https://trungtamthuoc.com/

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

M.S.D.N:1102036575-C.T.N.H.H
CÔNG TY TNHH MTV DƯỢC PHẨM LA TERRE FRANCE
H. ĐỨC HÒA - T. LONG AN

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

EMPATINCE

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 10 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, Yellow iron oxide

2. DẠNG BÀO CHẾ CỦA THUỐC

Viên nén bao phim.

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

3. CHỈ ĐỊNH

EMPATINCE 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 khuyến cáo là một viên kết hợp cố định liều empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg, 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 được tăng lên một viên kết hợp cố định liều empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg, một lần mỗi ngày.

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

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

Bệnh nhân chuyển từ empagliflozin (liều 10 mg hoặc 25 mg mỗi ngày) và linagliptin (5 mg mỗi ngày) sang một viên kết hợp empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg nên được duy trì cùng mức liều hàng ngày của empagliflozin và linagliptin trong dạng kết hợp liều cố định như khi dùng viên riêng lẻ.

Trường hợp quên thuốc

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

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

https://trungtamthuoc.com/

M.S.D.N: 1102036575 - C.T.T.N.H.H. CÔNG TY TNHH MTV DƯỢC PHẨM LA TERRE FRANCE H. ĐỨC HÒA T. LONG AN

Suy thận

Hiệu quả kiểm soát đường huyết của empagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận. Để giảm nguy cơ tim mạch khi bổ sung vào điều trị tiêu chuẩn, nên sử dụng liều 10 mg empagliflozin một lần mỗi ngày ở những bệnh nhân có eGFR dưới 60 ml/phút/1,73 m^2 (xem Bảng 1). Vì hiệu quả giảm đường huyết của empagliflozin giảm ở bệnh nhân suy thận trung bình hoặc có thể không có tác dụng ở bệnh nhân suy thận nặng, nên nếu cần kiểm soát đường huyết chặt chẽ hơn nữa, nên xem xét bổ sung các thuốc chống tăng đường huyết khác.

Tham khảo Bảng 1 để biết 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
≥ 60	Khởi đầu với liều 10 mg Ở những bệnh nhân dung nạp 10 mg và cần kiểm soát đường huyết bổ sung, có thể tăng liều lên 25 mg.	5 mg Không cần điều chỉnh liều linagliptin.
Từ 45 đến < 60	Khởi đầu với liều 10 mg. [b] Tiếp tục với 10 mg ở những bệnh nhân đã và đang sử dụng empagliflozin.	
Từ 30 đến < 45	Khởi đầu với liều 10 mg.[b] Tiếp tục với 10 mg ở những bệnh nhân đã sử dụng empagliflozin trước đó.[b]	
< 30	Không khuyến cáo sử dụng empagliflozin.	

[a]: Xem phần "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*", "*Tác dụng không mong muốn của thuốc*", "*Các đặc tính dược lực học*" và "*Các đặc tính dược động học*".

[b]: Bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và bệnh tim mạch đã xác định.

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

Suy gan

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

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

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều dựa trên tuổi tác. Tuy nhiên, cần đánh giá chức năng thận và nguy cơ giảm thể tích tuần hoàn ở bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên (xem phần "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*", "*Tác dụng không mong muốn của thuốc*").

https://trungtamthuoc.com/

M.S.D.N:1102036575 CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM LA TERRE FRANCE H. ĐỨC HÒA - T. LONG AN

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của thuốc này 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

Thuốc dùng đường uống.

Thuốc có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn đều đặn với bất kỳ thời điểm nào trong ngày, 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 cả empagliflozin. Trong một số trường hợp, tình trạng bệnh không điển hình với chỉ số đường huyết tăng ở mức trung bình, dưới 14 mmol/lit (250 mg/dl). Không biết liệu DKA có nhiều nguy cơ xảy ra hơn với liều empagliflozin cao hơn hay không.

Cần xem xét nguy cơ nhiễm toan ceton do đái tháo đường (DKA) trong trường hợp xuất hiện các triệu chứng không đặc hiệu như buồn nôn, nôn, chán ăn, đau bụng, khát nước quá mức, khó thở, lú lẫn, mệt mỏi bất thường hoặc buồn ngủ. Bệnh nhân cần được đánh giá ngay lập tức về tình trạng nhiễm toan ceton nếu xuất hiện các triệu chứng này, bất kể mức đường huyết.

Ở những bệnh nhân nghi ngờ hoặc đã được chẩn đoán DKA, nên ngừng điều trị bằng empagliflozin ngay lập tức.

Nên tạm ngừng điều trị ở những bệnh nhân nhập viện để thực hiện các phẫu thuật lớn hoặc mắc bệnh cấp tính nghiêm trọng. Theo dõi thể ceton ở khuyến cáo ở những bệnh nhân này. Đo nồng độ ceton trong máu được ưu tiên hơn so với 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 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 bắt đầu điều trị lại các thuốc ức chế SGLT2 ở những bệnh nhân mắc DKA trước đó trong khi đang điều trị bằng thuốc ức chế SGLT2, trừ khi xác định rõ ràng do nguyên nhân khác và đã giải quyết được nguyên nhân đó.

https://trungtamthuoc.com/

M.S.D.N:1102036575-C.T.T.N
CÔNG TY TNHH MTV DƯỢC PHẨM LA TERRE FRANCE
H. ĐỨC HÒA - T. LONG AN

Không nên sử dụng thuốc này ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 1. Dữ liệu từ một chương trình thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1 cho thấy DKA tăng tần xuất ở những bệnh nhân điều trị với empaliflozin 10 mg và 25 mg dưới dạng thuốc hỗ trợ insulin so với giả dược.

Suy thận

Ở những bệnh nhân có GFR dưới 60 ml/phút/1,73 m^2 hoặc CrCl < 60mL/phút, liều hàng ngày của empagliflozin/linagliptin được giới hạn ở mức 10 mg/5 mg. Empagliflozin/linagliptin không được khuyến cáo khi eGFR dưới 30 ml/phút/1,73 m^2 hoặc CrCl < 30mL/phút. Không nên dùng empagliflozin/linagliptin cho những bệnh nhân mắc bệnh ESRD hoặc 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 điều trị phối hợp với bất kỳ thuốc nào có thể có ảnh hưởng tiêu cực đến chức năng thận.

Suy gan

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

Tăng haematocrit

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

Đã có kinh nghiệm sử dụng empagliflozin để điều trị bệnh đái tháo đường ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính (eGFR ≥30 mL/min/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

Dựa trên cơ chế tác dụng của thuốc ức chế SGLT2, bài niệu thẩm thấu kèm theo glucose niệu trị liệu 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: 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 điện giải đồ cho bệnh nhân dùng empagliflozin. Khuyến cáo tạm ngừng điều trị với thuốc này cho đến khi đã điều chỉnh được tình trạng giảm thể tích.

Người cao tuổi

Nguy cơ cao hơn về các phản ứng bất lợi 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. Do đó, cần đặc biệt chú ý đến thể tích đưa vào cơ thể trong trường hợp sử dùng đồng thời các thuốc có thể dẫn đến giảm thể tích tuần hoàn (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 nói chung là tương tự nhau ở những bệnh nhân điều trị bằng

https://trungtamthuoc.com/

M.S.D.N:1102036575-C.T.T.N.H.H
CÔNG TY TNHH MTV DƯỢC PHẨM LA TERRE FRANCE
H. ĐỨC HÒA - T. LONG AN

empagliflozin và linagliptin và bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin hoặc linagliptin. Tần suất tương đương với tỷ lệ nhiễm trùng đường tiết niệu trong các thử nghiệm lâm sàng về empagliflozin.

Trong một phân tích gộp các thử nghiệm mù đôi có đối chứng với giả dược từ 18 - 24 tuần, tần suất chung nhiễm khuẩn đường tiết niệu tổng thể được báo cáo như biến cố bất lợi 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. Các trường hợp nhiễm trùng đường tiết niệu có biến chứng sau khi lưu hành thuốc trên thị trường bao gồm viêm thận - bể thận và nhiễm trùng niệu đạo đã được báo cáo từ các thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân điều trị với empagliflozin. Tuy nhiên, nên xem xét ngừng empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg 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 trường hợp 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 khuyên đi khám nếu xuất hiện đồng thời các triệu chứng đau, ấn đau, 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 đường tiết niệu – sinh dục hoặc áp xe vùng đáy chậu có thể là giai đoạn đầu của viêm cân mạc hoại tử. Nếu nghi ngờ hoại thư Fournier, nên ngừng sử dụng 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 nghiên cứu lâm sàng dài hạn với một thuốc ức chế SGLT2 khác. Không biết liệu điều này có tạo thành hiệu ứng lớp hay không. Giống như đối với tất cả các 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 empagliflozin, bệnh nhân sử dụng thuốc này sẽ có kết quả dương tính với glucose trong nước tiểu.

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

Theo dõi kiểm soát đường huyết bằng xét nghiệm 1,5-AG không được khuyến cáo vì phép đo 1,5-AG không đáng tin cậy trong việc đánh giá kiểm soát 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 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

Bọng nước pemphigoid được quan sát thấy ở những bệnh nhân sử dụng linagliptin. Trong một thử nghiệm CARMELINA, bọng nước pemphigoid đã được báo cáo ở 0,2% bệnh nhân điều trị

https://trungtamthuoc.com/

M.S.D.N: 1102036575 - C.T.T.N.H.H
CÔNG TY TNHH MTV DƯỢC PHẨM LA TERRE FRANCE
H. ĐỨC HÒA - T. LONG AN

bằng linagliptin và không có bệnh nhân nào điều trị bằng giả dược. Nếu nghi ngờ có bọng nước pemphigoid, cần ngưng dùng thuốc.

Dùng đồng thời với các sản phẩm thuốc được biết là gây 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 được 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 sulphonylure 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 KỴ CỦA THUỐC

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, những nghiên cứu như vậy đã được tiến hành với các hoạt chất riêng lẻ. Dựa trên kết quả nghiên cứu dược động học, không được khuyến cáo điều chỉnh liều empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg khi dùng đồng thời với các thuốc kê đơn thông thường, ngoại trừ những loại thuốc được đề cập dưới đây.

Tương tác dược lực học

Insulin and sulphonylure

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

Thuốc lợi tiểu

https://trungtamthuoc.com/

M.S.D.N:1102036575-C.T.T.N.H.H
CÔNG TY TNHH MTV DƯỢC PHẨM LA TERRE FRANCE
H. ĐỨC HÒA - T. LONG AN

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

Tương tác dược động học

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên empagliflozin

Empagliflozin được bài tiết chủ yếu ở dạng không đổi. Một phần nhỏ được chuyển hóa qua uridine 5'- diphosphoglucuronosyltransferases (UGT); do đó, tác dụng liên quan đến lâm sàng của thuốc ức chế UGT đối với empagliflozin không được mong đợi. Ảnh hưởng của cảm ứng UGT đối với empagliflozin (ví dụ: cảm ứng bởi rifampicin và phenytoin) chưa được nghiên cứu. Không khuyến cáo điều trị đồng thời với các chất gây cảm ứng enzym UGT do có nguy cơ giảm hiệu quả của empagliflozin. Nếu phải sử dụng đồng thời một chất cảm ứng các enzym UGT này, cần 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 (Cmax) 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 OATPIB1/1B3, 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 hydrochlorothiazid.

Ảnh hưởng của empagliflozin lên các thuốc khác

Empagliflozin có thể làm tăng bài tiết lithi qua thận và 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 lượng. Hướng dẫn bệnh nhân hỏi ý kiến bác sĩ kê đơn lithi để theo dõi nồng độ lithi trong huyết thanh.

Các nghiên cứu tương tác được thực hiện ở 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.

Ảnh hưởng của thuốc khác lên linagliptin

Rifampicin làm giảm hấp thu nồng 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 AUC và C_{max} của linagliptin tương ứng khoảng gấp 2 và gấp 3 lần. 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 và 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 về mặt lâm sàng. Do đó, các tương tác có ý nghĩa lâm sàng sẽ không xảy ra với các chất ức chế P-glycoprotein/CYP3A4 khác.

https://trungtamthuoc.com/

M.S.D.N:1102036575-C.T.N.H
CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM LA TERRE FRANCE
H. ĐỨC HÒA

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.

Ảnh hưởng của linagliptin đối với các thuốc khác:

Linagliptin là một chất ức chế cạnh tranh yếu và dựa trên cơ chế từ yếu đến trung bình đối với isozyme CYP3A4, nhưng không ức chế các isozyme CYP khác. Nó không phải là chất gây cảm ứng với các isozyme CYP. 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 đối với dược động học của metformin, glibenclamide, simvastatin, warfarin, digoxin, empagliflozin hoặc các thuốc tránh thai đường uống, điều này cung cấp bằng chứng *in vivo* cho thấy xu hướng ít gây tương tác thuốc với các cơ chất của CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glycoprotein và chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT).

Tương kỵ: 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 phản ứng bất lợi nghiêm trọng nhất là nhiễm toan ceton (< 0,1 %), viêm tụy (0,2 %), quá mẫn (0,6 %) và hạ đường huyết (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

Các phản ứng bất lợi được trình bày ở bảng dưới đây (xem bảng 2), được liệt kê theo hệ cơ quan và dựa trên hồ sơ an toàn của đơn trị liệu empagliflozin và linagliptin. Các loại tần suất được định nghĩa là rất thường gặp (≥ 1/10), thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10), ít gặp (≥1/1000 đến <1/100), hiếm gặp (≥ 1/10000 đến <1/1000), rất hiếm gặp (<1/10000) và 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 với giả dược được 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 trùng và nhiễm ký sinh trùng	Thường gặp	Nhiễm trùng đường tiết niệu[1,*] (bao gồm viêm bể thận và nhiễm trùng đường tiết niệu)[4]
	Thường gặp	Nhiễm trùng âm đạo, viêm âm hộ - âm đạo, viêm quy đầu và các bệnh nhiễm trùng sinh dục khác[1,*]
	Thường gặp	Viêm mũi họng[2]
	Hiếm gặp	Viêm cân hoại tử vùng đáy chậu (hoại thư Fournier)[#]
Rối loạn hệ miễn dịch	Ít gặp	Phản ứng quá mẫn[2]

https://trungtamthuoc.com/

M.S.D.N: 1102036575-C.T.T.N.H.H
CÔNG TY TNHH MTV DƯỢC PHẨM LA TERRE FRANCE
H. ĐỨC HÒA - T. LONG AN

	Ít gặp	Phù mạch[3,4], mày đay[3,4]
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp	Hạ đường huyết (khi dùng với sulphonylure hoặc insulin)[*]
	Thường gặp	Khát nước
	Hiếm gặp	Nhiễm toan ceton đái tháo đường [4,#]
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	Tiêu khó [3,4]
	Chưa biết	Viêm ống thận kẽ [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	Amylase tăng [2]
	Thường gặp	Lipase tăng [2]
	Ít gặp	Haematocrit tăng [1,5]
	Ít gặp	Lipid huyết tăng [1,6]
	Ít gặp	Creatinine máu tăng/ Giảm độ lọc cầu thận [1,*]

[1] Từ kinh nghiệm empagliflozin

[2] Từ kinh nghiệm linagliptin

[3] Từ kinh nghiệm sau lưu hành linagliptin

[4] Từ kinh nghiệm sau lưu hành empagliflozin

[5] Thay đổi trung bình về haematocrit so với ban đầu lượt là 3,3% và 4,2% đối với empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg và empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg, so với 0,2% đối với giả dược. Trong một thử nghiệm lâm sàng đối với empagliflozin, giá trị haematocrit trở lại giá trị ban đầu sau thời gian theo dõi sau khi ngừng điều trị.

[6] Mức tăng phần trăm trung bình so với ban đầu đối với empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg và empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg so với giả dược, tương ứng là cholesterol toàn phần

https://trungtamthuoc.com/

M.S.D.N:1102036575-C.T.T.N.H.
CÔNG TY TNHH MTV DƯỢC PHẨM LA TERRE-FRANCE
H. ĐỨC HÒA T. LONG AN

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%.

[4] Trong thử nghiệm CARMELINA, bọng nước dạng pemphigus đã được báo cáo ở 0,2% bệnh nhân điều trị bằng linagliptin và không có bệnh nhân nào điều trị bằng giả dược.

[5] 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 typ 2) cho thấy tần suất giảm thể tích tuần hoàn cao hơn ("rất phổ biến": 11,4% đối với empagliflozin so với 9,7% đối với giả dược).

[#] Xem phần "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*"

[*]Xem các mục nhỏ bên dưới để có 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. Tần suất bệnh nhân bị hạ đường huyết tăng lên ở những bệnh nhân dùng empagliflozin phối hợp với metformin và sulfonylurea (empagliflozin 10 mg: 16,1 %, empagliflozin 25 mg 11,5 %, giả dược 8,4 %), phối hợp với insulin có metformin hoặc không và có sulfonylurea 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 sulfonylurea 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 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 điều trị tiêm insulin nhiều lần trong ngày có hoặc không có

https://trungtamthuoc.com/

M.S.D.N:1102036575-C.T.T.N.H.H
CÔNG TY TNHH MTV DƯỢC PHẨM LA TERRE FRANCE
H. ĐỨC HÒA - T. LONG AN

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.

Trong các thử nghiệm lâm sàng với 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.

https://trungtamthuoc.com/

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 bằng kết hợp empagliflozin-linagliptin. 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 tăng nguy cơ giảm thể tích tuần hoàn.

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.

https://trungtamthuoc.com/

M.S.D.N:1102036575-C.T.T.N.H.H
CÔNG TY TNHH MTV DƯỢC PHẨM LA TERRE FRANCE
H. ĐỨC HÒA - T. LONG AN

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

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

Mã ATC: A10BD19

Cơ chế hoạt động

Thuốc này kết hợp hai thuốc chống tăng đường huyết với các cơ chế tác dụng bổ sung để cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo 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 chủ yếu cho quá trình tái hấp thu glucose từ dịch 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 glucose cao hơn sẽ 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 thận loại bỏ theo cơ chế đường thải qua nước tiểu phụ thuộc vào nồng độ glucose và GFR. Sự ức chế SGLT-2 ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và tăng đường huyết dẫn đến lượng glucose dư thừa sẽ được bài tiết qua nước tiểu. Ngoài ra, khi bắt 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 glucose qua nước tiểu được duy trì tại thời điểm cuối tuần thứ 4 của giai đoạn điều trị, trung bình khoảng 78 g/ngày. Tăng bài tiết glucose qua nước tiểu dẫn đến 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 dấu hiệu thay thế của 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 mỡ và giảm trọng lượng cơ thể. Tăng glucose niệu khi dùng empagliflozin đi kèm với lợi tiểu, có thể góp phần làm giảm huyết áp trung bình và ổn định. Glucose niệu, natri niệu và lợi tiểu thẩm thấu được quan sát thấy khi dùng 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 nội môi 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 và bài tiết insulin từ các tế bào beta ở tuyến tụy khi có lượng đường trong máu bình thường và tăng cao. Hơn nữa, GLP-1 cũng làm giảm bài tiết glucagon từ các tế bào alpha ở tụy, dẫn đến giảm sản xuất glucose ở gan.

https://trungtamthuoc.com/

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 nội môi glucose. Linagliptin gắn kết chọn lọc với DPP-4, thể hiện tính chọn lọc > 10.000 lần so với DPP-8 hoặc DPP-9 trên *in vitro*.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học của dạng phối hợp liều cố định

Tỷ lệ và mức độ hấp thu của empagliflozin và linagliptin trong dạng kết hợp empagliflozin/linagliptin tương đương với sinh khả dụng của empagliflozin và linagliptin khi dùng dưới dạng các viên riêng lẻ. Dược động học của empagliflozin và linagliptin dưới dạng dược chất đã được mô tả rộng rãi trên người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Nhìn chung dược động học tương tự nhau ở người khỏe mạnh và ở 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 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. Diện tích huyết tương trung bình ở trạng thái ổn định dưới đường cong nồng độ-thời gian (AUC) và C_{max} lần lượt là 1.870 nmol.giờ và 259 nmol/L với empagliflozin 10 mg và 4.740 nmol.giờ và 687 nmol/L với empagliflozin liều 25 mg một lần mỗi ngày. Nồng độ toàn thân của empagliflozin tăng tỉ lệ 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 được động học tuyến tính theo thời gian.

Sử dụng 25 mg empagliflozin sau khi dùng bữa ăn giàu chất béo và nhiều calo dẫn tới nồng độ thuốc thấp hơn một chút; AUC giảm khoảng 16 % và C_{max} giảm khoảng 37 % so với dùng khi đói. Ảnh hưởng của thức ăn tới dược động học empagliflozin được xem là không có liên quan trên lâm sàng và empagliflozin có thể được dùng cùng hoặc không cùng với 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, thời gian bán hủy biểu kiến cuối cùng của empagliflozin ước tính khoảng 12,4 giờ và độ thanh thải đường uống biểu kiến là 10,6 L/giờ. Sự khác biệt giữa các đối tượng và sự thay đổi còn lại đối với độ thải đường uống của empagliflozin là 39,1 % và 35,8%. Với liều dùng 1 lần/ngày, nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định của

https://trungtamthuoc.com/

empagliflozin đạt được sau khi dùng liều thứ năm. Cũng như thời gian bán thải, biến thiên về tích lũy thuốc, biểu hiện bằng AUC, lên đến 22 % quan sát thấy ở 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

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

Sau khi dùng liều linagliptin 5 mg, ngày 1 lần, nồng độ thuốc trong huyết tương đạt được trạng thái 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. Hệ số biến thiên giữa từng bệnh nhân và giữa các bệnh nhân đối với AUC của linagliptin là nhỏ (tương ứng là 12,6 % và 28,5 %).

Do sự gắn kết phụ thuộc vào nồng độ của linagliptin với DPP-4, dược động học của linagliptin dựa trên tổng nồng độ không phải là tuyến tính; thực tế tổng nồng độ AUC huyết tương của linagliptin tăng ít hơn với mức tăng liều dùng, trong khi AUC dạng không liên kết tăng gần tuyến tính với mức tăng liều dùng.

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 quan sát thấy sự ảnh hưởng nào đến AUC_{0-72h}. Ảnh hưởng của thức ăn không có ý nghĩa lâm sàng đến C_{max} và T_{max}, do đó linagliptin có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Nồng độ 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 % không được gắn kết 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 ở trạng thái ổn định đã được phát hiện, ghi nhận là chất không có hoạt tính dược lý và không góp phần vào tác dụng 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 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.

https://trungtamthuoc.com/

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 sau khi dùng thuốc. Độ thanh thải qua thận ở trạng thái ổn định khoảng 70 ml/phút.

Đối tượng đặc biệt

Suy thận

Empagliflozin

Ở những bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng (eGFR: < 30 đến < 90 ml/phút/1,73 m^2) và bệnh nhân suy thận và bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), 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 có chức năng thận bình thường. Thử nghiệm bao gồm những bệnh nhân 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 (<30 ml/phút) cũng được so sánh với bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có chức năng thận bình thường.

Trong các điều kiện ở trạng thái ổn định, nồng độ linagliptin ở những bệnh nhân suy thận nhẹ tương đương với bệnh nhân khỏe mạnh. Ở người 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 cho thấy nồng độ có thể so sánh với nồng độ ở bệnh nhân suy thận vừa hoặc nặng. Ngoài ra, dự kiến linagliptin sẽ không bị loại bỏ ở mức độ đáng kể về mặt điều trị bằng thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc.

Suy gan

Empagliflozin

Ở bệnh nhân 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_{max} 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, trung bình và nặng (theo phân loại Child-Pugh), AUC và C_{max} của linagliptin giống như những người khỏe mạnh sau khi dùng 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 ảnh hưởng lâm sàng liên quan đến dược động học của empagliflozin hoặc linagliptin dựa trên phân tích dược động học quần thể.

Giới tính

https://trungtamthuoc.com/

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

Chủng tộc

Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về dược động học của empagliflozin hoặc linagliptin 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 được động học và dược lực học quan sát được phù hợp với các đáp ứng ở người lớn.

Linagliptin

Một nghiên cứu ở trẻ em pha 2 đã kiểm tra dược động học và dược lược lực 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 dược 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 (- 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 dược 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. Mối 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

Không có thử nghiệm tương tác thuốc nào được thực hiện với kết hợp empagliflozin/linagliptin và các thuốc khác; tuy nhiên, những thử nghiệm này đã được tiến hành với các hoạt chất riêng lẻ.

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 và các cơ chất được sử dụng đồng thời của các emzym này được coi là khó xảy ra.

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

Empagliflozin là cơ chất của các chất vận chuyển được con người hấp thu OAT3, OATP1B1 và OATP1B3, nhưng không phải là chất vận chuyển Anion hữu cơ 1 (OAT1) và chất vận chuyển

https://trungtamthuoc.com/

Anion 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 cơ chất của P-gp. Sử dụng đồng thời digoxin. Những thay đổi này không được coi là ý nghĩa lâm sàng.

Empagliflozin không ức chế các chất vận chuyển hấp thu ở người như OAT3, OATP1 và OATP1B3 *in vitro* ở nồng độ trong huyết tương phù hợp về mặt lâm sàng và do đó, tương tác thuốc-thuốc với cơ chất của các chất vận chuyển hấp thu này được coi là khó xảy ra.

Đánh giá linagliptin trong in vitro

Linagliptin là chất nền cho OATP8-, OCT2-, OAT4-, OCTN1- và OCTN2, gợi ý khả năng hấp thu qua trung gian OATP8 ở gan, hấp thu ở thận qua trung gian OCT2 và bài tiết ở thận qua trung gian OAT4-, OCTN1- và OCTN2 và tái hấp thu linagliptin *in vivo*. Các hoạt tính OATP2, OATP8, OCT1 và OATP2 bị linagliptin ức chế từ nhẹ đến yếu.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

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