

Rx

CANAZON

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng



1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần được chất: Canagliflozin (dưới dạng canagliflozin hemihydrat) 100 mg

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể 101, lactose khan, natri croscarmellose, hydroxypropyl cellulose, magnesi stearat, opadry AMB II white (polyvinyl alcohol, talc, titan dioxit, glyceryl monocaprylocaprat, natri lauryl sulfat)

2. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim.

Mô tả: Viên nén bao phim hình tròn, màu trắng, cạnh và thành viên lảnh lặn.

3. CHỈ ĐỊNH

Canagliflozin được chỉ định:

- như một liệu pháp hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng và vận động để cải thiện khả năng kiểm soát đường huyết ở người lớn mắc đái tháo đường type 2.
- để giảm nguy cơ xảy ra các biến cố tim mạch nghiêm trọng (tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong và đột quỵ không tử vong) ở người lớn mắc đái tháo đường type 2 và bệnh tim mạch.
- để giảm nguy cơ mắc bệnh thận giai đoạn cuối, tăng gấp đôi creatinin huyết thanh, tử vong do tim mạch và nhập viện do suy tim ở người lớn mắc đái tháo đường type 2 và bệnh thận đái tháo đường có albumin niệu lớn hơn 300 mg/ngày.

Không khuyến cáo dùng canagliflozin để cải thiện khả năng kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân mắc đái tháo đường type 1.

Không khuyến cáo dùng canagliflozin để cải thiện khả năng kiểm soát đường huyết ở người lớn mắc đái tháo đường type 2 có eGFR < 30 mL/phút/1,73 m². Canagliflozin có thể không hiệu quả trong trường hợp này dựa trên cơ chế tác dụng của nó.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng:

Thuốc dùng đường uống.

Uống thuốc mỗi ngày một lần, tốt nhất là trước bữa ăn đầu tiên trong ngày.

Nếu quên uống một liều thì người bệnh nên uống ngay khi nhớ ra; tuy nhiên, không nên dùng liều gấp đôi trong cùng một ngày.

Liều dùng:

Cần đánh giá chức năng thận trước khi bắt đầu điều trị bằng canagliflozin và theo chỉ định lâm sàng.

Ở những bệnh nhân bị giảm thể tích, cần điều chỉnh tình trạng này trước khi bắt đầu điều trị bằng canagliflozin.

Liều khuyến cáo của canagliflozin là 100 mg một lần mỗi ngày, uống trước bữa ăn đầu tiên trong ngày.

Để kiểm soát đường huyết chặt chẽ hơn, có thể tăng liều lên tối đa là 300 mg một lần mỗi ngày.

Suy thận

Bảng 1 cung cấp các khuyến cáo về liều dùng cho bệnh nhân suy thận, dựa trên tốc độ lọc cầu thận ước tính (eGFR).

Bảng 1: Liều khuyến cáo ở bệnh nhân suy thận

Tốc độ lọc cầu thận ước tính [eGFR (ml/phút/1,73 m ²)]	Liều khuyến cáo
30 đến < 60	Liều tối đa được khuyến cáo là 100 mg một lần mỗi ngày.
< 30	Việc bắt đầu điều trị không được khuyến cáo. Bệnh nhân dùng canagliflozin có albumin niệu lớn hơn 300 mg/ngày có thể tiếp tục dùng canagliflozin 100 mg một lần mỗi ngày để giảm nguy cơ mắc bệnh thận giai đoạn cuối, tăng gấp đôi creatinin huyết thanh, tử vong do tim mạch và nhập viện do suy tim.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình.

Việc sử dụng canagliflozin chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan nặng và không được khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân này.

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Cần xem xét chức năng thận và nguy cơ giảm thể tích.

Trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của canagliflozin ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác định.

Dùng đồng thời với các thuốc gây cảm ứng enzym UDP-Glucuronosyl transferase (UGT)

Khi dùng đồng thời canagliflozin với các thuốc gây cảm ứng UGT (ví dụ rifampin, phenytoin, phenobarbital, ritonavir), nên tăng liều canagliflozin dựa trên chức năng thận:

- Ở những bệnh nhân có eGFR ≥ 60 mL/phút/1,73 m², tăng liều lên 200 mg một lần mỗi ngày ở những bệnh nhân hiện đã dung nạp canagliflozin 100 mg một lần mỗi ngày. Liều tối đa được khuyến cáo của canagliflozin là 300 mg một lần mỗi ngày.

- Ở những bệnh nhân có eGFR < 60 mL/phút/1,73 m², tăng liều lên tối đa là 200 mg một lần mỗi ngày ở những bệnh nhân đã dung nạp canagliflozin 100 mg một lần mỗi ngày.

Tạm dừng phẫu thuật

Nếu có thể, nên ngừng sử dụng canagliflozin ít nhất 3 ngày trước khi tiến hành đại phẫu hoặc các thủ thuật cần nhịn ăn kéo dài. Tiếp tục sử dụng canagliflozin khi bệnh nhân ổn định về mặt lâm sàng và có thể tiếp tục uống thuốc.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Suy thận

Hiệu quả của canagliflozin trong kiểm soát đường huyết phụ thuộc vào chức năng thận và hiệu quả bị giảm ở những bệnh nhân suy thận trung bình và có thể không có hiệu quả ở bệnh nhân suy thận nặng.

Ở những bệnh nhân có eGFR < 60 mL/phút/1,73 m² hoặc CrCl < 60 mL/phút, tỷ lệ gặp phản ứng có hại liên quan đến giảm thể tích (ví dụ chóng mặt tư thế, hạ huyết áp thể đứng, hạ huyết áp) cao hơn, đặc biệt khi dùng liều 300 mg. Ngoài ra, ở những bệnh nhân này, nhiều trường hợp tăng kali và tăng creatinin huyết thanh và nitơ ure máu (BUN) đã được báo cáo.

Do đó, nên giới hạn liều canagliflozin ở mức 100 mg một lần mỗi ngày ở những bệnh nhân có eGFR < 60 mL/phút/1,73 m² hoặc CrCl < 60 mL/phút.

Bệnh nhân điều trị bằng canagliflozin đều có mức eGFR ban đầu giảm và sau đó ổn định.

Khuyến cáo đánh giá chức năng thận như sau:

- Trước khi bắt đầu điều trị bằng canagliflozin và định kỳ kiểm tra trong quá trình điều trị, tức là tối thiểu kiểm tra hàng năm.

- Trước khi bắt đầu điều trị phối hợp với bất kỳ thuốc nào có thể có ảnh hưởng xấu đến chức năng thận và định kỳ sau đó.

Đã có kinh nghiệm dùng canagliflozin trong điều trị bệnh thận đái tháo đường (eGFR ≥ 30 mL/phút/1,73 m²) cả có và không có albumin niệu. Cả hai nhóm bệnh nhân đều có hiệu quả, nhưng bệnh nhân có albumin niệu có thể có hiệu quả cao hơn khi điều trị bằng canagliflozin.

Sử dụng thuốc ở bệnh nhân có nguy cơ giảm thể tích tuần hoàn

Do cơ chế tác dụng là làm tăng bài tiết glucose qua nước tiểu gây ra hiện tượng lợi tiểu thẩm thấu, canagliflozin có thể làm giảm thể tích nội mạch và giảm huyết áp. Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng về canagliflozin, sự gia tăng các phản ứng có hại liên quan đến giảm thể

tích (ví dụ chóng mặt tư thế, hạ huyết áp thể đứng hoặc hạ huyết áp) thường gặp hơn với liều 300 mg và xảy ra thường xuyên nhất trong ba tháng đầu.

Cần thận trọng ở những bệnh nhân mà sự giảm huyết áp gây ra bởi canagliflozin có thể tạo ra một nguy cơ, ví dụ những bệnh nhân đã biết mắc bệnh tim mạch, bệnh nhân có eGFR < 60 mL/phút/1,73 m², bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc chống tăng huyết áp có tiền sử hạ huyết áp, bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu hoặc bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi).

Đo giảm thể tích, nhìn chung có sự giảm nhẹ eGFR trong vòng 6 tuần đầu kể từ khi bắt đầu điều trị bằng canagliflozin. Ở những bệnh nhân dễ bị giảm thể tích nội mạch hơn như mô tả ở trên, đôi khi thấy eGFR giảm nhiều hơn (> 30%), sau đó được cải thiện và hiếm khi phải ngừng điều trị bằng canagliflozin.

Nên khuyến cáo bệnh nhân báo cáo các triệu chứng giảm thể tích. Canagliflozin không được khuyến cáo ở những bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu quai hoặc những người bị giảm thể tích, ví dụ do bệnh cấp tính (như bệnh đường tiêu hóa).

Trong những trường hợp có thể dẫn đến mất dịch (ví dụ bệnh đường tiêu hóa), cần theo dõi cẩn thận thể tích tuần hoàn (như khám lâm sàng, đo huyết áp, các xét nghiệm cận lâm sàng bao gồm xét nghiệm chức năng thận) và điện giải trong huyết thanh ở những bệnh nhân đang điều trị bằng canagliflozin. Nên cân nhắc tạm thời ngừng điều trị bằng canagliflozin cho đến khi hết tình trạng mất dịch. Nếu tạm ngừng điều trị, nên cân nhắc theo dõi lượng glucose thường xuyên hơn.

Nhiễm toan ceton

Các trường hợp nhiễm toan ceton hiếm gặp, bao gồm các trường hợp đe dọa đến tính mạng và tử vong, đã được báo cáo ở bệnh nhân đái tháo đường được điều trị bằng thuốc ức chế SGLT2, bao gồm cả canagliflozin. Trong một vài trường hợp, biểu hiện của tình trạng này xuất hiện một cách không điển hình với chỉ số glucose huyết tăng vừa phải, dưới 14 mmol/L (250 mg/dL). Không biết được liệu nhiễm toan ceton có dễ xảy ra hơn với liều canagliflozin cao hơn hay không. Nguy cơ nhiễm toan ceton dường như cao hơn ở những bệnh nhân có chức năng thận giảm từ trung bình đến nặng cần dùng insulin.

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

Ở những bệnh nhân nghi ngờ hoặc được chẩn đoán nhiễm toan ceton, nên ngừng điều trị bằng canagliflozin ngay lập tức.

Nên tạm ngừng điều trị ở những bệnh nhân phải nhập viện để làm các phẫu thuật lớn hoặc mắc các căn bệnh nặng cấp tính. Khuyến cáo theo dõi nồng độ ceton ở những bệnh nhân này.



Đo nồng độ ceton trong máu được ưu tiên hơn so với đo trong nước tiểu. Có thể tiếp tục điều trị bằng canagliflozin khi nồng độ ceton bình thường và tình trạng của bệnh nhân ổn định.

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

Nhiễm toan ceton có thể kéo dài sau khi ngừng canagliflozin ở một số bệnh nhân, tức là thời gian bán thải trong huyết tương của canagliflozin có thể kéo dài hơn dự kiến. Glucose niệu kéo dài đã được quan sát thấy cùng với nhiễm toan ceton dai dẳng. Các yếu tố không phụ thuộc vào canagliflozin có thể liên quan đến thời gian nhiễm toan ceton kéo dài. Thiếu insulin có thể góp phần gây ra tình trạng nhiễm toan ceton kéo dài và phải được điều chỉnh khi được khẳng định. Những bệnh nhân có thể có nguy cơ cao hơn bị nhiễm toan ceton bao gồm những bệnh nhân có chức năng dự trữ của tế bào beta thấp (ví dụ bệnh đái tháo đường type 2 có nồng độ C-peptid thấp hoặc bệnh đái tháo đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn (LADA) hoặc bệnh nhân có tiền sử viêm tụy), bệnh nhân mắc các bệnh dẫn tới phải hạn chế ăn uống hoặc bị mất nước nghiêm trọng, bệnh nhân cần giảm liều insulin và bệnh nhân có nhu cầu với insulin tăng do các bệnh cấp tính, phẫu thuật hoặc nghiện rượu. Nên thận trọng khi sử dụng thuốc ức chế SGLT2 ở những bệnh nhân này.

Không khuyến cáo sử dụng lại các thuốc ức chế SGLT2 ở những bệnh nhân trước đó đã bị nhiễm toan ceton trong khi đang dùng thuốc ức chế SGLT2, trừ khi xác định rõ ràng là do nguyên nhân khác và đã giải quyết được nguyên nhân đó.

Độ an toàn và hiệu quả của canagliflozin ở bệnh nhân đái tháo đường type 1 chưa được thiết lập và không nên sử dụng canagliflozin để điều trị cho bệnh nhân đái tháo đường type 1. Dữ liệu hạn chế từ các nghiên cứu lâm sàng cho thấy nhiễm toan ceton xảy ra với tần suất thường xuyên hơn ở bệnh nhân đái tháo đường type 1 được điều trị bằng thuốc ức chế SGLT2.

Cắt cụt chi dưới

Trong các nghiên cứu lâm sàng dài hạn về canagliflozin ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 mắc bệnh tim mạch hoặc có ít nhất 2 yếu tố nguy cơ mắc bệnh tim mạch, canagliflozin có liên quan đến việc tăng nguy cơ cắt cụt chi dưới so với giả dược (0,63 so với 0,34 biến cố trên 100 bệnh nhân-năm), và sự gia tăng này xảy ra chủ yếu ở ngón chân và giữa bàn chân. Trong một nghiên cứu lâm sàng dài hạn ở bệnh nhân mắc đái tháo đường type 2 và bệnh thận đái tháo đường, không thấy sự khác biệt về nguy cơ cắt cụt chi dưới ở những bệnh nhân được điều trị bằng canagliflozin 100 mg so với giả dược. Trong nghiên cứu này, các biện pháp dự phòng như được nêu dưới đây đã được áp dụng. Do chưa rõ cơ chế nên các yếu tố nguy cơ, ngoài các yếu tố nguy cơ chung, đối với việc cắt cụt chi vẫn chưa được xác định.

Trước khi bắt đầu canagliflozin, cần xem xét các yếu tố trong tiền sử bệnh nhân có thể làm tăng nguy cơ cắt cụt chi. Để thận trọng, cần cân nhắc theo dõi cẩn thận những bệnh nhân có nguy cơ

cao bị cắt cụt chi và tư vấn cho bệnh nhân về tầm quan trọng của việc chăm sóc bàn chân thường xuyên và duy trì đủ nước. Cũng có thể cân nhắc ngừng điều trị bằng canagliflozin ở những bệnh nhân phát triển các biến cố có thể xảy ra trước khi phải cắt cụt chi như loét da chi dưới, nhiễm trùng, viêm tủy xương hoặc hoại thư.

Viêm cân mạc hoại tử vùng đáy chậu (hoại thư Fournier)

Các trường hợp viêm cân mạc hoại tử vùng đáy chậu (còn gọi là hoại thư Fournier) đã được báo cáo ở bệnh nhân nữ và nam bị đái tháo đường dùng thuốc ức chế SGLT2. Đây là một trường hợp hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và có khả năng đe dọa đến tính mạng, cần can thiệp phẫu thuật khẩn cấp và điều trị bằng kháng sinh.

Bệnh nhân nên tìm kiếm sự chăm sóc y tế nếu gặp các triệu chứng kết hợp gồm đau, nhạy cảm đau, ban đỏ hoặc sưng ở vùng sinh dục hoặc vùng đáy chậu, kèm theo sốt hoặc khó chịu. Cần lưu ý rằng nhiễm khuẩn đường tiết niệu - sinh dục hoặc áp xe tầng sinh môn có thể xảy ra trước viêm cân mạc hoại tử. Nếu nghi ngờ hoại thư Fournier, nên ngừng sử dụng canagliflozin và tiến hành điều trị khẩn cấp (dùng kháng sinh và phẫu thuật mở ổ viêm).

Tăng hematocrit

Tăng hematocrit đã được ghi nhận khi điều trị bằng canagliflozin, do đó cần phải theo dõi cẩn thận ở những bệnh nhân bị tăng hematocrit.

Bệnh nhân cao tuổi

Bệnh nhân cao tuổi có thể có nguy cơ bị giảm thể tích cao hơn, có nhiều khả năng phải điều trị bằng thuốc lợi tiểu hơn và bị suy giảm chức năng thận. Ở những bệnh nhân ≥ 75 tuổi, tỷ lệ gặp phản ứng có hại liên quan đến giảm thể tích (ví dụ chóng mặt tư thế, hạ huyết áp thể đứng, hạ huyết áp) cao hơn đã được báo cáo. Ngoài ra, ở những bệnh nhân này, eGFR giảm nhiều hơn đã được báo cáo.

Nhiễm nấm sinh dục

Do cơ chế ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2) và tăng bài tiết glucose qua nước tiểu, viêm âm hộ - âm đạo do nấm Candida ở nữ và viêm bao quy đầu ở nam đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng với canagliflozin. Bệnh nhân nam và nữ có tiền sử nhiễm nấm sinh dục có nhiều khả năng bị nhiễm nấm hơn. Viêm bao quy đầu xảy ra chủ yếu ở những bệnh nhân nam chưa cắt bao quy đầu, trong một số trường hợp dẫn đến hẹp bao quy đầu và/hoặc cắt bao quy đầu. Phần lớn các trường hợp nhiễm nấm sinh dục được điều trị bằng liệu pháp kháng nấm tại chỗ, do bác sĩ kê đơn hoặc tự điều trị trong khi tiếp tục điều trị bằng canagliflozin.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu

Sau khi đưa thuốc ra thị trường, 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 đã được báo cáo ở những

bệnh nhân được điều trị bằng canagliflozin. Cần nhắc ngừng canagliflozin tạm thời ở những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng.

Suy tim

Kinh nghiệm ở bệnh nhân suy tim độ III theo Hiệp hội Tim mạch New York (NYHA) còn hạn chế và không có kinh nghiệm trong các nghiên cứu lâm sàng với canagliflozin ở bệnh nhân suy tim độ IV theo NYHA.

Các xét nghiệm nước tiểu

Do cơ chế tác dụng của thuốc, bệnh nhân đang dùng canagliflozin sẽ có xét nghiệm dương tính với glucose trong nước tiểu.

Cảnh báo với tá dược

Thuốc này có chứa lactose. Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như 'không chứa natri'.

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

Thai kỳ

Chưa có dữ liệu về việc sử dụng canagliflozin ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính trên khả năng sinh sản.

Không nên dùng canagliflozin trong thời kỳ mang thai. Khi phát hiện có thai, nên ngừng điều trị bằng canagliflozin.

Cho con bú

Chưa rõ canagliflozin và/hoặc các chất chuyển hóa của nó có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Dữ liệu dược lực học/độc tính hiện có ở động vật cho thấy canagliflozin/chất chuyển hóa có bài tiết vào sữa, cũng như các tác dụng qua trung gian được lý ở chuột con đang bú mẹ và chuột chưa trưởng thành phơi nhiễm với canagliflozin. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh/nhũ nhi. Không nên sử dụng canagliflozin trong thời kỳ cho con bú.

Khả năng sinh sản

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của canagliflozin lên khả năng sinh sản ở người. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy ảnh hưởng nào đến khả năng sinh sản.

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

Canagliflozin không có hoặc có ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, bệnh nhân cần được cảnh báo về nguy cơ hạ đường huyết khi sử dụng canagliflozin phối hợp với insulin hoặc các thuốc kích thích tiết insulin và sự gia tăng nguy cơ gặp các phản ứng có hại liên quan đến giảm thể tích, như chóng mặt tư thế.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc:

Tương tác dược lực học

**CÔNG TY
THUỐC LỢI TIỂU
CƠ PHÂN
CÁI LẬU
TRƯỜNG THỌ
và hạ huyết áp.**

Canagliflozin có thể làm tăng tác dụng của thuốc lợi tiểu và có thể làm tăng nguy cơ mất nước

Insulin và các thuốc kích thích bài tiết insulin

Insulin và các thuốc kích thích bài tiết insulin như sulphonylurea có thể gây hạ đường huyết. Do đó, khi dùng phối hợp với canagliflozin có thể phải dùng insulin và các thuốc kích thích bài tiết insulin với liều thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết.

Tương tác dược động học

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến canagliflozin

Sự chuyển hóa của canagliflozin chủ yếu thông qua liên hợp glucuronid qua trung gian UDP glucuronosyl transferase 1A9 (UGT1A9) và 2B4 (UGT2B4). Canagliflozin được vận chuyển bởi P-glycoprotein (P-gp) và protein kháng ung thư vú (BCRP).

Các chất gây cảm ứng enzym (ví dụ St. John's wort [*Hypericum perforatum*], rifampicin, các barbiturat, phenytoin, carbamazepin, ritonavir, efavirenz) có thể làm giảm nồng độ canagliflozin. Sau khi dùng đồng thời canagliflozin với rifampicin (một chất gây cảm ứng nhiều chất vận chuyển có hoạt tính khác nhau và các enzym chuyển hóa thuốc), đã quan sát thấy nồng độ toàn thân (AUC) và nồng độ đỉnh (C_{max}) của canagliflozin giảm 51% và 28%, có thể dẫn đến giảm hiệu quả của thuốc.

Nếu phải sử dụng đồng thời các chất gây cảm ứng enzym UGT và protein vận chuyển với canagliflozin thì việc theo dõi kiểm soát đường huyết để đánh giá đáp ứng với canagliflozin là phù hợp. Nếu phải dùng đồng thời chất gây cảm ứng enzym UGT với canagliflozin, có thể cân nhắc tăng liều lên 300 mg một lần mỗi ngày nếu bệnh nhân đã dung nạp canagliflozin 100 mg một lần mỗi ngày, có eGFR ≥ 60 mL/phút/1,73 m² hoặc CrCl ≥ 60 mL/phút và cần kiểm soát đường huyết chặt chẽ hơn. Ở những bệnh nhân có eGFR 45 mL/phút/1,73 m² đến < 60 mL/phút/1,73 m² hoặc CrCl 45 mL/phút đến < 60 mL/phút dùng canagliflozin 100 mg đang được điều trị đồng thời với thuốc gây cảm ứng enzym UGT và những người cần kiểm soát đường huyết chặt chẽ hơn, nên xem xét các liệu pháp hạ đường huyết khác.

Cholestyramin có thể làm giảm nồng độ canagliflozin. Nên dùng canagliflozin ít nhất 1 giờ trước hoặc 4-6 giờ sau khi dùng nhựa gắn acid mật để giảm thiểu khả năng cản trở hấp thu.

Các nghiên cứu về tương tác thuốc cho thấy dược động học của canagliflozin không bị thay đổi bởi metformin, hydrochlorothiazid, thuốc tránh thai đường uống (ethinyl estradiol và levonorgestrol), ciclosporin và/hoặc probenecid.

Ảnh hưởng của canagliflozin đến các thuốc khác

Digoxin

Sự kết hợp canagliflozin 300 mg một lần mỗi ngày trong 7 ngày với liều đơn digoxin 0,5 mg, sau đó là 0,25 mg mỗi ngày trong 6 ngày dẫn đến tăng 20% AUC và 36% C_{max} của digoxin, có thể là do ức chế P-gp. Canagliflozin đã được ghi nhận có tác dụng ức chế P-gp *in vitro*. Bệnh nhân dùng digoxin hoặc các glycosid tim khác (ví dụ digitoxin) cần được theo dõi thích hợp.

Lithi

Việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế SGLT2 với lithi có thể làm giảm nồng độ lithi trong huyết thanh. Theo dõi nồng độ lithi huyết thanh chặt chẽ hơn trong quá trình điều trị bằng canagliflozin, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị và khi thay đổi liều.

Dabigatran

Ảnh hưởng của việc dùng đồng thời canagliflozin (một chất ức chế yếu P-gp) với dabigatran etexilat (cơ chất của P-gp) chưa được nghiên cứu. Vì nồng độ dabigatran có thể tăng lên khi dùng cùng canagliflozin, nên cần theo dõi (dấu hiệu chảy máu hoặc thiếu máu) khi dùng kết hợp dabigatran với canagliflozin.

Simvastatin

Sự kết hợp canagliflozin 300 mg một lần mỗi ngày trong 6 ngày với liều đơn simvastatin (cơ chất của CYP3A4) 40 mg dẫn đến tăng 12% AUC và 9% C_{max} của simvastatin và tăng 18% AUC và 26% C_{max} của simvastatin acid. Sự gia tăng nồng độ simvastatin và simvastatin acid không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

Không thể loại trừ sự ức chế BCRP của canagliflozin ở đường ruột và do đó nồng độ các thuốc được vận chuyển bởi BCRP có thể tăng lên, ví dụ một số statin như rosuvastatin và một số thuốc chống ung thư.

Trong các nghiên cứu về tương tác thuốc, canagliflozin ở trạng thái ổn định không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đối với dược động học của metformin, thuốc tránh thai đường uống (ethinyl estradiol và levonorgestrol), glibenclamid, acetaminophen, hydrochlorothiazid hoặc warfarin.

Xét nghiệm 1,5-AG

Việc canagliflozin làm tăng bài tiết glucose qua nước tiểu có thể làm giảm nồng độ 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) và khiến các phép đo 1,5-AG không đáng tin cậy trong việc đánh giá kiểm soát đường huyết. Do đó, không nên sử dụng xét nghiệm 1,5-AG để đánh giá khả năng kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân dùng canagliflozin.

Tương kỵ của 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 đặc tính an toàn của thuốc

Độ an toàn của canagliflozin đã được đánh giá ở 22.645 bệnh nhân đái tháo đường type 2, bao gồm 13.278 bệnh nhân được điều trị bằng canagliflozin và 9.367 bệnh nhân được điều trị bằng thuốc đối chứng trong 15 nghiên cứu lâm sàng pha 3 và pha 4, mù đôi, có đối chứng. Tổng cộng có 10.134 bệnh nhân được điều trị trong hai nghiên cứu chuyên biệt về tim mạch với thời gian sử dụng trung bình là 149 tuần (223 tuần ở CANVAS và 94 tuần ở CANVAS-R), và 8.114 bệnh nhân được điều trị trong 12 nghiên cứu lâm sàng pha 3 và pha 4, mù đôi, có đối chứng, với thời gian sử dụng trung bình là 49 tuần. Trong một nghiên cứu chuyên biệt về kết quả trên thận, tổng số 4.397 bệnh nhân mắc đái tháo đường type 2 và bệnh thận đái tháo đường với thời gian sử dụng trung bình là 115 tuần.



Đánh giá ban đầu về độ an toàn và khả năng dung nạp được thực hiện bằng phân tích gộp (n = 2.313) của 4 nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với giả dược trong 26 tuần (đơn trị liệu và điều trị kết hợp với metformin, metformin và 1 sulphonylurea, metformin và pioglitazon). Các phản ứng có hại được báo cáo thường xuyên nhất trong quá trình điều trị là hạ đường huyết khi kết hợp với insulin hoặc sulphonylurea, viêm âm hộ - âm đạo do nấm Candida, nhiễm khuẩn đường tiết niệu và da niệu (tức là tiểu nhiều lần). Các phản ứng có hại dẫn đến phải ngừng thuốc $\geq 0,5\%$ trong tổng số bệnh nhân được điều trị bằng canagliflozin trong các nghiên cứu này là viêm âm hộ - âm đạo do nấm Candida (0,7% bệnh nhân nữ) và viêm bao quy đầu (0,5% bệnh nhân nam). Các phân tích an toàn bổ sung (bao gồm dữ liệu dài hạn) từ dữ liệu của các nghiên cứu có đối chứng với giả dược và hoạt chất đã được tiến hành để đánh giá các phản ứng có hại được báo cáo nhằm xác định các phản ứng có hại (bảng 2).

Bảng tổng kết các tác dụng không mong muốn

Các phản ứng có hại trong bảng 2 dựa trên phân tích gộp của các nghiên cứu có đối chứng với giả dược và hoạt chất được mô tả ở trên. Các phản ứng có hại được báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường trên toàn thế giới cũng được đưa vào bảng này. Các phản ứng có hại được liệt kê theo tần suất và hệ cơ quan. Các tần suất được xác định là rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100, < 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1000, < 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10000, < 1/1000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$); chưa biết (chưa thể ước lượng từ dữ liệu sẵn có).

Bảng 2: Các phản ứng có hại được báo cáo trong các nghiên cứu có đối chứng với giả dược và hoạt chất và từ kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường

Hệ cơ quan	Phản ứng có hại
Tần suất	
<i>Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng</i>	
Rất thường gặp	Viêm âm hộ - âm đạo do nấm Candida

Thường gặp	Viêm bao quy đầu, nhiễm khuẩn đường tiết niệu (viêm thận - bể thận và nhiễm khuẩn huyết từ đường tiết niệu đã được báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường)
Chưa biết	Viêm cân mạc hoại tử vùng đáy chậu (hoại thư Fournier)
Rối loạn miễn dịch	
Hiếm gặp	Phản ứng dạng phản vệ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Rất thường gặp	Hạ đường huyết khi kết hợp với insulin hoặc sulphonylurea
Ít gặp	Mất nước
Hiếm gặp	Nhiễm toan ceton
Rối loạn thần kinh	
Ít gặp	Chóng mặt tư thế, ngất
Rối loạn mạch	
Ít gặp	Hạ huyết áp, hạ huyết áp thể đứng
Rối loạn tiêu hóa	
Thường gặp	Táo bón, khát nước, buồn nôn
Rối loạn da và mô dưới da	
Ít gặp	Nhạy cảm với ánh sáng, phát ban, mày đay
Hiếm gặp	Phù mạch
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Ít gặp	Gãy xương
Rối loạn thận và tiết niệu	
Thường gặp	Đa niệu
Ít gặp	Suy thận (chủ yếu do giảm thể tích)
Cận lâm sàng	
Thường gặp	Rối loạn lipid máu, tăng hematocrit
Ít gặp	Tăng creatinin máu, tăng ure máu, tăng kali máu, tăng phosphat máu
Các thủ thuật phẫu thuật và y tế	
Ít gặp	Cắt cụt chi dưới (chủ yếu ở ngón chân và giữa bàn chân) đặc biệt ở những bệnh nhân có nguy cơ cao mắc bệnh tim

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Liều đơn lên tới 1.600 mg canagliflozin ở người khỏe mạnh và canagliflozin 300 mg hai lần mỗi ngày trong 12 tuần ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 nhìn chung được dung nạp tốt.

Điều trị

Trong trường hợp quá liều, nên áp dụng các biện pháp hỗ trợ thông thường, ví dụ loại bỏ thuốc chưa được hấp thu khỏi đường tiêu hóa, theo dõi lâm sàng và tiến hành các biện pháp lâm sàng nếu cần. Canagliflozin được loại bỏ không đáng kể trong quá trình thẩm phân máu kéo dài 4 giờ. Canagliflozin được cho là không loại bỏ được bằng thẩm phân phúc mạc.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị đái tháo đường

Mã ATC: A10BK02

Kênh đồng vận chuyển SGLT2 hiện diện trong các ống thận gần, chịu trách nhiệm cho phần lớn sự tái hấp thu glucose được lọc từ ống thận. Bệnh nhân đái tháo đường có khả năng tái hấp thu glucose ở thận cao, điều này có thể góp phần làm tăng nồng độ glucose trong máu kéo dài. Canagliflozin là chất ức chế SGLT2 dùng đường uống. Bằng cách ức chế SGLT2, canagliflozin làm giảm sự tái hấp thu glucose đã lọc và làm giảm ngưỡng glucose ở thận, và do đó làm tăng bài tiết glucose qua nước tiểu, làm giảm sự tăng nồng độ glucose huyết tương theo cơ chế không phụ thuộc insulin này ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. Tăng bài tiết glucose qua nước tiểu do ức chế SGLT2 cũng dẫn đến hiện tượng lợi tiểu thẩm thấu, gây giảm huyết áp tâm thu; sự tăng bài tiết glucose qua nước tiểu dẫn đến mất calo và do đó giảm trọng lượng cơ thể, như đã được chứng minh trong các nghiên cứu trên bệnh nhân đái tháo đường type 2.

Tác dụng của canagliflozin làm tăng bài tiết glucose qua nước tiểu trực tiếp làm giảm glucose huyết tương không phụ thuộc insulin. Sự cải thiện chỉ số mô hình đánh giá cân bằng nội môi đối với chức năng tế bào beta (HOMA-beta) và cải thiện đáp ứng tiết insulin của tế bào beta đối với bữa ăn hỗn hợp đã được ghi nhận trong các nghiên cứu lâm sàng với canagliflozin.

Trong các nghiên cứu pha 3, sử dụng canagliflozin 300 mg trước bữa ăn giúp làm giảm sự chênh lệch glucose sau bữa ăn nhiều hơn so với liều 100 mg. Liều canagliflozin 300 mg có tác dụng này một phần có thể là do sự ức chế cục bộ SGLT1 ở ruột (một chất vận chuyển glucose quan trọng ở ruột) liên quan đến nồng độ canagliflozin cao thoát qua trong lòng ruột trước khi hấp thu thuốc (canagliflozin có nồng độ thấp). Các nghiên cứu cho thấy canagliflozin không gây kém hấp thu glucose.

Canagliflozin làm tăng vận chuyển natri đến ống lượn xa bằng cách làm giảm tái hấp thu natri và glucose phụ thuộc SGLT2, do đó làm tăng điều hòa ngược ống cầu thận, có liên quan đến việc giảm áp lực nội cầu và giảm khả năng tăng lọc cầu thận trong các mô hình đái tháo đường tiền lâm sàng và lâm sàng.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Được đồng đồng của canagliflozin về cơ bản là giống nhau giữa người khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường type 2. Sau khi uống liều đơn 100 mg và 300 mg ở người khỏe mạnh, canagliflozin được hấp thu nhanh, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max} trung vị) sau 1-2 giờ dùng thuốc. C_{max} và AUC trong huyết tương của canagliflozin tăng tỷ lệ thuận với liều từ 50 mg đến 300 mg. Thời gian bán thải pha cuối ($t_{1/2}$) (thể hiện bằng trung bình \pm độ lệch chuẩn) lần lượt là $10,6 \pm 2,13$ giờ và $13,1 \pm 3,28$ giờ đối với liều 100 mg và 300 mg. Trạng thái ổn định đạt được sau 4-5 ngày dùng liều canagliflozin 100 mg đến 300 mg một lần mỗi ngày. Canagliflozin có dược động học không phụ thuộc thời gian và sự tích lũy trong huyết tương lên tới 36% sau khi dùng nhiều liều 100 mg và 300 mg.

Hấp thu

Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình qua đường uống của canagliflozin là khoảng 65%. Dùng đồng thời canagliflozin với bữa ăn giàu chất béo không ảnh hưởng đến dược động học của canagliflozin; do đó, canagliflozin có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn. Tuy nhiên, dựa trên khả năng làm giảm lượng glucose huyết tương sau bữa ăn do hấp thu glucose ở ruột bị chậm lại, nên dùng canagliflozin trước bữa ăn đầu tiên trong ngày.

Phân bố

Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định của canagliflozin sau liều đơn truyền tĩnh mạch ở người khỏe mạnh là 83,5 lít, cho thấy sự phân bố rộng rãi trong mô. Canagliflozin liên kết mạnh với protein huyết tương (99%), chủ yếu là albumin. Sự gắn kết với protein không phụ thuộc vào nồng độ canagliflozin trong huyết tương. Sự gắn kết với protein huyết tương không bị thay đổi đáng kể ở bệnh nhân suy thận hoặc suy gan.

Chuyển hóa

O-glucuronid hóa là con đường chuyển hóa thải trừ chính của canagliflozin, chất này chủ yếu được glucuronid hóa bởi UGT1A9 và UGT2B4 thành hai chất chuyển hóa O-glucuronid không có hoạt tính. Sự chuyển hóa canagliflozin qua trung gian CYP3A4 (oxy hóa) là ít nhất (khoảng 7%) ở người.

Trong các nghiên cứu *in vitro*, canagliflozin không ức chế cytochrome P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, hoặc CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, cũng không gây cảm ứng CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 ở nồng độ cao hơn nồng độ điều trị. Chưa ghi nhận ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đối với CYP3A4 *in vivo*.

Thải trừ

Sau khi cho người khỏe mạnh uống liều đơn canagliflozin [^{14}C], 41,5%, 7,0% và 3,2% hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong phân lần lượt dưới dạng canagliflozin, một chất chuyển hóa hydroxyl hóa và một chất chuyển hóa O-glucuronid. Chu trình gan ruột của canagliflozin không đáng kể.

Khoảng 33% liều được đánh dấu phóng xạ được bài tiết qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa O-glucuronid (30,5%). Dưới 1% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng canagliflozin không đổi. Độ thanh thải qua thận của canagliflozin ở liều 100 mg và 300 mg dao động từ 1,30 mL/phút đến 1,55 mL/phút.

Canagliflozin có độ thanh thải thấp, với độ thanh thải toàn thân trung bình khoảng 192 mL/phút ở người khỏe mạnh sau khi dùng đường tĩnh mạch.

Các đối tượng đặc biệt

Suy thận

Một nghiên cứu nhãn mờ, đơn liều đánh giá dược động học của canagliflozin 200 mg trên bệnh nhân suy thận ở các mức độ khác nhau (được phân loại bằng CrCl dựa trên công thức Cockcroft-Gault) so với người khỏe mạnh. Nghiên cứu bao gồm 8 người có chức năng thận bình thường ($CrCl \geq 80$ mL/phút), 8 bệnh nhân suy thận nhẹ ($CrCl$ 50 mL/phút đến < 80 mL/phút), 8 bệnh nhân suy thận trung bình ($CrCl$ 30 mL/phút đến < 50 mL/phút) và 8 bệnh nhân suy thận nặng ($CrCl < 30$ mL/phút) cũng như 8 bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối đang thẩm phân máu. C_{max} của canagliflozin tăng vừa phải lần lượt là 13%, 29% và 29% ở những bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình và nặng, nhưng không tăng ở những bệnh nhân đang thẩm phân máu. So với người khỏe mạnh, AUC trong huyết tương của canagliflozin tăng lần lượt khoảng 17%, 63% và 50% ở bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình và nặng, nhưng tương đương ở bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối đang thẩm phân máu và người khỏe mạnh.

Canagliflozin được loại bỏ không đáng kể bằng thẩm phân máu.

Suy gan

So với các đối tượng có chức năng gan bình thường, tỷ lệ trung bình nhân của C_{max} và AUC_{∞} của canagliflozin lần lượt là 107% và 110% ở các bệnh nhân Child-Pugh A (suy gan nhẹ), 96% và 111% ở các bệnh nhân Child-Pugh B (suy gan trung bình) sau khi dùng liều đơn 300 mg canagliflozin.

Sự khác biệt này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng. Chưa có kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân Child-Pugh C (suy gan nặng).

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Tuổi tác không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến dược động học của canagliflozin dựa trên các phân tích dược động học quần thể.

Trẻ em

Một nghiên cứu pha 1 ở trẻ em đã đánh giá dược động học và dược lực học của canagliflozin ở trẻ em và trẻ vị thành niên từ 10 đến < 18 tuổi mắc đái tháo đường type 2. Các kết quả dược động học và dược lực học quan sát được phù hợp với những kết quả được ghi nhận ở người lớn.

Dược lý di truyền

Cả UGT1A9 và UGT2B4 đều có tính đa hình di truyền. Trong một phân tích gộp dữ liệu lâm sàng, AUC của canagliflozin tăng 26% được ghi nhận ở những người mang kiểu gen UGT1A9*1/*3 và 18% ở những người mang kiểu gen UGT2B4*2/*2. Sự gia tăng nồng độ canagliflozin này được cho là không có ý nghĩa lâm sàng. Ảnh hưởng của kiểu gen đồng hợp tử (UGT1A9*3/*3, tỷ lệ < 0,1%) có lẽ rõ ràng hơn nhưng vẫn chưa được nghiên cứu.

Giới tính, chủng tộc/dân tộc hoặc chỉ số khối cơ thể không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến dược động học của canagliflozin dựa trên phân tích dược động học quần thể.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

Hộp 10 vỉ x 10 viên.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

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

16. HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC

TCCS.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRƯỜNG THỌ

Trụ sở chính: Số 93 Linh Lang, Phường Cống Vị, Quận Ba Đình, Thành phố Hà Nội, Việt Nam

Địa chỉ nhà máy: Chi nhánh Công ty Cổ phần Dược phẩm Trường Thọ - Lô M1, Đường N3,

Khu Công nghiệp Hòa Xá, Phường Lộc Hòa, Thành phố Nam Định, Tỉnh Nam Định, Việt Nam

