

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

RxEMPATAB

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo theo đơn thuốc

Thông báo cho bác sỹ hoặc dược sỹ khi gặp phải tác dụng không mong muốn của thuốc

Thành phần công thức cho 1 viên

Thành phần hoạt chất: Empagliflozin: 10 mg.

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose, croscarmellose sodium, aerosil, magnesi stearat, HPMC E6, PEG 6000, titan dioxid, talc, oxyd sắt vàng vừa đủ 1 viên.

Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén tròn, đường kính 9 mm, bao phim màu vàng.

Chỉ định

EMPATAB (empagliflozin) được chỉ định trong điều trị đái tháo đường tít 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, Tương tác và Các đặc tính dược học để có dữ liệu về các dạng phối hợp).

Liều dùng, cách dùng

Liều dùng

Liều khởi đầu khuyến cáo là 10 mg empagliflozin một lần trong ngày đối với đơn trị liệu và được kết hợp với các thuốc khác để điều trị bệnh đái tháo đường. Ở những bệnh nhân đã dung nạp empagliflozin liều 10mg 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 25mg một lần trong ngày. Liều tối đa mỗi ngày là 25mg (Xem mục Cảnh báo đặc biệt 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 thuốc và Tác dụng không mong muốn của thuốc).

Các nhóm bệnh nhân 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 $\geq 60\text{mL/phút/1,73m}^2$ hoặc CrCl $\geq 60\text{mL/phút}$. Không nên dùng khởi đầu empagliflozin trên bệnh nhân có eGFR $< 60\text{mL/phút/1,73m}^2$ hoặc CrCl $< 60\text{mL/phút}$. Với bệnh nhân dung nạp empagliflozin có eGFR liên tục rơi vào khoảng dưới 60mL/phút/1,73m^2 hoặc CrCl dưới 60mL/phút , nên điều chỉnh hoặc duy trì liều 10 mg mỗi ngày. Nên ngừng dùng empagliflozin khi eGFR liên tục dưới 45mL/phút/1,73m^2 hoặc CrCl dưới 45mL/phút .

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

Bệnh nhân suy gan

Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan. Nồng độ empagliflozin tăng ở những bệnh nhân suy gan nặng. Kinh nghiệm điều trị trên bệnh nhân suy gan nặng còn hạn chế, do đó không khuyến cáo dùng thuốc cho nhóm bệnh nhân này (Xem mục Đặc tính 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 đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc).

Bệnh nhi

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

Cách dùng

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

Chống chỉ định

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

Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc

Bệnh nhân đái tháo đường nhiễm toan ceton (Diabetic ketoacidosis)

Rất hiếm các trường hợp đái tháo đường toan ceton (DKA) bao gồm cả các trường hợp đe dọa đến tính mạng hoặc tử vong được báo cáo trên bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc ức chế SGLT2, bao gồm empagliflozin. Trong một vài trường hợp, tình trạng này xuất hiện một cách không điển hình, chỉ với sự tăng trung bình đường trong máu, dưới 14mmol/L (250mg/dL). Không biết được liệu nhiễm toan ceton có xảy ra nhiều hơn với liều empagliflozin cao hơn hay không. Mặc dù nhiễm toan ceton ít có khả năng xảy ra ở các bệnh nhân không bị đái tháo đường, nhưng cũng đã có ghi nhận ở những bệnh nhân này.

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 nhiễm toan ceton cho bệnh nhân ngay lập tức, bất kể mức đường huyết.

Ở bệnh nhân nghi ngờ hoặc được chẩn đoán có đái tháo đường toan ceton, nên ngừng điều trị bằng empagliflozin ngay lập tức.

Nên tạm ngừng điều trị ở những bệnh nhân nhập viện để làm các phẫu thuật lớn hoặc bị bệnh cấp tính nặng. Khuyến cáo theo dõi toan ceton ở những bệnh nhân này, ưu tiên đo nồng độ ceton trong máu hơn là 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 thể có nguy cơ cao bị đái tháo đường toan ceton bao gồm bệnh nhân có chức năng dự trữ của tế bào beta thấp (ví dụ bệnh nhân tiểu đường type 2 với C-peptide thấp hoặc đái tháo đường tiềm ẩn tự miễn ở tuổi trưởng thành (LADA) hoặc bệnh nhân có tiền sử viêm tụy), bệnh nhân bị các bệnh dẫn tới phải hạn chế dùng thức ăn hoặc bị mất nước nghiêm trọng, bệnh

nhân giảm liều insulin và bệnh nhân tăng nhu cầu với insulin do các bệnh cấp tính, phẫu thuật hoặc nghiện rượu. Nên sử dụng thận trọng các thuốc ức chế SGLT2 ở những bệnh nhân này.

Không khuyến cáo sử dụng lại các thuốc ức chế SGLT2 ở những bệnh nhân trước đó đã bị đái tháo đường toan 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 sử dụng empagliflozin trên bệnh nhân đái tháo đường týp 1. Dữ liệu từ thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân tiểu đường týp 1 cho thấy đái tháo đường toan ceton xảy ra với tần suất thường gặp hơn khi được điều trị bằng empagliflozin 10 mg và 25 mg như một chất bổ sung insulin so với giả dược.

Suy thận

Do dữ liệu hạn chế không nên bắt đầu điều trị bằng empagliflozin trên bệnh nhân có eGFR < 20mL/phút/1,73m².

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

Hiệu quả làm giảm glucose của empagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận và giảm ở những bệnh nhân có eGFR < 45mL/phút/1,73m² và có khả năng không có hiệu quả ở bệnh nhân có eGFR < 30mL/phút/1,73m².

Theo dõi chức năng thận

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

- Trước khi khởi đầu điều trị với empagliflozin và định kỳ kiểm tra trong quá trình điều trị, tức là tối thiểu kiểm tra hàng năm.
- Trước khi bắt đầu điều trị phối hợp với bất kỳ thuốc nào có thể có ảnh hưởng xấu 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 thai đường qua nước tiểu có thể dẫn đến giảm huyết áp vừa phải. Do đó, nên thận trọng khi kê toa ở những bệnh nhân mà sự giảm huyết áp gây ra bởi empagliflozin có thể tạo ra một nguy cơ, ví dụ những bệnh nhân đã biết mắc bệnh tim mạch, bệnh nhân đang điều trị tăng huyết áp, có tiền sử hạ huyết áp hoặc bệnh nhân tuổi từ 75 trở lên.

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

Bệnh nhân cao tuổi

Tác dụng của empagliflozin lên sự thải trừ đường qua đường niệu liên quan đến các thuốc lợi niệu thẩm thấu, những thuốc có thể ảnh hưởng đến tình trạng đủ nước trong cơ thể. Bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên có thể có tăng nguy cơ giảm thể tích. Số lượng bệnh nhân ở nhóm này điều trị với empagliflozin gặp tác dụng phụ cao hơn so với nhóm dùng giả dược. Do đó cần đặc biệt chú ý đến nguy cơ giảm thể tích trong các trường hợp sử dụng đồng thời với các thuốc khác có nguy cơ dẫn đến giảm thể tích (ví dụ: thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE inhibitors)).

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp

Các trường hợp nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp bao gồm viêm bể thận, viêm niệu đạo đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin. Nên xem xét tạm ngừng điều trị bằng empagliflozin ở những bệnh nhân nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp.

Viêm mô hoại tử ở vùng đáy chậu (hoại thư Fournier)

Giám sát sau khi đưa ra thị trường, các trường hợp viêm mô hoại tử ở vùng đáy chậu (hoại thư Fournier) đã được báo cáo ở bệnh nhân nữ và nam dùng thuốc ức chế SGLT2. Đây là trường hợp hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và có nguy cơ đe dọa đến tính mạng, đòi hỏi phải can thiệp phẫu thuật khẩn cấp và điều trị bằng kháng sinh.

Bệnh nhân nên được tư vấn y tế nếu họ gặp phải sự kết hợp của các triệu chứng đau, ấn đau thực thể, ban đỏ hoặc sưng ở vùng sinh dục hoặc vùng đáy chậu, cùng với sốt hoặc khó chịu. Xin lưu ý rằng nhiễm trùng niệu sinh dục hoặc áp xe quanh hậu môn có thể xảy ra trước viêm mô hoại tử. Nếu nghi ngờ hoại thư Fournier, nên ngừng sử dụng empagliflozin và điều trị kịp thời (bao gồm cả kháng sinh và phẫu thuật ổ viêm).

Cắt cụt chi dưới

Sự gia tăng các trường hợp phải 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 biết liệu điều này có xảy ra với các thuốc cùng nhóm. Đối với tất cả bệnh nhân tiểu đường, điều quan trọng là phải tư vấn cho bệnh nhân về chăm sóc bàn chân định kỳ.

Tổn thương gan

Các trường hợp tổn thương gan với empagliflozin 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.

Tăng tỉ lệ thể tích hồng cầu

Tăng tỉ lệ thể tích hồng cầu đã được theo dõi khi điều trị với empagliflozin.

Bệnh thận mãn tính

Bệnh nhân có albumin niệu có thể được hưởng lợi ích hơn từ việc điều trị bằng empagliflozin.

Các bệnh xâm nhiễm (Infiltrative disease) hoặc bệnh cơ tim Takotsubo

Bệnh nhân mắc bệnh xâm nhiễm hoặc mắc bệnh cơ tim Takotsubo chưa được nghiên cứu cụ thể. Do đó hiệu quả của empagliflozin ở những bệnh nhân này chưa được thiết lập.

Các xét nghiệm nước tiểu

Do cơ chế tác dụng của thuốc, bệnh nhân đang dùng empagliflozin sẽ cho kết quả xét nghiệm dương tính với đường trong nước tiểu.

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

Việc đánh giá đường huyết với phương pháp xét nghiệm 1,5-anhydroglucitol không được khuyến nghị do phương pháp này không đủ tin cậy trong việc đánh giá đường huyết ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế SGLT2. Nên sử dụng phương pháp thay thế để đánh giá và kiểm soát đường huyết.

Lactose

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

Natri

Mỗi viên thuốc chứa ít hơn 1mmol natri (23 mg), như vậy là về cơ bản có thể coi là không có natri.

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

Thời kỳ mang thai

Không có dữ liệu từ việc sử dụng empagliflozin ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy empagliflozin đi qua nhau thai ở giai đoạn cuối kỳ mang thai ở một mức độ rất hạn chế nhưng không chỉ ra tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến sự phát triển phôi thai ở thời kỳ đầu. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy tác dụng phụ đối với sự phát triển của trẻ sau sinh. Để phòng ngừa, tốt nhất là tránh sử dụng empagliflozin trong khi mang thai.

Phụ nữ đang cho con bú

Không có sẵn dữ liệu ở người về khả năng bài tiết empagliflozin vào sữa. Dữ liệu độc tính có sẵn ở động vật đã cho thấy sự bài tiết empagliflozin trong sữa. Vì không thể loại trừ nguy cơ cho trẻ sơ sinh/trẻ dưới 1 tuổi, empagliflozin không nên được sử dụng trong thời gian cho con bú.

Khả năng sinh sản

Không có nghiên cứu nào về ảnh hưởng của empagliflozin đến khả năng sinh sản ở người được tiến hành. Các nghiên cứu trên động vật cũng không chỉ ra tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến khả năng sinh sản.

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

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

Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác dược lực học

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

Insulin và các thuốc kích thích bài tiết insulin như sulphonylurea: Có thể làm tăng nguy cơ hạ đường huyết. Do đó, khi dùng phối hợp với empagliflozin có thể phải dùng insulin và các thuốc kích thích bài tiết insulin với liều thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết.

Tương tác dược động học

Tác dụng 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 uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 và UGT2B7. Empagliflozin là cơ chất của các chất vận chuyển hấp thu của con người OAT3, OATP1B1 và OATP1B3, nhưng không phải OAT1 và OCT2. Empagliflozin là một cơ chất của P-glycoprotein (P-gp) và protein đề kháng ung thư vú (BCRP).

Phối hợp empagliflozin với probenecid, chất ức chế enzyme UGT và OAT3, dẫn đến sự gia tăng 26% nồng độ trong huyết tương của empagliflozin (C_{max}) và tăng 53% diện tích dưới đường cong nồng độ (AUC). Những thay đổi này không được xem là có ý nghĩa lâm sàng.

Tác dụng của cảm ứng UGT đối với empagliflozin chưa được nghiên cứu. Nên tránh điều trị bằng các thuốc gây cảm ứng các enzyme UGT đã biết do nguy cơ tiềm tàng giảm hiệu quả.

Một nghiên cứu tương tác với gemfibrozil, chất ức chế in vitro của các chất vận chuyển OAT3 và OATP1B1 / 1B3, cho thấy tăng 15% Cmax và tăng 59% AUC của empagliflozin sau khi dùng chung. Những thay đổi này không được xem là có ý nghĩa lâm sàng.

Ức chế các chất vận chuyển OATP1B1/1B3 bằng cách phối hợp với rifampicin dẫn đến tăng 75% Cmax và tăng 35% AUC của empagliflozin. Những thay đổi này không được xem là có ý nghĩa lâm sàng.

Phối hợp empagliflozin tương tự khi dùng độc lập và dùng đồng thời với verapamil, chất ức chế P-gp cho thấy rằng ức chế P-gp không có bất kỳ tác dụng lâm sàng nào đối với empagliflozin.

Các nghiên cứu tương tác cho thấy dược động học của empagliflozin không bị ảnh hưởng bởi sự phối hợp với metformin, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin.

Tác dụng của empagliflozin đối với các sản phẩm thuốc khác

Đánh giá tương tác thuốc in vitro empagliflozin không ức chế, bất hoạt hoặc kích thích đến các đồng dạng CYP450. Empagliflozin không ức chế UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 hay UGT2B7. Ở những liều điều trị, khả năng ức chế thuận nghịch hoặc bất hoạt phần lớn các đồng dạng CYP450 và UGT của empagliflozin là ít. Các tương tác thuốc-thuốc liên quan đến phần lớn đồng dạng CYP450 và UGT với empagliflozin và các cơ chất của những men này khi sử dụng đồng thời vì thế xem như không đáng kể.

Empagliflozin không ức chế các chất vận chuyển hấp thu trên người như OAT3, OATP1B1 và OATP1B3 trên in vitro ở nồng độ tương tự trong huyết tương, do đó tương tác thuốc-thuốc với chất nền của các chất vận chuyển hấp thu này được xem là không xảy ra.

Các nghiên cứu tương tác được thực hiện ở những người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy empagliflozin không có tác dụng lâm sàng đối với dược động học của metformin, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoxin, thuốc lợi tiểu và thuốc tránh thai dùng đường uống.

Tác dụng không mong muốn của thuốc

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Tổng cộng có 15,582 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 đã được đưa vào các nghiên cứu lâm sàng để đánh giá sự an toàn của empagliflozin, trong đó có 10.004 bệnh nhân sử dụng empagliflozin, đơn trị liệu hoặc kết hợp với metformin, sulphonylurea, pioglitazone, thuốc ức chế DPP-4 hoặc insulin.

Trên 6 thử nghiệm đối chứng giả dược trong khoảng thời gian từ 18 đến 24 tuần, trong số 3.534 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu có 1.183 người được điều trị bằng giả dược và 2.351 điều trị với empagliflozin. Tỷ lệ chung của các tác dụng phụ ở bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin tương tự như giả dược. Phản ứng bất lợi được báo cáo thường xuyên nhất là hạ đường huyết khi được sử dụng kết hợp với sulphonylurea hoặc insulin.

Bảng tóm tắt các phản ứng bất lợi (ADR) của empagliflozin dựa trên nghiên cứu lâm sàng và theo dõi lưu hành thuốc trên thị trường

(phân loại tuân suất ADR được xác định như sau: hay gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$) hoặc hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$)).

Tổ chức cơ thể bị ảnh hưởng	Hay gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Không biết rõ
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng		Nấm âm đạo, viêm âm hộ và âm đạo, viêm quy đầu và các loại nhiễm khuẩn đường sinh dục khác. Nhiễm khuẩn đường tiết niệu (bao gồm cả viêm bể thận và viêm niệu đạo)			Viêm mô hoại tử ở vùng đáy chậu (hoại thư Fournier)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Hạ đường huyết (khi sử dụng kết hợp với sulphonylurea hoặc insulin)	Khát nước		Đái tháo đường toan ceton	

Rối loạn ở da và các mô dưới da		Ngứa, phát ban	Nổi mề đay		Phù mạch
Rối loạn ở mạch			Giảm thể tích		
Rối loạn ở thận và tiết niệu		Tăng bài niệu	Đi tiểu khó		
Cận lâm sàng		Tăng lipid máu	Tăng creatinine máu / Giảm mức lọc cầu thận Tăng thể tích hồng cầu		

Mô tả các tác dụng ngoại ý chọn lọc

Hạ đường huyết

Tần suất hạ đường huyết phụ thuộc vào điều trị nền trong các nghiên cứu tương ứng. Tần suất này là tương tự giữa empagliflozin và giả dược trong đơn trị liệu, phối hợp với metformin, phối hợp với pioglitazone dùng cùng hoặc không cùng với metformin, phối hợp với linagliptin và metformin, thêm vào điều trị chuẩn và trong phối hợp của empagliflozin với metformin trên bệnh nhân chưa dùng thuốc bao giờ so với bệnh nhân đã được điều trị trước đó với từng thuốc riêng rẽ. Nhận thấy tần suất bệnh nhân bị hạ đường huyết tăng lên ở những bệnh nhân dùng empagliflozin phối hợp với metformin và sulfonylurea (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 sulfonylurea (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, tần suất với empagliflozin 10mg và empagliflozin 25mg 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 10mg: 39,8%; empagliflozin 25mg: 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 10mg: 51,1%; empagliflozin 25mg: 57,7%; giả dược: 58%).

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

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

Tần suất bệnh nhân bị hạ đường huyết nghiêm trọng được ghi nhận tăng lên ở những bệnh nhân dùng empagliflozin phối hợp với insulin điều trị nền cùng hoặc không cùng với metformin và cùng hoặc không cùng với sulfonylurea (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%), thêm empagliflozin vào điều trị tiêm insulin nhiều lần trong ngày phối hợp hoặc không phối hợp với metformin (empagliflozin 10mg: 1,6%; empagliflozin 25mg: 0,5%; giả dược: 1,6% trong 18 tuần đầu điều trị khi không thể điều chỉnh liều insulin và trong thử nghiệm kéo dài 52 tuần).

Nấm âm đạo, viêm âm hộ và âm đạo, viêm quy đầu và các loại nhiễm khuẩn đường sinh dục khác
Nấm âm đạo, viêm âm hộ và âm đạo, viêm quy đầu và các loại nhiễm khuẩn đường sinh dục khác được báo cáo thường xuyên hơn ở nhóm dùng empagliflozin (empagliflozin 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 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 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 tiết niệu

Tần suất chung biến cố ngoại ý nhiễm khuẩn đường tiết niệu là tương tự ở những bệnh nhân điều trị với empagliflozin 25mg và giả dược (7,0% và 7,2%), và cao hơn ở những bệnh nhân dùng empagliflozin 10mg (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 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 25mg (4,3%) so với giả dược (2,1%).

Tăng creatinin máu/ Giảm mức lọc cầu thận

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

Việc bắt đầu tăng 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.

Quá liều và cách xử trí

Triệu chứng

Trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, dùng liều duy nhất lên tới 800 mg empagliflozin (tương đương 32 lần liều tối đa được khuyến cáo mỗi ngày) ở những người tình nguyện khỏe mạnh và dùng liên tục hàng ngày với liều 100 mg empagliflozin (tương đương 4 lần liều tối đa được khuyến cáo mỗi ngày) ở bệnh tiểu đường loại 2 không cho thấy bất kỳ độc tính. Empagliflozin tăng bài tiết đường qua nước tiểu dẫn đến tăng lượng nước tiểu. Sự gia tăng lượng nước tiểu quan

sát được không phụ thuộc vào liều và không có ý nghĩa lâm sàng. Không có kinh nghiệm sử dụng liều trên 800 mg ở người.

Cách xử lý

Trong trường hợp quá liều, nên bắt đầu điều trị phù hợp theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Việc loại bỏ empagliflozin bằng thẩm phân máu chưa được nghiên cứu.

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị tiểu đường, nhóm ức chế SGLT-2.

Mã ATC: A10BK03

Cơ chế tác động

Empagliflozin là chất ức chế chất đồng vận chuyển natri glucose 2 (SGLT2) cạnh tranh, chọn lọc, mạnh và thuận nghịch với IC₅₀ là 1,5 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. Ngoài ra empagliflozin không ức chế các chất vận chuyển đường khác - quan trọng cho việc vận chuyển đường vào các mô ngoại biên.

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

Ở những bệnh nhân đái tháo đường type 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 type 2.

Empagliflozin cải thiện nồng độ đường huyết khi đói và sau khi ăn. Cơ chế tác dụng của empagliflozin không phụ thuộc vào chức năng tế bào beta và con đường điều hoà đường huyết của

insulin, điều này góp phần làm giảm nguy cơ hạ đường huyết. Cải thiện các chất đánh dấu đại diện cho chức năng tế bào beta đã được ghi nhận bao gồm HOMA- β (Mô hình Đánh giá cân bằng nội môi tế bào β) và tỉ lệ proinsulin/insulin. Thêm vào đó bài tiết đường niệu cũng làm mất calo, liên quan với giảm béo và giảm cân. Đã quan sát thấy tình trạng tăng đường niệu khi dùng empagliflozin đi kèm với lợi tiểu nhẹ, có thể góp phần làm giảm huyết áp trung bình và ổn định.

Đặc tính dược động học

Hấp thu:

Dược động học của empagliflozin đã được nghiên cứu rộng rãi ở cả những tình nguyện viên khỏe mạnh và bệnh nhân tiểu đường type 2. Sau khi uống, empagliflozin được hấp thu nhanh chóng với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống thuốc trung bình 1,5 giờ. Sau đó, nồng độ thuốc trong huyết tương giảm theo cách hai pha với pha phân phối nhanh và pha cuối tương đối chậm. Ở trạng thái ổn định, giá trị trung bình AUC và Cmax trong huyết tương là 1870nmol.h/lít và 259 nmol/lít với liều empagliflozin 10 mg và 4740 nmol.h/lít và 687 nmol/lít với 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 type 2.

Sử dụng liều 25mg 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 Cmax giảm khoảng 36% so với trạng thái đối. 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 73,8L. Sau khi dùng dạng uống dung dịch [^{14}C]-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 hoá chủ yếu là 3 chất liên hợp glucuronide (2-O-, 3-O-, và 6-O- glucuronide). Nồng độ trong tuần hoàn của mỗi chất chuyển hoá là ít hơn 10% tổng số các chất liên quan đến thuốc. Các nghiên cứu in vitro cho thấy đường chuyển hoá chính của empagliflozin ở người là glucuronid

hoá bởi các uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8, và UGT1A9.

Thải trừ:

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

Quy cách đóng gói

Hộp 3 vi, 10 vi x 10 viên, vi nhôm/nhôm.

Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng thuốc

Điều kiện bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín. Nơi khô, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất, không dùng thuốc quá hạn.

Tiêu chuẩn chất lượng thuốc: TCCS

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất

Công ty cổ phần Dược Trung Ương Mediplantex

Trụ sở: 358 Giải Phóng, Phương Liệt, Thanh Xuân, Hà Nội

Sản xuất tại: Nhà máy Dược phẩm số 2, Trung Hậu, Tiền Phong, Mê Linh, Hà Nội.

Hà Nội, ngày 22 tháng 04 năm 2024



PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC
Nguyễn Tiên Phong

26

