

Rx- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

LINAPAG 5/10

ĐỂ XA TẮM TAY CỦA TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC

1. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Linagliptin 5,00 mg

Empagliflozin 10,00 mg

Thành phần tá dược: Vừa đủ 1 viên nén bao phim (Mannitol, Starch 1500, Tinh bột ngô, Copovidon, Crospovidon, Talc, Magnesi stearat, Hypromellose, Titan dioxide, PEG 6000, Oxid sắt vàng).

2. Dạng bào chế

Viên nén bao phim.

Viên nén tròn bao phim, màu vàng nhạt, một mặt có chữ SPM, cạnh và thành viên lành lặn.

3. Chỉ định:

LINAPAG là sự kết hợp giữa empagliflozin và linagliptin được chỉ định như một biện pháp hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng và tập thể dục để cải thiện kiểm soát đường huyết ở người lớn mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2.

Empagliflozin được chỉ định để giảm nguy cơ tử vong do tim mạch ở người lớn mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2 và đã mắc bệnh tim mạch.

Giới hạn sử dụng:

LINAPAG không được khuyến cáo sử dụng để cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1.

Nó có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan đái tháo đường ở những bệnh nhân này (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Linapag chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân có tiền sử viêm tụy. Chưa biết liệu bệnh nhân có tiền sử viêm tụy có tăng nguy cơ phát triển viêm tụy khi sử dụng LINAPAG hay không (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

LINAPAG không được khuyến cáo sử dụng để cải thiện kiểm soát đường huyết ở người lớn mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2 có eGFR dưới 30 mL/phút/1,73 m². LINAPAG có thể không hiệu quả trong kiểm soát này dựa trên cơ chế hoạt động của nó.

4. Liều dùng và cách dùng:

Xét nghiệm trước khi bắt đầu dùng LINAPAG

- Đánh giá chức năng thận trước khi bắt đầu dùng LINAPAG và theo chỉ định lâm sàng (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).
- Đánh giá tình trạng thể tích. Ở những bệnh nhân bị suy giảm thể tích, điều chỉnh tình trạng này trước khi bắt đầu dùng LINAPAG (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú).

Liều dùng và các dùng:

Liều khuyến cáo của LINAPAG là 10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin một lần mỗi ngày vào buổi sáng, uống cùng hoặc không cùng thức ăn. Ở những bệnh nhân dung nạp thuốc có thể tăng lên 25 mg empagliflozin/5 mg linagliptin.

Khuyến cáo về liều lượng ở bệnh nhân suy thận

LINAPAG không được khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân có eGFR dưới 30 mL/phút/1,73 m² và chống chỉ định ở bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo.

Quên liều

- Nếu quên liều, hướng dẫn bệnh nhân dùng liều đó càng sớm càng tốt.
- Không tăng gấp đôi liều tiếp theo

Phẫu thuật

Ngừng LINAPAG trong ít nhất 3 ngày, nếu có thể, trước cuộc phẫu thuật lớn hoặc cái thủ thuật liên quan đến nhịn ăn kéo dài. Tiếp tục sử dụng LINAPAG khi bệnh nhân ổn định về mặt lâm sàng và đã tiếp tục dùng thuốc đường uống.

5. Chống chỉ định:

- Chống chỉ định suy thận nặng, bệnh thận giai đoạn cuối hoặc lọc máu (xem phần Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú)
- Tiền sử phản ứng quá mẫn nghiêm trọng với empagliflozin, linagliptin hoặc bất kỳ tá dược nào trong thuốc, đã xảy ra các phản ứng như sốc phản vệ, phù mạch, tình trạng bong tróc da, nổi mề đay hoặc phản ứng quá mức ở phế quản.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Nhiễm toan ceton do đái tháo đường ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1 và nhiễm toan ceton khác

Ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1, empagliflozin, một thành phần của LINAPAG, làm tăng đáng kể nguy cơ nhiễm toan đái tháo đường, một biến cố đe dọa tính mạng, vượt quá tỷ lệ thông thường. Trong các thử nghiệm đối chứng bằng giả được trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1, nguy cơ nhiễm toan ceton tăng rõ rệt ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế đồng vận chuyển natri glucose 2 (SGLT2) so với những bệnh nhân dùng giả được và nhiễm toan ceton gây tử vong đã xảy ra với empagliflozin. LINAPAG không

được chỉ định để kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1.

Đái tháo đường tuýp 2 và rối loạn tuyến tụy (ví dụ, tiền sử viêm tụy hoặc phẫu thuật tuyến tụy) cũng là những yếu tố nguy cơ gây nhiễm toan ceton. Đã có báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về các trường hợp tử vong do nhiễm toan ceton ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 sử dụng ức chế SGLT2, bao gồm empagliflozin/linagliptin.

Các tình trạng thúc đẩy nhiễm toan đái tháo đường hoặc nhiễm toan ceton khác bao gồm thiếu insulin do giảm liều insulin hoặc bỏ liều insulin, bệnh sốt cấp tính, giảm lượng calo, chế độ ăn sinh ceton, phẫu thuật, giảm thể tích và lạm dụng rượu.

Các dấu hiệu và triệu chứng phù hợp với tình trạng mất nước và nhiễm toan chuyển hóa nặng, bao gồm buồn nôn, nôn, đau bụng, khó chịu toàn thân và khó thở. Mức đường huyết lúc biểu hiện có thể thấp hơn mức thường được dự kiến đối với nhiễm toan đái tháo đường (ví dụ: dưới 250 mg/dL). Nhiễm toan ceton và glucose niệu có thể tồn tại lâu hơn dự kiến. Sự bài tiết glucose qua nước tiểu vẫn tồn tại trong 3 ngày sau khi ngừng LINAPAG; tuy nhiên, đã có báo cáo sau khi đưa empagliflozin/linagliptin ra thị trường về tình trạng nhiễm toan ceton và/hoặc glucose niệu kéo dài hơn 6 ngày và một số báo cáo lên đến 2 tuần sau khi ngừng thuốc ức chế SGLT2.

Xem xét theo dõi ceton ở những bệnh nhân có nguy cơ nhiễm toan ceton nếu được chỉ định theo tình huống lâm sàng. Đánh giá nhiễm toan ceton bất kể mức đường huyết hiện tại ở những bệnh nhân có dấu hiệu và triệu chứng phù hợp với nhiễm toan chuyển hóa nặng. Nếu nghi ngờ nhiễm toan ceton, ngừng sử dụng LINAPAG, đánh giá kịp thời và điều trị nhiễm toan ceton nếu được xác nhận. Theo dõi bệnh nhân để giải quyết tình trạng nhiễm toan ceton trước khi bắt đầu sử dụng lại LINAPAG.

Ngừng sử dụng LINAPAG, nếu có thể, trong các tình huống lâm sàng tạm thời có thể khiến bệnh nhân nhiễm toan ceton. Tiếp tục sử dụng LINAPAG khi bệnh nhân ổn định về mặt lâm sàng và đã tiếp tục dùng thuốc đường uống (xem *Liều dùng và cách dùng*).

Hướng dẫn tất cả bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng của nhiễm toan ceton, hướng dẫn bệnh nhân ngừng LINAPAG và tìm kiếm sự chăm sóc y tế ngay lập tức nếu xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng.

Viêm tụy

Viêm tụy cấp, bao gồm viêm tụy gây tử vong, đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng linagliptin. Trong thử nghiệm CARMELINA, viêm tụy cấp được báo cáo ở 9 (0,3%) bệnh nhân được điều trị bằng linagliptin và ở 5 (0,1%) bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Hai bệnh nhân được điều trị bằng linagliptin trong thử nghiệm CARMELINA bị viêm tụy cấp dẫn đến tử vong. Đã có báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về viêm tụy cấp, bao gồm cả viêm tụy gây tử vong, ở những bệnh nhân điều trị bằng linagliptin.

Chú ý cẩn thận các dấu hiệu và triệu chứng tiềm ẩn của viêm tụy. Nếu nghi ngờ viêm tụy, ngừng LINAPAG ngay lập tức và bắt đầu điều trị phù hợp. Không rõ liệu bệnh nhân có tiền sử viêm tụy có tăng nguy cơ phát triển viêm tụy khi sử dụng LINAPAG hay không.

Suy giảm thể tích

Empagliflozin có thể gây suy giảm thể tích nội mạch, đôi khi có thể biểu hiện dưới dạng hạ huyết áp có triệu chứng hoặc thay đổi creatinine cấp tính thoáng qua (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc). Đã có báo cáo sau khi đưa empagliflozin/linagliptin ra thị trường về tổn thương thận cấp tính, trong các bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 đang dùng thuốc ức chế SGLT2, bao gồm cả empagliflozin, một số bệnh nhân phải nhập viện và lọc máu. Bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận (eGFR dưới 60 mL/phút/1,73 m²), bệnh nhân cao tuổi hoặc bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu quai có thể tăng nguy cơ giảm thể tích hoặc hạ huyết áp. Trước khi bắt đầu dùng LINAPAG ở những bệnh nhân có một hoặc nhiều đặc điểm này, đánh giá tình trạng thể tích và chức năng thận. Ở những bệnh nhân bị giảm thể tích, điều chỉnh tình trạng này trước khi bắt đầu dùng LINAPAG. Theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng giảm thể tích và chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị.

Nhiễm trùng đường tiết niệu và viêm bể thận

Đã có báo cáo về nhiễm trùng đường tiết niệu nghiêm trọng bao gồm nhiễm trùng đường tiết niệu và viêm bể thận cần nhập viện ở những bệnh nhân dùng empagliflozin. Điều trị bằng empagliflozin làm tăng nguy cơ nhiễm trùng đường tiết niệu. Đánh giá bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng của nhiễm trùng đường tiết niệu và điều trị kịp thời nếu có chỉ định (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc).

Hạ đường huyết khi sử dụng đồng thời với Insulin và thuốc kích thích tiết insulin

Insulin và thuốc kích thích tiết insulin được biết là gây hạ đường huyết. Nguy cơ hạ đường huyết tăng lên khi sử dụng LINAPAG kết hợp với thuốc kích thích tiết insulin (ví dụ sulfonylurea) hoặc insulin.

Do đó, có thể cần dùng liều thấp hơn của thuốc kích thích tiết insulin hoặc insulin để giảm nguy cơ hạ đường huyết khi dùng kết hợp với LINAPAG.

Viêm cân hoại tử vùng đáy chậu (hoại thư Fournier)

Các báo cáo về viêm cân hoại tử vùng đáy chậu (hoại thư Fournier), một bệnh nhiễm trùng hoại tử hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và đe dọa tính mạng cần can thiệp phẫu thuật khẩn cấp, đã được xác định ở những bệnh nhân đái tháo đường đang dùng thuốc ức chế SGLT2, bao gồm cả empagliflozin. Các trường hợp đã được báo cáo ở cả nữ và nam. Kết quả nghiêm trọng bao gồm nhập viện, phẫu thuật nhiều lần và tử vong.

Bệnh nhân được điều trị bằng LINAPAG có biểu hiện đau hoặc nhạy cảm, ban đỏ hoặc sưng ở vùng sinh dục hoặc vùng đáy chậu, cùng với sốt hoặc khó chịu, nên được đánh giá xem có bị viêm cân hoại tử hay không. Nếu nghi ngờ, bắt đầu điều trị ngay lập tức bằng kháng sinh phổ rộng, và nếu cần thiết, phẫu thuật cắt bỏ. Ngừng LINAPAG, theo dõi chặt chẽ mức đường huyết và đưa ra liệu pháp thay thế thích hợp để kiểm soát đường huyết.

Nhiễm nấm sinh dục

Empagliflozin làm tăng nguy cơ nhiễm nấm sinh dục (xem Tác dụng không mong muốn của thuốc). Bệnh nhân có tiền sử nhiễm nấm sinh dục mạn tính hoặc tái phát có nhiều khả năng bị nhiễm nấm sinh dục hơn. Theo dõi và điều trị phù hợp.

Cắt cụt chi dưới

Trong một số nghiên cứu lâm sàng với thuốc ức chế SGLT2, đã quan sát thấy sự mất cân bằng về tỷ lệ cắt cụt chi dưới. Qua bốn thử nghiệm về kết quả của empagliflozin, tỷ lệ biến cố cắt cụt chi dưới lần lượt là 4,3 và 5,0 trên 1.000 năm bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược và nhóm dùng empagliflozin 10 mg hoặc 25 mg, với HR là 1,05 (95% CI) (0,81; 1,36).

Trong một thử nghiệm dài hạn về kết quả tim – thận, ở những bệnh nhân mắc bệnh thận mãn tính, sự xuất hiện của cắt cụt chi dưới đã được báo cáo với tỷ lệ biến cố tương ứng là 2,9 và 4,3 trên 1.000 năm bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược và nhóm điều trị bằng empagliflozin 10 mg. Cắt cụt ngón chân và giữa bàn chân là thường xuyên nhất (21 trong số 28 bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin 10 mg bị cắt cụt chi dưới) và một số trường hợp liên quan đến trên và dưới đầu gối. Một số bệnh nhân bị cắt cụt nhiều chi. LINAPAG không được chỉ định để điều trị bệnh thận mạn tính.

Bệnh động mạch ngoại biên và nhiễm trùng bàn chân do đái tháo đường (bao gồm cả viêm tủy xương), là những biến cố y khoa phổ biến nhất dẫn đến nhu cầu cắt cụt chi. Nguy cơ cắt cụt chi cao nhất ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh lý bàn chân do đái tháo đường, bệnh động mạch ngoại biên (bao gồm cả cắt cụt chi trước đó) hoặc đái tháo đường.

Tư vấn cho bệnh nhân về tầm quan trọng của việc chăm sóc bàn chân phòng ngừa thường xuyên. Theo dõi bệnh nhân dùng LINAPAG về các dấu hiệu và triệu chứng của nhiễm trùng bàn chân do đái tháo đường (bao gồm viêm tủy xương), đau hoặc nhức mới xuất hiện, đau hoặc loét liên quan đến chi dưới và tiến hành điều trị thích hợp.

Phản ứng quá mẫn

Đã có báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng ở bệnh nhân điều trị bằng linagliptin. Những phản ứng này bao gồm sốc phản vệ, phù mạch và tình trạng bong tróc da. Những phản ứng này khởi phát chủ yếu trong vòng 3 tháng sau khi bắt đầu điều trị bằng linagliptin, với một số báo cáo xảy ra sau liều đầu tiên.

Phù mạch cũng đã được báo cáo với các chất ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) khác. Sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử phù mạch do thuốc ức chế DPP-4 khác vì chưa biết liệu những bệnh nhân này có dễ bị phù mạch khi dùng LINAPAG hay không.

Đã có báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (ví dụ phù mạch) ở bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin.

Nếu xảy ra phản ứng quá mẫn, ngừng sử dụng LINAPAG, điều trị kịp thời theo tiêu chuẩn chăm sóc và theo dõi cho đến khi các dấu hiệu và triệu chứng biến mất. Chống chỉ định LINAPAG ở những bệnh nhân quá mẫn cảm với linagliptin, empagliflozin hoặc bất kỳ tá dược nào của LINAPAG (xem Chống chỉ định).

Đau khớp nặng và gây tàn tật

Đã có báo cáo sau khi đưa empagliflozin/linagliptin ra thị trường về tình trạng đau khớp nặng và gây tàn tật ở bệnh nhân dùng linagliptin. Thời gian xuất hiện các triệu chứng sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc thay đổi từ một ngày đến nhiều năm. Bệnh nhân thấy giảm các triệu chứng khi ngừng thuốc. Một nhóm nhỏ bệnh nhân bị tái phát các triệu chứng khi sử dụng lại thuốc hoặc thuốc ức chế DPP-4 khác. Xem xét thuốc DPP-4 là nguyên nhân có thể gây đau khớp nghiêm trọng và ngừng thuốc nếu thích hợp.

Bong nước dạng pemphigoid

Bong nước dạng pemphigoid đã được báo cáo ở 7 (0,2%) bệnh nhân được điều trị bằng linagliptin so với không có bệnh nhân nào được điều trị bằng giả dược trong thử nghiệm CARMELINA, và 3 trong số những bệnh nhân này phải nhập viện do bong nước dạng pemphigoid. Sau khi đưa thuốc ra thị trường, đã có báo cáo về các trường hợp bong nước dạng pemphigoid cần nhập viện khi sử dụng thuốc ức chế DPP-4. Trong các trường hợp được báo cáo, bệnh nhân thường hồi phục bằng điều trị ức chế miễn dịch tại chỗ hoặc toàn thân và ngừng dùng thuốc ức chế DPP-4. Yêu cầu bệnh nhân báo cáo sự phát triển của mụn nước hoặc vết trợt da khi dùng LINAPAG. Nếu nghi ngờ có bong nước dạng pemphigoid, nên ngừng sử dụng LINAPAG và xem xét đến bác sĩ da liễu để chẩn đoán và điều trị thích hợp.

Suy tim

Mối liên quan giữa điều trị bằng thuốc ức chế DPP-4 và suy tim đã được quan sát thấy trong các thử nghiệm về kết quả tim mạch đối với hai thành viên khác thuộc nhóm thuốc ức chế DPP-4. Những thử nghiệm này đánh giá bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch.

Xem xét những rủi ro và lợi ích của LINAPAG trước khi bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân có nguy cơ bị suy tim, chẳng hạn như những bệnh nhân có tiền sử suy tim và tiền sử suy thận, đồng thời quan sát những bệnh nhân này về các dấu hiệu và triệu chứng của suy tim trong quá trình điều trị. Tư vấn cho bệnh nhân về các triệu chứng đặc trưng của suy tim và báo cáo ngay các triệu chứng đó. Nếu suy tim phát triển, đánh giá và quản lý theo các tiêu chuẩn chăm sóc hiện hành và xem xét ngừng LINAPAG.

Các đối tượng đặc biệt

Sử dụng ở trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của LINAPAG chưa được thiết lập ở bệnh nhi.

Sử dụng cho người cao tuổi

LINAPAG

Empagliflozin có liên quan đến lợi tiểu thẩm thấu, có thể ảnh hưởng đến tình trạng hydrat hóa của bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên.

Empagliflozin

Trong các thử nghiệm về đái tháo đường tuýp 2 dùng empagliflozin, có 2.721 bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên được điều trị bằng empagliflozin và 491 bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên. Trong các thử nghiệm này, các tác dụng không mong muốn liên quan đến giảm thể tích xảy ra ở 2,1%, 2,3% và 4,4% bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên ở nhóm dùng giả dược, empagliflozin 10 mg và empagliflozin 25 mg một lần mỗi ngày; nhiễm trùng đường tiết niệu xảy ra ở 10,5%, 15,7% và 15,1% bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên ở nhóm dùng giả dược, empagliflozin 10 mg và empagliflozin 25 mg một lần mỗi ngày.

Linagliptin

Trong các thử nghiệm với linagliptin, 1.085 bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên được điều trị bằng linagliptin và 131 bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên. Trong các thử nghiệm linagliptin này, không quan sát thấy sự khác biệt tổng thể về độ an toàn hoặc hiệu quả của linagliptin giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi.

Suy thận

Empagliflozin

Lợi ích hạ đường huyết của empagliflozin 25 mg giảm ở những bệnh nhân có chức năng thận suy giảm. Nguy cơ suy thận, các tác dụng không mong muốn về giảm thể tích và các tác dụng không mong muốn liên quan đến nhiễm trùng đường tiết niệu tăng lên khi chức năng thận suy giảm.

Các thử nghiệm về hiệu quả và an toàn với empagliflozin không đáp ứng cho bệnh nhân mắc ESRD đang chạy thận nhân tạo hoặc bệnh nhân có eGFR dưới 30 ml/phút/1,73 m². Empagliflozin chống chỉ định ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo (xem Chỉ định, Liều dùng và cách dùng, và Chống chỉ định)

Suy gan

LINAPAG có thể được sử dụng ở bệnh nhân suy gan.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Tóm tắt nguy cơ khi mang thai:

Dựa trên dữ liệu trên động vật cho thấy tác dụng phụ trên thận của empagliflozin, LINAPAG không được khuyến cáo trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ.

Dữ liệu hiện có còn hạn chế về empagliflozin/linagliptin, linagliptin hoặc empagliflozin ở phụ nữ mang thai không đủ để xác định nguy cơ dị tật bẩm sinh nặng và sảy thai liên quan đến thuốc. Có những nguy cơ đối với mẹ và thai nhi liên quan đến bệnh đái tháo đường được kiểm soát kém trong thai kỳ.

Trong các nghiên cứu trên động vật, empagliflozin, đã gây ra những thay đổi bất lợi ở thận chuột khi dùng trong giai đoạn thận phát triển tương ứng với ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ ở người. Liều gấp khoảng 13 lần liều lâm sàng tối đa gây ra sự giãn nở bể thận và ống thận có thể hồi phục được. Không quan sát thấy tác động bất lợi nào lên sự phát triển khi sử dụng kết hợp giữa linagliptin và empagliflozin cho chuột mang thai.

Nguy cơ cơ bản ước tính về dị tật bẩm sinh nghiêm trọng là 6% đến 10% ở phụ nữ mắc bệnh đái tháo đường trước khi mang thai có HbA1c > 7 và đã được báo cáo là cao tới 20% đến 25% ở phụ nữ có HbA1c > 10. Nguy cơ sảy thai ước tính đối với nhóm đối tượng được chỉ định vẫn chưa được xác định. Trong dân số Hoa Kỳ nói chung, nguy cơ cơ bản ước tính về dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sảy thai ở các thai kỳ được ghi nhận trên lâm sàng lần lượt là 2% đến 4% và 15% đến 20%.

Cần nhắc nhở lâm sàng

Nguy cơ liên quan đến bệnh tật ở mẹ và/hoặc phôi thai/thai nhi

Bệnh đái tháo đường được kiểm soát kém trong thai kỳ làm tăng nguy cơ thai phụ mắc bệnh nhiễm toan đái tháo đường, tiền sản giật, sảy thai tự nhiên, sinh non và biến chứng khi sinh. Bệnh đái tháo đường được kiểm soát kém làm tăng nguy cơ thai nhi mắc các dị tật bẩm sinh nghiêm trọng, thai chết lưu và bệnh tật liên quan đến thai to.

Dữ liệu

Dữ liệu trên động vật

Các thành phần kết hợp được sử dụng trong giai đoạn hình thành cơ quan không gây quái thai ở chuột với liều kết hợp empagliflozin 700 mg/kg/ngày và linagliptin 140 mg/kg/ngày, gấp 253 và 353 lần so với nồng độ lâm sàng. Nghiên cứu về sự phát triển trước và sau khi sinh chưa được thực hiện với các thành phần kết hợp của LINAPAG.

Empagliflozin: Empagliflozin được dùng trực tiếp cho chuột con từ ngày sau sinh (PND) 21 cho đến 90 PND với các liều 1, 10, 30 và 100 mg/kg/ngày gây tăng trọng lượng thận, giãn ống thận và bể thận ở mức 100 mg/kg/ngày, gấp khoảng 13 lần liều lâm sàng tối đa 25 mg, dựa trên AUC. Những phát hiện này không được quan sát thấy sau thời gian phục hồi 13 tuần không dùng thuốc. Những kết quả này xảy ra khi tiếp xúc với thuốc trong thời kỳ phát triển thận ở chuột tương ứng với giai đoạn cuối của quá trình phát triển thận ở người ở ba tháng giữa và cuối thai kỳ.

Trong các nghiên cứu về sự phát triển của phôi thai ở chuột và thỏ, empagliflozin được dùng trong khoảng thời gian trùng với giai đoạn ba tháng đầu của quá trình hình thành cơ quan ở người. Liều lên tới 300 mg/kg/ngày, xấp xỉ 48 lần (chuột) và 128 lần (thỏ) liều lâm sàng tối đa 25 mg (dựa trên AUC), không gây ra tác dụng phụ đối với sự phát triển. Ở chuột, với liều empagliflozin cao hơn gây độc cho chuột mẹ, dị tật xương chỉ tăng ở bào thai khi dùng liều 700 mg/kg ngày hoặc gấp 154 lần liều tối đa 25 mg trên lâm sàng. Empagliflozin đi qua nhau thai và đến các mô bào thai ở chuột. Ở thỏ, liều empagliflozin cao hơn dẫn đến độc tính cho mẹ và thai nhi ở mức 700 mg/kg/ngày, hoặc gấp 139 lần liều tối đa 25 mg trên lâm sàng.

Trong nghiên cứu về sự phát triển trước và sau khi sinh ở chuột cống mang thai, empagliflozin được dùng từ ngày thứ 6 của thai kỳ đến ngày thứ 20 cho con bú (cai sữa) với liều lên tới 100 mg/kg/ngày (gấp khoảng 16 lần liều lâm sàng tối đa 25 mg) mà không gây độc tính cho chuột mẹ. Trọng lượng cơ thể giảm đã được quan sát thấy ở thế hệ con khi dùng liều lớn hơn hoặc bằng 30 mg/kg/ngày (gấp khoảng 4 lần liều lâm sàng tối đa 25 mg).

Linagliptin: Không quan sát thấy kết quả bất lợi về sự phát triển khi sử dụng linagliptin cho chuột Wistar Han và thỏ Himalayan đang mang thai trong giai đoạn hình thành cơ quan với liều lần lượt lên tới 240 mg/kg/ngày và 150 mg/kg/ngày. Những liều này gấp khoảng 943 lần (chuột) và 1.943 lần (thỏ) liều lâm sàng tối đa 5 mg, dựa trên nồng độ. Không quan sát thấy kết quả bất lợi về chức năng, hành vi hoặc sinh sản ở chuột con sau khi dùng linagliptin cho chuột Wistar Han từ ngày mang thai thứ 6 đến ngày tiết sữa thứ 21 với liều gấp 49 lần liều tối đa được khuyến cáo cho người, dựa trên nồng độ.

Linagliptin đi qua nhau thai vào thai nhi sau khi dùng đường uống ở chuột và thỏ mang thai.

Cho con bú

Tóm tắt rủi ro

Có rất ít thông tin liên quan đến sự hiện diện của LINAPAG hoặc các thành phần riêng lẻ của nó trong sữa mẹ, những ảnh hưởng đối với trẻ sơ sinh bú sữa mẹ hoặc ảnh hưởng đến việc sản xuất sữa. Empagliflozin và linagliptin có trong sữa chuột (xem Dữ liệu). Vì sự trưởng thành của thận ở người xảy ra trong tử cung và trong 2 năm đầu đời khi việc tiếp xúc với sữa mẹ có thể xảy ra nên có thể có nguy cơ đối với thận của người đang phát triển.

Do khả năng xảy ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ, bao gồm cả khả năng empagliflozin ảnh hưởng đến sự phát triển thận sau sinh, nên khuyến bệnh nhân không nên sử dụng LINAPAG khi đang cho con bú.

Dữ liệu

Empagliflozin hiện diện ở mức độ thấp trong mô bào thai chuột sau khi cho chuột mẹ uống một liều duy nhất vào ngày mang thai thứ 18. Trong sữa chuột, tỷ lệ trung bình giữa sữa và huyết tương dao động từ 0,634 đến 5 và lớn hơn 1 từ 2 đến 24 giờ sau liều thuốc. Tỷ lệ sữa và huyết tương tối đa trung bình là 5 xảy ra lúc 8 giờ sau khi dùng thuốc, cho thấy sự tích tụ empagliflozin trong sữa. Chuột chưa trưởng thành tiếp xúc trực tiếp với empagliflozin cho thấy nguy cơ đối với thận đang phát triển (giãn bể thận và ống thận) trong quá trình trưởng thành.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

LINAPAG có ảnh hưởng nhỏ đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Nên khuyến bệnh nhân thực hiện các biện pháp phòng ngừa để tránh hạ đường huyết khi lái xe và vận hành máy móc, đặc biệt khi LINAPAG được sử dụng kết hợp với các thuốc trị đái tháo đường khác được biết là gây hạ đường huyết (ví dụ insulin và các chất tương tự, các sulphonylurea).

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Bảng 1 dưới đây mô tả các tương tác có ý nghĩa lâm sàng với LINAPAG.

Bảng 1. Các tương tác có ý nghĩa lâm sàng với LINAPAG

Thuốc lợi tiểu	
Tác động lâm sàng	Dùng đồng thời empagliflozin với thuốc lợi tiểu dẫn đến tăng lượng nước tiểu và tần suất đi tiểu, điều này có thể làm tăng khả năng giảm thể tích
Sự can thiệp	Trước khi bắt đầu dùng LINAPAG, đánh giá tình trạng thể tích và chức năng thận. Ở những bệnh nhân bị giảm thể tích, điều chỉnh tình trạng này trước khi bắt đầu dùng LINAPAG. Theo dõi các dấu hiệu, triệu chứng giảm thể tích và chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị.
Insulin hoặc các thuốc kích thích tiết insulin	
Tác động lâm sàng	Nguy cơ hạ đường huyết tăng lên khi sử dụng LINAPAG kết hợp với thuốc kích thích tiết insulin (ví dụ sulphonylurea) hoặc insulin.
Sự can thiệp	Dùng đồng thời LINAPAG với thuốc kích thích tiết insulin (ví dụ sulphonylurea) hoặc insulin có thể cần liều lượng thuốc kích thích tiết insulin hoặc insulin thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết.
Lithi	
Tác động lâm sàng	Sử dụng đồng thời thuốc ức chế SGLT2 với Lithi có thể làm giảm nồng độ lithi huyết thanh
Sự can thiệp	Theo dõi nồng độ lithi huyết thanh thường xuyên hơn khi bắt đầu sử dụng LINAPAG và thay đổi liều lượng
Các chất gây cảm ứng enzyme P-glycoprotein hoặc CYP3A4	
Tác động lâm sàng	Rifampin làm giảm nồng độ linagliptin, cho thấy hiệu quả của linagliptin có thể giảm khi dùng kết hợp với chất cảm ứng mạnh P-gp hoặc CYP3A4.
Sự can thiệp	Khuyến cáo sử dụng các phương pháp điều trị thay thế khi dùng linagliptin cùng với chất cảm ứng mạnh P-gp hoặc CYP3A4.
Xét nghiệm dương tính với glucose nước tiểu	
Tác động lâm sàng	Thuốc ức chế SGLT2 làm tăng bài tiết glucose qua nước tiểu và sẽ dẫn đến glucose nước tiểu dương tính khi xét nghiệm
Sự can thiệp	Không khuyến cáo theo dõi kiểm soát đường huyết bằng xét nghiệm glucose trong nước tiểu ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế SGLT2. Sử dụng các phương pháp thay thế để theo dõi kiểm soát đường huyết.
Ảnh hưởng đến xét nghiệm 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)	
Tác động lâm sàng	Các 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
Sự can thiệp	Không nên theo dõi kiểm soát đường huyết bằng xét nghiệm 1,5-AG. Sử dụng các phương pháp thay thế để theo dõi kiểm soát đường huyết

Tương kỵ: Không áp dụng.

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Các tác dụng không mong muốn quan trọng:

- Nhiễm toan ceton do đái tháo đường ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1 và nhiễm toan ceton khác
- Viêm tụy
- Giảm thể tích
- Nhiễm trùng đường tiết niệu và viêm bàng quang
- Hạ đường huyết khi sử dụng đồng thời với insulin và thuốc kích thích tiết insulin
- Viêm cân hoại tử vùng đáy chậu (Hoại thư Fournier)
- Nhiễm nấm sinh dục
- Cắt cụt chi dưới
- Phản ứng quá mẫn
- Đau khớp nặng và gây tàn tật
- Bọng nước dạng pemphigoid
- Suy tim

Kinh nghiệm thử nghiệm lâm sàng

Bởi vì các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong các điều kiện rất khác nhau nên tỷ lệ phản ứng bất lợi quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ quan sát được trong thực tế.

Empagliflozin và linagliptin

Tính an toàn của việc sử dụng đồng thời empagliflozin (liều hàng ngày 10 mg hoặc 25 mg) và linagliptin (liều hàng ngày 5 mg) đã được đánh giá trên tổng số 1.363 bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 được điều trị tới 52 tuần trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với hoạt chất. Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất khi sử dụng đồng thời empagliflozin và linagliptin dựa trên phân tích tổng hợp của các thử nghiệm này được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2: Các tác dụng không mong muốn được báo cáo ở $\geq 5\%$ bệnh nhân được điều trị bằng Empagliflozin và Linagliptin

Tác dụng không mong muốn	Empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg (%) N = 272	Empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg (%) N = 273
Nhiễm trùng đường tiết niệu ^a	12,5	11,4
Viêm mũi họng	5,9	6,6
Nhiễm trùng đường hô hấp trên	7,0	7,0

^aNhóm tác dụng không mong muốn được xác định trước, bao gồm nhưng không giới hạn ở nhiễm trùng đường tiết niệu, nhiễm khuẩn niệu không triệu chứng, viêm bàng quang.

Empagliflozin

Các tác dụng không mong muốn xảy ra ở $\geq 2\%$ bệnh nhân dùng empagliflozin và phổ biến hơn ở những bệnh nhân dùng giả được (10 mg, 25 mg và giả được): nhiễm trùng đường tiết niệu (9,3%, 7,6% và 7,6%), nhiễm nấm sinh dục nữ (5,4%, 6,4% và 1,5%), nhiễm trùng đường hô hấp trên (3,1%, 4,0% và 3,8%), tiểu nhiều (3,4%, 3,2% và 1,0%), rối loạn lipid máu (3,9%, 2,9% và 3,4%), đau khớp (2,4%, 2,3% và 2,2%), nhiễm nấm sinh dục nam (3,1%, 1,6% và 0,4%) và buồn nôn (2,3%, 1,1% và 1,4%).

Khát nước (bao gồm chứng khát nhiều) được báo cáo lần lượt ở 0%, 1,7% và 1,5% đối với giả được, empagliflozin 10 mg và empagliflozin 25 mg.

Empagliflozin gây lợi tiểu thẩm thấu, có thể dẫn đến co thể tích nội mạch và các tác dụng không mong muốn liên quan đến giảm thể tích. Các biến cố liên quan đến giảm thể tích (hạ huyết áp và ngất) đã được báo cáo ở 3 bệnh nhân (1,1%) được điều trị bằng empagliflozin/linagliptin phối hợp với metformin.

Linagliptin

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo ở $\geq 2\%$ bệnh nhân điều trị bằng linagliptin 5 mg và phổ biến hơn so với bệnh nhân điều trị bằng giả được bao gồm: viêm mũi họng (7,0% và 6,1%), tiêu chảy (3,3% và 3,0%), và ho (2,1% và 1,4%).

Các tác dụng không mong muốn khác được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng khi điều trị đơn trị liệu bằng linagliptin là quá mẫn (ví dụ như nổi mề đay, phù mạch, bong tróc da cục bộ hoặc tăng phản ứng phê quân) và đau cơ.

Trong chương trình thử nghiệm lâm sàng, viêm tụy đã được báo cáo ở 15,2 trường hợp trên 10.000 năm bệnh nhân điều trị bằng linagliptin so với 3,7 trường hợp trên 10.000 năm bệnh nhân điều trị bằng thuốc so sánh (giả được và thuốc so sánh hoạt tính, sulfonylurea). Thêm ba trường hợp viêm tụy được báo cáo sau liều linagliptin cuối cùng.

Các tác dụng không mong muốn khác

Hạ đường huyết

Empagliflozin và linagliptin

Bảng 3 tóm tắt các báo cáo về hạ đường huyết với empagliflozin và linagliptin trong thời gian điều trị 52 tuần.

Bảng 3: Tỷ lệ tác dụng không mong muốn hạ đường huyết ở mức độ tổng thể^a và nghiêm trọng^b

Phối hợp Metformin (52 tuần)	Empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg (%) (n = 136)	Empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg (%) (n = 137)
Tổng thể	2,2	3,6
Nghiêm trọng	0	0

^aBiến cố hạ đường huyết tổng thể: glucose huyết tương hoặc mao mạch nhỏ hơn hoặc bằng 70 mg/dL hoặc cần hỗ trợ

^bBiến cố hạ đường huyết nghiêm trọng: cần hỗ trợ bất kể lượng đường trong máu

Empagliflozin

- Nhiễm nấm sinh dục: Trong nhóm năm thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả được, tỷ lệ nhiễm nấm sinh dục (ví dụ nhiễm nấm âm đạo, nhiễm trùng âm đạo, nhiễm nấm sinh dục, nhiễm nấm candida âm hộ và viêm âm hộ) tăng lên ở những bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin so với giả được, xảy ra ở empagliflozin 10 mg và empagliflozin 25 mg tương ứng 0,9%, 4,1% và 3,7% bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào nhóm dùng giả được, empagliflozin 10 mg và empagliflozin 25 mg.

Nhiễm nấm sinh dục xảy ra ở bệnh nhân nữ thường xuyên hơn so với bệnh nhân nam.

Hẹp bao quy đầu xảy ra ở bệnh nhân nam được điều trị bằng empagliflozin 10 mg (dưới 0,1%) và empagliflozin 25 mg (0,1%) thường xuyên hơn so với giả được (0%).

- Nhiễm trùng đường tiết niệu: Trong nhóm năm thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả được, tỷ lệ nhiễm trùng đường tiết niệu (ví dụ nhiễm trùng đường tiết niệu, có vi khuẩn trong nước tiểu không triệu chứng và viêm bàng quang) tăng lên ở những bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin so với giả được. Bệnh nhân có tiền sử nhiễm trùng đường tiết niệu mãn tính hoặc tái phát có nhiều khả năng bị nhiễm trùng đường tiết niệu hơn. Tỷ lệ ngừng điều trị empagliflozin 10 mg và empagliflozin 25 mg do nhiễm trùng đường tiết niệu lần lượt là 0,1%, 0,2% và 0,1% đối với giả được.

Nhiễm trùng đường tiết niệu xảy ra thường xuyên hơn ở bệnh nhân nữ. Tỷ lệ nhiễm trùng đường tiết niệu ở bệnh nhân nữ được chọn ngẫu nhiên vào nhóm dùng giả được, empagliflozin 10 mg và empagliflozin 25 mg lần lượt là 16,6%, 18,4% và 17,0%. Tỷ lệ nhiễm trùng đường tiết niệu ở bệnh nhân nam được chọn ngẫu nhiên dùng giả được, empagliflozin 10 mg và empagliflozin 25 mg lần lượt là 3,2%, 3,6% và 4,1% (xem Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú).

- Cắt cụt chi dưới: Qua bốn thử nghiệm về kết quả của empagliflozin, tỷ lệ biến cố cắt cụt chi dưới lần lượt là 4,3 và 5,0 biến cố trên 1.000 năm bệnh nhân ở nhóm dùng giả được và nhóm dùng empagliflozin 10 mg hoặc 25 mg, với HR là 1,05 (95% CI) (0,81, 1,36). Trong một thử nghiệm dài hạn về kết quả tim-thận, ở những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính, sự xuất hiện của cắt cụt chi dưới đã được báo cáo với tỷ lệ biến cố tương ứng là 2,9 và 4,3 biến cố trên 1.000 năm bệnh nhân ở nhóm dùng giả được và nhóm điều trị bằng empagliflozin 10 mg. LINAPAG không được chỉ định để điều trị bệnh thận mạn tính.

Những bất thường trong xét nghiệm ở phòng thí nghiệm trong các thử nghiệm lâm sàng về Empagliflozin và linagliptin

Empagliflozin và linagliptin

Những thay đổi về kết quả xét nghiệm ở bệnh nhân được điều trị bằng sự kết hợp empagliflozin và linagliptin bao gồm sự gia tăng cholesterol và hematocrit so với ban đầu.

Empagliflozin

Tăng Creatinine huyết thanh và giảm eGFR: Việc bắt đầu sử dụng empagliflozin làm tăng creatinine huyết thanh và giảm eGFR trong vòng vài tuần kể từ khi bắt đầu điều trị và sau đó những thay đổi này sẽ ổn định. Trong một thử nghiệm trên bệnh nhân suy thận trung bình, đã quan sát thấy những thay đổi trung bình lớn hơn. Trong một thử nghiệm dài hạn về kết quả tim mạch, mức tăng creatinine huyết thanh và giảm eGFR thường không vượt quá 0,1 mg/dL và -9,0 mL/phút/1,73 m² tương ứng ở Tuần 4 và đảo ngược sau khi ngừng điều trị, cho thấy những thay đổi huyết động cấp tính có thể đóng vai trò trong những thay đổi chức năng thận quan sát được khi dùng empagliflozin.

Tăng cholesterol lipoprotein mật độ thấp (LDL-C): Sự gia tăng cholesterol lipoprotein mật độ thấp (LDL-C) liên quan đến liều đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin. LDL-C tăng lần lượt 2,3%, 4,6% và 6,5% ở những bệnh nhân điều trị bằng giả được, empagliflozin 10 mg và empagliflozin 25 mg. Phạm vi mức LDL-C trung bình ban đầu là 90,3 đến 90,6 mg/dL ở các nhóm điều trị.

Tăng Hematocrit: Hematocrit trung bình giảm 1,3% ở bệnh nhân điều trị bằng giả được và tăng 2,8% ở bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin 10 mg và 2,8% ở bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin 25 mg. Khi kết thúc điều trị, lần lượt 0,6%, 2,7% và 3,5% bệnh nhân có hematocrit trong phạm vi tham chiếu có giá trị trên giới hạn trên của phạm vi tham chiếu với giả được, empagliflozin 10 mg và empagliflozin 25 mg.

Linagliptin

Tăng acid uric: Những thay đổi về giá trị xét nghiệm xảy ra thường xuyên hơn ở nhóm linagliptin và nhiều hơn ≥ 1% so với nhóm giả được làm tăng acid uric (1,3% ở nhóm giả được, 2,7% ở nhóm linagliptin).

Tăng Lipase: Trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả được với linagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có albumin niệu vi thể hoặc đại thể, nồng độ lipase từ ban đầu đến 24 tuần tăng trung bình 30% đã được quan sát thấy ở nhóm dùng linagliptin so với mức giảm trung bình 2% ở nhóm dùng giả được. Nồng độ lipase cao hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường được thấy ở 8,2% bệnh nhân so với 1,7% bệnh nhân ở nhóm dùng linagliptin và giả được.

Tăng Amylase: Trong một thử nghiệm về an toàn tim mạch so sánh linagliptin với glimepiride ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2,

nồng độ amylase trên 3 lần giới hạn trên của mức bình thường được thấy tương ứng ở 1,0% so với 0,5% bệnh nhân ở nhóm linagliptin và glimepiride.

Ý nghĩa lâm sàng của việc tăng lipase và amylase với linagliptin vẫn chưa được biết rõ khi không có các dấu hiệu và triệu chứng khác của viêm tụy (xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Kinh nghiệm sau khi đưa empagliflozin/linagliptin ra thị trường

Các tác dụng không mong muốn bổ sung đã được xác định trong quá trình sử dụng linagliptin và empagliflozin sau khi thuốc được phê duyệt. Bởi vì những tác dụng này được báo cáo một cách tự nguyện từ một quần thể có quy mô không chắc chắn nên thường không thể ước tính tần suất một cách đáng tin cậy hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với nồng độ thuốc.

Rối loạn tiêu hóa: Viêm tụy cấp, bao gồm viêm tụy gây tử vong (xem Chỉ định và Liều dùng và cách dùng), táo bón, loét miệng, viêm miệng.

Rối loạn hệ thống miễn dịch: Phản ứng quá mẫn bao gồm sốc phản vệ, phù mạch và tình trạng bong tróc da

Nhiễm trùng: Viêm cân hoại tử vùng đáy chậu (hoại thư Fournier), nhiễm trùng tiết niệu và viêm bề thận

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Nhiễm toan ceton

Rối loạn cơ xương và mô liên kết: Tiêu cơ vân, đau khớp nặng và tàn phế

Rối loạn thận và tiết niệu: Tổn thương thận cấp tính

Rối loạn da và mô dưới da: Bọng nước dạng pemphigoid, phản ứng da (ví dụ, phát ban, nổi mề đay)

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC.

11. Quá liều và cách xử trí:

Trong trường hợp quá liều, việc loại bỏ empagliflozin bằng thẩm phân máu chưa được nghiên cứu và khó có thể loại bỏ linagliptin bằng thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc.

12. Các 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

LINAPAG chứa empagliflozin, chất ức chế SGLT2 và linagliptin, chất ức chế DPP-4.

Empagliflozin

Empagliflozin là chất ức chế SGLT2, chất vận chuyển chủ yếu chịu trách nhiệm tái hấp thu glucose từ dịch lọc cầu thận trở lại tuần hoàn. Bằng cách ức chế SGLT2, empagliflozin làm giảm tái hấp thu glucose đã lọc ở thận và làm giảm ngưỡng glucose ở thận, do đó làm tăng bài tiết glucose qua nước tiểu.

Linagliptin

Linagliptin là chất ức chế DPP-4, một loại enzyme làm suy giảm các hormon incretin là peptide giống glucagon-1 (GLP-1) và polypeptide hướng insulin phụ thuộc glucose (GIP). Do đó, linagliptin làm tăng nồng độ các hormon incretin có hoạt tính, kích thích giải phóng insulin theo cách phụ thuộc vào glucose và làm giảm nồng độ glucagon trong tuần hoàn. Cả hai hormon incretin đều tham gia vào quá trình điều hòa sinh lý cân bằng nội môi glucose. Hormon incretin được tiết ra ở mức cơ bản thấp trong suốt cả ngày và mức độ tăng lên ngay sau khi ăn. GLP-1 và GIP làm tăng sinh tổng hợp và bài tiết insulin từ tế bào beta tuyến tụy khi mức đường huyết bình thường và tăng cao. Hơn nữa, GLP-1 còn làm giảm bài tiết glucagon từ tế bào alpha tuyến tụy, dẫn đến giảm sản lượng glucose ở gan.

Dược lực học

Empagliflozin

Bài tiết glucose qua nước tiểu

Ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2, bài tiết glucose qua nước tiểu tăng ngay sau khi dùng một liều empagliflozin và được duy trì ở cuối thời gian điều trị 4 tuần với mức trung bình khoảng 64 gam mỗi ngày với liều empagliflozin 10 mg và 78 gam mỗi ngày với liều 25 mg. Dữ liệu từ liều uống duy nhất của empagliflozin ở những đối tượng khỏe mạnh cho thấy rằng, trung bình, mức tăng bài tiết glucose qua nước tiểu đạt mức cơ bản khoảng 3 ngày đối với liều 10 mg và 25 mg.

Thể tích nước tiểu

Trong một nghiên cứu kéo dài 5 ngày, lượng nước tiểu tăng trung bình trong 24 giờ so với mức ban đầu là 341 mL vào Ngày 1 và 135 mL vào Ngày thứ 5 khi điều trị bằng empagliflozin 25 mg một lần mỗi ngày.

Điện tâm đồ

Trong một nghiên cứu chéo ngẫu nhiên, có đối chứng giả dược, so sánh với hoạt chất, 30 đối tượng khỏe mạnh được dùng một liều uống duy nhất empagliflozin 25 mg, empagliflozin 200 mg (gấp 8 lần liều tối đa được khuyến cáo), moxifloxacin và giả dược. Không thấy tăng QTc khi dùng empagliflozin 25 mg hoặc 200 mg.

Linagliptin

Linagliptin liên kết với DPP-4 theo cách thuận nghịch và làm tăng nồng độ hormon incretin. Linagliptin làm tăng tiết insulin một cách phụ thuộc vào glucose và làm giảm bài tiết glucagon, do đó dẫn đến điều hòa cân bằng nội môi glucose tốt hơn. Linagliptin liên kết có chọn lọc với DPP-4 và ức chế chọn lọc DPP-4, nhưng không ức chế hoạt tính DPP-8 hoặc DPP-9 *in vitro* ở nồng độ xấp xỉ liều điều trị.

Điện tâm đồ

Trong một nghiên cứu chéo 4 chiều, ngẫu nhiên, có đối chứng giả dược, so sánh với hoạt chất, 36 đối tượng khỏe mạnh được dùng

một liều uống duy nhất linagliptin 5 mg, linagliptin 100 mg (gấp 20 lần liều khuyến cáo), moxifloxacin và giả dược. Không quan sát thấy sự gia tăng QTc với liều khuyến cáo là 5 mg hoặc liều 100 mg. Ở liều 100 mg, nồng độ đỉnh trong huyết tương của linagliptin cao hơn khoảng 38 lần so với nồng độ đỉnh sau khi dùng liều 5 mg.

13. Các đặc tính dược động học:

LINAPAG

Dùng phối hợp liều cố định với thức ăn không dẫn đến thay đổi về nồng độ tổng thể của empagliflozin hoặc linagliptin; tuy nhiên, nồng độ đỉnh của empagliflozin và linagliptin giảm lần lượt là 39% và 32%. Những thay đổi này dường như không có ý nghĩa lâm sàng.

Empagliflozin

Dược động học của empagliflozin đã được đặc trưng ở những người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2, không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng nào được ghi nhận giữa hai nhóm đối tượng này. AUC và C_{max} trong huyết tương trung bình ở trạng thái ổn định lần lượt là 1.870 nmol.h/L và 259 nmol/L khi điều trị bằng empagliflozin 10 mg một lần mỗi ngày, 4.740 nmol.h/L và 687 nmol/L khi điều trị bằng empagliflozin 25 mg một lần mỗi ngày. Nồng độ toàn thân của empagliflozin tăng tỷ lệ thuận với liều điều trị. Empagliflozin dường như không có các đặc tính dược động học phụ thuộc vào thời gian. Sau khi dùng liều một lần mỗi ngày, đã quan sát thấy sự tích lũy lên tới 22% so với AUC huyết tương ở trạng thái ổn định.

Hấp thu

Sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương của empagliflozin đạt được sau 1,5 giờ dùng thuốc. Sử dụng 25 mg empagliflozin sau khi ăn một bữa ăn nhiều chất béo và nhiều calo dẫn đến nồng độ thấp hơn một chút; AUC giảm khoảng 16% và C_{max} giảm khoảng 37% so với lúc đói. Ảnh hưởng quan sát được của thức ăn lên dược động học của empagliflozin không được coi là có ý nghĩa 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 rõ ràng được ước tính là 73,8 L dựa trên phân tích dược động học dân số. Sau khi dùng dung dịch uống [^{14}C]-empagliflozin cho đối tượng khỏe mạnh, tỷ lệ phân chia tế bào hồng cầu là khoảng 36,8% và tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương là 86,2%.

Thải trừ

Thời gian bán thải biểu kiến cuối cùng của empagliflozin được ước tính là 12,4 giờ và độ thanh thải biểu kiến qua đường uống là 10,6 L/giờ dựa trên phân tích dược động học dân số.

Chuyển hóa

Không có chất chuyển hóa chính nào của empagliflozin được phát hiện trong huyết tương người và chất chuyển hóa nhiều nhất là ba chất liên hợp glucuronid (2-O-, 3-O- và 6-O-glucuronide). Nồng độ toàn thân của mỗi chất chuyển hóa nhỏ hơn 10% tổng chất liên quan đến thuốc. Các nghiên cứu *in vitro* gợi ý rằng con đường chuyển hóa chính của empagliflozin ở người là glucuronid hóa bởi uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 và UGT1A9.

Bài tiết

Sau khi người khỏe mạnh dùng dung dịch uống [^{14}C]-empagliflozin, khoảng 95,6% chất phóng xạ liên quan đến thuốc được thải trừ qua phân (41,2%) hoặc nước tiểu (54,4%). Phần lớn hoạt tính phóng xạ liên quan đến thuốc được tìm thấy trong phân là thuốc gốc không thay đổi và khoảng một nửa hoạt tính phóng xạ liên quan đến thuốc được bài tiết qua nước tiểu là thuốc mẹ không thay đổi.

Linagliptin

Hấp thu

Sinh khả dụng tuyệt đối của linagliptin là khoảng 30%. Bữa ăn nhiều chất béo làm giảm C_{max} 15% và tăng AUC 4%; tác dụng này không có ý nghĩa lâm sàng. Linagliptin có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Phân bố

Thể tích phân bố biểu kiến trung bình ở trạng thái ổn định sau khi tiêm tĩnh mạch một liều duy nhất linagliptin 5 mg cho người khỏe mạnh là khoảng 1.110 L, cho thấy linagliptin phân bố rộng rãi vào các mô. Sự gắn kết với protein huyết tương của linagliptin phụ thuộc vào nồng độ, giảm từ khoảng 99% ở mức 1nmol/L xuống 75% đến 89% ở mức ≥ 30 nmol/L, phản ánh độ bão hòa liên kết với DPP-4 khi tăng nồng độ linagliptin. Ở nồng độ cao, khi DPP-4 bão hòa hoàn toàn, 70% đến 80% linagliptin vẫn liên kết với protein huyết tương và 20% đến 30% không liên kết trong huyết tương. Sự gắn kết với huyết tương không bị thay đổi ở bệnh nhân suy thận hoặc suy gan.

Thải trừ

Linagliptin có thời gian bán hủy cuối cùng khoảng 200 giờ ở trạng thái ổn định, mặc dù thời gian bán hủy tích lũy là khoảng 11 giờ. Độ thanh thải thận ở trạng thái ổn định là khoảng 70 mL/phút.

Chuyển hóa

Sau khi uống, phần lớn (khoảng 90%) linagliptin được bài tiết dưới dạng không đổi, cho thấy sự chuyển hóa chỉ là một con đường thải trừ thứ yếu. Một phần nhỏ linagliptin hấp thu được chuyển hóa thành chất chuyển hóa không có hoạt tính dược lý, cho thấy nồng độ ở trạng thái ổn định là 13,3% so với linagliptin.

Bài tiết

Sau khi dùng liều uống [^{14}C]-linagliptin cho đối tượng khỏe mạnh, khoảng 85% lượng phóng xạ dùng được thải trừ qua hệ thống gan ruột (80%) hoặc nước tiểu (5%) trong vòng 4 ngày kể từ khi dùng thuốc.

Các đối tượng đặc biệt

Ảnh hưởng của tuổi tác, chỉ số khối cơ thể, giới tính và chủng tộc



Empagliflozin: Tuổi tác, chỉ số khối cơ thể (BMI), giới tính và chủng tộc (người châu Á so với chủ yếu là người da trắng) không có tác dụng có ý nghĩa lâm sàng đối với dược động học của empagliflozin.

Linagliptin: Dựa trên phân tích dược động học dân số, tuổi, chỉ số khối cơ thể (BMI), giới tính và chủng tộc không có tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của linagliptin.

Bệnh nhân suy thận

LINAPAG: Các nghiên cứu mô tả đặc điểm dược động học của empagliflozin và linagliptin sau khi dùng LINAPAG ở bệnh nhân suy thận chưa được thực hiện.

Empagliflozin: Ở bệnh nhân suy thận nhẹ (eGFR: 60 đến dưới 90 mL/phút/1,73 m²), trung bình (eGFR: 30 đến dưới 60 mL/phút/1,73 m²), nặng (eGFR: dưới 30 mL/phút/1,73 m²) và bệnh nhân chạy thận nhân tạo do suy thận, 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 ở bệnh nhân suy thận trung bình và bệnh nhân chạy thận nhân tạo do suy thận tương tự như ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của empagliflozin ở bệnh nhân suy thận nhẹ và nặng cao hơn khoảng 20% so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Phân tích dược động học trên quần thể cho thấy độ thanh thải biểu kiến qua đường uống của empagliflozin giảm, cùng với đó là eGFR giảm dẫn đến tăng nồng độ thuốc. Tuy nhiên, tỷ lệ empagliflozin được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu và bài tiết glucose qua nước tiểu giảm khi eGFR giảm.

Linagliptin: Một nghiên cứu dược động học nhân mô đã đánh giá dược động học của linagliptin 5 mg ở bệnh nhân nam và nữ có mức độ suy thận mạn tính khác nhau. Nghiên cứu bao gồm 6 đối tượng khỏe mạnh có chức năng thận bình thường (độ thanh thải creatinine [CrCl] ≥ 80 mL/phút), 6 bệnh nhân suy thận nhẹ (CrCl 50 đến < 80 mL/phút), 6 bệnh nhân suy thận trung bình (CrCl 30 đến < 50 mL/phút), 10 bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và suy thận nặng (CrCl < 30 mL/phút), 11 bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và chức năng thận bình thường. Độ thanh thải creatinine được đo bằng phép đo độ thanh thải creatinine trong nước tiểu 24 giờ hoặc ước tính từ creatinine huyết thanh dựa trên công thức Cockcroft-Gault.

Trong điều kiện ổn định, nồng độ linagliptin ở bệnh nhân suy thận nhẹ tương đương với người khỏe mạnh.

Ở những bệnh nhân suy thận trung bình trong điều kiện ổn định, nồng độ trung bình của linagliptin tăng (AUC_{τ,ss} tăng 71% và C_{max} tăng 46%) so với người khỏe mạnh. Sự gia tăng này không liên quan đến thời gian bán hủy tích lũy kéo dài, thời gian bán hủy cuối cùng hoặc yếu tố tích lũy tăng lên. Sự bài tiết qua thận của linagliptin dưới 5% liều dùng và không bị ảnh hưởng bởi sự suy giảm chức năng thận. Bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và suy thận nặng cho thấy nồng độ ở trạng thái ổn định cao hơn khoảng 40% so với bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và chức năng thận bình thường (tăng AUC_{τ,ss} lên 42% và C_{max} lên 35%). Đối với cả hai nhóm đái tháo đường tuýp 2, sự bài tiết qua thận dưới 7% liều dùng.

Những phát hiện này được hỗ trợ thêm bởi kết quả phân tích dược động học dân số.

Bệnh nhân suy gan

LINAPAG: Các nghiên cứu mô tả đặc điểm dược động học của empagliflozin và linagliptin sau khi dùng LINAPAG ở bệnh nhân suy gan chưa được thực hiện.

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%, 75% và C_{max} tăng tương ứng khoảng 4%, 23%, 48% so với các đối tượng có chức năng gan bình thường.

Linagliptin: Ở những bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh loại A), nồng độ linagliptin ở trạng thái ổn định (AUC_{τ,ss}) thấp hơn khoảng 25% và C_{max,ss} thấp hơn khoảng 36% so với người khỏe mạnh. Ở những bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh loại B), AUC của linagliptin thấp hơn khoảng 14% và C_{max,ss} thấp hơn khoảng 8% so với người khỏe mạnh. Bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C) có nồng độ linagliptin tương đương về mặt AUC₀₋₂₄ và C_{max} thấp hơn khoảng 23% so với các đối tượng khỏe mạnh. Việc giảm các thông số dược động học gặp ở bệnh nhân suy gan không dẫn đến giảm khả năng ức chế DPP-4.

14. Quy cách đóng gói:

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

Hộp 9 vỉ x 10 viên.

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

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

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS

16. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:



CÔNG TY CỔ PHẦN S.P.M (S.P.M CORPORATION)

www.spm.com.vn

Lô số 51, Khu công nghiệp Tân Tạo, Đường số 2, Phường Tân Tạo A, Quận Bình Tân, Thành phố Hồ Chí Minh

ĐT: (028) 37507496 Fax: (028) 38771010

TP Hồ Chí Minh, ngày 06 tháng 07 năm 2024

Đại diện hợp pháp của cơ sở đăng ký

(Ký, ghi rõ họ tên, chức danh, đóng dấu)

