



R<sub>x</sub> – Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

## SOHAGIBI 10/5

## SOHAGIBI 25/5

*Để xa tầm tay trẻ em*

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*

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

### 1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim **SOHAGIBI 10/5** chứa:

**Thành phần hoạt chất:**

Empagliflozin ..... 10 mg

Linagliptin ..... 5 mg

**Thành phần tá dược:** Mannitol, pregelatinized starch, corn starch, crospovidone, povidone K30, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, hypromellose 15 cps, polyethylene glycol 6000, talc, titanium dioxide, red iron oxide.

Mỗi viên nén bao phim **SOHAGIBI 25/5** chứa:

**Thành phần hoạt chất:**

Empagliflozin ..... 25 mg

Linagliptin ..... 5 mg

**Thành phần tá dược:** Mannitol, pregelatinized starch, corn starch, crospovidone, povidone K30, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, hypromellose 15 cps, polyethylene glycol 6000, talc, titanium dioxide, red iron oxide.

### 2. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim.

**Mô tả dạng bào chế:**

**SOHAGIBI 10/5:** Viên nén bao phim màu hồng nhạt, hình tròn, hai mặt nhẵn, thành và cạnh viên lành lặn.

**SOHAGIBI 25/5:** Viên nén bao phim màu hồng nhạt, hình tròn, hai mặt nhẵn, thành và cạnh viên lành lặn.

### 3. CHỈ ĐỊNH

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

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

### 4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

**Liều dùng**

Liều khởi đầu của thuốc được khuyến cáo là empagliflozin 10 mg/ linagliptin 5 mg, 1 lần/ngày.



Ở bệnh nhân dung nạp empagliflozin 10 mg/ linagliptin 5 mg uống 1 lần/ngày và cần kiểm soát thêm đường huyết, liều có thể tăng lên empagliflozin 25 mg/ linagliptin 5 mg, uống 1 lần một ngày.

**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 mỗi ngày một lần ở những bệnh nhân có mức lọc cầu thận eGFR < 60 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup> (xem bảng 1). Vì hiệu quả hạ đường huyết của empagliflozin giảm ở bệnh nhân suy thận vừa và có thể không có ở bệnh nhân suy thận nặng, nếu cần kiểm soát đường huyết thêm, nên bổ sung các thuốc chống tăng đường huyết khác. Khuyến nghị điều chỉnh liều theo eGFR hoặc CrCL xem trong bảng 1.

**Bảng 1: Khuyến nghị điều chỉnh liều<sup>a</sup>**

| eGFR (ml/phút/1,73 m <sup>2</sup> ) hoặc CrCL (ml/phút) | Empagliflozin                                                                                                          | Linagliptin                                    |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| ≥ 60                                                    | Liều khởi đầu 10 mg<br>Ở những bệnh nhân dung nạp 10 mg và cần kiểm soát thêm đường huyết, liều có thể tăng lên 25 mg. | 5 mg<br>Không cần hiệu chỉnh liều linagliptin. |
| 45 đến < 60                                             | Liều khởi đầu 10 mg. <sup>b</sup><br>Tiếp tục với liều 10 mg ở bệnh nhân đang dùng empagliflozin                       |                                                |
| 30 đến < 45                                             | Liều khởi đầu 10 mg. <sup>b</sup><br>Tiếp tục với liều 10 mg ở bệnh nhân đang dùng empagliflozin. <sup>b</sup>         |                                                |
| < 30                                                    | Không khuyến cáo sử dụng empagliflozin                                                                                 |                                                |

<sup>a</sup>: Xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Tác dụng không mong muốn của thuốc, Đặc tính dược động học và Đặc tính dược lực học*

<sup>b</sup>: Bệnh nhân đái tháo đường type 2 và có bệnh tim mạch.

Không sử dụng thuốc ở những bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) hoặc ở những bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo do không có đủ dữ liệu về empagliflozin khi điều trị ở những bệnh nhân này.

**Bệnh nhân suy gan**

Không khuyến cáo hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Nồng độ empagliflozin tăng lên ở bệnh nhân suy gan nặng và kinh nghiệm điều trị trên nhóm bệnh nhân này còn hạn chế. Vì vậy, không sử dụng thuốc cho nhóm đối tượng này.

**Bệnh nhân cao tuổi**

Khuyến cáo không cần hiệu chỉnh liều theo tuổi. Tuy nhiên, chức năng thận và nguy cơ suy giảm thể tích vẫn cần được xem xét. Kinh nghiệm điều trị cho bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên còn hạn chế, do vậy không khuyến cáo bắt đầu điều trị thuốc cho nhóm quần thể bệnh nhân này.

**Trẻ em**



Độ an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Không khuyến cáo sử dụng thuốc cho bệnh nhân dưới 18 tuổi.

#### **Điều trị phối hợp**

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

Khi dùng thuốc phối hợp với một sulphonylurea hoặc insulin, có thể cân nhắc dùng sulphonylurea hoặc insulin liều thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết.

#### **Quên liều**

Nếu quên thuốc và còn 12 giờ hoặc hơn mới đến liều tiếp theo, nên dùng ngay khi bệnh nhân nhớ ra. Nếu quên thuốc và chỉ còn cách liều tiếp theo ít hơn 12 giờ, nên bỏ qua liều đó. Không nên dùng liều gấp đôi trong cùng một ngày.

#### **Cách dùng**

Dùng đường uống, nuốt nguyên viên. Thuốc có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn và vào bất cứ thời điểm nào trong ngày.

### **5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ chất ức chế Sodium-Glucose-Co-Transporter-2 (SGLT2) nào khác hoặc bất kỳ chất ức chế Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) nào khác hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

### **6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

#### ***Đái tháo đường nhiễm toan ceton***

Các trường hợp nhiễm toan ceton do đái tháo đường (DKA), bao gồm cả những trường hợp nguy hiểm đến tính mạng và tử vong, đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng các thuốc ức chế SGLT2, bao gồm empagliflozin. Trong một số trường hợp, biểu hiện lâm sàng không điển hình, với mức đường huyết chỉ tăng nhẹ, dưới 14 mmol/l (250 mg/dl). Người ta không biết liệu DKA có dễ xảy ra hơn khi dùng empagliflozin liều cao hơn hay không.

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

Nếu nghi ngờ hoặc được chẩn đoán DKA, nên ngừng điều trị bằng empagliflozin ngay lập tức.

Nên ngừng điều trị ở những bệnh nhân phải nhập viện do phẫu thuật hoặc bệnh cấp tính. Khuyến cáo theo dõi ceton ở những bệnh nhân này. Ưu tiên đo nồng độ ceton trong máu hơn là trong nước tiểu. Điều trị lại bằng empagliflozin khi giá trị ceton bình thường và tình trạng bệnh nhân đã ổn định.

Cần xem xét yếu tố tiền sử bệnh nhân có thể dẫn đến nhiễm toan ceton trước khi bắt đầu điều trị bằng empagliflozin. Bệnh nhân có nguy cơ cao mắc DKA trong khi dùng thuốc bao gồm những bệnh nhân có dự trữ tế bào beta thấp (ví dụ bệnh nhân đái tháo đường type 2 có mức C-peptide thấp hoặc bệnh đái tháo đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn (LADA) hoặc bệnh nhân có tiền sử viêm tụy), bệnh nhân có chế độ ăn kiêng hoặc mất nước nghiêm trọng, giảm liều insulin và nhu cầu insulin tăng do bệnh cấp tính, phẫu thuật hoặc nghiện rượu. Nên thận trọng dùng thuốc ức chế SGLT2 cho những bệnh nhân này.



Không nên điều trị lại bằng thuốc ức chế SGLT2 ở bệnh nhân đã từng mắc DKA trước đó trong khi đang điều trị bằng thuốc ức chế SGLT2, trừ khi xác định rõ ràng do nguyên nhân khác và đã giải quyết được nguyên nhân đó.

Không nên sử dụng thuốc để điều trị cho bệnh nhân đái tháo đường type 1. Dữ liệu từ một chương trình thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường type 1 cho thấy tỷ lệ xuất hiện DKA tăng lên ở mức thường gặp đối với những bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin 10 mg và 25 mg bổ sung cho insulin so với giả dược.

#### *Suy thận*

Ở những bệnh nhân có eGFR < 60 ml/phút/1,73m<sup>2</sup> hoặc CrCl < 60 ml/phút, liều empagliflozin/linagliptin hàng ngày được giới hạn ở mức 10 mg/5 mg. Empagliflozin/linagliptin không được khuyến cáo khi eGFR < 30 ml/phút/1,73m<sup>2</sup> hoặc CrCl < 30 ml/phút. Do không đủ dữ liệu sử dụng thuốc trên bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối (ESRD) hoặc bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo, vì vậy, không nên sử dụng empagliflozin/linagliptin ở những bệnh nhân này.

#### *Theo dõi chức năng thận*

Đánh giá chức năng thận theo khuyến cáo như sau:

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

#### *Tổn thương gan*

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

#### *Hematocrit tăng cao*

Tăng hematocrit đã được quan sát thấy khi điều trị bằng empagliflozin.

#### *Bệnh thận mạn tính*

Có kinh nghiệm sử dụng empagliflozin trong điều trị đái tháo đường ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính (eGFR ≥ 30 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>) cả khi có và không có albumin niệu. Bệnh nhân có albumin niệu có thể được hưởng lợi nhiều hơn từ việc điều trị bằng empagliflozin.

#### *Bệnh nhân có nguy cơ suy giảm tuần hoàn*

Dựa trên cơ chế hoạt động của các thuốc ức chế SGLT2, các thuốc lợi tiểu thẩm thấu kèm theo điều trị glucose niệu có thể dẫn đến giảm huyết áp ở mức độ trung bình. Do đó, cần thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân có nguy cơ hạ huyết áp do empagliflozin như bệnh nhân bị bệnh tim mạch, bệnh nhân đang điều trị bằng các thuốc chống tăng huyết áp (ví dụ như thuốc lợi tiểu thiazide và lợi tiểu quai) có tiền sử hạ huyết áp hoặc bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên.

Trong trường hợp có thể dẫn đến mất dịch (như bệnh đường tiêu hóa), khuyến cáo theo dõi cẩn thận thể tích tuần hoàn (như thăm khám, đo huyết áp, các xét nghiệm bao gồm cả hematocrit) và các chất điện giải cho bệnh nhân dùng empagliflozin. Nên cân nhắc tạm ngừng điều trị thuốc cho đến khi tình trạng mất dịch được điều chỉnh.

#### *Bệnh nhân cao tuổi*



Bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên có thể tăng nguy cơ bị suy giảm tuần hoàn khi được điều trị bằng empagliflozin, đặc biệt ở liều 25 mg/ngày, do đó nên thận trọng khi kê đơn cho những bệnh nhân này. Kinh nghiệm điều trị cho bệnh nhân trên 75 tuổi còn hạn chế và không có kinh nghiệm điều trị cho bệnh nhân từ 85 tuổi trở lên. Không khuyến cáo bắt đầu điều trị bằng thuốc cho nhóm bệnh nhân này.

#### *Nhiễm trùng đường tiết niệu*

Trong các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin/linagliptin, tỷ lệ nhiễm trùng đường tiết niệu nhìn chung tương tự giữa các bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin/linagliptin và các bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin hoặc linagliptin. Tỷ lệ này tương đương với tỷ lệ nhiễm trùng đường tiết niệu trong các thử nghiệm lâm sàng với empagliflozin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng mù đôi có đối chứng giả được kéo dài từ 18 đến 24 tuần, tỷ lệ nhiễm trùng đường tiết niệu được báo cáo như một biến cố bất lợi tương tự ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin 25 mg và giả được, nhưng cao hơn nhóm bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin 10 mg. Các trường hợp nhiễm trùng đường tiết niệu có biến chứng sau khi lưu hành như viêm bể thận hoặc nhiễm khuẩn đường tiết niệu đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin. Viêm bể thận và nhiễm khuẩn đường tiết niệu không được báo cáo từ các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin/linagliptin. Nên cân nhắc tạm thời ngừng dùng thuốc ở bệnh nhân bị nhiễm trùng đường tiết niệu biến chứng.

#### *Viêm cân mạc hoại tử vùng đáy chậu (hoại tử Fournier)*

Đã có báo cáo hậu mãi về các trường hợp viêm cân mạc hoại tử vùng đáy chậu (hay còn gọi là hoại tử Fournier), ở cả bệnh nhân nam và nữ đang điều trị bằng các thuốc ức chế SGLT2. Đây là một dạng nhiễm khuẩn hoại tử hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và đe dọa đến tính mạng, đòi hỏi phải can thiệp phẫu thuật khẩn cấp và điều trị bằng kháng sinh.

Bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc nếu xuất hiện đau hoặc tấy, đỏ, sưng bộ phận sinh dục hoặc vùng đáy chậu, kèm theo sốt hoặc mệt mỏi thì cần tìm hỗ trợ từ chuyên gia y tế. Cần lưu ý rằng nhiễm trùng đường tiết niệu – sinh dục hoặc áp-xe vùng đáy chậu có thể là dấu hiệu cảnh báo sớm của viêm cân mạc hoại tử. Nếu nghi ngờ hoại tử Fournier, cần ngừng thuốc và nhanh chóng điều trị (bao gồm dùng kháng sinh và phẫu thuật cắt bỏ phần mô bị nhiễm trùng nếu cần thiết).

#### *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 với một chất ức chế SGLT2 khác. Chưa rõ liệu điều này có phải là cảnh báo chung của nhóm thuốc hay không. Cần tư vấn cho bệnh nhân cách chăm sóc bàn chân thường xuyên.

#### *Suy tim*

Kinh nghiệm điều trị với empagliflozin trên bệnh nhân suy tim loại I-II theo phân loại của Hiệp hội Tim New York (NYHA) còn hạn chế. Không có kinh nghiệm điều trị cho bệnh nhân suy tim loại III-IV theo phân loại NYHA. Trong thử nghiệm lâm sàng EMPA-REG OUTCOME, 10,1% bệnh nhân được báo cáo có suy tim tại thời điểm bắt đầu. Sự giảm tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch ở những bệnh nhân này tương đồng với toàn bộ nhóm bệnh nhân trong thử nghiệm.

#### *Các xét nghiệm nước tiểu*



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

#### *Ảnh hưởng đến xét nghiệm 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)*

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

#### *Viêm tụy cấp*

Việc sử dụng thuốc ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) có liên quan đến nguy cơ phát triển viêm tụy cấp. Đã có báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về trường hợp viêm tụy cấp 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 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.

Nên ngừng thuốc nếu nghi ngờ bị viêm tụy. Không dùng lại thuốc nếu viêm tụy cấp do thuốc. Cần thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử viêm tụy.

#### *Bọng nước dạng pemphigoid*

Đã có báo cáo về trường hợp bị bọng nước dạng pemphigoid ở bệnh nhân dùng linagliptin. Trong thử nghiệm CARMELINA, trường hợp bọng nước dạng pemphigoid được báo cáo ở 0,2% bệnh nhân dùng linagliptin và không có trường hợp nào ở nhóm dùng giả dược. Nên ngừng dùng thuốc nếu nghi ngờ bị bọng nước dạng pemphigoid.

#### *Sử dụng cùng với các thuốc được biết gây hạ đường huyết*

Khi sử dụng riêng lẻ empagliflozin và linagliptin, tỷ lệ hạ đường huyết được ghi nhận là tương tự với bệnh nhân dùng giả dược, dù sử dụng riêng lẻ hay kết hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường khác không có nguy cơ gây hạ đường huyết (ví dụ như metformin, thiazolidinedione). Tuy nhiên, khi kết hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường có nguy cơ gây hạ đường huyết (ví dụ như sulphonylurea và/hoặc insulin), tỷ lệ hạ đường huyết của cả hai hoạt chất này đều gia tăng.

Hiện không có dữ liệu về nguy cơ hạ đường huyết khi phối hợp empagliflozin/linagliptin sử dụng cùng với insulin và/hoặc sulphonylurea. Tuy nhiên, cần thận trọng dùng thuốc phối hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường khác. Có thể cân nhắc giảm liều của sulphonylurea hoặc insulin.

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

### **Phụ nữ có thai**

Không có dữ liệu về sử dụng thuốc trên phụ nữ có thai, chỉ nên dùng thuốc nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ.

Các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra rằng empagliflozin và linagliptin đi qua nhau thai trong giai đoạn cuối của thai kỳ, nhưng không cho thấy tác dụng bất lợi trực tiếp hoặc gián tiếp đối với sự phát triển của phôi thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy empagliflozin gây tác dụng bất lợi đối với sự phát triển của con non.

### **Phụ nữ cho con bú**



Không có dữ liệu trên người về bài tiết empagliflozin và linagliptin vào sữa mẹ. Dữ liệu trên động vật cho thấy empagliflozin và linagliptin được bài tiết qua sữa. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh. Khuyến cáo ngừng cho con bú khi điều trị với thuốc.

#### **Khả năng sinh sản**

Chưa tiến hành nghiên cứu lên khả năng sinh sản ở người. Các nghiên cứu phi lâm sàng không cho thấy ảnh hưởng gây hại trực tiếp hoặc gián tiếp trên khả năng sinh sản.

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

Ít có ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Nên khuyến bệnh nhân thận trọng để tránh hạ đường huyết trong khi lái xe và vận hành máy móc, đặc biệt khi sử dụng phối hợp với sulphonylurea và/hoặc insulin.

### **9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC**

#### **Tương tác của thuốc**

Chưa có các tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng được ghi nhận khi empagliflozin hoặc linagliptin cùng các thuốc khác thường được sử dụng. Dựa trên các kết quả nghiên cứu dược động học, khuyến cáo không hiệu chỉnh liều SOHAGIBI 10/5 khi dùng đồng thời với các thuốc được kê đơn thông thường khác, ngoại trừ các trường hợp được đề cập dưới đây.

#### **Tương tác dược lực học**

##### *Insulin và các sulphonylurea*

Insulin và các sulphonylurea có thể làm tăng nguy cơ hạ đường huyết. Do đó, có thể cần dùng insulin hoặc sulphonylurea liều thấp hơn để làm giảm nguy cơ hạ đường huyết khi dùng kết hợp với SOHAGIBI 10/5.

##### *Các thuốc lợi tiểu*

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

#### **Tương tác dược động học**

##### *Ảnh hưởng của thuốc khác lên empagliflozin*

Empagliflozin chủ yếu được bài tiết dưới dạng không đổi. Một phần nhỏ được chuyển hóa qua uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase (UGT); do đó không có tác dụng có ý nghĩa lâm sàng của thuốc ức chế UGT đối với empagliflozin. Tác dụng cảm ứng UGT đến empagliflozin chưa được nghiên cứu. Nên tránh sử dụng đồng thời với một thuốc đã được biết gây cảm ứng các enzyme UGT do nguy cơ làm giảm hiệu quả của empagliflozin. Nếu phải sử dụng đồng thời một chất cảm ứng enzyme UGT, cần theo dõi kiểm soát đường huyết cho phù hợp.

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

Một nghiên cứu *in vitro* về tương tác với gemfibrozil, một chất ức chế các chất vận chuyển OAT3 và OATP1B1/1B3, cho thấy  $C_{max}$  của empagliflozin tăng 15% và AUC tăng 59% sau khi dùng đồng thời. Những thay đổi này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.



Sử dụng chế các chất vận chuyển OATP1B1/1B3 khi dùng đồng thời với rifampicin dẫn đến tăng  $C_{max}$  và AUC của empagliflozin lần lượt là 75% và 35%. Những thay đổi này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

Các nghiên cứu về tương tác thuốc cho thấy dược động học của empagliflozin không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời với metformin, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemide và hydrochlorothiazide.

#### *Ảnh hưởng của empagliflozin lên các thuốc khác*

Empagliflozin có thể làm tăng bài tiết lithi qua thận và có thể làm giảm nồng độ lithi trong máu. Nồng độ lithi trong huyết thanh nên được theo dõi thường xuyên sau khi bắt đầu dùng empagliflozin và thay đổi liều.

Các nghiên cứu về tương tác thuốc được thực hiện ở những người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy empagliflozin không có tác dụng có ý nghĩa lâm sàng đối với 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 linagliptin*

Sử dụng đồng thời rifampicin làm giảm 40% nồng độ linagliptin trong tuần hoàn, cho thấy hiệu quả của linagliptin có thể giảm khi dùng đồng thời với các thuốc gây cảm ứng mạnh P-glycoprotein (P-gp) hoặc cytochrome P450 (CYP) isozym CYP3A4, đặc biệt nếu các thuốc này được dùng trong thời gian dài. Sử dụng đồng thời với các thuốc khác gây cảm ứng mạnh P-gp và CYP3A4, như carbamazepin, phenobarbital và phenytoin chưa được nghiên cứu.

Sử dụng đồng thời một liều uống duy nhất 5 mg linagliptin và đa liều 200 mg ritonavir, một chất ức chế mạnh P-glycoprotein và CYP3A4, làm tăng AUC và  $C_{max}$  của linagliptin lần lượt khoảng 2 lần và 3 lần. Linagliptin ở dạng không liên kết có nồng độ ít hơn 1% ở liều điều trị, nồng độ này tăng gấp 4 đến 5 lần sau khi dùng đồng thời với ritonavir. Những thay đổi dược động học của linagliptin không được coi là có liên quan về mặt lâm sàng. Do đó, không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng với các chất ức chế P-glycoprotein/ CYP3A4 khác.

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

#### *Ảnh hưởng của linagliptin lên các thuốc khác*

Linagliptin là một chất ức chế yếu CYP3A4, nhưng không ức chế các isozyme CYP khác và cũng không gây cảm ứng 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.

Linagliptin không có tác dụng có ý nghĩa lâm sàng đối với dược động học của metformin, glibenclamide, simvastatin, pioglitazone, warfarin, digoxin, empagliflozin hoặc thuốc tránh thai. Bằng chứng *in vivo* về tương tác thuốc là thấp đối với cơ chất CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp và chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT).

#### **Tương kỵ của thuốc**

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.



## 10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các phản ứng bất lợi được liệt kê theo hệ cơ quan, dựa trên các dữ liệu về độ an toàn của empagliflozin và linagliptin đơn trị liệu. Các loại tần suất được xác định theo quy ước như sau: rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ), ít gặp ( $\geq 1/1000$  đến  $< 1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/10000$  đến  $< 1/1000$ ), rất hiếm gặp ( $< 1/10000$ ) và chưa rõ (không thể ước tính được từ dữ liệu sẵn có).

**Bảng 2. Phản ứng bất lợi được báo cáo trong những nghiên cứu đối chứng giả dược và rút ra từ kinh nghiệm hậu mãi**

| Hệ cơ quan                          | Tần suất   | Tác dụng không mong muốn                                                                                     |
|-------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nhiễm khuẩn và nhiễm kí sinh trùng  | Thường gặp | Nhiễm trùng đường tiết niệu <sup>1</sup> (viêm thận-bể thận và nhiễm khuẩn huyết từ đường niệu) <sup>4</sup> |
|                                     | Thường gặp | Viêm âm đạo do nấm, viêm âm hộ-âm đạo, viêm bao quy đầu và các nhiễm trùng đường sinh dục khác <sup>1</sup>  |
|                                     | Thường gặp | Viêm mũi họng <sup>2</sup>                                                                                   |
|                                     | Hiếm gặp   | Viêm cân mạc hoại tử vùng đáy chậu (hoại tử Fournier) <sup>#</sup>                                           |
| Rối loạn hệ miễn dịch               | Ít gặp     | Quá mẫn <sup>2</sup>                                                                                         |
|                                     | Ít gặp     | Phù mạch <sup>3,4</sup> , mày đay <sup>3,4</sup>                                                             |
| Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng   | Thường gặp | Hạ glucose máu (khi sử dụng cùng sulphonylurea hoặc insulin)*                                                |
|                                     | Thường gặp | Khát                                                                                                         |
|                                     | Hiếm gặp   | Nhiễm toan ceton <sup>4, #</sup>                                                                             |
| Các rối loạn mạch                   | Ít gặp     | Giảm thể tích tuần hoàn <sup>1, b</sup>                                                                      |
| Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất | Thường gặp | Ho <sup>2</sup>                                                                                              |
| Rối loạn tiêu hóa                   | Thường gặp | Táo bón                                                                                                      |
|                                     | Ít gặp     | Viêm tụy <sup>2</sup>                                                                                        |
|                                     | Hiếm gặp   | Loét miệng <sup>3</sup>                                                                                      |
| Rối loạn da và mô dưới da           | Thường gặp | Phát ban <sup>1</sup>                                                                                        |
|                                     | Thường gặp | Ngứa <sup>3,4</sup>                                                                                          |
|                                     | Chưa rõ    | Bọng nước kiểu pemphigoid <sup>2, a</sup>                                                                    |
| Rối loạn thận và hệ tiết niệu       | Thường gặp | Tăng tiểu tiện <sup>1</sup>                                                                                  |



| Hệ cơ quan | Tần suất     | Tác dụng không mong muốn                                  |
|------------|--------------|-----------------------------------------------------------|
| Xét nghiệm | Ít gặp       | Bí tiểu <sup>1</sup>                                      |
|            | Rất hiếm gặp | Viêm mô kê ống thận <sup>4</sup>                          |
|            | Thường gặp   | Tăng amylase <sup>2</sup>                                 |
|            | Thường gặp   | Tăng lipase <sup>2</sup>                                  |
|            | Ít gặp       | Tăng hematocrit <sup>1</sup>                              |
|            | Ít gặp       | Tăng lipid huyết thanh <sup>1</sup>                       |
|            | Ít gặp       | Tăng creatinin máu/ Giảm tốc độ lọc cầu thận <sup>1</sup> |

<sup>1</sup> thu được từ các kinh nghiệm khi sử dụng empagliflozin

<sup>2</sup> thu được từ các kinh nghiệm khi sử dụng linagliptin

<sup>3</sup> thu được từ kinh nghiệm hậu mãi của linagliptin

<sup>4</sup> thu được từ kinh nghiệm hậu mãi của empagliflozin

# xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

<sup>a</sup> Trong nghiên cứu CARMELINA, bệnh nước kiệu pemphigoid đã được báo cáo ở 0,2% bệnh nhân điều trị với linagliptin và không có ở bệnh nhân điều trị với giả dược

<sup>b</sup> Dữ liệu tổng hợp của các thử nghiệm với empagliflozin ở bệnh nhân suy tim (trong đó một nửa số bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường type 2) cho thấy tần suất giảm thể tích cao hơn (11,4% đối với empagliflozin so với 9,7% đối với giả dược).

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

### Báo cáo tác dụng không mong muốn

Cần thông báo cho bác sĩ, dược sĩ đối với các phản ứng có hại có thể gặp phải 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.

## 11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

### Triệu chứng quá liều

Trong các thử nghiệm lâm sàng được kiểm soát trên người tình nguyện khỏe mạnh, liều đơn lên đến 800 mg empagliflozin, gấp 32 lần liều hàng ngày được khuyến cáo và nhiều liều hàng ngày lên tới 100 mg empagliflozin (tương đương 4 lần liều khuyến cáo cao nhất hàng ngày) ở bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường type 2, không cho thấy bất kỳ độc tính nào. Empagliflozin làm tăng bài tiết glucose qua nước tiểu dẫn đến tăng lượng nước tiểu. Sự gia tăng lượng nước tiểu không phụ thuộc vào liều dùng. Chưa có kinh nghiệm về dùng liều trên 800 mg ở người.

Trong các thử nghiệm lâm sàng được kiểm soát trên người tình nguyện khỏe mạnh, liều đơn lên đến 600 mg linagliptin (gấp 120 lần liều hàng ngày được khuyến cáo) đã được dung nạp tốt. Chưa có kinh nghiệm về dùng liều trên 600 mg ở người.

### Cách xử trí

Khi gặp biến cố quá liều, nên sử dụng các biện pháp hỗ trợ thông thường như loại bỏ phần thuốc chưa được hấp thu ở đường tiêu hóa, theo dõi lâm sàng và thực hiện các can thiệp y khoa theo chỉ



định. Việc loại bỏ empagliflozin bằng thẩm tách máu chưa được nghiên cứu. Linagliptin sẽ không được đào thải ở mức độ đáng kể về mặt điều trị bằng thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc.

## 12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

**Nhóm dược lý:** Phối hợp các thuốc hạ đường huyết đường uống

**Mã ATC:** A10BD19

### Cơ chế tác động

Thuốc kết hợp hai thành phần hạ đường huyết với cơ chế tác dụng bổ sung để cải thiện đường huyết ở bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường type 2: chất ức chế đồng vận chuyển SGLT2 (empagliflozin) và chất ức chế DPP-4 (linagliptin).

### Empagliflozin

Empagliflozin là chất ức chế cạnh tranh có hồi phục và chọn lọc cao với SGLT2 với  $IC_{50} = 1,3$  nmol. Empagliflozin không ức chế các chất vận chuyển glucose quan trọng khác vào các mô ngoại biên và có mức độ chọn lọc gấp 5000 lần trên SGLT1 ở người, là protein vận chuyển chịu trách nhiệm hấp thu glucose ở ruột.

Trên thận, glucose được lọc hầu như được hấp thu hoàn toàn bởi SGLT2. Ở bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường type 2 và tăng đường huyết, lượng glucose được lọc và tái hấp thu cao hơn.

Empagliflozin cải thiện việc kiểm soát glucose máu ở bệnh nhân mắc đái tháo đường type 2 bằng cách giảm tái hấp thu glucose ở thận. Lượng glucose bị thải trừ ở thận thông qua cơ chế liên hợp glucuretic phụ thuộc vào nồng độ glucose trong máu và tốc độ lọc cầu thận. Thông qua việc ức chế SGLT2 ở bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường type 2 và tăng glucose máu, lượng glucose thừa được thải trừ vào nước tiểu. Việc bắt đầu sử dụng empagliflozin làm tăng bài tiết natri dẫn đến lợi tiểu thẩm thấu và giảm thể tích nội mạch.

Ở bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường type 2, sự bài tiết glucose qua nước tiểu tăng ngay sau khi dùng liều empagliflozin đầu tiên và liên tục trong khoảng thời gian dùng thuốc 24 giờ. Sự bài tiết glucose qua nước tiểu tăng lên được duy trì vào cuối thời gian điều trị 4 tuần, trung bình khoảng 78 g/ngày. Tăng bài tiết glucose qua nước tiểu dẫn đến giảm ngay lượng glucose trong huyết tương ở bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường type 2.

Empagliflozin cải thiện mức đường huyết cả lúc đói và sau bữa ăn. Cơ chế tác dụng của empagliflozin không phụ thuộc vào chức năng tế bào beta và đường truyền insulin, điều này góp phần làm giảm nguy cơ hạ đường huyết. Sự cải thiện các dấu hiệu thay thế chức năng tế bào beta bao gồm đánh giá mô hình cân bằng nội môi  $\beta$  (HOMA  $\beta$ ) đã được ghi nhận. Ngoài ra, tác dụng thải trừ glucose qua đường niệu dẫn đến mất năng lượng thể hiện qua việc làm giảm trọng lượng cơ thể. Glucose niệu được quan sát thấy khi dùng empagliflozin đi kèm với tình trạng lợi tiểu có thể góp phần làm giảm huyết áp. Glucose niệu, bài niệu natri và lợi tiểu thẩm thấu được quan sát thấy với empagliflozin có thể góp phần cải thiện tình trạng tim mạch.

### Linagliptin

Linagliptin là một chất ức chế enzyme DPP-4, enzyme tham gia vào quá trình bất hoạt các hormone incretin GLP-1 và GIP (peptid-1 tương tự glucagon, polypeptid hướng insulin phụ thuộc glucose). Những hormone này bị phân hủy nhanh chóng bởi enzyme DPP-4. Cả hai hormone incretin đều tham gia vào quá trình điều hòa sinh lý cân bằng nội môi glucose. Incretin được tiết ra ở mức thấp trong ngày và tăng ngay sau khi ăn. GLP-1 và GIP tăng sinh tổng hợp insulin và tăng tiết insulin từ các

tế bào beta đảo tụy khi nồng độ glucose trong máu bình thường và tăng cao. Hơn nữa, GLP-1 cũng làm giảm bài tiết glucagon từ tế bào alpha đảo tụy, dẫn đến làm giảm lượng glucose tại gan. Linagliptin gắn mạnh với DPP-4 theo kiểu thuận nghịch, dẫn đến sự gia tăng liên tục và kéo dài nồng độ incretin có hoạt tính. Linagliptin làm tăng tiết insulin một cách phụ thuộc vào glucose và làm giảm bài tiết glucagon, do đó dẫn đến cải thiện tổng thể cân bằng nội môi glucose. Trong các nghiên cứu *in vitro*, linagliptin gắn chọn lọc với DPP-4 và ức chế chọn lọc trên 10.000 lần so với hoạt tính trên DPP-8 hoặc DPP-9.

### 13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Tốc độ và mức độ hấp thu của empagliflozin và linagliptin trong dạng kết hợp empagliflozin/linagliptin tương đương sinh khả dụng của empagliflozin và linagliptin khi dùng dưới dạng viên riêng lẻ.

Dược động học của empagliflozin và linagliptin đã được mô tả rộng rãi trên người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường type 2. Không có sự khác biệt về dược động học thể hiện trên lâm sàng được ghi nhận trên người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường type 2. Thuốc có thể được dùng có hoặc không có với thức ăn.

#### **Empagliflozin**

##### *Hấp thu*

Sau khi dùng đường uống, empagliflozin được hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh trong huyết tương xuất hiện với  $t_{max}$  trung bình 1,5 giờ sau khi uống. Nồng độ thuốc trong huyết tương giảm theo hai pha với pha phân bố nhanh và pha kết thúc tương đối chậm. Diện tích dưới đường cong (AUC) và  $C_{max}$  là 1,870 nmol/giờ và 259 nmol/l với empagliflozin 10 mg và 4,740 nmol/giờ và 687 nmol/l với empagliflozin 25 mg hằng ngày. Nồng độ toàn thân của empagliflozin tăng tỷ lệ thuận với liều dùng. Nồng độ thuốc trong tuần hoàn tăng tỷ lệ với liều đối với liều đơn và trạng thái ổn định cho thấy dược động học tuyến tính với thời gian.

Một bữa ăn nhiều chất béo, giàu năng lượng trước khi uống empagliflozin 25 mg dẫn đến nồng độ thuốc trong tuần hoàn giảm nhẹ so với khi uống thuốc lúc đói. Ảnh hưởng này được xem như không có ý nghĩa lâm sàng và empagliflozin có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

##### *Phân bố*

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

##### *Chuyển hóa*

Không có chất chuyển hóa chính của empagliflozin được tìm thấy trong huyết tương người và các chất chuyển hóa có mặt nhiều nhất là 3 dạng liên hợp glucuronid (2-O-, 3-O- và 6-O-glucuronid). Nồng độ trong tuần hoàn của mỗi chất chuyển hóa dưới 10% tổng số các thành phần liên quan đến thuốc. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy con đường chuyển hóa chính của empagliflozin trên người là liên hợp glucuronid bởi uridin 5'-diphosphoglucuronosyltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 và UGT1A9.

##### *Thời trừ*

Thời gian bán thải pha cuối biểu kiến của empagliflozin được ước tính là 12,4 giờ và độ thanh thải đường uống biểu kiến là 10,6 L/giờ dựa trên các phân tích dược động học quần thể. Sự biến thiên



giữa các cá thể và thặng dư của độ thanh thải empagliflozin đường uống tương ứng là 39,1% và 35,8%. Giống với thời gian bán thải, lên đến 22% thuốc được tích lũy, đối với AUC huyết tương, được ghi nhận ở trạng thái ổn định.

Sau khi người tình nguyện khỏe mạnh uống dung dịch [ $^{14}\text{C}$ ]-empagliflozin, khoảng 96% hoạt tính phóng xạ liên quan đến thuốc được tìm thấy trong phân (41%) hoặc nước tiểu (54%). Phần lớn hoạt tính phóng xạ liên quan đến thuốc được tìm thấy trong phân dưới dạng thuốc gốc không biến đổi và khoảng một nửa hoạt tính phóng xạ liên quan đến thuốc được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng thuốc gốc không biến đổi.

### **Linagliptin**

#### *Hấp thu*

Sau khi dùng đường uống, linagliptin được hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được với  $t_{\max}$  trung bình là 1,5 giờ sau khi uống.

Sau khi uống 1 lần/ngày, nồng độ thuốc trong huyết tương đạt trạng thái ổn định sau liều thứ ba. AUC trong huyết tương tăng khoảng 33% sau khi dùng các liều 5 mg ở trạng thái ổn định so với khi dùng liều đầu tiên. Hệ số biến đổi đối với AUC giữa các cá thể và trên từng cá thể là nhỏ (tương ứng 12,6% và 28,5%). Do sự gắn kết phụ thuộc nồng độ của linagliptin với DPP-4, được động học của linagliptin dựa trên tổng mức phơi nhiễm không tuyến tính. Thực tế, diện tích dưới đường cong huyết tương tăng ít hơn so với tỷ lệ liều.

Sinh khả dụng tuyệt đối của linagliptin khoảng 30%. Khi linagliptin được dùng đồng thời với bữa ăn nhiều chất béo, giàu năng lượng, thời gian đạt  $C_{\max}$  là 2 giờ và  $C_{\max}$  giảm xuống 15% không ảnh hưởng đến  $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$ . Không thấy có ảnh hưởng đến được động học biểu hiện trên lâm sàng của thuốc, linagliptin có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

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

#### *Phân bố*

Do gắn với các mô, thể tích phân bố biểu kiến trung bình ở trạng thái ổn định sau khi dùng liều đơn 5 mg đường tĩnh mạch linagliptin cho người tình nguyện khỏe mạnh vào khoảng 1110 lít, cho thấy linagliptin phân bố rộng vào các mô. Linagliptin gắn với protein huyết tương phụ thuộc vào nồng độ, giảm từ khoảng 99% ở nồng độ 1 nmol/L xuống 75 – 89% ở nồng độ  $\geq 30$  nmol/L, cho thấy khả năng gắn bão hòa với DPP-4 khi tăng nồng độ của linagliptin. Ở nồng độ cao, khi DPP-4 được bão hòa hoàn toàn, 70 – 80% linagliptin gắn với các protein khác ngoài DPP-4 trong huyết tương, do đó 20 – 30% không gắn với protein huyết tương.

#### *Chuyển hóa*

Sau khi uống [ $^{14}\text{C}$ ] linagliptin liều 10 mg, chỉ 5% của hoạt tính phóng xạ được thải trừ qua nước tiểu. Chất chuyển hóa chính lưu hành trong tuần hoàn chiếm 13,3% lượng linagliptin ở trạng thái ổn định không có tác dụng dược lý và do đó không đóng góp vào hoạt tính ức chế DPP-4 huyết tương của linagliptin.

#### *Thải trừ*

Nồng độ thuốc trong huyết tương giảm theo 3 pha với thời gian bán thải dài (thời gian bán thải pha cuối trên 100 giờ), chủ yếu liên quan đến khả năng gắn chặt, có thể bão hòa của linagliptin với



DPP-4 và không liên quan đến tác dụng tích lũy của thuốc. Thời gian bán thải đủ dài cho tích lũy được xác định từ đường uống linagliptin 5 mg liều lặp lại là khoảng 12 giờ.

Sau khi người tình nguyện khỏe mạnh uống linagliptin [ $^{14}\text{C}$ ], khoảng 85% hoạt tính phóng xạ được uống thải trừ qua phân (80%) hoặc nước tiểu (5%) trong vòng 4 ngày sau khi uống. Độ thanh thải thận ở trạng thái ổn định là khoảng 70 mL/phút.

#### **Các nhóm đối tượng đặc biệt**

##### ***Suy thận***

###### ***Empagliflozin***

Trên bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng ( $\text{eGFR} < 30$  đến  $< 90$  mL/phút/ $1,73 \text{ m}^2$ ) và bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối, AUC của empagliflozin tăng tương ứng khoảng 18%, 20%, 66% và 48% so với người khỏe mạnh. Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương ở bệnh nhân suy thận mức độ trung bình và bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối tương tự ở người khỏe mạnh. Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương trên bệnh nhân suy thận nhẹ và nặng cao hơn khoảng 20% so với người khỏe mạnh. Phân tích dược động học quần thể cho thấy mức độ thanh thải biểu kiến đường uống của empagliflozin giảm theo mức giảm của tốc độ lọc cầu thận ước tính dẫn đến làm tăng tiếp xúc với thuốc.

###### ***Linagliptin***

Một nghiên cứu được thực hiện so sánh dược động học của linagliptin (liều 5 mg) trên bệnh nhân suy thận ở các mức độ khác nhau so với những người khỏe mạnh. Thử nghiệm bao gồm những bệnh nhân suy thận được phân loại dựa trên độ thanh thải creatinin ở mức độ nhẹ ( $50$  đến  $< 80$  mL/phút), trung bình ( $30$  đến  $< 50$  mL/phút) và nặng ( $< 30$  mL/phút) và bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối đang phải lọc máu. Ngoài ra, bệnh nhân bị đái tháo đường type 2 và suy thận nặng ( $< 30$  mL/phút) được so sánh với bệnh nhân đái tháo đường type 2 có chức năng thận bình thường.

Ở trạng thái ổn định, tiếp xúc linagliptin ở bệnh nhân suy thận nhẹ tương tự trên người khỏe mạnh. Ở bệnh nhân suy thận mức độ trung bình, tăng nhẹ tiếp xúc thuốc khoảng 1,7 lần so với nhóm đối chứng. Tiếp xúc ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 và suy thận nặng tăng khoảng 1,4 lần so với ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 có chức năng thận bình thường. Diện tích dưới đường cong dự kiến của linagliptin ở trạng thái ổn định trên bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối cho thấy tiếp xúc thuốc ở bệnh nhân suy thận nặng và suy thận trung bình là tương tự nhau. Ngoài ra, linagliptin không được dự kiến thải trừ ở mức độ có ý nghĩa lâm sàng bằng cách thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc.

##### ***Suy gan***

###### ***Empagliflozin***

Ở những bệnh nhân suy gan nhẹ, trung bình và nặng (phân loại Child-Pugh), AUC và  $C_{\text{max}}$  trung bình của empagliflozin tăng (AUC tăng 23%, 47%, 75% và  $C_{\text{max}}$  tăng 4%, 23%, 48%) so với người khỏe mạnh.

###### ***Linagliptin***

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

##### ***Chỉ số khối cơ thể***



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

#### **Giới tính**

Không cần chỉnh liều. Giới tính không ảnh hưởng trên lâm sàng đến dược động học của empagliflozin hoặc linagliptin dựa trên phân tích dược động học quần thể.

#### **Chủng tộc**

Không cần chỉnh liều dựa trên phân tích dược động học quần thể và các nghiên cứu pha I chuyên biệt.

#### **Bệnh nhân cao tuổi**

Tuổi không ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến dược động học của empagliflozin hoặc linagliptin dựa trên phân tích dược động học quần thể. Bệnh nhân cao tuổi (65 đến 80 tuổi) có nồng độ linagliptin trong huyết tương tương tự ở bệnh nhân trẻ tuổi hơn.

#### **Bệnh nhi**

##### ***Empagliflozin***

Một thử nghiệm pha I đã kiểm tra dược động học và dược lực học của empagliflozin (5 mg, 10 mg và 25 mg) trên trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến dưới 18 tuổi mắc bệnh đái tháo đường type 2. Các phản ứng dược động học và dược lực học quan sát được là tương tự ở người lớn.

##### ***Linagliptin***

Một thử nghiệm ở pha 2 đã kiểm tra dược động học và dược lực học của linagliptin 1 mg và 5 mg ở trẻ em và thanh thiếu niên  $\geq 10$  đến  $< 18$  tuổi bị đái tháo đường type 2. Các phản ứng dược động học và dược lực học quan sát được tương tự ở người lớn. Linagliptin 5 mg ức chế DPP-4 và có mức giảm về mặt số lượng đối với mức cơ bản của HbA<sub>1c</sub> có hiệu quả hơn.

#### **Đánh giá *in vitro* của empagliflozin**

Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, empagliflozin không ức chế, làm bất hoạt hoặc cảm ứng các dạng đồng phân CYP450. Empagliflozin không ức chế UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 hoặc UGT2B7. Do đó, tương tác thuốc-thuốc liên quan đến các dạng đồng phân CYP450 và UGT chính với empagliflozin và cơ chất được sử dụng đồng thời của các enzym này là khó xảy ra.

Dữ liệu *in vitro* cho thấy con đường chuyển hóa chính của empagliflozin ở người là glucuronid hóa bởi uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 và UGT2B7. Empagliflozin là chất nền của các chất vận chuyển ở người OAT3, OATP1B1 và OATP1B3, nhưng không phải là chất vận chuyển anion hữu cơ 1 (OAT1) và chất vận chuyển cation hữu cơ 2 (OCT2). Empagliflozin là cơ chất của P-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 không gây tương tác với các thuốc là cơ chất của P-gp. Sử dụng đồng thời digoxin, một cơ chất của P-gp, với empagliflozin dẫn đến tăng AUC 6% và tăng C<sub>max</sub> của digoxin 14%. Những thay đổi này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

#### **Đánh giá *in vitro* của linagliptin**

Linagliptin là cơ chất của OATP8-, OCT2-, OAT4-, OCTN1- và OCTN2, hấp thu qua gan qua trung gian OATP8, hấp thu qua trung gian OCT2 và bài tiết qua thận qua trung gian OAT4-, OCTN1- và OCTN2 cũng như tái hấp thu linagliptin. Hoạt tính OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1

và OATP2 bị ức chế nhẹ đến yếu bởi linagliptin.

#### **14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 03 vỉ x 10 viên (vỉ Alu- PVDC), kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng

Hộp 06 vỉ x 10 viên (vỉ Alu-PVDC), kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

#### **15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG**

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

*Hạn dùng:* 30 tháng kể từ ngày sản xuất.

*Tiêu chuẩn chất lượng thuốc:* TCCS

#### **16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT**

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SOHA VIMEX**

*Địa chỉ:* Đường N1- Khu công nghiệp Yên Mỹ II, Thị trấn Yên Mỹ, Huyện Yên Mỹ, Tỉnh Hưng Yên, Việt Nam