

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Tên thuốc: ^{Rx}ASFLOZIN 10

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Để xa tầm tay trẻ em.

1. Thành phần công thức thuốc:

Thành phần hoạt chất:	Hàm lượng
Dapagliflozin (dưới dạng Dapagliflozin propanediol monohydrate)	10 mg
Thành phần tá dược: Lactose anhydrous, Microcrystalline cellulose, Crospovidone, Magnesium stearate, Silica colloidal hydrate, Hydroxypropyl methylcellulose 606 (Pharmacoat 606), Hydroxypropyl methylcellulose 615 (Pharmacoat 615), Polyethylen glycol 6000, Microtalc, Titan dioxyd, màu quinoline yellow lake	Vừa đủ 1 viên

2. Dạng bào chế: Viên nén bao phim, hình tròn, màu vàng.

3. Chỉ định:

- Đái tháo đường tuýp 2:

Thuốc được chỉ định ở người lớn và trẻ em từ 10 tuổi trở lên để điều trị đái tháo đường tuýp 2 không được kiểm soát, tốt cho đường huyết với chế độ ăn kiêng và tập luyện.

+ Dùng đơn trị liệu khi metformin được coi là không phù hợp do không dung nạp.

+ Ngoài các sản phẩm thuốc khác để điều trị bệnh đái tháo đường tuýp 2.

- Suy tim:

+ Chỉ định ở người lớn để điều trị suy tim mạn tính có triệu chứng.

- Bệnh thận mạn tính:

+ Chỉ định ở người lớn để điều trị bệnh thận mạn tính.

4. Cách dùng, liều dùng:

4.1. Cách dùng:

Thuốc dùng theo đường uống. Có thể uống 1 lần/ngày vào bất kỳ lúc nào trong ngày, trong hoặc ngoài bữa ăn. Uống nguyên viên thuốc.

4.2. Liều dùng:

- Đái tháo đường tuýp 2:



Liều khuyến cáo là 10 mg dapagliflozin (1 viên)/lần/ngày.

Khi sử dụng dapagliflozin kết hợp với insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin (sulphonylurea), có thể cân nhắc sử dụng liều insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết.

- Suy tim:

Liều khuyến cáo là 10 mg dapagliflozin (1 viên)/lần/ngày.

- Bệnh thận mạn tính:

Liều khuyến cáo là 10 mg dapagliflozin (1 viên)/lần/ngày.

- Suy thận:

Không cần điều chỉnh liều dựa trên chức năng thận.

Không nên bắt đầu điều trị bằng dapagliflozin ở những bệnh nhân có mức lọc cầu thận ước tính (eGFR) < 15 mL/phút/1,73 m².

Ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2, hiệu quả hạ đường huyết của dapagliflozin giảm khi eGFR < 45 mL/phút/1,73 m² và có thể không có ở bệnh nhân suy thận nặng. Do đó, nếu eGFR giảm xuống dưới 45 mL/phút/1,73 m², nên xem xét điều trị hạ đường huyết bổ sung ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2.

- Suy gan:

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình. Ở bệnh nhân suy gan nặng, nên dùng liều khởi đầu là 5 mg. Nếu dung nạp tốt, có thể tăng liều lên 10 mg (1 viên).

- Người cao tuổi (≥ 65 tuổi):

Không cần điều chỉnh liều dựa trên độ tuổi.

- Trẻ em:

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

Tính an toàn và hiệu quả của dapagliflozin trong điều trị suy tim hoặc điều trị bệnh thận mạn tính ở trẻ em < 18 tuổi vẫn chưa được xác định. Không có dữ liệu có sẵn.

5. Chống chỉ định:

Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

- Sử dụng cho bệnh nhân suy thận:

Dữ liệu điều trị bằng dapagliflozin ở bệnh nhân có eGFR < 25 mL/phút/1,73 m² còn hạn chế và không có dữ liệu bắt đầu điều trị ở bệnh nhân có eGFR < 15 mL/phút/1,73 m². Vì vậy, không nên bắt đầu điều trị bằng dapagliflozin ở bệnh nhân có eGFR < 15 mL/phút/1,73 m².

Hiệu quả hạ đường huyết của dapagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận và giảm ở bệnh nhân có eGFR < 45 mL/phút/1,73 m² và có thể không có ở bệnh nhân suy thận nặng.

Ở những bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (eGFR < 60 mL/phút/1,73 m²), tỷ lệ bệnh nhân điều trị bằng dapagliflozin gặp tác dụng phụ là tăng hormon tuyến cận giáp (PTH) và hạ huyết áp cao hơn so với giả dược.

- **Sử dụng cho bệnh nhân suy gan:** Kinh nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân suy gan còn hạn chế. Nồng độ và thời gian tiếp xúc của dapagliflozin tăng ở bệnh nhân suy gan nặng

- **Sử dụng cho bệnh nhân có nguy cơ giảm thể tích tuần hoàn, hạ huyết áp và/hoặc mất cân bằng điện giải:** Do cơ chế tác dụng, Dapagliflozin làm tăng bài tiết nước tiểu có liên quan đến giảm huyết áp ở mức trung bình có thể biểu hiện rõ hơn ở bệnh nhân có nồng độ glucose trong máu rất cao.

Không khuyến cáo sử dụng Dapagliflozin cho bệnh nhân sử dụng thuốc lợi tiểu quai hoặc bệnh nhân bị giảm thể tích tuần hoàn do bệnh cấp tính.

Nên thận trọng đối với bệnh nhân có nguy cơ hạ huyết áp do Dapagliflozin, như bệnh nhân đã có bệnh tim mạch, bệnh nhân đang điều trị với thuốc chống tăng huyết áp có tiền sử hạ huyết áp hoặc bệnh nhân cao tuổi.

Đối với bệnh nhân đang sử dụng Dapagliflozin, trong trường hợp xuất hiện những điều kiện có thể dẫn đến giảm thể tích tuần hoàn, cần theo dõi cẩn thận tình trạng thể tích (như khám tổng quát, đo huyết áp, xét nghiệm bao gồm hematocrit) và chất điện giải. Nên tạm ngưng điều trị với Dapagliflozin cho bệnh nhân đang bị giảm thể tích tuần hoàn cho đến khi đã điều chỉnh được tình trạng giảm thể tích.

- **Nhiễm ceto – acid:**

Các chất ức chế đồng vận chuyển Natri-glucose 2 (SGLT2) nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ cao nhiễm toan ceton do đái tháo đường (DKA). Những bệnh nhân có thể có nguy cơ DKA cao hơn bao gồm bệnh nhân có dự trữ chức

năng tế bào beta thấp (ví dụ như bệnh nhân tiểu đường loại 1, bệnh nhân tiểu đường loại 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 nhân mắc các chứng bệnh dẫn đến hạn chế ăn hoặc mất nước nghiêm trọng, bệnh nhân giảm liều insulin và bệnh nhân tăng nhu cầu insulin do bệnh nội khoa cấp tính, phẫu thuật hoặc nghiện rượu.

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

Trước khi bắt đầu dùng Dapagliflozin, cần xem xét các yếu tố trong tiền sử bệnh nhân có thể dẫn đến nhiễm toan ceton.

Việc điều trị bị gián đoạn ở những bệnh nhân nhập viện vì các phẫu thuật lớn hoặc các bệnh nội khoa cấp tính nghiêm trọng. Theo dõi ceton được khuyến cáo ở những bệnh nhân này. Đo nồng độ ceton trong máu được ưu tiên hơn trong nước tiểu. Điều trị bằng Dapagliflozin có thể được bắt đầu lại khi giá trị ceton bình thường và tình trạng của bệnh nhân đã ổn định.

Tiểu đường tuýp 2: Các trường hợp hiếm gặp của DKA, bao gồm cả các trường hợp đe dọa tính mạng và tử vong, đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế SGLT2, bao gồm cả Dapagliflozin. Trong một số trường hợp, tình trạng bệnh không điển hình với chỉ số đường huyết tăng vừa phải, dưới 14 mmol/L (250 mg/dL).

Ở những bệnh nhân nghi ngờ hoặc được chẩn đoán DKA, nên ngừng điều trị Dapagliflozin ngay lập tức.

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

- **Nhiễm trùng đường tiết niệu:** Trong một phân tích gộp 24 tuần, nhiễm trùng đường tiết niệu được ghi nhận thường xuyên hơn đối với Dapagliflozin so với giả dược. Viêm thận - bể thận không thường gặp và xảy ra với tần suất tương tự nhóm đối chứng. Sự bài tiết glucose niệu có thể liên quan đến tăng nguy cơ nhiễm trùng đường

tiết niệu; do đó, nên xem xét tạm ngưng Dapagliflozin trong khi đang điều trị viêm thận - bể thận hoặc nhiễm trùng đường tiết niệu.

- **Người cao tuổi:** Bệnh nhân cao tuổi thường có suy giảm chức năng thận và/ hoặc sử dụng thuốc chống tăng huyết áp có thể làm thay đổi chức năng thận như thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE-I) và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II tít 1 (ARB). Các khuyến cáo tương tự về chức năng thận áp dụng cho bệnh nhân cao tuổi cũng như cho tất cả đối tượng bệnh nhân.

Ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi, tỷ lệ bệnh nhân điều trị với Dapagliflozin gặp các phản ứng phụ liên quan đến giảm chức năng thận hoặc suy thận cao hơn so với giả dược. Phản ứng phụ liên quan đến chức năng thận thường được báo cáo nhất là tăng creatinin huyết thanh, đa số là thoáng qua và có thể phục hồi.

Bệnh nhân cao tuổi có thể có nguy cơ giảm thể tích tuần hoàn cao hơn và thường điều trị với thuốc lợi tiểu. Ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi, tỷ lệ bệnh nhân điều trị với dapagliflozin gặp các phản ứng phụ liên quan đến giảm thể tích tuần hoàn cao hơn.

Kinh nghiệm điều trị trên bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên còn hạn chế. Không khuyến cáo điều trị với dapagliflozin cho đối tượng này.

- **Suy tim:** Kinh nghiệm trên bệnh nhân suy tim độ I - II theo phân loại NYHA còn hạn chế và chưa có kinh nghiệm trong nghiên cứu lâm sàng với Dapagliflozin trên bệnh nhân suy tim độ III - IV theo phân loại NYHA.

- **Sử dụng cho bệnh nhân điều trị với pioglitazon:** Trong khi quan hệ nhân quả giữa Dapagliflozin và ung thư bàng quang chưa rõ ràng, để đề phòng, không khuyến cáo sử dụng đồng thời dapagliflozin cho bệnh nhân điều trị với pioglitazon. Dữ liệu dịch tễ hiện có của pioglitazon cho thấy nguy cơ ung thư bàng quang tăng ít trên bệnh nhân đái tháo đường được điều trị với pioglitazon.

- **Tăng hematocrit:** Đã có ghi nhận tăng hematocrit khi điều trị với Dapagliflozin. Do đó, phải thật sự thận trọng đối với bệnh nhân đã có tăng hematocrit.

- **Xét nghiệm nước tiểu:** Do cơ chế tác dụng của thuốc, bệnh nhân sử dụng dapagliflozin sẽ có kết quả dương tính với glucose trong nước tiểu.

- **Lactose:** Viên thuốc có chứa lactose (khan). Bệnh nhân có các rối loạn di truyền hiếm gặp như rối loạn dung nạp galactose, thiếu Lapp lactase hoặc bất thường hấp thu glucose - galactose không nên sử dụng thuốc này.

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

7.1. Phụ nữ có thai

Chưa có dữ liệu về sử dụng dapagliflozin ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên chuột cho thấy độc tính trên thận đang phát triển ở giai đoạn tương ứng với 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ ở người. Do đó, không khuyến cáo sử dụng dapagliflozin trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ.

Khi phát hiện có thai, nên ngưng điều trị với dapagliflozin.

7.2. Phụ nữ cho con bú

Chưa rõ dapagliflozin và/hoặc chất chuyển hóa có bài tiết vào sữa ở người hay không. Dữ liệu dược lực học/độc tính trên động vật cho thấy dapagliflozin/chất chuyển hóa bài tiết vào sữa, cũng như có tác động dược lý đến thú con được nuôi bằng sữa mẹ. Không thể bỏ qua nguy cơ trên trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ. Không nên sử dụng dapagliflozin khi đang cho con bú.

7.3. Khả năng sinh sản:

Chưa nghiên cứu tác động của dapagliflozin đến khả năng sinh sản ở người, ở chuột đực và chuột cái, dapagliflozin không có tác động 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:

Dapagliflozin không có 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 dùng dapagliflozin kết hợp với sulphonylurea hoặc insulin.

9. Tương tác thuốc, tương kỵ của thuốc:

9.1 Tương tác

9.1.1. Tương tác dược lực học:

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

Insulin và các thuốc kích thích tiết insulin: Insulin và các thuốc kích thích tiết insulin như sulfonylurê có thể gây hạ đường huyết. Do đó, cần sử dụng liều thấp insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin để hạn chế nguy cơ hạ đường huyết khi sử dụng phối hợp với dapagliflozin

9.1.2 Tương tác dược động học

Dapagliflozin chuyển hóa chủ yếu theo con đường kết hợp glucuronid gián tiếp qua UDP glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

Trong các nghiên cứu in vitro, dapagliflozin không ức chế cytochrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, cũng không gây cảm ứng CYP1A2, CYP2B6 hoặc CYP3A4. Do đó, dapagliflozin dự kiến sẽ không làm thay đổi độ thanh thải chuyển hóa của các sản phẩm thuốc dùng chung được chuyển hóa bởi các enzym này.

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

Các nghiên cứu tương tác được thực hiện ở những đối tượng khỏe mạnh, chủ yếu sử dụng liều đơn, cho thấy rằng dược động học của dapagliflozin không bị thay đổi bởi metformin, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, voglibose, hydrochlorothiazide, bumetanide, valsartan hoặc simvastatin.

Sau khi dùng đồng thời dapagliflozin với rifampicin (chất cảm ứng nhiều chất vận chuyển tích cực và các enzym chuyển hóa thuốc), đã ghi nhận nồng độ và thời gian tiếp xúc (AUC) của dapagliflozin giảm 22%, nhưng không có tác động có ý nghĩa lâm sàng đến bài tiết glucose vào nước tiểu trong 24 giờ. Không khuyến cáo điều chỉnh liều. Không có tác động có ý nghĩa lâm sàng với các chất cảm ứng khác (như carbamazepin, phenytoin, phenobarbital).

Sau khi dùng đồng thời dapagliflozin với axit mefenamic (một chất ức chế UGT1A9), sự tiếp xúc toàn thân của dapagliflozin đã tăng 55%, nhưng không có ý nghĩa lâm sàng đối với bài tiết glucose trong nước tiểu 24 giờ. Không điều chỉnh liều được khuyến cáo.

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

Trong các nghiên cứu về tương tác được tiến hành trên người khỏe mạnh, chủ yếu sử dụng thiết kế liều đơn, dapagliflozin không ảnh hưởng đến dược động học của metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, hydrochlorothiazid, bumetanid, valsartan, digoxin (một chất nền của P-gp) hoặc warfarin (S-warfarin, một chất nền của CYP2C9), hoặc tác dụng chống đông của warfarin đo bằng INR. Phối hợp liều đơn dapagliflozin 20mg và simvastatin (một chất nền của CYP3A4) làm tăng 19% AUC của simvastatin và tăng 31% AUC của acid simvastatin. Tăng nồng độ và thời gian tiếp xúc của simvastatin và acid simvastatin không có ý nghĩa lâm sàng.

9.1.5 Xét nghiệm định lượng 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Theo dõi việc kiểm soát đường huyết bằng xét nghiệm định lượng 1,5-AG không được khuyến cáo vì phép đo 1,5-AG không tin cậy trong đánh giá kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế SGLT2. Nên dùng các phương pháp thay thế để theo dõi việc kiểm soát đường huyết.

9.2 Tương kỵ thuốc

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 dữ liệu an toàn:

Trong một phân tích gộp từ 13 nghiên cứu có đối chứng với giả dược, 2360 bệnh nhân điều trị với dapagliflozin 10mg và 2295 bệnh nhân dùng giả dược.

Mô tả các phản ứng không mong muốn chọn lọc:

Rất thường gặp: $\geq 1/10$

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 y 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 10mg 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 10mg 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 10mg

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 1 thuốc sulfonylurê, 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 10mg phối hợp với metformin và 1 thuốc sulfonylurê và ở 3,7% bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược phối hợp với metformin và 1 thuốc sulfonylurê.

Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)

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

Viêm âm đạo - âm hộ, viêm quy đầu và các nhiễm trùng đường sinh dục được ghi nhận ở nhóm dùng dapagliflozin 10mg và ở nhóm dùng giả dược tương ứng là 5,5% và 0,6%. Hầu hết các nhiễm khuẩn 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 khuẩn 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 bệnh thường hay tái nhiễm hơn.

Nhiễm trùng đường tiết niệu

Nhiễm trùng đường tiết niệu được ghi nhận thường xuyên hơn đối với bệnh nhân dùng dapagliflozin 10mg so với giả dược (tương ứng là 4,7% và 3,5%; xem phần “Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng”). Hầu hết các nhiễm khuẩn từ nhẹ đến trung bình và bệnh nhân đáp ứng với đợt đầu điều trị bằng phác đồ điều trị chuẩn và hiếm khi phải ngưng điều trị với dapagliflozin. Các nhiễm khuẩn này thường xảy ra hơn ở nữ giới và bệnh nhân có tiền sử bệnh thường hay tái nhiễm hơn.

Đau lưng

Rát khi đi tiểu

Hematocrit tăng

Độ thanh thải creatinine ở thận giảm khi điều trị ban đầu, rối loạn lipid máu

Ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$)

Tăng creatinine

Các phản ứng ngoại ý của thuốc có liên quan đến tăng creatinin được nhóm chung lại (ví dụ giảm độ thanh thải creatinin tại thận, suy thận, tăng creatinin máu và giảm tốc

độ lọc cầu thận. Nhóm các phản ứng ngoại ý này đã được ghi nhận ở những bệnh nhân dùng dapagliflozin 10mg và ở bệnh nhân dùng giả dược tương ứng là 3,2% và 1,8%. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường hoặc suy thận nhẹ (eGFR ban đầu ≥ 60 ml/phút/1,73m²) nhóm các phản ứng ngoại ý này đã được ghi nhận trên những bệnh nhân dùng dapagliflozin 10mg và bệnh nhân dùng giả dược tương ứng là 1,3% và 0,8%. Những phản ứng này thường xảy ra ở những bệnh nhân có eGFR ban đầu ≥ 30 và < 60 ml/phút/1,73m² (18,5% ở nhóm dùng dapagliflozin và 9,3% ở nhóm dùng giả dược).

Đánh giá thêm trên những bệnh nhân có các biến cố ngoại ý liên quan đến thận cho thấy hầu hết đều có sự thay đổi creatinin huyết thanh $\leq 0,5$ mg/dl so với ban đầu. Tăng creatinin thường thoáng qua trong trị liệu liên tục hoặc phục hồi sau khi ngưng điều trị.

Nhiễm nấm

Táo bón

Khô miệng

Tiểu đêm

Ngứa âm hộ, ngứa bộ phận sinh dục.

Giảm thể tích tuần hoàn, khát

Ure máu tăng, giảm cân.

Hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$)

Nhiễm toan ceton do đái tháo đường (khi dùng trong bệnh đái tháo đường loại 2)

11. Quá liều và cách xử trí:

Triệu chứng quá liều: Dapagliflozin không cho thấy độc tính ở người khỏe mạnh uống liều đơn đến 500mg (gấp 50 lần liều khuyến cáo tối đa ở người). Những người này có glucose phát hiện được trong nước tiểu trong một khoảng thời gian liên quan đến liều dùng (ít nhất 5 ngày đối với liều 500mg), không có báo cáo nào về mất nước, hạ huyết áp hoặc mất cân bằng điện giải, và không có tác động có ý nghĩa lâm sàng đến khoảng QTc. Tỷ lệ hạ đường huyết tương đương với giả dược. Trong các nghiên cứu lâm sàng sử dụng liều 1 lần hàng ngày đến 100mg (gấp 10 lần liều khuyến cáo tối đa ở người) trên người khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường tít 2 trong 2 tuần, tỷ lệ hạ đường huyết cao hơn so với giả dược và không liên quan đến liều dùng. Tỷ lệ các

biến cố ngoại ý bao gồm mất nước hoặc hạ huyết áp tương đương với giả dược, và các chỉ số xét nghiệm bao gồm các chất điện giải huyết thanh và chất đánh dấu sinh học của chức năng thận không thay đổi có ý nghĩa lâm sàng liên quan đến liều dùng.

Xử trí: Trong trường hợp quá liều, nên bắt đầu điều trị hỗ trợ tùy theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Việc loại trừ dapagliflozin qua lọc máu chưa được nghiên cứu.

12. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc dùng trong bệnh tiểu đường, thuốc ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2)

Mã ATC: A10BK01

Cơ chế tác dụng:

Dapagliflozin có hiệu lực ức chế mạnh (K: 0,55 nM).

Ức chế chọn lọc và thuận nghịch đối với protein đồng vận chuyển natri - glucose 2 (natri-glucose co-transporter 2 - SGLT2).

SGLT2 xuất hiện chọn lọc ở thận và không phát hiện thấy ở hơn 70 mô khác kể cả gan, cơ vân, mô mỡ, vú, bàng quang và não. SGLT2 là yếu tố vận chuyển chủ yếu để tái hấp thu glucose từ ống tiểu quản thận vào tuần hoàn. Mặc dù đường huyết tăng trong đái tháo đường týp 2, quá trình tái hấp thu glucose đã được lọc vẫn tiếp tục. Dapagliflozin cải thiện cả mức đường huyết đói và đường huyết sau khi ăn bằng cách giảm tái hấp thu glucose tại thận dẫn đến bài tiết glucose vào nước tiểu. Sự bài tiết glucose (tác dụng tăng glucose niệu) được ghi nhận sau liều đầu tiên, tiếp tục qua 24 giờ dùng thuốc và duy trì trong suốt quá trình điều trị. Lượng glucose thải qua thận theo cơ chế này phụ thuộc vào nồng độ glucose trong máu và độ lọc cầu thận (GFR). Dapagliflozin không làm suy giảm quá trình sản xuất glucose nội sinh do giảm glucose trong máu. Dapagliflozin tác động độc lập với sự bài tiết insulin và tác dụng của insulin, đã ghi nhận sự cải thiện chỉ số mô hình đánh giá chức năng tế bào beta bằng hằng định nội môi (HOMA beta-cell) trong các nghiên cứu lâm sàng với Dapagliflozin.

Tăng bài tiết glucose qua nước tiểu (glucuresis) do dapagliflozin có liên quan đến giảm năng lượng và giảm cân. Ức chế sự đồng vận chuyển glucose và natri do dapagliflozin cũng liên quan đến lợi tiểu nhẹ và tăng natri niệu tạm thời.

Dapagliflozin không ức chế các chất vận chuyển glucose khác quan trọng đối với sự vận chuyển glucose vào các mô ngoại vi và đặc hiệu trên SGLT2 > 1400 lần so với SGLT1 là yếu tố vận chuyển chủ yếu để hấp thu glucose ở ruột.

Tác động dược động học:

Sau khi dùng dapagliflozin, tăng lượng glucose bài tiết qua nước tiểu được ghi nhận ở người khỏe mạnh và ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2. Khoảng 70g glucose bài tiết vào nước tiểu mỗi ngày (tương đương 280kcal/ ngày) ở liều dapagliflozin 10mg/ngày ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 trong 12 tuần. Đã có bằng chứng về sự bài tiết glucose ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 dùng dapagliflozin 10mg/ngày duy trì đến 2 năm.

Sự bài tiết glucose vào nước tiểu do dapagliflozin cũng gây ra tác dụng lợi tiểu thẩm thấu và làm tăng lượng nước tiểu ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2. Tăng thể tích nước tiểu ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 điều trị với dapagliflozin 10mg kéo dài đến 12 tuần và với lượng khoảng 375ml/ngày. Tăng lượng nước tiểu liên quan đến tăng natri niệu nhẹ và thoát qua không làm thay đổi nồng độ natri huyết thanh.

Sự bài tiết acid uric qua nước tiểu cũng tăng thoát qua (trong 3 - 7 ngày) và kèm theo giảm acid uric huyết thanh kéo dài. Ở tuần 24, acid uric huyết thanh giảm từ -48,3 đến -18,3 micromol/l (-0,87 đến -0,33 mg/dl).

13. Đặc tính dược động học:

Hấp thu: Dapagliflozin được hấp thu nhanh và tốt sau khi uống. Nồng độ tối đa trong huyết tương của dapagliflozin (C_{max}) thường đạt được trong vòng 2 giờ sau khi dùng thuốc ở trạng thái đói. Trung bình nhân C_{max} và AUC ở trạng thái ổn định sau khi uống dapagliflozin 10mg, 1 lần/ ngày tương ứng là 158ng/ml và 628 ng giờ/ml. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống của dapagliflozin sau khi dùng liều 10mg là 78%. Dùng thuốc với bữa ăn giàu chất béo làm giảm C_{max} của dapagliflozin đến 50% và kéo dài T_{max} 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.

Sinh chuyển hóa: Dapagliflozin chuyển hóa mạnh và chủ yếu thành dapagliflozin 3-O-glucuronid là chất chuyển hóa không có 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.

Thời trừ: Thời gian bán thải trung bình ($t_{1/2}$) của dapagliflozin ở người khỏe mạnh là 12,9 giờ sau khi uống liều dapagliflozin 10mg. Độ thanh thải toàn phần trung bình của dapagliflozin khi tiêm tĩnh mạch là 207ml/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 liều 50mg [^{14}C]-dapagliflozin, 96% được tìm thấy, 75% trong nước tiểu và 21% trong phân. Trong phân, khoảng 15% liều dùng được bài tiết dưới dạng thuốc gốc.

Tuyến tính: Nồng độ và thời gian tiếp xúc của dapagliflozin tăng tỷ lệ với mức liều dapagliflozin trong khoảng 0,1 đến 500mg và dược 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 (20mg dapagliflozin 1 lần/ngày trong 7 ngày), bệnh nhân đái tháo đường týp 2 bị suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng (được xác định bằng độ thanh thải huyết thanh iohexol) có nồng độ và thời gian tiếp xúc trung bình của dapagliflozin cao hơn tương ứng 32%, 60% và 87% so với bệnh nhân đái tháo đường týp 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 týp 2 có chức năng thận bình thường, suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng tương ứng là 85, 52, 18 và 11g glucose/ngày. Chưa rõ 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 A và B), trung bình C_{\max} và AUC của dapagliflozin cao hơn tương ứng 12% và 36% so với ở nhóm đối chứng khỏe mạnh. Những khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng, ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh nhóm C), trung bình C_{\max} và AUC của dapagliflozin cao hơn tương ứng 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 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: Chưa nghiên cứu dược động học ở trẻ em.

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

Chủng tộc: Nồng độ và thời gian tiếp xúc 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, 5 vỉ, 10 vỉ x 10 viên, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

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

- Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C , tránh ánh sáng trực tiếp.
- Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
- Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

16. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:



Nhà máy HDPHARMA EU

- CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC VẬT TƯ Y TẾ HẢI DƯƠNG

Đ/c: Tầng 2, Tòa nhà 4A, Thửa đất số 307, cụm Công nghiệp Cẩm Thượng, phường
Cẩm Thượng,

TP Hải Dương, tỉnh Hải Dương

ĐT: 0220.3853848