

Traphaco
CÔNG TY CỔ PHẦN TRAPHACO

Hồ sơ đăng ký Viên nén bao phim Emflotra (Empagliflozin 10 mg)

Tờ hướng dẫn sử dụng

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



Emflotra

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim.

Mô tả:

EMFLOTRA (Empagliflozin 10 mg): Viên nén bao phim hình tròn, màu vàng nhạt tới vàng.

EMFLOTRA (Empagliflozin 25 mg): Viên nén bao phim hình bầu dục, màu vàng nhạt tới vàng.

THÀNH PHẦN:

Mỗi viên **EMFLOTRA (Empagliflozin 10 mg)** chứa:

Thành phần hoạt chất:

Empagliflozin 10 mg

Thành phần tá dược:

Lactose, Microcrystalline cellulose, Natri croscarmellose, vừa đủ
Hydroxypropyl cellulose, Magnesi stearat, Colloidal silicon
dioxid, Hydroxypropyl methylcellulose, Polyethylene
glycol 6000, Oxyd sắt vàng, Titan dioxyd, Talc

Mỗi viên **EMFLOTRA (Empagliflozin 25 mg)** chứa:

Thành phần hoạt chất:

Empagliflozin 25 mg

Thành phần tá dược:

Lactose, Microcrystalline cellulose, Natri croscarmellose, vừa đủ
Hydroxypropyl cellulose, Magnesi stearat, Colloidal silicon
dioxid, Hydroxypropyl methylcellulose, Polyethylene
glycol 6000, Oxyd sắt vàng, Titan dioxyd, Talc

CHỈ ĐỊNH:

Kiểm soát đường huyết

EMFLOTRA được chỉ định trong điều trị đái tháo đường típ 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 cùng với chế độ ăn kiêng và vận động không đủ để kiểm soát đường huyết một cách thích hợp (xem mục *Cảnh báo và thận trọng, Tương tác và Các đặc tính dược học* để có dữ liệu về các dạng phối hợp).

EMFLOTRA được chỉ định làm giảm nguy cơ tử vong tim mạch ở bệnh nhân trưởng thành đái tháo đường típ 2 và có sẵn bệnh lý tim mạch.

LIỀU DÙNG - 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 25 mg (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

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 và Tác dụng không mong muốn*).

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2, tác dụng trên đường huyết của empagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận. Để giảm nguy cơ tim mạch khi thêm vào chế độ chăm sóc tiêu chuẩn, nên sử dụng liều 10 mg empagliflozin một lần mỗi ngày ở những bệnh nhân có eGFR dưới 60 ml/phút/1,73 m² (xem Bảng 1). Do tác dụng hạ đường huyết của empagliflozin bị giảm ở bệnh nhân suy thận trung bình và có thể không có tác dụng ở bệnh nhân suy thận nặng, nếu cần kiểm soát đường huyết hơn nữa, cân nhắc việc bổ sung các thuốc hạ đường huyết khác. Tham khảo Bảng 1 để biết các khuyến nghị điều chỉnh liều theo eGFR hoặc CrCL.

Bảng 1: Khuyến nghị điều chỉnh liều ^a

Chỉ định	eGFR [ml/phút/ 1,73 m ²] hoặc CrCL [ml/phút]	Tổng liều hàng ngày
Tiểu đường típ 2	≥ 60	Bắt đầu với 10 mg empagliflozin. Ở những bệnh nhân dung nạp 10 mg empagliflozin và cần kiểm soát đường huyết

Chỉ định	eGFR [ml/phút/ 1,73 m ²] hoặc CrCL [ml/phút]	Tổng liều hàng ngày
		bổ sung, có thể tăng liều lên 25 mg empagliflozin.
	45 đến < 60	Bắt đầu với 10 mg empagliflozin. ^b Tiếp tục với 10 mg empagliflozin ở những bệnh nhân đã dùng empagliflozin.
	30 đến < 45 ^b	Bắt đầu với 10 mg empagliflozin. Tiếp tục với 10 mg empagliflozin ở những bệnh nhân đã dùng empagliflozin.
	< 30	Empagliflozin không được khuyến khích.
Suy tim (có hoặc không kèm theo đái tháo đường típ 2)	≥ 20	Liều khuyến cáo hàng ngày là 10 mg empagliflozin.
	< 20	Empagliflozin không được khuyến khích.

^a Xem phần Cảnh báo và thận trọng, Tác dụng không mong muốn, Đặc tính dược lực học, Dược động học.

^b bệnh nhân đái tháo đường típ 2 và bệnh tim mạch

Để điều trị suy tim ở bệnh nhân có hoặc không mắc bệnh đái tháo đường típ 2, có thể bắt đầu dùng empagliflozin 10 mg đến eGFR 20 ml/phút/1,73 m² hoặc CrCl 20 ml/phút.

Empagliflozin không nên được sử dụng cho bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) hoặc bệnh nhân đang lọc máu. Không có đủ dữ liệu để hỗ trợ việc sử dụng ở những bệnh nhân này (xem phần 4.4, 5.1 và 5.2).

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. 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 mục Cảnh báo 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:

Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG:

Đái tháo đường toan ceton

Các trường hợp nhiễm toan ceton hiếm gặp, bao gồm các trường hợp đe dọa tính mạng và tử vong, đã được báo cáo ở bệnh nhân đái tháo đường được điều trị bằng thuốc ức chế SGLT2, bao gồm empagliflozin. Trong một số trường hợp, tình trạng bệnh không điển hình với chỉ số đường huyết tăng vừa phải, dưới 14 mmol/l (250 mg/dl). Chưa xác định được đái tháo đường nhiễm toan ceton có xảy ra nhiều hơn khi dùng empagliflozin liều cao hay không.

Phải xem xét đến nguy cơ đái tháo đường toan ceton 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 ceton cho bệnh nhân ngay lập tức, bất kể mức đường huyết.

Nếu nghi ngờ có nhiễm toan ceton, nên ngừng dùng thuốc EMFLOTRA ngay lập tức.

Nên tạm ngừng điều trị ở những bệnh nhân nhập viện để làm các phẫu thuật lớn hoặc bị các bệnh nội khoa nghiêm trọng cấp tính. Theo dõi nồng độ ceton được khuyến cáo ở những bệnh nhân này. Kiểm tra nồng độ ceton trong máu được ưu tiên hơn trong nước tiểu. Có thể tiếp tục điều trị với empagliflozin khi giá trị ceton bình thường và 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 ceton.

Những bệnh nhân có nguy cơ nhiễm toan ceton cao hơn bao gồm bệnh nhân có dự trữ chức năng tế bào beta thấp (ví dụ như bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có C-peptide thấp hoặc bệnh đái tháo đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn (LADA) hoặc bệnh nhân có tiền sử viêm tụy), bệnh nhân bị các tình trạng dẫn đến hạn chế ăn uống hoặc mất nước nghiêm trọng, bệnh nhân giảm liều insulin và bệnh nhân tăng nhu cầu insulin do bệnh nội khoa cấp tính, phẫu thuật hoặc lạm dụng rượu. Thuốc ức chế SGLT2 nên được sử dụng thận trọng cho 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 ceton 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.

Không nên điều trị bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1 bằng empagliflozin. Dữ liệu từ một thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường típ 1 cho thấy nhiễm toan ceton tăng lên với tần suất thường gặp ở những bệnh nhân được điều trị bổ trợ cho insulin bằng empagliflozin 10 mg và 25 mg so với giả dược.

Suy thận

Ở những bệnh nhân có eGFR dưới 60 ml/phút/1,73 m² hoặc CrCl <60 ml/phút, liều dùng hàng ngày của empagliflozin được giới hạn ở 10 mg (xem phần Liều dùng – cách dùng). Empagliflozin không được khuyến cáo khi eGFR dưới 30 ml/phút/1,73 m² hoặc CrCl dưới 30 ml/phút.

Empagliflozin không nên sử dụng cho bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối (End-stage renal disease - ESRD) hoặc bệnh nhân đang lọc máu. Không có đủ dữ liệu về việc sử dụng ở những bệnh nhân này (xem phần Liều dùng – cách dùng, Đặc tính dược lực học và Dược động học). Theo dõi chức năng thận

Khuyến cáo đánh giá chức năng thận trước khi điều trị với empagliflozin như sau:

- Trước khi bắt đầu dùng empagliflozin và định kỳ trong thời gian điều trị, tức là ít nhất hàng năm
- Trước khi bắt đầu dùng đồng thời với bất kỳ thuốc nào có thể có tác động tiêu cực đến chức năng thận.

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 *Dược lực học*). Do đó, nên thận trọng khi dùng thuốc cho 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 huyết áp thấp 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 bao gồm hematocrit) và điện giải ở bệnh nhân đang điều trị với empagliflozin. Nên cân nhắc ngưng tạm thời việc điều trị với EMFLOTRA cho đến khi hết tình trạng mất dịch.

Bệnh nhân cao tuổi

Tác dụng của empagliflozin lên sự thải trừ glucose qua đường niệu liên quan đến các thuốc lợi tiểu 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 không mong muốn*). Do đó, cần đặc biệt chú ý đến lượng thể tích đưa vào cơ thể trong trường hợp dùng đồng thời với các thuốc có thể dẫn đến suy giảm thể tích (ví dụ như thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển).

Nhiễm trùng đường tiết niệu phức tạp

Các trường hợp nhiễm trùng đường tiết niệu phức tạp bao gồm viêm bể thận và nhiễm trùng niệu đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin (xem phần Tác

dụng không mong muốn). Xem xét ngưng tạm thời việc sử dụng empagliflozin ở những bệnh nhân bị nhiễm trùng đường tiết niệu phức tạp.

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

Đã có báo cáo hậu mại về các trường hợp viêm cân mạc hoại tử vùng đáy chậu (hay còn gọi là hoại tử Fournier), một dạng nhiễm khuẩn hoại tử hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và đe dọa đến tính mạng, trên bệnh nhân đái tháo đường nam và nữ đang điều trị bằng các thuốc ức chế SGLT2 bao gồm empagliflozin. Bệnh nhân đang được điều trị bằng Emflotra nếu xuất hiện đau hoặc tấy, đỏ, sưng bộ phận sinh dục hoặc vùng đáy chậu, sốt, mệt mỏi thì cần được đánh giá bệnh viêm cân mạc hoại tử. Nếu nghi ngờ mắc bệnh, cần ngừng thuốc Emflotra và điều trị kịp thời (bao gồm dùng kháng sinh phổ rộng và phẫu thuật cắt bỏ phần mô bị nhiễm trùng nếu cần thiết).

Cắt cụt chi dưới

Sự gia tăng các trường hợp cắt cụt chi dưới (chủ yếu là ngón chân) đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng dài hạn với một chất ức chế SGLT2 khác. Không rõ trường hợp này có tạo thành hiệu ứng lớp hay không. Tương tự như đối với tất cả các bệnh nhân đái tháo đường, điều quan trọng là phải tư vấn cho bệnh nhân cách chăm sóc phòng ngừa biến chứng hàng ngày cho bàn chân.

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.

Hematocrit tăng cao

Tăng Hematocrit được quan sát thấy khi điều trị bằng empagliflozin (xem phần Tác dụng không mong muốn).

Bệnh thận mạn tính

Điều trị đái tháo đường bằng empagliflozin ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính ($eGFR \geq 30$ ml/phút/1,73 m²) khi có và không có albumin niệu đã từng được tiến hành. Bệnh nhân có albumin niệu có thể được hưởng nhiều lợi ích hơn khi điều trị bằng empagliflozin.

Bệnh thâm nhiễm hoặc bệnh cơ tim Takotsubo

Bệnh nhân bị bệnh thâm nhiễm hoặc bệnh cơ tim Takotsubo chưa được nghiên cứu cụ thể. Do đó, hiệu quả ở những bệnh nhân này chưa được thiết lập.

Xét nghiệm nước tiểu

Do cơ chế hoạt động, bệnh nhân dùng EMFLOTRA sẽ cho kết quả dương tính với glucose trong nước tiểu.

Can thiệp bằng thử nghiệm 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Không khuyến cáo việc giám sát kiểm soát đường huyết bằng thử nghiệm 1,5-AG vì phương pháp đo mức 1,5-AG để đánh giá sự kiểm soát đường huyết trên bệnh nhân đang sử dụng

thuốc ức chế SGLT2 là không đáng tin cậy. Sử dụng các phương pháp khác để giám sát việc kiểm soát đường huyết

Cảnh báo tá dược:

- Sản phẩm chứa lactose, do đó bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, thiếu men Lapp lactase hoặc hấp thu glucose-galactose kém không nên dùng thuốc này.
- Natri: Mỗi viên chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg), về cơ bản là không có natri.

TƯƠNG TÁC THUỐC:

Tương tác dược lực học

Thuốc lợi tiểu

Empagliflozin có thể bổ sung tác dụng lợi tiểu của thiazid, các thuốc lợi tiểu quai và có thể làm tăng nguy cơ mất nước và hạ huyết áp (xem phần Cảnh báo và thận trọng).

Insulin và các thuốc kích thích bài tiết insulin

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 không mong muốn*).

Tương tác dược động học

Ảnh hưởng của các thuốc khác đối với empagliflozin

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 là một cơ chất của các chất vận chuyển hấp thu ở người OAT3, OATP1B1 và OATP1B3, nhưng không của OAT1 và OCT2. Empagliflozin là một cơ chất của P-glycoprotein (P-gp) và protein đề kháng ung thư vú (BCRP).

Dùng đồng thời empagliflozin với probenecid, chất ức chế men UGT và OAT3, làm tăng 26% nồng độ đỉnh empagliflozin trong huyết tương (C_{max}) và tăng 53% diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian (AUC). Những thay đổi này không được coi là có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Ảnh hưởng của cảm ứng UGT (ví dụ như cảm ứng bằng rifampicin hoặc phenytoin) trên empagliflozin chưa được nghiên cứu. Không khuyến cáo dùng đồng thời với các chất gây cảm ứng men UGT do có nguy cơ giảm hiệu quả. Nếu phải dùng đồng thời một chất cảm ứng các enzym UGT này thì việc theo dõi kiểm soát đường huyết để đánh giá đáp ứng với EMFLOTRA là thích hợp.

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

Sự ức chế chất vận chuyển OATP1B1/1B3 bằng cách dùng đồng thời với rifampicin làm tăng 75% C_{max} và tăng 35% AUC của empagliflozin. Những thay đổi này không được coi là có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Việc tiếp xúc với empagliflozin tương tự khi dùng đồng thời và không dùng đồng thời với verapamil, một chất ức chế P-gp, cho thấy rằng việc ức chế P-gp không có bất kỳ ảnh hưởng lâm sàng nào đối với empagliflozin.

Các nghiên cứu tương tác cho thấy dược động học của empagliflozin không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời với metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid và hydrochlorothiazid.

Ảnh hưởng của empagliflozin đối với các sản phẩm thuốc khác

Empagliflozin có thể làm tăng bài tiết lithi ở thận và nồng độ lithi trong máu có thể giảm. Nồng độ lithi trong huyết thanh nên được theo dõi thường xuyên hơn sau khi bắt đầu dùng empagliflozin và khi thay đổi liều lượng. Bệnh nhân cần liên hệ với bác sĩ kê đơn để theo dõi nồng độ lithi huyết thanh.

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

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

Trong các nghiên cứu *in vitro*, empagliflozin không ức chế các chất vận chuyển hấp thu ở người như OAT3, OATP1B1 và OATP1B3 ở nồng độ huyết tương có liên quan về mặt lâm sàng và do đó, tương tác thuốc-thuốc với chất nền của các chất vận chuyển hấp thu này được coi là khó xảy ra.

Các nghiên cứu tương tác được thực hiện ở những người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy rằng empagliflozin không có ảnh hưởng liên quan đến lâm sàng lên dược động học của metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoxin, thuốc lợi tiểu và thuốc tránh thai.

Tương kỵ thuốc

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

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

Phụ nữ có thai

Không 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 trong thời kỳ mang thai muộn ở một mức độ rất hạn chế nhưng không chỉ ra tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với sự phát triển sớm của phôi thai. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra những ảnh hưởng xấu đến sự phát triển sau khi sinh. Như một biện pháp phòng ngừa, tốt nhất là tránh sử dụng EMFLOTRA trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Không có dữ liệu nào ở người về sự bài tiết của empagliflozin vào sữa. Dữ liệu độc tính hiện có ở động vật cho thấy sự bài tiết của empagliflozin trong sữa. Không thể loại trừ rủi ro đối với trẻ sơ sinh. Không nên sử dụng EMFLOTRA trong thời kỳ cho con bú.

Khả năng sinh sản

Không có nghiên cứu nào về ảnh hưởng đối với khả năng sinh sản của con người đã được thực hiện đối với empagliflozin. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với khả năng sinh sản.

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

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt đặc tính an toàn của thuốc

Tổng số 15.582 bệnh nhân đái tháo đường típ 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, pioglitazon, các thuốc ức chế DPP-4 hoặc insulin.

Trong 6 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược trong thời gian 18 đến 24 tuần, 3534 bệnh nhân đã tham gia, trong đó 1183 bệnh nhân được dùng giả dược 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 dược. Tác dụng không mong muốn phổ biến nhất là hạ đường huyết khi sử dụng phối hợp với sulphonylurea hoặc insulin (xem phần Mô tả một số tác dụng không mong muốn).

Bảng danh sách các tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn 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 dược được trình bày trong Bảng 2.

Tần suất của các phản ứng không mong muốn được xác định theo quy ước sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10000$), chưa biết (không thể ước tính dựa trên dữ liệu hiện có).

Bảng 2. Các tác dụng ngoại ý được báo cáo trong những nghiên cứu đối chứng giả dược và rút ra từ kinh nghiệm hậu mại

Hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng		Bệnh nấm âm đạo, viêm âm hộ, viêm quy đầu và các bệnh nhiễm trùng sinh dục khác ^a Nhiễm trùng đường tiết niệu (bao gồm cả viêm bể thận và nhiễm trùng niệu) ^a		Viêm cân mạc hoại tử tầng sinh môn (hoại tử Fournier) *	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Hạ đường huyết (khi dùng với sulphonylurea hoặc insulin) ^a	Khát nước	Nhiễm toan ceton do đái tháo đường *		
Rối loạn tiêu hóa		Táo bón			
Rối loạn da và mô dưới da		Ngứa (nói chung) Phát ban	Mày đay Phù mạch		
Rối loạn mạch máu	Giảm thể tích ^a				
Các rối loạn trên thận và đường niệu		Tăng bài niệu ^a	Tiểu khó		Viêm thận kẽ
Cận lâm sàng		Lipid huyết thanh tăng ^a	Creatinin máu tăng / Mức lọc cầu thận giảm ^a		

			Hematocrit tăng ^a		
--	--	--	---------------------------------	--	--

^a xem các phần bên dưới để biết thêm thông tin

* xem phần Cảnh báo và thận trọng

Mô tả các tác dụng không mong muốn 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 pioglitazon 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 sulfonyleurea (empagliflozin 10mg: 16,1%; empagliflozin 25mg 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 sulfonyleurea (empagliflozin 10mg: 19,5%; empagliflozin 25mg: 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, empagliflozin 10 mg và 25 mg: 36,1%; giả dược: 35,3%).

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 sulfonyleurea, kết hợp với pioglitazon cùng hoặc không cùng với metformin, bổ sung vào điều trị 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.

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 sulfonyleurea (empagliflozin 10mg: 0%; empagliflozin 25mg: 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 10mg: 0%; empagliflozin 25mg: 1,3%; giả dược: 0%).

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 10mg: 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 đã 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 10mg: 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 của nhiễm khuẩn đường 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 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 10mg: 0,6%, empagliflozin 25mg: 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 10 mg (2,3%) hoặc empagliflozin 25 mg (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 25 mg 0,1%, giả dược 0,5%; giảm mức lọc cầu thận: empagliflozin 10 mg 0,1%, empagliflozin 25 mg 0%, giả dược 0,3%).

Tăng creatinin và giảm mức lọc cầu thận lúc đầu ở bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin thường thoáng qua khi điều trị liên tục hoặc có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị.

Thống nhất với nghiên cứu EMPA-REG OUTCOME, những bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin bị giảm eGFR ban đầu (trung bình: 3 ml/phút/1,73 m²). Sau đó, eGFR được duy trì trong quá trình điều trị tiếp tục. EGFR trung bình trở về mức ban đầu sau khi ngừng điều

trị cho thấy những thay đổi huyết động cấp tính có thể đóng một vai trò trong những thay đổi chức năng thận này.

Tăng lipid huyết thanh

Tỷ lệ tăng trung bình so với ban đầu đối với empagliflozin 10 mg và 25 mg so với giả dược, tương ứng là cholesterol toàn phần 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%; chất béo trung tính 9,2% và 9,9% so với 10,5%.

Tăng hematocrit

Thay đổi trung bình so với ban đầu về hematocrit tương ứng là 3,4% và 3,6% đối với empagliflozin 10 mg và 25 mg, so với 0,1% đối với giả dược. Trong nghiên cứu EMPA-REG, giá trị hematocrit trở về giá trị ban đầu sau thời gian theo dõi 30 ngày sau khi ngừng điều trị.

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:

Quá liều: Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trên người khỏe mạnh, liều đơn lên tới 800 mg empagliflozin ở người tình nguyện khỏe mạnh và liều hàng ngày lên đến 100 mg empagliflozin ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 không cho thấy bất kỳ độc tính nào. Empagliflozin làm tăng bài tiết glucose qua nước tiểu dẫn đến tăng thể tích nước tiểu. Sự gia tăng thể tích nước tiểu quan sát được không phụ thuộc vào liều lượng và không có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Không có thử nghiệm với liều trên 800 mg ở người.

Cách xử trí: 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.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Mã ATC: A10BK03.

Nhóm dược lý: Thuốc dùng điều trị đái tháo đường, thuốc ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2);

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 típ 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 típ 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 típ 2 và tăng đường huyết, lượng đường thừa sẽ được bài tiết qua nước tiểu.

Ở những bệnh nhân đái tháo đường típ 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 empagliflozin 25 mg 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 típ 2.

Empagliflozin (10 mg và 25 mg) 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.

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 típ 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 típ 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 37% 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 khỏe mạnh, tỉ lệ phân bố trong hồng cầu xấp xỉ 37% và gắn kết protein huyết tương là 86%.

Chuyển hoá

Không có chất chuyển hoá chính nào của empagliflozin được tìm thấy trong huyết tương người và chất chuyển hóa 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 hóa là ít hơn 10% tổng số các chất liên quan đến thuốc. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy 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 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 khỏe mạnh, khoảng 96% thuốc liên quan có hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong phân (41%) hoặc nước tiểu (54%). 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 chức năng thận

Ở bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng (eGFR <30 - <90 ml/phút/1,73 m²) và bệnh nhân suy thận/bệnh thận giai đoạn cuối, AUC của empagliflozin tăng khoảng 18%, 20%, 66%, và 48% tương ứng so với người 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. 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.

Suy chức năng gan

Ở những đối tượng suy chức năng 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

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

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/m^2 cao hơn 13,5% so với bệnh nhân không phải là người Châu Á có cùng BMI 25 kg/m^2 .

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

Một nghiên cứu pha 1 ở trẻ em được tiến hành để đánh giá dược động học và dược lực học của empagliflozin (5 mg, 10 mg và 25 mg) ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến dưới 18 tuổi mắc bệnh đái tháo đường típ 2. Các đáp ứng dược động học và dược lực học quan sát được phù hợp với các phản ứng được tìm thấy ở đối tượng người lớn.

BẢO QUẢN: Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: TCCS.

Sản phẩm của: CÔNG TY CỔ PHẦN TRAPHACO

75 Yên Ninh - Ba Đình - Hà Nội

Điện thoại liên hệ: 18006612

Sản xuất tại: CÔNG TY TNHH TRAPHACO HƯNG YÊN

Thôn Bình Lương - Xã Tân Quang - Huyện Văn Lâm - Tỉnh Hưng Yên

Người soạn thảo: Vân
Người kiểm tra: Hạnh
Ngày kiểm tra: 27/06/2024