GLYXAMBI®

(empagliflozina + linagliptina)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Comprimidos Revestidos

10 mg / 5 mg e

25 mg / 5 mg

Glyxambi®
empagliflozina
linagliptina

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos de 10 mg/5 mg: embalagens com 10 ou 30 comprimidos.
Comprimidos revestidos de 25 mg/5 mg: embalagens com 10 ou 30 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
GLYXAMBI 10 mg/5 mg: cada comprimido revestido contém 10 mg de empagliflozina e 5 mg de linagliptina.
Excipientes: manitol, amido (pré-gelatinizado e de milho), copovidona, crospovidona, talco, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, óxido de ferro amarelo.
GLYXAMBI 25 mg/5 mg: cada comprimido revestido contém 25 mg de empagliflozina e 5 mg de linagliptina.
Excipientes: manitol, amido (pré-gelatinizado e de milho), copovidona, crospovidona, talco, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, óxido de ferro vermelho

1. INDICAÇÕES
GLYXAMBI é indicado para melhorar o controle glicêmico em adultos com diabetes mellitus tipo 2, associado ao tratamento com metformina, dieta e exercícios físicos. GLYXAMBI pode ser usado como tratamento inicial em pacientes não elegíveis ao tratamento com metformina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Um total de 2.173 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e controle glicêmico inadequado participaram dos estudos clínicos de segurança e eficácia de GLYXAMBI. 1.005 pacientes foram tratados com GLYXAMBI 10 mg ou 25 mg, e linagliptina 5 mg. Os pacientes participantes dos estudos foram tratados por até 24 ou 52 semanas.

GLYXAMBI adicionado à metformina[1]
Em um estudo fatorial com pacientes com DM2 sem controle glicêmico adequado em uso de metformina, a associação do tratamento com GLYXAMBI 10 mg/5 mg e GLYXAMBI 25 mg/5 mg durante 24 semanas forneceu melhoras estatisticamente significativas na hemoglobina glicada (HbA1c) e glicemia de jejum (GPJ), comparadas à linagliptina 5 mg e também à empagliflozina 10 ou 25 mg. Em comparação com a linagliptina 5 mg, GLYXAMBI proporcionou melhoras estatisticamente significativas no peso corporal.

O estudo foi conduzido conforme os principais critérios de inclusão e exclusão a seguir:
- Critérios de inclusão: pacientes adultos com DM2, ≥18 anos, IMC ≤45 Kg/m^2, HbA1c >7 a ≤10,5% com uso prévio de metformina.
- Critérios de exclusão: hiperglicemia não controlada (glicemia >240 mg/dL após uma noite de jejum confirmada), tratamento com qualquer antidiabético que não metformina até 12 semanas antes da randomização, TFG <60 mL/min/1,73 m^2 (MDRD), síndrome coronariana aguda, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório até 3 meses antes do consentimento informado, cirurgia bariátrica nos últimos 2 anos, uso de medicamentos para obesidade nos últimos 3 meses anteriores ao consentimento.

Uma maior proporção de pacientes com HbA1c basal ≥7,0% e tratados com GLYXAMBI conseguiu atingir um alvo de HbA1c <7% em comparação com as substâncias ativas individuais (Tabela 1). Após o tratamento de 24 semanas com empagliflozina/linagliptina, ambas as pressões sanguíneas sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram reduzidas, -5,6 / -3,6 mmHg (p <0,001 versus linagliptina 5 mg para PAS e PAD)

para GLYXAMBI 25 mg/5 mg e -4,1 / - 2,6 mmHg (p <0,05 versus linagliptina 5 mg para PAS, não significativo para PAD) para GLYXAMBI 10 mg/5 mg.
Foram observadas reduções clinicamente significativas na HbA1c (Tabela 1) e nas pressões sanguíneas sistólica e diastólica na semana 52, -3,8 / -1,6 mmHg (p <0,05 versus linagliptina 5 mg para PAS e PAD) para GLYXAMBI 25 mg/5 mg e -3.1 / -1,6 mmHg (p <0,05 versus linagliptina 5 mg para PAS, não significativo para PAD) para GLYXAMBI 10 mg/5 mg.

Após 24 semanas, foi utilizada terapia de resgate em 1 (0,7%) paciente tratado com GLYXAMBI 25mg/5mg e em 3 (2,2%) pacientes tratados com GLYXAMBI 10 mg /5 mg, em comparação a 4 (3,1%) pacientes tratados com linagliptina 5 mg, 6 (4,3%) pacientes tratados com empagliflozina 25 mg e 1 (0,7%) paciente tratado com empagliflozina 10 mg.

Tabela 1 Parâmetros de eficácia em estudo clínico comparando GLYXAMBI às substâncias ativas individuais como terapia adicional em pacientes inadequadamente controlados com metformina.

	GLYXAMBI 25 mg/5mg	**GLYXAMBI 10 mg/5mg**	**empagliflozina 25 mg**	**empagliflozina 10 mg**	**linagliptina 5 mg**
Desfecho primário HbA1c (%) - 24 semanas					
Número de pacientes analisados	134	135	140	137	128
Média basal	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Alteração a partir do basal na semana 24[1]: - média ajustada[2]	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Comparação vs. empagliflozina[1]: - média ajustada[2] - IC 95,0% - valor de p	vs. 25 mg -0,58 (0,09) -0,75, -0,41 <0,0001	vs. 10 mg -0,42 (0,09) (-0,59, -0,25) <0,0001	---	---	---
Comparação vs. linagliptina 5 mg[1]: - média ajustada[2] - IC 95,0% - valor de p	-0,50 (0,09) -0,67, -0,32 <0,0001	-0,39 (0,09) -0,56, -0,21 <0,0001	---	---	---
HbA1c (%) – 52 semanas[4]					
Número de pacientes analisados	134	135	140	137	128
Média basal	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Alteração a partir do basal na semana 52[1]: - média ajustada[2]	-1,21 (0,07)	-1,05 (0,07)	-0,64 (0,07)	-0,69 (0,07)	-0,48 (0,07)
Comparação vs. empagliflozina[1]: - média ajustada[2] - IC 95,0%	vs. 25 mg -0,57 (0,10) -0,77, -0,37	vs. 10 mg -0,36 (0,10) -0,56, -0,17	---	---	---
Comparação vs. linagliptina 5mg[1]: - média ajustada[2] - IC 95,0%	-0,73 (0,10) -0,93, -0,53	-0,57 (0,10) -0,77, -0,37	---	---	---
Desfecho secundário chave: glicemia de jejum [mg/dL]- 24 semanas					
Número de pacientes analisados	133	134	139	136	127
Média basal	154,62 (2,89)	156,68 (2,98)	159,89 (3,21)	161,64 (2,98)	156,35 (2,72)
Alteração a partir do basal na semana 24[1]: - média ajustada[2]	-35,25 (2,53)	-32,18 (2,52)	-18,83 (2,47)	-20,84 (2,50)	-13,05 (2,59)
Comparação vs. empagliflozina[1]: - média ajustada[2] - IC 95,0% - valor de p	vs. 25 mg -16,43 (3,54) -23,37, -9,48 <0,0001	vs. 10 mg -11,34 (3,55) -18,31, -4,37 0,0015	---	---	---

Comparação vs. linagliptina 5 mg[1]: - média ajustada[2] - IC 95,0% - valor de p	 -22,20 (3,62) -29,30, -15,10 <0,0001	 -19,12 (3,61) -26,21, -12,03 <0,0001	---	---	---
Desfecho secundário chave: Peso corporal (kg) - 24 semanas					
Número de pacientes analisados	134	135	140	137	128
Média basal	85,47 (1,64)	86,57 (1,64)	87,68 (1,49)	86,14 (1,55)	85,01 (1,62)
Alteração a partir do basal na semana 24[1]: - média ajustada[2,3]	 -2,99 (0,31)	 -2,60 (0,30)	 -3,18 (0,30)	 -2,53 (0,30)	 -0,69 (0,31)
Comparação vs. linagliptina 5 mg[1]: - média ajustada[2] - IC 95,0% - valor de p	 -2,30 (0,44) -3,15, -1,44 <0,0001	 -1,91 (0,44) -2,77, -1,05 <0,0001	---	---	---
Desfecho secundário chave: Pacientes com HbA1c <7% - 24 semanas					
Número de pacientes (%)	123 (100,0)	128 (100,0)	132 (100,0)	125 (100,0)	119 (100,0)
Pacientes com HbA_{1c} <7% na semana 24	76 (61,8)	74 (57,8)	43 (32,6)	35 (28,0)	43 (36,1)
Comparação[5] vs. empagliflozina - razão de probabilidades - IC 95,0% - valor de p	vs. 25 mg 4,191 2,319, 7,573 <0,0001	vs. 10 mg 4,500 2,474, 8,184 <0,0001	---	---	---
Comparação[5] vs. linagliptina 5 mg - razão de probabilidades - IC 95,0% - valor de p	 3,495 1,920, 6,363 <0,0001	 2,795 1,562, 5,001 0,0005	---	---	---

[1] Última observação (antes do resgate da glicemia:) (LOCF - *last observation carried forward*).
[2] Média ajustada para o valor basal e estratificação.
[3] Modelo ANCOVA inclui o peso corporal basal, HbA1c basal, TFGe (MDRD) basal, região geográfica e tratamento; baseado no FAS (LOCF). A comparação vs. empagliflozina foi exploratória e não faz parte da hierarquia dos testes (GLYXAMBI 25mg/ 5mg vs. empagliflozina 25 mg: média ajustada 0,19 (IC 95% - 0,65, 1,03) kg; GLYXAMBI 10mg/ 5mg vs. empagliflozina 10mg: -0,07 (-0,91, 0,77) kg).
[4] Não avaliado para significância estatística; não faz parte do procedimento de teste sequencial para o desfecho secundário.
[5] Regressão logística inclui HbA1c basal, TFGe (MDRD) basal, região geográfica e tratamento; baseado no FAS (NCF), pacientes com HbA1c de 7% e acima da linha basal.

Em um subgrupo pré-especificado de pacientes com HbA1c basal maior ou igual a 8,5%, a redução a partir do período basal na HbA1c com GLYXAMBI 25 mg/5 mg foi de -1,8% em 24 semanas (p<0,0001 versus linagliptina 5 mg, p<0,001 versus empagliflozina 25 mg) e -1,8% em 52 semanas (p<0,0001 versus linagliptina 5 mg, p<0,05 versus empagliflozina 25 mg) e, com GLYXAMBI 10 mg/5 mg, -1,6% em 24 semanas (p<0,01 versus linagliptina 5 mg, n.s. versus empagliflozina 10 mg) e -1,5% em 52 semanas (p<0,01 versus linagliptina 5 mg, n.s. versus empagliflozina 10 mg).

GLYXAMBI em pacientes sem tratamento prévio (virgens de tratamento)[2]
Em um estudo fatorial, cujo desfecho primário era a mudança em relação ao basal da HbA1c na semana 24, após o tratamento com GLYXAMBI 25 mg/5 mg e GLYXAMBI 10 mg/5 mg por 24 semanas em pacientes sem tratamento prévio, observou-se redução da HbA1c em comparação com o valor basal em todos os braços de tratamento. A eficácia na redução da HbA1c em relação ao basal foi mantida na semana 52.

Na comparação entre os braços de tratamento com a associação em dose fixa (ADF) e os braços com monoterapias após o tratamento por 24 semanas foi observado que:

- GLYXAMBI 10 mg/5 mg em pacientes sem tratamento prévio levou à maior redução da HBA1c, com queda de 1,24% da HbA1c em relação à basal e havendo diferença estatisticamente relevante em relação à empagliflozina 10 mg (com redução de 0,41% na HbA1c) e linagliptina (com redução de 0,57% na HbA1c) (Tabela 2).
- GLYXAMBI 25 mg/5 mg em pacientes sem tratamento prévio, observou-se melhora estatisticamente significativa na HbA1c em comparação à linagliptina 5 mg (com redução de 0,41% na HbA1c), não havendo diferença estatisticamente significativa entre GLYXAMBI 25 mg/5 mg e empagliflozina 25 mg. (Tabela 2).

Na comparação entre os braços de tratamento com ADF e os braços com monoterapias após o tratamento por 52 semanas foi observado que:

- GLYXAMBI 10 mg/5 mg em pacientes sem tratamento prévio levou à maior redução da HBA1c, com queda de 1,22% da HbA1c em relação à basal e havendo diferença estatisticamente relevante em relação à empagliflozina 10 mg (com redução de 0,37% na HbA1c) e linagliptina (com redução de 0,71% na HbA1c) (Tabela 2).
- GLYXAMBI 25 mg/5 mg em pacientes sem tratamento prévio, observou-se melhora estatisticamente significativa na HbA1c em comparação à linagliptina 5 mg (com redução de 0,66% na HbA1c), não havendo diferença estatisticamente significativa entre GLYXAMBI 25 mg/5 mg e empagliflozina 25 mg. (Tabela 2).

Em relação aos desfechos secundários chave em 24 semanas (Tabela 2):
- Pacientes com HbA1c inicial ≥7% que atingiram valores de HbA1c <7%:

- 62,3% dos pacientes em uso de GLYXAMBI 10 mg/5 mg atingiram níveis de HbA1c <7%, havendo significância estatística em comparação aos monocomponentes empagliflozina 10 mg e linagliptina 5 mg.
- 55,4% dos pacientes em uso de GLYXAMBI 25 mg/5 mg atingiram níveis de HbA1c <7%, havendo significância estatística em comparação aos monocomponentes empagliflozina 25 mg e linagliptina 5mg.

- Redução de glicemia de jejum em relação ao basal:

- GLYXAMBI 10 mg/5 mg em pacientes sem tratamento prévio, observou-se redução de 28,21mg/dL da glicemia de jejum em relação ao basal, havendo diferença estatisticamente relevante em relação à linagliptina 5 mg e não havendo diferença estatisticamente significativa em relação à empagliflozina 10 mg.
- GLYXAMBI 25 mg/5 mg em pacientes sem tratamento prévio, observou-se redução de 29,55 mg/dL da glicemia de jejum em relação ao basal, havendo diferença estatisticamente significativa em comparação à linagliptina 5 mg e não havendo diferença estatisticamente significativa em relação à empagliflozina 25 mg.

- Redução do peso corporal em relação ao basal:

- GLYXAMBI 10 mg/5 mg em pacientes sem tratamento prévio, observou-se redução de 2,7 Kg do peso corporal em relação ao basal, havendo diferença estatisticamente relevante em relação à linagliptina 5mg e não havendo diferença estatisticamente significativa em relação à empagliflozina 10 mg.
- GLYXAMBI 25 mg/5 mg em pacientes sem tratamento prévio, observou-se redução de 2,0 Kg do peso corporal em relação ao basal, havendo diferença estatisticamente significativa em comparação à linagliptina 5 mg e não havendo diferença estatisticamente significativa em relação à empagliflozina 25 mg.

O estudo foi conduzido conforme os principais critérios de inclusão e exclusão a seguir:

- Critérios de inclusão: pacientes adultos com DM2, ≥18 anos, IMC ≤ 45 Kg/m^2, HbA1c >7 a ≤10,5% que não receberam tratamento com antidiabéticos orais, análogos de GLP-1 ou insulina.
- Critérios de exclusão: hiperglicemia não controlada (glicemia >240 mg/dL após uma noite de jejum confirmada), TFG <60 mL/min/1,73m^2 (MDRD), síndrome coronariana aguda, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório até 3 meses antes do consentimento informado, cirurgia bariátrica nos últimos 2 anos, uso de medicamentos para obesidade nos últimos 3 meses anteriores ao consentimento.

Tabela 2 Parâmetros de eficácia em estudo clínico comparando GLYXAMBI às substâncias ativas individuais como terapia adicional em pacientes sem tratamento prévio

	GLYXAMBI 25 mg / 5 mg	**GLYXAMBI 10 mg / 5 mg**	**empagliflozina 25 mg**	**empagliflozina 10 mg**	**linagliptina 5 mg**
Desfecho primário HbA1c (%) - 24 semanas					
Numero de pacientes analisados	**134**	**135**	**133**	**132**	**133**
Média basal	7,99 (0,08)	8,04 (0,08)	7,99 (0,08)	8,05 (0,09)	8,05 (0,08)
Alteração a partir do basal na semana 24[1]:- média ajustada[2]	-1,08 (0,07)	-1,24 (0,07)	-0,95 (0,07)	-0,83 (0,07)	-0,67 (0,07)
Comparação vs. empagliflozina[1]: - média ajustada[2] - IC 95,0% - valor de p	vs. 25 mg -0,14 (0,10) -0,33, 0,06 0,1785	vs. 10 mg -0,41 (0,10) -0,61, -0,21 <0,001	--	--	--
Comparação vs. linagliptina 5 mg[1]: - média ajustada[2] - IC 95,0% - valor de p	-0,41 (0,10) -0,61, -0,22 <0,001	-0,57 (0,10) -0,76, -0,37 <0,001	--	--	--
HbA1c (%) – 52 semanas[4]					
Numero de pacientes analisados	**134**	**135**	**133**	**132**	**133**
Média basal	7,99 (0,08)	8,04 (0,08)	7,99 (0,08)	8,05 (0,09)	8,05 (0,08)
Alteração a partir do basal na semana 52[1]:- média ajustada[2]	-1,17 (0,08)	-1,22 (0,08)	-1,01 (0,08)	-0,85 (0,08)	-0,51 (0,08)
Comparação vs. empagliflozina[1]: - média ajustada - IC 95,0% - valor de p	vs. 25 mg -0,16 (0,12) -0,39, 0,07 0,176	vs. 10 mg -0,37 (0,12) -0,60, -0,14 <0,001	--	--	--
Comparação vs. linagliptina 5 mg[1]: - média ajustada - IC 95,0% - valor de p	-0,66 (0,12) -0,90, -0,43 <0,001	-0,71 (0,12) -0,94, -0,48 <0,001	--	--	--
Desfecho secundário chave: Glicemia de Jejum [mg/dL]- 24 semanas					
Numero de pacientes analisados	**134**	**135**	**133**	**132**	**133**
Média basal	156,10 (3,09)	157,18 (3,05)	152,83 (3,38)	160,27 (3,59)	156,03 (3,22)
Alteração a partir dobasal na semana 24[1]: - média ajustada[2]	-29,55 (2,67)	-28,21 (2,66)	-24,24 (2,68)	-22,39 (2,69)	-5,92 (2,68)
Comparação vs. empagliflozina[1]: - média ajustada[2] - IC 95,0% - valor de p	vs. 25 mg -5,31 (3,78) -12,74, 2,11 0,161	vs. 10 mg -5,82 (3,78) -13,25, 1,61 0,125	--	--	--
Comparação vs. linagliptina 5 mg[1]: - média ajustada[2] - IC 95,0% - valor de p	-23,63 (3,78) -31,06, -16,21 <0,001	-22,29 (3,77) -29,71, -14,88 <0,001	--	--	--

Desfecho secundário chave: Peso corporal (kg) - 24 semanas					
Número de pacientes analisados	**134**	**135**	**133**	**132**	**133**
Média basal	87,92 (1,57)	87,30 (1,59)	86,73 (1,71)	87,82 (2,08)	89,51 (1,74)
Alteração a partir do basal na semana 24[1]: - média ajustada[3]	-2,00 (0,36)	-2,74 (0,36)	-2,13 (0,36)	-2,27 (0,37)	-0,78 (0,36)
Comparação vs. linagliptina 5 mg[1]: - média ajustada[2] - IC 95,0% - valor de p	-1,22 (0,51) -2,23, -0,21 0,018	-1,96 (0,51) -2,97, -0,95 <0,001	--	--	--
Desfecho secundário chave: Pacientes com HbA1c <7% - 24 semanas					
Número de pacientes (%)	**121 (100.0)**	**122 (100.0)**	**118 (100.0)**	**121 (100.0)**	**127 (100.0)**
Pacientes com HbA1c <7% na semana 24	67 (55,4)	76 (62,3)	49 (41,5)	47 (38,8)	41 (32,3)
Comparação[5] vs. empagliflozina: - razão de probabilidades - IC 95,0% - valor de p	vs. 25 mg 1,893 1,095, 3,274 0,022	vs. 10 mg 2,961 1,697, 5,169 <0,001	--	--	--
Comparação[5] vs. linagliptina 5mg - razão de probabilidades - IC 95,0% - valor de p	3,065 1,768, 5,314 <0,001	4,303 2,462, 7,522 <0,001	--	--	--

[1] Última observação (antes do resgate da glicemia*)* (LOCF - *last observation carried forward*).
[2] Média ajustada para o valor basal e estratificação.
[3] Modelo ANCOVA inclui o peso corporal basal, HbA1c basal, TFGe (MDRD) basal, região geográfica e tratamento; baseado no FAS (LOCF). A comparação vs. empagliflozina foi exploratória e não faz parte da hierarquia dos testes (GLYXAMBI 25mg/ 5mg vs. empagliflozina 25 mg: média ajustada 0,19 (IC 95% - 0,65, 1,03) kg; GLYXAMBI 10mg/ 5mg vs. empagliflozina 10mg: -0,07 (-0,91, 0,77) kg).
[4] Não avaliado para significância estatística; não faz parte do procedimento de teste sequencial para o desfecho secundário. Especificação "não avaliada" significa que o teste hierárquico anterior na sequência confirmatória falhou e não foi realizado teste subsequente.
[5] Regressão logística inclui HbA1c basal, TFGe (MDRD) basal, região geográfica e tratamento; baseado no FAS (NCF), pacientes com HbA1c de 7% e acima da linha basal.

Empagliflozina em pacientes controlados de forma inadequada em tratamento com metformina e linagliptina[3,4,5]

Em pacientes não controlados adequadamente com metformina e linagliptina 5 mg, o tratamento de 24 semanas com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg ou empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg forneceu melhoras estatisticamente significativas da HbA1c, glicemia de jejum e peso corporal em comparação com placebo/linagliptina 5 mg.

O estudo foi conduzido conforme os principais critérios de inclusão e exclusão a seguir:

- Critérios de inclusão: pacientes adultos com DM2, ≥18 anos, IMC ≤ 45 Kg/m^2, HbA1c ≥8,0 a ≤10,5% com uso prévio de metformina.
- Critérios de exclusão: hiperglicemia não controlada (glicemia >240 mg/dL após uma noite de jejum, confirmada), TFG <60 mL/min/1,73m^2 (MDRD), intolerância hereditária à galactose, síndrome coronariana aguda, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório até 3 meses antes do consentimento informado, cirurgia bariátrica nos últimos 2 anos ou programada, uso de medicamentos para obesidade nos últimos 3 meses anteriores ao consentimento.

Uma diferença estatisticamente significativa no número de pacientes com HbA1c basal ≥7,0% e tratados com ambas as doses de empagliflozina/linagliptina alcançou uma HbA1c alvo < 7% em comparação com placebo/linagliptina 5 mg (Tabela 3). Após o tratamento de 24 semanas com empagliflozina/linagliptina, tanto a pressão arterial sistólica quanto a diastólica foram reduzidas, -2,6/ -1,1 mmHg (n.s. versus placebo

para PAS e PAD) para empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg e -1,3/ -0,1 mmHg (n.s. versus placebo para PAS e PAD) para empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg.
Após 24 semanas, a terapia de resgate foi utilizada em 4 (3,6%) pacientes tratados com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg e em 2 (1,8%) pacientes tratados com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg, em comparação com 13 (12,0%) pacientes tratados com placebo/linagliptina 5 mg.

Tabela 3 Parâmetros de eficácia no estudo clínico comparando empagliflozina com placebo como terapia adjuvante em pacientes não controlados adequadamente em tratamento com metformina e linagliptina 5 mg

	metformina + linagliptina 5 mg		
	empagliflozina 10 mg[1]	**empagliflozina 25 mg[1]**	**placebo[2]**
HbA1c (%) – 24 semanas[3]			
N	109	110	106
Média basal	7,97	7,97	7,96
Alteração a partir do basal (média ajustada)	-0,65	-0,56	0,14
Comparação vs. placebo (média ajustada) (IC 95%)[2]	-0,79 (-1,02, -0,55) p<0,0001	-0,70 (-0,93, -0,46) p<0,0001	
Glicemia de jejum (mg/dL) – 24 semanas[3]			
N	109	109	106
Média basal	167,9	170,1	162,9
Alteração a partir do basal (média ajustada)	-26,3	-31,6	6,1
Comparação vs. placebo (média ajustada) (IC 95%)	-32,4 (-41,7, -23,0) p<0,0001	-37,7 (-47,0, -28,3) p<0,0001	
Peso Corporal – 24 semanas[3]			
N	109	110	106
Média basal em kg	88,4	84,4	82,3
Alteração a partir do basal (média ajustada)	-3,1	-2,5	-0,3
Comparação vs. placebo (média ajustada) (IC 95%)[1]	-2,8 (-3,5, -2,1) p<0,0001	-2,2 (-2,9, -1,5) p<0,0001	
Pacientes (%) alcançando HbA1c <7% com HbA1c basal ≥ 7% – 24 semanas[4]			
N	100	107	100
Pacientes (%) alcançando A1C <7%	37,0	32,7	17,0
Comparação vs. placebo (razão de probabilidade) (IC 95%)[5]	4,0 (1,9, 8,7)	2,9 (1,4, 6,1)	

[1]Os pacientes randomizados para os grupos de empagliflozina 10 mg ou 25 mg estavam recebendo GLYXAMBI 10 mg/5 mg ou 25 mg/5 mg com metformina de suporte
[2]Os pacientes randomizados para o grupo do placebo estavam recebendo placebo mais linagliptina 5 mg com metformina de suporte
[3]Modelo MMRM em FAS (CO) inclui a HbA1c basal, TFGe basal (MDRD), região geográfica, visita, tratamento, e visita por interação com o tratamento. A glicemia de jejum basal também está incluída. O peso basal também está incluído.
[4]Não avaliado para a significância estatística; não faz parte do procedimento de teste sequencial para os desfechos secundários.
[5]A regressão logística em FAS (NCF) inclui HbA1c basal, TFGe basal (MDRD), região geográfica e tratamento; com base nos pacientes com HbA1c de 7% e acima no período basal.

Em um subgrupo pré-especificado de pacientes com HbA1c maior ou igual a 8,5%, a diminuição do valor basal na HbA1c com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg foi de -1,3% em 24 semanas (p <0,0001 versus placebo + linagliptina 5 mg) e com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg de -1,3% em 24 semanas (p<0,0001 versus placebo + linagliptina 5 mg).

Linagliptina 5 mg em pacientes controlados de forma inadequada em tratamento com empagliflozina 10 mg e metformina[5,6,7]
Em pacientes não controlados adequadamente com empagliflozina 10 mg e metformina, o tratamento de 24 semanas com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg forneceu melhoras estatisticamente significativas da HbA1c e glicemia de jejum em comparação com placebo/empagliflozina 10 mg. Em comparação com placebo/empagliflozina 10 mg, empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg forneceu resultados semelhantes sobre o peso corporal.

O estudo foi conduzido conforme os principais critérios de inclusão e exclusão a seguir:

- Critérios de inclusão: pacientes adultos com DM2, ≥18 anos, IMC ≤45 Kg/m^2, HbA1c ≥8,0 a ≤10,5% com uso prévio de metformina.
- Critérios de exclusão: hiperglicemia não controlada (glicemia >240 mg/dL após uma noite de jejum confirmada), tratamento com qualquer antidiabético que não metformina até 12 semanas antes da randomização, intolerância hereditária à galactose, TFG <60 mL/min/1,73m^2 (MDRD), síndrome coronariana aguda, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório até 3 meses antes do consentimento informado, cirurgia bariátrica nos últimos 2 anos ou planejada, uso de medicamentos para obesidade nos últimos 3 meses anteriores ao consentimento.

Uma proporção estatisticamente significativamente maior de pacientes com uma HbA1c basal ≥ 7,0% e tratadas com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg alcançou uma HbA1c alvo < 7% em comparação com placebo/empagliflozina 10 mg (Tabela 4). Após o tratamento de 24 semanas com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg, tanto a pressão arterial sistólica quanto a diastólica foram semelhantes ao placebo/empagliflozina 10 mg (n.s. para PAS e PAD).
Após 24 semanas, a terapia de resgate foi utilizada em 2 (1,6%) pacientes tratados com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg e em 5 (4,0%) pacientes tratados com placebo/empagliflozina 10 mg.
Em um subgrupo pré-especificado de pacientes (n = 66) com HbA1c basal maior ou igual a 8,5%, a redução do valor basal na HbA1c para empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg (n = 31) foi de -0,97% em 24 semanas (p=0,0875 versus placebo/empagliflozina 10 mg).

Linagliptina 5 mg em pacientes controlados de forma inadequada em tratamento com empagliflozina 25 mg e metformina[5,6,7]
Em pacientes não controlados adequadamente em tratamento com empagliflozina 25 mg e metformina, o tratamento de 24 semanas com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg forneceu melhoras estatisticamente significativas da HbA1c e glicemia de jejum em comparação com placebo/empagliflozina 25 mg. Em comparação com placebo/empagliflozina 25 mg, empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg forneceu resultados semelhantes sobre o peso corporal.

O estudo foi conduzido conforme os principais critérios de inclusão e exclusão a seguir:

- Critérios de inclusão: pacientes adultos com DM2, ≥18 anos, IMC ≤ 45 Kg/m^2, HbA1c ≥8,0 a ≤10,5% com uso prévio de metformina IR.
- Critérios de exclusão: hiperglicemia não controlada (glicemia >240 mg/dL após uma noite de jejum confirmada), tratamento com qualquer antidiabético que não metformina até 12 semanas antes da randomização, intolerância hereditária à galactose, TFG < 60mL/min/1,73m^2 (MDRD), síndrome coronariana aguda, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório até 3 meses antes do consentimento informado, cirurgia bariátrica nos últimos 2 anos ou planejada, uso de medicamentos para obesidade nos últimos 3 meses anteriores ao consentimento.

Uma proporção estatisticamente significativamente maior de pacientes com uma HbA1c basal ≥ 7,0% e tratada com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg alcançou uma HbA1c alvo < 7% em comparação com placebo/empagliflozina 25 mg (Tabela 4). Após o tratamento de 24 semanas com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg, tanto a pressão arterial sistólica quanto a diastólica foram semelhantes ao placebo/empagliflozina 25 mg (n.s. para PAS e PAD).

Após 24 semanas, a terapia de resgate foi utilizada em 0 (0,0%) pacientes tratados com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg e em 3 (2,7%) pacientes tratados com placebo/empagliflozina 25 mg.
Em um subgrupo pré-especificado de pacientes (n = 42) com HbA1c basal maior ou igual a 8,5%, a redução do valor basal em HbA1c com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg (n = 20) foi de - 1,16% às 24 semanas (p = 0,0046 versus placebo + empagliflozina 25 mg).

Tabela 4 Parâmetros de eficácia em estudos clínicos comparando GLYXAMBI 10 mg/5 mg à empagliflozina 10 mg assim como GLYXAMBI 25 mg/5 mg com empagliflozina 25 mg como terapia adjuvante em pacientes controlados de forma inadequada em tratamento com empagliflozina 10 mg/25 mg e metformina

	metformina + empagliflozina 10 mg		metformina + empagliflozina 25 mg	
	linagliptina 5 mg	**Placebo**	**linagliptina 5 mg**	**Placebo**
HbA1c (%) – 24 semanas[1]				
N	122	125	109	108
Média basal	8,04	8,03	7,82	7,88
Alteração a partir do basal (média ajustada)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,10
Comparação vs. placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,32 (-0,52, -0,13) p=0,0013		-0,47 (-0,66, -0,28) p<0,0001	
Glicemia de jejum (mg/dL) – 24 semanas[1]				
N	120	123	107	107
Média basal	157,9	155,6	152,3	155,0
Alteração a partir do basal (média ajustada)	-8,0	3,7	-12,3	-4,4
Comparação vs. placebo (média ajustada) (IC 95%)	-11,7 (-20,6, -2,8) p=0,0103		-7,9 (-15,6, -0,2) p=0,0452	
Peso Corporal – 24 semanas[1]				
N	120	124	109	107
Média basal em kg	88,47	85,58	85,86	89,93
Alteração a partir do basal (média ajustada)	-0,20	-0,79	-0,17	-0,26
Comparação vs. placebo (média ajustada) (IC 95%)[1]	0,60 (-0,10, 1,30) p=0,0945		0,09 (-0,63, 0,82) p=0,8008	
Pacientes (%) alcançando HbA1c <7% com HbA1c basal ≥ 7% – 24 semanas[2]				
N	116	119	100	107
Pacientes (%) alcançando A1C <7%	25,9	10,9	36,0	15,0
Comparação vs. placebo (razão de probabilidade) (IC 95%)[3]	3,965 (1,771, 8,876) p=0,0008		4,429 (2,097, 9,353) p<0,0001	

Os pacientes randomizados para o grupo de linagliptina 5 mg estavam recebendo comprimidos de associação em dose fixa de GLYXAMBI 10 mg/5 mg mais metformina ou comprimidos de associação em dose fixa de GLYXAMBI 25 mg/5 mg mais metformina; os pacientes randomizados para o grupo do placebo estavam recebendo placebo mais empagliflozina 10 mg mais metformina ou placebo mais empagliflozina 25 mg mais metformina.

1 Modelo MMRM em FAS (CO) inclui HbA1c basal, TFGe basal (MDRD), região geográfica, visita, tratamento e visita pela interação com o tratamento. A glicemia de jejum basal também está incluída.

2 Não avaliado para significância estatística; não faz parte do procedimento de teste sequencial para os desfechos secundários.

3 A regressão logística em FAS (NCF) inclui HbA1c basal, TFGe basal (MDRD), região geográfica e tratamento; com base em pacientes com HbA1c de 7% e acima do valor basal.

Parâmetros laboratoriais

Aumento do hematócrito: em um estudo controlado por placebo, alterações médias a partir da condição basal no hematócrito foram de 3,3% e 4,2 % para GLYXAMBI 10 mg/5 mg e 25 mg/5mg, respectivamente, comparadas a 0,2% para o placebo.

Aumento dos lipídeos séricos: em um estudo controlado por placebo, os aumentos médios em porcentagens a partir do basal para GLYXAMBI 10 mg/5 mg e 25 mg/5mg versus o placebo, respectivamente, foram 3,2% e 4,6% versus 0,5% para colesterol total; 8,5% e 6,2% versus 0,4% para colesterol-HDL; 5,8% e 11,0% versus 3,3% para colesterol-LDL; -0,5% e 3,3% versus 6,4% para triglicérides.

Referências bibliográficas:

1. Defronzo RA, Lewin A, Patel S, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. Diabetes Care. 2015;38(3):384-93.
2. Lewin A, Defronzo RA, Patel S, et al. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2015;38(3):394-402.

3. Søfteland E, Meier JJ, Vangen B, et al. Empagliflozin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Linagliptin and Metformin: A 24-Week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group. Diabetes Care. 2017;40:201-9.
4. Seufert J, Naderali E, Maldonado M, et al. Empagliflozin as Add-on to Linagliptin and Metformin in Patients with Type 2 Diabetes (T2DM): Subgroup Analysis by Baseline Demographics in a 24-Week Randomized Trial. Diabetes. 2016;65(Suppl 1):A292.
5. Tinahones FJ, Gallwitz B, Nordaby M, et al. Linagliptin as add-on to empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes: two 24-week randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group trials. Diabetes Obes Metab. 2016;19(2):266-274.
6. Sroka-Saidi, K., 2.7.3 - Summary of Clinical Efficacy.(c03270738).
7. Kîs SG, Kunthi K, Maldonaldo M, et al. Linagliptin (LINA) as Add-on to Empaglifl ozin (EMPA) and Metformin in Patients with Type 2 Diabetes (T2DM): Subgroup Analysis by Baseline Demographics in Two 24-Week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trials. Diabetes. 2016;65(Suppl 1):A297-A298.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Associação empagliflozina-linagliptina

GLYXAMBI combina dois medicamentos anti-hiperglicemiantes com mecanismos de ação complementares para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2: a empagliflozina, um inibidor do co-transportador sódio-glicose 2 (SGLT-2), e a linagliptina, um inibidor da dipeptidil dipeptidase tipo 4 (DPP-4).

A associação de empagliflozina e linagliptina, após a administração oral de dose única, apresentou um efeito superior no controle glicêmico (medido por teste de tolerância oral à glicose - TTOG) conforme comparado às respectivas monoterapias testadas em ratos ZDF diabéticos.

Empagliflozina

A empagliflozina é um inibidor competidor reversível, altamente potente e seletivo do SGLT-2 (co-transportador de sódio e glicose 2) com um IC_{50} de 1,3 nM que tem uma seletividade 5.000 vezes maior em relação ao SGLT-1 (co-transportador de sódio e glicose 1) humano (IC_{50} de 6.278 nM), responsável pela reabsorção de glicose no intestino. No rim, a glicose filtrada é quase completamente reabsorvida por SGLT-2 (até 90%) e em menor grau, por SGLT-1 localizado nos segmentos S1 e S3 do túbulo proximal do néfron, respectivamente. Através da inibição da reabsorção de glicose pelo rim, a empagliflozina leva a uma excreção urinária aumentada de glicose, que desencadeia a redução da glicemia após administração oral única, bem como com o tratamento crônico. Além disso, o efeito glicosúrico da empagliflozina leva à perda de calorias, com consequente redução do peso corporal de pacientes com DM2.

A empagliflozina melhora o controle glicêmico em pacientes com DM2, reduzindo a reabsorção renal de glicose. A quantidade de glicose removida pelo rim através deste mecanismo glicosúrico é dependente da concentração de glicose no sangue e da taxa de filtração glomerular. Através da inibição do SGLT-2 em pacientes com DM2 e hiperglicemia, a glicose em excesso é excretada na urina.

O mecanismo de ação da empagliflozina é independente de insulina e contribui para um baixo risco de hipoglicemia.

A glicosúria observada com empagliflozina é acompanhada por diurese leve, a qual pode contribuir para a redução moderada e sustentada da pressão arterial.

Linagliptina

A linagliptina é um inibidor da enzima DPP-4, uma enzima que está envolvida na inativação dos hormônios incretínicos GLP-1 e GIP (peptídeo-1 semelhante ao glucagon, polipeptídios insulinotrópicos dependentes de glicose). A linagliptina se liga de forma muito eficaz à DPP-4 de maneira reversível e, assim, leva a um aumento sustentado e prolongamento dos níveis de incretinas ativas. A linagliptina se liga de forma seletiva à DPP-4 e exibe uma seletividade >10.000 vezes versus a atividade de DPP-8 ou DPP-9 in vitro. GLP-1 e GIP aumentam a biossíntese de insulina e a secreção de células beta pancreáticas na presença de níveis normais e elevados de glicemia. Além disso, o GLP-1 também reduz a secreção de glucagon pelas células alfa pancreáticas, resultando em uma redução na produção de glicose hepática. A linagliptina, através do

aumento da meia-vida das incretinas, aumenta a secreção de insulina e reduz a secreção de glucagon de forma dependente da glicose, resultando assim em melhora na homeostase glicêmica.

Farmacocinética
Farmacocinética da associação em dose fixa
As farmacocinéticas da empagliflozina e linagliptina foram extensivamente caracterizadas em voluntários saudáveis e pacientes com DM2. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética entre voluntários saudáveis e pacientes com DM2.

Farmacocinética das substâncias ativas individuais

Empagliflozina:
Absorção
Após a administração oral, a empagliflozina foi rapidamente absorvida, com as concentrações plasmáticas de pico ocorrendo em uma $t_{máx}$ mediana de 1,5 h após a dose. As concentrações plasmáticas reduziram de maneira bifásica, com uma fase de distribuição rápida e uma fase terminal relativamente lenta.
Com a administração uma vez ao dia, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio de empagliflozina foram alcançadas até a quinta dose. A exposição sistêmica aumentou de forma proporcional à dose, para dose única e no estado de equilíbrio, sugerindo farmacocinética linear em relação ao tempo.
A ingestão de uma refeição calórica e rica em gorduras antes da administração de 25 mg de empagliflozina resultou em exposição ligeiramente menor comparada à condição em jejum. O efeito não foi considerado clinicamente relevante e a empagliflozina pode ser administrada com ou sem alimento.

Distribuição
O volume de distribuição aparente no estado de equilíbrio foi estimado em 73,8 L, com base na análise farmacocinética da população. Após a administração de uma solução oral de [^{14}C]-empagliflozina a sujeitos saudáveis, a compartimentação de células vermelhas foi de aproximadamente 36,8% e a ligação a proteínas plasmáticas foi de 86,2%.

Biotransformação
Não foram detectados metabólitos importantes de empagliflozina no plasma humano e os metabólitos mais abundantes foram três conjugados de glicuronídeo (2-O-, 3-O-, e 6-O-glicuronídeo). A exposição sistêmica de cada metabólito foi inferior a 10% do material total relacionado ao medicamento. Estudos in vitro sugeriram que a via primária de metabolismo de empagliflozina em seres humanos é a glicuronidação pelas uridinas 5'-difosfo-glicuronosiltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 e UGT1A9.

Eliminação
A meia-vida de eliminação terminal aparente de empagliflozina foi estimada em 12,4 h e a depuração oral aparente foi de 10,6 L/h com base na análise de farmacocinética da população. As variabilidades intersujeitos e residuais para depuração de empagliflozina oral foram de 39,1% e 35,8%, respectivamente. Compatível com a meia-vida, foi observada acumulação de até 22% em relação à AUC plasmática em estado de equilíbrio. Após a administração de uma solução oral de [^{14}C]-empagliflozina a sujeitos saudáveis, aproximadamente 95,6% da radioatividade relacionada ao medicamento foi eliminada nas fezes (41,2%) ou na urina (54,4%). A maioria da radioatividade relacionada ao medicamento recuperada nas fezes foi o medicamento precursor inalterado e aproximadamente metade da radioatividade relacionada ao medicamento excretada na urina foi o medicamento precursor inalterado.

Linagliptina:
Absorção
Após a administração oral, a linagliptina foi rapidamente absorvida, com as concentrações plasmáticas de pico ocorrendo em uma $t_{máx}$ mediana de 1,5 horas após a dose.
Após a administração uma vez ao dia, as concentrações plasmáticas de estado de equilíbrio foram alcançadas até a terceira dose. A AUC plasmática aumentou aproximadamente 33% após doses de 5 mg no estado de equilíbrio, em comparação à primeira dose. Os coeficientes de variação intrassujeitos e intersujeitos para AUC foram pequenos (12,6% e 28,5%, respectivamente). A AUC plasmática aumentou de maneira menor do que proporcional à dose.

A biodisponibilidade absoluta de linagliptina é de aproximadamente 30%. Uma vez que a administração concomitante de uma refeição calórica e hiperlipídica com linagliptina não tem efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética, linagliptina pode ser administrada com ou sem alimento.

Distribuição
Como resultado da ligação tecidual, o volume de distribuição aparente médio no estado de equilíbrio após uma dose única intravenosa de 5 mg de linagliptina a sujeitos saudáveis é de aproximadamente 1110 litros, indicando que linagliptina é extensivamente distribuída aos tecidos. A ligação de linagliptina a proteínas plasmáticas é dependente da concentração, reduzindo de aproximadamente 99% em 1 nmol/L para 75-89% em ≥30 nmol/L, refletindo a saturação da ligação à DPP-4 com a concentração aumentada de linagliptina. Em concentrações altas, onde a ligação à DPP-4 é completamente saturada, 70-80% de linagliptina se ligou a outras proteínas plasmáticas além da DPP-4, portanto, 20-30% não estavam ligados no plasma.

Biotransformação
O metabolismo desempenha um papel secundário na eliminação de linagliptina. Após uma dose oral de 10 mg de [^{14}C] linagliptina, apenas 5% da radioatividade foi excretada na urina. O principal metabólito com uma exposição relativa de 13,3% de linagliptina no estado de equilíbrio foi farmacologicamente inativo e, assim, não contribui para a atividade inibitória de DPP-4 plasmática pela linagliptina.

Eliminação
As concentrações plasmáticas reduziram de maneira pelo menos bifásica, com uma meia-vida terminal longa (mais de 100 horas), que é principalmente relacionada à ligação forte e saturável de linagliptina à DPP-4 e não contribui para a acumulação do medicamento. A meia-vida efetiva para acumulação, como determinada a partir da administração oral de doses múltiplas de 5 mg de linagliptina, é de aproximadamente 12 horas.
Após a administração de uma dose oral de [^{14}C] linagliptina a sujeitos saudáveis, aproximadamente 85% da radioatividade administrada foi eliminada nas fezes (80%) ou na urina (5%), dentro de 4 dias da administração. A depuração renal no estado de equilíbrio foi de aproximadamente 70 mL/min.

Populações específicas:

Comprometimento renal
O uso de GLYXAMBI é contraindicado em pacientes com comprometimento renal grave (ver item 4. Contraindicações). Com base na farmacocinética, não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal leve a moderado (Ver item 8. Posologia e modo de usar).

Empagliflozina:
Em pacientes com comprometimento renal (CR) leve (TFGe: 60 - <90 mL/min/1,73 m^2), moderado (TFGe: 30 - <60 mL/min/1,73 m^2), grave (TFGe: <30 mL/min/1,73 m^2) e pacientes com doença renal em estágio terminal (DRT), a AUC de empagliflozina aumentou em aproximadamente 18%, 20%, 66% e 48%, respectivamente, em comparação aos sujeitos saudáveis. Os níveis plasmáticos de pico foram semelhantes em pacientes com CR moderado e DRT, em comparação aos sujeitos saudáveis. Os níveis plasmáticos de pico foram aproximadamente 20% maiores nos pacientes com CR leve e grave, comparado aos sujeitos saudáveis. A análise de farmacocinética da população mostrou que a depuração aparente de empagliflozina oral diminuiu com a redução da TFGe, levando a um aumento na exposição ao medicamento.

Linagliptina:
Um estudo foi conduzido para comparar a farmacocinética em pacientes com comprometimento renal (CR) leve (50 a <80 mL/min), moderado (30 a <50 mL/min) e grave (<30 mL/min) e pacientes com doença renal em estágio terminal (DRT) em hemodiálise. Além disso, pacientes com DM2 e CR grave (<30 mL/min) foram comparados aos pacientes com DM2 com função renal normal.
Em condições de estado de equilíbrio, a exposição à linagliptina em pacientes com CR leve foi comparável aos sujeitos saudáveis. Em pacientes com CR moderado, foi observado um aumento moderado na exposição de cerca de 1,7 vezes comparado ao controle. A exposição em pacientes com DM2 e CR grave foi aumentada em cerca de 1,4 vezes comparado aos pacientes com DM2 e função renal normal. As predições de estado de equilíbrio para a AUC de linagliptina em pacientes com DRT indicaram exposição comparável

à de pacientes com CR moderado ou grave. Além disso, não é esperado que a linagliptina seja eliminada em um grau terapeuticamente significativo pela hemodiálise ou diálise peritoneal. Além disso, insuficiência renal leve não teve efeito sobre a farmacocinética de linagliptina em pacientes com DM2, como avaliado pelas análises de farmacocinética da população.

Comprometimento hepático
Não há dados disponíveis de estudos caracterizando a farmacocinética de empagliflozina e linagliptina após administração de GLYXAMBI em pacientes com comprometimento hepático.

Empagliflozina
Em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada e grave (de acordo com a classificação de Child-Pugh), a AUC da empagliflozina aumentou aproximadamente 23%, 47% e 75% e a Cmax aumentou aproximadamente 4%, 23% e 48%, respectivamente, em comparação com indivíduos com função hepática normal. (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Linagliptina
Em pacientes sem diabetes com insuficiência hepática leve, moderada e grave (de acordo com a classificação de Child-Pugh), a AUC e a Cmax médias da linagliptina foram semelhantes às observadas em participantes saudáveis após a administração de múltiplas doses de 5 mg de linagliptina.

Índice de massa corporal (IMC)
Não é necessário ajuste de dose para GLYXAMBI com base no IMC. O índice de massa corporal não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética de empagliflozina ou de linagliptina com base na análise de farmacocinética da população.

Gênero
Não é necessário ajuste de dose para GLYXAMBI. O gênero não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética de empagliflozina ou linagliptina com base na análise de farmacocinética da população.

Etnia
Não é necessário ajuste de dose para GLYXAMBI com base na análise de farmacocinética da população e nos estudos de fase I específicos.

Pacientes idosos
A idade não teve um impacto clinicamente significativo sobre a farmacocinética de empagliflozina ou linagliptina com base na análise de farmacocinética da população. Os sujeitos idosos (65 a 80 anos) apresentaram concentrações plasmáticas de linagliptina comparáveis aos sujeitos mais jovens.

Pacientes pediátricos
Não foram realizados estudos para caracterizar a farmacocinética de empagliflozina ou linagliptina em pacientes pediátricos.

Avaliação in vitro de interações medicamentosas*:*

Empagliflozina:
A empagliflozina não inibe, inativa ou induz as isoformas de CYP450. Dados in vitro sugerem que a via primária de metabolismo de empagliflozina em seres humanos é a glucuronidação pelas uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 e UGT1A9. A empagliflozina não inibe UGT1A1. Em doses terapêuticas, o potencial de empagliflozina de inibir de forma reversível ou inativar as principais isoformas de CYP450 ou UGT1A1 é remoto. As interações medicamentosas que envolvem as principais isoformas de CYP450 ou UGT1A1 com empagliflozina e substratos destas enzimas administrados concomitantemente são, portanto, consideradas improváveis.
A empagliflozina é um substrato para a glicoproteína-P (P-gp) e a proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP), mas não inibe estes transportadores de efluxo em doses terapêuticas. Com base em estudos in vitro, a empagliflozina é considerada improvável de causar interações com medicamentos que são substratos de P-gp. A empagliflozina é um substrato dos transportadores de captação humanos OAT3,

OATP1B1 e OATP1B3, mas não de OAT1 e OCT2. A empagliflozina não inibe quaisquer destes transportadores de captação humanos em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes e, como tal, as interações medicamentosas com substratos destes transportadores de captação são consideradas improváveis.

Linagliptina:
A linagliptina é um competidor fraco e um inibidor de CYP3A4 baseado no mecanismo fraco a moderado, mas não inibe outras isoenzimas de CYP. Não é um indutor de isoenzimas de CYP.
A linagliptina é um substrato de glicoproteína-P e inibe o transporte de digoxina mediado por glicoproteína-P com baixa potência. Com base nestes resultados e em estudos de interação medicamentosa in vivo, a linagliptina é considerada improvável de causar interações com outros substratos de P-gp.
A linagliptina foi um substrato para OATP8-, OCT2-, OAT4-, OCTN1- e OCTN2, sugerindo uma possível captação hepática mediada por OATP8, captação renal mediada por OCT2 e OAT4-, secreção e reabsorção renal de linagliptina mediada por OCTN1- e OCTN2 in vivo. As atividades de OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 e OATP2 foram ligeira a fracamente inibidas por linagliptina.

Avaliação in vivo de interações medicamentosas:
Não foram observadas interações clinicamente significativas quando a empagliflozina ou a linagliptina foram administradas concomitantemente com outros medicamentos comumente utilizados. Com base nos resultados de estudos de farmacocinética, não é recomendado ajuste de dose de GLYXAMBI quando administrado concomitantemente com medicamentos comumente prescritos.

Empagliflozina:
A empagliflozina não apresentou efeito clinicamente relevante na farmacocinética de linagliptina, metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, varfarina, digoxina, verapamil, ramipril, sinvastatina, torasemida, hidroclorotiazida e contraceptivos orais quando administrados concomitantemente em voluntários saudáveis. Aumentos na exposição geral (AUC) de empagliflozina foram observados após a administração concomitante com genfibrozil (59%), rifampicina (35%) ou probenecida (53%). Estas alterações não foram consideradas clinicamente significativas.

Diuréticos
A empagliflozina pode ter efeito aditivo ao efeito diurético de tiazida e diuréticos de alça e pode aumentar o risco de desidratação e hipotensão.

Linagliptina:
A linagliptina não apresenta efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética de metformina, glibenclamida, sinvastatina, pioglitazona, varfarina, digoxina, empagliflozina ou contraceptivos orais, fornecendo evidências in vivo de uma baixa propensão a causar interações medicamentosas com substratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glicoproteína-P e transportador catiônico orgânico (OCT).
Foram observadas alterações na exposição geral (AUC) de linagliptina após a administração concomitante com ritonavir (aumento de aprox. 2 vezes) e rifampicina (redução de 40%). Estas alterações não foram consideradas clinicamente significativas.

4. CONTRAINDICAÇÕES
GLYXAMBI é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à empagliflozina ou à linagliptina, ou a qualquer um dos excipientes, e em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe <30 mL/min/1,73 m^2), incluindo pacientes em diálise. A experiência terapêutica de GLYXAMBI em pacientes com comprometimento renal grave é limitada.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
GLYXAMBI não deve ser utilizado em pacientes com diabetes tipo 1.

Cetoacidose diabética
Casos de cetoacidose diabética (CAD), uma condição grave com risco de morte e necessidade de hospitalização urgente, têm sido relatados em pacientes tratados com empagliflozina, incluindo casos fatais.

Em um número de casos relatados, a apresentação desta condição foi atípica com valores de glicemia discretamente aumentados, abaixo de 250 mg/dL.
O risco de cetoacidose diabética deve ser considerado no caso de sintomas não específicos como náusea, vômito, anorexia, dor abdominal, sede excessiva, dificuldade de respiração, confusão, cansaço anormal e sonolência.
Os pacientes devem ser imediatamente avaliados para cetoacidose se estes sintomas ocorrem independentemente do nível de glicemia. Se houver suspeita de cetoacidose, o tratamento com GLYXAMBI deve ser interrompido, o paciente deve ser avaliado e tratamento imediato deve ser instituído.
Em alguns pacientes, a cetoacidose diabética e glicosúria podem persistir após a suspensão do medicamento GLYXAMBI, ou seja, podem durar mais que as 5 meias-vidas plasmáticas esperadas de empagliflozina (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética). Há relatos de excreção urinária de glicose por três dias após a descontinuação do medicamento GLYXAMBI. Houve, ainda, na experiência de pós-comercialização, relatos de glicosúria com duração superior a seis dias e, em alguns casos, até duas semanas após a descontinuação dos inibidores dos cotransportadores de sódio e glicose 2 (SGLT-2).

Pacientes que podem estar sob risco maior de cetoacidose enquanto estiverem tomando GLYXAMBI incluem aqueles sob uma dieta com restrição de carboidratos (visto que a associação pode aumentar ainda mais a produção de corpos cetônicos), pacientes com doenças agudas, doenças pancreáticas sugerindo deficiência de insulina (por exemplo, diabetes tipo 1, histórico de pancreatite ou cirurgia no pâncreas), redução da dose de insulina (incluindo a falha da bomba de insulina), abuso de álcool , desidratação grave e pacientes com histórico de cetoacidose. GLYXAMBI deve ser usado com precaução nestes pacientes. Deve-se ter cautela ao reduzir a dose de insulina. Em pacientes tratados com GLYXAMBI deve-se considerar monitoramento da cetoacidose e interrupção temporária de GLYXAMBI em situações clínicas conhecidas por predispor à cetoacidose (por exemplo, jejum prolongado devido à doença aguda ou cirurgia). Nestas situações, considerar o monitoramento de cetonas, mesmo que o tratamento com GLYXAMBI tenha sido interrompido.

Fasciíte necrosante do períneo (gangrena de Fournier)
Foram relatados casos de fasciíte necrosante do períneo (também conhecida como gangrena de Fournier), uma infecção necrosante rara, porém grave e com risco de morte, em pacientes do sexo feminino e masculino tratados com inibidores de SGLT-2, incluindo a empagliflozina. Casos graves incluíram hospitalização, cirurgias múltiplas e óbito.
Pacientes tratados com GLYXAMBI que apresentem dor ou sensibilidade, vermelhidão, inchaço na área genital ou do períneo, febre e mal-estar devem ser avaliados para fasciíte necrosante. Se houver suspeita, o uso de GLYXAMBI deve ser descontinuado e tratamento imediato deve ser iniciado (incluindo antibióticos de amplo espectro e desbridamento cirúrgico, se necessário).

Hipoglicemia
Em estudos clínicos de linagliptina ou de empagliflozina como parte da terapia de associação com agentes não conhecidos por causar hipoglicemia (metformina, tiazolidinedionas) as taxas de hipoglicemia relatadas com linagliptina ou empagliflozina foram semelhantes às taxas em pacientes que receberam placebo.
Deve-se tomar cuidado quando GLYXAMBI for utilizado em associação com uma sulfonilureia ou insulina. Pode ser considerada uma redução da dose da sulfonilureia ou insulina.

Pancreatite
Pancreatite aguda foi observada em pacientes que receberam linagliptina. Se houver suspeita de pancreatite, GLYXAMBI deve ser descontinuado.

Uso em pacientes com comprometimento renal
O uso de GLYXAMBI é contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave, incluindo pacientes em diálise (vide item 4. Contraindicações).
Em condições clínicas agudas nas quais haja um declínio significativo da função renal, a manutenção do tratamento com GLYXAMBI deve ser avaliada.
Em pacientes com TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m², a dose diária de empagliflozina/linagliptina é limitada a 10 mg/5 mg (ver item 8. Posologia e modo de usar).

Monitoramento da função renal
Devido ao seu mecanismo de ação, a eficácia de empagliflozina é dependente da função renal.
A avaliação da função renal é recomendada da seguinte forma:
• antes do início e periodicamente durante o tratamento com GLYXAMBI, isto é, pelo menos uma vez ao ano (ver seções, 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).
• antes de iniciar o tratamento com qualquer medicamento concomitante que possa ter impacto negativo sobre a função renal.

Uso em pacientes com risco de depleção de volume
Com base no modo de ação dos inibidores de SGLT-2, diurese osmótica acompanhada de glicosúria terapêutica pode levar a uma modesta redução na pressão arterial. Portanto, deve-se tomar cuidado em pacientes para os quais uma queda na pressão arterial induzida por empagliflozina poderia representar um risco, como pacientes com doença cardiovascular conhecida, pacientes em terapia anti-hipertensiva com histórico de hipotensão ou pacientes com 75 anos de idade ou mais.
No caso de condições que podem levar a perda hídrica (por exemplo, doenças gastrointestinais), monitoramento cuidadoso da volemia (por exemplo, avaliação física, medições de pressão arterial, exames laboratoriais incluindo hematócrito) e de eletrólitos é recomendado para os pacientes que recebem empagliflozina. Interrupção temporária do tratamento com GLYXAMBI deve ser considerada até que a perda hídrica seja corrigida.

Infecções no trato urinário
Nos estudos agrupados, duplo-cego, controlados por placebo de 18 a 24 semanas de duração, a frequência global de infecção do trato urinário relatada como evento adverso foi semelhante nos pacientes tratados com empagliflozina 25 mg e placebo e maior nos pacientes tratados com empagliflozina 10 mg. Foram relatados casos pós-comercialização de infecções complicadas do trato urinário incluindo pielonefrite e urosepse em pacientes tratados com empagliflozina. A interrupção temporária de GLYXAMBI deve ser considerada em pacientes com infecções complicadas no trato urinário.

Penfigóide bolhoso
Penfigóide bolhoso foi observado em pacientes que tomaram linagliptina. Se houver suspeita de penfigóide bolhoso, GLYXAMBI deve ser descontinuado.

Artralgia
Artralgia grave e debilitante foi reportada em pacientes que utilizam inibidores da DPP-4. Considere como uma possível causa de dores graves nas articulações e descontinue o uso do medicamento, se apropriado.

Lesão hepática
Foram notificados casos de lesão hepática com empagliflozina em ensaios clínicos. Não foi estabelecida uma relação causal entre empagliflozina e lesão hepática.

Pacientes idosos
Pacientes com 75 anos de idade ou mais podem estar sob risco elevado de depleção de volume; portanto, GLYXAMBI deve ser prescrito com cautela nesses pacientes (vide 9. REAÇÕES ADVERSAS). A experiência terapêutica com pacientes com 75 anos de idade ou mais é limitada e o início da terapia com GLYXAMBI nesta população não é recomendado.

Uso em pacientes com comprometimento hepático
Não se recomenda a utilização de Glyxambi em pacientes com comprometimento hepático grave, tendo em vista que a experiência terapêutica é limitada nessa população (ver itens 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS E 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Aumento do hematócrito

Foi observado aumento de hematócritos no tratamento com empagliflozina (ver item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). Os pacientes com aumentos acentuados de hematócrito devem ser monitorados e investigados para detectar eventual doença hematológica subjacente.

Gravidez, lactação e fertilidade
Gravidez
Há dados limitados sobre o uso de empagliflozina e linagliptina em gestantes. Estudos em animais demonstraram que a empagliflozina e a linagliptina atravessam a placenta durante o final da gestação, porém não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no desenvolvimento embrionário inicial com empagliflozina ou linagliptina. Estudos em animais com empagliflozina demonstraram efeitos adversos sobre o desenvolvimento pós-natal.– Como medida de precaução, recomenda-se evitar o uso de GLYXAMBI durante a gestação, a menos que claramente necessário.

GLYXAMBI está classificado na categoria de risco C na gravidez. Os estudos em animais revelaram riscos, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação
Não existem dados disponíveis em seres humanos sobre a excreção de empagliflozina e linagliptina no leite. Dados pré-clínicos disponíveis em animais demonstraram a excreção de empagliflozina e linagliptina no leite. Não se pode excluir o risco a recém-nascidos ou bebês. Recomenda-se descontinuar a amamentação durante o tratamento com GLYXAMBI.
O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.
Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Fertilidade
Não foram conduzidos estudos sobre o efeito na fertilidade humana para GLYXAMBI ou suas substâncias ativas individuais. Estudos pré-clínicos de empagliflozina isolada e de linagliptina isolada não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos em relação à fertilidade.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas
Não foram realizados estudos sobre os efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Corantes
Atenção: GLYXAMBI 10 mg/ 5 mg contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo, e GLYXAMBI 25 mg/ 5 mg contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Nos estudos clínicos não foram observadas interações entre as duas substâncias ativas desta associação em dose fixa.
Estudos de interações medicamentosas com GLYXAMBI e outros medicamentos não foram realizados, no entanto, foram conduzidos estudos de interações medicamentosas com as substâncias ativas individuais.
Não foram observadas interações farmacocinéticas clinicamente significantes quando empagliflozina ou linagliptina foram administradas conjuntamente com outros medicamentos normalmente utilizados. Com base nos estudos farmacocinéticos, não é necessário nenhum ajuste de dose quando GLYXAMBI é administrado juntamente com medicamentos normalmente prescritos, com exceção daqueles mencionados abaixo.

Insulina e sulfonilureias
A insulina e as sulfonilureias podem aumentar o risco de hipoglicemia. Portanto, pode ser necessária uma dose menor de insulina ou sulfonilureias a fim de reduzir o risco de hipoglicemia quando utilizadas em combinação com GLYXAMBI (vide “8. POSOLOGIA e MODO DE USAR”).

Diuréticos

A empagliflozina pode ter efeito aditivo ao efeito diurético de tiazida e diuréticos de alça e pode aumentar o risco de desidratação e hipotensão (vide "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Interação com testes laboratoriais

Interferência com teste de 1,5-anidroglucitol (1,5-AG)

O monitoramento do controle da glicemia com teste de 1,5-AG não é recomendado, pois as medidas de 1,5-AG não são confiáveis na avaliação do controle glicêmico nos pacientes em uso de inibidores de SGLT-2. Utilizar métodos alternativos para monitorar o controle glicêmico.

Análises laboratoriais da urina: Devido ao seu mecanismo de ação, os pacientes tratados com GLYXAMBI obterão um resultado positivo para glicose na urina

Lítio

O uso concomitante de inibidores da SGLT2, incluindo a empagliflozina, com lítio pode diminuir os níveis sanguíneos de lítio através do aumento da eliminação renal de lítio. Assim, as concentrações séricas de lítio devem ser monitoradas mais frequentemente com o início da empagliflozina ou após alterações da dose. Por favor, encaminhe o paciente ao médico que prescreveu o lítio para monitorar a concentração sérica do lítio.

Indutores e inibidores das enzimas uridinas 5'-difosfo-glicuronosiltransferases (UGT)

A empagliflozina é primariamente metabolizada pela via das uridinas 5'-difosfo-glicuronosiltransferases (UGT), entretanto, não é esperado efeito clinicamente relevante dos inibidores de UGT sobre a empagliflozina (vide "3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS").

O efeito indutor das UGTs sobre a empagliflozina não foi estudado. Deve-se evitar a administração concomitante com indutores conhecidos das enzimas UGT devido ao risco de diminuição da eficácia de empagliflozina.

Indutores da glicoproteína P (P-gp) ou isoenzimas CYP3A4

A administração concomitante com rifampicina diminuiu a exposição da linagliptina em 40%, sugerindo que a eficácia da linagliptina pode ser reduzida quando administrada em combinação com indutores potentes da glicoproteína P (P-gp) ou da isoenzima CYP3A4 do citocromo P450 (CYP), particularmente se eles são administrados por longo período (vide "3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS"). Não foi estudada a administração concomitante com outros potentes indutores da P-gp e CYP3A4, tais como carbamazepina, fenobarbital e fenitoína.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 ºC a 30 ºC). O prazo de validade de GYXAMBI é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos revestidos de GLYXAMBI 10 mg/5 mg são amarelo-claros, triangulares arcados, planos em ambas as faces, com bordas chanfradas. Em um lado está gravado o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim e no outro está gravado "10/5".

Os comprimidos revestidos de GYXAMBI 25 mg/5 mg são rosa-claros, triangulares arcados, planos em ambas as faces, com bordas chanfradas. Em um lado está gravado o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim e no outro está gravado "25/5".

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose inicial recomendada de GLYXAMBI é 10 mg/5mg (empagliflozina 10 mg/ linagliptina 5 mg), uma vez ao dia.

A dose pode ser aumentada para GLYXAMBI 25 mg/5 mg (empagliflozina 25 mg/ linagliptina 5 mg), uma vez ao dia, no caso de pacientes que toleram GLYXAMBI 10 mg/5mg uma vez ao dia e que requerem controle glicêmico adicional.

Modo de usar
Os comprimidos de GLYXAMBI são para uso oral e podem ser tomados com ou sem alimentos, em intervalos regulares. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Pacientes com comprometimento renal
GLYXAMBI é contraindicado para uso em pacientes com comprometimento renal com TFGe <30 mL/min/1,73 m^2, incluindo pacientes em diálise. A experiência terapêutica de GLYXAMBI em pacientes com comprometimento renal grave é limitada.
A dose diária de GLYXAMBI para pacientes com TFGe ≥30 mL/min/1,73 m^2 e <60 ml/min/1,73 m^2 é limitada a 10 mg/5 mg.

Pacientes com comprometimento hepático
Não é necessário ajuste de dose para pacientes com comprometimento hepático leve a moderado. A exposição à empagliflozina é aumentada em pacientes com comprometimento hepático grave, e a experiência terapêutica nesses pacientes é limitada. Portanto, o uso de GLYXAMBI não é recomendado nessa população.

Pacientes idosos
Não é recomendado ajuste de dose com base na idade. A experiência terapêutica em pacientes com 75 anos ou mais é limitada e o início da terapia com GLYXAMBI nesta população não é recomendado.

Pacientes pediátricos
A segurança e eficácia de GLYXAMBI em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. GLYXAMBI não é recomendado para uso em pacientes com menos de 18 anos de idade.

Dose esquecida
Se for esquecida uma dose e faltarem 12 horas ou mais para a tomada seguinte, a dose que foi esquecida deve ser tomada assim que o paciente se lembrar. A dose seguinte deve ser tomada à hora habitual. Se for esquecida uma dose e faltarem menos de 12 horas para a tomada seguinte, a dose que foi esquecida deve ser ignorada e a dose seguinte tomada no horário habitual. Não deve ser ingerida uma dose dupla para compensar a dose esquecida. Uma dose dupla não deve ser ingerida no mesmo dia.

Terapia combinada
Quando GLYXAMBI é usado em combinação com uma sulfonilureia ou com insulina, uma dose mais baixa da sulfonilureia ou insulina pode ser considerada para reduzir o risco de hipoglicemia.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Um total de 2.173 pacientes com DM2 participaram de estudos clínicos para avaliar a segurança de GLYXAMBI, dos quais 1.005 pacientes foram tratados com o medicamento. Em estudos clínicos, os pacientes foram tratados até 24 ou 52 semanas.

A reação adversa mais frequente foi infecção do trato urinário. As reações adversas mais graves foram cetoacidose (<0,1%), pancreatite (0,2%), hipersensibilidade (0,6%) e hipoglicemia (2,4%) (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Em geral, o perfil de segurança de GLYXAMBI foi comparável aos perfis de segurança das substâncias ativas individuais (empagliflozina e linagliptina).

As reações adversas ao medicamento apresentadas abaixo são baseadas nos perfis de segurança da monoterapia com empagliflozina e linagliptina, e também foram relatadas nos estudos clínicos e experiências pós-comercialização com GLYXAMBI. Nenhuma reação adversa adicional foi identificada com GLYXAMBI em comparação com as substâncias ativas individuais.

Classificação das reações adversas por frequência para GLYXAMBI 10 mg/5 mg (empagliflozina/linagliptina):
Reações comuns (≥ 1/100 e < 1/10): monilíase vaginal, vulvovaginite, balanite e outras infecções genitais[1,2], infecção do trato urinário[1,2](incluindo pielonefrite e urosepse)[5], nasofaringite[3], hipoglicemia[2] (quando usado com sulfonilureia ou insulina), aumento da micção[1,2], tosse[3], rash (erupção cutânea)[4,5], lipase aumentada[3,6], aumento dos lipídeos séricos[1,7], amilase aumentada[3] e constipação.
Reações incomuns (≥1/1000 e < 1/100): hipersensibilidade[3], urticária[4,5], prurido[1], disúria[1], pancreatite[3], depleção de volume[,1,2] e taxa de filtração glomerular diminuída[1,2].
Reações de frequência desconhecida: angioedema[4,5], cetoacidose[5], ulceração da boca[4], sede[1], aumento da creatinina sérica[1,2], aumento do hematócrito[1,7], penfigoide bolhoso[4] e fasciíte necrosante do períneo (gangrena de Fournier)[5].

Classificação das reações adversas por frequência para GLYXAMBI 25 mg/5 mg (empagliflozina/linagliptina):
Reações comuns (≥ 1/100 e < 1/10): monilíase vaginal, vulvovaginite, balanite e outras infecções genitais[1,2], infecção do trato urinário[1,2](incluindo pielonefrite e urosepse)[5] nasofaringite[3], hipoglicemia[2] (quando usado com sulfonilureia ou insulina), aumento da micção[1,2], tosse[3], prurido[1], lipase aumentada[3,6], aumento dos lipídeos séricos[1,7] e constipação intestinal.
Reações incomuns (≥1/1000 e < 1/100): hipersensibilidade[3], angioedema[4,5], disúria[1], rash (erupção cutânea)[4,5], depleção de volume[1,2], sede[1], aumento da creatinina sérica[1,2] e taxa de filtração glomerular diminuída[1,2], amilase aumentada[3].
Reação de frequência desconhecida: urticária[4,5], cetoacidose[5], pancreatite[3], ulceração da boca[4], aumento do hematócrito[1,7], penfigoide bolhoso[4] e fasciíte necrosante do períneo (gangrena de Fournier)[5].
[1] Derivado de experiências com empagliflozina
[2] Veja as subseções abaixo para informações adicionais
[3] Derivado de experiências com linagliptina
[4] Derivado de experiências de pós-comercialização com linagliptina
[5] Derivado de experiências de pós-comercialização com empagliflozina.
[6] Com base no aumento da lipase >3x o limite superior normal observado em estudos clínicos.
[7] Veja a seção "2. Resultados de Eficácia" para informações adicionais.

Descrição das reações adversas
As frequências a seguir são calculadas para as reações adversas independente da causalidade.

Hipoglicemia
Em estudos clínicos agrupados de GLYXAMBI em pacientes com DM2 e controle glicêmico inadequado, em tratamento de suporte com metformina, a incidência de eventos confirmados de hipoglicemia foi baixa (<1,5%; para eventos clínicos confirmados por estudo consultar a Tabela 5).
Um paciente que recebeu GLYXAMBI apresentou um evento confirmado (definido pelo investigador) de hipoglicemia grave em estudos controlados por ativo ou placebo e nenhum deles exigiu assistência.

Tabela 5 Eventos de hipoglicemia confirmados - GLYXAMBI 10 mg/5 mg e GLYXAMBI 25 mg/5 mg

	Estudo 1275.1 (associação à metformina)				
	GLYXAMBI 10 mg/5 mg	**GLYXAMBI 25 mg/5 mg**	**empagliflozina 10 mg**	**empagliflozina 25 mg**	**linagliptina 5 mg**
Número de pacientes analisados, N (%)	136 (100,0)	137 (100,0)	141 (100,0)	141 (100,0)	132 (100,0)
Pacientes com desfecho, N (%)	3 (2,2)	5 (3,6)	2 (1,4)	5 (3,5)	3 (2,3)
	Estudo 1275.1 (pacientes virgens de tratamento)				

	GLYXAMBI 10 mg/5 mg	GLYXAMBI 25 mg/5 mg	empagliflozina 10 mg	empagliflozina 25 mg	linagliptina 5 mg
Número de pacientes analisados, N (%)	136 (100,0)	136 (100,0)	135 (100,0)	135 (100,0)	135 (100,0)
Pacientes com desfecho, N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,0)	1 (0,7)	1 (0,7)

	Estudo 1275.9 (associação à metformina + linagliptina 5 mg)		
	empagliflozina 10 mg	**empagliflozina 25 mg**	**Placebo**
Número de pacientes analisados, N (%)	112 (100,0)	110 (100,0)	110 (100,0)
Pacientes com desfecho, N (%)	0 (0,0)	3 (2,7)	1 (0,9)

	Estudo 1275.10 (associação à metformina + empagliflozina)			
	metformina + empagliflozina 10 mg		**metformina + empagliflozina 25 mg**	
	linagliptina 5 mg	**Placebo**	**linagliptina 5 mg**	**Placebo**
Número de pacientes analisados, N (%)	126 (100,0)	128 (100,0)	112 (100,0)	112 (100,0)
Pacientes com desfecho, N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)

Hipoglicemia com empagliflozina
A frequência da hipoglicemia dependeu da terapia utilizada anteriormente nos respectivos estudos e foi semelhante para empagliflozina e placebo, tanto em monoterapia, como em terapia adicional a metformina e a pioglitazona +/- metformina. A frequência de pacientes com hipoglicemia foi elevada em pacientes tratados com empagliflozina, comparada à frequência com placebo quando administrado como terapia adicional a metformina mais sulfonilureia, e como terapia adicional a insulina +/- metformina e +/- sulfonilureia.

Hipoglicemia grave com empagliflozina (eventos que requerem assistência)
A frequência de pacientes com hipoglicemia grave foi baixa (<1%) e semelhante para o tratamento com empagliflozina e placebo em monoterapia, como terapia adicional a metformina +/- sulfonilureia e também como terapia adicional a pioglitazona +/- metformina.
A frequência de pacientes com hipoglicemia grave foi elevada em pacientes tratados com empagliflozina, comparada à frequência com placebo quando administrado como terapia adicional para insulina +/- metformina e +/-sulfonilureia.

Hipoglicemia com linagliptina
O evento adverso mais frequentemente relatado em estudos clínicos com linagliptina foi hipoglicemia, observada na associação tripla de linagliptina mais metformina mais sulfonilureia (22,9% vs 14,8% com placebo).
As hipoglicemias nos estudos controlados por placebo (10,9%; N=471) foram leves (80%; N=384), moderadas (16,6%; N=78) ou graves (1,9%; N=9) em intensidade.

Infecção no trato urinário
Em estudos clínicos com GLYXAMBI, a frequência de eventos adversos de infecção no trato urinário (GLYXAMBI 25 mg/5 mg: 9,2%; GLYXAMBI 10 mg/5 mg: 8,8%) foi comparável à frequência reportada nos estudos clínicos de empagliflozina.

Em estudos com empagliflozina, a frequência geral de eventos adversos de infecção no trato urinário foi semelhante em pacientes tratados com empagliflozina 25 mg e placebo (7,0% e 7,2%), e maior em pacientes tratados com empagliflozina 10 mg (8,8%). A intensidade das infecções no trato urinário foi semelhante ao placebo para as intensidades relatadas como leves, moderadas e graves. Eventos de infecção no trato urinário foram relatados mais frequentemente com o tratamento com empagliflozina comparado ao tratamento com placebo em pacientes do sexo feminino, mas não em pacientes do sexo masculino.

Monilíase vaginal, vulvovaginite, balanite e outras infecções genitais
Em estudos clínicos com GLYXAMBI, a frequência de eventos adversos de infecções genitais (GLYXAMBI 25 mg/5 mg: 3,1%; GLYXAMBI 10 mg/5 mg: 3,5%) foi comparável à frequência reportada nos estudos clínicos com empagliflozina.
Em estudos com empagliflozina, a monilíase vaginal, a vulvovaginite, a balanite e outras infecções genitais foram relatadas mais frequentemente com empagliflozina 10 mg (4,0%) e empagliflozina 25 mg (3,9%) em comparação ao placebo (1,0%), e foram relatadas mais frequentemente com empagliflozina comparada ao placebo em pacientes do sexo feminino, sendo que a diferença na frequência foi menos pronunciada em pacientes do sexo masculino. As infecções do trato genital foram de intensidade leve e moderada, nenhuma foi de intensidade grave.
Casos de fimose/fimose adquirida foram reportados concomitantemente com infecções genitais.

Aumento na micção
Em estudos clínicos com GLYXAMBI, a frequência de eventos adversos de aumento na micção (GLYXAMBI 25 mg/5 mg: 1,7%; GLYXAMBI 10 mg/5 mg: 0,8%) foi comparável à frequência reportada nos estudos clínicos de empagliflozina.
Como esperado através de seu mecanismo de ação, em estudos clínicos com empagliflozina foi observado aumento na micção (como avaliado pela pesquisa do termo preferido incluindo polaciúria, poliúria, noctúria) em maiores frequências em pacientes tratados com empagliflozina 10 mg (3,5%) e empagliflozina 25 mg (3,3%), comparado ao placebo (1,4%). O aumento na micção foi principalmente de intensidade leve ou moderada. A frequência de noctúria relatada foi comparável entre placebo e empagliflozina (<1%).

Depleção de volume
Em estudos clínicos com GLYXAMBI, a frequência de eventos adversos de depleção de volume (GLYXAMBI 25 mg/5 mg: 0,6%; GLYXAMBI 10 mg/5 mg: 0,5%) foi comparável àquelas reportadas nos estudos clínicos de empagliflozina.
Em estudos clínicos com empagliflozina, a frequência geral de pacientes com eventos adversos de depleção de volume foi semelhante ao placebo (placebo 0,3%, empagliflozina 10 mg 0,6% e empagliflozina 25 mg 0,4%). O efeito de empagliflozina sobre a excreção urinária de glicose é associado com a diurese osmótica, a qual pode afetar a condição de hidratação dos pacientes com 75 anos de idade ou mais. Nos pacientes ≥75 anos de idade, a frequência de pacientes com eventos de depleção de volume foi semelhante com empagliflozina 10 mg (2,3%) comparado ao placebo (2,1%), mas aumentou com empagliflozina 25 mg (4,3%).

Aumento da creatinina sérica e taxa de filtração glomerular diminuída
Nos estudos clínicos com GLYXAMBI, a frequência de pacientes com aumento da creatinina sérica (GLYXAMBI 25 mg/5 mg: 0,4%; GLYXAMBI 10 mg/5 mg: 0%) e diminuição da taxa de filtração glomerular (GLYXAMBI 25 mg/5 mg: 0,4%; GLYXAMBI 10 mg/5 mg: 0,6%) foi comparável àquelas relatadas nos estudos clínicos de empagliflozina.
Nos estudos clínicos com empagliflozina, a frequência global de pacientes com aumento da creatinina sérica e diminuição da taxa de filtração glomerular foi semelhante entre empagliflozina e placebo (aumento da creatinina sérica: empagliflozina 10 mg = 0,6%, empagliflozina 25 mg = 0,1%, placebo = 0,5%; taxa de filtração glomerular diminuída: empagliflozina 10 mg = 0,1 %, empagliflozina 25 mg = 0%, placebo = 0,3%).
Em estudos duplo-cegos, controlados por placebo e de duração de 76 semanas, foram observados aumentos transitórios iniciais da creatinina (alteração média em relação ao basal após 12 semanas: empagliflozina 10 mg = 0,02 mg/dL, empagliflozina 25 mg = 0,01 mg/dL) e diminuição transitória inicial nas taxas de filtração glomerular estimada (alteração média em relação ao basal após 12 semanas: empagliflozina 10 mg = -1,34

mL/min/1,73m^2, empagliflozina 25 mg = -1,37 mL/min/1,73m^2). Estas alterações foram geralmente reversíveis durante o tratamento contínuo ou após a descontinuação do medicamento.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Durante estudos clínicos controlados em sujeitos saudáveis, doses únicas de até 800 mg de empagliflozina, equivalente a 32 vezes a dose diária recomendada, foram bem toleradas.
Durante estudos clínicos controlados em sujeitos saudáveis, doses únicas de até 600 mg de linagliptina (equivalente a 120 vezes a dose recomendada) foram bem toleradas. Não há experiência com doses acima de 600 mg em seres humanos.

Tratamento
No caso de uma superdose, é razoável empregar as medidas de suporte comuns, por exemplo, remover o material não absorvido do trato gastrointestinal, aplicar monitoramento clínico e instituir medidas clínicas conforme necessário.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro: 1.0367.0176

Importado e Registrado por:
Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.
Av. das Nações Unidas nº 14171, Torre Marble 17º/18º andares
Vila Gertrudes - São Paulo – SP - CEP 04794-000
CNPJ: 60.831.658/0001-77

Produzido por:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Ingelheim am Rhein – Alemanha
ou
Rottendorf Pharma GmbH
Ennigerloh - Alemanha

SAC 0800 7016633

Venda sob prescrição.



20-7356638 | C26-03

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
06/10/2026	--	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	13/02/2025	0207586/25-0	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	15/09/2026	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	10 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10/30 25 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS x 10/30
17/11/2025	1505927/25-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/11/2025	1505927/25-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/11/2025	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	10 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10/30 25 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS x 10/30
11/02/2025	1942113/25-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	11/02/2025	1942113/25-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	11/02/2025	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS.	VPS	10 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10/30 25 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS x 10/30
19/12/2024	1739764/24-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/12/2024	1739764/24-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/12/2024	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS.	VPS	10 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10/30 25 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS x 10/30
12/06/2024	0788499/24-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	12/06/2024	0788499/24-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	12/06/2024	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	10 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10/30 25 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS x 10/30

08/05/2023	0461811/23-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/05/2023	0435122/23-3 0435125/23-8	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional 11017 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento	02/05/2023	DIZERES LEGAIS: local de fabricação	VPS	10 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10/30 25 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS x 10/30
10/03/2023	0241436/23-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/05/2019	0451347/19-9	10278 - MEDICAMENTO NOVO - Alteração de Texto de Bula	27/02/2023	10. SUPERDOSE	VPS	10 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10/30 25 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS x 10/30
10/02/2023	0141492/23-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10/02/2023	0141492/23-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10/02/2023	DIZERES LEGAIS: Responsável técnico e dados do importador	VPS	10 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10/30 25 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS x 10/30
02/09/2022	4645010/22-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/09/2022	4645010/22-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/09/2022	6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	10 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10/30 25 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS x 10/30
02/09/2021	3463367/21-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/09/2021	3463367/21-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/09/2021	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	10 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10/30 25 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS x 10/30
20/04/2021	1512411/21-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	20/04/2021	1512411/21-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	20/04/2021	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	10 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10/30 25 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS x 10/30
09/04/2020	1077563/20-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	20/02/2019	0164856/19-0	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	12/03/2020	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	10 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10/30 25 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS x 10/30
16/12/2019	3474292/19-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/12/2019	3474292/19-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	10 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10/30 25 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS x 10/30

03/06/2019	0493995/19-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/06/2019	0493995/19-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/06/2019	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	10 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10/30 25 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS x 10/30
08/02/2019 e 11/02/2019 (ressubmissão)	0121680/19-5 0126444/19-3 (ressubmissão)	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/02/2019 e 11/02/2019 (ressubmissão)	0121680/19-5 0126444/19-3 (ressubmissão)	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/02/2019	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS (Alteração da responsabilidade técnica)	VPS	10 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10/30 25 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS x 10/30
06/02/2019	0114269/19-1	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2014	0008995/15-8	1460 – MEDICAMENTO NOVO – Registro de Nova Associação no País	26/11/2018	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula.	VPS	10 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10/30 25 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS x 10/30