https://trungtamthuoc.com/

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC
Rx DIPEMLOZ 25

Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

(Cho 1 viên nén bao phim Dipemloz 25)

Thành phần dược chất:

Empagliflozin.....25 mg

Thành phần tá dược:

Cellulose, microcrystalline M101; lactose monohydrate; croscarmellose sodium; hydroxypropylcellulose HPC-L; silica, colloidal anhydrous; magnesium stearate; hypromellose 6 cps; macrogols 6000; titanium dioxide; talc; yellow iron oxide.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén dài, bao phim màu vàng, hai mặt khum, một mặt trơn, một mặt khắc "SVP", cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH

Dipemloz 25 được chỉ định điều trị cho người trưởng thành mắc đái tháo đường tuýp 2 chưa kiểm soát tốt đường huyết, phối hợp với chế độ ăn kiêng và tập thể dục như sau:

- Dùng empagliflozin đơn trị liệu để thay thế ở những bệnh nhân không phù hợp dùng metformin do không dung nạp.
- Dùng phối hợp với các thuốc trị đái tháo đường khác.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Liều khởi đầu khuyến cáo của empagliflozin là 10 mg/1 lần/ngày trong đơn trị liệu và trong phối hợp với các thuốc trị đái tháo đường khác. Ở các bệnh nhân dung nạp với empagliflozin 10 mg/1 lần/ngày, có eGFR ≥ 60 ml/phút/1,73 m^2 *(estimated Glomerular Filtration Rate: độ lọc cầu thận ước tính)* và cần kiểm soát đường huyết chặt chẽ hơn, liều dùng có thể được tăng lên đến 25 mg/1 lần/ngày.

Liều tối đa: 25 mg/ngày.

Khi empagliflozin được dùng phối hợp với một sulphonylurea hoặc insulin, cân nhắc dùng liều thấp hơn của sulphonylurea hoặc insulin để giảm nguy cơ hạ đường huyết.

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Do cơ chế tác dụng của thuốc, tác dụng của empagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận. Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân có eGFR ≥ 60 ml/phút/1,73 m^2 hoặc CrCl ≥ 60 ml/phút *(CrCl: Creatinine Clearance: độ thanh thải creatinine)*.

Không nên dùng khởi đầu empagliflozin trên bệnh nhân có eGFR < 60 ml/phút/1,73 m^2 hoặc CrCl < 60 ml/phút. Với bệnh nhân dung nạp empagliflozin có eGFR liên tục rơi vào khoảng dưới 60 ml/phút/1,73 m^2 hoặc CrCl dưới 60 ml/phút, nên điều chỉnh hoặc duy trì liều 10 mg mỗi ngày.

Nên ngưng dùng empagliflozin khi eGFR liên tục dưới 45 ml/phút/1,73 m^2 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.

Suy gan

Không cần chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan. Nồng độ empagliflozin tăng lên ở các bệnh nhân suy gan nặng. Kinh nghiệm điều trị trên bệnh nhân suy gan nặng còn hạn chế, vì vậy không khuyến cáo dùng thuốc trên nhóm đối tượng này.

Người cao tuổi

Không cần chỉnh liều theo tuổi. Bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên, nên đề phòng thêm nguy cơ giảm thể tích.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của empagliflozin trên trẻ em và thanh thiếu niên chưa được thực hiện. Chưa có dữ liệu sẵn có.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Uống nguyên viên cùng với nước. Dipemloz 25 có thể được uống cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Lưu ý: Đối với liều empagliflozin 10 mg, dùng Dipemloz 10 hoặc các chế phẩm khác có hàm lượng phù hợp.

Nếu quên dùng thuốc

Nếu quên dùng thuốc, nên sử dụng ngay khi nhớ ra. Không uống gấp đôi liều trong cùng một ngày để bù liều đã quên.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với empagliflozin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

https://trungtamthuoc.com/

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Nhiễm toan ceton

Những trường hợp nhiễm toan ceton hiếm gặp, bao gồm đe dọa tính mạng và tử vong, đã được báo cáo trên các bệnh nhân đái tháo đường điều trị với thuốc ức chế SGLT2, bao gồm empagliflozin. Trong một số trường hợp, biểu hiện của tình trạng này là không điển hình với giá trị đường huyết chỉ tăng ở mức trung bình, dưới 14 mmol/lít (250 mg/dl). Chưa rõ liệu nhiễm toan ceton có xảy ra nhiều hơn khi dùng liều empagliflozin cao hơn.

Nguy cơ nhiễm toan ceton nên được cân nhắc trong trường hợp xảy ra những triệu chứng không điển hình như buồn nôn, nôn, chán ăn, đau bụng, khát nhiều, khó thở, lú lẫn, mệt mỏi hoặc buồn ngủ bất thường. Bệnh nhân nên được đánh giá nhiễm toan ceton ngay lập tức nếu các triệu chứng này xảy ra, dù ở bất kỳ mức glucose huyết nào.

Ở bệnh nhân nghi ngờ hoặc đã chẩn đoán nhiễm toan ceton, nên ngưng điều trị với empagliflozin ngay lập tức.

Nên tạm ngưng điều trị với empagliflozin ở các bệnh nhân nhập viện để thực hiện phẫu thuật lớn hoặc có các bệnh lý cấp tính nghiêm trọng. Khuyến cáo theo dõi mức ceton trên các bệnh nhân này. Nên ưu tiên đo nồng độ ceton huyết hơn nồng độ ceton trong nước tiểu. Có thể bắt đầu điều trị lại với empagliflozin khi mức ceton trở về bình thường và tình trạng bệnh nhân ổn định.

Trước khi chỉ định empagliflozin nên cân nhắc các yếu tố trong bệnh sử của bệnh nhân có khả năng dẫn đến nhiễm toan ceton.

Bệnh nhân có nguy cơ nhiễm toan ceton cao hơn bao gồm bệnh nhân suy giảm chức năng dự trữ của tế bào beta (như bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có nồng độ C-peptide thấp hoặc bệnh nhân trưởng thành có đái tháo đường tự miễn tiềm tàng *(LADA: Latent Autoimmune Diabetes in Adults)* hoặc có tiền sử viêm tụy), bệnh nhân bị các bệnh dẫn đến hạn chế hấp thu thức ăn hoặc mất nước nghiêm trọng, bệnh nhân được giảm liều insulin và bệnh nhân có nhu cầu insulin cao hơn do mắc bệnh lý cấp tính, phẫu thuật hoặc nghiện rượu. Nên cẩn trọng khi dùng thuốc ức chế SGLT2 ở các bệnh nhân này.

Không khuyến cáo bắt đầu điều trị lại với thuốc ức chế SGLT2 ở bệnh nhân có tiền sử nhiễm toan ceton khi dùng thuốc ức chế SGLT2, trừ phi xác định được rõ ràng do nguyên nhân khác và đã giải quyết được nguyên nhân đó.

Không nên sử dụng Dipemloz 25 để điều trị trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1. Dữ liệu từ một chương trình thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1 cho thấy có sự tăng tần suất xảy ra (đến mức thường gặp) nhiễm toan ceton ở các bệnh nhân điều trị với empagliflozin 10 mg và empagliflozin 25 mg trong phối hợp với insulin, so với nhóm dùng placebo.

Suy thận

Không nên dùng khởi đầu empagliflozin trên bệnh nhân có eGFR < 60 ml/phút/1,73 m^2 hoặc CrCl < 60 ml/phút. Với bệnh nhân dung nạp empagliflozin có eGFR liên tục dưới 60 ml/phút/1,73 m^2 hoặc CrCl dưới 60 ml/phút, nên điều chỉnh hoặc duy trì liều 10 mg mỗi ngày.

Nên ngưng dùng empagliflozin khi eGFR liên tục dưới 45 ml/phút/1,73 m^2 hoặc CrCl dưới 45 ml/phút.

Không nên dùng empagliflozin trên bệnh nhân có ESRD hoặc đang thẩm phân. Chưa có đủ thông tin về việc sử dụng empagliflozin trên nhóm bệnh nhân này.

Theo dõi chức năng thận

Đánh giá chức năng thận được khuyến cáo như sau:

- Trước khi bắt đầu điều trị với empagliflozin và định kỳ kiểm tra trong quá trình điều trị, tối thiểu mỗi năm một lần.
- Trước khi bắt đầu điều trị đồng thời với bất kỳ thuốc nào khác có thể ảnh hưởng xấu đến chức năng thận.

Nguy cơ giảm thể tích

Dựa trên cơ chế tác dụng của các thuốc ức chế SGLT2, sự lợi tiểu thẩm thấu kèm theo glucose niệu có thể dẫn đến hạ huyết áp vừa phải. Vì vậy, cần thận trọng khi sử dụng thuốc trên những bệnh nhân có khả năng gặp nguy cơ khi bị hạ huyết áp do empagliflozin, như bệnh nhân có bệnh tim mạch đã biết, bệnh nhân đang điều trị tăng huyết áp và có tiền sử hạ huyết áp quá mức hoặc bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên.

Trong những trường hợp có thể dẫn đến mất dịch (như bệnh lý đường tiêu hóa), khuyến cáo theo dõi cẩn thận tình trạng thể tích (như kiểm tra thể chất, đo huyết áp, các xét nghiệm cận lâm sàng bao gồm haematocrit) và điện giải ở những bệnh nhân sử dụng empagliflozin. Nên tạm ngưng điều trị với empagliflozin cho đến khi hết tình trạng mất dịch.

Người cao tuổi

Tác động của empagliflozin lên sự bài tiết glucose trong nước tiểu thường đi kèm lợi tiểu thẩm thấu, do đó có thể ảnh hưởng đến tình trạng đủ nước trong cơ thể. Bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên có thể tăng nguy cơ giảm thể tích cao hơn. Số lượng bệnh nhân nhóm này gặp phải các tác dụng không mong muốn liên quan đến giảm thể tích nhiều hơn nhóm dùng placebo. Vì vậy,

https://trungtamthuoc.com/

cần chú ý đặc biệt đến thể tích nạp vào của các bệnh nhân này trong trường hợp điều trị đồng thời empagliflozin với các thuốc khác có khả năng dẫn đến giảm thể tích (như thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế ACE).

Nhiễm trùng đường tiết niệu phức tạp

Những trường hợp nhiễm trùng đường tiết niệu phức tạp bao gồm viêm thận và nhiễm trùng huyết từ đường tiết niệu đã được báo cáo trên bệnh nhân điều trị với empagliflozin. Nên cân nhắc tạm ngưng điều trị empagliflozin ở các bệnh nhân có nhiễm trùng đường tiết niệu phức tạp.

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

Những trường hợp viêm cân hoại tử vùng đáy chậu (còn gọi là hoại thư Fournier) đã được báo cáo ở bệnh nhân nam và nữ mắc đái tháo đường và sử dụng thuốc ức chế SGLT2. Đây là tình trạng hiếm xảy ra nhưng nghiêm trọng, đe dọa tính mạng và cần can thiệp y khoa khẩn cấp kết hợp điều trị cùng với kháng sinh.

Khuyên bệnh nhân đến cơ sở y tế nếu xảy ra những triệu chứng như đau, ấn đau, phát ban đỏ, hoặc sưng ở bộ phận sinh dục hoặc đáy chậu, kèm sốt và khó chịu. Cần lưu ý rằng cả nhiễm trùng sinh dục - tiết niệu và áp - xe đáy chậu đều có thể dẫn đến viêm cân hoại tử. Nếu nghi ngờ có hoại thư Fournier, nên ngưng sử dụng Dipemloz 25 và có biện pháp điều trị ngay lập tức (dùng kháng sinh và phẫu thuật cắt bỏ mô hoại tử).

Cắt bỏ chi dưới

Số trường hợp cắt bỏ chi dưới (phần lớn là ngón chân) tăng lên đã được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng dài hạn đối với một thuốc ức chế SGLT2 khác. Chưa rõ liệu đây có phải là tác động theo nhóm hay không. Giống như đối với tất cả bệnh nhân đái tháo đường, cần hướng dẫn bệnh nhân dự phòng chăm sóc bàn chân hàng ngày.

Tổn thương gan

Một số trường hợp tổn thương gan đã được báo cáo với empagliflozin trong các thử nghiệm lâm sàng. Tuy nhiên chưa thể kết luận mối quan hệ nhân quả giữa empagliflozin và tổn thương gan.

Tăng haematocrit

Tăng haematocrit đã được ghi nhận trên bệnh nhân dùng empagliflozin.

Bệnh thận mạn

Đã có kinh nghiệm sử dụng empagliflozin trong điều trị đái tháo đường ở bệnh nhân có bệnh thận mạn (eGFR ≥ 30 ml/phút/1,73 m^2), cả có và không có albumin niệu. Bệnh nhân có albumin niệu có thể có lợi hơn khi điều trị với empagliflozin.

Bệnh thâm nhiễm hoặc bệnh cơ tim Takotsubo

Chưa có nghiên cứu cụ thể trên bệnh nhân mắc bệnh thâm nhiễm hoặc bệnh cơ tim Takotsubo. Vì vậy, chưa công bố dữ liệu về hiệu quả trên nhóm bệnh nhân này.

Đánh giá xét nghiệm nước tiểu

Do cơ chế tác động của thuốc, bệnh nhân sử dụng Dipemloz 25 sẽ xét nghiệm dương tính glucose trong nước tiểu.

Cản trở định lượng 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Theo dõi kiểm soát đường huyết bằng định lượng 1,5-AG không được khuyến cáo vì các phép đo của 1,5-AG không đủ tin cậy trong đánh giá kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế SGLT2. Nên dùng các phương pháp thay thế khác để theo dõi mức đường huyết.

Lactose

Thuốc có chứa lactose monohydrate. Những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoặc kém hấp thu glucose – galactose không nên dùng Dipemloz 25.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Chưa có dữ liệu về việc sử dụng empagliflozin ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy empagliflozin đi qua nhau thai với một lượng rất giới hạn trong giai đoạn sau của thai kỳ nhưng không cho thấy ảnh hưởng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp lên sự phát triển sớm của phôi thai. Để đề phòng, nên tránh sử dụng Dipemloz 25 trong thai kỳ.

Phụ nữ cho con bú

Chưa có dữ liệu về sự bài tiết empagliflozin vào sữa mẹ ở người. Các dữ liệu hiện có về độc tính trên động vật đã cho thấy sự bài tiết empagliflozin vào sữa. Nguy cơ trên trẻ sơ sinh bú mẹ chưa được loại trừ. Không nên sử dụng Dipemloz 25 trong thời gian cho con bú.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Dipemloz 25 ít ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Nên khuyên bệnh nhân đề phòng hạ đường huyết quá mức khi đang lái xe hoặc vận hành máy móc, đặc biệt là khi sử dụng Dipemloz 25 phối hợp với một sulphonylurea và/hoặc insulin.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Tương tác dược lực học

Thuốc lợi tiểu

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

Insulin và thuốc kích thích tiết insulin

https://trungtamthuoc.com/

Insulin và các thuốc kích thích tiết insulin như sulphonylurea có thể làm tăng nguy cơ hạ đường huyết. Vì vậy, có thể cần sử dụng liều thấp hơn của insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin để làm giảm nguy cơ tụt đường huyết khi dùng phối hợp với empagliflozin.

Tương tác dược động học

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên empagliflozin

Dữ liệu *in vitro* cho thấy con đường chuyển hóa chính của empagliflozin ở người là glucuronide hóa bởi các uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 và UGT2B7. Empagliflozin là một cơ chất của các chất vận chuyển hấp thu ở người, gồm có OAT3, OATP1B1, OATP1B3 nhưng không có OAT1 và OCT2. Empagliflozin là cơ chất của P-glycoprotein *(P-gp)* và protein kháng ung thư vú *(BCRP: Breast Cancer Resistance Protein)*.

Dùng đồng thời empagliflozin và probenecid, là một chất ức chế các enzyme UGT và OAT3, dẫn đến tăng 26% C_{max} (nồng độ đỉnh trong huyết tương) của empagliflozin và tăng 53% AUC (diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian). Những thay đổi này không có ý nghĩa trên lâm sàng.

Tác động cảm ứng UGT (như cảm ứng bởi rifampicin hoặc phenytoin) lên empagliflozin chưa được nghiên cứu. Không khuyến cáo điều trị đồng thời empagliflozin với những chất cảm ứng đã biết của các enzyme UGT do có nguy cơ làm giảm hiệu quả thuốc. Nếu bắt buộc phải dùng đồng thời với một thuốc cảm ứng các enzyme UGT, nên theo dõi kiểm soát đường huyết để đánh giá đáp ứng của empagliflozin.

Một nghiên cứu về 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 dùng đồng thời với gemfibrozil. Những thay đổi này không có ý nghĩa lâm sàng.

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

Nồng độ empagliflozin tương tự khi dùng và không dùng đồng thời với verapamil, một chất ức chế P-gp, cho thấy sự ức chế P-gp không ảnh hưởng liên quan lâm sàng đến empagliflozin.

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

Ảnh hưởng của empagliflozin lên các thuốc khác

Empagliflozin có thể tăng thải trừ lithi qua thận và làm giảm nồng độ lithi huyết. Nồng độ lithi huyết thanh nên được theo dõi thường xuyên hơn sau khi bắt đầu sử dụng hoặc thay đổi liều empagliflozin. Hướng dẫn bệnh nhân đến bác sĩ kê đơn lithi để theo dõi nồng độ lithi trong huyết thanh.

Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, empagliflozin không ức chế, bất hoạt hoặc cảm ứng các isoform CYP450. Empagliflozin không ức chế UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 hoặc UGT2B7. Các tương tác thuốc – thuốc bao gồm các isoform chính của CYP450 và UGT với empagliflozin và các cơ chất của những enzyme này khi dùng đồng thời là không có khả năng xảy ra.

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

Empagliflozin không ức chế các chất vận chuyển vào ở người như OAT3, OATP1B1, OATP1B3 *in vitro* ở các nồng độ huyết tương liên quan lâm sàng, vì vậy không có khả năng xảy ra tương tác thuốc – thuốc với các cơ chất của các chất vận chuyển vào này.

Các nghiên cứu tương tác thực hiện trên người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy empagliflozin không ảnh hưởng liên quan lâm sàng đến dược động học của metformin, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoxin, thuốc lợi tiểu và thuốc tránh thai đường uống.

Tương kỵ của thuốc

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)

Nếu xảy ra các tác dụng không mong muốn sau đây thì nên ngừng thuốc và đến gặp bác sĩ ngay

- Phản ứng dị ứng nghiêm trọng *(ít gặp, có thể ảnh hưởng đến 1/100 người)* với các dấu hiệu: Sưng mặt, môi, miệng, lưỡi hoặc họng, có thể dẫn đến khó thở hoặc khó nuốt.
- Nhiễm toan ceton do đái tháo đường *(ít gặp, có thể ảnh hưởng đến 1/100 người)* với các dấu hiệu:
  - Tăng nồng độ thể ceton trong máu hoặc nước tiểu.
  - Sụt cân nhanh.
  - Mệt mỏi.
  - Đau dạ dày.
  - Khát nhiều.

https://trungtamthuoc.com/

- Thở nhanh và sâu.
- Lú lẫn.
- Mệt mỏi hoặc buồn ngủ bất thường.
- Hơi thở có mùi ngọt, miệng có vị ngọt hoặc vị kim loại, nước tiểu hoặc mồ hôi có mùi lạ.

- Đường huyết thấp (tụt đường huyết) *(rất thường gặp, có thể ảnh hưởng đến ≥ 1/10 người)* với các dấu hiệu:
  - Run, toát mồ hôi, cảm thấy lo âu, bồn chồn, lú lẫn, nhịp tim nhanh.
  - Đói quá mức, đau đầu.
- Nhiễm trùng đường tiết niệu *(thường gặp, có thể ảnh hưởng đến 1/10 người)* với các dấu hiệu:
  - Cảm giác nóng rát khi tiểu tiện.
  - Nước tiểu đục.
  - Đau vùng chậu, hoặc đau lưng giữa (khi có nhiễm trùng thận).
- Mất nước *(rất thường gặp, có thể ảnh hưởng đến ≥ 1/10 người)* các dấu hiệu của mất nước thường không điển hình, bao gồm:
  - Khát nhiều bất thường.
  - Cảm thấy hoa mắt, chóng mặt khi đứng.
  - Ngất hoặc mất ý thức.

Tóm tắt các ADR

Tần suất các tác dụng không mong muốn được định nghĩa như sau: Rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1.000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10.000 ≤ ADR < 1/1.000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10.000) hoặc chưa rõ (không thể ước tính từ các dữ liệu sẵn có).

Bảng tóm tắt ADR từ các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược và kinh nghiệm hậu mại

Phân loại cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Nấm âm đạo, viêm âm hộ, viêm quy đầu và các nhiễm trùng sinh dục khác	Thường gặp
	Nhiễm trùng đường tiết niệu (bao gồm viêm thận, nhiễm khuẩn huyết từ đường tiết niệu)	
	Viêm cân hoại tử vùng đáy chậu (hoại thư Fournier)	Hiếm gặp
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Tụt đường huyết (khi dùng với sulphonylurea hoặc insulin)	Rất thường gặp
	Khát	Thường gặp
	Đái tháo đường nhiễm toan ceton	Ít gặp
Rối loạn tiêu hóa	Táo bón	Thường gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Ngứa (toàn thân) Phát ban	Thường gặp
	Mày đay Phù mạch	Ít gặp
Rối loạn mạch máu	Giảm thể tích	Rất thường gặp
Rối loạn thận và tiết niệu	Tăng tiểu tiện	Thường gặp
	Tiểu đau	Ít gặp
	Viêm mô kẽ ống thận	Rất hiếm gặp
Xét nghiệm	Tăng lipid huyết thanh	Thường gặp
	Tăng creatinine huyết/giảm độ lọc cầu thận Tăng Haematocrit	Ít gặp

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng sử dụng liều duy nhất empagliflozin lên tới 800 mg ở người tình nguyện khỏe mạnh và nhiều liều hàng ngày lên tới 100 mg empagliflozin ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 không cho thấy bất kỳ độc tính nào. Empagliflozin tăng bài tiết glucose trong nước tiểu dẫn đến tăng lượng nước tiểu. Lượng nước tiểu tăng thêm không phụ thuộc vào liều dùng và không có ý nghĩa lâm sàng. Chưa có kinh nghiệm sử dụng liều trên 800 mg ở người.

Cách xử trí

Trong trường hợp quá liều, nên bắt đầu điều trị hỗ trợ thích hợp với tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Chưa có nghiên cứu về việc loại bỏ empagliflozin bằng thẩm phân máu.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị đái tháo đường, nhóm ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2. *(SGLT2: Sodium-Glucose Co-transporter 2).*

Mã ATC: A10BK03

Cơ chế tác dụng

Empagliflozin là một chất ức chế cạnh tranh, chọn lọc, mạnh (IC_{50} là 1,3 nmol), thuận nghịch của kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2). Empagliflozin không ức chế các kênh vận chuyển glucose khác có vai

https://trungtamthuoc.com/

trò quan trọng đối với vận chuyển glucose vào các mô ngoại biên. Empagliflozin chọn lọc trên SGLT2 gấp 5.000 lần so với SGLT1, là kênh vận chuyển chủ yếu chịu trách nhiệm hấp thu glucose tại ruột. SGLT2 có mặt nhiều tại thận, trong khi rất ít hoặc không có tại các mô khác. SGLT2 chịu trách nhiệm như kênh vận chuyển chính yếu cho việc tái hấp thu glucose từ dịch lọc cầu thận vào lại hệ tuần hoàn. Trên các bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và có đường huyết cao, một lượng glucose lớn hơn được lọc và tái hấp thu.

Empagliflozin cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 bằng cách giảm tái hấp thu glucose tại thận. Lượng glucose được loại bỏ qua cơ chế glucuronide tại thận phụ thuộc vào nồng độ glucose huyết và GFR. Sự ức chế SGLT2 ở những bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và có đường huyết cao dẫn đến tăng bài tiết glucose trong nước tiểu. Ngoài ra, bắt đầu điều trị với empagliflozin làm tăng thải natri, dẫn đến lợi tiểu thẩm thấu và giảm thể tích nội mạch.

Trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2, lượng glucose bài tiết trong nước tiểu tăng ngay sau liều empagliflozin đầu tiên và tiếp diễn trong suốt khoảng giữa hai liều là 24 giờ. Tăng bài tiết glucose trong nước tiểu vẫn duy trì khi kết thúc 4 tuần điều trị, trung bình khoảng 78 g/ngày. Tăng bài tiết glucose trong nước tiểu dẫn đến sự giảm tức thì mức glucose huyết tương ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2.

Empagliflozin cải thiện cả mức glucose khi đói và sau khi ăn. Cơ chế tác dụng của empagliflozin độc lập với chức năng của tế bào beta và con đường điều hòa đường huyết của insulin, do đó góp phần làm giảm nguy cơ tụt đường huyết. Có sự cải thiện về các chất đánh dấu đại diện cho chức năng tế bào beta, đáng chú ý là mô hình đánh giá cân bằng nội môi β *(HOMA-β: Homeostasis Model Assessment-β)*. Ngoài ra, sự thải trừ glucose trong nước tiểu gây ra sự mất calo, kèm theo mất chất béo cơ thể và giảm cân nặng. Glucose niệu quan sát được ở empagliflozin có kèm theo lợi tiểu, do đó có thể dẫn đến giảm huyết áp trung bình và kéo dài.

Empagliflozin cũng làm giảm tái hấp thu natri và tăng vận chuyển natri đến ống lượn xa. Điều này có thể ảnh hưởng đến nhiều chức năng sinh lý như: tăng điều hòa ống – cầu thận *(tubuloglomerular feedback)* và làm giảm áp lực trong cầu thận, giảm cả tiền tải và hậu tải, giảm điều hòa hoạt động hệ giao cảm và giảm áp lực thành thất trái, được chứng minh bởi trị số NT-proBNP giảm và các tác động có lợi trên việc tái cấu trúc tim, áp lực đổ đầy và chức năng tâm trương.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Dược động học của empagliflozin đã được nghiên cứu rộng rãi ở người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2. Sau khi uống, empagliflozin được hấp thu nhanh và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương tại t_{max} trung bình là 1,5 giờ sau khi dùng thuốc. Sau đó, nồng độ thuốc trong huyết tương giảm theo dạng hai pha, với một pha phân bố nhanh và một pha kết thúc tương đối chậm. AUC huyết tương trung bình ở trạng thái ổn định và C_{max} lần lượt là 1.870 nmol.giờ/lít và 259 nmol/lít đối với empagliflozin 10 mg và 4.740 nmol.giờ/lít và 687 nmol/lít đối với empagliflozin 25 mg 1 lần/ngày. Nồng độ empagliflozin toàn thân tăng tỉ lệ thuận với liều dùng. Các thông số dược động học ở liều duy nhất và ở trạng thái ổn định của empagliflozin là tương tự nhau, cho thấy empagliflozin có dược động học tuyến tính theo thời gian. Không có sự khác biệt liên quan lâm sàng về dược động học của empagliflozin giữa người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2.

Dùng empagliflozin 25 mg sau bữa ăn giàu chất béo và bữa ăn giàu calo làm giảm nhẹ nồng độ của thuốc, AUC giảm khoảng 16% và C_{max} giảm khoảng 37% so với lúc đói. Các tác động của thức ăn lên dược động học của empagliflozin được xem là không liên quan lâm sàng, do đó empagliflozin có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Phân bố

Thể tích phân bố biểu kiến ở trạng thái ổn định là 73,8 lít dựa trên phân tích dược động học theo dân số. Sau khi uống dung dịch [^{14}C]-empagliflozin ở người tình nguyện khỏe mạnh, tỷ lệ phân bố trong hồng cầu là 37% và tỷ lệ gắn với protein huyết tương là 86%.

Chuyển hóa

Không có chất chuyển hóa chính nào của empagliflozin được phát hiện trong huyết tương người và các chất chuyển hóa chủ yếu là ba chất liên hợp glucuronide (2-, 3- và 6-O glucuronide). Nồng độ từng chất chuyển hóa này trong tuần hoàn ít hơn 10% tổng các chất liên quan đến thuốc. Các nghiên cứu *in vitro* đề xuất rằng con đường chuyển hóa chính của empagliflozin ở người là glucuronide hóa bởi các uridine 5'- diphospho-glucuronosyltransferase UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 và UGT1A9.

Thải trừ

Dựa trên phân tích dược động học theo dân số, thời gian bán thải biểu kiến của empagliflozin được ước tính là 12,4 giờ và độ thanh thải đường uống là 10,6 lít/giờ. Biến thiên giữa các cá thể và lượng còn lại của quá trình thanh thải empagliflozin đường uống lần lượt là 39,1% và 35,8%. Khi dùng một lần/ngày, empagliflozin đạt nồng độ ở trạng thái ổn định trong huyết tương sau liều

https://trungtamthuoc.com/

thứ năm. Tương ứng với thời gian bán hủy, có sự tích lũy AUC huyết tương lên tới 22% ở trạng thái ổn định. Sau khi uống dung dịch [^{14}C]-empagliflozin ở người tình nguyện khỏe mạnh, khoảng 96% thuốc có hoạt tính phóng xạ được thải trừ qua phân (41%) hoặc nước tiểu (54%). Phần lớn thuốc có hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong phân là thuốc ở dạng không đổi và khoảng một nửa thuốc có hoạt tính phóng xạ được thải vào nước tiểu là thuốc ở dạng không đổi so với ban đầu.

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Ở các bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng (eGFR < 30 đến < 90 ml/phút/1,73 m^2) và bệnh nhân có suy thận/bệnh thận giai đoạn cuối *(ESRD)*, AUC của empagliflozin tăng lần lượt khoảng 18%, 20%, 66% và 48% so với các đối tượng có chức năng thận bình thường. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của empagliflozin tương tự giữa người suy thận trung bình và suy thận/ESRD so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của empagliflozin ở bệnh nhân có suy thận nhẹ và nặng cao hơn khoảng 20% so với nhóm bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Phân tích dược động học theo dân số cho thấy độ thanh thải đường uống của empagliflozin giảm khi có sự giảm eGFR, dẫn đến tăng nồng độ thuốc.

Bệnh nhân suy gan

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

Chỉ số khối cơ thể *(BMI: Body Mass Index)*

Chỉ số BMI không ảnh hưởng liên quan lâm sàng đến dược động học của empagliflozin dựa trên phân tích dược động học theo dân số. Trong phân tích này, AUC ước tính ở nhóm có BMI là 30, 35 và 45 kg/m^2 thấp hơn so với nhóm có chỉ số BMI = 25 kg/m^2 lần lượt là 5,82%; 10,4% và 17,3%.

Giới tính

Giới tính không ảnh hưởng liên quan lâm sàng lên dược động học của empagliflozin dựa trên phân tích dược động học theo dân số.

Chủng tộc

Trong phân tích dược động học theo dân số, AUC ước tính ở nhóm người Châu Á với BMI = 25 kg/m^2 cao hơn 13,5% so với nhóm không phải người Châu Á và có BMI = 25 kg/m^2.

Người cao tuổi

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

Trẻ em

Một nghiên cứu pha 1 ở trẻ em đã khảo sát dược động học và dược lực học của empagliflozin (5 mg, 10 mg và 25 mg) trên trẻ em và thanh thiếu niên từ ≥ 10 tuổi đến < 18 tuổi mắc đái tháo đường tuýp 2. Đáp ứng dược động học và dược lực học thu được là tương tự với người trưởng thành.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Nơi khô, nhiệt độ không quá 30 °C. Tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

SaVipharm
TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI
(SaVipharm J.S.C)

Lô Z01-02-03a, Khu công nghiệp trong Khu chế xuất Tân Thuận, Phường Tân Thuận Đông, Quận 7, Thành phố Hồ Chí Minh.
Điện thoại: (028) 37700142-143-144
Fax: (028) 37700145

Tp Hồ Chí Minh, ngày 14 tháng 12 năm 2023

KT. TỔNG GIÁM ĐỐC
PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC (CL - KHCN)

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI

DS. LÊ THANH BÌNH