

MẪU ĐĂNG KÝ TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén bao phim MEYERLOZIN 25

Rx-Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

MEYERLOZIN 25

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thành phần công thức thuốc: Mỗi viên chứa:

- Thành phần được chất:

Empagliflozin 25 mg

- Thành phần tá dược:

Lactose, Microcrystallin cellulose 101, Natri starch glycolat, Colloidal anhydrous silica, Magnesi stearat, HPMC 606, HPMC 615, PEG 6000, Tartrazin yellow, Brown, Talc, Titan dioxyd.

Dạng bào chế:

- Viên nén bao phim.
- Viên nén nhỏ hình bầu dục, hai mặt trơn lồi, bao phim màu vàng, bên trong màu trắng hoặc gần như trắng.

Chỉ định:

- Empagliflozin được chỉ định trong điều trị đái tháo đường typ 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.

Cách dùng, liều dùng:

*** Liều dùng:**

- Liều khởi đầu khuyến cáo là 10 mg empagliflozin một lần mỗi 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 mỗi ngày, có eGFR = 60 ml/phút/1,73m² và cần kiểm soát đường huyết chặt chẽ hơn, có thể tăng liều lên 25 mg một lần mỗi ngày. Liều tối đa mỗi ngày là 25 mg.

- Khi empagliflozin được sử dụng trong điều trị kết hợp với một sulfonylurea hoặc với insulin, có thể cân nhắc dùng liều sulfonylurea 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 vào 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. Những bệnh nhân dung nạp empagliflozin có eGFR giảm liên tục dưới 60 ml/phút/1,73m² hoặc CrCl dưới 60 ml/phút, nên điều chỉnh liều empagliflozin ở mức 10 mg mỗi ngày. Nên ngừng sử dụng empagliflozin khi eGFR liên tục dưới 45 ml/phút/1,73m² hoặc CrCl liên tục 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.

- **Bệnh nhân suy gan:** Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan. Nồng độ empagliflozin tăng ở những bệnh nhân suy gan nặng. Kinh nghiệm điều trị trên bệnh nhân suy gan nặng còn hạn chế, do đó không khuyến cáo dùng thuốc cho nhóm bệnh nhân này.

- **Bệnh nhân cao tuổi:** Không cần chỉnh liều theo tuổi. Ở bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên, nên xem xét đến khả năng tăng nguy cơ suy giảm thể tích. Ở những bệnh nhân từ 85 tuổi trở lên, việc bắt đầu điều trị bằng empagliflozin không được khuyến cáo do kinh nghiệm điều trị hạn chế.

- **Bệnh nhi:** Tính an toàn và hiệu quả của empagliflozin chưa được thiết lập trên trẻ em và thiếu niên (do không có dữ liệu).

*** Cách dùng:**

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

Chống chỉ định:

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

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

- **Đái tháo đường toan ceton:**

+ Các trường hợp hiếm gặp của đái tháo đường toan ceton, bao gồm các trường hợp đe dọa tính mạng và gây tử vong, đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế SGLT2, bao gồm cả empagliflozin. Trong một số trường hợp, tình trạng này xuất hiện không điển

hình khi chỉ có giá trị đường huyết tăng vừa phải, dưới 14 mmol/l (250 mg/dl). Không biết được liệu đại tháo đường toan ceton có xảy ra nhiều hơn với liệu empagliflozin cao hơn hay không.

+ Phải xem xét đến nguy cơ đại 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.

+ Nếu nghi ngờ hoặc chẩn đoán bệnh nhân nhiễm toan ceton, nên ngừng điều trị bằng empagliflozin ngay lập tức.

+ Nên tạm ngừng điều trị ở những bệnh nhân nhập viện để làm các phẫu thuật lớn hoặc bị các căn bệnh nặng cấp tính. Theo dõi ceton được khuyến cáo ở những bệnh nhân này. Do nồng độ ceton trong máu được chọn hơn trong nước tiểu. Điều trị bằng empagliflozin có thể bắt đầu lại khi giá trị ceton bình thường và tình trạng của bệnh nhân đã ổn định.

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

+ Bệnh nhân có nguy cơ cao hơn bị nhiễm toan ceton bao gồm bệnh nhân có dự trữ chức năng tế bào beta thấp (ví dụ bệnh nhân tiểu đường typ 2 có C-peptid thấp hoặc tiểu đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn (LADA) hoặc bệnh nhân có tiền sử viêm tụy), tình trạng bệnh nhân dẫn đến hạn chế ăn hoặc mất nước nghiêm trọng, bệnh nhân giảm liều insulin và bệnh nhân có nhu cầu insulin tăng do bệnh nội khoa cấp tính, phẫu thuật hoặc lạm dụng rượu. Cần sử dụng thận trọng thuốc ức chế SGLT2 (empagliflozin) ở những bệnh nhân này.

+ Không khuyến cáo sử dụng lại các thuốc ức chế SGLT2 ở những bệnh nhân trước đó đã bị đại 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 đại tháo đường typ 1 chưa được thiết lập và không nên điều trị bệnh nhân đại tháo đường typ 1 bằng empagliflozin. Dữ liệu hạn chế từ các thử nghiệm lâm sàng gợi ý rằng đại tháo đường toan ceton xảy ra với tần suất thường xuyên khi điều trị bệnh nhân đại tháo đường typ 1 bằng các thuốc ức chế SGLT2.

- *Suy thận:*

+ Không nên dùng khởi đầu empagliflozin trên bệnh nhân có eGFR < 60 ml/phút/1,73m² hoặc CrCl < 60 ml/phút. Ở những bệnh nhân dùng nạp empagliflozin có eGFR liên tục dưới

60 ml/phút/1,73m² hoặc CrCl < 60 ml/phút, liều dùng empagliflozin nên điều chỉnh hoặc duy trì ở mức 10 mg mỗi ngày. Nên ngừng dùng empagliflozin khi eGFR liên tục dưới 45 ml/phút/1,73m² hoặc CrCl dưới 45 ml/phút.

+ Không nên dùng empagliflozin cho bệnh nhân 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 và liều dùng* và mục *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 bằng empagliflozin và định kỳ kiểm tra trong quá trình điều trị, tức là tối thiểu kiểm tra hàng năm (xem mục *Cách dùng và liều dùng* và mục *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 sự liên quan giữa empagliflozin với việc gây tổn thương gan.

- *Tăng Hematocrit:* Đã thấy tăng hematocrit khi điều trị bằng empagliflozin.

- *Sử dụng thuốc ở bệnh nhân có nguy cơ giảm thể tích:*

+ Dựa vào cơ chế tác dụng của các chất ức chế SGLT-2, dùng thuốc lợi tiểu thẩm thấu đồng thời với điều trị thải đường qua nước tiểu có thể dẫn đến giảm huyết áp vừa phải (xem mục *Được động học*). Do đó, nên thận trọng khi kê toa ở những bệnh nhân mà sự giảm huyết áp có thể gây ra bởi empagliflozin, 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 từ 75 tuổi trở lên.

+ Trong những trường hợp có thể dẫn đến mất dịch (ví dụ bệnh đường tiêu hóa), nên theo dõi cẩn thận 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 bằng empagliflozin cho đến khi hết tình trạng mất dịch.

- *Bệnh nhân cao tuổi:*

+ Tác dụng của empagliflozin lên sự thải trừ glucose qua đường niệu có liên quan đến các thuốc lợi tiểu 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 tăng nguy cơ suy giảm thể tích. Số lượng bệnh nhân ở nhóm này

điều trị với empagliflozin gặp tác dụng phụ cao hơn so với nhóm dùng giả dược (xem mục *Tác dụng không mong muốn*). Do đó, cần đặc biệt chú ý đến lượng sử dụng trong trường hợp các sản phẩm thuốc dùng chung có thể dẫn đến suy giảm thể tích (ví dụ: thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế enzym chuyển). Kinh nghiệm điều trị ở bệnh nhân từ 85 tuổi trở lên còn hạn chế. Không khuyến cáo khởi đầu điều trị bằng empagliflozin ở nhóm bệnh nhân này (xem mục *Cách dùng và liều dùng*).

- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu:

Đã có báo cáo hậu mại về các trường hợp nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng bao gồm viêm thận - bể thận và nhiễm khuẩn huyết từ đường tiết niệu ở những bệnh nhân điều trị với empagliflozin. Cần nhắc ngưng empagliflozin tạm thời ở những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp.

- Hoại thư Fournier:

Đã có báo cáo hậu mại về các trường hợp hoại thư Fournier ở bệnh nhân nữ và nam dùng thuốc ức chế SGLT2. Đây là một bệnh hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và có khả năng đe dọa tính mạng đòi hỏi phải điều trị khẩn cấp với thuốc kháng sinh và phẫu thuật mở ổ viêm.

Khuyến cáo bệnh nhân nếu họ gặp phải các triệu chứng như đau nhiều, ban đỏ hoặc sưng ở vùng sinh dục hoặc vùng đáy chậu, kèm theo sốt hoặc khó chịu. Lưu ý nhiễm trùng niệu sinh dục hoặc áp xe quanh hậu môn có thể xảy ra trước hội chứng hoại thư Fournier. Nếu nghi ngờ, nên ngưng sử dụng empagliflozin và điều trị khẩn cấp (bao gồm dùng kháng sinh và phẫu thuật mở ổ viêm).

- 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. Trong nghiên cứu EMPA-REG OUTCOME; 10,1% bệnh nhân được báo cáo suy tim tại thời điểm ban đầu. Giảm tử vong do tim mạch ở những bệnh nhân này thống nhất với toàn bộ nhóm đối tượng nghiên cứu.

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

- Cắt cụt chi dưới:

Sự gia tăng các trường hợp cắt cụt chi dưới (chủ yếu là ngón chân) đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân tiểu đường typ 2 dùng thuốc ức chế SGLT2. Các bệnh nhân dùng những loại thuốc này, điều quan trọng là phải tư vấn cho bệnh nhân cách chăm sóc bàn chân phòng ngừa thương xuyên.

- Xét nghiệm 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG):

Không khuyến cáo theo dõi kiểm soát đường huyết bằng xét nghiệm 1,5-AG vì phương pháp đo mức 1,5-AG không đáng tin cậy trong việc đánh giá kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế SGLT2. Sử dụng các phương pháp thay thế để theo dõi kiểm soát đường huyết.

- Thuốc có chứa lactose, do đó không nên sử dụng cho những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase, rối loạn hấp thu glucose-galactose.

- Tá dược màu Tartrazin yellow: Có thể gây phản ứng dị ứng.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

- Thời kỳ mang thai: Không có dữ liệu việc sử dụng empagliflozin ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy empagliflozin đi qua nhau thai trong thời kỳ mang thai muộn ở một mức độ rất hạn chế nhưng không chỉ ra tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến sự phát triển phôi thai sớm. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy tác dụng phụ đối với sự phát triển sau sinh. Để phòng ngừa, tốt nhất là tránh sử dụng empagliflozin trong khi mang thai.

- Thời kỳ cho con bú: Không có dữ liệu trên người về bài tiết empagliflozin vào sữa mẹ. Dữ liệu 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. Không nên sử dụng empagliflozin trong thời gian cho con bú.

- Khả năng sinh sản: Chưa tiến hành nghiên cứu về ảnh hưởng của empagliflozin lên khả năng sinh sản ở người. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy ảnh hưởng gây hại trực tiếp hoặc gián tiếp đến 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 sulfonylurea và/hoặc insulin.

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 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 sulfonylurea có thể làm tăng nguy cơ hạ đường huyết. Do đó, khi dùng phối hợp với empagliflozin có thể phải dùng insulin và các

thuốc kích thích bài tiết insulin với liều thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết (xem mục *Cách dùng và liều dùng* và mục *Tác dụng không mong muốn*).

- Tương tác dược động học:

+ Đánh giá tương tác thuốc *in vitro*:

Dữ liệu *in vitro* cho thấy đường chuyển hóa chính của empagliflozin ở người là glucuronid hóa bởi các uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 và UGT2B7. Empagliflozin là một cơ chất của P-glycoprotein (P-gp) và protein để kháng ung thư vú (BCRP).

Sử dụng đồng thời empagliflozin với probenecid, chất ức chế các enzyme UGT và OAT3, dẫn đến sự gia tăng 26% nồng độ empagliflozin trong huyết tương (C_{max}) và tăng 53% AUC. Những thay đổi này không được xem là có ý nghĩa lâm sàng.

Tác dụng cảm ứng UGT đối với empagliflozin chưa được nghiên cứu. Nên tránh điều trị đồng thời với các thuốc cảm ứng enzyme UGT đã biết do nguy cơ làm giảm hiệu quả.

Nghiên cứu tương tác với gemfibrozil, chất ức chế các chất vận chuyển OAT3 và OATP1B1/1B3 *in vitro*, cho thấy C_{max} của empagliflozin tăng 15% và AUC tăng 59% sau khi dùng đồng thời. Những thay đổi này không được xem là có ý nghĩa lâm sàng.

Sự ức chế các chất vận chuyển OATP1B1/1B3 khi dùng đồng thời với rifampicin dẫn đến tăng 75% C_{max} và tăng 35% AUC của empagliflozin. Những thay đổi này không được xem là có ý nghĩa lâm sàng.

Các nghiên cứu tương tác cho thấy dược động học của empagliflozin không bị ảnh hưởng bởi sự phối hợp với metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid và hydrochlorothiazid.

- Ảnh hưởng của empagliflozin trên các sản phẩm thuốc khác:

+ Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, empagliflozin không ức chế, bất hoạt hoặc cảm ứng các đồng phân CYP450. Empagliflozin không ức chế UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 hoặc UGT2B7. Do đó, tương tác thuốc - thuốc liên quan đến phần lớn các đồng phân CYP450 và UGT với empagliflozin và các cơ chất của những enzyme này khi sử dụng đồng thời vì thế xem như không đáng kể.

+ Empagliflozin không ức chế P-gp ở liều điều trị. Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, empagliflozin được cho là không có khả năng gây tương tác với các thuốc là cơ chất của P-gp. Phối hợp digoxin, một chất nền P-gp với empagliflozin dẫn đến tăng AUC 6% và tăng

14% C_{max} của digoxin. Những thay đổi này được xem là không có ý nghĩa lâm sàng.

+ Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, Empagliflozin không ức chế chất vận chuyển hấp thu ở người OAT3, OATP1B1 và OATP1B3 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.

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

Tác dụng không mong muốn của thuốc:

- **Rất thường gặp, $ADR \geq 1/10$:**

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ đường huyết (khi sử dụng phối hợp với sulfonilurea hoặc insulin).

- **Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$:**

+ Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng: 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).

+ Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Khát.

+ Các rối loạn da và dưới da: Ngứa, các phản ứng dị ứng trên da (ví dụ: phát ban, mề đay).

+ Các rối loạn trên thận và đường niệu: Tăng bài niệu (như đi tiểu thường xuyên, tiểu quá nhiều, tiểu đêm).

+ Cận lâm sàng: Tăng lipid huyết thanh.

- **Ít gặp, $1/1.000 \leq ADR < 1/100$:**

+ Các rối loạn mạch: Giảm thể tích (bao gồm giảm huyết áp, giảm huyết áp tâm thu, mất nước, hạ huyết áp, hạ kali máu, hạ huyết áp tư thế đứng và ngất).

+ Các rối loạn trên thận và đường niệu: Tiểu khó.

+ Cận lâm sàng: Tăng creatinin máu, giảm mức lọc cầu thận, tăng hematocrit, tăng lipid huyết thanh.

- **Hiếm gặp, $1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$:**

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Đái tháo đường toan ceton.

- **Chưa biết:**

Các rối loạn da và dưới da: Phù mạch.

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:

- **Triệu chứng:** Các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát trên người tình nguyện khỏe mạnh, liều

đơn lên tới 800 mg empagliflozin (tương đương 32 lần liều khuyến cáo tối đa hàng ngày) và đa liều empagliflozin lên tới 100 mg/ngày ở bệnh nhân tiểu đường typ 2 (tương đương 4 lần liều khuyến cáo tối đa hàng ngày) không cho thấy bất kỳ độc tính nào. Empagliflozin làm tăng bài tiết glucose qua nước tiểu dẫn đến tăng lượng nước tiểu. Sự gia tăng thể tích nước tiểu không phụ thuộc vào liều và không có ý nghĩa lâm sàng. Không có kinh nghiệm khi dùng liều cao hơn 800 mg ở người.

- *Xử trí*: Trong các trường hợp quá liều, nên tiến hành các biện pháp điều trị hỗ trợ phù 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: Thuốc dùng trong bệnh tiểu đường, thuốc hạ đường huyết.

Mã ATC: A10BK03

Empagliflozin là một chất ức chế SGLT2 cạnh tranh, chọn lọc, mạnh (IC_{50} là 1,3nmol) và thuận nghịch. Empagliflozin không ức chế các chất vận chuyển glucose quan trọng khác vào các mô ngoại biên, Empagliflozin ức chế chọn lọc SGLT2 gấp 5000 lần so với SGLT1, chất vận chuyển chính chịu trách nhiệm hấp thụ glucose ở ruột. SGLT2 có nhiều ở thận trong khi ở các mô khác là không có hoặc rất ít, chịu trách nhiệm như là một chất vận chuyển chiếm ưu thế cho sự tái hấp thụ glucose từ màng lọc cầu thận trở lại tuần hoàn. Ở những bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường typ 2 và bệnh nhân có đường huyết cao, một lượng lớn glucose được lọc và tái hấp thụ.

Empagliflozin cải thiện kiểm soát đường huyết ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 theo cơ chế giảm tái hấp thụ glucose ở thận. Lượng glucose được loại bỏ qua thận theo cơ chế thải qua nước tiểu phụ thuộc vào nồng độ glucose và GFR. Sự ức chế SGLT2 ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và bệnh nhân đường huyết cao, dẫn đến bài tiết glucose dư thừa qua nước tiểu. Ngoài ra, ban đầu empagliflozin làm tăng bài tiết natri dẫn đến lợi tiểu thẩm thấu và giảm thể tích nội mạch.

Ở bệnh nhân tiểu đường typ 2, bài tiết glucose qua nước tiểu tăng ngay sau khi dùng liều empagliflozin đầu tiên và tiếp tục tăng sau hơn 24 giờ cách liều. Tăng bài tiết glucose qua đường tiểu được duy trì tại thời điểm cuối tuần thứ 4 của giai đoạn điều trị, trung bình khoảng 78 g/ngày. Tăng thải trừ glucose niệu dẫn đến làm giảm nồng độ glucose trong huyết tương ngay lập tức ở bệnh nhân tiểu đường typ 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 hòa 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 Đánh giá mô hình cân bằng nội môi- β (HOMA- β). Ngoài ra, bài tiết glucose qua nước tiểu cũng làm mất calo, liên quan đến giảm béo và giảm cân nặng. 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. Tình trạng tăng glucose niệu, natri niệu và lợi tiểu thẩm thấu khi dùng empagliflozin có thể góp phần cải thiện bệnh tim mạch.

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 typ 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 tỉ lệ với liều. Các thông số dược động học ổn định của liều đơn empagliflozin là tương tự, cho thấy dược động học tuyến tính theo thời gian. Không có khác biệt về lâm sàng giữa dược động học của empagliflozin trên người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường typ 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 37% so với trạng thái đói. Ảnh hưởng của thức ăn trên dược động học empagliflozin 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 dung dịch uống [^{14}C]-empagliflozin ở người tình nguyện khỏe mạnh, tỉ lệ phân bố trong hồng cầu xấp xỉ 37% và gắn kết protein huyết tương là 86%.

- *Chuyển hóa*: Không có chất chuyển hóa chính nào của empagliflozin được tìm thấy trong huyết tương người và chất chuyển hóa chủ yếu là 3 chất liên hợp glucuronid (2-, 3-, và 6-O glucuronid). Nồng độ trong tuần hoàn của mỗi chất chuyển hóa là ít hơn 10% tổng số các chất liên quan đến thuốc. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy đường chuyển hóa chính của

empagliflozin ở người là glucuronid hóa bởi các uridine 5'-diphospho glucuronosyltransferase UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8, và UGT1A9.

- **Thời trừ:** Dựa vào phân tích dược động học theo nhóm dân số, thời gian bán thải 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 thời gian bán thải, biến thiên về tích lũy thuốc, biểu hiện bằng AUC, lên đến 22% quan sát thấy khi đạt trạng thái ổn định. Sau khi dùng dạng uống dung dịch [^{14}C]-empagliflozin trên người tình nguyện khỏe mạnh, khoảng 96% thuốc liên quan có hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong phân (41%) hoặc nước tiểu (54%). 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 chức năng thận:** Ở những bệnh nhân suy thận nhẹ (eGFR: 60 - < 90 ml/phút/1,73m²), trung bình (eGFR: 30 - < 60 ml/phút/1,73m²), nặng (eGFR: < 30 ml/phút/1,73m²) và những bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối, AUC của empagliflozin tăng khoảng 18%, 20%, 66% và 48% tương ứng so với các bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của empagliflozin là tương tự ở những bệnh nhân suy thận trung bình và suy thận giai đoạn cuối so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của empagliflozin nhìn chung cao hơn 20% ở những đối tượng suy thận nhẹ và nặng so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Cùng với nghiên cứu pha I, phân tích dược động học theo nhóm dân số cho thấy độ thanh thải đường uống biểu kiến của empagliflozin giảm theo eGFR dẫn đến tăng nồng độ thuốc. Dựa trên dữ liệu dược động học, khuyến cáo không cần chỉnh liều trên bệnh nhân suy chức năng thận.

- **Suy chức năng 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:** 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. Trong phân tích này, AUC thấp hơn khoảng 5,82%, 10,4% và 17,3% ở các đối tượng có BMI lần lượt là 30, 35 và 45 kg/m² so với các đối tượng có chỉ số khối cơ thể là 25 kg/m².

- **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:** Dựa vào phân tích dược động học theo nhóm dân số, AUC của người Châu Á có BMI 25 kg/m² cao hơn 13,5% so với AUC của người Châu Âu 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:** Nghiên cứu giai đoạn I ở trẻ em đã kiểm tra 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 tuổi trở lên đến dưới 18 tuổi bị đái tháo đường typ 2. Các đáp ứng dược động học và dược lực học quan sát được phù hợp với những kết quả tìm thấy ở những người trưởng thành.

Qui cách đóng gói:

- Hộp 03 vỉ x 10 viên nén bao phim.
- Hộp 10 vỉ x 10 viên nén bao phim.

Điều kiện bảo quản của thuốc: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:



CÔNG TY LIÊN DOANH MEYER-BPC
Số 6A3 quốc lộ 60, phường Phú Tân, thành phố Bến Tre,
tỉnh Bến Tre, Việt Nam



DS. Huỳnh Thiện Nghĩa