

ESTOON 25

Viên nén bao phim

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

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

- Thành phần được chất: Empagliflozin 25 mg
- Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể, HPMC, natri croscarmellose, silic dioxide keo khan, magnesi stearat, PEG 6000, talc, titan dioxide, oxyd sắt vàng.

DẠNG BẢO CHẾ

- Viên nén bao phim.
- Viên nén hình caplet, bao phim màu vàng, hai mặt lõm.

CHỈ ĐỊNH

Đái tháo đường type 2

- ESTOON 25 được chỉ định trong điều trị đái tháo đường type 2 ở người trưởng thành như một chất bổ trợ cho chế độ ăn kiêng và vận động nhằm cải thiện khả năng kiểm soát đường huyết trong những trường hợp sau:
 - Đơn trị liệu khi bệnh nhân không dung nạp với metformin.
 - Phối hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường khác 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.
- Suy tim**
ESTOON 25 được chỉ định để điều trị suy tim mạn tính có triệu chứng ở người trưởng thành.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Đái tháo đường type 2

- Liều khởi đầu khuyến cáo là 10 mg empagliflozin một lần/ngày cho đơn trị liệu và phối hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường khác. Ở những bệnh nhân đã dùng nap empagliflozin liều 10 mg/lần/ngày, có eGFR ≥ 60 ml/phút/1,73 m² và cần kiểm soát đường huyết chặt chẽ hơn, có thể tăng liều lên 25 mg/lần/ngày. Liều tối đa mỗi ngày là 25 mg.
- Khi empagliflozin được sử dụng trong điều trị kết hợp với một sulfonylurea hoặc với insulin, có thể cần nhắc dùng sulfonylurea hoặc insulin với liều thấp hơn để làm giảm nguy cơ hạ đường huyết.
- Suy tim**
Liều khuyến cáo là 10 mg empagliflozin một lần/ngày.

Liều dùng trên các đối tượng đặc biệt

Suy thận

- Ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, hiệu quả trên đường huyết của empagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận. Để giảm nguy cơ tim mạch khi bổ sung empagliflozin vào chăm sóc tiêu chuẩn, nên sử dụng liều empagliflozin 10 mg/lần/ngày ở những bệnh nhân có eGFR dưới 60 ml/phút/1,73 m² (xem Bảng 1). Do hiệu quả hạ đường huyết của empagliflozin bị giảm ở bệnh nhân suy thận trung bình và có thể không có ở bệnh nhân suy thận nặng, nên bệnh nhân cần kiểm soát đường huyết hơn nữa, nên cân nhắc việc bổ sung các thuốc chống tăng đường huyết khác. Để biết các khuyến cáo điều chỉnh liều theo eGFR hoặc CL_{CR}, hãy tham khảo bảng 1.

Bảng 1: Khuyến cáo điều chỉnh liều

Chỉ định	eGFR [ml/phút/1,73 m ²] hoặc CL _{CR} [ml/phút]	Tổng liều hàng ngày
Đái tháo đường type 2	≥ 60	- Bắt đầu với 10 mg empagliflozin. - Ở những bệnh nhân đã dùng nap empagliflozin liều 10 mg/lần/ngày và cần kiểm soát đường huyết bổ sung, có thể tăng liều lên 25 mg empagliflozin.
	45 đến <60	- Bắt đầu với 10 mg empagliflozin. ^a - Tiếp tục với liều 10 mg empagliflozin.
	30 to <45 ^b	- Bắt đầu với 10 mg empagliflozin - Tiếp tục với liều 10 mg empagliflozin.
	<30	Không khuyến cáo sử dụng empagliflozin.
Suy tim (có hoặc không đái tháo đường type 2)	≥ 20	Liều dùng hàng ngày được khuyến cáo là 10 mg empagliflozin.
	<20	Không khuyến cáo sử dụng empagliflozin.

^a Xem mục "Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc", "Tác dụng không mong muốn của thuốc", "Đặc tính dược lực học", "Đặc tính dược động học".
^b Bệnh nhân đái tháo đường type 2 và bệnh nhân mắc bệnh tim mạch đã được biết đến.

- Để điều trị suy tim ở bệnh nhân có hoặc không đái tháo đường type 2, empagliflozin 10 mg có thể được dùng là liều khởi đầu hoặc được tiếp tục dùng cho đến khi eGFR xuống mức 20 ml/phút/1,73 m² hoặc CL_{CR} xuống mức 20 ml/phút.
- Không nên dùng empagliflozin cho bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) hoặc bệnh nhân phải thẩm phân máu. Không có đủ dữ liệu hỗ trợ cho việc sử dụng empagliflozin ở những bệnh nhân này.
- 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.
- Người 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.
- Trẻ em:** 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.
- Khi quên uống một liều thuốc, nên uống ngay khi bệnh nhân nhớ ra. Không dùng liều gấp đôi trong cùng một ngày.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Đái tháo đường nhiễm toan ceton

- Rất hiếm các trường hợp nhiễm toan ceton, bao gồm cả trường hợp đe dọa đến tính mạng và trường hợp tử vong, đã được báo cáo ở bệnh nhân đái tháo đường được điều trị bằng thuốc ức chế SGLT2, bao gồm empagliflozin. Trong một 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/lít (250 mg/dl). Chưa biết được liệu nhiễm toan ceton có xảy ra nhiều hơn với empagliflozin liều cao hơn hay không.
- Phải xem xét đến nguy cơ đái tháo đường nhiễm toan ceton khi thấy các triệu chứng không điển hình như nôn, buồn nôn, chán ăn, đau bụng, khát nhiều, khô thở, lẫn lộn, mệt mỏi bất thường hay buồn ngủ. Nếu các triệu chứng trên xuất hiện, phải đánh giá tình trạng nhiễm toan ceton cho bệnh nhân ngay lập tức, bất kể mức đường huyết nào.
- Ở bệnh nhân bị nghi ngờ hoặc được chuẩn đoán đái tháo đường nhiễm toan ceton, nên ngừng dùng 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. Theo dõi nồng độ ceton được khuyến cáo ở những bệnh nhân này. Do 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 điều trị với empagliflozin, nên xem xét đến các yếu tố trong bệnh sử của bệnh nhân có thể dẫn tới nhiễm toan ceton.
- Những bệnh nhân có thể có nguy cơ cao hơn bị đái tháo đường nhiễm toan ceton bao gồm những bệnh nhân có chức năng dự trữ của tế bào beta thấp (ví dụ: bệnh nhân đái tháo đường type 2 với C-peptide thấp hoặc đái tháo đường tiềm ẩn từ miễn ở người trưởng thành (LADA) hoặc bệnh nhân có tiền sử viêm tụy), bệnh nhân bị các bệnh dẫn đến phải hạn chế dùng thức ăn hoặc bị mất nước nghiêm trọng, bệnh nhân giảm liều insulin và bệnh nhân tăng nhu cầu insulin do các bệnh cấp tính, phẫu thuật hoặc nhiễm rượu. Thuốc ức chế SGLT2 nên được sử dụng thận trọng ở 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 trong khi đang dùng thuốc ức chế SGLT2, trừ khi xác định rõ ràng là do nguyên nhân khác và đã giải quyết được nguyên nhân đó.
- Không nên dùng ESTOON 25 để điều trị cho bệnh nhân đái tháo đường type 1. Dữ liệu từ một chương trình thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường type 1 cho thấy nhiễm toan ceton xảy ra với tần suất thường xuyên hơn ở những bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin 10 mg và 25 mg bổ trợ cho insulin so với bệnh nhân dùng giả dược.
- Suy thận**
Với chỉ định điều trị đái tháo đường type 2, ở những bệnh nhân có eGFR dưới 60 ml/phút/1,73 m² hoặc CL_{CR} <60 ml/phút, liều dùng hàng ngày của empagliflozin được giới hạn ở 10 mg. Empagliflozin không được khuyến cáo khi bệnh nhân có eGFR dưới 30 ml/phút/1,73 m² hoặc CL_{CR} dưới 30 ml/phút.
- Đối với chỉ định suy tim, empagliflozin không được khuyến cáo ở những bệnh nhân có eGFR <20 ml/phút/1,73 m².
- Không nên dùng empagliflozin cho bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối hoặc bệnh nhân phải thẩm phân máu. Không có đủ dữ liệu để hỗ trợ việc sử dụng empagliflozin ở những bệnh nhân này.

Theo dõi chức năng thận

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.
- 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 đái tháo 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 tác động xấu đến họ, ví dụ những bệnh nhân mắc bệnh tim mạch đã biết, 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 (bệnh dạ dày ruột), khuyến cáo kiểm soát chặt chẽ tình trạng thể tích (ví dụ như 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 việc ngừng điều trị với empagliflozin tạm thời cho đến khi đã điều chỉnh được tình trạng thể tích dịch.

Người cao tuổi

Tác dụng của empagliflozin lên sự thải trừ glucose qua đường niệu liên quan đến các thuốc lợi tiểu thẩm thấu, những thuốc mà có thể ảnh hưởng đến tình trạng đủ nước trong cơ thể. Bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên có thể bị tăng nguy cơ giảm thể tích. Số lượng bệnh nhân ở nhóm này điều trị với empagliflozin gặp các phản ứng có hại liên quan đến giảm thể tích cao hơn so với nhóm dùng giả dược. Do đó, cần đặc biệt chú ý đến thể tích dịch của họ trong trường hợp dùng cùng các thuốc có thể dẫn đến giảm thể tích tuần hoàn (ví dụ: thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế enzym chuyển).

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp

- Các trường hợp nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp bao gồm viêm thận và nhiễm khuẩn máu từ nhiễm khuẩn đường tiết niệu (urosepsis) đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin. Nên cân nhắc ngưng sử dụng empagliflozin tạm thời ở những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp.

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

- Các trường hợp viêm cân mạc hoại tử vùng đáy chậu (còn được gọi là hoại thư Fournier), đã được báo cáo ở bệnh nhân đái tháo đường từ nam dùng thuốc ức chế SGLT2. Đây là một trường hợp hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và có khả năng đe dọa đến tính mạng, cần can thiệp phẫu thuật khẩn cấp và điều trị bằng kháng sinh.
- Bệnh nhân nên tìm kiếm đến sự chăm sóc y tế nếu họ gặp phải sự kết hợp của các triệu chứng đau, bầm đỏ hoặc sưng tấy ở bộ phận sinh dục hoặc vùng đáy chậu, kèm theo sốt hoặc khó chịu. Cần biết rằng nhiễm trùng đường tiết niệu hay áp xe vùng đáy chậu đều có thể là dấu hiệu báo trước của viêm cân mạc hoại tử. Nếu nghi ngờ mắc chứng hoại thư Fournier, cần ngưng sử dụng empagliflozin và bắt đầu điều trị khẩn cấp (dùng kháng sinh và phẫu thuật mở ổ viêm).

Cắt cụt chi dưới

Sự gia tăng các trường hợp cắt cụt chi dưới (chủ yếu là ngón chân) đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng dài hạn với một chất ức chế SGLT2 khác. Chưa biết được liệu điều này có giống nhau giữa các thuốc trong cùng một nhóm hay không. Do vậy, giống như với tất cả bệnh nhân đái tháo đường, điều quan trọng là phải tiến hành theo dõi bệnh nhân về cách chăm sóc bảo vệ bàn chân hàng ngày.

Tổn thương gan

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

Tăng hematocrit

Đã có ghi nhận tăng hematocrit khi dùng nap empagliflozin.

Bệnh thận mạn tính

Có kinh nghiệm dùng empagliflozin để điều trị đái tháo đường trên bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính (eGFR ≥ 30 ml/phút/1,73 m²) có hoặc không có protein niệu. Bệnh nhân có albumin niệu có thể được hưởng lợi nhiều hơn khi điều trị bằng empagliflozin.

Bệnh cơ tim có thể nhiễm hoặc bệnh cơ tim Takotsubo

Chưa có nghiên cứu cụ thể trên bệnh nhân bị bệnh cơ tim có thể nhiễm hoặc bệnh cơ tim Takotsubo. Vì vậy, hiệu quả ở những bệnh nhân này chưa được thiết lập.

Các xét nghiệm nước tiểu

Do cơ chế tác dụng của thuốc, bệnh nhân dùng empagliflozin sẽ xét nghiệm đường tinh với glucose trong nước tiểu.

Gây nhiễu xét nghiệm 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Theo dõi kiểm soát đường huyết bằng xét nghiệm 1,5-AG không được khuyến cáo vì các phép đo 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 mức độ kiểm soát đường huyết của bệnh nhân.

Lactose

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

Natri

Mỗi viên chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg), về cơ bản là 'không có natri'.

SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Chưa có đủ dữ liệu về việc sử dụng empagliflozin trên phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật chỉ ra rằng empagliflozin qua nhau thai trong cuối thời kỳ mang thai ở một mức độ rất hạn chế nhưng không chi ra tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp của empagliflozin đối với sự phát triển của phôi thai giai đoạn đầu. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra các tác dụng bất lợi đến sự phát triển sau sinh. Để thận trọng, tốt hơn là nên tránh sử dụng empagliflozin trong thời kỳ mang thai.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Không có đủ dữ liệu trên người về bài tiết empagliflozin vào sữa mẹ. Dữ liệu độc tính hiện có trên động vật cho thấy có sự bài tiết của empagliflozin vào sữa động vật mẹ. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh/nhũ nhi. Khuyến cáo không nên sử dụng empagliflozin trong thời kỳ cho con bú.

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

Empagliflozin có thể ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Nên tư vấn cho người bệnh các biện pháp phòng ngừa để tránh hạ đường huyết trong khi lái xe và vận hành máy móc, đặc biệt khi sử dụng empagliflozin phối hợp với sulfonylurea và/hoặc insulin.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Tương tác dược lực học

- Thuốc lợi tiểu:** Empagliflozin có thể làm tăng tác dụng lợi tiểu của thuốc lợi tiểu thiazid và 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:** Insulin và các thuốc kích thích tiết insulin như sulfonylurea 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

Anh hưởng của các thuốc khác đối với empagliflozin

- Dữ liệu *in vitro* cho thấy con đường chuyển hóa chính của empagliflozin ở người là glucuronid hóa bởi uridin 5'-diphosphoglucuronosyltransferase UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 và UGT2B7. Empagliflozin là một cơ chất của các chất vận chuyển hấp thu ở người OAT3, OATP1B1 và OATP1B3, nhưng không phải của OAT1 và OCT2. Empagliflozin là một cơ chất của P-glycoprotein và protein để kháng ung thư vú (BCRP).
 - Dùng đồng thời empagliflozin với probenecid, một chất ức chế enzyme UGT và OAT3, làm tăng 26% nồng độ đỉnh (C_{max}) và tăng 53% diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) của empagliflozin trong huyết tương. Những thay đổi này không có ý nghĩa về mặt lâm sàng.
 - Ảnh hưởng của cảm ứng UGT (ví dụ như cảm ứng bằng rifampicin hoặc phenytoin) lên empagliflozin chưa được nghiên cứu. Không khuyến cáo dùng đồng thời empagliflozin với các chất gây cảm ứng enzyme UGT do có nguy cơ làm giảm hiệu quả. Nếu phải sử dụng đồng thời với một chất cảm ứng các enzyme UGT, thì việc theo dõi và kiểm soát đường huyết để đánh giá đáp ứng của empagliflozin là cần thiết.
 - Một nghiên cứu tương tác với gemfibrozil (một chất ức chế *in vitro* của các chất vận chuyển OAT3 và OATP1B1/B3) cho thấy rằng C_{max} và AUC của empagliflozin lần lượt tăng 15% và 59% sau khi dùng đồng thời. Những thay đổi này không có ý nghĩa về mặt lâm sàng.
 - Sự ức chế các chất vận chuyển OATP1B1/B3 khi sử dụng đồng thời với rifampicin làm tăng 75% C_{max} và tăng 35% AUC của empagliflozin. Những thay đổi này không có ý nghĩa về mặt lâm sàng.
 - Nồng độ empagliflozin là tương đương nhau khi sử dụng đồng thời hoặc không đồng thời với verapamil (một chất ức chế P-glycoprotein) cho thấy sự ức chế P-glycoprotein không có ảnh hưởng liên quan về mặt lâm sàng đối với empagliflozin.
 - Các nghiên cứu về tương tác cho thấy được đồng hợp của empagliflozin không bị ảnh hưởng bởi việc sử dụng đồng thời với các thuốc metformin, glimepirid, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torsemid và hydrochlorothiazid.
- ##### Anh hưởng của empagliflozin lên các thuốc khác
- Empagliflozin có thể làm tăng bài tiết lithi qua thận và nồng độ lithi trong máu có thể giảm. Nồng độ lithi trong huyết thanh nên được theo dõi thường xuyên hơn sau khi bắt đầu dùng empagliflozin và khi thay đổi liều lượng. Nếu chỉ đơn bệnh nhân đến bác sĩ kê đơn lithi nhằm giảm sát nồng độ lithi trong huyết thanh.
 - Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, empagliflozin không ức chế, làm mất tác dụng hay cảm ứng các đồng dạng CYP450. Empagliflozin không ức chế UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 hoặc UGT2B7. Do đó, tương tác thuốc - thuốc liên quan đến phân lớn đồng dạng CYP450 và UGT với empagliflozin và các cơ chất của những enzyme này khi sử dụng đồng thời xem như không đáng kể.
 - Empagliflozin không ức chế P-glycoprotein ở liều điều trị. Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, empagliflozin được xem như không gây tương tác với các thuốc là cơ chất của P-glycoprotein. Sự dùng đồng thời empagliflozin với digoxin (một cơ chất của P-glycoprotein) dẫn đến tăng 6% AUC và tăng 14% C_{max} của digoxin. Những thay đổi này được xem như không có ý nghĩa về mặt lâm sàng.
 - Empagliflozin không ức chế các chất vận chuyển hấp thu ở người OAT3, OATP1B1 và OATP1B3 trên *in vitro* ở nồng độ có tác dụng điều trị trong huyết tương và do vậy tương tác thuốc - thuốc với các cơ chất của các chất vận chuyển hấp thu này xem như là không xảy ra.
 - Các nghiên cứu tiền hành trên người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy empagliflozin không làm thay đổi được đồng hợp có ý nghĩa về mặt lâm sàng của metformin, glimepirid, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, ramipril, digoxin, các thuốc lợi tiểu và các thuốc tránh thai đường uống.

Tương kỵ của thuốc

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10000$) và không rõ tần suất (tần suất không ước tính được từ dữ liệu sẵn có).

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng

- Thường gặp: Nấm âm đạo, viêm âm đạo - âm đạo, viêm quy đầu và các nhiễm khuẩn đường sinh dục khác. Nhiễm khuẩn đường tiết niệu (bao gồm viêm thận và nhiễm khuẩn máu từ nhiễm khuẩn đường tiết niệu).
- Hiếm gặp: Viêm các mạc hoại tử vùng đáy chậu (hoại thư Fournier).

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa

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

Thường gặp: Khát nước

- Ít gặp: Đái tháo đường nhiễm toan ceton.

Rối loạn tiêu hóa

- Thường gặp: Táo bón.

Rối loạn da và mô dưới da

- Thường gặp: Ngứa (nổi mụn), phát ban.

Ít gặp: Mày đay, phù mạch

Rối loạn mạch

- Rất thường gặp: Giảm thể tích tuần hoàn.

Rối loạn trên thận và đường niệu

- Thường gặp: Tăng bài niệu.

Ít gặp: Tiểu khó

- Rất hiếm gặp: Viêm mô kẽ ống thận.

Cần làm sáng

- Thường gặp: Tăng lipid máu.

- Ít gặp: Tăng creatinin huyết thanh/giảm mức lọc cầu thận, tăng hematocrit.

QUẢ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

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

Cách xử trí khi dùng quá liều

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. Việc loại bỏ empagliflozin bằng thẩm phân máu chưa được nghiên cứu.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm được lý: Thuốc điều trị đái tháo đường. Nhóm thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2).

Mã ATC: A10BK03

Cơ chế tác dụng

- Empagliflozin là một chất ức chế SGLT2 cạnh tranh, chọn lọc, mạnh và thuận nghịch (với IC50 là 1,3 nmol). Empagliflozin không ức chế các chất vận chuyển glucose vào các mô ngoại vi quan trọng khác và có tính chọn lọc với SGLT2 cao gấp 5000 lần so với SGLT1 (chất vận chuyển chính chịu trách nhiệm hấp thu glucose ở 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 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 tái hấp thu giảm theo cơ chế tăng tái hấp thu qua nước tiểu phụ thuộc vào nồng độ glucose máu và tốc độ lọc cầu thận (GFR). Thông qua việc ức

chế SGLT-2 ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 và tăng đường huyết, lượng đường thừa sẽ được bài tiết qua nước tiểu. Ngoài ra, vào thời điểm 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 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 nước tiểu được duy trì tại thời điểm cuối tuần thứ 4 của giai đoạn điều trị, trung bình khoảng 78 g/ngày. Tăng bài tiết đường qua nước tiểu ngay lập tức làm giảm nồng độ đường trong huyết tương ở những bệnh nhân đái tháo đường type 2.
- Empagliflozin cải thiện mức đường 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 đường huyết. Đã ghi nhận có sự cải thiện các chất đánh dấu đại diện cho chức năng tế bào beta bao gồm HOMA- β (Mô hình đánh giá cân bằng nội môi tế bào β) và tỷ lệ proinsulin/insulin. Ngoài ra, bài tiết insulin qua nước tiểu cũng làm kích hoạt quá trình tiêu hao calo, liên quan đến việc giảm mỡ và giảm trọng lượng cơ thể. Đã quan sát thấy tình trạng tăng glucose niệu khi dùng empagliflozin đi kèm với lợi tiểu nhẹ, điều này có thể góp phần làm giảm huyết áp vừa phải và bền vững.
- Empagliflozin cũng làm giảm tái hấp thu natri và tăng vận chuyển natri đến ống lượn xa. Điều này có thể ảnh hưởng đến một số chức năng sinh lý bao gồm, nhưng không giới hạn ở: tăng điều hòa ngược cầu ống và giảm áp lực lọc cầu thận, giảm cả tiền gánh và hậu gánh, điều hòa hoạt động giao cảm và giảm sức căng thành thất trái được chứng minh bằng giá trị NT-proBNP ở mức thấp và tác dụng có lợi đối với quá trình tái tạo tim, áp lực làm đầy và chức năng tâm trương.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

- Được động học của empagliflozin đã được nghiên cứu rộng rãi ở người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường type 2. Sau khi uống, empagliflozin nhanh chóng được hấp thu, thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình 1,5 giờ. Sau đó, nồng độ thuốc trong huyết tương giảm theo 2 pha với một pha phân bố nhanh và một pha kết thúc tương đối chậm. Ở trạng thái ổn định, AUC và C_{max} trung bình trong huyết tương lần lượt là 1870 nmol/giờ/lit và 259 nmol/lit với empagliflozin liều 10 mg/lần/ngày và 4740 nmol/giờ/lit và 687 nmol/lit với empagliflozin liều 25 mg/lần/ngày. Nồng độ toàn thân của empagliflozin tăng tỷ lệ thuận với liều dùng. Các thông số được động học ở liều đơn và ở trạng thái ổn định của empagliflozin là tương tự nhau cho thấy được đồng hợp tuyến tính theo thời gian. Không có khác biệt liên quan về mặt lâm sàng ở được động học của empagliflozin giữa người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường type 2.
- Uống 25 mg empagliflozin sau khi ăn bữa ăn giàu chất béo và nhiều calo làm giảm nhẹ nồng độ empagliflozin trong tuần hoàn, AUC giảm khoảng 16% và C_{max} giảm khoảng 37% so với trạng thái đói. Ảnh hưởng quan sát được của thức ăn lên được động học của empagliflozin được xem là không có liên quan về mặt lâm sàng và empagliflozin có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Phân bố

- Dựa vào phân tích được động học theo dân số, thể tích phân bố biểu kiến ở trạng thái ổn định được ước tính là 73,8 lit. Sau khi dùng đường uống dung dịch [14 C]-empagliflozin ở người tình nguyện khỏe mạnh, tỷ lệ phân bố thuốc trong hồng cầu xấp xỉ 37% và liên kết protein huyết tương là 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-, 3-, và 6-O-glucuronid). Nồng độ trong tuần hoàn của mỗi chất chuyển hóa là ít hơn 10% tổng số các chất liên quan đến thuốc. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy con đường chuyển hóa chính của empagliflozin ở người là glucuronid hóa bởi các uridin 5'-diphospho-glucuronosyltransferase UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 và UGT1A9.

Thải trừ

- Dựa vào phân tích được động học theo nhóm dân số, thời gian bán thải biểu kiến của empagliflozin ước tính khoảng 12,4 giờ và độ thanh thải biểu kiến đường uống là 10,6 lit/giờ. Biến thiên giữa các cá thể và tăng dần từ độ thanh thải biểu kiến đường uống tương ứng là 39,1% và 35,8%. Với liều dùng 1 lần trong ngày, nồng độ của empagliflozin trong huyết tương đạt trạng thái ổn định sau khi dùng liều thứ năm. Cũng giống như thời gian bán thải, 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 đường uống dung dịch [14 C]-empagliflozin trên người tình nguyện khỏe mạnh, khoảng 96% hoạt tính phóng xạ liên quan đến thuốc được tìm thấy trong phân (41%) hoặc nước tiểu (54%). Phần lớn hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong phân là không đối xứng với thuốc ban đầu và xấp xỉ một nửa hoạt tính phóng xạ được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng không đối xứng với thuốc ban đầu.

Được động học trên cơ sở đối tượng đặc biệt

- **Suy thận:** Ở những bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng (eGFR: $<30 - <90$ ml/phút/1,73 m 2) và những bệnh nhân suy thận/bệnh thận mạn giai đoạn cuối, AUC của empagliflozin tương ứng tăng khoảng 18%, 20%, 66% và 48% 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 ở những bệnh nhân suy thận nhẹ và nặng nhìn chung cao hơn 20% so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Phân tích được động học theo nhóm dân số cho thấy độ thanh thải đường uống biểu kiến của empagliflozin giảm theo eGFR dẫn đến tăng nồng độ thuốc.
- **Suy 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} tương ứng tăng khoảng 4%, 23% và 48% so với các đối tượng có chức năng gan bình thường.
- **Chỉ số khối cơ thể:** Dựa theo phân tích được động học trên nhóm dân số, chỉ số khối cơ thể không ảnh hưởng liên quan về mặt lâm sàng đến được động học của empagliflozin. Trong phân tích này, ở những đối tượng có BMI 30, 35 và 45 kg/m 2 có AUC được ước tính thấp hơn lần lượt là 5,82%, 10,4% và 17,3% so với những đối tượng có chỉ số khối cơ thể là 25 kg/m 2 .
- **Giới tính:** Dựa vào phân tích được động học theo nhóm dân số, giới tính không có ảnh hưởng liên quan về mặt lâm sàng đến được động học của empagliflozin.
- **Chung tộc:** Dựa vào phân tích được động học theo nhóm dân số, AUC ở người Châu Á có BMI 25 kg/m 2 cao hơn 13,5% so với bệnh nhân không phải là người Châu Á có cùng BMI 25 kg/m 2 .
- **Người cao tuổi:** Tuổi tác không ảnh hưởng có ý nghĩa về mặt lâm sàng trên được động học của empagliflozin dựa vào phân tích được động học trên nhóm dân số.
- **Trẻ em:** Một nghiên cứu pha I trên trẻ em đã kiểm tra được động học và được lực học của empagliflozin (5 mg, 10 mg và 25 mg) ở trẻ em và thanh thiếu niên ≥ 10 đến <18 tuổi mắc bệnh đái tháo đường type 2. Các phân tích được động học và được lực học quan sát được phù hợp với các phân tích được tìm thấy ở đối tượng người lớn.

QUY CÁCH ĐỒNG GÓI

Hộp 03/05/10 vỉ x 10 viên nén bao phim. Vỉ bấm AI - AI/PVDC trong.

BẢO QUẢN

Nơi khô, dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở



Cơ sở sản xuất

CÔNG TY TNHH LIÊN DOANH HASAN - DERMAPHARM

Lô B, Đường số 2, KCN Đồng An, Bình Hòa, Thuận An, Bình Dương, Việt Nam