire et un gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge pouvant entraîner des difficultés pour respirer ou pour avaler (œdème de Quincke).

Inflammation du pancréas (pancréatite) peu fréquente

Ce médicament peut provoquer une pancréatite qui se présente habituellement comme une douleur abdominale (estomac) sévère et persistante pouvant irradier jusque dans votre dos, souvent accompagnée de nausées ou vomissements. Votre médecin devra changer votre traitement.

Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie), fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

Si vous prenez Glyxambi avec un autre médicament qui peut provoquer une baisse de votre glycémie, tel qu'un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline, vous avez un risque accru d'avoir un taux de sucre dans le sang trop bas (hypoglycémie). Les signes d'hypoglycémie peuvent inclure :

- tremblements, transpiration, sensation d'anxiété ou de confusion importante, accélération des battements du cœur
- faim excessive, mal de tête

Votre médecin vous indiquera comment traiter une hypoglycémie et ce qu'il faut faire si vous présentez les signes ci-dessus. Si vous avez des symptômes d'hypoglycémie, mangez des comprimés de glucose, un en-cas à haute teneur en sucre ou buvez un jus de fruit. Mesurez votre glycémie si possible et reposez-vous.

Infection des voies urinaires, fréquentes

Les signes d'infection des voies urinaires sont :

- sensation de brûlure quand vous urinez
- l'urine a un aspect trouble
- douleurs dans la région pelvienne ou au milieu du dos (lorsque les reins sont infectés)

Une envie pressante d'uriner ou un besoin plus fréquent d'uriner peuvent être dus au mécanisme d'action de ce médicament, mais ils peuvent également être des signes d'infection urinaire, si vous remarquez une augmentation de ces symptômes, vous devez aussi contacter votre médecin.

Perte de liquides corporels (déshydratation), peu fréquente

Les signes de déshydratation ne sont pas spécifiques mais peuvent inclure :

- soif inhabituelle
- étourdissement ou sensation vertigineuse en se levant
- évanouissement ou perte de conscience

Autres effets indésirables au cours du traitement par Glyxambi :

Fréquent

- mycose ou infection génitale comme le muguet
- inflammation du nez ou de la gorge (rhinopharyngite)
- toux
- uriner plus que d'habitude ou avoir besoin d'uriner plus souvent
- démangeaisons
- éruption cutanée
- augmentation du taux d'amylase dans le sang
- augmentation du taux de lipase (enzyme pancréatique) dans le sang
- soif
- constipation

Peu fréquent

- effort ou douleur en urinant
- les analyses sanguines en laboratoire peuvent montrer des changements des taux de graisses (lipides) dans le sang, une augmentation du nombre de globules rouges (augmentation de l'hématocrite) et des changements en rapport avec la fonction rénale (diminution du débit de filtration et augmentation de la créatinine plasmatique)

Rares

- ulcérations dans la bouche
- fasciite nécrosante du périnée ou gangrène de Fournier, une grave infection des tissus mous des parties génitales ou de la zone qui s'étend des parties génitales à l'anus

Très rare

- inflammation des reins (néphrite tubulo-interstitielle)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- formation de bulles sur la peau (pemphigoïde bulleuse)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Glyxambi

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette thermoformée et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou semble avoir été manipulé.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Glyxambi

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimé pelliculé

- Les substances actives sont l'empagliflozine et la linagliptine. Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'empagliflozine et 5 mg de linagliptine.
- Les autres composants sont :
Noyau du comprimé : mannitol (E421), amidon prégélatinisé (maïs), amidon de maïs, copovidone, crospovidone, talc et stéarate de magnésium.
Pelliculage : hypromellose, mannitol (E421), talc, dioxyde de titane (E171), macrogol 6000, oxyde de fer jaune (E172).

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimé pelliculé

- Les substances actives sont l'empagliflozine et la linagliptine. Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg d'empagliflozine et 5 mg de linagliptine.
- Les autres composants sont :
Noyau du comprimé : mannitol (E421), amidon prégélatinisé (maïs), amidon de maïs, copovidone, crospovidone, talc et stéarate de magnésium.
Pelliculage : hypromellose, mannitol (E421), talc, dioxyde de titane (E171), macrogol 6000, oxyde de fer rouge (E172).

Comment se présente Glyxambi et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Glyxambi 10 mg/5 mg sont jaune pâle, triangulaires à coins arrondis, à bords plats et bords biseautés. Ils portent la mention gravée « 10/5 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face. Chaque face du comprimé mesure 8 mm de long.

Les comprimés pelliculés de Glyxambi 25 mg/5 mg sont rose pâle, triangulaires à coins arrondis, aux faces aplaties et bords biseautés. Ils portent la mention gravée « 25/5 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face. Chaque face du comprimé mesure 8 mm de long.

Les comprimés de Glyxambi sont disponibles en plaquettes thermoformées perforées en PVC/PVDC/aluminium pour délivrance à l'unité.

Les conditionnements contiennent 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 et 100 x 1 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

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

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tél: +420 234 655 111

Magyarország

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

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malte

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

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tél: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tél: +31 (0) 800 22 55 889

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tél: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

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

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tél: +34 93 404 51 00

Polska

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

Lilly S.A.

Tél: +34 91 663 50 00

France

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

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.,
Tél: +351 21 313 53 00

Lilly France

Tél: +33-(0)1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tél: +351 21 412 66 00

Hrvatska

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

România

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

Irlande

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tél: +353-(0) 1 295 9620

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tél: +353 1 661 4377

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tél: +39 02 5355 1

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tél: +39 05 5425 71

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tél: +371 67 240 011

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tél: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tél: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tél: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tél: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: +353-(0) 1 661 4377

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.