

Rx

EZUPOL 25

Viên nén bao phim Empagliflozin 25 mg

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

1. Tên thuốc: Ezupol 25

2. Thành phần: Mỗi viên nén bao phim có chứa:

- *Thành phần hoạt chất:* Empagliflozin 25 mg
- *Thành phần tá dược:* Cellulose vi tinh thể (Avicel PH-101), lactose monohydrat, Povidon (K-30), Croscarmellose natri, magnesi stearat, silica khan dạng keo, hypromellose (15 cps), polyethylen glycol (PEG-6000), talc tinh khiết, titan dioxit, tá dược màu Orange lake, sáp carnauba.

3. Dạng bào chế: Viên nén bao phim

- *Mô tả sản phẩm:* Viên nén bao phim tròn, màu cam nhạt, hai mặt lõm, một mặt có vạch chia (không được bẻ đôi để chia liều) và một mặt trơn nhẵn.

4. Chỉ định

Thuốc Ezupol 25 được chỉ định để điều trị bệnh đái tháo đường type 2 không được kiểm soát đầy đủ ở người lớn như một liệu pháp điều trị bổ sung với chế độ ăn uống và luyện tập, dưới dạng:

- Đơn trị liệu khi không thích hợp dùng metformin do không dung nạp
- Điều trị phối hợp với các thuốc điều trị bệnh đái tháo đường khác

Để biết thêm thông tin về sự phối hợp thuốc, ảnh hưởng lên sự kiểm soát đường huyết, các biến cố tim mạch và đối tượng dùng thuốc được nghiên cứu xem mục 7, mục 10.

5. Liều dùng, cách dùng

Liều dùng

Liều khởi đầu khuyến cáo là 10 mg empagliflozin (1 viên Ezupol 10) một lần mỗi ngày trong đơn trị liệu và trong điều trị bổ sung với các thuốc điều trị bệnh đái tháo đường khác. Ở những bệnh nhân dung nạp với liều empagliflozin 10 mg, một lần mỗi 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 (1 viên Ezupol 25), một lần mỗi ngày. Liều tối đa mỗi ngày là 25 mg empagliflozin (xem bên dưới và mục 7).

Khi sử dụng empagliflozin kết hợp với một sulphonylurea hoặc với insulin, nên xem xét dùng liều sulphonylurea hoặc insulin thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết (xem mục 10 và 11).

Các đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Do cơ chế tác dụng, hiệu quả trên đường huyết của empagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận. Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân có eGFR ≥ 60 ml/ phút/ $1,73 \text{ m}^2$ hoặc CrCl ≥ 60 ml/ phút.

Không nên dùng empagliflozin cho những bệnh nhân có eGFR < 60 ml/ phút/ $1,73 \text{ m}^2$ hoặc CrCl < 60 ml/ phút. Ở những bệnh nhân dung nạp với empagliflozin có eGFR giảm liên tục dưới $60 \text{ ml/ phút/ } 1,73 \text{ m}^2$ hoặc CrCl < 60 ml/ phút, nên điều chỉnh liều empagliflozin tới hoặc duy trì ở mức liều 10 mg, một lần mỗi ngày. Nên ngừng dùng empagliflozin khi giá trị eGFR liên tục dưới $45 \text{ ml/ phút/ } 1,73 \text{ m}^2$ hoặc CrCl liên tục dưới 45 ml/ phút (xem mục 7, 11 và 14).

Không nên sử dụng empagliflozin cho bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) hoặc bệnh nhân đang thẩm tách vì được cho là không có hiệu quả ở những bệnh nhân này (xem mục 7 và 14).

Bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan. Nồng độ empagliflozin tăng lên ở bệnh nhân bị suy gan nặng. Kinh nghiệm điều trị ở bệnh nhân suy gan nặng còn hạn chế và do đó không khuyến cáo sử dụng cho đối tượng này (xem mục 14).

Người già

Không cần điều chỉnh liều dựa trên độ tuổi. Ở những bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên, cần xem xét đến nguy cơ suy giảm thể tích tăng lên (xem mục 7 và 11). Ở những bệnh nhân từ 85 tuổi trở lên, không khuyến cáo điều trị với empagliflozin do kinh nghiệm điều trị còn hạn chế (xem mục 7).

Bệnh nhi

Sự an toàn và hiệu quả của empagliflozin khi dùng cho trẻ em và thanh thiếu niên vẫn chưa được thiết lập. Chưa có sẵn dữ liệu.

Đường dùng

Có thể uống thuốc cùng hoặc không cùng với thức ăn, nuốt cả viên thuốc với nước. Nếu bệnh nhân quên uống một liều thuốc thì nên uống ngay sau khi nhớ ra; tuy nhiên, không được dùng gấp đôi liều trong cùng một ngày.

Không có yêu cầu gì đặc biệt về việc xử lý thuốc sau khi sử dụng.

6. Chống chỉ định

Mẫn cảm với hoạt chất hay với bất kỳ tá dược nào có trong thuốc (xem mục 2).

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Nhiễm toan ceton do đái tháo đường

Một số trường hợp hiếm gặp bệnh nhân bị 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 với thuốc ức chế SGLT2, bao gồm empagliflozin. Trong một số trường hợp, tình trạng bệnh biểu hiện không điển hình chỉ với giá trị đường huyết tăng vừa phải, dưới 14 mmol/ l (250 mg/ dl). Chưa biết rõ liệu DKA có dễ xảy ra hơn khi dùng liều empagliflozin cao hơn hay không.

Nguy cơ nhiễm toan ceton do đái tháo đường phải được xem xét trong trường hợp có các triệu chứng không điển hình như buồn nôn, nôn, chán ăn, đau bụng, khát nước, khó thở, lú

lần, mệt mỏi hoặc buồn ngủ bất thường. Tại bất cứ mức đường huyết nào, bệnh nhân cần được đánh giá tình trạng nhiễm toan ceton ngay lập tức nếu các triệu chứng này xuất hiện.

Ở những bệnh nhân nghi ngờ hoặc được chẩn đoán bị DKA, phải ngừng điều trị với empagliflozin ngay lập tức.

Việc điều trị nên tạm ngừng ở những bệnh nhân phải nhập viện để thực hiện các phẫu thuật lớn hoặc bệnh lý cấp tính nghiêm trọng. Khuyến cáo theo dõi ceton ở những bệnh nhân này. Đo nồng độ ceton trong máu được ưu tiên hơn trong nước tiểu. Điều trị bằng empagliflozin có thể được bắt đầu lại khi nồng độ ceton trở về mức bình thường và tình trạng của bệnh nhân đã ổn định.

Trước khi bắt đầu dùng empagliflozin, cần xem xét đến các yếu tố trong tiền sử của bệnh nhân có thể dẫn đến nhiễm toan ceton.

Những bệnh nhân có thể có nguy cơ bị DKA cao hơn bao gồm bệnh nhân có dự trữ chức năng tế bào beta thấp (ví dụ như bệnh nhân đái tháo đường type 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 có các tình trạng dẫn đến hạn chế ăn uống hoặc mất nước nghiêm trọng, bệnh nhân được giảm liều insulin và bệnh nhân tăng nhu cầu insulin do bệnh lý cấp tính, phẫu thuật hoặc lạm dụng rượu. Các chất ức chế SGLT2 nên được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân này.

Không khuyến cáo bắt đầu điều trị lại với thuốc ức chế SGLT2 ở những bệnh nhân đã bị DKA trước đó trong khi điều trị với thuốc ức chế SGLT-2, trừ khi xác định rõ ràng do nguyên nhân khác và đã giải quyết được nguyên nhân này.

Không nên sử dụng empagliflozin để điều trị cho bệnh nhân đái tháo đường type 1. Dữ liệu từ một chương trình thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân bị đái tháo đường type 1 cho thấy tỉ lệ xuất hiện DKA tăng lên với tần suất là thường gặp ở bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin 10 mg và 25 mg dưới dạng điều trị kết hợp với insulin khi so với giả dược.

Bệnh nhân suy thận

Không nên dùng empagliflozin ở những bệnh nhân có eGFR < 60 ml/ phút/ 1,73 m² hoặc CrCl < 60 ml/ phút. Ở những bệnh nhân dùng nạp với empagliflozin có eGFR giảm liên tục dưới 60 ml/ phút /1,73 m² hoặc CrCl < 60 ml/ phút, nên điều chỉnh liều empagliflozin tới hoặc duy trì ở mức liều 10 mg, một lần mỗi ngày. Nên ngừng dùng empagliflozin khi giá trị eGFR liên tục dưới 45 ml/ phút/ 1,73 m² hoặc CrCl liên tục dưới 45 ml/ phút. Không nên sử dụng empagliflozin cho bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) hoặc bệnh nhân đang thẩm tách vì được cho là không có hiệu quả ở những bệnh nhân này (xem mục 5 và 14).

Theo dõi chức năng thận

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

- Trước khi bắt đầu sử dụng empagliflozin và định kỳ kiểm tra trong quá trình điều trị, tức là tối thiểu kiểm tra hàng năm (xem phần 5, 13 và 14).
- Trước khi bắt đầu sử dụng đồng thời với bất kỳ thuốc nào mà có thể có ảnh hưởng xấu đến chức năng thận.

Tổn thương gan

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

Tăng hematocrit

Đã ghi nhận tăng hematocrit khi điều trị với empagliflozin (xem mục 11).

Nguy cơ giảm thể tích

Dựa trên phương thức hoạt động của các thuốc ức chế SGLT-2, sự bài niệu thẩm thấu đi kèm với điều trị bài niệu glucose có thể dẫn đến hạ huyết áp vừa phải (xem mục 13). Do đó, cần thận trọng ở những bệnh nhân mà hạ huyết áp gây bởi empagliflozin có thể tạo ra một yếu tố nguy cơ, ví dụ như bệnh nhân đã biết bị bệnh tim mạch, bệnh nhân đang điều trị tăng huyết áp với tiền sử hạ huyết áp hoặc bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên.

Trong trường hợp có các tình trạng có thể dẫn đến mất dịch (ví dụ như bệnh về đường tiêu hóa), cần theo dõi cẩn thận trạng thái thể tích dịch (ví dụ: kiểm tra thể lực, đo huyết áp, thực hiện các xét nghiệm bao gồm hematocrit) và tình trạng của các chất điện giải cho bệnh nhân dùng empagliflozin. Nên xem xét tạm thời ngừng điều trị với empagliflozin cho đến khi tình trạng mất dịch được khắc phục.

Người già

Ảnh hưởng của empagliflozin lên sự bài tiết glucose qua nước tiểu có liên quan đến sự bài niệu thẩm thấu, có thể ảnh hưởng đến tình trạng đủ nước trong cơ thể. Bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên có thể có nguy cơ bị suy giảm thể tích tăng lên. Số lượng bệnh nhân trong nhóm đối tượng này được điều trị với empagliflozin gặp phải tác dụng không mong muốn liên quan đến suy giảm thể tích cao hơn so với giả được (xem mục 11). Do đó, cần đặc biệt chú ý đến thể tích nước đưa vào cơ thể ở những bệnh nhân này trong trường hợp dùng đồng thời với các thuốc có thể dẫn đến suy giảm thể tích (ví dụ thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển). Kinh nghiệm điều trị ở bệnh nhân từ 85 tuổi trở lên còn hạn chế. Không khuyến cáo bắt đầu điều trị với empagliflozin ở nhóm tuổi này (xem mục 5).

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu

Trong một nhóm các thử nghiệm mù đôi có đối chứng với giả được kéo dài từ 18 đến 24 tuần, tần suất chung xuất hiện nhiễm khuẩn đường tiết niệu được báo cáo dưới dạng tác dụng không mong muốn là tương tự giữa những bệnh nhân được điều trị với empagliflozin 25 mg và giả được; và cao hơn ở những bệnh nhân được điều trị với empagliflozin 10 mg (xem mục 11). Các trường hợp nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp được ghi nhận trong dữ liệu hậu mãi bao gồm viêm đài bể thận và nhiễm khuẩn huyết gây bởi nhiễm khuẩn đường tiết niệu đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin. Phải được xem xét ngừng sử dụng empagliflozin tạm thời ở những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp.

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

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

Bệnh nhân phải được khuyến cáo đến cơ sở y tế nếu gặp phải sự kết hợp của các triệu chứng như đau, căng, ban đỏ hoặc sưng ở bộ phận sinh dục hoặc tăng sinh môn, kèm theo sốt hoặc mệt mỏi. Cần cảnh giác rằng nhiễm khuẩn tiết niệu-sinh dục hoặc áp xe ở tăng sinh môn có thể là dấu hiệu báo trước của viêm cân mạc hoại tử. Nếu nghi ngờ bệnh nhân bị hoại thư Fournier, phải ngừng dùng empagliflozin và tiến hành điều trị kịp thời (bao gồm liệu pháp kháng sinh và phẫu thuật cắt bỏ mô hoại tử).

Cắt bỏ chi dưới

Sự gia tăng các trường hợp phải cắt bỏ chi dưới (chủ yếu là ngón chân) đã được ghi nhận trong các nghiên cứu lâm sàng dài hạn với một thuốc ức chế SGLT2 khác. Chưa biết rõ liệu điều này có tạo thành một nhóm ảnh hưởng hay không. Giống như đối với tất cả bệnh nhân đái tháo đường, điều quan trọng là phải tư vấn cho bệnh nhân cách chăm sóc phòng ngừa hàng ngày cho bàn chân.

Suy tim

Kinh nghiệm dùng empagliflozin cho bệnh nhân suy tim nhóm I-II theo phân loại NYHA còn hạn chế và không có kinh nghiệm dùng empagliflozin trong các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân suy tim NYHA III-IV. Trong nghiên cứu EMPA-REG, 10,1% bệnh nhân được báo cáo bị suy tim ban đầu. Việc giảm tỉ lệ tử vong do tim mạch ở những bệnh nhân này phù hợp với các đối tượng được nghiên cứu chung.

Các xét nghiệm với nước tiểu

Do cơ chế tác dụng, bệnh nhân dùng empagliflozin sẽ cho kết quả dương tính với glucose trong nước tiểu.

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

Không khuyến cáo theo dõi sự kiểm soát đường huyết bằng xét nghiệm đo 1,5-AG 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. Khuyến cáo nên sử dụng các phương pháp thay thế để theo dõi sự kiểm soát đường huyết.

Lactose

Thuốc Ezupol 25 có chứa lactose monohydrat. Không dùng thuốc này cho bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

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

Phụ nữ đang mang thai

Không có dữ liệu về việc sử dụng empagliflozin ở phụ nữ đang mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy empagliflozin qua được nhau thai trong thời kỳ mang thai muộn với lượng rất nhỏ nhưng không cho thấy ảnh hưởng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp lên sự phát triển ban đầu của phôi thai. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra những ảnh hưởng có hại đến sự phát triển sau khi sinh. Như một biện pháp phòng ngừa, tốt hơn là nên tránh sử dụng empagliflozin trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ đang cho con bú

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

Khả năng sinh sản

Chưa thực hiện nghiên cứu nào về ảnh hưởng của empagliflozin lên khả năng sinh sản ở người. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra ảnh hưởng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp lên khả năng sinh sản.

9. Ảnh hưởng lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Empagliflozin ít có ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Nên khuyến bệnh nhân thận trọng để tránh bị hạ đường huyết khi lái xe và vận hành máy móc, đặc biệt khi sử dụng empagliflozin kết hợp với một thuốc sulphonylurea và/ hoặc insulin.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc

• Tương tác

Tương tác được lực học

Thuốc lợi tiểu

Empagliflozin có thể làm tăng thêm tác dụng lợi tiểu của thiazid và thuốc lợi tiểu quai và có thể làm tăng nguy cơ mất nước và hạ huyết áp (xem mục 7).

Insulin và các chất kích thích tiết insulin

Insulin và các chất kích thích tiết insulin như các sulphonylurea, có thể làm tăng nguy cơ hạ đường huyết. Do đó, có thể cần dùng liều thấp hơn của insulin hoặc chất kích thích tiết insulin để giảm nguy cơ hạ đường huyết khi dùng kết hợp với empagliflozin (xem mục 5 và 11).

Tương tác được động học

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên empagliflozin

Dữ liệu *in vitro* gợi ý rằng con đường chuyển hóa chính của empagliflozin ở người là thông qua quá trình glucuronid hóa bởi các enzym uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 và UGT2B7. Empagliflozin là chất nền của các chất vận chuyển hấp thu OAT3, OATP1B1 và OATP1B3 ở người, nhưng không của OAT1 và OCT2. Empagliflozin là chất nền của P-glycoprotein (P-gp) và protein kháng các thuốc chống ung thư vú (BCRP).

Sử dụng đồng thời empagliflozin với probenecid, một chất ức chế enzym UGT và OAT3, làm tăng 26% nồng độ đỉnh của empagliflozin trong huyết tương (C_{max}) và tăng 53% diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian (AUC). Những thay đổi này không được coi là có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Ảnh hưởng của sự cảm ứng UGT (ví dụ như cảm ứng bởi rifampicin hoặc phenytoin) lên empagliflozin chưa được nghiên cứu. Không khuyến cáo dùng đồng thời với thuốc gây cảm ứng các enzym UGT do có nguy cơ làm giảm hiệu quả. Nếu phải dùng đồng thời một thuốc cảm ứng các enzym UGT này, thì nên theo dõi sự kiểm soát đường huyết để đánh giá đáp ứng với empagliflozin.

Một nghiên cứu tương tác với gemfibrozil, một chất ức chế *in vitro* đối với các chất vận chuyển OAT3 và OATP1B1/1B3, cho thấy rằng 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 bởi 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.

Nồng độ của empagliflozin là tương tự khi dùng cùng và không cùng với verapamil, một chất ức chế P-gp, cho thấy rằng sự ức chế P-gp không gây ra bất kỳ ảnh hưởng có ý nghĩa trên lâm sàng nào đối với empagliflozin.

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

Ảnh hưởng của empagliflozin lên các thuốc khác

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

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

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

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

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

11. Tác dụng không mong muốn

Tổng quan

Tổng số 15.582 bệnh nhân đái tháo đường type 2 đã tham gia các nghiên cứu lâm sàng để đánh giá tính an toàn của empagliflozin, trong đó 10.004 bệnh nhân dùng empagliflozin dưới dạng đơn trị liệu hoặc kết hợp với metformin, sulphonylurea, pioglitazon, các thuốc ức chế DPP-4 hoặc insulin.

Trong 6 thử nghiệm có đối chứng với giả dược với thời gian từ 18 đến 24 tuần, bao gồm 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 với empagliflozin là tương tự như giả dược. Tác dụng không mong muốn được báo cáo phổ biến nhất là hạ đường huyết khi sử dụng cùng với sulphonylurea hoặc insulin (xem phần mô tả các tác dụng không mong muốn bên dưới).

Bảng các tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn được phân loại theo hệ cơ quan và thuật ngữ MedDRA, được báo cáo ở những bệnh nhân dùng empagliflozin trong các nghiên cứu có đối chứng với giả dược và được thể hiện trong bảng dưới đây.

Tần suất gặp phải các tác dụng không mong muốn được xác định bao gồm: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$), Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $<1/100$), Hiếm gặp ($\geq$

1/10.000 đến < 1/1.000), hoặc Rất hiếm gặp (< 1/10.000) và Chưa rõ (chưa thể ước tính được từ dữ liệu có sẵn).

Bảng các tác dụng không mong muốn (MedDRA) được báo cáo từ các nghiên cứu có đối chứng với giả được và dữ liệu sau khi lưu hành thuốc

Hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Chưa rõ
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng		Nhiễm nấm âm đạo, viêm âm hộ - âm đạo, viêm quy đầu và các nhiễm khuẩn sinh dục khác ¹ Nhiễm khuẩn đường tiết niệu (bao gồm viêm thận - bể thận và nhiễm khuẩn huyết gây bởi nhiễm khuẩn đường tiết niệu - sinh dục)			Viêm cân mạc hoại tử ở đáy chậu (hoại thư Fournier)*
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Hạ đường huyết (khi sử dụng cùng với sulphonylurea hoặc insulin) ¹	Khát nước		Nhiễm toan ceton do đái tháo đường*	
Rối loạn da và mô dưới da		Ngứa (toàn thân), phát ban	Mày đay		Phù mạch
Rối loạn mạch			Giảm thể tích ¹		
Rối loạn thận và tiết niệu		Tăng bài niệu ¹		Tiểu khó	
Các xét nghiệm		Tăng nồng độ các lipid trong huyết thanh ²	Tăng creatinine máu/ giảm tốc độ lọc ở		

			cầu thận ¹ Tăng hematocrit ³		
--	--	--	--	--	--

¹ Xem thêm thông tin mô tả bên dưới

² Tỷ lệ tăng trung bình tính theo % so với thời điểm ban đầu đối với liều empagliflozin 10 mg và 25 mg so với giả được, tương ứng với cholesterol toàn phần là 4,9% và 5,7% so với 3,5%; HDL-cholesterol 3,3% và 3,6% so với 0,4%; LDL-cholesterol 9,5% và 10,0% so với 7,5%; các triglycerid 9,2% và 9,9% so với 10,5%.

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

* xem mục 7

Mô tả các tác dụng không mong muốn đã chọn

Hạ đường huyết

Tần suất hạ đường huyết phụ thuộc vào liệu pháp điều trị nền trong các nghiên cứu tương ứng và là tương tự giữa empagliflozin và giả được trong đơn trị liệu, điều trị phối hợp với metformin, điều trị phối hợp với pioglitazon có hoặc không kèm theo metformin, điều trị phối hợp với linagliptin và metformin, thêm vào điều trị chuẩn và điều trị phối hợp empagliflozin với metformin ở những bệnh nhân chưa sử dụng các thuốc này trước đó so với những người được đơn điều trị bằng empagliflozin và metformin riêng rẽ. Tần suất này cũng được ghi nhận tăng lên khi dùng phối hợp với metformin và sulfonylurea (empagliflozin 10 mg: 16,1%, empagliflozin 25 mg: 11,5%, giả được: 8,4%), phối hợp với insulin điều trị nền có hoặc không kèm theo metformin và có hoặc không kèm theo sulphonylurea (empagliflozin 10 mg: 19,5%, empagliflozin 25 mg: 28,4%, giả được: 20,6% trong 18 tuần đầu điều trị khi không thể điều chỉnh liều của insulin; empagliflozin 10 mg và 25 mg: 36,1%, giả được 35,3% trong thử nghiệm kéo dài 78 tuần), và điều trị kết hợp với insulin MDI (điều trị tiêm insulin nhiều lần trong ngày) có hoặc không phối hợp với metformin (empagliflozin 10 mg: 39,8%, empagliflozin 25 mg: 41,3%, giả được: 37,2% trong 18 tuần đầu điều trị khi không thể điều chỉnh liều của insulin; empagliflozin 10 mg : 51,1%, empagliflozin 25 mg: 57,7%, giả được: 58% trong thử nghiệm kéo dài 52 tuần).

Hạ đường huyết nghiêm trọng (biến cố yêu cầu điều trị hỗ trợ)

Không ghi nhận tăng tỉ lệ bệnh nhân bị hạ đường huyết nghiêm trọng khi dùng empagliflozin so với giả được trong đơn trị liệu, điều trị phối hợp với metformin, điều trị phối hợp với metformin và một sulfonylurea, điều trị phối hợp với pioglitazon có hoặc không kèm theo metformin, điều trị phối hợp với linagliptin và metformin, thêm vào điều trị chuẩn và điều trị phối hợp empagliflozin với metformin ở những bệnh nhân chưa sử dụng các thuốc này trước đó so với những người được đơn điều trị bằng empagliflozin và metformin riêng rẽ. Tần suất này cũng được ghi nhận tăng lên khi dùng phối hợp với insulin điều trị nền có hoặc không kèm theo metformin và có hoặc không dùng cùng với sulphonylurea (empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1,3%, giả được: 0% trong 18 tuần điều trị khi không thể điều chỉnh liều của insulin; empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1,3%, giả được 0% trong thử nghiệm kéo dài 78 tuần) và điều trị kết hợp với insulin MDI (điều trị tiêm insulin nhiều lần trong ngày) có hoặc không kèm theo metformin (empagliflozin 10 mg: 0,5%,

empagliflozin 25 mg: 0,5%, giả được: 0,5% trong 18 tuần đầu điều trị khi không thể điều chỉnh liều của insulin; empagliflozin 10 mg: 1,6%, empagliflozin 25 mg: 0,5%, giả được: 1,6% trong thử nghiệm kéo dài 52 tuần).

Nhiễm nấm âm đạo, viêm âm hộ-âm đạo, viêm quy đầu và nhiễm khuẩn sinh dục khác

Nhiễm nấm âm đạo, viêm âm hộ-âm đạo, viêm quy đầu và nhiễm khuẩn sinh dục khác đã được báo cáo thường xuyên hơn ở những bệnh nhân được điều trị với empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4,0%, empagliflozin 25 mg: 3,9%) so với giả được (1,0%). Những trường hợp nhiễm khuẩn này được báo cáo thường xuyên hơn ở phụ nữ được điều trị với empagliflozin so với giả được và sự khác biệt về tần suất ít rõ rệt hơn ở nam giới. Nhiễm khuẩn đường sinh dục ở mức độ nhẹ hoặc trung bình.

Tăng bài niệu

Tăng bài niệu (bao gồm tiểu són, tiểu lượng nhiều và tiểu đêm) được ghi nhận với tần suất cao hơn ở những bệnh nhân được điều trị với empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3,5%, empagliflozin 25 mg: 3,3%) so với giả được (1,4%). Tăng bài niệu chủ yếu ở mức độ nhẹ hoặc trung bình. Tần suất tiểu đêm được báo cáo là tương tự đối với giả được và empagliflozin (<1%).

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu

Tần suất chung của nhiễm khuẩn đường tiết niệu được báo cáo như là tác dụng không mong muốn là tương tự ở những bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin 25 mg và giả được (7,0% và 7,2%) và cao hơn đối với empagliflozin 10 mg (8,8%). Tương tự như giả được, nhiễm khuẩn đường tiết niệu được báo cáo thường xuyên hơn khi dùng empagliflozin ở những bệnh nhân có tiền sử bị nhiễm khuẩn đường tiết niệu mạn tính hoặc tái phát. Mức độ (nhẹ, trung bình, nặng) của nhiễm khuẩn đường tiết niệu là tương tự ở những bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin và giả được. Nhiễm khuẩn đường tiết niệu được báo cáo thường xuyên hơn ở phụ nữ được điều trị với empagliflozin so với giả được; không có sự khác biệt ở nam giới.

Giảm thể tích

Tần suất giảm thể tích chung (bao gồm cả 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 ở những bệnh nhân được điều trị với empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 0,6%, empagliflozin 25 mg: 0,4%) và giả được (0,3%). Tần suất các biến cố suy giảm thể tích tăng ở những bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên được điều trị với empagliflozin 10 mg (2,3%) hoặc empagliflozin 25 mg (4,3%) so với giả được (2,1%).

Tăng creatinin máu/ giảm tốc độ lọc cầu thận

Tần suất chung bệnh nhân bị tăng creatinin máu và giảm tốc độ lọc cầu thận là tương tự giữa empagliflozin và giả được (tăng creatinin máu: empagliflozin 10 mg 0,6%, empagliflozin 25 mg 0,1%, giả được 0,5%; tốc độ lọc cầu thận giảm: empagliflozin 10 mg 0,1 %, empagliflozin 25 mg 0%, giả được 0,3%).

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

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

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

12. Quá liều và cách xử trí

Triệu chứng

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, dùng các liều đơn lên đến 800 mg empagliflozin (tương đương gấp 32 lần liều khuyến cáo hàng ngày cao nhất) ở những người tình nguyện khỏe mạnh và dùng đa liều hàng ngày lên đến 100 mg empagliflozin (tương đương gấp 4 lần liều khuyến cáo hàng ngày cao nhất) ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 không cho thấy độc tính. 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 dùng liều trên 800 mg ở người.

Điều trị

Trong trường hợp quá liều, nên bắt đầu điều trị thích hợp theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Chưa có nghiên cứu về việc loại bỏ empagliflozin bằng thẩm tách máu.

13. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị bệnh đái tháo đường, các thuốc hạ đường huyết khác, ngoại trừ insulin, mã ATC: A10BK03

Cơ chế tác dụng

Empagliflozin là một chất ức chế thuận nghịch, cạnh tranh chọn lọc chất đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2), có hiệu lực cao (IC_{50} là 1,3 nmol). Empagliflozin không ức chế các chất vận chuyển glucose khác quan trọng trong việc vận chuyển glucose vào các mô ngoại vi và có tính chọn lọc đối với SGLT2 cao hơn gấp 5000 lần so với SGLT1, chất vận chuyển chính chịu trách nhiệm hấp thu glucose ở ruột. SGLT2 được biểu hiện nhiều ở thận, trong khi không hoặc ít biểu hiện ở các mô khác. Nó chịu trách nhiệm, như là chất vận chuyển chiếm ưu thế cho sự tái hấp thu glucose từ dịch lọc cầu thận để đưa trở lại tuần hoàn. Ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 và tăng đường huyết, lượng glucose được lọc và tái hấp thu sẽ cao hơn. Empagliflozin cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 bằng cách làm giảm tái hấp thu glucose ở thận. Lượng glucose được thận loại bỏ qua cơ chế bài niệu glucose này phụ thuộc vào nồng độ glucose trong máu và GFR. Thông qua sự ức chế SGLT2 ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 và tăng đường huyết, lượng glucose dư thừa sẽ được bài tiết qua nước tiểu. Ngoài ra, khi bắt đầu dùng empagliflozin sẽ làm tăng bài tiết natri dẫn đến bài niệu thẩm thấu và giảm thể tích nội mạch.

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

Empagliflozin cải thiện nồng độ glucose trong huyết tương khi đói và sau ăn. Cơ chế tác dụng của empagliflozin độc lập với chức năng của tế bào beta và con đường insulin và điều này góp phần làm giảm nguy cơ hạ đường huyết. Sự cải thiện các chất đánh dấu đại diện cho chức năng tế bào beta bao gồm mô hình đánh giá cân bằng nội môi tế bào- β (HOMA- β) đã được ghi nhận. Ngoài ra, quá trình bài tiết glucose qua nước tiểu cũng làm tiêu hao năng

lượng, liên quan đến việc giảm béo và giảm cân. Glucose niệu do empagliflozin đi kèm với bài niệu có thể góp phần làm giảm huyết áp trung bình và ổn định. Sự bài niệu glucose, natri và bài niệu thẩm thấu do empagliflozin có thể góp phần cải thiện tình trạng tim mạch.

14. Đặc tính dược động học

Sự hấp thu

Dược động học của empagliflozin được đặc trưng rõ ở những người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường type 2. Sau khi uống, empagliflozin được hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được ở t_{max} trung bình là 1,5 giờ sau khi uống. Sau đó, nồng độ trong huyết tương giảm hai pha với pha phân bố nhanh và pha cuối tương đối chậm. AUC và C_{max} trung bình trong huyết tương ở trạng thái ổn định là 1870 nmol.h/l và 259 nmol/l với empagliflozin 10 mg và 4740 nmol.h/l và 687 nmol/l với empagliflozin 25 mg một lần mỗi ngày. Nồng độ của empagliflozin tăng tỷ lệ thuận với liều. Các thông số dược động học ở trạng thái ổn định và ở liều đơn của empagliflozin là tương tự cho thấy dược động học tuyến tính theo thời gian. Không có sự khác biệt có ý nghĩa trên lâm sàng về dược động học của empagliflozin giữa những người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường type 2.

Sử dụng empagliflozin 25 mg sau một bữa ăn nhiều chất béo và nhiều calo làm giảm nhẹ nồng độ thuốc; AUC giảm khoảng 16% và C_{max} giảm khoảng 37% so với trạng thái lúc đói. Ảnh hưởng của thức ăn lên dược động học của empagliflozin đã quan sát được không được coi là có ý nghĩa trên lâm sàng và empagliflozin có thể được sử dụng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Phân bố

Thể tích phân bố biểu kiến ở trạng thái ổn định được ước tính là 73,8 L, dựa trên phân tích dược động học theo dân số. Sau khi dùng đường uống dung dịch [^{14} C]-empagliflozin ở người tình nguyện khỏe mạnh, sự phân bố của thuốc đến hồng cầu là khoảng 37% và liên kết với protein huyết tương là 86%.

Chuyển hóa

Chưa phát hiện thấy chất chuyển hóa chính nào của empagliflozin trong huyết tương người và các chất chuyển hóa chủ yếu nhất là ba hợp chất liên hợp glucuronid (2-, 3- và 6-O glucuronid). Nồng độ của mỗi chất chuyển hóa ít hơn 10% nồng độ tổng của các chất liên quan đến thuốc. Các nghiên cứu *in vitro* gợi ý rằng con đường chuyển hóa chính của empagliflozin ở người là thông qua quá trình glucuronid hóa bởi các enzym uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 và UGT1A9.

Thải trừ

Dựa trên phân tích dược động học theo dân số, thời gian bán thải biểu kiến pha cuối của empagliflozin được ước tính là 12,4 giờ và độ thanh thải biểu kiến qua đường uống là 10,6 l/giờ. Biến thiên giữa các cá thể và thặng dư cho độ thanh thải qua đường uống của empagliflozin lần lượt là 39,1% và 35,8%. Với liều dùng một lần mỗi ngày, nồng độ empagliflozin trong huyết tương ở trạng thái ổn định đã đạt được ở liều thứ năm. Cũng giống như thời gian bán thải, với sự tích lũy thuốc lên tới 22%, AUC huyết tương cũng được ghi nhận ở trạng thái ổn định. Sau khi dùng đường uống dung dịch [^{14} C]-empagliflozin ở người tình nguyện khỏe mạnh, khoảng 96% hoạt độ phóng xạ liên quan đến thuốc được xác định trong phân (41%) hoặc trong nước tiểu (54%). Phần lớn hoạt độ phóng xạ liên quan đến

thuốc được tìm thấy trong phân là thuốc mẹ ở dạng không thay đổi và khoảng một nửa hoạt độ phóng xạ liên quan đến thuốc được bài tiết qua nước tiểu là thuốc mẹ ở dạng không thay đổi.

Bệnh nhân suy thận

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

Bệnh nhân suy gan

Ở những bệnh nhân bị 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 khoảng 4%, 23% và 48%, so với các đối tượng có chức năng gan bình thường.

Chỉ số khối cơ thể

Chỉ số khối cơ thể không có ảnh hưởng liên quan trên lâm sàng đến dược động học của empagliflozin dựa trên phân tích dược động học theo dân số. Trong phân tích này, AUC được ước tính lần lượt là 5,82%, 10,4% và 17,3% thấp hơn ở những đối tượng có BMI 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 ảnh hưởng liên quan trên lâm sàng đối với dược động học của empagliflozin dựa trên phân tích dược động học theo dân số.

Sắc tộc

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

Người già

Tuổi tác không có ảnh hưởng có ý nghĩa trên lâm sàng lên dược động học của empagliflozin dựa trên phân tích dược động học theo dân số.

Bệnh nhi

Một nghiên cứu giai đoạn I về 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 đái tháo đường týp 2. Các đáp ứng dược động học và dược lực học quan sát được phù hợp với các đáp ứng được ghi nhận ở đối tượng người lớn.

15. Quy cách đóng gói

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

16. Điều kiện bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ dưới 30°C.

17. Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

18. Tiêu chuẩn chất lượng

Nhà sản xuất.

19. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc

Delta Pharma Limited

Pakundia, Kishoreganj, Bangladesh.

