https://trungtamthuoc.com/

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM VÀ ĐẦU TƯ HDT TP. VINH - T. NGHỆ AN

APDAPA 5

"Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng"

"Để xa tầm tay trẻ em"

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất:

Dapagliflozin (dưới dạng dapagliflozin propanediol monohydrat)..... 5 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, Microcrystallin cellulose 102, Crospovidon, Colloidal anhydrous silica, Magnesi stearate, Hydroxypropyl methylcellulose 6cp, PEG 6000, Talc, Titanium dioxide

2. DẠNG BÀO CHẾ

Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả: Viên nén bao phim hình tròn, màu trắng.

3. CHỈ ĐỊNH

Bệnh đái tháo đường tuýp 2

APDAPA 5 được chỉ định ở người lớn và trẻ em từ 10 tuổi trở lên để điều trị bệnh đái tháo đường tuýp 2 khi chế độ ăn uống và luyện tập không kiểm soát tốt đường huyết cho những bệnh nhân:

- dưới dạng đơn trị liệu khi bệnh nhân không thích hợp sử dụng metformin do không dung nạp.
- phối hợp với các sản phẩm thuốc điều trị bệnh tiểu đường tuýp 2 khác.

Suy tim

APDAPA 5 được chỉ định ở người lớn để điều trị suy tim mạn tính có triệu chứng.

Bệnh thận mạn tính

APDAPA 5 được chỉ định ở người lớn để điều trị bệnh thận mạn tính.

4. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Bệnh đái tháo đường tuýp 2

Liều khuyến cáo là 10 mg dapagliflozin (2 viên APDAPA 5) x 1 lần/ngày.

Khi dapagliflozin được sử dụng kết hợp với insulin hoặc chất kích thích tiết insulin, chẳng hạn như sulphonylurea, có thể xem xét giảm liều insulin hoặc chất kích thích tiết insulin để giảm nguy cơ hạ đường huyết (xem phần **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC** và **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**)

Suy tim

Liều khuyến cáo là 10 mg dapagliflozin (2 viên APDAPA 5) x 1 lần/ngày.

Bệnh thận mạn tính

Liều khuyến cáo là 10 mg dapagliflozin (2 viên APDAPA 5) một lần mỗi ngày.

Các đối tượng đặc biệt:

+ Suy thận:

Scanned with CamScanner

https://trungtamthuoc.com/

Không cần điều chỉnh liều dựa trên chức năng thận.

Không nên điều trị bằng dapagliflozin ở những bệnh nhân có mức lọc cầu thận ước tính (eGFR) < 15 mL / phút / 1,73m^2 .

Ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2, hiệu quả hạ glucose của dapagliflozin bị giảm khi eGFR <45 mL / phút / 1,73m^2, và có thể không có ở bệnh nhân suy thận nặng. Do đó, nếu eGFR giảm xuống dưới 45 mL / phút / 1,73m^2, nên xem xét điều trị bổ sung hạ đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2

+ Suy gan:

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình. Ở bệnh nhân suy gan nặng, khuyến cáo dùng liều khởi đầu 5 mg (1 viên APDAPA 5). Nếu dung nạp tốt, có thể tăng liều lên 10 mg (2 viên APDAPA 5).

+ Người cao tuổi (≥ 65 tuổi):

Nói chung, không khuyến cáo điều chỉnh liều theo độ tuổi.

+ Trẻ em:

Không cần điều chỉnh liều trong điều trị đái tháo đường tuýp 2 ở trẻ em từ 10 tuổi trở lên. Không có dữ liệu đối với trẻ dưới 10 tuổi.

Chưa có dữ liệu an toàn và hiệu quả của dapagliflozin trong điều trị suy tim hoặc điều trị bệnh thận mãn tính ở trẻ em <18 tuổi.

Cách dùng

Có thể uống thuốc 1 lần/ngày vào bất kỳ lúc nào trong ngày, trong hoặc ngoài bữa ăn.

Uống nguyên viên thuốc.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

- Suy thận

Có ít kinh nghiệm lâm sàng điều trị bằng dapagliflozin ở những bệnh nhân có eGFR <25 mL/ phút/ 1,73m^2 và không có kinh nghiệm khi bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân có eGFR <15 mL/ phút/ 1,73m^2. Do đó, không nên bắt đầu điều trị bằng dapagliflozin ở những bệnh nhân có eGFR <15 mL/ phút/ 1,73m^2

Hiệu quả hạ glucose của dapagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận và giảm ở bệnh nhân eGFR <45 mL / phút / 1,73m^2 và có thể không có ở bệnh nhân suy thận nặng.

Ở bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (eGFR <60 mL / phút / 1,73m^2), tỷ lệ bệnh nhân được điều trị bằng dapagliflozin có phản ứng bất lợi là tăng hormone tuyến cận giáp (PTH) và hạ huyết áp cao hơn so với giả dược.

- Suy gan

Các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân suy gan còn hạn chế. Sự phơi nhiễm Dapagliflozin tăng ở bệnh nhân suy gan nặng.

- Sử dụng ở những bệnh nhân có nguy cơ suy giảm thể tích phân bố, hạ huyết áp

Do cơ chế hoạt động của thuốc, dapagliflozin làm tăng bài tiết, làm hạ huyết áp nhẹ, có thể rõ rệt hơn ở những bệnh nhân có nồng độ glucose trong máu rất cao.

Scanned with CamScanner

https://trungtamthuoc.com/

Cần thận trọng ở bệnh nhân có nguy cơ bị giảm huyết áp do dapagliflozin gây ra, ví dụ như bệnh nhân có bệnh tim mạch, bệnh nhân điều trị chống tăng huyết áp, có tiền sử hạ huyết áp hoặc bệnh nhân cao tuổi. Sử dụng thuốc có thể dẫn đến giảm thể tích phân bố, cần theo dõi cẩn thận tình trạng thể tích (ví dụ: kiểm tra thể chất, đo huyết áp, các xét nghiệm bao gồm chỉ số hematocrit và điện giải). Những bệnh nhân bị suy giảm thể tích cần dừng thuốc cho đến khi tình trạng suy giảm được cải thiện.

- Bệnh nhân bị chứng nhiễm toan ceton do bệnh tiểu đường

Các trường hợp hiếm gặp của chứng nhiễm toan ceton do bệnh tiểu đường, bao gồm cả trường hợp đe dọa tính mạng và tử vong, đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri – glucose 2 (SGLT2), bao gồm cả dapagliflozin. Trong một số trường hợp, việc xuất hiện tình trạng này không điển hình với giá trị đường huyết tăng vừa phải, dưới 14 mmol/ l (250 mg/ dl).

Nguy cơ nhiễm toan ceton do bệnh tiểu đường phải được xem xét trong trường hợp có các triệu chứng không điển hình như buồn nôn, nôn, chán ăn, đau bụng, khát quá mức, khó thở, lú lẫn, mệt mỏi bất thường hoặc buồn ngủ. Bệnh nhân nên được đánh giá cho nhiễm toan ceton ngay lập tức nếu các triệu chứng này xảy ra, bất kể mức đườhg huyết nào.

Ở những bệnh nhân nghi ngờ hoặc chẩn đoán nhiễm toan ceton do bệnh tiểu đường, nên ngừng điều trị bằng dapagliflozin ngay lập tức.

Nên ngừng dùng thuốc với những bệnh nhân phải phẫu thuật hoặc bệnh cấp tính nghiêm trọng. Khuyến cáo theo dõi nồng độ ceton ở những bệnh nhân này. Đo nồng độ ceton trong máu ưu tiên hơn trong nước tiểu. Trong cả hai trường hợp, có thể dùng thuốc trở lại sau khi tình trạng của bệnh nhân đã ổn định.

Trước khi bắt đầu điều trị bằng dapagliflozin, nên xem xét các yếu tố trong tiền sử bệnh nhân có thể ảnh hưởng đến nhiễm toan ceton.

Những bệnh nhân có nguy cơ cao nhiễm toan ceton bao gồm bệnh nhân có dự trữ tế bào beta thấp (ví dụ bệnh nhân đái tháo đường type 2 có C-peptide thấp hoặc bệnh tiểu đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn (LADA) hoặc bệnh nhân có tiền sử viêm tụy), bệnh dẫn đến hạn chế ăn uống hoặc mất nước nghiêm trọng, bệnh nhân giảm liều insulin và bệnh nhân có yêu cầu insulin tăng do bệnh lý 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 bắt đầu lại điều trị bằng thuốc ức chế SGLT2 ở những bệnh nhân có tiền sử bị nhiễm toan ceton khi đang điều trị bằng thuốc ức chế SGLT2, trừ khi xác định và giải quyết được nguyên nhân.

Trong các nghiên cứu điều trị đái tháo đường tuýp 1 với dapagliflozin, nhiễm toan ceton được báo cáo với tần suất phổ biến. Dapagliflozin không nên được sử dụng để điều trị bệnh nhân tiểu đường loại 1.

- Viêm cân mạc hoại tử đáy chậu (Hoại tử Fournier)

Các trường hợp gây viêm cân mạc hoại tử đáy chậu (Hoại tử Fournier) đã được báo cáo ở cả bệnh nhân nam và nữ sử dụng thuốc ức thế SGLT2 trong quá trình dapagliflozin lưu hành. Đây là phản ứng hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và có thể đe dọa đến mạng sống, cần can thiệp phẫu thuật cắt lọc kịp thời và điều trị bằng kháng sinh.

Bệnh nhân nên đến cơ sở y tế ngay nếu có các triệu chứng đau, căng tức, ban đỏ hoặc sưng tấy ở vùng sinh dục hoặc tầng sinh môn, kèm theo sốt hoặc khó chịu. Nhiễm trùng đường tiết niệu - sinh dục hoặc áp xe ở tầng sinh môn có thể là dấu hiệu của viêm cân mạc hoại tử. Nếu nghi ngờ bị hoại tử Fournier, nên ngừng dùng thuốc và tiến hành điều trị kịp thời (bao gồm cả phẫu thuật cắt lọc và điều trị bằng kháng

Scanned with CamScanner

https://trungtamthuoc.com/

sinh).

- Nhiễm trùng đường tiết niệu

Bài tiết glucose qua đường tiết niệu có thể có liên quan đến tăng nguy cơ nhiễm trùng đường tiết niệu; do đó, nên ngừng điều trị dapagliflozin tạm thời khi điều trị viêm bể thận hoặc nhiễm khuẩn đường niệu.

- Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Bệnh nhân cao tuổi có nguy cơ bị giảm thể tích cao hơn và có nhiều khả năng được điều trị bằng thuốc lợi tiểu.

Bệnh nhân cao tuổi có nhiều khả năng bị suy thận, và / hoặc được điều trị bằng thuốc chống tăng huyết áp có thể gây ra những thay đổi chức năng thận như thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE-I) và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II type 1. Các khuyến cáo tương tự đối với chức năng thận áp dụng cho bệnh nhân cao tuổi.

- Suy tim

Dữ liệu về sử dụng dapagliflozin cho đối tượng thuộc suy tim nhóm IV còn hạn chế.

- Bệnh thận mạn

Không có kinh nghiệm về sử dụng dapagliflozin để điều trị bệnh thận mãn tính ở bệnh nhân không bị đái tháo đường không có albumin niệu.

Dapagliflozin chưa được nghiên cứu để điều trị bệnh thận mãn tính ở bệnh nhân bị bệnh thận đa nang, viêm cầu thận cấp (viêm thận lupus hoặc viêm mạch liên quan đến kháng thể kháng tế bào chất chống bạch cầu trung tính), những bệnh nhân đang hoặc gần đây được điều trị bằng liệu pháp gây độc tế bào, ức chế miễn dịch hoặc liệu pháp điều hòa miễn dịch khác, hoặc ở những bệnh nhân ghép tạng.

- Tăng hematocrit

Đã quan sát thấy tình trạng tăng hematocrit khi điều trị bằng dapagliflozin. Bệnh nhân có tình trạng tăng hematocrit rõ rệt cần được theo dõi và kiểm tra bệnh lý huyết học tiềm ẩn.

- Cắt cụt chi dưới

Sự gia tăng trong các trường hợp cắt cụt chi dưới (chủ yếu là ngón chân) đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng dài hạn liên tục với một chất ức chế SGLT2 khác. Không chắc chắn biến cố này có xảy ra với các thuốc ức chế SGLT2 hay không. Giống như tất cả các bệnh nhân tiểu đường, điều quan trọng là phải tư vấn cho bệnh nhân về chăm sóc bàn chân phòng ngừa định kỳ.

- Các chỉ số trong xét nghiệm nước tiểu

Do cơ chế hoạt động của thuốc, bệnh nhân dùng thuốc sẽ xét nghiệm dương tính với glucose trong nước tiểu của họ.

- Lactose

Thuốc có chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp của không dung nạp galactose, thiếu lactase Lapp, hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng sản phẩm thuốc này.

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

Phụ nữ có thai

Chưa có dữ liệu từ việc sử dụng dapagliflozin ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên chuột đã cho thấy độc tính trên thận phát triển trong khoảng thời gian ứng với tam cá nguyệt thứ hai và tam cá nguyệt thứ ba của thai kỳ. Do đó, không sử dụng thuốc ở 6 tháng cuối của thai kỳ.

Khi phát hiện mang thai, nên ngừng điều trị bằng dapagliflozin.

Scanned with CamScanner

https://trungtamthuoc.com/

Phụ nữ cho con bú

Chưa biết dapagliflozin và chất chuyển hóa được bài tiết trong sữa mẹ. Dữ liệu dược lực học/độc tính ở động vật đã cho thấy sự bài tiết dapagliflozin/chất chuyển hóa vào sữa, cũng như các tác dụng qua trung gian dược lý ở trẻ bú mẹ. Không thể loại trừ các nguy cơ đối với trẻ bú mẹ. Dapagliflozin không nên sử dụng trong khi cho con bú.

Khả năng sinh sản

Chưa có nghiên cứu hiệu quả của dapagliflozin trên khả năng sinh sản ở người. Nghiên cứu trên chuột đực và chuột cái cho thấy dapagliflozin không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở bất kỳ liều thử nghiệm nào.

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

Thuốc không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Bệnh nhân nên được cảnh báo về nguy cơ hạ đường huyết khi sử dụng dapagliflozin khi kết hợp với sulphonylurea hoặc insulin.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Tương tác

Tương tác dược lực học

- Thuốc lợi tiểu

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

- Insulin và thuốc kích thích tiết insulin.

Insulin và thuốc kích thích tiết insulin như các sulphonylurea gây hạ đường huyết. Do đó, cần giảm liều insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin để giảm nguy cơ hạ đường huyết khi sử dụng kết hợp với dapagliflozin ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2.

Tương tác dược động học

Sự trao đổi chất của dapagliflozin chủ yếu thông qua liên hợp glucuronid qua trung gian của UDP glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

Trong các nghiên cứu *in vitro*, dapagliflozin không ức chế cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6 hoặc CYP3A4. Do đó, dapagliflozin không làm thay đổi độ thanh thải trao đổi chất của các sản phẩm thuốc được dùng chung được chuyển hóa bởi các enzym này.

- Ảnh hưởng của các sản phẩm thuốc khác lên dapagliflozin

Các nghiên cứu tương tác được tiến hành ở các đối tượng khỏe mạnh, chủ yếu sử dụng một liều đơn, cho thấy dược động học của dapagliflozin không bị thay đổi bởi metformin, pioglitazoe, sitagliptin, glimepirid, voglibos, hydrochlorothiazid, bumetanid, valsartan, hoặc simvastatin.

Sau khi dùng đồng thời dapagliflozin với rifampicin (một loại chất vận chuyển hoạt động và enzym chuyển hóa thuốc) sinh khả dụng của dapagliflozin giảm 22% nhưng không có ý nghĩa lâm sàng đối với bài tiết glucose đường tiết niệu trong 24 giờ. Không nên điều chỉnh liều. Tác dụng lâm sàng có liên quan với các chất gây cảm ứng khác (ví dụ: carbamazepin, phenytoin, phenobarbital) không xảy ra.

Scanned with CamScanner

https://trungtamthuoc.com/

Sau khi dùng đồng thời dapagliflozin với acid mefenamic (chất ức chế UGT1A9), tăng 55% sinh khả dụng của dapagliflozin, nhưng không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đối với bài tiết glucose đường tiết niệu 24 giờ. Không nên điều chỉnh liều.

- Ảnh hưởng của dapagliflozin đối với các sản phẩm thuốc khác

Dapagliflozin có thể làm tăng bài tiết lithium qua thận và có thể làm giảm nồng độ lithium trong máu. Nồng độ lithium trong huyết thanh nên được theo dõi thường xuyên hơn sau khi bắt đầu điều trị bằng dapagliflzin và khi thay đổi liều.

Trong các nghiên cứu tương tác được thực hiện ở các đối tượng khỏe mạnh, chủ yếu dùng một liều duy nhất, dapagliflozin không làm thay đổi dược động học của metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, hydrochlorothiazid, bumetanid, valsartan, digoxin (chất nền P-gp) hoặc warfarin (S-warfarin, chất nền CYP2C9) hoặc tác dụng chống đông của warfarin được đo bằng INR. Sự kết hợp của một liều duy nhất dapagliflozin 20 mg và simvastatin (một chất nền CYP3A4) dẫn đến tăng sinh khả dụng của simvastatin 19% và tăng sinh khả dụng của simvastatin 31%. Sự gia tăng sinh khả dụng của simvastatin và simvastatin acid không được coi là có liên quan lâm sàng.

- Can thiệp tới xét nghiệm 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Giám sát đường huyết bằng xét nghiệm 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. Sử dụng các phương pháp thay thế để theo dõi kiểm soát đường huyết được khuyến cáo.

- Trẻ em

Các nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

Tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Bệnh đái tháo đường tuýp 2

Trong các nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2, hơn 15.000 bệnh nhân đã được điều trị bằng dapagliflozin.

Đánh giá ban đầu về tính an toàn và khả năng dung nạp được tiến hành trong một phân tích gộp từ 13 nghiên cứu ngắn hạn (lên đến 24 tuần) có đối chứng giả dược với 2.360 đối tượng được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg và 2.295 đối tượng được điều trị bằng giả dược.

Trong nghiên cứu dự hậu tim mạch của dapagliflozin ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 (nghiên cứu DECLARE), 8.574 bệnh nhân được dùng dapagliflozin 10 mg và 8.569 bệnh nhân được dùng giả dược trong khoảng thời gian điều trị trung bình là 48 tháng. Tổng cộng có 30.623 bệnh nhân-năm dùng thuốc dapagliflozin.

Phản ứng có hại thường gặp nhất được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng là nhiễm trùng đường sinh dục.

Suy tim

Trong nghiên cứu dự hậu tim mạch của dapagliflozin ở những bệnh nhân suy tim có phân suất tống máu giảm (nghiên cứu DAPA-HF), 2.368 bệnh nhân được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg và 2.368 bệnh nhân dùng giả dược trong thời gian điều trị trung bình là 18 tháng. Nhóm bệnh nhân bao gồm

Scanned with CamScanner

https://trungtamthuoc.com/

những bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2 và bệnh nhân không mắc bệnh đái tháo đường, và những bệnh nhân có eGFR ≥ 30 mL/phút/1,73 m^2. Trong nghiên cứu dự hậu tim mạch của dapagliflozin ở những bệnh nhân suy tim có phân suất tống máu thất trái >40% (DELIVER), 3.126 bệnh nhân được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg và 3.127 bệnh nhân dùng giả dược trong thời gian điều trị trung bình là 27 tháng. Nhóm bệnh nhân bao gồm những bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2 và không mắc bệnh đái tháo đường, và những bệnh nhân có eGFR ≥ 25 mL/phút/1,73 m^2.
Hồ sơ an toàn tổng thể của dapagliflozin ở những bệnh nhân suy tim phù hợp với hồ sơ an toàn đã biết của dapagliflozin.

Bệnh thận mãn tính

Trong nghiên cứu dự hậu thận của dapagliflozin ở những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính (DAPA-CKD), 2.149 bệnh nhân được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg và 2.149 bệnh nhân được điều trị bằng giả dược trong thời gian điều trị trung bình là 27 tháng. Nhóm bệnh nhân bao gồm những bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường tuýp 2 và không mắc bệnh tiểu đường, với eGFR ≥ 25 đến ≤ 75 mL/phút/1,73 m2. Việc điều trị được tiếp tục nếu eGFR giảm xuống mức dưới 25 mL/phút/1,73 m^2.
Hồ sơ an toàn tổng thể của dapagliflozin ở những bệnh nhân mắc bệnh thận mãn tính phù hợp với hồ sơ an toàn đã biết của dapagliflozin.

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn sau đây được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát ở liều khuyến cáo là 10 mg với tần số tương ứng với: rất thường gặp (≥ 1/10), thường gặp (≥ 1/100 đến <1/10), Ít gặp (≥ 1 / 1.000 <1/100), hiếm gặp (≥ 1 / 10.000 đến <1 / 1.000) và rất hiếm (<1 / 10.000) và không rõ tần suất (không thể ước lượng được từ dữ liệu sẵn có).

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm trùng và nhiễm độc	Thường gặp	Viêm phế quản, viêm bao quy đầu, viêm đường sinh dục, đường tiết niệu.
	Ít gặp	Nhiễm nấm
	Rất hiếm gặp	Viêm cân mạc hoại tử đáy chậu (Hoại tử Fornier)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp	Hạ đường huyết (khi được sử dụng với SU hoặc insulin)
	Ít gặp	Giảm thể tích tuần hoàn Khát
	Hiếm gặp	Chứng nhiễm toan ceton (khi sử dụng ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2).
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Chóng mặt
Rối loạn tiêu hóa	Ít gặp	Táo bón, khô miệng
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Phát ban
	Rất hiếm gặp	Phù mạch
Rối loạn mô cơ xương và mô liên kết	Thường gặp	Đau lưng
Rối loạn thận, đường tiết niệu	Thường gặp	Bí tiểu

Scanned with CamScanner

https://trungtamthuoc.com/

		Da niệu
	Ít gặp	Tiểu đêm
	Rất hiếm gặp	Viêm ống thận kẽ
Rối loạn sinh dục và rối loạn tại vú	Ít gặp	Ngứa âm hộ- âm đạo, ngứa bộ phận sinh dục.
Xét nghiệm	Thường gặp	Hematocrit tăng Độ thanh thải thận creatinin giảm Rối loạn mỡ máu
	Ít gặp	Creatinine máu tăng Ure máu tăng Sút cân

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc

Viêm âm đạo – âm hộ, viêm quy đầu và các nhiễm trùng đường sinh dục

• Trong phân tích gộp dữ liệu an toàn của 13 nghiên cứu lâm sàng, viêm âm đạo – âm hộ, viêm quy đầu và các nhiễm trùng đường sinh dục được ghi nhận ở nhóm dùng dapagliflozin 10 mg và ở nhóm dùng giả dược tương ứng là 5,5% và 0,6%. Hầu hết các nhiễm trùng từ nhẹ đến trung bình và bệnh nhân đáp ứng với đợt đầu điều trị bằng phương pháp điều trị chuẩn và hiếm khi phải ngưng điều trị với dapagliflozin. Các nhiễm trùng này thường xảy ra hơn ở nữ giới (tương ứng là 8,4% và 1,2% đối với dapagliflozin và giả dược) và bệnh nhân có tiền sử nhiễm trùng thường hay tái phát hơn.

• Trong nghiên cứu DECLARE, số lượng bệnh nhân mắc phải biến cố bất lợi nghiêm trọng là nhiễm trùng sinh dục thì ít và phân bố đều: 2 bệnh nhân trong mỗi nhóm dùng dapagliflozin và nhóm dùng giả dược.

• Trong nghiên cứu DAPA-HF, không có bệnh nhân nào báo cáo các biến cố bất lợi nghiêm trọng về nhiễm trùng sinh dục ở nhóm dapagliflozin và một bệnh nhân ở nhóm giả dược. Có 7 (0,3%) bệnh nhân gặp các biến cố bất lợi dẫn đến ngừng thuốc do nhiễm trùng sinh dục ở nhóm dapagliflozin và không có bệnh nhân nào ở nhóm giả dược. Trong nghiên cứu DELIVER, một (0,1%) bệnh nhân ở mỗi nhóm điều trị báo cáo một biến cố bất lợi nghiêm trọng về nhiễm trùng sinh dục. Có 3 (0,1%) bệnh nhân gặp các biến cố bất lợi dẫn đến ngừng thuốc do nhiễm trùng sinh dục ở nhóm dapagliflozin và không có bệnh nhân nào ở nhóm giả dược.

• Trong nghiên cứu DAPA-CKD, có 3 (0,1%) bệnh nhân gặp các biến cố bất lợi nghiêm trọng về nhiễm trùng sinh dục trong nhóm dapagliflozin và không có bệnh nhân nào trong nhóm giả dược. Có 3 (0,1%) bệnh nhân gặp các biến cố bất lợi dẫn đến ngừng thuốc do nhiễm trùng sinh dục trong nhóm dapagliflozin và không có bệnh nhân nào trong nhóm giả dược. Không có báo cáo nào về các biến cố bất lợi nghiêm trọng về nhiễm trùng sinh dục hoặc các biến cố bất lợi dẫn đến ngừng thuốc do nhiễm trùng sinh dục đối với bất kỳ bệnh nhân nào không bị tiểu đường.

Các trường hợp hẹp bao quy đầu đã được báo cáo đồng thời với nhiễm trùng bộ phận sinh dục và trong một số trường hợp, cần phải cắt bao quy đầu.

Viêm cân hoại tử đáy chậu (hoại tử Fournier)

• Các trường hợp hoại tử Fournier đã được báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế SGLT2, bao gồm dapagliflozin.

Scanned with CamScanner

https://trungtamthuoc.com/

• Trong nghiên cứu DECLARE với 17.160 bệnh nhân đái tháo đường týp 2 và thời gian điều trị trung bình là 48 tháng, tổng cộng có 6 trường hợp hoại tử Fournier được báo cáo, một trường hợp ở nhóm được điều trị bằng dapagliflozin và 5 trường hợp ở nhóm dùng giả dược.

Hạ đường huyết

• Tần suất hạ đường huyết phụ thuộc vào trị liệu nền sử dụng trong mỗi nghiên cứu.

• Trong các nghiên cứu dapagliflozin đơn trị liệu, trị liệu phối hợp bổ sung với metformin hoặc phối hợp bổ sung với sitagliptin (cùng hoặc không cùng với metformin) đến 102 tuần điều trị, tần suất các cơn hạ đường huyết nhẹ tương đương nhau (< 5%) giữa các nhóm điều trị, kể cả nhóm dùng giả dược. Trong tất cả các nghiên cứu, các cơn hạ đường huyết nặng ít gặp và tương đương nhau ở nhóm điều trị với dapagliflozin hoặc giả dược. Các nghiên cứu trị liệu phối hợp bổ sung với sulfonylurê (SU) và với insulin có tỷ lệ hạ đường huyết cao hơn.

• Trong một nghiên cứu phối hợp bổ sung với glimepirid, ở tuần 24 và 48, các cơn hạ đường huyết nhẹ thường gặp hơn ở nhóm điều trị với dapagliflozin 10 mg và glimepirid (tương ứng là 6,0% và 7,9%) so với nhóm dùng giả dược và glimepirid (tương ứng là 2,1% và 2,1%).

• Trong một nghiên cứu phối hợp bổ sung với insulin, ở tuần 24 và tuần 104 các cơn hạ đường huyết nặng ở nhóm điều trị với dapagliflozin 10 mg phối hợp với insulin tương ứng là 0,5% và 1,0% và ở nhóm dùng giả dược phối hợp với insulin là 0,5%. Ở tuần 24 và tuần 104, các cơn hạ đường huyết nhẹ ở nhóm điều trị với dapagliflozin 10 mg phối hợp với insulin tương ứng là 40,3% và 53,1% và ở nhóm dùng giả dược phối hợp với insulin tương ứng là 34,0% và 41,6%.

• Trong một nghiên cứu phối hợp bổ sung với metformin và sulfonylurea, lên đến 24 tuần, không ghi nhận các cơn hạ đường huyết nặng. Các cơn hạ đường huyết nhẹ được ghi nhận ở 12,8% bệnh nhân ở nhóm điều trị với dapagliflozin 10 mg phối hợp với metformin và sulfonylurea và ở 3,7% bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược phối hợp với metformin và sulfonylurea.

• Trong nghiên cứu DECLARE, không có tăng nguy cơ hạ đường huyết nặng ở nhóm điều trị bằng thuốc dapagliflozin so với nhóm dùng giả dược. Biến cố hạ đường huyết nặng được ghi nhận ở 58 bệnh nhân (0,7%) đang điều trị bằng thuốc dapagliflozin và 83 bệnh nhân (1,0%) đang điều trị bằng giả dược.

• Trong nghiên cứu DAPA-HF, các biến cố hạ đường huyết nặng được ghi nhận ở 4 (0,2%) bệnh nhân ở cả nhóm điều trị bằng dapagliflozin và nhóm giả dược. Trong nghiên cứu DELIVER, các biến cố hạ đường huyết nặng được ghi nhận ở 6 (0,2%) bệnh nhân ở nhóm dapagliflozin và 7 (0,2%) ở nhóm giả dược. Các biến cố hạ đường huyết nặng chỉ được quan sát thấy ở những bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường tuýp 2.

• Trong nghiên cứu DAPA-CKD, các biến cố hạ đường huyết nặng được ghi nhận ở 14 (0,7%) bệnh nhân ở nhóm dapagliflozin và 28 (1,3%) bệnh nhân trong nhóm giả dược và chỉ được quan sát thấy ở những bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường tuýp 2.

Giảm thể tích tuần hoàn

• Trong phân tích gộp dữ liệu an toàn thuốc của 13 nghiên cứu lâm sàng, các phản ứng liên quan đến giảm thể tích (bao gồm mất nước, giảm thể tích máu hoặc hạ huyết áp) đã được ghi nhận ở nhóm dùng dapagliflozin 10 mg và ở nhóm dùng giả dược tương ứng là 1,1% và 0,7%; các phản ứng nghiêm

Scanned with CamScanner

https://trungtamthuoc.com/

trọng xảy ra ở < 0,2% bệnh nhân tương đương nhau ở nhóm dùng dapagliflozin 10 mg và nhóm dùng giả dược.

• Trong nghiên cứu DECLARE, số lượng bệnh nhân mắc phải biến cố giảm thể tích được ghi nhận phân bố đều giữa các nhóm điều trị: 213 (2,5%) ở nhóm dùng dapagliflozin và 207 (2,4%) trong nhóm dùng giả dược. Biến cố bất lợi nặng được ghi nhận ở 81 (0,9%) trong nhóm dapagliflozin và 70 (0,8%) trong nhóm giả dược. Biến cố bất lợi thường phân bố đều giữa các nhóm điều trị trải đều trên các phân nhóm nhỏ về tuổi tác, dùng thuốc lợi tiểu, tăng huyết áp và dùng thuốc ức chế thụ thể angiotensin/ ức chế men chuyển angiotensin. Ở bệnh nhân vào thời điểm khởi đầu có eGFR < 60 mL/phút/1,73 m2, có 19 bệnh nhân có biến cố bất lợi nặng liên quan đến giảm thể tích tuần hoàn trong nhóm dapagliflozin và 13 bệnh nhân có biến cố bất lợi trong nhóm giả dược.

• Trong nghiên cứu DAPA-HF, số bệnh nhân mắc phải các biến cố giảm thể tích là 170 (7,2%) trong nhóm dapagliflozin và 153 (6,5%) trong nhóm giả dược. Có ít bệnh nhân mắc phải các biến cố nghiêm trọng về tình trạng giảm thể tích hơn ở nhóm dapagliflozin (23 [1,0%]) so với nhóm giả dược (38 [1,6%]). Kết quả tương tự nhau bất kể có bệnh tiểu đường và eGFR lúc ban đầu hay không. Trong nghiên cứu DELIVER, số bệnh nhân mắc phải các biến cố nghiêm trọng về tình trạng giảm thể tích là 35 (1,1%) trong nhóm dapagliflozin và 31 (1,0%) trong nhóm giả dược.

• Trong nghiên cứu DAPA-CKD, số bệnh nhân mắc phải các biến cố giảm thể tích là 120 (5,6%) ở nhóm dapagliflozin và 84 (3,9%) ở nhóm giả dược. Có 16 (0,7%) bệnh nhân mắc phải biến cố nghiêm trọng về tình trạng giảm thể tích ở nhóm dapagliflozin và 15 (0,7%) bệnh nhân ở nhóm giả dược.

Nhiễm toan ceton do đái tháo đường ở bệnh nhân tiểu đường tuýp 2

• Trong nghiên cứu DECLARE, với thời gian dùng trung bình là 48 tháng, ghi nhận có 27 bệnh nhân gặp biến cố bất lợi nhiễm toan ceton do đái tháo đường trong nhóm điều trị với dapagliflozin 10 mg và có 12 bệnh nhân trong nhóm điều trị giả dược. Biến cố bất lợi xảy ra rải đều trong suốt khoảng thời gian nghiên cứu. Trong số 27 bệnh nhân bị nhiễm toan ceton do đái tháo đường trong nhóm dapagliflozin, có 22 bệnh nhân đang điều trị đồng thời với insulin vào thời điểm xảy ra biến cố bất lợi. Yếu tố nguy cơ nhiễm toan ceton do đái tháo đường đã được dự đoán ở nhóm dân số đái tháo đường tuýp 2.

• Trong nghiên cứu DAPA-HF, ghi nhận có 3 bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường tuýp 2 gặp biến cố bất lợi nhiễm toan ceton do đái tháo đường trong nhóm điều trị với dapagliflozin và không có bệnh nhân nào trong nhóm giả dược. Trong nghiên cứu DELIVER, ghi nhận có 2 bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường tuýp 2 gặp biến cố bất lợi nhiễm toan ceton do đái tháo đường trong nhóm điều trị với dapagliflozin và không có bệnh nhân nào trong nhóm giả dược

• Trong nghiên cứu DAPA-CKD, không ghi nhận thông tin ở bất kỳ bệnh nhân nào trong nhóm dapagliflozin và ở 2 bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường tuýp 2 trong nhóm dùng giả dược gặp biến cố bất lợi nhiễm toan ceton do đái tháo đường.

Nhiễm trùng đường tiết niệu

• Trong phân tích gộp dữ liệu an toàn thuốc của 13 nghiên cứu lâm sàng, nhiễm trùng đường tiết niệu được ghi nhận thường xuyên hơn đối với bệnh nhân dùng dapagliflozin 10 mg so với giả dược (tương ứng là 4,7% và 3,5%; xem phần "Cảnh Báo và Thận Trọng Khi Dùng Thuốc"). Hầu hết các nhiễm trùng từ nhẹ đến trung bình và bệnh nhân đáp ứng với đợt đầu điều trị bằng phác đồ điều trị chuẩn và

Scanned with CamScanner

https://trungtamthuoc.com/

hiếm khi phải ngưng điều trị với dapagliflozin. Các nhiễm trùng này thường xảy ra hơn ở nữ giới và bệnh nhân có tiền sử bệnh thường hay tái phát hơn.

• Trong nghiên cứu DECLARE, biến cố bất lợi nghiêm trọng của nhiễm trùng tiết niệu được ghi nhận ít thường xuyên ở nhóm dapagliflozin so với nhóm giả dược, có 79 (0,9%) bệnh nhân bị nhiễm trùng tiết niệu ở nhóm dapagliflozin so với 109 (1,3%) bệnh nhân bị nhiễm trùng tiết niệu ở nhóm giả dược.

• Trong nghiên cứu DAPA-HF, có 14 (0,6%) bệnh nhân trong nhóm dapagliflozin và 17 (0,7%) bệnh nhân trong nhóm giả dược mắc phải biến cố bất lợi nghiêm trọng của nhiễm trùng đường tiết niệu. Có 5 (0,2%) bệnh nhân mắc phải biến cố bất lợi dẫn đến ngừng thuốc do nhiễm trùng đường tiết niệu trong mỗi nhóm dapagliflozin và nhóm giả dược. Trong nghiên cứu DELIVER, có 41 (1,3%) bệnh nhân trong nhóm dapagliflozin và 37 (1,2%) bệnh nhân trong nhóm giả dược mắc phải biến cố bất lợi nghiêm trọng của nhiễm trùng đường tiết niệu. Có 13 (0,4%) bệnh nhân mắc phải biến cố bất lợi dẫn đến ngừng thuốc do nhiễm trùng đường tiết niệu trong nhóm dapagliflozin và 9 (0,3%) trong nhóm giả dược.

• Trong nghiên cứu DAPA-CKD, có 29 (1,3%) bệnh nhân trong nhóm dapagliflozin và 18 (0,8%) bệnh nhân trong nhóm giả dược mắc phải biến cố bất lợi nghiêm trọng của nhiễm trùng đường tiết niệu là. Có 8 (0,4%) bệnh nhân mắc phải các biến cố bất lợi dẫn đến ngừng thuốc do nhiễm trùng đường tiết niệu trong nhóm dapagliflozin và 3 (0,1%) trong nhóm giả dược. Số bệnh nhân không bị tiểu đường mắc phải các biến cố bất lợi nghiêm trọng của nhiễm trùng đường tiết niệu hoặc các biến cố bất lợi dẫn đến ngừng thuốc do nhiễm trùng đường tiết niệu là tương tự nhau giữa các nhóm điều trị (6 [0,9%] so với 4 [0,6%] đối với các biến cố bất lợi nghiêm trọng và 1 [0,1%] so với 0 đối với các biến cố bất lợi dẫn đến ngừng thuốc, tương ứng trong nhóm dapagliflozin và nhóm giả dược).

Tăng creatinin

• Các phản ứng có hại liên quan đến tăng creatinin được nhóm lại (ví dụ: giảm độ thanh thải creatinin ở thận, suy thận, tăng creatinin máu và giảm tốc độ lọc cầu thận). Trong phân tích gộp dữ liệu an toàn thuốc của 13 nghiên cứu lâm sàng, nhóm phản ứng này được báo cáo ở lần lượt 3,2% và 1,8% bệnh nhân dùng dapagliflozin 10 mg và giả dược. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường hoặc suy thận nhẹ (eGFR ban đầu ≥ 60 mL/phút/1,73 m^2), nhóm phản ứng này được báo cáo ở lần lượt 1,3% và 0,8% bệnh nhân dùng dapagliflozin 10 mg và giả dược. Những phản ứng này phổ biến hơn ở những bệnh nhân có eGFR ban đầu ≥ 30 và < 60 mL/phút/1,73 m^2 (18,5% dùng dapagliflozin 10 mg so với 9,3% dùng giả dược).

• Đánh giá thêm những bệnh nhân mắc phải các biến cố bất lợi liên quan đến thận cho thấy hầu hết đều có sự thay đổi creatinin huyết thanh ≤ 44 micromol/L (≤ 0,5 mg/dL) so với ban đầu. Sự gia tăng creatinin thường là thoáng qua trong quá trình điều trị liên tục hoặc có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị.

• Trong nghiên cứu DECLARE, bao gồm bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân suy thận (eGFR dưới 60 mL/ phút/ 1,73 m^2), eGFR giảm theo thời gian ở cả hai nhóm điều trị. Sau 1 năm, eGFR trung bình thấp hơn một chút và sau 4 năm, eGFR trung bình cao hơn một chút ở nhóm dapagliflozin so với nhóm giả dược.

• Trong các nghiên cứu DAPA-HF và DELIVER, eGFR giảm theo thời gian ở cả nhóm dapagliflozin và nhóm giả dược. Trong DAPA-HF, mức giảm ban đầu của eGFR trung bình là -4,3 mL/ phút/ 1,73

Scanned with CamScanner

https://trungtamthuoc.com/

m^2 nhóm dapagliflozin và -1,1 mL/phút/1,73 m^2 nhóm giả dược. Sau 20 tháng, sự thay đổi so với giá trị ban đầu của eGFR là tương tự nhau giữa các nhóm điều trị: -5,3 mL/phút/1,73 m^2 với dapagliflozin và -4,5 mL/ phút/ 1,73 m^2 với giả dược. Trong DELIVER, mức giảm eGFR trung bình sau một tháng là -3,7 mL/ phút/ 1,73 m^2 nhóm dapagliflozin và -0,4 mL/phút/1,73 m^2 nhóm giả dược. Sau 24 tháng, sự thay đổi so với ban đầu ở eGFR là tương tự giữa các nhóm điều trị: -4,2 mL/ phút/ 1,73 m^2 ở nhóm dapagliflozin và -3,2 mL/phút/1,73 m^2 nhóm giả dược.

• Trong nghiên cứu DAPA-CKD, eGFR giảm theo thời gian ở cả nhóm dapagliflozin và nhóm giả dược. Mức giảm ban đầu (ngày 14) của eGFR trung bình là -4,0 mL/phút/1,73 m^2 nhóm dapagliflozin và -0,8 mL/phút/1,73 m^2 nhóm giả dược. Sau 28 tháng, thay đổi so với ban đầu của eGFR là -7,4 mL/phút/1,73 m^2 nhóm dapagliflozin và -8,6 mL/phút/1,73 m^2 nhóm giả dược.

Sử dụng thuốc ở trẻ em

Dữ liệu an toàn của dapagliflozin được quan sát trong nghiên cứu lâm sàng ở trẻ em từ 10 tuổi trở lên mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2 tương tự như trong các nghiên cứu ở người lớn.

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

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng: Dapagliflozin không cho thấy bất kỳ độc tính nào ở người khỏe mạnh ở liều uống duy nhất lên đến 500 mg (liều tối đa 50 lần so với liều người được khuyên dùng). Những đối tượng này có thể phát hiện được glucose trong nước tiểu trong một khoảng thời gian liên quan đến liều (ít nhất 5 ngày đối với liều 500 mg), không có báo cáo mất nước, hạ huyết áp hoặc mất cân bằng điện giải và không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đối với khoảng QTc. Tỷ lệ hạ đường huyết tương tự như giả dược. Trong các nghiên cứu lâm sàng, liều dùng một lần mỗi ngày lên tới 100 mg (liều gấp 10 lần liều tối đa cho người) được dùng trong 2 tuần ở các đối tượng khỏe mạnh và bệnh nhân tiểu đường typ 2, tỷ lệ hạ đường huyết cao hơn một chút so với giả dược. Tỷ lệ các tác dụng phụ bao gồm mất nước hoặc hạ huyết áp tương tự như giả dược, và không có thay đổi liên quan đến liều lâm sàng có ý nghĩa trong các thông số xét nghiệm, bao gồm chất điện phân huyết thanh và dấu ấn sinh học của chức năng thận.

Xử trí: Điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân trong trường hợp sử dụng thuốc quá liều. Loại bỏ dapagliflozin bằng thẩm tách phúc mạc chưa được nghiên cứu.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

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

Mã ATC: A10BK01

Cơ chế tác dụng:

Dapagliflozin là một chất ức chế chọn lọc và có hồi phục SGLT2 rất mạnh (K_i: 0,55 nM).

Sự ức chế SGLT2 bởi dapagliflozin làm giảm tái hấp thu glucose từ dịch lọc cầu thận ở ống thận gần, đồng thời làm giảm tái hấp thu natri dẫn đến bài tiết glucose qua nước tiểu và bài niệu thẩm thấu. Do đó, dapagliflozin làm tăng cung cấp natri đến ống lượn xa, làm tăng phản hồi cầu thận và giảm áp lực nội cầu. Điều này kết hợp với bài niệu thẩm thấu dẫn đến giảm quá tải thể tích, giảm huyết áp, giảm tải trước và tải sau, có thể có tác dụng có lợi đối với việc tái tạo tim và bảo tồn chức năng thận. Các tác dụng khác bao gồm tăng hematocrit và giảm trọng lượng cơ thể.

Scanned with CamScanner

https://trungtamthuoc.com/

Dapagliflozin cải thiện cả mức đường huyết lúc đói và sau ăn bằng cách giảm tái hấp thu glucose ở thận dẫn đến bài tiết glucose qua nước tiểu. Sự bài tiết glucose này (tác dụng glucuretic) được quan sát thấy sau liều đầu tiên, liên tục trong khoảng thời gian dùng thuốc 24 giờ và duy trì trong suốt thời gian điều trị. Lượng glucose được thận loại bỏ qua cơ chế này phụ thuộc vào nồng độ glucose trong máu và GFR. Do đó, ở những đối tượng có đường huyết bình thường và / hoặc GFR thấp, dapagliflozin có xu hướng gây hạ đường huyết thấp, vì lượng glucose lọc nhỏ và có thể được tái hấp thu bởi SGLT1 và các chất vận chuyển SGLT2 không bị chặn. Dapagliflozin không làm suy giảm sản xuất glucose nội sinh bình thường để đáp ứng với hạ đường huyết. Dapagliflozin hoạt động độc lập với bài tiết insulin và tác dụng của insulin.

SGLT2 được biểu hiện một cách chọn lọc ở thận. Dapagliflozin không ức chế các chất vận chuyển glucose khác quan trọng đối với việc vận chuyển glucose vào các mô ngoại vi và có tính chọn lọc cao hơn 1,400 lần đối với SGLT2 so với SGLT1, chất vận chuyển chính trong ruột chịu trách nhiệm hấp thu glucose.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Dapagliflozin hấp thu tốt và nhanh sau khi uống. Nồng độ dapagliflozin tối đa trong huyết tương (C_{max}) thường đạt được trong vòng 2 giờ sau khi uống thuốc lúc đói. C_{max} và AUC_T trung bình ở trạng thái ổn định sau khi uống dapagliflozin 10 mg, 1 lần/ngày tương ứng 158 mg/ml và 628 ng giờ/ml. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống của dapagliflozin sau khi cùng liều 10 mg là 78%. Dùng thuốc với bữa ăn giàu chất béo làm giảm Cmax của dapagliflozin đến 50% và kéo dài Tmax khoảng 1 giờ, nhưng không ảnh hưởng đến AUC so với dùng thuốc khi đói. Những thay đổi này không có ý nghĩa lâm sàng. Do đó, dapagliflozin có thể uống trong hoặc ngoài bữa ăn.

Phân bố

Dapagliflozin gắn kết với protein khoảng 91%. Gắn kết protein không bị ảnh hưởng do các tình trạng bệnh khác nhau (như suy gan hoặc suy thận). Thể tích phân bố trung bình của dapagliflozin ở trạng thái ổn định là 118 lít.

Chuyển hóa

Dapagliflozin chuyển hóa mạnh và chủ yếu thành dapagliflozin 3-O-glucuronid là chất chuyển hóa không hoạt tính. Dapagliflozin 3-O-glucuronid hoặc các chất chuyển hóa khác không đóng góp vào tác dụng giảm glucose máu. Dapagliflozin 3-O-glucuronid được tạo thành thông qua UGT1A9, một enzym có ở gan và thận, và sự chuyển hóa qua CYP là con đường thanh thải thứ yếu ở người.

Thải trừ

Thời gian bán thải trung bình của dapagliflozin ở người khỏe mạnh là 12,9 giờ sau khi uống liều dapagliflozin 10 mg. Độ thanh thải toàn phần trung bình của dapagliflozin khi tiêm tĩnh mạch là 207 ml/phút. Dapagliflozin và các chất chuyển hóa liên quan thải trừ chủ yếu qua thận vào nước tiểu với dạng dapagliflozin không đổi ít hơn 2%. Sau khi dùng [^{14}C- dapagliflozin 50 mg, 96% được tìm thấy, 75% trong nước tiểu và 21% trong phân. Trong phân, khoảng 15% liều dùng được bài tiết dưới dạng thuốc ban đầu.

Tuyến tính

Nồng độ và thời gian tiếp xúc của dapagliflozin tăng tỉ lệ với mức liều dapagliflozin trong khoảng

Scanned with CamScanner

https://trungtamthuoc.com/

0,1 đến 500 mg và được động học không thay đổi theo thời gian dùng thuốc mỗi ngày cho đến 24 tuần.

Đối tượng đặc biệt

+ Suy thận: Ở trạng thái ổn định (20 mg dapagliflozin 1lần.ngày trong 7 ngày), bệnh nhân đái tháo đường type 2 bị suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng (được xác định bằng độ thanh thải huyết thanh) có nồng độ và thời gian điều trị trung bình của dapagliflozin cao hơn tương ứng 32%, 60% và 87% so với bệnh nhân đái tháo đường type 2 có chức năng thận bình thường. Sự bài tiết glucose qua nước tiểu ở trạng thái ổn định 24 giờ phụ thuộc nhiều vào chức năng thận và lượng glucose bài tiết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 có chức năng thận bình thường, suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng tương ứng là 85, 52, 18, 11 g glucose/ngày. Chưa biết ảnh hưởng của lọc máu đến nồng độ và thời gian tiếp xúc của dapagliflozin.

+ Suy gan: Ở bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình (phân loại Child-Pugh nhóm A và B), Cmax và AUC trung bình của dapagliflozin cao hơn tương ứng 12%, 36% so với nhóm đối chứng khỏe mạnh. Những khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng. Ở bệnh nhân suy gan nặng (Chid-Pugh nhóm C), Cmax và AUC trung bình của dapagliflozin cao hơn tương ứng là 40% và 67% so với nhóm đối chứng khỏe mạnh.

+ Người cao tuổi (≥ 65 tuổi): Ở bệnh nhân dưới 70 tuổi, nồng độ và thời gian tiếp xúc tăng không có ý nghĩa thống kê theo độ tuổi. Tuy nhiên, nồng độ và thời gian tiếp xúc có thể tăng cao do giảm chức năng thận theo tuổi tác. Chưa có đầy đủ dữ liệu để kết luận về nồng độ và thời gian tiếp xúc ở bệnh nhân > 70 tuổi.

+ Trẻ em: Dược động học và dược lực học ở trẻ em bị đái tháo đường tuýp 2 từ 10-17 tuổi tương tự như ở người lớn mắc đái tháo đường tuýp 2.

+ Giới tính: Ước tính AUC_{ss} trung bình của dapagliflozin ở nữ giới cao hơn nam giới khoảng 22%.

+ Chủng tộc: nồng độ và thời gian tiếp xúc của dapagliflozin ở người da trắng, da màu hoặc châu Á không khác biệt có ý nghĩa lâm sàng.

+ Cân nặng: Nồng độ và thời gian tiếp xúc của dapagliflozin giảm khi cân nặng tăng. Do đó: nồng độ và thời gian tiếp xúc có thể tăng ở bệnh nhân nhẹ cân và giảm ở bệnh nhân nặng cân. Tuy nhiên, khác biệt nồng độ và thời gian tiếp xúc không có ý nghĩa lâm sàng.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên kèm tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Nơi khô mát, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C

16. HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Công ty cổ phần dược phẩm Phong Phú- Chi nhánh nhà máy Usarichpharm

Địa chỉ: Lô số 12, đường số 8, KCN Tân Tạo, P. Tân Tạo A, Q. Bình Tân, Tp.HCM.

Scanned with CamScanner