

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

EMPATON 10

EMPATON 25

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

– Mỗi viên nén bao phim **EMPATON 10** có chứa:

Thành phần hoạt chất: Empagliflozin.....10 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, Cellulose vi tinh thể (type 102), Hydroxypropyl cellulose, Natri croscarmellose, Colloidal silicon dioxyd, Magnesi stearat, HPMC 606, PEG 6000, Titan dioxyd, Talc, Oxyd sắt vàng.

– Mỗi viên nén bao phim **EMPATON 25** có chứa:

Thành phần hoạt chất: Empagliflozin.....25 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, Cellulose vi tinh thể (type 102), Hydroxypropyl cellulose, Natri croscarmellose, Colloidal silicon dioxyd, Magnesi stearat, HPMC 606, PEG 6000, Titan dioxyd, Talc, Oxyd sắt vàng.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm:

EMPATON 10: Viên nén hình tròn, bao phim màu vàng, hai mặt trơn, khum.

EMPATON 25: Viên nén hình oval, bao phim màu vàng, hai mặt trơn, khum.

CHỈ ĐỊNH

EMPATON (empagliflozin) được chỉ định trong điều trị đái tháo đường type 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 cũng với chế độ ăn kiêng và vận động không đủ để kiểm soát đường huyết một cách thích hợp (*xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc; Tương tác, tương kỵ của thuốc và Đặc tính được lực học*)

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Liều khởi đầu khuyến cáo là 10 mg empagliflozin một lần trong ngày 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 ≥ 60mL/phút/1,73m² 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 (*xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Khi empagliflozin được sử dụng trong điều trị kết hợp với một sulphonylurea hoặc insulin, có thể cần nhắc dùng liều sulphonylurea hoặc insulin thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết (*xem Tương tác, tương kỵ của thuốc; 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 điều chỉnh liều ở bệnh nhân eGFR ≥ 60 mL/phút/1,73m² hoặc CrCl ≥ 60 mL/phút.

Không nên dùng khởi đầu empagliflozin trên bệnh nhân có eGFR < 60 mL/phút/1,73m² hoặc CrCl < 60 mL/phút. Với bệnh nhân dung nạp empagliflozin có eGFR liên tục rơi vào khoảng dưới 60 mL/phút/1,73m² hoặc CrCl dưới 60 mL/ phút, nên điều chỉnh hoặc duy trì liều 10mg mỗi ngày.

Nên dùng dùng empagliflozin khi eGFR liên tục dưới 45 mL/phút/1,73m² hoặc CrCl dưới 45 mL/phút (*xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Tác dụng không mong muốn của thuốc, Đặc tính được lực học, Đặc tính được động học*).

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 Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính được động học*).

Bệnh nhân suy gan

Không cần điều 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 được động học*).

Bệnh nhân cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều theo tuổi. Ở bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên, nên xem xét đến khả năng tăng nguy cơ giảm thể tích (*xem mục Cảnh cáo đặc biệt và thận trọng*). 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 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 ngay khi bệnh nhân nhớ. Không dùng liều gấp đôi trong cùng một ngày.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kì tá dược nào.

Chống chỉ định sử dụng trong trường hợp bệnh nhân có bệnh lý di truyền hiếm gặp mà có thể không tương thích với một tá dược của thuốc (*xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Cảnh báo chung:

Không nên sử dụng EMPATON ở bệnh nhân đái tháo đường type 1 hoặc bệnh nhân đái tháo đường toan ceton (diabetic ketoacidosis).

Đái tháo đường toan ceton

Rất hiếm các trường hợp đái tháo đường toan ceton, 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 ceton có xảy ra với nhiều hơn liều empagliflozin cao hơn hay không.

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

Ở bệnh nhân nghi ngờ hoặc được chuẩn đoán có đái tháo đường toan ceton, 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 ceton. Bệnh nhân có thể có nguy cơ cao hơn bị đái tháo đường toan ceton, bao gồm 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 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.

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

Suy thận

Không nên dùng khởi đầu empagliflozin trên bệnh nhân có eGFR < 60 mL/phút/1,73 m² hoặc CrCl < 60 mL/phút. Với bệnh nhân dung nạp empagliflozin có eGFR liên tục dưới 60 mL/phút/1,73 m² hoặc CrCl dưới 60 mL/phút, nên điều chỉnh hoặc duy trì liều 10mg mỗi ngày. Nên ngừng dùng empagliflozin khi eGFR liên tục dưới 45 mL/phút/1,73 m² hoặc CrCl dưới 45 mL/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 Liều dùng và cách dùng; Đặc tính được động học*).

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 hằng năm (*xem Cách dùng, liều dùng; Đặc tính được lực học, Đặc tính được động học*)

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

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 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 không mong muốn cao hơn so với nhóm dùng giả được (*xem Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

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 (*xem Cách dùng, liều dùng*)

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 dương qua nước tiểu có thể dẫn đến giảm huyết áp vừa phải (*xem Đặc tính được lực học*). 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 được và cao hơn ở nhóm dùng empagliflozin 10mg (*xem Tác dụng không mong muốn của thuốc*). 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 được).

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 empagliflozin sẽ xét nghiệm đươg tính với glucose trong nước tiểu.

Thận trọng với tá dược

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 THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Có ít dữ liệu về việc sử dụng empagliflozin trên phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu phi lâm sàng không chỉ ra ảnh hưởng gây hại trực tiếp hoặc gián tiếp tới độc tính trên khả năng sinh sản. Để thận trọng, tốt hơn nên tránh sử dụng empagliflozin trong thai kỳ trừ khi việc sử dụng là thật sự cần thiết.

Phụ nữ cho con bú

Không có dữ liệu trên người về bài tiết empagliflozin vào sữa mẹ. Dữ liệu phi lâm sàng 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 ngừng cho con bú khi điều trị với empagliflozin .

Khả năng sinh sản

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

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

Empagliflozin 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 empagliflozin phối hợp với sulphonylurea và/ hoặc insulin.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc

Tương tác được lực 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 (*xem Liều dùng, cách dùng; Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

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-glucuronosyltransfer-ase 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, OATPIB1 và OATPIB3, 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 đến 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 empagliflozin khi sử dụng kết hợp với các thuốc kê đơn thông dụng khác.

Được động học của empagliflozin trên người tình nguyện khoẻ mạnh là tương tự khi sử dụng cùng hay không cùng với metformin, glimepirid, pioglitazone sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid và hydrochlorothiazid ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. 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, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, digoxin, ramipril, simvastatin, hydrochlorothiazid, torasemid và các thuốc tránh thai đường uống khi sử dụng đồng thời ở người tình nguyện khoẻ mạnh.

Tương kỵ của thuốc

Đó 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

Tóm tắt đặc tính an toàn của thuốc

Các tác dụng ngoại ý được phân loại theo hệ cơ quan và theo các thuật ngữ ưu tiên của MedDRA được báo cáo ở những bệnh nhân dùng empagliflozin trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả được được trình bày trong bảng dưới đây (Bảng 1).

Các tác dụng không mong muốn trong bảng dưới đây 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 (1/10000 ≤ ADR < 1/1000) và rất hiếm gặp (ADR < 1/10000), không biết (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có)

Bảng 1 Các tác dụng ngoại ý được báo cáo trong những nghiên cứu đối chứng giả được

Hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
<i>Nhiễm khuẩn và nhiễm kí sinh trùng</i>		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 viêm thận - bể thận, hoặc nhiễm khuẩn huyết từ đường tiết niệu		
<i>Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng</i>	Hạ đường huyết khi sử dụng với sulphonylurea hoặc insulin) ^a	Khát		Đái tháo đường toan ceton ^{a, b}
<i>Các rối loạn da và mô dưới da</i>		Ngứa (nói chung)		
<i>Các rối loạn mạch</i>		Giảm thể tích*		
<i>Các rối loạn trên thận và đường tiết niệu</i>		Tăng bài niệu ^a	Tiểu khó	
<i>Cận lâm sàng</i>		Tăng creatinin trong máu/ Giảm mức lọc cầu thận ^a Tăng hematocrit ^c Tăng lipit huyết thanh ^d		

^a xem mục nhỏ phía dưới để có thêm thông tin

^b rút ra từ kinh nghiệm hậu mại

^c thay đổi trung bình từ mức hematocrit ban đầu là 3,4% và 3,6% lần lượt với empagliflozin 10mg và 25mg, so với 0,1% với placebo. Trong nghiên cứu EMPA-REG Outcome, các giá trị hematocrit quay trở lại giá trị ban đầu sau khi dừng điều trị 30 ngày.

^d phần trăm tăng trung bình từ mức ban đầu với empagliflozin 10mg và 25mg so với giả được lần lượt là tổng cholesterol 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%; triglycerid 9,2% và 9,9% so với 10,5%.

^{*} xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*

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 được 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 10 mg: 16,1 %, empagliflozin 25 mg 11,5%, giả được 8,4%), phối hợp với insulin điều trị nền cùng hoặc không cùng với metformin và cùng hoặc không cùng với sulfonylurea (empagliflozin 10 mg: 19,5%; empagliflozin 25 mg: 28,4%; giả được: 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 10 mg và empagliflozin 25 mg là 36,1%, và giả được là 35,3%), thêm empagliflozin vào điều trị tiêm insulin nhiều lần trong ngày phối hợp hoặc không phối hợp với metformin (empagliflozin 10 mg: 39,8%; empagliflozin 25 mg: 41,3%; giả được: 37,2% trong 18 tuần đầu điều trị khi không thể điều chỉnh liều insulin; ở thử nghiệm kéo dài 52 tuần, tần suất là empagliflozin 10 mg: 51,1%; empagliflozin 25 mg: 57,7%; giả được: 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 được trong đơn trị liệu, kết hợp với metformin và sulfonylurea, kết hợp với pioglitazone cùng hoặc không cùng với metformin, bổ sung vào điều trị 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.

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 10 mg: 0%; empagliflozin 25 mg: 1,3%; giả được: 0% trong 18 tuần đầu điều trị khi không thể điều chỉnh liều insulin; ở thử nghiệm kéo dài 78 tuần, tần suất là empagliflozin 10 mg: 0%; empagliflozin 25 mg: 1,3%; giả được: 0%), thêm empagliflozin vào điều trị tiêm insulin nhiều lần trong ngày phối hợp hoặc không phối hợp với metformin (empagliflozin 10 mg: 1,6%; empagliflozin 25 mg: 0,5%; giả được: 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 10 mg: 4,0%, empagliflozin 25mg: 3,9%) so với giả được (1,0%). Các nhiễm khuẩn này được báo cáo thường xuyên hơn ở nhóm dùng empagliflozin so với giả được 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 10 mg: 3,5%; empagliflozin 25mg: 3,3%) so với giả được (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 được và empagliflozin (<1%).

Nhiễm khuẩn đường niệu

Tần suất chung biến cố ngoại ý nhiễm khuẩn đường tiết niệu là tương tự ở những bệnh nhân điều trị với empagliflozin 25 mg và giả được (7,0% và 7,2%), và cao hơn ở những bệnh nhân dùng 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 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 được. Các biến cố viêm đường tiết niệu được báo cáo thường xuyên hơn ở nhóm dùng empagliflozin so với dùng giả được 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 được (empagliflozin 10 mg: 0,6%, empagliflozin 25 mg: 0,4%) và giả được (0,3%). Tần suất giảm thể tích tăng trên bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên điều trị bằng empagliflozin 10mg (2,3%) hoặc empagliflozin 25mg (4,3%) so với giả được (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 được (tăng creatinin trong máu: empagliflozin 10mg 0,6%, empagliflozin 25mg 0,1%, giả được 0,5%; giảm mức lọc cầu thận: empagliflozin 10mg 0,1%, empagliflozin 25mg 0%, giả được 0,3%).

Việc bắt đầu tăng creatin 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.

Báo cáo ADR

Việc báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ của thuốc sau khi lưu hành rất quan trọng, nó cho phép theo dõi liên tục tỷ lệ giữa lợi ích/ rủi ro của thuốc. Các chuyên gia y tế tiến hành công bố các phản ứng có hại nghi ngờ thông qua hệ thống báo cáo quốc gia về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc (Trung tâm DI & ADR Quốc gia).

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Triệu chứng

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trên người khỏe mạnh, liều đơn lên tới 800 mg empagliflozin (tương đương với 32 lần liều khuyến cáo tối đa hàng ngày) được dung nạp tốt. Không có kinh nghiệm khi dùng liều cao hơn 800 mg ở người.

Không có thông tin về việc sử dụng thuốc quá liều, không dùng quá liều chỉ định của thuốc.

Cách xử trí

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 LỰC HỌC

Nhóm dược lý: chất ức chế SGLT2, thuốc điều trị đái tháo đường type 2

Mã ATC: A10BK03

Empagliflozin là một chất ức chế SGLT2 cạnh tranh, chọn lọc, mạnh và thuận nghịch với IC50 là 1,3 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. 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 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 thái 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 (10 mg và 25 mg) 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 type 2. Sau khi uống, empagliflozin nhanh chóng được hấp thu với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trung bình t_{max} 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_{max} 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 được động học của empagliflozin trên người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường type 2.

Sử dụng 25 mg empagliflozin sau khi dùng bữa ăn giàu chất béo và nhiều calo dẫn tới nồng độ thuốc thấp hơn một chút; AUC giảm khoảng 16% và C_{max} giảm khoảng 36% so với trạng thái đói. Ảnh hưởng của thức ăn trên được 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 73,8 L. Sau khi dùng dạng uống dung dịch [¹⁴C]-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 [¹⁴C]- 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 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 đối so với ban đầu.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

Ở những bệnh nhân suy thận nhẹ (eGFR: 60 - <90 mL/phút/1,73 m²), trung bình (eGFR: 30 - <60 mL/phút/1,73 m²), nặng (eGFR: <30 mL/phút/1,73 m²) 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 empaglifozin 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 1, 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 được 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 được 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/m2 cao hơn 13,5% so với bệnh nhân không phải là người Châu Á có cùng BMI 25 kg/m².

Người cao tuổi

Tuổi tác không ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng trên được 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

Vi AL/PVC. Hộp 1 vi x 10 viên nén bao phim kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

Vi AL/PVC. Hộp 2 vi x 10 viên nén bao phim kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

Vi AL/PVC. Hộp 3 vi x 10 viên nén bao phim kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

Vi AL/PVC. Hộp 5 vi x 10 viên nén bao phim kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản nơi khô, dưới 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá thời hạn sử dụng.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC

Tiêu chuẩn cơ sở.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC



BOSTON PHARMA

Cơ sở sản xuất thuốc:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM BOSTON VIỆT NAM

Địa chỉ: Số 43, đường số 8, khu công nghiệp Việt Nam – Singapore, phường Bình Hòa, thành phố Thuận An, tỉnh Bình Dương, Việt Nam (Tòa nhà sản xuất số 1).

ĐT: 02743 769 606 | FAX: 02743 769 601.

Email: rd.boston@bostonpharma.com.vn.