

1. Tên thuốc:

Palidso 25

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

Đề xa tâm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

3. Thành phần công thức thuốc:

Thành phần hoạt chất:

Empagliflozin 25 mg

Thành phần tá dược:

Lactose monohydrat, avicel PH 102, hydroxypropyl cellulose, croscarmellose natri, aerosil 200, magnesi stearat, HPMC 15cps, PEG 6000, talc, titan dioxid, tartrazin lake.

4. Dạng bào chế: Viên nén bao phim hình tròn, màu vàng, đường kính 8 mm.

5. Chỉ định:

Palidso 25 được chỉ định để điều trị đái tháo đường tuýp 2 ở người trưởng thành, như một biện pháp hỗ trợ, khi chế độ ăn uống và vận động không đủ để kiểm soát đường huyết một cách thích hợp:

- Đơn trị liệu: ở bệnh nhân không dung nạp metformin.

- Kết hợp với các thuốc hạ đường huyết khác.

6. Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng:

Uống cùng hoặc không cùng thức ăn, nuốt cả viên với nước.

Nếu một liều bị quên, nên dùng ngay khi nhớ ra, tuy nhiên không nên dùng liều gấp đôi.

Liều dùng

Liều khởi đầu được khuyến cáo là 10 mg empagliflozin mỗi ngày một lần cho đơn trị liệu và phối hợp với các thuốc khác để điều trị bệnh đái tháo đường. Ở những bệnh nhân đã dung nạp empagliflozin liều 10 mg mỗi ngày một lần, eGFR ≥ 60 ml/phút/1,73 m² và cần kiểm soát đường huyết chặt chẽ hơn, có thể tăng liều lên 25 mg mỗi ngày. Liều tối đa hàng ngày là 25 mg (xem phần *cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc*).

Khi sử dụng kết hợp empagliflozin với sulphonylure hoặc với insulin, liều sulphonylure hoặc insulin thấp hơn có thể được xem xét để giảm nguy cơ hạ đường huyết (xem phần *Tương tác thuốc và Tác dụng không mong muốn*).

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Do cơ chế hoạt động, hiệu quả hạ đường huyết của empagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận. Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân có eGFR ≥ 60 ml/phút/1,73 m² hoặc CrCl ≥ 60 ml/phút. Không nên dùng khởi đầu empagliflozin ở những bệnh nhân có eGFR < 60 ml/phút/1,73 m² hoặc CrCl < 60 ml/phút. Ở những bệnh nhân dung nạp empagliflozin có eGFR giảm liên tục dưới 60 ml/phút/1,73 m² hoặc CrCl dưới 60 ml/phút, nên điều chỉnh liều empagliflozin ở mức 10 mg mỗi ngày. Nên ngừng dùng empagliflozin khi eGFR liên tục dưới 45 ml/phút/1,73 m² hoặc CrCl liên tục dưới 45 ml/phút (xem phần cảnh báo thận trọng, tác dụng không mong muốn).

Empagliflozin không nên sử dụng ở những bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) hoặc ở những bệnh nhân đang chạy thận vì thuốc được dự đoán sẽ không có hiệu quả ở những bệnh nhân này (xem phần *cảnh báo thận trọng* và phần *được động học*).

Bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan. Nồng độ empagliflozin tăng ở bệnh nhân suy gan nặng. Kinh nghiệm điều trị ở bệnh nhân suy gan nặng bị hạn chế và do đó không được khuyến cáo sử dụng cho nhóm bệnh nhân này (xem *Đặc tính dược động học*).

Bệnh nhân cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều theo tuổi. Ở những bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên, cần xem xét đến khả năng tăng nguy cơ suy giảm thể tích (xem phần *cảnh báo thận trọng* và phần *tác dụng không mong muốn*). Ở những bệnh nhân từ 85 tuổi trở lên, không khuyến cáo khởi đầu điều trị bằng empagliflozin do kinh nghiệm điều trị hạn chế (xem phần *Cảnh báo thận trọng*).

Bệnh nhi

Tính an toàn và hiệu quả của empagliflozin ở trẻ em và thiếu niên chưa được thiết lập. Không có dữ liệu nghiên cứu.

7. Chống chỉ định

Quá mẫn với empagliflozin hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Đái tháo đường nhiễm toan ceton (diabetic ketoacidosis)

Một số trường hợp hiếm gặp đái tháo đường nhiễm toan ceton (DKA), 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 empagliflozin. Trong một số trường hợp, tình trạng này xuất hiện không điển hình với giá trị đường huyết tăng trung bình, dưới 14 mmol/l (250 mg/dl). Không biết được DKA có khả năng xảy ra nhiều hơn với liều empagliflozin cao hơn hay không.

Nguy cơ đái tháo đường nhiễm toan ceton phải được xem xét trong trường hợp có các triệu chứng không đặc hiệu như buồn nôn, nôn, chán ăn, đau bụng, khát nhiều, khó thở, nhầm lẫn, mệt mỏi bất thường hoặc buồn ngủ. Bệnh nhân cần được đánh giá nhiễm ceton ngay lập tức nếu những triệu chứng này xảy ra, bất kể với mức đường huyết nào.

Ở những bệnh nhân nghi ngờ hoặc chẩn đoán DKA, 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 bệnh nghiêm trọng cấp tính. Theo dõi ceton được khuyến cáo ở những bệnh nhân này. Đo nồng độ ceton trong máu thường được dùng hơn trong nước tiểu. Điều trị bằng empagliflozin có thể được bắt đầu lại khi giá trị ceton bình thường và tình trạng của bệnh nhân đã ổn định.

Trước khi bắt đầu điều trị bằng empagliflozin, nên xem xét các yếu tố trong bệnh sử của bệnh nhân có thể dẫn đến nhiễm toan ceton.

Bệnh nhân có nguy cơ mắc DKA cao hơn bao gồm bệnh nhân có chức năng dự trữ tế bào beta thấp (ví dụ bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có C-peptid thấp hoặc đái tháo đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn (LADA) hoặc bệnh nhân có tiền sử viêm tụy), bệnh nhân với các tình trạng dẫn đến hạn chế lượng thức ăn đưa vào hoặc mất nước nghiêm trọng, bệnh nhân giảm liều insulin và bệnh nhân có nhu cầu insulin tăng do bệnh cấp tính, phẫu thuật hoặc lạm dụng rượu. Thuốc ức chế SGLT2 nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này.

Không khuyến cáo tiếp tục điều trị bằng thuốc ức chế SGLT2 ở bệnh nhân đã có tiền sử mắc DKA khi điều trị bằng thuốc ức chế SGLT-2, trừ khi nguyên nhân rõ ràng khác được xác định và giải quyết.

Sự an toàn và hiệu quả của empagliflozin ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1 chưa được thiết lập, không nên sử dụng empagliflozin để điều trị cho bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1. Dữ liệu hạn chế từ các thử nghiệm lâm sàng cho thấy DKA xảy ra với tần suất phổ biến khi bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường tuýp 1 được điều trị bằng thuốc ức chế SGLT2.

Suy thận

Palidso 25 không nên sử dụng ở những bệnh nhân có eGFR dưới 60 ml/phút/1,73 m² hoặc CrCl < 60 ml/phút. Ở những bệnh nhân dung nạp empagliflozin có eGFR liên tục dưới 60 ml/phút/1,73 m² hoặc CrCl < 60 ml/phút, nên điều chỉnh hoặc duy trì liều empagliflozin 10 mg mỗi ngày. Nên ngừng sử dụng empagliflozin khi eGFR liên tục dưới 45 ml/phút/1,73 m² hoặc CrCl liên tục dưới 45 ml/phút. Không nên sử dụng empagliflozin ở những bệnh nhân mắc ESRD hoặc ở những bệnh nhân đang chạy thận vì dự đoán sẽ không có hiệu quả ở những bệnh nhân này (xem phần *đặc điểm dược động học*).

Theo dõi chức năng thận

Do cơ chế hoạt động, hiệu quả hạ đường huyết của empagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận. Do đó đánh giá chức năng thận được khuyến nghị như sau:

- Trước khi bắt đầu empagliflozin và định kỳ trong quá trình điều trị, tức là tối thiểu hàng năm (xem các phần *chỉ định*, *đặc điểm dược động học* và *dược lực học*).

- Trước khi bắt đầu sử dụng kết hợp với bất kỳ thuốc nào có thể có tác động xấu đến chức năng thận.

Tổn thương gan

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

Chỉ số Hematocrit tăng cao

HCT tăng đã được quan sát trong điều trị bằng empagliflozin (xem phần *tác dụng không mong muốn*).

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 *Dược lực học*).

Do đó, nên thận trọng khi thực hành kê toa ở những bệnh nhân mà sự giảm huyết áp gây ra bởi empagliflozin có thể tạo ra một nguy cơ, ví dụ những bệnh nhân đã biết mắc bệnh tim mạch, bệnh nhân đang điều trị tăng huyết áp có tiền sử hạ huyết áp hoặc bệnh nhân tuổi từ 75 trở lên. Trong những trường hợp có thể dẫn đến mất dịch (ví dụ bệnh dạ dày ruột), khuyến cáo kiểm soát chặt chẽ tình trạng thể tích (ví dụ khám sức khỏe, đo huyết áp, các xét nghiệm cận lâm sàng kể cả hematocrit) và điện giải ở bệnh nhân đang điều trị với empagliflozin. Nên cân nhắc ngưng tạm thời điều trị với PALIDSO 25 cho đến khi hết tình trạng mất dịch.

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 phụ 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

PALIDSO 25 ở nhóm bệnh nhân này (xem mục *Liều lượng và Cách dùng*).

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu

Trong các phân tích gộp các thử nghiệm mù đôi có đối chứng với giả dược từ 18 đến 24 tuần, 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 10mg (xem mục *Tác dụng không mong muốn*). 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 PALIDSO 25 tạm thời ở những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp.

Viêm hoại tử đáy chậu (hoại tử của Fournier)

Sau khi thuốc lưu hành, các trường hợp viêm hoại tử đáy chậu, (còn được gọi là hoại tử Fournier), đã được báo cáo ở bệnh nhân nữ và nam dùng thuốc ức chế SGLT2. Đây là sự kiện hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và có khả năng đe dọa tính mạng đòi hỏi phải can thiệp phẫu thuật khẩn cấp và điều trị bằng kháng sinh.

Bệnh nhân nên được tư vấn y tế nếu họ gặp phải đồng thời các triệu chứng đau, nhạy cảm đau, ban đỏ hoặc sưng ở bộ phận sinh dục hoặc đáy chậu, cùng với sốt hoặc khó chịu. Lưu ý rằng nhiễm khuẩn niệu đạo và sinh dục hoặc áp xe quanh hậu môn có thể xảy ra trước viêm mạc hoại tử. Nếu nghi ngờ hoại tử Fournier, nên ngừng sử dụng empagliflozin và điều trị kịp thời (bao gồm cả kháng sinh và phẫu thuật cắt bỏ).

Cắt cụt chi dưới

Sự gia tăng các trường hợp cắt cụt chi dưới (chủ yếu là ngón chân) đã được quan sát trong các nghiên cứu lâm sàng dài hạn với một chất ức chế SGLT2 khác. Chưa rõ điều này có phải là tác dụng không mong muốn chung của nhóm thuốc này không. Giống như đối với tất cả bệnh nhân đái tháo đường, cần tư vấn cho bệnh nhân về chăm sóc bàn chân phòng ngừa định kỳ.

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 PALIDSO 25 sẽ xét nghiệm dương tính với glucose trong nước tiểu.

Gây nhiễm với xét nghiệm 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Theo dõi chỉ số đường huyết bằng xét nghiệm 1,5-AG không được khuyến khích 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.

Lactose

Viên nén có chứa lactose. Không nên dùng thuốc này ở những bệnh nhân có bệnh lý di truyền hiếm gặp bất dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp-lactase hoặc hấp thu kém glucose-galactose.

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

Phụ nữ có thai

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

Phụ nữ cho con bú

Không có dữ liệu ở người có sẵn về bài tiết empagliflozin vào sữa. Dữ liệu độc tính có sẵn ở động vật cho thấy có sự bài tiết của empagliflozin vào sữa. Không thể loại trừ nguy cơ cho trẻ sơ sinh/nhũ nhi. Palidso 25 không nên sử dụng trong thời gian cho con bú.

Khả năng sinh sản

Không có nghiên cứu nào về ảnh hưởng của Palidso 25 đến khả năng sinh sản của con người. Nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến khả năng sinh sản.

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

Palidso 25 ít có ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Nên khuyên bệnh nhân thận trọng để tránh hạ đường huyết trong khi lái xe và vận hành máy móc, đặc biệt khi sử dụng Palidso 25 phối hợp với sulphonylure và/hoặc insulin.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác dược lực học

Thuốc lợi tiểu

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

Insulin và các chất kích thích bài tiết insulin

Insulin và các chất kích thích bài tiết insulin, như sulphonylure, có thể làm tăng nguy cơ hạ đường huyết. Do đó, khi sử dụng kết hợp với empagliflozin, yêu cầu giảm liều insulin hoặc các loại thuốc kích thích bài tiết insulin để giảm nguy cơ hạ đường huyết.

Tương tác dược động học

Tác dụng của các sản phẩm thuốc khác đối với empagliflozin

Dữ liệu *in vitro* cho thấy con đường chuyển hóa chính của empagliflozin ở người là glucuronid hoá bởi uridin 5'- diphosphoglucuronosyltransferase: UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 và UGT2B7. Empagliflozin là cơ chất của các chất vận chuyển hấp thu ở người: OAT3, OATP1B1 và OATP1B3, nhưng không phải của OAT1 và OCT2. Empagliflozin là một cơ chất của P-glycoprotein (P-gp) và protein kháng ung thư vú (BCRP).

Kết hợp empagliflozin với probenecid, chất ức chế enzyme UGT và OAT3, dẫn đến tăng 26% nồng độ đỉnh empagliflozin (C_{max}) và tăng 53% diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian (AUC). Những thay đổi này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

Tác dụng của cảm ứng UGT đối với empagliflozin chưa được nghiên cứu. Nên tránh điều trị phối hợp với các chất gây cảm ứng enzyme UGT do có khả năng giảm hiệu quả điều trị.

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

Ức chế các chất vận chuyển OATP1B1/1B3 bằng cách phối hợp với rifampicin dẫn đến tăng 75% C_{max} và tăng 35% AUC của empagliflozin. Những thay đổi này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

Điều trị empagliflozin cho hiệu quả tương tự khi có hoặc không kết hợp với verapamil, chất ức chế P-gp, chỉ ra rằng ức chế P-gp không có bất kỳ tác dụng lâm sàng nào đối với empagliflozin.

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

Tác dụng của empagliflozin đối với các sản phẩm thuốc khác

Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, empagliflozin không ức chế, bất hoạt hoặc gây cảm ứng các đồng phân CYP450. Empagliflozin không ức chế UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 hoặc UGT2B7. 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 không ức chế P-gp ở liều điều trị. Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, empagliflozin được coi là không có khả năng gây ra tương tác với các hoạt chất là cơ chất P-gp. Sử dụng đồng thời digoxin, cơ chất P-gp, với empagliflozin dẫn đến tăng AUC 6% và tăng 14% C_{max} của digoxin. Những thay đổi này không có ý nghĩa lâm sàng.

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.

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 thuốc tránh thai đường uống.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Tóm tắt đặc tính an toàn của thuốc

Tổng cộng có 15.582 bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2 đã được đưa vào các nghiên cứu lâm sàng để đánh giá sự an toàn của empagliflozin, trong đó có 10.004 bệnh nhân dùng empagliflozin, đơn độc hoặc kết hợp với metformin, sulphonylure, pioglitazon, thuốc ức chế DPP-4, hoặc insulin.

Trong 6 thử nghiệm đối chứng giả dược trong thời gian 18 đến 24 tuần, 3.534 bệnh nhân được điều trị trong đó có 1.183 bệnh nhân được điều trị giả dược và 2.351 với empagliflozin. Tỷ lệ chung của các tác dụng phụ ở bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin tương tự như giả dược. Phản ứng bất lợi được báo cáo thường xuyên nhất là hạ đường huyết khi sử dụng với sulphonylure hoặc insulin (xem *Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc*).

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc

Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi

Các tác dụng không mong muốn được phân loại theo hệ cơ quan và các thuật ngữ của MedDRA được báo cáo ở những bệnh nhân đã sử dụng empagliflozin trong các nghiên cứu đối chứng giả dược được trình bày trong bảng dưới đây (Bảng 1).

Các phản ứng bất lợi được liệt kê bởi tần suất là rất phổ biến ($\geq 1/10$), phổ biến ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), hoặc rất hiếm ($< 1/10.000$), và không biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Bảng 1: Danh sách các phản ứng bất lợi (MedDRA) được tổng hợp từ các nghiên cứu kiểm soát giả dược và từ kinh nghiệm hậu mại.

Hệ cơ quan	Rất phổ biến	Phổ biến	Ít gặp	Hiếm gặp	Không biết
Nhiễm khuẩn và nhiễm độc		Nấm âm đạo, viêm âm đạo, âm hộ, viêm quy đầu và các loại nhiễm khuẩn đường sinh dục khác ^a . Nhiễm khuẩn đường tiết niệu bao gồm viêm thận- bể thận, hoặc nhiễm khuẩn huyết từ đường tiết niệu ^a			Viêm hoại tử đáy chậu (chứng hoại tử Fournier)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Hạ đường huyết (khi sử dụng với sulphonyl ure hoặc insulin) ^a	Khát		Đái tháo đường toan ceton	
Các rối loạn da và dưới da		Ngứa (nói chung), phát ban	Chứng mày đay		Phù mạch
Các rối loạn mạch			Giảm thể tích		
Các rối loạn trên thận và đường tiết niệu		Tăng bài niệu	Tiểu khó		
Xét nghiệm cận lâm sàng		Tăng lipid máu ^b	Tăng creatinin máu/tốc độ lọc cầu thận giảm ^a , tăng hematocrit ^c		

a: xem phần dưới để biết thêm thông tin

b: Tỷ lệ phần trăm trung bình tăng 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%; triglycerid 9,2% và 9,9% so với 10,5%.

c: Thay đổi trung bình từ mức hematocrit ban đầu lần lượt là 3,4% và 3,6% đối với empagliflozin 10 mg và 25 mg, so với 0,1% đối với giả dược. Trong nghiên cứu kết quả EMPA-REG, các giá trị hematocrit đã trở về giá trị ban đầu sau khi ngừng điều trị 30 ngày.

d: xem phần *Thận trọng và cảnh báo khi sử dụng 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 tương tự đối với empagliflozin và giả dược trong đơn trị liệu, phối hợp metformin, phối hợp pioglitazon có hoặc không có metformin, như kết hợp với linagliptin và metformin bổ sung cho điều trị tiêu chuẩn và cho sự kết hợp của empagliflozin với metformin ở những bệnh nhân chưa từng dùng thuốc so với những người được điều trị trước đó bằng từng thuốc riêng lẻ empagliflozin và metformin. Tần suất tăng được ghi nhận khi dùng phối hợp metformin và sulfonylure (empagliflozin 10 mg: 16,1%, empagliflozin 25 mg: 11,5%, giả dược: 8,4%), kết hợp insulin cơ bản

(empagliflozin 10 mg: 16,1%, empagliflozin 25 mg: 11,5%, giả dược: 8,4%), kết hợp insulin cơ bản có hoặc không có metformin và không có sulphonylure (empagliflozin 10 mg: 19,5%, empagliflozin 25 mg: 28,4%, giả dược: 20,6% trong điều trị 18 tuần đầu khi không thể điều chỉnh insulin; empagliflozin 10 mg và 25 mg: 36,1%, giả dược: 35,3% trong thử nghiệm 78 tuần) và kết hợp insulin MDI có hoặc không có metformin (empagliflozin 10 mg: 39,8%, empagliflozin 25 mg: 41,3%, giả dược: 37,2% trong 18 tuần điều trị ban đầu khi không thể điều chỉnh insulin; empagliflozin 10 : 51,1%, empagliflozin 25 mg: 57,7%, giả dược: 58% trong thử nghiệm 52 tuần).

Hạ đường huyết nghiêm trọng (biến cố phải cấp cứu)

Không quan sát được sự gia tăng hạ đường huyết nghiêm trọng khi điều trị bằng empagliflozin so với giả dược trong đơn trị liệu, kết hợp metformin, kết hợp metformin và sulfonylure, kết hợp pioglitazon có hoặc không có metformin, kết hợp với linoglazin điều trị tiêu chuẩn và kết hợp empagliflozin với metformin ở những bệnh nhân chưa từng dùng thuốc so với những bệnh nhân được điều trị riêng lẻ bằng empagliflozin và metformin.

Tần số hạ đường huyết nghiêm trọng tăng được ghi nhận khi sử dụng phối hợp insulin nền có hoặc không có metformin và có hoặc không có sulfonylure (empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1,3%, giả dược: 0% trong điều trị 18 tuần đầu khi điều trị bằng insulin không thể điều chỉnh liều, empagliflozin 10 mg: 1.6%, empagliflozin 25 mg: 0.5%, giả dược: 1.6% trong thử nghiệm 52 tuần).

Nấm âm đạo, viêm âm đạo và âm hộ, viêm quy đầu và các nhiễm khuẩn đường sinh dục khác

Nấm âm đạo, viêm âm đạo, âm hộ, viêm quy đầu và nhiễm trùng bộ phận sinh dục khác được báo cáo thường xuyên hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4,0%, empagliflozin 25 mg: 3,9%) so với giả dược (1,0%). Những nhiễm trùng này được báo cáo thường xuyên hơn ở nữ giới được điều trị bằng empagliflozin so với giả dược, và sự khác biệt về tần số ít rõ rệt hơn ở nam giới. Nhiễm trùng đường sinh dục có cường độ nhẹ đến trung bình.

Tăng bài niệu

Tăng bài niệu (bao gồm các thuật ngữ được xác định trước là đi tiểu thường xuyên, tiểu quá nhiều và tiểu đêm) được quan sát thấy với tần số cao hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3,5%, empagliflozin 25 mg: 3,3%) so với giả dược (1,4%). Hầu hết các biến cố tăng bài niệu cường độ nhẹ hoặc trung bình. Tần suất tiểu đêm được báo cáo là tương tự đối với giả dược và empagliflozin (<1%).

Nhiễm trùng đường tiết niệu

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

Giảm thể tích tuần hoàn

Nhìn chung tần số của sự suy giảm thể tích (bao gồm các thuật ngữ được xác định trước là giảm huyết áp (lưu động), giảm huyết áp tâm thu, mất nước, hạ huyết áp, hạ thể tích máu, hạ huyết áp thể đứng và ngất) tương tự ở bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 0,6%; empagliflozin 25 mg: 0,4%) và giả dược (0,3%). Tần suất suy giảm thể tích đã tăng lên ở những bệnh nhân 75 tuổi trở lên được điều trị bằng empagliflozin 10 mg (2,3%) hoặc empagliflozin 25 mg (4,3%) so với giả dược (2,1%).

Creatinin máu tăng/Tốc độ lọc cầu thận giảm

Tần số chung của bệnh nhân tăng creatinin trong máu và giảm mức lọc cầu thận 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 10mg: 0,1%; empagliflozin 25 mg: 0%, giả dược: 0,3%).

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

Một cách nhất quán, trong nghiên cứu EMPA-REG OUTCOME, bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin đã trải qua một lần giảm eGFR ban đầu (có nghĩa là: 3 ml/phút/1,73 m²). Sau đó, eGFR được duy trì trong suốt quá trình điều trị. eGFR trung bình trở về bình thường sau khi ngừng điều trị cho thấy những thay đổi huyết động học cấp tính có thể đóng một vai trò trong những thay đổi chức năng thận này.

Báo cáo về các phản ứng ngoại ý nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng ngoại ý nghi ngờ sau khi các sản phẩm được cấp phép rất quan trọng. Điều này cho phép theo dõi liên tục sự cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ của các sản phẩm được. Các chuyên gia y tế được yêu cầu báo cáo các phản ứng ngoại ý nghi ngờ.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

13. Quá liều và xử trí

Triệu chứng

Trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, liều duy nhất lên tới 800 mg empagliflozin (tương

đương 32 lần liều khuyến cáo hàng ngày cao nhất) ở những người tình nguyện khỏe mạnh và nhiều liều hàng ngày lên tới 100 mg empagliflozin (tương đương 4 lần liều khuyến cáo hàng ngày cao nhất) ở bệnh đái tháo đường tuýp 2 không cho thấy bất kỳ độc tính nào. Empagliflozin tăng bài tiết glucose niệu dẫn đến tăng lượng nước tiểu. Sự gia tăng lượng nước tiểu quan sát được không phụ thuộc vào liều và không có ý nghĩa lâm sàng. Không có kinh nghiệm với liều trên 800 mg ở người.

Xử trí
Trong trường hợp quá liều, nên bắt đầu điều trị phù hợp với tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Việc loại bỏ empagliflozin bằng thẩm tách máu chưa được nghiên cứu.

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Chất ức chế SGLT2, thuốc dùng trong bệnh đái tháo đường, thuốc hạ đường huyết nhóm khác, không bao gồm Insulin.

Mã ATC: A10BK03.

Cơ chế tác dụng:

Empagliflozin là một chất ức chế SGLT2 cạnh tranh, chọn lọc, mạnh và thuận nghịch với IC₅₀ là 1,3 nM. Empagliflozin có tính chọn lọc cao hơn 5000 lần trên SGLT1 của người (IC₅₀ là 6278 nM), SGLT1 chịu trách nhiệm cho quá trình hấp thu đường ở ruột. Hơn nữa, tính chọn lọc cao có thể hướng tới các chất vận chuyển đường khác (GLUTs) chịu trách nhiệm cho việc cân bằng đường ở các mô khác nhau.

SGLT-2 có mặt nhiều ở thận trong khi ở các mô khác là không có hoặc rất ít. SGLT-2 chịu trách nhiệm như là một chất vận chuyển chiếm ưu thế cho quá trình tái hấp thu đường từ màng lọc cầu thận trở lại tuần hoàn. Ở những bệnh nhân đái tháo đường 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 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.

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 empagliflozin 25 mg một lần mỗi ngày. Tăng thải trừ đường niệu ngay lập tức làm giảm nồng độ đường trong huyết tương ở những bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2.

Empagliflozin (10mg và 25mg) cải thiện nồng độ đường huyết khi đói và sau khi ăn.

Cơ chế tác dụng của empagliflozin không phụ thuộc vào chức năng tế bào beta và con đường điều hoà đường huyết của insulin, điều này góp phần làm giảm nguy cơ hạ đường huyết. Cải thiện các chất đánh dấu đại diện cho chức năng tế bào beta đã được ghi nhận bao gồm HOMA-β (Mô hình Đánh giá cân bằng nội môi tế bào β) và tỉ lệ proinsulin/insulin. Thêm vào đó bài tiết đường niệu cũng làm mất calo, liên quan với giảm béo và giảm cân.

Đã quan sát thấy tình trạng tăng đường niệu khi dùng empagliflozin đi kèm với lợi tiểu nhẹ, có thể góp phần làm giảm huyết áp trung bình và ổn định.

15. 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 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 1870 nmol.h/l và C_{max} là 259 nmol/l với empagliflozin 10 mg và 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 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 khỏe 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 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 dạng uống dung dịch [14C]-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 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 glucuronide (2-O-, 3-O-, và 6-O-glucuronide). 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, nửa đời thải trừ biểu kiến của empagliflozin ước tính khoảng 12,4 giờ và độ thanh thải đường uống biểu kiến là 10,6 L/giờ. Biến thiên giữa các cá thể và thặng dư của độ thanh thải empagliflozin đường uống tương ứng là 39,1% và 35,8%. Với liều dùng 1 lần trong ngày, nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định của empagliflozin đạt được sau khi dùng liều thứ năm. Cũng giống như nửa đời thải trừ, biến thiên về tích lũy thuốc, biểu hiện bằng AUC, lên đến 22% quan sát thấy khi đạt trạng thái ổn định. Sau khi dùng dạng uống dung dịch [14C]-empagliflozin trên người tình nguyện khỏe mạnh, khoảng 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 đối so với thuốc ban đầu và xấp xỉ một nửa thuốc có hoạt tính phóng xạ được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng không đối so với ban đầu.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy chức năng thận

Ở những bệnh nhân suy chức năng 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 chức năng 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

Một nghiên cứu ở giai đoạn 1 của 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 ≥10 đến <18 tuổi bị đái tháo đường tuýp 2. Các phản ứng dược động học và dược lực học quan sát được phù hợp với những phản ứng ở người trưởng thành.

16. Quy cách đóng gói

Hộp 03 vỉ x 10 viên nén bao phim.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không dùng quá thời hạn ghi trên bao bì.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Tiêu chuẩn cơ sở.

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

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG 2

Lô 27, Khu công nghiệp Quang Minh, thị trấn Quang Minh, huyện Mê Linh, thành phố Hà Nội.

Điện thoại: 024.39716291

Fax: 024.35251484