

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén bao phim
EIMLER-10

Viên nén bao phim
EIMLER-25

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
 Để xa tầm tay trẻ em
 Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
 Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc
 Tờ thông tin sản phẩm này bao gồm hướng dẫn sử dụng cho thuốc có nhiều hàm lượng khác nhau

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim **EIMLER-10** chứa:
Thành phần dược chất:
 Empagliflozin 10 mg
Thành phần tá dược:
Lactose monohydrat, starch 1500, croscarmellose natri, HPC SSL, cellulose vi tinh thể 112, silicon dioxyd, magnesi stearat, HPMC E6, talc, titan dioxyd, PEG 4000, oxit sắt vàng.
 Mỗi viên nén bao phim **EIMLER-25** chứa:
Thành phần dược chất:
 Empagliflozin25 mg
Thành phần tá dược:
Lactose monohydrat, starch 1500, croscarmellose natri, HPC SSL, cellulose vi tinh thể 112, silicon dioxyd, magnesi stearat, HPMC E6, talc, titan dioxyd, PEG 4000, oxit sắt vàng.

2. DẠNG BẢO CHẾ

EIMLER-10 : Viên nén bao phim hình tròn, màu vàng, hai mặt trơn.
EIMLER-25 : Viên nén bao phim hình thuôn dài, màu vàng, một mặt dập logo , mặt kia dập gạch ngang.

3. CHỈ ĐỊNH

Đái tháo đường tuýp 2
 Empagliflozin được chỉ định ở người lớn để điều trị bệnh đái tháo đường tuýp 2 không được kiểm soát đầy đủ, như một chất bổ trợ cho chế độ ăn uống và tập thể dục.
 + Dưới dạng đơn trị liệu khi bệnh nhân không phù hợp dùng metformin do không dung nạp.
 + Dùng phối hợp với các thuốc điều trị bệnh đái tháo đường khác.

Suy tim
 Empagliflozin được chỉ định ở người lớn để điều trị suy tim mãn tính có triệu chứng.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng
Đái tháo đường tuýp 2
 Liều khởi đầu khuyến cáo là 10 mg empagliflozin x 1 lần/ngày trong liệu pháp đơn trị liệu và phối hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường khác. Ở những bệnh nhân đã dung nạp empagliflozin liều 10 mg x 1 lần/ngày, có eGFR ≥ 60 mL/phút/1,73 m² và cần kiểm soát đường huyết chặt chẽ hơn, có thể tăng liều lên 25 mg x 1 lần/ngày. Liều tối đa mỗi ngày là 25 mg.
Suy tim
 Liều khuyến cáo là 10 mg empagliflozin x 1 lần/ngày
Tất cả chỉ định

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.

Nếu quên uống một liều thuốc, cần uống lại ngay khi nhớ ra; tuy nhiên, không được dùng liều gấp đôi trong cùng một ngày.

Đối tượng đặc biệt

Suy thận

Ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2, hiệu quả trên đường huyết của empagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận. Để giảm nguy cơ tim mạch khi bổ sung vào tiêu chuẩn chăm sóc, liều 10 mg empagliflozin nên được dùng cho bệnh nhân có eGFR < 60 mL/phút/1,73 m² (Bảng 1). Vì hiệu quả giảm đường huyết của empagliflozin bị giảm trên bệnh nhân suy thận mức độ trung bình và gần như không có ở bệnh nhân suy thận nặng, nếu cần kiểm soát đường huyết chặt chẽ hơn, nên xem xét phối hợp với các thuốc chống tăng đường huyết khác. Khuyến cáo điều chỉnh liều dựa trên eGFR hoặc CrCL theo bảng 1.

Bảng 1: Khuyến cáo điều chỉnh liều^a.

Chỉ định	eGFR [ml/phút/1,73 m ²] hoặc CrCL [ml/ phút]	Tổng liều mỗi ngày
Đái tháo đường tuýp 2	≥ 60	Khởi đầu với liều 10 mg empagliflozin. Đối với bệnh nhân dung nạp liều 10 mg empagliflozin và yêu cầu kiểm soát thêm về đường huyết, có thể tăng đến liều 25 mg empagliflozin.
	45 tới <60	Khởi đầu với liều 10 mg empagliflozin ^b . Tiếp tục liều 10 mg empagliflozin đối với bệnh nhân đã đang điều trị với empagliflozin.
	30 tới <45	Khởi đầu với liều 10 mg empagliflozin. Tiếp tục liều 10 mg empagliflozin đối với bệnh nhân đã dùng empagliflozin.
	< 30	Empagliflozin không được khuyến cáo.
Suy tim (có hoặc không có đái tháo đường tuýp 2)	≥ 20	Liều khuyến cáo 10 mg empagliflozin/ngày
	< 20	Do kinh nghiệm điều trị còn hạn chế, empagliflozin không được khuyến cáo sử dụng trên đối tượng bệnh nhân này.

^a Xem mục cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, tác dụng không mong muốn của thuốc, đặc tính dược lực học và đặc tính dược động học.

^b Bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và đã xác định bệnh tim mạch.

Trường hợp điều trị suy tim ở bệnh nhân có hoặc không có đái tháo đường tuýp 2, nên khởi đầu với liều 10 mg empagliflozin, hoặc tiếp tục giảm đến khi eGFR bằng 20 ml/phút/1,73 m² hoặc CrCL bằng 20 ml/phút.

Không nên dùng empagliflozin cho bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) hoặc bệnh nhân phải chạy thận nhân tạo. Chưa đủ dữ liệu cho việc dùng thuốc trên những bệnh nhân này.

Suy gan

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

Người già

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 máu.

Trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của empagliflozin chưa được thiết lập trên trẻ em và thanh thiếu niên. Không có dữ liệu.

Cách dùng:

Thuốc được dùng kèm hoặc không kèm với đồ ăn, dùng nguyên viên với nước.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Nhiễm toan ceton do đái tháo đường

Các trường hợp hiếm gặp của nhiễm toan ceton do đái tháo đường, bao gồm các trường hợp có thể đe dọa đến tính mạng và gây tử vong, đã được báo cáo ở bệnh nhân được điều trị với thuốc ức chế SGLT2, bao gồm empagliflozin. Trong một vài trường hợp, tình trạng này xuất hiện một cách không rõ ràng, chỉ với sự tăng trung bình glucose trong máu, dưới 14 mmol/L (250 mg/dL). Không biết liệu nhiễm toan ceton do đái tháo đường có xảy ra nhiều hơn với liều empagliflozin cao hơn hay không.

Phải xem xét đến nguy cơ nhiễm toan ceton do đái tháo đường khi thấy các triệu chứng không điển hình như nôn, buồn nôn, chán ăn, đau bụng, khát nước nhiều, khó thở, lú lẫn, mệt mỏi bất thường hay buồn ngủ. Nếu các triệu chứng trên xuất hiện, phải đánh giá tình trạng nhiễm toan ceton cho bệnh nhân ngay lập tức, bất kể ở mức đường huyết nào.

Nếu nghi ngờ có nhiễm toan ceton, nên ngừng dùng empagliflozin ngay.

Nên tạm ngừng điều trị ở những bệnh nhân nhập viện để làm các phẫu thuật lớn hoặc bị bệnh nặng cấp tính. Theo dõi ceton được khuyến cáo ở những bệnh nhân này. Đo nồng độ ceton trong máu được ưu tiên hơn trong nước tiểu. Có thể điều trị lại với empagliflozin khi nồng độ ceton quay lại bình thường và 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 nhiễm toan ceton.

Những bệnh nhân có thể có nguy cơ nhiễm toan ceton khi dùng empagliflozin bao gồm những bệnh nhân có dự trữ chức năng tế bào beta thấp (ví dụ như bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có C-peptide thấp hoặc bệnh đái tháo đường tự miễn tiềm tàng ở người lớn (LADA) hoặc bệnh nhân có tiền sử viêm tụy), bệnh nhân bị các tình trạng bệnh lý làm hạn chế dung nạp đồ ăn hoặc mất nước nghiêm trọng, bệnh nhân phải giảm liều insulin và bệnh nhân tăng nhu cầu insulin do bệnh cấp tính, phẫu thuật hoặc nghiện rượu. Cần thận trọng khi sử dụng thuốc ức chế SGLT2 cho những bệnh nhân này.

Không nên sử dụng lại các thuốc ức chế SGLT2 ở những bệnh nhân trước đó đã bị nhiễm toan ceton do đái tháo đường trong thời gian dùng thuốc ức chế SGLT2, trừ khi xác định rõ ràng do nguyên nhân khác và đã giải quyết được nguyên nhân đó.

Không nên dùng empagliflozin cho bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1. Dữ liệu từ chương trình thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1 cho thấy tỉ lệ nhiễm toan ceton do đái tháo đường tăng lên với tần suất phổ biến ở những bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin liều 10 mg và 25 mg như một chất hỗ trợ insulin so với giả dược.

Suy thận

Đối với chỉ định đái tháo đường tuýp 2, bệnh nhân có eGFR < 60 mL/phút/1,73 m² hoặc CrCl < 60 mL/phút, liều empagliflozin được giới hạn ở mức 10 mg/ngày. Empagliflozin không được khuyến cáo khi eGFR < 30 mL/phút/1,73 m² hoặc CrCl < 30 mL/phút.

Đối với chỉ định suy tim, empagliflozin không được khuyến cáo ở bệnh nhân có eGFR < 20 mL/phút/1,73 m².

Không nên dùng empagliflozin cho bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối hoặc bệnh nhân phải chạy thận nhân tạo. Chưa đủ dữ liệu cho việc dùng thuốc trên những bệnh nhân này.

Theo dõi chức năng thận:

Khuyến cáo đánh giá chức năng thận như sau:

- Trước khi bắt đầu điều trị với empagliflozin và định kỳ kiểm tra trong quá trình điều trị, tức là ít nhất một lần mỗi năm.
- Trước khi bắt đầu điều trị phối hợp với bất kỳ thuốc nào có thể có ảnh hưởng xấu đến chức

năng thận.

Nguy cơ giảm thể tích

Dựa vào cơ chế tác dụng của các chất ức chế SGLT-2, dùng thuốc lợi tiểu thẩm thấu đồng thời với điều trị đái tháo đường qua nước tiểu có thể dẫn đến giảm huyết áp vừa phải. Do đó, nên thận trọng khi thực hành kê đơn 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 tạm thời ngừng điều trị với empagliflozin cho đến khi hết tình trạng mất dịch.

Người già

Tác dụng của empagliflozin lên sự thải trừ glucose qua đường tiểu 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 máu. Số lượng bệnh nhân ở nhóm đối tượng này điều trị với empagliflozin gặp các tác dụng không mong muốn cao hơn so với nhóm dùng giả dược. Vì vậy, cần chú ý đặc biệt đến thể tích thu vào trong trường hợp phối hợp điều trị với thuốc khác có khả năng làm giảm thể tích. (Ví dụ: thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế ACE)

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp

Trong trường hợp nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp bao gồm viêm bể thận và nhiễm khuẩn đường tiết niệu đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với empagliflozin. Cân nhắc tạm thời ngừng empagliflozin ở những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp.

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

Trường hợp viêm cân mạc hoại tử ở đáy chậu (còn gọi là hoại thư Fournier) đã được báo cáo ở bệnh nhân nữ và nam đái tháo đường đang dùng thuốc ức chế SGLT2. Đây là tác dụng không mong muốn hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và có thể đe dọa tính mạng và cần phẫu thuật khẩn cấp và điều trị kháng sinh.

Bệnh nhân nên tới gặp bác sỹ nếu gặp phải sự kết hợp của các triệu chứng đau, căng, ban đỏ hoặc sưng tấy ở vùng sinh dục hoặc đáy chậu, kèm theo sốt hoặc khó chịu. Lưu ý rằng nhiễm trùng niệu sinh dục hoặc áp xe đáy chậu có thể xảy ra trước viêm cân mạc hoại tử. Nếu nghi ngờ bị hoại thư Fournier, nên ngừng dùng empagliflozin và tiến hành điều trị kịp thời (bao gồm kháng sinh và phẫu thuật cắt bỏ mô hoại tử).

Cắt chi dưới

Sự gia tăng các trường hợp bị cắt chi dưới (chủ yếu là ngón chân) đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng dài hạn với chất ức chế SGLT2 khác. Không biết liệu điều này có tạo thành tác dụng của nhóm hay không. Giống như với tất cả bệnh nhân đái tháo đường, điều quan trọng là phải tư vấn cho bệnh nhân cách chăm sóc tốt bàn chân và kiểm tra định kỳ.

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.

Tăng hematocrit

Tăng hematocrit được ghi nhận khi điều trị với empagliflozin.

Bệnh thận mãn tính

Đã có kinh nghiệm sử dụng empagliflozin điều trị bệnh đái tháo đường ở bệnh nhân có bệnh thận mãn tính ($eGFR \geq 30$ mL/phút/1,73 m²) cả có hoặc không có albumin niệu. Bệnh nhân albumin niệu có thể có nhiều lợi ích từ việc điều trị với empagliflozin.

Bệnh cơ tim thâm nhiễm hoặc bệnh cơ tim Takotsubo

Chưa có nghiên cứu cụ thể trên bệnh nhân mắc bệnh cơ tim thâm nhiễm hoặc bệnh cơ tim Takotsubo. Vì vậy, hiệu quả trên những bệnh này vẫn chưa được xác minh.

Các xét nghiệm cận lâm sàng của nước tiểu

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

Ảnh hưởng tới xét nghiệm định lượng 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Theo dõi kiểm soát đường huyết bằng xét nghiệm định lượng 1,5-AG không được khuyến cáo vì các phép đo 1,5-AG không đáng tin cậy trong việc đánh giá kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân

dùng thuốc ức chế SGLT2. Nên sử dụng các phương pháp thay thế để theo dõi kiểm soát đường huyết.

Cảnh báo liên quan đến tá dược

EIMLER-10/ EIMLER-25 có chứa lactose, bệnh nhân mắc bệnh di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

EIMLER-10/ EIMLER-25 có chứa tá dược oxit sắt vàng có thể gây dị ứng.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Không có dữ liệu về việc sử dụng empagliflozin ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy empagliflozin đi qua nhau thai ở giai đoạn cuối của thai kỳ với nồng độ rất hạn chế nhưng không chỉ ra ảnh hưởng gây hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với sự phát triển sớm của phôi thai. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy những ảnh hưởng gây hại đến sự phát triển sau khi sinh. Để tránh các ảnh hưởng của thuốc, tốt nhất là tránh sử dụng empagliflozin trong thời kỳ mang thai.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Không có dữ liệu ở người về sự bài tiết của empagliflozin qua sữa mẹ. Dữ liệu độc tính sẵn có ở động vật cho thấy empagliflozin được bài tiết qua sữa. Không thể loại trừ nguy cơ cho trẻ sơ sinh/trẻ mới sinh. Không nên được sử dụng empagliflozin trong thời kỳ cho con bú.

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

Empagliflozin ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Bệnh nhân cần được tư vấn về biện pháp ngăn ngừa để tránh nguy cơ hạ đường huyết khi đang lái xe và vận hành máy móc, đặc biệt khi dùng empagliflozin kết hợp với sulphonylurea và/hoặc insulin.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ 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 chất kích thích tiết insulin

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

Tương tác dược động học

Ảnh hưởng của các thuốc khác tới empagliflozin

Dữ liệu in vitro cho thấy con đường chuyển hóa chính của empagliflozin ở người là glucuronid hóa bởi uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 và UGT2B7. Empagliflozin là chất nền của các chất vận chuyển hấp thu ở người OAT3, OATP1B1 và OATP1B3, nhưng không phải của OAT1 và OCT2. Empagliflozin là chất nền của P-glycoprotein (P-gp) và protein kháng 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 trong huyết tương (C_{max}) của empagliflozin và tăng 53% diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian (AUC). Những thay đổi này không có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Tác dụng gây cảm ứng UGT (ví dụ như rifampicin hoặc phenytoin) tới empagliflozin chưa được nghiên cứu. Không nên dùng đồng thời với các chất gây cảm ứng enzym UGT do có nguy cơ giảm hiệu quả. Nếu cần phải dùng đồng thời chất gây cảm ứng enzym UGT thì cần theo dõi kiểm soát đường huyết để đánh giá đáp ứng với empagliflozin.

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

Việc ức chế chất vận chuyển OATP1B1/1B3 do dùng đồng thời với rifampicin làm tăng 75% C_{max} và tăng 35% AUC của empagliflozin. Những thay đổi này không có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Sự tiếp xúc của empagliflozin tương tự khi dùng và không dùng chung với verapamil, một chất ức chế P-gp, cho thấy rằng việc ức chế P-gp không ảnh hưởng tới 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 tới các thuốc khác

Empagliflozin có thể làm tăng bài tiết lithi ở thận và giảm nồng độ lithi trong máu. Nồng độ lithi trong huyết thanh nên được theo dõi thường xuyên hơn sau khi bắt đầu dùng empagliflozin và khi thay đổi liều.

Dựa trên các nghiên cứu in vitro, empagliflozin không gây ức chế, bất hoạt hoặc cảm ứng các đồng phân của CYP450. Empagliflozin không ức chế UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 hoặc UGT2B7. Tương tác thuốc - thuốc liên quan đến các đồng phân CYP450 và UGT chính với empagliflozin khi sử dụng đồng thời với các chất nền của các enzym này được coi là không xảy ra.

Empagliflozin không ức chế P-gp ở liều điều trị. Dựa trên các nghiên cứu in vitro, empagliflozin được xem là không gây tương tác với các cơ chất có hoạt tính của P-gp. Sử dụng đồng thời digoxin, một chất nền P-gp, với empagliflozin làm tăng 6% AUC và tăng 14% Cmax của digoxin. Nhưng không 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 nồng độ huyết tương có ảnh hưởng trên lâm sàng và do đó, khó xảy ra tương tác thuốc - thuốc với chất nền của các chất vận chuyển hấp thu này.

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

Tương kỵ: Không áp dụng.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Rất thường gặp, $ADR \geq 1/10$

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ đường huyết (khi dùng với SU hoặc insulin) ^a.

Mạch máu: Giảm thể tích máu ^a.

Thường gặp, $1/10 > ADR \geq 1/100$

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Nấm âm đạo, viêm âm đạo, viêm quy đầu và các bệnh nhiễm trùng sinh dục liên quan ^a, Nhiễm trùng đường tiết niệu ^a.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Khát ^a.

Tiêu hóa: Táo bón

Da và mô dưới da: Ngứa (toàn thân), phát ban.

Thận: Đi tiểu nhiều ^a.

Xét nghiệm: Tăng lipid huyết thanh ^a.

Ít gặp, $1/100 > ADR \geq 1/1000$

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Nhiễm toan ceton do đái tháo đường.

Da và mô dưới da: Nổi mề đay, phù mạch

Thận: Tiểu khó.

Xét nghiệm: Tăng creatinin máu, giảm tốc độ lọc cầu thận ^a, tăng hematocrit ^a.

Hiếm gặp, $1/1000 > ADR \geq 1/10000$

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Viêm cân mạc hoại tử đáy chậu (hoại thư Fournier) ^{*}.

Rất hiếm gặp, $ADR < 1/10000$

Thận: Viêm thận ống kẽ thận.

^a Xem mục tương ứng bên dưới để biết thêm thông tin.

^{*} Xem mục Cảnh báo và thận trọng.

Mô tả các phản ứng không mong muốn được chọn lọc

Hạ đường huyết

Tần suất hạ đường huyết phụ thuộc vào liệu pháp nền trong các nghiên cứu tương ứng và tương tự đối với empagliflozin và giả dược như đơn trị liệu, bổ sung với metformin, bổ sung với pioglitazon có hoặc không có metformin, bổ sung cho liệu pháp phối hợp linagliptin và metformin, và hỗ trợ cho liệu pháp chăm sóc chuẩn và cho liệu pháp phối hợp empagliflozin với metformin ở những bệnh nhân chưa từng sử dụng thuốc so với những người được điều trị với empagliflozin và metformin dưới dạng riêng lẻ. Tăng tỷ lệ gặp được ghi nhận khi dùng bổ sung

với metformin và sulfonylurea (empagliflozin 10 mg: 16,1%, empagliflozin 25 mg: 11,5%, giả được: 8,4%), bổ sung với insulin nền có hoặc không có metformin và có hoặc không có sulphonylurea (empagliflozin 10 mg: 19,5%, empagliflozin 25 mg: 28,4%, giả được: 20,6% trong 18 tuần điều trị ban đầu khi không thể điều chỉnh insulin; empagliflozin 10 mg và 25 mg: 36,1%, giả được 35,3% trên thử nghiệm 78 tuần), và bổ sung vào insulin MDI có hoặc không có metformin (empagliflozin 10 mg: 39,8%, empagliflozin 25 mg: 41,3%, giả được: 37,2% trong 18 tuần điều trị ban đầu khi không thể điều chỉnh insulin; empagliflozin 10 mg : 51,1%, empagliflozin 25 mg: 57,7%, giả được: 58% trong suốt 52 tuần thử nghiệm).

Trong các nghiên cứu EMPEROR về suy tim, tần suất hạ đường huyết tương tự đã được ghi nhận khi sử dụng kết hợp với sulphonylurea hoặc insulin (empagliflozin 10 mg: 6,5%, giả được: 6,7%).

Hạ đường huyết nặng (các trường hợp cần điều trị hỗ trợ)

Không thấy tăng tỷ lệ hạ đường huyết nghiêm trọng khi dùng empagliflozin so với giả được dưới dạng đơn trị liệu, cùng với metformin, bổ sung cho metformin và sulfonylurea, bổ sung pioglitazon có hoặc không có metformin, bổ sung cho linagliptin và metformin, bổ sung cho thuốc với liệu pháp chăm sóc chuẩn và liệu pháp kết hợp của empagliflozin với metformin ở những bệnh nhân chưa sử dụng thuốc so với những bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin và metformin dưới dạng riêng lẻ. Tăng tỷ lệ gặp được ghi nhận khi dùng bổ sung vào insulin nền có hoặc không có metformin và có hoặc không có sulfonylurea (empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1,3%, giả được: 0% trong 18 tuần đầu điều trị khi insulin không thể điều chỉnh liều; empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1,3%, giả được 0% trong thử nghiệm 78 tuần) và bổ sung insulin MDI có hoặc không có 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 insulin; empagliflozin 10 mg: 1,6%, empagliflozin 25 mg: 0,5%, giả được: 1,6% trong suốt 52 tuần thử nghiệm).

Trong các nghiên cứu EMPEROR về suy tim, hạ đường huyết nặng được ghi nhận với tần suất tương tự ở bệnh nhân đái tháo đường điều trị bằng empagliflozin và giả được khi kết hợp với sulphonylurea hoặc insulin (empagliflozin 10 mg: 2,2%, giả được: 1,9%).

Nấm âm đạo, viêm âm đạo, viêm bao quy đầu và các bệnh nhiễm trùng sinh dục liên quan

Bệnh phù âm đạo, viêm âm đạo, viêm bao quy đầu và các nhiễm trùng sinh dục khác 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 trùng này được báo cáo thường gặp hơn ở phụ nữ được điều trị với empagliflozin so với giả được và ít có sự khác biệt về tỷ lệ gặp ở nam giới giữa 2 nhóm. Nhiễm trùng đường sinh dục ở mức độ nhẹ hoặc trung bình.

Trong các nghiên cứu EMPEROR về suy tim, tần suất nhiễm trùng rõ rệt hơn ở bệnh nhân đái tháo đường (empagliflozin 10 mg: 2,3%; giả được: 0,8%) so với bệnh nhân không bị đái tháo đường (empagliflozin 10 mg: 1,7%; giả được: 0,7%) khi được điều trị bằng empagliflozin so với giả được.

Đi tiểu nhiều

Tăng số lần đi tiểu được ghi nhận với tỷ lệ gặp 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 đi tiểu 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%).

Trong các nghiên cứu EMPEROR về suy tim, tình trạng đi tiểu nhiều được ghi nhận với tần suất tương tự ở bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin và giả được (empagliflozin 10 mg: 0,9%, giả được 0,5%).

Nhiễm trùng đường tiểu

Tần suất chung của nhiễm trùng đường tiểu được báo cáo là tương tự ở những bệnh nhân được điều trị với empagliflozin 25 mg và giả được (7,0% và 7,2%) và cao hơn ở empagliflozin 10 mg (8,8%). Tương tự như giả được, nhiễm trùng đường tiểu được báo cáo thường gặp hơn đối với empagliflozin ở những bệnh nhân có tiền sử nhiễm trùng đường tiểu mạn tính hoặc tái phát. Mức độ (nhẹ, trung bình, nặng) của nhiễm trùng đường tiểu tương tự nhau ở những bệnh nhân được điều trị với empagliflozin và giả được. Nhiễm trùng đường tiểu được báo cáo thường gặp

hơn ở phụ nữ được điều trị bằng empagliflozin so với giả dược; không có sự khác biệt ở nam giới.

Giảm thể tích máu

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

Creatinin máu tăng/ giảm tốc độ lọc cầu thận giảm

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

Tăng creatinin ban đầu và tốc độ lọc cầu thận biểu kiến ban đầu ở 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. Phù hợp với nghiên cứu EMPA-REG OUTCOME, những bệnh nhân được điều trị với empagliflozin bị giảm eGFR ban đầu (trung bình: 3 ml/phút/1,73 m²). Sau đó, eGFR được duy trì trong quá trình điều trị tiếp tục. eGFR trung bình trở lại mức ban đầu sau khi ngừng điều trị cho thấy những thay đổi huyết động cấp tính có thể đóng một vai trò trong các thay đổi chức năng thận này.

Tăng lipid huyết thanh

Trung bình tỉ lệ tăng so với ban đầu của empagliflozin 10 mg and 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%; triglycerid 9,2% và 9,9% so với 10,5%.

Tăng tỉ lệ hồng cầu

Trung bình thay đổi về tỉ lệ hồng cầu so với ban đầu lần lượt là 3,4% và 3,6% đối với empagliflozin 10 mg và 25 mg, so với giả dược là 0,1%. Trong nghiên cứu EMPA-REG OUTCOME, tỉ lệ hồng cầu trở về ban đầu sau 30 ngày ngừng điều trị.

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác, khuyến bệnh nhân thông báo 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, liều đơn lên tới 800 mg empagliflozin ở tình nguyện viên khỏe mạnh và đa liều lên tới 100 mg empagliflozin ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 không thấy có bất kỳ độc tính nào. Empagliflozin làm tăng đào thải glucose qua nước tiểu làm tăng thể tích nước tiểu. Sự gia tăng thể tích nước tiểu quan sát được không phụ thuộc liều dùng và không có ý nghĩa trên lâm sàng. Không có kinh nghiệm về việc sử dụng liều trên 800 mg ở người.

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.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

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

Mã ATC: A10BK03.

Cơ chế tác dụng

Empagliflozin là một chất ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2) cạnh tranh, chọn lọc, mạnh và thuận nghịch với IC₅₀ là 1,3 nmol. Empagliflozin không ức chế các chất vận chuyển khác có tính quan trọng đối với việc vận chuyển glucose vào các mô ngoại vi và có tính chọn lọc cao hơn 5000 lần SGLT2 so với SGLT1, chất chịu trách nhiệm chính cho quá trình hấp thu đường ở ruột. SGLT-2 có mặt nhiều ở thận trong khi ở các mô khác là không có hoặc rất ít. SGLT-2 chịu trách nhiệm như là một chất vận chuyển chiếm ưu thế cho quá trình tái hấp thu đường từ màng lọc cầu thận trở lại tuần hoàn. Ở những bệnh nhân đái tháo đường 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 glucose máu và GFR. Thông qua việc ức chế SGLT-2 ở những bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và tăng đường huyết, lượng đường thừa sẽ được bài tiết qua nước tiểu. Ngoài ra, việc bắt đầu dùng empagliflozin làm tăng bài tiết natri gây lợi tiểu thẩm thấu và giảm thể tích nội mạch.

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 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 đường tiểu 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 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), quá trình bài tiết glucose qua nước tiểu kích hoạt quá trình tiêu hao calo, liên quan đến quá trình giảm béo và giảm cân. Tình trạng tăng đường trong nước tiểu khi dùng empagliflozin đi kèm với lợi tiểu nhẹ góp phần làm hạ huyết áp vừa và ổn định. Glucose niệu, natri niệu và lợi tiểu thẩm thấu của empagliflozin có thể góp phần cải thiện kết quả tim mạch.

Empagliflozin cũng làm giảm tái hấp thu natri và tăng vận chuyển natri đến ống lượn xa. Điều này có thể ảnh hưởng đến một số chức năng sinh lý bao gồm, nhưng không giới hạn: tăng phản hồi ống thận và giảm áp suất trong cầu thận, giảm cả tải trước và tải sau của tim, điều hòa giảm hoạt động giao cảm và giảm áp lực thành tâm thất trái được chứng minh bằng giảm giá trị NT-proBNP và tác dụng có lợi đối với việc tái cấu trúc tim, tăng áp lực và chức năng tâm trương.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Dược động học của empagliflozin đã được nghiên cứu rộng rãi ở tình nguyện viên 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 và C_{max} trung bình ở trạng thái ổn định là 1870 nmol.giờ/l và 259 nmol/l với empagliflozin 10 mg và 4740 nmol.giờ/l và 687 nmol/l với empagliflozin 25 mg x 1 lần/ngày. 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 dược động học tuyến tính theo thời gian. Không có khác biệt liên quan lâm sàng giữa dược động học của empagliflozin trên người tình nguyện viên 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 37% so với trạng thái đói. Ảnh hưởng của thức ăn trên dược 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 dung dịch uống [14 C]-empagliflozin ở người tình nguyện viên khoẻ 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 hoá chính nào của empagliflozin được tìm thấy trong huyết tương người và các 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 hóa bởi các uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8, và UGT1A9.

Thải 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. Sự biến thiên giữa các cá thể và phần còn lại 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. Phù hợp với thời gian bán thải, sự tích lũy thuốc lên đến 22% được ghi nhận ở trạng thái ổn định. Sau khi dùng dung dịch uống [^{14}C]-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 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 thay đổi.

Đối tượng đặc biệt

Suy thận

Ở những bệnh nhân suy thận nhẹ, vừa và nặng (eGFR: 30 - < 90 mL/phút/1,73 m²) và những bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối (ESRD), 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. 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.

Suy gan

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

Người già

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

Một nghiên cứu giai đoạn 1 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 đến < 18 tuổi mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2. Các phản ứng dược động học và dược lực học được ghi nhận phù hợp với các phản ứng ở người lớn.

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 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.

Chỉ số cân nặng

Cân nặng không có ảnh hưởng lâm sàng có liên quan đến dược động học của empagliflozin dựa trên phân tích dược động học dân số. Trong phân tích này, AUC được ước tính là thấp hơn lần lượt là 5,82%, 10,4% và 17,3% ở những đối tượng có BMI là 30, 35 và 45 kg/m², so với những đối tượng có chỉ số cân nặng là 25 kg/m².

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

EIMLER-10: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

Hộp 10 vỉ x 10 viên.

EIMLER-25: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

Hộp 10 vỉ x 10 viên.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản:

Giữ thuốc trong bao bì gốc của nhà sản xuất, đậy kín.

Đề thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C và ngoài tầm với của trẻ em.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Cơ sở sản xuất:



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ

(DAVIPHARM)

Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0274.3567.687

Fax: 0274.3567.688

17. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC