



JARPAZIN 10

Empagliflozin 10mg

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

1. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần dược chất: Empagliflozin 10,00 mg.

Thành phần tá dược: Microcrystalline cellulose 101, Lactose monohydrat, Primelose (Natri croscamellose), Hydroxy propyl cellulose Low-substituted (HPC-L), Crospovidon XL-10, Aerosil 200, Magnesi stearat, Hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) 606, Titan dioxyd, Polyethylen glycol (PEG) 6000, Màu yellow iron oxid.

2. Dạng bào chế

Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm: Viên nén tròn, bao phim màu vàng.

3. Chỉ định

Thuốc được chỉ định trong điều trị đái tháo đường tuýp 2 ở người trưởng thành nhằm cải thiện khả năng kiểm soát đường huyết trong những trường hợp sau:

Đơn trị liệu:

Khi chế độ ăn kiêng và vận động không đủ để kiểm soát đường huyết một cách thích hợp ở những bệnh nhân không phù hợp dùng metformin do không dung nạp.

Điều trị phối hợp:

Phối hợp với các thuốc hạ glucose khác bao gồm insulin khi mà các thuốc này cùng với chế độ ăn kiêng và vận động không đủ để kiểm soát đường huyết một cách thích hợp.

4. Cách dùng, liều dùng

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

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. Khi empagliflozin được sử dụng trong điều trị kết hợp với một sulphonylurea hoặc với insulin, có thể cân nhắc dùng liều sulphonylurea hoặc insulin thấp hơn để làm giảm nguy cơ hạ đường huyết.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Do cơ chế tác dụng của thuốc, tác dụng của empagliflozin phụ thuộc và chức năng thận. Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân có 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 10 mg mỗi ngày.

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

Bệnh nhân suy gan

Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan. Nồng độ empagliflozin tăng ở những bệnh nhân suy gan nặng. Kinh nghiệm điều trị trên bệnh nhân suy gan nặng còn hạn chế, do đó không khuyến cáo dùng thuốc cho nhóm bệnh nhân này (xem mục “**Đặc tính dược động học**”).

Bệnh nhân cao tuổi

Không cần chỉnh liều theo tuổi. Ở bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên, nên xem xét đến khả năng tăng nguy cơ giảm thể tích (xem “**Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**”). 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 “**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.

5. Chống chỉ định

Bệnh nhân quá mẫn cảm với empagliflozin hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

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 (tham khảo mục “**Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**”).

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Cảnh báo chung

Không nên sử dụng thuốc ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 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 nhiều hơn với 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, bất kể mức đường huyết.

Ở bệnh nhân nghi ngờ hoặc được chẩn 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 tiểu đường tuýp 2 với C-peptid 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 tuýp 1 chưa được thiết lập và không nên điều trị bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1 bằng empagliflozin. Dữ liệu hạn chế từ các thử nghiệm lâm sàng gợi ý rằng đái tháo đường toan ceton xảy ra với tần suất thường xuyên khi điều trị bệnh nhân đái tháo đường tuýp 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 dùng 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 10 mg 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 mục **“Cách dùng, liều dùng”** và **“Đặc tính dược 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 hàng năm (xem mục **“Cách dùng, liều dùng”**, **“Đặc tính dược động học”**, **“Đặc tính dược lực 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 dược (xem mục **“Tác dụng không mong muốn”**).

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 mục **“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 SGLT2, dùng thuốc lợi tiểu thẩm thấu đồng thời với điều trị thải đường qua nước tiểu có thể dẫn đến giảm huyết áp vừa phải (xem mục **“Đặc tính dược lực học”**). Do đó, nên thận trọng khi kê toa ở những bệnh nhân mà sự giảm huyết áp gây ra bởi empagliflozin có thể tạo ra một nguy cơ, ví dụ những bệnh nhân đã biết mắc bệnh tim mạch, bệnh nhân đang điều trị tăng huyết áp có tiền sử hạ huyết áp hoặc bệnh nhân

tuổi từ 75 trở lên. Trong những trường hợp có thể dẫn đến mất dịch (ví dụ bệnh dạ dày ruột), khuyến cáo kiểm soát chặt chẽ tình trạng thể tích (ví dụ khám sức khỏe, đo huyết áp, các xét nghiệm cận lâm sàng kể cả hematocrit) và điện giải ở bệnh nhân đang điều trị với empagliflozin. Nên cân nhắc ngưng tạm thời điều trị với empagliflozin cho đến khi hết tình trạng mất dịch.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu

Tần suất chung nhiễm khuẩn đường tiết niệu được báo cáo như biến cố ngoại ý ở nhóm bệnh nhân điều trị với empagliflozin 25 mg tương tự với nhóm dùng giả dược và cao hơn ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg (xem mục "**Tác dụng không mong muốn**"). Nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp (ví dụ viêm thận – bể thận, hoặc nhiễm khuẩn huyết từ đường tiết niệu xảy ra với một tần suất tương tự ở những bệnh nhân điều trị với empagliflozin so với giả dược. Tuy nhiên, có thể cân 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-TV theo phân loại NYHA.

Các xét nghiệm nước tiểu

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

CẢNH BÁO TÁ DƯỢC

Thuốc này có chứa lactose. Việc sử dụng nó không được khuyến cáo ở những bệnh nhân không dung nạp galactose, thiếu lactase hoặc hội chứng kém hấp thu glucose hoặc galactose (bệnh di truyền hiếm gặp).

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

Thai kỳ

Có ít dữ liệu về việc sử dụng thuốc này 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 thuốc này trong thai kỳ trừ khi việc sử dụng là thật sự cần thiết.

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 thuốc này.

Khả năng sinh sản

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

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Empagliflozin ảnh hưởng ít có ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Bệnh nhân nên thực hiện các biện pháp phòng ngừa để tránh bị hạ đường huyết khi lái xe và vận hành máy móc, đặc biệt khi sử dụng empagliflozin kết hợp với sulphonylurea và/hoặc insulin.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác dược lực học

Thuốc lợi tiểu:

Empagliflozin có thể làm tăng tác dụng lợi tiểu của thiazid và thuốc lợi tiểu quai và có thể làm tăng nguy cơ mất nước và hạ huyết áp.

Insulin và các chất kích thích 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 “*Cách dùng, liều dùng*” và “*Tác dụng không mong muốn*”).

Tương tác dược 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 glucuronid hoá bởi các uridin 5'-diphospho-glucuronosyltransferase UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 và UGT1A9. Empagliflozin không ức chế UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 hay UGT2B7. Ở những liều điều trị, khả năng ức chế thuận nghịch hoặc bất hoạt phần lớn các đồng dạng CYP450 và UGT của empagliflozin là ít. Các tương tác thuốc-thuốc liên quan đến phần lớn đồng dạng CYP450 và UGT với empagliflozin và các cơ chất của những men này khi sử dụng đồng thời vì thế xem như không đáng kể.

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

Đánh giá tương tác thuốc in vivo

Không có các tương tác dược 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 dược động học, khuyến cáo không phải chỉnh liều thuốc khi sử dụng kết hợp với các thuốc kê đơn thông dụng khác.

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

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

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR)

Tóm tắt hồ sơ an toàn:

Tổng cộng có 15 582 bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 được đưa vào các nghiên cứu lâm sàng để đánh giá tính an toàn của empagliflozin, trong đó 10 004 bệnh nhân sử dụng empagliflozin, một mình hoặc kết hợp với metformin, sulphonylurea, pioglitazon, chất ức chế DPP4, hoặc insulin.

Trong 6 thử nghiệm có đối chứng với giả dược kéo dài từ 18 đến 24 tuần, 3534 bệnh nhân trong đó 1183 người được điều trị bằng giả dược và 2351 người được điều trị bằng empagliflozin. Tỷ lệ chung của các tác dụng không mong muốn ở bệnh nhân được điều trị

bằng empagliflozin tương tự như giả dược. Tác dụng không mong muốn được báo cáo thường gặp nhất là hạ đường huyết khi sử dụng với sulphonylurea hoặc insulin.

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo tần suất như sau:

Rất phổ biến: $ADR \geq 1/10$

- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ đường huyết (khi sử dụng với sulphonylurea hoặc insulin)¹.

Thường gặp: $1/10 > ADR \geq 1/100$

- Nhiễm trùng và nhiễm độc: Bệnh nấm âm đạo, viêm âm hộ và âm đạo, viêm quy đầu và nhiễm trùng sinh dục khác². Nhiễm trùng đường tiết niệu (bao gồm viêm bể thận và nhiễm trùng niệu)^a.
- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Khát nước.
- Rối loạn da và mô dưới da: Ngứa, phát ban.
- Rối loạn thận và tiết niệu: Tăng bài niệu^a.
- Kết quả xét nghiệm: Lipid huyết thanh tăng^b.

Ít gặp: $1/100 > ADR \geq 1/1000$

- Máu và hệ bạch huyết: Thiếu máu.
- Rối loạn da và mô dưới da: Mày đay.
- Rối loạn mạch máu: Suy giảm thể tích^a.
- Rối loạn thận và tiết niệu: Khó tiểu.
- Kết quả xét nghiệm: Creatinin máu tăng/mức lọc cầu thận giảm^a. Hematocrit tăng^c.

Hiếm gặp: $1/1000 > ADR \geq 1/10000$

- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Nhiễm toan ceton do đái tháo đường*.

^a Xem mục dưới đây để biết thêm chi tiết.

^b Tỷ lệ trung bình so với ban đầu khi sử dụng empagliflozin 10 mg và 25 mg so với giả dược tương ứng là cholesterol toàn phần 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 %; chất béo trung tính 9,2 % và 9,9 % so với 10,5 %.

^c Thay đổi trung bình so với ban đầu về hematocrit tương ứng là 3,4 % và 3,6 % đối với empagliflozin 10 mg và 25 mg so với 0,1 % đối với giả dược. 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 phần “**Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**”.

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc

Hạ đường huyết

Tần suất hạ đường huyết phụ thuộc vào điều trị nền trong các nghiên cứu tương ứng. Tần suất này là tương tự giữa empagliflozin và giả dược trong đơn trị liệu, phối hợp với metformin, phối hợp với pioglitazon 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 sulphonylurea (empagliflozin 10 mg: 16,1 %, empagliflozin 25 mg 11,5 %, giả dược 8,4 %), phối hợp với insulin điều trị nền cùng hoặc không cùng với metformin và cùng hoặc không cùng với sulphonylurea (empagliflozin 10 mg: 19,5 %; empagliflozin 25 mg: 28,4 %; giả dược: 20,6 % trong 18 tuần đầu điều trị khi không thể điều chỉnh liều insulin; ở thử nghiệm kéo dài 78 tuần, tần suất với empagliflozin 10 mg và empagliflozin 25 mg là 36,1 % và giả dược là 35,3 %), thêm empagliflozin vào điều trị tiêm insulin nhiều lần trong ngày phối hợp hoặc không phối hợp với metformin (empagliflozin 10 mg: 39,8 %; empagliflozin 25 mg: 41,3 %; giả dược: 37,2 % trong 18 tuần đầu điều trị khi

không thể điều chỉnh liều insulin; ở thử nghiệm kéo dài 52 tuần, tần suất là empagliflozin 10 mg: 51,1 %; empagliflozin 25 mg: 57,7 %; giả dược: 58 %).

Hạ đường huyết nghiêm trọng (các trường hợp cần cấp cứu)

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

Tần suất bệnh nhân bị hạ đường huyết nghiêm trọng được ghi nhận tăng lên ở những bệnh nhân dùng empagliflozin phối hợp với insulin điều trị nên cùng hoặc không cùng với metformin và cùng hoặc không cùng với sulfonilurea (empagliflozin 10 mg: 0 %; empagliflozin 25 mg: 1,3 %; giả dược: 0 % trong 18 tuần đầu điều trị khi không thể điều chỉnh liều insulin; ở thử nghiệm kéo dài 78 tuần, tần suất là empagliflozin 10 mg: 0 %; empagliflozin 25 mg: 1,3 %; giả dược: 0 %), thêm empagliflozin vào điều trị tiêm insulin nhiều lần trong ngày phối hợp hoặc không phối hợp với metformin (empagliflozin 10 mg: 1,6 %; empagliflozin 25 mg: 0,5 %; giả dược: 1,6 % trong 18 tuần đầu điều trị khi không thể điều chỉnh liều insulin và trong thử nghiệm kéo dài 52 tuần).

Nấm âm đạo, viêm âm hộ và âm đạo, viêm quy đầu và nhiễm trùng 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 25 mg: 3,9 %) so với giả dược (1,0 %). Các nhiễm khuẩn này được báo cáo thường xuyên hơn ở nhóm dùng empagliflozin so với giả dược ở bệnh nhân nữ và khác biệt ít về tần suất ở nhóm bệnh nhân nam. Các loại nhiễm khuẩn sinh dục có mức độ nhẹ đến trung bình.

Tăng bài niệu

Tăng bài niệu (bao gồm các thuật ngữ được xác định từ trước như đi tiểu thường xuyên, tiểu quá nhiều, tiểu đêm) đã được quan sát với tần suất cao hơn ở những bệnh nhân điều trị với empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3,5 %; empagliflozin 25 mg: 3,3 %) so với giả dược (1,4 %). Hầu hết tác dụng không mong muốn tăng bài niệu ở mức độ nhẹ hoặc trung bình. Tần suất tiểu đêm được báo cáo là tương tự ở nhóm dùng giả dược và empagliflozin.

Nhiễm trùng đường tiết niệu

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

Giảm thể tích

Nhìn chung tần suất giảm thể tích (bao gồm các thuật ngữ đã xác định từ trước giảm huyết áp (lưu động), giảm huyết áp tâm thu, mất nước, hạ huyết áp, giảm thể tích máu, hạ huyết áp tư thế đứng và ngất) là tương tự trên bệnh nhân điều trị với empagliflozin so với nhóm dùng giả dược (empagliflozin 10 mg: 0,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,4 %) và giả dược (0,3 %). Tần suất

giảm thể tích tăng trên bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên điều trị bằng empagliflozin 10 mg (2,3 %) hoặc empagliflozin 25 mg (4,3 %) so với giả dược (2,1 %).

Creatinin máu tăng/Giảm mức lọc cầu thận

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

Việc bắt đầu tăng creatinin và bắt đầu giảm mức lọc cầu thận ước tính trên bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin nhìn chung thoáng qua trong suốt thời gian điều trị hoặc có thể đảo ngược sau khi ngừng dùng thuốc.

Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

11. Quá liều và cách xử trí

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.

Điều trị:

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

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Chất ức chế SGLT2.

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. SGLT2 có mặt nhiều ở thận trong khi ở các mô khác là không có hoặc rất ít. SGLT2 chịu trách nhiệm như là một chất vận chuyển chiếm ưu thế cho quá trình tái hấp thu đường từ mạng lọc cầu thận trở lại tuần hoàn. Ở những bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và bệnh nhân có đường huyết cao, một lượng đường lớn hơn được lọc và tái hấp thu. Empagliflozin cải thiện kiểm soát đường huyết ở những bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 theo cơ chế giảm tái hấp thu đường ở thận. Lượng đường được loại bỏ qua thận theo cơ chế đường thải qua nước tiểu phụ thuộc vào nồng độ đường và GFR. Thông qua việc ức chế SGLT2 ở những bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và tăng đường huyết, lượng đường thừa sẽ được bài tiết qua nước tiểu. Ở những bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2, bài tiết đường qua nước tiểu ngay lập tức tăng lên sau khi dùng liều đầu tiên empagliflozin và tiếp tục tăng sau hơn 24 giờ cách liều. Tăng bài tiết đường qua đường niệu được duy trì tại thời điểm cuối tuần thứ 4 của giai đoạn điều trị, trung bình khoảng 78 g/ngày khi dùng 25 mg empagliflozin một lần mỗi ngày. Tăng thải trừ đường niệu ngay lập tức làm giảm nồng độ đường trong huyết tương ở những bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 empagliflozin cải thiện nồng độ đường huyết khi đói và sau khi ăn. Cơ chế tác dụng của empagliflozin không phụ thuộc vào chức năng tế bào beta và con đường điều hoà đường huyết của insulin, điều này góp phần làm giảm nguy cơ hạ đường huyết. Cải thiện các chất đánh dấu đại diện cho chức năng tế bào beta đã được ghi nhận bao gồm HOMA-B (Mô hình đánh giá cân bằng nội môi tế bào beta) 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.

13. Đặc tính dược động học

Hấp thu

Được động học của empagliflozin đã được nghiên cứu rộng rãi ở người tình nguyện khoẻ mạnh và bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2. Sau khi uống, empagliflozin nhanh chóng được hấp thu với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trung bình t_{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. Nồng độ toàn thân của empagliflozin tăng tỷ lệ với liều. Các thông số được 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 khoẻ mạnh và bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2.

Sử dụng 25 mg empagliflozin sau khi dùng bữa ăn giàu chất béo và nhiều calo dẫn tới nồng độ thuốc thấp hơn một chút; AUC giảm khoảng 16 % và C_{max} , giảm khoảng 36 % so với trạng thái đối. 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 được 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 [14 C]-empagliflozin ở người tình nguyện khoẻ 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 uridin 5'-diphospho-glucuronosyltransferase UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 và UGT1A9.

Thải trừ

Dựa vào phân tích được 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 [14 C]-empagliflozin trên người tình nguyện khoẻ mạnh, khoảng 95,6 % thuốc liên quan có hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong phân (41,2 %) hoặc nước tiểu (54,4 %). Phần lớn thuốc có hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong phân là không đổi so với thuốc ban đầu và xấp xỉ một nửa thuốc có hoạt tính phóng xạ được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng không đổi so với ban đầu.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

Ở bệnh nhân suy thận nhẹ ($eGFR < 60 - < 90$ ml/phút/1,73 m²), trung bình ($eGFR < 30 - < 60$ ml/phút/1,73 m²) hoặc 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 empagliflozin nhìn chung cao hơn 20 % ở những đối tượng suy thận nhẹ và nặng so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Cùng với nghiên cứu pha I, phân tích 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. Dựa trên dữ liệu dược động học, khuyến cáo không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận.

Suy gan

Ở những đối tượng suy gan nhẹ, trung bình và nặng theo phân loại Child-Pugh, AUC của empagliflozin tăng khoảng 23 %, 47 % và 75 % và C_{max} tăng khoảng 4 %, 23 % và 48 % so với các đối tượng có chức năng gan bình thường.

Chỉ số khối cơ thể

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

Giới tính

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

Chủng tộc

Không cần thiết điều chỉnh liều theo chủng tộc. Dựa vào phân tích dược động học theo nhóm dân số, AUC ở người Châu Á có BMI 25 kg/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 dược động học của empagliflozin dựa vào phân tích dược động học trên nhóm dân số.

Trẻ em

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

14. **Quy cách đóng gói:** Vi 10 viên; Hộp 3 vi; 5 vi; 10 vi. Chai nhựa HDPE, chai 50 viên, 100 viên và 200 viên.
15. **Điều kiện bảo quản:** Bảo quản dưới 30°C, tránh ánh sáng.
16. **Hạn dùng của thuốc:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
17. **Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:** Tiêu chuẩn cơ sở.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN US PHARMA USA

Lô B1 – 10, Đường D2, Khu công nghiệp Tây Bắc Củ Chi – TP. Hồ Chí Minh – Việt Nam.

Mọi thắc mắc và thông tin chi tiết, xin liên hệ số điện thoại 028-37908860



US PHARMA USA