





Table with 6 columns: Treatment, Glyxambi\* 25 mg / 5 mg, Glyxambi\* 10 mg / 5 mg, Empagliflozin 25 mg, Empagliflozin 10 mg, Linagliptin 5 mg. Rows include So sánh với empagliflozin, So sánh với linagliptin 5 mg, and Tiêu chí phụ then chốt: đường huyết lúc đói.

Table with 6 columns: Treatment, Glyxambi\* 25 mg / 5 mg, Glyxambi\* 10 mg / 5 mg, Empagliflozin 25 mg, Empagliflozin 10 mg, Linagliptin 5 mg. Rows include Thay đổi so với trước điều trị ở tuần 24, So sánh với empagliflozin, So sánh với linagliptin 5 mg, and Tiêu chí phụ then chốt: Trọng lượng cơ thể.

Table with 6 columns: Treatment, Glyxambi\* 25 mg / 5 mg, Glyxambi\* 10 mg / 5 mg, Empagliflozin 25 mg, Empagliflozin 10 mg, Linagliptin 5 mg. Rows include Thay đổi so với trước điều trị ở tuần 24, So sánh với empagliflozin, So sánh với linagliptin 5 mg, and Tiêu chí phụ then chốt: Bệnh nhân có HbA1c <7%.

Table with 6 columns: Treatment, Glyxambi\* 25 mg / 5 mg, Glyxambi\* 10 mg / 5 mg, Empagliflozin 25 mg, Empagliflozin 10 mg, Linagliptin 5 mg. Rows include Thay đổi so với trước điều trị ở tuần 24, So sánh với empagliflozin, So sánh với linagliptin 5 mg, and Tiêu chí phụ then chốt: Bệnh nhân có HbA1c <7%.

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, HbA1c 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. Hồi quy logistic bao gồm HbA1c trước điều trị, eGFR trước điều trị (MDRD), vùng địa lý, và điều trị; dựa trên FAS (NCF), các bệnh nhân có HbA1c từ 7% trở lên trước điều trị. Trong phân nhóm các bệnh nhân đã được xác định trước có HbA1c trước điều trị lớn hơn hoặc bằng 8,5%, việc giảm HbA1c 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 HbA1c, FPG và trọng lượng cơ thể so với giả dược/empagliflozin 5 mg. Một sự khác biệt có ý nghĩa thống kê số bệnh nhân có HbA1c trước điều trị ≥7,0% và được điều trị với cả hai liều empagliflozin/linagliptin đạt được HbA1c <7% so với giả dược/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 giả dược 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 giả dược 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 sử 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 giả dược khi thêm vào điều trị ban đầu cho bệnh nhân không được kiểm soát tốt với Metformin và Linagliptin 5 mg

Table with 5 columns: Treatment, Metformin + Linagliptin 5 mg, Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg, Giả dược. Rows include HbA1c (%)-ở tuần 24, Trước điều trị (trung bình), Thay đổi so với trước điều trị (trung bình hiệu chỉnh), So sánh với giả dược (trung bình hiệu chỉnh), Đường huyết đói (mg/dL) -ở tuần 24, Trước điều trị (trung bình), Thay đổi so với trước điều trị (trung bình hiệu chỉnh), So sánh với giả dược (trung bình hiệu chỉnh), Trọng lượng cơ thể -ở tuần 24, Trước điều trị (trung bình) theo kg, Thay đổi so với trước điều trị (trung bình hiệu chỉnh), So sánh với giả dược (trung bình hiệu chỉnh), Bệnh nhân (%) đạt được HbA1c <7% với HbA1c trước điều trị ≥7% - ở tuần 24, Trước điều trị (trung bình), Bệnh nhân (%) đạt được A1C <7%, So sánh với giả dược (tỷ số chênh) (khoảng tin cậy 95%).

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 giả dược được dùng giả dược kết hợp linagliptin 5 mg với metformin nền. 3. Mô hình MMRM trên FAS (OC) bao gồm HbA1c 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. Hồi quy logistic trên FAS (NCF) bao gồm HbA1c trước điều trị, eGFR (MDRD) trước điều trị, vùng địa lý, và điều trị; dựa trên bệnh nhân có HbA1c từ 7% trở lên trước điều trị. Trong một phân nhóm đã được xác định trước gồm các bệnh nhân có HbA1c lớn hơn hoặc bằng 8,5%, mức giảm HbA1c so với trước điều trị với empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg là -1,3% sau 24 tuần (p<0,0001 so với giả dược/linagliptin 5 mg) và với empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg là -1,3% sau 24 tuần (p<0,0001 so với giả dược/linagliptin 5 mg). Các bệnh nhân không được kiểm soát tốt bằng empagliflozin 10 mg and 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 HbA1c và FPG so với giả dược/empagliflozin 10 mg. So với giả dược/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 HbA1c trước điều trị ≥7,0% và được điều trị bằng empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg đạt được HbA1c <7% so với nhóm bệnh nhân dùng giả dược/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 giả dược/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 giả dược/empagliflozin 25 mg. Trong một phân nhóm bệnh nhân đã được xác định trước (n=42) có HbA1c trước điều trị lớn hơn hoặc bằng 8,5%, mức giảm HbA1c 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 giả dược + 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

Table with 5 columns: Treatment, Metformin + Empagliflozin 10mg, Metformin + Empagliflozin 25 mg, Linagliptin 5 mg, Placebo. Rows include HbA1c (%)-ở tuần 24, Trước điều trị (trung bình), Thay đổi so với trước điều trị (trung bình hiệu chỉnh), So sánh với giả dược (trung bình hiệu chỉnh), Đường huyết đói (mg/dL) -ở tuần 24, Trước điều trị (trung bình), Thay đổi so với trước điều trị (trung bình hiệu chỉnh), So sánh với giả dược (trung bình hiệu chỉnh), Trọng lượng cơ thể -ở tuần 24, Trước điều trị (trung bình) theo kg, Thay đổi so với trước điều trị (trung bình hiệu chỉnh), So sánh với giả dược (trung bình hiệu chỉnh), Bệnh nhân (%) đạt HbA1c <7% với HbA1c trước điều trị ≥7% -ở tuần 24, Trước điều trị (trung bình), Bệnh nhân (%) đạt được A1C <7%, So sánh với giả dược (tỷ số chênh) (khoảng tin cậy 95%).

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

Mô hình MMRM trên FAS (OC) bao gồm HbA1c 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. Hồi quy logistic trên FAS (NCF) bao gồm HbA1c trước điều trị, eGFR (MDRD) trước điều trị, vùng địa lý, và điều trị; dựa trên các bệnh nhân có HbA1c từ 7% trở lên trước điều trị.

Các thông số xét nghiệm

Tăng hematocrit: Trong thử nghiệm lâm sàng đối chứng giả dược, 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 giả dược. Trong thử nghiệm EMPA-REG OUTCOME, chỉ số hematocrit trở về giá trị nền sau thời gian theo dõi 30 ngày sau khi ngưng điều trị. Tăng lipid huyết thanh: Trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược, phần trăm tăng trung bình so với trước điều trị của GLYXAMBI\* 10mg/5mg và 25mg/5mg so với giả dược 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%; triglycerids -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 từ vong hoặc đột quỵ không từ 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

Được động học của dạng phối hợp liều cố 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 riêng 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.

Được 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 tmax trung bình 1,5 h sau khi uống. Nồng độ thuốc trong huyết tương giảm theo hai pha với pha phân bố nhanh và pha kết thúc tương đối chậm. Với liều 1 lần/ngày, nồng độ của empagliflozin trong huyết tương đạt trạng thái ổn định ở liều thử nghiệm. 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 [<sup>14</sup>C]-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.

Thời gian bán thải

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 trạng thái 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 uống dung dịch [<sup>14</sup>C]-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 tmax 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%). Diện tích dưới đường cong 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 nmo/L xuống 75-89% ở nồng độ ≥30 nmo/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 [<sup>14</sup>C] 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 [<sup>14</sup>C], 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 m<sup>2</sup>), trung bình (eGFR: 30 -<60 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>), nặng (eGFR: <30 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>) 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 typ 2 và suy thận nặng (<30 mL/min) được so sánh với bệnh nhân đái tháo đường typ 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 typ 2 và suy thận nặng tăng khoảng 1,4 lần so với ở bệnh nhân đái tháo đường typ 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 được động học của linagliptin trên bệnh nhân đái tháo đường typ 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 được 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 được động học của empagliflozin hoặc linagliptin dựa trên phân tích dược động học quần thể.

**Chung 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 được 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 được động học của linagliptin, metformin, glicepind, 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 được 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