

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

1. Tên thuốc: DAFORX 5

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

Đề xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

3. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén bao phim gồm:

Thành phần hoạt chất:

Dapagliflozin 5 mg (dưới dạng dapagliflozin propanediol monohydrat).

Thành phần tá dược: Compressuc MS, Avicel PH 101, Eratab, Crospovidon, Aerosil 200, Magnesi stearat, HPMC 15pcs, PEG 6000, Talc, Titan dioxyd, Tartrazin lake.

4. Dạng bào chế: Viên nén bao phim màu vàng, hình tròn, đường kính 7 mm.

5. Chỉ định:

Đái tháo đường tuýp 2

DAFORX 5 được chỉ định ở người lớn như một sự bổ sung cho chế độ ăn uống và tập thể dục để điều trị bệnh đái tháo đường tuýp 2 không được kiểm soát đầy đủ trong các trường hợp:

- Đơn trị liệu khi metformin được coi là không phù hợp do không dung nạp.
- Kết hợp với các sản phẩm thuốc khác để điều trị bệnh tiểu đường tuýp 2.

Để biết kết quả nghiên cứu liên quan đến sự kết hợp của các liệu pháp, tác dụng đối với kiểm soát đường huyết và các tác động tim mạch, các nghiên cứu dân số, xem phần 8, 11 và 14.

Bệnh đái tháo đường tuýp 1

DAFORX 5 được chỉ định ở người trưởng thành như một thuốc kết hợp insulin để điều trị bệnh đái tháo đường tuýp 1 không được kiểm soát đầy đủ ở bệnh nhân có BMI ≥ 27 kg/m², khi chỉ dùng insulin không kiểm soát đường huyết đầy đủ, mặc dù điều trị bằng insulin là tối ưu.

6. Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng:

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

Liều dùng:

Đái tháo đường tuýp 2

Liều khuyến cáo là 10 mg dapagliflozin mỗi ngày một lần.

Khi sử dụng phối hợp dapagliflozin với insulin hoặc với một thuốc kích thích tiết insulin như sulphonylure, cần sử dụng liều thấp insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin để hạn chế nguy cơ hạ đường huyết (xem phần *Tương tác thuốc* và *Tác dụng không mong muốn*).

Bệnh đái tháo đường tuýp 1

Liều khuyến cáo là 5 mg mỗi ngày một lần.

Điều trị bằng DAFORX cần được bắt đầu và giám sát bởi các chuyên gia trong bệnh tiểu đường tuýp 1.

Dapagliflozin chỉ nên được dùng dưới dạng thuốc bổ sung cho insulin.

Trước khi bắt đầu điều trị bằng dapagliflozin:

- Cần theo dõi ceton trong quá trình điều trị: Trong một đến hai tuần đầu điều trị bằng dapagliflozin, nên theo dõi thường xuyên mức ceton, sau đó tần suất kiểm tra mức độ ceton nên được cá nhân hóa, theo lối sống và/hoặc các yếu tố rủi ro của bệnh nhân (xem phần 8).



- Cần đánh giá các yếu tố nguy cơ của đái tháo đường nhiễm toan ceton (DKA) (xem phần *Cảnh báo thận trọng khi sử dụng thuốc*).

- Cần đảm bảo rằng mức độ ceton là bình thường. Nếu ceton tăng (beta-hydroxybutyrat trong máu lớn hơn 0,6 mmol/L hoặc ceton nước tiểu một cộng (+)), không nên bắt đầu điều trị bằng dapagliflozin cho đến khi mức ceton bình thường (xem phần 8).

- Cần đảm bảo rằng bệnh nhân có khả năng theo dõi mức độ ceton.

- Khuyến cáo rằng bệnh nhân nên đạt được mức ceton cơ bản trong vòng một đến hai tuần trước khi bắt đầu điều trị bằng dapagliflozin.

Để tránh hạ đường huyết khi dùng liều đầu tiên của dapagliflozin, có thể xem xét giảm 20% lượng insulin sử dụng trong liều sử dụng đầu tiên. Liều dùng sau đó nên được điều chỉnh riêng dựa trên chỉ số đường huyết. Không giảm mức insulin cơ bản khi bắt đầu dùng dapagliflozin. Sau đó, insulin mức cơ bản nên được điều chỉnh dựa trên chỉ số đường huyết. Khi cần thiết, giảm liều insulin nên được thực hiện thận trọng để tránh chuyển hóa ceton và DKA.

Đối tượng đặc biệt

Suy thận

Hiệu quả của dapagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận, hiệu quả của thuốc giảm ở bệnh nhân suy thận trung bình và gần như không hiệu quả ở bệnh nhân suy thận nặng.

Không khuyến cáo sử dụng DAFORX cho bệnh nhân suy thận trung bình đến suy thận nặng (mức độ lọc cầu thận [GFR] < 60ml/phút, nên ngừng sử dụng thuốc khi [GFR] liên tục dưới 45 ml/phút (xem các phần 8, 12, 14, 15).

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận nhẹ.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình. Ở những bệnh nhân bị suy gan nặng, nên dùng liều khởi đầu 5 mg. Nếu dung nạp tốt, có thể tăng liều tới 10 mg khi được chỉ định (xem phần 5, 8, 15).

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Nhìn chung, không khuyến cáo điều chỉnh liều theo độ tuổi. Nên xem xét chức năng thận và nguy cơ giảm thể tích tuần hoàn (xem phần 8, phần 15).

Trẻ em

An toàn và hiệu quả của dapagliflozin ở trẻ em từ 0 đến <18 tuổi chưa được thiết lập. Không có dữ liệu có sẵn.

7. Chống chỉ định.

Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của sản phẩm.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.

Suy thận

Hiệu quả kiểm soát đường huyết của dapagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận, hiệu quả giảm ở những bệnh nhân suy thận trung bình và có khả năng không có hiệu quả ở bệnh nhân suy thận nặng (xem phần 6). Ở những người bị suy thận trung bình (GFR <60 mL/phút), tỷ lệ cao hơn đối tượng được điều trị bằng dapagliflozin có phản ứng ngoại ý khi tăng creatinin, phospho, hormon tuyến cận giáp (PTH) và hạ huyết áp, so với giả dược.

DAFORX không nên được bắt đầu ở những bệnh nhân có GFR <60 mL/phút và nên ngừng sử dụng khi GFR liên tục dưới 45 ml/phút. DAFORX chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận nặng (GFR <30 mL/phút) hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD).

Theo dõi chức năng thận được khuyến nghị như sau:

- Trước khi bắt đầu sử dụng dapagliflozin và sau đó ít nhất là hàng năm (xem các phần 6, 12, 14 và 15).

- Trước khi bắt đầu sử dụng kết hợp các thuốc có thể làm giảm chức năng thận và định kỳ sau đó.



- Đối với chức năng thận với GFR <60 mL/phút, ít nhất 2 đến 4 lần mỗi năm.

Suy gan

Có kinh nghiệm hạn chế trong các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân suy gan. Nồng độ dapagliflozin tăng ở bệnh nhân suy gan nặng (xem phần 6 và 15).

Sử dụng ở những bệnh nhân có nguy cơ bị suy giảm thể tích tuần hoàn và/hoặc hạ huyết áp

Do cơ chế hoạt động, dapagliflozin làm tăng bài niệu có thể dẫn đến giảm huyết áp trung bình quan sát được trong các nghiên cứu lâm sàng. Tác dụng có thể rõ rệt hơn ở bệnh nhân có nồng độ glucose trong máu rất cao.

Cần thận trọng ở những bệnh nhân bị hạ huyết áp do dapagliflozin gây nguy cơ giảm huyết áp, như bệnh nhân đang điều trị 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.

Đái tháo đường nhiễm toan ceton (DKA)

Các thuốc ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2) nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ mắc DKA. Những bệnh nhân có nguy cơ mắc DKA cao hơn bao gồm những bệnh nhân có dự trữ chức năng tế bào beta thấp (ví dụ như bệnh nhân tiểu đường tuýp 1, bệnh nhân tiểu đường tuýp 2 có C-peptid thấp hoặc tiểu đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn (LADA) hoặc bệnh nhân có tiền sử viêm tụy), bệnh nhân có tình trạng dẫn đến hạn chế sử dụng thực phẩm hoặc mất nước nghiêm trọng, bệnh nhân giảm liều insulin và bệnh nhân tăng nhu cầu insulin do bệnh cấp tính, phẫu thuật hoặc lạm dụng rượu.

Nguy cơ nhiễm toan 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, nhầm lẫn, mệt mỏi bất thường hoặc buồn ngủ. Bệnh nhân cần được đánh giá nhiễm toan ceton ngay lập tức nếu những triệu chứng này xảy ra, bất kể mức độ đường huyết nào.

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

Điều trị nên được gián đoạn ở những bệnh nhân nhập viện cho các thủ tục phẫu thuật lớn hoặc các bệnh nội khoa nghiêm trọng cấp tính. Theo dõi ceton được khuyến cáo ở những bệnh nhân này. Đo nồng độ ceton trong máu được ưu tiên dùng hơn 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 các trường hợp đe dọa tính mạng và gây tử vong, đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế SGLT2, bao gồm cả dapagliflozin. Trong một số trường hợp, tình trạng này không điển hình khi giá trị đường huyết tăng vừa phải, dưới 14 mmol/L (250 mg/dL).

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

Không khuyến cáo sử dụng lại thuốc ức chế SGLT2 ở những bệnh nhân mắc DKA, trừ khi yếu tố rõ ràng khác được xác định và giải quyết triệt để.

Tiểu đường tuýp 1

Dữ liệu hạn chế từ các thử nghiệm lâm sàng cho thấy DKA xảy ra với tần suất thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1 được điều trị bằng các thuốc ức chế SGLT2. Do đó, dapagliflozin không nên dùng để điều trị bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1.

Viêm hoại tử đáy chậu (hoại tử Fournier)

Các trường hợp viêm hoại tử đáy chậu (còn được gọi là hoại tử Fournier) trong giai đoạn theo dõi khi đưa thuốc ra thị trường đã được báo cáo ở bệnh nhân nam và nữ dùng thuốc ức chế SGLT2 (xem phần 6 và 15).



12). Đây là một trường hợp hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và có khả năng đe dọa tính mạng cần can thiệp phẫu thuật khẩn cấp và điều trị kháng sinh.

Bệnh nhân cần thông báo ngay cho bác sĩ nếu gặp phải đồng thời các triệu chứng đau, ban đỏ hoặc sưng tấy ở bộ phận sinh dục hoặc đáy chậu, kèm theo sốt hoặc khó chịu. Cần lưu ý rằng nhiễm trùng niệu sinh dục hoặc áp xe quanh hậu môn có thể xảy ra trước viêm hoại tử. Nếu nghi ngờ hoại tử Fournier, nên ngừng sử dụng dapagliflozin và điều trị kịp thời (bao gồm dùng kháng sinh và phẫu thuật cắt bỏ).

Nhiễm trùng đường tiết niệu

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 (≥ 65 tuổi)

Bệnh nhân cao tuổi có thể có nguy cơ bị suy giảm thể tích tuần hoàn nhiều hơn và khả năng này tăng khi điều trị bằng thuốc lợi tiểu.

Bệnh nhân cao tuổi có nhiều khả năng bị suy giảm chức năng thận và/hoặc được điều trị bằng các sản phẩm thuốc chống tăng huyết áp có thể gây ra thay đổi chức năng thận như thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE-I) và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II tuýp 1 (ARB). Các khuyến nghị tương tự cho chức năng thận áp dụng cho bệnh nhân cao tuổi như đối với tất cả bệnh nhân (xem phần 6, 8, 9, 11).

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.

Cắt cụt chi dưới

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

Xét nghiệm nước tiểu

Do cơ chế hoạt động, bệnh nhân dùng dapagliflozin sẽ cho kết quả dương tính với glucose trong nước tiểu.

Sucrose

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

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

Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu từ việc sử dụng dapagliflozin ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên chuột đã cho thấy độc tính đối với thận đang phát triển trong khoảng thời gian tương ứng với tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba của thai kỳ. Do đó, việc sử dụng dapagliflozin không được khuyến cáo trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba của thai kỳ.

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

Phụ nữ cho con bú

Chưa rõ dapagliflozin và/hoặc các chất chuyển hóa của nó có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Dữ liệu được lực học/độc tính có sẵn ở động vật đã cho thấy sự bài tiết dapagliflozin/chất chuyển hóa trong sữa, cũng như tác dụng qua trung gian được lý ở trẻ bú mẹ. Không thể loại trừ nguy cơ cho trẻ sơ sinh/nhũ nhi. Dapagliflozin không nên được sử dụng trong khi cho con bú.

Khả năng sinh sản



Tác dụng của dapagliflozin đối với khả năng sinh sản ở người chưa được nghiên cứu. Ở chuột đực và chuột cái, dapagliflozin cho thấy không có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở bất kỳ liều nào được thử nghiệm.

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

DAFORX không có hoặc có 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 kết hợp với sulphonylure hoặc insulin.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc.

Tương tác được lực học

Thuốc lợi tiểu

Dapagliflozin có thể làm tăng tác dụng lợi tiểu của thuốc lợi tiểu thiazid và lợi tiểu quai và làm tăng nguy cơ mất nước và hạ huyết áp (xem phần 8).

Insulin và các thuốc kích thích bài tiết insulin

Insulin và thuốc kích thích bài tiết insulin, như sulphonylure, gây hạ đường huyết. Do đó, có thể 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 (xem phần 6 và 12).

Ở những bệnh nhân bị đái tháo đường tuýp 1 và có nguy cơ hạ đường huyết nhanh hoặc nặng, có thể cần phải giảm liều insulin tại thời điểm bắt đầu điều trị bằng dapagliflozin để giảm nguy cơ hạ đường huyết. Khi cần thiết, giảm liều insulin nên được thực hiện thận trọng để tránh chuyển hóa ceton và DKA (xem phần 6).

Tương tác được 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 không ảnh hưởng đến sự thanh thải qua chuyển hóa của các thuốc được chuyển hóa qua các enzym trên khi dùng chung.

Tác động của các thuốc khác trên dapagliflozin

Các nghiên cứu về tương tác tiến hành trên người khỏe mạnh, chủ yếu sử dụng thiết kế liều đơn, cho thấy được động học của dapagliflozin không bị ảnh hưởng bởi metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, voglibose, hydrochlorothiazid, bumetanid, valsartan, hoặc simvastatin.

Khi sử dụng 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).

Khi sử dụng đồng thời dapagliflozin với mefenamic acid (chất ức chế UGT1A9), đã ghi nhận nồng độ và thời gian tiếp xúc của dapagliflozin tăng 55%, 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.

Tác động của dapagliflozin trên các 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 được 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 20 mg 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.

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. Khuyến dùng các phương pháp thay thế để theo dõi việc kiểm soát đường huyết.

Trẻ em

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

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc.

Tóm tắt dữ liệu an toàn

Đái tháo đường tuýp 2

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

Đánh giá chính về tính an toàn và khả năng dung nạp được thực hiện trong phân tích gộp trước 13 nghiên cứu đối chứng giả được ngắn hạn (tối đa 24 tuần) với 2.360 đối tượng được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg và 2.295 được điều trị bằng giả được.

Trong nghiên cứu về kết quả tìm mạch của dapagliflozin (xem phần 14), 8.574 bệnh nhân được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg và 8.569 sử dụng giả được trong thời gian trung bình là 48 tháng. Tổng cộng, có 30.623 bệnh nhân điều trị với dapagliflozin.

Các phản ứng ngoại ý được báo cáo thường xuyên nhất trên các thử nghiệm lâm sàng là nhiễm trùng sinh dục.

Bệnh đái tháo đường tuýp 1

Trong hai nghiên cứu đối chứng giả được ở những đối tượng mắc đái tháo đường tuýp 1.548 đối tượng được điều trị bằng dapagliflozin 5 mg kết hợp với insulin có thể điều chỉnh và 535 được điều trị bằng giả được kết hợp với insulin điều chỉnh.

Các phản ứng ngoại ý được báo cáo thường xuyên nhất liên quan đến dapagliflozin ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1 là nhiễm trùng sinh dục, thường gặp ở nữ giới. Đái tháo đường nhiễm toan ceton đã được báo cáo với tần suất thường gặp. Xem *Mô tả các phản ứng ngoại ý chọn lọc* và phần 8.

Bảng liệt kê các phản ứng ngoại ý

Các phản ứng ngoại ý dưới đây được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả được. Không có phản ứng nào liên quan đến liều dùng. Các phản ứng ngoại ý được phân loại theo tần suất và hệ cơ quan (SOC). Các nhóm tần suất được xác định theo quy ước như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($\leq 1/10.000$) và không xác định (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn) (xem Bảng 1).

Bảng 1. Các phản ứng ngoại ý trong thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả được^a và và sau khi đưa thuốc ra thị trường

Hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp **	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp
Nhiễm trùng và ký sinh trùng		Nấm âm đạo, viêm quy đầu và các loại nhiễm khuẩn đường sinh dục khác ^{a,b,c} Nhiễm khuẩn đường tiết niệu ^{a,b,d}	Nhiễm nấm **		Viêm hoại tử đáy chậu (hoại tử Fournier)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Hạ đường huyết (khi sử dụng với SU)	Đái tháo đường nhiễm toan ceton (khi được sử dụng trong đái tháo	Giảm thể tích tuần hoàn ^{b,i,k} Khát **	Đái tháo đường nhiễm toan ceton (khi được sử dụng trong	



	hoặc insulin) ^b	đường tuýp 1) ^{b, i, k}		đái tháo đường tuýp 2) ^{b, i, l}	
Rối loạn hệ thần kinh		Chóng mặt			
Rối loạn tiêu hóa			Táo bón ** Khô miệng**		
Rối loạn da và mô dưới da		Ban đỏ ^j			Phù mạch
Rối loạn xương khớp và mô liên kết		Đau lưng *			
Rối loạn thận và đường tiết niệu		Khó tiểu Đa niệu *, ^f	Tiểu đêm **		
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú			Ngứa âm hộ ** Ngứa bộ phận sinh dục **		
Cận lâm sàng		Hematocrit tăng ^g Độ thanh thải creatinin giảm trong điều trị ban đầu ^g Rối loạn mỡ máu ^h	Creatinin máu tăng trong điều trị ban đầu **, ^b Urê máu tăng** Giảm cân**		

a: Bảng biểu thị dữ liệu lên đến 24 tuần (ngắn hạn) không phụ thuộc vào điều trị hạ đường huyết.

b: xem mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc dưới đây để biết thêm thông tin.

c: nấm âm đạo, viêm quy đầu và nhiễm trùng liên quan bộ phận sinh dục bao gồm, ví dụ: các thuật ngữ được xác định trước: nhiễm nấm âm hộ, nhiễm trùng âm đạo, viêm quy đầu, nấm nhiễm trùng bộ phận sinh dục, nấm candida âm hộ, viêm âm hộ, viêm quy đầu candida, nhiễm nấm đường sinh dục, nhiễm trùng đường sinh dục, nhiễm trùng đường sinh dục nam, nhiễm khuẩn dương vật, viêm âm đạo, áp xe âm đạo.

d: Nhiễm trùng đường tiết niệu bao gồm các thuật ngữ sau, được liệt kê theo thứ tự tần suất được báo cáo: nhiễm trùng đường tiết niệu, viêm bàng quang, nhiễm trùng đường tiết niệu Escherichia, nhiễm trùng đường sinh dục, viêm thận- bể thận, viêm tam giác bàng quang, viêm niệu đạo, viêm thận và viêm tuyến tiền liệt.

e: suy giảm thể tích tuần hoàn bao gồm: mất nước, giảm dung lượng máu, hạ huyết áp.

f: Đa niệu bao gồm: tiểu rất, đa niệu, lượng nước tiểu tăng.

g: hematocrit thay đổi trung bình so với ban đầu là 2,30% đối với dapagliflozin 10 mg so với - 0,33% đối với giả dược. Giá trị hematocrit > 55% được báo cáo ở 1,3% đối tượng được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg so với 0,4% giả dược.

h: Thay đổi phần trăm trung bình so với ban đầu cho dapagliflozin 10 mg so với giả dược, tương ứng là: cholesterol toàn phần 2,5% so với 0,0%; HDL cholesterol 6,0% so với 2,7%; LDL cholesterol 2,9% so với - 1,0%; triglycerid -2,7% so với -0,7%.

i: Xem phần 8.

j: Phản ứng ngoại ý được xác định thông qua giám sát sau khi đưa ra thị trường. Phát ban bao gồm các thuật ngữ sau đây, được liệt kê theo thứ tự tần suất trong các nghiên cứu lâm sàng: phát ban, phát ban tổng quát, phát ban ngứa, phát ban hồng điểm, ban sẩn, nổi mẩn đỏ, nổi mẩn đỏ và ban đỏ. Trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát hoạt động và giả dược (dapagliflozin, N = 5936, kiểm soát, N = 3403), tần suất phát ban tương tự đối với dapagliflozin (1,4%) và tất cả kiểm soát (1,4%), tương ứng.



k: Tần suất của phản ứng ngoại ý được xác định từ toàn bộ nghiên cứu trong 2 nghiên cứu đối chứng giả được ở những đối tượng bị đái tháo đường tuýp 1.

l: Báo cáo trong nghiên cứu kết quả tìm mạch ở bệnh nhân tiểu đường tuýp 2. Tần suất được dựa trên tỷ lệ hàng năm.

* Báo cáo trong $\geq 2\%$ đối tượng và $\geq 1\%$ nhiều hơn và ít nhất nhiều hơn 3 đối tượng được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg so với giả được.

** Báo cáo của điều tra viên có thể liên quan hoặc liên quan đến điều trị nghiên cứu và báo cáo trong $\geq 0,2\%$ đối tượng và $\geq 0,1\%$ và ít nhất 3 đối tượng điều trị bằng dapagliflozin 10 mg so với giả được.

Mô tả các phản ứng ngoại ý chọn lọc

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 10 mg và ở nhóm dùng giả được 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 được) và bệnh nhân có tiền sử bệnh thường hay tái nhiễm hơn.

Viêm hoại tử đáy chậu (hoại tử Fournier)

Các trường hợp hoại tử Fournier đã được báo cáo giai đoạn hậu mãi ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế SGLT2, bao gồm cả dapagliflozin (xem phần 8).

Trong nghiên cứu về tác động tim mạch của dapagliflozin với 17.160 bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và thời gian điều trị trung bình là 48 tháng, tổng cộng 6 trường hợp hoại tử Fournier đã được báo cáo, một trong nhóm điều trị bằng dapagliflozin và 5 trong nhóm dùng giả được.

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 được. 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 được. Các nghiên cứu trị liệu phối hợp bổ sung với sulphonylure (SU) và với insulin có tỷ lệ hạ đường huyết cao hơn (xem phần *Tương tác*).

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 được 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 được 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 được phối hợp với insulin tương ứng là 34,0% và 41,6%.

Trong một nghiên cứu phối hợp bổ sung với metformin và một thuốc sulphonylure, 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 một thuốc sulphonylure và ở 3,7% bệnh nhân ở nhóm dùng giả được phối hợp với metformin và một thuốc sulphonylure.

Giảm thể tích tuần hoàn

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 được tương ứng là 1,1% và 0,7%; các phản ứng nghiêm trọng xảy ra ở $<0,2\%$ bệnh nhân tương đương nhau ở nhóm dùng dapagliflozin 10 mg và nhóm dùng giả được (xem phần *Thận trọng lúc dùng*).

Đái tháo đường toan ceton



Trong nghiên cứu về tác động tim mạch của dapagliflozin, với thời gian điều trị trung bình là 48 tháng, các triệu chứng của DKA đã được báo cáo ở 27 bệnh nhân trong nhóm dùng dapagliflozin 10 mg và 12 bệnh nhân trong nhóm giả dược. Các triệu chứng xảy ra phân bố đều trong thời gian nghiên cứu. Trong số 27 bệnh nhân mắc DKA trong nhóm dapagliflozin, 22 bệnh nhân đã điều trị bằng insulin đồng thời tại thời điểm xảy ra tác dụng bất lợi này.

Nhiễm trùng đường tiết niệu

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 *Thận trọng lúc dùng*). 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.

Tăng creatinin

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 10 mg 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 10 mg 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.

Nghiên cứu lâm sàng trong đái tháo đường tuýp 1

Dữ liệu an toàn của dapagliflozin ở những đối tượng mắc đái tháo đường tuýp 1 tương tự như dữ liệu an toàn đã biết của dapagliflozin ở những đối tượng mắc đái tháo đường tuýp 2, ngoại trừ số lượng mắc bệnh DKA cao hơn ở những bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1.

Đái tháo đường toan ceton (DKA)

Trong hai nghiên cứu lâm sàng đối chứng với giả dược về dapagliflozin trong đái tháo đường tuýp 1, bệnh nhân được khuyên nên theo dõi ceton máu trong trường hợp nghi ngờ có triệu chứng của DKA và tìm kiếm lời khuyên của chuyên gia y tế nếu chỉ số đọc ceton trong máu là 0,6 mmol/L. Trong dữ liệu tổng hợp 52 tuần, các triệu chứng của DKA đã được báo cáo ở 22 bệnh nhân (4,0%) ở nhóm dapagliflozin 5 mg và 6 bệnh nhân (1,1%) trong nhóm giả dược, với tỷ lệ mắc tương ứng trên 100 bệnh nhân là 4,62 đối với dapagliflozin 5 mg và 1,27 cho giả dược. Các triệu chứng DKA xảy ra phân bố đồng đều trong thời gian nghiên cứu lâm sàng. Liều insulin không đủ (bỏ lỡ liều insulin hoặc thất bại trong tiêm insulin) là những yếu tố nguy cơ phổ biến nhất. 6 trong số 23 triệu chứng DKA trong nhóm dapagliflozin 5 mg xảy ra ở những bệnh nhân có đường huyết bình thường (< 14 mmol/L hoặc 250 mg/dL).

Báo cáo về các phản ứng ngoại ý nghi ngờ

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

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

13. Quá liều và xử trí

Dapagliflozin không cho thấy độc tính ở người khỏe mạnh uống liều đơn đến 500 mg (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 500 mg), 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 100 mg (gấp 10 lần liều khuyến cáo tối đa ở người) trên người khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường típ 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.

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc sử dụng trong đái tháo đường, thuốc ức chế protein đồng vận chuyển Na-glucose 2 (SGLT2).

Mã ATC: A10BK01

Cơ chế tác dụng

Dapagliflozin có hiệu lực ức chế mạnh (K_i : 0,55 nM), ức chế chọn lọc và thuận nghịch đối với 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 típ 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 FORXIGA.

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 thoáng qua.

Dapagliflozin không ức chế các yếu tố vận chuyển glucose quan trọng để vận chuyển glucose vào mô ngoại biên và đặc hiệu trên SGLT2 >1.400 lần so với SGLT1 là yếu tố vận chuyển chủ yếu để hấp thu glucose ở ruột.

15. 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. Trung bình nhân C_{max} và AUC_t ở trạng thái ổn định sau khi uống dapagliflozin 10 mg, 1 lần/ngày tương ứng là 158 ng/mL và 628 ng giờ/mL. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống của dapagliflozin sau khi dùng liều 10 mg 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, FORXIGA 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 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.

Thải 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 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 nguyên thủy.

Tuyến tính

Nồng độ và thời gian tiếp xúc của dapagliflozin tăng tỷ lệ với mức liều dapagliflozin trong khoảng 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 1 lần/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 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 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 và 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 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.

16. Quy cách đóng gói

Hộp 03 vỉ x 10 viên nén bao phim.

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

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

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không dùng quá thời hạn ghi trên bao bì.

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



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

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG 2

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

Điện thoại: 024.39716291

Fax: 024.35251484

