

**TỜ THÔNG TIN SỬ DỤNG THUỐC**  
**Rx – Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc**  
**VIÊN NÉN BAO PHIM**  
**EMPIGET TABLETS 10mg**  
Empagliflozin 10mg  
**EMPIGET TABLETS 25mg**  
Empagliflozin 25mg

**CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC:**

- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
- Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.
- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
- Để xa tầm tay trẻ em.

**THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC**  
**EMPIGET TABLETS 10mg**

Mỗi viên nén bao phim chứa:  
Thành phần hoạt chất: Empagliflozin.....10mg

Thành phần tá dược:  
Pharmatose DCL-11 (Lactose monohydrat), lactose monohydrat, Avicel PH-102 (Microcrystallin cellulose), Klucel EXF Pharm (Hydroxypropylcellulose), croscarmellose natri, Aerosil 200 (Colloidal silica khan), magnesi stearat, pharmacoat 606 (Hypromellose 6CPs), P.E.G. 6000 (Macrogol), titan dioxyd, oxyd sắt vàng.

**EMPIGET TABLETS 25mg**

Mỗi viên nén bao phim chứa:  
Thành phần hoạt chất: Empagliflozin.....25mg

Thành phần tá dược:  
Pharmatose DCL-11 (Lactose monohydrat), lactose monohydrat, Avicel PH-102 (Microcrystallin cellulose), Klucel EXF Pharm (Hydroxypropylcellulose), croscarmellose natri, Aerosil 200 (Colloidal silica khan), magnesi stearat, pharmacoat 606 (Hypromellose 6CPs), P.E.G. 6000 (Macrogol), titan dioxyd, oxyd sắt vàng.

**DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim.**

**EMPIGET TABLETS 10mg**

Viên nén bao phim hình tròn màu kem, hai mặt lõm, một mặt khắc "GP", mặt khác trơn.

**EMPIGET TABLETS 25mg**

Viên nén bao phim hình oval, màu kem, hai mặt lõm, trơn.

**CHỈ ĐỊNH**

EMPIGET TABLETS (Empagliflozin) được chỉ định như một liệu pháp bổ sung với chế độ ăn kiêng và tập thể dục nhằm cải thiện khả năng kiểm soát đường huyết ở người lớn bị đái tháo đường tuýp 2 như 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.

**CÁCH DÙNG VÀ LIỀU DÙNG**

Đơn trị liệu và điều trị phối hợp

Liều khởi đầu khuyến cáo là 10 mg empagliflozin một lần trong ngày cùng hoặc không cùng với thức ăn 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  $\geq 60\text{mL}/\text{phút}/1,73\text{m}^2$  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. Khi empagliflozin được sử dụng trong điều trị kết hợp với một sulphonylurea hoặc với insulin, có thể cần nhắc dùng liều sulphonylurea hoặc insulin thấp hơn để làm giảm nguy cơ hạ đường huyết.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân có eGFR  $\geq 60\text{mL}/\text{phút}/1,73\text{m}^2$  hoặc CrCl  $\geq 60\text{mL}/\text{phút}$ . Không nên dùng khởi đầu empagliflozin trên bệnh nhân có eGFR  $< 60\text{mL}/\text{phút}/1,73\text{m}^2$  hoặc CrCl  $< 60\text{mL}/\text{phút}$ .

60mL/phút. Với bệnh nhân dung nạp empagliflozin có eGFR liên tục rơi vào khoảng dưới 60mL/phút/1,73m<sup>2</sup> hoặc CrCl dưới 60mL/phút, nên điều chỉnh hoặc duy trì liều 10 mg mỗi ngày. Nên dừng dùng empagliflozin khi eGFR liên tục dưới 45mL/phút/1,73m<sup>2</sup> 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.

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.

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.

Bệnh nhi

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

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Empagliflozin chống chỉ định trong những trường hợp sau:

- Quá mẫn với empagliflozin hoặc bất kỳ tá dược nào.
- Suy thận nặng, bệnh thận giai đoạn cuối hoặc thâm tách máu.

**CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

**Cảnh báo chung:** Không nên sử dụng EMPIGET TABLETS ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1 hoặc bệnh nhân đái tháo đường toan xê tôn (diabetic ketoacidosis).

**Đái tháo đường toan xê tôn**

Rất hiếm các trường hợp đái tháo đường toan xê tôn, bao gồm cả trường hợp đe dọa đến tính mạng, được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và hậu mại trên bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc ức chế SGLT2, bao gồm empagliflozin. Trong một vài trường hợp, tình trạng này xuất hiện một cách không điển hình, chỉ với sự tăng trung bình glucose trong máu, dưới 14 mmol/L (250 mg/dL). Không biết được liệu đái tháo đường toan xê tôn có xảy ra nhiều hơn với liều empagliflozin cao hơn hay không.

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

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

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

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

Bệnh nhân có thể có nguy cơ cao hơn bị đái tháo đường toan xê tôn, bao gồm bệnh nhân có chức năng dự trữ của tế bào beta thấp (ví dụ bệnh nhân tiểu đường tuýp 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 nhiễm rượu. Nên sử dụng thận trọng các thuốc ức chế SGLT2 ở những bệnh nhân này.

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

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

đường tuýp 1 bằng các thuốc ức chế SGLT2.

**Suy thận**

Không nên dùng khởi đầu empagliflozin trên bệnh nhân có eGFR  $< 60\text{mL}/\text{phút}/1,73\text{m}^2$  hoặc CrCl  $< 60\text{mL}/\text{phút}$ . Với bệnh nhân



dung nạp empagliflozin có eGFR liên tục dưới 60mL/phút/1,73m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> 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.

#### Theo dõi chức năng thận

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

- Trước khi khởi đầu điều trị với empagliflozin và định kỳ kiểm tra trong quá trình điều trị, tức là tối thiểu kiểm tra hàng năm.

- Trước khi bắt đầu điều trị phối hợp với bất kỳ thuốc nào có thể có ảnh hưởng xấu đến chức năng thận.

#### Tồn thương gan

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

#### Bệnh nhân cao tuổi

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

Kinh nghiệm điều trị ở bệnh nhân từ 85 tuổi trở lên còn hạn chế. Không khuyến cáo khởi đầu điều trị ở nhóm bệnh nhân này.

#### 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. Do đó, nên thận trọng khi thực hành kê toa ở những bệnh nhân mà sự giảm huyết áp gây ra bởi empagliflozin có thể tạo ra một nguy cơ, ví dụ những bệnh nhân đã biết mắc bệnh tim mạch, bệnh nhân đang điều trị tăng huyết áp, có tiền sử hạ huyết áp hoặc bệnh nhân tuổi từ 75 trở lên. Trong những trường hợp có thể dẫn đến mất dịch (ví dụ bệnh dạ dày ruột), khuyến cáo kiểm soát chặt chẽ tình trạng thể tích (ví dụ khám sức khỏe, đo huyết áp, các xét nghiệm cận lâm sàng kể cả hematocrit) và điện giải ở bệnh nhân đang điều trị với empagliflozin. Nên cân nhắc ngưng tạm thời điều trị với empagliflozin cho đến khi hết tình trạng mất dịch.

#### Nhiễm khuẩn đường tiết niệu

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

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

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

#### Các xét nghiệm nước tiểu

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

#### Lactose

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

#### SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI

Không có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát việc sử dụng empagliflozin cho phụ nữ có thai. Empagliflozin chỉ nên sử dụng cho phụ nữ có thai khi đánh giá lợi ích sử dụng cao hơn so với nguy cơ đối với bào thai.

#### SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CHO CON BÚ

Không biết empagliflozin có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Do có rất nhiều thuốc bài tiết vào sữa mẹ và do nguy cơ tác dụng không mong muốn nghiêm trọng xảy ra cho trẻ sơ sinh bú sữa mẹ, một nên cân nhắc quyết định về việc ngưng cho con bú hoặc ngưng sử

dụng empagliflozin dựa vào sự quan trọng sử dụng thuốc đối với người mẹ.

#### ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

EMPIGET TABLETS 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 EMPIGET TABLETS phối hợp với sulphonylurea và/ hoặc insulin.

#### TƯƠNG TÁC THUỐC

##### Tương tác được lợi học

###### Thuốc lợi tiểu

Empagliflozin có thể bổ sung tác dụng lợi tiểu của thiazid 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 được động học

###### Đánh giá tương tác thuốc in vitro

Empagliflozin không ức chế, bất hoạt hoặc kích thích đến các đồng dạng CYP450. Dữ liệu *in vitro* cho thấy đường chuyển hoá chính của empagliflozin ở người là glucuronide hoá bởi các uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 và UGT1A9.

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

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

###### Đánh giá tương tác thuốc in vivo

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

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

Empagliflozin không có ảnh hưởng liên quan lâm sàng trên được động học của metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, warfarin, digoxin, ramipril, simvastatin, hydrochlorothiazid, torasemid và các thuốc tránh thai đường uống khi sử dụng đồng thời ở người tình nguyện khỏe mạnh.

#### TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Những tác dụng không mong muốn sau được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/10000) và rất hiếm gặp (ADR < 1/10000) và chưa biết.

##### Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng

Thường gặp: 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.

*Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng*

*Rất thường gặp:* Hạ đường huyết (khi sử dụng với sulphonylurea hoặc insulin).

*Thường gặp:* Khát.

*Hiếm gặp:* Đái tháo đường toan xê tôn.

*Các rối loạn da và dưới da*

*Thường gặp:* Ngứa (nổi chung).

*Các rối loạn mạch*

*Ít gặp:* Giảm thể tích.

*Các rối loạn trên thận và đường tiết niệu*

*Thường gặp:* Tăng bài niệu.

*Ít gặp:* Tiểu khó.

*Cận lâm sàng*

*Ít gặp:* Tăng creatinin trong máu/Giảm mức lọc cầu thận, tăng hematocrit, tăng lipid huyết thanh.

**Thông báo cho bác sĩ những tác dụng phụ khi sử dụng thuốc.**

## QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

### Triệu chứng

Trong nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, liều lên đến 800mg empagliflozin (tương đương 32 lần liều khuyến cáo mỗi ngày cao nhất) ở người tình nguyện khỏe mạnh và đa liều mỗi ngày lên đến 100mg empagliflozin (tương đương 4 lần liều khuyến cáo cao nhất mỗi ngày) ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 không cho thấy độc tính. Empagliflozin tăng thải trừ glucose nước tiểu dẫn đến việc tăng thể tích nước tiểu. Tăng thể tích nước tiểu được ghi nhận không phụ thuộc liều và không có ý nghĩa lâm sàng. Không có kinh nghiệm khi dùng liều cao hơn liều 800mg ở người.

### Điều trị

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

## ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

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

**Mã ATC:** A10BX12.

Empagliflozin là một chất ức chế SGLT2 cạnh tranh, chọn lọc, mạnh và thuận nghịch với IC<sub>50</sub> là 1,3 nM. Empagliflozin có tính chọn lọc cao hơn 5000 lần trên SGLT1 của người (IC<sub>50</sub> 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 tuýp 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 tuýp 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 tuýp 2 và tăng đường huyết, lượng đường thừa sẽ được bài tiết qua nước tiểu. Ở những bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2, bài tiết đường qua nước tiểu ngay lập tức tăng lên sau khi dùng liều đầu tiên empagliflozin và tiếp tục tăng sau hơn 24 giờ cách liều. Tăng bài tiết đường qua đường niệu được duy trì tại thời điểm cuối tuần thứ 4 của giai đoạn điều trị, trung bình khoảng 78 g/ngày khi dùng 25 mg empagliflozin một lần mỗi ngày. Tăng thải trừ đường niệu ngay lập tức làm giảm nồng độ đường trong huyết tương ở những bệnh nhân đái tháo đường tuýp 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 người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2. Sau khi uống, empagliflozin nhanh chóng được hấp thu với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trung bình t<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 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 tuýp 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<sub>max</sub> giảm khoảng 36% so với trạng thái đói. Ảnh hưởng của thức ăn trên dược động học empagliflozin đã quan sát thấy được xem là không có liên quan trên lâm sàng và empagliflozin có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

**Phân bố:** Dựa vào phân tích dược động học theo dấu 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 [<sup>14</sup>C]-empagliflozin ở người tình nguyện khỏe mạnh, tỉ lệ phân bố trong hồng cầu xấp xỉ 36,8% và gắn kết protein huyết tương là 86,2%.

**Chuyển hoá:** Không có chất chuyển hoá chính nào của empagliflozin được tìm thấy trong huyết tương người và chất chuyển hoá chủ yếu là 3 chất liên hợp glucuronid (2-O-, 3-O-, và 6-O- glucuronid). 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 [<sup>14</sup>C]-empagliflozin trên người tình nguyện khỏe 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 đối xứng với thuốc ban đầu và xấp xỉ một nửa thuốc có hoạt tính phóng xạ được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng không đối xứng với ban đầu.

### Nhóm bệnh nhân đặc biệt

**Suy thận:** Ở những bệnh nhân suy thận nhẹ (eGFR: 60 - < 90mL/phút/1,73m<sup>2</sup>), trung bình (eGFR: 30 - < 60mL/phút/1,73m<sup>2</sup>), nặng (eGFR: < 30mL/phút/1,73m<sup>2</sup>) và những bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối, AUC của empagliflozin tăng khoảng 18%, 20%, 66% và 48% tương ứng so với các bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của empagliflozin là tương tự ở những bệnh nhân suy thận trung bình và suy thận giai đoạn cuối so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của empagliflozin nhìn chung cao hơn 20% ở những đối tượng suy thận nhẹ và nặng so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Cùng với nghiên cứu pha I, phân tích dược động học theo nhóm dân số cho thấy độ thanh thải đường uống biểu kiến của empagliflozin giảm theo eGFR dẫn đến tăng nồng độ thuốc. Dựa trên dữ liệu dược động học, khuyến cáo không cần chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận.

**Suy gan:** Ở những đối tượng suy gan nhẹ, trung bình và nặng theo phân loại Child-Pugh, AUC của empagliflozin tăng khoảng 23%,

47% và 75% và  $C_{max}$  tăng khoảng 4%, 23% và 48% so với các đối tượng có chức năng gan bình thường.

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

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

**Chủng tộc:** Không cần thiết điều chỉnh liều theo chủng tộc. Dựa vào phân tích dược động học theo nhóm dân số, AUC ở người Châu Á có BMI 25 kg/m<sup>2</sup> cao hơn 13,5% so với bệnh nhân không phải là người Châu Á có cùng BMI 25 kg/m<sup>2</sup>.

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

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

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 2 vỉ x 7 viên nén.

**ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:**

Bảo quản nơi khô ráo, tránh ánh sáng và độ ẩm, nhiệt độ dưới 30°C.

**HẠN DÙNG:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC:** TCCS

**SẢN XUẤT TẠI:**



**GETZ PHARMA (PVT.) LTD.**

Plot No. 29-30, Sector 27, Korangi Industrial Area  
Karachi, Pakistan

FAX (92-21) 5057592 – TEL (92-21) 111-111-511

