

RX- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Fabalina 5/25

- 1. **Tên thuốc:** Fabalina 5/25
- 2. **Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:**
Để xa tầm tay trẻ em.
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến của Bác sỹ
Không dùng khi thuốc đã biến màu, hết hạn sử dụng,...

3. Thành phần công thức thuốc:

Thành phần dược chất:

Empagliflozin.....	25mg.
Linagliptin.....	5mg.

Thành phần tá dược:

Mannitol, Tinh bột tiền gelatin hóa, Tinh bột ngô, Copovidon, Crospovidone, Talc, Magnesi stearate, Ópadry pink 32F540072 (HPMC 2910/hypromellose, lactose monohydrate, titanium dioxide, macrogol/PEG, iron oxide red, ferrosferic oxide, iron oxide yellow).....vừa đủ 1 viên.

4. Dạng bào chế: Viên nén bao phim

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim hình trụ, hai mặt lõm màu vàng, cạnh và thành viên lành lặn.

5. Chỉ định:

Fabalina, phối hợp liều cố định của empagliflozin và linagliptin, được chỉ định ở người lớn từ 18 tuổi trở lên mắc đái tháo đường tuýp 2:

- Để cải thiện kiểm soát đường huyết khi metformin và/hoặc sulphonylurea (SU) và một trong các đơn thành phần của thuốc chưa đem lại kết quả kiểm soát đường huyết mong muốn.
- Khi đang được điều trị phối hợp empagliflozin và linagliptin ở dạng đơn lẻ.

6. Liều dùng, cách dùng:

Liều dùng:

Liều khởi đầu được khuyến cáo là một viên nén bao phim Fabalina 5/10 (10mg empagliflozin cộng 5mg linagliptin) 1 lần/ngày.

Ở những bệnh nhân dung nạp liều khởi đầu này và cần kiểm soát đường huyết bổ sung, liều có thể được tăng lên 1 viên nén bao phim Fabalina 5/25 (25 mg empagliflozin cộng 5 mg linagliptin) 1 lần/ ngày.

Khi Fabalina được sử dụng kết hợp với metformin, nên tiếp tục dùng liều metformin .

Khi Fabalina được sử dụng kết hợp với sulphonylurea hoặc với insulin, có thể cân nhắc dùng sulphonylurea hoặc insulin liều thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết

Bệnh nhân chuyển từ empagliflozin (liều hàng ngày 10 mg) và linagliptin (liều hàng ngày 5 mg) sang Fabalina nên dùng cùng liều hàng ngày empagliflozin và linagliptin trong phối hợp liều cố định như khi dùng hai thuốc riêng biệt.

Quên liều

Nếu quên một liều và còn 12 giờ hoặc hơn mới đến liều tiếp theo, nên dùng liều đó ngay khi bệnh nhân nhớ ra. Liều tiếp theo nên được dùng vào thời gian bình thường. Nếu quên một liều và còn dưới 12 giờ mới đến liều tiếp theo, nên bỏ qua liều đó và dùng liều tiếp theo vào thời gian bình thường. Không nên dùng liều gấp đôi để bù cho liều bị quên.

Các đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Hiệu quả hạ 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 bệnh nhân có eGFR dưới 60 mL/phút/1,73 m². Vì hiệu quả hạ đường huyết của empagliflozin giảm ở bệnh nhân suy thận trung bình và có thể không có ở bệnh nhân suy thận nặng, nếu cần kiểm soát đường huyết thêm, nên xem xét bổ sung các thuốc hạ đường huyết khác.

Để biết khuyến cáo điều chỉnh liều theo eGFR hoặc CrCL, tham khảo bảng sau.

eGFR [mL/phút/1,73 m²] hoặc CrCL [mL/phút]	Empagliflozin	Linagliptin
≥60	Khởi đầu với 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 hiệu chỉnh liều đối với linagliptin.
45 đến <60	Khởi đầu với 10 mg*. Tiếp tục với 10 mg ở những bệnh nhân đã dùng empagliflozin.	
30 đến <45	Khởi đầu với 10 mg*. Tiếp tục với 10 mg ở những bệnh nhân đã dùng empagliflozin*.	
<30	Empagliflozin không được khuyến cáo.	

* Bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường loại 2 và bệnh tim mạch đã được xác định

Fabalina không nên được sử dụng ở bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) hoặc ở bệnh nhân đang lọc máu vì không có đủ dữ liệu về empagliflozin khi điều trị ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy gan:

Không cần hiệu 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, Fabalina không được khuyến cáo sử dụng cho nhóm đối tượng này.

Người cao tuổi:

Không cần điều chỉnh liều theo tuổi. Tuy nhiên, chức năng thận và nguy cơ giảm thể tích nên được xem xét ở bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên.

Trẻ em:

Tính an toàn và hiệu quả của Fabalina ở bệnh nhân trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Một thử nghiệm lâm sàng không xác định 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 Fabalina. Fabalina chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân dưới 10 tuổi.

Với các trường hợp liều dùng không phù hợp với dạng bào chế, khuyến cáo chọn dạng bào chế và hàm lượng thích hợp

Cách dùng:

Thuốc dùng qua đường uống và có thể dùng cùng hoặc không cùng bữa ăn vào bất kỳ thời điểm nào trong ngày theo khoảng thời gian đều đặn. Nên uống toàn bộ viên thuốc với nước.

7. Chống chỉ định

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

8. Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng

Nhiễm toan ceton do đái tháo đường:

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

Nguy cơ DKA phải được xem xét trong trường hợp có các triệu chứng không đặc hiệu như buồn nôn, nôn mửa, chán ăn, đau bụng, khát quá mức, khó thở, lú lẫn, mệt mỏi hoặc buồn ngủ bất thường. Bệnh nhân cần được đánh giá về nhiễm toan ceton ngay lập tức nếu có xuất hiện các triệu chứng này, bất kể mức đường huyết.

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

Cần ngừng điều trị ở những bệnh nhân nhập viện để phẫu thuật lớn hoặc các bệnh nghiêm trọng cấp tính. Khuyến cáo theo dõi ceton ở những bệnh nhân này. Đo nồng độ ceton trong máu được ưu tiên hơn so với nước tiểu. Có thể bắt đầu điều trị lại bằng empagliflozin khi giá trị ceton bình thường và tình trạng bệnh nhân đã ổn định.

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

Nhiễm toan ceton do đái tháo đường kéo dài và glucose niệu kéo dài đã được quan sát thấy với empagliflozin. Nhiễm toan ceton do đái tháo đường có thể kéo dài hơn sau khi ngừng empagliflozin so với dự kiến từ thời gian bán thải trong huyết tương. Các yếu tố không phụ thuộc empagliflozin, chẳng hạn như thiếu insulin, có thể liên quan đến các giai đoạn nhiễm toan ceton do đái tháo đường kéo dài.

Bệnh nhân có thể có nguy cơ mắc DKA cao hơn bao gồm bệnh nhân có dự trữ tế bào beta thấp (ví dụ: bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có C-peptide thấp hoặc đái tháo đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn (LADA) hoặc bệnh nhân có tiền sử viêm tụy), bệnh nhân có chế độ ăn kiêng hoặc mất nước nghiêm trọng, bệnh nhân được giảm liều insulin và bệnh nhân tăng nhu cầu insulin do bệnh cấp tính, phẫu thuật hoặc nghiện rượu. Cần thận trọng khi sử dụng thuốc ức chế SGLT-2 ở những bệnh nhân này.

Không khuyến cáo bắt đầu điều trị lại bằng thuốc ức chế SGLT2 ở bệnh nhân đã từng mắc DKA trước đó trong khi điều trị bằng thuốc ức chế SGLT2, trừ khi xác định và giải quyết được một yếu tố thúc đẩy rõ ràng khác.

Fabalina không nên được sử dụng ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1. Dữ liệu từ thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1 cho thấy tỷ lệ DKA tăng lên với tần suất thường gặp ở bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin 10 mg và 25 mg như một thuốc bổ trợ cho insulin so với giả được.

Suy thận:

Ở bệnh nhân có eGFR dưới 60 mL/phút/1,73 m² hoặc CrCl < 60 mL/phút, liều hàng ngày của empagliflozin/linagliptin được giới hạn ở 10 mg/5 mg. Empagliflozin/linagliptin không được khuyến cáo khi eGFR dưới 30 mL/phút/1,73 m² hoặc CrCl dưới 30 mL/phút.

Empagliflozin/linagliptin không nên được sử dụng ở bệnh nhân mắc ESRD hoặc ở bệnh nhân đang lọc máu. Không có đủ dữ liệu để hỗ trợ sử dụng ở những bệnh nhân này.

Theo dõi chức năng thận

Khuyến cáo đánh giá chức năng thận như sau:

- Trước khi bắt đầu empagliflozin/linagliptin và định kỳ trong quá trình điều trị, ít nhất mỗi năm một lần.
- Trước khi bắt đầu điều trị phối hợp với bất kỳ thuốc nào có thể ảnh hưởng xấu đến chức năng thận.

Tổn thương gan:

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

Tăng hematocrit:

Tăng hematocrit đã được quan sát thấy khi điều trị bằng empagliflozin. Bệnh nhân có hematocrit tăng đáng kể nên được theo dõi và kiểm tra bệnh lý huyết học tiềm ẩn.

Bệnh thận mạn tính:

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

Nguy cơ giảm thể tích tuần hoàn:

Dựa trên cơ chế hoạt động của chất ức chế SGLT2, lợi tiểu thẩm thấu đi kèm với điều trị glucose niệu có thể dẫn đến hạ huyết áp mức độ trung bình. Do đó, cần thận trọng ở bệnh nhân có nguy

cơ hạ huyết áp do empagliflozin như bệnh nhân bị bệnh tim mạch, bệnh nhân đang điều trị thuốc hạ huyết áp (ví dụ: thuốc lợi tiểu thiazide và thuốc lợi tiểu quai) có tiền sử hạ huyết áp hoặc bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên.

Trong trường hợp các tình trạng có thể dẫn đến mất dịch (ví dụ: bệnh đường tiêu hóa), khuyến cáo theo dõi cẩn thận thể tích tuần hoàn (ví dụ: khám sức khỏe, đo huyết áp, xét nghiệm trong phòng thí nghiệm bao gồm hematocrit) và điện giải cho bệnh nhân đang dùng empagliflozin. Nên xem xét tạm thời ngừng điều trị bằng Fabalina cho đến khi tình trạng mất dịch được điều chỉnh.

Người cao tuổi:

Nguy cơ cao hơn về các nguy cơ giảm thể tích đã được báo cáo ở 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 tình trạng thể tích tuần hoàn trong trường hợp dùng đồng thời các thuốc có thể dẫn đến suy giảm thể tích (ví dụ: thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế ACE).

Nhiễm trùng đường tiết niệu:

Trong các thử nghiệm lâm sàng của Fabalina, tỷ lệ nhiễm trùng đường tiết niệu tương tự nhau giữa bệnh nhân được điều trị bằng Fabalina và bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin hoặc linagliptin. Tần suất này tương đương với tỷ lệ nhiễm trùng đường tiết niệu trong các thử nghiệm lâm sàng của empagliflozin.

Trong một nhóm các thử nghiệm mù đôi có đối chứng giả được kéo dài từ 18 đến 24 tuần, tần suất nhiễm trùng đường tiết niệu được báo cáo là biến cố bất lợi tương tự ở những bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin 25 mg và giả được và cao hơn ở bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin 10 mg. Các trường hợp nhiễm trùng đường tiết niệu có biến chứng bao gồm viêm bể thận và nhiễm trùng huyết do tiết niệu đã được báo cáo sau khi lưu hành ở bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin. Viêm bể thận và nhiễm khuẩn tiết niệu không được báo cáo từ các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân được điều trị bằng Fabalina. Tuy nhiên, cần cân nhắc tạm thời ngừng Fabalina ở bệnh nhân bị nhiễm trùng đường tiết niệu có biến chứng.

Viêm cân mạc hoại tử đáy chậu (hoại tử Fournier):

Các trường hợp viêm cân mạc hoại tử đáy chậu đã được báo cáo ở bệnh nhân nữ và nam dùng chất ức chế SGLT2, bao gồm empagliflozin. Đây là một biến cố hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và có khả năng đe dọa tính mạng, đòi hỏi phải can thiệp phẫu thuật khẩn cấp và điều trị bằng kháng sinh.

Bệnh nhân cần tìm hỗ trợ từ chuyên gia y tế nếu họ gặp phải sự kết hợp các triệu chứng đau, nhạy cảm đau, ban đỏ hoặc sưng ở vùng sinh dục hoặc đáy chậu, kèm theo sốt hoặc khó chịu. Cần lưu ý rằng nhiễm trùng đường tiết niệu – sinh dục hoặc áp xe đáy chậu có thể là dấu hiệu cảnh báo sớm của viêm cân mạc hoại tử. Nếu nghi ngờ có biến cố này, nên ngừng thuốc và điều trị kịp thời (bao gồm kháng sinh và phẫu thuật cắt lọc).

Cắt cụt chi dưới:

Sự gia tăng các trường hợp cắt cụt chi dưới (chủ yếu là ngón chân) đã được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng dài hạn với một chất ức chế SGLT2 khác. Không có dữ liệu về việc đây

có được coi là tác dụng phụ của nhóm thuốc hay không. Đối với tất cả bệnh nhân đái tháo đường, cần tư vấn cho bệnh nhân về việc chăm sóc dự phòng bàn chân thường xuyên.

Xét nghiệm nước tiểu trong phòng thí nghiệm:

Do cơ chế hoạt động của empagliflozin, bệnh nhân dùng Fabalina sẽ có kết quả dương tính với glucose trong nước tiểu.

Ảnh hưởng của thuốc đến xét nghiệm 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG):

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

Viêm tụy cấp:

Việc sử dụng các 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 bệnh nhân dùng linagliptin. Trong một thử nghiệm an toàn tim mạch và thận (CARMELINA) với thời gian quan sát trung bình là 2,2 năm, viêm tụy cấp được đánh giá là đã được báo cáo ở 0,3% bệnh nhân được điều trị bằng linagliptin và 0,1% bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Bệnh nhân cần được thông báo về các triệu chứng đặc trưng của viêm tụy cấp.

Nếu nghi ngờ viêm tụy, nên ngừng Fabalina; nếu viêm tụy cấp được xác định do thuốc, không nên dùng lại Fabalina. Cần thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử viêm tụy.

Bong nước dạng pemphigoid:

Bong nước dạng pemphigoid đã được quan sát thấy ở bệnh nhân dùng linagliptin. Trong thử nghiệm CARMELINA, bong nước dạng pemphigoid đã được báo cáo ở 0,2% bệnh nhân điều trị bằng linagliptin và không có bệnh nhân nào ở nhóm dùng giả dược. Nếu nghi ngờ bị bong nước dạng pemphigoid, nên ngừng Fabalina.

Sử dụng với các thuốc hạ đường huyết đã biết:

Empagliflozin và linagliptin khi dùng đơn độc hoặc kết hợp với các thuốc chống đái tháo đường khác không gây hạ đường huyết (ví dụ: metformin, thiazolidinediones) cho thấy tỷ lệ hạ đường huyết tương đương với giả dược. Khi sử dụng kết hợp với các thuốc chống đái tháo đường gây hạ đường huyết đã biết (ví dụ: sulphonylureas và/hoặc insulin), tỷ lệ hạ đường huyết của cả hai thuốc đều tăng.

Không có dữ liệu về nguy cơ hạ đường huyết của Fabalina khi sử dụng với insulin và/hoặc sulphonylurea. Tuy nhiên, nên thận trọng khi Fabalina được sử dụng kết hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường. Có thể cân nhắc giảm liều sulphonylurea hoặc insulin.

9. Sử dụng 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 thai kỳ, nhưng không chỉ ra tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với sự phát triển phôi thai sớm với empagliflozin hoặc linagliptin. Các nghiên cứu trên động vật với

empagliflozin đã chỉ ra tác dụng có hại đối với sự phát triển của con non. Tránh sử dụng Fabalina trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ cho con bú:

Không có dữ liệu nào ở người về việc bài tiết empagliflozin và linagliptin vào sữa mẹ. Dữ liệu trên động vật cho thấy empagliflozin và linagliptin bài tiết vào sữa. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ. Không nên sử dụng Fabalina trong thời gian cho con bú.

Khả năng sinh sản:

Không có thử nghiệm nào về ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của con người đã được tiến hành với Fabalina hoặc với các hoạt chất riêng lẻ. Các nghiên cứu phi lâm sàng với empagliflozin và linagliptin đơn lẻ không chỉ ra tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với khả năng sinh sản.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Fabalina ít ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Bệnh nhân cần được khuyên nên thực hiện các biện pháp phòng ngừa để tránh hạ đường huyết khi lái xe và sử dụng máy móc, đặc biệt khi Fabalina được sử dụng kết hợp với các sản phẩm thuốc điều trị đái tháo đường khác gây hạ đường huyết (ví dụ như insulin và các chất tương tự, sulfonylurea).

11. Tương tác tương kỵ của thuốc

Tương tác thuốc:

Không có nghiên cứu tương tác thuốc nào được thực hiện giữa Fabalina và các thuốc khác; tuy nhiên, các nghiên cứu như vậy đã được thực hiện với các hoạt chất riêng lẻ. Dựa trên kết quả của các nghiên cứu dược động học, không khuyến cáo điều chỉnh liều Fabalina khi dùng đồng thời với các thuốc thường được kê đơn, ngoại trừ những thuốc được đề cập dưới đây.

Tương tác dược lực học:

Insulin và sulphonylureas

Insulin và sulphonylureas có thể làm tăng nguy cơ hạ đường huyết. Do đó, có thể cần giảm liều insulin hoặc sulphonylureas để giảm nguy cơ hạ đường huyết khi sử dụng kết hợp với Fabalina.

Thuốc lợi tiểu

Empagliflozin có thể làm tăng tác dụng lợi tiểu của thuốc lợi tiểu thiazide và 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 chủ yếu được bài tiết dưới dạng không đổi. Một phần nhỏ được chuyển hóa qua uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferases (UGT); do đó, không dự đoán tác dụng có ý nghĩa lâm sàng của các chất ức chế UGT lên empagliflozin. Tác dụng của cảm ứng UGT lên empagliflozin (ví dụ: cảm ứng bởi rifampicin hoặc phenytoin) chưa được nghiên cứu. Không khuyến cáo điều trị đồng thời với các chất cảm ứng đã biết của enzyme UGT do nguy cơ tiềm ẩn làm giảm hiệu quả của empagliflozin. Nếu một chất cảm ứng của các enzyme UGT này phải được dùng đồng thời, việc theo dõi kiểm soát đường huyết để đánh giá đáp ứng với Fabalina là phù hợp.

Dùng đồng thời empagliflozin với probenecid, một chất ức chế enzyme UGT và OAT3, dẫn đến tăng 26% nồng độ đỉnh 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 tương tác với gemfibrozil, một chất ức chế *in vitro* của 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.

Ức chế các chất vận chuyển OATP1B1/1B3 khi dùng đồng thời với rifampicin dẫn đến 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 tương tác cho thấy dược động học của empagliflozin không bị ảnh hưởng bởi việc dùng đồng thời với metformin, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemide và hydrochlorothiazide.

Ảnh hưởng của empagliflozin lên các thuốc khác:

- **Lithium:** Empagliflozin có thể làm tăng bài tiết lithium qua thận, dẫn đến giảm nồng độ lithium trong máu. Do đó, cần theo dõi nồng độ lithium trong máu thường xuyên hơn sau khi bắt đầu dùng empagliflozin và khi thay đổi liều. Bệnh nhân cần được giới thiệu đến bác sĩ kê đơn lithium để theo dõi nồng độ lithium trong máu.
- **Các thuốc khác:** Các nghiên cứu tương tác trên người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy empagliflozin không có ảnh hưởng đáng kể 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 các thuốc khác lên empagliflozin:

- **Rifampicin:** Dùng đồng thời rifampicin làm giảm nồng độ linagliptin xuống 40%, cho thấy hiệu quả của linagliptin có thể giảm khi dùng kết hợp với chất cảm ứng mạnh P-glycoprotein (P-gp) hoặc cytochrome P450 (CYP) isozyme CYP3A4, đặc biệt là khi dùng lâu dài. Chưa có nghiên cứu về việc dùng đồng thời với các chất cảm ứng mạnh P-gp và CYP3A4 khác như carbamazepine, phenobarbital và phenytoin.
- **Ritonavir:** Dùng đồng thời một liều uống duy nhất 5 mg linagliptin và nhiều liều uống 200 mg ritonavir, một chất ức chế mạnh P-glycoprotein và CYP3A4, làm tăng AUC và C_{max} của linagliptin lần lượt khoảng hai lần và ba lần. Nồng độ không liên kết, thường dưới 1% ở liều điều trị của linagliptin, tăng gấp 4-5 lần sau khi dùng đồng thời với ritonavir. Mô phỏng nồng độ linagliptin trong huyết tương ở trạng thái ổn định có và không có ritonavir cho thấy sự gia tăng nồng độ không liên quan đến sự tích lũy tăng lên. Những thay đổi này trong dược động học của linagliptin không được coi là có ý nghĩa lâm sàng. Do đó, không dự kiến tương tác có ý nghĩa lâm sàng với các chất ức chế P-glycoprotein/CYP3A4 khác.

- **Metformin và glibenclamide:** Các nghiên cứu tương tác trên người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy được động học của linagliptin không bị ảnh hưởng bởi việc dùng đồng thời với metformin và glibenclamide.

Ảnh hưởng của linagliptin lên các thuốc khác:

- **Enzyme CYP3A4:** Linagliptin là một chất ức chế cạnh tranh yếu và ức chế cơ chế yếu đến trung bình của isozyme CYP3A4, nhưng không ức chế các isozyme CYP khác. Nó không phải là chất cảm ứng của isozyme CYP. Linagliptin là cơ chất của P-glycoprotein và ức chế sự vận chuyển digoxin qua trung gian P-glycoprotein với hiệu lực thấp.
- **Các thuốc khác:** Linagliptin không có ảnh hưởng đáng kể đến được động học của metformin, glibenclamide, simvastatin, pioglitazone, warfarin, digoxin, empagliflozin hoặc thuốc tránh thai đường uống, cung cấp bằng chứng *in vivo* về xu hướng gây tương tác thuốc thấp với cơ chất của CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp 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.

12. Tác dụng không mong muốn

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

Nhìn chung, hồ sơ an toàn của Fabalina phù hợp với hồ sơ an toàn của các hoạt chất riêng lẻ (empagliflozin và linagliptin). Không có phản ứng bất lợi bổ sung nào được xác định với Fabalina.

Các phản ứng bất lợi được trình bày trong bảng dưới đây được liệt kê theo phân loại cơ quan hệ thống 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 ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$) và không rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm trùng và ký sinh trùng	Thường gặp	Nhiễm trùng đường tiết niệu
	Thường gặp	Nhiễm nấm Candida âm đạo, viêm âm hộ-âm đạo, viêm quy đầu và các nhiễm trùng sinh dục khác
	Thường gặp	Viêm mũi họng
	Hiếm gặp	Viêm cân mạc hoại tử đáy chậu (Fournier's gangrene)

Rối loạn hệ miễn dịch	Ít gặp	Quá mẫn
	Ít gặp	Phù mạch, mày đay
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp	Hạ đường huyết (khi dùng với sulphonylurea hoặc insulin)
	Thường gặp	Khát nước
	Hiếm gặp	Nhiễm toan ceton do đái tháo đường
Rối loạn mạch máu	Ít gặp	Giảm thể tích
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Thường gặp	Ho
Rối loạn tiêu hóa	Thường gặp	Táo bón
	Ít gặp	Viêm tụy
	Hiếm gặp	Loét miệng
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Ngứa
	Thường gặp	Phát ban
	Không rõ	Pemphigoid bong nước
Rối loạn thận và tiết niệu	Thường gặp	Tăng tiểu tiện
	Ít gặp	Khó tiểu
	Rất hiếm gặp	Viêm thận kẽ ống thận
Xét nghiệm	Thường gặp	Tăng amylase
	Thường gặp	Tăng lipase
	Ít gặp	Tăng hematocrit
	Ít gặp	Tăng lipid máu
	Ít gặp	Tăng creatinin máu/Giảm mức lọc cầu thận

Hạ đường huyết:

Trong các thử nghiệm lâm sàng gộp của Fabalina ở những bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường type 2 và kiểm soát đường huyết không đầy đủ khi dùng metformin nền, tần suất các biến cố 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 kể về tỷ lệ ở những bệnh nhân được điều trị bằng các liều lượng khác nhau của Fabalina so với điều trị bằng empagliflozin hoặc linagliptin.

Một bệnh nhân dùng Fabalina đã gặp phải biến cố hạ đường huyết nghiêm trọng được xác nhận (do nhà nghiên cứu xác định) (được định nghĩa là biến cố cần hỗ trợ) trong các thử nghiệm có đối chứng tích cực hoặc giả dược (tần suất chung là 0,1%).

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

Hạ đường huyết với empagliflozin:

Tần suất hạ đường huyết phụ thuộc vào liệu pháp nền trong các thử nghiệm tương ứng và tương tự nhau đối với empagliflozin và giả dược khi dùng đơn trị liệu, khi dùng bổ sung cho metformin

và khi dùng bổ sung cho pioglitazone +/- metformin. Tần suất bệnh nhân bị hạ đường huyết tăng ở những bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin so với giả dược khi được dùng bổ sung vào metformin cộng với sulphonylurea (empagliflozin 10 mg: 16,1%, giả dược: 8,4%), bổ sung vào insulin nền +/- metformin và +/-sulphonylurea (empagliflozin 10 mg: 19,5%, giả dược: 20,6% trong quá trình điều trị ban đầu kéo dài 18 tuần khi không thể điều chỉnh insulin; empagliflozin 10 mg và 25 mg: 36,1%, giả dược 35,3% trong thử nghiệm kéo dài 78 tuần) và bổ sung vào insulin MDI có hoặc không có metformin (empagliflozin 10 mg: 39,8%, giả dược: 37,2% trong 18 tuần điều trị ban đầu khi không thể điều chỉnh insulin; empagliflozin 10 mg: 51,1%, giả dược: 58% trong thử nghiệm kéo dài 52 tuần).

Hạ đường huyết nghiêm trọng với empagliflozin (các trường hợp cần hỗ trợ):

Tần suất bệnh nhân bị các biến cố hạ đường huyết nghiêm trọng thấp (< 1%) và tương tự nhau khi dùng empagliflozin và giả dược dưới dạng đơn trị liệu, dạng bổ sung cho metformin +/- sulphonylurea và dạng bổ sung cho pioglitazone +/- metformin.

Tần suất bệnh nhân bị các biến cố hạ đường huyết nghiêm trọng tăng ở những bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin so với giả dược khi được dùng bổ sung vào insulin nền +/- metformin và +/- sulphonylurea (empagliflozin 10 mg: 0%, giả dược: 0% trong 18 tuần đầu điều trị khi không thể điều chỉnh insulin; empagliflozin 10 mg: 0%, giả dược 0% trong thử nghiệm kéo dài 78 tuần) và bổ sung vào insulin MDI có hoặc không có metformin (empagliflozin 10 mg: 1,6%, giả dược: 1,6% trong 18 tuần đầu điều trị khi không thể điều chỉnh insulin và trong thử nghiệm kéo dài 52 tuần).

Hạ đường huyết với linagliptin:

Tác dụng phụ được báo cáo thường xuyên nhất trong các thử nghiệm lâm sàng với linagliptin là hạ đường huyết được quan sát thấy khi dùng phối hợp ba loại thuốc, linagliptin cộng với metformin cộng với sulphonylurea (22,9% so với 14,8% ở nhóm dùng giả dược).

Tình trạng hạ đường huyết trong các thử nghiệm có đối chứng giả dược (10,9%; N=471) có mức độ nhẹ (80%; N=384), trung bình (16,6%; N=78) hoặc nghiêm trọng (1,9%; N=9).

Nhiễm trùng đường tiết niệu:

Trong các thử nghiệm lâm sàng với Fabalina, không có sự khác biệt đáng kể nào về tần suất nhiễm trùng đường tiết niệu ở những bệnh nhân được điều trị bằng Fabalina (Fabalina 25 mg/5 mg: 8,5%; Fabalina 5/10: 7,5%) so với những bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin và linagliptin. Các tần suất này tương đương với những tần suất được báo cáo từ các thử nghiệm lâm sàng về empagliflozin (xem thêm phần 4.4).

Trong các thử nghiệm empagliflozin, tần suất chung của nhiễm trùng đường tiết niệu cao hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin 10 mg (8,8%) so với giả dược (7,2%). 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. Cường độ nhiễm trùng đường tiết niệu tương tự như giả dược đối với các báo cáo cường độ nhẹ, trung bình và nặng. Nhiễm trùng đường tiết niệu được báo cáo thường xuyên hơn ở những bệnh

nhân nữ được điều trị bằng empagliflozin so với giả dược, nhưng không phải ở những bệnh nhân nam.

Bệnh nấm âm đạo, viêm âm hộ - âm đạo, viêm quy đầu và các bệnh nhiễm trùng sinh dục khác:

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

Trong các thử nghiệm empagliflozin, bệnh nấm âm đạo, viêm âm hộ - âm đạo, viêm quy đầu và các nhiễm trùng sinh dục khác được báo cáo thường xuyên hơn đối với empagliflozin 10 mg (4,0%) 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 sự khác biệt về tần suất ít rõ rệt hơn ở bệnh nhân nam. Các nhiễm trùng đường sinh dục có cường độ nhẹ và trung bình, không có trường hợp nào có cường độ nghiêm trọng.

Các trường hợp hẹp bao quy đầu/hẹp bao quy đầu mắc phải đã được báo cáo đồng thời với nhiễm trùng bộ phận sinh dục và trong một số trường hợp, cần phải cắt bao quy đầu.

Đi tiểu nhiều hơn:

Trong các thử nghiệm lâm sàng với Fabalina, tình trạng đi tiểu nhiều ở những bệnh nhân được điều trị bằng Fabalina (Fabalina 25 mg/5 mg: 2,6%; Fabalina 5/10: 1,4%) được báo cáo thường xuyên hơn so với linagliptin và với tần suất tương tự như empagliflozin. Nhìn chung, tần suất đối với Fabalina tương đương với những tần suất được báo cáo từ các thử nghiệm lâm sàng về empagliflozin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin, tình trạng đi tiểu nhiều (bao gồm các thuật ngữ được định nghĩa trước là tiểu nhiều, tiểu nhiều, tiểu đêm) được quan sát thấy ở tần suất cao hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3,5%) so với giả dược (1,4%). Tình trạng đi tiểu nhiều chủ yếu ở mức độ nhẹ hoặc trung bình. Tần suất tiểu đêm được báo cáo là tương đương giữa giả dược và empagliflozin (< 1%).

Giảm thể tích:

Trong các thử nghiệm lâm sàng với Fabalina, không có sự khác biệt đáng kể nào về tần suất giảm thể tích ở những bệnh nhân được điều trị bằng Fabalina (Fabalina 25 mg/5 mg: 0,4%; Fabalina 5/10: 0,8%) so với những bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin và linagliptin. Các tần suất này tương đương với những tần suất được báo cáo từ các thử nghiệm lâm sàng về empagliflozin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin, tần suất chung của tình trạng giảm thể tích (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 máu, hạ huyết áp tư thế đứng và ngất xỉu) là tương tự nhau ở những bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 0,6%) và giả dược

(0,3%). Tần suất các biến cố giảm thể tích tăng lên ở những bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên được điều trị bằng empagliflozin 10 mg (2,3%) so với giả dược (2,1%).

Creatinin máu tăng/Tốc độ lọc cầu thận giảm:

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

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

Người già:

Trong các thử nghiệm lâm sàng, mười chín bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên đã được điều trị bằng Fabalina. Không có bệnh nhân nào trên 85 tuổi. Hồ sơ an toàn của Fabalina không khác nhau ở người cao tuổi. Dựa trên kinh nghiệm về empagliflozin, bệnh nhân cao tuổi có thể có nguy cơ giảm thể tích cao hơn.

Trẻ nhỏ:

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

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. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Hoàn

Kiểm - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642;

Email: di.pvcenter@gmail.com

13. Quá liều và cách xử trí

Triệu chứng

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở người tình nguyện khỏe mạnh, liều đơn lên đến 800 mg empagliflozin (tương đương 32 lần liều hàng ngày được khuyến cáo) hoặc nhiều liều 100 mg empagliflozin (tương đương 4 lần liều hàng ngày được khuyến cáo) ở bệnh nhân đái tháo đường tít 2 cho thấy không có độc tính. Empagliflozin làm tăng bài tiết nước tiểu dẫn đến tăng lượng nước tiểu. Sự gia tăng lượng nước tiểu không phụ thuộc vào liều dùng. Không có dữ liệu với liều trên 800 mg ở người.

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

Điều trị

Trong trường hợp quá liều, nên áp dụng các biện pháp hỗ trợ thông thường, ví dụ: loại bỏ thuốc chưa hấp thu khỏi đường tiêu hóa, theo dõi lâm sàng và áp dụng các biện pháp lâm sàng khi cần thiết.

Việc loại bỏ empagliflozin bằng thẩm tách máu chưa được nghiên cứu. Linagliptin không được dự kiến sẽ được loại bỏ đến mức có ý nghĩa điều trị bằng thẩm tách máu.

14. Đặc tính dược lực học

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

Mã ATC: A10BD19

Cơ chế hoạt động:

Fabalina kết hợp hai sản phẩm thuốc hạ đường huyết với cơ chế hoạt động bổ sung cho nhau để cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2: empagliflozin, một chất ức chế chất đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2) và linagliptin, một chất ức chế DPP-4.

Empagliflozin:

Empagliflozin là một chất ức chế có chọn lọc SGLT2 mạnh, có hoạt tính cao (IC₅₀ 1.3 nmol). Empagliflozin không ức chế các chất vận chuyển glucose quan trọng khác đối với sự vận chuyển glucose vào các mô ngoại biên và có tính chọn lọc cao gấp 5.000 lần trên SGLT2 so với SGLT1, chất vận chuyển chính chịu trách nhiệm hấp thụ glucose ở ruột. SGLT2 có mặt chủ yếu ở thận, trong khi sự xuất ở các mô khác là không có. SGLT2 là chất vận chuyển chính chịu trách nhiệm tái hấp thu glucose từ dịch lọc cầu thận trở lại tuần hoàn. Ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 và tăng đường huyết, một lượng glucose lớn hơn được lọc và tái hấp thu. Empagliflozin cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 bằng cách giảm tái hấp thu glucose ở thận. Lượng glucose được loại bỏ bởi thận thông qua cơ chế glycosuric này phụ thuộc vào nồng độ glucose trong máu và GFR. Sự ức chế SGLT2 ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 và tăng đường huyết dẫn đến bài tiết glucose quá mức vào nước tiểu. Ngoài ra, việc bắt đầu dùng empagliflozin làm tăng bài tiết natri dẫn đến lợi tiểu và giảm thể tích nội mạch.

Ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2, bài tiết glucose qua nước tiểu tăng ngay lập tức sau liều đầu tiên của empagliflozin và tiếp tục trong khoảng thời gian dùng thuốc 24 giờ. Bài tiết glucose qua nước tiểu tăng được duy trì khi kết thúc giai đoạn điều trị 4 tuần, trung bình khoảng 78 g/ngày. Bài tiết glucose qua nước tiểu tăng dẫn đến giảm ngay lập tức nồng độ glucose trong huyết tương ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2. Empagliflozin cải thiện cả nồng độ glucose trong huyết tương lúc đói và sau ăn. Cơ chế hoạt động của empagliflozin không phụ thuộc vào chức năng tế bào beta và con đường insulin và điều này góp phần làm giảm nguy cơ hạ đường huyết. Sự cải thiện các dấu ấn thay thế của chức năng tế bào beta bao gồm Đánh giá Mô hình Cân bằng Nội môi (HOMA 8) đã được ghi nhận. Ngoài ra, lợi tiểu thẩm thấu đi kèm với glycosuria gây giảm huyết áp. Các dấu ấn thay thế của huyết áp, glucose và lipid đã được ghi nhận và empagliflozin có thể góp phần mang lại lợi ích tim mạch.

Linagliptin:

Linagliptin là một chất ức chế DPP-4, một enzyme tham gia vào quá trình bất hoạt các hormone incretin GLP-1 và GIP (glucagon-like peptide 1, polypeptide insulinotropic phụ thuộc glucose). Các hormone này nhanh chóng bị thoái hóa bởi enzyme DPP-4. Cả hai hormone incretin đều tham gia vào điều hòa sinh lý cân bằng nội môi glucose. Incretin được tiết ra ở mức cơ bản thấp trong suốt cả ngày và tăng lên ngay lập tức sau bữa ăn. Linagliptin liên kết mạnh với DPP-4 và liên kết có thể đảo ngược dẫn đến tăng và kéo dài nồng độ hormone incretin hoạt động. Linagliptin làm tăng tiết insulin và giảm tiết glucagon phụ thuộc glucose dẫn đến cải thiện tổng thể về cân bằng glucose. Linagliptin liên kết có thể đảo ngược với DPP-4 và do đó làm tăng nồng độ incretin hoạt động. Linagliptin chuẩn độ giảm glucose và tăng tiết insulin. Linagliptin liên kết chọn lọc với DPP-4 và chọn lọc > 10.000 lần so với hoạt tính DPP-8 hoặc DPP-9 *in vitro*.

15. Đặc tính dược động học

Dược động học:

Tốc độ và mức độ hấp thu của empagliflozin và linagliptin trong Fabalina tương đương với sinh khả dụng của empagliflozin và linagliptin khi dùng dưới dạng viên riêng lẻ. Dược động học của empagliflozin và linagliptin trong Fabalina đã được mô tả đặc trưng ở người khỏe mạnh và bệnh nhân tiểu đường tuýp 2. Dược động học của empagliflozin và linagliptin nhìn chung là tương tự ở người khỏe mạnh và bệnh nhân tiểu đường tuýp 2.

Ảnh hưởng của thức ăn:

Fabalina cho thấy ảnh hưởng của thức ăn tương tự như các hoạt chất riêng lẻ. Do đó, Fabalina 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 trung bình (T_{max}) xảy ra sau khi dùng thuốc từ 1,5 đến 2 giờ. Sau khi uống liều đơn 10 mg empagliflozin, nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình (C_{max}) là 1.870 nmol/L và diện tích dưới đường cong (AUC) là 4.740 nmolh/L. Sau khi uống liều đơn 25 mg empagliflozin, C_{max} là 4.740 nmol/L và AUC là 12.800 nmolh/L. Nồng độ đỉnh trong huyết tương và AUC của empagliflozin tăng theo tỷ lệ liều dùng. Các thông số dược động học ở trạng thái ổn định và liều đơn của empagliflozin tương tự nhau, cho thấy dược động học tuyến tính theo thời gian.

Dùng empagliflozin 25 mg sau bữa ăn giàu chất béo và giàu calo dẫn đến giảm nhẹ mức độ hấp thu; AUC giảm khoảng 16% và C_{max} giảm khoảng 37% so với trạng thái nhịn ăn. Ảnh hưởng quan sát được của thức ăn đối với 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

Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định biểu kiến được ước tính là 73,8 L dựa trên phân tích dược động học quần thể. Sau khi dùng dung dịch empagliflozin [^{14}C] đường uống cho người tình nguyện khỏe mạnh, sự phân bố vào tế bào hồng cầu là khoảng 37% và sự gắn kết protein huyết tương là 86%.

Chuyển hóa

Không phát hiện thấy các chất chuyển hóa chính của empagliflozin trong huyết tương người và các chất chuyển hóa nhiều nhất là ba chất liên hợp glucuronide (2-, 3- và 6-O-glucuronide). Phoi nhiễm toàn thân của mỗi chất chuyển hóa nhỏ hơn 10% tổng các chất liên quan đến thuốc. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy con đường chuyển hóa chính của empagliflozin ở người là glucuronid hóa.

Thải trừ

Dựa trên phân tích dược động học quần thể, thời gian bán thải cuối cùng biểu kiến của empagliflozin được ước tính là 12,4 giờ và độ thanh thải đường uống biểu kiến là 10,6 L/giờ. Độ biến thiên giữa các cá thể và độ biến thiên dư đối với độ thanh thải đường uống của empagliflozin lần lượt là 39,1% và 35,8%. Với liều dùng một lần mỗi ngày, nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định của empagliflozin tăng 22% so với liều đơn.

Sau khi dùng dung dịch empagliflozin [^{14}C] đường uống cho người tình nguyện khỏe mạnh, khoảng 96% độ phóng xạ liên quan đến thuốc được thải trừ trong phân (54%) hoặc nước tiểu (41%). Độ thanh thải qua thận của empagliflozin chiếm khoảng 70 mL/phút.

Linagliptin:

Hấp thu

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

Sau khi dùng liều 5 mg linagliptin một lần mỗi ngày, nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được sau liều thứ ba. AUC huyết tương 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 trong và giữa các đối tượng đối với AUC của linagliptin là nhỏ (lần lượt là 12,6% và 28,5%). Do sự liên kết phụ thuộc nồng độ của linagliptin với DPP-4, dược động học của linagliptin dựa trên tổng lượng phơi nhiễm không phải là tuyến tính; thực tế là AUC huyết tương tổng của linagliptin tăng theo cách ít tỷ lệ thuận với liều trong khi AUC không liên kết tăng theo cách gần tỷ lệ thuận với liều.

Sinh khả dụng tuyệt đối của linagliptin là khoảng 30%. Dùng đồng thời bữa ăn nhiều chất béo với linagliptin kéo dài thời gian đạt $C_{\max}$ thêm 2 giờ và giảm $C_{\max}$ 15% nhưng không thấy ảnh hưởng đến AUC_{0-72h}. Không có tác dụng có liên quan về mặt lâm sàng nào của những thay đổi $C_{\max}$ và $T_{\max}$ được mong đợi; do đó, linagliptin có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

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

Phân bố

Thể tích phân bố biểu kiến ở trạng thái ổn định sau khi dùng liều tĩnh mạch đơn 5 mg linagliptin cho người tình nguyện khỏe mạnh là khoảng 1.110 L, cho thấy linagliptin phân bố rộng rãi đến các mô. Sự gắn kết protein huyết tương của linagliptin phụ thuộc vào nồng độ, giảm từ khoảng

99% ở nồng độ 1 nmol/L xuống 75-89% ở nồng độ ≥ 30 nmol/L, phản ánh sự bão hòa của sự gắn kết với DPP-4 khi nồng độ linagliptin tăng.

Chuyển hóa

Sau khi dùng liều linagliptin [^{14}C] đường uống 10 mg, khoảng 5% độ phóng xạ được thải trừ trong nước tiểu. Chuyển hóa đóng vai trò thứ yếu trong việc thải trừ linagliptin. Linagliptin chủ yếu được thải trừ dưới dạng thuốc không thay đổi và 13,3% linagliptin được tìm thấy là các chất chuyển hóa. Các chất chuyển hóa này không có hoạt tính dược lý và do đó không góp phần vào hoạt tính ức chế DPP-4 trong huyết tương của linagliptin.

Thải trừ

Nồng độ linagliptin trong huyết tương giảm theo cách ba pha với thời gian bán thải cuối cùng kéo dài (thời gian bán thải cuối cùng của linagliptin lớn hơn 100 giờ) chủ yếu liên quan đến sự gắn kết chặt chẽ, bão hòa của linagliptin với DPP-4 và không góp phần vào sự tích lũy của thuốc. Thời gian bán thải hiệu quả để tích lũy linagliptin, được xác định từ việc dùng nhiều liều 5 mg linagliptin đường uống, là khoảng 12 giờ.

Sau khi dùng liều linagliptin [^{14}C] đường uống cho người tình nguyện khỏe mạnh, khoảng 85% độ phóng xạ được thải trừ trong phân (80%) hoặc nước tiểu (5%). Độ thanh thải qua thận ở trạng thái ổn định là khoảng 70 mL/phút.

Suy thận:

Empagliflozin

Ở bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng (độ lọc cầu thận [GFR] 30 đến <90 mL/phút/1,73 m²) và bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối (ESRD), AUC của empagliflozin tăng lần lượt khoảng 18%, 20%, 66% và 48% so với người có chức năng thận bình thường. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của empagliflozin tương tự nhau ở bệnh nhân suy thận trung bình và bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Nồng độ empagliflozin trong huyết tương tương tự nhau ở bệnh nhân suy thận nhẹ và trung bình so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Phân tích dược động học quần thể cho thấy độ thanh thải đường uống biểu kiến của empagliflozin giảm khi độ lọc cầu thận giảm, dẫn đến tăng độ phơi nhiễm của thuốc.

Linagliptin

Ở bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng (độ thanh thải creatinin [CrCl] <50 mL/phút) so với người có chức năng thận bình thường, nồng độ linagliptin trong huyết tương ở trạng thái ổn định tăng lần lượt khoảng 1,7 lần, 2,7 lần và 5 lần. Ở bệnh nhân suy thận nặng (CrCl <30 mL/phút), nồng độ linagliptin trong huyết tương tăng khoảng 4 lần so với người có chức năng thận bình thường.

Các dự đoán ở trạng thái ổn định đối với AUC của linagliptin ở bệnh nhân ESRD cho thấy mức độ phơi nhiễm tương đương với bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng. Ngoài ra, linagliptin không được dự kiến sẽ được loại bỏ đến mức độ có ý nghĩa điều trị bằng thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc.

Suy gan:

Empagliflozin

Ở bệnh nhân suy gan nhẹ, trung bình và nặng (phân loại Child-Pugh), AUC và Cmax của empagliflozin tăng lần lượt là 23%, 47% và 75% và 4%, 23% và 48% so với bệnh nhân có chức năng gan bình thường.

Linagliptin

Ở bệnh nhân không mắc bệnh tiểu đường bị suy gan nhẹ, trung bình và nặng (theo phân loại Child-Pugh), AUC và Cmax trung bình của linagliptin tương tự nhau so với người khỏe mạnh sau khi dùng nhiều liều 5 mg linagliptin.

Chỉ số khối cơ thể (BMI):

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

Giới tính:

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

Chủng tộc:

Không có sự khác biệt đáng kể trên lâm sàng về dược động học của empagliflozin hoặc linagliptin được thấy trong phân tích dược động học quần thể và các thử nghiệm giai đoạn 1 chuyên dụng.

Người cao tuổi:

Tuổi không có ảnh hưởng đáng kể trên lâm sàng đến dược động học của empagliflozin hoặc linagliptin dựa trên phân tích dược động học quần thể. Bệnh nhân cao tuổi (85 tuổi trở lên) có nồng độ linagliptin trong huyết tương tương đương so với bệnh nhân trẻ tuổi.

Trẻ nhỏ:

Empagliflozin

Một thử nghiệm Giai đoạn 1 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 tiểu đường tuýp 2. Các đáp ứng dược động học và dược lực học quan sát được phù hợp với những đáp ứng được tìm thấy ở đối tượng người lớn.

Một thử nghiệm Giai đoạn 3 ở bệnh nhân nhi đã kiểm tra dược động học và dược lực học (thay đổi HbA_{1c} so với đường cơ sở) của empagliflozin 10 mg với khả năng tăng liều lên 25 mg ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến 17 tuổi mắc bệnh tiểu đường tuýp 2. Mối quan hệ phơi nhiễm-đáp ứng quan sát được là tương đương ở người lớn và trẻ em và thanh thiếu niên. Dùng empagliflozin đường uống dẫn đến mức độ phơi nhiễm nằm trong phạm vi quan sát được ở bệnh nhân người lớn. Nồng độ trung bình hình học ở trạng thái ổn định và tỷ lệ trung bình hình học sau 1,5 giờ sau khi dùng thuốc một lần mỗi ngày lần lượt là 26,5 nmol/L và 1308 nmol/L với

empagliflozin 10 mg một lần mỗi ngày và 67,0 nmol/L và 525 nmol/L với empagliflozin 25 mg một lần mỗi ngày.

Linagliptin

Một thử nghiệm Giai đoạn 1 đã kiểm tra được động học và dược lực học (thay đổi HbA_{1c} so với đường cơ sở) của linagliptin 5 mg ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến 17 tuổi mắc bệnh tiểu đường tuýp 2. Các đáp ứng được động học và dược lực học quan sát được phù hợp với những đáp ứng được tìm thấy ở đối tượng người lớn. Linagliptin 5 mg cho thấy sự vượt trội so với giả dược (thay đổi HbA_{1c}: -0,34% (95% CI -0,53; -0,14) và thay đổi đường huyết lúc đói: -0,75 mmol/L (95% CI -1,37; -0,13)). Mối quan hệ phơi nhiễm-đáp ứng quan sát được là tương đương ở bệnh nhân nhi và bệnh nhân người lớn. Dùng linagliptin đường uống dẫn đến mức độ phơi nhiễm nằm trong phạm vi quan sát được ở bệnh nhân người lớn. Nồng độ trung bình hình học ở trạng thái ổn định là 6,05 nmol/L và diện tích dưới đường cong là 56,4 nmol*giờ/L.

Tương tác thuốc:

Không có thử nghiệm tương tác thuốc nào được thực hiện với Fabalina và các thuốc khác; tuy nhiên, các thử nghiệm như vậy đã được thực hiện với các hoạt chất riêng lẻ.

Đánh giá in vitro về empagliflozin:

Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, empagliflozin không ức chế, bất hoạt hoặc gây cảm ứng các isoform CYP450. Các tương tác thuốc liên quan đến các isoform CYP450 và UGT chính với empagliflozin và các thuốc dùng đồng thời được coi là không có khả năng xảy ra.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy con đường chuyển hóa chính của empagliflozin ở người là glucuronid hóa bởi uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase (UGT) UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 và UGT2B7.

Empagliflozin là chất nền của các chất vận chuyển hấp thu ở người OAT3, OATP1B1 và OATP1B3, nhưng không phải Chất vận chuyển Anion Hữu cơ 1 (OAT1) và Chất vận chuyển Cation Hữu cơ 2 (OCT2). Empagliflozin là chất nền của P-glycoprotein (P-gp) và protein kháng ung thư vú (BCRP).

Empagliflozin không ức chế P-gp ở liều điều trị. Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, empagliflozin được coi là không có khả năng gây ra tương tác với các thuốc là chất nền P-gp. Dùng đồng thời digoxin, một chất nền P-gp, với empagliflozin dẫn đến 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 ở nồng độ huyết tương có liên quan trên lâm sàng và do đó, các tương tác thuốc-thuốc với các chất nền của các chất vận chuyển hấp thu này được coi là không có khả năng xảy ra.

Đánh giá in vitro về linagliptin:

Linagliptin là chất nền cho OATP3, OCT2, OAT4, OCTN1 và OCTN2, cho thấy khả năng hấp thu qua trung gian OATP3 ở gan, hấp thu qua trung gian OCT2 ở thận và bài tiết qua trung gian OAT4, OCTN1 và OCTN2 ở thận.

Các hoạt động OATP2, OATP8, OATP1B1, OATP1B3, OAT2, OAT4, OCTN1 và OCTN2 bị ức chế nhẹ đến yếu bởi linagliptin.

16. Quy cách đóng gói

Hộp 3 vỉ x 10 viên, vỉ nhôm/PVC, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 6 vỉ x 10 viên, vỉ nhôm/PVC, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 9 vỉ x 10 viên, vỉ nhôm/PVC, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng thuốc

Bảo quản: Nơi khô, dưới 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: TCCS

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc



Công ty cổ phần Dược phẩm Pharbaco Thái Bình

Lô CN01 – Cụm công nghiệp An Ninh, Xã Tiền Hải, Tỉnh Hưng Yên, Việt Nam