

RxGlyxambi®

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC ĐỀ XA TÂM TAY TRÉ EM ĐỘC KỶ HƯƠNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

Thành phần công thức thuốc:

1 viên nén bao phim chứa:

Thành phần được chắt:

Empagliflozin: 10 mg hoặc 25 mg

Linagliptin: 5 mg

Thành phần tá dược:

Cho mọi hàm lượng: Mannitol, tinh bột bền gelatin hóa, tinh bột ngô, Copovidone, Crospovidone, Talc, magiê stearate

Hàm lượng 10 mg/5 mg: Hỗn hợp pha sản màu vàng (thành phần: hypromellose 2910, mannitol, talc, titan dioxide, marcrogol 6000, màu vàng oxit sắt),

Hàm lượng 25 mg/5 mg: Hỗn hợp pha sản màu hồng (thành phần: hypromellose 2910, mannitol, talc, titan dioxide, marcrogol 6000, màu đỏ oxit sắt).

Dạng bào chế:

Hàm lượng 10 mg/5 mg: Viên nén bao phim hình tam giác vòng cung, một phẳng, cạnh xen màu vàng nhạt. Dập chìm biểu tượng công ty Boehringer Ingelheim trên một mặt và chữ "10/5" trên mặt còn lại.

Hàm lượng 25 mg/5 mg: Viên nén bao phim hình tam giác vòng cung, một phẳng, cạnh xen màu hồng nhạt. Dập chìm biểu tượng công ty Boehringer Ingelheim trên một mặt và chữ "25/5" trên mặt còn lại.

Chỉ định:

Glyxambi là thuốc phối hợp có định liều của empagliflozin và linagliptin, được chỉ định cho bệnh nhân trưởng thành trên 18 tuổi mắc đái tháo đường typ 2 nhằm:

- Cải thiện kiểm soát đường huyết khi metformin và/hoặc sulphonylurea (SU) và một trong các đơn thành phần của Glyxambi chưa đem lại sự kiểm soát đường huyết tốt.
- Khi đang được điều trị với phối hợp empagliflozin và linagliptin ở dạng đơn lẻ.

Liều dùng, cách dùng

Liều khởi đầu của GLYXAMBI® được khuyến cáo là 10 mg/5 mg (empagliflozin 10 mg/ linagliptin 5 mg), 1 lần/ngày.

Ở bệnh nhân dùng nạp GLYXAMBI® 10 mg/5 mg uống 1 lần/ngày và cần kiểm soát thêm đường huyết, liều có thể tăng lên GLYXAMBI® 25 mg/5 mg (empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg), uống 1 lần/ngày. GLYXAMBI® có thể được dùng cùng hoặc không cùng thức ăn và vào bất cứ thời điểm nào trong ngày.

Bệnh nhân suy thận

Không khuyến cáo sử dụng GLYXAMBI® cho bệnh nhân có mức lọc cầu thận eGFR <30 ml/phút/1,73 m² (xem mục Cảnh báo đặc biệt và thận trọng).

Không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân có mức lọc cầu thận eGFR ≥30 ml/phút/1,73 m².

Bệnh nhân suy gan

Không khuyến cáo hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan.

Bệnh nhân cao tuổi

Khuyến cáo không cần hiệu chỉnh liều theo tuổi. Kinh nghiệm điều trị cho bệnh nhân từ 85 tuổi trở lên còn hạn chế do vậy không khuyến cáo bắt đầu điều trị bằng GLYXAMBI® cho nhóm quần thể bệnh nhân này (xem mục Cảnh báo đặc biệt và thận trọng).

Trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của GLYXAMBI® ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Không khuyến cáo sử dụng GLYXAMBI® cho bệnh nhân dưới 18 tuổi.

Điều trị phối hợp

Khi dùng GLYXAMBI® phối hợp với một sulphonylurea hoặc insulin, có thể cần nhắc dùng sulphonylurea hoặc insulin liều thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết (xem mục Tương tác và Tác dụng phụ).

Quên liều

Nếu quên thuốc, nên dùng ngay khi bệnh nhân nhớ ra. Không nên dùng liều gấp đôi trong cùng một ngày.

Chống chỉ định

Quá mẫn với empagliflozin hoặc linagliptin hoặc bất cứ thành phần tá dược nào.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Không nên dùng GLYXAMBI® cho bệnh nhân đái tháo đường typ 1, suy thận nặng hoặc đang dùng thuốc hạ đường huyết để giảm nguy cơ hạ đường huyết (xem mục Tương tác và Tác dụng phụ).

Đái tháo đường nhiễm toan ceton

Các trường hợp đái tháo đường nhiễm toan ceton (DKA), tình trạng nghiêm trọng đe dọa tính mạng đòi hỏi phải nhập viện cấp cứu, đã được ghi nhận trên bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin, bao gồm cả các trường hợp tử vong. Trong một số trường hợp được báo cáo, biểu hiện lâm sàng không điển hình chỉ với tăng nồng độ glucose máu ở mức độ trung bình, dưới 14 mmol/L (250 mg/dl).

Nguy cơ đái tháo đường nhiễm toan ceton cần được lưu ý trong trường hợp có các triệu chứng không đặc hiệu như buồn nôn, nôn, chán ăn, đau bụng, khát quá mức, khó thở, lờn lờn, mệt mỏi hoặc buồn ngủ bất thường. Bệnh nhân cần được đánh giá nguy cơ nhiễm toan ceton ngay lập tức nếu có xuất hiện các dấu hiệu này, bất kể nồng độ glucose trong máu. Nếu nghi ngờ nhiễm toan ceton, nên ngừng dùng GLYXAMBI® ngay, nên đánh giá bệnh nhân và phải tiến hành điều trị kịp thời.

Bệnh nhân có nguy cơ cao nhiễm toan ceton trong khi dùng GLYXAMBI® bao gồm các bệnh nhân có chế độ ăn rất ít carbohydrate (do yếu tố kết hợp này có thể làm cơ thể sản sinh thêm ceton), bệnh nhân bị bệnh cấp tính, rối loạn tuyến tụy gây thiếu hụt insulin (như đái tháo đường typ 1, tiền suy tụy hoặc phẫu thuật tụy), giảm liều insulin (bao gồm cả suy giảm bơm insulin), nghiện rượu, mất nước nghiêm trọng và bệnh nhân có tiền sử nhiễm toan ceton. Nên thận trọng khi dùng GLYXAMBI® cho những bệnh nhân này. Nên thận trọng khi giảm liều insulin (xem Liều dùng và Cách dùng). Trên bệnh nhân điều trị bằng GLYXAMBI® nên theo dõi tình trạng nhiễm toan ceton và tạm thời ngưng dùng GLYXAMBI® trong trường hợp bệnh cảnh lâm sàng cho thấy có khả năng nhiễm toan ceton (như nhìn ăn kéo dài do các bệnh cấp tính hoặc phẫu thuật). Trong những trường hợp này, cần nhắc kiểm soát ceton, kể cả khi đã dùng điều trị với GLYXAMBI®.

Viêm cân mạc hoại tử vùng đáy chậu (hoại tử Fournier)

Đã có báo cáo hậu mãi về các trường hợp viêm cân mạc hoại tử vùng đáy chậu (hay còn gọi là hoại tử Fournier), một dạng nhiễm khuẩn hoại tử hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và đe dọa đến tính mạng, trên bệnh nhân đái tháo đường nam và nữ đang điều trị bằng các thuốc ức chế SGLT2 bao gồm empagliflozin. Hậu quả nghiêm trọng bao gồm nhập viện, đa phẫu và tử vong.

Bệnh nhân đang được điều trị bằng GLYXAMBI® nếu xuất hiện đau hoặc tấy, đỏ, sưng bộ phận sinh dục hoặc vùng đáy chậu, sốt, mệt mỏi thì cần được đánh giá bệnh viêm cân mạc hoại tử. Nếu nghi ngờ mắc bệnh, cần ngừng dùng GLYXAMBI® và nhanh chóng điều trị (bao gồm dùng kháng sinh phổ rộng và phẫu thuật cắt bỏ phần mô bị nhiễm trùng nếu cần thiết).

Hạ glucose máu

Trong các thử nghiệm lâm sàng với linagliptin hoặc empagliflozin là một phần của liệu pháp phối hợp với các tác nhân không gây hạ glucose máu (như metformin, các thiazolidinedion), tỷ lệ hạ glucose máu được ghi nhận với linagliptin hoặc empagliflozin tương tự với bệnh nhân dùng giả được (xem Tác dụng phụ). Nên thận trọng khi dùng GLYXAMBI® phối hợp với sulphonylurea hoặc insulin. Có thể cần nhắc giảm liều của sulphonylurea hoặc insulin.

Viêm tụy

Đã có báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về trường hợp viêm tụy cấp ở bệnh nhân dùng linagliptin. Nên ngừng dùng GLYXAMBI® nếu nghi ngờ bị viêm tụy.

Sử dụng cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Không khuyến cáo dùng GLYXAMBI® cho bệnh nhân có mức lọc cầu thận eGFR <30 ml/phút/1,73 m².

Theo dõi chức năng thận

Với cơ chế hoạt động của thuốc, hiệu quả của empagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận. Do đó, khuyến cáo đánh giá chức năng thận trước khi bắt đầu điều trị bằng GLYXAMBI® và định kỳ trong quá trình điều trị, tối thiểu là hàng năm.

Sử dụng cho bệnh nhân có nguy cơ suy giảm tuần hoàn

Dựa trên cơ chế hoạt động của các thuốc ức chế SGLT-2, các thuốc lợi tiểu thẩm thấu kèm theo điều trị thài đường qua nước tiểu có thể dẫn đến giảm huyết áp ở mức độ trung bình. Do đó, cần thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân có nguy cơ hạ huyết áp gây ra bởi empagliflozin như bệnh nhân bị bệnh tim mạch, bệnh nhân đang điều trị bằng các thuốc chống tăng huyết áp có tiền sử hạ huyết áp hoặc bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên.

Trong trường hợp có thể dẫn đến mất dịch (như bệnh đường tiêu hóa), khuyến cáo theo dõi cẩn thận thể tích tuần hoàn (như thăm khám, đo huyết áp, các xét nghiệm bao gồm cả haematocrit) và các chất điện giải cho bệnh nhân dùng empagliflozin. Nên cân nhắc tạm ngưng điều trị bằng GLYXAMBI® cho đến khi tình trạng mất dịch được điều chỉnh.

Nhiễm trùng đường tiết niệu

Trong các thử nghiệm lâm sàng góp, mù dôi có đối chứng placebo trong thời gian từ 18 đến 24 tuần, tần suất nhiễm trùng đường tiết niệu khi dùng được ghi nhận như một biến cố bất lợi tương tự ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin 25 mg và nhóm dùng giả được và cao hơn nhóm bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin 10 mg. Các trường hợp nhiễm trùng đường tiết niệu có biến chứng sau khi lưu hành như viêm thận-bể thận hoặc nhiễm khuẩn huyết từ đường tiết niệu đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị với empagliflozin. Nên cân nhắc tạm thời ngưng dùng GLYXAMBI® cho bệnh nhân bị nhiễm trùng đường tiết niệu biến chứng.

Bọng nước dạng pemphigoid

Đã có báo cáo về trường hợp bị bọng nước dạng pemphigoid ở bệnh nhân dùng linagliptin. Nên ngừng dùng GLYXAMBI® nếu nghi ngờ bị bọng nước dạng pemphigoid.

Bệnh nhân cao tuổi

Bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên có thể tăng nguy cơ bị suy giảm tuần hoàn, do đó nên thận trọng khi kê đơn GLYXAMBI® cho những bệnh nhân này (xem Tác dụng phụ). Kinh nghiệm điều trị cho bệnh nhân từ 85 tuổi trở lên còn hạn chế. Không khuyến cáo bắt đầu điều trị bằng GLYXAMBI® cho nhóm bệnh nhân này.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Các dữ liệu về việc sử dụng empagliflozin và linagliptin cho phụ nữ có thai còn hạn chế. Các nghiên cứu tiền lâm sàng không cho thấy tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp tương ứng với độc tính trên sinh sản. Để phòng ngừa, khuyến cáo nên tránh dùng GLYXAMBI® trong thời kỳ mang thai trừ khi thực sự cần thiết.

Phụ nữ cho con bú

Hiện chưa có các dữ liệu trên người về khả năng bài tiết empagliflozin và linagliptin vào sữa mẹ.

Các dữ liệu tiền lâm sàng hiện có trên động vật cho thấy empagliflozin và linagliptin bài tiết vào sữa mẹ. Không ngoại trừ nguy cơ trên người đối với trẻ sơ sinh. Khuyến cáo ngừng cho con bú trong thời gian điều trị bằng GLYXAMBI®.

Khả năng sinh sản

Chưa có các nghiên cứu về ảnh hưởng trên khả năng sinh sản của người được thực hiện với GLYXAMBI® hoặc với các thuốc thành phần.

Các nghiên cứu tiền lâm sàng với empagliflozin đơn độc hoặc linagliptin đơn độc không cho thấy tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp của thuốc đến khả năng sinh sản.

Anh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Chưa có các nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc được thực hiện.

Tương tác của thuốc

Không có tương tác giữa hai thành phần của liều phối hợp có định này được ghi nhận trong các nghiên cứu lâm sàng.

Không có các nghiên cứu tương tác thuốc được thực hiện với GLYXAMBI® với các thuốc khác, tuy nhiên, các nghiên cứu này đã được thực hiện với các thuốc thành phần.

Chưa có các tương tác được định học có ý nghĩa lâm sàng được ghi nhận khi empagliflozin hoặc linagliptin cùng các thuốc khác thường được sử dụng. Dựa trên các kết quả nghiên cứu được động học, khuyến cáo không hiệu chỉnh liều GLYXAMBI® khi dùng đồng thời với các thuốc được kê đơn thông thường khác (xem mục Đặc tính Dược lý học), ngoại trừ các trường hợp được đề cập dưới đây.

Insulin và các sulphonylurea

Insulin và các sulphonylurea có thể làm tăng nguy cơ hạ glucose máu. Do đó, có thể cần dùng insulin hoặc sulphonylurea liều thấp hơn để làm giảm nguy cơ hạ glucose máu khi dùng kết hợp với GLYXAMBI® (xem mục Liều dùng và Cách dùng, Cảnh báo đặc biệt và Thận trọng, Tác dụng phụ).

Các thuốc lợi tiểu

empagliflozin có thể làm tăng tác dụng lợi tiểu của thiazid và các thuốc lợi tiểu quai và có thể làm tăng nguy cơ mất nước và hạ huyết áp (xem mục Cảnh báo đặc biệt và Thận trọng).

Các thuốc ức chế và cảm ứng UGT

Empagliflozin được chuyển hóa chủ yếu thông qua enzym uridin 5'-diphosphoglucuronosyltransferase (UGT); tuy nhiên, biểu hiện trên lâm sàng của các thuốc ức chế UGT đến empagliflozin không được dự kiến (Xem mục Đặc tính dược lý học).

Các thuốc gây cảm ứng P-gp hoặc isozyme CYP3A4

Sử dụng đồng thời với rifampion làm giảm 40% nồng độ linagliptin trong tuần hoàn, cho thấy hiệu quả của linagliptin có thể giảm khi dùng đồng thời với các thuốc gây cảm ứng mạnh P-glycoprotein (P-gp) hoặc cytochrome P450 (CYP) isozyme CYP3A4, đặc biệt nếu các thuốc này được dùng trong thời gian dài (xem mục Đặc tính dược lý học). Sử dụng đồng thời với các thuốc khác gây cảm ứng mạnh P-gp và CYP3A4, như carbamazepin,

phenobarbital và phenytoin chưa được nghiên cứu.

Tương kỵ của thuốc

Không áp dụng

Tác dụng không mong muốn của thuốc

Tổng số 2173 bệnh nhân bị đái tháo đường typ 2 được điều trị trong các thử nghiệm lâm sàng để đánh giá độ an toàn của GLYXAMBI®, trong đó 1005 bệnh nhân được điều trị bằng GLYXAMBI®. Trong các thử nghiệm lâm sàng, bệnh nhân được điều trị đến 24 hoặc 52 tuần.

Tác dụng phụ thường gặp nhất là nhiễm trùng đường tiết niệu (xem mô tả các phản ứng phụ được lựa chọn).

Nhìn chung, dữ liệu về độ an toàn của GLYXAMBI® tương tự dữ liệu về độ an toàn của từng thuốc thành phần (empagliflozin và linagliptin).

Các tác dụng phụ của GLYXAMBI®trình bày ở Bảng 1 liệt kê theo hệ cơ quan, dựa trên các dữ liệu về độ an toàn của empagliflozin và linagliptin đơn trị liệu, và cũng đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và theo dõi sau khi đưa thuốc ra thị trường. Không có thêm các tác dụng phụ được xác định với GLYXAMBI® so với từng thuốc thành phần. Các tần suất được xác định rất phổ biến (≥ 1/10), phổ biến (≥1/100 đến <1/10), không phổ biến (≥1/1000 đến <1/100), hiếm gặp (≥1/10000 đến <1/1000), hoặc rất hiếm gặp (<1/10000) và không biết (không thể ước tính từ các dữ liệu sẵn có)

Bảng 1: Các tác dụng ngoại ý được báo cáo trong những nghiên cứu đối chứng giả được và rút ra từ kinh nghiệm hậu mãi

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm khuẩn và nhiễm kí sinh trùng	Phổ biến	Nhiễm trùng đường tiết niệu ¹ (viêm thận-bể thận và nhiễm khuẩn huyết từ đường tiết niệu) ¹
	Phổ biến	Viêm âm đạo do nấm, viêm âm hộ-âm đạo, viêm bao quy đầu và các nhiễm trùng đường sinh dục khác ^{1,2}
	Phổ biến Hiếm gặp	Viêm mũi họng ² Viêm cân mạc hoại tử vùng đáy chậu (hoại tử Fournier) ³
Rối loạn hệ miễn dịch	Không phổ biến Không phổ biến	Quá mẫn ⁴ Phù mạch ^{5,6} , Mề đay ^{2,4}
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	Phổ biến	Hạ glucose máu (khi sử dụng cùng sulphonylurea hoặc insulin) ⁷
	Phổ biến Hiếm gặp	Khát ⁸ Nhiễm toan ceton ⁴
Các rối loạn mạch	Không phổ biến	Giảm thể tích tuần hoàn ^{1,2,9}
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Phổ biến	Ho ²
Rối loạn tiêu hóa	Phổ biến	Táo bón ¹
	Không phổ biến Hiếm gặp	Viêm tụy ² Loét miệng ²
Rối loạn da và mô dưới da	Phổ biến	Phát ban ¹
	Phổ biến Không biết	Ngứa ^{4,8} Bọng nước kiểu pemphigoid ^{2,4}
Rối loạn thận và hệ tiết niệu	Phổ biến Không phổ biến Rất hiếm gặp	Tăng tiểu tiện ^{1,10} Bi tiểu ¹ Viêm mô kẽ ống thận ⁴
Xét nghiệm	Phổ biến	Tăng amylase ²
	Phổ biến	Tăng lipase ²
	Không phổ biến	Tăng haematocrit ^{1,5}
	Không phổ biến	Tăng lipid huyết thanh ^{1,11}
	Không phổ biến	Tăng creatinin máu ^{2,12-14} Giảm tốc độ lọc cầu thận ^{1,15}

¹ thu được từ các kinh nghiệm khi sử dụng empagliflozin

² thu được từ các kinh nghiệm khi sử dụng linagliptin

³ thu được từ kinh nghiệm hậu mãi của linagliptin

⁴ thu được từ kinh nghiệm hậu mãi của empagliflozin

⁵ thay đổi trung bình từ mức hematocrit ban đầu là 3,3% và 4,2% lần lượt với Glyxambi 10 mg/5 mg và Glyxambi 25 mg/5 mg, so với 0,2% với placebo. Trong một nghiên cứu lâm sàng với empagliflozin, các giá trị hematocrit quay trở lại giá trị ban đầu sau khi dùng điều trị 30 ngày.

⁶ phần trăm tăng trung bình từ mức ban đầu của Glyxambi 10 mg/5 mg và Glyxambi 25 mg/5 mg so với giả được: lần lượt là cholesterol toàn phần 3,2% và 4,6% so với 0,5%; HDL-cholesterol 8,5% và 6,2% so với 0,4%; LDL-cholesterol 5,8% và 11,0% so với 3,3%; triglycid -0,5% và 3,3% so với 6,4%.

⁸ Trong nghiên cứu CARMELINA, bọng nước kiểu pemphigoid đã được báo cáo ở 0,2% bệnh nhân điều trị với linagliptin và không có ở bệnh nhân điều trị với giả được.

⁹ Dữ liệu góp từ các nghiên cứu với empagliflozin trên các bệnh nhân suy tim (một nửa trong số đó mắc đái tháo đường typ 2) cho thấy tần suất cao có giảm thể tích tuần hoàn ("rất phổ biến": 11,4% với empagliflozin so với 9,7% với giả được).

¹⁰ xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**

¹¹ xem các mục dưới đây để biết thêm thông tin

Mô tả các phản ứng bất lợi được lựa chọn

Tần suất dưới đây được tính cho các tác dụng phụ không kể nguyên nhân.

Hạ glucose máu

Trong các thử nghiệm lâm sàng góp với GLYXAMBI® trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và đường huyết không được kiểm soát tốt khi điều trị bằng metformin, biến cố hạ đường huyết được xác định là thấp (<1,5%; đối với các biến cố được khẳng định trên lâm sàng trong từng thử nghiệm lâm sàng xem Bảng 2).

Một bệnh nhân dùng GLYXAMBI® gặp biến cố hạ đường huyết nghiêm trọng đã được xác định (được xác định bởi nghiên cứu viên) trong các thử nghiệm lâm sàng dùng thuốc hoặc đối chứng giả được và không trường hợp nào cần sự trợ giúp.

Bảng 2: Biến cố hạ đường huyết đã được xác định – Glyxambi 10 mg/5 mg và Glyxambi 25 mg/5 mg

	Thử nghiệm lâm sàng 1275.1 (điều trị thêm vào với metformin)				
	Glyxambi® 10 mg/5 mg	Glyxambi® 25 mg/5 mg	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Linagliptin 5 mg
Số bệnh nhân được phân tích, N (%)	136 (100,0)	137 (100,0)	141 (100,0)	141 (100,0)	132 (100,0)
Bệnh nhân có xảy ra biến cố, N (%)	3 (2,2)	5 (3,6)	2 (1,4)	5 (3,5)	3 (2,3)

	Thử nghiệm lâm sàng 1275.1 (bệnh nhân mới chưa được điều trị)				
	Glyxambi® 10 mg/5 mg	Glyxambi® 25 mg/5 mg	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Linagliptin 5 mg
Số bệnh nhân được phân tích, N (%)	136 (100,0)	136 (100,0)	135 (100,0)	135 (100,0)	135 (100,0)
Bệnh nhân có xảy ra biến cố, N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,0)	1 (0,7)	1 (0,7)

	Thử nghiệm lâm sàng 1275.9 (điều trị thêm vào với metformin + linagliptin 5 mg)		
	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Giả được
Số bệnh nhân được phân tích, N (%)	112 (100,0)	110 (100,0)	110 (100,0)
Bệnh nhân có xảy ra biến cố, N (%)	0 (0,0)	3 (2,7)	1 (0,9)

	Thử nghiệm lâm sàng 1275.10 (điều trị thêm vào với metformin + empagliflozin)		
	Metformin + Empagliflozin 10mg	Metformin + Empagliflozin 25 mg	Giả được
	Linagliptin 5 mg	Giả được	Giả được
Số bệnh nhân được phân tích, N (%)	126 (100,0)	128 (100,0)	112 (100,0)
Bệnh nhân có xảy ra biến cố, N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)

Hạ đường huyết do empagliflozin

Tần suất hạ đường huyết tùy thuộc vào phác đồ điều trị nên trong các nghiên cứu tương ứng và tương tự đối với nhóm dùng empagliflozin và giả được như một phác đồ đơn trị liệu, phác đồ dùng cùng metformin, và phác đồ dùng cùng pioglitazon +/- metformin. Tần suất bệnh nhân bị hạ đường huyết tăng lên ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin so với nhóm dùng giả được khi dùng cùng metformin kết hợp sulfonylurea và trong phác đồ kết hợp với insulin +/- metformin và +/-sulfonylurea.

Hạ đường huyết nghiêm trọng với empagliflozin (biến cố cần sự trợ giúp). Tần suất bệnh nhân gặp các biến cố hạ đường huyết nghiêm trọng thấp (<1%) và tương tự nhóm dùng empagliflozin và giả được đơn trị liệu, nhóm dùng cùng metformin +/- sulfonylurea, và nhóm dùng cùng pioglitazon +/- metformin.

Tần suất bệnh nhân gặp biến cố hạ đường huyết nghiêm trọng tăng lên ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin so với nhóm dùng giả được khi điều trị kết hợp với insulin +/- metformin và +/- sulfonylurea.

Hạ đường huyết với linagliptin

Tần suất phổ biến nhất được báo cáo là biến cố bất lợi trong các thử nghiệm lâm sàng với linagliptin là hạ đường huyết được ghi nhận khi kết hợp ba thuốc, linagliptin kết hợp với metformin và sulphonylurea (22,9% so với 14,8% ở nhóm dùng giả được).



**Boehringer
Ingelheim**

Hạ đường huyết trong các nghiên cứu có đối chứng giả được (10,9%; N=471) là nhỏ (80%; N=384) hoặc trung bình (16,6%; N=78) hoặc nghiêm trọng (1,9%; N=9).

Nhiễm trùng đường tiết niệu

Trong các nghiên cứu lâm sàng với GLYXAMBI*, tần suất của biến cố nhiễm trùng đường tiết niệu (GLYXAMBI* 25 mg/5 mg: 9,2%; GLYXAMBI* 10 mg/5 mg: 8,8%) tương tự biến cố được ghi nhận từ các nghiên cứu lâm sàng với empagliflozin.

Trong các nghiên cứu lâm sàng với empagliflozin, tổng tần suất xuất hiện biến cố nhiễm trùng đường tiết niệu ở nhóm bệnh nhân dùng empagliflozin 25 mg tương tự với nhóm bệnh nhân dùng giả được (7,0% và 7,2%), và cao hơn nhóm bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin 10 mg (8,8%). Mức độ nhiễm trùng đường tiết niệu nhẹ, trung bình và nặng tương tự với nhóm dùng giả được. Biến cố nhiễm trùng đường tiết niệu được ghi nhận nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân nữ dùng empagliflozin so với nhóm dùng giả được, trong khi ở nhóm bệnh nhân nam không xảy ra hiện tượng này.

Viêm âm đạo do nhiễm nấm, viêm âm hộ-âm đạo, viêm bao quy đầu và các nhiễm trùng đường sinh dục khác

Trong các thử nghiệm lâm sàng với GLYXAMBI*, tần suất xuất hiện biến cố nhiễm trùng đường sinh dục (GLYXAMBI* 25 mg/5 mg: 3,1%; GLYXAMBI* 10 mg/5 mg: 3,5%) trong các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin, viêm âm đạo do nhiễm nấm, viêm âm hộ-âm đạo, viêm bao quy đầu và các nhiễm trùng đường sinh dục khác được ghi nhận xảy ra thường xuyên hơn ở nhóm bệnh nhân dùng empagliflozin 10 mg (4,0%) và empagliflozin 25 mg (3,9%) so với nhóm dùng giả được (1,0%), và được ghi nhận xảy ra thường xuyên hơn ở nhóm bệnh nhân nữ dùng empagliflozin so với dùng giả được. Sự khác biệt về tần suất này xảy ra ít hơn ở nhóm bệnh nhân nam. Về mức độ nghiêm trọng, nhiễm trùng đường sinh dục thường xảy ra ở mức độ nhẹ và trung bình, không có trường hợp nào ở mức độ nặng.

Tăng tiểu tiện

Trong các nghiên cứu lâm sàng với GLYXAMBI*, tần suất xảy ra biến cố tăng tiểu tiện (GLYXAMBI* 25 mg/5 mg: 1,7%; GLYXAMBI* 10 mg/5 mg: 0,8%) tương tự tần suất được ghi nhận từ các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin.

Đánh giá theo cơ chế hoạt động, trong các nghiên cứu lâm sàng với empagliflozin, tăng tiểu tiện (được đánh giá bởi nghiên cứu PT bao gồm tăng số lần đi tiểu, đái niệu, tiểu đêm) được ghi nhận với tần suất cao hơn ở bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin 10 mg (3,5%) và empagliflozin 25 mg (3,3%) so với nhóm dùng giả được (1,4%). Tăng tiểu tiện hầu hết ở mức độ nhẹ và trung bình. Tần suất tiểu đêm được ghi nhận tương tự giữa nhóm dùng giả được và empagliflozin (<1%).

Giảm thể tích tuần hoàn

Trong các nghiên cứu lâm sàng với GLYXAMBI*, tần suất bệnh nhân gặp các biến cố giảm thể tích tuần hoàn (GLYXAMBI* 25 mg/5 mg: 0,6%; GLYXAMBI* 10 mg/5 mg: 0,5%) tương tự tần suất được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin.

Trong các nghiên cứu lâm sàng với empagliflozin, tổng tần suất xuất hiện biến cố giảm thể tích tuần hoàn tương tự với nhóm dùng giả được (placebo 0,3%, empagliflozin 10 mg 0,6%, và empagliflozin 25 mg 0,4%). Tác dụng của empagliflozin trên thái tự glucose niệu liên quan đến các thuốc lợi tiểu thẩm thấu có thể ảnh hưởng đến tình trạng thể tích của bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên. Tần suất bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên gặp biến cố suy giảm tuần hoàn ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg (2,3%) tương tự nhóm dùng giả được (2,1%), nhưng tăng lên ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg (4,3%).

Tăng creatinine máu và giảm mức lọc cầu thận

Trong các nghiên cứu lâm sàng với GLYXAMBI*, tần suất bệnh nhân tăng creatinin máu (GLYXAMBI* 25 mg/5 mg: 0,4%; GLYXAMBI* 10 mg/5 mg: 0%) và giảm mức độ lọc cầu thận (GLYXAMBI* 25 mg/5 mg: 0,4%; GLYXAMBI* 10 mg/5 mg: 0,6%) tương tự với biến cố được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin.

Trong các nghiên cứu lâm sàng với empagliflozin, tổng tần suất bệnh nhân bị tăng creatinin máu và giảm mức lọc cầu thận giữa nhóm dùng empagliflozin và nhóm dùng giả được tương tự nhau (creatinin máu tăng: empagliflozin 10 mg 0,6%, empagliflozin 25 mg 0,1%, giả được 0,5%; mức lọc cầu thận giảm: empagliflozin 10 mg 0,1%, empagliflozin 25 mg 0%, giả được 0,3%).

Trong các nghiên cứu mù đôi có đối chứng giả được trong thời gian lên đến 76 tuần, có sự tăng thoáng qua ban đầu của creatinin (thay đổi trung bình so với trước điều trị sau 12 tuần: empagliflozin 10 mg 0,02 mg/dL, empagliflozin 25 mg 0,01 mg/dL) và giảm thoáng qua ban đầu mức lọc cầu thận ước tính (thay đổi trung bình so với trước điều trị sau 12 tuần: empagliflozin 10 mg -1,34 mL/phút/1,73m², empagliflozin 25 mg -1,37 mL/phút/1,73m²) đã được ghi nhận. Sự thay đổi này thường hồi phục trong quá trình tiếp tục điều trị hoặc sau khi ngừng dùng thuốc.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc được sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

Quá liều và cách xử trí

Trong các thử nghiệm lâm sàng được kiểm soát trên người tình nguyện khỏe mạnh, liều đơn lên đến 800 mg empagliflozin, gặp 32 lần liều hàng ngày được khuyến cáo, đã được dung nạp tốt.

Trong các thử nghiệm lâm sàng được kiểm soát trên người tình nguyện khỏe mạnh, liều đơn lên đến 600 mg linagliptin (gấp 120 lần liều hàng ngày được khuyến cáo) đã được dung nạp tốt. Chưa có kinh nghiệm về dùng liều trên 600 mg ở người.

Điều trị

Khi gặp biến cố quá liều, nên sử dụng các biện pháp hỗ trợ thông thường như loại bỏ phần thuốc chưa được hấp thu ở đường tiêu hóa, theo dõi lâm sàng và thực hiện các can thiệp y khoa theo chỉ định.

Đặc tính dược lý học

Đặc tính dược lực học

Nhiệm vụ lý do điều trị: Phối hợp các thuốc hạ glucose máu đường uống, mã ATC: A10BD19

Cơ chế tác dụng

Phối hợp empagliflozin/linagliptin

Cơ chế tác dụng của empagliflozin, không phụ thuộc vào con đường vận chuyển insulin và chức năng tế bào β, khác biệt và bổ sung cơ chế tác dụng của các thuốc điều trị đái tháo đường type 2 hiện nay (T2DM). Do đó, hiệu quả của empagliflozin được nhận thấy là hỗ trợ cho tất cả các thuốc có cơ chế tác dụng khác, như các thuốc ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4).

Phối hợp empagliflozin và linagliptin, sau khi uống liều đơn, cho thấy tác dụng kiểm soát đường huyết tốt hơn (OGTT) so với từng thuốc riêng biệt đã được thử nghiệm trên chuột đái tháo đường ZDF. Điều trị đái ngày bằng empagliflozin kết hợp với linagliptin cải thiện có ý nghĩa mức độ nhạy cảm với insulin (được thử nghiệm kẹp đang đường tăng insulin huyết) trên chuột đái tháo đường db/db. Mức độ nhạy cảm với insulin được cải thiện cao hơn có ý nghĩa khi dùng dạng phối hợp so với đơn trị liệu từng thành phần.

Empagliflozin

Empagliflozin là chất ức chế cạnh tranh có hồi phục và chọn lọc cao với SGLT2 với IC₅₀ = 1,3 nM. Thuốc có mức độ chọn lọc gấp 5000 lần trên SGLT1 ở người, là protein vận chuyển chịu trách nhiệm hấp thu glucose ở ruột. Trên thận, glucose được lọc hầu như được hấp thu hoàn toàn bởi SGLT2 (đến 90%) và ở mức độ thấp hơn bởi SGLT1 ở đoạn S1 và S3 của ống lượn gần trên thận tương ứng. Empagliflozin, thông qua ức chế thận tái hấp thu glucose, làm tăng thải trừ glucose qua nước tiểu dẫn đến hạ glucose máu sau khi dùng liều đơn cũng như sau đủ trị kéo dài. Ngoài ra, tác dụng thải trừ glucose qua đường niệu của empagliflozin dẫn đến mất năng lượng thể hệ qua việc làm giảm trọng lượng cơ thể.

Empagliflozin cải thiện việc kiểm soát glucose máu ở bệnh nhân T2DM bằng cách giảm tái hấp thu glucose ở thận. Lượng glucose bị thải trừ ở thận thông qua cơ chế liên hợp glucuronic phụ thuộc vào nồng độ glucose trong máu và tốc độ lọc cầu thận. Thông qua việc ức chế SGLT-2 ở bệnh nhân T2DM và tăng glucose máu, lượng glucose thứ được thải trừ vào nước tiểu.

Cơ chế tác dụng không phụ thuộc insulin của empagliflozin dẫn đến nguy cơ thấp gây hạ glucose máu.

Tăng thải trừ glucose qua nước tiểu với empagliflozin đi kèm theo tác dụng lợi niệu nhẹ góp phần giảm huyết áp nhẹ và kéo dài.

Linagliptin

Linagliptin là một chất ức chế enzym DPP-4, enzym tham gia vào quá trình bất hoạt các hormone incretin (GLP-1) GIP (peptid-1 tương tự glucagon, polypeptid hướng insulin phụ thuộc glucose). Linagliptin gắn mạnh với DPP-4, có hồi phục, dẫn đến sự gia tăng liên tục và kéo dài nồng độ incretin có hoạt tính. Linagliptin gắn chọn lọc với DPP-4 và ức chế chọn lọc trên 10000 lần so với hoạt tính trên DPP-8 hoặc DPP-9 in vitro. GLP-1 và GIP tăng sinh tổng hợp insulin và tăng tiết insulin từ các tế bào beta đảo tụy khi nồng độ glucose trong máu bình thường và tăng lên. Hơn nữa, GLP-1 cũng làm giảm bài tiết glucagon từ tế bào alpha đảo tụy, dẫn đến làm giảm lượng glucose tại gan. Linagliptin làm tăng tiết insulin và giảm tiết glucagon một cách không phụ thuộc vào glucose do đó làm cải thiện nồng độ đường huyết.

Thử nghiệm lâm sàng

Tổng số 2173 bệnh nhân đái tháo đường type 2 và không kiểm soát tốt đường huyết được điều trị trong các nghiên cứu lâm sàng để đánh giá độ an toàn và hiệu quả của GLYXAMBI*, 1005 bệnh nhân được điều trị bằng GLYXAMBI* 10 hoặc 25 mg, và linagliptin 5 mg. Trong các thử nghiệm lâm sàng, bệnh nhân được điều trị trong 24 hoặc 52 tuần.

GLYXAMBI* phối hợp với metformin

Trong một nghiên cứu được thiết kế theo kiểu giả thừa, các bệnh nhân không được kiểm soát tốt bằng metformin điều trị trong 24 tuần với GLYXAMBI* 10 mg/5 mg và GLYXAMBI* 25 mg/5 mg làm cải thiện có ý nghĩa thống kê về nồng độ HbA_{1c} và chỉ số glucose huyết tương lúc đói (FPG) so với linagliptin 5 mg và cũng như khi so với empagliflozin 10 hoặc 25 mg. So với linagliptin 5 mg, GLYXAMBI* cải thiện có ý nghĩa thống kê trọng lượng cơ thể.

Một tỷ lệ cao hơn của các bệnh nhân có HbA_{1c} đầu vào ≥7,0% và được điều trị bằng GLYXAMBI* đạt được nồng độ HbA_{1c} đích <7% so với điều trị bằng từng hoạt chất riêng lẻ (Bảng 3). Sau 24 tuần điều trị bằng empagliflozin/linagliptin, cả huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương đều giảm, -5,6/-3,6 mmHg (p<0,001 so với linagliptin 5 mg đối với huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương) đối với GLYXAMBI* 25mg/ 5 mg và -4,1/-2,6 mmHg (p<0,05 so với linagliptin 5 mg đối với huyết áp tâm thu, không có ý nghĩa đối với huyết áp tâm trương) đối với GLYXAMBI* 10mg/5 mg.

Giảm có ý nghĩa lâm sàng chỉ số HbA_{1c} (Bảng 3) và cả huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương được ghi nhận ở tuần thứ 52, -3,8/-1,6 mmHg (p<0,05 so với linagliptin 5 mg đối với huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương) đối với GLYXAMBI* 25 mg/ 5 mg và -3,1/-1,6 mmHg (p<0,05 so với linagliptin 5 mg đối với huyết áp tâm thu, không có ý nghĩa đối với huyết áp tâm trương) đối với GLYXAMBI* 10 mg/ 5 mg.

Sau 24 tuần, điều trị kép cứu được sử dụng cho 1 (0,7%) bệnh nhân được điều trị bằng GLYXAMBI* 25 mg/5 mg và cho 3 (2,2%) bệnh nhân được điều trị bằng GLYXAMBI* 10 mg/5 mg, so với 4 (3,1%) bệnh nhân được điều trị bằng linagliptin 5 mg và 6 (4,3%) bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin 25 mg và 1 (0,7%) bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin 10 mg.

Bảng 3: Các thống số về hiệu quả trong nghiên cứu lâm sàng so sánh GLYXAMBI* với từng hoạt chất riêng lẻ khi thêm vào điều trị cho bệnh nhân không được kiểm soát tốt bằng Metformin

	GLYXAMBI* 25 mg / 5 mg	GLYXAMBI* 10 mg / 5 mg	Empagliflozin 25 mg	Empagliflozin 10 mg	Linagliptin 5 mg
Tiêu chí chính: HbA_{1c} (%) ở tuần 24					
Số bệnh nhân được phân tích	134	135	140	137	128
Trung bình trước điều trị (SE)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Thay đổi so với trước điều trị ở tuần 24 ¹ : - trung bình hiệu chỉnh ² (SE)	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
So sánh với empagliflozin ¹ : - trung bình hiệu chỉnh ² (SE) - khoảng tin cậy 95,0% - giá trị p	So với 25 mg -0,58 (0,09) -0,75 ; -0,41 <0,0001	So với 10 mg -0,42 (0,09) -0,59 ; -0,25 <0,0001	—	—	—
So sánh với linagliptin 5 mg ¹ : - trung bình hiệu chỉnh ² (SE) - khoảng tin cậy 95,0% - giá trị p	-0,50 (0,09) -0,67 ; -0,32 <0,0001	-0,39 (0,09) -0,56 ; -0,21 <0,0001	—	—	—

	GLYXAMBI* 25 mg / 5 mg	GLYXAMBI* 10 mg / 5 mg	Empagliflozin 25 mg	Empagliflozin 10 mg	Linagliptin 5 mg
HbA_{1c} (%) ở tuần 52¹					
Số bệnh nhân được phân tích	134	135	140	137	128
Trung bình trước điều trị (SE)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Thay đổi so với trước điều trị ở tuần 52 ¹ : - trung bình hiệu chỉnh ² (SE)	-1,21 (0,07)	-1,05 (0,07)	-0,64 (0,07)	-0,69 (0,07)	-0,48 (0,07)
So với empagliflozin ¹ : - trung bình hiệu chỉnh ² (SE) - khoảng tin cậy 95,0%	So với 25 mg -0,57 (0,10) -0,77 ; -0,37	So với 10 mg -0,36 (0,10) -0,56 ; -0,17	—	—	—
So với linagliptin 5 mg ¹ : - trung bình hiệu chỉnh ² (SE) - khoảng tin cậy 95,0%	-0,73 (0,10) -0,93 ; -0,53	-0,57 (0,10) -0,77 ; -0,37	—	—	—

Tiêu chí phụ then chốt: chỉ số glucose huyết tương lúc đói [mg/dL] đánh giá ở tuần 24					
Số bệnh nhân được phân tích	133	134	139	136	127
Trung bình trước điều trị (SE)	154,62 (2,89)	156,68 (2,98)	159,89 (3,21)	161,64 (2,98)	156,35 (2,72)
Thay đổi so với trước điều trị ở tuần 24 ¹ : - trung bình hiệu chỉnh ² (SE)	-35,25 (2,53)	-32,18 (2,52)	-18,83 (2,47)	-20,84 (2,50)	-13,05 (2,59)
So với empagliflozin ¹ : - trung bình hiệu chỉnh ² (SE) - khoảng tin cậy 95,0%	So với 25 mg -16,43 (3,54) -23,37 ; -9,48	So với 10 mg -11,34 (3,55) -18,31 ; -4,37	—	—	—
- giá trị p	<0,0001	0,0015	—	—	—
So với linagliptin 5 mg ¹ : - trung bình hiệu chỉnh ² (SE) - khoảng tin cậy 95,0% - giá trị p	-22,20 (3,62) -29,30 ; -15,10 <0,0001	-19,12 (3,61) -26,21 ; -12,03 <0,0001	—	—	—

Tiêu chí phụ then chốt: Trọng lượng cơ thể [kg] ở tuần 24					
Số bệnh nhân được phân tích	134	135	140	137	128
Trung bình trước điều trị (SE)	85,47 (1,64)	86,57 (1,64)	87,68 (1,49)	86,14 (1,55)	85,01 (1,62)
Thay đổi so với trước điều trị ở tuần 24 ¹ : - trung bình hiệu chỉnh ² (SE)	—	—	-2,60 (0,30) -3,18 (0,30)	-2,53 (0,30) -0,69 (0,31)	-0,69 (0,31)
So với linagliptin 5 mg ¹ : - trung bình hiệu chỉnh ² (SE) - khoảng tin cậy 95,0% - giá trị p	-2,30 (0,44) -3,15 ; -1,44 <0,0001	-1,91 (0,44) -2,77 ; -1,05 <0,0001	—	—	—

Tiêu chí phụ then chốt: Bệnh nhân có HbA_{1c} <7% ở tuần 24					
Số bệnh nhân, N (%)	123 (100,0)	128 (100,0)	132 (100,0)	125 (100,0)	119 (100,0)
Bệnh nhân có HbA_{1c} <7% ở tuần 24	76 (61,8)	74 (57,8)	43 (32,6)	35 (28,0)	43 (36,1)
So sánh ¹ với empagliflozin: - tỷ số chênh - khoảng tin cậy 95,0% - giá trị p	So với 25 mg 4,191 2,319 ; 7,573 <0,0001	So với 10 mg 4,500 2,474 ; 8,184 <0,0001	—	—	—
So sánh ¹ với linagliptin 5 mg: - tỷ số chênh - khoảng tin cậy 95,0% - giá trị p	3,495 1,920 ; 6,363 <0,0001	2,795 1,562 ; 5,001 0,0005	—	—	—

¹ Quan sát cuối cùng (trước khi cấp cứu đường huyết) được thực hiện ngay trước đó (LOCF)

² Trung bình được hiệu chỉnh cho giá trị trước điều trị và phân tầng

³ Mô hình ANCOVA bao gồm trọng lượng cơ thể trước điều trị, HbA_{1c} trước điều trị, eGFR trước điều trị (MDRD), vùng địa lý và điều trị; dựa trên FAS (LOCF). Các so sánh so với empagliflozin là thăm dò và không phải là một phần của trình tự phân tích (GLYXAMBI* 25 mg/ 5 mg so với empagliflozin 25 mg; trung bình hiệu chỉnh 0,19 (khoảng tin cậy 95% -0,65 ; 1,03) kg; GLYXAMBI* 10 mg/ 5 mg so với empagliflozin 10 mg; -0,07 (-0,91 ; 0,77) kg

⁴ Không được đánh giá về ý nghĩa thống kê; không phải là một phần của quy trình kiểm tra tuần tự đối với việc chỉ đánh giá phụ

⁵ Hồi quy logistic bao gồm HbA_{1c} trước điều trị, eGFR trước điều trị (MDRD), vùng địa lý, và điều trị; dựa trên FAS (NCF), các bệnh nhân có HbA_{1c} từ 7% trở lên trước điều trị

Trong một phân nhóm bệnh nhân được xác định trước với HbA_{1c} trước điều trị lớn hơn hoặc bằng 8,5%, việc giảm HbA_{1c} so với ban đầu với GLYXAMBI* 25 mg/ 5 mg là -1,8% sau 24 tuần (p<0,0001 so với linagliptin 5 mg, p<0,001 so với empagliflozin 25 mg) và -1,8% sau 52 tuần (p<0,0001 so với linagliptin 5 mg, p<0,05 so với empagliflozin 25 mg) và với GLYXAMBI* 10 mg/ 5 mg -1,6% sau 24 tuần (p<0,01 so với linagliptin 5 mg, không có ý nghĩa so với empagliflozin 10 mg) và -1,5% sau 52 tuần (p<0,01 so với linagliptin 5 mg, không có ý nghĩa so với empagliflozin 10 mg).

GLYXAMBI* trên các bệnh nhân chưa được điều trị trước đó

Trong một nghiên cứu được thiết kế giả thừa, sau 24 tuần điều trị, dùng GLYXAMBI* 25 mg/ 5 mg cho bệnh nhân chưa được điều trị trước đó cho thấy có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về giá trị HbA_{1c} so với linagliptin 5 mg, nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa GLYXAMBI* 25 mg/ 5 mg và empagliflozin 25 mg (Bảng 4). GLYXAMBI* 10 mg/ 5 mg giảm HbA_{1c} 0,4% so với empagliflozin 10 mg. So với linagliptin 5 mg cả hai liều của GLYXAMBI* đều cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về trọng lượng cơ thể. Sau 24 tuần điều trị với GLYXAMBI*, cả huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương đều giảm, -2,9/-1,1 mmHg (không có ý nghĩa so với linagliptin 5 mg đối với huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương) đối với GLYXAMBI* 25 mg/ 5 mg và -3,6/-0,7 mmHg (p<0,05 so với linagliptin 5 mg đối với huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương) đối với GLYXAMBI* 25 mg/ 5 mg và cho 1 (0,7%) bệnh nhân được điều trị bằng GLYXAMBI* 10 mg/ 5 mg so với 11 (8,3%) bệnh nhân được điều trị bằng linagliptin 5 mg, 1 (0,8%) bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin 25 mg và 4 (3,0%) bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin 10 mg.

Bảng 4: Các thống số về hiệu quả trong nghiên cứu lâm sàng so sánh GLYXAMBI* với các hoạt chất riêng lẻ khi thêm vào điều trị cho các bệnh nhân chưa được điều trị trước đó

	GLYXAMBI* 25 mg / 5 mg	GLYXAMBI* 10 mg / 5 mg	Empagliflozin 25 mg	Empagliflozin 10 mg	Linagliptin 5 mg
Tiêu chí chính: HbA_{1c} (%) ở tuần 24					
Số bệnh nhân được phân tích	134	135	133	132	133
Trung bình trước điều trị (SE)	7,99 (0,08)	8,04 (0,08)	7,99 (0,08)	8,05 (0,09)	8,05 (0,08)
Thay đổi so với trước điều trị ở tuần 24 ¹ : - trung bình hiệu chỉnh ² (SE)	-1,08 (0,07)	-1,24 (0,07)	-0,95 (0,07)	-0,83 (0,07)	-0,67 (0,07)
So sánh với empagliflozin ¹ : - trung bình hiệu chỉnh ² (SE) - khoảng tin cậy 95,0% - giá trị p	So với 25 mg -0,14 (0,10) -0,33 ; 0,06 0,1785	So với 10 mg -0,41 (0,10) -0,61 ; -0,21 Không đánh giá	—	—	—
So sánh với linagliptin 5 mg ¹ : - trung bình hiệu chỉnh ² (SE) - khoảng tin cậy 95,0% - giá trị p	-0,41 (0,10) -0,61 ; -0,22 <0,0001	-0,57 (0,10) -0,76 ; -0,37 Không đánh giá	—	—	—
HbA_{1c} (%) ở tuần 52¹					
Số bệnh nhân được phân tích	134	135	133	132	133
Trung bình trước điều trị (SE)	7,99 (0,08)	8,04 (0,08)	7,99 (0,08)	8,05 (0,09)	8,05 (0,08)
Thay đổi so với trước điều trị ở tuần 52 ¹ : - trung bình hiệu chỉnh ² (SE)	-1,17 (0,08)	-1,22 (0,08)	-1,01 (0,08)	-0,85 (0,08)	-0,51 (0,08)

	GLYXAMBI® 25 mg / 5 mg	GLYXAMBI® 10 mg / 5 mg	Empagliflozin 25 mg	Empagliflozin 10 mg	Linagliptin 5 mg
So sánh với empagliflozin ¹ : - trung bình hiệu chỉnh (SE) - khoảng tin cậy 95,0%	So với 25 mg -0,16 (0,12) -0,39; 0,07	So với 10 mg -0,37 (0,12) -0,60; -0,14	—	—	—
So sánh với linagliptin 5 mg ¹ : - trung bình hiệu chỉnh (SE) - khoảng tin cậy 95,0%	-0,66 (0,12) -0,90; -0,43	-0,71 (0,12) -0,94; -0,48	—	—	—
Tiêu chí phụ then chốt: đường huyết lúc đói [mg/dL] – ở tuần 24					
Số bệnh nhân được phân tích	134	135	133	132	133
Trung bình trước điều trị (SE)	156,10 (3,09)	157,18 (3,05)	152,83 (3,38)	160,27 (3,59)	156,03 (3,22)
Thay đổi so với trước điều trị ở tuần 24 ¹ : - trung bình hiệu chỉnh ² (SE)	-29,55 (2,67)	-28,21 (2,66)	-24,24 (2,68)	-22,39 (2,69)	-5,92 (2,68)
So sánh với empagliflozin ¹ : - trung bình hiệu chỉnh ² (SE) - khoảng tin cậy 95,0%	So với 25 mg -5,31 (3,78) -12,74; 2,11	So với 10 mg -5,82 (3,78) -13,25; 1,61	—	—	—
- giá trị p	Không đánh giá	Không đánh giá			
So sánh với linagliptin 5 mg ¹ : - trung bình hiệu chỉnh ² (SE) - khoảng tin cậy 95,0%	-23,63 (3,78) -31,06; -16,21	-22,29 (3,77) -29,71; -14,88	—	—	—
- giá trị p	Không đánh giá	Không đánh giá			
Tiêu chí phụ then chốt: Trọng lượng cơ thể [kg] – ở tuần 24					
Số bệnh nhân được phân tích	134	135	133	132	133
Trung bình trước điều trị (SE)	87,92 (1,57)	87,30 (1,59)	86,73 (1,71)	87,82 (2,08)	89,51 (1,74)
Thay đổi so với trước điều trị ở tuần 24 ¹ : - trung bình hiệu chỉnh ² (SE)	-2,00 (0,36)	-2,74 (0,36)	-2,13 (0,36)	-2,27 (0,37)	-0,78 (0,36)
So sánh với linagliptin 5 mg ¹ : - trung bình hiệu chỉnh ² (SE) - khoảng tin cậy 95,0%	-1,22 (0,51) -2,23; -0,21	-1,96 (0,51) -2,97; -0,95	—	—	—
- giá trị p	Không đánh giá	Không đánh giá			
Tiêu chí phụ then chốt: Bệnh nhân có HbA _{1c} <7% - ở tuần 24					
Số bệnh nhân (%)	121 (100,0)	122 (100,0)	118 (100,0)	121 (100,0)	127 (100,0)
Với HbA _{1c} <7% ở tuần 24 ¹	67 (55,4)	76 (62,3)	49 (41,5)	47 (38,8)	41 (32,3)
So sánh ³ với empagliflozin: - tỷ số chênh - khoảng tin cậy 95,0%	So với 25 mg 1,893 1,095; 3,274	So với 10 mg 2,961 1,697; 5,169	—	—	—
- giá trị p	Không đánh giá	Không đánh giá			
So sánh ³ với linagliptin 5 mg: - tỷ số chênh - khoảng tin cậy 95,0%	3,065 1,768; 5,314	4,303 2,462; 7,522	—	—	—
- giá trị p	Không đánh giá	Không đánh giá			

Quan sát cuối cùng (trước khi cấp cứu đường huyết) được ghi nhận ngay trước đó (LOCF).

Trung bình được hiệu chỉnh cho giá trị trước điều trị và phân tầng.

Mô hình ANCOVA bao gồm trọng lượng cơ thể trước điều trị, HbA_{1c} trước điều trị, eGFR trước điều trị (MDRD), vùng địa lý và điều trị; dựa trên FAS (LOCF). Các so sánh so với empagliflozin là thăm dò và không phải là một phần của trình tự phân tích (GLYXAMBI® 25 mg/ 5 mg so với empagliflozin 25 mg; trung bình hiệu chỉnh 0,19 (khoảng tin cậy 95% -0,65; 1,03) kg; GLYXAMBI® 10 mg/ 5 mg so với empagliflozin 10 mg; -0,07 (-0,91; 0,77) kg.

Không được đánh giá về ý nghĩa thống kê; không phải là một phần của quy trình kiểm tra tuần tự đối với tiêu chí đánh giá phụ. Thuật ngữ “không đánh giá” có nghĩa là phân tích trình tự trước đó trong trình tự xác định đã thất bại, do đó không tiến hành các phân tích tiếp theo.

Hỏi quy logistic bao gồm HbA_{1c} trước điều trị, eGFR trước điều trị (MDRD), vùng địa lý, và điều trị; dựa trên FAS (NCF), các bệnh nhân có HbA_{1c} từ 7% trở lên trước điều trị.

Trong phân nhóm các bệnh nhân đã được xác định trước có HbA_{1c} trước điều trị lớn hơn hoặc bằng 8,5%, việc giảm HbA_{1c} so với ban đầu với GLYXAMBI® 25 mg/ 5 mg là -1,9% sau 24 tuần (p<0,0001 so với linagliptin 5 mg), không có ý nghĩa so với empagliflozin 25 mg) và -2,0% sau 52 tuần (p<0,0001 so với linagliptin 5 mg, p<0,05 so với empagliflozin 25 mg) và với GLYXAMBI® 10 mg/ 5 mg -1,9% sau 24 tuần (p<0,0001 so với linagliptin 5 mg, p<0,05 so với empagliflozin 10 mg) và -2,0% sau 52 tuần (p<0,0001 so với linagliptin 5 mg, p<0,05 so với empagliflozin 10 mg). Empagliflozin trên bệnh nhân không được kiểm soát tốt với metformin và linagliptin.

Trên bệnh nhân không được kiểm soát tốt với metformin và linagliptin 5 mg, điều trị 24 tuần với cả empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg và empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg cho thấy cải thiện có ý nghĩa thống kê các chỉ số HbA_{1c}, FPG và trọng lượng cơ thể so với giá được empagliflozin 5 mg. Một sự khác biệt có ý nghĩa thống kê số bệnh nhân có HbA_{1c} trước điều trị ≥7,0% và được điều trị với cả hai liều empagliflozin/linagliptin đạt được HbA_{1c} đích <7% so với giá được linagliptin 5 mg (Bảng 5). Sau 24 tuần điều trị bằng empagliflozin/linagliptin, cả huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương đều giảm, -2,6/-1,1 mmHg (không có ý nghĩa so với giá được trên huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương) đối với empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg và -1,3/-0,1 mmHg (không có ý nghĩa so với giá được trên huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương) đối với empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg.

Sau 24 tuần, điều trị cấp cứu được áp dụng cho 4 (3,6%) bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg và cho 2 (1,8%) bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg, so với 13 (12,0%) bệnh nhân được điều trị bằng placebo/linagliptin 5 mg.

Bảng 5: Các thông số về hiệu quả trong nghiên cứu lâm sàng so sánh Empagliflozin với giá được khi thêm vào điều trị ban đầu cho bệnh nhân không được kiểm soát tốt với Metformin và Linagliptin 5 mg

	Metformin + Linagliptin 5 mg		
	Empagliflozin 10 mg ¹	Empagliflozin 25 mg ¹	Giá được ²
HbA _{1c} (%) –ở tuần 24 ³			
N	109	110	106
Trước điều trị (trung bình)	7,97	7,97	7,96
Thay đổi so với trước điều trị (trung bình hiệu chỉnh)	-0,65	-0,56	0,14
So sánh với giá được (trung bình hiệu chỉnh) (khoảng tin cậy 95%) ³	-0,79 (-1,02; -0,55) p<0,0001	-0,70 (-0,93; -0,46) p<0,0001	—
Đường huyết đói (mg/dL) –ở tuần 24 ³			
N	109	109	106
Trước điều trị (trung bình)	167,9	170,1	162,9
Thay đổi so với trước điều trị (trung bình hiệu chỉnh)	-26,3	-31,6	6,1
So sánh với giá được (trung bình hiệu chỉnh) (khoảng tin cậy 95%) ³	-32,4 (-41,7; -23,0) p<0,0001	-37,7 (-47,0; -28,3) p<0,0001	—
Trọng lượng cơ thể –ở tuần 24 ³			
N	109	110	106
Trước điều trị (trung bình) theo kg	88,4	84,4	82,3
Thay đổi so với trước điều trị (trung bình hiệu chỉnh)	-3,1	-2,5	-0,3
So sánh với giá được (trung bình hiệu chỉnh) (khoảng tin cậy 95%) ³	-2,8 (-3,5; -2,1) p<0,0001	-2,2 (-2,9; -1,5) p<0,0001	—
Bệnh nhân (%) đạt được HbA _{1c} <7% với HbA _{1c} trước điều trị ≥7% - ở tuần 24 ³			
N	100	107	100
Bệnh nhân (%) đạt được A1C <7%	37,0	32,7	17,0
So sánh với giá được (tỷ số chênh) (khoảng tin cậy 95%) ³	4,0 (1,9; 8,7)	2,9 (1,4; 6,1)	—

¹ Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm empagliflozin 10 mg hoặc 25 mg được điều trị bằng GLYXAMBI® 10 mg/5 mg hoặc 25 mg/5 mg cùng với metformin nền.

² Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm giá được được dùng giá được kết hợp linagliptin 5 mg với metformin nền.

³ Mô hình MMRM trên FAS (OC) bao gồm HbA_{1c} trước điều trị, eGFR (MDRD) trước điều trị, vùng địa lý, thăm khám điều trị. Đối với FPG, bao gồm cả FPG trước điều trị. Đối với cân nặng, bao gồm cả cân nặng trước điều trị.

không được đánh giá ý nghĩa thống kê; không phải là một phần của quy trình đánh giá trình tự đối với các tiêu chí phụ.

Hỏi quy logistic trên FAS (NCF) bao gồm HbA_{1c} trước điều trị, eGFR (MDRD) trước điều trị, vùng địa lý, và điều trị; dựa trên bệnh nhân có HbA_{1c} từ 7% trở lên trước điều trị.

Trong một phân nhóm đã được xác định trước gồm các bệnh nhân có HbA_{1c} lớn hơn hoặc bằng 8,5%, mức giảm HbA_{1c} so với trước điều trị với empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg là -1,3% sau 24 tuần (p<0,0001 so với giá được/linagliptin 5 mg) và với empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg là -1,3% sau 24 tuần (p<0,0001 so với giá được/linagliptin 5 mg).

Linagliptin 5 mg trên các bệnh nhân không được kiểm soát tốt bằng empagliflozin 10 mg và metformin.

Trên bệnh nhân không được kiểm soát tốt bằng empagliflozin 10 mg và metformin, điều trị 24 tuần với empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg cho thấy cải thiện có ý nghĩa thống kê chỉ số HbA_{1c} và FPG so với giá được/ empagliflozin 10 mg. So với giá được/empagliflozin 10 mg, empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg cho kết quả tương tự trên trọng lượng cơ thể. Một tỷ lệ cao hơn có ý nghĩa thống kê của các bệnh nhân có HbA_{1c} trước điều trị ≥7,0% và được điều trị bằng empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg đạt được HbA_{1c} đích <7% so với nhóm bệnh nhân dùng giá được/empagliflozin 10 mg (Bảng 6). Sau 24 tuần điều trị bằng empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg, cả huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương tương tự với nhóm dùng giá được/empagliflozin 10 mg (không có ý nghĩa trên huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương).

Sau 24 tuần, điều trị cấp cứu được sử dụng cho 0 (0,0%) bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg và cho 3 (2,7%) bệnh nhân được điều trị bằng giá được/empagliflozin 25 mg.

Trong một phân nhóm bệnh nhân đã được xác định trước (n=42) có HbA_{1c} trước điều trị lớn hơn hoặc bằng 8,5%, mức giảm HbA_{1c} so với trước điều trị khi dùng empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg (n=20) là -1,16% sau 24 tuần (p=0,0046 so với giá được + empagliflozin 25 mg).

Bảng 6: Các thông số về hiệu quả trong các nghiên cứu lâm sàng so sánh GLYXAMBI® 10 mg/5 mg với Empagliflozin 10 mg cũng như GLYXAMBI® 25 mg/5 mg với Empagliflozin 25 mg thêm vào điều trị ban đầu cho bệnh nhân không được kiểm soát tốt bằng Empagliflozin 10 mg/25 mg và Metformin

	Metformin + Empagliflozin 10mg		Metformin + Empagliflozin 25 mg	
	Linagliptin 5 mg	Placebo	Linagliptin 5 mg	Placebo
HbA _{1c} (%) –ở tuần 24 ¹				
N	122	125	109	108
Trước điều trị (trung bình)	8,04	8,03	7,82	7,88
Thay đổi so với trước điều trị (trung bình hiệu chỉnh)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,10
So sánh với giá được (trung bình hiệu chỉnh) (khoảng tin cậy 95%)	-0,32 (-0,52; -0,13) p=0,0013	—	-0,47 (-0,66; -0,28) p<0,0001	—
Đường huyết đói (mg/dL) –ở tuần 24 ¹				
N	120	123	107	107
Trước điều trị (trung bình)	157,9	155,6	152,3	155,0
Thay đổi so với trước điều trị (trung bình hiệu chỉnh)	-8,0	3,7	-12,3	-4,4
So sánh với giá được (trung bình hiệu chỉnh) (khoảng tin cậy 95%)	-11,7 (-20,6; -2,8) p=0,0103	—	-7,9 (-15,6; -0,2) p=0,0452	—
Trọng lượng cơ thể –ở tuần 24 ¹				
N	120	124	109	107
Trước điều trị (trung bình) theo kg	88,47	85,58	85,86	89,93
Thay đổi so với trước điều trị (trung bình hiệu chỉnh)	-0,20	-0,79	-0,17	-0,26
So sánh với giá được (trung bình hiệu chỉnh) (khoảng tin cậy 95%)	0,60 (-0,10; 1,30) p=0,0945	—	0,09 (-0,63; 0,82) p=0,8008	—
Bệnh nhân (%) đạt HbA _{1c} <7% với HbA _{1c} trước điều trị ≥7% –ở tuần 24 ¹				
N	116	119	100	107
Bệnh nhân (%) đạt được A1C <7%	25,9	10,9	36,0	15,0
So sánh với giá được (tỷ số chênh) (khoảng tin cậy 95%) ³	3,965 (1,771; 8,876) p=0,0008	—	4,429 (2,097; 9,353) p<0,0001	—

Các bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm Linagliptin 5 mg nhận viên nén phối hợp có định liều GLYXAMBI® 10 mg/5 mg kết hợp metformin hoặc viên nén phối hợp có định liều GLYXAMBI® 25 mg/5 mg kết hợp metformin; các bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm giá được nhận được giá được kết hợp Empagliflozin 10 mg cùng với metformin hoặc giá được kết hợp Empagliflozin 25 mg kết hợp metformin.

Mô hình MMRM trên FAS (OC) bao gồm HbA_{1c} trước điều trị, eGFR (MDRD) trước điều trị, vùng địa lý, thăm khám, điều trị. Đối với FPG, bao gồm cả FPG trước điều trị.

Không được đánh giá ý nghĩa thống kê; không phải là một phần của quy trình đánh giá theo trình tự đối với tiêu chí phụ.

Hỏi quy logistic trên FAS (NCF) bao gồm HbA_{1c} trước điều trị, eGFR (MDRD) trước điều trị, vùng địa lý, và điều trị; dựa trên các bệnh nhân có HbA_{1c} từ 7% trở lên trước điều trị.

Các thông số xét nghiệm

Tăng hematocrit

Trong thử nghiệm lâm sàng đối chứng giá được, thay đổi trung bình của hematocrit so với trước điều trị là 3,3% và 4,2% tương ứng với GLYXAMBI® 10mg/5mg và 25mg/5mg, so với 0,2% ở nhóm dùng giá được. Trong thử nghiệm EMPA-REG OUTCOME, chỉ số hematocrit trở về giá trị nền sau thời gian theo dõi 30 ngày sau khi ngừng điều trị.

Tăng lipid huyết thanh

Trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giá được, phần trăm tăng trung bình so với trước điều trị của GLYXAMBI® 10mg/5mg và 25mg/5mg so với giá được tương ứng là: cholesterol toàn phần 3,2% và 4,6% so với 0,5%; HDL-cholesterol 8,5% và 6,2% so với 0,4%; LDL-cholesterol 5,8% và 11,0% so với 3,3%; triglyceride -0,5% và 3,3% so với 6,4%.

An toàn trên tim mạch

Trong thử nghiệm lâm sàng EMPA-REG OUTCOME, empagliflozin làm giảm đáng kể nguy cơ của tiêu chí gộp bao gồm tử vong do các bệnh tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong hoặc đột quỵ không tử vong (MACE-3) là 14% khi bổ sung vào phác đồ chăm sóc chuẩn cho bệnh nhân người lớn bị đái tháo đường typ 2 và đã biết bị bệnh tim mạch. Kết quả này được thể hiện bởi việc giảm 38% tỷ lệ tử vong do nguyên nhân tim mạch, kèm theo sự khác biệt không có ý nghĩa về nguy cơ nhồi máu cơ tim không gây tử vong hoặc đột quỵ không gây tử vong.

Trong các phân tích đoàn hệ tổng hợp được xác định trước, của các biến cố tim mạch được đánh giá độc lập ở các bệnh nhân đái tháo đường typ 2 từ 19 thử nghiệm lâm sàng của linagliptin với 9459 bệnh nhân, linagliptin không làm tăng nguy cơ tim mạch.

Chưa có các nghiên cứu lâm sàng đưa ra bằng chứng kết luận về ảnh hưởng của GLYXAMBI® đến tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong do các bệnh tim mạch.

Đặc tính dược động học

Dược động học của dạng phối hợp liều có định

Tốc độ và mức độ hấp thu của empagliflozin và linagliptin trong dạng kết hợp empagliflozin/linagliptin tương đương sinh khả dụng của empagliflozin và linagliptin khi dùng dưới dạng viên nén lẻ.

Dược động học của empagliflozin và linagliptin đã được mô tả rộng rãi trên người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Không có sự khác biệt về dược động học thể hiện trên lâm sàng được ghi nhận trên người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

Dược động học của các hoạt chất đơn lẻ

Empagliflozin:

Hấp thu

Sau khi dùng đường uống, empagliflozin được hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh trong huyết tương xuất hiện với t_{max} trung bình 1,5 h sau khi uống. Nồng độ thuốc trong huyết tương giảm theo hai pha với nửa phân bố nhanh và pha kết thúc trong dài hạn.

Với liều 1 lần/ngày, nồng độ của empagliflozin trong huyết tương đạt trạng thái ổn định ở liều thứ năm. Nồng độ thuốc trong tuần hoàn tăng tỷ lệ với liều đối với liều đơn và trạng thái ổn định cho thấy được động học tuyến tính với thời gian.

Một bữa ăn nhiều chất béo, giàu năng lượng trước khi uống empagliflozin 25 mg dẫn đến nồng độ thuốc trong tuần hoàn giảm nhẹ so với khi uống thuốc lúc đói. Ảnh hưởng này được xem như không có ý nghĩa lâm sàng và empagliflozin có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Phân bố

Thể tích phân bố biểu kiến ở trạng thái ổn định được ước tính là 73,8 L, dựa trên phân tích dược động học quần thể. Sau khi người tình nguyện khỏe mạnh dùng đường uống dung dịch [¹⁴C]-empagliflozin, thuốc phân bố trong hồng cầu khoảng 36,8% và gắn với protein huyết tương 86,2%.

Chuyển hóa

Không có chất chuyển hóa chính của empagliflozin được tìm thấy trong huyết tương người và các chất chuyển hóa có mặt nhiều nhất là 3 dạng liên hợp glucuronide (2-O-, 3-O-, và 6-O-glucuronide). Nồng độ trong tuần hoàn của mỗi chất chuyển hóa dưới 10% tổng số các thành phần liên quan đến thuốc. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy con đường chuyển hóa chính của empagliflozin trên người là liên hợp glucuronid bởi uridin 5'-diphospho-glucuronosyltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 và UGT1A9.

Thải trừ

Thời gian bán thải pha cuối biểu kiến của empagliflozin được ước tính là 12,4 giờ và độ thanh thải đường uống biểu kiến là 10,6 L/giờ dựa trên các phân tích dược động học quần thể. Sự biến thiên giữa các cá thể và tháng đo của độ thanh thải empagliflozin đường uống tương ứng là 39,1% và 35,8%. Giống với thời gian bán thải, lên đến 22% thuốc được tích lũy, đối với AUC huyết tương, được ghi nhận ở trạng thái ổn định. Sau khi người tình nguyện khỏe mạnh dùng dung dịch [¹⁴C]-empagliflozin, khoảng 95,6% hoạt tính phóng xạ liên quan đến thuốc bị thải trừ qua phân (41,2%) hoặc nước tiểu (54,4%). Phần lớn hoạt tính phóng xạ liên quan đến thuốc được tìm thấy trong phân dưới dạng thuốc gốc không biến đổi và khoảng một nửa hoạt tính phóng xạ liên quan đến thuốc được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng thuốc gốc không biến đổi.

Linagliptin:

Hấp thu

Sau khi dùng đường uống, linagliptin được hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được với t_{max} trung bình là 1,5 giờ sau khi uống.

Sau khi uống 1 lần/ngày, nồng độ thuốc trong huyết tương đạt trạng thái ổn định sau liều thứ ba. AUC trong huyết tương tăng khoảng 33% sau khi dùng các liều 5 mg ở trạng thái ổn định so với khi dùng liều đầu tiên. Hệ số biến đổi đối với AUC giữa các cá thể và trên từng cá thể là nhỏ (tương ứng 12,6% và 28,5%). Dạng tích được trong công huyết tương tăng ít hơn so với tỷ lệ liều.

Sinh khả dụng tuyệt đối của linagliptin khoảng 30%. Khi linagliptin được dùng đồng thời với bữa ăn nhiều chất béo, giàu năng lượng, không thấy có ảnh hưởng đến dược động học biểu hiện trên lâm sàng của thuốc, linagliptin có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Phân bố

Do gắn với các mô, thể tích phân bố biểu kiến trung bình ở trạng thái ổn định sau khi dùng liều đơn 5 mg đường tĩnh mạch linagliptin cho người tình nguyện khỏe mạnh vào khoảng 1110 lít, cho thấy linagliptin phân bố rộng vào các mô. Linagliptin gắn với protein huyết tương phụ thuộc vào nồng độ, giảm từ khoảng 99% ở nồng độ 1 nmol/L xuống 75-89% ở nồng độ ≥30 nmol/L, cho thấy khả năng gắn bão hòa với DPP-4 khi tăng nồng độ của linagliptin. Ở các nồng độ cao, khi DPP-4 được bão hòa hoàn toàn, 70-80% linagliptin gắn với các protein khác ngoài DPP4 trong huyết tương, do đó 20-30% không gắn với protein huyết tương.

Chuyển hóa

Chuyển hóa đóng vai trò ít quan trọng trong thải trừ linagliptin. Sau khi uống [¹⁴C] linagliptin liều 10 mg, chỉ 5% của hoạt tính phóng xạ được thải trừ qua nước tiểu. Chất chuyển hóa chính lưu hành trong tuần hoàn chiếm 13,3% lượng linagliptin ở trạng thái ổn định không có tác dụng dược lý và do đó không đóng góp vào hoạt tính ức chế DPP-4 huyết tương của linagliptin.

Thải trừ

Nồng độ thuốc trong huyết tương giảm theo ít nhất 2 pha với thời gian bán thải pha cuối dài (trên 100 giờ), chủ yếu liên quan đến khả năng gắn chặt, có thể bão hòa của linagliptin với DPP-4 và không liên quan đến tác dụng tích lũy của thuốc. Thời gian bán thải đủ dài cho tích lũy được xác định từ đường uống linagliptin 5 mg liều lặp lại là khoảng 12 giờ.

Sau khi người tình nguyện khỏe mạnh uống linagliptin [¹⁴C], khoảng 85% hoạt tính phóng xạ được uống thải trừ qua phân (80%) hoặc nước tiểu (5%) trong vòng 4 ngày sau khi uống. Độ thanh thải thận ở trạng thái ổn định là khoảng 70 mL/phút.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

Dựa trên đặc tính dược động học, không cần hiệu chỉnh liều GLYXAMBI® cho bệnh nhân suy thận.

Empagliflozin:

Trên bệnh nhân suy thận nhẹ (eGFR: 60 -<90 mL/phút/1,73 m²), trung bình (eGFR: 30 -<60 mL/phút/1,73 m²), nặng (eGFR: <30 mL/phút/1,73 m²) và bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối, AUC của empagliflozin tăng tương ứng khoảng 18%, 20%, 66%, và 48%, so với người khỏe mạnh. Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương ở bệnh nhân suy thận mức độ trung bình và bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối tương tự ở người khỏe mạnh. Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương trên bệnh nhân suy thận nhẹ và nặng cao hơn khoảng 20% so với người khỏe mạnh. Phân tích dược động học quần thể cho thấy mức độ thanh thải biểu kiến đường uống của empagliflozin giảm theo mức giảm của tốc độ lọc cầu thận ước tính dẫn đến làm tăng tiếp xúc với thuốc. Dựa trên đặc tính dược động học, không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.

Linagliptin:

Một nghiên cứu được thực hiện so sánh dược động học của thuốc trên bệnh nhân suy thận nhẹ (50 đến <80 mL/phút), suy thận trung bình (30 đến <50 mL/phút), và suy thận nặng (<30 mL/phút) và bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối đang phải lọc máu. Ngoài ra, bệnh nhân bị đái tháo đường type 2 và suy thận nặng (<30 mL/min) được so sánh với bệnh nhân đái tháo đường type 2 có chức năng thận bình thường.

Ở trạng thái ổn định, tiếp xúc linagliptin ở bệnh nhân suy thận nhẹ tương tự trên người khỏe mạnh. Ở bệnh nhân suy thận mức độ trung bình, tăng nhẹ tiếp xúc thuốc khoảng 1,7 lần so với nhóm đối chứng. Tiếp xúc ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 và suy thận nặng tăng khoảng 1,4 lần so với ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 có chức năng thận bình thường. Diện tích dưới đường cong dự kiến của linagliptin ở trạng thái ổn định trên bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối cho thấy tiếp xúc thuốc ở bệnh nhân suy thận nặng và suy thận trung bình là tương tự nhau.

Ngoài ra, linagliptin không được dự kiến thải trừ ở mức độ có ý nghĩa lâm sàng bằng cách lọc máu hoặc thẩm phân màng bụng. Hơn nữa, suy thận nhẹ không ảnh hưởng đến dược động học của linagliptin trên bệnh nhân đái tháo đường type 2 được đánh giá qua các phân tích dược động học quần thể.

Suy gan

Dựa trên dược động học của hai thuốc thành phần, không có khuyến cáo hiệu chỉnh liều của GLYXAMBI® cho bệnh nhân suy gan.

Chỉ số khối cơ thể (BMI)

Không cần chỉnh liều GLYXAMBI® dựa trên chỉ số BMI. Chỉ số khối cơ thể không có ảnh hưởng trên lâm sàng đến dược động học của empagliflozin hoặc linagliptin dựa trên phân tích dược động học quần thể.

Giới tính

Không cần chỉnh liều GLYXAMBI®. Giới tính không có ảnh hưởng trên lâm sàng đến dược động học của empagliflozin hoặc linagliptin dựa trên phân tích dược động học quần thể.

Chủng tộc

Không cần chỉnh liều GLYXAMBI® dựa trên phân tích dược động học quần thể và các nghiên cứu pha I chuyên biệt.

Bệnh nhân cao tuổi

Tuổi không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến dược động học của empagliflozin hoặc linagliptin dựa trên phân tích dược động học quần thể. Bệnh nhân cao tuổi (65 đến 80 tuổi) có nồng độ linagliptin trong huyết tương tương tự ở bệnh nhân trẻ tuổi hơn.

Bệnh nhi

Các nghiên cứu mô tả đặc tính dược động học của empagliflozin hoặc linagliptin trên bệnh nhi chưa được thực hiện.

Tương tác thuốc

Đánh giá tương tác thuốc *in vitro*:

Đối với empagliflozin:

Empagliflozin không ức chế, bất hoạt hoặc cảm ứng CYP450 isoform. Dữ liệu *in vitro* cho thấy con đường chuyển hóa chính của empagliflozin trên người là liên hợp glucuronid bởi enzym undin 5'-diphospho-glucuronosyltransferase UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8, và UGT1A9. Empagliflozin không ức chế UGT1A1. Ở liều điều trị, khả năng empagliflozin ức chế hoặc bất hoạt đảo ngược các isoform CYP450 chính hoặc UGT1A1 khó có khả năng xảy ra. Do đó, tương tác thuốc – thuốc có sự tham gia của các isoform CYP450 chính khi dùng empagliflozin đồng thời với cơ chất của các enzym này được coi như không xảy ra.

Empagliflozin là cơ chất của P-glycoprotein (P-gp) và protein kháng ung thư vú (BCRP), nhưng không ức chế các chất vận chuyển bơm này ở liều điều trị. Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, empagliflozin được xem như không gây tương tác với các thuốc là cơ chất của P-gp. Empagliflozin là cơ chất của các chất vận chuyển ở người OAT3, OATP1B1 và OATP1B3, nhưng không phải là cơ chất của OAT1 và OCT2. Empagliflozin không ức chế các chất vận chuyển thuốc ở người này ở nồng độ thuốc trong huyết tương trên lâm sàng, do đó, tương tác thuốc-thuốc với cơ chất của các chất vận chuyển này được xem như không xảy ra.

Đối với linagliptin:

Linagliptin là thuốc có khả năng cạnh tranh kém và là chất ức chế yếu đến trung bình CYP3A4 nhưng không ức chế các isoenzym khác. Thuốc không phải là chất cảm ứng các isozym CYP. Linagliptin là cơ chất của P-glycoprotein và ức chế yếu sự vận chuyển digoxin qua trung gian P-glycoprotein.

Dựa trên các kết quả này và các nghiên cứu tương tác thuốc *in vivo*, linagliptin được xem như không gây tương tác với các cơ chất khác của P-gp.

Linagliptin là cơ chất của OATP8-, OCT2-, OAT4-, OCTN1- và OCTN2, cho thấy có thể việc vận chuyển thuốc vào gan qua trung gian OATP8, vận chuyển thuốc qua thận qua trung gian OCT2 và OAT4, thải trừ qua thận và tái hấp thu *in vivo* qua trung gian OCTN1 và OCTN2. Linagliptin ức chế yếu hoạt động của OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 và OATP2.

Đánh giá các tương tác thuốc *in vivo*:

Không có các tương tác có ý nghĩa lâm sàng được ghi nhận khi empagliflozin hoặc linagliptin được dùng cùng các thuốc thông thường khác. Dựa trên các kết quả nghiên cứu dược động học, không có khuyến cáo hiệu chỉnh liều của GLYXAMBI® khi dùng cùng các thuốc kê đơn thông thường.

Empagliflozin:

Empagliflozin không có ảnh hưởng liên quan trên lâm sàng đến dược động học của linagliptin, metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, warfarin, digoxin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid, hydrochlorothiazide và các thuốc tránh thai đường uống khi sử dụng đồng thời trên người tình nguyện khỏe mạnh. Tăng tiếp xúc của empagliflozin được ghi nhận sau khi dùng đồng thời với gemfibrozil (59%), rifampicin (35%), hoặc probenecid (53%). Những sự thay đổi này không được xem có ý nghĩa lâm sàng.

Empagliflozin có thể làm tăng thêm tác dụng lợi tiểu của thiazid và các thuốc lợi tiểu quai và có thể làm tăng nguy cơ mất nước và hạ huyết áp.

Linagliptin:

Linagliptin không có ảnh hưởng liên quan trên lâm sàng đến dược động học của metformin, glibenclamid, simvastatin, pioglitazon, warfarin, digoxin, empagliflozin, hoặc các thuốc tránh thai đường uống cung cấp bằng chứng *in vivo* về khả năng thấp gây ra tương tác thuốc với các cơ chất của CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glycoprotein, và chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT).

Các thay đổi tiếp xúc linagliptin đã được ghi nhận sau khi dùng đồng thời với ritonavir (tăng khoảng 2 lần) và rifampicin (giảm 40%). Những thay đổi này không được xem có ý nghĩa lâm sàng.

Điều kiện bảo quản

Bảo quản không quá 30°C

Quy cách đóng gói

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim

Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng

Tiêu chuẩn cơ sở

Cơ sở sản xuất

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG,
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Đức,
GLYX16/110522