

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Glyxambi 10 mg/5 mg compresse rivestite con film
Glyxambi 25 mg/5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Glyxambi 10 mg/5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di empagliflozin e 5 mg di linagliptin.

Glyxambi 25 mg/5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di empagliflozin e 5 mg di linagliptin.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Glyxambi 10 mg/5 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film di colore giallo chiaro, di forma triangolare arrotondata, a faccia piana, con bordi arrotondati. Su un lato è impresso il logo Boehringer Ingelheim, sull'altro lato è impresso "10/5" (dimensioni della compressa: ogni lato di 8 mm).

Glyxambi 25 mg/5 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film di colore rosa chiaro, di forma triangolare arrotondata, a faccia piana, con bordi arrotondati. Su un lato è impresso il logo Boehringer Ingelheim, sull'altro lato è impresso "25/5" (dimensioni della compressa: ogni lato di 8 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Glyxambi, associazione a dose fissa di empagliflozin e linagliptin, è indicato negli adulti di età pari o superiore a 18 anni affetti da diabete mellito di tipo 2:

- per migliorare il controllo della glicemia quando metformina e/o sulfanilurea (SU) e uno dei monocomponenti di Glyxambi non forniscono un adeguato controllo della glicemia
- in caso di terapia già in corso con empagliflozin e linagliptin in associazione libera

(Per i dati disponibili sulle associazioni studiate, vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose iniziale raccomandata è di 1 compressa rivestita con film di Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg di empagliflozin più 5 mg di linagliptin) una volta al giorno.

Nei pazienti che tollerano questa dose iniziale e che necessitano di controllo glicemico addizionale, la dose può essere aumentata a 1 compressa rivestita con film di Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg di empagliflozin più 5 mg di linagliptin) una volta al giorno.

Quando Glyxambi viene usato in associazione a una sulfanilurea o all'insulina, può essere considerata una dose inferiore di sulfanilurea o di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8).

Nei pazienti che passano da empagliflozin (dose giornaliera di 10 mg o 25 mg) e linagliptin (dose giornaliera di 5 mg) a Glyxambi, la dose giornaliera di empagliflozin e linagliptin da somministrare nell'associazione a dose fissa deve essere uguale a quella delle compresse separate. La somministrazione della dose di metformina deve continuare.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Considerando il meccanismo d'azione, una funzionalità renale ridotta porta alla riduzione dell'efficacia glicemica di empagliflozin (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

- Non è necessario un aggiustamento della dose di Glyxambi nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) ≥ 60 mL/min/1,73 m² o con clearance della creatinina (CrCl) ≥ 60 mL/min.
- La terapia con Glyxambi non deve essere iniziata nei pazienti con eGFR < 60 mL/min/1,73 m² o con CrCl < 60 mL/min.
- Nei pazienti che tollerano Glyxambi e che hanno eGFR costantemente inferiore a 60 mL/min/1,73 m² o con CrCl inferiore a 60 mL/min, la dose di Glyxambi deve essere aggiustata o mantenuta a 10 mg di empagliflozin più 5 mg di linagliptin una volta al giorno.
- La terapia con Glyxambi deve essere interrotta in caso di eGFR costantemente inferiore a 45 mL/min/1,73 m² o in caso di CrCl costantemente inferiore a 45 mL/min (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).
- Glyxambi non deve essere usato nei pazienti con malattia renale terminale o nei pazienti dializzati, poiché empagliflozin non è ritenuto efficace in tali pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata.

L'esposizione a empagliflozin è aumentata nei pazienti con compromissione epatica severa e l'esperienza terapeutica in tali pazienti è limitata (vedere paragrafo 5.2). Pertanto l'uso di Glyxambi non raccomandato in questa popolazione.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio basato sull'età. Nei pazienti anziani è comunque necessario considerare la funzionalità renale e il rischio di deplezione di volume (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Sulla base dell'esperienza terapeutica molto limitata nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni, l'avvio della terapia con Glyxambi non è raccomandato in questa popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Glyxambi nei pazienti pediatrici di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Le compresse di Glyxambi sono per uso orale e possono essere assunte a intervalli regolari, con o senza cibo in ogni momento della giornata. Le compresse devono essere ingerite intere con acqua. Se si dimentica una dose e il periodo che intercorre fino alla dose successiva è pari o superiore a 12 ore, questa deve essere assunta appena il paziente se ne ricorda. La dose successiva deve essere assunta al solito orario. Se si dimentica una dose e il periodo che intercorre fino alla dose successiva è inferiore a 12 ore, questa deve essere saltata e la dose successiva deve essere assunta al solito orario. Non si deve assumere una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi, a qualsiasi altro inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), a qualsiasi altro inibitore della Dipeptidil Peptidasi 4 (DPP-4) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Chetoacidosi diabetica

Sono stati segnalati casi rari di chetoacidosi diabetica (DKA), inclusi casi potenzialmente letali e fatali, in pazienti trattati con inibitori del SGLT2, compreso empagliflozin. In alcuni dei casi segnalati, la presentazione della malattia è stata atipica, associata solo a un moderato aumento dei valori glicemici, inferiori a 14 mmol/L (250 mg/dL). Non è noto se è più probabile che la DKA si manifesti con dosi più elevate di empagliflozin.

Il rischio di DKA deve essere considerato in presenza di sintomi non specifici come nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, sete eccessiva, difficoltà di respirazione, stato confusionale, stanchezza o sonnolenza insolite. Se questi sintomi si manifestano, i pazienti devono essere valutati immediatamente per determinare l'eventuale presenza di chetoacidosi, a prescindere dal livello di glicemia.

Il trattamento con empagliflozin deve essere sospeso immediatamente nei pazienti in cui si sospetta o è stata diagnosticata chetoacidosi diabetica.

Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che sono ricoverati per interventi chirurgici maggiori o per gravi malattie mediche acute. In questi pazienti è raccomandato il monitoraggio dei chetoni. La misurazione dei livelli di chetoni nel sangue è privilegiata rispetto a quella nelle urine. Il trattamento con empagliflozin può essere riavviato quando i valori dei chetoni sono normali e le condizioni del paziente si sono stabilizzate.

Prima di iniziare il trattamento con empagliflozin, si devono prendere in considerazione i fattori della storia clinica del paziente che possono predisporlo alla chetoacidosi.

I pazienti che possono essere esposti a un rischio più elevato di DKA sono coloro i quali presentano una bassa riserva funzionale delle cellule beta (ad es., i pazienti con diabete di tipo 2 con peptide C basso o diabete autoimmune latente dell'adulto (LADA, *latent autoimmune diabetes in adults*), oppure pazienti con storia di pancreatite), pazienti in condizioni che comportano una ridotta assunzione di cibo o una severa disidratazione, pazienti per i quali le dosi di insulina sono ridotte e pazienti che richiedono un incremento di insulina a causa di una patologia medica acuta, intervento chirurgico o abuso di sostanze alcoliche. Gli inibitori del SGLT2 devono essere utilizzati con cautela in questi pazienti.

Non si raccomanda di riprendere il trattamento con gli inibitori del SGLT2 in pazienti con precedente storia di chetoacidosi diabetica in corso di trattamento con inibitori del SGLT2, a meno che non sia stato identificato e risolto un altro chiaro fattore scatenante.

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di empagliflozin in pazienti con diabete di tipo 1; pertanto empagliflozin non deve essere utilizzato per il trattamento di pazienti affetti da diabete di tipo 1. Dati limitati provenienti da studi clinici suggeriscono che la chetoacidosi diabetica si manifesta con frequenza comune quando i pazienti affetti da diabete di tipo 1 sono trattati con gli inibitori del SGLT2.

Uso con medicinali noti per causare ipoglicemia

Empagliflozin e linagliptin somministrati in monoterapia hanno mostrato un'incidenza di ipoglicemia paragonabile al placebo quando utilizzati da soli o in associazione ad altri medicinali antidiabetici non noti per causare ipoglicemia (ad es. metformina, tiazolidinedioni). Quando utilizzati in associazione ad altri antidiabetici noti per causare ipoglicemia (ad es. sulfaniluree e/o insulina), l'incidenza di ipoglicemia di entrambi i medicinali è aumentata (vedere paragrafo 4.8).

Non vi sono dati relativi al rischio di ipoglicemia di Glyxambi quando usato in associazione a insulina e/o sulfanilurea. Pertanto si consiglia cautela quando Glyxambi è usato in associazione ad antidiabetici. Può essere considerata una riduzione della dose di sulfanilurea o insulina (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Pancreatite acuta

L'uso degli inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4) è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. Sono stati osservati casi di pancreatite acuta in pazienti che assumevano linagliptin. In uno studio sulla sicurezza cardiovascolare e renale (CARMELINA) con periodo di osservazione mediano di 2,2 anni, è stata segnalata pancreatite acuta accertata nello 0,3% dei pazienti trattati con linagliptin e nello 0,1% dei pazienti trattati con placebo. I pazienti devono essere informati sui sintomi caratteristici della pancreatite acuta.

Se si sospetta una pancreatite, il trattamento con Glyxambi deve essere interrotto; se viene confermata la pancreatite acuta, il trattamento con Glyxambi non deve essere ripreso. Si deve prestare cautela nei pazienti con anamnesi di pancreatite.

Monitoraggio della funzionalità renale

Considerando il meccanismo d'azione, l'efficacia glicemica di empagliflozin dipende dalla funzionalità renale (vedere paragrafi 4.2, 5.1 e 5.2). Pertanto si raccomanda una valutazione della funzionalità renale:

- prima dell'inizio della terapia con Glyxambi e ad intervalli regolari durante il trattamento, cioè almeno una volta all'anno,
- prima dell'inizio della somministrazione concomitante di un qualsiasi medicinale che possa avere effetti negativi sulla funzionalità renale.

Uso in pazienti con compromissione renale

Nei pazienti con eGFR inferiore a 60 mL/min/1,73 m² o con CrCl < 60 mL/min può rendersi necessario evitare, aggiustare la dose o interrompere la somministrazione di Glyxambi (per dettagli, vedere paragrafo 4.2). La terapia con Glyxambi deve essere interrotta in caso di eGFR persistentemente inferiore a 45 mL/min/1,73 m² o in caso di CrCl persistentemente inferiore a 45 mL/min. Glyxambi non deve essere usato nei pazienti con malattia renale terminale o nei pazienti dializzati, poiché empagliflozin non è ritenuto efficace in tali pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Uso in pazienti a rischio di deplezione di volume

In base al meccanismo d'azione degli inibitori dell'SGLT2, la diuresi osmotica che accompagna la glicosuria terapeutica può provocare una modesta riduzione della pressione arteriosa (vedere paragrafo 5.1). Pertanto è necessario prestare attenzione ai pazienti per i quali tale riduzione della pressione arteriosa indotta da empagliflozin può costituire un rischio, ad esempio i pazienti con patologie cardiovascolari note, i pazienti sottoposti a terapia antipertensiva (ad es., diuretici tiazidici e dei diuretici dell'ansa, vedere anche paragrafo 4.5) e con storia di ipotensione o i pazienti di età pari o superiore a 75 anni.

In caso di condizioni che possano causare perdita di liquidi (ad esempio patologie gastrointestinali) si raccomanda l'attento monitoraggio dello stato volemico (ad esempio tramite esame obiettivo, rilevamento della pressione arteriosa, analisi di laboratorio tra cui ematocrito) e degli elettroliti nei pazienti che ricevono empagliflozin. Un'interruzione temporanea del trattamento con Glyxambi deve essere presa in considerazione fino alla correzione della perdita di liquidi.

Infezioni delle vie urinarie

Negli studi clinici con Glyxambi, l'incidenza di infezioni delle vie urinarie era nel complesso sovrapponibile tra i pazienti trattati con Glyxambi e i pazienti trattati con empagliflozin o linagliptin. Le frequenze erano paragonabili all'incidenza di infezioni delle vie urinarie osservata negli studi clinici con empagliflozin (vedere paragrafo 4.8).

In una serie di studi in doppio cieco, controllati con placebo, della durata di 18-24 settimane, la frequenza complessiva delle infezioni delle vie urinarie segnalate come evento avverso è risultata simile nei pazienti trattati con empagliflozin 25 mg e con placebo; è risultata maggiore nei pazienti trattati con empagliflozin 10 mg (vedere paragrafo 4.8). Per i pazienti trattati con empagliflozin sono stati segnalati casi post-marketing di infezioni complicate delle vie urinarie, comprese pielonefrite e urosepsi. Negli studi clinici non sono stati segnalati casi di pielonefrite e urosepsi nei pazienti trattati con Glyxambi. Tuttavia, nei pazienti con infezioni complicate delle vie urinarie è necessario prendere in considerazione l'interruzione temporanea del trattamento con Glyxambi.

Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)

Successivamente all'immissione in commercio sono stati segnalati casi di fascite necrotizzante del perineo (nota anche come gangrena di Fournier) in pazienti di sesso femminile e maschile trattati con inibitori del SGLT2. Si tratta di un evento raro ma grave e potenzialmente letale che richiede interventi chirurgici e terapie antibiotiche urgenti.

I pazienti devono essere invitati a contattare il medico se manifestano una combinazione di sintomi di dolore, dolorabilità, eritema o tumefazione nella zona genitale o perineale, in associazione a febbre o malessere. Va ricordato che la fascite necrotizzante può essere preceduta da un'infezione urogenitale o un ascesso perineale. Qualora si sospetti la gangrena di Fournier, è opportuno interrompere Glyxambi e avviare un trattamento immediato (comprendente antibiotici e rimozione chirurgica dei tessuti).

Amputazioni a carico degli arti inferiori

È stato osservato un aumento dei casi di amputazione a carico degli arti inferiori (principalmente delle dita dei piedi) in studi clinici a lungo termine, attualmente in corso, condotti con un altro inibitore del SGLT2. Non è noto se ciò costituisca un effetto di classe. Come per tutti i pazienti diabetici, è importante consigliare i pazienti di eseguire regolarmente la cura preventiva del piede.

Danno epatico

In alcuni studi clinici con empagliflozin sono stati segnalati casi di danno epatico. Non è stata determinata una relazione di causa-effetto tra empagliflozin e il danno epatico.

Insufficienza cardiaca

L'esperienza con empagliflozin in soggetti di classe NYHA I e II (New York Heart Association) è limitata, e non vi è esperienza in studi clinici con empagliflozin in soggetti di classe NYHA III e IV. Nello studio EMPA-REG OUTCOME, il 10,1% dei pazienti presentava insufficienza cardiaca al basale. La riduzione della morte cardiovascolare in questi pazienti è risultata essere coerente con quella riscontrata nell'intera popolazione dello studio.

Analisi delle urine

A causa del meccanismo d'azione di empagliflozin, i pazienti che assumono Glyxambi risulteranno positivi al test del glucosio nelle urine.

Interferenza con il test 1,5-anidroglicucitolo (1,5-AG)

Nei pazienti che assumono inibitori del SGLT2, si sconsiglia di effettuare il monitoraggio della glicemia utilizzando il test del 1,5-AG, poiché le misurazioni di 1,5-AG per valutare il controllo glicemico non sono affidabili. Si raccomanda di utilizzare metodi alternativi per monitorare la glicemia.

Ematocrito elevato

È stato osservato l'aumento dell'ematocrito in associazione al trattamento con empagliflozin (vedere paragrafo 4.8).

Anziani

Un rischio più elevato di ipovolemia è stato segnalato in pazienti di età pari o superiore a 75 anni trattati con empagliflozin, in particolare a una dose di 25 mg/die (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, è necessario prestare particolare attenzione all'assunzione di volumi in caso di somministrazione concomitante di medicinali che possono portare a deplezione di volume (ad es., diuretici, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, ACE, *angiotensin converting enzyme*). L'esperienza terapeutica con Glyxambi è limitata nei pazienti di età > 75 anni e non vi è alcuna esperienza terapeutica nei pazienti di età pari o superiore a 85 anni. Non è raccomandato l'inizio della terapia con Glyxambi in questa popolazione (vedere paragrafo 4.2).

Pemfigoide bolloso

Sono stati osservati casi di pemfigoide bolloso in pazienti che assumevano linagliptin. Nello studio CARMELINA, sono stati riportati casi di pemfigoide bolloso nello 0,2% dei pazienti in trattamento con linagliptin e in nessun paziente in trattamento con placebo. Il trattamento con Glyxambi deve essere sospeso se si sospetta l'insorgenza di pemfigoide bolloso.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione tra farmaci con Glyxambi e altri medicinali; tuttavia, tali studi sono stati condotti con i singoli principi attivi.

In base ai risultati degli studi di farmacocinetica, non si raccomandano aggiustamenti della dose di Glyxambi quando è co-somministrato con i medicinali comunemente prescritti, con l'eccezione di quelli elencati di seguito.

Interazioni farmacodinamiche

Insulina e sulfaniluree

L'insulina e le sulfaniluree possono aumentare il rischio di ipoglicemia. Pertanto, può essere necessario somministrare una dose inferiore di insulina o di sulfaniluree per ridurre il rischio di ipoglicemia quando usati in terapia di associazione con Glyxambi (vedere paragrafi 4.2, 4.4, e 4.8).

Diuretici

Empagliflozin può aumentare l'effetto diuretico dei diuretici tiazidici e dei diuretici dell'ansa e può aumentare il rischio di disidratazione e di ipotensione (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali su empagliflozin

Empagliflozin viene principalmente escreto non modificato. Una minima frazione è metabolizzata tramite uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasi (UGT); pertanto, non si prevede un effetto clinicamente rilevante degli inibitori della UGT su empagliflozin (vedere paragrafo 5.2). L'effetto dell'induzione di UGT su empagliflozin (ad es. da parte di rifampicina o fenitoina) non è stato studiato. Il trattamento concomitante con induttori noti degli enzimi UGT non è raccomandato a causa del rischio potenziale di riduzione dell'efficacia di empagliflozin. Se un induttore degli enzimi UGT deve essere co-somministrato, per valutare la risposta a Glyxambi, è appropriato un monitoraggio del controllo glicemico.

La co-somministrazione di empagliflozin e probenecid, un inibitore degli enzimi UGT e OAT3, ha mostrato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) di empagliflozin pari al 26% e un aumento dell'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) pari al 53%. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti.

Uno studio d'interazione con gemfibrozil, un inibitore *in vitro* dei trasportatori OAT3 e OATP1B1/1B3, ha mostrato che la C_{max} di empagliflozin aumentava del 15% e l'AUC aumentava del 59% in seguito alla co-somministrazione. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti.

L'inibizione dei trasportatori OATP1B1/1B3 tramite somministrazione concomitante con rifampicina ha causato un aumento della C_{max} di empagliflozin pari al 75% e un aumento della AUC di empagliflozin pari al 35%. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti.

Studi d'interazione sani suggeriscono che la farmacocinetica di empagliflozin non è influenzata dalla co-somministrazione con metformina, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatina, torasemide e idroclorotiazide.

Effetti di empagliflozin su altri medicinali

Studi d'interazione condotti su volontari sani suggeriscono che empagliflozin non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di metformina, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, simvastatina, warfarin, ramipril, digossina, diuretici e contraccettivi orali.

Effetti di altri medicinali su linagliptin

La co-somministrazione di rifampicina ha diminuito l'esposizione a linagliptin del 40%, suggerendo che l'efficacia di linagliptin può essere ridotta quando viene somministrato in associazione a un potente induttore della glicoproteina P (P-gp) o dell'isoenzima CYP3A4 (CYP) del citocromo P450, in particolare se questi sono somministrati a lungo termine (vedere paragrafo 5.2). La co-somministrazione con altri potenti induttori della P-gp e del CYP3A4, quali carbamazepina, fenobarbital e fenitoina, non è stata studiata.

La co-somministrazione di una dose orale singola di 5 mg di linagliptin e di dosi orali multiple di 200 mg di ritonavir, un potente inibitore della glicoproteina P e del CYP3A4, ha aumentato l'AUC e la C_{max} di linagliptin rispettivamente di circa due e tre volte. Le concentrazioni del medicinale non legato, che solitamente sono inferiori all'1% alla dose terapeutica di linagliptin, erano aumentate di 4-5 volte dopo la co-somministrazione con ritonavir. Le simulazioni delle concentrazioni plasmatiche di linagliptin allo stato stazionario con e senza ritonavir hanno indicato che l'aumento dell'esposizione non è associato ad un aumento dell'accumulo. Queste modifiche della farmacocinetica di linagliptin non sono considerate clinicamente rilevanti. Pertanto non sono attese interazioni clinicamente rilevanti con altri inibitori della glicoproteina P e del CYP3A4.

Studi d'interazione condotti su volontari sani suggeriscono che la farmacocinetica di linagliptin non è influenzata dalla co-somministrazione con metformina e glibenclamide.

Effetti di linagliptin su altri medicinali

Linagliptin è un competitore debole e un inibitore basato sul meccanismo d'azione, da debole a moderato, dell'isoenzima CYP3A4, ma non inibisce altri isoenzimi CYP. Non è un induttore degli isoenzimi CYP. Linagliptin è un substrato della glicoproteina P e inibisce il trasporto della digossina mediato dalla glicoproteina P con bassa potenza.

Linagliptin non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di metformina, glibenclamide, simvastatina, pioglitazone, warfarin, digossina, empagliflozin o contraccettivi orali, fornendo evidenza *in vivo* di una bassa propensione a causare interazioni con medicinali substrati di CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp e trasportatore di cationi organici (OCT).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gli effetti di Glyxambi sulla gravidanza, sull'allattamento e sulla fertilità non sono noti. Gli effetti correlati ai singoli principi attivi sono descritti di seguito.

Gravidanza

Non vi sono dati relativi all'uso di empagliflozin e linagliptin in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali mostrano che empagliflozin e linagliptin attraversano la placenta durante le ultime settimane di gestazione, ma non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di empagliflozin o linagliptin sulle prime fasi di sviluppo embrionale (vedere paragrafo 5.3). Gli studi su animali con empagliflozin hanno mostrato effetti avversi sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Glyxambi durante la gravidanza.

Allattamento

Non sono disponibili dati nell'uomo sull'escrezione di empagliflozin e linagliptin nel latte materno umano. Dati non-clinici disponibili sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di empagliflozin e linagliptin nel latte. Un rischio per i neonati o lattanti non può essere escluso. Glyxambi non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono stati condotti studi con Glyxambi o con i singoli principi attivi riguardo l'effetto sulla fertilità umana. Gli studi non clinici con empagliflozin e linagliptin somministrati in monoterapia non mostrano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Glyxambi altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere invitati a prendere precauzioni per evitare l'ipoglicemia durante la guida di veicoli e l'uso di macchinari, in particolare quando Glyxambi è usato in associazione ad altri medicinali antidiabetici noti per causare ipoglicemia (ad es., insulina e analoghi, sulfaniluree).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più frequente era l'infezione delle vie urinarie (7,5% con Glyxambi 10 mg empagliflozin / 5 mg linagliptin e 8,5% con Glyxambi 25 mg empagliflozin / 5 mg linagliptin) (vedere il paragrafo "Descrizione di specifiche reazioni avverse"). Le reazioni avverse più gravi erano chetoacidosi (< 0,1%), pancreatite (0,2%), ipersensibilità (0,6%) e ipoglicemia (2,4%) (vedere paragrafo 4.4).

Complessivamente, il profilo di sicurezza di Glyxambi era allineato ai profili di sicurezza dei singoli principi attivi (empagliflozin e linagliptin). Nessuna reazione avversa aggiuntiva è stata identificata con Glyxambi.

Le reazioni avverse riportate nella tabella che segue (vedere Tabella 1) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e sono basate sui profili di sicurezza della monoterapia con empagliflozin e linagliptin. Le informazioni sulle reazioni avverse non segnalate negli studi clinici con Glyxambi si basano sull'esperienza acquisita con empagliflozin e linagliptin. Le reazioni avverse contrassegnate con un asterisco (*) sono ulteriormente trattate nel seguente paragrafo "Descrizione di specifiche reazioni avverse".

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezioni delle vie urinarie ^{1,*} (comprese pielonefrite e urosepsi) ⁴
	Comune	Moniliasi della vagina, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali ^{1,*}
	Comune	Nasofaringite ²
	Non nota	Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier) [#]
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità ²
	Non comune	Angioedema ^{3,4} , orticaria ^{3,4}
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Ipoglicemia (quando utilizzato con sulfanilurea o insulina) [*]
	Comune	Sete
	Raro	Chetoacidosi diabetica ^{4,#}
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Tosse ²
Patologie gastrointestinali	Non comune	Pancreatite ²
	Raro	Ulcerazione della bocca ³
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Prurito ¹
	Comune	Eruzione cutanea ^{3,4}
	Non nota	Pemfigoide bolloso ^{2,a}
Patologie vascolari	Non comune	Deplezione di volume ^{1,*}
Patologie renali e urinarie	Comune	Minzione aumentata ^{1,*}
	Non comune	Disuria ¹
Esami diagnostici	Comune	Aumento dell'amilasi ²
	Comune	Aumento della lipasi ²
	Non comune	Ematocrito aumentato ^{1,5}
	Non comune	Aumento dei lipidi sierici ^{1,6}
	Non comune	Creatinina ematica aumentata/velocità di filtrazione glomerulare diminuita ^{1,*}

¹ derivato dall'esperienza con empagliflozin

² derivato dall'esperienza con linagliptin

³ derivato dall'esperienza post-marketing con linagliptin

⁴ derivato dall'esperienza post-marketing con empagliflozin

⁵ Le variazioni medie rispetto al valore basale dell'ematocrito erano rispettivamente 3,3% e 4,2% per Glyxambi 10 mg/5 mg e 25 mg/5 mg rispetto allo 0,2% per il placebo. In uno studio clinico con empagliflozin, i valori dell'ematocrito sono tornati verso i valori basali dopo un periodo di follow-up di 30 giorni successivo alla sospensione della terapia.

⁶ Gli aumenti percentuali medi rispetto al valore basale per Glyxambi 10 mg/5 mg e 25 mg/5 mg rispetto al placebo erano rispettivamente colesterolo totale 3,2% e 4,6% rispetto a 0,5%; colesterolo-HDL 8,5% e 6,2% rispetto a 0,4%; colesterolo-LDL 5,8% e 11,0% rispetto al 3,3%; trigliceridi -0,5% e 3,3% rispetto al 6,4%.

^a Nello studio CARMELINA (vedere paragrafo 5.1), è stato segnalato pemfigoide bolloso nello 0,2% dei pazienti trattati con linagliptin e in nessun paziente trattato con placebo.

[#] vedere paragrafo 4.4

^{*} Vedere il sottoparagrafo seguente per maggiori informazioni

Descrizione di specifiche reazioni avverse

Ipoglicemia

Negli studi clinici aggregati di Glyxambi in pazienti con diabete di tipo 2 e controllo della glicemia inadeguato con una terapia di base con metformina, la frequenza degli eventi ipoglicemici segnalati era pari al 2,4%. L'incidenza degli eventi ipoglicemici confermati era bassa (< 1,5%). Non sono state osservate notevoli differenze dell'incidenza nei pazienti trattati con dosaggi differenti di Glyxambi rispetto al trattamento con empagliflozin o linagliptin.

Negli studi controllati con principio attivo o placebo, un paziente a cui è stato somministrato Glyxambi ha manifestato un evento ipoglicemico maggiore (definito come un evento necessitante di assistenza) confermato (definito dallo sperimentatore), (frequenza complessiva 0,1%).

In base all'esperienza con empagliflozin e linagliptin, si prevede un aumento del rischio di ipoglicemia con il trattamento concomitante di insulina e/o sulfanilurea (vedere paragrafo 4.4 e le informazioni che seguono)

Ipoglicemia con empagliflozin

La frequenza dell'ipoglicemia dipendeva dalla terapia di base nei rispettivi studi ed era simile per empagliflozin e placebo in monoterapia, in aggiunta alla metformina e in aggiunta a pioglitazone con o senza metformina. La frequenza dei pazienti con ipoglicemia era maggiore nei pazienti trattati con empagliflozin rispetto al placebo quando somministrato in aggiunta a metformina più sulfanilurea (empagliflozin 10 mg: 16,1%, empagliflozin 25 mg: 11,5%, placebo: 8,4%), in aggiunta all'insulina basale con o senza metformina e con o senza sulfanilurea (empagliflozin 10 mg: 19,5%, empagliflozin 25 mg: 28,4%, placebo: 20,6%, durante le 18 settimane iniziali del trattamento quando non era possibile la variazione del dosaggio dell'insulina; empagliflozin 10 mg e 25 mg: 36,1%, placebo 35,3% alla settimana 78 dello studio) e in aggiunta a iniezioni giornaliere multiple di insulina con o senza metformina (empagliflozin 10 mg: 39,8%, empagliflozin 25 mg: 41,3%, placebo: 37,2%, durante le 18 settimane iniziali del trattamento quando non era possibile la variazione del dosaggio dell'insulina; empagliflozin 10 mg: 51,1%, empagliflozin 25 mg: 57,7%, placebo 58% nel corso dello studio della durata di 52 settimane).

Ipoglicemia maggiore con empagliflozin (eventi che necessitano di assistenza)

La frequenza di pazienti con eventi ipoglicemici maggiori era bassa (< 1%) e simile per empagliflozin e placebo in monoterapia, in aggiunta alla metformina con o senza sulfanilurea e in aggiunta a pioglitazone con o senza metformina.

La frequenza di pazienti con eventi ipoglicemici maggiori era aumentata nei pazienti trattati con empagliflozin rispetto al placebo quando somministrato in aggiunta a insulina basale con o senza metformina e con o senza sulfanilurea (empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1,3%, placebo: 0%, durante le 18 settimane iniziali del trattamento quando non era possibile la variazione del dosaggio dell'insulina; empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1,3%, placebo 0% alla settimana 78 dello studio), e in aggiunta a iniezioni giornaliere multiple di insulina con o senza metformina (empagliflozin 10 mg: 1,6%, empagliflozin 25 mg: 0,5%, placebo: 1,6%, durante le 18 settimane iniziali del trattamento quando non era possibile l'aggiustamento del dosaggio dell'insulina e nel corso dello studio della durata di 52 settimane).

Ipoglicemia con linagliptin

La reazione avversa più frequentemente segnalata negli studi clinici con linagliptin è stata l'ipoglicemia, osservata nei pazienti trattati con la terapia di associazione tripla, linagliptin più metformina più sulfanilurea (22,9% rispetto al 14,8% nei pazienti trattati con placebo).

I casi di ipoglicemia negli studi controllati con placebo (10,9%; N= 471) erano di intensità lieve (80%; N= 384), moderata (16,6%; N= 78) o severa (1,9%; N= 9).

Infezioni delle vie urinarie

Negli studi clinici con Glyxambi non sono state osservate importanti differenze nella frequenza delle infezioni delle vie urinarie nei pazienti trattati con Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 8,5%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 7,5%) rispetto ai pazienti trattati con empagliflozin e linagliptin. Le frequenze sono state paragonabili a quelle segnalate negli studi clinici con empagliflozin (vedere anche paragrafo 4.4).

Negli studi clinici con empagliflozin, la frequenza complessiva delle infezioni delle vie urinarie era simile nei pazienti trattati con empagliflozin 25 mg e con placebo (7,0% e 7,2%) e maggiore nei pazienti trattati con empagliflozin 10 mg (8,8%). In modo simile al placebo, le infezioni delle vie urinarie osservate con empagliflozin sono state segnalate più frequentemente nei pazienti con una storia di infezioni delle vie urinarie croniche o ricorrenti. L'intensità delle infezioni delle vie urinarie segnalate (lievi, moderate e severe) era simile al placebo. Le infezioni delle vie urinarie sono state segnalate con maggiore frequenza nelle donne trattate con empagliflozin rispetto alle donne alle quali è stato somministrato un placebo, ma non negli uomini.

Moniliasi della vagina, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali

Negli studi clinici con Glyxambi, le infezioni genitali sono state segnalate più frequentemente nei pazienti trattati con Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 3,0%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 2,5%) rispetto ai pazienti trattati con linagliptin, ma con minore frequenza rispetto a quelli trattati con empagliflozin. Nel complesso, le frequenze per Glyxambi sono state paragonabili a quelle segnalate negli studi clinici con empagliflozin.

Negli studi clinici con empagliflozin, la moniliasi della vagina, la vulvovaginite, la balanite ed altre infezioni genitali sono state segnalate più frequentemente nei pazienti trattati con empagliflozin 10 mg (4,0%) ed empagliflozin 25 mg (3,9%) rispetto ai pazienti ai quali è stato somministrato un placebo (1,0%). Tali infezioni sono state segnalate più frequentemente nelle donne trattate con empagliflozin rispetto alle donne alle quali è stato somministrato il placebo; la differenza nella frequenza è risultata meno evidente negli uomini. Le infezioni del tratto genitale sono state di intensità lieve e moderata e nessuna di intensità severa.

Minzione frequente

Negli studi clinici con Glyxambi, la minzione frequente è stata segnalata più frequentemente nei pazienti trattati con Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 2,6%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 1,4%) rispetto ai pazienti trattati con linagliptin e con frequenza simile ai pazienti trattati con empagliflozin. Nel complesso, le frequenze per Glyxambi sono state paragonabili a quelle segnalate negli studi clinici con empagliflozin.

Negli studi clinici con empagliflozin, la minzione aumentata (compresi i termini predefiniti pollachiuria, poliuria, nicturia) è stata osservata con maggiore frequenza nei pazienti trattati con empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3,5%, empagliflozin 25 mg: 3,3%) rispetto ai pazienti ai quali è stato somministrato il placebo (1,4%). Nella maggior parte dei casi, la minzione aumentata è stata di intensità lieve o moderata. La frequenza segnalata della nicturia è stata simile per placebo ed empagliflozin (< 1%).

Deplezione di volume

Negli studi clinici con Glyxambi non sono state osservate importanti differenze nella frequenza della deplezione di volume nei pazienti trattati con Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,8%) rispetto ai pazienti trattati con empagliflozin e linagliptin. Le frequenze sono state paragonabili a quelle segnalate negli studi clinici con empagliflozin.

Negli studi clinici con empagliflozin, la frequenza complessiva della deplezione di volume (compresi i termini predefiniti di pressione arteriosa ridotta (ambulatoriale), pressione arteriosa sistolica diminuita, disidratazione, ipotensione, ipovolemia, ipotensione ortostatica e sincope) è risultata simile nei pazienti trattati con empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 0,6%, empagliflozin 25 mg: 0,4%) e con placebo (0,3%). La frequenza degli eventi di deplezione di volume è risultata aumentata nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni trattati con empagliflozin 10 mg (2,3%) o empagliflozin 25 mg (4,3%) rispetto ai pazienti ai quali è stato somministrato un placebo (2,1%).

Creatinina ematica aumentata/velocità di filtrazione glomerulare diminuita

Negli studi clinici con Glyxambi, la frequenza di pazienti con creatinina ematica aumentata (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0%) e una diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,6%) è risultata sovrapponibile a quella segnalata negli studi clinici con empagliflozin.

Negli studi clinici con empagliflozin, la frequenza complessiva di pazienti con creatinina ematica aumentata e una diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare è risultata simile per empagliflozin e placebo (creatinina ematica aumentata: empagliflozin 10 mg 0,6%, empagliflozin 25 mg 0,1%, placebo 0,5%; velocità di filtrazione glomerulare diminuita: empagliflozin 10 mg 0,1%, empagliflozin 25 mg 0%, placebo 0,3%).

Anziani

Negli studi clinici diciannove pazienti di età pari o superiore a 75 anni sono stati trattati con Glyxambi. Nessun paziente aveva più di 85 anni di età. Il profilo di sicurezza di Glyxambi non differiva negli anziani. Sulla base delle esperienze con empagliflozin, i pazienti anziani possono essere esposti a un rischio aumentato di deplezione di volume (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il [sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In studi clinici controllati dosi singole fino a 800 mg di empagliflozin (equivalenti a 32 volte la dose massima giornaliera raccomandata) somministrate a volontari sani e dosi giornaliere multiple fino a 100 mg di empagliflozin (equivalenti a 4 volte la dose massima giornaliera raccomandata) somministrate a pazienti con diabete di tipo 2 non hanno mostrato alcuna tossicità. Empagliflozin ha aumentato l'escrezione urinaria di glucosio determinando un aumento del volume urinario. L'aumento osservato del volume urinario non è risultato dose-dipendente. Non c'è esperienza con dosi superiori a 800 mg nell'uomo.

Durante studi clinici controllati in volontari sani, dosi singole fino a 600 mg di linagliptin (equivalente a 120 volte la dose raccomandata) sono state generalmente ben tollerate. Non c'è esperienza con dosi superiori a 600 mg nell'uomo.

Trattamento

In caso di sovradosaggio, è ragionevole utilizzare le abituali misure di supporto, per esempio rimuovere il materiale non assorbito dal tratto gastrointestinale, ricorrere al monitoraggio clinico e, se necessario, istituire misure cliniche.

La rimozione di empagliflozin per emodialisi non è stata studiata. Non è atteso che linagliptin venga eliminato in modo significativo dal punto di vista terapeutico tramite emodialisi o dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, associazioni di farmaci ipoglicemizzanti orali, codice ATC: A10BD19.

Meccanismo d'azione

Glyxambi associa due medicinali anti-iperglicemici con meccanismi d'azione complementari per migliorare il controllo della glicemia in pazienti con diabete di tipo 2: empagliflozin, un inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio (SGLT2), e linagliptin, un inibitore della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4).

Empagliflozin

Empagliflozin è un inibitore reversibile, molto potente (IC_{50} di 1,3 nmol), competitivo e selettivo del SGLT2. Empagliflozin non inibisce altri trasportatori del glucosio importanti per il trasporto del glucosio nei tessuti periferici ed è 5.000 volte più selettivo per SGLT2 che per SGLT1, il trasportatore principale responsabile dell'assorbimento di glucosio nell'intestino.

SGLT2 è abbondantemente espresso a livello renale, mentre l'espressione in altri tessuti è assente o molto ridotta. È responsabile, quale trasportatore principale, del riassorbimento del glucosio dal filtrato glomerulare nella circolazione. Nei pazienti con diabete di tipo 2 e iperglicemia, viene filtrata e riassorbita una quantità maggiore di glucosio.

Empagliflozin migliora il controllo glicemico nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 riducendo il riassorbimento renale di glucosio. La quantità di glucosio rimossa dal rene tramite il meccanismo glicosurico è dipendente dalla concentrazione di glucosio nel sangue e dalla velocità di filtrazione glomerulare (GFR). L'inibizione del SGLT2 nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e iperglicemia causa un aumento di escrezione di glucosio nell'urina. Inoltre, l'inizio della terapia con empagliflozin aumenta l'escrezione del sodio che porta a diuresi osmotica e alla riduzione del volume intravascolare.

Nei pazienti con diabete di tipo 2, l'escrezione urinaria del glucosio aumenta immediatamente dopo la prima dose di empagliflozin e persiste per l'intero intervallo di 24 ore prima della dose successiva. L'aumentata escrezione urinaria di glucosio è rimasta costante al termine del periodo di trattamento di 4 settimane, con una media di 78 g/die circa. L'aumentata escrezione urinaria di glucosio ha causato una riduzione immediata dei livelli plasmatici di glucosio nei pazienti con diabete di tipo 2.

Empagliflozin migliora i livelli plasmatici di glucosio a digiuno e post-postprandiali. Il meccanismo d'azione di empagliflozin è indipendente dalla funzione delle cellule beta e dall'azione dell'insulina e questo contribuisce a ridurre il rischio di ipoglicemia. Sono stati notati miglioramenti dei marker surrogati della funzionalità delle cellule beta, compreso il modello HOMA- β (HOMA- β , Homeostasis Model Assessment, valutazione del modello omeostatico). Inoltre, l'escrezione urinaria di glucosio determina una perdita di calorie, associata a perdita di grasso corporeo e riduzione del peso. La glicosuria osservata con empagliflozin è accompagnata da diuresi, che può contribuire ad una riduzione moderata e sostenuta della pressione arteriosa. La glicosuria, la natriuresi e la diuresi osmotica osservate con empagliflozin possono contribuire al miglioramento degli esiti cardiovascolari.

Linagliptin

Linagliptin è un inibitore dell'enzima DPP-4, un enzima coinvolto nell'inattivazione degli ormoni incretinici GLP-1 e GIP (peptide-1 simil-glucagone, polipeptide insulintropico glucosio-dipendente). Questi ormoni sono rapidamente degradati dall'enzima DPP-4. Entrambi gli ormoni incretinici sono coinvolti nella regolazione fisiologica dell'omeostasi del glucosio. Le incretine sono secrete a un basso livello basale durante la giornata e i livelli aumentano immediatamente dopo l'assunzione di cibo. GLP-1 e GIP aumentano la biosintesi dell'insulina e la sua secrezione dalle cellule beta pancreatiche in presenza di normali ed elevati livelli di glucosio nel sangue. Inoltre GLP-1 riduce anche la secrezione di glucagone dalle cellule alfa pancreatiche, che porta a una riduzione della produzione di glucosio epatico. Linagliptin si lega molto efficacemente a DPP-4 in maniera reversibile e in questo modo porta a un aumento sostenuto e a un prolungamento dei livelli di incretina attiva. Linagliptin aumenta in maniera glucosio-dipendente la secrezione di insulina e diminuisce la secrezione di glucagone, risultando pertanto in un miglioramento generale dell'omeostasi del glucosio. Linagliptin si lega selettivamente al DPP-4 e manifesta *in vitro* una selettività > 10.000 volte rispetto a quella per DPP-8 o DPP-9.

Efficacia e sicurezza clinica

Negli studi clinici sono stati trattati, in totale, 2.173 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 e controllo glicemico inadeguato per valutare la sicurezza e l'efficacia di Glyxambi; 1.005 pazienti sono stati trattati con Glyxambi 10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin o 25 mg e/5 mg linagliptin. Negli studi clinici i pazienti sono stati trattati per 24 o 52 settimane.

Glyxambi in aggiunta a metformina

In uno studio dal disegno fattoriale, i pazienti non controllati adeguatamente con metformina sono stati trattati per 24 settimane con Glyxambi 10 mg/5 mg, Glyxambi 25 mg/5 mg, empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg o linagliptin 5 mg. Il trattamento con Glyxambi ha portato a miglioramenti statisticamente significativi nella HbA_{1c} e nella glicemia plasmatica a digiuno (FPG) rispetto a linagliptin 5 mg e anche rispetto a empagliflozin 10 mg o 25 mg. Glyxambi ha mostrato anche miglioramenti statisticamente significativi nel peso corporeo rispetto a linagliptin 5 mg.

Tabella 2 Parametri di efficacia nello studio clinico di confronto di Glyxambi con i singoli principi attivi quale terapia aggiuntiva in pazienti non controllati adeguatamente con metformina

	Glyxambi 25 mg/5 mg	Glyxambi 10 mg/5 mg	Empagliflozin 25 mg	Empagliflozin 10 mg	Linagliptin 5 mg
Endpoint primario: HbA_{1c} (%) – 24 settimane					
Numero di pazienti analizzati	134	135	140	137	128
Valore basale (media) (SE)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Variazioni rispetto al valore basale alla settimana 24 ¹ : - media aggiustata ² (SE)	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Confronto rispetto a empagliflozin ¹ : - media aggiustata ² (SE) - IC 95% - valore p	vs. 25 mg -0,58 (0,09) -0,75, -0,41 < 0,0001	vs. 10 mg -0,42 (0,09) -0,59, -0,25 < 0,0001	--	--	--
Confronto rispetto a linagliptin 5 mg ¹ : - media aggiustata ² (SE) - IC 95% - valore p	-0,50 (0,09) -0,67, -0,32 < 0,0001	-0,39 (0,09) -0,56, -0,21 < 0,0001	--	--	--

¹ Ultima osservazione portata a termine (LOCF, Last Observation Carried Forward) prima della terapia ipoglicemizzante di emergenza

² Media aggiustata per il valore basale e la stratificazione

In un sottogruppo prespecificato di pazienti con valore basale di HbA_{1c} pari o superiore all'8,5%, la riduzione rispetto al valore basale per la HbA_{1c} a 24 settimane con Glyxambi 25 mg/5 mg è stata -1,8% (p< 0,0001 rispetto a linagliptin 5 mg, p< 0,001 rispetto a empagliflozin 25 mg) e con Glyxambi 10 mg/ 5 mg -1,6% (p< 0,01 rispetto a linagliptin 5 mg, non specificato rispetto a 10 mg).

Complessivamente, gli effetti sulla riduzione della HbA_{1c} osservati a 24 settimane perduravano alla settimana 52.

Empagliflozin in pazienti non controllati adeguatamente con metformina e linagliptin

Nei pazienti non adeguatamente controllati con le dosi massime tollerate di metformina, linagliptin 5 mg in aperto è stato aggiunto per 16 settimane. Dopo questo periodo di 16 settimane, i pazienti non adeguatamente controllati hanno ricevuto il trattamento in doppio cieco con empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg o placebo per 24 settimane. Dopo questo periodo in doppio cieco, il trattamento con empagliflozin 10 mg ed empagliflozin 25 mg ha mostrato miglioramenti clinicamente significativi della HbA_{1c}, FPG e peso corporeo rispetto al placebo; tutti i pazienti hanno continuato il trattamento con metformina e linagliptin 5 mg durante lo studio. Un numero significativamente più elevato di pazienti con un valore basale di HbA_{1c} ≥ 7,0% trattati con entrambe le dosi di empagliflozin ha raggiunto livelli target di HbA_{1c} < 7% rispetto al placebo (vedere Tabella 3). Dopo 24 settimane di trattamento con empagliflozin, si è osservata la riduzione della pressione arteriosa sia sistolica che diastolica, -2,6/-1,1 mmHg (non specificato rispetto al placebo per PAS e PAD) per empagliflozin 25 mg e -1,3/-0,1 mmHg (non specificato rispetto al placebo per PAS e PAD) per empagliflozin 10 mg.

Dopo 24 settimane, la terapia di emergenza è stata utilizzata in 4 pazienti (3,6%) trattati con empagliflozin 25 mg e in 2 pazienti (1,8%) trattati con empagliflozin 10 mg, rispetto a 13 pazienti (12,0%) trattati con placebo (tutti i pazienti erano in terapia di base con metformina + linagliptin 5 mg).

Tabella 3 Parametri di efficacia dello studio clinico di confronto di empagliflozin con placebo quale terapia aggiuntiva in pazienti non controllati adeguatamente con metformina e linagliptin 5 mg

	Metformina + linagliptin 5 mg		
	Empagliflozin 10 mg ¹	Empagliflozin 25 mg ¹	Placebo ²
HbA_{1c} (%) - 24 settimane³			
N	109	110	106
Valore basale (media)	7,97	7,97	7,96
Variazioni rispetto al valore basale (media aggiustata)	-0,65	-0,56	0,14
Confronto rispetto al placebo (media aggiustata) (IC 95%) ²	-0,79 (-1,02, -0,55) p< 0,0001	-0,70 (-0,93, -0,46) p< 0,0001	
Peso corporeo-24 settimane³			
N	109	110	106
Valore basale (media) in kg	88,4	84,4	82,3
Variazioni rispetto al valore basale (media aggiustata)	-3,1	-2,5	-0,3
Confronto rispetto al placebo (media aggiustata) (IC 95%) ¹	-2,8 (-3,5, -2,1) p< 0,0001	-2,2 (-2,9, -1,5) p< 0,0001	
Pazienti (%) con livello basale di HbA_{1c} ≥ 7% che hanno raggiunto HbA_{1c} < 7% - 24 settimane⁴			
N	100	107	100
Pazienti (%) che hanno raggiunto A1C < 7%	37,0	32,7	17,0
Confronto rispetto al placebo (odds ratio) (IC 95%) ⁵	4,0 (1,9, 8,7)	2,9 (1,4, 6,1)	

¹ I pazienti randomizzati ai gruppi con empagliflozin 10 mg o 25 mg ricevevano Glyxambi 10 mg/5 mg o 25 mg/5 mg con terapia di base con metformina

² I pazienti randomizzati al gruppo placebo ricevevano il placebo più linagliptin 5 mg con terapia di base con metformina

³ I modelli a effetti misti per misure ripetute (MMRM) sulla popolazione FAS (OC) comprendevano HbA_{1c} basale, eGFR basale (formula MDRD), regione geografica, visita, trattamento e interazione visita per trattamento. Per la FPG, viene incluso anche il valore basale della FPG. Per il peso, viene incluso anche il valore basale del peso.

⁴ Non valutato per la significatività statistica; non è parte della procedura di analisi sequenziale per gli endpoint secondari

⁵ La regressione logistica sulla FAS (NCF) comprende HbA_{1c} basale, eGFR basale (formula MDRD), regione geografica e trattamento; sulla base del trattamento in pazienti con HbA_{1c} pari o superiore al 7% al basale

In un sottogruppo prespecificato di pazienti con valore basale di HbA_{1c} pari o superiore all'8,5%, la riduzione dal valore basale nella HbA_{1c} con empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg era -1,3% a 24 settimane (p< 0,0001 rispetto al placebo e a linagliptin 5 mg) e con empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg -1,3% a 24 settimane (p< 0,0001 rispetto al placebo e a linagliptin 5 mg).

Linagliptin 5 mg in pazienti non controllati adeguatamente con metformina ed empagliflozin 10 mg o empagliflozin 25 mg

Nei pazienti non adeguatamente controllati con le dosi massime tollerate di metformina, empagliflozin 10 mg o empagliflozin 25 mg è stato aggiunto in aperto per un periodo di 16 settimane. Dopo questo periodo di 16 settimane, i pazienti non adeguatamente controllati hanno ricevuto il trattamento in doppio cieco con linagliptin 5 mg o placebo per 24 settimane. Dopo questo periodo di trattamento in doppio cieco in entrambe le popolazioni di pazienti (metformina + empagliflozin 10 mg e metformina + empagliflozin 25 mg), linagliptin 5 mg ha mostrato miglioramenti clinicamente significativi della HbA_{1c} rispetto al placebo; tutti i pazienti hanno continuato il trattamento con metformina ed empagliflozin durante lo studio. Un numero significativamente più elevato di pazienti con un valore basale di HbA_{1c} ≥ 7,0% trattati con linagliptin ha raggiunto livelli target di HbA_{1c} < 7% rispetto al placebo (vedere Tabella 4).

Tabella 4 Parametri di efficacia dello studio clinico di confronto di Glyxambi 10 mg/5 mg con empagliflozin 10 mg, nonché di Glyxambi 25 mg/5 mg con empagliflozin 25 mg quale terapia aggiuntiva in pazienti non controllati adeguatamente con empagliflozin 10 mg/25 mg e metformina

	Metformina + empagliflozin 10 mg		Metformina + empagliflozin 25 mg	
	Linagliptin 5 mg	Placebo	Linagliptin 5 mg	Placebo
HbA_{1c} (%) – 24 settimane¹				
N	122	125	109	108
Valore basale (media)	8,04	8,03	7,82	7,88
Variazioni rispetto al valore basale (media aggiustata)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,10
Confronto rispetto al placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,32 (-0,52; -0,13) p= 0,0013		-0,47 (-0,66; -0,28) p< 0,0001	
Pazienti (%) con livello basale di HbA_{1c} ≥ 7% che hanno raggiunto HbA_{1c} < 7% - 24 settimane²				
N	116	119	100	107
Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA _{1c} < 7%	25,9	10,9	36,0	15,0
Confronto rispetto al placebo (odds ratio) (IC 95%) ³	3.965 (1.771, 8.876) p= 0,0008		4.429 (2.097, 9.353) p< 0,0001	

I pazienti randomizzati al gruppo con linagliptin 5 mg ricevevano compresse di associazione a dose fissa di Glyxambi 10 mg/5 mg più metformina o compresse di associazione a dose fissa di Glyxambi 25 mg/5 mg più metformina; i pazienti randomizzati al gruppo placebo ricevevano il placebo più empagliflozin 10 mg più metformina o placebo più empagliflozin 25 mg più metformina

¹ Il modello MMRM sulla popolazione FAS (OC) comprendeva HbA_{1c} basale, eGFR basale (formula MDRD), regione geografica, visita, trattamento e interazione visita per trattamento. Per la FPG, viene incluso anche il valore basale della FPG.

² Non valutato per la significatività statistica; non è parte della procedura di analisi sequenziale per gli endpoint secondari

³ La regressione logistica sulla FAS (NCF) comprende HbA_{1c} basale, eGFR basale (formula MDRD), regione geografica e trattamento; sulla base del trattamento in pazienti con HbA_{1c} pari o superiore al 7% al basale

Sicurezza cardiovascolare

Studio sull'esito cardiovascolare con empagliflozin (EMPA-REG-OUTCOME)

Lo studio in doppio cieco, controllato con placebo EMPA-REG OUTCOME ha confrontato dosi raggruppate di empagliflozin 10 mg e 25 mg con placebo in aggiunta alla terapia standard in pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare accertata. Sono stati trattati 7.020 pazienti in totale (empagliflozin 10 mg: 2.345, empagliflozin 25 mg: 2.342, placebo: 2.333) seguiti per un periodo mediano di 3,1 anni. L'età media era 63 anni, l'HbA_{1c} media era 8,1% e il 71,5% dei pazienti era di sesso maschile. Al basale, il 74% dei pazienti era in terapia con metformina, il 48% con insulina e il

43% con una sulfanilurea. Circa metà dei pazienti (52,2%) presentava una eGFR di 60-90 mL/min/1,73 m², il 17,8% di 45-60 mL/min/1,73 m² e il 7,7% di 30-45 mL/min/1,73 m².

Alla settimana 12 è stato osservato un miglioramento della media aggiustata (ES, errore standard) dell'HbA_{1c} rispetto al basale pari allo 0,11% (0,02) nel gruppo placebo, allo 0,65% (0,02) e allo 0,71% (0,02) nei gruppi empagliflozin 10 e 25 mg. Dopo le prime 12 settimane, il controllo della glicemia è stato ottimizzato in maniera indipendente dal trattamento oggetto di studio. Pertanto l'effetto è risultato attenuato alla settimana 94, con un miglioramento della media aggiustata (ES) dell'HbA_{1c} pari allo 0,08% (0,02) nel gruppo placebo, allo 0,50% (0,02) e allo 0,55% (0,02) nei gruppi empagliflozin 10 e 25 mg.

Empagliflozin si è dimostrato superiore nel prevenire l'endpoint primario composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale rispetto al placebo. L'effetto del trattamento è stato determinato da una significativa riduzione della morte cardiovascolare in assenza di variazioni significative dell'infarto miocardico non fatale o dell'ictus non fatale. La riduzione della morte cardiovascolare è risultata sovrapponibile per empagliflozin 10 mg e 25 mg ed è stata confermata da un miglioramento della sopravvivenza totale (vedere Tabella 5).

Tabella 5 Effetto del trattamento per l'endpoint primario composito, le sue componenti e la mortalità^a

	Placebo	Empagliflozin^b
N	2.333	4.687
Tempo al primo evento di morte CV, IM non fatale o ictus non fatale N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95,02%)*		0,86 (0,74, 0,99)
Valore della p per la superiorità		0,0382
Morte CV N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)		0,62 (0,49, 0,77)
Valore della p		<0,0001
IM non fatale N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)		0,87 (0,70, 1,09)
Valore della p		0,2189
Ictus non fatale N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)		1,24 (0,92, 1,67)
Valore della p		0,1638
Mortalità per tutte le cause N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)		0,68 (0,57, 0,82)
Valore della p		<0,0001
Mortalità non CV N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)		0,84 (0,60, 1,16)

CV = cardiovascolare, IM= infarto miocardico

^a Set di pazienti trattati (TS, *treated set*), ossia i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio

^b Dosi raggruppate di empagliflozin 10 mg e 25 mg

* Poiché i dati dello studio sono stati inclusi in un'analisi preliminare (*interim analysis*), è stato applicato un intervallo di confidenza bilaterale al 95,02%, che corrisponde a un valore di p inferiore allo 0,0498 per significatività.

L'efficacia nella prevenzione della mortalità cardiovascolare non è stata stabilita in modo definitivo nei pazienti che utilizzano empagliflozin in concomitanza con inibitori della DPP-4 o nei pazienti di etnia nera, in quanto questi gruppi di pazienti sono stati rappresentati in maniera limitata nello studio EMPA-REG OUTCOME.

Insufficienza cardiaca con conseguente ricovero ospedaliero

Nello studio EMPA-REG OUTCOME, empagliflozin ha ridotto il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca rispetto al placebo (empagliflozin 2,7 %; placebo 4,1 %; HR 0,65, IC 95% 0,50, 0,85).

Nefropatia

Nello studio EMPA-REG OUTCOME, l'HR per il tempo al primo evento di nefropatia è stato di 0,61 (IC 95% 0,53, 0,70) per empagliflozin (12,7%) rispetto al placebo (18,8%).

Inoltre, con empagliflozin si sono presentati più casi (HR 1,82, IC 95% 1,40, 2,37) di normo- o micro-albuminuria prolungata (49,7%) nei pazienti con macro-albuminuria al basale rispetto al placebo (28,8%).

Studio sulla sicurezza cardiovascolare e renale di linagliptin (CARMELINA)

Lo studio in doppio cieco, controllato con placebo CARMELINA ha valutato la sicurezza cardiovascolare e renale di linagliptin rispetto a placebo come aggiunta alla terapia standard in pazienti affetti da diabete di tipo 2 e rischio CV aumentato evidenziato da storia di malattia macrovascolare o renale accertata. In totale, sono stati trattati 6.979 pazienti (linagliptin 5 mg: 3.494, placebo: 3.485), seguiti per una mediana di 2,2 anni. La popolazione dello studio ha incluso 1.211 (17,4%) pazienti di età ≥ 75 anni, il valore medio di HbA_{1c} era dell'8,0%, il 63% era di sesso maschile. Il 19% circa della popolazione presentava eGFR di 45-60 mL/min/1,73 m², il 28% di 30-45 mL/min/1,73 m² e il 15% < 30 mL/min/1,73 m².

Linagliptin non ha causato un aumento del rischio dell'endpoint combinato costituito da morte CV, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale (MACE-3) [HR=1,02; (IC 95% 0,89, 1,17); p=0,002 per la non inferiorità] o del rischio di endpoint combinato costituito da morte renale, ESRD, riduzione prolungata almeno del 40% dell'eGFR [HR=1,04 (IC 95% 0,89, 1,22)]. Nelle analisi sulla progressione dell'albuminuria (variazione da normoalbuminuria a micro- o macroalbuminuria, o da microalbuminuria a macroalbuminuria) il rapporto di rischio stimato è stato di 0,86 (IC 95% 0,78, 0,95) per linagliptin rispetto a placebo. Inoltre, linagliptin non ha causato un aumento del rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca [HR=0,90; (IC 95% 0,74, 1,08)]. Non è stato osservato alcun aumento del rischio di morte CV o mortalità da tutte le cause.

I dati di sicurezza ottenuti in questo studio sono risultati in linea con il profilo di sicurezza già noto di linagliptin.

Studio sulla sicurezza cardiovascolare di linagliptin (CAROLINA)

Lo studio in doppio cieco a gruppi paralleli CAROLINA ha valutato la sicurezza cardiovascolare di linagliptin rispetto a glimepiride come aggiunta alla terapia standard in pazienti affetti da diabete di tipo 2 e rischio CV aumentato. In totale, sono stati trattati 6.033 pazienti (linagliptin 5 mg: 3.023, glimepiride 1-4 mg: 3.010), seguiti per una mediana di 6,25 anni. L'età media era di 64 anni, il valore medio di HbA_{1c} era del 7,15% e il 60% era di sesso maschile. Il 19% circa della popolazione presentava eGFR < 60 mL/min/1,73 m².

Lo studio è stato progettato per dimostrare la non inferiorità per l'endpoint cardiovascolare primario composto dalla prima comparsa di morte cardiovascolare o di infarto miocardico (IM) non fatale o ictus non fatale (3P-MACE). Linagliptin non ha causato un aumento rispetto a glimepiride del rischio dell'endpoint combinato costituito da morte CV, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale (MACE-3) [rapporto di rischio (HR)=0,98; (IC 95% 0,84, 1,14); p<0,0001 per la non inferiorità] quando aggiunto alla terapia standard in pazienti adulti affetti da diabete di tipo 2 con rischio CV aumentato (vedere la Tabella 6).

Tabella 6 Eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) e mortalità per gruppo di trattamento nello studio CAROLINA

	Linagliptin 5 mg		Glimepiride (1-4 mg)		Rapporto di rischio
	Numero di soggetti (%)	Tasso di incidenza per 1.000 AP*	Numero di soggetti (%)	Tasso di incidenza per 1.000 AP*	(IC 95%)
Numero di pazienti	3.023		3.010		
Endpoint CV composito primario (morte cardiovascolare, IM non fatale, ictus non fatale)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)**
Mortalità per tutte le cause	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78, 1,06)
Morte CV	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81, 1,24)
Ricovero per insufficienza cardiaca	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92, 1,59)

* AP=anni-paziente

** Test di non inferiorità per dimostrare che il limite superiore dell'IC 95% per il rapporto di rischio è inferiore a 1,3

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Glyxambi in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La velocità e l'entità dell'assorbimento di empagliflozin e linagliptin in Glyxambi sono equivalenti alla biodisponibilità di empagliflozin e linagliptin quando somministrati come singole compresse. La farmacocinetica di empagliflozin e linagliptin come agenti singoli sono stati caratterizzati esaurientemente in soggetti sani e pazienti con diabete di tipo 2. I profili di farmacocinetica erano sostanzialmente simili nei soggetti sani e nei pazienti con diabete di tipo 2.

Glyxambi ha mostrato un effetto sugli alimenti sovrapponibile a quello dei singoli principi attivi. Pertanto Glyxambi può essere assunto a stomaco pieno o vuoto.

Empagliflozin

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, empagliflozin è stato assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche di picco raggiunte 1,5 ore (t_{max} mediano) dopo l'assunzione della dose. In seguito le concentrazioni plasmatiche si sono ridotte in maniera bifasica con una fase di distribuzione rapida e una fase terminale relativamente lenta. L'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) plasmatica media allo stato stazionario e la C_{max} erano di 1.870 nmol.ora e 259 nmol/L con empagliflozin 10 mg e di 4.740 nmol.ora e 687 nmol/L con empagliflozin 25 mg una volta al giorno. L'esposizione sistemica a empagliflozin è aumentata in modo proporzionale alla dose. I parametri farmacocinetici relativi alla singola dose e allo stato stazionario di empagliflozin sono risultati simili, suggerendo una farmacocinetica lineare in funzione del tempo.

La somministrazione di empagliflozin 25 mg dopo l'assunzione di un pasto ad elevato contenuto calorico e lipidico ha determinato un'esposizione leggermente inferiore; l'AUC è diminuita di circa il 16% e la C_{max} è diminuita di circa il 37% rispetto alla condizione di digiuno. L'effetto del cibo

osservato sulla farmacocinetica di empagliflozin non è stato considerato clinicamente rilevante; pertanto empagliflozin può essere somministrato con o senza cibo.

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente allo stato stazionario è stato stimato a circa 73,8 L in base all'analisi di farmacocinetica sulla popolazione. In seguito a somministrazione di una soluzione orale di [¹⁴C]-empagliflozin a volontari sani, la diffusione nei globuli rossi era di circa il 37% e il legame con le proteine plasmatiche era dell' 86%.

Biotrasformazione

Non sono stati rilevati metaboliti primari di empagliflozin nel plasma umano; i metaboliti più abbondanti sono tre coniugati glucuronidici (2-, 3- e 6-O glucuronide). L'esposizione sistemica di ogni metabolita è risultata inferiore al 10% di tutto il materiale correlato al medicinale. Gli studi *in vitro* suggeriscono che la via metabolica primaria di empagliflozin nell'uomo è la glucuronidazione da parte delle uridina 5'-difosfato glucuronosiltransferasi UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 e UGT1A9.

Eliminazione

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, l'emivita di eliminazione terminale apparente di empagliflozin è stimata a 12,4 ore, mentre la clearance orale apparente è di 10,6 L/ora. La variabilità tra i soggetti e la variabilità residua per la clearance orale di empagliflozin sono risultate del 39,1% e del 35,8%, rispettivamente. Con la monosomministrazione giornaliera, le concentrazioni plasmatiche di empagliflozin allo stato stazionario sono state raggiunte entro la quinta dose. Allo stato stazionario è stato osservato un accumulo fino al 22% relativamente all'AUC plasmatica, in modo coerente con l'emivita.

In seguito alla somministrazione di una soluzione orale di [¹⁴C]-empagliflozin a volontari sani, circa il 96% della radioattività correlata al medicinale è stata eliminata nelle feci (41%) o nelle urine (54%). La maggior parte della radioattività correlata al medicinale rilevata nelle feci è risultata quella rappresentata dal medicinale non modificato, e circa la metà della radioattività correlata al medicinale escreta nelle urine è risultata quella del medicinale non modificato.

Linagliptin

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale di una dose di 5 mg a pazienti o volontari sani, linagliptin è stato assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche massime (T_{max} mediano) verificatesi 1,5 ore dopo l'assunzione della dose.

Dopo una somministrazione una volta al giorno di 5 mg di linagliptin, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario vengono raggiunte entro la terza dose. L'AUC plasmatica di linagliptin è aumentata di circa il 33% a seguito di dosi di 5 mg allo stato stazionario rispetto alla prima dose. I coefficienti di variazione dell'AUC di linagliptin intra-individuale e inter-individuale erano bassi (rispettivamente 12,6% e 28,5%). Dal momento che il legame di linagliptin con il DPP-4 è dipendente dalla concentrazione, la farmacocinetica di linagliptin basata sull'esposizione totale non è lineare; infatti l'AUC plasmatica totale di linagliptin era aumentata in misura minore rispetto alla dose-proporzionalità, mentre l'AUC del medicinale non legato aumenta in maniera quasi proporzionale alla dose.

La biodisponibilità assoluta di linagliptin è di circa il 30%. La somministrazione concomitante di un pasto ad alto contenuto di grassi con linagliptin ha prolungato il tempo necessario per raggiungere la C_{max} di 2 ore e ha ridotto la C_{max} del 15%, ma non è stata osservata alcuna influenza sull'AUC_{0-72 h}. Non è attesa alcuna variazione clinicamente rilevante sui valori di C_{max} e T_{max} ; pertanto linagliptin può essere somministrato con o senza cibo.

L'AUC_{τ,ss} e le concentrazioni C_{max,ss} plasmatiche allo stato stazionario di linagliptin erano 153 nmol*ora/L e 12,9 nmol/L per linagliptin 5 mg una volta al giorno per 7 giorni.

Distribuzione

Come risultato del legame con i tessuti, il volume apparente di distribuzione medio allo stato stazionario dopo una dose singola di 5 mg di linagliptin per via endovenosa in soggetti sani è di circa 1.110 litri, il che indica che linagliptin si distribuisce ampiamente nei tessuti. Il legame di linagliptin con le proteine plasmatiche è dipendente dalla concentrazione e diminuisce da circa il 99% a 1 nmol/L fino a 75-89% a ≥ 30 nmol/L, riflettendo la saturazione del legame con DPP-4 con l'aumento della concentrazione di linagliptin. Ad alte concentrazioni, alle quali la DPP-4 è completamente saturata, il 70-80% di linagliptin era legato a proteine plasmatiche diverse da DPP-4, pertanto il 30-20% era nel plasma in forma libera.

Biotrasformazione

A seguito di una dose orale di 10 mg di linagliptin [¹⁴C], circa il 5% della radioattività era eliminata nelle urine. Il metabolismo gioca un ruolo subordinato nell'eliminazione di linagliptin. È stato rilevato un metabolita principale con un'esposizione relativa del 13,3% di linagliptin allo stato stazionario, che è risultato farmacologicamente inattivo e pertanto non contribuisce all'attività di inibizione di linagliptin sul DPP-4 plasmatico.

Eliminazione

Le concentrazioni plasmatiche di linagliptin diminuiscono in maniera trifasica con una lunga emivita terminale (emivita terminale per linagliptin superiore a 100 ore), che è per lo più correlata allo stretto legame saturabile di linagliptin con DPP-4 e che non contribuisce all'accumulo del medicinale. L'emivita effettiva per l'accumulo di linagliptin, determinata in seguito alla somministrazione orale di dosi multiple di 5 mg di linagliptin, è di circa 12 ore.

A seguito della somministrazione di una dose orale di linagliptin [¹⁴C] a soggetti sani, circa l'85% della radioattività somministrata era eliminata nelle feci (80%) o nelle urine (5%) entro 4 giorni dalla somministrazione. La clearance renale allo stato stazionario era di circa 70 mL/min.

Compromissione renale

Empagliflozin

Nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa (eGFR < 30 - < 90 mL/min/1,73 m²) e nei pazienti con insufficienza renale o con patologia renale terminale (end stage renal disease, ESRD), l'AUC di empagliflozin è aumentata rispettivamente di circa il 18%, 20%, 66% e 48% rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. I livelli plasmatici di picco di empagliflozin sono risultati simili nei soggetti con compromissione renale moderata e con insufficienza renale/ESRD rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. I livelli plasmatici di picco di empagliflozin sono risultati più alti di circa il 20% nei soggetti con compromissione renale lieve e severa rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. L'analisi farmacocinetica di popolazione ha mostrato che la clearance orale apparente di empagliflozin diminuiva con la diminuzione di eGFR, comportando un aumento dell'esposizione al medicinale (vedere paragrafo 4.2).

Linagliptin

È stato condotto uno studio in aperto a dose multipla, per valutare la farmacocinetica di linagliptin (dose da 5 mg) in pazienti con vari gradi di insufficienza renale cronica rispetto a soggetti sani di controllo. Lo studio ha incluso pazienti con insufficienza renale classificata sulla base della clearance della creatinina come lieve (da 50 a < 80 mL/min), moderata (da 30 a < 50 mL/min) e severa (< 30 mL/min), così come pazienti con ESRD in emodialisi. Inoltre i pazienti con T2DM e compromissione renale severa (< 30 mL/min) erano comparati ai pazienti con T2DM con funzione renale normale.

Allo stato stazionario, l'esposizione di linagliptin nei pazienti con compromissione renale lieve era simile a quella dei soggetti sani. Nella compromissione renale moderata, è stato osservato un moderato aumento dell'esposizione pari a 1,7 volte rispetto al controllo. L'esposizione nei pazienti T2DM con insufficienza renale severa era aumentata di circa 1,4 volte rispetto ai pazienti T2DM con funzionalità renale normale. Le previsioni per l'AUC di linagliptin allo stato stazionario nei pazienti con ESRD hanno indicato un'esposizione simile a quella nei pazienti con compromissione renale moderata o severa. Inoltre non è atteso che linagliptin venga eliminato in modo significativo dal punto di vista terapeutico tramite emodialisi o dialisi peritoneale (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Empagliflozin

Nei soggetti con insufficienza epatica lieve, moderata e severa (classificazione Child-Pugh), l'AUC e la C_{max} medie di empagliflozin sono aumentate (AUC del 23%, 47% e 75% e C_{max} del 4%, 23% e 48%) rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale (vedere paragrafo 4.2).

Linagliptin

In pazienti non diabetici con insufficienza epatica lieve, moderata e severa (secondo la classificazione di Child-Pugh), l'AUC e la C_{max} medie di linagliptin erano simili a quelle dei soggetti sani a seguito di somministrazioni di dosi multiple di 5 mg di linagliptin.

Indice di massa corporea

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di Glyxambi basato sull'indice di massa corporea. Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, l'indice di massa corporea non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di empagliflozin o linagliptin.

Sesso

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, il sesso non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di empagliflozin e linagliptin.

Etnia

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione e negli studi di fase I dedicati non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di empagliflozin o linagliptin.

Anziani

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, l'età non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di empagliflozin o linagliptin. I soggetti anziani (65-80 anni) avevano concentrazioni plasmatiche di linagliptin comparabili a quelle dei soggetti più giovani.

Pazienti pediatrici

Empagliflozin

Uno studio pediatrico di fase 1 ha esaminato la farmacocinetica e la farmacodinamica di empagliflozin (5 mg, 10 mg e 25 mg) in bambini e adolescenti da ≥ 10 a < 18 anni di età con diabete mellito di

tipo 2. Le risposte farmacocinetiche e farmacodinamiche osservate sono state coerenti con quelle riscontrate nei soggetti adulti.

Linagliptin

Uno studio pediatrico di fase 2 ha esaminato la farmacocinetica e la farmacodinamica di 1 mg e 5 mg di linagliptin in bambini e adolescenti da ≥ 10 a < 18 anni di età con diabete mellito di tipo 2. Le risposte farmacocinetiche e farmacodinamiche osservate sono state coerenti con quelle riscontrate nei soggetti adulti. Linagliptin 5 mg ha mostrato superiorità rispetto a 1 mg per quanto riguarda l'inibizione della DPP-4 (72% rispetto a 32%, $p=0,0050$) e una riduzione numericamente maggiore per quanto riguarda la variazione media aggiustata della HbA_{1c} rispetto al basale (-0,63% rispetto a -0,48%, non specificato). Data la natura limitata dei set di dati, i risultati devono essere interpretati con cautela.

Interazioni tra farmaci

Non sono stati effettuati studi d'interazione tra farmaci con Glyxambi e altri medicinali; tuttavia, tali studi sono stati condotti con i singoli principi attivi.

Valutazione in vitro di empagliflozin

Sulla base di studi *in vitro*, empagliflozin non inibisce, inattiva o induce le isoforme del CYP450. Empagliflozin non inibisce UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 o UGT2B7. Pertanto sono considerate improbabili eventuali interazioni tra farmaci che coinvolgano le principali isoforme di CYP450 e UGT tra empagliflozin e co-somministrazione di substrati di tali enzimi.

I dati *in vitro* suggeriscono che la via primaria del metabolismo di empagliflozin nell'uomo è la glucuronidazione da parte delle uridina 5'-difosoglucuroniltransferasi UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 e UGT2B7.

Empagliflozin è un substrato dei trasportatori di captazione umani OAT3, OATP1B1 e OATP1B3, ma non del trasportatore di anioni organici 1 (OAT1) e del trasportatore di cationi organici 2 (OCT2). Empagliflozin è un substrato della glicoproteina P (P-gp) e della proteina di resistenza del cancro al seno (*breast cancer resistance protein*, BCRP).

Empagliflozin non inibisce la P-gp a dosi terapeutiche. Sulla base di studi *in vitro*, si considera improbabile che empagliflozin causi interazioni con medicinali che sono substrati della P-gp. La somministrazione concomitante di empagliflozin e digossina, un substrato della P-gp, ha determinato un aumento della AUC della digossina pari al 6% e un aumento della C_{max} della digossina pari al 14%. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti.

Empagliflozin non inibisce i trasportatori di captazione umani come OAT3, OATP1B1 e OATP1B3 *in vitro* a concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti; pertanto sono considerate poco probabili eventuali interazioni con i substrati di tali trasportatori di captazione.

Valutazione in vitro di linagliptin

Linagliptin era un substrato di OATP8, OCT2, OAT4, OCTN1 e OCTN2, suggerendo una possibile captazione epatica OATP8-mediata, captazione renale OCT2-mediata e secrezione e riassorbimento renali OAT4-, OCTN1- e OCTN2-mediati di linagliptin *in vivo*. Le attività di OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 e OATP2 erano leggermente o debolmente inibite da linagliptin.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati effettuati studi di tossicità generale nei ratti fino a 13 settimane con l'associazione di empagliflozin e linagliptin.

Sono state rilevate aree focali di necrosi epatocellulare nei gruppi trattati con l'associazione

linagliptin: empagliflozin a dosaggi $\geq 15:30$ mg/kg (3,8 volte l'esposizione clinica per linagliptin e 7,8 volte l'esposizione clinica per empagliflozin), nonché nel gruppo trattato con empagliflozin da solo ma non nel gruppo di controllo. La rilevanza clinica di tale risultato non è tuttora chiara.

Ad esposizioni sufficientemente in eccesso rispetto a quelle nell'uomo in seguito a dosi terapeutiche, l'associazione di empagliflozin e linagliptin non si è dimostrata teratogena né ha mostrato tossicità materna. Non sono stati osservati effetti avversi sullo sviluppo renale dopo la somministrazione di empagliflozin da solo, linagliptin da solo o dei medicinali in associazione.

Empagliflozin

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità, fertilità e prime fasi dello sviluppo embrionale.

In studi di tossicità a lungo termine condotti su roditori e cani, segni di tossicità sono stati osservati ad esposizioni uguali o superiori a 10 volte la dose clinica di empagliflozin. Gran parte della tossicità è risultata coerente con i meccanismi di farmacologia secondaria relativi alla perdita di glucosio nelle urine e agli squilibri elettrolitici, compresi la diminuzione del peso e del grasso corporeo, l'aumento dell'assunzione di cibo, la diarrea, la disidratazione, la diminuzione del glucosio sierico e l'aumento di altri parametri sierici che riflettono un aumento del metabolismo proteico e della gluconeogenesi, variazioni urinarie come poliuria e glicosuria, e variazioni microscopiche come la mineralizzazione a livello dei reni e di alcuni tessuti molli e vascolari. L'evidenza a livello microscopico degli effetti sul rene osservati in alcune specie comprendeva dilatazione tubulare e mineralizzazione pelvica e tubulare con un'esposizione superiore di circa 4 volte l'AUC clinica di empagliflozin associata alla dose di 25 mg.

In uno studio di 2 anni sulla cancerogenicità, empagliflozin non ha aumentato l'incidenza dei tumori nei ratti femmina fino alla dose giornaliera massima di 700 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 72 volte l'esposizione AUC clinica massima ad empagliflozin. Nel ratto maschio sono state osservate lesioni proliferative vascolari benigne (emangiomi) del linfonodo mesenterico correlate al trattamento alle dosi più elevate, ma non a 300 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 26 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. È stata osservata una maggiore incidenza di tumori delle cellule interstiziali del testicolo nel ratto alla dose di 300 mg/kg/giorno e a dosi superiori, ma non a 100 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 18 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Entrambi i tumori sono comuni nei ratti e la loro rilevanza per l'uomo è improbabile.

Empagliflozin non ha aumentato l'incidenza dei tumori nei topi femmina a dosi fino a 1.000 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 62 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Empagliflozin ha indotto tumori renali nei topi maschi alla dose di 1.000 mg/kg/giorno, ma non a 300 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 11 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Il meccanismo di azione di questi tumori dipende dalla predisposizione naturale del topo maschio alle patologie renali e dal fatto che la via metabolica non riflette quella dell'uomo. I tumori renali nel topo maschio sono considerati non rilevanti per l'uomo.

Ad esposizioni sufficientemente in eccesso rispetto a quelle nell'uomo in seguito a dosi terapeutiche, empagliflozin non ha comportato effetti avversi sulla fertilità o sulle prime fasi dello sviluppo embrionale. Empagliflozin somministrato durante il periodo di organogenesi non è risultato teratogeno. Solo a dosi tossiche per la madre empagliflozin ha causato deformazione delle ossa degli arti nel ratto e ha aumentato le perdite embriofetali nel coniglio.

In studi di tossicità pre- e postnatale con empagliflozin nel ratto, è stata osservata una riduzione dell'aumento di peso nella prole ad esposizioni della madre pari a circa 4 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Non è stato rilevato un effetto simile con un'esposizione sistemica equivalente all'esposizione clinica massima ad empagliflozin. La rilevanza di tale risultato per gli effetti sull'uomo non è chiara.

In uno studio di tossicità su ratti in fase giovanile, quando empagliflozin è stato somministrato a partire dal giorno 21 post-natale fino al giorno 90 post-natale, è stata osservata una dilatazione da

minima a lieve, non avversa, dei tubuli e delle pelvi renali, nei ratti giovani solo alla dose di 100 mg/kg/giorno, equivalente all'incirca a 11 volte la dose clinica massima di 25 mg. Questi risultati erano assenti dopo un periodo di convalescenza senza farmaco della durata di 13 settimane.

Linagliptin

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità, fertilità e prime fasi dello sviluppo embrionale.

In studi di tossicità a lungo termine condotti su roditori e scimmie *Cynomolgus*, segni di tossicità sono stati osservati ad esposizioni superiori a 300 volte la dose clinica di linagliptin.

Fegato, reni e tratto gastrointestinale sono i principali organi bersaglio della tossicità nei topi e nei ratti. Sono stati osservati effetti indesiderati sugli organi riproduttivi, sulla tiroide e sugli organi linfatici a esposizioni superiori a 1.500 volte l'esposizione clinica. Nei cani sono state osservate forti reazioni pseudo-allergiche a dosi medie, che hanno secondariamente causato variazioni a livello cardiovascolare, considerate specifiche dei cani. Il fegato, i reni, lo stomaco, gli organi riproduttivi, il timo, la milza e i linfonodi erano organi bersaglio della tossicità nelle scimmie *Cynomolgus* a esposizioni superiori a 450 volte l'esposizione clinica. A livelli superiori a 100 volte l'esposizione clinica, il risultato principale in queste scimmie è stata l'irritazione dello stomaco.

Studi di carcinogenicità per via orale della durata di 2 anni in ratti e topi non hanno mostrato evidenza di carcinogenicità in ratti o topi di sesso maschile. Solamente nei topi di sesso femminile si è registrata un'incidenza significativamente maggiore di linfoma maligno alla dose più elevata (> 200 volte l'esposizione umana), ma non è considerata rilevante per l'uomo. Sulla base di questi studi non vi è preoccupazione per la carcinogenicità nell'uomo.

Linagliptin non ha comportato effetti avversi sulla fertilità o sulle prime fasi dello sviluppo embrionale a livelli superiori a 900 volte l'esposizione clinica. Linagliptin somministrato durante il periodo di organogenesi non è risultato teratogeno. Solo a dosi tossiche per la madre linagliptin ha causato un lieve ritardo nell'ossificazione dello scheletro nel ratto e ha aumentato le perdite embriofetali nel coniglio.

In studi di tossicità pre e postnatale con linagliptin nel ratto, è stata osservata una riduzione dell'aumento di peso nella prole ad esposizioni della madre pari a circa 1.500 volte l'esposizione clinica massima a linagliptin. Non è stato rilevato un effetto simile con un'esposizione sistemica di 49 volte superiore all'esposizione clinica massima a linagliptin.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glyxambi 10 mg/5 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Mannitolo (E421)

Amido pregelatinizzato (di mais)

Amido di mais

Copovidone (valore K nominale 28)

Crosopovidone (tipo B)

Talco

Magnesio stearato

Rivestimento con film

Ipromellosa 2910

Mannitolo (E421)

Talco

Titanio diossido (E171)
Macrogol 6000
Ferro ossido giallo (E172)

Glyxambi 25 mg/5 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Mannitolo (E421)
Amido pregelatinizzato (di mais)
Amido di mais
Copovidone (valore K nominale 28)
Crosprovidone (tipo B)
Talco
Magnesio stearato

Rivestimento con film

Ipromellosa 2910
Mannitolo (E421)
Talco
Titanio diossido (E171)
Macrogol 6000
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister perforati divisibili per dose unitaria di PVC/PVDC/alluminio.
Confezioni da 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 e 100 x 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glyxambi 10 mg/5 mg compresse rivestite con film

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

Glyxambi 25 mg/5 mg compresse rivestite con film

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 novembre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Germania

Rottendorf Pharma GmbH

Ostenfelder Strasse 51 – 61

59320 Ennigerloh

Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Glyxambi 10 mg/5 mg compresse rivestite con film
empagliflozin/linagliptin

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 10 mg di empagliflozin e 5 mg di linagliptin.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 x 1 compresse rivestite con film
10 x 1 compresse rivestite con film
14 x 1 compresse rivestite con film
28 x 1 compresse rivestite con film
30 x 1 compresse rivestite con film
60 x 1 compresse rivestite con film
70 x 1 compresse rivestite con film
90 x 1 compresse rivestite con film
100 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Glyxambi 10 mg/5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER

BLISTER (perforato)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Glyxambi 10 mg/5 mg compresse
empagliflozin/linagliptin

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Glyxambi 25 mg/5 mg compresse rivestite con film
empagliflozin/linagliptin

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 25 mg di empagliflozin e 5 mg di linagliptin.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 x 1 compresse rivestite con film
10 x 1 compresse rivestite con film
14 x 1 compresse rivestite con film
28 x 1 compresse rivestite con film
30 x 1 compresse rivestite con film
60 x 1 compresse rivestite con film
70 x 1 compresse rivestite con film
90 x 1 compresse rivestite con film
100 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Glyxambi 25 mg/5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER

BLISTER (perforato)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Glyxambi 25 mg/5 mg compresse
empagliflozin/linagliptin

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Glyxambi 10 mg/5 mg compresse rivestite con film **Glyxambi 25 mg/5 mg compresse rivestite con film** empagliflozin/linagliptin

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Glyxambi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Glyxambi
3. Come prendere Glyxambi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Glyxambi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Glyxambi e a cosa serve

Glyxambi è un medicinale antidiabetico che contiene due principi attivi chiamati empagliflozin e linagliptin:

- Empagliflozin agisce bloccando una proteina nei reni chiamata cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2). SGLT2 impedisce l'eliminazione del glucosio dal sangue attraverso l'urina favorendo il riassorbimento di glucosio nel sangue durante la filtrazione renale del sangue. Bloccando questa proteina, il medicinale rimuove il glucosio (zucchero nel sangue), il sodio (sale) e l'acqua attraverso l'urina; in questo modo facilita la riduzione dei livelli di glucosio nel sangue, che sono troppo alti a causa del diabete di tipo 2.
- Linagliptin agisce in un modo diverso, più precisamente consente al pancreas di produrre più insulina per ridurre i livelli di glucosio nel sangue bloccando una proteina chiamata DPP-4.

Glyxambi viene aggiunto a metformina e/o a sulfanilurea (SU) per il trattamento del diabete di tipo 2 nei pazienti adulti, nei quali il diabete non può essere controllato mediante il trattamento con metformina e/o sulfanilurea in associazione a empagliflozin, o mediante il trattamento con metformina e/o sulfanilurea in associazione a linagliptin.

Glyxambi può essere utilizzato anche quale alternativa all'assunzione di compresse singole di empagliflozin e linagliptin. In questo caso, non continui a prendere una di queste compresse separatamente se assume questo medicinale.

È importante che lei continui la sua dieta e il programma di esercizi fisici consigliati dal medico, dal farmacista o dall'infermiere.

Che cos'è il diabete di tipo 2?

Il diabete di tipo 2 è una malattia che deriva dai geni e dallo stile di vita. Se ha il diabete di tipo 2, il suo pancreas può non produrre abbastanza insulina per controllare il livello di glucosio nel sangue, e l'organismo non riesce ad usare con efficacia la sua insulina. Ciò comporta alti livelli di zucchero nel sangue, che possono causare problemi di salute come malattie al cuore o ai reni, cecità e problemi di circolazione negli arti.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Glyxambi

Non prenda Glyxambi

- se è allergico a empagliflozin, linagliptin, a qualsiasi altro inibitore del SGLT2 (ad es. dapagliflozin, canagliflozin), a qualsiasi altro inibitore della DPP-4 (ad es. sitagliptin, vildagliptin) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere questo medicinale, e durante il trattamento:

- per conoscere quali misure può adottare per prevenire la disidratazione.
- se ha il diabete di tipo 1 (il suo organismo non produce insulina). Glyxambi non deve essere usato per il trattamento del diabete di tipo 1.
- se manifesta una rapida perdita di peso, sensazione di stare male o di vomito, dolore allo stomaco, sete eccessiva, respirazione rapida e profonda, stato confusionale, sonnolenza o stanchezza insolite, alito dall'odore dolciastro, un gusto metallico o dolciastro in bocca o un odore differente del suo sudore o delle sue urine, si rivolga subito al medico o all'ospedale più vicino, poiché questi sintomi possono indicare la presenza di "chetoacidosi diabetica", un raro, ma grave problema, talvolta pericoloso per la vita, che può verificarsi con il diabete quando aumentano i livelli di "corpi chetonici" nel sangue o nelle urine riscontrati alle analisi di laboratorio. Il rischio di sviluppare la chetoacidosi diabetica può aumentare con il digiuno prolungato, il consumo eccessivo di alcool, la disidratazione o la riduzione improvvisa della dose di insulina, o un maggiore fabbisogno di insulina dovuto a interventi chirurgici importanti o malattie gravi.
- se sta assumendo altri medicinali antidiabetici conosciuti come "sulfaniluree" (ad es. glimepiride, glipizide) e/o insulina. Il medico può decidere di ridurre la dose di questi medicinali se li assume insieme a Glyxambi, in modo da evitare che lo zucchero nel sangue raggiunga un livello troppo basso (ipoglicemia).
- se ha una malattia del pancreas o l'ha avuta in passato.
- se ha gravi problemi ai reni. Il medico potrà chiederle di prendere un medicinale diverso.
- se ha 75 anni o più, perché l'aumento della quantità di urina dovuto all'assunzione del medicinale può modificare l'equilibrio dei liquidi nel suo organismo e aumentare il rischio di disidratazione. Per i possibili segni di disidratazione, vedere paragrafo 4.
- se ha 75 anni o più, perché in questo caso l'assunzione di questo medicinale non è consigliata.

Si rivolga al medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti durante il trattamento con Glyxambi:

- se manifesta sintomi di pancreatite acuta, come dolore addominale persistente e grave. I possibili segni sono elencati al paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati". Il medico potrà ritenere necessario cambiare il trattamento.
- se ha vomito, diarrea o febbre oppure non riesce a mangiare o a bere. Queste condizioni possono causare disidratazione. Il medico potrà chiederle di non prendere Glyxambi fino a che la condizione non sia risolta, per prevenire la perdita di troppi liquidi corporei.
- se ha un'infezione grave ai reni o alle vie urinarie, con febbre. Il medico potrà chiederle di non prendere Glyxambi fino a che l'infezione non sia guarita.
- se compaiono vesciche sulla pelle, potrebbero essere un segno di una condizione chiamata pemfigoide bolloso. Il medico potrebbe chiederle di interrompere la terapia con Glyxambi.

Comunichi immediatamente al medico se osserva un insieme di sintomi come dolore, dolorabilità, arrossamento o tumefazione dei genitali o della zona tra i genitali e l'ano, con febbre o sensazione di malessere generale. Questi sintomi potrebbero essere un segnale di un'infezione rara ma grave e potenzialmente pericolosa per la vita, denominata fascite necrotizzante del perineo o gangrena di Fournier, che distrugge il tessuto sottocutaneo. La gangrena di Fournier deve essere trattata immediatamente.

Cura del piede

Come in tutti i pazienti diabetici è importante controllare regolarmente i piedi e rispettare qualsiasi altro consiglio riguardante la cura dei piedi fornito dal personale sanitario.

Funzionalità renale

Il medico controllerà la funzione dei reni prima di iniziare il trattamento con Glyxambi e a intervalli regolari durante il trattamento.

Glucosio nell'urina

A causa del meccanismo d'azione di questo medicinale, le urine risulteranno positive agli zuccheri mentre lei è in cura con questo medicinale.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non è raccomandato per i bambini e gli adolescenti al di sotto dei 18 anni, perché non è stato studiato in questi pazienti.

Altri medicinali e Glyxambi

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. In particolare, deve informare il medico se sta assumendo i seguenti medicinali:

- altri medicinali antidiabetici, come insulina o sulfanilurea. Il medico potrà abbassare la dose di questi medicinali per evitare che lei abbia livelli troppo bassi di zucchero nel sangue.
- medicinali utilizzati per rimuovere l'acqua dall'organismo (diuretici). Il medico potrà chiederle di non prendere Glyxambi.
- medicinali che potrebbero avere un effetto sulla decomposizione di empagliflozin o linagliptin nell'organismo, come rifampicina (un antibiotico utilizzato per trattare la tubercolosi) o alcuni medicinali utilizzati per trattare le crisi epilettiche (come carbamazepina, fenobarbital o fenitoina). L'effetto di Glyxambi potrebbe essere ridotto.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non è noto se Glyxambi sia pericoloso per il feto. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di questo medicinale durante la gravidanza.

Non è noto se i principi attivi di Glyxambi passino nel latte materno. Non usi questo medicinale se sta allattando con latte materno.

Non è noto se Glyxambi abbia un effetto sulla fertilità umana.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Glyxambi altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

L'assunzione di questo medicinale in associazione a sulfaniluree o insulina può abbassare troppo i livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia), il che può causare sintomi come tremore, sudorazione e visione modificata, influenzando sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Non guidi veicoli né utilizzi attrezzi o macchinari se manifesta questi sintomi mentre è in cura con Glyxambi.

3. Come prendere Glyxambi

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quanto medicinale prendere

La dose iniziale è di 10 mg di empagliflozin più 5 mg di linagliptin una volta al giorno. Per questa dose, Glyxambi è disponibile in compresse rivestite con film di 10 mg/5 mg.

Il medico potrà decidere se è necessario aumentare la dose a una compressa rivestita con film di Glyxambi 25 mg / 5 mg (25 mg di empagliflozin + 5 mg di linagliptin) una volta al giorno. Se assume già 25 mg di empagliflozin e 5 mg di linagliptin in compresse separate e passa a Glyxambi, può iniziare direttamente con Glyxambi 25 mg/5 mg.

Compromissione renale:

Si rivolga al medico se ha problemi ai reni. Il medico potrà limitare la dose o decidere di utilizzare un altro medicinale.

Compromissione epatica:

Si rivolga al medico se è affetto da compromissione epatica grave. Glyxambi non è consigliato e il medico potrebbe decidere di utilizzare un altro medicinale.

Anziani:

L'esperienza è molto limitata nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni. L'avvio della terapia con Glyxambi non è raccomandato nei pazienti di età superiore ai 75 anni.

Come prendere questo medicinale

- Ingoi la compressa intera con acqua.
- Può assumere Glyxambi indipendentemente dal cibo.
- Può assumere la compressa in qualsiasi momento della giornata. Tuttavia, cerchi di assumerla alla stessa ora ogni giorno. Questo la aiuterà a ricordarsi di assumerla.

Il medico potrà prescrivere Glyxambi in associazione a un altro medicinale antidiabetico. Si ricordi di prendere tutti i medicinali come prescritto dal medico in modo da ottenere i risultati migliori per la sua salute.

La dieta e l'esercizio fisico possono aiutare l'organismo ad utilizzare meglio gli zuccheri contenuti nel sangue. È importante continuare il programma di dieta ed esercizio fisico raccomandato dal medico mentre è in cura con questo medicinale.

Se prende più Glyxambi di quanto deve

Se prende più Glyxambi di quanto deve, consulti immediatamente il medico o vada subito in ospedale. Porti con sé la confezione del medicinale.

Se dimentica di prendere Glyxambi

Come comportarsi se dimentica di prendere una compressa (dipende da quanto tempo manca alla dose successiva):

- Se mancano 12 ore o più alla dose successiva, prenda Glyxambi appena si ricorda. Quindi prenda la dose successiva al solito orario.
- Se mancano meno di 12 ore alla dose successiva, salti la dose che aveva dimenticato. Quindi prenda la dose successiva al solito orario.
- Non prenda una dose doppia di questo medicinale per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Glyxambi

Non interrompa il trattamento con questo medicinale senza prima consultare il medico. I livelli di zucchero nel sangue possono aumentare quando interrompe il trattamento con Glyxambi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o

all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi, si rivolga subito al medico o all'ospedale più vicino:

Chetoacidosi diabetica, osservata raramente (può manifestarsi fino a 1 persona su 1.000)

I segni della chetoacidosi diabetica sono (vedere anche paragrafo 2, "Avvertenze e precauzioni"):

- livelli aumentati di "corpi chetonici" nelle urine o nel sangue
- rapida perdita di peso
- sensazione di stare male o di vomito
- dolore allo stomaco
- sete eccessiva
- respirazione rapida e profonda
- confusione
- sonnolenza o stanchezza insolite
- alito dall'odore dolciastro, un gusto metallico o dolciastro in bocca o un odore diverso del suo sudore o delle sue urine.

Questi sintomi possono manifestarsi a prescindere dal livello di zuccheri nel sangue. Il medico può decidere di interrompere temporaneamente o permanentemente il trattamento con questo medicinale.

Contatti immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Reazioni allergiche, frequenza non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

Questo medicinale può causare reazioni allergiche, che potrebbero essere gravi, comprese orticaria e gonfiore al viso, alle labbra, alla lingua e alla gola che può causare difficoltà a respirare o a deglutire (angioedema).

Infiammazione del pancreas (pancreatite), frequenza non comune

Questo medicinale può causare pancreatite, che generalmente si manifesta come dolore addominale (allo stomaco) grave e persistente che potrebbe estendersi alla schiena, spesso accompagnato da una sensazione di stare male o di vomito. Il medico potrà ritenere necessario cambiare il trattamento.

Bassi livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia), frequenza comune (può manifestarsi fino a 1 persona su 10)

Se prende Glyxambi con un altro medicinale che può causare abbassamento dello zucchero nel sangue, come sulfanilurea o insulina, lei è a rischio di raggiungere livelli troppo bassi di zucchero nel sangue (ipoglicemia). I segni di livelli troppo bassi di zucchero nel sangue possono comprendere:

- tremore, sudorazione, senso di ansia o confusione, battiti del cuore accelerati
- fame eccessiva, mal di testa

Il medico le spiegherà come trattare i livelli bassi di zucchero nel sangue e come comportarsi se presenta uno dei segni descritti sopra. Se ha i sintomi di bassi livelli di zucchero nel sangue, mangi dello zucchero, uno snack ad alto contenuto di zuccheri oppure beva un succo di frutta. Se possibile, misuri la glicemia e riposi.

Infezioni delle vie urinarie, frequenza comune

I segni di infezione delle vie urinarie sono:

- sensazione di bruciore al passaggio dell'urina
- urina dall'aspetto torbido
- dolore al bacino, oppure dolore a metà schiena (in caso di infezione ai reni)

Lo stimolo più frequente o più urgente ad urinare può essere dovuto al funzionamento di questo medicinale; tuttavia, poiché può anche indicare un'infezione delle vie urinarie, se nota un aumento di questi sintomi deve rivolgersi al medico.

Perdita di liquidi corporei (disidratazione), frequenza non comune

I segni della disidratazione non sono specifici ma possono includere:

- sete insolita
- stordimento mentale o giramenti di testa al momento di alzarsi in piedi
- svenimento o perdita di coscienza

Altri effetti indesiderati di Glyxambi:

Frequenza comune

- infezione genitale da lieviti come candidosi
- infiammazione al naso o alla gola (nasofaringite)
- tosse
- aumento della quantità di urina oppure stimolo ad urinare più spesso
- prurito
- eruzione cutanea
- aumento dell'enzima amilasi nel sangue
- aumento dell'enzima pancreatico lipasi
- sete

Frequenza non comune

- sforzo o dolore allo svuotamento della vescica
- gli esami del sangue possono mostrare variazioni dei livelli di grassi nel sangue, un aumento della quantità di globuli rossi (aumento dell'ematocrito) e variazioni correlate alla funzionalità renale (diminuzione della velocità di filtrazione e aumento della creatinina nel sangue)

Frequenza rara

- ulcere nella bocca

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- formazione di vescicole sulla pelle (pemfigoide bolloso)
- fascite necrotizzante del perineo o gangrena di Fournier, un'infezione grave dei tessuti molli dei genitali o della zona tra i genitali e l'ano

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Glyxambi

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister dopo EXP e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usi questo medicinale se nota che la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Glyxambi

- I principi attivi sono empagliflozin e linagliptin. Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di empagliflozin e 5 mg di linagliptin.
- Gli altri componenti sono:
Nucleo della compressa: mannitolo (E421), amido pregelatinizzato (mais), amido di mais, copovidone, crospovidone, talco e magnesio stearato
Rivestimento con film: ipromellosa, mannitolo (E421), talco, titanio diossido (E171), macrogol 6000 e ferro ossido giallo (E172).
- I principi attivi sono empagliflozin e linagliptin. Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di empagliflozin e 5 mg di linagliptin.
- Gli altri componenti sono:
Nucleo della compressa: mannitolo (E421), amido pregelatinizzato (mais), amido di mais, copovidone, crospovidone, talco e magnesio stearato
Rivestimento con film: ipromellosa, mannitolo (E421), talco, titanio diossido (E171), macrogol 6000 e ferro ossido rosso (E172).

Descrizione dell'aspetto di Glyxambi e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film (compresse) di Glyxambi 10 mg/5 mg sono di colore giallo chiaro, di forma triangolare arrotondata, a faccia piana, con bordi arrotondati. Su un lato è impresso "10/5" e sull'altro lato è impresso il logo Boehringer Ingelheim. Ogni lato della compressa ha una lunghezza di 8 mm.

Le compresse rivestite con film (compresse) di Glyxambi 25 mg/5 mg sono di colore rosa chiaro, di forma triangolare arcuata arrotondata, a faccia piana, con bordi arrotondati. Su un lato è impresso "25/5" e sull'altro lato è impresso il logo Boehringer Ingelheim. Ogni lato della compressa ha una lunghezza di 8 mm.

Glyxambi è disponibile in blister perforati divisibili per dose unitaria in PVC/PVDC/alluminio.

Le confezioni contengono 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 e 100 x 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo Paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

România

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

Ireland

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.