



RX Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

EMPACE 25

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Empagliflozin 25 mg

Thành phần tá dược: Microcrystalline cellulose 102, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose sodium, Colloidal silicon dioxide, Magnesium stearate, Lactose monohydrate, Hypromellose 606, Polyethylene glycol 6000, Titanium dioxide, Purified talc, Yellow iron oxide

2. DẠNG BÀO CHẾ CỦA THUỐC

Viên nén bao phim.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim tròn, màu vàng, hai mặt khum, tron.

3. CHỈ ĐỊNH

Bệnh đái tháo đường tuýp 2

Empagliflozin được chỉ định cho người lớn và trẻ em từ 10 tuổi trở lên để điều trị bệnh đái tháo đường tuýp 2 khi kiểm soát đường huyết không đầy đủ với chế độ ăn kiêng và tập thể dục.

- Dùng đơn trị khi metformin không phù hợp do không dung nạp.
- Kết hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường khác khi cần thiết.

Để biết kết quả nghiên cứu liên quan đến sự phối hợp điều trị, tác động đến kiểm soát đường huyết, các biến cố tim mạch và thận, cũng như các nhóm bệnh nhân được nghiên cứu, hãy xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Tương tác, tương kỵ của thuốc và Đặc tính được lực học.

Suy tim

Empagliflozin được chỉ định ở người lớn để điều trị suy tim mạn tính có triệu chứng.

Bệnh thận mạn tính

Empagliflozin được chỉ định ở người lớn để điều trị bệnh thận mạn tính.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng:

Bệnh đái tháo đường tuýp 2

Liều khởi đầu khuyến cáo là 10 mg empagliflozin một lần mỗi ngày dùng đơn trị và phối hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường khác. Ở những bệnh nhân dung nạp empagliflozin 10 mg một lần mỗi 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 mỗi ngày. Liều tối đa hàng ngày là 25 mg.

Suy tim

Liều khuyến cáo là 10 mg empagliflozin một lần mỗi ngày.



Bệnh thận mạn tính

Liều khuyến cáo là 10 mg empagliflozin một lần mỗi ngày.

Tại cả các chỉ định

Khi sử dụng empagliflozin kết hợp với sulphonylure hoặc insulin, có thể cân nhắc dùng liều sulphonylure hoặc insulin thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết quá mức.

Nếu quên uống một liều, bệnh nhân cần uống ngay khi nhớ ra; Tuy nhiên, không nên uống liều gấp đôi trong cùng một ngày.

Liều dùng cho nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

Do kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế, không khuyến cáo khởi đầu điều trị bằng empagliflozin ở những bệnh nhân có eGFR < 20 ml/phút/1,73m².

Ở những bệnh nhân có eGFR < 60 ml/phút/1,73m², liều empagliflozin hàng ngày là 10mg.

Ở những bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2, hiệu quả hạ đường huyết của empagliflozin giảm ở những bệnh nhân có eGFR < 45 ml/phút/1,73m² và có thể không còn tác dụng khi eGFR < 30 ml/phút/1,73m². Do đó, nếu eGFR giảm xuống dưới 45 ml/phút/1,73 m², nên cân nhắc điều trị hạ đường huyết bổ sung nếu cần thiết.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan. Nồng độ empagliflozin tăng ở những bệnh nhân suy gan nặng. Kinh nghiệm điều trị ở những bệnh nhân suy gan nặng còn hạn chế và do đó không được khuyến cáo sử dụng cho nhóm bệnh nhân này.

Người cao tuổi

Không khuyến cáo điều chỉnh liều lượng dựa theo độ tuổi. Ở những bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên, cần phải tính đến nguy cơ giảm thể tích dịch tăng cao.

Trẻ em

Liều khởi đầu được khuyến cáo là 10 mg empagliflozin một lần mỗi ngày. Ở những bệnh nhân dùng nạp empagliflozin 10 mg một lần mỗi ngày và cần kiểm soát đường huyết bổ sung, liều có thể tăng lên 25 mg một lần mỗi ngày. Không có dữ liệu nào dành cho trẻ em có eGFR < 30ml/phút/ 1,73m² và trẻ em dưới 10 tuổi.

Tính an toàn và hiệu quả của empagliflozin trong điều trị suy tim hoặc điều trị bệnh thận mạn tính ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác định. Không có dữ liệu nào có sẵn.

Cách dùng:

Thuốc dùng đường uống, có thể uống trong bữa ăn hoặc không, nuốt trọn viên thuốc với nước.

Nên sử dụng viên thuốc có hàm lượng 10mg hoặc 25mg theo đúng liều được kê đơn, không tự ý bẻ, nghiền hoặc chia nhỏ viên thuốc. Trường hợp cần điều chỉnh liều, tham khảo ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ để lựa chọn dạng thuốc thích hợp.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Chung: Không nên sử dụng thuốc ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1. Dữ liệu từ một chương trình thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1 cho thấy tăng tần suất xuất hiện



tình trạng nhiễm toan ceton do đái tháo đường ở bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin 10 mg và 25 mg như một liệu pháp hỗ trợ insulin so với nhóm dùng giả dược.

Nhiễm toan ceton do đái tháo đường: Các trường hợp nhiễm toan ceton do đái tháo đường (DKA), bao gồm cả các trường hợp đe dọa tính mạng và tử vong, đã được báo cáo ở những bệnh nhân 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 ở mức trung bình, dưới 14 mmol/lít (250 mg/dl). Không rõ liệu DKA có nhiều nguy cơ xảy ra hơn với liều empagliflozin cao hơn hay không.

Phải xem xét đến nguy cơ toan ceton do đái tháo đường 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 hoặc được chẩn đoán nhiễm toan ceton, ngừng điều trị với empagliflozin 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 cấp tính nghiêm trọng. Khuyến cáo theo dõi ceton ở những bệnh nhân này. Định lượng nồng độ ceton trong máu được ưu tiên hơn trong nước tiểu. Điều trị bằng empagliflozin có thể được bắt đầu lại khi giá trị ceton bình thường và tình trạng của bệnh nhân đã ổn định.

Trước khi bắt đầu dùng empagliflozin, cần xem xét các yếu tố thuộc về tiền sử bệnh nhân có thể dẫn đến nhiễm toan ceton. Những bệnh nhân có thể có nguy cơ DKA cao hơn bao gồm bệnh nhân có dự trữ chức năng tế bào beta thấp (ví dụ như bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có C-peptid 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 hoặc mất nước nghiêm trọng, bệnh nhân giảm liều insulin và bệnh nhân tăng nhu cầu insulin do bệnh 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 nhiễm toan ceton do đái tháo đường 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.

Suy thận: Empagliflozin không nên dùng cho bệnh nhân bị ESRD hoặc bệnh nhân đang lọc máu. Không có đủ dữ liệu để hỗ trợ việc sử dụng empagliflozin ở những bệnh nhân này.

Trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2, giới hạn liều dùng 10 mg/ ngày đối với bệnh nhân có eGFR < 60 ml/phút/1,73 m². Không khuyến cáo sử dụng empagliflozin để kiểm soát đường huyết ở những bệnh nhân có eGFR < 30 ml/phút/1,73 m².

Trên bệnh nhân suy tim, empagliflozin không được khuyến cáo ở những bệnh nhân có eGFR < 20 ml/phút/1,73 m².

Khuyến cáo theo dõi chức năng thận như sau: trước khi bắt đầu dùng empagliflozin và định kỳ trong khi điều trị, tức là ít nhất mỗi năm một lần; trước khi bắt đầu điều trị phối hợp với bất kỳ thuốc nào có thể có ảnh hưởng xấu đến chức năng thận.

Suy gan: Các trường hợp tổn thương gan đã được báo cáo với empagliflozin trong các thử nghiệm lâm sàng. Mọi quan hệ nhân quả giữa empagliflozin và tổn thương gan chưa được thiết lập.

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

Nguy cơ giảm thể tích tuần hoàn: Do cơ chế tác dụng, bài niệu thẩm thấu kèm theo tăng glucose niệu có thể dẫn đến giảm huyết áp vừa phải. Do đó, cần thận trọng đối với những bệnh nhân có nguy cơ bị giảm huyết áp do empagliflozin, ví dụ như 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 từ 75 tuổi trở lên.



Trong trường hợp có thể dẫn đến giảm thể tích tuần hoàn, cần theo dõi cẩn thận tình trạng thể tích (như khám tổng quát, đo huyết áp, xét nghiệm bao gồm hematocrit và chất điện giải). Cảnh báo cao tam ngừng điều trị với empagliflozin cho bệnh nhân bị giảm thể tích tuần hoàn cho đến khi đã điều chỉnh được tình trạng giảm thể tích.

Người cao tuổi: Tác dụng của empagliflozin đối với bài tiết glucose trong nước tiểu có liên quan đến lợi tiểu thẩm thấu, có thể ảnh hưởng đến tình trạng hydrat hóa. Bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên có thể có nhiều nguy cơ bị giảm thể tích tuần hoàn. Số lượng bệnh nhân ở nhóm này điều trị với empagliflozin gặp tác dụng phụ liên quan đến giảm thể tích tuần hoàn cao hơn so với nhóm dùng placebo. Do đó, cần đặc biệt chú ý đến lượng nước đưa vào cơ thể trong trường hợp sử dụng đồng thời với các thuốc có thể dẫn đến giảm thể tích tuần hoàn (ví dụ: thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế enzym chuyển). Kinh nghiệm điều trị ở bệnh nhân 85 tuổi trở lên còn hạn chế. Không khuyến cáo bắt đầu điều trị bằng empagliflozin ở nhóm bệnh nhân này.

Nhiễm trùng đường tiết niệu: Trong một phân tích gộp các thử nghiệm mù đôi có đối chứng placebo từ 18 - 24 tuần, tần suất nhiễm khuẩn đường tiết niệu tổng thể được báo cáo như biến cố ngoại ý ở nhóm bệnh nhân điều trị với empagliflozin 25 mg tương tự với nhóm dùng placebo và cao hơn ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg. Đã có báo cáo hậu mãi về các trường hợp nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng bao gồm viêm thận - bể thận và nhiễm khuẩn huyết từ đường tiết niệu ở những bệnh nhân điều trị với empagliflozin. Cần nhắc nhở empagliflozin tạm thời ở những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng.

Viêm cân mạc hoại tử đáy chậu (Hoại thư Fournier): Các trường hợp bị viêm cân mạc hoại tử (còn gọi là hoại thư Fournier) đã được báo cáo ở các bệnh nhân nữ và nam dùng thuốc ức chế SGLT2 sau khi đưa thuốc ra thị trường. Đây là một tác dụng không mong muốn hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và có khả năng đe dọa tính mạng, cần can thiệp phẫu thuật khẩn cấp và điều trị kháng sinh.

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 ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 với một thuốc ức chế SGLT2. Thuốc trong nghiên cứu đó không phải là empagliflozin. Tuy nhiên, vẫn chưa rõ liệu nguy cơ này có gia tăng khi sử dụng các thuốc ức chế SGLT2 khác hay không.

Trong một phân tích tổng hợp về độ an toàn của 12.620 bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường typ 2, tần suất bệnh nhân bị cắt cụt chi dưới là tương tự giữa empagliflozin và placebo. Trong thử nghiệm lớn nhất có đối chứng với placebo trên 7.020 bệnh nhân (thử nghiệm EMPA-REG OUTCOME), trong tổng số 88 % các trường hợp cắt cụt chi đã được báo cáo, cắt cụt chi dưới xảy ra ở 1,8 % bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin 10 mg, ở 2,0 % bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin 25 mg, ở 1,8 % bệnh nhân trong nhóm placebo. Điều quan trọng là phải tư vấn cho bệnh nhân đái tháo đường cách chăm sóc bản thân dự phòng thường xuyên.

Xét nghiệm nước tiểu: Do cơ chế tác dụng của thuốc, bệnh nhân sử dụng empagliflozin sẽ có kết quả dương tính với glucose trong nước tiểu.

Bệnh thâm nhiễm hoặc bệnh cơ tim Takotsubo: Bệnh nhân mắc bệnh thâm nhiễm hoặc bệnh cơ tim Takotsubo chưa được nghiên cứu cụ thể. Do đó, hiệu quả ở những bệnh nhân này vẫn chưa được xác định.

Đánh giá xét nghiệm nước tiểu: Do cơ chế hoạt động của thuốc, bệnh nhân sẽ có kết quả xét nghiệm glucose trong nước tiểu dương tính.

Can thiệp vào xét nghiệm 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG): Không khuyến cáo theo dõi kiểm soát đường huyết bằng xét nghiệm 1,5-AG vì phép đo 1,5-AG không đáng tin cậy trong việc đánh giá kiểm soát đường huyết ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế SGLT2. Nên sử dụng các phương pháp thay thế để theo dõi kiểm soát đường huyết.

Thuốc có chứa lactose: Thuốc có chứa lactose monohydrate, chính vì vậy với những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp với galactose, thiếu men tiêu hóa lactose



(Lactase) hoặc mắc hội chứng rối loạn hấp thu glucose - galactose không nên dùng thuốc này. Mỗi viên thuốc chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg), về cơ bản là “không chứa natri”.

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

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy empagliflozin đi qua nhau thai trong giai đoạn cuối của thai kỳ 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. Không có dữ liệu về sử dụng thuốc trên phụ nữ có thai, chỉ nên dùng thuốc nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Không có dữ liệu trên người về bài tiết empagliflozin vào sữa mẹ. Dữ liệu dược lực học/độc tính hiện có ở động vật cho thấy empagliflozin/chất chuyển hóa bài tiết vào sữa. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ. Không nên sử dụng thuốc trong thời kỳ cho con bú.

Khả năng sinh sản

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

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

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc. Bệnh nhân nên thực hiện các biện pháp phòng ngừa để tránh bị hạ đường huyết khi lái xe và vận hành máy móc, đặc biệt khi sử dụng empagliflozin kết hợp với sulphonylurea và/hoặc insulin.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác dược lực học

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

Insulin và các thuốc kích thích tiết insulin như sulfonyleurea có thể gây tụt đường huyết. Do đó, có thể cần dùng liều thấp hơn insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin để giảm nguy cơ hạ đường huyết khi dùng kết hợp với empagliflozin.

Tương tác dược động học

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến empagliflozin

Dữ liệu in vitro gợi ý rằng con đường chuyển hóa chính của empagliflozin ở người là sự glucuronid hóa bởi uridin 5'-diphospho glucuronosyltransferase UGT A3, UGT8, UGT1A9 và UGT2B7.

Empagliflozin là cơ chất của các chất vận chuyển hấp thụ OAT3, OATP1B1 và OATP1B3, nhưng không phải OAT 1 và OCT2, empagliflozin là cơ chất của P-glycoprotein (P-gp) và protein kháng ung thư vú (BCRP).

Sử dụng đồng thời empagliflozin với probenecid, một chất ức chế các enzym UGT và OAT3, làm tăng 26 % nồng độ đỉnh empagliflozin trong huyết tương (C_{max}) và tăng 53 % 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 điều trị đồng thời với các chất gây cảm ứng enzym UGT do có nguy cơ giảm



liều qua. Nếu phải dùng đồng thời một chất cảm ứng các enzym UGT này, cần theo dõi kiểm soát đường huyết để đánh giá đáp ứng với empagliflozin.

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

Sự ức chế các chất vận chuyển OATP1B1/1B3 khi 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.

Mức độ phơi nhiễm với empagliflozin tương tự khi dùng và không dùng chung với verapamil, một chất ức chế P-gp, cho thấy rằng việc ức chế P-gp không có bất kỳ tác dụng lâm sàng nào đối với empagliflozin.

Các nghiên cứu về 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, torasemid và hydrochlorothiazide.

Ảnh hưởng của empagliflozin đến các thuốc khác

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. Do đó, không có tương tác thuốc - thuốc khi dùng đồng thời empagliflozin với các cơ chất của các enzym trên.

Empagliflozin không ức chế P-gp ở liều điều trị. Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, empagliflozin không có tương tác với các hoạt chất là cơ chất của P-gp. Sử dụng đồng thời digoxin, một cơ chất của 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.

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

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

Ảnh hưởng tới xét nghiệm 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Theo dõi kiểm soát đường huyết với xét nghiệm 1,5-AG không được khuyến cáo vì các phương pháp định lượng 1,5-AG không đáng tin cậy trong việc đánh giá kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế SGLT2. Nên sử dụng các phương pháp thay thế để theo dõi kiểm soát đường huyết.

Trẻ em

Các nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

Tương kỵ của thuốc

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn:

Bệnh đái tháo đường typ 2



Tổng cộng có 15.582 bệnh nhân đái tháo đường typ 2 được đưa vào các nghiên cứu lâm sàng để đánh giá tính an toàn của empagliflozin, trong đó 10.004 bệnh nhân sử dụng empagliflozin, một mình hoặc kết hợp với metformin, sulphonylurea, pioglitazone, chất ức chế DPP4, hoặc insulin.

Trong 6 thử nghiệm có đối chứng với giả dược kéo dài từ 18 đến 24 tuần, 3.534 bệnh nhân trong đó 1.183 người được điều trị bằng giả dược và 2.351 người được điều trị bằng empagliflozin.

Tỷ lệ chung của các tác dụng không mong muốn ở bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin tương tự như giả dược. Tác dụng không mong muốn được báo cáo thường gặp nhất là hạ đường huyết khi sử dụng với sulphonylurea hoặc insulin.

Suy tim

Các nghiên cứu EMPEROR bao gồm những bệnh nhân bị suy tim và có phân suất tống máu giảm (N=3.726) hoặc phân suất tống máu bảo tồn (N=5.985) được điều trị bằng empagliflozin 10 mg hoặc giả dược. Khoảng một nửa số bệnh nhân bị đái tháo đường typ 2. Phản ứng có hại thường gặp nhất của các nghiên cứu EMPEROR Reduced và EMPEROR-Preserved là giảm thể tích (empagliflozin 10 mg: 11,4 % giả dược: 9,7 %).

Bệnh thận mạn tính

Nghiên cứu EMPA-KIDNEY bao gồm những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính (N = 6.609) được điều trị bằng 10 mg empagliflozin hoặc giả dược. Khoảng 44 % bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường typ 2. Các tác dụng phụ thường gặp nhất trong nghiên cứu EMPA-KIDNEY là bệnh gút (empagliflozin 7,0 % so với giả dược 8,0 %) và tổn thương thận cấp tính (empagliflozin 2,8 % so với giả dược 3,5 %) được báo cáo thường xuyên hơn ở những bệnh nhân dùng giả dược.

Hồ sơ an toàn tổng thể của empagliflozin nhìn chung là nhất quán trong các chỉ định được nghiên cứu.

Tác dụng không mong muốn (ADR): Tần suất tác dụng không mong muốn ước tính được phân loại theo quy ước sau đây: Thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), chưa biết (không ước tính được từ dữ liệu sẵn có).

Rất thường gặp

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ đường huyết (khi dùng với sulfonylurea hoặc insulin).

Tim mạch: Giảm thể tích tuần hoàn.

Thường gặp

Nhiễm trùng: Nấm âm đạo, viêm âm hộ - âm đạo, viêm quy đầu và các nhiễm trùng đường sinh dục khác, nhiễm trùng đường tiết niệu (bao gồm viêm thận - bể thận và nhiễm khuẩn huyết từ đường tiết niệu).

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Khát.

Tiêu hóa: Táo bón.

Da và mô dưới da: Ngứa, phát ban.

Tiết niệu: Tăng bài niệu.

Xét nghiệm: Tăng lipid huyết.

Ít gặp

Da và mô dưới da: Mày đay, phù mạch.

Tiết niệu: Tiểu khó.

Xét nghiệm: Tăng creatinin huyết, giảm mức lọc cầu thận, tăng hematocrit.



Hiêm gặp

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Nhiễm toan ceton do đái tháo đường.

Nhiễm khuẩn: Viêm cân mạc hoại tử đáy chậu (Hoại thư Fournier).

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 sulfonylurea (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 sulfonylurea (empagliflozin 10 mg: 16,1 % empagliflozin 25 mg 11,5 %, giả dược 8,4 %), phối hợp insulin điều trị nền cùng hoặc không cùng với sulfonylurea (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 %).

Trong các nghiên cứu về suy tim EMPEROR, tần suất hạ đường huyết tương tự đã được ghi nhận khi sử dụng bổ sung với sulphonylurea hoặc insulin (empagliflozin 10 mg: 6,5 %, giả dược: 6,7 %).

Hạ đường huyết nghiêm trọng (các trường hợp cần 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 cũng hoặc không cùng với sulfonylurea (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).

Trong các nghiên cứu về suy tim EMPEROR, tình trạng hạ đường huyết nghiêm trọng được quan sát thấy ở tần suất tương tự ở những bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường khi được điều trị bằng empagliflozin và giả dược bổ sung vào sulphonylurea hoặc insulin (empagliflozin 10 mg: 2,2 %, giả dược: 1,9 %).

Nấm âm đạo, viêm âm hộ và âm đạo, viêm quy đầu và nhiễm trùng 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 25 mg: 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.

Trong các nghiên cứu về suy tim EMPEROR, tần suất các bệnh nhiễm trùng này rõ rệt hơn ở những bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường (empagliflozin 10 mg: 2,3 %; giả dược: 0,8 %) so với những bệnh nhân không mắc bệnh tiểu đường (empagliflozin 10 mg: 1,7 %; giả dược: 0,7 %) khi được điều trị bằng empagliflozin so với giả dược.

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 25 mg: 3,3 %) so với giả dược (1,4 %). Hầu hết tác dụng không mong muốn 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.

Trong các nghiên cứu về suy tim EMPEROR, tình trạng đi tiểu nhiều được quan sát thấy ở tần suất tương tự ở những bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin và giả dược (empagliflozin 10 mg: 0,9 %, giả dược 0,5 %).

Nhiễm trùng đường tiết niệu

Tần suất chung tác dụng không mong muốn 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 10 mg (2,3 %) hoặc empagliflozin 25 mg (4,3 %) so với giả dược (2,1 %).

Creatinin máu tăng/Giảm mức lọc cầu thận

Tần suất tăng creatinin trong máu và giảm mức lọc cầu thận là tương tự empagliflozin và giả dược (tăng creatinin trong máu: empagliflozin 10 mg 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 %).

Việc bắt đầu tăng creatinin 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.

Trong nghiên cứu EMPA-REG OUTCOME, những bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin đã trải qua sự sụt 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 lại mức cơ bản sau khi ngừng điều trị, cho thấy những thay đổi huyết động cấp tính có thể đóng vai trò trong những thay đổi chức năng thận này. Hiện tượng này cũng được quan sát thấy trong các nghiên cứu suy tim EMPEROR và nghiên cứu EMPA-KIDNEY.

Tăng lipid huyết thanh



Tỷ lệ phản ứng tăng trung bình từ mức cơ bản đối với empagliflozin 10 mg và 25 mg so với giả dược lần lượt là tổng lượng cholesterol là 4,9 % và 5,7 % so với 3,5 %; cholesterol HDL là 3,3 % và 3,5 % so với 0,4 %; cholesterol LDL là 9,5 % và 10,0 % so với 7,5 %; triglyceride là 9,2 % và 9,9 % so với 10,5 %.

Tăng hematocrit

Thay đổi trung bình từ mức ban đầu về hematocrit lần lượt 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 kết quả EMPA-REG, các giá trị hematocrit trở lại mức ban đầu sau thời gian theo dõi 30 ngày sau khi ngừng điều trị.

Trẻ em: Trong thử nghiệm DINAMO, 157 trẻ em từ 10 tuổi trở lên mắc bệnh tiểu đường typ 2 đã được điều trị, trong đó 52 bệnh nhân được dùng empagliflozin, 52 bệnh nhân được dùng linagliptin và 53 bệnh nhân được dùng giả dược. Trong giai đoạn kiểm soát giả dược, phản ứng có hại của thuốc thường gặp nhất là hạ đường huyết với tỷ lệ chung cao hơn đối với bệnh nhân trong nhóm dùng empagliflozin so với giả dược. (empagliflozin 10 mg và 25 mg, gộp lại: 23,1 %, giả dược: 9,4 %). Không có trường hợp nào trong số này là nghiêm trọng hoặc cần hỗ trợ. Nhìn chung, hồ sơ an toàn ở trẻ em tương tự như hồ sơ an toàn ở người lớn mắc bệnh tiểu đường typ 2.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc gia.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nên tạm ngừng thuốc trong trường hợp người bệnh bị giảm thể tích tuần hoàn cho đến khi điều chỉnh được tình trạng giảm thể tích tuần hoàn.

Xem xét giảm liều của insulin hoặc sulfonylurea khi kết hợp cùng để tránh nguy cơ hạ đường huyết.

Ngừng thuốc ngay lập tức nếu nghi ngờ hoặc chẩn đoán nhiễm toan ceton do đái tháo đường. Không khuyến cáo sử dụng lại thuốc ở những người bệnh có tiền sử nhiễm toan ceton do đái tháo đường khi đang dùng thuốc ức chế SGLT2 trừ khi xác định được rõ yếu tố gây ra và đã khắc phục được.

Bệnh nhân nên tìm kiếm sự chăm sóc y tế nếu họ gặp phải các triệu chứng dự báo viêm cân mạc hoại tử đáy chậu như đau, sưng, ban đỏ, hoặc sưng tấy ở vùng sinh dục hoặc tầng sinh môn, kèm theo sốt hoặc khó chịu. Cần lưu ý rằng nhiễm trùng niệu - sinh dục hoặc áp xe tầng sinh môn có thể báo trước viêm cân hoại tử. Nếu nghi ngờ bị hoại thư Fournier, nên ngừng dùng empagliflozin và tiến hành điều trị kịp thời (bao gồm cả thuốc kháng sinh và phẫu thuật cắt bỏ mô hoại tử).

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng: Trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, liều đơn lên đến 800 mg empagliflozin ở những người tình nguyện khỏe mạnh và nhiều liều hàng ngày lên đến 100 mg empagliflozin ở những bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường typ 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 được quan sát thấy không phụ thuộc vào liều lượng và không có ý nghĩa lâm sàng. Không có kinh nghiệm nào về liều lượng trên 800 mg ở người.

Xử trí: Trong trường hợp quá liều, tích cực theo dõi để có biện pháp xử trí kịp thời. Việc loại trừ empagliflozin qua lọc máu chưa được nghiên cứu.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC



Nhóm dược lý: Chất ức chế SGLT2

Mã ATC: A10BK03

Empagliflozin là một chất ức chế thuận nghịch, có hiệu lực cao (IC_{50} là 1,3 nmol) và ức chế cạnh tranh chọn lọc SGLT2. Empagliflozin không ức chế các chất vận chuyển glucose khác, quan trọng đối với việc vận chuyển glucose vào các mô ngoại vi và chọn lọc gấp 5.000 lần SGLT2 so với SGLT1, chất vận chuyển chính chịu trách nhiệm hấp thụ glucose trong ruột.

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 glucose huyết ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 theo cơ chế giảm tái hấp thu glucose ở thận. Lượng glucose được loại bỏ qua thận theo cơ chế đường thải qua nước tiểu phụ thuộc vào nồng độ glucose 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. Ngoài ra, khởi đầu dùng empagliflozin làm tăng bài tiết natri dẫn đến lợi tiểu thẩm thấu và giảm thể tích nội mạch.

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

Empagliflozin cải thiện nồng độ glucose huyết cả 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 hòa đường huyết của insulin, điều này góp phần làm giảm nguy cơ hạ glucose 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). Ngoài ra, bài tiết glucose niệu cũng làm mất calo, liên quan với giảm béo và giảm cân. Tăng glucose niệu khi dùng empagliflozin đi kèm với lợi tiểu, có thể góp phần làm giảm huyết áp trung bình và ổn định. Bài tiết glucose niệu, natri niệu và lợi tiểu thẩm thấu quan sát được với empagliflozin có thể góp phần vào cải thiện hiệu quả tim mạch.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu: Sau khi uống, empagliflozin được hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được với T_{max} trung bình là 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 thải trừ tương đối chậm.

AUC huyết tương và C_{max} trung bình ở trạng thái ổn định lần lượt là 1.870 nmol.h/lít và 259 nmol/lít khi dùng liều empagliflozin 10 mg; 4.740 nmol.h/lít và 687 nmol/lít khi dùng empagliflozin liều 25 mg một lần mỗi ngày. 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 được 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 khỏe 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 dùng khi đói. Ảnh hưởng của thức ăn tới dược động học empagliflozin 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: Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định biểu kiến được ước tính là 73,8 lít dựa trên phân tích dược động học quần thể. Sau khi dùng dung dịch uống [C]-empagliflozin ở người tình



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

Chuyển hóa: Không có chất chuyển hóa chính nào của empagliflozin được tìm thấy trong huyết tương người và chất chuyển hóa chủ yếu là 3 chất liên hợp glucuronid (2-O-, 3-O- và 6-O-glucuronide). Nồng độ trong vòng 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 con đường chuyển hóa chính của empagliflozin ở người là sự glucuronid hóa bởi các uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase UGT2B7, UKTI A3, UGT1A8 và UGT1A9.

Thải trừ: Dựa vào phân tích dược động học quần thể, nửa đời thải trừ cuối cùng của empagliflozin ước tính khoảng 12,4 giờ và độ thanh thải đường uống biểu kiến là 10,6 IU/giờ. Biến thiên giữa các cá thể về độ thanh thải empagliflozin đường uống là 39,1 %.

Với liều dùng 1 lần/ngày, nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định của empagliflozin đạt được sau khi dùng liều thứ năm. Cũng 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 người tình nguyện khỏe mạnh uống dung dịch [¹⁴C]-empagliflozin, khoảng 96 % thuốc 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 ở dạng 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.

Đối tượng đặc biệt

Suy thận

Ở những bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng (eGFR < 30 - < 90 ml/phút/1,73 m² và những bệnh nhân suy thận/bệnh thận giai đoạn cuối (ESKD), AUC của empagliflozin tăng lần lượt khoảng 18 %, 20 %, 66 % và 48 % so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của empagliflozin tương tự ở những bệnh nhân suy thận trung bình và suy thận/ESKD so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của empagliflozin cao hơn khoảng 20 % ở những bệnh nhân suy thận nhẹ và nặng so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Phân tích dược động học quần thể cho thấy độ thanh thải đường uống biểu kiến của empagliflozin giảm khi eGFR giảm dẫn đến tăng phơi nhiễm thuốc.

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 % tương ứng, so với những đối tượng có chức năng gan bình thường.

Chỉ số khối cơ thể

Chỉ số khối cơ thể không có tác dụng có liên quan về mặt lâm sàng đối với dược động học của empagliflozin dựa trên phân tích dược động học quần thể. Trong phân tích này, AUC được ước tính thấp hơn 5,82 %, 10,4 % và 17,3 % ở những đối tượng có BMI lần lượt là 30, 35 và 45 kg/m² so với những đối tượng có chỉ số khối cơ thể là 25 kg/m².

Giới tính

Giới tính không có tác động có liên quan về mặt lâm sàng đến dược động học của empagliflozin dựa trên phân tích dược động học quần thể.

Chủng tộc:



Trong phân tích dược động học quần thể, AUC được ước tính cao hơn 13,5 % ở người Châu Á có chỉ số khối cơ thể là 25 kg/m² so với người không phải Châu Á có chỉ số khối cơ thể là 25 kg/m².

Người cao tuổi

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

Trẻ em

Một nghiên cứu Giai đoạn 1 nhi khoa đã kiểm tra 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 < 18 tuổi mắc bệnh tiểu đường typ 2. Các phản ứng dược động học và dược lực học quan sát được phù hợp với những phản ứng được tìm thấy ở đối tượng người lớn.

Một nghiên cứu Giai đoạn 3 nhi khoa đã kiểm tra dược động học và dược lực học (thay đổi HbA1c so với ban đầu) của empagliflozin 10 mg với khả năng tăng liều lên 25 mg ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến 17 tuổi mắc bệnh tiểu đường typ2. Mỗi quan hệ phơi nhiễm-đáp ứng quan sát được nhìn chung là tương đương ở người lớn và trẻ em và thanh thiếu niên. Dùng empagliflozin đường uống dẫn đến phơi nhiễm trong phạm vi quan sát được ở bệnh nhân người lớn. Nồng độ đáy trung bình hình học và nồng độ trung bình hình học quan sát được sau 1,5 giờ dùng thuốc ở trạng thái ổn định là 26,6 nmol/l và 308 nmol/l với empagliflozin 10 mg một lần mỗi ngày và 67,0 nmol/l và 525 nmol/l với empagliflozin 25 mg một lần mỗi ngày.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Dữ liệu phi lâm sàng cho thấy không có mối nguy hiểm đặc biệt nào đối với con người dựa trên các nghiên cứu thông thường về dược lý an toàn, độc tính di truyền, khả năng sinh sản và sự phát triển phôi thai sớm. Trong các nghiên cứu độc tính dài hạn ở loài gặm nhấm và chó, các dấu hiệu độc tính đã được quan sát thấy ở mức phơi nhiễm lớn hơn hoặc bằng 10 lần liều lâm sàng của empagliflozin. Hầu hết độc tính đều phù hợp với dược lý thứ cấp liên quan đến mất glucose qua nước tiểu và mất cân bằng điện giải bao gồm giảm cân và mỡ cơ thể, tăng lượng thức ăn tiêu thụ, tiêu chảy, mất nước, giảm glucose huyết thanh và tăng các thông số huyết thanh khác phản ánh sự gia tăng chuyển hóa protein và tân tạo glucose, những thay đổi về nước tiểu như đa niệu và glucose niệu, và những thay đổi vi mô bao gồm khoáng hóa ở thận và một số mô mềm và mạch máu. Bằng chứng vi mô về tác động của dược lý phóng đại lên thận được quan sát thấy ở một số loài bao gồm giãn ống thận, và khoáng hóa ống thận và vùng chậu ở mức xấp xỉ gấp 4 lần mức phơi nhiễm AUC lâm sàng của empagliflozin liên quan đến liều 25 mg.

Empagliflozin không gây độc tính di truyền: Trong một nghiên cứu về khả năng gây ung thư trong 2 năm, empagliflozin không làm tăng tỷ lệ mắc khối u ở chuột cái lên đến liều cao nhất là 700 mg/kg/ngày, tương ứng với khoảng 72 lần mức phơi nhiễm AUC lâm sàng tối đa với empagliflozin. Ở chuột đực, các tổn thương tăng sinh mạch máu lành tính liên quan đến điều trị (u máu) của hạch bạch huyết mạc treo đã được quan sát thấy ở liều cao nhất, nhưng không phải ở liều 300 mg/kg/ngày, tương ứng với khoảng 26 lần mức phơi nhiễm lâm sàng tối đa với empagliflozin. Các khối u tế bào kẽ ở tinh hoàn được quan sát thấy với tỷ lệ mắc cao hơn ở chuột ở liều 300 mg/kg/ngày trở lên, nhưng không phải ở liều 100 mg/kg/ngày, tương ứng với khoảng 18 lần mức phơi nhiễm lâm sàng tối đa với empagliflozin. Cả hai khối u đều phổ biến ở chuột và không có khả năng liên quan đến con người.

Empagliflozin không làm tăng tỷ lệ mắc khối u ở chuột cái ở liều lên đến 1.000 mg/kg/ngày, tương ứng với khoảng 62 lần mức phơi nhiễm lâm sàng tối đa với empagliflozin. Empagliflozin gây ra khối u thận ở chuột đực ở liều 1.000 mg/kg/ngày, nhưng không phải ở liều 300 mg/kg/ngày, tương ứng với khoảng 11 lần mức phơi nhiễm lâm sàng tối đa với empagliflozin. Cơ chế hoạt động của các khối u này phụ thuộc vào khuynh hướng tự nhiên của chuột đực đối



với bệnh lý thận và con đường chuyển hóa không phản ánh con người. Khối u thận ở chuột đực được coi là không liên quan đến con người.

Ở mức phơi nhiễm vượt quá mức phơi nhiễm ở người sau liệu điều trị, empagliflozin không có tác dụng phụ nào đối với khả năng sinh sản hoặc sự phát triển phôi thai sớm. Empagliflozin được dùng trong giai đoạn hình thành cơ quan không gây quái thai. Chỉ ở liều độc đối với mẹ, empagliflozin cũng gây ra tình trạng xương chi cong ở chuột và làm tăng tình trạng mất phôi thai ở thỏ.

Trong các nghiên cứu độc tính trước và sau khi sinh ở chuột, tình trạng tăng cân chậm ở con được quan sát thấy ở mức phơi nhiễm của mẹ gấp khoảng 4 lần mức phơi nhiễm lâm sàng tối đa với empagliflozin. Không thấy tác dụng như vậy ở mức phơi nhiễm toàn thân bằng mức phơi nhiễm lâm sàng tối đa với empagliflozin. Sự liên quan của phát hiện này đối với con người vẫn chưa rõ ràng.

Trong một nghiên cứu về độc tính ở chuột non, khi empagliflozin được dùng từ ngày thứ 21 sau sinh cho đến ngày thứ 90 sau sinh, chỉ thấy giãn ống thận và bể thận ở mức độ nhẹ đến không có tác dụng phụ ở chuột non với liều 100 mg/kg/ngày, gấp khoảng 11 lần liều lâm sàng tối đa là 25 mg. Những phát hiện này không còn nữa sau 13 tuần phục hồi không dùng thuốc

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 2 vỉ Alu/PVC × 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 3 vỉ Alu/PVC × 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 5 vỉ Alu/PVC × 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG VÀ TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản: Để ở nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Công ty TNHH MTV Dược phẩm LA TERRE FRANCE

Lô B3-1, góc đường D4-N1, khu công nghiệp Hựu Thạnh, Xã Hựu Thạnh, Huyện Đức Hòa, Tỉnh Long An, Việt Nam.