



Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

EMPAFAN

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Empagliflozin 25 mg, Linagliptin 5 mg

Thành phần tá dược: Maize starch, Copovidone K28, Crospovidone, Magnesium stearate, Purified talc, Mannitol, Hypromellose 606, Polyethylene glycol 6000, Titanium dioxide, Ponceau 4R

2. DẠNG BẢO CHẾ CỦA THUỐC

Viên nén bao phim.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim tròn, màu hồng, hai mặt khum, trơn.

3. CHỈ ĐỊNH

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

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

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng:

Liều khởi đầu được khuyến cáo là một viên kết hợp liều cố định (10 mg empagliflozin cộng với 5 mg linagliptin) một lần mỗi ngày.

Ở những bệnh nhân dung nạp được liều khởi đầu này và cần kiểm soát đường huyết thêm, liều có thể tăng lên một viên kết hợp cố định liều 25 mg/5 mg (25 mg empagliflozin cộng với 5 mg linagliptin) một lần mỗi ngày.

Khi sử dụng thuốc này kết hợp với metformin, cần tiếp tục dùng liều metformin.

Khi sử dụng thuốc này kết hợp với sulphonylure hoặc insulin, có thể cân nhắc dùng liều sulphonylurea hoặc insulin thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết quá mức.

Bệnh nhân chuyển từ empagliflozin (liều 10 mg hoặc 25 mg mỗi ngày) và linagliptin (liều 5 mg mỗi ngày) sang thuốc này nên dùng cùng liều empagliflozin và linagliptin hàng ngày trong dạng phối hợp liều cố định như trong các viên riêng biệt.

Trường hợp quên thuốc

Nếu quên uống một liều thuốc và còn 12 giờ hoặc hơn nữa mới đến liều tiếp theo, thì nên uống liều thuốc đó ngay khi bệnh nhân nhớ ra. Nên uống liều tiếp theo vào thời điểm thường lệ. Nếu quên uống một liều thuốc và còn ít hơn 12 giờ nữa mới đến liều tiếp theo, thì nên bỏ qua liều thuốc đó và uống liều tiếp theo vào thời điểm thường lệ. Không nên uống gấp đôi liều thuốc để bù cho liều thuốc đã quên.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt



Suy thận

Hiệu quả hạ đường huyết của empagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận. Để giảm nguy cơ tim mạch khi bổ sung vào phác đồ điều trị chuẩn, nên dùng liều 10 mg empagliflozin một lần mỗi ngày ở những bệnh nhân có eGFR dưới 60 ml/phút/1,73 m². Do hiệu quả hạ đường huyết của empagliflozin giảm ở những bệnh nhân suy thận mức độ trung bình và có khả năng không còn tác dụng ở những bệnh nhân suy thận nặng, nếu cần kiểm soát đường huyết thêm, nên cân nhắc bổ sung các thuốc hạ đường huyết khác.

Để biết khuyến cáo điều chỉnh liều theo eGFR hoặc CrCL, hãy tham khảo Bảng 1.

Bảng 1: Khuyến cáo điều chỉnh liều

eGFR [ml/phút/1,73 m ²] hoặc CrCL [ml/phút]	Empagliflozin	Linagliptin
≥ 60	Khởi đầu với liều 10 mg. Ở những bệnh nhân dung nạp tốt liều 10 mg và cần kiểm soát đường huyết thêm, có thể tăng liều lên 25 mg.	5 mg Không cần điều chỉnh liều đối với linagliptin.
45 đến < 60	Khởi đầu với liều 10 mg ^b . Tiếp tục dùng liều 10 mg ở những bệnh nhân đã và đang sử dụng empagliflozin.	
30 đến < 45	Khởi đầu với liều 10 mg ^b . Tiếp tục duy trì liều 10 mg ở những bệnh nhân đã sử dụng empagliflozin trước đó. ^b	
< 30	Không khuyến cáo sử dụng empagliflozin.	

^b bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường typ 2 và bệnh tim mạch đã được xác định

Không nên sử dụng thuốc này cho những bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) hoặc những bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo vì chưa có đủ dữ liệu về empagliflozin để hỗ trợ việc sử dụng thuốc cho những bệnh nhân này.

Suy gan

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

Nồng độ empagliflozin tăng lên ở những bệnh nhân suy gan nặng và kinh nghiệm điều trị ở những bệnh nhân này còn hạn chế. Do đó, không khuyến cáo sử dụng thuốc này cho nhóm bệnh nhân này.

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều theo độ tuổi. Tuy nhiên, cần lưu ý đến chức năng thận và nguy cơ mất thể tích tuần hoàn ở bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của thuốc này ở bệnh nhi dưới 18 tuổi chưa được xác định. Một thử nghiệm lâm sàng không chứng minh được hiệu quả của linagliptin ở bệnh nhi từ 10 đến 17 tuổi.



Do đó, không khuyến cáo điều trị trẻ em và thanh thiếu niên bằng thuốc này. Thuốc này chưa được nghiên cứu ở bệnh nhi dưới 10 tuổi.

Cách dùng:

Dùng đường uống và có thể uống cùng hoặc không cùng bữa ăn vào bất kỳ thời điểm nào trong ngày với khoảng cách đều đặn giữa các liều. Nên nuốt toàn bộ viên thuốc với nước.

Trường hợp cần điều chỉnh liều, tham khảo ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ để lựa chọn dạng thuốc thích hợp.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với empagliflozin, linagliptin, với bất kỳ chất ức chế Natri-Glucose-Co-Transporter-2 (SGLT2) nào khác, với bất kỳ chất ức chế Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) nào khác hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Nhiễm toan ceton do đái tháo đường (DKA)

Các trường hợp hiếm gặp về nhiễm toan ceton do đái tháo đường (DKA), bao gồm cả các trường hợp đe dọa tính mạng và tử vong, đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế SGLT2, bao gồm empagliflozin. Trong một số trường hợp, biểu hiện của tình trạng này không điển hình với chỉ số đường huyết tăng ở mức trung bình, dưới 14 mmol/L (250 mg/dL). Không rõ liệu DKA có nhiều nguy cơ xảy ra hơn với liều empagliflozin cao hơn hay không.

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

Ở những bệnh nhân nghi ngờ hoặc được chẩn đoán nhiễm toan ceton, ngừng điều trị với empagliflozin ngay lập tức.

Nên ngừng điều trị ở những bệnh nhân nhập viện để làm các phẫu thuật lớn hoặc bị các bệnh nội khoa cấp tính nghiêm trọng. Khuyến cáo theo dõi ceton ở những bệnh nhân này. Định lượng nồng độ ceton trong máu được ưu tiên hơn trong nước tiểu. Điều trị bằng empagliflozin có thể được bắt đầu lại khi giá trị ceton bình thường và tình trạng của bệnh nhân đã ổn định.

Trước khi bắt đầu dùng empagliflozin, cần xem xét các yếu tố thuộc về tiền sử bệnh nhân có thể dẫn đến nhiễm toan ceton.

Những bệnh nhân có thể có nguy cơ DKA cao hơn bao gồm bệnh nhân có dự trữ chức năng tế bào beta thấp (ví dụ như bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có nồng độ C-peptide thấp hoặc bệnh đái tháo đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn (LADA) hoặc bệnh nhân có tiền sử viêm tụy), bệnh nhân bị các tình trạng dẫn đến hạn chế ăn hoặc mất nước nghiêm trọng, bệnh nhân giảm liều insulin và bệnh nhân tăng nhu cầu insulin do bệnh cấp tính, phẫu thuật hoặc lạm dụng rượu. Thuốc ức chế SGLT2 nên được sử dụng thận trọng cho 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 do nguyên nhân khác và đã giải quyết được nguyên nhân đó.

Không nên sử dụng thuốc này ở những bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường typ 1. Dữ liệu từ một chương trình thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường loại 1 cho thấy tình trạng DKA tăng lên với tần suất thường gặp ở những bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin 10 mg và 25 mg kết 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 dùng hàng ngày của empagliflozin/linagliptin được giới hạn ở mức 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 những bệnh nhân mắc ESRD hoặc những bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo. Không có đủ dữ liệu để hỗ trợ việc sử dụng ở những bệnh nhân này.

Theo dõi chức năng thận

Đánh giá chức năng thận được khuyến cáo như sau:

- trước khi bắt đầu dùng empagliflozin/linagliptin và định kỳ trong quá trình điều trị, tức là ít nhất mỗi năm một lần.
- trước khi bắt đầu sử dụng bất kỳ loại thuốc nào dùng đồng thời có thể gây ảnh hưởng tiêu cực đến chức năng thận.

Suy gan

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

Tăng hematocrit

Tăng hematocrit được quan sát thấy khi điều trị bằng empagliflozin. Bệnh nhân có hematocrit tăng rõ rệt cần được theo dõi và tìm nguyên nhân bệnh lý huyết học tiềm ẩn.

Bệnh thận mạn tính

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

Nguy cơ giảm thể tích tuần hoàn

Do cơ chế tác dụng của thuốc ức chế SGLT2, bài niệu thẩm thấu kèm theo tăng glucose niệu có thể dẫn đến giảm huyết áp vừa phải. Do đó, cần thận trọng đối với những bệnh nhân có nguy cơ bị giảm huyết áp do empagliflozin, ví dụ như bệnh nhân đã biết mắc bệnh tim mạch, bệnh nhân đang điều trị tăng huyết áp (ví dụ thuốc lợi tiểu thiazide và thuốc lợi tiểu quai) có tiền sử hạ huyết áp hoặc bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên.

Trong trường hợp có thể dẫn đến giảm thể tích tuần hoàn (ví dụ bệnh đường tiêu hóa), cần theo dõi cẩn thận tình trạng thể tích (như khám sức khỏe tổng quát, đo huyết áp, xét nghiệm bao gồm hematocrit và chất điện giải). Khuyến cáo tạm ngừng điều trị với empagliflozin cho bệnh nhân bị giảm thể tích tuần hoàn cho đến khi đã điều chỉnh được tình trạng giảm thể tích.

Người cao tuổi

Nguy cơ cao hơn về các tác dụng không mong muốn làm giảm thể tích tuần hoàn đã được báo cáo ở những bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên, được điều trị bằng empagliflozin, đặc biệt là ở liều 25 mg/ngày. Do đó, cần đặc biệt chú ý đến thể tích tuần hoàn của các bệnh nhân này khi sử dụng đồng thời các thuốc có thể dẫn đến mất nước (ví dụ thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế enzym chuyển).

Nhiễm trùng đường tiết niệu

Trong các thử nghiệm lâm sàng của thuốc kết hợp liều cố định empagliflozin và linagliptin, tỷ lệ nhiễm trùng đường tiết niệu nhìn chung tương tự giữa những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc kết hợp liều cố định empagliflozin và linagliptin và những bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin hoặc linagliptin riêng lẻ. Tần suất tương đương với tỷ lệ nhiễm trùng đường tiết niệu trong các thử nghiệm lâm sàng của empagliflozin.



Trong một phân tích gộp các thử nghiệm mù đôi có đối chứng giả dược từ 18 - 24 tuần, tần suất nhiễm khuẩn đường tiết niệu tổng thể được báo cáo như biến cố ngoại ý ở nhóm bệnh nhân điều trị với empagliflozin 25 mg tương tự với nhóm dùng giả dược và cao hơn ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg. Đã có báo cáo hậu mãi về các trường hợp nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng bao gồm viêm thận - bể thận và nhiễm khuẩn huyết từ đường tiết niệu ở những bệnh nhân điều trị với empagliflozin. Cần nhắc ngừng empagliflozin tạm thời ở những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng.

Viêm cân mạc hoại tử đáy chậu (Hoại thư Fournier)

Các trường hợp bị viêm cân mạc hoại tử (còn gọi là hoại thư Fournier) đã được báo cáo ở các bệnh nhân nữ và nam dùng thuốc ức chế SGLT2 sau khi đưa thuốc ra thị trường. Đây là một tác dụng không mong muốn hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và có khả năng đe dọa tính mạng, cần can thiệp phẫu thuật khẩn cấp và điều trị kháng sinh.

Bệnh nhân nên được khuyến khích đi khám nếu xuất hiện đồng thời các triệu chứng như đau, căng tức, ban đỏ hoặc sưng ở vùng sinh dục hoặc vùng đáy chậu, kèm theo sốt hoặc cảm giác mệt mỏi. Cần lưu ý rằng nhiễm trùng tiết niệu-sinh dục hoặc áp xe vùng đáy chậu có thể là giai đoạn khởi đầu của viêm cân mạc hoại tử. Nếu nghi ngờ hoại thư Fournier, nên ngừng dùng thuốc này và tiến hành điều trị kịp thời (bao gồm kháng sinh và phẫu thuật cắt lọc).

Cắt cụt chi dưới

Sự gia tăng các trường hợp cắt cụt chi dưới (chủ yếu là ngón chân) đã được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng dài hạn với một chất ức chế SGLT2 khác. Người ta không biết liệu đây có phải là tác dụng chung của cả nhóm hay không. Giống như tất cả bệnh nhân đái tháo đường, việc tư vấn cho bệnh nhân thực hiện chăm sóc bàn chân dự phòng thường xuyên là rất quan trọng.

Đánh giá xét nghiệm nước tiểu

Do cơ chế tác dụng của thuốc, bệnh nhân sử dụng empagliflozin sẽ có kết quả dương tính với glucose trong nước tiểu.

Gây nhiễu kết quả xét nghiệm 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Không khuyến cáo theo dõi đường huyết bằng xét nghiệm 1,5-AG ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế SGLT2, do không chính xác. Nên sử dụng các phương pháp thay thế khác.

Viêm tụy cấp

Sử dụng chất ức chế DPP-4 có liên quan đến nguy cơ phát triển bệnh viêm tụy cấp. Viêm tụy cấp đã được ghi nhận ở những bệnh nhân dùng linagliptin. Trong nghiên cứu an toàn tim mạch và thận (CARMELINA) với thời gian trung bình 2,2 năm, ghi nhận 0,3 % bệnh nhân viêm tụy cấp khi dùng linagliptin và 0,1 % khi 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 ngưng dùng thuốc; nếu xác định là viêm tụy cấp, không nên sử dụng lại thuốc. Cần thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử bệnh viêm tụy.

Bọng nước pemphigoid

Đã được ghi nhận ở bệnh nhân dùng linagliptin. Trong nghiên cứu CARMELINA ghi nhận 0,2 % bệnh nhân bị bọng nước pemphigoid khi dùng linagliptin và không có bệnh nhân dùng giả dược. Nếu nghi ngờ có bọng nước pemphigoid, cần ngưng dùng thuốc.

Dùng đồng thời với các thuốc được biết là hạ hạ đường huyết

Empagliflozin và linagliptin dùng đơn lẻ cho thấy tỷ lệ hạ đường huyết tương đương với giả dược khi sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuốc chống đái tháo đường khác không gây hạ đường huyết (như metformin, thiazolidinedione).



Khi sử dụng kết hợp với thuốc chống đái tháo đường gây hạ đường huyết (như sulphonylurea và/hoặc insulin) tỷ lệ hạ đường huyết của cả hai thuốc đều tăng lên.

Không có dữ liệu về nguy cơ hạ đường huyết của thuốc khi sử dụng với insulin và/hoặc sulphonylurea. Tuy nhiên, cần thận trọng khi sử dụng thuốc kết hợp với thuốc chống đái tháo đường, có thể xem xét liều insulin hoặc sulphonylurea thấp hơn.

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

Thời kỳ mang thai

Các dữ liệu về việc sử dụng empagliflozin và linagliptin ở phụ nữ mang thai còn hạn chế. Các nghiên cứu tiền lâm sàng không cho thấy tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp tương ứng với độc tính trên sinh sản. Để phòng ngừa, tốt nhất tránh sử dụng thuốc này trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không có dữ liệu trên người về bài tiết empagliflozin và linagliptin vào sữa mẹ. Dữ liệu tiền lâm sàng hiện có trên động vật cho thấy empagliflozin và linagliptin bài tiết vào sữa mẹ. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ. Không nên sử dụng thuốc này trong thời kỳ cho con bú.

Khả năng sinh sản

Ở người không có nghiên cứu nào về ảnh hưởng của thuốc hoặc của các thành phần hoạt chất riêng lẻ lên khả năng sinh sản. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với khả năng sinh sản.

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

Thuốc có ảnh hưởng nhẹ lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Thông báo cho bệnh nhân, nên thận trọng để tránh hạ đường huyết trong khi lái xe và vận hành máy móc, đặc biệt khi sử dụng thuốc phối hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường được biết là gây hạ đường huyết (như insulin, sulphonylurea và các chất tương tự).

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác

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

Tương tác dược lực học

Insulin và sulphonylurea

Insulin và sulphonylurea có thể làm tăng nguy cơ hạ đường huyết quá mức. Do đó, có thể cần liều insulin hoặc sulphonylurea thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết quá mức khi dùng kết hợp với thuốc này.

Thuốc lợi tiểu

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

Tương tác dược động học

Tác dụng của các thuốc khác lên empagliflozin



Empagliflozin chủ yếu được bài tiết dưới dạng không đổi. Một phần nhỏ được chuyển hóa qua uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase (UGT); do đó, không kỳ vọng có ảnh hưởng lâm sàng đáng kể từ các chất ức chế UGT lên empagliflozin. Tác dụng của việc gây cảm ứng UGT đối với empagliflozin (ví dụ như gây cảm ứng bởi rifampicin hoặc phenytoin) chưa được nghiên cứu. Không khuyến cáo điều trị đồng thời với các chất gây cảm ứng enzym UGT đã biết do có nguy cơ tiềm ẩn làm giảm hiệu quả của empagliflozin. Nếu phải dùng đồng thời một chất gây cảm ứng các enzym UGT, nên theo dõi kiểm soát đường huyết để đánh giá đáp ứng với thuốc này.

Dùng đồng thời empagliflozin với probenecid, chất ức chế enzym UGT và OAT3, dẫn đến nồng độ đỉnh trong huyết tương của empagliflozin (C_{max}) tăng 26% và diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian (AUC) tăng 53%. Những thay đổi này được đánh giá là không có ý nghĩa lâm sàng.

Một nghiên cứu tương tác với gemfibrozil, một chất ức chế *in vitro* của 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 không được coi là có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Sự ức chế các chất vận chuyển OATP1B1/1B3 khi dùng đồng thời với rifampicin làm tăng 75 % C_{max} và tăng 35 % AUC của empagliflozin. Những thay đổi này không được coi là có ý nghĩa về mặt 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, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid và hydrochlorothiazide.

Tác dụng của empagliflozin lên các thuốc khác

Empagliflozin có thể làm tăng bài tiết lithi qua thận dẫn đến giảm nồng độ lithi trong máu. Nồng độ lithi trong huyết thanh nên được theo dõi thường xuyên hơn sau khi bắt đầu dùng empagliflozin và thay đổi liều empagliflozin. Vui lòng chuyển bệnh nhân đến bác sĩ kê đơn lithi để theo dõi nồng độ lithi trong huyết thanh.

Các nghiên cứu tương tác được tiến hành trên những người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy empagliflozin không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến dược động học của metformin, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoxin, thuốc lợi tiểu và thuốc tránh thai đường uống.

Tác dụng của các thuốc khác lên linagliptin

Rifampicin làm giảm hấp thu nồng độ linagliptin 40 % khi dùng đồng thời, 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) CYP3A4, đặc biệt khi sử dụng kéo dài. Dùng đồng thời với các chất cảm ứng mạnh khác của P-gp và CYP3A4 như carbamazepine, phenobarbital và phenytoin chưa được nghiên cứu.

Dùng đồng thời một liều đơn linagliptin 5 mg và đa liều ritonavir 200 mg, một chất có khả năng ức chế P-gp và CYP3A4, làm tăng 2 lần AUC và 3 lần C_{max} của linagliptin. Nồng độ không liên kết, thường thấp hơn 1 % liều điều trị của linagliptin, tăng gấp 4-5 lần sau khi dùng đồng thời với ritonavir. Nồng độ linagliptin trong huyết tương ở trạng thái ổn định khi có hoặc không dùng ritonavir không liên quan đến sự tăng tích lũy đó. Những thay đổi này về dược động học của linagliptin không có ý nghĩa lâm sàng. Do đó, các tương tác có ý nghĩa lâm sàng hiếm khi xảy ra với các chất ức chế P-gp/CYP3A4 khác.

Các nghiên cứu tương tác ở người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy dược động học của linagliptin không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời với metformin và glibenclamide.

Tác dụng của linagliptin lên 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 CYP isozyme khác. Thuốc không phải là chất gây cảm ứng với các CYP isozyme. Linagliptin là một cơ chất P-glycoprotein và ức chế vận chuyển digoxin qua trung gian P-glycoprotein với hoạt lực thấp.

Linagliptin không có tác dụng lâm sàng liên quan đến dược động học của metformin, glibenclamide, simvastatin, warfarin, digoxin 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

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 hồ sơ an toàn

Phản ứng bất lợi thường gặp nhất là nhiễm trùng đường tiết niệu (7,5 % với empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg và 8,5 % với empagliflozin 25 mg /linagliptin 5 mg). Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nhất là nhiễm toan ceton (< 0,1 %), viêm tụy (0,2 %), quá mẫn (0,6 %) và hạ đường huyết quá mức (2,4 %). Nhìn chung, hồ sơ an toàn của kết hợp liều cố định nhất quán với hồ sơ an toàn của các hoạt chất riêng lẻ (empagliflozin và linagliptin). Không có tác dụng không mong muốn mới nào được xác định với thuốc kết hợp cố định liều empagliflozin và linagliptin.

Bảng danh sách các tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn được trình bày trong bảng dưới đây (Bảng 2) được liệt kê theo nhóm hệ cơ quan và dựa trên hồ sơ an toàn của điều trị đơn trị empagliflozin và linagliptin. Tần suất tác dụng không mong muốn ước tính được phân loại theo quy ước sau đây: Thường gặp ($\geq 1/100$, < 1/10); ít gặp ($\geq 1/1.000$, < 1/100); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000); rất hiếm gặp (< 1/10.000), chưa biết (không ước tính được từ dữ liệu sẵn có).

Bảng 2. Danh sách các tác dụng không mong muốn từ các thử nghiệm có đối chứng giả được đã báo cáo và từ kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành trên thị trường

Nhóm hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh	Thường gặp	Nhiễm trùng đường tiết niệu ^{1,*} (bao gồm viêm bể thận và nhiễm trùng huyết có nguồn gốc từ đường tiết niệu) ⁴
	Thường gặp	Nhiễm nấm âm đạo do <i>Candida</i> , viêm âm hộ - âm đạo, viêm bao quy đầu và các nhiễm trùng sinh dục khác ^{1,*}
	Thường gặp	Viêm mũi họng ²
	Hiếm gặp	Viêm hoại tử cân mạc vùng đáy chậu (hoại thư Fournier) [#]
Rối loạn hệ miễn dịch	Ít gặp	Phản ứng quá mẫn ²
	Ít gặp	Phù mạch ^{3,4} ; mày đay ^{3,4}



Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp	Hạ đường huyết (khi dùng phối hợp với sulfonylure hoặc insulin)*
	Thường gặp	Khát nước
	Hiếm gặp	Nhiễm toan ceton do đái tháo đường ¹ ,#
Rối loạn mạch máu	Ít gặp	Mất 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	Tiểu nhiều ^{1,*}
	Ít gặp	Tiểu khó ¹
	Rất hiếm gặp	Viêm thận mô kẽ – ống thận ⁴
Các xét nghiệm 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 độ lọc cầu thận ^{1, **}

¹ xuất phát từ kinh nghiệm điều trị với empagliflozin

² xuất phát từ kinh nghiệm điều trị với linagliptin

³ xuất phát từ kinh nghiệm sau khi linagliptin lưu hành trên thị trường

⁴ xuất phát từ kinh nghiệm sau khi empagliflozin lưu hành trên thị trường

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

⁶ Mức tăng trung bình theo phần trăm so với ban đầu đối với hàm lượng kết hợp giữa empagliflozin và linagliptin cố định 10 mg/5 mg và 25 mg/ 5 mg so với giả dược lần lượt như



sau: tổng lượng cholesterol 3,2% và 4,6% so với 0,5%; cholesterol HDL 8,5% và 6,2% so với 0,4%; cholesterol LDL 5,8% và 11,0% so với 3,3%; triglyceride -0,5% và 3,3% so với 6,4%.

a) Trong thử nghiệm CARMELINA, bệnh pemphigoid dạng bóng nước 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.

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

xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*

* xem phần bên dưới để biết thêm thông tin

Mô tả một vài tác dụng không mong muốn

Hạ đường huyết

Trong các thử nghiệm lâm sàng tổng hợp về kết hợp empagliflozin-linagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và đường huyết không được kiểm soát ổn định với metformin đơn trị liệu, tần suất hạ đường huyết được báo cáo là 2,4 %. Tỷ lệ các biến cố hạ đường huyết được xác nhận là thấp (< 1,5 %). Không có sự khác biệt đáng chú ý về tỷ lệ hạ đường huyết ở những bệnh nhân được điều trị với các liều khác nhau của kết hợp empagliflozin-linagliptin so với điều trị bằng empagliflozin hoặc linagliptin riêng lẻ.

Một bệnh nhân dùng kết hợp empagliflozin-linagliptin được xác nhận (do người điều tra xác định) đã trải qua biến cố hạ đường huyết nghiêm trọng (cần phải cấp cứu) trong các thử nghiệm dùng thuốc hoặc đối chứng - giả dược (tần suất tổng thể là 0,1 %).

Dựa trên kinh nghiệm với empagliflozin và linagliptin, nguy cơ hạ đường huyết sẽ tăng lên khi điều trị đồng thời insulin và/hoặc sulphonylurea.

Hạ đường huyết với empagliflozin

Tần suất hạ đường huyết phụ thuộc phác đồ điều trị cơ bản trong các nghiên cứu tương ứng. Tần suất này là tương tự giữa empagliflozin và giả dược trong đơn trị liệu, phối hợp với metformin, phối hợp với pioglitazone có metformin hoặc không, phối hợp với linagliptin và metformin, thêm vào điều trị chuẩn và trong phối hợp của empagliflozin với metformin trên bệnh nhân chưa dùng thuốc so với bệnh nhân đã được điều trị trước đó với từng thuốc riêng lẻ.

Tần suất bệnh nhân bị hạ đường huyết tăng lên 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 có metformin hoặc không và có sulphonylurea hoặc không (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 empagliflozin 25 mg là 36,1 %; và giả dược là 35,3 %), thêm empagliflozin vào điều trị tiêm insulin nhiều lần trong ngày có metformin hoặc không (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 là empagliflozin 10 mg: 51,1 %; empagliflozin 25 mg: 57,7 %; giả dược: 58 %).

Hạ đường huyết nặng với empagliflozin (phải cấp cứu)

Tần suất bệnh nhân bị hạ đường huyết nghiêm trọng là thấp (< 1 %) và tương tự đối với empagliflozin và giả dược trong đơn trị liệu, phối hợp với metformin có sulphonylurea hoặc không, phối hợp với pioglitazone có metformin hoặc không.

Tần suất bệnh nhân bị hạ đường huyết nghiêm trọng tăng lên ở những bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin so với giả dược khi phối hợp insulin nên cùng hoặc không cùng với metformin và cùng hoặc không cùng với sulphonylurea (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



thử nghiệm kéo dài 78 tuần, tần suất là empagliflozin 10 mg: 0 %; empagliflozin 25 mg: 1,3 %; giả dược: 0 %), thêm empagliflozin vào điều trị tiêm insulin nhiều lần trong ngày có hoặc không có 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 liều insulin và trong thử nghiệm kéo dài 52 tuần).

Hạ đường huyết với linagliptin

Tác dụng bất lợi thường xuyên nhất được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng với linagliptin là hạ đường huyết được quan sát thấy khi phối hợp 3 thành phần linagliptin với metformin và sulfonylurea (22,9 % so với 14,8 % ở giả dược).

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

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu

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

Tần suất bị nhiễm khuẩn đường tiết niệu ghi nhận là tương tự ở những bệnh nhân điều trị với 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 viêm 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 xuyên hơn ở nhóm bệnh nhân nữ dùng empagliflozin so với dùng giả dược; không có sự khác biệt ở nam giới.

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

Trong các thử nghiệm lâm sàng, nhiễm khuẩn bộ phận sinh dục ở bệnh nhân được điều trị bằng kết hợp empagliflozin-linagliptin (25/5 mg: 3,0 %; 10/5 mg: 2,5 %) được báo cáo thường xuyên hơn so với linagliptin, nhưng ít phổ biến hơn so với empagliflozin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin, những trường hợp này được báo cáo thường gặp hơn ở nhóm dùng empagliflozin, nhất là nữ (empagliflozin 10 mg: 4,0 %, empagliflozin 25 mg: 3,9 %) so với giả dược (1,0 %). Các loại nhiễm khuẩn đường sinh dục có mức độ nhẹ đến trung bình.

Tăng bài niệu

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

Trong các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin, tăng bài niệu (bao gồm các thuật ngữ được xác định từ trước như tiểu nhiều, đa niệu, tiểu đêm) đã được ghi nhận với tần suất cao hơn ở những bệnh nhân điều trị với empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3,5 %; empagliflozin 25 mg: 3,3 %) so với giả dược (1,4 %). Tăng bài niệu chủ yếu 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

Trong các thử nghiệm lâm sàng với kết hợp empagliflozin-linagliptin, không có sự khác biệt đáng chú ý về tần suất giảm thể tích ở những bệnh nhân được điều trị bằng kết hợp



empagliflozin-linagliptin (25/5 mg: 0,4 %; 10/5 mg: 0,8 %) so với điều trị linagliptin và empagliflozin. Tần suất có thể so sánh được với tần suất được báo cáo từ các thử nghiệm lâm sàng của empagliflozin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin, nhìn chung tần suất giảm thể tích (bao gồm các thuật ngữ đã xác định từ trước giảm huyết áp (lưu động), giảm huyết áp tâm thu, mất nước, hạ huyết áp, giảm thể tích máu, hạ huyết áp tư thế đứng và ngất) là tương tự trên bệnh nhân điều trị với empagliflozin và giả dược (empagliflozin 10 mg: 0,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,4 %) và giả dược (0,3 %). Tần suất giảm thể tích tăng trên bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên điều trị bằng empagliflozin 10 mg (2,3 %) hoặc empagliflozin 25 mg (4,3 %) so với giả dược (2,1 %).

Tăng creatinin máu/ Giảm mức lọc cầu thận

Trong các thử nghiệm lâm sàng với kết hợp empagliflozin-linagliptin, tần suất bệnh nhân tăng creatinin trong máu (25/5 mg: 0,4 %; 10/5 mg: 0 %) và giảm mức lọc cầu thận (25/5 mg: 0,4 %; 10/5 mg: 0,6 %) được so sánh với những báo cáo từ các thử nghiệm lâm sàng của empagliflozin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng kết hợp với empagliflozin, tần suất chung của bệnh nhân tăng creatinin máu và giảm mức lọc cầu thận là tương tự nhau giữa empagliflozin và giả dược (tăng creatinin máu: empagliflozin 10 mg 0,6 %, empagliflozin 25 mg 0,1 %, giả dược 0,5 %; giảm mức 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, không có bệnh nhân nào trên 85 tuổi. Hồ sơ an toàn của thuốc không khác nhau ở người cao tuổi. Dựa trên kinh nghiệm về empagliflozin, bệnh nhân cao tuổi có thể có nguy cơ giảm thể tích cao hơn.

Trẻ em

Tổng thể, trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân nhi từ 10 đến 17 tuổi mắc bệnh tiểu đường typ 2, hồ sơ an toàn của empagliflozin hoặc linagliptin tương tự như hồ sơ quan sát ở nhóm người lớn. Tuy nhiên, tỷ lệ hạ đường huyết tổng thể ở bệnh nhân trong nhóm empagliflozin kết hợp cao hơn so với giả dược (empagliflozin 10 mg và 25 mg, kết hợp: 23,1%, giả dược: 9,4%). Không có sự kiện nào trong số này là nghiêm trọng hoặc cần sự hỗ trợ.

Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc gia.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng:

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trên người tình nguyện khỏe mạnh, liều đơn lên tới 800 mg empagliflozin (32 lần liều cao nhất khuyến cáo hàng ngày) và nhiều liều hàng ngày lên đến 100 mg ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 không ghi nhận bất kỳ độc tính nào. Empagliflozin làm tăng bài tiết glucose qua nước tiểu, làm tăng thể tích nước tiểu. Sự gia tăng thể tích nước tiểu không phụ thuộc vào liều lượng và không có ý nghĩa lâm sàng. Không có kinh nghiệm về quá liều trên 800 mg ở người.

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

Xử trí: Trong các trường hợp quá liều, nên tiến hành các biện pháp điều trị hỗ trợ thông thường, như loại bỏ thuốc chưa hấp thu từ dạ dày ruột; theo dõi lâm sàng và áp dụng các biện pháp điều trị nếu cần.



Việc loại bỏ empagliflozin bằng lọc máu chưa được nghiên cứu. Linagliptin dự kiến không bị loại bỏ đáng kể bằng lọc máu hoặc thẩm phân phúc mạc.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc dùng trong bệnh đái tháo đường, phối hợp thuốc hạ đường huyết đường uống.

Mã ATC: A10BD19.

Cơ chế tác động

Thuốc này kết hợp hai thuốc chống tăng đường huyết với các cơ chế hoạt động bổ sung để cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân tiểu đường typ 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 thuận nghịch, có hiệu lực cao (IC_{50} là 1,3 nmol) và ức chế cạnh tranh chọn lọc SGLT2. Empagliflozin không ức chế các chất vận chuyển glucose khác, quan trọng đối với việc vận chuyển glucose vào các mô ngoại vi và chọn lọc gấp 5.000 lần SGLT2 so với SGLT1, chất vận chuyển chính chịu trách nhiệm hấp thụ glucose trong ruột.

SGLT-2 có mặt nhiều ở thận, trong khi ở các mô khác là không có hoặc rất ít. SGLT-2 chịu trách nhiệm như là một chất vận chuyển chiếm ưu thế cho quá trình tái hấp thu đường từ màng lọc cầu thận trở lại tuần hoàn. Ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và bệnh nhân có đường huyết cao, một lượng đường lớn hơn được lọc và tái hấp thu.

Empagliflozin cải thiện kiểm soát glucose huyết ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 theo cơ chế giảm tái hấp thu glucose ở thận. Lượng glucose được loại bỏ qua thận theo cơ chế đường thải qua nước tiểu phụ thuộc vào nồng độ glucose và GFR. Thông qua việc ức chế SGLT-2 ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và tăng đường huyết, lượng đường thừa sẽ được bài tiết qua nước tiểu. Ngoài ra, khởi đầu dùng empagliflozin làm tăng bài tiết natri dẫn đến lợi tiểu thẩm thấu và giảm thể tích nội mạch.

Ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2, bài tiết glucose qua nước tiểu ngay lập tức tăng lên sau khi dùng liều đầu tiên empagliflozin và tiếp tục trong khoảng 24 giờ sau khi dùng. Tăng bài tiết đường qua đường tiểu được duy trì tại thời điểm cuối tuần thứ 4 của giai đoạn điều trị, trung bình khoảng 78 g/ngày. Tăng thải trừ glucose niệu làm giảm ngay lập tức nồng độ glucose trong huyết tương ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 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 điều hòa đường huyết của insulin, điều này góp phần làm giảm nguy cơ hạ glucose huyết. Cải thiện các chất đánh dấu đại diện cho chức năng tế bào beta đã được ghi nhận bao gồm HOMA- β (Mô hình đánh giá cân bằng nội môi tế bào β). Ngoài ra, bài tiết glucose niệu cũng làm mất calo, liên quan với giảm béo và giảm cân. Tăng glucose niệu khi dùng empagliflozin đi kèm với lợi tiểu, có thể góp phần làm giảm huyết áp trung bình và ổn định. Bài tiết glucose niệu, natri niệu và lợi tiểu thẩm thấu quan sát được với empagliflozin có thể góp phần vào cải thiện hiệu quả tim mạch.

Linagliptin

Linagliptin là chất ức chế enzyme DPP-4 (Dipeptidyl peptidase 4, EC 3.4.14.5), là enzyme tham gia vào quá trình bất hoạt hormon incretin GLP-1 và GIP (peptide-1 giống glucagon, một polypeptide kích thích insulin phụ thuộc glucose). Những hormon này thường bị phân hủy nhanh bởi enzyme DPP-4. Cả hai hormon incretin tham gia vào điều tiết sinh lý cân bằng glucose.

Incretin được bài tiết với nồng độ thấp trong ngày và nồng độ này tăng lên ngay lập tức sau khi ăn. GLP-1 và GIP tăng sinh tổng hợp insulin và bài tiết từ các tế bào beta ở tụy trong tình trạng



bình thường và tăng đường huyết. Hơn nữa, GLP-1 cũng làm giảm bài tiết glucagon từ các tế bào alpha ở tụy, kết quả là làm giảm bài tiết đường ở gan.

linagliptin gắn kết rất hiệu quả với DPP-4 thuận nghịch, do đó làm tăng ổn định và kéo dài nồng độ incretin hoạt động. Linagliptin tăng bài tiết insulin phụ thuộc vào glucose và làm giảm bài tiết glucagon; do đó làm cải thiện cân bằng glucose. Linagliptin gắn kết chọn lọc với DPP-4, cao hơn > 10.000 lần ái lực với DPP-8 hoặc DPP-9 trên *in vitro*.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Tỷ lệ và mức độ hấp thu của empagliflozin và linagliptin trong dạng kết hợp empagliflozin/linagliptin tương đương sinh khả dụng của empagliflozin và linagliptin khi dùng dưới dạng riêng lẻ. Dược động học của empagliflozin và linagliptin dưới dạng đơn chất đã được mô tả đầy đủ trên người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Dược động học nhìn chung tương tự nhau ở người khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

Kết hợp liều cố định empagliflozin và linagliptin cho thấy tác dụng tương tự như các hoạt chất riêng lẻ. Do đó, thuốc này có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Empagliflozin

Hấp thu: Sau khi uống, empagliflozin được hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được với T_{max} trung bình là 1,5 giờ sau khi dùng thuốc. Sau đó, nồng độ huyết tương giảm theo 2 pha với một pha phân bố nhanh và một pha thải trừ tương đối chậm. AUC huyết tương và C_{max} trung bình ở trạng thái ổn định lần lượt là 1.870 nmol.giờ/lít và 259 nmol/lít khi dùng liều empagliflozin 10 mg; 4.740 nmol.giờ/lít và 687 nmol/lít khi dùng empagliflozin liều 25 mg một lần mỗi ngày. Nồng độ toàn thân của empagliflozin tăng tỉ lệ với liều. Các thông số dược động học ở liều đơn và ở trạng thái ổn định của empagliflozin là tương tự cho thấy được động học tuyến tính theo thời gian.

Việc sử dụng empagliflozin 25 mg sau khi ăn một bữa ăn nhiều chất béo và giàu calo dẫn đến nồng độ empagliflozin thấp hơn một chút; AUC giảm khoảng 16% và C_{max} giảm khoảng 37% so với khi dùng lúc đói. Ảnh hưởng của thức ăn đối với dược động học của empagliflozin không được xem là có liên quan về mặt lâm sàng và empagliflozin có thể được dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

Phân bố: Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định biểu kiến được ước tính là 73,8 lít dựa trên phân tích dược động học quần thể. Sau khi dùng dung dịch uống [^{14}C]-empagliflozin ở người tình nguyện khỏe mạnh, tỉ lệ phân bố trong hồng cầu xấp xỉ 37 % và gắn kết protein huyết tương là khoảng 86 %.

Chuyển hóa: Không có chất chuyển hóa chính nào của empagliflozin được tìm thấy trong huyết tương người và chất chuyển hóa chủ yếu là 3 chất liên hợp glucuronid (2-O-, 3-O- và 6-O-glucuronide). Nồng độ trong vòng tuần hoàn của mỗi chất chuyển hóa là ít hơn 10 % tổng số các chất liên quan đến thuốc. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy con đường chuyển hóa chính của empagliflozin ở người là sự glucuronid hóa bởi các uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase UGT2B7, UKTI A3, UGT1A8 và UGT1A9.

Thải trừ: Dựa vào phân tích dược động học quần thể, nửa đời thải trừ cuối cùng của empagliflozin ước tính khoảng 12,4 giờ và độ thanh thải đường uống biểu kiến là 10,6 IU/giờ. Biến thiên giữa các cá thể về độ thanh thải empagliflozin đường uống là 39,1 %. Với liều dùng 1 lần/ngày, nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định của empagliflozin đạt được sau khi dùng liều thứ năm. Cũng như nửa đời thải trừ, biến thiên về tích lũy thuốc, biểu hiện bằng AUC, lên đến 22 % quan sát thấy khi đạt trạng thái ổn định.

Sau khi người tình nguyện khỏe mạnh uống dung dịch [^{14}C]-empagliflozin, khoảng 96 % thuốc có hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong phân (41 %) hoặc nước tiểu (54 %). Phần lớn thuốc có hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong phân là ở dạng không đổi so với thuốc ban đầu và



xấp xỉ một nửa thuốc có hoạt tính phóng xạ được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng không đổi so với ban đầu.

Linagliptin

Hấp thu

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

Sau khi dùng linagliptin 5 mg, ngày 1 lần, nồng độ thuốc trong huyết tương đạt ổn định sau khi dùng liều thứ 3. AUC của linagliptin tăng khoảng 33 % sau khi dùng liều 5 mg ở trạng thái ổn định so với liều đầu tiên. AUC của thuốc ít dao động trong từng bệnh nhân và giữa các bệnh nhân (tương ứng là 12,6 % và 28,5 %).

Do sự liên kết phụ thuộc nồng độ của linagliptin với DPP-4, dược động học của linagliptin dựa trên tổng lượng thuốc tiếp xúc không phải là tuyến tính; thực tế là tổng AUC trong huyết tương của linagliptin tăng theo cách không tỷ lệ thuận với liều lượng trong khi AUC phần không liên kết tăng theo cách gần như tỷ lệ thuận với liều lượng.

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

AUC và C_{max} huyết tương ở trạng thái ổn định của linagliptin tương ứng là 153 nmol*giờ/L và 12,9 nmol/l khi dùng linagliptin 5 mg, ngày 1 lần trong 7 ngày

Phân bố

Do liên kết mô, thể tích phân bố sau khi tiêm tĩnh mạch 5 mg linagliptin ở người khỏe mạnh là khoảng 1.110 lít, cho thấy linagliptin được phân bố rộng rãi tới các mô. Liên kết protein huyết tương của linagliptin phụ thuộc vào nồng độ, giảm từ khoảng 99 % ở nồng độ 1 nmol/l đến 75-89 % ở nồng độ ≥ 30 nmol/l, phản ánh sự bão hòa liên kết với DPP-4 khi tăng nồng độ linagliptin. Ở nồng độ cao, khi DPP-4 được hoàn toàn bão hòa, 70-80 % linagliptin được liên kết với các protein huyết tương khác ngoài DPP-4, do vậy 20-30 % ở tự do trong huyết tương.

Chuyển hóa

Sau khi uống 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 của linagliptin. Một chất chuyển hóa chính có nồng độ là 13,3 % liều linagliptin, ghi nhận là chất không có hoạt tính dược lý và không góp phần vào tác dụng ức chế DPP-4 huyết tương của linagliptin.

Thải trừ

Nồng độ linagliptin trong huyết tương giảm theo ba pha với thời gian bán thải của pha cuối dài (thời gian bán thải pha cuối hơn 100 giờ) chủ yếu liên quan đến sự liên kết chặt chẽ, bão hòa của linagliptin với DPP-4 và không góp phần 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, là khoảng 12 giờ.

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

Dược động học ở nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận:

Empagliflozin: Ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có suy thận nhẹ (eGFR: 60 đến < 90 ml/phút/1,73 m²), trung bình (eGFR: 30 đến < 60 ml/phút/1,73 m²), nặng (eGFR: < 30



ml/phút/1,73 m²) và những bệnh nhân suy thận phải lọc máu, AUC của empagliflozin tăng lần lượt khoảng 18 %, 20 %, 66 % và 48 % so với các bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của empagliflozin là tương tự ở những bệnh nhân suy thận trung bình và suy thận/ESRD so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của empagliflozin nhìn chung cao hơn 20 % ở những đối tượng suy thận nhẹ và nặng so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Phân tích dược động học quần thể cho thấy độ thanh thải biểu kiến đường uống của empagliflozin giảm theo eGFR dẫn đến tăng nồng độ thuốc.

Linagliptin: Một nghiên cứu nhãn mở, đa liều được tiến hành để đánh giá dược động học của linagliptin (liều 5 mg) ở những bệnh nhân suy thận mạn với mức độ khác nhau so với những người khỏe mạnh. Suy 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 những bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) đang lọc máu. Ngoài ra, những bệnh nhân bị đái tháo đường typ 2 và suy thận nặng cũng được so sánh với bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có chức năng thận bình thường.

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

Suy gan:

Empagliflozin: Ở những đối tượng suy gan nhẹ, trung bình và nặng theo phân loại Child-Pugh, AUC của empagliflozin tăng tương ứng khoảng 23 %, 47 % và 75 % và C_m tăng tương ứng khoảng 4 %, 23 % và 48 % so với các đối tượng có chức năng gan bình thường.

Linagliptin: Ở những bệnh nhân không đái tháo đường có suy gan nhẹ đến nặng (theo phân loại Child-Pugh), AUC và C_{max} của linagliptin giống như những người khỏe mạnh sau khi dùng đa liều linagliptin 5 mg.

Chỉ số khối cơ thể: Không cần điều chỉnh liều thuốc này dựa trên chỉ số khối cơ thể. Chỉ số khối cơ thể không có tác động có liên quan về mặt 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 tác động có liên quan về mặt lâm sàng đến dược động học của empagliflozin hoặc linagliptin dựa trên 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 được ghi nhận trong phân tích dược động học quần thể và các thử nghiệm giai đoạn I chuyên biệt.

Người cao tuổi: Dựa trên phân tích dược động học quần thể, tuổi không ảnh hưởng trên lâm sàng đến dược động học của empagliflozin và linagliptin. Các đối tượng cao tuổi (65 đến 80 tuổi) có nồng độ linagliptin huyết tương tự như đối tượng trẻ tuổi hơn.

Trẻ em:

Empagliflozin: Một nghiên cứu pha 1 ở trẻ em đã kiểm tra dược động học và dược lực học của empagliflozin (5 mg, 10 mg và 25 mg) ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến < 18 tuổi mắc bệnh đái tháo đường typ 2. Các đáp ứng dược động học và dược lực học quan sát được phù hợp với các đáp ứng ở người lớn.

Một thử nghiệm giai đoạn 3 ở trẻ em đã đánh giá dược động học và dược lực học (thay đổi HbA_{1c} so với ban đầu) của empagliflozin 10 mg với khả năng tăng liều lên 25 mg ở trẻ em và



thanh thiếu niên từ 10 đến 17 tuổi mắc bệnh đái tháo đường typ 2. Mỗi quan hệ giữa mức nồng độ và đáp ứng quan sát được nhìn chung là tương đương ở người lớn và trẻ em và thanh thiếu niên. Dùng empagliflozin đường uống cho thấy mức nồng độ trong phạm vi quan sát được ở người lớn. Nồng độ đáy trung bình hình học và nồng độ trung bình hình học quan sát được sau 1,5 giờ dùng thuốc ở trạng thái ổn định là 26,6 nmol/L và 308 nmol/L với empagliflozin 10 mg một lần mỗi ngày và 67,0 nmol/L và 525 nmol/L với empagliflozin 25 mg một lần mỗi ngày.

Linagliptin: Một nghiên cứu ở trẻ em pha 2 đã kiểm tra được động học và dược lực học của linagliptin 1 mg và 5 mg ở trẻ em và thanh thiếu niên ≥ 10 đến < 18 tuổi mắc bệnh đái tháo đường typ 2. Ghi nhận các phản ứng được động học và dược lực học tương tự ở người lớn. Linagliptin 5 mg cho thấy vượt trội hơn 1 mg về khả năng ức chế DPP-4 ở mức tối thiểu (72 % so với 32 %, $p=0,0050$) và mức giảm lớn hơn về số lượng liên quan đến thay đổi HbA1c trung bình đã điều chỉnh so với ban đầu trong HbA1c (- 0,63 % so với - 0,48 %, NS). Do dữ liệu nghiên cứu còn hạn chế, cần thận trọng.

Một thử nghiệm giai đoạn 3 ở trẻ em đã đánh giá được động học và dược lực học (thay đổi HbA1c so với ban đầu) của 5 mg linagliptin ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến 17 tuổi mắc bệnh đái tháo đường typ 2. Mỗi quan hệ giữa mức nồng độ và đáp ứng quan sát được nhìn chung là tương đương ở trẻ em và người lớn. Việc dùng linagliptin đường uống dẫn đến mức nồng độ trong phạm vi quan sát được ở người lớn. Nồng độ đáy trung bình hình học và nồng độ trung bình hình học quan sát được sau 1,5 giờ dùng thuốc ở trạng thái ổn định lần lượt là 4,30 nmol/L và 12,6 nmol/L.

Tương tác thuốc

Chưa có thử nghiệm tương tác thuốc nào được thực hiện với thuốc có kết hợp empagliflozin và linaliptin với các thuốc khác; tuy nhiên, các thử nghiệm như vậy đã được tiến hành với từng hoạt chất riêng lẻ.

Đánh giá empagliflozin trong in vitro

Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, empagliflozin không ức chế, bất hoạt hoặc cảm ứng các isoenzym CYP450. Empagliflozin không ức chế UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 hoặc UGT2B7. Do đó, tương tác thuốc liên quan đến các isoenzym CYP450 và UGT chính với empagliflozin và các chất nền dùng đồng thời của các enzyme này được coi là không có khả năng xảy ra.

Dữ liệu *in vitro* cho thấy con đường chuyển hóa chính của empagliflozin ở người là glucuronid hóa bởi uridine 5'- diphosphoglucuronosyltransferase UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 và UGT2B7.

Empagliflozin là chất nền của các chất vận chuyển hấp thu ở người OAT3, OATP1B1 và OATP1B3, nhưng không phải là chất nền của chất vận chuyển anion hữu cơ 1 (OAT1) và chất vận chuyển cation hữu cơ 2 (OCT2). Empagliflozin là chất nền 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 coi là không có khả năng gây ra tương tác với các thuốc là chất nền P-gp. Dùng đồng thời digoxin, một chất nền P-gp, với empagliflozin dẫn đến AUC của digoxin tăng 6% và Cmax của digoxin tăng 14%. 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 *in vitro* ở nồng độ huyết tương phù hợp với lâm sàng và do đó, khả năng xảy ra tương tác thuốc với các chất nền của các chất vận chuyển hấp thu này được xem là không đáng kể.

Đánh giá linagliptin trong in vitro

Linagliptin là chất nền của các chất vận chuyển OATP8-, OCT2-, OAT4-, OCTN1- và OCTN2, điều này cho thấy khả năng hấp thu vào gan qua trung gian OATP8, hấp thu qua thận qua trung



gian OCT2 và bài tiết qua thận và tái hấp thu qua trung gian OAT4-, OCTN1- và OCTN2 của linagliptin trong *in vivo*. Hoạt tính của các chất vận chuyển OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 và OATP2 bị ức chế ở mức nhẹ đến yếu bởi linagliptin.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 3 vỉ Alu/Alu x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 5 vỉ Alu/Alu x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
 - Hộp 10 vỉ Alu/Alu x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG VÀ TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản: Để ở nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30 °C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

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

Công ty TNHH MTV Dược phẩm LA TERRE FRANCE

Lô B3-1, góc đường D4-N1, khu công nghiệp Hựu Thạnh, Xã Hựu Thạnh, Huyện Đức Hòa, Tỉnh Long An, Việt Nam.