ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Compresse 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

Compresse 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 una compressa rivestita con film di Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg di empagliflozin più 5 mg di linagliptin) una volta al giorno.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nei pazienti che tollerano questa dose iniziale e che necessitano di controllo glicemico addizionale, la dose può essere aumentata a una 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 metformina, la somministrazione della dose di metformina deve continuare.

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 in associazione a dose fissa deve essere uguale a quella delle compresse separate.

Dosi dimenticate

Se si dimentica di assumere 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 di assumere 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 una dose dimenticata.

Popolazioni speciali

Compromissione renale
L'efficacia glicemica di empagliflozin dipende dalla funzionalità renale. Per la riduzione del rischio cardiovascolare in aggiunta alla terapia standard, deve essere somministrata una dose da 10 mg di empagliflozin una volta al giorno ai pazienti con eGFR inferiore a 60 mL/min/1,73 m^2 (vedere la Tabella 1). Poiché l'efficacia ipoglicemizzante di empagliflozin è ridotta nei pazienti con compromissione renale moderata e probabilmente assente nei pazienti con grave compromissione renale, si deve prendere in considerazione l'aggiunta di altri agenti antiperglicemici laddove sia richiesto un ulteriore controllo della glicemia.
Per raccomandazioni relative all'aggiustamento della dose in base all'eGFR o alla clearance della creatinina (CrCl, *creatinine clearance*), vedere la Tabella 1.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 1. Raccomandazioni relative all'aggiustamento della dose[a]

eGFR [mL/min/1,73 m²] o CrCL [mL/min]	**Empagliflozin**	**Linagliptin**
≥60	Iniziare con 10 mg. Nei pazienti che tollerano 10 mg e che necessitano di un controllo glicemico aggiuntivo, la dose può essere aumentata a 25 mg.	5 mg Non è necessario alcun aggiustamento della dose di linagliptin.
da 45 a <60	Iniziare con 10 mg.[b] Continuare con 10 mg nei pazienti che stanno già assumendo empagliflozin.	
da 30 a <45	Iniziare con 10 mg.[b] Continuare con 10 mg nei pazienti che stanno già assumendo empagliflozin.[b]	
<30	Empagliflozin non è raccomandato.	

[a] Vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2
[b] pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia cardiovascolare accertata

Glyxambi non deve essere usato nei pazienti con malattia renale terminale (ESRD, *end stage renal disease*) o nei pazienti dializzati. I dati a supporto dell'uso di empagliflozin in questi pazienti sono insufficienti (vedere paragrafi 4.4, 5.1 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 della dose basato sull'età. Nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni è comunque necessario prendere in considerazione la funzionalità renale e il rischio di deplezione di volume (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

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.

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.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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.

Glyxambi non deve essere utilizzato in pazienti con diabete di tipo 1. I dati provenienti da un programma di studi clinici su pazienti con diabete di tipo 1 hanno evidenziato un incremento dei casi di DKA con frequenza comune nei pazienti trattati con empagliflozin 10 mg e 25 mg in aggiunta all'insulina rispetto ai pazienti ai quali è stato somministrato placebo.

Compromissione renale

Nei pazienti con eGFR inferiore a 60 mL/min/1,73 m^2 o con CrCl < 60 mL/min la dose giornaliera di empagliflozin/linagliptin è limitata a 10 mg/5 mg (vedere paragrafo 4.2). Empagliflozin/linagliptin non è raccomandato con eGFR inferiore a 30 mL/min/1,73 m^2 o CrCl inferiore a 30 mL/min. Empagliflozin/linagliptin non deve essere usato nei pazienti con ESRD o nei pazienti dializzati. I dati a supporto dell'uso in questi pazienti sono insufficienti (vedere paragrafi 4.2, 5.1 e 5.2).

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Monitoraggio della funzionalità renale

Si raccomanda una valutazione della funzionalità renale come descritto di seguito:

- prima dell'inizio della terapia con empagliflozin/linagliptin e ad intervalli regolari durante il trattamento, cioè almeno una volta all'anno (vedere paragrafi 4.2, 5.1 e 5.2),
- prima dell'inizio della somministrazione concomitante di un qualsiasi medicinale che possa avere effetti negativi sulla funzionalità renale.

Lesione epatica

In alcuni studi clinici con empagliflozin sono stati segnalati casi di lesione epatica. Non è stata determinata una relazione di causa-effetto tra empagliflozin e la lesione epatica.

Ematocrito elevato

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

Malattia renale cronica

Vi è esperienza con empagliflozin per il trattamento del diabete in pazienti con malattia renale cronica (eGFR ≥30 mL/min/1,73 m^2) con o senza albuminuria. I pazienti con albuminuria possono trarre maggiore beneficio dal trattamento con empagliflozin.

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.

Anziani

Un rischio più elevato di reazioni avverse da deplezione di volume 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*)).

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

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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, 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.

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-anidroglucitolo (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.

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.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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.

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).

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

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Empagliflozin può aumentare l'escrezione renale del litio, con conseguente diminuzione dei livelli ematici del litio. La concentrazione sierica di litio deve essere monitorata con maggiore frequenza dopo l'inizio della terapia con empagliflozin e modifiche della dose. Invitare il paziente a rivolgersi al medico che ha prescritto il litio per il monitoraggio della concentrazione sierica di litio.

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,

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Gravidanza

Non vi sono dati relativi all'uso di empagliflozin e linagliptin in donne in gravidanza.
Gli studi sugli animali hanno mostrato 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.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate nella tabella che segue (vedere Tabella 2) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e sono basate sui profili di sicurezza della monoterapia con empagliflozin e linagliptin. Le frequenze sono definite come molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 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).

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tabella 2. Tabella delle reazioni avverse (MedDRA) derivate da studi controllati con placebo e dall'esperienza post-marketing

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]
	Raro	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 vascolari	Non comune	Deplezione di volume[1,*, b]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Tosse[2]
Patologie gastrointestinali	Comune	Stipsi
	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 renali e urinarie	Comune	Minzione aumentata[1,*]
	Non comune	Disuria[1]
	Molto raro	Nefrite tubulo-interstiziale[4]
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.
[b] I dati aggregati degli studi su empagliflozin condotti in pazienti con insufficienza cardiaca (la metà dei quali era affetta da diabete mellito di tipo 2) hanno mostrato una frequenza di deplezione di volume più alta ("molto comune": 11,4% per empagliflozin rispetto a 9,7% per il placebo)
[#] vedere paragrafo 4.4
[*] Vedere il sottoparagrafo seguente per maggiori informazioni

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 triplice, 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).

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Linagliptin

Linagliptin è un inibitore del DPP-4, un enzima coinvolto nell'inattivazione degli ormoni incretinici GLP-1 e GIP (peptide-1 simil-glucagone, polipeptide insulinotropico 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} (vedere la Tabella 3) 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 3. 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 $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ trattati con entrambe le dosi di empagliflozin ha raggiunto livelli target di $HbA_{1c} < 7\%$ rispetto al placebo (vedere Tabella 4). 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 4. 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 settimane [3]			
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 settimane [3]			
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 settimane [4]			
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).

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 $HbA_{1c} \geq 7{,}0\%$ trattati con linagliptin ha raggiunto livelli target di $HbA_{1c} < 7\%$ rispetto al placebo (vedere Tabella 5).

Tabella 5. 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 settimane [1]				
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 $HbA_{1c} \geq 7\%$ che hanno raggiunto $HbA_{1c} < 7\%$ - 24 settimane [2]				
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

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 m^2, il 17,8% di 45-60 mL/min/1,73 m^2 e il 7,7% di 30-45 mL/min/1,73 m^2.

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 6). L'effetto di empagliflozin sull'endpoint primario composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale è risultato largamente indipendente dal controllo glicemico o dalla funzione renale (eGFR) e generalmente coerente nelle diverse categorie di eGFR fino a un valore di eGFR di 30 mL/min/1,73 m^2 nello studio EMPA-REG-OUTCOME.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tabella 6. 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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 m^2, il 28% di 30-45 mL/min/1,73 m^2 e il 15% <30 mL/min/1,73 m^2.

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 m^2.

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 7).

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 7. 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 per i 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

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 [^{14}C]-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 [^{14}C]-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'$AUC_{0\text{-}72\ h}$. Non è attesa alcuna variazione clinicamente rilevante sui valori di C_{max} e T_{max}; pertanto linagliptin può essere somministrato con o senza cibo.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

L'$AUC_{\tau,ss}$ 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 [^{14}C], 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 [^{14}C] 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 m^2) 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).

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 della dose 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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′-difosfoglucuroniltransferasi 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 ≥ 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 farmacologia di sicurezza, 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 state osservate reazioni avverse 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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)
Crospovidone (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)
Crospovidone (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.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 rivestita 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
Data del rinnovo più recente: 16 luglio 2021

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO II

A. PRODUTTORI RESPONSABILI 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili 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 per i 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 per i 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).

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco