



Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

EMNALIG

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần dược chất: Empagliflozin 10 mg; Linagliptin 5 mg

Thành phần tá dược: Mannitol, tinh bột ngô, pregelatinized starch, PVP K30, natri croscarmellose, talc, magnesi stearat, hypromellose 15 cps, PEG 6000, titan dioxid, oxid sắt vàng

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

Mô tả: Viên nén bao phim màu vàng, hình tròn, cạnh và thành viên lảnh lặn.

3. CHỈ ĐỊNH

Điều trị đái tháo đường type 2 ở người lớn từ 18 tuổi trở lên:

- để cải thiện khả năng kiểm soát glucose huyết khi metformin và/hoặc sulphonylurea và một trong các thành phần của thuốc không đủ để kiểm soát glucose huyết một cách thích hợp.
- khi đã điều trị kết hợp empagliflozin và linagliptin.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng:

Có thể uống thuốc cùng hoặc không cùng thức ăn, đều đặn vào bất kỳ thời điểm nào trong ngày. Nên nuốt cả viên với nước.

Liều dùng:

Liều khởi đầu được khuyến cáo là 1 viên empagliflozin/linagliptin 10 mg/5 mg x 1 lần/ngày.

Ở những bệnh nhân dung nạp được liều khởi đầu này và cần kiểm soát glucose huyết chặt chẽ hơn, có thể tăng liều lên 1 viên empagliflozin/linagliptin 25 mg/5 mg x 1 lần/ngày.

Khi kết hợp empagliflozin/linagliptin với metformin, nên tiếp tục duy trì liều metformin.

Khi kết hợp empagliflozin/linagliptin với sulphonylurea hoặc với insulin, có thể cân nhắc dùng liều sulphonylurea hoặc insulin thấp hơn để giảm nguy cơ hạ glucose huyết.

Bệnh nhân chuyển từ empagliflozin (liều 10 mg hoặc 25 mg mỗi ngày) và linagliptin (liều 5 mg mỗi ngày) sang dạng phối hợp cố định liều nên giữ nguyên mức liều hàng ngày như ở dạng viên riêng lẻ.

Quên dùng thuốc

Nếu quên uống một liều và còn cách liều tiếp theo từ 12 giờ trở lên thì bệnh nhân nên uống liều đó ngay khi nhớ ra và uống liều tiếp theo như bình thường. Nếu quên một liều và chỉ còn cách



liều tiếp theo ít hơn 12 giờ thì nên bỏ qua liều đó và dùng liều tiếp theo như bình thường. Không nên dùng liều gấp đôi để bù cho liều đã quên.

Các đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Hiệu quả hạ glucose huyết của empagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận. Để giảm nguy cơ tim mạch, nên sử dụng liều empagliflozin 10 mg x 1 lần/ngày ở những bệnh nhân có eGFR < 60 mL/phút/1,73 m² (xem Bảng 1). Vì hiệu quả hạ glucose huyết của empagliflozin bị giảm ở bệnh nhân suy thận trung bình và có thể không có hiệu quả ở bệnh nhân suy thận nặng, nên nếu cần kiểm soát glucose huyết chặt chẽ hơn, nên xem xét bổ sung các thuốc chống tăng glucose huyết khác. Để biết các khuyến cáo điều chỉnh liều theo eGFR hoặc CrCl, xem Bảng 1.

Bảng 1: Khuyến cáo điều chỉnh liều^a

eGFR (mL/phút/1,73 m ²) hoặc CrCl (mL/phút)	Empagliflozin	Linagliptin
≥ 60	Khởi đầu với 10 mg empagliflozin. Ở những bệnh nhân đã dung nạp 10 mg empagliflozin và cần kiểm soát glucose huyết chặt chẽ hơn, có thể tăng liều lên 25 mg empagliflozin.	5 mg Không cần điều chỉnh liều linagliptin.
45 đến < 60	Khởi đầu với 10 mg empagliflozin. ^b Tiếp tục với 10 mg empagliflozin ở những bệnh nhân đang dùng empagliflozin.	
30 đến < 45	Khởi đầu với 10 mg empagliflozin. ^b Tiếp tục với 10 mg empagliflozin ở những bệnh nhân đang dùng empagliflozin. ^b	
< 30	Không khuyến cáo dùng empagliflozin.	

^a Xem mục 6, 10, 12 và 13

^b Bệnh nhân mắc đái tháo đường type 2 và bệnh tim mạch đã xác định

Không nên dùng empagliflozin/linagliptin cho bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối hoặc bệnh nhân phải lọc máu do chưa có đủ dữ liệu về empagliflozin.

Bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình.

Nồng độ empagliflozin tăng ở bệnh nhân suy gan nặng. Kinh nghiệm điều trị trên bệnh nhân suy gan nặng còn hạn chế, do đó không khuyến cáo dùng thuốc cho nhóm bệnh nhân này.



Bệnh nhân cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều theo tuổi. Tuy nhiên, cần xem xét chức năng thận và nguy cơ giảm thể tích tuần hoàn ở bệnh nhân cao tuổi. Dựa trên kinh nghiệm còn rất hạn chế ở bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên, việc bắt đầu điều trị bằng empagliflozin/linagliptin không được khuyến cáo ở nhóm bệnh nhân này.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của empagliflozin/linagliptin chưa được thiết lập ở trẻ em dưới 18 tuổi. Hiện chưa có dữ liệu.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với các hoạt chất, thuốc ức chế Sodium-Glucose-Co-Transporter-2 (SGLT2), thuốc ức chế Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Nhiễm toan ceton do đái tháo đường

Các trường hợp nhiễm toan ceton do đái tháo đường hiếm gặp, bao gồm các trường hợp đe dọa đến tính mạng và tử vong, đã được báo cáo ở bệnh nhân đái tháo đường được điều trị bằng thuốc ức chế SGLT2, bao gồm cả empagliflozin. Trong một vài trường hợp, biểu hiện của tình trạng này xuất hiện một cách không điển hình với chỉ số glucose huyết tăng vừa phải, dưới 14 mmol/L (250 mg/dL). Chưa biết liệu nhiễm toan ceton do đái tháo đường có dễ xảy ra hơn với liều empagliflozin cao hơn hay không.

Phải xem xét đến nguy cơ nhiễm toan ceton do đái tháo đường khi xuất hiện các triệu chứng không điển hình như nôn, buồn nôn, chán ăn, đau bụng, khát nhiều, khó thở, lú lẫn, mệt mỏi bất thường hay buồn ngủ. Nếu các triệu chứng trên xuất hiện, phải đánh giá nhiễm toan ceton cho bệnh nhân ngay lập tức, bất kể mức glucose huyết.

Ở những bệnh nhân nghi ngờ hoặc được chẩn đoán nhiễm toan ceton do đái tháo đường, nên ngừng điều trị bằng empagliflozin ngay lập tức.

Nên tạm ngừng điều trị ở những bệnh nhân phải nhập viện để làm các phẫu thuật lớn hoặc mắc các căn bệnh nặng cấp tính. Khuyến cáo theo dõi nồng độ ceton ở những bệnh nhân này. Đo nồng độ ceton trong máu được ưu tiên hơn so với đo trong nước tiểu. Có thể tiếp tục điều trị bằng empagliflozin khi nồng độ ceton bình thường và tình trạng của bệnh nhân ổn định.

Trước khi bắt đầu điều trị bằng empagliflozin, nên xem xét đến các yếu tố trong bệnh sử của bệnh nhân có thể dẫn tới nhiễm toan ceton.

Những bệnh nhân có thể có nguy cơ cao hơn bị nhiễm toan ceton do đái tháo đường bao gồm những bệnh nhân có chức năng dự trữ của tế bào beta thấp (ví dụ bệnh đái tháo đường type 2 có nồng độ C-peptid thấp hoặc bệnh đái tháo đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn (LADA) hoặc bệnh nhân có tiền sử viêm tụy), bệnh nhân mắc các bệnh dẫn tới phải hạn chế ăn uống hoặc bị



mất nước nghiêm trọng, bệnh nhân cần giảm liều insulin và bệnh nhân tăng nhu cầu với insulin do các bệnh cấp tính, phẫu thuật hoặc nghiện rượu. Nên thận trọng khi sử dụng thuốc ức chế SGLT2 ở những bệnh nhân này.

Không khuyến cáo sử dụng lại các thuốc ức chế SGLT2 ở những bệnh nhân trước đó đã bị nhiễm toan ceton do đái tháo đường trong khi đang dùng thuốc ức chế SGLT2, trừ khi xác định rõ ràng là do nguyên nhân khác và đã giải quyết được nguyên nhân đó.

Không nên sử dụng empagliflozin ở bệnh nhân đái tháo đường type 1. Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường type 1 cho thấy nhiễm toan ceton do đái tháo đường xảy ra với tần suất thường xuyên hơn ở bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin 10 mg và 25 mg phối hợp với insulin so với giả dược.

Suy thận

Ở những bệnh nhân có eGFR dưới 60 mL/phút/1,73 m² hoặc CrCl < 60 mL/phút, liều empagliflozin/linagliptin hàng ngày không được vượt quá 10 mg/5 mg. Không khuyến cáo dùng empagliflozin/linagliptin khi eGFR dưới 30 mL/phút/1,73 m² hoặc CrCl dưới 30 mL/phút.

Không nên dùng empagliflozin/linagliptin cho bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối hoặc bệnh nhân phải lọc thận do chưa có đủ dữ liệu.

Theo dõi chức năng thận

Khuyến cáo đánh giá chức năng thận như sau:

- Trước khi bắt đầu điều trị bằng empagliflozin/linagliptin và định kỳ kiểm tra trong quá trình điều trị, tức là tối thiểu kiểm tra hàng năm.
- Trước khi bắt đầu điều trị phối hợp với bất kỳ thuốc nào có thể có ảnh hưởng xấu đến chức năng thận.

Tổn thương gan

Các trường hợp tổn thương gan đã được báo cáo với empagliflozin trong các thử nghiệm lâm sàng. Chưa thiết lập được mối quan hệ nhân quả giữa empagliflozin và tổn thương gan.

Tăng hematocrit

Tăng hematocrit đã được ghi nhận khi điều trị bằng empagliflozin.

Bệnh thận mạn tính

Đã có kinh nghiệm về việc sử dụng empagliflozin để điều trị đái tháo đường ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính (eGFR \geq 30 mL/phút/1,73 m²) có và không có albumin niệu. Bệnh nhân bị albumin niệu có thể có lợi nhiều hơn khi điều trị bằng empagliflozin.

Sử dụng thuốc ở bệnh nhân có nguy cơ giảm thể tích tuần hoàn

Dựa vào cơ chế tác dụng của các thuốc ức chế SGLT2, tác dụng lợi tiểu thẩm thấu kèm theo tăng thải glucose niệu có thể dẫn đến giảm huyết áp vừa phải. Do đó, cần thận trọng ở những bệnh nhân mà sự giảm huyết áp gây ra bởi empagliflozin có thể tạo ra một nguy cơ, ví dụ những



Bệnh nhân nên tìm kiếm sự chăm sóc y tế nếu gặp các triệu chứng kết hợp gồm đau, nhạy cảm đau, ban đỏ hoặc sưng ở vùng sinh dục hoặc vùng đáy chậu, kèm theo sốt hoặc khó chịu. Cần lưu ý rằng nhiễm khuẩn đường tiết niệu - sinh dục hoặc áp xe tầng sinh môn có thể xảy ra trước viêm cân mạc hoại tử. Nếu nghi ngờ hoại thư Fournier, nên ngừng sử dụng empagliflozin/linagliptin và tiến hành điều trị khẩn cấp (dùng kháng sinh và phẫu thuật mở ổ viêm).

Cắt cụt chi dưới

Đã ghi nhận sự gia tăng các trường hợp bị cắt cụt chi dưới (chủ yếu là ngón chân) trong các thử nghiệm lâm sàng dài hạn với một thuốc ức chế SGLT2 khác. Chưa biết nguy cơ này có xảy ra với các thuốc cùng nhóm này hay không. Để dự phòng, bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế SGLT2 nên được tư vấn về tầm quan trọng của việc thường xuyên chăm sóc bàn chân.

Suy tim

Kinh nghiệm điều trị bằng empagliflozin ở bệnh nhân suy tim độ I-II theo Hiệp hội Tim mạch New York (NYHA) còn hạn chế và không có kinh nghiệm trong các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin ở bệnh nhân suy tim độ III-IV theo NYHA. Trong thử nghiệm EMPA-REG OUTCOME, 10,1% bệnh nhân được báo cáo bị suy tim tại thời điểm ban đầu. Việc giảm tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch ở những bệnh nhân này phù hợp với toàn bộ đối tượng thử nghiệm.

Các xét nghiệm nước tiểu

Do cơ chế tác dụng của empagliflozin, bệnh nhân đang dùng empagliflozin/linagliptin sẽ có xét nghiệm dương tính với glucose trong nước tiểu.

Xét nghiệm 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Theo dõi kiểm soát glucose huyết bằng xét nghiệm 1,5-AG không được khuyến cáo vì phép đo 1,5-AG không đáng tin cậy trong việc đánh giá kiểm soát glucose huyết ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế SGLT2. Nên sử dụng các phương pháp thay thế để theo dõi kiểm soát glucose huyết.

Viêm tụy cấp

Sử dụng thuốc ức chế DPP-4 có liên quan đến nguy cơ tiến triển viêm tụy cấp. Viêm tụy cấp đã được ghi nhận ở những bệnh nhân dùng linagliptin. Trong một nghiên cứu về tính an toàn trên tim mạch và thận (CARMELINA) với thời gian quan sát trung bình là 2,2 năm, viêm tụy cấp đã được báo cáo ở 0,3% bệnh nhân dùng linagliptin và 0,1% bệnh nhân dùng giả dược. Bệnh nhân cần được thông báo về các triệu chứng đặc trưng của viêm tụy cấp.

Nếu nghi ngờ viêm tụy, nên ngừng empagliflozin/linagliptin; nếu đã khẳng định viêm tụy cấp, không nên sử dụng lại empagliflozin/linagliptin. Cần thận trọng với bệnh nhân có tiền sử viêm tụy.

Bọng nước pemphigoid



Đã có báo cáo về xuất hiện bọng nước pemphigoid ở bệnh nhân dùng linagliptin. Trong nghiên cứu CARMELINA, bọng nước pemphigoid được báo cáo ở 0,2% bệnh nhân điều trị bằng linagliptin và không có bệnh nhân nào ở nhóm dùng giả dược. Nếu nghi ngờ có bọng nước pemphigoid, cần ngừng empagliflozin/linagliptin.

Kết hợp với các thuốc được biết là gây hạ glucose huyết

Empagliflozin và linagliptin khi dùng riêng lẻ cho thấy tỷ lệ hạ glucose huyết tương đương với giả dược khi dùng đơn độc hoặc kết hợp với các thuốc trị đái tháo đường khác không gây hạ glucose huyết (ví dụ metformin, các thiazolidinedion). Khi dùng kết hợp với các thuốc trị đái tháo đường được biết là gây hạ glucose huyết (ví dụ các sulphonylurea và/hoặc insulin), tỷ lệ hạ glucose huyết của cả hai thuốc đều tăng lên.

Không có dữ liệu về nguy cơ hạ glucose huyết của empagliflozin/linagliptin khi sử dụng cùng với insulin và/hoặc sulphonylurea. Tuy nhiên, cần thận trọng khi sử dụng empagliflozin/linagliptin kết hợp với thuốc trị đái tháo đường. Có thể xem xét giảm liều sulphonylurea hoặc insulin.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Thai kỳ

Chưa có dữ liệu về việc sử dụng empagliflozin và linagliptin ở phụ nữ mang thai.

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy empagliflozin và linagliptin đi qua nhau thai trong giai đoạn cuối của thai kỳ, nhưng không cho thấy ảnh hưởng gây hại trực tiếp hoặc gián tiếp tới sự phát triển phôi thai giai đoạn đầu. Các nghiên cứu trên động vật với empagliflozin đã cho thấy tác dụng phụ đối với sự phát triển sau khi sinh. Để thận trọng, nên tránh sử dụng empagliflozin/linagliptin trong thời kỳ mang thai.

Cho con bú

Chưa có dữ liệu trên người về sự bài tiết empagliflozin và linagliptin vào sữa mẹ. Dữ liệu về độc tính trên động vật cho thấy empagliflozin và linagliptin có bài tiết vào sữa động vật mẹ. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh/nhũ nhi. Không nên sử dụng empagliflozin/linagliptin trong thời kỳ cho con bú.

Khả năng sinh sản

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của empagliflozin/linagliptin hoặc của từng hoạt chất riêng lẻ lên khả năng sinh sản ở người. Các nghiên cứu trên động vật với empagliflozin và linagliptin đơn lẻ không cho thấy ảnh hưởng gây hại trực tiếp hoặc gián tiếp trên khả năng sinh sản.

8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Empagliflozin/linagliptin ít có ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Bệnh nhân nên thận trọng để tránh bị hạ glucose huyết trong khi lái xe và vận hành máy móc, đặc biệt khi



Sử dụng empagliflozin/linagliptin phối hợp với các thuốc trị đái tháo đường khác được biết là gây hạ glucose huyết (ví dụ insulin và các chất tương tự, các sulphonylurea).

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc:

Chưa có nghiên cứu về tương tác giữa empagliflozin/linagliptin và các thuốc khác; tuy nhiên, các nghiên cứu về tương tác đã được thực hiện với từng hoạt chất riêng lẻ. Dựa trên kết quả của các nghiên cứu dược động học, không khuyến cáo điều chỉnh liều empagliflozin/linagliptin khi dùng đồng thời với các thuốc thông thường, ngoại trừ các thuốc được đề cập dưới đây.

Tương tác dược lực học

Insulin và các sulphonylurea

Insulin và các sulphonylurea có thể làm tăng nguy cơ hạ glucose huyết. Do đó, khi dùng phối hợp với empagliflozin/linagliptin có thể phải dùng insulin hoặc các sulphonylurea với liều thấp hơn để giảm nguy cơ hạ glucose huyết.

Thuốc lợi tiểu

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

Tương tác dược động học

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến empagliflozin

Empagliflozin chủ yếu được bài tiết dưới dạng không đổi. Một phần nhỏ được chuyển hóa qua uridin 5'-diphosphoglucuronosyltransferase (UGT); do đó, dự kiến các thuốc ức chế UGT không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đối với empagliflozin. Ảnh hưởng của sự cảm ứng UGT đối với empagliflozin (ví dụ cảm ứng bởi rifampicin hoặc phenytoin) chưa được nghiên cứu. Không nên điều trị đồng thời với các thuốc đã biết gây cảm ứng enzyme UGT do có nguy cơ làm giảm hiệu quả của empagliflozin. Nếu phải sử dụng đồng thời với một thuốc cảm ứng các enzyme UGT này thì cần theo dõi kiểm soát glucose huyết để đánh giá đáp ứng với empagliflozin/linagliptin.

Sử dụng đồng thời empagliflozin với probenecid, một chất ức chế enzyme UGT và OAT3, làm tăng 26% nồng độ đỉnh trong huyết tương của empagliflozin (C_{max}) và tăng 53% diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC). Những thay đổi này được xem là không có ý nghĩa lâm sàng.

Một nghiên cứu về tương tác thuốc với gemfibrozil, một chất ức chế *in vitro* các chất vận chuyển OAT3 và OATP1B1/1B3, cho thấy C_{max} của empagliflozin tăng 15% và AUC tăng 59% sau khi dùng đồng thời. Những thay đổi này được xem là không có ý nghĩa lâm sàng.



Việc ức chế các chất vận chuyển OATP1B1/1B3 bằng cách sử dụng đồng thời với rifampicin làm tăng 75% C_{max} và tăng 35% AUC của empagliflozin. Những thay đổi này được xem là không có ý nghĩa lâm sàng.

Các nghiên cứu về tương tác cho thấy dược động học của empagliflozin không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời với metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid và hydrochlorothiazid.

Ảnh hưởng của empagliflozin đến các thuốc khác

Empagliflozin có thể làm tăng bài tiết lithi ở thận và làm giảm nồng độ lithi trong máu. Nên theo dõi thường xuyên hơn nồng độ lithi trong huyết thanh sau khi bắt đầu dùng empagliflozin và khi thay đổi liều. Bệnh nhân nên đến gặp bác sĩ để theo dõi nồng độ lithi trong huyết thanh. Các nghiên cứu về tương tác được thực hiện trên người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy empagliflozin không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đối với dược động học của metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoxin, các thuốc lợi tiểu và các thuốc tránh thai đường uống.

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến linagliptin

Dùng đồng thời với rifampicin làm giảm nồng độ linagliptin tới 40%, cho thấy hiệu quả của linagliptin có thể giảm khi dùng kết hợp với chất cảm ứng mạnh P-glycoprotein (P-gp) hoặc cytochrome P450 (CYP) isozyme CYP3A4, đặc biệt khi dùng kéo dài. Việc sử dụng đồng thời với các chất khác gây cảm ứng mạnh P-gp và CYP3A4, như carbamazepin, phenobarbital và phenytoin, chưa được nghiên cứu.

Dùng đồng thời một liều đơn đường uống 5 mg linagliptin và đa liều đường uống 200 mg ritonavir, một chất ức chế mạnh P-glycoprotein và CYP3A4, làm tăng AUC và C_{max} của linagliptin tương ứng lên 2 lần và 3 lần. Nồng độ thuốc không liên kết, thường dưới 1% liều điều trị của linagliptin, tăng 4-5 lần sau khi dùng cùng với ritonavir. Sự mô phỏng nồng độ linagliptin trong huyết tương ở trạng thái ổn định khi có và không có ritonavir cho thấy sự tăng nồng độ thuốc không đi kèm với tăng tích lũy. Những thay đổi này trong dược động học của linagliptin không được cho là có ý nghĩa lâm sàng. Do vậy, những tương tác có ý nghĩa lâm sàng khó có thể xảy ra với các chất ức chế P-glycoprotein/CYP3A4 khác.

Các nghiên cứu về tương tác thuốc được tiến hành trên người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy dược động học của linagliptin không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời với metformin và glibenclamid.

Ảnh hưởng của linagliptin đến các thuốc khác

Linagliptin là một chất ức chế dựa trên cơ chế từ yếu đến trung bình và ức chế cạnh tranh yếu đối với CYP isozyme CYP3A4, nhưng không ức chế các isozyme CYP khác. Linagliptin không



phải là chất gây cảm ứng các CYP isozyme. Linagliptin là cơ chất của P-glycoprotein và ức chế vận chuyển digoxin qua trung gian P-glycoprotein với hoạt lực thấp.

Linagliptin không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến dược động học của metformin, glibenclamid, simvastatin, pioglitazon, warfarin, digoxin, empagliflozin hoặc các thuốc tránh thai đường uống, điều này cung cấp bằng chứng *in vivo* cho thấy xu hướng ít gây tương tác thuốc với các cơ chất của CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glycoprotein và chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT).

Tương kỵ của thuốc:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt đặc tính an toàn của thuốc

Phản ứng có hại thường gặp nhất là nhiễm khuẩn đường tiết niệu (7,5% với empagliflozin/linagliptin 10 mg/5 mg và 8,5% với empagliflozin/linagliptin 25 mg/5 mg). Các phản ứng có hại nghiêm trọng nhất là nhiễm toan ceton (< 0,1%), viêm tụy (0,2%), quá mẫn (0,6%) và hạ glucose huyết (2,4%).

Nhìn chung, dữ liệu an toàn của empagliflozin/linagliptin phù hợp với dữ liệu an toàn của từng hoạt chất (empagliflozin và linagliptin). Không có thêm phản ứng có hại nào được xác định với empagliflozin/linagliptin.

Bảng tổng kết các tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn được phân loại theo hệ cơ quan và dựa trên dữ liệu an toàn của empagliflozin và linagliptin trong đơn trị liệu. Các tần suất được xác định là rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$, < 1/10); ít gặp ($\geq 1/1000$, < 1/100); hiếm gặp ($\geq 1/10000$, < 1/1000); rất hiếm gặp (< 1/10.000); chưa biết (chưa thể ước lượng từ dữ liệu sẵn có).

Bảng 2: Các tác dụng không mong muốn được báo cáo trong các nghiên cứu có đối chứng giả dược và từ kinh nghiệm hậu mãi

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Thường gặp	Nhiễm khuẩn đường tiết niệu ^{1,*} (bao gồm viêm thận - bể thận và nhiễm khuẩn huyết từ đường tiết niệu) ⁴
	Thường gặp	Nấm âm đạo, viêm âm hộ - âm đạo, viêm quy đầu và các loại nhiễm khuẩn đường sinh dục khác ^{1,*}
	Thường gặp	Viêm mũi họng ²
	Hiếm gặp	Viêm cân mạc hoại tử vùng đáy chậu (hoại thư Fournier) [#]
Rối loạn miễn dịch	Ít gặp	Quá mẫn ²
	Ít gặp	Phù mạch ^{3,4} , mày đay ^{3,4}



Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp	Hạ glucose huyết (khi sử dụng với sulphonylurea hoặc insulin) *
	Thường gặp	Khát
	Hiếm gặp	Nhiễm toan ceton do đái tháo đường ^{4,#}
Rối loạn mạch	Ít gặp	Giảm thể tích tuần hoàn ^{1,*b}
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Thường gặp	Ho ²
Rối loạn tiêu hóa	Thường gặp	Táo bón
	Ít gặp	Viêm tụy ²
	Hiếm gặp	Loét miệng ³
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Ngứa ¹
	Thường gặp	Phát ban ^{3,4}
	Chưa biết	Bọng nước pemphigoid ^{2,a}
Rối loạn thận và tiết niệu	Thường gặp	Tăng bài niệu ^{1,*}
	Ít gặp	Tiểu khó ¹
	Rất hiếm gặp	Viêm thận ống kẽ thận ⁴
Cận lâm sàng	Thường gặp	Tăng amylase ²
	Thường gặp	Tăng lipase ²
	Ít gặp	Tăng hematocrit ^{1,5}
	Ít gặp	Tăng lipid huyết thanh ^{1,6}
	Ít gặp	Tăng creatinin máu/Giảm tốc độ lọc cầu thận ^{1,*}

¹ Xuất phát từ kinh nghiệm của empagliflozin

² Xuất phát từ kinh nghiệm của linagliptin

³ Xuất phát từ kinh nghiệm hậu mãi của linagliptin

⁴ Xuất phát từ kinh nghiệm hậu mãi của empagliflozin

⁵ Mức thay đổi trung bình so với ban đầu của hematocrit lần lượt là 3,3% và 4,2% đối với empagliflozin/linagliptin 10 mg/5 mg và 25 mg/5 mg, so với 0,2% đối với giả dược. Trong một thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin, giá trị hematocrit trở về mức ban đầu sau thời gian theo dõi 30 ngày kể từ khi ngừng điều trị.

⁶ Phần trăm tăng trung bình so với mức ban đầu của empagliflozin/linagliptin 10 mg/5 mg và 25 mg/5 mg so với giả dược lần lượt là cholesterol toàn phần 3,2% và 4,6% so với 0,5%; HDL-cholesterol 8,5% và 6,2% so với 0,4%; LDL-cholesterol 5,8% và 11,0% so với 3,3%; triglycerid -0,5% và 3,3% so với 6,4%.



Trong thử nghiệm CARMELINA, bệnh nước pemphigoid được báo cáo ở 0,2% bệnh nhân được điều trị bằng linagliptin và không có bệnh nhân nào được điều trị bằng giả dược.

Dữ liệu tổng hợp của các thử nghiệm với empagliflozin ở bệnh nhân suy tim (trong đó một nửa số bệnh nhân mắc đái tháo đường type 2) cho thấy tần suất bị giảm thể tích tuần hoàn cao hơn (“rất thường gặp”: 11,4% đối với empagliflozin so với 9,7% đối với giả dược).

Xem mục *Cảnh báo và thận trọng*

* Xem phần bên dưới để có thêm thông tin

Mô tả các tác dụng không mong muốn được chọn

Hạ glucose huyết

Trong các thử nghiệm lâm sàng tổng hợp của empagliflozin/linagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 và kiểm soát glucose huyết không đầy đủ khi điều trị cơ bản bằng metformin, tần suất gặp biến cố hạ glucose huyết được báo cáo là 2,4%. Tỷ lệ xảy ra các biến cố hạ glucose huyết được xác định là thấp (< 1,5%). Không có sự khác biệt đáng chú ý về tỷ lệ hạ glucose huyết ở những bệnh nhân được điều trị với các liều khác nhau của empagliflozin/linagliptin so với điều trị bằng empagliflozin hoặc linagliptin.

Một bệnh nhân dùng empagliflozin/linagliptin xảy ra biến cố hạ glucose huyết nặng (do nghiên cứu viên xác định) (được xác định là biến cố phải cấp cứu) trong các thử nghiệm có đối chứng với hoạt chất hoặc giả dược (tần suất chung là 0,1%).

Dựa trên kinh nghiệm với empagliflozin và linagliptin, nguy cơ hạ glucose huyết có thể tăng lên khi điều trị đồng thời với insulin và/hoặc sulphonylurea (xem mục *Cảnh báo và thận trọng* và thông tin bên dưới).

Hạ glucose huyết do empagliflozin

Tần suất hạ glucose huyết phụ thuộc vào phác đồ điều trị cơ bản trong các nghiên cứu tương ứng và tương tự với giả dược khi dùng empagliflozin đơn trị liệu, phối hợp với metformin, phối hợp với pioglitazon cùng hoặc không cùng với metformin.

Tần suất bệnh nhân bị hạ glucose huyết tăng lên so với giả dược ở những bệnh nhân dùng empagliflozin phối hợp với metformin và sulphonylurea (empagliflozin 10 mg: 16,1%; empagliflozin 25 mg 11,5%; giả dược 8,4%), phối hợp với insulin điều trị nền cùng hoặc không cùng với metformin và cùng hoặc không cùng với sulphonylurea (empagliflozin 10 mg: 19,5%; empagliflozin 25 mg: 28,4%; giả dược: 20,6% trong 18 tuần đầu điều trị khi không thể điều chỉnh liều insulin; ở thử nghiệm kéo dài 78 tuần, tần suất với empagliflozin 10 mg và 25 mg là 36,1%; giả dược là 35,3%), thêm empagliflozin vào điều trị tiêm insulin nhiều lần trong ngày phối hợp hoặc không phối hợp với metformin (empagliflozin 10 mg: 39,8%; empagliflozin 25 mg: 41,3%; giả dược: 37,2% trong 18 tuần đầu điều trị khi không thể điều chỉnh liều insulin; ở



thử nghiệm kéo dài 52 tuần, tần suất với empagliflozin 10 mg: 51,1%; empagliflozin 25 mg: 57,7%; giả dược: 58%).

Hạ glucose huyết nặng do empagliflozin (biến cố phải cấp cứu)

Tần suất bệnh nhân bị hạ glucose huyết nặng là thấp (< 1%) và tương tự giữa empagliflozin so với giả dược trong đơn trị liệu, phối hợp với metformin cùng hoặc không cùng với sulfonyleurea và phối hợp với pioglitazon cùng hoặc không cùng với metformin.

Tần suất bệnh nhân bị hạ glucose huyết nặng được ghi nhận tăng lên so với giả dược ở những bệnh nhân dùng empagliflozin phối hợp với insulin điều trị nền cùng hoặc không cùng với metformin và cùng hoặc không cùng với sulfonyleurea (empagliflozin 10 mg: 0%; empagliflozin 25 mg: 1,3%; giả dược: 0% trong 18 tuần đầu điều trị khi không thể điều chỉnh liều insulin; ở thử nghiệm kéo dài 78 tuần, tần suất với empagliflozin 10 mg: 0%; empagliflozin 25 mg: 1,3%; giả dược: 0%), thêm empagliflozin vào điều trị tiêm insulin nhiều lần trong ngày phối hợp hoặc không phối hợp với metformin (empagliflozin 10 mg: 1,6%, empagliflozin 25 mg: 0,5%, giả dược: 1,6% trong 18 tuần đầu điều trị khi không thể điều chỉnh insulin và trong thử nghiệm kéo dài 52 tuần).

Hạ glucose huyết do linagliptin

Biến cố có hại được báo cáo thường xuyên nhất trong các thử nghiệm lâm sàng với linagliptin là hạ glucose huyết được ghi nhận khi dùng phối hợp ba thuốc, linagliptin cộng metformin cộng sulphonylurea (22,9% so với 14,8% ở giả dược).

Hạ glucose huyết trong các thử nghiệm có đối chứng với giả dược (10,9%; N=471) ở mức độ nhẹ (80%; N=384), trung bình (16,6%; N=78) hoặc nặng (1,9%; N=9).

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu

Trong các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin/linagliptin, không có sự khác biệt đáng chú ý về tần suất nhiễm khuẩn đường tiết niệu ở bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin/linagliptin (empagliflozin/linagliptin 25 mg/5 mg: 8,5%; empagliflozin/linagliptin 10 mg/5 mg: 7,5%) so với bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin và linagliptin. Tần suất của empagliflozin/linagliptin tương đương với tần suất được báo cáo từ các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin.

Trong các thử nghiệm với empagliflozin, tần suất chung của biến cố ngoại ý nhiễm khuẩn đường tiết niệu là tương tự ở những bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin 25 mg và giả dược (7,0% và 7,2%), và cao hơn ở những bệnh nhân dùng empagliflozin 10 mg (8,8%). Tương tự như giả dược, nhiễm khuẩn đường tiết niệu được báo cáo thường xuyên hơn khi dùng empagliflozin ở nhóm bệnh nhân có tiền sử nhiễm khuẩn đường tiết niệu mạn tính hoặc tái phát. Mức độ nhiễm khuẩn đường tiết niệu (nhẹ, trung bình, nặng) là tương tự giữa nhóm dùng empagliflozin và giả dược. Nhiễm khuẩn đường tiết niệu được ghi nhận thường xảy ra hơn ở



nhóm bệnh nhân nữ dùng empagliflozin so với nhóm dùng giả dược; không có sự khác biệt ở nhóm bệnh nhân nam.

Nấm âm đạo, viêm âm hộ - âm đạo, viêm quy đầu và các loại nhiễm khuẩn đường sinh dục khác

Trong các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin/linagliptin, nhiễm khuẩn đường sinh dục ở bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin/linagliptin (empagliflozin/linagliptin 25 mg/5 mg: 3,0%; empagliflozin/linagliptin 10 mg/5 mg: 2,5%) được báo cáo thường xuyên hơn so với linagliptin nhưng ít gặp hơn so với empagliflozin. Nhìn chung, tần suất của empagliflozin/linagliptin tương đương với tần suất được báo cáo từ các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin.

Trong các thử nghiệm với empagliflozin, nấm âm đạo, viêm âm hộ - âm đạo, viêm quy đầu và các loại nhiễm khuẩn đường sinh dục khác đã được báo cáo thường xuyên hơn ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg (4,0%) và empagliflozin 25 mg (3,9%) so với giả dược (1,0%). Các nhiễm khuẩn này được báo cáo thường xuyên hơn ở bệnh nhân nữ được điều trị bằng empagliflozin so với giả dược, và sự khác biệt về tần suất ít rõ rệt hơn ở nhóm bệnh nhân nam. Các loại nhiễm khuẩn sinh dục ở mức độ nhẹ đến trung bình, không có trường hợp nào nặng.

Tăng bài niệu

Trong các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin/linagliptin, tình trạng tăng bài niệu ở bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin/linagliptin (empagliflozin/linagliptin 25 mg/5 mg: 2,6%; empagliflozin/linagliptin 10 mg/5 mg: 1,4%) đã được báo cáo thường xuyên hơn so với linagliptin và với tần suất tương tự so với empagliflozin. Nhìn chung, tần suất của empagliflozin/linagliptin tương đương với tần suất được báo cáo từ các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin, tăng bài niệu (bao gồm các thuật ngữ được xác định từ trước như đi tiểu thường xuyên, tiểu nhiều, tiểu đêm) đã được ghi nhận với tần suất cao hơn ở những bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3,5%; empagliflozin 25mg: 3,3%) so với giả dược (1,4%). Hầu hết biến cố tăng bài niệu ở mức độ nhẹ hoặc trung bình. Tần suất tiểu đêm được báo cáo là tương tự ở nhóm dùng giả dược và empagliflozin (< 1%).

Giảm thể tích tuần hoàn

Trong các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin/linagliptin, không có sự khác biệt đáng chú ý về tần suất bị giảm thể tích tuần hoàn ở bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin/linagliptin (empagliflozin/linagliptin 25 mg/5 mg: 0,4%; empagliflozin/linagliptin 10 mg/5 mg: 0,8%) so với bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin và linagliptin. Tần suất của empagliflozin/linagliptin tương đương với tần suất được báo cáo từ các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin, tần suất chung của giảm thể tích tuần hoàn (bao gồm các thuật ngữ đã xác định từ trước là giảm huyết áp suốt 24 giờ, giảm huyết áp tâm



thu, mất nước, hạ huyết áp, giảm thể tích tuần hoàn, hạ huyết áp thể đứng và ngất) là tương tự ở bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin so với nhóm dùng giả dược (empagliflozin 10 mg: 0,6%; empagliflozin 25 mg: 0,4%) và giả dược (0,3%). Tần suất giảm thể tích tăng lên ở bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên được điều trị bằng empagliflozin 10 mg (2,3%) hoặc empagliflozin 25 mg (4,3%) so với giả dược (2,1%).

Tăng creatinin máu/Giảm tốc độ lọc cầu thận

Trong các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin/linagliptin, tần suất bệnh nhân bị tăng creatinin máu (empagliflozin/linagliptin 25 mg/5 mg: 0,4%; empagliflozin/linagliptin 10 mg/5 mg: 0%) và giảm tốc độ lọc cầu thận (empagliflozin/linagliptin 25 mg/5 mg: 0,4%; empagliflozin/linagliptin 10 mg/5 mg: 0,6%) tương đương với báo cáo từ các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin, tần suất chung của tăng creatinin máu và giảm tốc độ lọc cầu thận là tương tự giữa empagliflozin và giả dược (tăng creatinin máu: empagliflozin 10 mg 0,6%, empagliflozin 25 mg 0,1%, giả dược 0,5%; giảm tốc độ lọc cầu thận: empagliflozin 10 mg 0,1%, empagliflozin 25 mg 0%, giả dược 0,3%).

Người cao tuổi

Trong các thử nghiệm lâm sàng, 19 bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên đã được điều trị bằng empagliflozin/linagliptin. Không có bệnh nhân nào lớn hơn 85 tuổi. Dữ liệu an toàn của empagliflozin/linagliptin không có sự khác biệt ở người cao tuổi. Dựa trên kinh nghiệm của empagliflozin, bệnh nhân cao tuổi có thể bị tăng nguy cơ giảm thể tích tuần hoàn.

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

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trên người khỏe mạnh, liều đơn lên tới 800 mg empagliflozin (tương đương 32 lần liều cao nhất hàng ngày được khuyến cáo) và nhiều liều hàng ngày lên tới 100 mg empagliflozin (tương đương 4 lần liều cao nhất hàng ngày được khuyến cáo) ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 không cho thấy bất kỳ độc tính nào. Empagliflozin làm tăng bài tiết glucose qua nước tiểu dẫn đến tăng thể tích nước tiểu. Sự tăng thể tích nước tiểu quan sát được không phụ thuộc vào liều dùng và không có ý nghĩa lâm sàng. Không có kinh nghiệm khi dùng liều cao hơn 800 mg ở người.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên người khỏe mạnh, liều đơn lên tới 600 mg linagliptin (tương đương với 120 lần liều khuyến cáo) thường được dung nạp tốt. Không có kinh nghiệm khi dùng liều cao hơn 600 mg ở người.

Điều trị



Trong trường hợp quá liều, nên tiến hành các biện pháp điều trị hỗ trợ thông thường, như loại bỏ thuốc chưa hấp thu ra khỏi đường tiêu hóa, theo dõi lâm sàng và áp dụng các biện pháp điều trị nếu cần.

Việc loại bỏ empagliflozin bằng thẩm phân máu chưa được nghiên cứu. Linagliptin được cho là không được đào thải ở mức độ đáng kể về mặt điều trị bằng thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị đái tháo đường dạng phối hợp dùng đường uống

Mã ATC: A10BD19

Cơ chế tác dụng

Thuốc này kết hợp hai thành phần hạ glucose huyết với cơ chế tác dụng bổ sung để cải thiện kiểm soát glucose huyết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2: empagliflozin, chất ức chế đồng vận chuyển natri-glucose (SGLT2) và linagliptin, chất ức chế DPP-4.

Empagliflozin

Empagliflozin là một chất ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2) cạnh tranh, chọn lọc, rất mạnh (IC_{50} là 1,3 nmol) và thuận nghịch. Empagliflozin không ức chế các chất vận chuyển glucose khác quan trọng đối với việc vận chuyển glucose vào các mô ngoại vi và có tính chọn lọc cao hơn 5000 lần đối với SGLT2 so với SGLT1 (SGLT1 chịu trách nhiệm cho quá trình hấp thu glucose ở ruột).

SGLT2 có mặt nhiều ở thận, trong khi ở các mô khác là không có hoặc rất ít. SGLT2 chịu trách nhiệm như là một chất vận chuyển chiếm ưu thế trong quá trình tái hấp thu glucose từ dịch lọc cầu thận trở lại tuần hoàn. Ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 và tăng glucose máu, lượng glucose được lọc và tái hấp thu lớn hơn.

Ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, sự bài tiết glucose qua nước tiểu tăng ngay sau liều đầu tiên của empagliflozin và liên tục trong khoảng liều 24 giờ. Tăng bài tiết glucose qua nước tiểu được duy trì đến thời điểm cuối tuần thứ 4 của giai đoạn điều trị, trung bình khoảng 78 g/ngày. Tăng bài tiết glucose qua nước tiểu làm giảm ngay nồng độ glucose trong huyết tương ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.

Empagliflozin cải thiện nồng độ glucose huyết cả khi đói và sau khi ăn. Cơ chế tác dụng của empagliflozin không phụ thuộc vào chức năng tế bào beta và con đường sử dụng insulin, điều này góp phần làm giảm nguy cơ hạ glucose huyết. Đã ghi nhận có sự cải thiện các dấu hiệu đại diện cho chức năng của tế bào beta bao gồm mô hình đánh giá cân bằng nội môi β (HOMA- β). Ngoài ra, bài tiết glucose qua nước tiểu làm mất calo, tiêu hao chất béo và giảm trọng lượng cơ thể. Glucose niệu được ghi nhận với empagliflozin kèm theo tác dụng lợi tiểu nhẹ có thể góp



phần làm giảm huyết áp trung bình và ổn định. Glucose niệu, natri niệu và lợi tiểu thẩm thấu được ghi nhận với empagliflozin có thể góp phần cải thiện kết quả trên tim mạch.

Linagliptin

Linagliptin là một chất ức chế enzym DPP-4, là enzym tham gia vào quá trình bất hoạt hormon incretin GLP-1 và GIP (peptid-1 giống glucagon, một polypeptid kích thích insulin phụ thuộc glucose). Các hormon này thường bị phân hủy nhanh bởi enzym DPP-4. Cả hai hormon incretin đều tham gia vào quá trình điều hòa sinh lý cho cân bằng nội môi glucose. Incretin được bài tiết ở một nồng độ thấp trong suốt cả ngày và nồng độ này tăng lên ngay sau khi ăn. GLP-1 và GIP làm tăng sinh tổng hợp và bài tiết insulin từ các tế bào beta ở tụy trong tình trạng glucose huyết bình thường và tăng cao. Hơn nữa, GLP-1 cũng làm giảm bài tiết glucagon từ các tế bào alpha ở tụy, dẫn đến làm giảm bài tiết glucose ở gan. Linagliptin gắn kết rất hiệu quả với DPP-4 theo kiểu thuận nghịch, nhờ đó làm tăng nồng độ incretin hoạt tính ổn định và kéo dài. Linagliptin làm tăng bài tiết insulin phụ thuộc glucose và làm giảm bài tiết glucagon, do đó nhìn chung cải thiện cân bằng nội môi glucose. Linagliptin gắn kết chọn lọc với DPP-4 và thể hiện tính chọn lọc > 10.000 lần so với hoạt tính DPP-8 hoặc DPP-9 *in vitro*.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Tốc độ và mức độ hấp thu của empagliflozin và linagliptin trong dạng phối hợp tương đương với sinh khả dụng của empagliflozin và linagliptin khi dùng dưới dạng viên riêng lẻ. Dược động học của empagliflozin và linagliptin khi dùng riêng lẻ đã được nghiên cứu rộng rãi ở người khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường type 2. Dược động học nhìn chung là tương tự nhau ở người khỏe mạnh và ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.

Ảnh hưởng của thức ăn đối với empagliflozin/linagliptin tương tự như các hoạt chất riêng lẻ. Do đó, có thể uống thuốc này cùng hoặc không cùng thức ăn.

Empagliflozin

Hấp thu

Sau khi uống, empagliflozin được hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được ở t_{max} trung vị = 1,5 giờ. Sau đó, nồng độ trong huyết tương giảm theo 2 pha với một pha phân bố nhanh và pha cuối tương đối chậm. Ở trạng thái ổn định, AUC và C_{max} trung bình trong huyết tương tương ứng là 1870 mmol.giờ/L và 259 nmol/L với empagliflozin 10 mg và 4740 nmol.giờ/L và 687 nmol/L với empagliflozin 25 mg dùng 1 lần/ngày. Nồng độ empagliflozin trong tuần hoàn tăng tỷ lệ thuận với liều dùng. Các thông số dược động học ở liều đơn và ở trạng thái ổn định của empagliflozin là tương tự cho thấy dược động học tuyến tính theo thời gian.

Uống 25 mg empagliflozin sau bữa ăn có nhiều chất béo và calo dẫn tới nồng độ thuốc thấp hơn một chút; AUC giảm khoảng 16% và C_{max} giảm khoảng 37% so với trạng thái đói. Ảnh



hương của thức ăn đối với dược động học empagliflozin được xem là không có ý nghĩa lâm sàng và empagliflozin có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Dựa vào phân tích dược động học quần thể, thể tích phân bố biểu kiến ở trạng thái ổn định được ước tính là 73,8 L. Sau khi cho người tình nguyện khỏe mạnh uống dung dịch [¹⁴C]-empagliflozin, tỷ lệ phân bố trong hồng cầu là khoảng 37% và liên kết với protein huyết tương là 86%.

Chuyển hoá

Không tìm thấy các chất chuyển hóa chính của empagliflozin trong huyết tương người và các chất chuyển hóa chiếm ưu thế nhất là ba dạng liên hợp glucuronid (2-, 3- và 6-O-glucuronid). Mỗi chất chuyển hóa có mặt trong tuần hoàn có tỷ lệ dưới 10% tổng số các thành phần có liên quan đến thuốc. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy con đường chuyển hoá chính của empagliflozin ở người là glucuronid hoá bởi các enzym uridin 5'-diphospho-glucuronosyltransferase UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 và UGT1A9.

Thải trừ

Dựa vào phân tích dược động học quần thể, thời gian bán thải thải trừ pha cuối của empagliflozin được ước tính là 12,4 giờ và độ thanh thải đường uống biểu kiến là 10,6 L/giờ. Biến thiên giữa các cá thể và biến thiên tồn dư về thanh thải đường uống của empagliflozin tương ứng là 39,1% và 35,8%. Với liều dùng 1 lần/ngày, nồng độ empagliflozin trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được sau liều thứ 5. Ở trạng thái ổn định, đã ghi nhận sự tích lũy thuốc đến 22% biểu hiện bằng AUC, phù hợp với thời gian bán thải.

Sau khi cho người tình nguyện khỏe mạnh uống dung dịch [¹⁴C]-empagliflozin, khoảng 96% hoạt tính phóng xạ liên kết với thuốc được thải trừ qua phân (41%) hoặc nước tiểu (54%). Phần lớn hoạt tính phóng xạ liên kết với thuốc được tìm thấy trong phân ở dạng không đổi và khoảng một nửa hoạt tính phóng xạ liên kết với thuốc được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi.

Linagliptin

Hấp thu

Sau khi cho người tình nguyện khỏe mạnh hoặc bệnh nhân uống liều 5 mg, linagliptin được hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max} trung vị) xuất hiện sau khi uống 1,5 giờ.

Sau khi dùng liều 5 mg linagliptin mỗi ngày, nồng độ linagliptin trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được sau khi dùng liều thứ 3. AUC huyết tương của linagliptin tăng khoảng 33% sau khi dùng các liều 5 mg ở trạng thái ổn định so với liều đầu tiên. Hệ số biến thiên trong mỗi bệnh nhân và giữa các bệnh nhân đối với AUC của linagliptin là nhỏ (tương ứng 12,6% và 28,5%). Do sự gắn kết của linagliptin với DPP-4 phụ thuộc nồng độ, dược động học của linagliptin dựa trên mức độ phơi nhiễm toàn thân là không tuyến tính; AUC toàn phần trong



huyết tương của linagliptin tăng dưới mức tỷ lệ với liều trong khi AUC không liên kết tăng tỷ lệ gần đúng với liều.

Sinh khả dụng tuyệt đối của linagliptin khoảng 30%. Uống linagliptin cùng với bữa ăn giàu chất béo kéo dài thời gian đạt C_{max} thêm 2 giờ và giảm 15% C_{max} nhưng không quan sát thấy ảnh hưởng đến AUC_{0-72h} . Không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng liên quan đến sự thay đổi C_{max} và T_{max} ; do đó có thể dùng linagliptin cùng hoặc không cùng thức ăn.

$AUC_{\tau,ss}$ và $C_{max,ss}$ trong huyết tương ở trạng thái ổn định của linagliptin là 153 nmol.giờ/L và 12,9 nmol/L đối với linagliptin 5 mg x 1 lần/ngày trong 7 ngày.

Phân bố

Do liên kết với mô, thể tích phân bố biểu kiến trung bình ở trạng thái ổn định sau khi dùng liều đơn linagliptin 5 mg đường tĩnh mạch ở người khỏe mạnh là khoảng 1110 lít, cho thấy linagliptin được phân bố rộng rãi tới các mô. Sự liên kết với protein huyết tương của linagliptin phụ thuộc nồng độ, giảm từ khoảng 99% ở nồng độ 1 nmol/L xuống 75-89% ở nồng độ ≥ 30 nmol/L, phản ánh sự bão hòa liên kết với DPP-4 khi nồng độ linagliptin tăng lên. Ở nồng độ cao, khi DPP-4 được bão hòa hoàn toàn, 70-80% linagliptin liên kết với các protein huyết tương khác ngoài DPP-4, do vậy 20-30% ở dạng không liên kết trong huyết tương.

Chuyển hóa

Sau khi uống một liều [^{14}C] linagliptin 10 mg, khoảng 5% chất có hoạt tính phóng xạ được bài tiết qua nước tiểu. Chuyển hóa đóng vai trò thứ yếu trong quá trình thải trừ linagliptin. Một chất chuyển hóa chính với nồng độ tương đối là 13,3% liều linagliptin ở trạng thái ổn định được phát hiện là chất không có hoạt tính dược lý và do vậy không đóng góp vào hoạt tính ức chế DPP-4 huyết tương của linagliptin.

Thải trừ

Nồng độ linagliptin trong huyết tương giảm theo 3 pha với thời gian bán thải pha cuối dài (thời gian bán thải pha cuối của linagliptin dài hơn 100 giờ), chủ yếu liên quan đến trạng thái có thể bão hòa, liên kết chặt chẽ của linagliptin với DPP-4 và không góp phần vào việc tích lũy thuốc. Thời gian bán thải tích lũy có hiệu quả của linagliptin được xác định sau khi uống đa liều 5 mg linagliptin, xấp xỉ 12 giờ.

Sau khi uống một liều [^{14}C] linagliptin ở người khỏe mạnh, khoảng 85% liều dùng có hoạt tính phóng xạ được thải trừ theo phân (80%) hoặc nước tiểu (5%) trong vòng 4 ngày kể từ khi dùng thuốc. Độ thanh thải qua thận ở trạng thái ổn định khoảng 70 mL/phút.

Suy giảm chức năng thận

Empagliflozin

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận mức độ nhẹ, trung bình hoặc nặng (eGFR: $< 30 - < 90$ mL/phút/1,73 m²) và bệnh nhân suy thận/bệnh thận giai đoạn cuối, AUC của empagliflozin



tăng tương ứng khoảng 18%, 20%, 66% và 48% so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của empagliflozin ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận mức độ trung bình và bệnh nhân suy thận/bệnh thận giai đoạn cuối là tương tự so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của empagliflozin ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận mức độ nhẹ và nặng cao hơn khoảng 20% so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Các phân tích dược động học quần thể cho thấy độ thanh thải biểu kiến đường uống của empagliflozin giảm cùng với sự giảm eGFR dẫn đến tăng nồng độ của thuốc trong tuần hoàn.

Linagliptin

Một nghiên cứu nhãn mở, đa liều được tiến hành để đánh giá dược động học của linagliptin (liều 5 mg) ở bệnh nhân suy thận mạn ở các mức độ khác nhau so với những người có chức năng thận bình thường. Nghiên cứu bao gồm các bệnh nhân suy chức năng thận được phân loại dựa trên độ thanh thải creatinin từ nhẹ (50 tới < 80 mL/phút), trung bình (30 tới < 50 mL/phút), và nặng (< 30 mL/phút), cũng như các bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) đang lọc máu. Ngoài ra, các bệnh nhân đái tháo đường type 2 và suy thận nặng (< 30 mL/phút) cũng được so sánh với bệnh nhân đái tháo đường type 2 có chức năng thận bình thường.

Ở trạng thái ổn định, nồng độ linagliptin ở bệnh nhân suy thận nhẹ tương đương với người khỏe mạnh. Trong trường hợp suy thận trung bình, có sự gia tăng vừa phải nồng độ lên khoảng 1,7 lần so với nhóm chứng. Nồng độ ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 bị suy thận nặng tăng khoảng 1,4 lần so với bệnh nhân đái tháo đường type 2 có chức năng thận bình thường. Dự đoán AUC của linagliptin ở trạng thái ổn định ở bệnh nhân ESRD cho thấy mức độ phơi nhiễm tương tự như ở bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng. Ngoài ra, linagliptin ít có khả năng được loại bỏ tới mức độ đáng kể qua thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc.

Suy giảm chức năng gan

Empagliflozin

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan mức độ nhẹ, trung bình và nặng (theo phân loại Child-Pugh), AUC của empagliflozin tăng tương ứng khoảng 23%, 47% và 75% và C_{max} tăng khoảng 4%, 23% và 48% so với bệnh nhân có chức năng gan bình thường.

Linagliptin

Ở bệnh nhân suy gan trung bình nhẹ và suy gan nặng (theo phân loại Child-Pugh) không mắc đái tháo đường, AUC và C_{max} trung bình của linagliptin tương tự như các đối tượng khỏe mạnh sau khi dùng đa liều 5 mg linagliptin.

Chỉ số khối cơ thể



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

Giới tính

Giới tính không có ảnh hưởng trên lâm sàng đến dược động học của empagliflozin hoặc linagliptin dựa trên các phân tích dược động học quần thể.

Chủng tộc

Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về dược động học của empagliflozin và linagliptin trong phân tích dược động học quần thể và các nghiên cứu pha I chuyên biệt.

Người cao tuổi

Tuổi tác không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến dược động học của empagliflozin hoặc linagliptin dựa trên các phân tích dược động học quần thể. Các đối tượng cao tuổi (65 đến 80 tuổi) có nồng độ linagliptin trong huyết tương tương đương với đối tượng trẻ hơn.

Trẻ em

Empagliflozin

Một nghiên cứu pha I ở trẻ em đã đánh giá dược động học và dược lực học của empagliflozin (5 mg, 10 mg và 25 mg) ở trẻ em và trẻ vị thành niên từ 10 đến < 18 tuổi mắc đái tháo đường type 2. Các kết quả dược động học và dược lực học quan sát được phù hợp với những kết quả được ghi nhận ở người lớn.

Linagliptin

Một nghiên cứu pha 2 trên trẻ em đánh giá dược động học và dược lực học của linagliptin 1 mg và 5 mg ở trẻ em và trẻ vị thành niên ≥ 10 đến < 18 tuổi mắc đái tháo đường type 2. Các phản ứng dược động học và dược lực học quan sát được phù hợp với các phản ứng được tìm thấy ở đối tượng người lớn. Linagliptin 5 mg vượt trội hơn 1 mg về mức độ ức chế DPP-4 ở nồng độ đáy (72% so với 32%, $p = 0,0050$) và mức giảm lớn hơn liên quan đến sự thay đổi HbA_{1c} trung bình đã hiệu chỉnh so với ban đầu (-0,63% so với -0,48%, không có ý nghĩa thống kê). Do tính chất hạn chế của tập dữ liệu, các kết quả cần được diễn giải một cách thận trọng.

Tương tác thuốc

Chưa có nghiên cứu về tương tác giữa empagliflozin/linagliptin và các thuốc khác; tuy nhiên, các nghiên cứu về tương tác đã được thực hiện với từng hoạt chất riêng lẻ.

Đánh giá empagliflozin trên in vitro

Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, empagliflozin không ức chế, bất hoạt hoặc cảm ứng các đồng dạng CYP450. Empagliflozin không ức chế UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 hoặc UGT2B7. Do đó, các tương tác thuốc - thuốc liên quan đến phần lớn đồng dạng CYP450 và



UGT với empagliflozin và các cơ chất của những enzym này khi sử dụng đồng thời được xem như khó xảy ra.

Dữ liệu *in vitro* cho thấy con đường chuyển hoá chính của empagliflozin ở người là glucuronid hoá bởi các uridin 5'-diphospho-glucuronosyltransferase UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 và UGT2B7.

Empagliflozin là cơ chất của các chất vận chuyển hấp thu ở người OAT3, OATP1B1 và OATP1B3, nhưng không phải là cơ chất của OAT1 và OCT2. Empagliflozin là cơ chất của P-glycoprotein (P-gp) và protein kháng ung thư vú (BCRP).

Empagliflozin không ức chế P-gp 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. Sử dụng đồng thời empagliflozin với digoxin, một cơ chất của P-gp, dẫn đến tăng 6% AUC và tăng 14% C_{max} của digoxin. Những thay đổi này được xem là không có ý nghĩa lâm sàng.

Empagliflozin không ức chế các chất vận chuyển hấp thu ở người như OAT3, OATP1B1 và OATP1B3 trên *in vitro* ở nồng độ có tác dụng điều trị trong huyết tương, do đó tương tác thuốc - thuốc với các cơ chất của các chất vận chuyển hấp thu này được xem như khó xảy ra.

Đánh giá linagliptin trên in vitro

Linagliptin là cơ chất của OATP8-, OCT2-, OAT4-, OCTN1- và OCTN2, gợi ý khả năng hấp thu ở gan qua trung gian OATP8-, hấp thu ở thận qua trung gian OCT2- và bài tiết qua thận qua trung gian OAT4-, OCTN1- và OCTN2- cũng như tái hấp thu linagliptin *in vivo*. Hoạt tính của OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 và OATP2 bị ức chế nhẹ đến yếu bởi linagliptin.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

Hộp 10 vỉ x 10 viên.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

16. HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC

TCCS.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRƯỜNG THỌ

Địa chỉ: Chi nhánh Công ty Cổ phần Dược phẩm Trường Thọ - Lô M1, Đường N3, Khu Công nghiệp Hòa Xá, Phường Lộc Hòa, Thành phố Nam Định, Tỉnh Nam Định, Việt Nam