

NN- 26655

2-03/102-BS2

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 24 / 7 / 2019

07

Mfg. date (NSX):
Batch No. /LSX:
Exp. date (HĐ):

Rx Prescription medicine

Jardiance® Duo

Empagliflozin/
Metformin hydrochloride

12.5 mg/1000 mg

Film-coated tablets

Oral use
3 x 10 film-coated tablets

Boehringer
Ingelheim

Jardiance® Duo 12.5 mg/1000 mg

Jardiance® Duo 12.5 mg/1000 mg

Empagliflozin/
Metformin hydrochloride

Film-coated tablets

3 x 10 film-coated tablets

Jardiance® Duo 12.5 mg/1000 mg

Empagliflozin/
Metformin hydrochloride

Each tablet contains 12.5 mg empagliflozin and 1000 mg metformin hydrochloride.

Keep out of the reach and sight of children

Read carefully the leaflet before use

Store below 30°C

Mỗi viên nén chứa 12.5 mg empagliflozin và 1000 mg metformin hydrochloride.

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim

SDK: VN-XXXX-XX

Đề xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Bảo quản dưới 30°C

Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng và các thông tin khác xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.

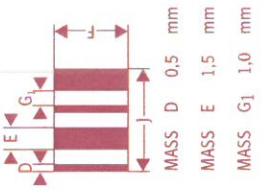
TCCS

Thuốc kê đơn

VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TÀI THÁNH PHỐ HỒ CHÍ MINH BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

309649-01

Empagliflozin/
Metformin hydrochloride



Example
Technical information
Control Code type: Laetus Code

File information			Mandatory in	
			TD	Printfile
Issue date of TD:	16.09.2013		Yes	Yes
PPM SKU:	P038401		No	Yes
PPM SKU version:	-001		No	Yes
Issue date of artwork:	01.10.2015		No	Yes
Print colors:	PAN BLACK	PAN 7693	No	Yes
	PAN 321	PAN 716		
Mat. No. Pack. Site:	309649-01		No	Yes
Min. font size:	5pt BfSansNext			
Legend case version:	V4,0 01/OCT/2012 (please do not change or remove it)			

Technical information		
a = Batch No.	b = Expiry date	
c = Manufacturing date	d = Price/Sample/Clinic	
Technical colors		
BI-Diecut-Legendcase	Free area	BI-Lacquer-free
BI-Braille	BI-Function-varnish	BI-Spot-varnish
BI-Embossing low	BI-Embossing medium	BI-Embossing high

Additional Requirements of Packaging site	
Template name: TD-FB_70x36x111_3Px_4L	Index: c



Boehringer
Ingelheim



Boehringer
Ingelheim

Boehringer
IngelheimBoehringer
Ingelheim

Boehringer
Ingelheim



Boehringer
Ingelheim

Boehringer
Ingelheim

Boehringer
Ingelheim



Boehringer
Ingelheim



Boehringer
Ingelheim

Boehringer
IngelheimBoehringer
Ingelheim

Boehringer
Ingelheim



Boehringer
Ingelheim

Boehringer
Ingelheim

Boehringer
Ingelheim



Boehringer
Ingelheim



Boehringer
Ingelheim

Boehringer
Ingelheim

Boehringer
Ingelheim



Boehringer
Ingelheim



Boehringer
Ingelheim

Boehringer
Ingelheim



Boehringer
Ingelheim



Boehringer
Ingelheim



Boehringer
Ingelheim

Boehringer
Ingelheim



Boehringer
Ingelheim

Boehringer
Ingelheim



Boehringer
Ingelheim

Boehringer
Ingelheim

Boehringer
Ingelheim



Boehringer
Ingelheim



Boehringer
Ingelheim

Boehringer
Inzelsheim

Boehringer
Ingelheim



Boehringer
Ingelheim



Boehringer
Ingelheim

Boehringer
Ingelheim



Boehringer
Ingelheim

Rx
JARDIANCE® DUO

Viên nén bao phim



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

Thành phần công thức thuốc

Thành phần hoạt chất

1 viên nén bao phim chứa:

07

D-Glucitol, 1,5-anhydro-1-C-[4-chloro-3-[[4-[(3S)-tetrahydro-3-furanyl]oxy]phenyl]methyl]phenyl]-, (1S) (= empagliflozin)
và

5mg hoặc 12,5 mg

N,N-dimethylimidodicarbonimidic diamide hydrochloride (= metformin hydrochloride) 500 mg,
850 mg hoặc 1000 mg

Thành phần tá dược:

Cho mọi hàm lượng: Tinh bột ngô (Maize starch), Copovidone, Silica, colloidal khan, Magnesi stearat

Hàm lượng 5mg/500mg: Opadry® Yellow (02B220011)

Hàm lượng 5mg/850mg: Opadry® Yellow (02B220010)

Hàm lượng 5mg/1000mg: Opadry® Yellow (02B220012)

Hàm lượng 12,5mg/500mg: Opadry® Pink (02B240004)

Hàm lượng 12,5mg/850mg: Opadry® Pink (02B240006)

Hàm lượng 12,5mg/1000mg: Opadry® Purple (02B200006)

Dạng bào chế

Jardiance Duo 5mg/500mg: Viên nén bao phim hình bầu dục, hai mặt lồi, màu vàng cam, một mặt dập chìm biểu tượng công ty Boehringer Ingelheim và “S5”, mặt kia dập “500”.
Jardiance Duo 5mg/850mg: Viên nén bao phim hình bầu dục, hai mặt lồi, màu trắng hơi vàng, một mặt dập chìm biểu tượng công ty Boehringer Ingelheim và “S5”, mặt kia dập “850”

Jardiance Duo 5mg/1000mg: Viên nén bao phim hình bầu dục, hai mặt lồi, màu nâu vàng, một mặt dập chìm biểu tượng công ty Boehringer Ingelheim và “S5”, mặt kia dập “1000”

Jardiance Duo 12,5mg/500mg: Viên nén bao phim hình bầu dục, hai mặt lồi, màu tím ánh nâu, một mặt dập chìm biểu tượng công ty Boehringer Ingelheim và “S12”, mặt kia dập “500”.

Jardiance Duo 12,5mg/850mg: Viên nén bao phim hình bầu dục, hai mặt lồi, màu trắng hồng, một mặt dập chìm biểu tượng công ty Boehringer Ingelheim và “S12”, mặt kia dập “850”

Jardiance Duo 12,5mg/1000mg: Viên nén bao phim hình bầu dục, hai mặt lồi, màu nâu tím, một mặt dập chìm biểu tượng công ty Boehringer Ingelheim và “S12”, mặt kia dập “1000”

Chỉ định

Kiểm soát đường huyết:

Jardiance Duo được chỉ định phối hợp với chế độ ăn và luyện tập để cải thiện việc kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân người lớn bị đái tháo đường typ 2

- khi phù hợp điều trị bằng empagliflozin và metformin
- không kiểm soát tốt khi điều trị bằng metformin hoặc empagliflozin đơn độc
- không kiểm soát tốt khi điều trị bằng metformin hoặc empagliflozin kết hợp với các thuốc hạ đường huyết khác bao gồm cả insulin (xem mục Các thử nghiệm lâm sàng)
- đã được điều trị đồng thời bằng empagliflozin và metformin dưới dạng viên nén riêng biệt.

Empagliflozin được chỉ định làm giảm nguy cơ tử vong tim mạch ở bệnh nhân trưởng thành đái tháo đường typ 2 và có sẵn bệnh lý tim mạch. Tuy nhiên, hiệu quả của Jardiance Duo trong làm giảm nguy cơ tử vong tim mạch ở bệnh nhân trưởng thành đái tháo đường typ 2 và có sẵn bệnh lý tim mạch chưa được chứng minh.

Cách dùng, liều dùng

Liều khuyến cáo

Trên bệnh nhân chưa được điều trị với empagliflozin trước đó, nếu có tình trạng giảm thể tích tuần hoàn, cần phải khắc phục tình trạng này trước khi khởi trị với Jardiance Duo (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

- Nên điều chỉnh liều khởi đầu theo từng bệnh nhân dựa trên cơ sở phác đồ hiện tại của bệnh nhân:
 - Trên bệnh nhân đang dùng metformin hydrochloride, chuyển sang Jardiance Duo có hàm lượng empagliflozin 5mg và tổng liều metformin hydrochloride trong ngày tương tự liều đang dùng.
 - Trên bệnh nhân đang dùng empagliflozin, chuyển sang Jardiance Duo có hàm lượng metformin hydrochloride 500mg và tổng liều empagliflozin trong ngày tương tự liều đang dùng.
 - Trên bệnh nhân đang dùng empagliflozin và metformin hydrochloride, chuyển sang Jardiance Duo với tổng liều trong ngày của mỗi hoạt chất tương ứng với liều đang dùng.
- Uống Jardiance Duo 2 lần/ngày trong bữa ăn; tăng liều theo từng bước để giảm tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa của metformin.
- Việc chỉnh liều dựa trên hiệu quả và độ dung nạp của thuốc và không vượt quá mức liều khuyến cáo tối đa hàng ngày của metformin hydrochloride là 2000mg và empagliflozin là 25mg

Liều khuyến cáo trên bệnh nhân suy thận:

- Đánh giá chức năng thận trước khi khởi trị với Jardiance Duo và sau đó đánh giá theo định kỳ
- Chống chỉ định Jardiance Duo trên bệnh nhân có eGFR dưới 45mL/phút/1,73m² (xem mục *Chống chỉ định và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)

Ngừng sử dụng khi thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang chứa iod.

Trên những bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng từ 45-60 mL/phút/1,73 m², trên những bệnh nhân có tiền sử bệnh lý về gan, nghiện rượu hoặc suy tim, hoặc trên những bệnh nhân sẽ sử dụng thuốc cản quang chứa iod qua đường động mạch, ngừng Jardiance Duo trước hoặc tại thời điểm

thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang chứa iod. Đánh giá lại chỉ số eGFR sau khi chiếu chụp 48 giờ, sử dụng lại Jardiance Duo nếu chức năng thận ổn định

Chống chỉ định

- Quá mẫn với hoạt chất empagliflozin và/hoặc metformin hoặc bất cứ thành phần tá dược nào (xem mục Thành phần)
- Bệnh nhân toan chuyển hóa cấp tính hoặc mạn tính, bao gồm cả nhiễm toan ceton do đái tháo đường
- Tiền hôn mê do đái tháo đường
- Suy thận vừa hoặc nặng (eGFR <45 ml/phút/1,73m²), suy thận giai đoạn cuối hoặc đang lọc thận.
- Các trường hợp cấp tính có thể làm biến đổi chức năng thận như: mất nước, nhiễm trùng nặng, sốc, dùng thuốc cản quang có chứa iốt dạng tiêm mạch (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).
- Bệnh có thể gây thiếu oxy ở mô (đặc biệt bệnh cấp tính hoặc bệnh mạn tính đang trở nặng) như: suy tim mất bù, suy hô hấp, nhồi máu cơ tim mới mắc, sốc.
- Suy gan, ngộ độc rượu cấp, nghiện rượu (xem mục Tương tác).

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Đái tháo đường nhiễm toan ceton

Các trường hợp đái tháo đường nhiễm toan ceton (DKA) – tình trạng đe dọa tính mạng nghiêm trọng cần cấp cứu nhập viện, bao gồm cả các trường hợp tử vong đã được ghi nhận trên bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin. Trong một vài trường hợp, tình trạng này xuất hiện một cách không điển hình, chỉ với sự tăng trung bình glucose trong máu, dưới 14 mmol/L (250mg/dL).

Nguy cơ đái tháo đường nhiễm toan ceton cần được xem xét khi xuất hiện triệu chứng không đặc hiệu như buồn nôn, nôn, chán ăn, đau bụng, khát nước quá mức, khó thở, lẫn lộn, mệt mỏi bất thường hoặc buồn ngủ.

Bệnh nhân nên được đánh giá tình trạng nhiễm toan ceton ngay nếu có xuất hiện các triệu chứng này, bất kể nồng độ glucose trong máu. Nếu có nghi ngờ nhiễm toan ceton, nên ngừng dùng Jardiance Duo, đánh giá tình trạng bệnh nhân và điều trị nhanh chóng.

Bệnh nhân có nguy cơ cao bị đái tháo đường nhiễm toan ceton khi dùng Jardiance Duo gồm bệnh nhân có chế độ ăn rất ít carbohydrate (do sự kết hợp có thể làm cơ thể tăng sản xuất ceton), bệnh nhân đang có bệnh cấp tính, có các rối loạn về tụy dẫn tới thiếu hụt insulin (ví dụ đái tháo đường type 1, có tiền sử viêm tụy hoặc phẫu thuật tụy), giảm liều insulin (bao gồm cả bệnh nhân khi tiêm insulin bị bơm sai), nghiện rượu, bị mất nước nặng và bệnh nhân có tiền sử nhiễm toan ceton. Nên thận trọng khi dùng Jardiance Duo cho các bệnh nhân này. Nên thận trọng khi giảm liều insulin (xem mục Liều dùng, Cách dùng). Với những bệnh nhân đang dùng Jardiance Duo, nên xem xét đến việc kiểm soát nhiễm toan ceton và tạm thời ngưng dùng thuốc khi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân đã được biết là sẽ dẫn tới nhiễm toan ceton (ví dụ nhịn ăn kéo dài do các bệnh cấp tính hoặc do phẫu thuật).

Nhiễm toan lactic

Quá trình giám sát hậu mãi đã ghi nhận những ca nhiễm toan lactic liên quan đến metformin, bao gồm cả trường hợp tử vong, giảm thân nhiệt, tụt huyết áp, loạn nhịp chậm kéo dài. Khởi phát của tình trạng nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin thường không dễ phát hiện, kèm theo các triệu chứng không điển hình như khó chịu, đau cơ, suy hô hấp, lơ mơ và đau bụng. Nhiễm toan

acid lactic liên quan đến metformin được đặc trưng bằng nồng độ lactat tăng lên trong máu ($>5\text{mmol/L}$), giảm pH máu, khoảng trống anion (không có bằng chứng của keto niệu hoặc keto máu), tăng tỷ lệ lactat/pyruvat và nồng độ metformin huyết tương nói chung tăng $>5\mu\text{g/mL}$.

Yếu tố nguy cơ của nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin bao gồm suy thận, sử dụng đồng thời với một số thuốc nhất định (ví dụ các chất ức chế carbonic anhydrase như topiramate), từ 65 tuổi trở lên, có thực hiện chiếu chụp sử dụng thuốc cản quang, phẫu thuật và thực hiện các thủ thuật khác, tình trạng giảm oxy hít vào (ví dụ suy tim sung huyết cấp), uống nhiều rượu và suy gan.

Các biện pháp giảm thiểu nguy cơ và xử trí nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao được trình bày chi tiết trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc (mục Cách dùng, liều dùng, Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Tương tác của thuốc và Sử dụng thuốc trên những đối tượng đặc biệt).

Nếu nghi ngờ có toan lactic liên quan đến metformin, nên ngừng sử dụng metformin, nhanh chóng đưa bệnh nhân đến bệnh viện và tiến hành các biện pháp xử trí. Ở những bệnh nhân đã điều trị với metformin, đã được chẩn đoán toan lactic hoặc nghi ngờ có khả năng cao bị toan lactic, khuyến cáo nhanh chóng lọc máu để điều chỉnh tình trạng nhiễm toan và loại bỏ phần metformin đã bị tích lũy (metformin hydroclorid có thể thẩm tách được với độ thanh thải 170 mL/phút trong điều kiện huyết động lực tốt). Lọc máu có thể làm đảo ngược triệu chứng và hồi phục.

Hướng dẫn cho bệnh nhân và người nhà về các triệu chứng của toan lactic và nếu những triệu chứng này xảy ra, cần ngừng Jardiance Duo và báo cáo những triệu chứng này cho bác sĩ.

Đối với mỗi yếu tố làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến metformin, những khuyến cáo nhằm giúp giảm thiểu nguy cơ và xử trí tình trạng toan lactic liên quan đến metformin, cụ thể như sau:

Suy thận: Những ca nhiễm toan lactic liên quan đến metformin trong quá trình giám sát thuốc hậu mãi xảy ra chủ yếu trên những bệnh nhân bị suy thận nặng. Nguy cơ tích lũy metformin và nhiễm toan lactic liên quan đến metformin tăng lên theo mức độ nghiêm trọng của suy thận bởi metformin được thải trừ chủ yếu qua thận. Khuyến cáo lâm sàng dựa trên chức năng thận của bệnh nhân bao gồm (xem mục Cách dùng, liều dùng):

- Trước khi khởi trị với Jardiance Duo cần ước tính mức độ lọc cầu thận (eGFR) của bệnh nhân.
- Chống chỉ định Jardiance Duo trên bệnh nhân có eGFR dưới $45\text{ mL/phút }/1,73\text{ m}^2$ (xem mục **Chống chỉ định**)
- Thu thập dữ liệu về eGFR ít nhất 1 lần/năm ở tất cả các bệnh nhân sử dụng Jardiance Duo. Ở bệnh nhân có khả năng tăng nguy cơ suy thận (ví dụ như người cao tuổi) chức năng thận nên được đánh giá thường xuyên hơn.

Tương tác thuốc: Sử dụng đồng thời metformin với một số thuốc có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến metformin: bệnh nhân suy giảm chức năng thận dẫn tới những thay đổi đáng kể về mật huyết động, ảnh hưởng tới cân bằng acid-base hoặc làm tăng tích lũy metformin (xem mục **Tương tác của thuốc**). Vì vậy, cần nhắc theo dõi bệnh nhân thường xuyên hơn.

Bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên: Nguy cơ toan lactic liên quan đến metformin tăng lên theo tuổi của bệnh nhân bởi bệnh nhân cao tuổi có khả năng bị suy gan, suy thận, suy tim lớn hơn những bệnh nhân trẻ tuổi hơn. Cần đánh giá chức năng thận thường xuyên hơn đối với bệnh nhân lớn tuổi.

Thực hiện các xét nghiệm chẩn đoán có sử dụng thuốc cản quang: Tiêm thuốc cản quang vào nội mạch ở những bệnh nhân đang điều trị metformin có thể dẫn tới suy giảm cấp tính chức năng thận

và gây ra toan lactic. Ngừng sử dụng metformin trước hoặc tại thời điểm thực hiện chiếu chụp có sử dụng thuốc cản quang có chứa iod ở những bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng 45-60 mL/phút /1,73 m², những bệnh nhân có tiền sử suy gan, nghiện rượu, suy tim hoặc những bệnh nhân sẽ sử dụng thuốc cản quang chứa iod theo đường động mạch. Đánh giá lại eGFR 48h sau khi chiếu chụp và sử dụng lại metformin nếu chức năng thận ổn định.

Phẫu thuật hoặc các thủ thuật khác: Việc nhịn ăn và uống trong quá trình phẫu thuật hoặc thực hiện các thủ thuật khác có thể làm tăng nguy cơ giảm thể tích, tụt huyết áp và suy thận. Nên tạm thời ngừng sử dụng metformin khi bệnh nhân bị giới hạn lượng thức ăn và dịch nạp vào.

Tình trạng giảm oxy hít vào: Quá trình theo dõi hậu mãi đã ghi nhận một số ca nhiễm toan lactic liên quan đến metformin xảy ra trong bệnh cảnh suy tim sung huyết cấp (đặc biệt khi có kèm theo giảm tưới máu và giảm oxy huyết). Truy tìm mạch (sốc), nhồi máu cơ tim cấp, nhiễm khuẩn huyết và các bệnh lý khác liên quan đến giảm oxy huyết có mối liên quan với toan lactic và cũng có thể gây nitor huyết trước thận. Khi những biến cố này xảy ra, ngừng metformin.

Uống rượu: Rượu có khả năng ảnh hưởng đến tác động của metformin lên chuyển hóa lactat và từ đó có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến metformin. Cảnh báo bệnh nhân không uống rượu khi sử dụng metformin.

Suy gan: Bệnh nhân suy gan có thể tiến triển thành toan lactic liên quan đến metformin do suy giảm thải trừ lactat dẫn tới tăng nồng độ lactat trong máu. Vì vậy, tránh sử dụng metformin trên những bệnh nhân đã được chẩn đoán bệnh gan thông qua bằng chứng xét nghiệm hoặc lâm sàng

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

Đã có báo cáo hậu mại về các trường hợp viêm cân mạc hoại tử vùng đáy chậu (hay còn gọi là hoại tử Fournier), một dạng nhiễm khuẩn hoại tử hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và đe dọa đến tính mạng, trên bệnh nhân đái tháo đường nam và nữ đang điều trị bằng các thuốc ức chế SGLT2 bao gồm empagliflozin. Hậu quả nghiêm trọng bao gồm nhập viện, đa phẫu và tử vong.

Bệnh nhân đang được điều trị bằng Jardiance Duo nếu xuất hiện đau hoặc tấy, đỏ, sưng bộ phận sinh dục hoặc vùng đáy chậu, sốt, mệt mỏi thì cần được đánh giá bệnh viêm cân mạc hoại tử. Nếu nghi ngờ mắc bệnh, cần ngừng thuốc Jardiance Duo và nhanh chóng điều trị (bao gồm dùng kháng sinh phổ rộng và phẫu thuật cắt bỏ phần mô bị nhiễm trùng nếu cần thiết).

Chức năng thận

Do cơ chế tác dụng, hiệu quả của empagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận. Cần đánh giá GFR trước khi khởi đầu điều trị và định kỳ sau đó, xem mục Cách dùng, liều dùng. Khuyến cáo kiểm soát chức năng thận thường xuyên hơn ở những bệnh nhân có eGFR dưới 60mL/phút/1,73 m². Chống chỉ định Jardiance Duo ở bệnh nhân có GFR < 45 ml/ phút /1,73 m².

Chức năng tim

Bệnh nhân suy tim có nhiều nguy cơ thiếu oxy và suy thận. Ở bệnh nhân suy tim mạn ổn định, có thể sử dụng Jardiance Duo kèm theo theo dõi thường xuyên chức năng tim và thận.

Đối với bệnh nhân suy tim cấp và không ổn định, chống chỉ định dùng Jardiance Duo do thành phần metformin (xem mục Chống chỉ định).

Bệnh nhân cao tuổi

Bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên có thể tăng nguy cơ giảm thể tích tuần hoàn, do đó nên thận trọng khi kê đơn Jardiance Duo cho các bệnh nhân này (xem mục Tác dụng không mong muốn của thuốc). Kinh nghiệm điều trị cho bệnh nhân từ 85 tuổi trở lên còn hạn chế. Không khuyến cáo bắt đầu điều trị cho nhóm bệnh nhân này.

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

Dựa trên cơ chế của ức chế SGLT-2, tác dụng lợi tiểu thẩm thấu kèm theo tăng thải glucose niệu có thể gây hạ huyết áp ở mức độ trung bình. Do đó, nên thận trọng khi dùng thuốc cho các bệnh nhân mà sự giảm huyết áp gây ra bởi empagliflozin có thể tạo ra một nguy cơ, ví dụ như bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch, bệnh nhân đang điều trị bằng các thuốc chống tăng huyết áp có tiền sử hạ huyết áp hoặc bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên.

Trong các trường hợp có thể dẫn đến mất dịch (như bệnh đường tiêu hóa), cần theo dõi cẩn thận thể tích tuần hoàn (như khám lâm sàng, đo huyết áp, các xét nghiệm bao gồm haematocrit) và các chất điện giải ở các bệnh nhân dùng empagliflozin. Nên cân nhắc ngừng điều trị tạm thời với Jardiance Duo cho đến khi hết tình trạng mất dịch.

Nhiễm trùng đường tiết niệu

Trong các thử nghiệm gộp, mù đôi, có kiểm chứng bằng giả dược kéo dài từ 18 đến 24 tuần, tổng tần suất nhiễm trùng đường tiết niệu được báo cáo là biến cố ngoại ý của thuốc cao hơn trên bệnh nhân dùng empagliflozin 10 mg kết hợp với metformin so với bệnh nhân dùng giả dược kết hợp với metformin hoặc empagliflozin 25 mg kết hợp với metformin (xem mục Tác dụng không mong muốn của thuốc). Đã có báo cáo sau lưu hành về các trường hợp nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp bao gồm viêm thận-bể thận và nhiễm khuẩn huyết từ đường tiết niệu ở bệnh nhân điều trị với empagliflozin. Nên cân nhắc tạm ngừng điều trị ở các bệnh nhân nhiễm trùng đường tiết niệu có biến chứng.

Phẫu thuật

Phải ngừng sử dụng Jardiance Duo tại thời điểm phẫu thuật có gây mê toàn thân, gây mê tủy sống hoặc ngoài màng cứng. Có thể bắt đầu lại phác đồ sau ít nhất 48 giờ từ khi phẫu thuật hoặc sau khi bệnh nhân được nuôi dưỡng trở lại qua đường miệng và chỉ khi chức năng thận được đánh giá và xác định là bình thường.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Các dữ liệu về sử dụng Jardiance Duo hoặc từng thành phần của thuốc cho phụ nữ có thai còn hạn chế. Các nghiên cứu phi lâm sàng với empagliflozin đơn độc không cho thấy ảnh hưởng có hại trực tiếp hay gián tiếp tương ứng với độc tính trên hệ sinh sản. Các nghiên cứu trên động vật dạng kết hợp empagliflozin và metformin hoặc metformin đơn độc cho thấy độc tính trên hệ sinh sản chỉ xuất hiện ở liều metformin cao hơn

Để dự phòng, khuyến cáo tránh sử dụng Jardiance Duo trong thời kỳ có thai trừ khi thật sự cần thiết.

Phụ nữ cho con bú

Metformin được bài tiết vào sữa mẹ. Không có tác dụng bất lợi được ghi nhận trên trẻ sơ sinh/trẻ nhũ nhi bú sữa mẹ. Chưa rõ empagliflozin có bài tiết vào sữa mẹ hay không.

Các dữ liệu phi lâm sàng sẵn có trên động vật cho thấy empagliflozin bài tiết vào sữa. Không loại trừ nguy cơ thuốc gây ảnh hưởng đến trẻ sơ sinh/ trẻ nhũ nhi bú mẹ. Khuyến cáo ngừng cho trẻ bú mẹ trong khi điều trị bằng Jardiance Duo

Khả năng sinh sản

07

Chưa có các nghiên cứu về ảnh hưởng của Jardiance Duo hoặc các thành phần của thuốc trên khả năng sinh sản ở người.

Các nghiên cứu phi lâm sàng trên động vật với các thành phần riêng lẻ của thuốc không cho thấy ảnh hưởng có hại trực tiếp hay gián tiếp đối với khả năng sinh sản.

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

Jardiance Duo gây ảnh hưởng nhỏ đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Cần khuyên bệnh nhân thận trọng để tránh hạ đường huyết trong khi lái xe và vận hành máy móc, đặc biệt khi dùng kết hợp Jardiance Duo với sulphonylurea và/hoặc insulin.

Tương tác của thuốc

Sử dụng đồng thời nhiều liều empagliflozin và metformin không làm thay đổi có ý nghĩa dược động học của empagliflozin hoặc metformin trên bệnh nhân khỏe mạnh.

Chưa có nghiên cứu về tương tác được tiến hành với Jardiance Duo. Những nội dung sau đây phản ánh thông tin có sẵn của từng hoạt chất riêng lẻ.

Empagliflozin

Tương tác dược lực học

Các thuốc lợi tiểu

Do Jardiance Duo có chứa empagliflozin nên có thể làm tăng tác dụng lợi tiểu của các thuốc lợi tiểu thiazide và thuốc lợi tiểu quai và có thể làm tăng nguy cơ mất nước và hạ huyết áp (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Insulin và các thuốc kích thích bài tiết insulin

Insulin và các thuốc kích thích bài tiết insulin, ví dụ như các sulphonylurea, có thể làm tăng nguy cơ hạ đường huyết. Do đó, có thể cần sử dụng insulin và các thuốc kích thích bài tiết insulin ở mức liều thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết khi sử dụng phối hợp với empagliflozin (xem mục Cách dùng, liều dùng và Tác dụng không mong muốn của thuốc).

Tương tác dược động học

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên empagliflozin

07

Dữ liệu *in vitro* cho thấy con đường chuyển hóa chính của empagliflozin ở người là con đường liên hợp glucuronide qua uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferases UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 và UGT2B7. Empagliflozin là cơ chất của các chất vận chuyển hấp thu ở người OAT3, OATP1B1 và OATP1B3 nhưng không phải là cơ chất của OAT1 và OCT2. Empagliflozin là cơ chất của P-glycoprotein (P-gp) và protein kháng ung thư vú (BCRP).

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

Ảnh hưởng của sự cảm ứng UGT lên empagliflozin chưa được nghiên cứu. Cần tránh sử dụng đồng thời với các chất cảm ứng enzyme UGT do nguy cơ giảm hiệu quả của thuốc.

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

Sự ức chế các chất vận chuyển OATP1B1/1B3 khi sử dụng đồng thời với rifampicin dẫn đến tăng 75% C_{max} và tăng 35% AUC của empagliflozin. Những thay đổi này được xem như không có ý nghĩa lâm sàng.

Nồng độ empagliflozin là tương đương khi sử dụng đồng thời hoặc không đồng thời với verapamil, một chất ức chế P-gp, cho thấy sự ức chế P-gp không có ảnh hưởng liên quan về mặt lâm sàng đối với empagliflozin.

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

Ảnh hưởng của empagliflozin lên các thuốc khác

Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, empagliflozin không ức chế, làm mất tác dụng hay cảm ứng các đồng dạng CYP450. Empagliflozin không ức chế UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 hoặc UGT2B7. Do đó, tương tác thuốc-thuốc thông qua các đồng dạng CYP450 và UGT chính giữa empagliflozin và các thuốc dùng đồng thời là cơ chất của các enzyme này xem như khó xảy ra.

Empagliflozin không ức chế P-gp ở liều điều trị. Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, empagliflozin được xem như không gây tương tác với các thuốc là cơ chất của P-gp. Sử dụng đồng thời empagliflozin với digoxin, một cơ chất của P-gp, dẫn đến tăng 6% AUC và tăng 14% C_{max} của digoxin. Những thay đổi này được xem như không có ý nghĩa lâm sàng.

Empagliflozin không ức chế các chất vận chuyển hấp thu ở người OAT3, OATP1B1 và OATP1B3 trên *in vitro* ở nồng độ có tác dụng điều trị trong huyết tương và do vậy tương tác thuốc-thuốc với các cơ chất của các chất vận chuyển hấp thu này xem như khó xảy ra.

Các nghiên cứu tiến hành trên người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy empagliflozin không làm thay đổi dược động học có ý nghĩa về lâm sàng của metformin, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, ramipril, digoxin, các thuốc lợi tiểu và các thuốc tránh thai

Metformin

Khuyến cáo không sử dụng đồng thời với:

Rượu

Ngộ độc rượu liên quan đến tăng nguy cơ nhiễm toan lactic, đặc biệt là trong trường hợp nhịn ăn, dinh dưỡng kém và suy gan.

Các chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT)

Metformin là cơ chất của cả chất vận chuyển OCT1 và OCT2. Sử dụng đồng thời metformin với:

- Các thuốc ức chế OCT1 (ví dụ như verapamil) có thể giảm hiệu quả của metformin.
- Các thuốc cảm ứng OCT1 (ví dụ như rifampicin) có thể làm tăng hấp thu ở đường tiêu hóa và hiệu quả của metformin.
- Các thuốc ức chế OCT2 (ví dụ như cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazole), có thể làm giảm thải trừ qua thận của metformin và vì vậy dẫn đến tăng nồng độ metformin trong huyết tương.
- Các thuốc ức chế cả OCT1 và OCT2 (ví dụ như crizotinib, olaparib) có thể thay đổi hiệu quả và sự thải trừ qua thận của metformin.

Vì vậy, cần thận trọng đặc biệt với những bệnh nhân suy thận, khi sử dụng đồng thời các thuốc này với metformin do nồng độ trong huyết tương của metformin có thể tăng lên. Nếu cần thiết, có thể xem xét chỉnh liều của metformin vì các chất ức chế/cảm ứng OCT có thể làm thay đổi hiệu quả của metformin.

Các thuốc cản quang chứa Iod

Phải ngừng dùng metformin trước hoặc vào thời điểm thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh và không dùng lại ít nhất 48 giờ sau khi chiếu chụp, chỉ dùng khi đã đánh giá lại cho thấy chức năng thận ổn định (xem mục Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Các kết hợp cần thận trọng

Một số thuốc có khả năng ảnh hưởng bất lợi đến chức năng thận có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic, ví dụ như các thuốc giảm đau chống viêm không steroid (NSAID), bao gồm các thuốc ức chế chọn lọc cyclo-oxygenase (COX) II, các thuốc ức chế men chuyển (ACE), các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và các thuốc lợi tiểu, đặc biệt là thuốc lợi tiểu quai. Cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận khi bắt đầu và khi đang sử dụng các thuốc này kết hợp với metformin.

Các thuốc glucocorticoid (dùng toàn thân hoặc tại chỗ), các thuốc chủ vận beta 2, và các thuốc lợi tiểu có hoạt tính tăng đường huyết nội tại. Bệnh nhân cần được thông báo và theo dõi đường huyết thường xuyên hơn, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị với các thuốc này. Nếu cần thiết, nên điều chỉnh liều của các thuốc chống tăng đường huyết trong khi sử dụng cùng với thuốc khác và khi ngừng sử dụng thuốc đó.

Insulin và các thuốc kích thích bài tiết insulin

Insulin và các thuốc kích thích bài tiết insulin, ví dụ như các sulphonylurea, có thể làm tăng nguy cơ hạ đường huyết. Do đó, có thể cần sử dụng insulin và các thuốc kích thích bài tiết insulin ở mức liều thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết khi sử dụng phối hợp với metformin (Xem mục Liều dùng, cách dùng và Tác dụng không mong muốn của thuốc).

Tương kỵ của thuốc

Không áp dụng

Handwritten mark

Tác dụng không mong muốn của thuốc

Tổng số 12245 bệnh nhân đái tháo đường typ 2 được điều trị để đánh giá độ an toàn của empagliflozin kết hợp với metformin trong các thử nghiệm lâm sàng, trong số đó 8199 bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin kết hợp với metformin sử dụng đơn độc, hoặc kết hợp với sulphonylurea, pioglitazone, các thuốc ức chế DPP4 hoặc insulin. Trong các thử nghiệm lâm sàng này, 2910 bệnh nhân dùng empagliflozin 10 mg kết hợp với metformin và 3699 bệnh nhân dùng empagliflozin 25 mg kết hợp với metformin trong ít nhất 24 tuần và tương ứng 2151 hoặc 2807 bệnh nhân trong ít nhất 76 tuần.

Dữ liệu an toàn tổng thể về empagliflozin kết hợp với metformin của bệnh nhân trong thử nghiệm EMPA REG OUTCOME tương tự như dữ liệu an toàn được biết trước đây.

Các thử nghiệm lâm sàng mù đôi, có đối chứng placebo trong vòng 18 đến 24 tuần được thực hiện trên 3456 bệnh nhân, trong đó 1271 bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin 10 mg kết hợp với metformin và 1259 bệnh nhân dùng empagliflozin 25 mg kết hợp với metformin.

Các biến cố ngoại ý thường gặp nhất được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng bao gồm hạ glucose máu, phụ thuộc vào phác đồ điều trị cơ bản được sử dụng trong các nghiên cứu tương ứng (xem mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc).

Không có thêm các tác dụng không mong muốn được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng sử dụng empagliflozin kết hợp với metformin so với tác dụng không mong muốn của từng thành phần riêng lẻ.

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn.

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo tần suất tuyệt đối. Các tần suất được xác định rất phổ biến ($\geq 1/10$), phổ biến ($\geq 1/100$ đến $<1/10$), không phổ biến ($\geq 1/1000$ đến $<1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $<1/1000$), hoặc rất hiếm gặp ($<1/10000$) và không biết (không thể ước tính từ các dữ liệu sẵn có)

Bảng 1: Các tác dụng không mong muốn được ghi nhận trên bệnh nhân dùng empagliflozin dạng đơn trị liệu hoặc dạng kết hợp empagliflozin và metformin trong các nghiên cứu lâm sàng mù đôi có đối chứng giả được kéo dài đến 24 tuần (bất kể kết quả đánh giá mối quan hệ nhân quả của nghiên cứu viên), và các tác dụng không mong muốn nhận được từ kinh nghiệm hậu mãi của empagliflozin dạng đơn trị liệu hoặc dạng kết hợp empagliflozin và metformin, phân loại theo hệ cơ quan và các thuật ngữ của MedDRA

Hệ cơ quan	Rất phổ biến	Phổ biến	Không phổ biến	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không biết
------------	--------------	----------	----------------	----------	--------------	------------

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng		Nấm âm đạo, viêm âm hộ-âm đạo, viêm quy đầu và các nhiễm trùng sinh dục khác ^{1, 2} Nhiễm trùng đường tiết niệu (bao gồm viêm thận - bể thận, và nhiễm khuẩn huyết từ đường tiết niệu) ^{1, 2}				Viêm cân mạc hoại tử vùng đáy chậu (hoại thư Fournier) 2.a
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa	Hạ glucose máu (khi sử dụng kết hợp với sulphonylurea hoặc insulin) ¹	Khát ²		Đái tháo đường toan xê tôn ^a	Nhiễm toan lactic ³ Thiếu hụt vitamin B12 ^{3, 4}	
Rối loạn hệ thần kinh		Rối loạn vị giác ³				
Rối loạn mạch			Giảm thể tích tuần hoàn ^{1,2}			
Rối loạn tiêu hóa	Các triệu chứng về tiêu hóa ^{3,5}					
Rối loạn gan mật					Xét nghiệm chức năng gan bất thường ³ , Viêm gan ³	
Rối loạn da và mô dưới da		Ngứa (nói chung) ^{2, 3} Phát ban Mày đay	Mày đay		Ban đỏ ³	Phù mạch
Rối loạn thận và đường niệu		Tiểu nhiều ^{1,2}	Tiểu khó ²			
Xét nghiệm		Tăng lipid huyết thanh ^{2, b}	Tăng creatinin trong máu/ Giảm mức lọc cầu thận ¹ Tăng hematocrit ^{2,c}			

¹ Xem phần phụ lục bên dưới để biết thêm thông tin

² Tác dụng phụ được xác định khi dùng empagliflozin đơn trị

³ Tác dụng phụ được xác định khi dùng metformin đơn trị

⁴ Điều trị metformin kéo dài có liên quan đến giảm hấp thu vitamin B12 rất hiếm khi có thể dẫn đến thiếu hụt vitamin B12 có ý nghĩa trên lâm sàng (như thiếu máu hồng cầu khổng lồ)

⁵ Các triệu chứng dạ dày ruột như buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng và ăn không ngon xuất hiện thường xuyên nhất khi bắt đầu điều trị và tự khỏi trong hầu hết các trường hợp.

^a Xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

^b Phần trăm tăng trung bình từ mức ban đầu của empagliflozin 10mg và 25mg so với giả dược lần lượt là tổng cholesterol 5,0% và 5,2% so với 3,7%; HDL-cholesterol 4,6% và 2,7% so với -0,5%; LDL-cholesterol 9,1% và 8,7% so với 7,8%; triglycerid 5,4% và 10,8% so với 12,1%.

^c Thay đổi trung bình từ mức hematocrit ban đầu là 3,6% và 4,0% lần lượt với empagliflozin 10mg và 25mg, so với 0% với giả dược. Trong nghiên cứu EMPA-REG Outcome, các giá trị hematocrit quay trở lại giá trị ban đầu sau khi dùng điều trị 30 ngày. Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc

Tần suất dưới đây được tính cho các tác dụng không mong muốn bất kể có liên hệ nhân quả hay không.

Hạ glucose máu

Tần suất hạ glucose máu phụ thuộc vào phác đồ điều trị cơ bản trong các nghiên cứu tương ứng và tương tự với giả dược khi dùng empagliflozin kết hợp metformin và kết hợp pioglitazone +/- metformin hoặc linagliptin + metformin. Tần suất bệnh nhân bị hạ glucose máu tăng lên ở nhóm dùng empagliflozin so với giả dược khi kết hợp metformin với sulfonilurea, kết hợp insulin +/- metformin và +/- sulfonilurea (xem mục Liều dùng và cách dùng; xem Bảng 2 dưới đây).

Hạ glucose máu nặng (biến cố cần sự trợ giúp)

Tổng tần suất bệnh nhân có biến cố hạ glucose máu nặng thấp (<1%) và tương tự khi dùng empagliflozin so với giả dược khi kết hợp với metformin. Tần suất của biến cố hạ glucose máu nặng phụ thuộc vào điều trị nền trong các nghiên cứu tương ứng (xem phần Liều dùng và Cách dùng; xem Bảng 2 bên dưới).

Bảng 2: Tần suất bệnh nhân đã được xác định có biến cố hạ glucose máu theo thử nghiệm lâm sàng và chỉ định điều trị

Nhóm điều trị	Giả dược	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
Kết hợp với metformin (Nghiên cứu (NC) 1245.23 (met)) (24 tuần)			
N	206	217	214
Tỷ lệ đã được xác định (%)	0,5%	1,8%	1,4%
Nặng (%)	0%	0%	0%
Kết hợp với Metformin + Sulfonylurea (NC 1245.23 (met + SU)) (24 tuần)			
N	225	224	217
Tỷ lệ đã được xác định (%)	8,4%	16,1%	11,5%
Nặng (%)	0%	0%	0%
Kết hợp với Pioglitazone +/- Metformin (NC 1245.19) (24 tuần)			
N	165	165	168
Tỷ lệ đã được xác định (%)	1,8%	1,2%	2,4%
Nặng (%)	0%	0%	0%
Kết hợp với Insulin nền +/- Metformin +/- Sulfonylurea (NC 1245.33) (18 tuần¹ / 78 tuần)			
N	170	169	155
Tỷ lệ đã được xác định (%)	20,6% / 35,3%	19,5% / 36,1%	28,4% / 36,1%
Nặng (%)	0% / 0%	0% / 0%	1,3% / 1,3%
Kết hợp với Insulin dạng hít liều lặp lại +/-Metformin (NC 1245.49) (18 tuần¹ / 52 tuần)			
N	188	186	189
Tỷ lệ đã được xác định (%)	37,2% / 58,0%	39,8% / 51,1%	41,3% / 57,7%
Nặng (%)	0,5% / 1,6%	0,5% / 1,6%	0,5% / 0,5%
Empagliflozin 2 lần/ngày so với dùng 1 lần/ngày kết hợp với metformin (NC 1276.10) (16 tuần)			
	Giả dược	Empa 10 mg	Empa 25 mg
N	107	439	437
Tỷ lệ đã được xác định (%)	0,9%	0,5%	0,2%
Nặng (%)	0%	0%	0%
Kết hợp với metformin trên bệnh nhân chưa dùng thuốc (NC 1276.1²) (24 tuần)			
	Met 500/1000 mg 2 lần/ngày	Empa 10/25 mg 1 lần/ngày	Empa (5/12,5 mg) + Met (500/1000 mg) 2 lần/ngày
N	341	339	680
Tỷ lệ đã được xác định (%)	0,6%	0,6%	1,0%
Nặng (%)	0%	0%	0%
Kết hợp với metformin và linagliptin (NC 1275.9) (24 tuần)³			
N	n=110	n=112	n=110
Tỷ lệ đã được xác định (%)	0,9%	0,0%	2,7%
Nặng (%)	0%	0%	0,9%
Kết quả thử nghiệm EMPA REG OUTCOME (NC 1245.25)			
	Giả dược	Empa 10mg	Empa 25mg
N	2333	2345	2342
Tỷ lệ đã được xác định (%)	27,9%	28%	27,6%
Nặng (%)	1,5%	1,4%	1,3%

Trường hợp đã xác định có hạ glucose máu khi glucose máu ≤ 70 ml/dL hoặc cần sự trợ giúp

Nặng: cần trợ giúp

¹ Liều của insulin ổn định trong vòng 18 tuần đầu khi là thuốc điều trị cơ bản

² Tám nhóm điều trị: 4 nhóm điều trị kết hợp empagliflozin (5 mg hoặc 12,5 mg 2 lần/ngày) và metformin (500 hoặc 1000 mg

2 lần/ngày) và điều trị đơn trị với empagliflozin (10 mg hoặc 25 mg 1 lần/ngày) hoặc metformin (500 mg hoặc 1000 mg 2 lần/ngày).

³Kết hợp liều cố định empagliflozin với linagliptin 5 mg với điều trị cơ bản bằng metformin. (xem thêm mục Thử nghiệm lâm sàng).

Nhiễm trùng đường tiết niệu

07

Tần suất chung biến cố ngoại ý nhiễm trùng đường niệu cao hơn ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin 10 mg kết hợp với metformin (8,8%) so với nhóm bệnh nhân dùng empagliflozin 25 mg kết hợp metformin (6,6%) hoặc giả dược kết hợp với metformin (7,8%). Tương tự với nhóm dùng giả dược, nhiễm trùng đường tiết niệu được ghi nhận xảy ra thường xuyên hơn khi kết hợp empagliflozin và metformin ở bệnh nhân có tiền sử nhiễm trùng đường tiết niệu mạn tính hoặc tái phát. Mức độ nhiễm trùng đường tiết niệu tương tự ở nhóm dùng giả dược. Biến cố nhiễm trùng đường tiết niệu được ghi nhận thường xảy ra hơn ở nhóm bệnh nhân nữ dùng empagliflozin 10 mg kết hợp metformin so với nhóm dùng giả dược nhưng không nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân dùng empagliflozin 25 mg kết hợp metformin. Tần suất xuất hiện nhiễm trùng đường tiết niệu thấp hơn ở nhóm bệnh nhân nam và tương tự giữa các nhóm điều trị.

Viêm âm đạo do nhiễm nấm candida, viêm âm hộ-âm đạo, viêm quy đầu hoặc âm vật và các nhiễm trùng đường sinh dục khác

Viêm âm đạo do nhiễm nấm candida, viêm âm hộ-âm đạo, viêm quy đầu hoặc âm vật và các nhiễm trùng đường sinh dục khác được ghi nhận thường xảy ra hơn ở nhóm bệnh nhân dùng empagliflozin 10 mg kết hợp metformin (4,0%) và empagliflozin 25 mg kết hợp metformin (3,9%) so với nhóm dùng giả dược kết hợp với metformin (1,3%), và được ghi nhận thường xảy ra hơn ở nhóm bệnh nhân dùng empagliflozin kết hợp với metformin so với nhóm dùng giả dược trên các bệnh nhân nữ. Sự khác biệt về tần suất ít rõ rệt ở bệnh nhân nam. Nhiễm trùng đường sinh dục thường ở mức độ nhẹ và trung bình, không có trường hợp ở mức độ nặng.

Tiểu nhiều

Dựa trên cơ chế tác dụng đã biết, tiểu nhiều (đánh giá theo các từ khóa là đi tiểu nhiều lần, tiểu nhiều, tiểu đêm) được ghi nhận thường gặp hơn ở bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin 10 mg kết hợp metformin (3,0%) và empagliflozin 25 mg kết hợp metformin (2,9%) so với nhóm dùng giả dược kết hợp metformin (1,4%). Phần lớn các trường hợp tiểu nhiều ở mức độ nhẹ và trung bình. Tần suất tiểu đêm được ghi nhận tương tự giữa nhóm dùng giả dược và empagliflozin, cả khi đã điều trị cơ bản bằng metformin (<1%).

Giảm thể tích tuần hoàn

Tần suất chung của giảm thể tích tuần hoàn thấp (gồm các từ khóa được xác định trước là giảm huyết áp suốt 24 giờ, giảm huyết áp tâm thu, mất nước, hạ huyết áp, giảm thể tích máu, hạ huyết áp thể đứng và ngất) và tương tự ở nhóm dùng giả dược (empagliflozin 10 mg kết hợp metformin (0,6%), empagliflozin 25 mg kết hợp metformin (0,3%) và giả dược kết hợp metformin (0,1%). Ảnh hưởng của empagliflozin trên sự bài tiết glucose niệu liên quan đến lợi tiểu thẩm thấu, có thể ảnh hưởng đến tình trạng thể dịch ở bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên. Ở bệnh nhân ≥ 75 tuổi, biến cố giảm thể tích tuần hoàn đã được ghi nhận trên 1 bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin 25 mg kết hợp metformin.

Tăng creatinine huyết và giảm độ lọc cầu thận

Tổng số bệnh nhân tăng creatinine huyết và giảm độ lọc cầu thận ở nhóm dùng empagliflozin như liệu pháp trị liệu dùng thêm vào metformin và giả dược là tương tự nhau (creatinine huyết tăng:

empagliflozin 10mg 0,5%, empagliflozin 25mg 0,1%, giả dược 0,4%; giảm độ lọc cầu thận: empagliflozin 10mg 0,1%, empagliflozin 25mg 0%, giả dược 0,2%).

Trong các nghiên cứu mù đôi, có đối chứng giả dược kéo dài 24 tuần đã quan sát thấy bắt đầu có sự tăng thoát qua creatinine (thay đổi trung bình so với thời điểm ban đầu sau 12 tuần: empagliflozin 10mg 0,02 mg/dL, empagliflozin 25mg 0,02 mg/dL) và giảm thoát qua độ lọc cầu thận ước tính (thay đổi trung bình so với thời điểm ban đầu sau 12 tuần: empagliflozin 10mg là -1,46 mL/phút/1,73m², empagliflozin 25mg là -2.05 mL/phút/1,73m²). Trong các nghiên cứu dài hạn, những thay đổi trên nhìn chung có thể đảo ngược trong thời gian dùng thuốc hoặc sau khi ngừng thuốc (Xem phần Thử nghiệm lâm sàng, hình 6 phần về eGFR trong nghiên cứu EMPA-REG outcome).

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

Quá liều

Triệu chứng

04

Empagliflozin

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, liều đơn lên tới 800 mg empagliflozin (tương đương với 32 lần liều khuyến cáo tối đa hàng ngày) trên người khỏe mạnh và nhiều liều hàng ngày lên tới 100 mg empagliflozin (tương đương với 4 lần liều khuyến cáo tối đa hàng ngày) trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 không cho thấy bất kỳ độc tính nào. Empagliflozin làm tăng thải trừ đường qua nước tiểu dẫn đến tăng thể tích nước tiểu. Thể tích nước tiểu tăng quan sát được không phụ thuộc vào liều và không có ý nghĩa lâm sàng. Không có kinh nghiệm khi dùng liều cao hơn 800 mg ở người.

Metformin

Không ghi nhận được hạ glucose máu với metformin hydrochloride liều lên đến 85 g, mặc dù hiện tượng nhiễm toan chuyển hóa acid lactic đã được ghi nhận trong trường hợp này. Quá liều liều cao metformin hydrochloride hoặc các nguy cơ đi kèm có thể dẫn đến nhiễm toan chuyển hóa acid lactic. Nhiễm toan chuyển hóa acid lactic là một cấp cứu y khoa và phải được điều trị tại bệnh viện.

Điều trị

Trong trường hợp quá liều, điều trị hỗ trợ nên được thực hiện theo bệnh cảnh lâm sàng của từng bệnh nhân. Biện pháp có hiệu quả nhất để loại bỏ lactate và metformin hydrochloride là lọc máu, trong khi khả năng loại bỏ empagliflozin bằng thẩm phân lọc máu chưa được nghiên cứu.

Đặc tính dược lý học

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý điều trị: Thuốc hạ glucose máu đường uống dạng phối hợp, mã ATC: A10BD20

Cơ chế tác dụng

Empagliflozin là thuốc ức chế mạnh, cạnh tranh có chọn lọc, có khả năng hồi phục kênh đồng vận chuyển Na-glucose 2 (SGLT2) với giá trị IC₅₀ là 1,3 nM. Thuốc có tính chọn lọc gấp 5000 lần so với kênh SGLT1 (IC₅₀ = 6278 nM), đảm nhiệm vai trò hấp thu glucose trong ruột. Hơn nữa thuốc có độ chọn lọc cao trên các kênh vận chuyển glucose khác (GLUTs) chịu trách nhiệm cân bằng nội môi glucose trong các mô khác nhau.

SGLT-2 có mặt nhiều ở thận, không hoặc có rất ít ở các mô khác. Đây là kênh vận chuyển chính cho sự tái hấp thu glucose từ dịch lọc cầu thận quay trở lại tuần hoàn. Ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 (T2DM) và tăng glucose máu, lượng glucose được lọc và tái hấp thu lớn hơn.

Empagliflozin cải thiện việc kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 bằng cách giảm tái hấp thu glucose tại thận. Lượng glucose được thải trừ qua thận theo cơ chế tăng thải glucose qua nước tiểu phụ thuộc vào nồng độ glucose trong máu và tốc độ lọc cầu thận (GFR). Thông qua ức chế SGLT-2 ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và tăng glucose máu, một lượng lớn glucose được thải trừ qua nước tiểu.

Ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2, thải trừ glucose niệu tăng ngay sau liều đầu tiên của empagliflozin và liên tục trong khoảng liều 24 giờ. Tăng thải trừ glucose niệu được duy trì đến cuối giai đoạn điều trị 4 tuần, trung bình khoảng 78 g/ngày với liều empagliflozin 25 mg, uống 1 lần/ngày. Tăng thải trừ glucose niệu làm giảm ngay nồng độ glucose trong huyết tương ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

Empagliflozin cải thiện mức đường huyết cả khi đói và sau khi ăn.

Cơ chế tác dụng của empagliflozin không phụ thuộc chức năng tế bào beta và con đường sử dụng insulin nên dẫn đến nguy cơ hạ glucose máu thấp.

Đã ghi nhận có sự cải thiện các dấu hiệu đặc trưng cho chức năng của tế bào beta bao gồm mô hình đánh giá cân bằng nội mô B (HOMA- β) và tỷ lệ proinsulin so với insulin. Ngoài ra, thải trừ glucose niệu làm mất calo, làm tiêu hao chất béo và giảm trọng lượng cơ thể.

Glucose niệu được ghi nhận với empagliflozin kèm theo tác dụng lợi tiểu nhẹ có thể làm giảm huyết áp lâu dài và ở mức độ trung bình.

Metformin thuộc nhóm biguanide có tác dụng chống tăng glucose máu, làm giảm cả đường huyết nền và sau bữa ăn. Thuốc không kích thích bài tiết insulin và do đó không gây hạ glucose máu. Metformin hydrochloride có thể tác dụng theo 3 cơ chế:

- (1) giảm sản xuất glucose tại gan bằng cách ức chế con đường tân tạo và ly giải glycogen
- (2) tại cơ, bằng cách tăng độ nhạy cảm với insulin, tăng hấp thu và sử dụng glucose ngoại vi
- (3) và làm chậm sự hấp thu glucose ở ruột.

Metformin hydrochloride kích thích tổng hợp glycogen nội bào bằng cách hoạt hóa enzyme glycogen synthase.

Metformin hydrochloride làm tăng khả năng vận chuyển của tất cả các chất vận chuyển glucose qua màng được biết hiện nay (GLUTs).

Trên người, metformin hydrochloride tác dụng có lợi trên sự chuyển hóa lipid không phụ thuộc vào cơ chế tác dụng của thuốc trên glucose máu. Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, trung hạn hoặc dài hạn, metformin hydrochloride làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần, LDL cholesterol và triglyceride.

Thử nghiệm lâm sàng

Tổng số 10224 bệnh nhân đái tháo đường typ 2 được điều trị trong 9 thử nghiệm lâm sàng mù đôi, có đối chứng giả dược hoặc chất hoạt tính trong thời gian ít nhất 24 tuần, trong đó 2947 bệnh nhân dùng empagliflozin 10 mg và 3703 bệnh nhân dùng empagliflozin 25 mg như là điều trị bổ sung phối hợp với metformin.

Điều trị bằng empagliflozin kết hợp với metformin, kết hợp hoặc không với các thuốc nền khác (pioglitazone, sulfonyleurea, các thuốc ức chế DPP-4 và insulin) làm cải thiện có ý nghĩa trên lâm sàng HbA1c, glucose huyết lúc đói, trọng lượng cơ thể, huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương. Sử dụng empagliflozin 25 mg làm tăng tỷ lệ bệnh nhân đạt đích HbA1c < 7% và giảm tỷ lệ bệnh nhân cần cấp cứu tăng đường huyết so với nhóm dùng empagliflozin 10 mg và dùng giả dược. Chỉ số HbA1c được cải thiện có ý nghĩa lâm sàng ở tất cả các phân tích dưới nhóm theo giới tính, chủng tộc, vùng địa lý, thời gian từ khi chẩn đoán đái tháo đường typ 2 và chỉ số trọng lượng cơ thể (BMI). Trên bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên, số lượng bệnh nhân có chỉ số HbA1c giảm thấp hơn đã được ghi nhận khi điều trị bằng empagliflozin. Chỉ số HbA1c giảm mạnh hơn trên bệnh nhân có chỉ số HbA1c ban đầu cao hơn. Empagliflozin kết hợp với metformin trên bệnh nhân chưa dùng thuốc trước đó làm giảm có ý nghĩa lâm sàng HbA1c, đường huyết lúc đói, trọng lượng cơ thể và huyết áp.

Empagliflozin là thuốc bổ sung cho điều trị bằng metformin

Một nghiên cứu lâm sàng mù đôi, có đối chứng giả dược trong thời gian 24 tuần đã được thực hiện để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của empagliflozin trên bệnh nhân điều trị không hiệu quả bằng metformin. Điều trị bằng empagliflozin giúp cải thiện có ý nghĩa trên lâm sàng chỉ số HbA1c và trọng lượng cơ thể, làm giảm có ý nghĩa lâm sàng đường huyết lúc đói và huyết áp so với giả dược (Bảng 3).

Trong phần mở rộng mù đôi, có đối chứng placebo của nghiên cứu này, giảm chỉ số HbA1c (thay đổi so với ban đầu -0,62% ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg, -0,74% ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg và -0,01% ở nhóm dùng giả dược), trọng lượng cơ thể (thay đổi so với ban đầu -2,39 kg ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg, -2,65 kg ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg và 0,46 kg ở nhóm dùng giả dược) và huyết áp (huyết áp tâm thu: thay đổi so với ban đầu -5,2 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg, -4,5 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg và -0,8 mmHg ở nhóm dùng giả dược, huyết áp tâm trương: thay đổi so với ban đầu -2,5 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg, -1,9 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg và -0,5 mmHg ở nhóm dùng giả dược) được duy trì cho đến tuần thứ 76.

Bảng 3: Kết quả nghiên cứu lâm sàng có đối chứng giả dược trong 24 tuần (LOCF)³ với empagliflozin dùng điều trị bổ sung cho metformin (Bộ phân tích đầy đủ)

Empagliflozin dùng điều trị bổ sung cho metformin	Giả dược	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Trước điều trị (trung bình)	7,90	7,94	7,86
Thay đổi so với trước điều trị ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Khác biệt so với nhóm dùng giả dược ¹ (khoảng tin cậy 97,5%)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
Bệnh nhân (%) đạt được HbA1c <7% với chỉ số trước điều trị HbA1c ≥7%²	12,5	37,7	38,7
N	207	216	213
FPG (mg/dL) [mmol/l]²			
Trước điều trị (trung bình)	156,0 [8,66]	154,6 [8,58]	149,4 [8,29]
Thay đổi so với trước điều trị ¹	6,4 [0,35]	-20,0 [-1,11]	-22,3 [-1,24]
Khác biệt so với nhóm dùng		-26,4* (-31,3, -21,6)	-28,7* (-33,6, -23,8)

giá được ¹ (khoảng tin cậy 95%)		[-1,47* (-1,74, -1,20)]	[-1,59* (-1,86, -1,32)]
N	207	217	213
Trọng lượng cơ thể (kg)			
Trước điều trị (trung bình)	79,73	81,59	82,21
Thay đổi so với trước điều trị ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Khác biệt so với nhóm dùng giả được ¹ (khoảng tin cậy 97,5%)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
Bệnh nhân (%) giảm được cân nặng >5%²	4,8	21,2	23,0
N	207	217	213
Huyết áp tâm thu (mmHg)²			
Trước điều trị (trung bình)	128,6	129,6	130,0
Thay đổi so với trước điều trị ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Khác biệt so với nhóm dùng giả được ¹ (khoảng tin cậy 95%)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)

¹ giá trị trung bình trước điều trị được hiệu chỉnh và phân tầng

² không được đánh giá về ý nghĩa thống kê; không phải là một phần của quy trình thử nghiệm liên tục đối với các tiêu chí đánh giá phụ

³ Ghi nhận cuối cùng được thực hiện (trước khi phải cấp cứu đường huyết) (LOCF)

*giá trị p <0,0001

07

Điều trị kết hợp empagliflozin và metformin trên bệnh nhân chưa được điều trị trước đó

Một nghiên cứu thiết kế giai thừa trong thời gian 24 tuần được thực hiện để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của empagliflozin trên bệnh nhân chưa được điều trị trước đó. Điều trị bằng empagliflozin kết hợp với metformin (5 mg và 500 mg; 5 mg và 1000 mg; 12,5 mg và 500 mg; 12,5 mg và 1000 mg, dùng 2 lần/ngày) cải thiện có ý nghĩa thống kê chỉ số HbA1c và làm giảm FPG có ý nghĩa hơn so với từng thành phần đơn lẻ. Tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số HbA1c trước điều trị $\geq 7.0\%$ điều trị bằng empagliflozin kết hợp với metformin đã đạt được chỉ số HbA1c đích $< 7\%$ cao hơn so với từng thuốc đơn trị (Bảng 4 và 5).

Bảng 4: Kết quả nghiên cứu 24 tuần (OC)² so sánh empagliflozin 10 mg kết hợp với metformin so với từng thuốc đơn trị.

	Empagliflozin 10 mg +metformin 1000 mg ^a	Empagliflozin 10 mg +metformin 2000 mg ^a	Empagliflozin 10 mg (1 lần/ngày)	Metformin 1000 mg ^a	Metformin 2000 mg ^a
N	161	167	169	167	162
HbA1c (%)					
Trước điều trị (trung bình)	8,7	8,7	8,6	8,7	8,6
Thay đổi so với trước điều trị ¹	-2,0	-2,1	-1,4	-1,2	-1,8
So sánh với empagliflozin (khoảng tin cậy 95%) ¹	-0,6* (-0,9, -0,4) ^b	-0,7* (-1,0, -0,5) ^b			
So sánh với metformin (khoảng tin cậy 95%) ¹	-0,8* (-1,0, -0,6) ^b	-0,3* (-0,6, -0,1) ^b			
N	153	161	159	166	159
Bệnh nhân (%) đạt được HbA1c <7% với chỉ số trước điều trị HbA1c ≥7%	96 (63%)	112 (70%)	69 (43%)	63 (38%)	92 (58%)
N	161	166	168	165	164
FPG (mg/dL) [mmol/L]					
Trước điều trị (trung bình)	165,9 [9,2]	163,7 [9,1]	170,0 [9,4]	172,6 [9,6]	169,0 [9,4]
Thay đổi so với trước điều trị ¹	-45,5 [-2,5]	-47,8 [-2,7]	-32,9 [-1,8]	-17,2 [-1,0]	-32,1 [-1,8]
So sánh với empagliflozin (khoảng tin cậy 95%) ¹	-12,6** (-19,1, -6,0) ^b [-0,7 (-1,1, -0,3)]	-14,8** (-21,4, -8,2) ^b [-0,8 (-1,2, -0,5)]			
So sánh với metformin (khoảng tin cậy 95%) ¹	-28,2** (-35,0, -21,5) ^b [-1,6 (-1,9, -1,2)]	-15,6** (-22,3, -8,9) ^b [-0,9 (-1,2, -0,5)]			
N	161	165	168	166	162
Trọng lượng cơ thể (kg)					
Trước điều trị (trung bình)	82,3	83,0	83,9	82,9	83,8
Thay đổi so với trước điều trị ¹	-3,1	-4,1	-2,7	-0,4	-1,2
So sánh với metformin (khoảng tin cậy 95%) ¹	-2,7** (-3,6, -1,8) ^b	-2,8** (-3,8, -1,9) ^b			

^a Chia 2 liều bằng nhau mỗi ngày

^b Quần thể được phân tích đầy đủ (trường hợp được ghi nhận thông tin) sử dụng MMRM. Mô hình MMRM bao gồm điều trị, chức năng thận, vùng địa lý, thăm khám, thăm khám bằng tương tác điều trị và chỉ số HbA1c trước điều trị; đường huyết lúc đói bao gồm cả đường huyết lúc đói trước điều trị; trọng lượng cơ thể bao gồm cả trọng lượng cơ thể trước điều trị.

¹ giá trị trung bình được hiệu chỉnh cho giá trị trước khi điều trị

² Các phân tích được thực hiện trên bộ phân tích đầy đủ (FAS) sử dụng các trường hợp ghi nhận được thông tin (OC)

*p≤0,0062 đối với HbA1c;

**Phân tích thăm dò: p≤0,0002 đối với FPG và p<0,0001 đối với trọng lượng cơ thể

Bảng 5: Kết quả nghiên cứu 24 tuần (OC)² so sánh empagliflozin 25 mg kết hợp với metformin với từng thuốc đơn trị

	Empagliflozin 25 mg +metformin 1000 mg ^a	Empagliflozin 25 mg +metformin 2000 mg ^a	Empagliflozin 25 mg 1 lần/ngày	Metformin 1000 mg ^a	Metformin 2000 mg ^a
N	165	169	163	167	162
HbA1c (%)					
Trước điều trị (trung bình)	8,8	8,7	8,9	8,7	8,6
Thay đổi so với trước điều trị ¹	-1,9	-2,1	-1,4	-1,2	-1,8
So sánh với empagliflozin (khoảng tin cậy 95%) ¹	-0,6* (-0,8, -0,3) ^b	-0,7* (-1,0, -0,5) ^b			
So sánh với metformin (khoảng tin cậy 95%) ¹	-0,8* (-1,0, -0,5) ^b	-0,3* (-0,6, -0,1) ^b			
N	159	163	158	166	159
Bệnh nhân (%) đạt được HbA1c <7% với chỉ số trước điều trị HbA1c ≥7%	91 (57%)	111 (68%)	51 (32%)	63 (38%)	92 (58%)
N	163	167	163	165	164
FPG (mg/dL) [mmol/L]					
Trước điều trị (trung bình)	171,2 [9,5]	167,9 [9,3]	176,9 [9,8]	172,6 [9,6]	169,0 [9,4]
Thay đổi so với trước điều trị ¹	-44,0 [-2,4]	-51,0 [-2,8]	-28,0 [-1,6]	-17,2 [-1,0]	-32,1 [-1,8]
So sánh với empagliflozin (khoảng tin cậy 95%) ¹	-16,0** (-22,8, -9,2) ^b [-0,9 (- 1,3, -0,5)]	-23,0** (-29,7, -16,3) ^b [-1,3 (-1,6, -0,9)]			
So sánh với metformin (khoảng tin cậy 95%) ¹	-26,7** (-33,5, -20,0) ^b [-1,5 (- 1,9, -1,1)]	-18,8** (-25,5, -12,2) ^b [-1,0 (-1,4, -0,7)]			
N	165	167	162	166	162
Trọng lượng cơ thể (kg)					
Trước điều trị (trung bình)	82,9	83,7	83,4	82,9	83,8
Thay đổi so với trước điều trị ¹	-3,6	-4,3	-2,8	-0,4	-1,2
So sánh với metformin (khoảng tin cậy 95%) ¹	-3,1** (-4,1, -2,2) ^b	-3,1** (-4,1, -2,2) ^b			

^a Chia 2 liều bằng nhau mỗi ngày

^b Quần thể được phân tích đầy đủ (trường hợp được ghi nhận thông tin) sử dụng MMRM. Mô hình MMRM bao gồm điều trị, chức năng thận, vùng địa lý, thăm khám, thăm khám bằng tương tác điều trị và chỉ số HbA1c trước điều trị; đường huyết lúc đói bao gồm cả đường huyết lúc đói trước điều trị; trọng lượng cơ thể bao gồm cả trọng lượng cơ thể trước điều trị.

¹ giá trị trung bình được hiệu chỉnh cho giá trị trước khi điều trị

² Các phân tích được thực hiện trên bộ phân tích đầy đủ (FAS) sử dụng các trường hợp ghi nhận được thông tin (OC)

* $p \leq 0,0056$ đối với HbA1c;

**Phân tích tham dò: $p \leq 0,0001$ đối với FPG và $p < 0,0001$ đối với trọng lượng cơ thể

Empagliflozin được dùng bổ sung trong điều trị kết hợp metformin và sulphonylurea

Một nghiên cứu lâm sàng mù đôi, có đối chứng giả dược trong thời gian 24 tuần được thực hiện để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của empagliflozin ở bệnh nhân không đáp ứng tốt khi điều trị kết hợp metformin và một sulphonylurea. Điều trị bằng empagliflozin giúp cải thiện đáng kể có ý nghĩa thống kê chỉ số HbA1c và trọng lượng cơ thể, làm giảm có ý nghĩa trên lâm sàng FPG và huyết áp so với giả dược (Bảng 6).

Trong phần mở rộng mù đôi có đối chứng placebo của nghiên cứu này, giảm HbA1c (thay đổi so với trước điều trị là -0,74% ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg, -0,72% ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg và -0,03% ở nhóm dùng giả dược), trọng lượng cơ thể (thay đổi so với trước điều trị là -2,44 kg ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg, -2,28 kg ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg và -0,63 kg ở nhóm dùng giả dược) và huyết áp (huyết áp tâm thu: thay đổi so với trước điều trị là -3,8 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg, -3,7 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg và -1,6 mmHg ở nhóm dùng giả dược, huyết áp tâm trương: thay đổi so với trước điều trị là -2,6 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg, -2,3 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg và -1,4 mmHg ở nhóm dùng giả dược) được duy trì cho đến tuần 76.

07

Bảng 6: Kết quả nghiên cứu có đối chứng giả dược trong thời gian 24 tuần (LOCF)³ với empagliflozin được dùng bổ sung trong điều trị kết hợp metformin và một sulphonylurea (Bộ phân tích đầy đủ)

Empagliflozin được dùng bổ sung trong điều trị kết hợp metformin và một sulphonylurea	Giả dược	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Trước điều trị (trung bình)	8,15	8,07	8,10
Thay đổi so với trước điều trị ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Khác biệt so với dùng giả dược ¹ (khoảng tin cậy 97,5%)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
Bệnh nhân (%) đạt được HbA1c <7% với chỉ số trước điều trị HbA1c ≥7%	9,3	26,3	32,2
N	224	225	215
FPG (mg/dl) [mmol/l]²			
Trước điều trị (trung bình)	151,7 [8,42]	151,0 [8,38]	156,5 [8,68]
Thay đổi so với trước điều trị ¹	5,5 [0,31]	-23,3 [-1,29]	-23,3 [-1,29]
Khác biệt so với dùng giả dược ¹ (khoảng tin cậy 95%)		-28,8* (-34,2, -23,4) [-1,60* (-1,90, -1,30)]	-28,8* (-34,3, -23,3) [-1,60* (-1,90, -1,29)]
N	225	225	216
Trọng lượng cơ thể (kg)			
Trước điều trị (trung bình)	76,23	77,08	77,50
Thay đổi so với trước điều trị ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Khác biệt so với dùng giả dược ¹ (khoảng tin cậy 97,5%)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
Bệnh nhân (%) giảm cân >5%²	5,8	27,6	23,6
N	225	225	216
Huyết áp tâm thu (mmHg)²			
Trước điều trị (trung bình)	128,8	128,7	129,3
Thay đổi so với trước điều trị ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Khác biệt so với dùng giả dược ¹ (khoảng tin cậy 95%)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)

¹ giá trị trung bình ban đầu được hiệu chỉnh và phân tầng

² không được đánh giá về ý nghĩa thống kê; không phải là một phần của quy trình thử nghiệm liên tục đối với các tiêu chí đánh giá phụ

³ Ghi nhận cuối cùng được thực hiện (trước khi phải cấp cứu đường huyết) (LOCF)

*giá trị p <0,0001

Empagliflozin được dùng bổ sung trong điều trị pioglitazone (+/- metformin)

Hiệu quả và độ an toàn của empagliflozin khi kết hợp với pioglitazone, có hoặc không metformin (75,5% tổng số bệnh nhân đã được điều trị bằng metformin) được đánh giá trong một nghiên cứu lâm sàng mù đôi, có đối chứng placebo kéo dài 24 tuần. Empagliflozin kết hợp với pioglitazone (liều ≥30 mg) kèm hoặc không kèm metformin làm giảm có ý nghĩa thống kê chỉ số HbA1c, glucose huyết lúc đói và trọng lượng cơ thể, làm giảm có ý nghĩa lâm sàng huyết áp so với giả dược (Bảng 7).

Trong phần mở rộng mù đôi, có đối chứng placebo của nghiên cứu này, giảm HbA1c (thay đổi so với trước điều trị là -0,61% ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg, -0,70% ở nhóm dùng empagliflozin

25 mg và -0,01% ở nhóm dùng giả dược), trọng lượng cơ thể (thay đổi so với trước điều trị là -1,47 kg ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg, -1,21 kg ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg và +0,50 kg ở nhóm dùng giả dược) và huyết áp (huyết áp tâm thu: thay đổi so với trước điều trị là -1,7 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg, -3,4 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg và +0,3 mmHg ở nhóm dùng giả dược, huyết áp tâm trương: thay đổi so với trước điều trị là -1,3 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg, -2,0 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg và +0,2 mmHg ở nhóm dùng giả dược) được duy trì cho đến tuần 76.

07

Bảng 7: Kết quả nghiên cứu có đối chứng giả dược trong 24 tuần (LOCF)³ của empagliflozin được dùng bổ sung trong điều trị bằng pioglitazone kết hợp hoặc không kết hợp với metformin (Bộ phân tích đầy đủ)

Điều trị bổ sung pioglitazone +/- metformin	Giả dược	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Trước điều trị (trung bình)	8,16	8,07	8,06
Thay đổi so với trước điều trị ¹	-0,11	-0,59	<i>D7</i> -0,72
Khác biệt so với dùng giả dược ¹ (khoảng tin cậy 97,5%)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
N	155	151	160
Bệnh nhân (%) đạt được HbA1c <7% với chỉ số trước điều trị HbA1c ≥7%	7,7	23,8	30,0
N	165	163	168
FPG (mg/dL) [mmol/L]			
Trước điều trị (trung bình)	151,93 [8,43]	152,0 [8,44]	151,86 [8,43]
Thay đổi so với trước điều trị ¹	6,47 [0,37]	-17,0 [-0,94]	-21,99 [-1,23]
Khác biệt so với dùng giả dược ¹ (khoảng tin cậy 97,5%)		-23,5* (-31,8, -15,1) [-1,32 (-1,72, -0,91)]	-28,5* (-36,7, -20,2) [-1,61 (-2,01, -1,21)]
N	165	165	168
Trọng lượng cơ thể (kg)			
Trước điều trị (trung bình)	78,1	77,97	78,93
Thay đổi so với trước điều trị ¹	0,34	-1,62	-1,47
Khác biệt so với dùng giả dược ¹ (khoảng tin cậy 97,5%)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
N	165	165	168
Bệnh nhân (%) giảm cân >5%³	5,5	18,8	13,7
N	165	165	168
Huyết áp tâm thu (mmHg)^{2, 3}			
Trước điều trị (trung bình)	125,7	126,5	125,9
Thay đổi so với trước điều trị ¹	0,7	-3,1	-4,0
Khác biệt so với dùng giả dược ¹ (khoảng tin cậy 95%)		-3,9 (-6,2, -1,5)	-4,7 (-7,1, -2,4)

¹ giá trị trung bình ban đầu được hiệu chỉnh và phân tầng

² không được đánh giá về ý nghĩa thống kê; không phải là một phần của quy trình thử nghiệm liên tục đối với các tiêu chí đánh giá phụ

³ Ghi nhận cuối cùng được thực hiện (trước khi phải cấp cứu đường huyết) (LOCF)

*giá trị $p < 0,0001$

Empagliflozin và linagliptin được dùng bổ sung cho điều trị bằng metformin

Trong một nghiên cứu thiết kế giai thừa, bệnh nhân không đáp ứng tốt với metformin, điều trị trong 24 tuần với cả 2 liều empagliflozin 10 mg và 25 mg kết hợp với linagliptin 5 mg giúp cải thiện có ý nghĩa lâm sàng chỉ số HbA1c và FPG so với linagliptin 5 mg và so với empagliflozin 10 hoặc 25 mg. So với linagliptin 5 mg, cả 2 liều của empagliflozin kết hợp với linagliptin 5 mg làm giảm có ý nghĩa trên lâm sàng trọng lượng cơ thể và huyết áp. Một tỷ lệ lớn hơn bệnh nhân có chỉ số HbA1c trước điều trị $\geq 7,0\%$ được điều trị bằng empagliflozin kết hợp linagliptin đạt được chỉ số HbA1c đích $< 7\%$ so với linagliptin 5 mg (Bảng 8).

Sau 24 tuần điều trị bằng empagliflozin+linagliptin, cả huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương đều giảm, $-5,6/-3,6$ mmHg ($p < 0,001$ so với linagliptin 5 mg trên huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương) ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg+linagliptin 5 mg và $-4,1/-2,6$ mmHg ($p < 0,05$ so với linagliptin 5 mg trên huyết áp tâm thu, không có ý nghĩa thống kê trên huyết áp tâm trương) ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg+linagliptin 5 mg. Giảm huyết áp có ý nghĩa lâm sàng được duy trì trong 52 tuần, $-3,8/-1,6$ mmHg ($p < 0,05$ so với linagliptin 5 mg trên huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương) ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg và $-3,1/-1,6$ mmHg ($p < 0,05$ so với linagliptin 5 mg trên huyết áp tâm thu, không có ý nghĩa thống kê trên huyết áp tâm trương) ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg.

Sau 24 tuần, 1 bệnh nhân (0,7%) dùng empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg và 3 bệnh nhân (2,2%) dùng empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg phải điều trị cấp cứu, so với 4 bệnh nhân (3,1%) dùng linagliptin 5 mg và 6 bệnh nhân (4,3%) dùng empagliflozin 25 mg và 1 bệnh nhân (0,7%) dùng empagliflozin 10 mg.

Bảng 8: Kết quả nghiên cứu có đối chứng giả dược thực hiện trong 24 tuần (OC) với empagliflozin và linagliptin kết hợp liều cố định được dùng bổ sung cho điều trị bằng metformin (Bộ phân tích đầy đủ)

	Empagliflozin/ linagliptin (25 mg/5 mg)	Empagliflozin/ linagliptin (10 mg/5 mg)	Empagliflozin 25 mg	Empagliflozin 10 mg	Linagliptin 5 mg
N	134	135	140	137	128
HbA1c (%) – 24 tuần					
Trước điều trị (trung bình)	7,9	8,0	8,0	8,0	8,0
Thay đổi so với trước điều trị (trung bình được hiệu chỉnh)	-1,2	-1,1	-0,6	-0,7	-0,7
So sánh với linagliptin 5 mg (trung bình được hiệu chỉnh) (khoảng tin cậy 95%) ²	-0,5 (-0,7, -0,3)*	-0,4 (-0,6, -0,2)*			
N	134	135	140	137	128
HbA1c (%) – 52 tuần¹					
Trước điều trị (trung bình)	7,9	8,0	8,0	8,0	8,0
Thay đổi so với trước điều trị (trung bình được hiệu chỉnh)	-1,2	-1,0	-0,7	-0,7	-0,5
So sánh với linagliptin 5 mg (trung bình được hiệu chỉnh) (khoảng tin cậy 95%) ²	-0,8 (-1,0, -0,6)*	-0,60 (-0,8, -0,4)*			
N	134	135	140	137	128
Trọng lượng cơ thể - 24 tuần					
Trước điều trị (trung bình) tính theo kg	85	87	88	86	85
Thay đổi so với trước điều trị (trung bình được hiệu chỉnh)	-3,0	-2,6	-3,2	-2,5	-0,7
So sánh với linagliptin 5 mg (trung bình được hiệu chỉnh) (khoảng tin cậy 95%) ⁴	-2,3 (-3,2, -1,4)*	-1,9 (-2,8, -1,1)*			
N	123	128	132	125	119
Bệnh nhân (%) đạt được HbA1c <7% với chỉ số trước điều trị HbA1c ≥7% - 24 tuần	62	58	33	28	36
So sánh với linagliptin 5 mg (tỷ số chênh) (khoảng tin cậy 95%) ³	3,5 (1,9; 6,4)*	2,8 (1,6; 5,0)**			

¹ không được đánh giá về ý nghĩa thống kê như là kết quả của quy trình thử nghiệm khẳng định liên tiếp

² Quần thể được phân tích đầy đủ (trường hợp được ghi nhận) sử dụng mô hình MMRM. Mô hình MMRM bao gồm điều trị, chức năng thận, vùng địa lý, thăm khám, thăm khám có tương tác điều trị và chỉ số HbA1c trước điều trị

³ Quần thể được phân tích đầy đủ với các bệnh nhân không hoàn thành điều trị coi như thất bại. Hồi quy logistic bao gồm điều trị, chức năng thận trước điều trị, vùng địa lý và chỉ số HbA1c trước điều trị

⁴ Quần thể được phân tích đầy đủ sử dụng các ghi nhận cuối cùng. Mô hình ANCOVA bao gồm điều trị, chức năng thận, vùng địa lý, cân nặng trước điều trị và chỉ số HbA1c trước điều trị

*P<0.0001

**P<0.001

Empagliflozin trên bệnh nhân không đáp ứng tốt với điều trị metformin và linagliptin

Trên bệnh nhân không đáp ứng tốt với điều trị metformin và linagliptin 5 mg, điều trị trong vòng 24 tuần với cả GLYXAMBI (Empagliflozin/Linagliptin) 10 mg/5mg và GLYXAMBI 25 mg/5 mg cải thiện có ý nghĩa lâm sàng HbA1c, FPG và trọng lượng cơ thể so với nhóm dùng giả dược +

linagliptin 5 mg. Số lượng bệnh nhân có chỉ số HbA1c trước điều trị $\geq 7,0\%$ và được điều trị với cả 2 liều empagliflozin đạt được HbA1c đích $< 7\%$ lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm dùng giả dược + linagliptin 5 mg (Bảng 9). Sau 24 tuần điều trị bằng empagliflozin, cả huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương đều giảm, $-2,6/-1,1$ mmHg (không có ý nghĩa thống kê so với nhóm dùng giả dược trên huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương) ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg+linagliptin 5 mg và $-1,3/-0,1$ mmHg (không có ý nghĩa thống kê so với nhóm dùng giả dược trên huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương) ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg+linagliptin 5 mg. Sau 24 tuần, 4 bệnh nhân (3,6%) dùng empagliflozin 25 mg+linagliptin 5 mg và 2 bệnh nhân (1,8%) dùng empagliflozin 10 mg+linagliptin 5 mg phải điều trị cấp cứu, so với 13 bệnh nhân (12,0%) dùng giả dược+linagliptin 5 mg.

Bảng 9: Các chỉ số so sánh hiệu quả của empagliflozin với giả dược khi dùng điều trị bổ sung cho bệnh nhân đáp ứng không tốt với metformin và linagliptin 5 mg

	Metformin + Linagliptin 5 mg		
	Empagliflozin 10 mg ¹	Empagliflozin 25 mg ¹	Giả dược ²
HbA1c (%) - 24 tuần³			
N	109	110	106
Trước điều trị (trung bình)	7,97	7,97	7,96
Thay đổi so với trước điều trị (trung bình được hiệu chỉnh)	-0,65	-0,56	0,14
So sánh với giả dược (trung bình hiệu chỉnh) (khoảng tin cậy 95%) ²	-0,79 (-1,02, -0,55) P<0,0001	-0,70 (-0,93, -0,46) P<0,0001	
FPG (mg/dL) - 24 tuần³			
N	109	109	106
Trước điều trị (trung bình)	167,9	170,1	162,9
Thay đổi so với trước điều trị (trung bình hiệu chỉnh)	-26,3	-31,6	6,1
So sánh với giả dược (trung bình hiệu chỉnh) (khoảng tin cậy 95%)	-32,4 (-41,7, -23,0) p<0,0001	-37,7 (-47,0, -28,3) p<0,0001	
Trọng lượng cơ thể-24 tuần³			
N	109	110	106
Trước điều trị (trung bình) tính theo kg	88,4	84,4	82,3
Thay đổi so với trước điều trị (trung bình hiệu chỉnh)	-3,1	-2,5	-0,3
So sánh với giả dược (trung bình hiệu chỉnh) (khoảng tin cậy 95%) ¹	-2,8 (-3,5, -2,1) P<0,0001	-2,2 (-2,9, -1,5) P<0,0001	
Bệnh nhân (%) đạt được HbA1c <7% với chỉ số trước điều trị HbA1c $\geq 7\%$ - 24 tuần⁴			
N	100	107	100
Bệnh nhân (%) đạt được A1C <7%	37,0	32,7	17,0
So sánh với giả dược (tỷ số chênh) (khoảng tin cậy 95%) ⁵	4,0 (1,9, 8,7) P=0,0004	2,9 (1,4, 6,1) p=0,0061	

¹Bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên dùng empagliflozin 10 mg hoặc 25 mg đang dùng GLYXAMBI 10 mg/5 mg hoặc 25 mg/5 mg với điều trị nền bằng metformin

²Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm dùng giả dược đang dùng giả dược kết hợp linagliptin 5 mg với điều trị nền bằng metformin

³Mô hình MMRM trên bộ phân tích đầy đủ (các trường hợp ghi nhận được thông tin) bao gồm HbA1c trước điều trị, eGFR (MDRD) trước điều trị, vùng địa lý, điều trị qua thăm khám và thăm khám có tương tác điều trị. Đối với FPG, bao gồm cả FPG trước điều trị. Về cân nặng, bao gồm cả cân nặng trước điều trị.

⁴Không được đánh giá về ý nghĩa thống kê, không phải là một phần của quy trình thử nghiệm liên tục cho tiêu chí đánh giá phụ.

⁵Hồi quy logistic trên bộ phân tích đầy đủ bao gồm HbA1c trước điều trị, eGFR (MDRD) trước điều trị, vùng địa lý, và điều trị; dựa trên bệnh nhân có chỉ số HbA1c $\geq 7\%$ trước điều trị.

Trong một phân nhóm đã được xác định trước của các bệnh nhân có HbA1c trước điều trị $\geq 8,5\%$, mức giảm HbA1c so với trước điều trị khi dùng empagliflozin 25 mg+linagliptin 5 mg là $-1,3\%$ sau 24 tuần ($p<0,0001$ so với giả được+linagliptin 5 mg) và khi dùng empagliflozin 10 mg+linagliptin 5 mg là $-1,3\%$ sau 24 tuần ($p<0,0001$ so với giả được+linagliptin 5 mg).

Dữ liệu sử dụng empagliflozin 2 năm, được dùng bổ sung cho metformin so với glimepiride

Trong một nghiên cứu so sánh hiệu quả và độ an toàn của empagliflozin 25 mg so với glimepiride (4 mg) ở bệnh nhân không đáp ứng tốt khi dùng metformin đơn độc, điều trị hàng ngày bằng empagliflozin làm giảm mạnh hơn HbA1c và làm giảm FPG có ý nghĩa trên lâm sàng so với glimepiride (Bảng 10). Empagliflozin dùng hàng ngày làm giảm có ý nghĩa thống kê trọng lượng cơ thể, huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương (huyết áp tâm trương thay đổi so trước điều trị $-1,8$ mmHg khi dùng empagliflozin và $+0,9$ mmHg khi dùng glimepiride, $p<0,0001$).

Điều trị bằng empagliflozin làm giảm có ý nghĩa thống kê tỷ lệ bệnh nhân có biến cố hạ glucose huyết so với glimepiride (2,5% khi dùng empagliflozin, 24,2% khi dùng glimepiride, $p<0,0001$).

Bảng 10: Kết quả nghiên cứu có đối chứng hoạt tính thực hiện trong 104 tuần (LOCF)⁴ so sánh empagliflozin với glimepiride như thuốc dùng bổ sung cho liệu pháp metformin (Bộ phân tích đầy đủ)

Empagliflozin dùng điều trị bổ sung cho metformin so sánh với glimepiride	Empagliflozin 25 mg	Glimepiride (tăng liều đến 4 mg)
N	765	780
HbA1c (%)		
Trước điều trị (trung bình)	7,92	7,92
Thay đổi so với trước điều trị ¹	-0,66	-0,55
Khác biệt so với glimepiride ¹ (khoảng tin cậy 97,5%)	-0,11* (-0,20 ; -0,01)	
N	690	715
Bệnh nhân (%) đạt được HbA1c <7% với chỉ số ban đầu HbA1c $\geq 7\%$²	33,6	30,9
N		
FPG (mg/dL) [mmol/L]		
Trước điều trị (trung bình)	150,00	149,82
Thay đổi so với trước điều trị ¹	-15,36	-2,98
Khác biệt so với glimepiride ¹ (khoảng tin cậy 95%)	-12,37** (-15,47 ; -9,27)	
N	765	780
Trọng lượng cơ thể (kg)		
Trước điều trị (trung bình)	82,52	83,03
Thay đổi so với trước điều trị ¹	-3,12	1,34
Khác biệt so với glimepiride ¹ (khoảng tin cậy 97,5%)	-4,46** (-4,87 ; -4,05)	
N	765	780
Bệnh nhân (%) giảm cân >5%²	27,5	3,8%
N	765	780
Huyết áp tâm thu (mmHg)³		
Trước điều trị (trung bình)	133,4	133,5
Thay đổi so với trước điều trị ¹	-3,1	2,5
Khác biệt so với glimepiride ¹ (khoảng tin cậy 97,5%)	-5,6** (-7,0 ; -4,2)	

¹ Trung bình được hiệu chỉnh cho giá trị trước điều trị và phân tầng

² Không được đánh giá về ý nghĩa thống kê; không phải là một phần của quy trình đánh giá liên tục cho tiêu chí đánh giá phụ

³ LOCF, các giá trị sau khi cấp cứu chống tăng huyết áp được kiểm soát

⁴ Ghi nhận cuối cùng (trước khi cấp cứu đường huyết) được thực hiện (LOCF)
 * giá trị p <0,0001 cho không thua kém, và giá trị p = 0,0153 cho tính ưu việt hơn
 ** giá trị p <0,0001

Empagliflozin được dùng bổ sung cho liệu pháp insulin nền

Hiệu quả và độ an toàn của empagliflozin được bổ sung cho liệu pháp insulin nền có kết hợp hoặc không với metformin và/hoặc sulfonyleurea (79,8% tổng số bệnh nhân đã điều trị nền bằng metformin) được đánh giá trong thử nghiệm lâm sàng mù đôi, có đối chứng placebo trong thời gian 78 tuần. Trong 18 tuần đầu tiên, liều insulin được giữ nguyên, trong 60 tuần tiếp theo, liều insulin được hiệu chỉnh để đạt giá trị FPG <110 mg/dL.

Ở tuần thứ 18, empagliflozin giúp cải thiện có ý nghĩa thống kê chỉ số HbA1c so với nhóm dùng giả dược. Tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số HbA1c $\geq 7,0\%$ trước điều trị đạt được HbA1c đích <7% lớn hơn so với nhóm dùng giả dược. Sau 78 tuần, empagliflozin làm giảm có ý nghĩa thống kê chỉ số HbA1c và liều insulin sử dụng so với nhóm dùng giả dược (Bảng 11).

Ở tuần thứ 78, empagliflozin làm giảm FPG là -10,51 mg/dl [-0,58 mmol/l] ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg, -17,43 mg/dL [0,3 mmol/L] ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg và -5,48 mg/dL [-0,97 mmol/L] ở nhóm dùng giả dược), trọng lượng cơ thể (-2,47 kg ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg, -1,96 kg ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg và +1,16 kg ở nhóm dùng giả dược, p < 0,0001), huyết áp (huyết áp tâm thu: -4,1 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg, -2,4 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg và +0,1 mmHg ở nhóm dùng giả dược, huyết áp tâm trương: -2,9 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg, -1,5 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg và -0,3 mmHg ở nhóm dùng giả dược).

Bảng 11: Kết quả ở tuần thứ 18 và 78 trong nghiên cứu lâm sàng có đối chứng giả dược (LOCF)² của empagliflozin được dùng bổ sung cho insulin nền có kết hợp hoặc không với metformin và/hoặc sulfonylurea (Bộ phân tích đầy đủ)

Điều trị bổ sung insulin nền kết hợp hoặc không với metformin hoặc sulfonyleurea	Giả dược	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	125	132	117
HbA1c (%) ở tuần thứ 18			
Trước điều trị (trung bình)	8,10	8,26	8,34
Thay đổi so với trước điều trị ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Khác biệt so với nhóm dùng giả dược ¹ (khoảng tin cậy 97,5%)		-0,56* (-0,78 ; -0,33)	-0,70* (-0,93 ; -0,47)
N	112	127	110
HbA1c (%) ở tuần 78			
Trước điều trị (trung bình)	8,09	8,27	8,29
Thay đổi so với trước điều trị ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Khác biệt so với nhóm dùng giả dược ¹ (khoảng tin cậy 97,5%)		-0,46* (-0,73 ; -0,19)	-0,62* (-0,90 ; -0,34)
N	112	127	110
Liều insulin nền (IU/ngày) ở tuần 78			
Trước điều trị (trung bình)	47,84	45,13	48,43
Thay đổi so với trước điều trị	5,45	-1,21	-0,47

trị ¹			
Khác biệt so với nhóm dùng giả dược ¹ (khoảng tin cậy 97,5%)		-6,66*** (-11,56, -1,77)	-5,92*** (-11,00, -0,85)

¹ trung bình được hiệu chỉnh cho giá trị trước điều trị và phân tầng

² Ghi nhận cuối (trước khi cấp cứu đường huyết) được thực hiện (LOCF)

*giá trị p <0,0001

***giá trị p <0,01

07

Empagliflozin được dùng bổ sung liệu pháp insulin tích cực (Multiple dose insulin - MDI) và metformin

Hiệu quả và độ an toàn của empagliflozin được dùng bổ sung cho liệu pháp insulin tích cực (MDI) kết hợp hoặc không với metformin (71,0% tổng số bệnh nhân được điều trị nền bằng metformin) được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng mù đôi, có đối chứng giả dược trong 52 tuần. Trong 18 tuần đầu tiên và 12 tuần cuối cùng, liều insulin được giữ ổn định, trong khoảng tuần 19 đến 40 liều insulin được hiệu chỉnh để đạt được nồng độ glucose trước khi ăn <100 mg/dl [5,5 mmol/l] và nồng độ glucose sau bữa ăn <140 mg/dl [7,8 mmol/l].

Ở tuần 18, empagliflozin giúp cải thiện có ý nghĩa thống kê chỉ số HbA1c so với nhóm dùng giả dược (Bảng 12). Tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số HbA1c $\geq 7,0\%$ trước điều trị (19,5% ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg, 31,0% ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg) đạt được HbA1c đích <7% so với nhóm dùng giả dược (15,1%).

Ở tuần 52, điều trị bằng empagliflozin làm giảm có ý nghĩa thống kê chỉ số HbA1c và liều insulin sử dụng so với nhóm dùng giả dược và làm giảm FPG (thay đổi so với trước điều trị là -0,3 mg/dl [-0,02 mmol/l] ở nhóm dùng giả dược, -19,7 mg/dl [-1,09 mmol/l] ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg, và -23,7 mg/dl [-1,31 mmol/l] ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg), trọng lượng cơ thể và huyết áp (huyết áp tâm thu: thay đổi so với trước điều trị -2,6 mmHg ở nhóm dùng giả dược, -3,9 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg và 4,0 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg, huyết áp tâm thu: thay đổi so với trước điều trị -1,0 mmHg ở nhóm dùng giả dược, -1,4 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg và -2,6 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg).

Bảng 12: Kết quả nghiên cứu có đối chứng giả dược sau 18 và 52 tuần (LOCF)⁵ với empagliflozin được dùng bổ sung cho liệu pháp insulin tích cực (MDI) và metformin²

Empagliflozin được dùng bổ sung cho liệu pháp insulin + metformin	Giả dược	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	188	186	189
HbA1c (%) ở tuần 18			
Trước điều trị (trung bình)	8,33	8,39	8,29
Thay đổi trước điều trị ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Khác biệt so với giả dược ¹ (khoảng tin cậy 97,5%)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
N	115	119	118
HbA1c (%) ở tuần 52³			
Trước điều trị (trung bình)	8,25	8,40	8,37
Thay đổi trước điều trị ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Khác biệt so với giả dược ¹ (khoảng tin cậy 97,5%)		-0,38** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
N	113	118	118
Bệnh nhân (%) đạt được HbA1c <7% với giả trị trước điều trị HbA1c ≥7% ở tuần 52⁴	26,5	39,8	45,8
N	188	186	189
FPG (mg/dL) [mmol/L] ở tuần 52⁵			
Trước điều trị (trung bình)	151,6 [8,41]	159,1 [8,83]	150,3 [8,34]
Thay đổi trước điều trị ¹	-0,3 [-0,02]	-19,7 [-1,09]	-23,7 [-1,31]
Khác biệt so với giả dược ¹ (khoảng tin cậy 95%)		-19,3 (-27,9, -10,8) [-1,07(-1,55, -0,6)]	-23,4 (-31,8, -14,9) [-1,30(-1,77, -0,83)]
N	115	118	117
Liều Insulin (IU/ngày) ở tuần 52³			
Trước điều trị (trung bình)	89,94	88,57	90,38
Thay đổi trước điều trị ¹	10,16	1,33	-1,06
Khác biệt so với giả dược ¹ (khoảng tin cậy 97,5%)		-8,83** (-15,69, -1,97)	-11,22**(-18,09, -4,36)
N	115	119	118
Trọng lượng cơ thể (kg) ở tuần 52³			
Trước điều trị (trung bình)	96,34	96,47	95,37
Thay đổi trước điều trị ¹	0,44	-1,95	-2,04
Khác biệt so với giả dược ¹ (khoảng tin cậy 97,5%)		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)
N	188	186	189
Huyết áp tâm thu (mmHg)⁵			
Trước điều trị (trung bình)	132,6	134,2	132,9
Thay đổi trước điều trị ¹	-2,6	-3,9	-4,0
Khác biệt so với giả dược ^{1,4} (khoảng tin cậy 95%)		-1,4 (-3,6, 0,9)	-1,4(-3,7, 0,8)

¹ trung bình hiệu chỉnh cho giá trị trước điều trị và phân tầng

² Tuần 18: bộ phân tích đầy đủ; tuần 52: bộ phân tích trên nhóm hoàn tất đề cương ở tuần 52 (PPS-completers-52)

³ Tuần 19-40: mức liều đạt mục tiêu của insulin được hiệu chỉnh để đạt được nồng độ glucose đích được xác định trước (trước bữa ăn <100 mg/dl (5,5 mmol/l), sau bữa ăn <140 mg/dl (7,8 mmol/l))

⁴ không được đánh giá về ý nghĩa thống kê, không phải là một phần của quy trình thử nghiệm liên tục cho tiêu chí đánh giá phụ

⁵ Ghi nhận cuối (trước khi cấp cứu đường huyết) được thực hiện (LOCF)

⁶ Tuần 52: bộ phân tích đầy đủ

* giá trị p <0,0001

** giá trị p <0001

Empagliflozin uống 2 lần/ngày so với uống 1 lần/ngày được dùng bổ sung cho điều trị bằng metformin

Hiệu quả và độ an toàn của empagliflozin uống 2 lần/ngày so với uống 1 lần/ngày (liều hàng ngày 10 mg và 25 mg) để điều trị bổ sung ở bệnh nhân có nồng độ glucose huyết không được kiểm soát tốt khi dùng metformin đơn trị liệu được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi có đối chứng giả dược kéo dài 16 tuần. Tất cả các bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin đều giảm có ý nghĩa chỉ số HbA1c so với trước điều trị (tổng trung bình là 7,8%) sau 16 tuần điều trị so với nhóm dùng giả dược. Phác đồ empagliflozin 2 lần/ngày làm giảm HbA1c tương tự phác đồ dùng 1 lần/ngày với sự khác biệt ở tuần 16 so với trước điều trị -0,02% (khoảng tin cậy 95%, - 0,16, 0,13) ở nhóm dùng empagliflozin 5 mg 2 lần/ngày so với 10 mg 1 lần/ngày, và -0,11% (khoảng tin cậy 95%, - 0,26, 0,03) ở nhóm dùng empagliflozin 12,5 mg 2 lần/ngày so với 25 mg 1 lần/ngày.

Nồng độ glucose 2 giờ sau bữa ăn

Điều trị bằng empagliflozin bổ sung cho điều trị bằng metformin hoặc metformin kết hợp sulfonylurea giúp cải thiện có ý nghĩa lâm sàng nồng độ glucose huyết 2 giờ sau bữa ăn (thử nghiệm dung nạp đường huyết) sau 24 tuần (bổ sung cho metformin, giả dược (n=57): +5,9 mg/dL, empagliflozin 10 mg (n=52): -46,0 mg/dL, empagliflozin 25 mg (n=58): -44,6 mg/dL; bổ sung cho metformin kết hợp sulphonylurea, giả dược (n=35): -2,3 mg/dL, empagliflozin 10 mg (n=44): -35,7 mg/dL, empagliflozin 25 mg (n=46): -36,6 mg/dL).

Bệnh nhân có chỉ số trước điều trị HbA1c $\geq 9\%$

Trong một phân tích đã định trước trên các bệnh nhân có chỉ số HbA1c trước điều trị $\geq 9,0\%$, điều trị bằng empagliflozin 10 mg hoặc 25 mg bổ sung cho metformin làm giảm có ý nghĩa thống kê chỉ số HbA1c ở tuần 24 (trung bình hiệu chỉnh sự thay đổi so với trước điều trị -1,49% ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg, -1,40% ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg và -0,44% ở nhóm dùng giả dược).

Trong lượng cơ thể

Trong một phân tích gộp đã xác định trước của 4 nghiên cứu lâm sàng có đối chứng giả dược, điều trị bằng empagliflozin (68% tổng bệnh nhân điều trị nền bằng metformin) làm giảm trọng lượng cơ thể so với nhóm dùng giả dược ở tuần 24 (-2,04 kg ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg, -2,26 kg ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg và -0,24 kg ở nhóm dùng giả dược) và được duy trì đến tuần 52 (-1,96 kg ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg, -2,25 kg ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg và -0,16 kg ở nhóm dùng giả dược).

Huyết áp

Hiệu quả và độ an toàn của empagliflozin được đánh giá trong nghiên cứu mù đôi, có đối chứng giả dược kéo dài 12 tuần trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và cao huyết áp sử dụng các thuốc điều trị đái tháo đường khác nhau (67,8% bệnh nhân được điều trị bằng metformin có hoặc không kèm theo các thuốc điều trị đái tháo đường khác bao gồm cả insulin) và sử dụng ≤ 2 loại thuốc điều trị tăng huyết áp (Bảng 13). Điều trị bằng empagliflozin 1 lần/ngày làm cải thiện có ý nghĩa lâm sàng chỉ số HbA1c, huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương trung bình 24 giờ được đo bằng máy theo dõi huyết lưu động suốt 24 giờ. Điều trị bằng empagliflozin làm giảm huyết áp tâm thu ở tư thế ngồi (thay đổi so với trước điều trị -0,67 mmHg ở nhóm dùng giả dược, -4,60 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg và -5,47 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg) và huyết áp tâm trương ở tư thế ngồi (thay đổi so với trước điều trị -1,13 mmHg ở nhóm dùng giả dược, -3,06 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg và -3,02 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg).

Bảng 13: Kết quả sau 12 tuần (LOCF)³ của nghiên cứu có đối chứng giả dược với empagliflozin trên bệnh nhân có đái tháo đường typ 2 và huyết áp không được kiểm soát (Bộ phân tích đầy đủ)

	Giả dược	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) ở tuần 12			
Trước điều trị (trung bình)	7,90	7,87	7,92
Thay đổi so với trước điều trị ¹	0,03	-0,59	-0,62
Khác biệt so với giả dược ¹ (khoảng tin cậy 95%)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
Huyết áp tâm thu 24 giờ ở tuần 12²			
Trước điều trị (trung bình)	131,72	131,34	131,18
Thay đổi so với trước điều trị ¹	0,48	-2,95	-3,68
Khác biệt so với giả dược ¹ (khoảng tin cậy 95%)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
Huyết áp tâm trương 24 giờ ở tuần 12²			
Trước điều trị (trung bình)	75,16	75,13	74,64
Thay đổi so với trước điều trị ¹	0,32	-1,04	-1,40
Khác biệt so với giả dược ¹ (khoảng tin cậy 95%)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

¹ Trung bình hiệu chỉnh cho giá trị trước điều trị và phân tầng

² Ghi nhận cuối cùng (trước khi cấp cứu chống tăng huyết áp) được thực hiện (LOCF) LOCF, giá trị sau khi cấp cứu tăng huyết áp được kiểm duyệt

³ Ghi nhận cuối cùng (trước khi cấp cứu đường huyết) được thực hiện (LOCF)

* giá trị p <0,0001

** giá trị p =0,0008

Trong phân tích gộp được xác định trước từ 4 nghiên cứu có đối chứng giả dược, điều trị bằng empagliflozin (68% tổng số bệnh nhân đã được điều trị nền bằng metformin) làm giảm huyết áp tâm thu (-3,9 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg, -4,3 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg) so với nhóm dùng giả dược (-0,5 mmHg), và huyết áp tâm trương (-1,8 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg, -2,0 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg) so với nhóm dùng giả dược (-0,5 mmHg), ở tuần thứ 24, và được duy trì cho đến tuần thứ 76.

Các thông số xét nghiệm

Tăng haematocrit

Trong một phân tích gộp về tính an toàn của tất cả các thử nghiệm với điều trị nền bằng metformin, thay đổi trung bình từ mức hematocrit ban đầu là 3,6% và 4,0% lần lượt với empagliflozin 10mg và 25mg, so với 0% với giả dược. Trong nghiên cứu EMPA-REG Outcome, các giá trị hematocrit quay trở lại giá trị ban đầu sau khi dùng điều trị 30 ngày.

Tăng lipid huyết thanh

Trong một phân tích gộp về tính an toàn của tất cả các thử nghiệm với điều trị nền bằng metformin, phần trăm tăng trung bình từ mức ban đầu của empagliflozin 10mg và 25mg so với giả dược lần lượt là tổng cholesterol 5,0% và 5,2% so với 3,7%; HDL-cholesterol 4,6% và 2,7% so với -0,5%; LDL-cholesterol 9,1% và 8,7% so với 7,8%; triglycerid 5,4% và 10,8% so với 12,1%.

Kết quả trên tim mạch

Thử nghiệm EMPA REG OUTCOME là thử nghiệm đa trung tâm, đa quốc gia, ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm chứng bằng giả dược để nghiên cứu tác dụng của empagliflozin như là thuốc bổ trợ cho liệu pháp chuẩn trong việc giảm các biến cố tim mạch trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có

một hay nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch, bao gồm bệnh động mạch vành, bệnh động mạch ngoại vi, tiền sử nhồi máu cơ tim, hay tiền sử đột quỵ. Tiêu chí đánh giá chính là thời gian đến khi xảy ra biến cố đầu tiên của tổ hợp các biến cố sau: tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong, đột quỵ không tử vong (Các biến cố tim mạch nặng - Major Adverse Cardiovascular Events (MACE-3)). Ngoài ra còn có các tiêu chí đã được định trước tập trung vào các biến cố lâm sàng liên quan được kiểm tra theo phương pháp thăm dò, bao gồm tử vong do tim mạch, nhập viện do suy tim hoặc tử vong do tim mạch, tử vong do mọi nguyên nhân và các bệnh về thận mới xuất hiện hoặc bị nặng thêm.

Có tổng 7020 bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin (empagliflozin 10mg: 2345, empagliflozin 25mg: 2342, giả dược: 2333) và được theo dõi trung bình trong 3,1 năm. Bệnh nhân gồm 72,4% là người da trắng, 21,6% là người Châu Á và 5,1% là người da đen. Tuổi trung bình là 63 tuổi, 71,5% là nam giới. Tại thời điểm ban đầu, khoảng 81% bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc ức chế hệ renin angiotensin, 65% bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc ức chế beta, 43% bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, 89% bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc chống đông và 81% bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc hạ lipid máu. Tại thời điểm ban đầu, khoảng 74% bệnh nhân đang được điều trị bằng metformin, 48% bệnh nhân đang được điều trị bằng insulin và 43% bệnh nhân đang được điều trị bằng sulphonylurea.

Khoảng một nửa số bệnh nhân (52,2%) có eGFR trong khoảng 60-90mL/phút/1,73m², 17,8% trong khoảng 45-60mL/phút/1,73m², và 7,7% trong khoảng 30-45 mL/phút/1.73 m², huyết áp tâm thu trung bình là 136 mmHg, huyết áp tâm trương trung bình là 76 mmHg, LDL 86mg/dL, HDL 44mg/dL và tỷ lệ albumin – creatinine niệu là 175mg/g tại thời điểm ban đầu.

Giảm nguy cơ tử vong do tim mạch và tử vong tổng thể

Empagliflozin có tác dụng vượt trội trong việc giảm tiêu chí đánh giá chính gồm tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong, đột quỵ không tử vong so với giả dược. Ảnh hưởng điều trị được thể hiện là giảm tử vong tim mạch (biến cố nhồi máu cơ tim không tử vong, hay đột quỵ không tử vong không thay đổi rõ rệt) (Bảng 14 và Hình 1).

Empagliflozin cũng cải thiện tỷ lệ sống còn chung (Bảng 14 và hình 2), việc cải thiện này là nhờ giảm tử vong do tim mạch khi dùng empagliflozin. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tử vong do các nguyên nhân ngoài tim mạch giữa empagliflozin và giả dược.

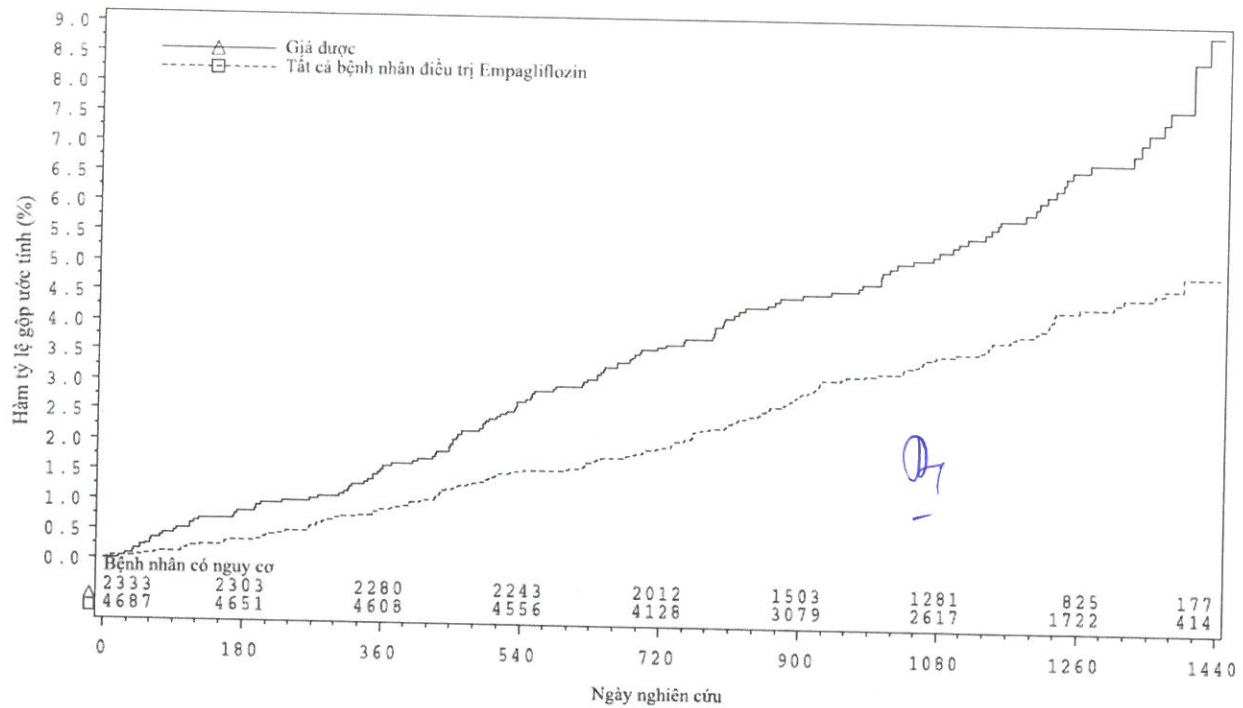
Bảng 14: Ảnh hưởng điều trị đối với tổ hợp tiêu chí đánh giá chính, các thành phần trong tổ hợp và tử vong (Nhóm được điều trị*)

	Giả dược	Empagliflozin (10 và 25 mg, gộp)
N	2333	4687
<u>Thời gian đến khi xuất hiện lần đầu tiên tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong hoặc đột quỵ không tử vong N (%)</u>	282 (12,1)	490 (10,5)
Tỷ số nguy hại so với giả dược (KTC 95,02%)**		0,86 (0,74, 0,99)
Giá trị p cho tính ưu việt		0,0382
<u>Tử vong do tim mạch N (%)</u>	137 (5,9)	172 (3,7)
Tỷ số nguy hại so với giả dược (KTC 95%)		0,62 (0,49, 0,77)
Giá trị p		<0,0001
<u>Nhồi máu cơ tim không tử vong N (%)</u>	121 (5,2)	213 (4,5)
Tỷ số nguy hại so với giả dược (KTC 95%)		0,87 (0,70, 1,09)
Giá trị p		0,2189
<u>Đột quỵ không tử vong N (%)</u>	60 (2,6)	150 (3,2)
Tỷ số nguy hại so với giả dược (KTC 95%)		1,24 (0,92, 1,67)
Giá trị p		0,1638
<u>Tử vong do mọi nguyên nhân N (%)</u>	194 (8,3)	269 (5,7)
Tỷ số nguy hại so với giả dược (KTC 95%)		0,68 (0,57, 0,82)
Giá trị p		<0,0001
<u>Tử vong không do tim mạch N (%)</u>	57 (2,4)	97 (2,1)
Tỷ số nguy hại so với giả dược (KTC 95%)		0,84 (0,60, 1,16)

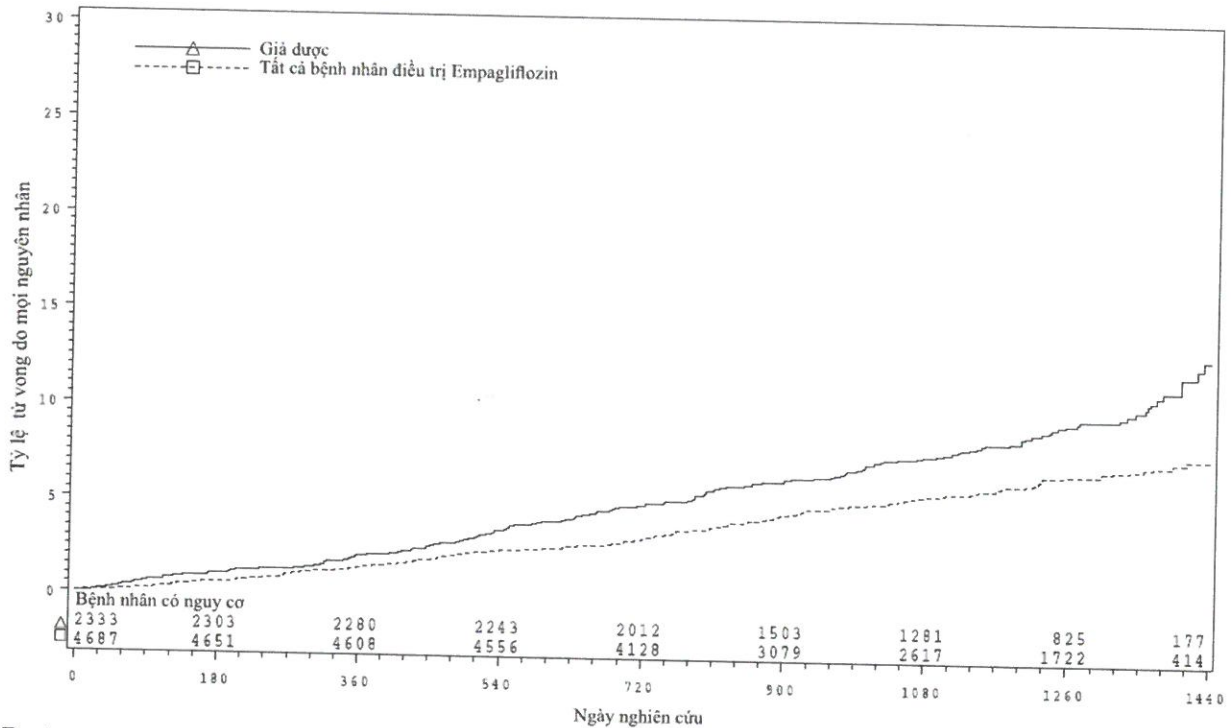
* bệnh nhân được dùng ít nhất một liều thuốc nghiên cứu

**Vì dữ liệu từ thử nghiệm đã được đưa vào một phân tích tạm thời, khoảng tin cậy 2 bên 95,02% về mặt ý nghĩa được áp dụng tương ứng với giá trị p nhỏ hơn 0,0498.

Hình 1: Thời gian đến khi xuất hiện tử vong do tim mạch



Hình 2: Thời gian đến khi xuất hiện tử vong do mọi nguyên nhân *



*Đường cong Kaplan-Meier ước tính thời gian đến khi xuất hiện tử vong do mọi nguyên nhân, gộp tất cả bệnh nhân điều trị empagliflozin so với giả dược – nhóm được điều trị

Giảm nguy cơ nhập viện do suy tim hoặc tử vong do tim mạch

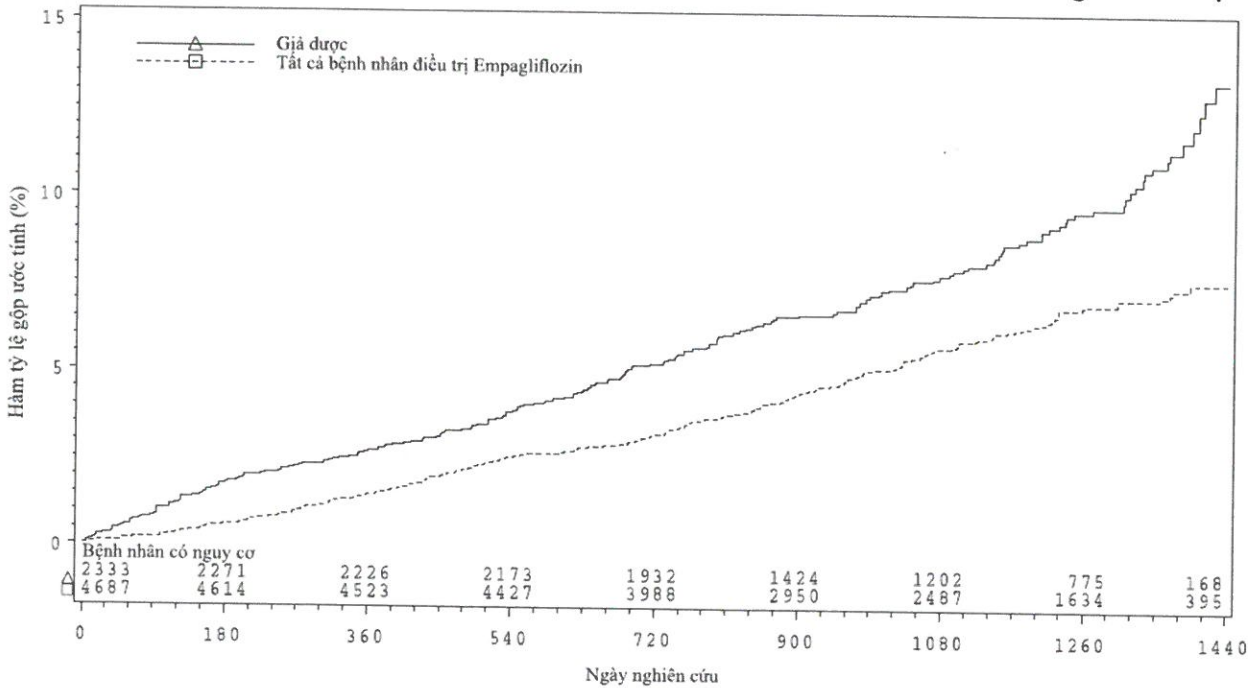
Empagliflozin vượt trội trong việc giảm nguy cơ nhập viện do suy tim và tử vong do tim mạch hoặc nhập viện do suy tim so với giả dược (Bảng 15 và Hình 3)

Bảng 15: Ảnh hưởng điều trị đối với nhập viện do suy tim hoặc tử vong do tim mạch (ngoại trừ tử vong do đột quy) (Nhóm được điều trị*)

	Giả được	Empagliflozin** (số liệu gộp liều 10 và 25 mg)
N	2333	4687
Nhập viện do Suy tim hoặc tử vong do tim mạch (ngoại trừ tử vong do đột quy) N (%)***	198 (8,5)	265 (5,7)
Tỷ số nguy hại (KTC 95%)		0,66 (0,55, 0,79)
Giá trị p		<0,0001
Nhập viện do suy tim N (%)	95 (4,1)	126 (2,7)
Tỷ số nguy hại (KTC 95%)		0,65 (0,50, 0,85)
Giá trị p		0,0017
Tử vong do tim mạch (ngoại trừ tử vong do đột quy) N (%)	126 (5,4)	156 (3,3)
Tỷ số nguy hại (KTC 95%)		0,61 (0,48, 0,77)
Giá trị p		<0,0001

*bệnh nhân dùng ít nhất một liều thuốc nghiên cứu
 **empagliflozin 10 mg và 25 mg cho kết quả thống nhất
 *** thời gian tới khi xảy ra biến cố đầu tiên

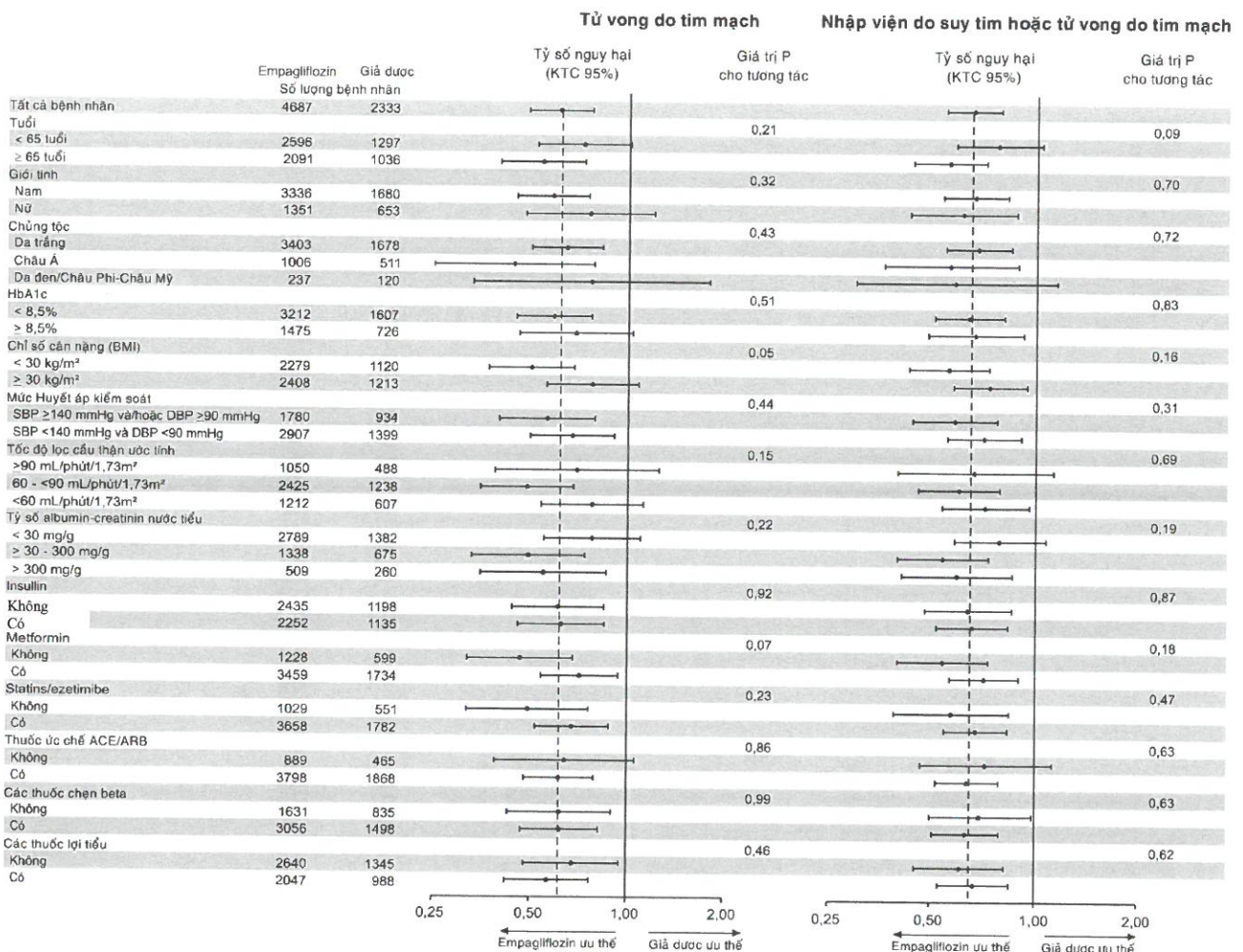
Hình 3: Thời gian tới khi xảy ra biến cố nhập viện do suy tim đầu tiên hoặc tử vong do tim mạch



* Hàm tỷ lệ gộp ước tính cho thời gian đến khi xảy ra biến cố đầu tiên nhập viện do suy tim hoặc tử vong do tim mạch, gộp tất cả bệnh nhân điều trị empagliflozin so với nhóm giả dược – nhóm được điều trị

Các lợi ích tim mạch của empagliflozin đã thể hiện thống nhất giữa các phân nhóm, được mô tả trong Hình 4.

Hình 4: Các phân tích dưới nhóm về tử vong do tim mạch và nhập viện do suy tim hoặc tử vong do tim mạch ***



* Nhập viện do suy tim hoặc tử vong do tim mạch ngoại trừ tử vong do đột quỵ.

** giá trị p được dùng để kiểm tra tính đồng nhất của sự khác biệt giữa các phân nhóm (kiểm tra tương tác giữa các biến số), không được điều chỉnh cho nhiều phân tích và có thể không phản ánh ảnh hưởng của một yếu tố đặc biệt nào sau khi hiệu chỉnh cho tất cả các yếu tố khác. Không nên kiến giải quá mức tính đồng nhất biểu kiến hoặc không đồng nhất giữa các nhóm.

Trong phân nhóm bệnh nhân có dùng metformin tại thời điểm ban đầu, ảnh hưởng trên các biến cố tim mạch là thống nhất với các kết quả quan sát được trong toàn thể quần thể nghiên cứu của thử nghiệm EMPA REG OUTCOME.

Bệnh thận do đái tháo đường

Trên dân số của thử nghiệm EMPA REG OUTCOME, nguy cơ mới mắc các bệnh về thận hoặc bệnh thận nặng thêm (được xác định khi xuất hiện albumin niệu đại lượng, creatinine huyết thanh

tăng gấp đôi, và bắt đầu liệu pháp thay thế thận (tức là lọc máu) giảm rõ rệt trên nhóm dùng empagliflozin so với giả dược (Bảng 16 và Hình 5).

Trên những bệnh nhân có albumin niệu đại lượng lúc bắt đầu nghiên cứu, nhóm điều trị empagliflozin có tỷ lệ albumin niệu bình thường hoặc vi lượng cao hơn rõ rệt so với nhóm dùng giả dược (tỷ số nguy hại 1,82, KTC 95%, 1,40, 2,37).

Bảng 16: Thời gian đến khi xuất hiện bệnh thận mới mắc hoặc bệnh thận nặng thêm (Nhóm được điều trị *)

	Giả dược	Empagliflozin (số liệu gộp liều 10 and 25 mg)
N	2061	4124
Bệnh thận mới mắc hoặc bệnh thận nặng thêm N (%)	388 (18,8)	525 (12,7)
Tỷ số nguy hại (KTC 95%)		0,61 (0,53, 0,70)
Giá trị p		<0,0001
N	2323	4645
Nồng độ creatinine huyết thanh tăng gấp đôi**N (%)	60 (2,6)	70 (1,5)
Tỷ số nguy hại (KTC 95%)		0,56 (0,39, 0,79)
Giá trị p		0,0009
N	2033	4091
Mới xuất hiện albumin niệu đại lượng*** N (%)	330 (16,2)	459 (11,2)
Tỷ số nguy hại (KTC 95%)		0,62 (0,54, 0,72)
Giá trị p		<0,0001
N	2333	4687
Bắt đầu của liệu pháp thay thế thận N (%)	14 (0,6)	13 (0,3)
Tỷ số nguy hại (KTC 95%)		0,45 (0,21, 0,97)
Giá trị p		0,0409
N	2333	4687
Tử vong do bệnh thận N (%)****	0	3 (0,1)

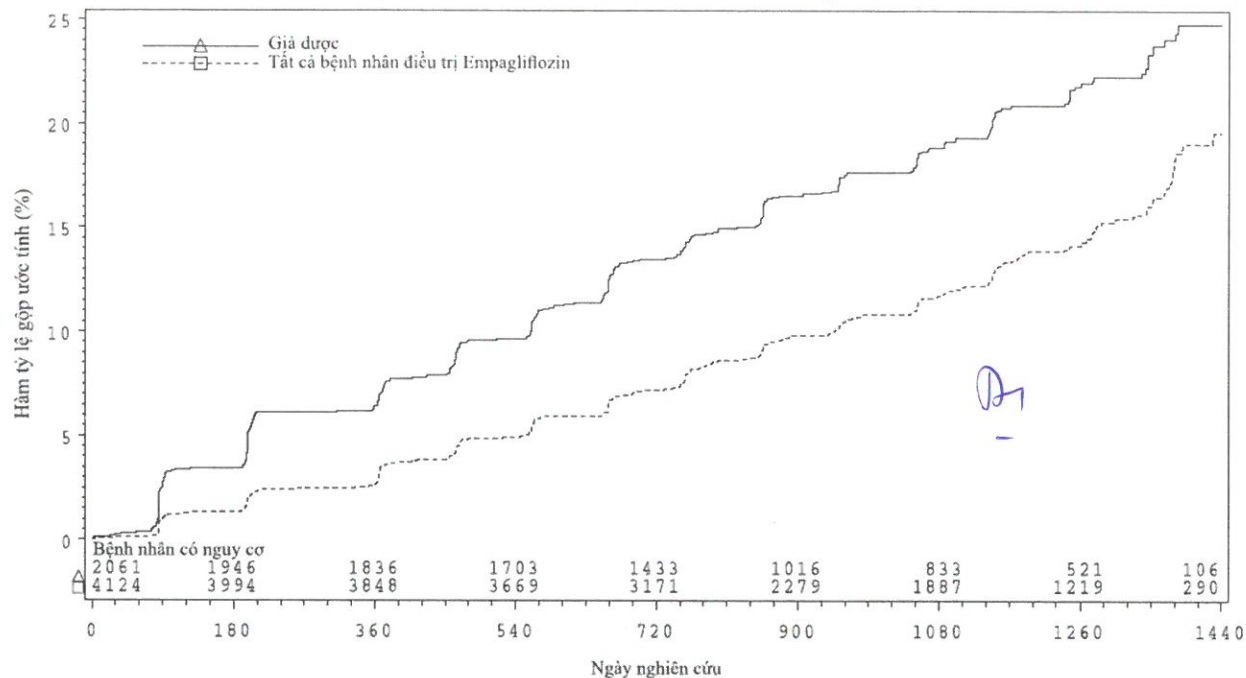
*bệnh nhân đã dùng ít nhất một liều thuốc nghiên cứu

**kèm theo có eGFR ≤ 45 mL/phút/1,73m²

*** Tỷ lệ Albumin Creatinine niệu >300 mg/g

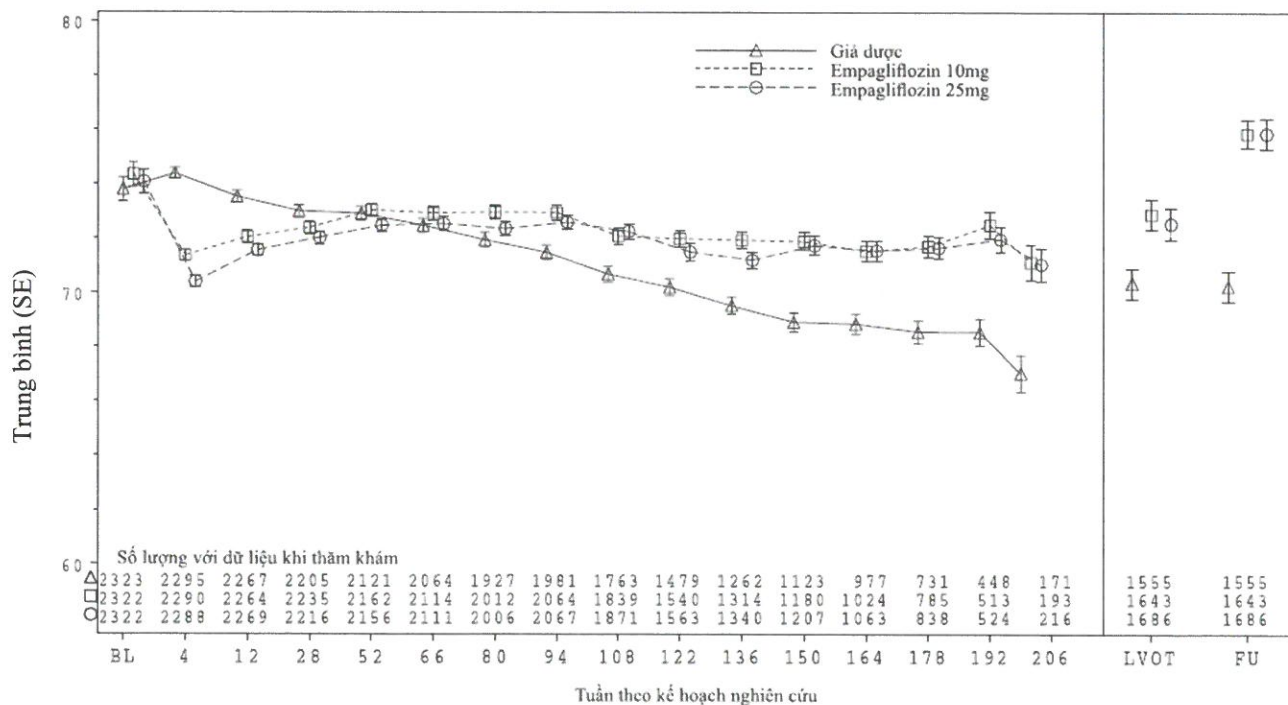
*** *Do tỷ lệ biến cố thấp, không tính Tỷ số nguy cơ

Hình 5: Thời gian đến khi xuất hiện bệnh thận mới mắc hoặc bệnh thận nặng thêm



Điều trị với empagliflozin bảo tồn mức eGFR và eGFR tăng lại trong suốt 4 tuần theo dõi sau khi ngưng điều trị. Tuy nhiên, ở nhóm dùng placebo, quan sát thấy sự giảm dần GFR trong suốt quá trình nghiên cứu mà không thấy thay đổi nào khác trong 4 tuần theo dõi. (xem Hình 6)

Hình 6: eGFR theo thời gian*



*eGFR (MDRD) (mL/phút/1,73m²). Kết quả MMRM theo thời gian ở nhóm bệnh nhân được điều trị, lấy giá trị cuối cùng sau kết thúc điều trị và sau thời gian theo dõi thêm, các giá trị không hiệu chỉnh.

Ở phân nhóm bệnh nhân dùng metformin tại thời điểm ban đầu, ảnh hưởng trên các chỉ số về thận này đồng nhất với kết quả quan sát được ở toàn bộ quần thể nghiên cứu của thử nghiệm EMPA REG OUTCOME.

Nghiên cứu ảnh hưởng trên QTc toàn diện

Trong một nghiên cứu chéo, ngẫu nhiên, có đối chứng giả dược, so sánh với chất có hoạt tính trên 30 người tình nguyện khỏe mạnh không làm tăng khoảng QTc trên điện tâm đồ đã được ghi nhận với empagliflozin ở cả mức liều 25 mg hoặc 200 mg.

07

Đặc tính dược động học

Jardiance Duo

Kết quả nghiên cứu sinh khả dụng trên người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy Jardiance Duo (empagliflozin/metformin hydrochloride) dạng viên nén phối hợp 5 mg/500 mg, 5 mg/850 mg, 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/500 mg, 12,5 mg/850 mg và 12,5 mg/1000 mg có sinh khả dụng tương đương với các liều tương ứng của dạng viên nén đơn lẻ empagliflozin và metformin.

Uống 12,5 mg empagliflozin/1000 mg metformin trong bữa ăn làm giảm 9% diện tích dưới đường cong (AUC) và giảm 28% nồng độ đỉnh (C_{max}) của empagliflozin so với khi dùng thuốc lúc đói. Đối với metformin, dùng thuốc trong bữa ăn làm giảm 12% AUC và 26% C_{max} so với khi dùng thuốc lúc đói. Ảnh hưởng của thức ăn đến empagliflozin và metformin được xem như không có ý nghĩa trên lâm sàng. Tuy nhiên, metformin được khuyến cáo nên dùng trong bữa ăn, do vậy Jardiance Duo cũng nên được dùng cùng với thức ăn.

Các dữ liệu dưới đây được ghi nhận trong các nghiên cứu được thực hiện với empagliflozin và metformin riêng biệt.

Empagliflozin

Hấp thu

Dược động học của empagliflozin đã được mô tả cả trên người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Sau khi dùng đường uống, empagliflozin được hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh trong huyết tương xuất hiện với giá trị t_{max} trung vị = 1,5 giờ sau khi uống thuốc. Sau đó, nồng độ thuốc trong huyết tương giảm theo 2 pha với một pha phân bố nhanh và pha cuối tương đối chậm. Ở trạng thái ổn định nồng độ trung bình của thuốc trong huyết tương AUC và C_{max} tương ứng là 1870 nmol.giờ/L và 259 nmol/l với empagliflozin 10 mg và 4740 nmol.giờ/L và 687 nmol/L với empagliflozin 25 mg, dùng 1 lần/ngày. Nồng độ empagliflozin trong tuần hoàn tăng tỷ lệ thuận với liều dùng. Liều đơn và các thông số dược động học ở trạng thái ổn định của empagliflozin là tương tự nhau cho thấy dược động học tuyến tính theo thời gian. Không có sự khác biệt về dược động học biểu hiện trên lâm sàng của empagliflozin giữa người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

Được động học của empagliflozin 5 mg uống 2 lần/ngày được so sánh với empagliflozin 10 mg uống 1 lần/ngày trên người tình nguyện khỏe mạnh. Tổng nồng độ dưới đường cong của empagliflozin ở trạng thái ổn định (AUC_{ss}) trong 24 giờ của liều 5 mg dùng 2 lần/ngày tương tự liều 10 mg dùng 1 lần/ngày. Như dự kiến, empagliflozin 5 mg dùng 2 lần/ngày so với empagliflozin 10 mg dùng 1 lần/ngày có C_{max} thấp hơn và nồng độ đáy empagliflozin (C_{min}) trong huyết tương cao hơn.

Uống 25 mg empagliflozin sau bữa ăn có nhiều chất béo và nhiều calo làm giảm nhẹ nồng độ empagliflozin trong tuần hoàn; AUC giảm khoảng 16% và C_{max} giảm khoảng 37% so với uống thuốc khi đói. Ảnh hưởng được ghi nhận của thức ăn đến được động học của empagliflozin được xem như không đáng kể trên lâm sàng và empagliflozin có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Phân bố

Thể tích phân bố của thuốc ở trạng thái ổn định được ước tính là 73,8 L, dựa trên phân tích được động học quần thể. Sau khi dùng dung dịch [¹⁴C]-empagliflozin đường uống cho người tình nguyện khỏe mạnh, thuốc phân bố trong hồng cầu khoảng 36,8% và liên kết với protein huyết tương 86,2%.

Chuyển hóa

Không tìm thấy các chất chuyển hóa chính của empagliflozin trong huyết tương người và các chất chuyển hóa chiếm ưu thế nhất là ba dạng liên hợp glucuronide (2-O-, 3-O- và 6-O-glucuronide). Mỗi chất chuyển hóa có mặt trong tuần hoàn có tỷ lệ dưới 10% tổng số các thành phần có liên quan đến thuốc. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy con đường chuyển hóa chính của empagliflozin ở người là glucuronide hóa bởi các enzyme 5'-diphospho-glucuronosyltransferase, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 và UGT2B7.

Thải trừ

Thời gian bán thải thải trừ pha cuối của empagliflozin được ước tính là 12,4 giờ và thanh thải đường uống là 10,6 L/h dựa trên phân tích được động học quần thể. Biến thiên giữa các cá thể và biến thiên tồn dư về thanh thải đường uống của empagliflozin tương ứng là 39,1% và 35,8%. Với liều 1 lần/ngày, nồng độ của empagliflozin trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được sau liều thứ 15. Ở trạng thái ổn định, đã ghi nhận được thuốc tích lũy đến 22%, phù hợp với thời gian bán thải, tương ứng với diện tích dưới đường cong của thuốc trong huyết tương. Sau khi uống dung dịch [¹⁴C]-empagliflozin ở người tình nguyện khỏe mạnh, khoảng 95,6% hoạt tính phóng xạ liên kết với thuốc được thải trừ qua phân (41,2%) hoặc nước tiểu (54,4%). Phần lớn hoạt tính phóng xạ liên kết với thuốc được tìm thấy trong phân dưới dạng không bị biến đổi và khoảng một nửa hoạt tính phóng xạ liên kết với thuốc được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không bị biến đổi.

Quần thể đặc biệt

Suy giảm chức năng thận

Trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận mức độ nhẹ (tốc độ lọc cầu thận ước tính eGFR: 60 - <90 mL/phút/1,73 m²), mức độ trung bình (eGFR: 30 - <60 mL/phút/1,73 m²), mức độ nặng (eGFR : <30 mL/phút/1,73 m²) và bệnh nhân suy thận/ bệnh thận giai đoạn cuối, diện tích dưới đường cong của empagliflozin tăng tương ứng khoảng 18%, 20%, 66% và 48% so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của empagliflozin ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở mức độ trung bình và bệnh nhân suy thận/ bệnh thận giai đoạn cuối tương tự ở bệnh

nhân có chức năng thận bình thường. Nồng độ đỉnh trong huyết tương ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận mức độ nhẹ và nặng cao hơn khoảng 20% so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Tương tự nghiên cứu lâm sàng pha 1, các phân tích dược động học quần thể cho thấy thanh thải đường uống của empagliflozin giảm cùng với eGFR dẫn đến tăng nồng độ của thuốc trong tuần hoàn. Dựa vào dược động học của thuốc, không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Suy giảm chức năng gan

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan mức độ nhẹ, trung bình và nặng theo phân loại Child-Pugh, diện tích dưới đường cong của empagliflozin tăng tương ứng khoảng 23%, 47% và 75% và C_{max} tăng khoảng 4%, 23% và 48% so với bệnh nhân có chức năng gan bình thường. Dựa vào dược động học của thuốc, không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan.

Chỉ số trọng lượng cơ thể (BMI)

Không cần hiệu chỉnh liều dựa vào chỉ số BMI. Chỉ số trọng lượng cơ thể không có ảnh hưởng trên lâm sàng tới dược động học của empagliflozin dựa trên các phân tích dược động học quần thể.

Giới tính

Không cần hiệu chỉnh liều theo giới tính. Giới tính không có ảnh hưởng trên lâm sàng đến dược động học của empagliflozin dựa trên các phân tích dược động học quần thể.

Chủng tộc

Không cần hiệu chỉnh liều theo chủng tộc. Dựa trên các phân tích dược động học quần thể, AUC ở bệnh nhân châu Á ước tính cao hơn 13,5% với chỉ số BMI là 25 kg/m² so với các bệnh nhân thuộc chủng tộc khác có chỉ số BMI là 25 kg/m².

Người cao tuổi

Tuổi không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến dược động học của empagliflozin dựa trên các phân tích dược động học quần thể.

Bệnh nhi

Các nghiên cứu về dược động học của empagliflozin trên bệnh nhi chưa được thực hiện.

Metformin

Hấp thu

Sau khi uống metformin, T_{max} đạt được trong 2,5 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của viên nén metformin hydrochloride 500 mg và 850 mg xấp xỉ 50-60% ở người tình nguyện khỏe mạnh. Sau khi uống thuốc, 20-30% phần không hấp thu được tìm thấy trong phân.

Sau khi uống, hấp thu metformin hydrochloride có thể bão hòa và không hoàn toàn. Dược động học hấp thu của metformin hydrochloride được cho là không tuyến tính.

Ở mức liều và khoảng liều được khuyến cáo của metformin hydrochloride, nồng độ thuốc trong huyết tương đạt trạng thái ổn định trong vòng 24 đến 48 giờ và thường < 1 µg/mL. Trong các

nghiên cứu lâm sàng được kiểm soát, nồng độ trong huyết tương tối đa của metformin hydrochloride (C_{max}) không vượt quá 5 $\mu\text{g/mL}$, ngay cả ở các mức liều tối đa.

Thức ăn làm giảm mức độ và giảm nhẹ tốc độ hấp thu của metformin hydrochloride. Sau khi uống liều 850 mg, đã ghi nhận được nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương thấp hơn 40%, diện tích dưới đường cong (AUC) giảm 25% và kéo dài hơn 35 phút để đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương. Biểu hiện trên lâm sàng của hiện tượng giảm này chưa được biết rõ.

Phân bố

07

Thuốc gắn không đáng kể với protein huyết tương. Vùng phân bố của metformin hydrochloride là trong hồng cầu. Nồng độ đỉnh của thuốc trong máu thấp hơn trong huyết tương và xuất hiện xấp xỉ cùng thời gian. Các tế bào hồng cầu được xem là khoang phân bố thứ cấp. Thể tích phân bố trung bình (Vd) dao động trong khoảng 63-276 L.

Chuyển hóa

Metformin hydrochloride được thải trừ dưới dạng không biến đổi qua nước tiểu. Không có các chất chuyển hóa được xác định trên người.

Thải trừ

Thanh thải thận của metformin hydrochloride > 400 mL/phút cho thấy metformin hydrochloride được thải trừ thông qua lọc ở cầu thận và bài tiết qua ống thận. Sau khi uống, thời gian bán thải thải trừ pha cuối của thuốc vào khoảng 6,5 giờ. Khi chức năng thận bị suy giảm, mức độ thanh thải thận giảm tỷ lệ với thanh thải creatinine và do đó thời gian bán thải kéo dài dẫn đến tăng nồng độ metformin hydrochloride trong huyết tương.

Quản thể đặc biệt

Suy giảm chức năng thận

Các dữ liệu hiện có trên bệnh nhân suy thận mức độ trung bình là rất ít và không có ước tính chắc chắn về lượng metformin trong tuần hoàn của phân nhóm bệnh nhân này so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Do đó, liều dùng thích hợp được cân nhắc dựa trên hiệu quả lâm sàng/mức độ dung nạp (xem mục Liều dùng và cách dùng).

Bệnh nhi

Nghiên cứu liều đơn: Bệnh nhi sau khi dùng liều đơn metformin 500 mg có các thông số dược động học tương tự ở người lớn khỏe mạnh.

Nghiên cứu liều lặp lại: Bệnh nhi sau khi dùng liều lặp lại 500 mg 2 lần/ngày trong 7 ngày có nồng độ đỉnh (C_{max}) trong huyết tương và lượng thuốc trong tuần hoàn (AUC_{0-t}) thấp hơn tương ứng khoảng 33% và 40% so với bệnh nhân đái tháo đường người lớn dùng liều lặp lại 500 mg 2 lần/ngày trong 14 ngày. Do mức liều trên từng bệnh nhân được hiệu chỉnh dựa vào việc kiểm soát đường huyết, biểu hiện trên lâm sàng của hiện tượng này còn hạn chế.

Điều kiện bảo quản

Bảo quản dưới 30°C.

Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất

Quy cách đóng gói

Jardiance Duo 5/500: hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim

Jardiance Duo 5/850: hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim

Jardiance Duo 5/1000: hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim

Jardiance Duo 12,5/500: hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim

Jardiance Duo 12,5/850: hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim

Jardiance Duo 12,5/1000: hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

Tiêu chuẩn cơ sở

Cơ sở sản xuất

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Đức

JARDUO TAB 13/250219



TUQ.CỤC TRƯỞNG

P.TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh