

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

Pr **GLYXAMBI**^{MC}

comprimés d'empagliflozine et de linagliptine

10 mg/5 mg et 25 mg/5 mg

Code ATC : A10BD19
Association d'antihyperglycémifiants oraux

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée
5180 South Service Rd
Burlington (Ontario) L7L 5H4

Date de préparation :
14 mai 2019

N° 0285-13

Numéro de contrôle de la présentation : 224972

Glyxambi^{MC} est une marque de commerce de Boehringer Ingelheim International GmbH, utilisée sous licence.

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	24
SURDOSAGE.....	25
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	26
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	33
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	33
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	33
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	35
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	35
ESSAIS CLINIQUES	37
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	41
TOXICOLOGIE	43
RÉFÉRENCES	49
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	50

Pr GLYXAMBI^{MC}

comprimés d'empagliflozine et de linagliptine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

Remarque : Pour connaître les renseignements additionnels sur l'empagliflozine et la linagliptine, veuillez consulter la monographie respective de chaque produit.

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneurs	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
orale	comprimé empagliflozine/linagliptine : 10 mg/5 mg et 25 mg/5 mg	Mannitol <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, LA COMPOSITION ET LE CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

GLYXAMBI (empagliflozine et linagliptine) est indiqué en association avec la metformine comme traitement d'appoint à un régime alimentaire et à l'exercice pour atteindre l'équilibre glycémique chez les patients adultes atteints de diabète sucré de type 2 lorsque :

- l'équilibre glycémique est inadéquat avec l'association de metformine et d'empagliflozine; ou
- l'équilibre glycémique est inadéquat avec l'association de metformine et de linagliptine; ou
- l'équilibre glycémique est adéquat avec l'association libre de metformine, d'empagliflozine et de linagliptine.

Gériatrie (≥65 ans) : L'utilisation de GLYXAMBI n'est pas recommandée chez les patients âgés de 75 ans et plus, en raison de l'expérience limitée avec ce médicament dans cette population de patients. GLYXAMBI doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés de 65 ans et plus. Une augmentation plus importante du risque d'effets indésirables liés à une déplétion volémique et à une atteinte ou insuffisance rénale a été observée chez des patients âgés comparativement à des patients plus jeunes traités par l'empagliflozine, un composant de GLYXAMBI (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Pédiatrie (<18 ans) : GLYXAMBI ne doit pas être utilisé chez les enfants, car l'innocuité et l'efficacité de GLYXAMBI ou de chacun de ses composants n'ont pas été établies chez cette population de patients.

CONTRE-INDICATIONS

GLYXAMBI est contre-indiqué chez :

- les patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité à GLYXAMBI, à ses composants actifs, à ses excipients ou à tout inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) ou tout inhibiteur du cotransporteur du sodium-glucose de type 2 (SGLT-2); pour obtenir une liste complète des ingrédients, voir [FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#);
- les patients présentant une atteinte rénale chez qui le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est inférieur à 45 mL/min/1,73 m², ou les patients sous dialyse;
- les patients présentant une acidocétose diabétique;
- les patients atteints de diabète sucré de type 1.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Acidocétose diabétique

- GLYXAMBI est contre-indiqué chez les patients présentant une acidocétose diabétique ou un diabète sucré de type 1 (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)). GLYXAMBI ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents d'acidocétose diabétique.
- Des cas d'acidocétose diabétique, une affection grave menaçant le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation d'urgence, ont été signalés après la commercialisation du produit et dans le cadre d'essais cliniques chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 traités par l'empagliflozine et d'autres inhibiteurs du cotransporteur du sodium-glucose de type 2 (SGLT-2). Des cas d'acidocétose diabétique mortels ont été signalés. Certains de ces cas étaient atypiques avec des valeurs glycémiques inférieures à 13,9 mmol/L (250 mg/dL) (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).
- Il faut penser à l'acidocétose diabétique en présence de symptômes non spécifiques comme les nausées, les vomissements, l'anorexie, les douleurs abdominales, une soif excessive, une difficulté à respirer, la confusion, une fatigue inhabituelle ou la somnolence. **Si ces symptômes se manifestent, et ce, peu importe les valeurs glycémiques, le traitement par GLYXAMBI doit être interrompu, et il faut évaluer immédiatement la présence d'acidocétose diabétique.**

Cardiovasculaire

Patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive : Un nombre limité de patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive ont participé à des études cliniques portant sur

GLYXAMBI. L'utilisation de GLYXAMBI chez cette population de patients n'est pas recommandée.

Patients présentant un risque de déplétion volémique, d'hypotension ou de déséquilibre électrolytique : GLYXAMBI ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une déplétion volémique.

L'empagliflozine cause une diurèse pouvant être associée à une baisse de la tension artérielle.

La prudence s'impose chez les patients lorsqu'une baisse de la tension artérielle provoquée par GLYXAMBI peut présenter un risque d'hypovolémie, tels que les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire connue, les patients prenant des antihypertenseurs (en particulier les diurétiques de l'anse), les patients âgés, les patients qui présentent une tension artérielle systolique basse ou les patients qui présentent des maladies intercurrentes pouvant causer une déplétion volémique (comme une maladie gastro-intestinale).

Un examen physique, une surveillance étroite de la tension artérielle, de l'hématocrite et des taux des électrolytes sériques ainsi que des épreuves de la fonction rénale sont recommandés chez ces patients (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Surveillance et épreuves de laboratoire](#), et [EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Description de certains effets indésirables](#)).

L'arrêt temporaire du traitement par GLYXAMBI est recommandé chez les patients présentant une déplétion volémique jusqu'à ce que la perte liquidienne soit corrigée.

Accidents vasculaires cérébraux (AVC) : Il faut faire preuve de prudence lorsque GLYXAMBI est utilisé chez des patients présentant un risque élevé d'accidents vasculaires cérébraux.

Dans l'essai sur les résultats cardiovasculaires à long terme, l'empagliflozine (groupes de traitement par l'empagliflozine à 10 mg et à 25 mg combinés) a été associée à une tendance non significative à un risque accru d'AVC mortel et non mortel comparativement au groupe placebo (rapport de risques instantanés [RRI] : 1,18; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,89, 1,56). Aucun lien de causalité entre l'empagliflozine et l'AVC n'a été établi.

Patients sous insuline : L'utilisation de GLYXAMBI en association avec l'insuline n'a pas été évaluée et n'est pas indiquée (voir [INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE](#) et [ESSAIS CLINIQUES](#)). Dans le cadre d'un essai clinique évaluant la linagliptine, une augmentation du risque cardiovasculaire n'a pu être exclue lorsque la linagliptine a été administrée de façon concomitante avec l'insuline.

Endocrinien/métabolisme

Acidocétose diabétique : GLYXAMBI est contre-indiqué chez les patients atteints d'acidocétose diabétique ou de diabète sucré de type 1 (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)). GLYXAMBI ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents d'acidocétose diabétique. Le diagnostic de diabète sucré de type 2 doit donc être confirmé avant d'instaurer le traitement par GLYXAMBI.

Des cas d'acidocétose diabétique, une affection grave menaçant le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation d'urgence, ont été signalés après la commercialisation du produit et dans le cadre d'essais cliniques chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 traités par l'empagliflozine et d'autres inhibiteurs du SGLT-2. Des cas d'acidocétose diabétique mortels ont été signalés. Dans certains cas, le tableau clinique de la maladie était atypique, les valeurs glycémiques n'affichant qu'une hausse modérée (<13,9 mmol/L [250 mg/dL]) (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Il faut penser à l'acidocétose diabétique en présence de symptômes non spécifiques comme les nausées, les vomissements, l'anorexie, les douleurs abdominales, une soif excessive, une difficulté à respirer, la confusion, une fatigue inhabituelle ou la somnolence. **Si ces symptômes se manifestent, et ce, peu importe les valeurs glycémiques, le traitement par GLYXAMBI doit être interrompu, et il faut évaluer immédiatement la présence d'acidocétose diabétique.**

L'interruption du traitement par GLYXAMBI doit être envisagée chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 hospitalisés en raison d'une intervention chirurgicale majeure, d'infections graves ou d'affections médicales aiguës graves.

Lors d'essais cliniques, il a été démontré que les inhibiteurs du SGLT-2 augmentent le taux de cétones dans le sang. Les situations qui peuvent déclencher une acidocétose diabétique pendant le traitement par GLYXAMBI comprennent un régime alimentaire très hypoglycémique (l'association des deux peut augmenter la production de corps cétoniques), la déshydratation, une forte consommation d'alcool et un faible taux de cellules bêta fonctionnelles. GLYXAMBI doit être utilisé avec prudence dans ces cas, et ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Hypoglycémie : GLYXAMBI n'a pas été évalué et n'est pas indiqué en association avec l'insuline ou des sécrétagogues de l'insuline, telles les sulfonylurées (voir [INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE](#)). Il a été montré que l'association de la linagliptine ou de l'empagliflozine avec ces médicaments augmente le risque d'hypoglycémie (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Perte de l'équilibre glycémique : Une perte de l'équilibre glycémique peut survenir à la suite d'une exposition à un facteur de stress tel que la fièvre, un traumatisme, une infection ou une intervention chirurgicale chez le patient dont le diabète était équilibré grâce à un traitement par GLYXAMBI. Dans un tel cas, il peut s'avérer nécessaire d'interrompre temporairement la prise de GLYXAMBI et d'administrer de l'insuline.

Utilisation en association avec des inducteurs de la glycoprotéine P (P-gp) ou de l'isozyme CYP3A4 du cytochrome P450 (CYP450) : Il faut surveiller attentivement l'équilibre glycémique lorsque GLYXAMBI est utilisé de façon concomitante avec un puissant inducteur de la P-gp ou de la CYP3A4. L'administration concomitante de puissants inducteurs de la P-gp ou de la CYP3A4 (p. ex., la rifampicine) peut entraîner une réduction de l'exposition à la linagliptine, ce qui peut réduire l'effet hypoglycémiant de GLYXAMBI (voir [INTERACTIONS](#)).

MÉDICAMENTEUSES).

Élévation du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) : Le taux de C-LDL doit être surveillé chez les patients traités par GLYXAMBI. Des hausses du taux de C-LDL proportionnelles à la dose ont été observées pendant le traitement par GLYXAMBI (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Surveillance et épreuves de laboratoire](#) et [EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Résultats hématologiques et biologiques anormaux](#)).

Génito-urinaire

Mycoses génitales : Une hausse du risque de mycoses génitales est associée au traitement par GLYXAMBI, en particulier chez les patients ayant des antécédents de mycoses génitales (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Description de certains effets indésirables](#)).

Infections des voies urinaires (notamment la septicémie et la pyélonéphrite) : Le traitement par GLYXAMBI augmente le risque d'infections des voies urinaires. Des cas d'infection des voies urinaires grave, y compris une septicémie et une pyélonéphrite ayant parfois nécessité une hospitalisation, ont été signalés chez des patients traités par l'empagliflozine dans le cadre des essais cliniques et après la commercialisation du produit (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Description de certains effets indésirables](#)). L'arrêt temporaire du traitement par GLYXAMBI doit être envisagé chez les patients qui présentent une infection des voies urinaires compliquée.

Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) : Des cas de fasciite nécrosante du périnée (également appelée gangrène de Fournier), une infection nécrosante rare, mais grave et possiblement mortelle, ont été signalés après la commercialisation du produit chez des femmes et des hommes atteints de diabète sucré recevant des inhibiteurs du SGLT-2, y compris l'empagliflozine. Les issues graves comprenaient, entre autres, l'hospitalisation, de multiples chirurgies et le décès.

Les patients traités par GLYXAMBI qui présentent une douleur ou une sensibilité au toucher, un érythème, une enflure au niveau de la région génitale ou périnéale, de la fièvre ou un malaise doivent faire l'objet d'une évaluation pour détecter la présence d'une fasciite nécrosante. Si une fasciite nécrosante est soupçonnée, l'utilisation de GLYXAMBI doit être interrompue et il faut instaurer sans tarder un traitement (y compris l'utilisation d'antibiotiques à large spectre et le débridement chirurgical, au besoin).

Hématologique

Élévation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite : GLYXAMBI doit être utilisé avec prudence chez les patients dont l'hématocrite est élevé. Les valeurs moyennes du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, ainsi que la fréquence des valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite anormalement élevées, ont augmenté chez les patients recevant GLYXAMBI (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Résultats hématologiques et biologiques anormaux](#)).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Hépatique : L'utilisation de GLYXAMBI n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [Posologie](#)

[recommandée et modification posologique](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). L'utilisation de GLYXAMBI n'a pas été évaluée chez les patients présentant une atteinte hépatique. Des élévations considérables du taux de transaminases hépatiques ont été observées chez les patients recevant GLYXAMBI dans les essais cliniques. Un lien causal entre cette élévation et GLYXAMBI n'a toutefois pas été établi.

Pancréatique : Une pancréatite aiguë a été signalée chez un patient traité par GLYXAMBI au cours d'un essai clinique. Des cas de pancréatite aiguë et chronique, survenus chez des patients prenant la linagliptine durant les essais cliniques ont été signalés, et des cas de pancréatite aiguë ont été signalés dans le cadre de la surveillance après la commercialisation de la linagliptine. Des cas de pancréatite aiguë, y compris de pancréatite nécrosante ou hémorragique mortelle et non mortelle, ont été signalés chez des patients prenant des inhibiteurs du DPP-4 autres que la linagliptine. Après l'instauration du traitement par GLYXAMBI, il faut surveiller attentivement les patients afin de déceler les signes et les symptômes de pancréatite. Si l'on soupçonne une pancréatite, il convient de mettre fin promptement au traitement par GLYXAMBI et de prendre les mesures appropriées. On ignore si les patients ayant des antécédents de pancréatite présentent un risque accru de pancréatite s'ils utilisent GLYXAMBI. Les facteurs de risque de pancréatite comprennent les antécédents de pancréatite, de calculs biliaires, d'alcoolisme ou d'hypertriglycéridémie (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Immunitaire

Réactions d'hypersensibilité : GLYXAMBI est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité à GLYXAMBI, à ses composants actifs, à ses excipients ou à tout inhibiteur de la DPP-4 ou du SGLT-2 (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Des réactions d'hypersensibilité graves ont été observées avec la linagliptine et/ou l'empagliflozine au cours des essais cliniques et/ou dans des rapports après la commercialisation du produit (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Ces réactions comprennent l'anaphylaxie, l'œdème de Quincke, la réactivité bronchique, l'éruption cutanée et l'urticaire. Si l'on soupçonne une réaction d'hypersensibilité, il faut cesser l'administration de GLYXAMBI, examiner la possibilité que d'autres causes soient à l'origine de l'épisode et instaurer un autre traitement pour le diabète.

Des cas d'affections cutanées exfoliatives, y compris de syndrome de Stevens-Johnson, ont été signalés avec certains inhibiteurs de la DPP-4 après la commercialisation de ces agents. Ces réactions sont apparues dans les trois premiers mois suivant l'instauration du traitement, dont certaines ont été signalées après l'administration de la première dose.

Patients immunodéprimés : Une baisse moyenne du nombre absolu de lymphocytes liée à la dose a été observée durant l'utilisation de certains inhibiteurs de la DPP-4. Il faut effectuer la numération des lymphocytes quand l'état clinique du patient le justifie, par exemple en présence d'infection inhabituelle ou prolongée. L'effet de la linagliptine sur la numération lymphocytaire de patients présentant des anomalies lymphocytaires (p. ex., porteurs du virus de l'immunodéficience humaine) est inconnu. Les patients immunodéprimés, tels que les receveurs d'une greffe d'organe ou ceux qui ont reçu un diagnostic de syndrome d'immunodéficience humaine, n'ont pas été étudiés. Par conséquent, le profil d'efficacité et d'innocuité de GLYXAMBI chez ces patients n'a pas été établi.

Rénal

GLYXAMBI est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte rénale chez qui le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est inférieur à 45 mL/min/1,73 m², ou chez les patients sous dialyse (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

La fonction rénale doit être évaluée avant l'instauration du traitement par GLYXAMBI et régulièrement par la suite. GLYXAMBI ne doit pas être administré aux patients dont le DFGe est <60 mL/min/1,73 m². Il faut mettre fin au traitement si le DFGe est inférieur à 45 mL/min/1,73 m². Chez les patients présentant une atteinte rénale modérée chez qui le DFGe se situe entre 45 mL/min/1,73 m² et 60 mL/min/1,73 m², une étroite surveillance de la fonction rénale est recommandée (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Surveillance et épreuves de laboratoire](#), [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [Dose recommandée et modification posologique](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

GLYXAMBI contient de l'empagliflozine, un médicament dont on doute de l'efficacité chez les patients présentant une atteinte rénale modérée à grave et qui est associé à une augmentation de la fréquence des effets indésirables. L'empagliflozine augmente la créatininémie et diminue le DFGe de façon proportionnelle à la dose. L'instauration du traitement par GLYXAMBI peut altérer la fonction rénale. Les patients atteints d'hypovolémie sont plus sensibles à ces changements (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Peau

Des lésions ulcéreuses et nécrotiques de la peau ont été signalées avec certains inhibiteurs de la DPP-4. L'expérience avec GLYXAMBI est limitée chez les patients présentant des complications diabétiques cutanées. Conformément à la pratique habituelle chez le patient diabétique, la surveillance des troubles cutanés est recommandée.

Pemphigoïde bulleuse : Des cas de pemphigoïde bulleuse nécessitant l'hospitalisation ont été signalés post-commercialisation avec l'utilisation de la linagliptine et d'autres inhibiteurs de la DPP-4. Dans les cas signalés, les patients se rétablissaient habituellement par suite d'un traitement immunosupresseur topique ou systémique et de l'arrêt de l'inhibiteur de la DPP-4. Il faut aviser les patients de signaler toute formation d'ampoules ou d'érosions de la peau durant le traitement par GLYXAMBI. Si on soupçonne une pemphigoïde bulleuse, le traitement par GLYXAMBI doit être interrompu et un dermatologue doit être consulté pour confirmer le diagnostic et administrer le traitement approprié.

Populations particulières

Femmes enceintes : GLYXAMBI ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Les données sur l'utilisation de GLYXAMBI ou de chacun de ses composants chez les femmes enceintes sont limitées. En cas de grossesse, le traitement par GLYXAMBI doit être interrompu. D'après les résultats des études menées chez des animaux, l'empagliflozine peut nuire au développement et à la maturation des reins (voir [TOXICOLOGIE](#)).

Femmes qui allaitent : GLYXAMBI ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Il n'existe pas de données sur l'excrétion de l'empagliflozine et de la linagliptine dans le lait maternel

humain. Les données d'études sur des animaux ont montré que l'empagliflozine et la linagliptine sont excrétées dans le lait maternel. Les risques pour le nouveau-né ou le nourrisson ne peuvent être exclus chez l'humain. Étant donné que la maturation fonctionnelle des reins se poursuit pendant les deux premières années de vie chez l'humain, l'administration de GLYXAMBI pendant l'allaitement comporte un risque relativement au développement du rein.

Pédiatrie (<18 ans) : GLYXAMBI ne doit pas être utilisé chez les enfants. L'innocuité et l'efficacité de GLYXAMBI ou de chacun de ses composants n'ont pas été établies chez cette population de patients.

Gériatrie (≥65 ans) : L'utilisation de GLYXAMBI n'est pas recommandée chez les patients âgés de 75 ans et plus en raison de l'expérience limitée avec ce médicament dans cette population de patients. GLYXAMBI doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés de 65 ans et plus. Une augmentation plus importante du risque d'effets indésirables liés à une déplétion volémique et à une atteinte ou à une insuffisance rénale a été observée chez des patients âgés comparativement à des patients plus jeunes traités par l'empagliflozine. On s'attend à ce que GLYXAMBI ait une efficacité antihyperglycémique réduite chez les patients âgés, car ces derniers présentent un risque plus élevé d'atteinte rénale.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Glycémie et taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) : La réponse au traitement par GLYXAMBI doit faire l'objet d'une surveillance par la mesure périodique de la glycémie et du taux d'HbA1c.

Lorsque GLYXAMBI est administré en concomitance avec de puissants inducteurs de la P-gp ou de la CYP3A4, il faut surveiller plus étroitement la glycémie. En cas d'un contrôle glycémique insuffisant, il faut envisager de substituer à l'inducteur de la P-gp ou de la CYP3A4 un composé qui n'induit pas la P-gp ou la CYP3A4 ou de substituer un autre antidiabétique oral à GLYXAMBI (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Fonction hépatique : La fonction hépatique doit être évaluée avant l'instauration du traitement et régulièrement par la suite.

Cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) : Il faut mesurer le taux de C-LDL au départ et à intervalles réguliers pendant le traitement par GLYXAMBI en raison des augmentations du taux de C-LDL proportionnelles à la dose observées au cours du traitement par GLYXAMBI (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Résultats hématologiques et biologiques anormaux](#)).

Fonction rénale : La fonction rénale doit être évaluée avant l'instauration du traitement par GLYXAMBI et régulièrement par la suite. GLYXAMBI est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte rénale chez qui le DFGe est inférieur à 45 mL/min/1,73 m² (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)). GLYXAMBI ne doit pas être administré aux patients dont le DFGe est <60 mL/min/1,73 m². Il faut mettre fin au traitement si le DFGe est inférieur à 45 mL/min/1,73 m². Les patients chez qui une atteinte rénale modérée survient (DFGe entre 45 mL/min/1,73 m² et 60 mL/min/1,73 m²), une étroite surveillance de la fonction rénale est

recommandée (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique](#)).

La surveillance de la fonction rénale est recommandée avant et après l'instauration d'un traitement concomitant qui pourrait altérer la fonction rénale.

Volume intravasculaire : L'utilisation de GLYXAMBI n'est pas recommandée chez les patients présentant une déplétion volémique (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Avant d'instaurer un traitement par GLYXAMBI, il faut évaluer l'état volémique, en particulier chez les patients à risque, tels que les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ayant été confirmée, les patients prenant des antihypertenseurs (en particulier les diurétiques de l'anse), les patients âgés ou les patients qui ont une tension artérielle systolique basse (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, EFFETS INDÉSIRABLES, Description de certains effets indésirables](#), et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Il faut aussi évaluer l'état volémique chez les patients déjà sous GLYXAMBI qui présentent des maladies intercurrentes pouvant causer une perte liquidienne (comme une maladie gastro-intestinale). Un examen physique, une surveillance étroite de la tension artérielle, de l'hématocrite et des taux sériques des électrolytes ainsi que les épreuves de la fonction rénale sont recommandés chez ces patients. L'arrêt temporaire du traitement par GLYXAMBI doit être envisagé jusqu'à ce que la perte liquidienne soit corrigée.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

L'évaluation de l'innocuité de GLYXAMBI a été effectuée à partir d'analyses fondées sur les données groupées de l'innocuité à court terme provenant de trois études de phase III. Elle portait sur 733 patients traités par GLYXAMBI comme traitement d'appoint à la metformine (n=359 patients traités par la metformine + GLYXAMBI à 25 mg/5 mg [empagliflozine à 25 mg + linagliptine à 5 mg] et n=374 patients traités par la metformine + GLYXAMBI à 10 mg/5 mg [empagliflozine à 10 mg + linagliptine à 5 mg]) pendant une période pouvant atteindre 26 semaines. Une étude comportait une période de prolongation à long terme regroupant 686 patients traités par la metformine + GLYXAMBI pendant une période pouvant atteindre 52 semaines.

Les effets indésirables les plus fréquents (>2,0 %) (sans égard à la cause) signalés dans les données groupées des patients traités par GLYXAMBI comme traitement d'appoint à la metformine étaient les suivants : infection des voies urinaires, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, gastro-entérite et bronchite. Les effets indésirables les plus fréquents (>1 %) liés au traitement étaient l'infection des voies urinaires et l'augmentation du taux de lipase. Les effets indésirables les plus fréquents qui ont motivé l'abandon du traitement étaient l'augmentation du taux sérique de créatinine (0,6 %) dans le groupe GLYXAMBI à 25 mg/5 mg et l'augmentation du taux de lipase (0,5 %) dans le groupe GLYXAMBI à 10 mg/5 mg. Des effets indésirables graves ont été signalés chez un patient du groupe GLYXAMBI à 25 mg/5 mg qui a présenté une dermatose bulleuse et un eczéma dyshydrosiforme

et chez 3 patients du groupe GLYXAMBI à 10 mg/5 mg qui ont présenté collectivement une pancréatite aiguë, une douleur dorsale, des vomissements et une infection des voies urinaires.

Dans l'ensemble, le profil d'innocuité de GLYXAMBI était comparable aux profils d'innocuité de chacun de ses composants (empagliflozine et linagliptine).

Linagliptine : Dans le cadre des essais contrôlés par placebo portant sur la linagliptine, une rhinopharyngite a été observée plus souvent avec la linagliptine qu'avec le placebo (5,9 % vs 4,7 %, respectivement).

Les principales causes d'abandon du traitement par la linagliptine étaient la diarrhée (0,2 %), la diminution du débit de filtration glomérulaire (0,3 %), l'hyperglycémie (0,2 %) et l'hypoglycémie (0,2 %).

Dans le cadre du programme d'essais cliniques groupés, une pancréatite a été signalée chez 8 des 4 302 patients traités par la linagliptine (0,18 %) (dont 3 cas signalés après l'administration de la dernière dose de linagliptine) comparativement à 1 patient sur 2 364 (0,04 %) recevant le placebo.

Empagliflozine : L'effet indésirable le plus courant chez les patients traités par l'empagliflozine était l'hypoglycémie. La fréquence de celle-ci variait selon le traitement de fond utilisé dans chacune des études.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les tableaux 1 et 2 présentent les effets indésirables par système organique signalés dans deux essais cliniques portant sur GLYXAMBI.

Dans le cadre de l'étude 1275.9 (tableau 1), les patients atteints de diabète sucré de type 2 chez qui l'équilibre glycémique était inadéquat après une période de traitement en mode ouvert par la metformine ($\geq 1\ 500$ mg/jour) et la linagliptine à 5 mg ont été répartis aléatoirement dans le groupe metformine + GLYXAMBI à 10 mg/5 mg (empagliflozine à 10 mg + linagliptine à 5 mg), le groupe metformine + GLYXAMBI à 25 mg/5 mg (empagliflozine à 25 mg + linagliptine à 5 mg) ou le groupe metformine + linagliptine à 5 mg (poursuite du traitement de fond) pendant 24 semaines.

Dans le cadre de l'étude 1275.10 (tableau 2), les patients chez qui l'équilibre glycémique était inadéquat après une période de traitement en mode ouvert par la metformine ($\geq 1\ 500$ mg/jour) et l'empagliflozine à 10 mg ont été répartis aléatoirement dans le groupe metformine + GLYXAMBI à 10 mg/5 mg ou le groupe metformine + empagliflozine à 10 mg (poursuite du

traitement de fond) pendant 24 semaines. Les patients chez qui l'équilibre glycémique était inadéquat après une période de traitement en mode ouvert par la metformine (≥ 1 500 mg/jour) et l'empagliflozine à 25 mg ont été répartis aléatoirement dans le groupe metformine + GLYXAMBI à 25 mg/5 mg ou le groupe metformine + empagliflozine à 25 mg (poursuite du traitement de fond) pendant 24 semaines.

Tableau 1 Effets indésirables signalés chez ≥ 2 % des patients dans l'un ou l'autre des groupes de traitement : GLYXAMBI chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 qui n'ont pas atteint un équilibre glycémique adéquat avec la linagliptine et la metformine (Étude 1275.9)

Système organique/ Terme privilégié	GLYXAMBI à 10 mg/5 mg + metformine n=112 n (%)	GLYXAMBI à 25 mg/5 mg + metformine n=110 n (%)	Linagliptine à 5 mg + metformine n=110 n (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique			
Anémie	0 (0,0)	1 (0,9)	3 (2,7)
Troubles gastro-intestinaux			
Douleur abdominale supérieure	1 (0,9)	0 (0,0)	3 (2,7)
Diarrhée	4 (3,6)	3 (2,7)	4 (3,6)
Dyspepsie	0 (0,0)	2 (1,8)	3 (2,7)
Mal de dents	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
Infections et infestations			
Bronchite	1 (0,9)	2 (1,8)	3 (2,7)
Gastro-entérite	2 (1,8)	3 (2,7)	0 (0,0)
Rhinopharyngite	5 (4,5)	4 (3,6)	8 (7,3)
Sinusite	4 (3,6)	2 (1,8)	0 (0,0)
Infection des voies respiratoires supérieures	1 (0,9)	3 (2,7)	1 (0,9)
Infection des voies urinaires	8 (7,1)	3 (2,7)	7 (6,4)
Investigations			
Augmentation du taux d'amylase	3 (2,7)	2 (1,8)	1 (0,9)
Augmentation du taux de lipase	4 (3,6)	3 (2,7)	6 (5,5)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Hyperglycémie	1 (0,9)	1 (0,9)	7 (6,4)
Hypoglycémie	2 (1,8)	3 (2,7)	2 (1,8)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			
Arthralgie	3 (2,7)	3 (2,7)	2 (1,8)
Douleur dorsale	5 (4,5)	4 (3,6)	4 (3,6)
Troubles du système			

Système organique/ Terme privilégié	GLYXAMBI à 10 mg/5 mg + metformine n=112 n (%)	GLYXAMBI à 25 mg/5 mg + metformine n=110 n (%)	Linagliptine à 5 mg + metformine n=110 n (%)
nerveux			
Étourdissements	3 (2,7)	1 (0,9)	5 (4,5)
Céphalées	3 (2,7)	2 (1,8)	8 (7,3)
Troubles psychiatriques			
Anxiété	3 (2,7)	0 (0,0)	4 (3,6)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Douleur oropharyngée	3 (2,7)	0 (0,0)	2 (1,8)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané			
Prurit	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
Troubles vasculaires			
Hypertension	2 (1,8)	1 (0,9)	3 (2,7)

Abréviations : GLYXAMBI à 10 mg/5 mg = empagliflozine à 10 mg + linagliptine à 5 mg; GLYXAMBI à 25 mg/5 mg = empagliflozine à 25 mg + linagliptine à 5 mg

Tableau 2 Effets indésirables signalés chez ≥ 2 % des patients dans l'un ou l'autre des groupes de traitement : GLYXAMBI chez les patients atteints de diabète de type 2 qui n'ont pas atteint un équilibre glycémique adéquat avec l'empagliflozine et la metformine (Étude 1275.10)

Système organique/ Terme privilégié	GLYXAMBI à 10 mg/5 mg + metformine n 126 n (%)	Empagliflozine à 10 mg + metformine n=128 n (%)	GLYXAMBI à 25 mg/5 mg + metformine n=112 n (%)	Empagliflozine à 25 mg + metformine n=112 n (%)
Infections et infestations				
Bactériurie asymptomatique	1 (0,8)	1 (0,8)	3 (2,7)	1 (0,9)
Bronchite	4 (3,2)	1 (0,8)	1 (0,9)	1 (0,9)
Cystite	2 (1,6)	3 (2,3)	0 (0,0)	2 (1,8)
Rhinopharyngite	8 (6,3)	3 (2,3)	2 (1,8)	8 (7,1)
Infection des voies urinaires	10 (7,9)	6 (4,7)	11 (9,8)	7 (6,3)
Investigations				
Augmentation du taux de lipase	4 (3,2)	1 (0,8)	7 (6,3)	7 (6,3)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Dyslipidémie	0 (0,0)	4 (3,1)	1 (0,9)	2 (1,8)
Hyperglycémie	3 (2,4)	4 (3,1)	0 (0,0)	5 (4,5)

Système organique/ Terme privilégié	GLYXAMBI à 10 mg/5 mg + metformine n 126 n (%)	Empagliflozine à 10 mg + metformine n=128 n (%)		GLYXAMBI à 25 mg/5 mg + metformine n=112 n (%)	Empagliflozine à 25 mg + metformine n=112 n (%)
Hypoglycémie	1 (0,8)	0 (0,0)		0 (0,0)	4 (3,6)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif					
Arthralgie	3 (2,4)	2 (1,6)		1 (0,9)	1 (0,9)
Douleur dorsale	5 (4,0)	5 (3,9)		0 (0,0)	4 (3,6)
Douleur dans les extrémités	0 (0,0)	1 (0,8)		3 (2,7)	0 (0,0)
Troubles du système nerveux					
Céphalées	4 (3,2)	2 (1,6)		1 (0,9)	2 (1,8)
Troubles psychiatriques					
Dépression	2 (1,6)	0 (0,0)		2 (1,8)	4 (3,6)
Troubles des organes de reproduction et du sein					
Balanoposthite	1 (0,8)	1 (0,8)		1 (0,9)	4 (3,6)
Troubles vasculaires					
Hypertension	3 (2,4)	3 (2,3)		3 (2,7)	2 (1,8)

Abréviations : GLYXAMBI à 10 mg/5 mg = empagliflozine à 10 mg + linagliptine à 5 mg; GLYXAMBI à 25 mg/5 mg = empagliflozine à 25 mg + linagliptine à 5 mg

Effets indésirables peu courants à GLYXAMBI ou à ses composants individuels, linagliptine et empagliflozine, déterminés au cours des essais cliniques¹ (et non signalés dans les tableaux 1 et 2 ci-dessus)

Troubles gastro-intestinaux : distension abdominale², constipation, gastrite², nausées², pancréatite, vomissements.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie², malaise².

Infections et infestations : balanite à *Candida*³, candidurie³, mycose, candidose génitale³, infection génitale (vaginale et pénienne³), mycose génitale, infection génito-urinaire³, pyélonéphrite³, abcès au scrotum³, mycose urogénitale³, septicémie³, vaginite bactérienne³, vulvovaginite.

Investigations : augmentation de l'aspartate aminotransférase², augmentation du taux sanguin de créatinine³, diminution du débit de filtration glomérulaire, perte de poids.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : déshydratation³, hypovolémie³.

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : myalgie².

Troubles du système nerveux : tremblements².

Troubles du rein et des voies urinaires : dysurie, nycturie, oligurie³, pollakiurie, polyurie, atteinte rénale³, insuffisance rénale aiguë³.

Troubles respiratoires et thoraciques : toux².

Troubles vasculaires : hypotension, hypotension orthostatique³, déplétion volémique³.

1. D'après les données d'innocuité groupées issues des essais portant sur GLYXAMBI.
2. D'après l'expérience avec Trajenta[®] (voir la monographie canadienne de Trajenta[®]).
3. D'après l'expérience avec Jardiance[®] (voir la monographie canadienne de Jardiance[®]).

Description de certains effets indésirables

Les fréquences ci-dessous sont calculées pour les effets indésirables sans égard au lien de causalité.

Augmentation du taux sanguin de créatinine et diminution du débit de filtration

glomérulaire : Les analyses des données groupées d'innocuité à court terme de GLYXAMBI et d'un traitement de fond par la metformine ont montré que le pourcentage des patients présentant une augmentation du taux sanguin de créatinine (GLYXAMBI à 25 mg/5 mg : 0,6 %; GLYXAMBI à 10 mg/5 mg : 0 %) et/ou une diminution du débit de filtration glomérulaire (GLYXAMBI à 25 mg/5 mg : 0,6 %; GLYXAMBI à 10 mg/5 mg : 0,8 %) était comparable à celui signalé dans le cadre des essais cliniques portant sur l'empagliflozine.

Dans le cadre des études cliniques portant sur l'empagliflozine, des augmentations du taux de créatinine (changement moyen par rapport à la valeur initiale après 12 semaines : empagliflozine à 10 mg : 1,77 µmol/L, empagliflozine à 25 mg : 0,88 µmol/L) et des diminutions du DFGe (changement moyen par rapport à la valeur initiale après 12 semaines : empagliflozine à 10 mg : -1,34 mL/min/1,73 m², empagliflozine à 25 mg : -1,37 mL/min/1,73 m²) ont été observées. Ces changements étaient réversibles chez certains patients avec la poursuite du traitement ou après l'abandon du médicament (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Rénal](#), [Surveillance et épreuves de laboratoire](#) et [Fonction rénale](#)).

Acidocétose diabétique : Des cas d'acidocétose diabétique, affection grave menaçant le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation d'urgence, ont été signalés chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 et traités par l'empagliflozine et d'autres inhibiteurs du SGLT-2. Des cas d'acidocétose diabétique mortelle ont été signalés. L'empagliflozine n'est pas indiquée chez les patients atteints de diabète de type 1 et, par conséquent, ne doit pas être utilisée chez ces patients. Dans certains cas, le tableau clinique de la maladie était atypique, les valeurs glycémiques n'affichant qu'une hausse modérée (inférieure à 13,9 mmol/L [250 mg/dL]) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Endocrinien/métabolisme](#)).

Mycoses génitales : Dans des analyses de données groupées sur l'innocuité à court terme de GLYXAMBI et d'un traitement de fond par la metformine, l'incidence des effets indésirables liés aux infections génitales (GLYXAMBI à 25 mg/5 mg : 3,1 %; GLYXAMBI à 10 mg/5 mg : 3,5 %) était comparable à celle signalée dans le cadre des essais cliniques portant sur l'empagliflozine.

Dans le cadre des essais portant sur l'empagliflozine, les cas de candidose vaginale, de vulvovaginite, de balanite et d'autres infections génitales étaient plus fréquents dans les groupes empagliflozine à 10 mg (4,1 %) et à 25 mg (3,7 %) que dans le groupe placebo (0,9 %). La fréquence des abandons de traitement en raison d'une infection génitale était de 0,2 % chez les patients traités par l'empagliflozine à 10 mg ou à 25 mg et de 0 % chez les patients recevant un placebo.

Les patients ayant des antécédents d'infections génitales étaient plus vulnérables à ces réactions. Les infections génitales étaient plus fréquentes chez les femmes (empagliflozine à 10 mg : 5,4 %; empagliflozine à 25 mg : 6,4 %; placebo : 1,5 %) que chez les hommes (empagliflozine à 10 mg : 3,1 %; empagliflozine à 25 mg : 1,6 %; placebo : 0,4 %).

Hypoglycémie : Dans le cadre d'une étude de 24 semaines (1275.9) sur GLYXAMBI chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 n'ayant pas obtenu un équilibre glycémique adéquat au moyen d'un traitement de fond par la linagliptine et la metformine, l'incidence des épisodes d'hypoglycémie était de 2,7 % dans le groupe metformine + GLYXAMBI à 25 mg/5 mg, de 2,7 % dans le groupe metformine + GLYXAMBI à 10 mg/5 mg et de 3,6 % dans le groupe metformine + linagliptine. Un patient du groupe metformine + GLYXAMBI à 25 mg/5 mg a connu un épisode d'hypoglycémie grave nécessitant une assistance.

Dans le cadre d'une étude de 24 semaines (1275.10) portant sur GLYXAMBI chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 n'ayant pas obtenu un équilibre glycémique adéquat au moyen d'un traitement de fond par l'empagliflozine et la metformine, 4 patients du groupe metformine + empagliflozine à 25 mg ont connu un épisode d'hypoglycémie nécessitant une assistance.

Augmentation des mictions : Dans des analyses des données groupées d'innocuité à court terme de GLYXAMBI et d'un traitement de fond par la metformine, l'incidence des effets indésirables liés à l'augmentation des mictions (GLYXAMBI à 25 mg/5 mg : 1,7 %; GLYXAMBI à 10 mg/5 mg : 0,8 %) était comparable à celle signalée dans le cadre des essais cliniques sur l'empagliflozine.

Dans le cadre des études cliniques sur l'empagliflozine, des effets indésirables liés à l'augmentation des mictions (p. ex., polyurie, pollakiurie et nycturie) ont été déclarés par 3,4 %, 3,2 % et 1,0 % des patients dans les groupes empagliflozine à 10 mg, empagliflozine à 25 mg et placebo, respectivement. Des cas de nycturie ont été signalés par 0,3 %, 0,8 % et 0,4 % des patients traités par l'empagliflozine à 10 mg, l'empagliflozine à 25 mg et le placebo, respectivement.

Atteinte rénale : Dans une étude clinique portant sur l'utilisation de l'empagliflozine chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 qui présentaient une atteinte rénale, les taux d'effets

indésirables liés à l'atteinte rénale, à la déplétion volémique et aux infections génito-urinaires augmentaient avec la détérioration de la fonction rénale (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)). L'utilisation de l'empagliflozine était associée à une augmentation de la créatininémie et à une diminution du DFGe, les variations moyennes des valeurs étant plus marquées chez les patients qui présentaient une atteinte rénale modérée au départ (DFGe de 30 à <60 mL/min/1,73 m²).

Infections des voies urinaires : Dans les analyses des données groupées d'innocuité à court terme de GLYXAMBI et d'un traitement de fond par la metformine, l'incidence des effets indésirables liés aux infections des voies urinaires (GLYXAMBI à 25 mg/5 mg : 9,2 % ; GLYXAMBI à 10 mg/5 mg : 8,8 %) était comparable à celle signalée dans le cadre des essais cliniques sur l'empagliflozine.

Dans le cadre des études cliniques sur l'empagliflozine, des infections voies urinaires (p. ex., infection des voies urinaires, bactériurie asymptomatique et cystite) sont survenues chez 9,3 %, 7,6 % et 7,6 % des patients des groupes empagliflozine à 10 mg, empagliflozine à 25 mg et placebo, respectivement. Les patients ayant des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes étaient plus susceptibles à ces réactions.

Les infections des voies urinaires étaient plus fréquentes chez les femmes (18,3 % et 15,5 % pour l'empagliflozine à 10 mg et à 25 mg, respectivement; 12,5 % pour le placebo) que chez les hommes (2,2 % et 1,6 % pour l'empagliflozine à 10 mg et à 25 mg, respectivement; 3,1 % pour le placebo). L'incidence de pyélonéphrite et de septicémie était inférieure à 0,1 % chez les patients traités par l'empagliflozine et semblable à celle observée dans le groupe placebo.

Chez les patients âgés traités par l'empagliflozine, l'incidence d'infections des voies urinaires était plus élevée, par rapport au groupe placebo, que chez les patients plus jeunes.

Déplétion volémique et hypotension : Les analyses des données d'innocuité à court terme de GLYXAMBI ont montré que le pourcentage des patients présentant des effets indésirables liés à une déplétion volémique (GLYXAMBI à 25 mg/5 mg : 0,6 % ; GLYXAMBI à 10 mg/ 5 mg : 0,5 %) était comparable à celui signalé dans le cadre des essais cliniques portant sur l'empagliflozine.

Des effets indésirables liés à une déplétion volémique (y compris les termes prédéfinis suivants : baisse de la tension artérielle [ambulatoire], baisse de la tension artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) ont été déclarés chez 0,5 %, 0,3 % et 0,3 % des patients des groupes empagliflozine à 10 mg, empagliflozine à 25 mg et placebo, respectivement. L'incidence de déplétion volémique était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus; des effets indésirables ont été déclarés chez 2,3 %, 4,4 % et 2,1 % des patients des groupes empagliflozine à 10 mg, empagliflozine à 25 mg et placebo, respectivement.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Augmentation de l'hématocrite : Dans le cadre d'une étude clinique (1275.9), le pourcentage moyen des variations de l'hématocrite par rapport aux valeurs de départ était de 3,3 % dans le groupe metformine + GLYXAMBI à 10 mg/5 mg alors qu'il était de 4,2 % dans le groupe metformine + GLYXAMBI à 25 mg/5 mg, comparativement à 0,2 % dans le groupe metformine + linagliptine. Des variations des valeurs de l'hématocrite normales au départ jusqu'à des valeurs au-dessus de la normale ont aussi été observées dans les groupes GLYXAMBI : 5,1 % dans le groupe metformine + GLYXAMBI à 10 mg/5 mg et 7,8 % dans le groupe metformine + GLYXAMBI à 25 mg/5 mg comparativement à 1,0 % dans le groupe metformine + linagliptine.

Dans un essai sur les résultats cardiovasculaires à long terme sur l'empagliflozine, des différences significatives sur le plan statistique comparativement au placebo au niveau de la variation moyenne par rapport à la valeur de départ de l'hématocrite ont été observées de la semaine 12 à la semaine 206, inclusivement. Les hausses de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine à des valeurs supérieures à la normale étaient plus fréquentes chez les patients recevant l'empagliflozine que chez ceux recevant le placebo (2,5 %, 3,2 % et 0,5 % dans les groupes empagliflozine à 10 mg, empagliflozine à 25 mg et placebo, respectivement).

Augmentation du taux sérique de lipase : Dans le cadre d'une étude clinique (1275.10), un risque accru d'augmentation du taux sérique de lipase a été observé dans le groupe metformine + GLYXAMBI à 25 mg/5 mg comparativement au groupe metformine + empagliflozine à 25 mg.

Cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL) : Dans le cadre d'une étude clinique (1275.9), des élévations du taux de C-LDL ont été observées dans le groupe GLYXAMBI et traitement de fond par la metformine. La variation moyenne en pourcentage par rapport au taux initial de C-LDL corrigée en fonction du traitement de fond par la metformine + la linagliptine à 5 mg était de 1,1 % pour GLYXAMBI à 10 mg/5 mg et de 8,0 % pour GLYXAMBI à 25 mg/5 mg à la semaine 12.

Dans le cadre d'études cliniques, l'empagliflozine a été associée à des élévations du taux de C-LDL. La variation moyenne en pourcentage par rapport au taux initial de C-LDL corrigé en fonction du placebo était de 3,5 % pour l'empagliflozine à 10 mg et de 4,6 % pour l'empagliflozine à 25 mg.

Acide urique : Dans un essai sur les résultats cardiovasculaires à long terme, des baisses significatives sur le plan statistique du taux d'acide urique ont été observées à la plupart des points dans le temps durant le traitement par l'empagliflozine. À la semaine 12, la variation moyenne ajustée en fonction du placebo par rapport à la valeur de départ était de -0,36 mg/dL dans les groupes de l'empagliflozine à 10 et à 25 mg.

Dans les études cliniques sur la linagliptine, des augmentations du taux d'acide urique sont survenues chez 1,3 % des patients du groupe placebo et chez 2,7 % des patients du groupe linagliptine. Nous ne disposons pas de données suffisantes concernant l'effet net de GLYXAMBI sur le taux sérique d'acide urique.

Augmentation de la créatininémie et diminution du DFGe : Dans le cadre des études cliniques sur l'empagliflozine, la variation moyenne par rapport à la valeur initiale du DFGe (mL/min/1,73 m²) à la semaine 24 était de -0,55 pour l'empagliflozine à 10 mg, de -1,41 pour l'empagliflozine à 25 mg et de -0,32 pour le placebo. La variation moyenne du taux initial de créatinine (µmol/L) était de 0,66 pour l'empagliflozine à 10 mg, de 1,28 pour l'empagliflozine à 25 mg et de 0,35 pour le placebo.

Électrolytes : Dans le cadre d'une étude clinique (1275.9), le risque d'un taux sérique de bicarbonate bas potentiellement significatif sur le plan clinique était plus élevé chez les patients recevant GLYXAMBI et un traitement de fond par la metformine comparativement aux patients traités par la metformine + la linagliptine à 5 mg.

Dans le cadre d'un essai sur les résultats cardiovasculaires à long terme sur l'empagliflozine, les déviations suivantes de la plage normale au début de l'essai à une valeur inférieure ou supérieure à la plage normale à la pire valeur observée sous traitement ont été signalées chez les patients traités :

- Des hausses du taux sérique de sodium au-delà de la limite supérieure de la normale sont survenues plus fréquemment chez les patients traités par l'empagliflozine que chez les patients ayant reçu le placebo (6,8 %, 6,7 % et 4,4 % pour l'empagliflozine à 10 mg, à 25 mg, et le placebo, respectivement).
- Des baisses du taux sérique de potassium en-dessous de la limite inférieure de la normale sont survenues légèrement plus souvent chez les patients traités par l'empagliflozine que chez ceux ayant reçu le placebo (4,8 %, 4,4 % et 3,9 % pour l'empagliflozine à 10 mg, à 25 mg et le placebo, respectivement).
- Des baisses du taux sérique de magnésium en-dessous de la limite inférieure de la normale sont survenues plus fréquemment chez les patients ayant reçu le placebo (13,8 %, 11,7 % et 35,0 % pour l'empagliflozine à 10 mg, à 25 mg et le placebo, respectivement), alors que des hausses du taux sérique de magnésium au-delà de la limite supérieure de la normale sont survenues plus fréquemment chez les patients traités par l'empagliflozine que chez ceux ayant reçu le placebo (2,0 %, 2,7 % et 0,8 % pour l'empagliflozine à 10 mg, à 25 mg et le placebo, respectivement).
- Des baisses du taux sérique de bicarbonate en-dessous de la limite inférieure de la normale sont survenues plus fréquemment chez les patients traités par l'empagliflozine que chez ceux ayant reçu le placebo (43,0 %, 44,2 % et 34,7 % pour l'empagliflozine à 10 mg, à 25 mg et le placebo, respectivement).
- Des hausses du taux sérique de phosphate au-delà de la limite supérieure de la normale sont survenues plus fréquemment chez les patients traités par l'empagliflozine que chez les patients ayant reçu le placebo (11,8 %, 12,6 % et 9,7 % pour l'empagliflozine à 10 mg, à 25 mg et le placebo, respectivement).

Les hausses de la phosphatémie supérieures aux valeurs normales étaient plus fréquentes chez les patients recevant l'empagliflozine que chez ceux recevant le placebo (empagliflozine à 10 mg : 1,5 % ; empagliflozine à 25 mg : 1,9 % ; placebo : 0,4 %) dans le cadre de quatre essais contrôlés par placebo regroupés.

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

D'autres effets indésirables ont été signalés dans le cadre de l'utilisation après la commercialisation des composants individuels de GLYXAMBI (empagliflozine et linagliptine). Étant donné que ces effets indésirables sont signalés de façon volontaire chez un nombre de patients incertain, il est généralement impossible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Linagliptine :

Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques : pancréatite (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

Troubles du système immunitaire : œdème de Quincke, urticaires, hypersensibilité, ulcération buccale (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)).

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée, pemphigoïde bulleuse (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)).

Empagliflozine :

Troubles du métabolisme : acidocétose diabétique (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes](#)).

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée, œdème de Quincke et urticaires.

Infections et infestations : Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Génito-urinaire](#)).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude particulière visant à évaluer les interactions entre GLYXAMBI et d'autres médicaments n'a été réalisée, mais de telles études ont été menées avec chacun des composants : la linagliptine et l'empagliflozine (pour obtenir de plus amples renseignements, voir la monographie respective de la linagliptine et de l'empagliflozine).

L'efficacité de GLYXAMBI peut être réduite en raison de la diminution de l'exposition à la linagliptine lorsque GLYXAMBI est utilisé en association avec un puissant inducteur de la P-gp ou de la CYP3A4 (p. ex., carbamazépine, dexaméthasone, phénobarbital, phénytoïne, millepertuis et rifampine). Par conséquent, l'équilibre glycémique doit être étroitement évalué lorsque GLYXAMBI est utilisé en concomitance avec de puissants inducteurs de la P-gp ou de la CYP3A4.

Le métabolisme de l'empagliflozine se fait principalement par la voie dépendante des uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférases (UGT). Il faut donc éviter d'administrer GLYXAMBI de façon concomitante avec des inducteurs des enzymes UGT en raison du risque de réduction de l'efficacité de GLYXAMBI.

Il faut faire preuve de prudence lorsque GLYXAMBI est utilisé en concomitance avec des diurétiques, particulièrement les diurétiques de l'anse, en raison du risque accru de déshydratation et d'hypotension.

L'utilisation de GLYXAMBI en association avec l'insuline ou des sulfonylurées peut accroître le risque d'hypoglycémie. L'utilisation de GLYXAMBI en association avec l'insuline ou des sulfonylurées n'est pas indiquée.

L'utilisation de GLYXAMBI en association avec la pioglitazone n'a pas été évaluée et n'est donc pas indiquée.

Interactions médicament-médicament

Rifampine (rifampicine) : L'administration concomitante de linagliptine et de rifampicine a entraîné des baisses respectives de 43,8 % et de 39,6 % de la C_{max} et de l'ASC de la linagliptine, entraînant ainsi une baisse de l'inhibition de la DPP-4 d'environ 30 % à la concentration minimale. Par conséquent, l'efficacité de la linagliptine pourrait être réduite dans les cas d'administration concomitante de linagliptine et d'un puissant inducteur de la P-gp ou de la CYP3A4, en particulier lors d'un traitement prolongé. Il faut donc bien évaluer l'équilibre glycémique lorsque GLYXAMBI est utilisé de façon concomitante avec la rifampine (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Endocrinien/métabolisme](#), et [Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

Inducteurs de la P-gp ou des isozymes CYP3A4 : L'administration concomitante de la linagliptine et de puissants inducteurs de la P-gp et de la CYP3A4, autres que la rifampine (p. ex., carbamazépine, dexaméthasone, phénobarbital et phénytoïne) n'a pas été étudiée, mais elle pourrait entraîner une diminution de la concentration plasmatique de la linagliptine et une augmentation de la concentration de son principal métabolite. Par conséquent, l'équilibre glycémique doit être bien évalué lorsque GLYXAMBI est utilisé en concomitance avec un puissant inducteur de la P-gp ou de la CYP3A4. L'utilisation d'inducteurs de la CYP3A4 tels que la carbamazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampine peut réduire l'effet hypoglycémiant de GLYXAMBI (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Endocrinien/métabolisme](#) et [Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

Inducteurs de l'UGT : Le métabolisme de l'empagliflozine se fait principalement par la voie des uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférases (UGT). L'effet de l'induction de l'UGT sur l'empagliflozine n'a pas été étudié. Néanmoins, l'utilisation concomitante de GLYXAMBI et d'inducteurs connus des enzymes UGT doit être évitée en raison du risque de baisse de l'efficacité de GLYXAMBI.

Interactions pharmacodynamiques

Diurétiques : Il faut faire preuve de prudence lorsque GLYXAMBI est utilisé en concomitance

avec des diurétiques, particulièrement les diurétiques de l'anse, en raison du risque accru de déshydratation et d'hypotension (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#); [EFFETS INDÉSIRABLES, Description de certains effets indésirables](#) et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Insuline : GLYXAMBI n'a pas été évalué et n'est pas indiqué en association avec l'insuline. L'association de la linagliptine ou de l'empagliflozine avec l'insuline peut augmenter le risque d'hypoglycémie.

Pioglitazone : L'utilisation de GLYXAMBI en association avec la pioglitazone n'a pas été évaluée et n'est donc pas indiquée.

Sulfonylurées : Il a été montré que l'association de la linagliptine ou de l'empagliflozine avec des sulfonylurées augmente le risque d'hypoglycémie. L'utilisation de GLYXAMBI avec des sulfonylurées, y compris le glyburide, n'a pas été étudiée; par conséquent, l'utilisation concomitante de sulfonylurées et de GLYXAMBI n'est pas indiquée.

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec des aliments en particulier n'ont pas été établies.

Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies. Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) étant un inducteur de la CYP3A4, l'administration concomitante de millepertuis et de GLYXAMBI pourrait entraîner une perte d'efficacité ou une diminution de la réponse clinique.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

En raison du mode d'action de GLYXAMBI, les patients qui prennent ce médicament auront un test de glycosurie positif.

La surveillance de l'équilibre glycémique par le dosage du 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) n'est pas recommandée, car le 1,5-AG ne constitue pas une mesure fiable pour l'évaluation de l'équilibre glycémique chez les patients qui prennent des inhibiteurs du SGLT-2. D'autres méthodes doivent être utilisées pour surveiller l'équilibre glycémique.

Interactions médicament-mode de vie

Les effets du tabagisme, de l'alimentaire et la consommation d'alcool sur les propriétés pharmacocinétiques de la linagliptine ou de l'empagliflozine n'ont pas fait l'objet d'études particulières. Un régime alimentaire très hypoglycémique ou une forte consommation d'alcool pendant le traitement par GLYXAMBI peut déclencher une acidocétose diabétique (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien et métabolisme](#)).

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets de la linagliptine ou de l'empagliflozine sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines. Lorsqu'ils conduisent un véhicule ou font fonctionner des machines, les patients doivent tenir compte du fait que des

étourdissements ont été signalés dans le cadre d'études portant sur l'utilisation conjointe de linagliptine et d'empagliflozine.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Antihyperglycémiant : L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies lorsque celui-ci est utilisé en association avec des analogues du peptide de type glucagon-1 (GLP-1), la pioglitazone, l'insuline et les analogues de l'insuline, ou les sulfonylurées et, de ce fait, l'utilisation concomitante de ces médicaments avec GLYXAMBI n'est pas indiquée (voir [INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE](#), [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Endocrinien/métabolisme](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Diurétiques : Il faut faire preuve de prudence lorsque GLYXAMBI est utilisé en concomitance avec des diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse, en raison du risque accru d'effets indésirables causés par une déplétion volémique (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Cardiovasculaire](#), [EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Description de certains effets indésirables](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Dose recommandée et modification posologique

Chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 n'ayant pas atteint l'équilibre glycémique malgré un traitement par :

- la metformine et la linagliptine à 5 mg, la dose recommandée de GLYXAMBI est de 10 mg d'empagliflozine et 5 mg de linagliptine, 1 fois par jour;
- la metformine et l'empagliflozine à 10 mg, la dose recommandée de GLYXAMBI est de 10 mg d'empagliflozine et 5 mg de linagliptine, 1 fois par jour;
- la metformine et l'empagliflozine à 25 mg, la dose recommandée de GLYXAMBI est de 25 mg d'empagliflozine et de 5 mg de linagliptine, 1 fois par jour.

GLYXAMBI peut être pris avec ou sans aliments à n'importe quel moment de la journée, de préférence au même moment tous les jours.

Les comprimés doivent être avalés en entier.

Toute déplétion volémique doit être corrigée avant l'instauration du traitement par GLYXAMBI chez les patients qui en présentent des signes (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Cardiovasculaire](#) et [Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

Atteinte hépatique : Aucune modification posologique de GLYXAMBI n'est requise chez les patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [Pharmacocinétique](#)). Les données chez les patients présentant une atteinte hépatique grave étant limitées, l'utilisation de GLYXAMBI n'est donc pas recommandée chez ces patients. L'exposition à l'empagliflozine est accrue chez les patients

présentant une atteinte hépatique grave (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

Atteinte rénale : La fonction rénale doit être évaluée avant l'instauration du traitement par GLYXAMBI et régulièrement par la suite (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

GLYXAMBI est contre-indiqué chez les patients ayant un DFGe inférieur à 45 mL/min/1,73 m², ou chez les patients sous dialyse (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Le traitement par GLYXAMBI ne doit pas être instauré chez les patients dont le DFGe est <60 mL/min/1,73 m².

Il faut mettre fin au traitement par GLYXAMBI si le DFGe tombe en deçà de 45 mL/min/1,73 m² (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal; EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Chez les patients présentant une atteinte rénale modérée chez qui le DFGe est ≥45 mL/min/1,73 m², une étroite surveillance de la fonction rénale est recommandée.

Aucune modification posologique n'est indiquée chez les patients présentant une atteinte rénale légère (DFGe ≥60 mL/min/1,73 m²).

Pédiatrie (<18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de GLYXAMBI ou de chacun de ses composants chez les enfants n'ont pas été établies. GLYXAMBI ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans.

Gériatrie (≥65 ans) : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de GLYXAMBI en fonction de l'âge. Cependant, les patients âgés peuvent présenter une altération de la fonction rénale et un risque accru d'effets indésirables liés à une déplétion volémique. GLYXAMBI doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés de 65 ans et plus. L'instauration d'un traitement par GLYXAMBI n'est pas recommandée chez les patients de 75 ans et plus, car les données sur l'utilisation de GLYXAMBI dans cette population sont limitées (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#)).

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose, il doit prendre cette dose dès qu'il se rend compte de son oubli. Si l'omission de la dose remonte à plus de 12 heures, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. La prochaine dose doit être prise selon l'horaire habituel. Il ne faut pas prendre deux doses de GLYXAMBI le même jour.

SURDOSAGE

En cas de surdosage, il est raisonnable de recourir aux mesures de soutien habituelles, par exemple, élimination des substances non absorbées du tube digestif, surveillance clinique et instauration de mesures cliniques au besoin.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

GLYXAMBI associe deux antihyperglycémiant dotés de modes d'action complémentaires afin d'améliorer l'équilibre glycémique chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 : l'empagliflozine, un inhibiteur du SGLT-2, et la linagliptine, un inhibiteur de la DPP-4.

Linagliptine

La linagliptine est un puissant inhibiteur réversible et sélectif de l'enzyme DPP-4 qui intervient dans l'inactivation des incrétines GLP-1 et GIP (polypeptide insulino-trope dépendant du glucose). Ces hormones sont rapidement décomposées par l'enzyme DPP-4. Ces deux incrétines interviennent dans la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Les hormones GLP-1 et GIP sont sécrétées par l'intestin à un faible taux basal pendant toute la journée, et leur concentration augmente après les repas. Le GLP-1 et le GIP augmentent la biosynthèse et la sécrétion de l'insuline par les cellules bêta du pancréas en présence d'une glycémie normale ou élevée.

De plus, le GLP-1 réduit la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas, entraînant une baisse de la production hépatique de glucose. La linagliptine se lie à la DPP-4 de manière réversible, entraînant ainsi une augmentation du taux d'incrétines actives et une prolongation de leur activité. La linagliptine augmente la sécrétion d'insuline et abaisse la sécrétion de glucagon de manière glucodépendante, entraînant ainsi une amélioration générale de l'homéostasie glycémique.

Empagliflozine

Le SGLT-2 est le principal transporteur responsable de la réabsorption dans la circulation du glucose présent dans le filtrat glomérulaire. L'empagliflozine est un inhibiteur du SGLT-2. En inhibant le SGLT-2, l'empagliflozine réduit la réabsorption du glucose filtré par les reins et abaisse le seuil rénal pour le glucose, ce qui augmente l'excrétion urinaire du glucose.

Pharmacodynamie

Linagliptine

La linagliptine se lie sélectivement à la DPP-4; *in vitro*, elle est plus de 10 000 fois plus sélective pour cette enzyme que pour l'activité des protéases DPP-8 ou DPP-9, étroitement apparentées à la DPP-4. Le traitement par la linagliptine a entraîné une inhibition de la DPP-4 plasmatique au cours des études cliniques. L'activité plasmatique de la DPP-4 a été inhibée proportionnellement à la dose après l'administration d'une seule dose de linagliptine. À l'état d'équilibre, l'activité plasmatique de la DPP-4 a été inhibée à plus de 80 % sur une période de 24 heures chez la plupart des patients recevant 5 mg de linagliptine une fois par jour. La linagliptine augmente la sécrétion d'insuline et abaisse la sécrétion de glucagon de manière glucodépendante.

Empagliflozine

Excrétion du glucose dans l'urine : Chez les patients atteints de diabète sucré de type 2, une

augmentation de l'excrétion du glucose dans l'urine a été observée immédiatement après la prise d'une dose d'empagliflozine et s'est maintenue jusqu'à la fin du traitement de quatre semaines, atteignant en moyenne environ 64 grammes par jour avec l'empagliflozine à 10 mg et environ 78 grammes par jour avec l'empagliflozine à 25 mg, une fois par jour.

Volume urinaire : Dans une étude de 5 jours, l'augmentation moyenne, par rapport à la valeur initiale, du volume urinaire sur 24 heures était de 341 mL le jour 1 et de 135 mL le jour 5 du traitement par l'empagliflozine à 25 mg.

Électrophysiologie cardiaque :

Linagliptine

Dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, avec permutation et contrôlée par placebo, 44 sujets en santé ont reçu une dose orale unique de 5 mg de linagliptine, de 100 mg de linagliptine (20 fois la dose recommandée) et un placebo. Aucune augmentation des intervalles QTc et PR et du complexe QRS n'a été observée à la dose recommandée de 5 mg ou à la dose de 100 mg. Une faible augmentation de la fréquence cardiaque a été observée à la dose de 100 mg de linagliptine, l'effet maximal étant à environ 4 battements par minute 1 heure après l'administration. Aucune hausse significative de la fréquence cardiaque n'a été observée à la dose thérapeutique de 5 mg. Les C_{max} moyennes étaient de 7 nM pour la dose unique de 5 mg et de 267 nM pour la dose unique de 100 mg.

Empagliflozine

Dans une étude à répartition aléatoire, à double insu, avec permutation, contrôlée par placebo et témoin actif, 30 sujets en santé ont reçu, par voie orale, une dose unique de 25 mg d'empagliflozine, de 200 mg d'empagliflozine (huit fois la dose maximale recommandée), de moxifloxacine et de placebo. Les doses de 25 mg et de 200 mg d'empagliflozine n'ont pas eu d'effets notables sur l'intervalle QTc, la durée du complexe QRS, l'intervalle PR ou la fréquence cardiaque.

Pharmacocinétique

Pharmacocinétique de l'association à dose fixe

La prise de GLYXAMBI avec un repas hyperlipidique et hypercalorique a entraîné une réduction de l'exposition maximale à l'empagliflozine (39 %) et à la linagliptine (32 %); cependant, l'exposition globale n'a pas été altérée. On ne s'attend pas à ce que cette observation ait une importance clinique.

Les paramètres pharmacocinétiques de l'empagliflozine et de la linagliptine n'ont pas été évalués chez des patients traités par GLYXAMBI. L'absence d'interaction pharmacocinétique entre la linagliptine et l'empagliflozine a été démontrée dans le cadre d'une étude sur l'interaction médicament-médicament utilisant la linagliptine à 5 mg et l'empagliflozine à 50 mg.

Pharmacocinétique des composants individuels

Empagliflozine

Tableau 3 Résumé^a des paramètres pharmacocinétiques de l'empagliflozine chez des patients atteints de diabète sucré de type 2

Dose orale unique moyenne	C _{max,ss} (nmol/L), moyenne (CV, %)	T _{max,ss} (h) (CV, %)	ASC _{τ,ss} (nmol·h/L) (CV, %)	CL/F _{ss} (mL/min) (CV, %)
25 mg, 1 f.p.j.	687 (18,4)	1,5 (49,9)	4 740 (21,2)	203 (21,4)
10 mg, 1 f.p.j.	259 (24,8)	1,7 (42,5)	1 870 (15,9)	202 (15,9)

Abréviations : CL/F_{ss} = clairance de l'analysat plasmatique après une administration extravasculaire (à l'état d'équilibre); f.p.j. = fois par jour

^a Paramètres après l'administration par voie orale de multiples doses d'empagliflozine (Jour 28)

Linagliptine

Les paramètres pharmacocinétiques de la linagliptine ont été caractérisés chez des sujets en santé et des patients atteints de diabète sucré de type 2.

Tableau 4 Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la linagliptine chez des volontaires en santé

	C _{max} (nmol/L)	T _{max} (h)	ASC ₀₋₂₄ (nmol·h/L)	Clairance rénale CL _R (mL/min)
Dose orale unique (5 mg), moyenne	8,90	1,5	139	70

Absorption

Linagliptine

La biodisponibilité absolue du comprimé à 10 mg a été comparée à la dose de 5 mg administrée par voie intraveineuse. Étant donné que la pharmacocinétique de la linagliptine change avec l'augmentation des concentrations plasmatiques en raison d'une liaison aux protéines dépendante de la concentration, une modélisation a été considérée comme la méthode appropriée pour l'évaluation de la biodisponibilité. La biodisponibilité absolue du comprimé à 10 mg a été estimée à environ 30 %.

Après l'administration d'une dose de 5 mg par voie orale à des sujets en santé, la linagliptine est rapidement absorbée, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de linagliptine étant atteintes après environ 1,5 heure. Les augmentations de la C_{max} et de l'ASC ont été moins que proportionnelles à la dose. Chez des sujets en santé, après une dose unique de 5 mg de linagliptine par voie orale, l'ASC_{0-∞} plasmatique moyenne de la linagliptine était de 139 nmol·h/L et la C_{max} plasmatique correspondante de 8,90 nmol/L. Les coefficients de variation de l'ASC de la linagliptine chez un même sujet et d'un sujet à l'autre étaient respectivement de 12,6 % et de 28,5 %. Les valeurs correspondantes pour la C_{max} de la linagliptine étaient respectivement de 25,1 % et de 40,3 %.

Après l'administration une fois par jour de 5 mg de linagliptine, les concentrations plasmatiques atteignent l'état d'équilibre après la troisième dose. Après l'atteinte de l'état d'équilibre, l'ASC plasmatique de la linagliptine administrée à raison de 5 mg avait augmenté d'environ 33 % comparativement à la première dose. La pharmacocinétique de la linagliptine était concordante chez les sujets en santé et les patients atteints de diabète sucré de type 2.

Empagliflozine

L'empagliflozine a été absorbée rapidement après son administration par voie orale à des patients atteints de diabète sucré de type 2, le temps médian pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales (T_{max}) étant d'environ 1,5 heure après l'administration de la dose. Les concentrations plasmatiques ont ensuite diminué de façon biphasique, la phase de distribution étant rapide et la phase d'élimination terminale relativement lente. L'ASC plasmatique moyenne et la C_{max} à l'état d'équilibre de l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour étaient de 1 870 nmol•h/L et de 259 nmol/L, respectivement, et celles de l'empagliflozine à 25 mg une fois par jour, de 4 740 nmol•h/L et de 687 nmol/L, respectivement. Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de la population portent à croire que l'exposition (ASC) à l'empagliflozine chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 est environ 33 % plus élevée aux doses inférieures à 400 mg que chez les volontaires en santé.

Distribution

Linagliptine

En raison de la liaison tissulaire, le volume de distribution apparent moyen à l'état d'équilibre après l'administration d'une dose intraveineuse unique de 5 mg de linagliptine à des sujets en santé est d'environ 1 110 litres, ce qui indique que la linagliptine est largement distribuée dans les tissus. La liaison de la linagliptine aux protéines plasmatiques dépend de sa concentration, passant d'environ 99 % à 1 nmol/L à 75-89 % à 30 nmol/L ou plus, ce qui reflète la saturation de la liaison à la DPP-4 avec l'augmentation de la concentration de la linagliptine. À forte concentration (> 30 nM), la liaison de la linagliptine aux protéines plasmatiques était constante, la fraction liée atteignant le taux modéré de 70 à 80 %. La liaison aux protéines plasmatiques n'était pas altérée chez les patients présentant une atteinte rénale ou hépatique.

Empagliflozine

Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre de l'empagliflozine est d'environ 73,8 L, d'après une analyse pharmacocinétique de la population. Après l'administration par voie orale d'une solution d'empagliflozine marquée au ^{14}C à des sujets en santé, la répartition sur les globules rouges était d'environ 36,8 % et la liaison aux protéines plasmatiques, de 86,2 %, principalement à l'albumine. La liaison aux protéines se fait de manière indépendante aux concentrations plasmatiques d'empagliflozine. L'atteinte rénale ou hépatique n'a eu aucun effet significatif sur la liaison de l'empagliflozine aux protéines.

Métabolisme

Linagliptine

Après l'administration orale, la majeure partie (environ 90 %) de la linagliptine est excrétée sous forme inchangée, ce qui indique que le métabolisme représente une voie d'élimination mineure. Les études *in vitro* ont indiqué que la linagliptine est un substrat de la CYP3A4. Une faible fraction de la linagliptine absorbée est transformée en un métabolite inactif sur le plan

pharmacologique, pour lequel l'exposition se situe à 13,3 % à l'état d'équilibre par rapport à la linagliptine.

Empagliflozine

Aucun métabolite majeur de l'empagliflozine n'a été détecté dans le plasma humain. Les métabolites les plus abondants étaient trois dérivés glucuroconjugués (2-O-glucuronide, 3-O-glucuronide et 6-O-glucuronide). L'exposition générale à chacun des métabolites était inférieure à 10 % de toutes les substances issues du médicament. Les données d'études *in vitro* donnent à penser que chez l'humain, l'empagliflozine est principalement métabolisée par la voie de la glucuronidation par les uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 et UGT1A9.

Excrétion

Linagliptine

Après l'administration orale d'une dose de 10 mg de linagliptine marquée au ^{14}C à des sujets en santé, environ 85 % de la radioactivité a été récupérée dans les fèces (80 %) et l'urine (5,4 %) dans les 4 jours suivant l'administration. La clairance rénale à l'état d'équilibre ($\text{CL}_{\text{R,ss}}$) s'établissait à environ 70 mL/min.

Les concentrations plasmatiques de la linagliptine diminuent au moins d'une manière biphasique, dont une longue demi-vie terminale (plus de 100 heures), qui dépend surtout de la forte liaison saturable de la linagliptine à la DPP-4 et ne contribue pas à l'accumulation du médicament. La demi-vie d'accumulation de la linagliptine, établie à partir de l'accumulation après l'administration orale de multiples doses de 5 mg de linagliptine, est d'environ 12 heures.

Empagliflozine

La demi-vie d'élimination terminale apparente de l'empagliflozine est d'environ 12,4 heures et sa clairance orale apparente, de 10,6 L/h, d'après une analyse pharmacocinétique de la population. Après l'administration par voie orale d'une solution d'empagliflozine marquée au ^{14}C à des sujets en santé, l'élimination de la radioactivité était d'environ 95,6 % (41,2 % dans les fèces et 54,4 % dans l'urine). La majorité de la radioactivité récupérée dans les fèces était sous forme de molécule mère inchangée. Il en était de même pour environ la moitié de la radioactivité attribuable au médicament récupérée dans l'urine.

Proportionnalité de la dose, accumulation et pharmacocinétique à l'état d'équilibre

Linagliptine

La pharmacocinétique de la linagliptine n'est pas linéaire aux doses de 1 à 10 mg, ce qui comprend la dose thérapeutique de 5 mg. Par conséquent, les paramètres pharmacocinétiques de la linagliptine dépendent de la concentration en raison de cette non-linéarité.

Empagliflozine

L'augmentation de l'exposition générale à plusieurs doses d'empagliflozine chez des hommes et des femmes atteints de diabète était proportionnelle à la dose aux doses de 2,5 mg à 100 mg une fois par jour, et ce, tant pour l'ASC que la C_{max} . Les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique d'empagliflozine étaient similaires à ceux de l'empagliflozine à l'état d'équilibre, ce qui suggère une pharmacocinétique linéaire par rapport au temps.

Avec une administration unique quotidienne, les concentrations plasmatiques de l'empagliflozine à l'état d'équilibre étaient atteintes à la cinquième dose. Conformément à la demi-vie, une accumulation allant jusqu'à 23 % a été observée à l'état d'équilibre par rapport à l'ASC plasmatique.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie (<18 ans) : GLYXAMBI ne doit pas être utilisé chez les enfants. Aucune étude n'a été menée sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'empagliflozine ou de la linagliptine chez les enfants.

Gériatrie (≥65 ans) : L'âge n'a eu aucun effet cliniquement important sur la pharmacocinétique de l'empagliflozine ou de la linagliptine, d'après l'analyse pharmacocinétique de la population.

Linagliptine : Les concentrations plasmatiques de linagliptine étaient comparables chez les sujets âgés (65 à 80 ans) et les sujets plus jeunes.

Empagliflozine : L'ASC_{τ,ss} affichait une baisse de 8,06 % chez les patients de 35 ans et une hausse de 6,43 % et de 10,1 % chez les patients de 65 et 75 ans, respectivement, par rapport aux patients de 50 ans, si on suppose une fonction rénale normale (DFGe de 100 mL/min/1,73 m²). Cette différence n'est pas considérée comme significative sur le plan clinique.

Indice de masse corporelle (IMC) : L'indice de masse corporelle n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'empagliflozine ou de la linagliptine.

Empagliflozine : L'ASC_{τ,ss} affichait une hausse de 7,48 % chez les patients dont l'IMC était de 20 kg/m² et une baisse de 5,82 %, de 10,4 % et de 17,3 % chez les patients dont l'IMC était de 30, de 35 et de 40 kg/m², respectivement, par rapport aux patients ayant un IMC de 25 kg/m². Cette différence n'est pas considérée comme significative sur le plan clinique.

Sexe : Le sexe n'a pas eu d'effet d'importance clinique sur la pharmacocinétique de l'empagliflozine ou de la linagliptine.

Empagliflozine : L'ASC_{τ,ss} était 12,8 % plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Cette différence n'est pas considérée comme significative sur le plan clinique.

Race : La race n'a pas eu d'effet important sur le plan clinique sur les paramètres pharmacocinétiques de l'empagliflozine ou de la linagliptine.

Linagliptine : La race n'a pas eu d'effet évident sur les concentrations plasmatiques de la linagliptine selon une analyse composite des données pharmacocinétiques disponibles.

Empagliflozine : D'après l'analyse pharmacocinétique de la population, l'ASC était environ 13,5 % plus élevée chez les patients d'origine asiatique ayant un IMC de 25 kg/m² que chez les patients non asiatiques ayant un IMC de 25 kg/m². Cette observation n'est pas considérée comme importante sur le plan clinique.

Insuffisance hépatique : Les données chez les patients présentant une atteinte hépatique grave sont limitées. Par conséquent, l'utilisation de GLYXAMBI n'est pas recommandée chez ces patients (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [Atteinte hépatique](#)).

Linagliptine : Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (selon la classification de Child-Pugh), l'ASC et la C_{max} moyennes de la linagliptine étaient semblables à celles des témoins appariés en bonne santé après l'administration de multiples doses de 5 mg de linagliptine. Bien que les données de phase I ne révèlent pas d'effet d'importance clinique de l'atteinte hépatique grave sur la pharmacocinétique de la linagliptine après l'administration d'une dose unique de 5 mg, l'utilisation de GLYXAMBI chez ces patients n'est pas recommandée en raison du manque d'expérience clinique.

Empagliflozine : Chez les patients présentant une atteinte hépatique légère, modérée ou grave selon la classification Child-Pugh, l'ASC de l'empagliflozine était environ 23 %, 47 % et 75 % plus élevée, respectivement, que celle des sujets ayant une fonction hépatique normale. La C_{max} , quant à elle, était environ 4 %, 23 % et 48 % plus élevée, respectivement, que celle des sujets dont la fonction hépatique était normale. L'expérience acquise chez les patients présentant une atteinte hépatique grave est limitée.

Insuffisance rénale : GLYXAMBI est contre-indiqué chez les patients ayant un DFGe inférieur à 45 mL/min/1,73 m², ou chez les patients sous dialyse. Le traitement par GLYXAMBI ne doit pas être instauré chez les patients dont le DFGe est <60 mL/min/1,73 m². Il faut mettre fin au traitement par GLYXAMBI si le DFGe tombe en deçà de 45 mL/min/1,73 m² (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [Atteinte rénale](#)).

Linagliptine : Une étude à doses multiples en mode ouvert a été réalisée pour évaluer la pharmacocinétique de la linagliptine (dose de 5 mg) chez des patients (n=6 par groupe) présentant une atteinte rénale légère ou modérée comparativement à des sujets ayant une fonction rénale normale. Une étude de la pharmacocinétique de la linagliptine après une dose unique a été effectuée chez des patients présentant une atteinte rénale grave (n=6) et terminale (n=6). Ces études portaient sur des cas d'atteinte rénale considérée comme légère selon la clairance de la créatinine (50 à 80 mL/min), modérée (30 à 50 mL/min) ou grave (<30 mL/min), ainsi que sur des cas de néphropathie terminale traitée par hémodialyse. En outre, des patients atteints de diabète sucré de type 2 et présentant une atteinte rénale grave (n=10) ont été comparés à des patients atteints de diabète sucré de type 2 ayant une fonction rénale normale (n=11) dans une étude à doses multiples. Après une dose orale unique de linagliptine, l'exposition était de 1,2 à 1,6 fois plus élevée chez les patients présentant une atteinte rénale (avec ou sans diabète sucré de type 2) que chez les sujets ayant une fonction rénale normale (avec ou sans diabète sucré de type 2).

À l'état d'équilibre (administration orale de multiples doses de 5 mg), les caractéristiques pharmacocinétiques chez les patients présentant une atteinte rénale légère étaient comparables à celles des sujets ayant une fonction rénale normale. Une augmentation globale de l'exposition ($ASC_{\tau,ss}$) d'environ 1,1 à 1,7 fois plus élevée a été observée chez les patients présentant une atteinte rénale légère ou modérée (sans diabète sucré de type 2) ou grave (avec diabète sucré de

type 2) par rapport aux témoins ayant une fonction rénale normale (avec ou sans diabète sucré de type 2). De plus, les concentrations minimales de linagliptine mesurées à la phase III étaient semblables chez les patients présentant une atteinte rénale légère, modérée ou grave et chez les patients dont la fonction rénale était normale. L'expérience clinique avec la linagliptine chez des patients présentant une néphropathie terminale et ceux sous dialyse est limitée.

Empagliflozine : Chez les patients présentant une atteinte rénale légère (DFGe entre 60 et <90 mL/min/1,73 m²), modérée (DFGe entre 30 et <60 mL/min/1,73 m²), grave (DFGe <30 mL/min/1,73 m²) et terminale, l'ASC de l'empagliflozine a augmenté d'environ 18 %, 20 %, 66 % et 48 %, respectivement, par rapport à celle des sujets ayant une fonction rénale normale. Les concentrations plasmatiques maximales d'empagliflozine chez les sujets présentant une atteinte rénale modérée et terminale étaient similaires à celles des patients ayant une fonction rénale normale. Les concentrations plasmatiques maximales d'empagliflozine chez les sujets présentant une atteinte rénale légère et grave étaient environ 20 % plus élevées que celles des sujets ayant une fonction rénale normale. D'après l'analyse pharmacocinétique de la population, la clairance orale apparente de l'empagliflozine diminue à mesure que le DFGe diminue, ce qui augmente l'exposition au médicament. Toutefois, la fraction de l'empagliflozine excrétée sous forme inchangée dans l'urine et l'excrétion urinaire du glucose diminuent à mesure que le DFGe diminue (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Polymorphisme génétique :

Empagliflozine : L'effet des polymorphismes génétiques de l'UGT sur les propriétés pharmacocinétiques de l'empagliflozine n'a pas été évalué.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Entreposer dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Un comprimé pelliculé GLYXAMBI à 10 mg/5 mg contient 10 mg d'empagliflozine et 5 mg de linagliptine. Un comprimé pelliculé GLYXAMBI à 25 mg/5 mg contient 25 mg d'empagliflozine et 5 mg de linagliptine.

Le comprimé à 10 mg/5 mg est jaune pâle, triangulaire, plat, biseauté et pelliculé. Il porte le symbole de la compagnie Boehringer Ingelheim gravé sur une face et l'inscription « 10/5 » sur l'autre.

Le comprimé à 25 mg/5 mg est rose pâle, triangulaire, plat, biseauté et pelliculé. Il porte le symbole de la compagnie Boehringer Ingelheim gravé sur une face et l'inscription « 25/5 » sur l'autre.

Ingrédients non médicinaux : copovidone, amidon de maïs, crospovidone, stéarate de magnésium, mannitol, amidon prégélifié, talc. L'enrobage pelliculé contient les ingrédients non médicinaux suivants : hypromellose, mannitol, polyéthylène glycol, talc, dioxyde de titane.

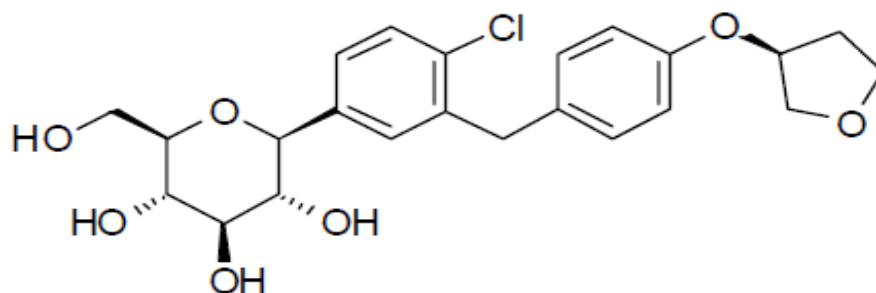
GLYXAMBI est offert en plaquettes alvéolées de doses unitaires, faites de PVC et d'aluminium et présentées dans des boîtes contenant 3 plaquettes de 10 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	empagliflozine
Nom chimique :	(1S)-1,5-anhydro-1-(4-chloro-3-{4-[(3S)-tétrahydrofurane-3 yloxy]benzyl}phényl)-D-glucitol
Formule moléculaire :	C ₂₃ H ₂₇ ClO ₇
Masse moléculaire :	450,91 g/mol
Formule développée :	

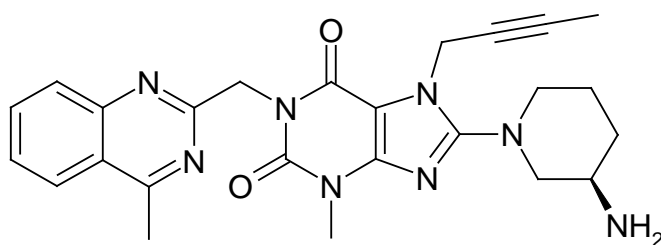


L'empagliflozine est une poudre solide non hygroscopique de couleur blanche à jaunâtre, très légèrement soluble dans l'eau (0,28 mg/mL), modérément soluble dans le méthanol (33,4 mg/mL), légèrement soluble dans l'éthanol (8,0 mg/mL), légèrement soluble dans l'acétonitrile (2,6 mg/mL), légèrement soluble dans le méthanol à 50 % dans l'eau (6,4 mg/mL), soluble dans l'acétonitrile à 50 % dans l'eau (68 mg/mL) et pratiquement insoluble dans le toluène (<0,001 mg/mL).

Solubilité de l'empagliflozine en milieu aqueux à la température ambiante : 0,28 mg/mL dans l'eau (pH 8,6); 0,30 mg/mL dans le HCl à 0,1 N (pH 1,1); 0,21 mg/mL dans une solution tampon de McIlvaine de pH 4,0 (pH 4,1); 0,14 mg/mL dans une solution tampon de McIlvaine de pH 7,4 (pH 7,5).

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	linagliptine
Nom chimique :	1H-Purine-2,6-dione, 8-[(3R)-3-amino-1-pipéridinyl]-7-(2-butyn-1-yl)-3,7-dihydro-3-méthyl-1-[4-méthyl-2-quinazoliny]méthyl]-
Formule et masse moléculaires :	C ₂₅ H ₂₈ N ₈ O ₂ , 472,54 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques : Solide cristallin de couleur blanche à jaunâtre, très légèrement soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, modérément soluble dans l'éthanol, très légèrement soluble dans l'isopropanol et l'acétone.

pKa : pKa₁ = 8,6; pKa₂ = 1,9

Coefficient de partage : Log P = 1,7 (base libre); Log D (pH 7,4) = 0,4

Température de fusion : 202-209 °C

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et plan des essais

Les indications de GLYXAMBI sont appuyées par les données de deux études pivots décrites ci-dessous.

Tableau 5 Résumé des données démographiques des patients participant aux essais cliniques

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre dans l'ensemble des analyses)	Âge moyen (ÉT)	Sexe (%M/%F)
GLYXAMBI chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 n'ayant pas obtenu un équilibre glycémique adéquat avec un traitement par la linagliptine et la metformine					
1275.9	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double placebo, à double insu, à groupes parallèles contrôlés par placebo	GLYXAMBI à 10 mg/5 mg + metformine	n=109	54,3 (9,6)	61/39
		GLYXAMBI à 25 mg/5 mg + metformine	n=110	55,4 (9,9)	65/35
		Linagliptine à 5 mg + metformine	n=108	55,9 (9,7)	56/44
		Comprimés, voie orale, 1 fois par jour			
		Traitement à répartition aléatoire : 24 semaines			
GLYXAMBI chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 n'ayant pas obtenu un équilibre glycémique adéquat avec un traitement par l'empagliflozine et la metformine					
1275.10	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double placebo, à double insu, à groupes parallèles contrôlés par placebo	GLYXAMBI à 10 mg/5 mg + metformine	n=122	56,6 (9,5)	57/43
		Empagliflozine à 10 mg + metformine	n=125	56,8 (9,4)	56/44
		GLYXAMBI à 25 mg/5 mg + metformine	n=110	56,6 (9,8)	47/53
		Empagliflozine à 25 mg + metformine	n=110	56,1 (10,6)	57/43
		Comprimés, voie orale, 1 fois par jour			
		Traitement à répartition aléatoire : 24 semaines			

Ensemble des analyses : patients traités pour lesquels la valeur avant la répartition aléatoire ainsi qu'au moins une valeur de l'HbA1c en cours de traitement étaient connues.

Abréviations : ÉT = écart type; GLYXAMBI à 10 mg/5 mg = empagliflozine à 10 mg + linagliptine à 5 mg; GLYXAMBI à 25 mg/5 mg = empagliflozine à 25 mg + linagliptine à 5 mg

Résultats d'étude

GLYXAMBI chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 n'ayant pas obtenu un équilibre glycémique adéquat avec un traitement par la linagliptine et la metformine (Étude 1275.9)

Après une période de traitement en mode ouvert de 16 semaines par la metformine ($\geq 1\ 500$ mg/jour) et la linagliptine à 5 mg, les patients atteints de diabète sucré de type 2 qui n'avaient pas obtenu un équilibre glycémique adéquat ont été répartis aléatoirement (1:1:1) pour recevoir pendant 24 semaines un traitement à double insu par la metformine + GLYXAMBI à 10 mg/5 mg (empagliflozine à 10 mg + linagliptine à 5 mg), la metformine + GLYXAMBI à 25 mg/5 mg (empagliflozine à 25 mg + linagliptine à 5 mg) ou la metformine + la linagliptine à 5 mg (traitement de fond). L'étude n'était pas conçue pour évaluer l'efficacité de GLYXAMBI à 25 mg/5 mg chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 qui n'avaient pas obtenu un équilibre glycémique adéquat avec un traitement par GLYXAMBI à 10 mg/5 mg.

Environ 15 % des patients répartis aléatoirement étaient âgés de 65 ans et plus (2 % étaient âgés de 75 ans et plus). Environ 58 % des patients étaient de race blanche, 27 % de race asiatique et 9 % de race noire. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de $30,2\text{ kg/m}^2$. Environ 62 % des patients avaient reçu un diagnostic de diabète sucré de type 2 depuis plus de 5 ans, et environ 7 % depuis 1 an ou moins.

Dans le cadre de cette étude, le paramètre d'évaluation principal était la variation par rapport à la valeur initiale du taux d'HbA1c à la semaine 24. Les paramètres d'évaluation secondaires étaient la variation par rapport aux valeurs initiales de la glycémie à jeun et du poids corporel à la semaine 24. Le traitement par la metformine + GLYXAMBI à 10 mg/5 mg et celui par la metformine + GLYXAMBI à 25 mg/5 mg ont chacun procuré des améliorations statistiquement significatives du taux d'HbA1c, de la glycémie à jeun et du poids corporel après 24 semaines de traitement comparativement au traitement par la metformine + la linagliptine à 5 mg (voir le tableau 6).

La proportion de patients ayant un taux d'HbA1c initial $\geq 7,0$ % qui avaient atteint le taux cible d'HbA1c < 7 % à la semaine 24 était de 37,0 % dans le groupe metformine + GLYXAMBI à 10 mg/5 mg, de 32,7 % dans le groupe metformine + GLYXAMBI à 25 mg/5 mg, et de 17,0 % dans le groupe metformine + linagliptine à 5 mg.

Tableau 6 Paramètres d'efficacité de l'étude clinique comparant GLYXAMBI + metformine à la linagliptine + la metformine chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 n'ayant pas obtenu un équilibre glycémique adéquat avec un traitement par la linagliptine + metformine (étude 1275.9)

	GLYXAMBI à 10 mg/5 mg + metformine	GLYXAMBI à 25 mg/5 mg + metformine	Linagliptine à 5 mg + metformine
Paramètre d'efficacité			
HbA1c (%) – 24 semaines²			
N ¹	109	110	106
Valeur initiale (moyenne)	7,97	7,97	7,96
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-0,65	-0,56	0,14
Différence entre GLYXAMBI et linagliptine à 5 mg + metformine (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-0,79 (-1,02, -0,55) <i>p</i> <0,001	-0,70 (-0,93, -0,46) <i>p</i> <0,001	
Glycémie à jeun (mmol/L) – 24 semaines²			
N ¹	109	109	106
Valeur initiale (moyenne)	9,32	9,44	9,04
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-1,46	-1,75	0,34
Différence entre GLYXAMBI et linagliptine à 5 mg + metformine (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-1,80 (-2,31, -1,28) <i>p</i> <0,01	-2,09 (-2,61, -1,57) <i>p</i> <0,01	
Poids corporel (kg) – 24 semaines²			
N ¹	109	110	106
Valeur initiale (moyenne), kg	88,4	84,4	82,3
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-3,1	-2,5	-0,3
Différence entre GLYXAMBI et linagliptine à 5 mg + metformine (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-2,8 (-3,5, -2,1) <i>p</i> <0,01	-2,2 (-2,9, -1,5) <i>p</i> <0,01	

Abréviations : GLYXAMBI à 10 mg/5 mg = empagliflozine à 10 mg + linagliptine à 5 mg; GLYXAMBI à 25 mg/5 mg = empagliflozine à 25 mg + linagliptine à 5 mg

¹ N = Ensemble des analyses : patients traités pour lesquels la valeur avant la répartition aléatoire ainsi qu'au moins une valeur de l'HbA1c en cours de traitement étaient connues.

² Le modèle mixte de mesures répétées sur l'ensemble des données (cas observés) incluait le taux d'HbA1c initial, le DFGe initial (modification du régime alimentaire en présence d'une néphropathie), l'emplacement géographique, la visite, le traitement et l'interaction entre le traitement et la visite. Pour la glycémie à jeun, la valeur initiale a aussi été incluse. Pour le poids, la valeur initiale a aussi été incluse.

GLYXAMBI chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 n'ayant pas obtenu un équilibre glycémique adéquat avec un traitement par l'empagliflozine et la metformine (Étude 1275.10)

Après une période de traitement en mode ouvert de 16 semaines par la metformine (≥ 1500 mg/jour) et l'empagliflozine à 10 mg ou l'empagliflozine à 25 mg, les patients atteints de diabète sucré de type 2 qui n'avaient pas obtenu un équilibre glycémique adéquat ont été répartis aléatoirement pour recevoir un traitement à double insu pendant 24 semaines. Les patients qui avaient reçu le traitement en mode ouvert par la metformine et l'empagliflozine à 10 mg ont été répartis aléatoirement (1:1) dans le groupe metformine + GLYXAMBI à 10 mg/5 mg ou dans le groupe metformine + empagliflozine à 10 mg, alors que les patients qui avaient reçu le traitement en mode ouvert par la metformine et l'empagliflozine à 25 mg ont été répartis aléatoirement (1:1) dans le groupe metformine + GLYXAMBI à 25 mg/5 mg ou dans le groupe metformine + empagliflozine à 25 mg. L'étude n'était pas conçue pour évaluer l'efficacité de GLYXAMBI à 25 mg/5 mg chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 qui n'avaient pas obtenu un équilibre glycémique adéquat avec un traitement par GLYXAMBI à 10 mg/5 mg.

Environ 19 % des patients répartis aléatoirement étaient âgés de 65 ans et plus (3 % étaient âgés de 75 ans et plus). Environ 97 % des patients étaient de race blanche et 3 % de race noire/d'origine afro-américaine. Environ 60 % des patients avaient reçu un diagnostic de diabète sucré de type 2 depuis plus de 5 ans, et environ 9 % depuis 1 an ou moins. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen des patients répartis aléatoirement pour recevoir la metformine + GLYXAMBI à 10 mg/5 mg ou la metformine + l'empagliflozine à 10 mg était de $31,0 \text{ kg/m}^2$. L'IMC moyen des patients répartis aléatoirement pour recevoir la metformine + GLYXAMBI à 25 mg/5 mg ou la metformine + l'empagliflozine à 25 mg était de $31,4 \text{ kg/m}^2$.

Dans le cadre de cette étude, le paramètre d'évaluation principal était la variation par rapport à la valeur initiale du taux d'HbA1c à la semaine 24. Le paramètre d'évaluation secondaire clé était la variation par rapport à la valeur initiale de la glycémie à jeun à la semaine 24. Le traitement par la metformine + GLYXAMBI à 10 mg/5 mg et celui par la metformine + GLYXAMBI à 25 mg/5 mg ont chacun procuré des améliorations statistiquement significatives du taux d'HbA1c et de la glycémie à jeun après 24 semaines de traitement comparativement au traitement par la metformine + l'empagliflozine à 10 mg ou par la metformine + l'empagliflozine à 25 mg, respectivement (voir le tableau 7).

La proportion de patients ayant au départ un taux d'HbA1c initial $\geq 7,0$ % qui avaient atteint le taux cible d'HbA1c < 7 % à la semaine 24 était de 25,9 % dans le groupe metformine + GLYXAMBI à 10 mg/5 mg comparativement à 10,9 % dans le groupe metformine + empagliflozine à 10 mg.

La proportion de patients ayant un taux d'HbA1c initial $\geq 7,0$ % qui avaient atteint le taux cible d'HbA1c < 7 % à la semaine 24 était de 36,0 % dans le groupe metformine + GLYXAMBI à 25 mg/5 mg comparativement à 15,0 % dans le groupe metformine + empagliflozine à 25 mg.

Tableau 7 Paramètres d'efficacité de l'étude clinique comparant GLYXAMBI + metformine à l'empagliflozine + la metformine chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 n'ayant pas obtenu un équilibre glycémique adéquat avec un traitement par l'empagliflozine + la metformine (étude 1275.10)

	GLYXAMBI à 10 mg/5 mg + metformine	Empagliflozine à 10 mg + metformine	GLYXAMBI à 25 mg/5 mg + metformine	Empagliflozine à 25 mg + metformine
Paramètre d'efficacité				
HbA1c (%) – 24 semaines²				
N ¹	122	125	109	108
Valeur initiale (moyenne)	8,04	8,03	7,82	7,88
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,10
Différence entre GLYXAMBI et empagliflozine + metformine (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-0,32 (-0,52, -0,13) <i>p</i> <0,001		-0,47 (-0,66, -0,28) <i>p</i> <0,001	
Glycémie à jeun (mmol/L) – 24 semaines²				
N ¹	120	123	107	107
Valeur initial (moyenne)	8,76	8,64	8,45	8,61
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-0,44	0,21	-0,68	-0,24
Différence entre GLYXAMBI et empagliflozine + metformine (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-0,65 (-1,15, -0,16) <i>p</i> <0,05		-0,44 (-0,87, -0,01) <i>p</i> <0,05	

Abréviations : GLYXAMBI à 10 mg/5 mg = empagliflozine à 10 mg + linagliptine à 5 mg; GLYXAMBI à 25 mg/5 mg = empagliflozine à 25 mg + linagliptine à 5 mg

¹N = Ensemble des analyses : patients traités pour lesquels la valeur avant la répartition aléatoire ainsi qu'au moins une valeur de l'HbA1c en cours de traitement étaient connues.

²Le modèle mixte de mesures répétées sur l'ensemble des données (cas observés) incluait le taux d'HbA1c initial, le DFGe initial (modification du régime alimentaire en présence d'une néphropathie), l'emplacement géographique, la visite, le traitement et l'interaction entre le traitement et la visite.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Linagliptine

La dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) est une protéase membranaire exprimée dans de nombreux tissus, entre autres les reins, le foie, l'intestin, les lymphocytes et les cellules de l'endothélium vasculaire. Une importante proportion de l'activité de la DPP-4 est également détectée dans le plasma, provenant probablement des multiples tissus qui expriment l'enzyme. Les substrats physiologiques les plus importants de la DPP-4 sont les incrétines, le GLP-1 (peptide de type glucagon 1) et le GIP (polypeptide insulino-trope dépendant du glucose). La DPP-4 catalyse la dégradation et l'inactivation des incrétines, et l'inhibition de la DPP-4 augmente la durée de vie normalement courte de ces hormones endogènes. Le GLP-1 et le GIP exercent une puissante

activité insulinothrompe dépendante du glucose et contribuent ainsi au maintien de l'équilibre glycémique postprandial.

La linagliptine est un inhibiteur puissant ($CI_{50}=1$ nM) de la DPP-4 humaine et présente une haute sélectivité à son endroit comparativement à diverses autres protéases, dont la DPP-8 et la DPP-9 (>10 000 fois). Chez des animaux obèses et diabétiques (rats Zucker *fa/fa*, rats Zucker diabétiques et obèses ZDF [Zucker Diabetic Fatty] et souris *db/db*), la linagliptine augmente les hausses glucodépendantes du GLP-1 intact et de l'insuline, et abaisse la glycémie, sa DE_{50} se situant à 1 mg/kg et moins. Ces données indiquent que la linagliptine est un antidiabétique efficace.

La linagliptine est métabolisée principalement par l'isozyme CYP3A4 en un métabolite inactif sur le plan pharmacologique. Dans les études *in vitro*, la linagliptine s'est révélé un inhibiteur compétitif faible et un inhibiteur faible à modéré du CYP3A4. La linagliptine n'est pas un inhibiteur des CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 4A11 et n'est pas un inducteur des CYP 1A2, 2B6 ou 3A4. La linagliptine est un substrat de la glycoprotéine P et inhibe le transport de la digoxine faisant intervenir la glycoprotéine P avec une faible efficacité *in vitro*. Compte tenu de ces résultats et des études sur les interactions médicamenteuses *in vivo*, la linagliptine est considérée comme peu susceptible de causer des interactions avec d'autres substrats de la glycoprotéine P.

Le principal métabolite de la linagliptine, CD 1790, n'inhibe pas l'activité de la DPP-4 et n'interagit pas avec différents récepteurs, canaux protéiques et enzymes.

La linagliptine est dotée d'un profil pharmacologique qui semble indiquer une bonne tolérabilité. Les études pharmacologiques sur l'innocuité n'ont pas révélé de risque d'arythmies, y compris celles associées à l'allongement de l'intervalle QT. Aucun effet pertinent sur les paramètres cardiovasculaires n'a été observé durant les études pharmacologiques et toxicologiques sur l'innocuité chez le macaque à des doses orales allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (2 523 fois la C_{max} clinique). L'évaluation pharmacologique de l'innocuité neurologique (SNC) et respiratoire chez le rat après l'administration par voie orale n'a mis en évidence aucun effet sur le comportement, l'activité locomotrice spontanée ou la température corporelle à une dose de 600 mg/kg. Des baisses transitoires de la fréquence respiratoire ont été observées à cette dose. Aucun effet sur la fréquence respiratoire n'a été observé à la dose de 60 mg/kg.

L'administration concomitante d'une dose unique de 5 mg de linagliptine par voie orale et d'une dose de 200 mg de ritonavir, un puissant inhibiteur de la glycoprotéine P et du CYP3A4, deux fois par jour par voie orale pendant trois jours a entraîné une hausse de l'ASC et de la C_{max} de la linagliptine d'environ deux et trois fois, respectivement. Des simulations des concentrations plasmatiques de la linagliptine à l'état d'équilibre en présence et en l'absence de ritonavir ont indiqué que la hausse de l'exposition à la linagliptine ne serait pas associée à une accumulation accrue. Ces altérations de la pharmacocinétique de la linagliptine n'ont pas été considérées comme étant d'importance clinique. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce qu'il y ait des interactions d'importance clinique avec d'autres inhibiteurs de la glycoprotéine P/CYP3A4, et aucun ajustement posologique n'est requis.

La propension de la linagliptine aux interactions médicament-médicament d'importance clinique par déplacement de composés liés à des protéines plasmatiques est faible étant donné que la linagliptine ne se lie que modérément à la sérum-albumine et à l'alpha-1-glycoprotéine acide.

Empagliflozine

Les études *in vitro* ont démontré que l'empagliflozine est un inhibiteur puissant des transporteurs rénaux SGLT-2 chez l'humain ($CI_{50}=1,3$ nM) et le rat ($CI_{50}=1,7$ nM). Les trois principaux métabolites de l'empagliflozine chez l'humain, tous des glucuronides, avaient très peu d'effets sur le SGLT-2 *in vitro*, les valeurs de la CI_{50} se situant entre 860 et 1 435 nM. Les doses orales d'empagliflozine ont augmenté l'excrétion urinaire du glucose chez les rongeurs diabétiques et les chiens normoglycémiques, ce qui a provoqué une baisse la glycémie chez les rongeurs diabétiques après une seule dose orale ainsi qu'après un traitement de longue durée.

L'empagliflozine est un substrat de la glycoprotéine P et de la protéine BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*), mais elle n'inhibe pas ces transporteurs d'efflux à des doses thérapeutiques. D'après les données d'études *in vitro*, il est peu probable qu'il y ait des interactions entre l'empagliflozine et les substrats de la glycoprotéine P. L'empagliflozine est un substrat des transporteurs actifs humains OAT3, OATP1B1 et OATP1B3, mais pas de l'OAT1 et l'OCT2. Puisque l'empagliflozine n'inhibe aucun de ces transporteurs actifs humains à des concentrations plasmatiques cliniquement importantes, il est peu probable que l'empagliflozine ait des effets sur les médicaments administrés en concomitance qui sont des substrats de ces transporteurs actifs.

L'exposition générale à l'empagliflozine (aire sous la courbe [ASC]) augmentait de 59 %, 35 % et 53 % lorsqu'elle était administrée en concomitance avec le gemfibrozil (inhibiteur du CYP2C8 et de l'OATP1B1), la rifampicine (inhibiteur de l'OATP1B1 et de l'1B3) et le probénécide (inhibiteur de l'UGT et de l'OAT3), respectivement; ces augmentations n'étaient pas considérées comme cliniquement importantes. Chez les sujets dont la fonction rénale était normale, l'administration concomitante d'empagliflozine et du probénécide a entraîné une réduction de 30 % de l'excrétion urinaire de l'empagliflozine sans toutefois avoir d'effets sur l'excrétion urinaire du glucose en 24 heures. La pertinence de cette observation pour les patients présentant une atteinte rénale est inconnue. L'effet du gemfibrozil, de la rifampicine ou du probénécide sur l'empagliflozine n'a pas été étudié chez les patients traités par GLYXAMBI.

L'empagliflozine n'entraîne pas l'inhibition, l'inactivation ou l'induction des isoformes du CYP450; elle ne cause pas non plus l'inhibition de l'UGT1A1. L'empagliflozine ne devrait donc pas avoir d'effets sur les médicaments administrés en concomitance qui sont des substrats des principaux isoformes du CYP450 ou de l'UGT1A1.

TOXICOLOGIE

Toxicité générale

Association de l'empagliflozine et de la linagliptine

Des études d'une durée maximale de 13 semaines visant à déterminer la toxicité générale de l'association de l'empagliflozine et de la linagliptine ont été réalisées chez le rat. Des signes de toxicité ont été observés à des expositions supérieures à 13 fois l'exposition clinique (ASC). Ces

essais ont révélé qu'il n'y avait pas de toxicité additive apparente lorsque l'empagliflozine et la linagliptine étaient administrées en association.

Linagliptine

La linagliptine a été bien tolérée, et la dose létale minimale après une dose orale unique était de 1 000 mg/kg chez le rat et la souris. L'administration répétée par voie orale a été associée à une létalité et à l'euthanasie d'animaux moribonds à une dose de 600 mg/kg et plus (>3 000 fois l'exposition clinique chez l'humain) chez le rat, à la dose de 600 mg/kg (>3 000 fois l'exposition clinique chez l'humain) chez la souris, à la dose de 150 mg/kg (>1 500 fois l'exposition clinique chez l'humain) chez le chien et à la dose de 100 mg/kg (>750 fois l'exposition clinique chez l'humain) chez un singe. Chez le chien, une réaction pseudo-allergique s'est produite à une dose de 15 mg/kg et plus et à une C_{max} de 3 690 nmol/L (>300 fois la C_{max} clinique chez l'humain). La réaction était caractérisée par une rougeur et un gonflement des oreilles, de la région autour des yeux et de la lèvre supérieure, ainsi que par des vomissements. La réaction s'est produite typiquement de 10 à 90 minutes après l'administration pour ensuite disparaître graduellement, et affichait une corrélation raisonnable avec une hausse de la concentration d'histamine circulante. La linagliptine a été associée à des changements qui paraissaient découler de l'irritation due aux fortes concentrations locales du produit dans le tube digestif après l'administration orale ou dans les canaux biliaires pendant l'excrétion du médicament. Ces changements allaient d'hypertrophies/hyperplasies épithéliales minimales ou légères à des ulcères et touchaient le tube digestif, la vésicule biliaire et l'épithélium biliaire, accompagnés ou non d'altérations périlobulaires chez la souris (≥ 120 mg/kg, >400 fois l'exposition clinique chez l'humain), le rat (≥ 300 mg/kg, >1 500 fois l'exposition clinique chez l'humain), le chien (≥ 45 mg/kg, >200 fois l'exposition clinique chez l'humain) et le singe (≥ 25 mg/kg, > 100 fois l'exposition clinique chez l'humain).

L'administration de la linagliptine provoque également des effets métaboliques qui semblent découler de l'activité prolongée des incrétilines consécutive à l'inhibition de la DPP-4. Ces effets comprennent le dépôt accru de glycogène dans les hépatocytes chez le rat, la souris et le singe, et des baisses du cholestérol et des triglycérides. Les changements touchant le foie n'étaient pas nocifs à faible dose, mais à 300 mg/kg chez la souris et à 100 mg/kg chez le rat, il y avait des indications histologiques d'effets nocifs sur le foie et/ou des augmentations des marqueurs plasmatiques de perturbation hépatobiliaire. Des effets sur la fonction ou l'intégrité rénale ont été observés chez la souris, le rat et le singe. Chez le singe, aucune altération microscopique n'a été observée dans le rein, mais des augmentations des taux plasmatiques de créatinine, du poids des reins et des protéines urinaires ont été décelées à une dose de 150 mg/kg et plus (>1 500 fois l'exposition clinique chez l'humain). Chez le rat, des hausses des taux plasmatiques de créatinine et d'urée plasmatiques ainsi que du poids des reins, et/ou des lésions tubulaires microscopiques ont été notées à une dose de 100 mg/kg et plus. Chez la souris, une toxicité rénale patente a été observée à la dose de 600 mg/kg. La linagliptine est un inducteur de la phospholipidose chez le rat. À la dose de 600 mg/kg, des cellules spumeuses dans le foie, le poumon, les ganglions lymphatiques, la rate, le thymus et la moelle osseuse ont été observées. Chez le rat également, aux doses de 100 mg/kg et plus, des foyers de cellules spumeuses ont été notés dans le poumon, et à la dose de 60 mg/kg (environ 400 fois l'exposition clinique chez l'humain) dans le cadre de l'étude sur la cancérogénicité, une fréquence accrue de granulomes à cholestérol a été observée. Aucune indication d'effets sur le système immunitaire n'a été observée à des doses allant jusqu'à

100 mg/kg (environ 800 fois l'exposition clinique chez l'humain) pendant 52 semaines chez le singe, à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg (environ 1 800 fois l'exposition clinique chez l'humain) pendant 26 semaines chez le rat, ou à la dose de 600 mg/kg (environ 3 300 fois l'exposition clinique chez l'humain) pendant 13 semaines chez la souris. Une augmentation de l'apoptose dans le thymus, la rate et les ganglions lymphatiques s'est produite chez le rat et le singe à des doses élevées et a été attribuée au stress et à une toxicité non spécifique. La dose sans effet nocif observé (DSENO) s'établissait à 10 mg/kg/jour après 52 semaines d'administration chez le singe et à 30 mg/kg/jour après 26 semaines chez le rat. À ces doses, les valeurs de l'ASC chez le singe et le rat correspondaient respectivement à 40 fois et 66 fois l'exposition clinique chez l'humain.

Empagliflozine

L'empagliflozine a démontré une faible toxicité aiguë. La dose unique létale d'empagliflozine par voie orale était supérieure à 2 000 mg/kg chez la souris et le rat.

Dans les études sur l'administration de doses répétées par voie orale d'au plus 13, 26 et 52 semaines menées chez la souris, le rat et le singe, respectivement, des signes de toxicité ont généralement été observés à des expositions supérieures ou égales à 10 fois l'exposition (ASC) liée à la dose maximale recommandée de 25 mg chez l'humain. La plupart des effets toxiques concordaient avec la pharmacologie secondaire liée à l'excrétion urinaire du glucose et comprenaient la perte de poids et de tissu adipeux, l'augmentation de la consommation alimentaire, la diarrhée, la déshydratation, la baisse de la glycémie et l'élévation d'autres paramètres sériques traduisant un métabolisme accru des protéines, une gluconéogenèse, un déséquilibre électrolytique et des effets urinaires tels que la polyurie et la glycosurie. Une augmentation du poids du foie, une élévation des taux d'enzymes hépatiques (p. ex., AST et ALT) et une vacuolisation hépatocellulaire ont été observées chez la souris, le rat et le chien. Ces effets hépatiques peuvent être attribuables à la gluconéogenèse et/ou à la mobilisation des lipides pour générer de l'énergie. L'organe le plus touché par la toxicité de l'empagliflozine était le rein. Des altérations microscopiques aux reins ont été observées chez toutes les espèces. Celles-ci comprenaient notamment la caryomégalie tubulaire, la nécrose unicellulaire, l'hyperplasie et l'hypertrophie kystiques (souris), la minéralisation des reins et la vacuolisation des tubules corticaux (rat) ainsi que la néphropathie tubulaire et la pyélonéphrite (chien).

Dans une étude de 2 ans menée chez la souris, la mortalité associée à des lésions des voies urinaires augmentait de façon proportionnelle à la dose chez les mâles recevant des doses ≥ 100 mg/kg/jour d'empagliflozine par voie orale (≥ 4 fois la dose clinique de 25 mg d'après les comparaisons de l'ASC).

Cancérogénicité

Aucune étude visant à évaluer la cancérogénicité n'a été réalisée avec l'association de l'empagliflozine et de la linagliptine.

Linagliptine

Une étude de deux ans sur la cancérogénicité a été réalisée chez des rats mâles et femelles auxquels ont été administrées par voie orale des doses de linagliptine de 6, 18 et 60 mg/kg/jour. Aucune augmentation de la fréquence des tumeurs de quelque organe que ce soit n'a été

observée jusqu'à la dose de 60 mg/kg/jour. Cette dose entraîne des expositions correspondant à environ 400 fois l'exposition clinique chez l'humain à la dose quotidienne maximale recommandée chez l'adulte humain de 5 mg/jour d'après les comparaisons de l'ASC. Une étude de deux ans sur la cancérogénicité a été effectuée chez des souris, mâles et femelles, auxquelles ont été administrées par voie orale des doses de linagliptine de 8, 25 et 80 mg/kg/jour. Aucune indication de pouvoir cancérogène n'a été observée jusqu'à la dose de 80 mg/kg/jour, environ 240 fois l'exposition clinique chez l'humain.

Empagliflozine

Le potentiel cancérogène de l'empagliflozine a été évalué dans des études de deux ans chez la souris et le rat. L'empagliflozine n'a pas augmenté la fréquence des tumeurs chez les rates jusqu'à la dose maximale de 700 mg/kg/jour (jusqu'à 72 fois la dose clinique de 25 mg, d'après les comparaisons de l'ASC). Chez les rats mâles, des lésions prolifératives vasculaires bénignes (hémangiomes) du ganglion lymphatique mésentérique, liées au traitement, ont été observées à la dose de 700 mg/kg/jour (environ 42 fois la dose clinique de 25 mg, d'après les comparaisons de l'ASC), mais pas à la dose de 300 mg/kg/jour, correspondant à environ 26 fois l'exposition clinique à la dose de 25 mg. Ces tumeurs sont fréquentes chez le rat, leur incidence (18 %) se situant dans les limites des données historiques (0 à 26 %). Aucune lésion vasculaire n'a été observée chez la souris et le chien. L'empagliflozine n'a pas augmenté la fréquence des tumeurs chez les souris femelles à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour (jusqu'à environ 62 fois la dose clinique de 25 mg, d'après les comparaisons de l'ASC). Des tumeurs rénales sont survenues chez des souris mâles à la dose de 1 000 mg/kg/jour (environ 45 fois la dose clinique de 25 mg, d'après les comparaisons de l'ASC), mais pas à la dose de 300 mg/kg/jour, correspondant à environ 11 fois l'exposition clinique à la dose de 25 mg. Ces tumeurs peuvent être attribuables à une prédisposition naturelle aux maladies rénales chez la souris mâle, laquelle peut être exacerbée par la présence d'un métabolite oxydant cytotoxique pour les reins des souris mâles. La présence de tumeurs rénales chez les souris pourrait donc ne pas être pertinente pour les patients recevant des doses cliniques d'empagliflozine.

Génotoxicité

Aucune étude de génotoxicité n'a été réalisée avec l'association de l'empagliflozine et de la linagliptine.

Le pouvoir mutagène et clastogène de la linagliptine a été évalué au moyen du test d'Ames effectué *in vitro* sur des bactéries, d'un test cytogénétique effectué *in vitro* sur des cultures primaires de lymphocytes humains et du test du micronoyau effectué *in vivo* par voie orale sur des rats. La linagliptine ne s'est révélée ni mutagène ni clastogène à l'issue de ces tests. Son principal métabolite n'a pas eu d'effet mutagène dans le test d'Ames effectué *in vitro* sur des bactéries ni d'effet clastogène dans des lymphocytes humains.

L'empagliflozine n'a pas eu d'effet mutagène lors du test d'Ames, du test du lymphome de souris L5178/tk+/- ni du test du micronoyau *in vivo* chez le rat.

Toxicité touchant la reproduction et le développement

Association de l'empagliflozine et de la linagliptine

L'administration concomitante d'empagliflozine et de linagliptine pendant l'organogenèse n'a pas eu d'effets tératogènes chez le rat à des doses combinées ne dépassant pas 700 mg/kg/jour d'empagliflozine et 140 mg/kg/jour de linagliptine (253 et 353 fois, respectivement, l'exposition clinique [ASC]). Une diminution du poids corporel fœtal a été observée avec l'association d'empagliflozine administrée à raison de 700 mg/kg/jour et de linagliptine administrée à raison de 140 mg/kg/jour. Des effets sur la mère (diminution du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire) ont été observés avec l'association d'empagliflozine administrée à raison de ≥ 300 mg/kg/jour et de linagliptine administrée à raison de 60 mg/kg/jour, ce qui correspond à 99 et 227 fois l'exposition clinique (ASC), respectivement. Aucune modification morphologique et histopathologique n'a été observée dans les reins des fœtus après l'administration de l'empagliflozine seule, de la linagliptine seule ou de l'association de ces deux produits au cours de l'organogenèse chez le rat (jours de gestation 7 à 16).

Linagliptine

Dans des études de fertilité menées sur des rats comportant l'administration par gavage de doses de 10, 30 et 240 mg/kg/jour, des rats mâles ont été traités durant 4 semaines avant la période d'accouplement et durant celle-ci; les femelles ont été traitées durant 2 semaines avant la période d'accouplement et jusqu'au 6^e jour de gestation. Aucun effet indésirable touchant les premiers stades du développement embryonnaire, l'accouplement, la fertilité et la capacité de mettre bas des ratons vivants n'a été observé jusqu'à la dose la plus élevée de 240 mg/kg/jour (environ 900 fois l'exposition clinique chez l'humain à la dose de 5 mg/jour d'après les comparaisons de de l'ASC).

Dans les études sur le développement embryonnaire et fœtal chez le rat et le lapin, la linagliptine ne s'est pas révélée tératogène à des doses allant jusqu'à 240 mg/kg/jour (environ 900 fois l'exposition clinique chez l'humain) chez le rat et jusqu'à 150 mg/kg/jour (environ 1 900 fois l'exposition clinique chez l'humain) chez le lapin. Chez le rat, à la dose de 240 mg/kg, une toxicité maternelle mineure a été observée, ainsi qu'une légère augmentation du taux de résorption, un léger retard de l'ossification squelettique et une légère augmentation de l'incidence des côtes plates et épaissies. L'administration de doses de 25 et de 150 mg/kg à des lapines gravides a entraîné une baisse du gain pondéral moyen et une diminution de la consommation alimentaire à la dose de 150 mg/kg. À la dose de 150 mg/kg, le traitement par la linagliptine a été associé à une mortalité intra-utérine, à des ratons chétifs (fœtus pesant moins de 65 % de la valeur moyenne pondérée des témoins) et à une incidence accrue de variations viscérales et squelettiques. Une DSENO de 30 mg/kg/jour (environ 50 fois l'exposition clinique chez l'humain) et de 25 mg/kg/jour (environ 80 fois l'exposition clinique chez l'humain) a été dérivée pour la toxicité embryonnaire et fœtale chez le rat et le lapin, respectivement.

Dans une étude de la toxicité sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, le traitement de femelles gravides (génération F₀) par une dose de 300 mg/kg (environ 1 500 fois l'exposition clinique chez l'humain) durant la gestation et l'allaitement a entraîné une réduction du gain pondéral et de la consommation alimentaire maternels durant la gestation et l'allaitement. La génération F₁ des femelles traitées par une dose de 300 mg/kg a également affiché une réduction du poids corporel durant l'allaitement et le sevrage. Le développement physique postnatal de ces animaux s'est déroulé selon des valeurs normales, sauf un retard de la descente des testicules dans les bourses et de la séparation du prépuce. Ces effets présentaient une corrélation avec la

réduction du poids corporel et ont été attribués à un retard général de croissance. La DSENO était de 30 mg/kg pour la toxicité tant chez la mère que chez la progéniture (environ 50 fois l'exposition clinique chez l'humain).

Empagliflozine

Dans une étude sur la fertilité et les premiers stades du développement embryonnaire menée chez le rat, l'empagliflozine administrée à des doses ne dépassant pas 700 mg/kg/jour (environ 50 fois la dose clinique de 25 mg, d'après les comparaisons de l'ASC) n'a eu aucun effet sur l'accouplement et la fertilité des rats mâles et femelles ni sur les premiers stades du développement embryonnaire.

Administrée pendant l'organogenèse, l'empagliflozine n'a pas eu d'effets tératogènes chez le rat ou le lapin à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (environ 48 et 128 fois, respectivement, la dose clinique de 25 mg, d'après les comparaisons de l'ASC). Les doses d'empagliflozine ayant causé une toxicité chez les rates gravides ont également entraîné la malformation des os des membres (os pliés) à des doses correspondant à environ 155 fois l'exposition clinique à une dose de 25 mg. Les doses toxiques pour la lapine gravide ont également augmenté le taux de mortalité intra-utérine à des doses correspondant à environ 139 fois la dose clinique de 25 mg, d'après les comparaisons de l'ASC.

Dans une étude sur la toxicité prénatale et postnatale chez le rat, l'empagliflozine a été administrée à partir du sixième jour de gestation jusqu'au vingtième jour d'allaitement (sevrage) à des doses de 10, de 30 et de 100 mg/kg/jour. Les ratons étaient exposés indirectement *in utero* et tout au long de l'allaitement. Il n'y avait aucun signe de toxicité chez les rates gravides jusqu'à la dose élevée de 100 mg/kg/jour. La prise de poids des ratons de génération F1 était toutefois réduite, principalement pendant l'allaitement, à des doses ≥ 30 mg/kg/jour (≥ 4 fois la dose clinique de 25 mg d'après les comparaisons de l'ASC). Les ratons mâles de génération F1 avaient également des troubles d'apprentissage et de mémoire à la dose de 100 mg/kg (environ 16 fois la dose clinique de 25 mg, d'après les comparaisons de l'ASC) 22 jours après la parturition, mais pas après 62 jours. Ces effets sur le comportement neurologique étaient probablement attribuables aux retards de croissance constatés chez les ratons mâles de génération F1. La DSENO était de 10 mg/kg/jour (environ 1,4 fois la dose clinique de 25 mg, d'après les comparaisons de l'ASC) pour la toxicité néonatale de la génération F1.

Dans le cadre d'une étude de toxicité chez les jeunes animaux, des doses de 1, 10, 30 et 100 mg/kg/jour d'empagliflozine ont été administrées par voie orale directement à des ratons du jour 21 jusqu'au jour 90 après la naissance. Des augmentations du poids du rein ont été observées chez les mâles à des doses ≥ 10 mg/kg/jour ($\geq 0,7$ fois la dose clinique de 25 mg selon les comparaisons de l'ASC) et chez les femelles à des doses ≥ 30 mg/kg/jour (≥ 4 fois la dose clinique de 25 mg selon les comparaisons des ASC). Une dilatation minimale à légère des tubules rénaux et du bassinet rénal a été observée à la dose de 100 mg/kg/jour, ce qui correspond à environ 11 fois la dose clinique de 25 mg selon les comparaisons de l'ASC. Ces effets avaient disparu après une période de récupération de 13 semaines sans médicament.

RÉFÉRENCES

1. Tinahones FJ, Gallwitz B, Nordaby M. Linagliptin as add-on empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes: two 24 week randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group trials. *Diabetes Obes Metab* 2016. doi: 10.1111/dom.12814 (publication électronique précédant l'impression).

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT.
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

Pr Glyxambi^{MC}
empagliflozine/linagliptine, comprimés

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre GLYXAMBI et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur GLYXAMBI sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- L'**acidocétose diabétique** est une affection grave menaçant la vie qui nécessite une hospitalisation d'urgence. Des cas d'acidocétose diabétique ont été signalés chez des patients atteints de diabète de type 2 dont le taux de sucre dans le sang était normal ou élevé et qui prennent de l'empagliflozine (un des médicaments contenus dans GLYXAMBI) et d'autres inhibiteurs du cotransporteur du sodium-glucose de type 2 (SGLT-2). Certains cas d'acidocétose diabétique ont été mortels.
- Obtenez sans tarder des soins médicaux et **cessez immédiatement de prendre GLYXAMBI** si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants (et ce, même si votre taux de sucre dans le sang est normal) : difficulté à respirer, nausées, vomissements, douleur à l'estomac, perte de l'appétit, confusion, sensation de grande soif, fatigue inhabituelle, odeur sucrée de l'haleine, goût sucré ou métallique dans la bouche ou odeur différente de l'urine ou de la transpiration.

Ne prenez pas GLYXAMBI si vous souffrez :

- d'acidocétose diabétique ou si vous avez des antécédents d'acidocétose diabétique;
- de diabète de type 1.

Pourquoi utilise-t-on GLYXAMBI?

GLYXAMBI est utilisé avec la metformine de concert avec un régime alimentaire et l'exercice pour améliorer le taux de sucre dans le sang chez les adultes atteints de diabète de type 2.

GLYXAMBI peut être utilisé :

- chez les patients dont le diabète n'est pas maîtrisé avec la metformine et JARDIANCE (empagliflozine); ou
- chez les patients dont le diabète n'est pas maîtrisé avec la metformine et TRAJENTA (linagliptine); ou
- chez les patients qui prennent présentement de la metformine avec JARDIANCE (empagliflozine) et TRAJENTA (linagliptine) sous forme de comprimés distincts.

Comment GLYXAMBI agit-il?

GLYXAMBI contient deux médicaments : l'empagliflozine et la linagliptine.

L'empagliflozine appartient à une classe de médicaments nommés inhibiteurs du cotransporteur du sodium-glucose de type 2 (SGLT-2). Elle élimine le surplus de glucose dans l'organisme par l'entremise de l'urine.

La linagliptine appartient à une classe de médicaments nommés inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). Elle aide à améliorer le taux d'insuline dans l'organisme lorsque le taux de sucre dans le sang est élevé, plus particulièrement après un repas. La linagliptine aide également à réduire la quantité de sucre produite par l'organisme.

Quels sont les ingrédients de GLYXAMBI?

Ingrédients médicinaux : empagliflozine et linagliptine.

Ingrédients non médicinaux : copovidone, amidon de maïs, crospovidone, hypromellose, stéarate de magnésium, mannitol, polyéthylène-glycol, amidon prégélifié, talc et dioxyde de titane.

Sous quelle forme se présente GLYXAMBI :

Comprimés contenant :

- 10 mg d'empagliflozine et 5 mg de linagliptine; ou
- 25 mg d'empagliflozine et 5 mg de linagliptine.

GLYXAMBI ne doit pas être utilisé si vous :

- êtes allergique à l'un des ingrédients de GLYXAMBI, y compris l'empagliflozine (ou tout autre inhibiteur du SGLT-2) et la linagliptine (ou tout autre inhibiteur de la DPP-4);
- avez des problèmes de reins graves ou devez subir une dialyse;
- souffrez d'acidocétose diabétique;
- êtes atteint de diabète de type 1;
- présentez une perte de liquides de l'organisme due à des vomissements, une diarrhée ou une déshydratation;
- êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- allaitez ou prévoyez allaiter;
- êtes âgé de moins de 18 ans.

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre GLYXAMBI. Informez-le de toutes vos affections médicales et de tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- présentez un risque plus élevé d'acidocétose diabétique, y compris si vous :
 - êtes déshydraté ou présentez des vomissements, une diarrhée ou une sudation excessifs;
 - suivez un régime à teneur très faible en glucides;
 - consommez beaucoup d'alcool;
 - avez ou avez déjà eu des problèmes avec votre pancréas, y compris une pancréatite ou une chirurgie au pancréas;
 - êtes hospitalisé en raison d'une chirurgie majeure, d'une infection grave ou d'affections médicales graves;
 - avez des antécédents d'acidocétose diabétique.
- avez des problèmes de reins;
- avez des problèmes de foie;

- souffrez d'insuffisance cardiaque ou d'une maladie cardiaque;
- présentez un risque élevé d'accident vasculaire cérébral (AVC) (p. ex., en raison de problèmes de rythme cardiaque, d'antécédents de mini-AVC, etc.);
- avez une tension artérielle faible;
- prenez un médicament pour contrôler une tension artérielle élevée ou prenez un diurétique (médicament utilisé pour éliminer le surplus d'eau de votre organisme);
- prenez de l'insuline. La prise de GLYXAMBI avec de l'insuline peut augmenter le risque d'un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie). L'emploi de GLYXAMBI avec de l'insuline n'est pas approuvé;
- prenez d'autres médicaments utilisés pour abaisser le taux de sucre dans le sang. La prise de GLYXAMBI avec ces médicaments peut augmenter le risque d'un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie);
- présentez un système immunitaire affaibli, selon l'avis d'un médecin; par exemple, si vous avez subi une greffe d'un organe ou si vous avez le VIH/SIDA;
- avez des antécédents d'infections à levures du vagin ou du pénis. GLYXAMBI augmente le risque d'avoir une infection à levures et ce risque est d'autant plus élevé si vous avez déjà eu ce genre d'infection par le passé;
- avez ou avez déjà eu une inflammation du pancréas (pancréatite);
- avez des antécédents d'infection des voies urinaires ou de la difficulté à uriner;
- avez des problèmes de peau;
- êtes âgé de 65 ans ou plus. Si vous êtes âgé de plus de 75 ans, l'utilisation de GLYXAMBI n'est pas recommandée.

Autres mises en garde :

Votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé (hyperglycémie) si vous présentez de la fièvre, une infection, subissez une chirurgie ou un traumatisme (conditions de stress). Si c'est le cas, communiquez avec votre médecin car il pourrait être nécessaire d'ajuster votre médicament.

GLYXAMBI peut causer la fasciite nécrosante du périnée (région entre l'anus et les organes génitaux et autour de ceux-ci). Il s'agit d'une infection rare, mais grave et possiblement mortelle qui peut affecter les hommes et les femmes qui souffrent de diabète et qui prennent des inhibiteurs du SGLT-2. Cette infection est également appelée gangrène de Fournier et nécessite un traitement d'urgence. Si vous présentez des symptômes tels que sensibilité au toucher, rougeur ou enflure au niveau des organes génitaux ou de la région allant des organes génitaux au rectum, et ce, particulièrement si vous faites de la fièvre ou si vous présentez un malaise généralisé, communiquez sans tarder avec votre médecin. Il pourrait s'agir de signes de gangrène de Fournier.

GLYXAMBI peut causer des étourdissements ou une sensation de tête légère. Vous ne devez pas conduire ni opérer de machinerie avant de connaître votre réaction à ce médicament.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec GLYXAMBI :

- certains médicaments utilisés pour traiter le diabète, y compris l'insuline;
- médicaments utilisés pour traiter les crises convulsives, comme le phénobarbital, la carbamazépine et la phénytoïne; une surveillance plus étroite du taux de sucre dans votre sang par le médecin pourrait être nécessaire;
- rifampine (médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes) ou dexaméthasone (un stéroïde); une surveillance plus étroite du taux de sucre dans votre sang par le médecin pourrait être nécessaire;
- médicaments servant à abaisser la tension artérielle;
- diurétiques, comme le furosémide, médicaments utilisés pour éliminer le surplus d'eau de l'organisme;
- millepertuis, un produit de médecine douce qui peut amoindrir l'effet de GLYXAMBI.

Comment prendre GLYXAMBI :

Suivez les directives de votre médecin.

GLYXAMBI doit être pris :

- une fois par jour;
- à n'importe quel moment de la journée, environ à la même heure chaque jour;
- par la bouche;
- avec ou sans nourriture.

Avalez les comprimés en entier. Vous ne devez PAS couper ni diviser les comprimés.

Dose habituelle :

GLYXAMBI est offert en deux teneurs : comprimés à 10 mg/5 mg et comprimés à 25 mg/5 mg. Votre médecin vous dira quelle dose de GLYXAMBI vous devez prendre. Vous devez prendre un comprimé de GLYXAMBI une fois par jour.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de GLYXAMBI, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou avec le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

- S'il reste 12 heures ou plus avant votre prochaine dose, prenez GLYXAMBI dès que vous vous en souvenez. Prenez ensuite la dose suivante à l'heure habituelle.
- S'il reste moins de 12 heures avant votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez ensuite la dose suivante à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas deux doses en même temps pour compenser celle que vous avez oubliée. Ne prenez jamais deux doses le même jour.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à GLYXAMBI?

Lorsque vous prenez GLYXAMBI, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- toux (avec ou sans sécrétions);
- congestion nasale ou écoulement nasal;
- mal de gorge;
- ulcères dans la bouche;
- diarrhée;
- nausées et vomissements;
- douleur abdominale;
- constipation;
- perte de poids;
- mal de tête/étourdissement;
- mal de dos;
- douleur musculaire;
- sensation de faiblesse;
- tremblements;
- élimination d'un plus grand volume d'urine que d'habitude ou besoin plus fréquent d'uriner;
- difficulté à uriner ou douleur en urinant;
- démangeaisons;
- éruption cutanée.

Si l'un ou l'autre de ces effets secondaires vous incommode gravement, veuillez en aviser votre médecin ou votre pharmacien.

GLYXAMBI peut entraîner des résultats anormaux à certains tests sanguins. Votre médecin décidera si des tests sanguins doivent être effectués, et ce, afin de vérifier le fonctionnement de vos reins et de votre foie, le taux de gras dans votre sang et la quantité de globules rouges dans votre sang (hématocrite).

L'acidocétose diabétique est une affection médicale grave qui survient normalement en présence d'un taux de sucre dans le sang élevé; toutefois, des cas ont également été observés en présence d'un taux de sucre dans le sang près de la normale. Obtenez sans tarder des soins médicaux si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes décrits dans le tableau ci-dessous sous Acidocétose diabétique, et ce, même si votre taux de sucre dans le sang est normal.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
FRÉQUENT			
Infection des voies urinaires : sensation de brûlure en urinant, douleur pelvienne ou dans le milieu du dos, besoin plus fréquent d'uriner.		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) : tremblements, transpiration, battements de cœur rapides, changement au niveau de la vision, faim, maux de tête et changements de l'humeur.		✓	
Infections génitales : Infection vaginale à levures : démangeaisons intenses, sensation de brûlure, douleur, irritation et écoulement d'une substance épaisse et granuleuse de couleur gris pâle. Infection à levures du pénis : rougeur, enflure, démangeaisons au niveau du gland du pénis; écoulement d'une substance épaisse et granuleuse sous le prépuce accompagnée d'une odeur désagréable; difficulté à découvrir le gland, douleur en urinant ou durant les relations sexuelles.	✓		
PEU FRÉQUENT			
Déplétion du volume (perte de liquides essentiels de l'organisme, déshydratation, surtout chez les patients de plus de 75 ans) : bouche sèche ou pâteuse, maux de tête, étourdissements, besoin d'uriner moins fréquent que la normale, soif, évanouissement, sensation de tête légère ou faiblesse, surtout lorsqu'on se lève debout.			✓
Réactions allergiques (hypersensibilité) : urticaires, enflure au niveau du visage, des			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
lèvres, de la langue et de la gorge pouvant causer une difficulté à respirer ou à avaler; respiration sifflante et essoufflement.			✓
Faible tension artérielle : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère. Peut survenir en se levant après avoir été assis ou couché.		✓	
Problèmes rénaux : tout changement au niveau du volume, de la fréquence ou de la couleur des urines (urine pâle ou foncée).		✓	
Septicémie (infection grave pouvant se propager des voies urinaires au reste du corps) : fièvre ou température corporelle basse, frissons, respiration rapide, battements de cœur rapides, douleur en urinant, difficulté à uriner, besoin fréquent d'uriner.			✓
Infection rénale aiguë : douleur en urinant, besoin urgent ou fréquent d'uriner, douleur au bas du dos, fièvre ou frissons, urine trouble ou à odeur désagréable, sang dans l'urine.			✓
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur abdominale intense et prolongée qui peut s'accompagner de vomissements.			✓
INCONNU			
Acidocétose diabétique : difficulté à respirer, sensation de grande soif, vomissements,			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
douleur à l'estomac, nausées, perte de l'appétit, confusion, fatigue inhabituelle, odeur sucrée de l'haleine, goût sucré ou métallique dans la bouche, odeur différente de l'urine ou de la transpiration.			✓
Réactions cutanées graves : éruptions cutanées, rougeur, peau qui pèle et/ou formation d'ampoules sur la peau, les lèvres, au niveau des yeux ou dans la bouche.			✓
Gangrène de Fournier (infection grave affectant le tissu mou) : fièvre, sensation de faiblesse, de fatigue ou d'inconfort; sensibilité au toucher, rougeur ou enflure au niveau ou autour des organes génitaux ou de l'anus.			✓
Arthralgie : douleur intense dans les articulations.		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation :

Garder à une température entre 15 et 30 °C.

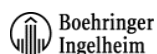
Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur GLYXAMBI :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé;
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), sur le site Web du fabricant (<https://www.boehringer-ingenelheim.ca>) ou en communiquant avec le fabricant, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée, au 1-800-263-5103, poste 84633.

Le présent feuillet a été rédigé par Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée. Ces renseignements étaient à jour à la date de révision indiquée ci-dessous. Toutefois, le fabricant peut disposer de renseignements plus récents.

Dernière révision : 14 mai 2019



Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée
Burlington, ON, Canada L7L 5H4

Promotion conjointe avec :

Lilly

Eli Lilly Canada Inc.
Toronto, ON, Canada M1N 2E8