

12M/97

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 08 / 6 / 2017

6



Manufactured by/Sản xuất bởi:
Boehringer Ingelheim
Pharma GmbH & Co.KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Germany
Xuất xứ: Đức

306555-01

Boehringer
Ingelheim

Oral use
30 film-coated tablets

Rx
Jardiance®
Empagliflozin
25 mg
film-coated tablets

Jardiance®
25 mg
Empagliflozin
film-coated tablets
30 film-coated tablets

DNMK:

Jardiance®
25 mg

Each film-coated tablet contains
25 mg empagliflozin
Indication, contraindications, administration and other
information: see enclosed leaflet
Read the package leaflet before use
Keep out of the reach of children
Medicinal product subject to medical prescription
Do not store above 30°C
Mỗi viên nên bao phim chứa 25 mg
empagliflozin
Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng
và các thông tin khác: xin đọc trong
tờ hướng dẫn sử dụng
**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG
TRƯỚC KHI DÙNG**
ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM
THUỐC BÀN THEO ĐƠN
Bảo quản không quá 30°C
Hộp 3 vỉ x 10 viên
Dùng đường uống
SDK:

File information

		Mandatory in	
		TD	Printfile
Issue date of TD:	27.03.2014	Yes	Yes
PPM SKU:	P033468	No	Yes
PPM SKU version:	001	No	Yes
Issue date of artwork:	10/Jul/2014	No	Yes
Print colors:	Pan Black	No	Yes
	Pan 485		
	Pan 321		
	Pan 116		
Mat. No. Pack. Site:	306555-01	No	Yes
Min. font size:	6 pt		
Legend case version:	V4.0 01/OCT/2012 (please do not change or remove it)		

p2c:

753206 / 53832 AI

Technical information

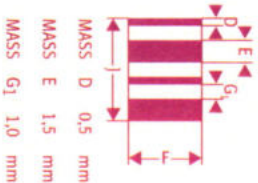
a = Batch No.	b = Expiry date
c = Manufacturing date	d = Price/Sample/Clinic
Technical colors	
BI-Diecut-Legendcase	Free area
BI-Braille	BI-Function-varnish
BI-Embossing low	BI-Embossing medium
	BI-Embossing high

Additional Requirements of Packaging site

Template name: TD-FB_61X32x110_3Px_4L

Index: b

Example
Technical Information
Control Code type: Laetus Code





File information		Mandatory in	
Issue date of TD:	13.05.2013	TD	Printfile
PPM SKU:	P033469	Yes	Yes
PPM SKU version:	-001	No	Yes
Issue date of artwork:	02.07.2014	No	Yes
Print colors:	PAN Black	No	Yes
Mat. No. Pack. Site:	306553-01	No	Yes
Min. font size:	3,5pt BISansNEXT		
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

Additional Requirements of Packaging site	
Template name: TD-BM_227x174_B106x58_10ct	Index:
All elements in "Color 1" have to be changed in to black.	
direction of travel (3 arrows)	X
register mark	X
stop mark	X
serially number on blister	X

direction of travel

JARDIANCE® Empagliflozin



THUỐC BÁN THEO ĐƠN

Thành phần

JARDIANCE viên nén bao phim chứa 10 hoặc 25 mg empagliflozin.

Tá dược:

Lactose monohydrate, Cellulose microcrystalline, Hydroxypropylcellulose, Natri croscarmellose, Silicia, colloidal dạng khan, Magnesium stearate, Opadry Yellow 02B38190

Chỉ định

JARDIANCE (empagliflozin) được chỉ định trong điều trị đái tháo đường type 2 ở người trưởng thành nhằm cải thiện khả năng kiểm soát đường huyết trong những trường hợp sau:

Đơn trị liệu:

Khi chế độ ăn kiêng và vận động không đủ để kiểm soát đường huyết một cách thích hợp ở những bệnh nhân không phù hợp dùng metformin do không dung nạp.

Điều trị phối hợp:

Phối hợp với các thuốc hạ glucose khác bao gồm insulin khi mà các thuốc này cũng với chế độ ăn kiêng và vận động không đủ để kiểm soát đường huyết một cách thích hợp (xem mục Cảnh báo đặc biệt và Thận trọng, Tương tác thuốc và Các đặc tính dược học để có dữ liệu về các dạng phối hợp)

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng

Liều khởi đầu khuyến cáo là 10 mg empagliflozin một lần trong ngày trong đơn trị liệu và phối hợp với các thuốc hạ glucose khác bao gồm insulin. Ở những bệnh nhân đã dung nạp empagliflozin liều 10 mg một lần trong ngày, có eGFR ≥ 60 mL/phút/1,73m² và cần kiểm soát đường huyết chặt chẽ hơn, có thể tăng liều lên 25 mg một lần trong ngày. Liều tối đa mỗi ngày là 25mg (Xem mục Cảnh báo đặc biệt và thận trọng).

Khi empagliflozin được sử dụng trong điều trị kết hợp với một sulphonylurea hoặc với insulin, có thể cân nhắc dùng liều sulphonylurea hoặc insulin thấp hơn để làm giảm nguy cơ hạ đường huyết (xem mục Tương tác thuốc và Tác dụng phụ).

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Do cơ chế tác dụng của thuốc, tác dụng của empagliflozin phụ thuộc và chức năng thận. Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân có eGFR ≥ 60 mL/phút/1,73 m² hoặc CrCl ≥ 60 mL/phút.

Không nên dùng khởi đầu empagliflozin trên bệnh nhân có eGFR < 60 mL/phút/1,73 m² hoặc CrCl < 60 mL/phút. Với bệnh nhân dung nạp empagliflozin có eGFR liên tục rơi vào khoảng dưới 60 mL/phút/1,73 m² hoặc CrCl dưới 60 mL/phút, nên điều chỉnh hoặc duy trì liều 10mg mỗi ngày.

Nên dừng dùng empagliflozin khi eGFR liên tục dưới 45 mL/phút/1,73 m² hoặc CrCl dưới 45 mL/phút (xem mục Cảnh báo đặc biệt và thận trọng, Tác dụng phụ, Các đặc tính dược lý và Dược động học).

Không nên dùng empagliflozin cho bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối hoặc bệnh nhân phải lọc thận do thuốc được dự đoán là không có tác dụng trên những bệnh nhân này (xem mục Cảnh báo đặc biệt và thận trọng và Dược động học).

Bệnh nhân suy gan

Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan. Nồng độ empagliflozin tăng ở những bệnh nhân suy gan nặng. Kinh nghiệm điều trị trên bệnh nhân suy gan nặng còn hạn chế, do đó không khuyến cáo dùng thuốc cho nhóm bệnh nhân này (xem mục Dược động học).

Bệnh nhân cao tuổi

Không cần chỉnh liều theo tuổi. Ở bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên, nên xem xét đến khả năng tăng nguy cơ giảm thể tích (Xem mục Cảnh báo đặc biệt và thận trọng). Kinh nghiệm điều trị trên những bệnh nhân từ 85 tuổi trở lên còn hạn chế. Không khuyến cáo khởi đầu điều trị empagliflozin ở nhóm bệnh nhân này (xem Cảnh báo đặc biệt và thận trọng).

Bệnh nhi

Tính an toàn và hiệu quả của empagliflozin chưa được thiết lập trên trẻ em và thiếu niên. Không có dữ liệu.

Cách dùng

Có thể uống thuốc cùng hoặc không cùng thức ăn, nuốt cả viên với nước. Nếu một liều thuốc bị quên, cần uống lại ngay khi bệnh nhân nhớ. Không dùng liều gấp đôi trong cùng một ngày.

Chống chỉ định

Quá mẫn với empagliflozin hoặc bất kỳ tá dược nào.

Chống chỉ định sử dụng trong trường hợp bệnh nhân có bệnh lý di truyền hiếm gặp mà có thể không tương thích với một tá dược của thuốc (tham khảo mục “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng”).

Cảnh báo đặc biệt và thận trọng

Cảnh báo chung

Không nên sử dụng JARDIANCE ở bệnh nhân đái tháo đường type 1 hoặc bệnh nhân đái tháo đường toan xê tôn (diabetic ketoacidosis).

Đái tháo đường toan xê tôn

Rất hiếm các trường hợp đái tháo đường toan xê tôn, bao gồm cả trường hợp đe dọa đến tính mạng, được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và hậu mại trên bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc ức chế SGLT2, bao gồm 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). Không biết được liệu đái tháo đường toan xê tôn có xảy ra nhiều hơn với liều empagliflozin cao hơn hay không.

Phải xem xét đến nguy cơ đái tháo đường toan xê tôn khi thấy các triệu chứng không điển hình như nôn, buồn nôn, chán ăn, đau bụng, khát nhiều, khó thở, lẫn lộn, mệt mỏi bất thường hay buồn ngủ. Nếu các triệu chứng trên xuất hiện, phải đánh giá toan xê tôn cho bệnh nhân ngay lập tức, bất kể mức đường huyết.

Ở bệnh nhân nghi ngờ hoặc được chẩn đoán có đái tháo đường toan xê tôn, nên ngừng empagliflozin ngay lập tức.

Nên tạm ngừng điều trị ở những bệnh nhân nhập viện để làm các phẫu thuật lớn hoặc bị các căn bệnh nặng cấp tính. Trong cả 2 trường hợp này, có thể tiếp tục điều trị với empagliflozin khi tình trạng bệnh nhân ổn định.

Trước khi điều trị với empagliflozin, nên xem xét đến các yếu tố trong bệnh sử của bệnh nhân có thể dẫn tới toan xê tôn.

Bệnh nhân có thể có nguy cơ cao hơn bị đái tháo đường toan xê tôn, bao gồm bệnh nhân có chức năng dự trữ của tế bào beta thấp (ví dụ bệnh nhân tiểu đường type 2 với C-peptide thấp hoặc đái tháo đường tiềm ẩn tự miễn ở tuổi trưởng thành (LADA) hoặc bệnh nhân có tiền sử viêm tụy), bệnh nhân bị các bệnh dẫn tới phải hạn chế dùng thức ăn hoặc bị mất nước nghiêm trọng, bệnh nhân giảm liều insulin và bệnh nhân tăng nhu cầu với insulin do các bệnh cấp tính, phẫu thuật hoặc nghiện rượu. Nên sử dụng thận trọng các thuốc ức chế SGLT2 ở những bệnh nhân này.

Không khuyến cáo sử dụng lại các thuốc ức chế SGLT2 ở những bệnh nhân trước đó đã bị đái tháo đường toan xê tôn trong khi đang dùng thuốc ức chế SGLT2, trừ khi xác định rõ ràng do nguyên nhân khác và đã giải quyết được nguyên nhân đó.

Tính an toàn và hiệu quả của empagliflozin trên bệnh nhân đái tháo đường type 1 chưa được thiết lập và không nên điều trị bệnh nhân đái tháo đường type 1 bằng empagliflozin. Dữ liệu hạn chế từ các thử nghiệm lâm sàng gợi ý rằng đái tháo đường toan xê tôn xảy ra với tần suất thường xuyên khi điều trị bệnh nhân đái tháo đường type 1 bằng các thuốc ức chế SGLT2.

Suy thận

Không nên dùng khởi đầu empagliflozin trên bệnh nhân có eGFR < 60 mL/phút/1,73 m² hoặc CrCl < 60 mL/phút. Với bệnh nhân dùng nạp empagliflozin có eGFR liên tục dưới 60 mL/phút/1,73 m² hoặc CrCl dưới 60 mL/phút, nên điều chỉnh hoặc duy trì liều 10mg mỗi ngày. Nên ngừng dùng empagliflozin khi eGFR liên tục dưới 45 mL/phút/1,73 m² hoặc CrCl dưới 45 mL/phút.

Không nên dùng empagliflozin cho bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối hoặc bệnh nhân phải lọc thận do thuốc được dự đoán là không có tác dụng trên những bệnh nhân này (xem mục Liều lượng và cách dùng và Dược động học).

Theo dõi chức năng thận

Do cơ chế tác dụng, hiệu quả của empagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận. Vì vậy, khuyến cáo đánh giá chức năng thận trước khi điều trị với empagliflozin như sau:

- Trước khi khởi đầu điều trị với empagliflozin và định kỳ kiểm tra trong quá trình điều trị, tức là tối thiểu kiểm tra hàng năm (xem mục Liều lượng và cách dùng, Các đặc tính dược lý và Dược động học).
- Trước khi bắt đầu điều trị phối hợp với bất kỳ thuốc nào có thể có ảnh hưởng xấu đến chức năng thận.

Tổn thương gan

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

Bệnh nhân cao tuổi

Tác dụng của empagliflozin lên sự thải trừ glucose qua đường niệu liên quan đến các thuốc lợi niệu thẩm thấu, những thuốc có thể ảnh hưởng đến tình trạng đủ nước trong cơ thể. Bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên có thể có tăng nguy cơ giảm thể tích. Số lượng bệnh nhân ở nhóm này điều trị với empagliflozin gặp tác dụng phụ cao hơn so với nhóm dùng giả dược (xem mục Tác dụng phụ).

Kinh nghiệm điều trị ở bệnh nhân từ 85 tuổi trở lên còn hạn chế. Không khuyến cáo khởi đầu điều trị ở nhóm bệnh nhân này (Xem mục Liều lượng và cách dùng).

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

Dựa vào cơ chế tác dụng của các chất ức chế SGLT-2, dùng thuốc lợi tiểu thẩm thấu đồng thời với điều trị thải đường qua nước tiểu có thể dẫn đến giảm huyết áp vừa phải (xem mục Các đặc tính dược lý). Do đó, nên thận trọng khi thực hành kê toa ở những bệnh nhân mà sự giảm huyết áp gây ra bởi empagliflozin có thể tạo ra một nguy cơ, ví dụ những bệnh nhân đã biết mắc bệnh tim mạch, bệnh nhân đang điều trị tăng huyết áp có tiền sử hạ huyết áp hoặc bệnh nhân tuổi từ 75 trở lên.

Trong những trường hợp có thể dẫn đến mất dịch (ví dụ bệnh dạ dày ruột), khuyến cáo kiểm soát chặt chẽ tình trạng thể tích (ví dụ khám sức khỏe, đo huyết áp, các xét nghiệm cận lâm sàng kể cả hematocrit) và điện giải ở bệnh nhân đang điều trị với empagliflozin. Nên cân nhắc ngưng tạm thời điều trị với empagliflozin cho đến khi hết tình trạng mất dịch.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu

Tần suất chung nhiễm khuẩn đường tiết niệu được báo cáo như biến cố ngoại ý ở nhóm bệnh nhân điều trị với empagliflozin 25 mg tương tự với nhóm dùng giả dược và cao hơn ở nhóm dùng empagliflozin 10mg (xem mục Tác dụng phụ). Nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp (ví dụ viêm thận - bể thận, hoặc nhiễm khuẩn huyết từ đường tiết niệu xảy ra với một tần suất tương tự ở những bệnh nhân điều trị với empagliflozin so với giả dược).

Tuy nhiên, có thể cân nhắc ngưng điều trị empagliflozin tạm thời ở những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng.

Suy tim

Kinh nghiệm điều trị bệnh nhân suy tim loại I-II theo phân loại của Hiệp hội Tim New York (NYHA) còn hạn chế. Không có kinh nghiệm điều trị empagliflozin cho bệnh nhân suy tim loại III-IV theo phân loại NYHA.

Các xét nghiệm nước tiểu

Do cơ chế tác dụng của thuốc, bệnh nhân đang dùng Jardiance sẽ xét nghiệm dương tính với glucose trong nước tiểu.

Lactose

Viên nén có chứa lactose. Không nên dùng thuốc này ở những bệnh nhân có bệnh lý di truyền hiếm gặp bất dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc hấp thu kém glucose-galactose.

Tương tác thuốc

Tương tác dược lực học

Thuốc lợi tiểu

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

Insulin và các thuốc kích thích bài tiết insulin như sulphonylurea có thể làm tăng nguy cơ hạ đường huyết. Do đó, khi dùng phối hợp với empagliflozin có thể phải dùng insulin và các thuốc kích thích bài tiết insulin với liều thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết (xem Liều lượng và Cách dùng và Tác dụng phụ).

Tương tác dược động học

Đánh giá tương tác thuốc *in vitro*

Empagliflozin không ức chế, bất hoạt hoặc kích thích đến các đồng dạng CYP450. Dữ liệu *in vitro* cho thấy đường chuyển hoá chính của empagliflozin ở người là glucuronide hoá bởi các uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 và UGT1A9. Empagliflozin không ức chế UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 hay UGT2B7. Ở những liều điều trị, khả năng ức chế thuận nghịch hoặc bất hoạt phần lớn các đồng dạng CYP450 và UGT của empagliflozin là ít. Các tương tác thuốc-thuốc liên quan đến phần lớn đồng dạng CYP450 và UGT với empagliflozin và các cơ chất của những men này khi sử dụng đồng thời vì thế xem như không đáng kể.

Empagliflozin là một cơ chất của P-glycoprotein (P-gp) và protein để kháng ung thư vú (BCRP), nhưng nó không ức chế các chất vận chuyển xuất bào này ở những liều điều trị. Dựa vào những nghiên cứu *in vitro*, empagliflozin được cho là không có khả năng gây tương tác với các thuốc là cơ chất của P-gp. Empagliflozin là một cơ chất của các chất vận chuyển hấp thu ở người OAT3, OATP1B1 và OATP1B3, nhưng không của OAT1 và OCT2. Empagliflozin không ức chế bất kỳ chất vận chuyển hấp thu trên người ở nồng độ huyết tương có liên quan trên lâm sàng, do đó tương tác thuốc – thuốc với cơ chất của những chất vận chuyển hấp thu này được xem như không có.

Đánh giá tương tác thuốc *in vivo*

Không có các tương tác dược động học nào có ý nghĩa lâm sàng được ghi nhận khi dùng empagliflozin đồng thời với các thuốc thông thường khác. Dựa vào kết quả của những nghiên cứu dược động học, khuyến cáo không phải chỉnh liều JARDIANCE khi sử dụng kết hợp với các thuốc kê đơn thông dụng khác.

Dược động học của empagliflozin trên người tình nguyện khoẻ mạnh là tương tự khi sử dụng cùng hay không cùng với metformin, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemide và hydrochlorothiazide. Đã quan sát thấy nồng độ toàn phần (AUC) của empagliflozin tăng lên sau khi sử dụng đồng thời với gemfibrozil (59%), rifampicin (35%), hoặc probenecid (53%). Những thay đổi này không được xem là có ý nghĩa lâm sàng.

Empagliflozin không có ảnh hưởng liên quan lâm sàng trên dược động học của metformin, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, digoxin, ramipril, simvastatin, hydrochlorothiazide, torasemide và các thuốc tránh thai đường uống khi sử dụng đồng thời ở người tình nguyện khoẻ mạnh.

Khả năng sinh sản, thai kỳ và cho con bú

Thai kỳ

Có ít dữ liệu về việc sử dụng JARDIANCE trên phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu phi lâm sàng không chỉ ra ảnh hưởng gây hại trực tiếp hoặc gián tiếp tới độc tính trên khả năng sinh sản. Để thận trọng, tốt hơn nên tránh sử dụng JARDIANCE trong thai kỳ trừ khi việc sử dụng là thật sự cần thiết.

Cho con bú

Không có dữ liệu trên người về bài tiết empagliflozin vào sữa mẹ. Dữ liệu phi lâm sàng trên động vật cho thấy có sự bài tiết của empagliflozin vào sữa động vật mẹ. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh/nhũ nhi. Khuyến cáo ngừng cho con bú khi điều trị với JARDIANCE.

Khả năng sinh sản

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

Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy

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

Tác dụng phụ

Tóm tắt đặc tính an toàn của thuốc

Tổng số 15 582 bệnh nhân đái tháo đường typ 2 được điều trị trong các nghiên cứu lâm sàng để đánh giá tính an toàn của empagliflozin, trong đó 10 004 bệnh nhân được điều trị với empagliflozin đơn trị liệu hoặc kết hợp với metformin, một thuốc sulphonylurea, pioglitazone, các thuốc ức chế DPP-4 hoặc insulin.

Trong 6 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả được trong thời gian 18 đến 24 tuần, 3534 bệnh nhân đã tham gia, trong đó 1183 bệnh nhân được dùng giả được và 2351 bệnh nhân được điều trị với empagliflozin. Tỷ lệ chung của các biến cố bất lợi ở bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin tương tự như nhóm dùng giả được. Tác dụng ngoại ý phổ biến nhất là hạ đường huyết khi sử dụng phối hợp với sulphonylurea hoặc insulin (xem phần mô tả một số tác dụng ngoại ý).

Bảng danh sách các tác dụng ngoại ý

Các tác dụng ngoại ý được phân loại theo hệ cơ quan và theo các thuật ngữ ưu tiên của MedDRA được báo cáo ở những bệnh nhân dùng empagliflozin trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả được được trình bày trong bảng dưới đây (Bảng 1).

Các tác dụng ngoại ý 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 ngoại ý được báo cáo trong những nghiên cứu đối chứng giả được.

Hệ cơ quan	Rất phổ biến	Phổ biến	Không phổ biến	Hiếm gặp
Nhiễm khuẩn và nhiễm kí sinh trùng		Nấm âm đạo, viêm âm hộ và âm đạo, viêm quy đầu và các loại nhiễm khuẩn đường sinh dục khác Nhiễm khuẩn đường tiết niệu ^a		
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	Hạ đường huyết (khi sử dụng với sulphonylurea hoặc insulin) ^a	Khát		Đái tháo đường toan xê tôn*, ^b
Các rối loạn da và dưới da		Ngứa (nói chung)		
Các rối loạn			Giảm thể tích ^a	

mạch				
Các rối loạn trên thận và đường niệu		Tăng bài niệu ^a	Tiểu khó	
Cận lâm sàng			Tăng creatinin trong máu/ Giảm mức lọc cầu thận ^a Tăng hematocrit ^c Tăng lipit huyết thanh ^d	

^a xem các mục nhỏ phía dưới để có thêm thông tin

^b rút ra từ kinh nghiệm hậu mại

^c thay đổi trung bình từ mức hematocrit ban đầu là 3,4% và 3,6% lần lượt với empagliflozin 10mg và 25mg, so với 0,1% với placebo. Trong nghiên cứu EMPA-REG Outcome, các giá trị hematocrit quay trở lại giá trị ban đầu sau khi dùng điều trị 30 ngày.

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

* xem mục Cảnh báo đặc biệt và thận trọng

Mô tả các tác dụng ngoại ý chọn lọc

Hạ đường huyết

Tần suất hạ đường huyết phụ thuộc vào điều trị nền trong các nghiên cứu tương ứng. Tần suất này là tương tự giữa empagliflozin và giả dược trong đơn trị liệu, phối hợp với metformin, phối hợp với pioglitazone dùng cùng hoặc không cùng với metformin, phối hợp với linagliptin và metformin, thêm vào điều trị chuẩn và trong phối hợp của empagliflozin với metformin trên bệnh nhân chưa dùng thuốc bao giờ so với bệnh nhân đã được điều trị trước đó với từng thuốc riêng rẽ. Nhận thấy tần suất bệnh nhân bị hạ đường huyết tăng lên ở những bệnh nhân dùng empagliflozin phối hợp với metformin và sulfonilurea (empagliflozin 10 mg: 16,1 %, empagliflozin 25 mg 11,5%, giả dược 8,4%), phối hợp với insulin điều trị nền cùng hoặc không cùng với metformin và cùng hoặc không cùng với sulfonilurea (empagliflozin 10 mg: 19,5%; empagliflozin 25 mg: 28,4%; giả dược: 20,6% trong 18 tuần đầu điều trị khi không thể điều chỉnh liều insulin; ở thử nghiệm kéo dài 78 tuần, tần suất với empagliflozin 10 mg và empagliflozin 25 mg là 36,1%; và giả dược là 35,3%), thêm empagliflozin vào điều trị tiêm insulin nhiều lần trong ngày phối hợp hoặc không phối hợp với metformin (empagliflozin 10 mg: 39,8%; empagliflozin 25 mg: 41,3%; giả dược: 37,2% trong 18 tuần đầu điều trị khi không thể điều chỉnh liều insulin; ở thử nghiệm kéo dài 52 tuần, tần suất là empagliflozin 10 mg: 51,1%; empagliflozin 25 mg: 57,7%; giả dược: 58%).

Hạ đường huyết nghiêm trọng (biến cố phải cấp cứu)

Không quan sát thấy có sự tăng tần suất biến cố hạ đường huyết nghiêm trọng với empagliflozin so với giả dược trong đơn trị liệu, kết hợp với metformin và kết hợp với pioglitazone cùng hoặc không cùng với metformin, thêm vào điều trị chuẩn và trong phối hợp của empagliflozin với metformin trên bệnh nhân chưa dùng thuốc bao giờ so với bệnh nhân đã được điều trị trước đó với từng thuốc riêng rẽ.

Tần suất bệnh nhân bị hạ đường huyết nghiêm trọng được ghi nhận tăng lên ở những bệnh nhân dùng empagliflozin phối hợp với insulin điều trị nền cùng hoặc không cùng với metformin và cùng hoặc không cùng với sulfonilurea (empagliflozin 10 mg: 0%; empagliflozin 25 mg: 1,3%; giả dược: 0% trong 18 tuần đầu điều trị khi không thể điều chỉnh liều insulin; ở thử nghiệm kéo

dài 78 tuần, tần suất là empagliflozin 10 mg: 0%; empagliflozin 25 mg: 1,3%; giả dược: 0%), thêm empagliflozin vào điều trị tiêm insulin nhiều lần trong ngày phối hợp hoặc không phối hợp với metformin (empagliflozin 10 mg: 1,6%; empagliflozin 25 mg: 0,5%; giả dược: 1,6% trong 18 tuần đầu điều trị khi không thể điều chỉnh liều insulin và trong thử nghiệm kéo dài 52 tuần).

Nấm âm đạo, viêm âm hộ và âm đạo, viêm quy đầu và các loại nhiễm khuẩn đường sinh dục khác

Nấm âm đạo, viêm âm hộ và âm đạo, viêm quy đầu và các loại nhiễm khuẩn đường sinh dục khác được báo cáo thường xuyên hơn ở nhóm dùng empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4,0%, empagliflozin 25mg: 3,9%) so với giả dược (1,0%). Các nhiễm khuẩn này được báo cáo thường xuyên hơn ở nhóm dùng empagliflozin so với giả dược ở bệnh nhân nữ, và khác biệt ít về tần suất ở nhóm bệnh nhân nam. Các loại nhiễm khuẩn sinh dục có mức độ nhẹ đến trung bình.

Tăng bài niệu

Tăng bài niệu (bao gồm các thuật ngữ được xác định từ trước như đi tiểu thường xuyên, tiểu quá nhiều, tiểu đêm) đã được quan sát với tần suất cao hơn ở những bệnh nhân điều trị với empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3,5%; empagliflozin 25mg: 3,3%) so với giả dược (1,4%). Hầu hết biến cố tăng bài niệu ở mức độ nhẹ hoặc trung bình. Tần suất tiểu đêm được báo cáo là tương tự ở nhóm dùng giả dược và empagliflozin (<1%).

Nhiễm khuẩn đường niệu

Tần suất chung biến cố ngoại ý nhiễm khuẩn đường tiết niệu là tương tự ở những bệnh nhân điều trị với empagliflozin 25 mg và giả dược (7,0% và 7,2%), và cao hơn ở những bệnh nhân dùng empagliflozin 10 mg (8,8%). Tương tự như giả dược, nhiễm khuẩn đường tiết niệu được báo cáo thường xuyên hơn khi dùng empagliflozin ở nhóm bệnh nhân có tiền sử viêm đường tiết niệu mạn tính hoặc tái phát. Mức độ viêm đường tiết niệu (nhẹ, trung bình, nặng) là tương tự giữa nhóm dùng empagliflozin và giả dược. Các biến cố viêm đường tiết niệu được báo cáo thường xuyên hơn ở nhóm dùng empagliflozin so với dùng giả dược trên bệnh nhân là nữ giới; không có sự khác biệt ở nhóm bệnh nhân nam giới.

Giảm thể tích

Nhìn chung tần suất giảm thể tích (bao gồm các thuật ngữ đã xác định từ trước giảm huyết áp (lưu động), giảm huyết áp tâm thu, mất nước, hạ huyết áp, giảm thể tích máu, hạ huyết áp tư thế đứng và ngất) là tương tự trên bệnh nhân điều trị với empagliflozin so với nhóm dùng giả dược (empagliflozin 10 mg: 0,6%, empagliflozin 25 mg: 0,4%) và giả dược (0,3%). Tần suất giảm thể tích tăng trên bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên điều trị bằng empagliflozin 10mg (2,3%) hoặc empagliflozin 25mg (4,3%) so với giả dược (2,1%).

Tăng creatinin máu/ Giảm mức lọc cầu thận

Tần suất chung tăng creatinin trong máu và giảm mức lọc cầu thận là tương tự giữa empagliflozin và giả dược (tăng creatinin trong máu: empagliflozin 10mg 0,6%, empagliflozin 25mg 0,1%, giả dược 0,5%; giảm mức lọc cầu thận: empagliflozin 10mg 0,1%, empagliflozin 25mg 0%, giả dược 0,3%).

Việc bắt đầu tăng creatinine và bắt đầu giảm mức lọc cầu thận ước tính trên bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin nhìn chung thoáng qua trong suốt thời gian điều trị hoặc có thể đảo ngược sau khi ngừng dùng thuốc.

Thông báo cho bác sỹ các tác dụng ngoại ý gặp phải khi dùng thuốc

Quá liều

Triệu chứng

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trên người khỏe mạnh, liều đơn lên tới 800 mg empagliflozin (tương đương với 32 lần liều khuyến cáo tối đa hàng ngày) được dung nạp tốt. Không có kinh nghiệm khi dùng liều cao hơn 800 mg ở người.

Điều trị

Trong các trường hợp quá liều, nên tiến hành các biện pháp điều trị hỗ trợ thích hợp với tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Chưa nghiên cứu loại bỏ empagliflozin bằng lọc máu.

Các đặc tính dược lý

Nhóm điều trị dược lý: chất ức chế SGLT2; mã ATC: A10BX12.

Cơ chế tác động

Empagliflozin là một chất ức chế SGLT2 cạnh tranh, chọn lọc, mạnh và thuận nghịch với IC50 là 1,3 nM. Empagliflozin có tính chọn lọc cao hơn 5000 lần trên SGLT1 của người (IC50 là 6278 nM), SGLT1 chịu trách nhiệm cho quá trình hấp thu đường ở ruột. Hơn nữa, tính chọn lọc cao có thể hướng tới các chất vận chuyển đường khác (GLUTs) chịu trách nhiệm cho việc cân bằng đường ở các mô khác nhau.

SGLT-2 có mặt nhiều ở thận trong khi ở các mô khác là không có hoặc rất ít. SGLT-2 chịu trách nhiệm như là một chất vận chuyển chiếm ưu thế cho quá trình tái hấp thu đường từ màng lọc cầu thận trở lại tuần hoàn. Ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và bệnh nhân có đường huyết cao, một lượng đường lớn hơn được lọc và tái hấp thu.

Empagliflozin cải thiện kiểm soát đường huyết ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 theo cơ chế giảm tái hấp thu đường ở thận. Lượng đường được loại bỏ qua thận theo cơ chế đường thải qua nước tiểu phụ thuộc vào nồng độ đường và GFR. Thông qua việc ức chế SGLT-2 ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và tăng đường huyết, lượng đường thừa sẽ được bài tiết qua nước tiểu.

Ở những bệnh nhân đái tháo đường Typ 2, bài tiết đường qua nước tiểu ngay lập tức tăng lên sau khi dùng liều đầu tiên empagliflozin và tiếp tục tăng sau hơn 24 giờ cách liều. Tăng bài tiết đường qua đường niệu được duy trì tại thời điểm cuối tuần thứ 4 của giai đoạn điều trị, trung bình khoảng 78 g/ngày khi dùng 25 mg empagliflozin một lần mỗi ngày. Tăng thải trừ đường niệu ngay lập tức làm giảm nồng độ đường trong huyết tương ở những bệnh nhân đái tháo đường Typ 2.

Empagliflozin cải thiện nồng độ đường huyết khi đói và sau khi ăn.

Cơ chế tác dụng của empagliflozin không phụ thuộc vào chức năng tế bào beta và con đường điều hoà đường huyết của insulin, điều này góp phần làm giảm nguy cơ hạ đường huyết. Cải thiện các chất đánh dấu đại diện cho chức năng tế bào beta đã được ghi nhận bao gồm HOMA- β (Mô hình Đánh giá cân bằng nội môi tế bào β) và tỉ lệ proinsulin/ insulin. Thêm vào đó bài tiết đường niệu cũng làm mất calo, liên quan với giảm béo và giảm cân.

Đã quan sát thấy tình trạng tăng đường niệu khi dùng empagliflozin đi kèm với lợi tiểu nhẹ, có thể góp phần làm giảm huyết áp trung bình và ổn định.

Thử nghiệm lâm sàng

Tổng số 13154 bệnh nhân đái tháo đường typ 2 được đánh giá trong 10 nghiên cứu lâm sàng mù đôi, có đối chứng với giả dược và hoạt chất, trong đó 3476 bệnh nhân điều trị với empagliflozin 10 mg và 4456 dùng empagliflozin 25 mg. Bốn nghiên cứu có thời gian điều trị kéo dài 24 tuần; trong phần mở rộng của những nghiên cứu này và các nghiên cứu khác thì bệnh nhân được dùng JARDIANCE lên đến 102 tuần.

Điều trị với empagliflozin trong đơn trị liệu và kết hợp với metformin, pioglitazone, sulfonyleurea, các chất ức chế DPP-4, và insulin giúp cải thiện có ý nghĩa lâm sàng HbA1c, đường huyết lúc đói, cân nặng, huyết áp tâm thu và tâm trương. Dùng empagliflozin 25 mg giúp tỷ lệ bệnh nhân đạt được HbA1c mục tiêu dưới 7% cao hơn và số bệnh nhân cần điều trị cứu nguy do rối loạn đường huyết ít hơn so với empagliflozin 10 mg và giả dược. Đã thấy cải thiện HbA1c có ý nghĩa lâm sàng ở tất cả các phân nhóm về giới tính, chủng tộc, vùng địa lý, thời gian khi được chẩn đoán đái tháo đường typ 2, chỉ số khối cơ thể, đề kháng insulin dựa vào Mô hình Đánh giá HOMA-IR và chức năng tế bào beta dựa vào HOMA- β . HbA1c cao hơn ở thời điểm ban đầu sẽ đi kèm với HbA1c giảm nhiều hơn. Đã quan sát thấy giảm HbA1c có ý nghĩa trên lâm sàng ở những bệnh nhân có eGFR > 45 mL/phút/1,73m² (Xem Liều lượng và cách dùng, mục Bệnh nhân suy thận). Đã quan sát thấy hiệu quả của JARDIANCE giảm ở những bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên.

Empagliflozin đơn trị liệu

Tính an toàn và hiệu quả của empagliflozin trong đơn trị liệu đã được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi kéo dài 24 tuần, có đối chứng với giả dược và đối chứng với hoạt chất trên những bệnh nhân điều trị lần đầu.

Điều trị với JARDIANCE dẫn đến giảm đáng kể có ý nghĩa thống kê chỉ số HbA1c, trọng lượng cơ thể và huyết áp tâm thu (SBP) so với giả dược (Bảng 3) và giảm nồng độ đường trong huyết tương lúc đói (FPG) có ý nghĩa lâm sàng. Đã quan sát thấy một số bệnh nhân giảm huyết áp tâm trương (DBP) so với giả dược nhưng không đạt tới mức giảm có ý nghĩa thống kê (giảm 1,0 mmHg đối với empagliflozin 10 mg, giảm 1,9 mmHg đối với empagliflozin 25 mg, giảm 0,5 đối với giả dược, và tăng 0,7 mmHg đối với sitagliptin).

Trong một phân tích đã xác định trước bệnh nhân (N=201) với HbA1c ban đầu từ $\geq 8,5\%$ đến $\leq 10\%$, empagliflozin làm giảm HbA1c so với thời điểm ban đầu, giảm 1,44% ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg, giảm 1,43% ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg, tăng 0,01% ở nhóm dùng giả dược, và giảm 1,04% ở nhóm dùng sitagliptin.

Trong phần mở rộng mù đôi có đối chứng với giả dược của nghiên cứu này, giảm HbA1c (thay đổi từ thời điểm ban đầu giảm 0,65 khi dùng empagliflozin 10 mg, giảm 0,76% khi dùng empagliflozin 25 mg, tăng 0,13% khi dùng giả dược, và giảm 0,53% khi dùng sitagliptin), trọng lượng cơ thể (thay đổi so với thời điểm ban đầu, giảm 2,24 kg khi dùng empagliflozin 10 mg, giảm 2,45 kg khi dùng empagliflozin 25 mg, giảm 0,43 kg khi dùng giả dược và tăng 0,10 kg khi dùng sitagliptin) và huyết áp (huyết áp tâm thu SBP: thay đổi so với thời điểm ban đầu, giảm 4,1 mmHg khi dùng empagliflozin 10 mg, giảm 4,2 mmHg khi dùng empagliflozin 25 mg, giảm 0,7 mmHg khi dùng giả dược và giảm 0,3 mmHg khi dùng sitagliptin; huyết áp tâm trương DBP: thay đổi so với thời điểm ban đầu, giảm 1,6 mmHg khi dùng empagliflozin 10 mg, giảm 1,6 mmHg khi dùng empagliflozin 25 mg, giảm 0,6 mmHg khi dùng giả dược và giảm 0,1 mmHg khi dùng sitagliptin) được duy trì cho tới tuần điều trị thứ 76.

Điều trị với JARDIANCE hàng ngày cải thiện đáng kể chất đánh dấu chức năng của tế bào beta HOMA-B.

Bảng 2

Kết quả nghiên cứu kéo dài 24 tuần (LOCF) ¹ có đối chứng với giả dược dùng JARDIANCE đơn trị liệu (Bộ phân tích đầy đủ)

JARDIANCE đơn trị liệu	Giả dược	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Sitagliptin 100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Giá trị ban đầu (trung bình)	7,91	7,87	7,86	7,85
Thay đổi so với ban đầu ²	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Khác biệt so với giả dược ² (KTC 97,5%)		-0,74* (-0,90, -0,57)	-0,85* (-1,01, -0,69)	-0,73 (-0,88, -0,59) ³

N	208	204	202	200
Bệnh nhân (%) đạt được HbA1c <7% với giá trị HbA1c ban đầu ≥7% ⁴	12,0	35,3	43,6	37,5
N	226	223	223	223
FPG (mg/dl) [mmol/l] ⁴				
Giá trị ban đầu (trung bình)	154,7 [8,59]	152,8 [8,48]	152,6 [8,47]	147,1 [8,17]
Thay đổi so với ban đầu ²	11,8 [0,65]	-19,4 [-1,08]	-24,5 [-1,36]	-6,9 [-0,38]
Khác biệt so với giả được ² (KTC 95%)		-31,2 (-36,6, -25,8) [-1,73 (-2,03, -1,43)]	-36,2 (-41,7, -30,8) [-2,01 (-2,31, -1,71)]	-18,7 (-24,2, -13,2) [-1,04 (-1,34, -0,73)]
N	228	224	224	223
Trọng lượng cơ thể (kg)				
Giá trị ban đầu (trung bình)	78,23	78,35	77,80	79,31
Thay đổi so với ban đầu ²	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Khác biệt so với giả được ² (KTC 97,5%)		-1,93* (-2,48, -1,38)	-2,15* (-2,70, -1,60)	0,52 (-0,04, 1,00) ⁴
N	228	224	224	223
Bệnh nhân (%) có trọng lượng giảm >5% ⁵	4,4	22,8	29,0	6,3
N	228	224	224	223
SBP (mmHg) ³				
Giá trị ban đầu (trung bình)	130,4	133,0	129,9	132,5
Thay đổi so với ban đầu ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Khác biệt so với giả được ¹ (KTC 97,5%)		-2,6* (-5,2, -0,0)	-3,4* (-6,0, -0,9)	0,8 (-1,4, 3,1) ⁴

¹ Giá trị lần quan sát cuối cùng (trước khi được điều trị cứu nguy đường huyết) sử dụng trở về sau (LOCF)

² Trung bình được hiệu chỉnh cho giá trị ban đầu và phân tầng

³ Giá trị lần quan sát cuối cùng (trước khi được điều trị cứu nguy đường huyết và điều trị cứu nguy chống tăng huyết áp) được sử dụng trở về sau (LOCF)

⁴ Khoảng tin cậy 95%

⁵ Không được đánh giá để kiểm định ý nghĩa thống kê, không phải là một phần của quá trình kiểm định tuần tự đối với các tiêu chí phụ

*p<0,0001

Empagliflozin kết hợp với metformin

Một nghiên cứu mù đôi, có đối chứng với giả được kéo dài 24 tuần được tiến hành để đánh giá tính an toàn và hiệu quả của empagliflozin ở những bệnh nhân không kiểm soát đầy đủ với metformin.

Điều trị với JARDIANCE dẫn đến cải thiện có ý nghĩa thống kê giá trị HbA1c và trọng lượng cơ thể và giảm có ý nghĩa lâm sàng FPG và huyết áp so với giả được (Bảng 3).

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

Bảng 3 Kết quả nghiên cứu kéo dài 24 tuần (LOCF)³ có đối chứng với giả được dùng JARDIANCE kết hợp với metformin (Bộ phân tích đầy đủ)

JARDIANCE kết hợp điều trị với metformin	Giả được	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Giá trị ban đầu (trung bình)	7,90	7,94	7,86
Thay đổi so với ban đầu ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Khác biệt so với giả được ¹ (KTC 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 giá trị HbA1c ban đầu ≥7% ²	12,5	37,7	38,7
N	207	216	213
FPG (mg/dl) [mmol/l] ²			
Giá trị ban đầu (trung bình)	156,0 [8,66]	154,6 [8,58]	149,4 [8,29]
Thay đổi so với ban đầu ¹	6,4 [0,35]	-20,0 [-1,11]	-22,3 [-1,24]
Khác biệt so với giả được ¹ (KTC 95%)		-26,4 (-31,3, -21,6) [-1,47 (-1,74, -1,20)]	-28,7 (-33,6, -23,8) [-1,59 (-1,86, -1,32)]
N	207	217	213
Trọng lượng cơ thể (kg)			
Giá trị ban đầu (trung bình)	79,73	81,59	82,21
Thay đổi so với ban đầu ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Khác biệt so với giả được ¹ (KTC 97,5%)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
Bệnh nhân (%) có trọng lượng giảm >5% ²	4,8	21,2	23,0
N	207	217	213
SBP (mmHg) ²			
Giá trị ban đầu (trung bình)	128,6	129,6	130,0
Thay đổi so với ban đầu ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Khác biệt so với giả được ¹ (KTC 95%)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)

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

² Không được đánh giá để kiểm định ý nghĩa thống kê, không phải là một phần của quá trình kiểm tra tiếp theo của các tiêu chí phụ

³ Giá trị lần quan sát cuối cùng (trước khi được điều trị cứu nguy đường huyết) được sử dụng trở về sau (LOCF)

*giá trị p < 0,0001

Liệu pháp kết hợp empagliflozin và metformin trên bệnh nhân dùng thuốc lần đầu

Một nghiên cứu thiết kế kiểu giai thừa kéo dài 24 tuần được tiến hành để đánh giá tính an toàn và hiệu quả của empagliflozin ở những bệnh nhân dùng thuốc lần đầu. Điều trị với empagliflozin kết hợp metformin (5 mg và 500 mg; 5 mg và 1000 mg; 12,5 mg và 500 mg, và 12,5 mg và 1000 mg hai lần mỗi ngày) cho thấy sự cải thiện đáng kể có ý nghĩa thống kê giá trị HbA1c và dẫn đến giảm nhiều hơn đáng kể FPG và trọng lượng cơ thể so với việc dùng mỗi thuốc đơn độc. Tỷ lệ bệnh nhân có HbA1c lúc ban đầu ≥ 7,0%, điều trị với empagliflozin kết hợp metformin đạt được mục tiêu HbA1c < 7,0% lớn hơn so với dùng mỗi thuốc đơn độc (Bảng 4 và 5).

Bảng 4 Kết quả nghiên cứu trong 24 tuần (OC)² so sánh empagliflozin 10 mg kết hợp metformin với dùng riêng từng thuốc

	Empagliflozin 10 mg +metformin 1000 mg ^a	Empagliflozin 10 mg +metformin 2000 mg ^a	Empagliflozin 10 mg (qd)	Metformin 1000 mg ^a	Metformin 2000 mg ^a
N	161	167	169	167	162
HbA1c (%)					
Giá trị ban đầu (trung bình)	8,7	8,7	8,6	8,7	8,6
Thay đổi so với ban đầu ¹	-2,0	-2,1	-1,4	-1,2	-1,8
So sánh với empagliflozin (KTC 95%) ¹	-0,6* (-0,9, -0,4) ^b	-0,7* (-1,0, -0,5) ^b			
So sánh với metformin (KTC 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 giá trị HbA1c ban đầu ≥7%	96 (63%)	112 (70%)	69 (43%)	63 (38%)	92 (58%)
N	161	166	168	165	164
FPG (mg/dL) [mmol/L]					
Thời điểm ban đầu (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 ban đầu 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 (KTC 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 (KTC 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)					
Thời điểm ban đầu (trung bình)	82,3	83,0	83,9	82,9	83,8
Thay đổi so với ban đầu ¹	-3,1	-4,1	-2,7	-0,4	-1,2
So sánh với metformin (KTC 95%) ¹	-2,7** (-3,6, - 1,8) ^b	-2,8** (-3,8, -1,9) ^b			

^a Được chia thành 2 liều mỗi ngày

^b Bộ phân tích đầy đủ (quan sát các trường hợp) sử dụng MMRM. Mô hình MMRM bao gồm điều trị, chức năng thận, vùng, thăm khám, thăm khám điều trị tương tác và HbA1c tại thời điểm ban đầu; FPG bao gồm thêm cả FPG tại thời điểm ban đầu; trọng lượng bao gồm thêm cả trọng lượng tại thời điểm ban đầu

¹ trung bình được hiệu chỉnh cho giá trị ban đầu

² Các phân tích được tiến hành trên bộ phân tích đầy đủ (FAS) sử dụng phương pháp các trường hợp ghi nhận (OC)

*p≤0,0062 với HbA1c;

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

Bảng 5 Kết quả nghiên cứu trong 24 tuần (OC)² so sánh empagliflozin 25 mg kết hợp metformin với dùng riêng từng thuốc

	Empagliflozin 25 mg +metformin 1000 mg ^a	Empagliflozin 25 mg +metformin 2000 mg ^a	Empagliflozin 25 mg qd	Metformin 1000 mg ^a	Metformin 2000 mg ^a
N	165	169	163	167	162
HbA1c (%)					
Giá trị ban đầu (trung bình)	8,8	8,7	8,9	8,7	8,6
Thay đổi so với ban đầu ¹	-1,9	-2,1	-1,4	-1,2	-1,8
So sánh với empagliflozin (KTC 95%) ¹	-0,6* (-0,8, -0,3) ^b	-0,7* (-1,0, -0,5) ^b			
So sánh với metformin (KTC 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 giá trị HbA1c ban đầu ≥7%	91 (57%)	111 (68%)	51 (32%)	63 (38%)	92 (58%)
N	163	167	163	165	164
FPG (mg/dL) [mmol/L]					
Giá trị ban đầu (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 ban đầu 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 (KTC 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 (KTC 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)					
Giá trị ban đầu	82,9	83,7	83,4	82,9	83,8
Thay đổi so với ban đầu ¹	-3,6	-4,3	-2,8	-0,4	-1,2
So sánh với metformin (KTC 95%) ¹	-3,1** (-4,1, -2,2) ^b	-3,1** (-4,1, -2,2) ^b			

^a Được chia thành 2 liều mỗi ngày

^b Bộ phân tích đầy đủ (quan sát các trường hợp) sử dụng MMRM. Mô hình MMRM bao gồm điều trị, chức năng thận, vùng, thăm khám, thăm khám để điều trị tương tác và HbA1c tại thời điểm ban đầu; FPG bao gồm thêm cả FPG tại thời điểm ban đầu; trọng lượng bao gồm thêm cả trọng lượng tại thời điểm ban đầu

¹ trung bình được hiệu chỉnh cho giá trị ban đầu

² Các phân tích được tiến hành trên bộ phân tích đầy đủ (FAS) sử dụng phương pháp t các trường hợp được ghi nhận (OC)

* $p \leq 0,0056$ với HbA1c;

**Phân tích theo phương pháp thăm dò: $p \leq 0,0001$ với FPG và $p < 0,0001$ với trọng lượng cơ thể

Empagliflozin kết hợp với liệu pháp phối hợp metformin và sulphonylurea

Một nghiên cứu mù đôi, có đối chứng với giả dược kéo dài 24 tuần được tiến hành để đánh giá tính an toàn và hiệu quả của empagliflozin ở những bệnh nhân không được điều trị thỏa đáng với liệu pháp phối hợp metformin và sulphonylurea. Điều trị với JARDIANCE cho thấy sự cải thiện đáng kể có ý nghĩa thống kê trên HbA1c và trọng lượng cơ thể, và sự giảm có ý nghĩa lâm sàng trên FPG và huyết áp so với giả dược (Bảng 6).

Trong phần mở rộng mù đôi, có đối chứng với giả dược của nghiên cứu này, giảm HbA1c (thay đổi so với thời điểm ban đầu: giảm 0,74% khi dùng empagliflozin 10mg, giảm 0,72% khi dùng empagliflozin 25mg và giảm 0,03% khi dùng giả dược), trọng lượng cơ thể (thay đổi so với thời điểm ban đầu: giảm 2,44 kg khi dùng empagliflozin 10mg, giảm 2,28 kg khi dùng empagliflozin 25mg và giảm 0,63 kg khi dùng giả dược) và huyết áp (thay đổi so với thời điểm ban đầu: SBP: giảm 3,8 mmHg khi dùng empagliflozin 10mg, giảm 3,7 mmHg khi dùng empagliflozin 25mg và giảm 1,6 mmHg khi dùng giả dược; DBP: thay đổi so với thời điểm ban đầu: giảm 2,6 mmHg khi dùng empagliflozin 10mg, giảm 2,3 mmHg khi dùng empagliflozin 25mg và giảm 1,4 mmHg khi dùng giả dược) được duy trì cho đến tuần 76.

Bảng 6 Kết quả nghiên cứu kéo dài 24 tuần điều trị (LOCF)³ có đối chứng với giả dược dùng JARDIANCE kết hợp điều trị với metformin và sulphonylurea (Bộ phân tích đầy đủ)

JARDIANCE kết hợp điều trị metformin và sulphonylurea	Giả dược	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Giá trị ban đầu (trung bình)	8,15	8,07	8,10
Thay đổi so với ban đầu ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Khác biệt so với giả dược ¹ (KTC 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 giá trị HbA1c ban đầu $\geq 7\%$²	9,3	26,3	32,2
N	224	225	215
FPG (mg/dl) [mmol/l]			
Giá trị ban đầu (trung bình)	151,7 [8,42]	151,0 [8,38]	156,5 [8,68]
Thay đổi so với ban đầu ¹	5,5 [0,31]	-23,3 [-1,29]	-23,3 [-1,29]
Khác biệt so với giả dược ¹ (95%)		-28,8 (-34,3, -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)			
Giá trị ban đầu (trung bình)	76,23	77,08	77,50
Thay đổi so với ban đầu ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Khác biệt so với giả dược ¹ (KTC 97,5%)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
Bệnh nhân (%) có trọng lượng giảm $>5\%$²	5,8	27,6	23,6
N	225	225	216
SBP (mmHg)²			
Giá trị ban đầu (trung bình)	128,8	128,7	129,3
Thay đổi so với ban đầu ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Khác biệt so với giả dược ¹ (KTC 97,5%)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)

95%)			
¹ trung bình được hiệu chỉnh theo giá trị ban đầu và phân tầng			
² Không được đánh giá để kiểm định ý nghĩa thống kê, không phải là một phần của quá trình kiểm định tuân thủ đối với các tiêu chí phụ			
³ Giá trị lần quan sát cuối cùng (trước khi được điều trị cứu nguy đường huyết) được sử dụng trở về sau (LOCF)			
*giá trị $p < 0,0001$			

Empagliflozin kết hợp pioglitazone (+/- metformin)

Tính an toàn và hiệu quả của empagliflozin đã được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi, có đối chứng với giả dược, kéo dài 24 tuần ở những bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ với một kết hợp của metformin và pioglitazone hoặc pioglitazone đơn trị liệu. Empagliflozin kết hợp với pioglitazone (liều ≥ 30 mg) cùng hoặc không cùng metformin dẫn đến giảm có ý nghĩa thống kê HbA1c, nồng độ đường trong huyết tương lúc đói và trọng lượng cơ thể và giảm huyết áp có ý nghĩa trên lâm sàng so với giả dược (Bảng 7).

Trong phần mở rộng mù đôi, có đối chứng với giả dược của nghiên cứu này, giảm HbA1c (thay đổi so với thời điểm ban đầu, giảm 0,61 % ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg, giảm 0,70% ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg và giảm 0,01% ở nhóm dùng giả dược), giảm trọng lượng cơ thể (thay đổi so với thời điểm ban đầu, giảm 1,47 kg ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg, giảm 1,21 kg khi dùng empagliflozin 25 mg và tăng 0,50 kg khi dùng giả dược) và giảm huyết áp (SBP: thay đổi so với thời điểm ban đầu, giảm 1,7 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg, giảm 3,4 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg và tăng 0,3 mmHg ở nhóm dùng giả dược, DBP: thay đổi so với thời điểm ban đầu, giảm 1,3 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg, giảm 2,0mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg và tăng 0,2 mmHg ở nhóm dùng giả dược) được duy trì cho đến tuần 76.

Bảng 7 Kết quả nghiên cứu kéo dài 24 tuần (LOCF)³ có đối chứng với giả dược dùng JARDIANCE kết hợp điều trị với pioglitazone cùng hoặc không cùng với metformin (Bộ phân tích đầy đủ)

Kết hợp điều trị với Pioglitazone +/- metformin	Giả dược	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Giá trị ban đầu (trung bình)	8,16	8,07	8,06
Thay đổi so với ban đầu ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Khác biệt so với giả dược ¹ (KTC 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 giá trị HbA1c ban đầu $\geq 7\%$²	7,7	23.8	30.0
N	165	163	168
FPG (mg/dL) [mmol/L]			
Giá trị ban đầu (trung bình)	151,93 [8,43]	152,0 [8,44]	151,86 [8,43]
Thay đổi so với ban đầu ¹	6,47 [0,37]	-17,0 [-0,94]	-21,99 [-1,23]
Khác biệt so với giả dược ¹ (KTC 97,5%)		-23.5* (-31.8, -15.1) [-1,32 (-1,72, -0,91)]	-28.46* (-36.7, -20.2) [-1,61 (-2,01, -1,21)]
N	165	165	168
Trọng lượng cơ thể (kg)			
Giá trị ban đầu (trung bình)	78,1	77,97	78,93
Thay đổi so với ban đầu ¹	0,34	-1,62	-1,47
Khác biệt so với giả dược ¹ (KTC 97,5%)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)

N	165	165	168
Bệnh nhân (%) có trọng lượng giảm >5% ²	5,5	18,8	13,7
N	165	165	168
SBP (mmHg) ²			
Giá trị ban đầu (trung bình)	125,7	126,5	126
Thay đổi so với ban đầu ¹	0,7	-3,1	-4,0
Khác biệt so với giả được ¹ (KTC 95%)		-3.9 (-6.2, -1.5)	-4.7 (-7.1, -2.4)

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

² Không được đánh giá để kiểm định ý nghĩa thống kê, không phải là một phần của quá trình kiểm định tuân tđ với các tiêu chí phụ

³ Giá trị lần quan sát cuối cùng (trước khi được điều trị cứu nguy đường huyết) được sử dụng trở về sau (LOCF)

* giá trị p < 0,0001

Empagliflozin và linagliptin điều trị bệnh nhân dùng thuốc lần đầu

Sau 24 tuần điều trị với empagliflozin 25mg/ linagliptin 5mg trên bệnh nhân dùng thuốc lần đầu cho thấy sự cải thiện rõ rệt có ý nghĩa thống kê trên A1C so với linagliptin 5mg nhưng không thấy sự khác biệt đáng kể có ý nghĩa thống kê giữa dạng phối hợp sẵn (FDC) empagliflozin 25mg/ linagliptin 5mg và empagliflozin 25mg (Bảng 8). So với linagliptin 5mg, cả 2 liều của dạng phối hợp empagliflozin/ linagliptin đều cho sự cải thiện tương đối có ý nghĩa thống kê với trọng lượng cơ thể. Sau 24 tuần điều trị với empagliflozin/ linagliptin, cả huyết áp tâm thu (SBP) và huyết áp tâm trương (DBP) đều giảm, giảm 2,9/1,1 mmHg (không có ý nghĩa so với linagliptin 5mg với SBP và DBP) khi dùng empagliflozin 25mg/ linagliptin 5mg và giảm 3,6/0,7 mmHg (p<0,05 so với linagliptin 5mg với SBP và không có ý nghĩa với DBP) khi dùng empagliflozin 10mg/ linagliptin 5mg. Liều pháp cứu nguy được dùng trên 2 bệnh nhân (1,5%) dùng empagliflozin 25mg/ linagliptin 5mg và 1 bệnh nhân (0,7%) dùng empagliflozin 10mg/ linagliptin 5mg so với 11 bệnh nhân (8,3%) dùng linagliptin 5mg, 1 bệnh nhân (0,8%) dùng empagliflozin 25mg và 4 bệnh nhân (3,0%) dùng empagliflozin 10mg. Giảm có ý nghĩa lâm sàng trên HbA1c (Bảng 8) và huyết áp tâm thu đã được ghi nhận tại tuần 52, giảm 2,0 mmHg (không có ý nghĩa so với linagliptin 5mg) khi dùng empagliflozin 25mg/ linagliptin 5mg và giảm 1,7 mmHg (không có ý nghĩa so với linagliptin 5mg) khi dùng empagliflozin 10mg/ linagliptin 5mg.

Bảng 8 Kết quả nghiên cứu kéo dài 24 tuần và 52 tuần (LOCF)¹ ngẫu nhiên, mù đôi có kiểm chứng điều trị dạng phối hợp empagliflozin và linagliptin (Bộ phân tích đầy đủ)

	Empa 25 / lina 5	Empa 10 / lina 5	Empa 25 mg	Empa 10 mg	Lina 5 mg
Tiêu chí chính: HbA_{1c} [%] - 24 tuần					
Số bệnh nhân phân tích	134	135	133	132	133
Giá trị trung bình ban đầu (SE)	7,99 (0,08)	8,04 (0,08)	7,99 (0,08)	8,05 (0,09)	8,05 (0,08)
Trung bình hiệu chỉnh thay đổi so với giá trị ban đầu tại tuần 24 ²	-1,08 (0,07)	-1,24 (0,07)	-0,95 (0,07)	-0,83 (0,07)	-0,67 (0,07)
So sánh với empagliflozin	So với empa 25 mg	So với empa 10 mg			
Trung bình hiệu chỉnh (SE)	-0,14 (0,10)	-0,41 (0,10)	--	--	--
KTC 95,0%	-0,33, 0,06	-0,61, -0,21	--	--	--
Giá trị p	0,1785	<0,0001	--	--	--
So sánh với linagliptin 5 mg					
Trung bình hiệu chỉnh (SE)	-0,41 (0,10)	-0,57 (0,10)	--	--	--
KTC 95,0%	-0,61, -0,22	-0,76, -0,37	--	--	--
Giá trị p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
HbA_{1c} [%] - 52 tuần⁴					
Giá trị trung bình ban đầu (SE)	7,99 (0,08)	8,04 (0,08)	7,99 (0,08)	8,05 (0,09)	8,05 (0,08)
Trung bình hiệu chỉnh thay đổi so với giá trị ban đầu tại tuần 52	-1,17 (0,08)	-1,22 (0,08)	-1,01 (0,08)	-0,85 (0,08)	-0,51 (0,08)
So sánh với empagliflozin	So với empa 25 mg	So với empa 10 mg			
Trung bình hiệu chỉnh (SE)	-0,16 (0,12)	-0,37 (0,12)	--	--	--
KTC 95,0%	-0,39, 0,07	-0,60, -0,14	--	--	--
So sánh với linagliptin 5 mg					

	Empa 25 / lina 5	Empa 10 / lina 5	Empa 25 mg	Empa 10 mg	Lina 5 mg
Trung bình hiệu chỉnh (SE)	-0,66 (0,12)	-0,71 (0,12)	--	--	--
KTC 95,0%	-0,90, -0,43	-0,94, -0,48	--	--	--
Tiêu chí phụ : FPG [mg/dL] - 24 tuần					
Số bệnh nhân phân tích	134	135	133	132	133
Giá trị trung bình ban đầu (SE)	156,10 (3,09)	157,18 (3,05)	152,83 (3,38)	160,27 (3,59)	156,03 (3,22)
Trung bình hiệu chỉnh thay đổi so với giá trị ban đầu tại tuần 24 ²	-29,55 (2,67)	-28,21 (2,66)	-24,24 (2,68)	-22,39 (2,69)	-5,92 (2,68)
So sánh với empagliflozin	So với empa 25 mg	So với empa 10 mg			
Trung bình hiệu chỉnh (SE)	-5,31 (3,78)	-5,82 (3,78)	--	--	--
KTC 95,0%	-12,74, 2,11	-13,25, 1,61	--	--	--
Giá trị p	0,1605	0,1246	--	--	--
So sánh với linagliptin 5 mg					
Trung bình hiệu chỉnh (SE)	-23,63 (3,78)	-22,29 (3,77)	--	--	--
KTC 95,0%	-31,06, -16,21	-29,71, -14,88	--	--	--
Giá trị p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
Tiêu chí phụ : trọng lượng cơ thể [kg] - 24 tuần					
Số bệnh nhân phân tích	134	135	133	132	133
Giá trị trung bình ban đầu (SE)	87,92 (1,57)	87,30 (1,59)	86,73 (1,71)	87,82 (2,08)	89,51 (1,74)
Trung bình hiệu chỉnh thay đổi so với giá trị ban đầu tại tuần 24 ³	-2,00 (0,36)	-2,74 (0,36)	-2,13 (0,36)	-2,27 (0,37)	-0,78 (0,36)
So sánh với linagliptin 5 mg					
Trung bình hiệu chỉnh (SE)	-1,22 (0,51)	-1,96 (0,51)	--	--	--
KTC 95,0%	-2,23, -0,21	-2,97, -0,95	--	--	--
Giá trị p	0,0178	0,0001	--	--	--
Tiêu chí phụ : bệnh nhân với HbA _{1c} <7,0% - 24 tuần					
Số lượng bệnh nhân, N (%)	121 (100,0)	122 (100,0)	118 (100,0)	121 (100,0)	127 (100,0)
Với HbA _{1c} <7,0% ở tuần 24	67 (55,4)	76 (62,3)	49 (41,5)	47 (38,8)	41 (32,3)
So sánh với ⁵ empagliflozin	So với empa 25 mg	So với empa 10 mg			
Tỷ số chênh(OR)	1,893	2,961	--	--	--
KTC 95,0%	1,095, 3,274	1,697, 5,169	--	--	--
Giá trị p	0,0224	0,0001	--	--	--
So sánh với ⁵ lina 5 mg					
Tỷ số chênh (OR)	3,065	4,303	--	--	--
KTC 95,0%	1,768, 5,314	2,462, 7,522	--	--	--

	Empa 25 / lina 5	Empa 10 / lina 5	Empa 25 mg	Empa 10 mg	Lina 5 mg
Giá trị p	<0,0001	<0,0001	--	--	--

¹ Giá trị liên quan sát cuối cùng (trước khi được điều trị cứu nguy đường huyết) được sử dụng trở về sau (LOCF)
² trung bình được hiệu chỉnh theo giá trị ban đầu và phân tầng
³ Mô hình ANCOVA bao gồm trọng lượng cơ thể ban đầu, HbA_{1c} ban đầu, eGFR (MDRD) ban đầu, vùng địa lý, và điều trị; dựa trên FAS (LOCF). So sánh với empagliflozin đã được thăm dò và không phải là một phần của trình tự kiểm định (empa 25 / lina 5 so với empa 25: trung bình hiệu chỉnh 0,19 (KTC 95% -0,65, 1,03) kg; empa 10 / lina 5 so với empa 10: -0,07 (-0,91, 0,77) kg)
⁴ Không được đánh giá để kiểm định ý nghĩa thống kê, không phải là một phần của quá trình kiểm định tuân thủ đối với tiêu chí phụ.
⁵ Hồi quy Logistic bao gồm HbA_{1c} ban đầu, eGFR (MDRD) ban đầu, vùng địa lý, và điều trị; dựa trên FAS (NCF), bệnh nhân với HbA_{1c} ban đầu ≥ 7%

Trong một phân nhóm bệnh nhân đã được xác định trước, với HbA_{1c} ban đầu ≥ 8,5%, HbA_{1c} so với giá trị ban đầu giảm 1,9% ở tuần 24 khi dùng empagliflozin 25mg/ linagliptin 5mg (p < 0,0001 so với linagliptin 5mg, không có ý nghĩa so với empagliflozin 25mg) và giảm 2,0% ở tuần 52 (p < 0,0001 so với linagliptin 5mg, p < 0,05 so với empagliflozin 25mg); giảm 1,9% ở tuần 24 khi dùng empagliflozin 10mg/ linagliptin 5mg (p < 0,0001 so với linagliptin 5mg, p < 0,05 so với empagliflozin 10mg) và giảm 2,0% ở tuần 52 (p < 0,0001 so với linagliptin 5mg, p < 0,05 so với empagliflozin 10mg).

Empagliflozin và linagliptin kết hợp với metformin

Ở những bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ với việc điều trị bằng metformin trong 24 tuần, dùng dạng phối hợp sẵn (FDC) empagliflozin/linagliptin cả hai hàm lượng cho thấy có sự cải thiện đáng kể có ý nghĩa thống kê trên HbA_{1c} và đường huyết khi đói so với dùng linagliptin 5mg và cả empagliflozin 10mg hay 25mg. So với linagliptin 5mg, cả hai hàm lượng của dạng phối hợp empagliflozin/linagliptin cho thấy sự cải thiện đáng kể có ý nghĩa thống kê trên cân nặng. Tỷ lệ bệnh nhân với mức HbA_{1c} ban đầu ≥ 7,0%, dùng dạng phối hợp empagliflozin/linagliptin đạt được mục tiêu HbA_{1c} < 7% cao hơn so với dùng từng thành phần riêng lẻ (Bảng 9). Sau 24 tuần điều trị với empagliflozin/linagliptin, cả huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương đều giảm, giảm 5,6/3,6 mmHg (p<0,001 so với linagliptin 5 mg cho SBP và DBP) khi dùng empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg và giảm 4,1/2,6 mmHg (p<0,05 so với linagliptin 5 mg cho SBP, không có ý nghĩa với DBP) khi dùng empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg. Ghi nhận thấy có sự giảm có ý nghĩa lâm sàng trên HbA_{1c} (Bảng 10) và cả huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương ở tuần 52, giảm 3,8/1,6 mmHg (p<0,05 so với linagliptin 5 mg với SBP và DBP) khi dùng empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg và giảm 3,1/1,6 mmHg (p<0,05 so với linagliptin 5 mg với SBP, không có ý nghĩa với DBP) khi dùng empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg.

Sau 24 tuần, đã sử dụng liệu pháp cứu nguy trên 1 bệnh nhân (0,7%) dùng empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg và trên 3 bệnh nhân (2,2%) dùng empagliflozin 10 mg /linagliptin 5 mg, so với 4 bệnh nhân (3,1%) dùng linagliptin 5 mg; 6 bệnh nhân (4,3%) dùng empagliflozin 25 mg và 1 bệnh nhân (0,7%) dùng empagliflozin 10 mg.

Bảng 9 Kết quả nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi có kiểm chứng kéo dài 24 tuần và 52 tuần (LOCF)¹ sử dụng dạng phối hợp sẵn (FDC) empagliflozin và linagliptin trên bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ khi điều trị bằng metformin

	Empa 25 / lina 5	Empa 10 / lina 5	Empa 25 mg	Empa 10 mg	Lina 5 mg
Tiêu chí chính : HbA_{1c} [%] - 24 tuần					
Số bệnh nhân phân tích	134	135	140	137	128
Trung bình hiệu chỉnh (SE)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Trung bình hiệu chỉnh thay đổi so với giá trị ban đầu tại tuần 24 ²	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
So sánh với empagliflozin	So với empa 25 mg	So với empa 10 mg			
Trung bình hiệu chỉnh (SE)	-0,58 (0,09)	-0,42 (0,09)	--	--	--
KTC 95,0%	-0,75, -0,41	-0,59, -0,25	--	--	--
Giá trị p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
So sánh với linagliptin 5 mg					
Trung bình hiệu chỉnh (SE)	-0,50 (0,09)	-0,39 (0,09)	--	--	--
KTC 95,0%	-0,67, -0,32	-0,56, -0,21	--	--	--
Giá trị p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
HbA_{1c} [%] -52 tuần⁴					
Trung bình hiệu chỉnh (SE)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Trung bình hiệu chỉnh thay đổi so với giá trị ban đầu tại tuần 52	-1,21 (0,07)	-1,05 (0,07)	-0,64 (0,07)	-0,69 (0,07)	-0,48 (0,07)
So sánh với empagliflozin	So với empa 25 mg	So với empa 10 mg			
Trung bình hiệu chỉnh (SE)	-0,57 (0,10)	-0,36 (0,10)	--	--	--
KTC 95,0%	-0,77, -0,37	-0,56, -0,17	--	--	--
So sánh với linagliptin 5 mg					
Trung bình hiệu chỉnh (SE)	-0,73 (0,10)	-0,57 (0,10)	--	--	--
KTC 95,0%	-0,93, -0,53	-0,77, -0,37	--	--	--
Tiêu chí phụ : FPG [mg/dL] - 24 tuần					
Số bệnh nhân phân tích	133	134	139	136	127
Trung bình hiệu chỉnh (SE)	154,62 (2,89)	156,68 (2,98)	159,89 (3,21)	161,64 (2,98)	156,35 (2,72)
Trung bình hiệu chỉnh thay đổi so với giá trị ban đầu tại tuần 24 ²	-35,25 (2,53)	-32,18 (2,52)	-18,83 (2,47)	-20,84 (2,50)	-13,05 (2,59)
So sánh với empagliflozin	So với empa 25 mg	So với empa 10 mg			
Trung bình hiệu chỉnh (SE)	-16,43 (3,54)	-11,34 (3,55)	--	--	--
KTC 95,0%	-23,37, -9,48	-18,31, -4,37	--	--	--
Giá trị p	<0,0001	0,0015	--	--	--
So sánh với linagliptin 5 mg					
Trung bình hiệu chỉnh (SE)	-22,20 (3,62)	-19,12 (3,61)	--	--	--

	Empa 25 / lina 5	Empa 10 / lina 5	Empa 25 mg	Empa 10 mg	Lina 5 mg
KTC 95,0%	-29,30, -15,10	-26,21, -12,03	--	--	--
Giá trị p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
Tiêu chí phụ: trọng lượng cơ thể [kg] – 24 tuần					
Số bệnh nhân phân tích	134	135	140	137	128
Trung bình hiệu chỉnh (SE)	85,47 (1,76)	86,57 (1,64)	87,68 (1,49)	86,14 (1,55)	85,01 (1,62)
Trung bình hiệu chỉnh thay đổi so với giá trị ban đầu tại tuần 24 ³	-2,99 (0,31)	-2,60 (0,30)	-3,18 (0,30)	-2,53 (0,30)	-0,69 (0,31)
So sánh với linagliptin 5 mg					
Trung bình hiệu chỉnh (SE)	-2,30 (0,44)	-1,91 (0,44)	--	--	--
KTC 95,0%	-3,15, -1,44	-2,77, -1,05	--	--	--
Giá trị p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
Tiêu chí phụ : bệnh nhân với HbA_{1c} <7,0% - 24 tuần					
Số lượng bệnh nhân, N (%)	123 (100,0)	128 (100,0)	132 (100,0)	125 (100,0)	119 (100,0)
Với HbA _{1c} <7,0% ở tuần 24	76 (61,8)	74 (57,8)	43 (32,6)	35 (28,0)	43 (36,1)
So sánh ⁵ với empagliflozin	So với empa 25 mg	So với empa 10 mg			
Tỷ số chênh (OR)	4,191	4,500	--	--	--
KTC 95,0%	2,319, 7,573	2,474, 8,184	--	--	--
Giá trị p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
So sánh ⁵ với lina 5 mg					
Tỷ số chênh (OR)	3,495	2,795	--	--	--
KTC 95,0%	1,920, 6,363	1,562, 5,001	--	--	--
Giá trị p	<0,0001	0,0005	--	--	--

¹ Giá trị lần quan sát cuối cùng (trước khi được điều trị cứu nguy đường huyết) được sử dụng trở về sau (LOCF)

² Trung bình được hiệu chỉnh theo giá trị ban đầu và phân tầng

³ Mô hình ANCOVA bao gồm trọng lượng cơ thể ban đầu, HbA_{1c} ban đầu, eGFR (MDRD) ban đầu, vùng địa lý, và điều trị; dựa trên FAS (LOCF). So sánh với empagliflozin đã được thăm dò và không phải một phần của trình tự kiểm định (empa 25 / lina 5 so với empa 25; trung bình hiệu chỉnh 0,19 (KTC 95% -0,65, 1,03) kg; empa 10 / lina 5 so với empa 10: -0,07 (-0,91, 0,77) kg)

⁴ Không được đánh giá để kiểm định ý nghĩa thống kê, không phải là một phần của quá trình kiểm định tuần tự cho tiêu chí phụ

⁵ Hồi quy Logistic bao gồm HbA_{1c} ban đầu, eGFR (MDRD) ban đầu, vùng địa lý, và điều trị; dựa trên FAS (NCF), bệnh nhân với HbA_{1c} ban đầu ≥ 7%

Trong một phân nhóm bệnh nhân đã được xác định trước, với HbA_{1c} ban đầu ≥ 8,5%, HbA_{1c} so với giá trị ban đầu giảm 1,8% ở tuần 24 khi dùng empagliflozin 25mg/ linagliptin 5mg (p < 0,0001 so với linagliptin 5mg, p<0,001 so với empagliflozin 25mg) và giảm 1,8% ở tuần 52 (p < 0,0001 so với linagliptin 5mg, p < 0,05 so với empagliflozin 25mg); giảm 1,6% ở tuần 24 khi dùng empagliflozin 10mg/ linagliptin 5mg (p < 0,01 so với linagliptin 5mg, không có ý nghĩa so với empagliflozin 10mg) và giảm 1,5% ở tuần 52 (p < 0,01 so với linagliptin 5mg, không có ý nghĩa so với empagliflozin 10mg).

Empagliflozin kết hợp với metformin so với glimepiride, dữ liệu 2 năm

Trong một nghiên cứu so sánh tính an toàn và hiệu quả của empagliflozin 25 mg so với glimepiride (4 mg) ở những bệnh nhân không kiểm soát đường huyết đầy đủ với metformin đơn trị, điều trị với

empagliflozin hàng ngày dẫn đến giảm HbA1c vượt trội và giảm FPG có ý nghĩa lâm sàng so với glimepiride (Bảng 10). Empagliflozin dùng hàng ngày dẫn đến giảm có ý nghĩa thống kê trọng lượng cơ thể, huyết áp tâm thu và tâm trương (thay đổi so với thời điểm ban đầu, giảm huyết áp tâm trương 1,8 mmHg khi dùng empagliflozin và tăng 0,9 mmHg khi dùng glimepiride, $p<0,0001$). Điều trị với empagliflozin dẫn đến tỷ lệ thấp hơn có ý nghĩa thống kê về biến cố hạ đường huyết ở bệnh nhân so với glimepiride (2,5% với empagliflozin, 24,2% với glimepiride, $p<0,0001$).

Bảng 10 Kết quả nghiên cứu kéo dài 104 tuần điều trị (LOCF)⁴ so sánh empagliflozin phối hợp metformin với hoạt chất glimepiride (Bộ phân tích đầy đủ)

Empagliflozin phối hợp metformin so sánh với glimepiride	Empagliflozin 25 mg	Glimepiride (đến liều 4 mg)
N	765	780
HbA1c (%)		
Giá trị trung bình ban đầu	7,92	7,92
Thay đổi so với ban đầu ¹	-0,66	-0,55
Khác biệt so với glimepiride ¹ (KTC 97,5%)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
Bệnh nhân (%) đạt HbA1c <7% với HbA1c ban đầu ≥7%²	33,6	30,9
N		
FPG (mg/dL) [mmol/L]²		
Giá trị trung bình ban đầu	150,00	149,82
Thay đổi so với ban đầu ¹	-15,36	-2,98
Khác biệt so với glimepiride ¹ (KTC 95%)	-12,37 (-15,47, -9,27)	
N	765	780
Trọng lượng cơ thể (kg)		
Giá trị trung bình ban đầu	82,52	83,03
Thay đổi so với ban đầu ¹	-3,12	1,34
Khác biệt so với glimepiride ¹ (KTC 97,5%)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
Bệnh nhân (%) có trọng lượng cơ thể giảm >5%²	27,5	3,8
N	765	780
SBP (mmHg)³		
Giá trị trung bình ban đầu	133,4	133,5
Thay đổi so với ban đầu ¹	-3,1	2,5
Khác biệt so với glimepiride ¹ (KTC 97,5%)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

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

²Không được đánh giá để kiểm định ý nghĩa thống kê, không phải là một phần của quá trình kiểm định tuần tự cho tiêu chí phụ

³Giá trị lần quan sát cuối cùng (trước khi được điều trị cứu nguy đường huyết hoặc cứu nguy chống tăng huyết áp) được sử dụng trở về sau (LOCF)

⁴Giá trị lần quan sát cuối cùng (trước khi được điều trị cứu nguy đường huyết) được sử dụng trở về sau (LOCF)

*giá trị $p < 0,0001$ không thua kém, và $p = 0,0153$ vượt trội

**giá trị $p < 0,0001$

Empagliflozin kết hợp với insulin MDI và metformin

Tính an toàn và hiệu quả của empagliflozin kết hợp với insulin dùng nhiều lần trong ngày cùng hoặc không cùng với metformin (71,0% bệnh nhân có dùng metformin) đã được đánh giá trong

một thử nghiệm mù đôi, có kiểm chứng với giả được kéo dài 52 tuần. Trong suốt 18 tuần đầu và 12 tuần cuối, liều insulin được giữ ổn định, nhưng được điều chỉnh từ tuần 19 đến tuần 40 để đạt được mức đường huyết trước khi ăn <100 mg/dl [5,5 mmol/l], và đường huyết sau khi ăn <140 mg/dl [7,8 mmol/l].

Ở tuần 18, empagliflozin cho thấy sự cải thiện đáng kể có ý nghĩa thống kê trên HbA1c so với giả được (Bảng 11). Tỷ lệ bệnh nhân có HbA1c ban đầu ≥7.0% (19,5% ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg, 31,0% ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg) đạt được mục tiêu HbA1c <7% lớn hơn so với nhóm dùng giả được (15,1%).

Ở tuần 52, điều trị với empagliflozin làm giảm đáng kể có ý nghĩa thống kê HbA1c và insulin so với giả được và giảm FPG (thay đổi so với ban đầu: giảm 0,3 mg/dl [0,02 mmol/l] ở nhóm dùng giả được, giảm 19,7 mg/dl [1,09 mmol/l] ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg, và giảm 23,7 mg/dl [1,31 mmol/l] ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg), trọng lượng cơ thể, và huyết áp (SBP: thay đổi so với ban đầu: giảm 2,6 mmHg ở nhóm dùng giả được, giảm 3,9 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg và giảm 4,0 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg, DBP: thay đổi so với thời điểm ban đầu: giảm 1,0 mmHg ở nhóm dùng giả được, giảm 1,4 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg and giảm 2.6 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg).

Bảng 11 Kết quả nghiên cứu có đối chứng với giả được kéo dài 18 tuần và 52 tuần (LOCF)⁵ empagliflozin phối hợp insulin dùng nhiều lần trong ngày và metformin

Empagliflozin kết hợp với insulin và metformin	Giả được	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	188	186	189
HbA1c (%) ở tuần 18			
Giá trị trung bình ban đầu	8,33	8,39	8,29
Thay đổi so với ban đầu ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Khác biệt so với giả được ¹ (KTC 97,5%)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
N	115	119	118
HbA1c (%) ở tuần 52³			
Giá trị trung bình ban đầu	8,25	8,40	8,37
Thay đổi so với ban đầu ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Khác biệt so với giả được ¹ (KTC 97,5%)		-0,38** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
N	113	118	118
Bệnh nhân (%) đạt HbA1c <7% với HbA1c ban đầu ≥7% ở tuần 52⁴	26,5	39,8	45,8
N	188	186	189
FPG (mg/dL) [mmol/L] ở tuần 52⁶			
Giá trị trung bình ban đầu	151,6 [8,41]	159,1 [8,83]	150,3 [8,34]
Thay đổi so với ban đầu ¹	-0,3 [-0,02]	-19,7 [-1,09]	-23,7 [-1,31]
Khác biệt so với giả được ¹ (KTC 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			
Giá trị trung bình ban đầu	89,94	88,57	90,38
Thay đổi so với ban đầu ¹	10,16	1,33	-1,06
Khác biệt so với giả được ¹		-8,83** (-15,69, -	-11,22**(-18,09, -4,36)

(KTC 97,5%)		1,97)	
N	115	119	118
Trọng lượng cơ thể (kg) ở tuần 52 ³			
Giá trị trung bình ban đầu	96,34	96,47	95,37
Thay đổi so với ban đầu ¹	0,44	-1,95	-2,04
Khác biệt so với giả dược ¹ (KTC 97,5%)		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)
N			
N	188	186	189
SBP (mmHg) ⁶			
Giá trị trung bình ban đầu	132,6	134,2	132,9
Thay đổi so với ban đầu ^{1,4}	-2,6	-3,9	-4,0
Khác biệt so với giả dược ¹ (KTC 97,5%)		-1,4(-3,6, 0,9)	-1,4(-3,7, 0,8)

¹ Trung bình đã được hiệu chỉnh theo giá trị ban đầu và phân tầng
² Tuần 18: FAS; tuần 52: PPS-bổ sung-52
³ Tuần 19-40: liệu pháp điều trị mục tiêu điều chỉnh liều insulin để đạt mức đường huyết mục tiêu (trước ăn <100 mg/dl (5.5 mmol/l), sau ăn <140 mg/dl (7.8 mmol/l)
⁴ Không được đánh giá để kiểm định ý nghĩa thống kê, không phải là một phần của quá trình kiểm định tuân thủ cho tiêu chí phụ
⁵ Giá trị lần quan sát cuối cùng (trước khi được điều trị cứu nguy đường huyết) được sử dụng trở về sau (LOCF)
⁶ Tuần 52: FAS
* giá trị p <0.0001
** giá trị p <0.005

Empagliflozin kết hợp điều trị với insulin nền

Tính an toàn và hiệu quả của empagliflozin kết hợp điều trị với insulin nền cùng hoặc không cùng với metformin và/hoặc sulfonylurea được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi, có đối chứng với giả dược kéo dài 78 tuần. Trong giai đoạn khởi đầu 18 tuần liều của insulin được giữ ổn định, nhưng được điều chỉnh sau 60 tuần để đạt được FPG < 110 mg/dL. Ở tuần 78, empagliflozin cho thấy giá trị HbA1c cải thiện có ý nghĩa thống kê so với giả dược. Tỷ lệ bệnh nhân có HbA1c ban đầu ≥7,0% đạt được HbA1c mục tiêu < 7% lớn hơn so với giả dược. Ở tuần 78, empagliflozin làm giảm HbA1c và liều insulin có ý nghĩa thống kê so với giả dược (bảng 12). Ở tuần 78, empagliflozin làm giảm FPG 10,51 mg/dL [giảm 0,58 mmol/L] khi dùng empagliflozin 10 mg, giảm 17,43 mg/dL [0,3 mmol/L] khi dùng empagliflozin 25 mg và giảm 5,48 mg/dL [giảm 0,97 mmol/L] đối với giả dược, trọng lượng cơ thể (giảm 2,47 kg khi dùng empagliflozin 10 mg, giảm 1,96 kg ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg và tăng 1,16 kg ở nhóm dùng giả dược, p<0,0001), huyết áp (SBP: giảm 4,1 mmHg đối với empagliflozin 10 mg, giảm 2,4 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg và tăng 0,1 mmHg ở nhóm dùng giả dược; DBP: giảm 2,9 mmHg đối với empagliflozin 10 mg, giảm 1,5 mmHg ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg và giảm 0,3 mmHg ở nhóm dùng giả dược).

Bảng 12 Kết quả nghiên cứu có đối chứng với giả dược tuần 18 và 78 của JARDIANCE kết hợp điều trị với insulin nền cùng hoặc không cùng với metformin hoặc sulphonylurea (LOCF) (Bộ phân tích đầy đủ).

Kết hợp điều trị với insulin nền +/- metformin hoặc sulphonylurea	Giả dược	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	125	132	117
HbA1c (%) ở tuần 18			
Giá trị ban đầu (trung bình)	8,10	8,26	8,34
Thay đổi so với ban đầu ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Khác biệt so với giả dược ¹ (KTC 97,5%)		-0,56* (-0,78, -0,33)	-0,70* (-0,93, -0,47)
N	112	127	110
HbA1c (%) ở tuần 18			
Giá trị ban đầu (trung bình)	8,09	8,27	8,29
Thay đổi so với ban đầu ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Khác biệt so với giả dược ¹ (KTC 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			
Giá trị ban đầu (trung bình)	47,84	45,13	48,43
Thay đổi so với ban đầu ¹	5,45	-1,21	-0,47
Khác biệt so với giả dược ¹ (KTC 97,5%)		-6,66** (-11,56, -1,77)	-5,92** (-11,00, -0,85)

¹ trung bình đã hiệu chỉnh theo giá trị ban đầu và phân tầng
* giá trị p <0,0001
** giá trị p <0,025

Empagliflozin kết hợp điều trị với ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4)

Tính an toàn và hiệu quả của empagliflozin kết hợp điều trị với các chất ức chế DPP-4 và metformin, cùng hoặc không cùng với một thuốc chống đái tháo đường dạng uống được đánh giá ở 160 bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao. Điều trị với empagliflozin trong 28 tuần làm giảm HbA1c so với giả dược (thay đổi so với thời điểm ban đầu giảm 0,54% ở nhóm dùng empagliflozin 10mg, giảm 0,52% ở nhóm dùng empagliflozin 25mg và giảm 0,02 ở nhóm dùng giả dược).

Bệnh nhân suy thận, dữ liệu từ nghiên cứu có đối chứng với giả dược kéo dài 52 tuần.

Tính an toàn và hiệu quả của empagliflozin kết hợp điều trị sẵn có với thuốc chống đái tháo đường được đánh giá ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến vừa trong một nghiên cứu mù đôi, có đối chứng với giả dược kéo dài 52 tuần.

Điều trị với JARDIANCE dẫn đến giảm HbA1c có ý nghĩa thống kê và cải thiện có ý nghĩa lâm sàng FPG (nồng độ đường huyết lúc đói), trọng lượng cơ thể và huyết áp so với giả dược ở tuần 24 (Bảng 13). Cải thiện HbA1c, FPG, trọng lượng cơ thể và huyết áp được duy trì cho đến 52 tuần.

Bảng 13 Kết quả nghiên cứu kéo dài 24 tuần (LOCF) có đối chứng với giả dược dùng JARDIANCE ở bệnh nhân suy thận đài tháo đường typ 2 (Bộ phân tích đầy đủ)

	Giả dược	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Giả dược	Empagliflozin 25 mg
	eGFR ≥60 đến <90 mL/phút/1,73 m ²			eGFR ≥45 đến <60 mL/phút/1,73 m ²	
N	95	98	97	89	91
HbA1c (%)					
Giá trị ban đầu (trung bình)	8,09	8,02	7,96	8,08	8,12
Thay đổi so với ban đầu ¹	0,06	-0,46	-0,63	-0,08	-0,54
Khác biệt so với giả dược ¹ (KTC 95%)		-0,52* (-0,72, -0,32)	-0,68* (-0,88, -0,49)		-0,46 (-0,66, -0,27)
N	89	94	91	84	86
Bệnh nhân (%) đạt được HbA1c <7% với giá trị HbA1c ban đầu ≥7%²	6,7	17,0	24,2	10,7	15,1
N	95	98	97	89	90
FPG (mg/dl) [mmol/l]					
Giá trị ban đầu (trung bình)	144,78 [8,04]	145,96 [8,10]	148,44 [8,24]	154,10 [8,55]	144,56 [8,02]
Thay đổi so với ban đầu ¹	5,67 [0,31]	-13,88 [-0,77]	-18,08 [-1,00]	6,68 [0,37]	-14,71 [-0,82]
Khác biệt so với giả dược ¹ (KTC 95%)		-19,56 (-29,23, -9,88) [-1,09 (-1,62, -0,55)]	-23,75 (-33,5, -14,03) [-1,32 (-1,86, -0,78)]		-21,39 (-31,94, -10,84) [-1,19 (-1,77, -0,60)]
N	95	98	97	89	91
Trọng lượng cơ thể (kg)²					
Giá trị ban đầu (trung bình)	86,00	92,05	88,06	83,20	84,90
Thay đổi so với ban đầu ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,11	-1,39
Khác biệt so với giả dược ¹ (KTC 95%)		-1,43 (-2,09, -0,77)	-2,00 (-2,66, -1,34)		-1,28 (-2,08, -0,48)
N	95	98	97	89	91
SBP (mmHg)²					
Giá trị ban đầu (trung bình)	134,69	137,37	133,68	137,29	135,04
Thay đổi so với ban đầu ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,37	-5,69
Khác biệt so với giả dược ¹ (KTC 95%)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)		-6,07 (-9,79, -2,34)

¹ trung bình đã hiệu chỉnh giá trị ban đầu và phân tầng
² Không được đánh giá để kiểm định ý nghĩa thống kê, không phải là một phần của quá trình kiểm định tuần tự cho tiêu chí phụ
* p<0,0001

Nồng độ đường 2 giờ sau khi ăn

Điều trị với empagliflozin kết hợp metformin hoặc metformin và sulfonylurea dẫn đến cải thiện có ý nghĩa trên lâm sàng nồng độ đường 2 giờ sau khi ăn (xét nghiệm dung nạp đường sau ăn) sau 24

tuần (điều trị kết hợp với metformin, tăng 5,9 mg/dL ở nhóm dùng giả dược (n=57), giảm 46,0 mg/dL ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg (n=52); giảm 44,6 mg/dL ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg (n=58); bổ sung vào điều trị metformin và sulphonylurea, giảm 2,3 mg/dL ở nhóm dùng giả dược (n=35), giảm 35,7 mg/dL ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg (n=44) và giảm 36,6 mg/dL ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg (n=46).

Bệnh nhân có HbA1c cao ở thời điểm ban đầu > 10%

Trong một phân tích gộp đã được định trước cho 3 nghiên cứu, điều trị với empagliflozin nhân mở ở những bệnh nhân tăng đường huyết nghiêm trọng (N=184, giá trị HbA1c trung bình tại thời điểm ban đầu là 11,15%) dẫn đến giảm HbA1c có ý nghĩa lâm sàng so với thời điểm ban đầu (giảm 3,27%) ở tuần 24.

Trọng lượng cơ thể

Trong một phân tích gộp đã được định trước cho 4 nghiên cứu có đối chứng với giả dược, điều trị với empagliflozin dẫn đến giảm trọng lượng cơ thể so với giả dược ở tuần thứ 24 (giảm 2,04 kg ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg, giảm 2,26 kg ở nhóm dùng empagliflozin 25 mg và giảm 0,16 kg ở nhóm dùng giả dược).

Huyết áp

Tính an toàn và hiệu quả của empagliflozin đã được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi, có đối chứng với giả dược kéo dài 12 tuần ở những bệnh nhân đài tháo đường typ 2 và tăng huyết áp đang sử dụng thuốc chống đài tháo đường khác và với tối đa 2 loại thuốc chống tăng huyết áp (Bảng 14). Điều trị với empagliflozin một lần mỗi ngày dẫn đến cải thiện HbA1c có ý nghĩa thống kê, huyết áp tâm thu và tâm trương 24 giờ khi xác định bằng thiết bị đo huyết áp tự động. Điều trị với empagliflozin làm giảm huyết áp tâm thu ở tư thế ngồi (thay đổi so với thời điểm ban đầu, giảm 0,67 mmHg khi dùng giả dược, giảm 4,60 mmHg khi dùng empagliflozin 10 mg và giảm 5,47 mmHg khi dùng empagliflozin 25 mg) và huyết áp tâm trương ở tư thế ngồi (thay đổi so với thời điểm ban đầu, giảm 1,13 mmHg khi dùng giả dược, giảm 3,06 mmHg khi dùng empagliflozin 10 mg và giảm 3,02 mmHg khi dùng empagliflozin 25 mg).

Bảng 14 Kết quả nghiên cứu kéo dài 12 tuần điều trị (LOCF) có đối chứng với giả được dùng JARDIANCE ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và không kiểm soát được huyết áp (Bộ phân tích đầy đủ).

	Giả được	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) ở tuần 12			
Giá trị ban đầu (trung bình)	7,90	7,87	7,92
Thay đổi so với ban đầu ¹	0,03	-0,59	-0,62
Khác biệt so với giả được ¹ (KTC 97,5%)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
Huyết áp tâm thu 24 giờ ở tuần 12²			
Giá trị ban đầu (trung bình)	131,72	131,34	131,18
Thay đổi so với ban đầu ¹	0,48	-2,95	-3,68
Khác biệt so với giả được ¹ (KTC 97,5%)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
Huyết áp tâm trương 24 giờ ở tuần 12²			
Giá trị ban đầu (trung bình)	75,16	75,13	74,64
Thay đổi so với ban đầu ¹	0,32	-1,04	-1,40
Khác biệt so với giả được ¹ (KTC 97,5%)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

¹ Trung bình được hiệu chỉnh theo giá trị ban đầu và phân tầng
² Giá trị lần quan sát cuối cùng (trước khi được điều trị cứu nguy chống tăng huyết áp) được sử dụng trở về sau (LOCF)
³ Giá trị lần quan sát cuối cùng (trước khi được điều trị cứu nguy đường huyết) được sử dụng trở về sau (LOCF)
*Giá trị p < 0,0001
** Giá trị p = 0,0008

Trong một phân tích gộp đã định trước cho 4 nghiên cứu có đối chứng với giả được, điều trị với empagliflozin dẫn đến giảm huyết áp tâm thu (empagliflozin 10 mg làm giảm 3,9 mmHg, empagliflozin 25 mg giảm 4,3 mmHg) so với giả được (giảm 0,5 mmHg) và giảm huyết áp tâm trương (empagliflozin 10 mg giảm 1,8 mmHg, empagliflozin 25 mg giảm 2,0 mmHg) so với giả được (giảm 0,5 mmHg) ở tuần thứ 24 và duy trì cho đến tuần thứ 76.

Dược động học

Hấp thu

Dược động học của empagliflozin đã được nghiên cứu rộng rãi ở người tình nguyện khoẻ mạnh và bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Sau khi uống, empagliflozin nhanh chóng được hấp thu với nồng

độ đỉnh trong huyết tương đạt được trung bình t_{max} 1,5 giờ sau khi dùng thuốc. Sau đó, nồng độ huyết tương giảm theo 2 pha với một pha phân bố nhanh và một pha kết thúc tương đối chậm. AUC huyết tương ở trạng thái ổn định trung bình là 4740 nmol.giờ/L và C_{max} là 687 nmol/L khi dùng empagliflozin liều 25 mg một lần mỗi ngày (qd). Nồng độ toàn thân của empagliflozin tăng tỉ lệ với liều. Các thông số dược động học ở liều đơn và ở trạng thái ổn định của empagliflozin là tương tự cho thấy dược động học tuyến tính theo thời gian. Không có khác biệt liên quan lâm sàng giữa dược động học của empagliflozin trên người tình nguyện khoẻ mạnh và bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

Sử dụng 25 mg empagliflozin sau khi dùng bữa ăn giàu chất béo và nhiều calo dẫn tới nồng độ thuốc thấp hơn một chút; AUC giảm khoảng 16% và C_{max} giảm khoảng 36% so với trạng thái đói. Ảnh hưởng của thức ăn trên dược động học empagliflozin đã quan sát thấy được xem là không có liên quan trên lâm sàng và empagliflozin có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Phân bố

Dựa vào phân tích dược động học theo dân số, thể tích phân bố ở trạng thái ổn định biểu kiến được ước tính là 73,8 L. Sau khi dùng dạng uống dung dịch [¹⁴C]-empagliflozin ở người tình nguyện khoẻ mạnh, tỉ lệ phân bố trong hồng cầu xấp xỉ 36,8% và gắn kết protein huyết tương là 86,2%.

Chuyển hoá

Không có chất chuyển hoá chính nào của empagliflozin được tìm thấy trong huyết tương người và chất chuyển hoá chủ yếu là 3 chất liên hợp glucuronide (2-O-, 3-O-, và 6-O- glucuronide). Nồng độ trong tuần hoàn của mỗi chất chuyển hoá là ít hơn 10% tổng số các chất liên quan đến thuốc. Các nghiên cứu in vitro cho thấy đường chuyển hoá chính của empagliflozin ở người là glucuronid hoá bởi các uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8, và UGT1A9.

Thải trừ

Dựa vào phân tích dược động học theo nhóm dân số, nửa đời thải trừ biểu kiến của empagliflozin ước tính khoảng 12,4 giờ và độ thanh thải đường uống biểu kiến là 10,6 L/giờ. Biến thiên giữa các cá thể và thặng dư của độ thanh thải empagliflozin đường uống tương ứng là 39,1% và 35,8%. Với liều dùng 1 lần trong ngày, nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định của empagliflozin đạt được sau khi dùng liều thứ năm. Cũng giống như nửa đời thải trừ, biến thiên về tích lũy thuốc, biểu hiện bằng AUC, lên đến 22% quan sát thấy khi đạt trạng thái ổn định. Sau khi dùng dạng uống dung dịch [¹⁴C]- empagliflozin trên người tình nguyện khoẻ mạnh, khoảng 95,6% thuốc liên quan có hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong phân (41,2%) hoặc nước tiểu (54,4%). Phần lớn thuốc có hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong phân là không đổi so với thuốc ban đầu và xấp xỉ một nửa thuốc có hoạt tính phóng xạ được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng không đổi so với ban đầu.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

Ở những bệnh nhân suy thận nhẹ (eGFR: 60 - <90 mL/phút/1,73 m²), trung bình (eGFR: 30 - <60 mL/phút/1,73 m²), nặng (eGFR: <30 mL/phút/1,73 m²) và những bệnh nhân suy thận giai đoạn

cuối, AUC của empagliflozin tăng khoảng 18%, 20%, 66% và 48% tương ứng so với các bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của empagliflozin là tương tự ở những bệnh nhân suy thận trung bình và suy thận giai đoạn cuối so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của empagliflozin nhìn chung cao hơn 20% ở những đối tượng suy thận nhẹ và nặng so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Cùng với nghiên cứu pha I, phân tích dược động học theo nhóm dân số cho thấy độ thanh thải đường uống biểu kiến của empagliflozin giảm theo eGFR dẫn đến tăng nồng độ thuốc. Dựa trên dữ liệu dược động học, khuyến cáo không cần chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận.

Suy gan

Ở những đối tượng suy gan nhẹ, trung bình và nặng theo phân loại Child-Pugh, AUC của empagliflozin tăng khoảng 23%, 47% và 75% và C_{max} tăng khoảng 4%, 23% và 48% so với các đối tượng có chức năng gan bình thường.

Chỉ số khối cơ thể

Không cần thiết điều chỉnh liều theo chỉ số khối cơ thể BMI. Dựa theo phân tích dược động học trên nhóm dân số, chỉ số khối cơ thể không ảnh hưởng liên quan lâm sàng đến dược động học của empagliflozin.

Giới tính

Không cần thiết điều chỉnh liều theo giới tính. Dựa vào phân tích dược động học theo nhóm dân số, giới tính không ảnh hưởng liên quan lâm sàng đến dược động học của empagliflozin.

Chủng tộc

Không cần thiết điều chỉnh liều theo chủng tộc. Dựa vào phân tích dược động học theo nhóm dân số, AUC ở người Châu Á có BMI 25 kg/m² cao hơn 13,5% so với bệnh nhân không phải là người Châu Á có cùng BMI 25 kg/m².

Người cao tuổi

Tuổi tác không ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng trên dược động học của empagliflozin dựa vào phân tích dược động học trên nhóm dân số.

Trẻ em

Chưa tiến hành các nghiên cứu xác định dược động học của empagliflozin ở bệnh nhân nhi.

Điều kiện bảo quản

Bảo quản không quá 30°C.

Trình bày

Hộp 3 vỉ x 10 viên

Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất

Sản xuất bởi

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
Binger str. 173
55216 Ingelheim am Rhein,
Đức

**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI BÁC SỸ ĐIỀU TRỊ**

JARTAB09/170217


TUQ. CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng