



Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

EMPALIPTIN 10/5

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim **EMPALIPTIN 10/5** có chứa:

Thành phần hoạt chất: Empagliflozin.....10 mg

Linagliptin.....5 mg

Thành phần tá dược: mannitol, pregelatinized starch, tinh bột ngô, copovidon K-28, crospovidon (type B), magnesi stearat, talc, HPMC 606, PEG 6000, titan dioxyd, oxyd sắt vàng.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm: Viên nén hình tam giác vòng cung, bao phim màu vàng, hai mặt khum, trơn.

CHỈ ĐỊNH

EMPALIPTIN 10/5 là thuốc phối hợp cố định liều của empagliflozin và linagliptin, được chỉ định cho người lớn từ 18 tuổi trở lên mắc bệnh đái tháo đường type 2, trong các trường hợp:

- Cải thiện kiểm soát đường huyết khi metformin và/hoặc sulphonylurea (SU) và một trong các hoạt chất riêng lẻ của empagliflozin/linagliptin không thể kiểm soát đường huyết đầy đủ
- Khi đã được điều trị kết hợp bởi các hoạt chất riêng lẻ empagliflozin và linagliptin.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Liều khởi đầu khuyến cáo là 1 viên EMPALIPTIN 10/5 (10 mg empagliflozin + 5 mg linagliptin), 1 lần/ngày.

Ở những bệnh nhân đã dung nạp liều khởi đầu này và cần kiểm soát đường huyết thêm, có thể tăng liều lên 1 viên (25 mg empagliflozin + 5 mg linagliptin), 1 lần/ngày. (*)

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

Khi sử dụng 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 đường huyết (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*; *Tương tác, tương kỵ của thuốc* và *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Bệnh nhân sử dụng empagliflozin (liều 10 mg hoặc 25 mg (*) hàng ngày) và linagliptin (liều 5 mg hàng ngày) chuyển sang dùng empagliflozin/linagliptin nên dùng liều empagliflozin và linagliptin trong thuốc phối hợp cố định liều giống như khi uống riêng biệt.

(*) Đối với các liều dùng này, cần sử dụng dạng bào chế phù hợp khác có phối hợp 25 mg empagliflozin + 5 mg linagliptin.

Quên liều

Nếu quên liều và liều tiếp theo cách hơn 12 giờ, bệnh nhân nên uống thuốc ngay khi nhớ ra và dùng liều tiếp theo như kế hoạch bình thường. Nếu quên liều và còn ít hơn 12 giờ cho đến liều tiếp theo thì bỏ qua liều đó và uống liều tiếp theo như kế hoạch bình thường. Không nên dùng liều gấp đôi để bù cho liều đã quên.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Bệnh nhân suy thận

Hiệu quả trên đường huyết của empagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận. Để giảm nguy cơ tim mạch, nên sử dụng liều 10 mg empagliflozin, 1 lần/ngày ở những bệnh nhân có eGFR dưới 60 ml/phút/1,73 m² (xem Bảng 1). Hiệu quả hạ đường huyết của empagliflozin giảm ở bệnh nhân suy thận trung bình và có thể không có hiệu quả ở bệnh nhân suy thận nặng, nếu cần kiểm soát đường huyết thêm nữa, nên xem xét bổ sung các thuốc hạ đường huyết khác. Tham khảo Bảng 1 về các khuyến nghị điều chỉnh liều theo eGFR hoặc CrCL.

Bảng 1: Khuyến nghị điều chỉnh liều ^a

eGFR [ml/phút/1,73 m ²] hoặc CrCL [ml/phút]	Empagliflozin	Linagliptin	Dạng bào chế thích hợp
≥ 60	Bắt đầu với 10 mg.	5 mg Không cần điều chỉnh liều linagliptin.	EMPALIPTIN 10/5
	Ở những bệnh nhân dung nạp 10 mg và cần kiểm soát đường huyết chặt chẽ hơn, có thể tăng liều lên 25 mg.		Sử dụng dạng bào chế thích hợp khác có phối hợp 25 mg empagliflozin + 5 mg linagliptin
45 đến < 60	Bắt đầu với 10 mg. ^b Tiếp tục với 10 mg ở những bệnh nhân đã dùng empagliflozin.		EMPALIPTIN 10/5
30 đến < 45	Bắt đầu với 10 mg. ^b Tiếp tục với 10 mg ở những bệnh nhân đã dùng empagliflozin. ^b		EMPALIPTIN 10/5
< 30	Empagliflozin không được khuyến cáo.		Không khuyến cáo sử dụng

^a Xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Tác dụng không mong muốn của thuốc, Đặc tính dược lực học và Đặc tính dược động học.

^b Bệnh nhân mắc đồng thời đái tháo đường type 2 và bệnh tim mạch.

Không nên sử dụng empagliflozin/linagliptin ở những bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) hoặc ở những bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo, vì không có đủ dữ liệu về việc sử dụng empagliflozin trên những bệnh nhân này (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*, *Đặc tính dược lực học* và *Đặc tính dược động học*).

Bệnh nhân suy gan

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

Nồng độ empagliflozin tăng ở những bệnh nhân suy gan nặng và kinh nghiệm điều trị ở những bệnh nhân này còn hạn chế (xem *Đặc tính dược động học*). Do đó, empagliflozin/linagliptin không được khuyến cáo sử dụng cho nhóm đối tượng này.

Bệnh nhân cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều theo độ tuổi. Tuy nhiên, cần lưu ý chức năng thận và nguy cơ giảm thể tích tuần hoàn ở những bệnh nhân 75 tuổi trở lên (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của empagliflozin/linagliptin ở bệnh nhi dưới 18 tuổi vẫn chưa được xác định. Một thử nghiệm lâm sàng không xác định được kết quả của linagliptin ở bệnh nhi từ 10 đến 17 tuổi (xem *Tác dụng không mong muốn*, *Đặc tính dược lực học* và *Đặc tính dược động học*). Do đó, không khuyến khích điều trị cho trẻ em và thanh thiếu niên bằng EMPALIPTIN 10/5. EMPALIPTIN 10/5 chưa được nghiên cứu ở bệnh nhi dưới 10 tuổi.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Empagliflozin/linagliptin có thể uống cùng hoặc không cùng bữa ăn vào bất cứ thời điểm nào trong ngày theo các khoảng thời gian định kỳ đều đặn. Uống nguyên viên với nước.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với các hoạt chất, với bất kỳ chất ức chế kênh đồng vận chuyển Natri/Glucose 2 (SGLT2) nào khác, với bất kỳ chất ức chế Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) nào khác hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

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 cả trường hợp đe dọa đến tính mạng và tử vong đã được báo cáo trên các bệnh nhân điều trị bằng các thuốc ức chế SGLT2 kể cả empagliflozin. Trong một vài trường hợp, biểu hiện của tình trạng này không điển hình, chỉ với giá trị glucose trong máu tăng ở mức trung bình, dưới 14 mmol/L (250 mg/dL). Chưa rõ liệu nhiễm toan ceton do đái tháo đường có xảy ra nhiều hơn với liều empagliflozin cao hơn hay không.

Phải cân nhắc nguy cơ bị nhiễm toan ceton do đái tháo đường khi thấy các triệu chứng không điển hình như buồn nôn, 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 đường huyết.

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

Nên tạm ngừng điều trị ở những bệnh nhân nhập viện để làm các phẫu thuật lớn hoặc bị các bệnh nội khoa nghiêm trọng cấp tính. Khuyến cáo theo dõi ceton ở những bệnh nhân này và ưu tiên đo nồng độ ceton trong máu hơn so với nước tiểu. Có thể tiếp tục điều trị với empagliflozin khi giá trị ceton bình thường và tình trạng của bệnh nhân đã ổn định.

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

Đối tượng có nguy cơ cao mắc nhiễm toan ceton do đái tháo đường gồm: bệnh nhân có chức năng dự trữ của tế bào beta thấp (ví dụ bệnh nhân đái tháo đường type 2 với C-peptid thấp hoặc đái tháo đường tiềm ẩn tự miễn ở tuổi trưởng thành (LADA) hoặc bệnh nhân có tiền sử viêm tụy), bệnh nhân bị các bệnh dẫn tới phải hạn chế ăn uống hoặc bị mất nước nghiêm trọng, bệnh nhân giảm liều insulin và bệnh nhân tăng nhu cầu insulin do các bệnh nội khoa cấp tính, phẫu thuật hoặc nghiện rượu. Nên sử dụng thận trọng các 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 là do nguyên nhân khác đã được xác định rõ và được giải quyết.

Không nên sử dụng empagliflozin/linagliptin để điều trị bệnh nhân mắc đái tháo đường type 1. Dữ liệu từ một thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường type 1 cho thấy: so với giả dược, nhiễm toan ceton do đái tháo đường xảy ra với tần suất thường xuyên ở bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin 10 mg và 25 mg như liệu pháp bổ sung cho insulin.

Suy thận

Ở những bệnh nhân có eGFR < 60 mL/phút/1,73 m² hoặc CrCl < 60 mL/phút, liều hàng ngày của empagliflozin/linagliptin được giới hạn ở mức 10 mg/5 mg (xem *Cách dùng, liều dùng*). Empagliflozin/linagliptin không được khuyến cáo ở bệnh nhân có eGFR dưới 30 mL/phút/1,73 m² hoặc CrCl dưới 30 mL/phút. Không nên sử dụng empagliflozin/linagliptin cho bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối hoặc bệnh nhân chạy thận nhân tạo, do không đủ dữ liệu về việc sử dụng empagliflozin/linagliptin trên những bệnh nhân này (xem *Cách dùng, liều dùng; Đặc tính dược lực học; Đặc tính dược động học*).

Theo dõi chức năng thận

Việc đánh giá chức năng thận được khuyến cáo như sau:

- Trước khi khởi đầu điều trị với empagliflozin/linagliptin và định kỳ kiểm tra trong quá trình điều trị, ví dụ: tối thiểu kiểm tra định kỳ mỗi năm (xem *Cách dùng, liều dùng; Đặc tính dược lực học; Đặc tính dược động học*)
- 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 cùng với empagliflozin trong các thử nghiệm lâm sàng. Chưa thiết lập mối quan hệ nhân quả giữa empagliflozin và việc tổn thương gan.

Tăng hematocrit

Tăng hematocrit đã được quan sát thấy khi điều trị bằng empagliflozin (xem *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Bệnh thận mạn

Đã có kinh nghiệm sử dụng empagliflozin để điều trị đái tháo đường ở bệnh nhân mắc bệnh thận mãn tính (eGFR ≥ 30 mL/phút/1,73 m²), có hoặc không có albumin niệu. Bệnh nhân bị albumin niệu có thể nhận được nhiều lợi ích khi điều trị bằng empagliflozin.

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

Dựa vào cơ chế tác dụng của các chất ức chế SGLT-2, dùng thuốc lợi tiểu thẩm thấu đồng thời với điều trị thải đường qua nước tiểu có thể dẫn đến giảm huyết áp vừa phải (xem *Đặc tính dược lực học*). Do đó, nên 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 đã biết mắc bệnh tim mạch, bệnh nhân sử dụng thuốc chống tăng huyết áp (ví dụ như thiazid và thuốc lợi tiểu quai, xem *Tương tác, tương kỵ của thuốc*) có tiền sử hạ huyết áp hoặc bệnh nhân tuổi từ 75 trở lên.

Trong những trường hợp có thể dẫn đến mất dịch (ví dụ bệnh đường tiêu hóa), khuyến cáo kiểm soát chặt chẽ tình trạng thể tích (ví dụ khám sức khỏe, đo huyết áp, các xét nghiệm cận lâm sàng kể cả hematocrit) và điện giải ở bệnh nhân đang điều trị với empagliflozin. Nên cân nhắc ngưng tạm thời điều trị với empagliflozin/linagliptin cho đến khi hết tình trạng mất dịch.

Bệnh nhân cao tuổi

Nguy cơ gặp phải các tác dụng không mong muốn cao hơn do 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 (xem *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Do đó, cần lưu ý đến thể tích dịch đưa vào trong các trường hợp dùng đồng thời empagliflozin với các thuốc có thể dẫn đến giảm thể tích (ví dụ thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển).

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu

Trong các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin/linagliptin, tỷ lệ nhiễm trùng đường tiết niệu là tương tự nhau giữa bệnh nhân điều trị bằng phối hợp cố định liều empagliflozin/linagliptin và bệnh nhân điều trị bằng dạng riêng lẻ của empagliflozin và linagliptin. Các tần suất này tương đương với tỷ lệ nhiễm trùng đường tiết niệu trong các thử nghiệm lâm sàng về empagliflozin (xem *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Trong các thử nghiệm mù đôi có đối chứng với giả được kéo dài từ 18 đến 24 tuần, tỷ lệ nhiễm trùng đường tiết niệu nói chung đã được báo cáo như một biến cố bất lợi tương tự ở bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin 25 mg và giả được và tỷ lệ này cao hơn ở bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin 10 mg (xem *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Các trường hợp nhiễm trùng đường tiết niệu có biến chứng sau khi lưu hành trên thị trường bao gồm viêm bể thận và nhiễm khuẩn huyết từ đường niệu đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin. Viêm bể thận và nhiễm khuẩn huyết từ đường niệu không được báo cáo từ các thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân được điều trị bằng phối hợp cố định liều empagliflozin/linagliptin. Tuy nhiên, nên cân nhắc tạm thời ngừng empagliflozin/linagliptin ở những bệnh nhân bị nhiễm trùng đường tiết niệu có biến chứng.

Viêm mô hoại tử ở tầng sinh môn (Hoại thư Fournier)

Các trường hợp viêm mô hoại tử ở tầng sinh môn (còn được gọi là hoại thư Fournier) sau khi lưu hành thuốc đã được báo cáo ở bệnh nhân nam và nữ dùng thuốc ức chế SGLT2. Đây là một trường hợp hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và có khả năng đe dọa đến tính mạng, cần can thiệp phẫu thuật khẩn cấp và điều trị bằng kháng sinh.

Khuyến cáo bệnh nhân điều trị khẩn cấp nếu xuất hiện các triệu chứng đau, đau dữ dội, ban đỏ hoặc sưng tấy ở vùng sinh dục hoặc vùng đáy chậu, kèm theo sốt hoặc khó chịu. Cần lưu ý rằng nhiễm trùng tiết niệu-sinh dục hoặc áp xe tầng sinh môn có thể xảy ra trước viêm mô hoại tử. Nếu nghi ngờ có hoại thư Fournier, nên ngừng sử dụng empagliflozin/linagliptin và tiến hành điều trị ngay lập tức (bao gồm kháng sinh và phẫu thuật cắt lọc).

Cắt cụt chi dưới

Đã quan sát thấy sự gia tăng các trường hợp cắt cụt chi dưới (chủ yếu là ngón chân) trong các thử nghiệm lâm sàng dài hạn của một chất ức chế SGLT2 khác. Chưa rõ liệu đây có phải là hiệu ứng nhóm hay không. Đối với tất cả các bệnh nhân đái tháo đường, cần tư vấn tầm quan trọng của chăm sóc bảo vệ bàn chân hàng ngày.

Xét nghiệm nước tiểu

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

Ảnh hưởng xét nghiệm định lượng 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

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

Viêm tụy cấp

Sử dụng chất ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) có liên quan đến nguy cơ phát triển viêm tụy cấp. Viêm tụy cấp đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng linagliptin. Trong một thử nghiệm về 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 điều trị bằng linagliptin và 0,1% bệnh nhân điều trị bằng giả dược. Bệnh nhân cần được thông báo về các triệu chứng đặc trưng của viêm tụy cấp.

Nếu nghi ngờ xảy ra viêm tụy, nên ngừng sử dụng empagliflozin/linagliptin. Nếu đã xác định bị viêm tụy cấp, không nên dùng lại empagliflozin/linagliptin. Cần thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử viêm tụy.

Bệnh bong nước pemphigoid

Bệnh bong nước pemphigoid đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng linagliptin. Trong thử nghiệm CARMELINA, bong nước pemphigoid đã được báo cáo ở 0,2% bệnh nhân điều trị bằng linagliptin và không có ở bệnh nhân dùng giả dược. Nếu nghi ngờ có bong nước pemphigoid, nên ngừng sử dụng empagliflozin/linagliptin.

Sử dụng đồng thời với các thuốc gây hạ đường huyết khác

Empagliflozin và linagliptin khi dùng đơn trị liệu cho thấy tỷ lệ hạ đường huyết tương đương với giả dược khi dùng đơn lẻ hoặc kết hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường khác không gây hạ đường huyết (ví dụ như metformin, các thiazolidindion). Khi sử dụng kết hợp với thuốc trị đái tháo đường có thể gây hạ đường huyết (ví dụ sulphonylurea và/hoặc insulin) thì tỷ lệ hạ đường huyết của cả hai thuốc đều tăng lên (xem *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Không có dữ liệu về nguy cơ hạ đường huyết của empagliflozin/linagliptin khi sử dụng với insulin và/hoặc sulphonylurea. Tuy nhiên, nên thận trọng khi sử dụng empagliflozin/linagliptin kết hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường. Có thể xem xét giảm liều sulphonylurea hoặc insulin (xem *Cách dùng, liều dùng và Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Thận trọng với tá dược

Mannitol: Có thể có tác dụng nhuận tràng nhẹ.

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

Phụ nữ có thai

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

Các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra rằng empagliflozin và linagliptin đi qua nhau thai trong giai đoạn cuối của thai kỳ, nhưng không cho thấy tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp của empagliflozin hoặc linagliptin đối với sự phát triển của phôi thai ở thời kì sớm. Các nghiên cứu trên động vật với empagliflozin cho thấy đã xuất hiện tác dụng không mong muốn đối với sự phát triển sau khi sinh. Do đó để phòng ngừa, nên tránh sử dụng empagliflozin/linagliptin trong khi mang thai.

Phụ nữ cho con bú

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

Khả năng sinh sản

Chưa có thử nghiệm nào về ảnh hưởng của empagliflozin/linagliptin hoặc các hoạt chất riêng lẻ lên khả năng sinh sản ở người. Các nghiên cứu tiền lâm sàng về empagliflozin và linagliptin dưới dạng các hoạt chất riêng lẻ không cho thấy tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với khả năng sinh sản.

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

Empagliflozin/linagliptin ít có ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Nên khuyên bệnh nhân thực hiện các biện pháp phòng ngừa để tránh hạ đường huyết khi lái xe và vận hành máy móc, đặc biệt khi empagliflozin/linagliptin được sử dụng kết hợp với các sản phẩm thuốc điều trị đái tháo đường khác có thể gây hạ đường huyết (ví dụ như insulin và các chất tương tự, sulphonylurea).

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc

Không có nghiên cứu tương tác thuốc nào được thực hiện với phối hợp cố định liều empagliflozin/linagliptin và các thuốc khác; tuy nhiên, những nghiên cứu như vậy đã được tiến hành với các hoạt chất riêng lẻ. Dựa trên kết quả của các nghiên cứu dược động học, khuyến cáo không điều chỉnh liều empagliflozin/linagliptin khi dùng đồng thời với các thuốc thường được kê đơn khác, ngoại trừ những sản phẩm 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. Do đó, có thể cần dùng liều insulin hoặc sulphonylurea thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết khi sử dụng kết hợp với empagliflozin/linagliptin (xem *Cách dùng, liều dùng, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Thuốc lợi tiểu

Empagliflozin có thể làm tăng thêm tác dụng lợi tiểu của thiazid và thuốc lợi tiểu quai, đồng thời có thể làm tăng nguy cơ mất nước và hạ huyết áp (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Tương tác dược động học

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến empagliflozin

Empagliflozin được bài tiết chủ yếu ở dạng không đổi. Một lượng nhỏ empagliflozin được chuyển hóa qua uridin 5'-diphosphoglucuronosyltransferase (UGT). Do đó, không dự đoán trước được những tác động liên quan trên lâm sàng của thuốc ức chế UGT đối với empagliflozin (xem *Đặc tính dược động học*). Ảnh hưởng của chất cảm ứng UGT đối với empagliflozin (ví dụ như rifampicin hoặc phenytoin) chưa được nghiên cứu. Điều trị đồng thời với các chất gây cảm ứng enzym UGT đã biết không được khuyến cáo do nguy cơ tiềm ẩn làm giảm hiệu quả của empagliflozin. Nếu sử dụng đồng thời empagliflozin/linagliptin với một chất cảm ứng UGT, cần theo dõi đường huyết để đánh giá đáp ứng với empagliflozin/linagliptin.

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

Một nghiên cứu về tương tác empagliflozin 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 không được coi là 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 không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

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

Ảnh hưởng của empagliflozin lên các sản phẩm thuốc khác

Empagliflozin có thể làm tăng bài tiết lithi ở thận và có thể làm giảm nồng độ lithi trong máu. Sau khi bắt đầu dùng empagliflozin hoặc có thay đổi liều empagliflozin, cần theo dõi nồng độ lithi trong

huyết thanh. Cần giới thiệu bệnh nhân đến bác sĩ kê đơn lithi để theo dõi nồng độ lithi trong huyết thanh.

Các nghiên cứu về tương tác được thực hiện trên những người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy empagliflozin không có tác dụng trên lâm sàng liên quan dược động học của metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoxin, thuốc lợi tiểu và thuốc tránh thai.

Ảnh hưởng của các sản phẩm thuốc khác đối với linagliptin

Sử dụng đồng thời với rifampicin làm giảm 40% nồng độ linagliptin. Do đó, hiệu quả của linagliptin có thể bị giảm khi dùng kết hợp với P-glycoprotein (P-gp) hoặc chất cảm ứng isozym CYP3A4 của cytochrom P450 (CYP), đặc biệt nếu sử dụng trong thời gian dài (xem *Đặc tính dược động học*). Việc sử dụng đồng thời với các chất gây cảm ứng mạnh P-gp và CYP3A4 khác, chẳng hạn như carbamazepin, phenobarbital và phenytoin, chưa được nghiên cứu.

Sử dụng đồng thời một liều đơn 5 mg linagliptin đường uống và đa liều 200 mg đường uống ritonavir - một chất ức chế mạnh P-glycoprotein và CYP3A4, làm tăng AUC và C_{max} của linagliptin tương ứng lên hai lần và ba lần. Nồng độ thuốc ở dạng tự do thường dưới 1% ở liều điều trị của linagliptin, đã tăng lên 4 đến 5 lần sau khi dùng đồng thời với ritonavir. Sự mô phỏng về nồng độ linagliptin trong huyết tương ở trạng thái ổn định khi có và không có sử dụng 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 về mặt 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 những người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy dược động học của linagliptin không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời với metformin và glibenclamid.

Tác dụng của linagliptin đối với các sản phẩm thuốc khác

Linagliptin là một chất ức chế dựa trên cơ chế từ yếu đến trung bình và ức chế cạnh tranh yếu với CYP isozym CYP3A4, nhưng không ức chế các CYP isozym khác. Linagliptin không phải là chất gây cảm ứng với các CYP isozym. Linagliptin là một cơ chất P-glycoprotein và ức chế sự vận chuyển digoxin qua trung gian P-glycoprotein với hoạt lực thấp.

Linagliptin không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng đến dược động học của metformin, glibenclamid, simvastatin, pioglitazon, warfarin, digoxin, empagliflozin hoặc 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-gp 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.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt đặc tính an toàn của thuốc

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là nhiễm trùng đường tiết niệu (7,5% với empagliflozin/linagliptin 10 mg/5 mg và 8,5% với empagliflozin/linagliptin 25 mg/5 mg) (xem *Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc*). Các tác dụng không mong muốn thường nghiêm trọng nhất là nhiễm toan ceton (< 0,1%), viêm tụy (0,2%), quá mẫn (0,6%) và hạ đường huyết (2,4%) (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

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

Bảng các tác dụng không mong muốn

Các phản ứng có hại được liệt kê dưới đây theo hệ cơ quan và tần suất. Tần suất được xác định như sau: rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10000 ≤ ADR < 1/1000) và rất hiếm gặp (ADR < 1/10000), chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có).

Bảng 2: Các tác dụng không mong muốn được báo cáo từ các thử nghiệm có đối chứng với giả được và sau khi thuốc lưu hành trên thị trường

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Thường gặp	Nhiễm trùng đường tiết niệu ^{1,*} (bao gồm viêm thận bể thận và nhiễm khuẩn huyết từ đường tiết niệu) ⁴ . Nhiễm monila âm đạo, viêm âm đạo-âm hộ, viêm quy đầu và các bệnh nhiễm trùng sinh dục khác ^{1,*} . Viêm mũi họng ²
	Hiếm gặp	Viêm mô hoại tử ở tầng sinh môn (hoại thư Fournier) [#]
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Ít gặp	Quá mẫn cảm ² ; phù mạch ^{3,4} , mày đay ^{3,4}
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp	Hạ đường huyết (khi dùng với sulphonylurea hoặc insulin) [*] ; khát nước
	Hiếm gặp	Nhiễm toan đái tháo đường ^{4, #}
Rối loạn mạch máu	Ít gặp	Giảm thể tích ^{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 , phát ban ^{3,4}
	Chưa rõ	Bọng nước pemphigoid ^{2,a}
Rối loạn thận và tiết niệu	Thường gặp	Tăng bài niệu ^{1,*}
	Ít gặp	Tiểu khó ¹

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
	Rất hiếm gặp	Viêm ống thận kẽ ⁴
Cận lâm sàng	Thường gặp	Tăng amylase ² ; tăng lipase ²
	Ít gặp	Tăng hematocrit ^{1,5} , tăng lipid huyết thanh ^{1,6} , tăng creatinin máu /giảm mức lọc cầu thận ^{1,*}

¹ từ thử nghiệm với empagliflozin

² từ thử nghiệm với linagliptin

³ từ kinh nghiệm hậu mãi của linagliptin

⁴ từ kinh nghiệm hậu mãi của empagliflozin

⁵ Thay đổi trung bình từ mức hematocrit ban đầu đối với empagliflozin/linagliptin 10 mg/5 mg và 25 mg/5 mg lần lượt là 3,3% và 4,2%, so với 0,2% đối với giả dược. Trong một thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin, giá trị hematocrit trở lại giá trị ban đầu sau khi dùng điều trị 30 ngày.

⁶ Phần trăm tăng trung bình từ mức ban đầu đối với 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%.

^a Trong thử nghiệm CARMELINA (xem *Đặc tính dược lực học*), bọng nước pemphigoid đã được báo cáo ở 0,2% bệnh nhân điều trị bằng linagliptin và không có ở bệnh nhân điều trị bằng giả dược.

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

[#] xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*

^{*} xem mục mô tả bên dưới để có thêm thông tin

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc

Hạ đường huyết

Trong các thử nghiệm lâm sàng gộp empagliflozin/linagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 và kiểm soát đường huyết với metformin không đầy đủ, tần suất hạ đường huyết được báo cáo là 2,4%. Tỷ lệ xuất hiện hạ đường huyết đã xác định là thấp (<1,5%). Tỷ lệ xuất hiện ở những bệnh nhân được điều trị với các hàm lượng khác nhau của phối hợp cố định liều empagliflozin/linagliptin so với điều trị bằng empagliflozin hoặc linagliptin riêng lẻ không có khác biệt đáng chú ý.

Một bệnh nhân sử dụng empagliflozin/linagliptin bị xuất hiện biến cố hạ đường huyết nặng (được định nghĩa là biến cố cần hỗ trợ) đã xác định (do nghiên cứu viên xác định) 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 đường huyết có thể sẽ tăng khi điều trị đồng thời với insulin và/hoặc sulphonylurea (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và thông tin bên dưới)

Hạ đường huyết với empagliflozin

Tần suất hạ đường huyết phụ thuộc vào liệu pháp điều trị nền trong các nghiên cứu tương ứng và tương tự giữa nhóm empagliflozin và giả dược trong đơn trị liệu, phối hợp với metformin, phối hợp với pioglitazone cùng hoặc không cùng với metformin. Tần suất bệnh nhân bị hạ đường huyết tăng lên ở những bệnh nhân dùng empagliflozin so với giả dược khi phối hợp với metformin và

sulfonylurea (empagliflozin 10 mg: 16,1 %, empagliflozin 25 mg 11,5%, giả dược 8,4%), phối hợp với liệu pháp insulin nền cùng hoặc không cùng với metformin và cùng hoặc không cùng với sulfonylurea (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 liệu pháp tiêm insulin nhiều lần trong ngày (MDI) cùng hoặc không cùng 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 là empagliflozin 10 mg: 51,1%; empagliflozin 25 mg: 57,7%; giả dược: 58%).

Hạ đường huyết nghiêm trọng với empagliflozin (các tình huống cần hỗ trợ y tế)

Tần suất bệnh nhân bị các biến cố hạ đường huyết nghiêm trọng là thấp (< 1%) và tương tự đối với empagliflozin và giả dược khi dùng đơn trị liệu, kết hợp với metformin cùng hoặc không cùng với sulfonylurea hoặc kết hợp với pioglitazon cùng hoặc không cùng với metformin.

Tần suất bệnh nhân bị hạ đường huyết nghiêm trọng được ghi nhận tăng lên ở những bệnh nhân dùng empagliflozin phối hợp với liệu pháp insulin nền cùng hoặc không cùng với metformin và cùng hoặc không cùng với sulfonylurea (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 là empagliflozin 10 mg: 0%; empagliflozin 25 mg: 1,3%; giả dược: 0%), thêm empagliflozin vào liệu pháp tiêm insulin nhiều lần trong ngày không hoặc cùng 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 liều insulin và trong thử nghiệm kéo dài 52 tuần).

Hạ đường huyết với linagliptin

Tác dụng không mong muốn được báo cáo thường xuyên nhất trong các thử nghiệm lâm sàng với linagliptin là hạ đường huyết khi điều trị kết hợp 3 thuốc linagliptin, metformin và sulphonylurea là 22,9% so với 14,8% ở nhóm dùng giả dược.

Mức độ hạ đường huyết trong các nghiên cứu đối chứng giả dược (10,9%; N=471) là nhẹ (80%; N=384), hoặc trung bình (16,6%; N=78) hoặc nặng (1,9%; N=9).

Nhiễm trùng đường tiết niệu

Trong các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin/linagliptin, không có sự khác biệt đáng kể về tần suất nhiễm trùng đường tiết niệu ở những bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin/linagliptin (empagliflozin/linagliptin 25 mg/5 mg: 8,5%; empagliflozin/linagliptin 10 mg/5 mg : 7,5%) so với những bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin và linagliptin. Tần suất này tương đương với tần suất được báo cáo từ các thử nghiệm lâm sàng về empagliflozin (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Trong các thử nghiệm với empagliflozin, tần suất chung của nhiễm trùng đường tiết niệu là tương tự nhau ở những bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin 25 mg và giả dược (7,0% và 7,2%), và cao hơn ở những bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin 10 mg (8,8%). Tương tự như giả dược, nhiễm trùng đường tiết niệu được báo cáo thường xuyên hơn đối với empagliflozin ở những bệnh nhân có tiền sử nhiễm trùng đường tiết niệu mãn tính hoặc tái phát. Mức độ nhiễm trùng đường tiết niệu tương tự như giả dược đối với các báo cáo mức độ nhẹ, trung bình và nặng. Nhiễm trùng đường tiết niệu được báo cáo thường xuyên hơn ở bệnh nhân nữ điều trị bằng empagliflozin so với giả dược, nhưng không xảy ra ở bệnh nhân nam.

Nhiễm monilia âm đạo, viêm âm đạo – âm hộ, viêm quy đầu và nhiễm trùng sinh dục khác

Trong các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin/linagliptin, nhiễm trùng 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 điều trị bằng linagliptin nhưng ít hơn so với điều trị bằng empagliflozin. Nhìn chung, tần suất của empagliflozin/linagliptin tương đương với tần suất được báo cáo từ các thử nghiệm lâm sàng của empagliflozin.

Trong các thử nghiệm về empagliflozin, nhiễm monilia âm đạo, viêm âm đạo - âm hộ, viêm quy đầu và các bệnh nhiễm trùng sinh dục khác đã được báo cáo thường xuyên hơn đối với empagliflozin 10 mg (4,0%) và empagliflozin 25 mg (3,9%) so với giả dược (1,0%). Các nhiễm trùng này được báo cáo thường xuyên hơn đối với empagliflozin so với giả dược ở bệnh nhân nữ và ít khác biệt về tần suất ở bệnh nhân nam. Nhiễm trùng đường sinh dục xảy ra với mức độ nhẹ và trung bình, không có mức độ nặng.

Tăng bài niệu

Trong các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin/linagliptin, tình trạng tăng bài niệu ở những bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin/linagliptin (empagliflozin/linagliptin 25 mg/5 mg: 2,6%; empagliflozin/linagliptin 10 mg/5 mg: 1,4%) được báo cáo thường xuyên hơn so với điều trị bằng linagliptin và tần suất tương tự với empagliflozin. Nhìn chung, tần suất của 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, tình trạng tăng bài niệu (bao gồm các thuật ngữ như tiểu buốt, đa niệu, tiểu đêm) đã được quan sát 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%). 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

Trong các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin/linagliptin, không có sự khác biệt đáng kể về tần suất 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. Các tần suất này của empagliflozin/linagliptin tương tự với tần suất được báo cáo từ các thử nghiệm lâm sàng về empagliflozin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin, tần suất của giảm thể tích tuần hoàn (bao gồm các thuật ngữ được xác định trước là giảm huyết áp (lưu động), giảm huyết áp tâm thu, mất nước, hạ huyết áp, giảm thể tích tuần hoàn, hạ huyết áp tư thế đứng và ngất) là tương tự nhau ở những bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 0,6%, empagliflozin 25 mg: 0,4%) và giả dược (0,3%). Tần suất của các biến cố giảm thể tích tuần hoàn tăng lên ở những 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 mức 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 mức lọc cầu thận (empagliflozin/linagliptin 25 mg/5 mg: 0,4% ; empagliflozin/linagliptin 10 mg/5 mg: 0,6%) tương tự với những báo cáo từ các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng 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 (creatinine máu tăng: empagliflozin 10 mg 0,6%, empagliflozin 25 mg 0,1%, giả dược 0,5%; tốc độ lọc cầu thận giảm: empagliflozin 10 mg 0,1%, empagliflozin 25 mg 0%, giả dược 0,3%).

Người cao tuổi

Thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trên 19 bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên được điều trị bằng empagliflozin/linagliptin và không có bệnh nhân nào lớn hơn 85 tuổi. Kết quả dữ liệu an toàn của empagliflozin/linagliptin cho thấy không có sự khác biệt nào ở người cao tuổi. Dựa trên kinh nghiệm sử dụng empagliflozin, bệnh nhân cao tuổi có thể tăng nguy cơ bị giảm thể tích tuần hoàn (xem *Cách dùng, liều dùng, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược động học*)

Báo cáo ADR

Việc báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ của thuốc sau khi lưu hành rất quan trọng, nó cho phép theo dõi liên tục tỷ lệ giữa lợi ích/ rủi ro của thuốc. Các chuyên gia y tế tiến hành công bố các phản ứng có hại nghi ngờ thông qua hệ thống báo cáo quốc gia về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc (Trung tâm DI & ADR Quốc gia).

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Triệu chứng

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên người khỏe mạnh, việc dùng liều đơn lên đến 800 mg empagliflozin (tương đương 32 lần liều khuyến cáo tối đa hàng ngày) và đa liều lên đến 100 mg empagliflozin (tương đương 4 lần liều khuyến cáo tối đa hàng ngày) ở những bệnh nhân bị đái tháo đường type 2 không cho thấy bất kỳ độc tính nào. Empagliflozin làm tăng bài tiết glucose trong nước tiểu dẫn đến tăng thể tích nước tiểu. Sự gia tăng thể tích nước tiểu quan sát được không phụ thuộc vào liều dùng. Không có kinh nghiệm với liều trên 800 mg ở người.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở những đối tượng khỏe mạnh, liều đơn lên đến 600 mg linagliptin (tương đương 120 lần liều khuyến cáo) nhìn chung được dung nạp tốt. Không có kinh nghiệm với liều trên 600 mg ở người.

Cách xử trí

Trong trường hợp quá liều, nên áp dụng các biện pháp hỗ trợ thông thường, ví dụ như loại bỏ chất không được hấp thụ khỏi đường tiêu hóa, áp dụng theo dõi lâm sàng và tiến hành các phép đo lâm sàng theo yêu cầu.

Việc loại bỏ empagliflozin bằng chạy thận nhân tạo chưa được nghiên cứu. Linagliptin được cho là không được loại bỏ có ý nghĩa về mặt điều trị bằng thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị đái tháo đường. Dạng phối hợp của thuốc hạ đường huyết đường uống

Mã ATC: A10BD19

Cơ chế tác dụng

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

Empagliflozin

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

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

Empagliflozin cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 theo cơ chế giảm tái hấp thu glucose ở thận. Lượng glucose được thận loại bỏ thông qua cơ chế đào thải glucose qua nước tiểu phụ thuộc vào nồng độ glucose trong máu và GFR. Thông qua việc ức chế SGLT2 ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 và người bị tăng đường huyết, lượng glucose dư thừa sẽ được đào thải qua nước tiểu. Ngoài ra, việc bắt đầu dùng empagliflozin làm tăng bài tiết natri dẫn đến lợi tiểu thâm thấu và giảm thể tích nội mạch.

Ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, bài tiết glucose qua nước tiểu ngay lập tức tăng lên sau khi dùng liều đầu tiên empagliflozin và tiếp tục tăng sau hơn 24 giờ cách liều. Tăng bài tiết glucose qua nước tiểu được duy trì đến cuối thời gian điều trị 4 tuần, trung bình khoảng 78 g/ngày. Việc tăng bài tiết glucose qua nước tiểu làm giảm tức thì nồng độ glucose trong huyết tương ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.

Empagliflozin cải thiện cả nồng độ đường huyết 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 đường 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). Thêm vào đó, bài tiết đường niệu cũng làm mất calo có liên quan với giảm béo và giảm cân. Đã quan sát thấy tình trạng tăng đường niệu khi dùng empagliflozin đi kèm với lợi tiểu, có thể góp phần làm giảm huyết áp trung bình và kéo dài. Glucose niệu, natri niệu và lợi tiểu thâm thấu được quan sát thấy khi dùng empagliflozin có thể góp phần cải thiện kết quả tim mạch.

Linagliptin

Linagliptin là một chất ức chế 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). Những hormon này thường bị phân hủy nhanh bởi enzym DPP-4. Cả hai hormon incretin liên quan đến sự điều tiết sinh lý cho cân bằng glucose. Incretin được bài tiết ở một nồng độ thấp trong suốt 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 thế nữa, GLP-1 cũng làm giảm bài tiết glucagon từ các tế bào alpha ở tụy, dẫn đến làm giảm bài tiết đường ở gan. Linagliptin gắn kết rất hiệu quả với DPP-4 và có thể tách rời được nhờ đó làm tăng nồng độ incretin hoạt tính ổn định và kéo dài. Linagliptin tăng bài tiết insulin phụ thuộc vào glucose và làm giảm bài tiết glucagon do đó nhìn chung cải thiện cân bằng glucose. Linagliptin gắn kết một cách chọn lọc với DPP-4 và có tính chọn lọc > 10000 lần so với hoạt tính DPP-8 hoặc DPP-9 trên *in vitro*.

Trẻ em

Không khuyến cáo sử dụng empagliflozin/linagliptin cho trẻ em dưới 18 tuổi vì tính an toàn và hiệu quả chưa được xác định (xem *Cách dùng, liều dùng*).

Hiệu quả lâm sàng và tính an toàn của empagliflozin 10 ng đến 25 mg hoặc liều linagliptin 5 mg một lần mỗi ngày đã được nghiên cứu ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến 17 tuổi mắc bệnh đái tháo đường type 2 trong một nghiên cứu thiết kế nhóm song song, ngẫu nhiên, mù đôi có đối chứng giả dược (DINAMO) trong 26 tuần, với thời gian kéo dài an toàn điều trị tích cực mù đôi lên đến 52 tuần. Khi bắt đầu nghiên cứu, chỉ số HbA1c trung bình là 8,03%. Điểm kết thúc nghiên cứu

chính là sự thay đổi của giá trị HbA1c từ khi bắt đầu đến cuối tuần thứ 26, bất kể việc cấp cứu đường huyết hay ngừng điều trị.

Empagliflozin

Empagliflozin vượt trội hơn giả dược trong việc làm giảm HbA1c. Sự khác biệt điều trị trong sự thay đổi trung bình đã hiệu chỉnh về HbA1c giữa empagliflozin và giả dược là $-0,84\%$ (95% CI $-1,50, -0,19$; $p=0,0116$). Thay đổi trung bình đã hiệu chỉnh về HbA1c so với ban đầu ở những bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin ($N = 52$) là $0,17\%$ và $0,68\%$ ở những bệnh nhân điều trị bằng giả dược ($N = 53$).

Linagliptin

Điều trị bằng linagliptin không cải thiện đáng kể HbA1c. Sự khác biệt điều trị trong sự thay đổi trung bình đã hiệu chỉnh về HbA1c giữa linagliptin và giả dược là $-0,34\%$ (95% CI $-0,99, -0,30$, $p=0,2935$). Thay đổi trung bình đã hiệu chỉnh về HbA1c so với ban đầu là $0,33\%$ ở những bệnh nhân được điều trị bằng linagliptin và $0,68\%$ ở những bệnh nhân điều trị bằng giả dược.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Tốc độ và mức độ hấp thu của empagliflozin và linagliptin trong phối hợp cố định liều empagliflozin/linagliptin tương đương với sinh khả dụng của empagliflozin và linagliptin khi được dùng dưới dạng riêng lẻ. Dược động học của empagliflozin và linagliptin dưới dạng các thuốc riêng lẻ đã được mô tả rộng rãi ở các đối tượng khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường type 2. Dược động học nhìn chung tương tự nhau ở người khỏe mạnh và ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.

Empagliflozin/linagliptin cho thấy sự tương tự về ảnh hưởng của thức ăn như các hoạt chất riêng lẻ. Do đó, empagliflozin/linagliptin có thể được dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

Empagliflozin

Hấp thu

Sau khi uống, empagliflozin được hấp thu nhanh chóng với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được với t_{max} trung bình là 1,5 giờ sau khi uống. Sau đó, nồng độ trong huyết tương giảm theo hai pha với pha phân bố nhanh và pha kết thúc tương đối chậm. Diện tích dưới đường cong (AUC) và C_{max} ở trạng thái ổn định lần lượt là 1.870 nmol.h và 259 nmol/L với empagliflozin 10 mg và 4.740 nmol.h và 687 nmol/L với empagliflozin 25 mg một lần mỗi ngày. Nồng độ toàn thân của empagliflozin 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.

Sử dụng empagliflozin 25 mg sau khi dùng bữa ăn giàu chất béo và nhiều calo dẫn tới nồng độ thuốc hấp thu thấp hơn một chút; AUC giảm khoảng 16% và C_{max} khoảng 37% so với trạng thái đói. Ảnh hưởng của thức ăn đối trên dược động học của empagliflozin không được coi là có ý nghĩa lâm sàng và empagliflozin có thể được dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

Phân bố

Dựa vào phân tích dược động học dân số, thể tích phân bố ở trạng thái ổn định biểu kiến được ước tính là $73,8 \text{ L}$. 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 86%.

Chuyển hoá

Không có chất chuyển hoá chính nào của empagliflozin được tìm thấy trong huyết tương người và chất chuyển hoá chủ yếu là 3 chất liên hợp glucuronid (2-O-, 3-O-, và 6-O- glucuronid). Nồng độ

trong tuần hoàn của mỗi chất chuyển hoá là ít hơn 10% tổng số các chất liên quan đến thuốc. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy đường chuyển hoá chính của empagliflozin ở người là glucuronid hoá bởi các uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8, và UGT1A9.

Thải trừ

Dựa vào phân tích dược động học theo nhóm dân số, nửa đời thải trừ biểu kiến của empagliflozin ước tính khoảng 12,4 giờ và độ thanh thải đường uống biểu kiến là 10,6 L/giờ. Biến thiên giữa các cá thể và thặng dư của độ thanh thải empagliflozin đường uống tương ứng là 39,1% và 35,8%. Với liều dùng 1 lần trong ngày, nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định của empagliflozin đạt được sau khi dùng liều thứ năm. Cũng giống 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 dùng dung dịch uống [^{14}C]- empagliflozin trên người tình nguyện khỏe mạnh, khoảng 96% thuốc liên quan 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 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 một liều 5 mg ở 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) đạt được 1,5 giờ sau khi uống.

Sau khi dùng liều linagliptin 5 mg một lần mỗi ngày, nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được khi dùng liều thứ ba. AUC huyết tương của linagliptin tăng khoảng 33% ở trạng thái ổn định sau khi dùng liều 5 mg 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 là 12,6% và 28,5%). Sự liên kết giữa linagliptin với DPP-4 phụ thuộc vào nồng độ của linagliptin, dược động học của linagliptin dựa trên nồng độ không phải là tuyến tính; do đó AUC huyết tương của linagliptin tăng dưới mức tỷ lệ với liều, trong khi AUC không liên kết tăng tỷ lệ với liều.

Sinh khả dụng tuyệt đối của linagliptin là khoảng 30%. Uống linagliptin cùng với bữa ăn giàu chất béo đã kéo dài thời gian đạt $C_{\max}$ thêm 2 giờ và giảm $C_{\max}$ 15% nhưng không quan sát thấy ảnh hưởng nào đến AUC $_{0-72}$ giờ. Sự thay đổi $C_{\max}$ và $T_{\max}$ được xem là không có ý nghĩa lâm sàng, do đó linagliptin có thể được dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

Nồng độ AUC $_{\tau,ss}$ và $C_{\max,ss}$ huyết tương ở trạng thái ổn định của linagliptin là 153 nmol*giờ/L và 12,9 nmol/L đối với linagliptin 5 mg một lần mỗi ngày trong 7 ngày.

Phân bố

Do liên kết với mô, thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định sau khi dùng đơn liều 5 mg linagliptin đường tĩnh mạch ở người khỏe mạnh vào 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 1nmol/L xuống 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 bão hòa hoàn toàn, 70-80% linagliptin được liên kết với các protein huyết tương khác ngoài DPP-4, do đó 30-20% ở dạng không được gắn 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 vào nước tiểu. Chuyển hóa đóng vai trò thứ yếu trong quá trình thải trừ của 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 đó không đóng góp vào hoạt tính ức chế DPP-4 trong huyết tương của linagliptin.

Thải trừ

Nồng độ linagliptin trong huyết tương giảm theo ba pha với thời gian bán hủy kết thúc dài (thời gian bán hủy kết thúc của linagliptin dài hơn 100 giờ) chủ yếu liên quan đến khả năng bão hòa, liên kết chặt chẽ của linagliptin với DPP-4 và không góp phần vào tích lũy của sản phẩm thuốc. Thời gian bán hủy có hiệu quả để tích lũy linagliptin, được xác định khi uống nhiều liều 5 mg linagliptin, là khoảng 12 giờ.

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

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

Empagliflozin

Ở bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng ($\text{eGFR} < 30$ đến < 90 mL/phút/1,73 m²) và bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối (ESRD), AUC của empagliflozin tăng khoảng 18%, 20%, 66% và 48% tương ứng so với người có chức năng thận bình thường. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của empagliflozin ở bệnh nhân suy thận trung bình và ESRD là tương tự so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của empagliflozin cao hơn khoảng 20% ở những bệnh nhân suy thận nhẹ và nặng so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Phân tích dược động học theo nhóm dân số cho thấy độ thanh thải đường uống biểu kiến của empagliflozin giảm theo eGFR dẫn đến tăng nồng độ thuốc (xem *Cách dùng, liều dùng*).

Linagliptin

Một thử nghiệm nhân mô, đa liều được thực hiện để đánh giá dược động học của linagliptin (liều 5 mg) ở những bệnh nhân suy thận mạn tính ở các mức độ khác nhau so với những người có chức năng thận bình thường. Thử nghiệm bao gồm những bệnh nhân suy thận được phân loại dựa trên độ thanh thải creatinine là nhẹ (50 đến < 80 mL/phút), trung bình (30 đến < 50 mL/phút) và nặng (< 30 mL/phút), cũng như bệnh nhân mắc bệnh thận mạn giai đoạn cuối ESRD cần chạy thận nhân tạo. Ngoài ra, bệnh nhân đái tháo đường type 2 và suy thận nặng (< 30 mL/phút) 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 những bệnh nhân suy thận nhẹ tương đương với những người khỏe mạnh. Ở bệnh nhân suy thận trung bình, có sự gia tăng vừa phải nồng độ lên khoảng 1,7 lần so với nhóm chứng. Nồng độ linagliptin 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. Các dự đoán về AUC ở trạng thái ổn định của linagliptin ở bệnh nhân mắc ESRD cho thấy nồng độ linagliptin tương tự như bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng. Ngoài ra, linagliptin ít có khả năng bị loại bỏ ở mức độ đáng kể qua điều trị bằng lọc máu hoặc thẩm phân phúc mạc (xem *Cách dùng, liều dùng*).

Suy gan

Empagliflozin

Ở bệnh nhân suy gan nhẹ, trung bình và nặng theo phân loại Child-Pugh, AUC trung bình và $C_{\max}$ của empagliflozin tăng (AUC tăng 23%, 47%, 75% và $C_{\max}$ tăng 4%, 23%, 48%) so với các đối tượng có chức năng gan bình thường (xem *Cách dùng, liều dùng*).

Linagliptin

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

Chỉ số khối cơ thể (BMI)

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

Giới tính

Giới tính không có ảnh hưởng liên quan lâm sàng đến dược động học của empagliflozin hoặc linagliptin dựa trên phân tích dược động học theo nhóm dân số.

Chủng tộc

Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về dược động học của empagliflozin và linagliptin trong phân tích dược động học theo nhóm dân số và các thử nghiệm pha I chuyên biệt.

Người cao tuổi

Tuổi tác không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng đối với dược động học của empagliflozin hoặc linagliptin dựa trên phân tích dược động học theo nhóm dân số. Người cao tuổi (65 đến 80 tuổi) có nồng độ linagliptin trong huyết tương tương tự với người trẻ hơn.

Trẻ em

Empagliflozin

Một thử nghiệm giai đoạn 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 type 2. Các đáp ứng dược động học và dược lực học quan sát được phù hợp với những đáp ứng được tìm thấy ở người lớn.

Một thử nghiệm giai đoạn 3 ở trẻ em đã kiểm tra dược động học và dược lực học (thay đổi HbA_{1c} so với ban đầu) của empagliflozin 10 mg đến 25 mg ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến 17 tuổi mắc bệnh đái tháo đường type 2. Mối quan hệ phơi nhiễm – đáp ứng quan sát được nhìn chung là tương đương ở người lớn, trẻ em và thanh thiếu niên. Dùng empagliflozin đường uống dẫn đến phơi nhiễm trong phạm vi quan sát được ở người lớn. Nồng độ đáy trung bình nhân quan sát được và nồng độ trung bình nhân sau 1,5 giờ dùng thuốc ở trạng thái ổn định lần lượt là 26,6 nmol/L và 308 nmol/L với liều empagliflozin 10 mg một lần mỗi ngày và 67,0 nmol/L và 525 nmol/L với liều empagliflozin 25 mg một lần mỗi ngày.

Linagliptin

Một thử nghiệm phase 2 ở trẻ em đã kiểm tra dược 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 type 2. Các đáp ứng dược động học và dược lực học quan sát được phù hợp với những phản ứng được tìm thấy ở người lớn. Linagliptin 5 mg cho thấy sự ức chế DPP-4 vượt trội so với 1 mg (72% so với 32%, $p=0,0050$) và mức giảm lớn hơn về số lượng đối với thay đổi trung bình HbA_{1c} đã điều chỉnh so

với glucose nền (-0,63% so với -0,48 %). Do dữ liệu còn hạn chế, kết quả nên được giải thích một cách thận trọng.

Một thử nghiệm giai đoạn 3 ở trẻ em đã kiểm tra được động học và dược lực học (thay đổi HbA1c so với ban đầu) của linagliptin 5 mg ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến 17 tuổi mắc bệnh đái tháo đường type 2. Mỗi quan hệ phơi nhiễm – đáp ứng quan sát được nhìn chung là tương đương ở người lớn, trẻ em và thanh thiếu niên. Dùng linagliptin đường uống dẫn đến phơi nhiễm trong phạm vi quan sát được ở người lớn. Nồng độ đáy trung bình nhân quan sát được và nồng độ trung bình nhân 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

Không có thử nghiệm tương tác thuốc nào được thực hiện với empagliflozin/linagliptin và các sản phẩm thuốc khác

Đánh giá in vitro empagliflozin

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, tương tác thuốc thuốc liên quan đến các đồng dạng chính của CYP450 và UGT với empagliflozin, do đó cơ chất được sử dụng đồng thời của các enzym này được coi là khó 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 cơ chất của chất vận chuyển hấp thu ở người OAT3, OATP1B1 và OATP1B3, nhưng không phải là chất vận chuyển anion hữu cơ 1 (OAT1) và chất vận chuyển cation hữu cơ 2 (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 coi là không có khả năng gây ra tương tác với các sản phẩm thuốc là cơ chất của P-gp. Khi sử dụng đồng thời empagliflozin với digoxin - một cơ chất của P-gp sẽ làm tăng 6% AUC và tăng 14% C_{max} của digoxin. Những thay đổi này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

Empagliflozin không ức chế các chất vận chuyển hấp thu ở người OAT3, OATP1B1 và OATP1B3 trên thử nghiệm *in vitro* ở nồng độ huyết tương có liên quan lâm sàng, do đó, tương tác thuốc - thuốc với cơ chất của các chất vận chuyển hấp thu này được xem là khó xảy ra.

Đánh giá in vitro linagliptin

Linagliptin là cơ chất của OATP8-, OCT2-, OAT4-, OCTN1- và OCTN2, điều này cho thấy rằng khả năng hấp tại gan thu qua trung gian OATP8, hấp thu tại thận qua trung gian OCT2 và bài tiết qua thận qua trung gian OAT4-, OCTN1- và OCTN2 và tái hấp thu *in vivo* linagliptin. Hoạt tính OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 và OATP2 bị ức chế nhẹ đến yếu bởi linagliptin.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Vì Al/Al. Hộp 1 vi × 10 viên nén bao phim kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

Vì Al/Al. Hộp 2 vi × 10 viên nén bao phim kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

Vì Al/Al. Hộp 3 vi × 10 viên nén bao phim kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

Vì Al/Al. Hộp 5 vi × 10 viên nén bao phim kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản nơi khô, dưới 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá thời hạn sử dụng.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC

Tiêu chuẩn cơ sở.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Cơ sở sản xuất: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM BOSTON VIỆT NAM.

Địa chỉ: Tòa nhà số 2, số 43, đường số 8, khu công nghiệp Việt Nam – Singapore, phường Bình Hòa, thành phố Thuận An, tỉnh Bình Dương, Việt Nam.

Điện thoại: 02743 769 606 Fax: 02743 769 601

Email: rd.boston@bostonpharma.com.vn.

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Bình Dương, ngày 09 tháng 12 năm 2024

TỔNG GIÁM ĐỐC



LƯƠNG ĐĂNG KHOA

