

DAPAGLIFLOZIN

Tên chung quốc tế: Dapagliflozin.

Mã ATC: A10BK01.

Loại thuốc: Thuốc ức chế protein đồng vận chuyển Na-glucose 2 (SGLT2).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 5 mg, 10 mg (dạng dapagliflozin propanediol monohydrat).

Dược lực học

Dapagliflozin là chất ức chế mạnh (Ki: 0,55 nM), chọn lọc và có hồi phục protein đồng vận chuyển Na-glucose 2 (SGLT2). Tác dụng ức chế SGLT2 của dapagliflozin làm giảm tái hấp thu glucose từ dịch lọc cầu thận ở ống lượn gần, đồng thời làm giảm tái hấp thu natri dẫn đến bài tiết glucose qua nước tiểu và bài niệu thẩm thấu. Do đó, dapagliflozin cải thiện cả mức đường huyết lúc đói và đường huyết sau khi ăn. 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 huyết và độ lọc cầu thận (GFR). Dapagliflozin không làm suy giảm quá trình sản xuất glucose nội sinh do giảm glucose trong máu; thuốc tác dụng độc lập với sự bài tiết insulin và tác dụng của insulin. Sự cải thiện chỉ số mô hình đánh giá chức năng tế bào beta bằng hằng định nội môi (HOMA beta-cell) đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng với dapagliflozin.

Dapagliflozin không ức chế các chất vận chuyển glucose khác có vai trò quan trọng vận chuyển glucose vào các mô ngoại vi do có tính chọn lọc đối với SGLT2, chất vận chuyển được biểu hiện chọn lọc ở thận. Tính chọn lọc của thuốc với SGLT2 cao hơn gấp 1 400 lần so với SGLT1, chất vận chuyển chính chịu trách nhiệm hấp thu glucose ở ruột.

Dapagliflozin làm tăng lượng natri đến ống lượn xa, điều này được cho là làm tăng điều hòa ngược ống - cầu thận và giảm áp lực nội cầu thận. Hiệu ứng này kết hợp với bài niệu thẩm thấu dẫn đến giảm quá tải dịch, giảm huyết áp, giảm tiền gánh và hậu gánh, có thể có lợi cho quá trình tái cấu trúc cơ tim. Các tác dụng khác bao gồm tăng hematocrit và giảm trọng lượng cơ thể. Lợi ích trên tim của dapagliflozin không chỉ phụ thuộc vào tác dụng hạ đường huyết và không giới hạn ở bệnh nhân đái tháo đường như đã được chứng minh trong nghiên cứu DAPA-HF.

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 nanogram/ml và 628 nanogram × 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, dapagliflozin có thể uống trong hoặc ngoài bữa ăn.

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

Chuyển hóa: Dapagliflozin được chuyển hóa mạnh, chủ yếu thành dapagliflozin 3-O-glucuronid là một chất chuyển hóa không có hoạt tính. Dapagliflozin 3-O-glucuronid hoặc các chất chuyển

hóa khác không góp phần vào tác dụng hạ glucose huyết. Sự hình thành dapagliflozin 3-O-glucuronid được thực hiện qua trung gian UGT1A9, một loại enzym có trong gan và thận, và chuyển hóa qua trung gian CYP là con đường thanh thải thứ yếu ở người.

Thời trừ: Nửa đời thải trừ trung bình ($t_{1/2}$) của dapagliflozin ở người khỏe mạnh là 12,9 giờ sau khi uống một 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 được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu với dạng dapagliflozin không đổi ít hơn 2%. Sau khi dùng [^{14}C]-dapagliflozin 50 mg, 96% được tìm thấy, bao gồm 75% trong nước tiểu và 21% trong phân. Trong phân, khoảng 15% liều dùng được bài tiết dưới dạng thuốc không biến đổi.

Tuyến tính: Phơi nhiễm với dapagliflozin tăng tỷ lệ thuận với sự gia tăng liều dapagliflozin trong khoảng 0,1 đến 500 mg và dược động học của thuốc không thay đổi theo thời gian khi dùng lặp lại hàng ngày trong tối đa 24 tuần.

Đối tượng đặc biệt:

Suy thận: Ở trạng thái ổn định (20 mg dapagliflozin uống 1 lần/ngày, trong 7 ngày), bệnh nhân đái tháo đường typ 2 bị suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng (được xác định bằng độ thanh thải iohexol trong huyết tương) có mức độ phơi nhiễm toàn thân trung bình của dapagliflozin cao hơn tương ứng là 32%, 60% và 87% so với bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có chức năng thận bình thường. Sự bài tiết glucose trong nước tiểu ở trạng thái ổn định trong 24 giờ phụ thuộc nhiều vào chức năng thận, lượng glucose bài tiết ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có chức năng thận bình thường hoặc suy thận nhẹ, vừa hoặc nặng lần lượt là 85, 52, 18 và 11 g/ngày. Ảnh hưởng của thẩm tách máu đối với mức độ phơi nhiễm dapagliflozin chưa được biết rõ.

Suy gan: Ở những bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (Child-Pugh nhóm A và B), C_{max} và AUC trung bình của dapagliflozin lần lượt cao hơn tới 12% và 36% so với những đối tượng khỏe mạnh. Những khác biệt này không được coi là có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Ở những bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh nhóm C), C_{max} và AUC của dapagliflozin cao hơn tương ứng là 40% và 67% so với nhóm chứng khỏe mạnh.

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi): Không có sự gia tăng phơi nhiễm có ý nghĩa lâm sàng chỉ dựa trên độ tuổi ở những đối tượng bệnh nhân đến 70 tuổi. Tuy nhiên, có thể dự kiến tăng phơi nhiễm do giảm chức năng thận do tuổi tác. Không có đủ dữ liệu để đưa ra kết luận về phơi nhiễm ở bệnh nhân > 70 tuổi.

Trẻ em: Dược động học ở trẻ em chưa được nghiên cứu.

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

Chủng tộc: Không có sự khác biệt có liên quan về mặt lâm sàng về mức độ phơi nhiễm toàn thân giữa các chủng tộc Da trắng, Da đen hoặc Châu Á.

Trọng lượng cơ thể: Phơi nhiễm với dapagliflozin giảm khi tăng cân. Do đó, những bệnh nhân nhẹ cân có thể tăng phơi nhiễm một phần nào đó và những bệnh nhân nặng cân có phần nào giảm phơi nhiễm. Tuy nhiên, sự khác biệt về mức độ phơi nhiễm không được coi là có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Chỉ định

Đái tháo đường typ 2:

Dapagliflozin được chỉ định nhằm kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân người lớn (≥ 18 tuổi) bị đái tháo đường typ 2 không kiểm soát tốt đường huyết với chế độ ăn kiêng và luyện tập. Dapagliflozin có thể sử dụng đơn trị liệu cho những bệnh nhân không thích hợp sử dụng metformin do không dung nạp, hoặc trị liệu phối hợp với các thuốc làm giảm đường huyết khác kể cả insulin.

Dapagliflozin được chỉ định nhằm làm giảm nguy cơ nhập viện vì suy tim ở bệnh nhân người lớn bị đái tháo đường typ 2 có bệnh tim mạch hoặc có nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch.

Suy tim: Dapagliflozin được chỉ định ở người lớn để điều trị suy tim mạn tính có triệu chứng với phân suất tổng máu giảm.

Bệnh thận mạn: Dapagliflozin được chỉ định ở người lớn để điều trị bệnh thận mạn.

Chống chỉ định

Quá mẫn với dapagliflozin.

Bệnh nhân lọc máu.

Thận trọng

Suy thận: Có ít kinh nghiệm khi bắt đầu điều trị bằng dapagliflozin ở những bệnh nhân có eGFR < 25 ml/phút/1,73m², và không có kinh nghiệm khi bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân có eGFR < 15 ml/phút/1,73m². Do đó, không nên bắt đầu điều trị bằng dapagliflozin ở những bệnh nhân có eGFR < 15 ml/phút/1,73m².

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

Ở bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (eGFR < 60 ml/phút/1,73m²), tỷ lệ bệnh nhân điều trị với dapagliflozin gặp các ADR như tăng hormon tuyến cận giáp (PTH) và hạ huyết áp cao hơn so với placebo.

Suy gan: Kinh nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân suy gan còn hạn chế. Phơi nhiễm với dapagliflozin tăng lên ở bệnh nhân suy gan nặng.

Sử dụng cho bệnh nhân có nguy cơ giảm thể tích tuần hoàn và/hoặc hạ huyết áp: Do cơ chế tác dụng, dapagliflozin làm tăng bài tiết nước tiểu có thể dẫn đến giảm huyết áp mức độ trung bình. Tác dụng này có thể biểu hiện rõ hơn ở bệnh nhân có nồng độ glucose huyết rất cao.

Cần thận trọng đối với bệnh nhân có nguy cơ hạ huyết áp do dapagliflozin, như bệnh nhân đang điều trị với thuốc chống tăng huyết áp có tiền sử tụt huyết áp hoặc bệnh nhân cao tuổi.

Trong trường hợp xuất hiện những tình trạng 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). Khuyến cáo tạm ngừng điều trị với dapagliflozin cho bệnh nhân bị giảm thể tích tuần hoàn cho đến khi đã điều chỉnh được tình trạng giảm thể tích.

Nhiễm toan ceton do đái tháo đường: Các trường hợp hiếm gặp về nhiễm toan ceton do đái tháo đường (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 các chất ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2 (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/lít (250 mg/dl).

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 quá mức, khó thở, lú lẫn, mệt mỏi hoặc buồn ngủ bất thường. Bệnh nhân cần được đánh giá tình trạng nhiễm toan ceton ngay lập tức nếu các triệu chứng này xảy ra, bất kể nồng độ glucose huyết.

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

Việc điều trị nên tạm ngừng ở những bệnh nhân nhập viện vì phẫu thuật lớn (ít nhất 3 ngày trước khi phẫu thuật) 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.

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

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 đái tháo đường typ 2 có C-peptide thấp hoặc bệnh đái tháo đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn (LADA) hoặc bệnh nhân có tiền sử viêm tụy), bệnh nhân bị các tình trạng 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 lạm dụng rượu. Thuốc ức chế SGLT2 nên được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân này.

Không khuyến cáo điều trị lại bằng thuốc ức chế SGLT2 ở những bệnh nhân bị DKA khi đang điều trị bằng thuốc ức chế SGLT2, trừ khi một yếu tố rõ ràng khác thúc đẩy DKA được xác định và giải quyết.

Trong các nghiên cứu điều trị đái tháo đường typ 1 với dapagliflozin, DKA được báo cáo với tần suất phổ biến. Dapagliflozin không được chỉ định để điều trị đái tháo đường typ 1.

Viêm cân mạc hoại tử đáy chậu (Hoại thư Fournier): Các trường hợp bị viêm cân mạc hoại tử (còn gọi là hoại thư Fournier) đã được báo cáo ở các bệnh nhân nữ và nam dùng thuốc ức chế SGLT2 sau khi đưa thuốc ra thị trường. Đây là một ADR 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 nên tìm kiếm sự chăm sóc y tế nếu họ gặp phải các triệu chứng đau, căng, ban đỏ, hoặc sưng tấy ở vùng sinh dục hoặc áp xe tầng sinh môn, kèm theo sốt hoặc khó chịu. Cần lưu ý rằng nhiễm trùng niệu - sinh dục hoặc áp xe tầng sinh môn có thể báo trước viêm cân mạc hoại tử. Nếu nghi ngờ bị hoại thư Fournier, nên ngừng dùng dapagliflozin và tiến hành điều trị kịp thời (bao gồm cả thuốc kháng sinh và phẫu thuật cắt bỏ mô hoại tử).

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 cân nhắc việc ngừng tạm thời dapagliflozin khi 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 giảm thể tích tuần hoàn cao hơn và có nhiều khả năng được điều trị với thuốc lợi tiểu.

Bệnh nhân cao tuổi thường bị suy giảm chức năng thận và/hoặc được điều trị bằng các thuốc chống tăng huyết áp có thể gây thay đổi chức năng thận như thuốc ức chế enzym chuyển (ACE-I) và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II typ 1 (ARB). Những khuyến cáo đối với bệnh nhân suy thận cũng dành cho bệnh nhân cao tuổi và tất cả các đối tượng bệnh nhân.

Suy tim: Kinh nghiệm trên bệnh nhân NYHA IV còn hạn chế.

Bệnh thận mạn: Không có kinh nghiệm điều trị bệnh thận mạn với dapagliflozin ở bệnh nhân không bị đái tháo đường không có albumin niệu.

Dapagliflozin chưa được nghiên cứu để điều trị bệnh thận mạn ở những bệnh nhân bị bệnh thận đa nang, viêm cầu thận kèm các đợt bùng phát (viêm thận lupus hoặc viêm mạch liên quan đến kháng thể kháng bào tương của bạch cầu trung tính), nhu cầu liên tục hoặc gần đây đối với liệu pháp gây độc tế bào, ức chế miễn dịch hoặc điều hòa miễn dịch khác trên thận, hoặc ở những bệnh nhân được ghép tạng.

Cắt cụt chi dưới: Sự gia tăng các trường hợp cắt cụt chi dưới (chủ yếu là ngón chân) đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng dài hạn ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 khi sử dụng một thuốc ức chế SGLT2. Thuốc trong nghiên cứu đó không phải là dapagliflozin. Tuy nhiên, vẫn chưa rõ liệu nguy cơ này có gia tăng khi sử dụng các thuốc ức chế SGLT2 khác hay không. Điều quan trọng là phải tư vấn cho bệnh nhân đái tháo đường cách chăm sóc

bản chân dự phòng thường xuyên.

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.

Thời kỳ mang thai

Không có dữ liệu về việc sử dụng dapagliflozin ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên chuột cống 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, việc sử dụng dapagliflozin không được khuyến cáo trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ.

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

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ liệu dapagliflozin và/hoặc các chất chuyển hóa có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Dữ liệu dược lực học/độc tính hiện có ở động vật cho thấy dapagliflozin/chất chuyển hóa bài tiết vào sữa, cũng như các tác dụng dược lý đối với động vật con bú mẹ. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ. Dapagliflozin không nên được sử dụng khi đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp

Chuyển hóa và dinh dưỡng: hạ đường huyết (khi dùng với sulfonylurê hoặc insulin).

Thường gặp

Nhiễm trùng: viêm âm hộ - âm đạo, viêm quy đầu và các nhiễm trùng đường sinh dục, nhiễm trùng đường tiết niệu.

Thần kinh: chóng mặt.

Da và mô dưới da: phát ban.

Cơ - xương và mô liên kết: đau lưng.

Tiết niệu: tiểu khó, tiểu nhiều.

Xét nghiệm: tăng hematocrit, giảm thanh thải creatinin ở thận trong thời gian đầu điều trị, rối loạn lipid huyết.

Ít gặp

Nhiễm trùng: nhiễm nấm.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: giảm thể tích tuần hoàn, khát.

Tiêu hóa: táo bón, khô miệng.

Tiết niệu: tiểu đêm.

Sinh dục: ngứa âm hộ - âm đạo, ngứa bộ phận sinh dục.

Xét nghiệm: tăng creatinin huyết trong thời gian đầu điều trị, tăng urê huyết, giảm cân.

Hiếm gặp

Chuyển hóa và dinh dưỡng: nhiễm toan ceton do đái tháo đường (dùng trong điều trị đái tháo đường typ 2).

Rất hiếm gặp

Nhiễm khuẩn: viêm cân mạc hoại tử đáy chậu (Hoại thư Fournier).

Da và mô dưới da: phù mạch.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nên tạm ngừng thuốc trong trường hợp người bệnh bị giảm thể tích tuần hoàn cho đến khi điều chỉnh được tình trạng giảm thể tích tuần hoàn.

Xem xét giảm liều của insulin hoặc sulfonylurê khi kết hợp cùng để tránh nguy cơ hạ đường huyết.

Ngừng thuốc ngay lập tức nếu nghi ngờ hoặc chẩn đoán nhiễm toan ceton do đái tháo đường. Không khuyến cáo sử dụng lại thuốc ở những người bệnh có tiền sử nhiễm toan ceton do đái tháo đường khi đang dùng thuốc ức chế SGLT2 trừ khi xác định được rõ yếu tố gây ra và đã khắc phục được.

Bệnh nhân nên tìm kiếm sự chăm sóc y tế nếu họ gặp phải các triệu chứng dự báo viêm cân mạc hoại tử đáy chậu như đau, căng, ban đỏ, hoặc sưng tấy ở vùng sinh dục hoặc tăng sinh môn, kèm theo

sốt hoặc khó chịu. Cần lưu ý rằng nhiễm trùng niệu - sinh dục hoặc áp xe tăng sinh môn có thể báo trước viêm cân hoại tử. Nếu nghi ngờ bị hoại thư Fournier, nên ngừng dùng dapagliflozin và tiến hành điều trị kịp thời (bao gồm cả thuốc kháng sinh và phẫu thuật cắt bỏ mô hoại tử).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Dapagliflozin có thể uống 1 lần/ngày vào bất kỳ thời điểm nào trong ngày cùng với thức ăn hoặc không.

Liều lượng

Đái tháo đường typ 2: Liều khởi đầu được khuyến cáo là 5 mg, uống 1 lần/ngày. Có thể tăng liều lên 10 mg uống 1 lần/ngày để tăng hiệu quả kiểm soát đường huyết.

Khi dapagliflozin được sử dụng kết hợp với insulin hoặc thuốc kích thích bài tiết insulin, chẳng hạn như sulphonylurê, cần nhắc liều insulin hoặc thuốc kích thích bài tiết insulin thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết.

Suy tim: Liều khuyến cáo là 10 mg dapagliflozin 1 lần/ngày. Dapagliflozin được sử dụng cùng với các liệu pháp điều trị suy tim khác.

Bệnh thận mạn: Liều khuyến cáo là 10 mg dapagliflozin 1 lần/ngày. Dapagliflozin được sử dụng cùng với các liệu pháp điều trị bệnh thận mạn khác.

Đối tượng đặc biệt:

Suy thận: Không cần điều chỉnh liều dựa trên chức năng thận.

Để kiểm soát đường huyết, 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. Không khuyến cáo dùng dapagliflozin để cải thiện kiểm soát đường huyết ở BN có eGFR < 45 ml/phút/1,73 m². Hiệu quả hạ đường huyết của dapagliflozin bị giảm khi eGFR < 45 ml/phút/1,73 m², và có thể không có tác dụng ở bệnh nhân suy thận nặng. Do đó, trên bệnh nhân đái tháo đường, nếu eGFR giảm xuống dưới 45 ml/phút/1,73m², nên xem xét phối hợp thêm các thuốc hạ đường huyết khác.

Đối với các chỉ định khác, không nên bắt đầu điều trị bằng dapagliflozin ở bệnh nhân có eGFR < 15 ml/phút/1,73 m², tuy nhiên bệnh nhân có thể tiếp tục uống 10 mg, 1 lần/ngày để giảm nguy cơ suy giảm eGFR, bệnh thận giai đoạn cuối (ESKD), tử vong do tim mạch và nhập viện do suy tim.

Chống chỉ định sử dụng dapagliflozin đối với bệnh nhân lọc máu.

Suy gan: Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình. Ở bệnh nhân suy gan nặng, khuyến cáo dùng liều khởi đầu 5 mg. Nếu dung nạp tốt, có thể tăng liều lên 10 mg khi có chỉ định.

Người già (≥ 65 tuổi): Không có khuyến cáo điều chỉnh liều dựa trên tuổi.

Trẻ em: Tính an toàn và hiệu quả của dapagliflozin ở trẻ em từ 0 đến < 18 tuổi vẫn chưa được xác định. Không có sẵn dữ liệu.

Tương tác thuốc

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 bài tiết insulin như sulphonylurê có thể gây tụt đường huyết. Do đó, có thể cần dùng liều thấp hơn insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin để giảm nguy cơ hạ đường huyết khi dùng kết hợp với dapagliflozin ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

Ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1 có nguy cơ hạ đường huyết thường xuyên hoặc nghiêm trọng, có thể cần giảm liều insulin tại

thời điểm bắt đầu điều trị bằng dapagliflozin để giảm nguy cơ hạ đường huyết. Khi cần, nên giảm liều insulin một cách thận trọng để tránh nhiễm ceton và DKA.

Tương tác dược động học

Dapagliflozin chuyển hóa chủ yếu theo con đường liên hợp glucuronid qua trung gian UDP glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

Trong các nghiên cứu *in vitro*, dapagliflozin không ức chế enzym CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, cũng không 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 bởi các enzym trên khi dùng chung.

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến dapagliflozin

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

Khi dùng đồng thời dapagliflozin với rifampicin (chất cảm ứng của nhiều chất vận chuyển tích cực và các enzym chuyển hóa thuốc khác nhau), mức độ phơi nhiễm toàn thân của dapagliflozin (AUC) giảm 22%, nhưng không có tác động có ý nghĩa lâm sàng đến sự bài tiết glucose qua 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 (ví dụ như carbamazepin, phenytoin, phenobarbital). Khi sử dụng đồng thời dapagliflozin với acid mefenamic (chất ức chế UGT1A9), mức độ phơi nhiễm toàn thân của dapagliflozin tăng 55%, nhưng không có tác động ý nghĩa lâm sàng đối với bài tiết glucose qua nước tiểu trong 24 giờ. Không khuyến cáo điều chỉnh liều.

Ảnh hưởng của dapagliflozin đến các thuốc khác

Trong các nghiên cứu tương tác được thực hiện trên người khỏe mạnh, chủ yếu sử dụng thiết kế liều đơn, dapagliflozin không làm thay đổi dược động học của metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, hydrochlorothiazid, bumetanid, valsartan, digoxin (một cơ chất của P-gp) hoặc warfarin (S-warfarin, một cơ chất của CYP2C9), hoặc tác dụng chống đông máu của warfarin được 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. Sự gia tăng phơi nhiễm simvastatin và acid simvastatin không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

Ảnh hưởng tới xét nghiệm 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

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

Tương tác khác

Tác động của hút thuốc, ăn kiêng, các thuốc thảo dược và rượu trên dược động học của dapagliflozin chưa được nghiên cứu.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Dapagliflozin không cho thấy độc tính ở người khỏe mạnh uống liều đơn lên 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 placebo. Trong các nghiên cứu lâm sàng sử dụng

liều 1 lần/ngày đến 100 mg (gấp 10 lần liều khuyến cáo tối đa ở người) trên người khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường typ 2 trong 2 tuần, tỷ lệ hạ đường huyết cao hơn so với placebo 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 placebo, 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: Điều trị hỗ trợ tùy theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Việc loại trừ dapagliflozin qua lọc máu chưa được nghiên cứu.

Cập nhật lần cuối: 2021.

DAPSON

Tên chung quốc tế: Dapsone.

Mã ATC: D10AX05, J04BA02.

Loại thuốc: Thuốc kim khuẩn thuộc họ sulfon, thuốc kim trực khuẩn Hansen gây bệnh phong.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 25 mg, 100 mg.

Dược lực học

Dapson (4,4'-diaminodiphenylsulfon, DDS) là một sulfon tổng hợp có tính chất kim khuẩn. Cơ chế tác dụng của dapson chưa được biết rõ. Do hoạt tính kháng khuẩn của dapson bị acid *p*-aminobenzoic (PABA) ức chế, nên có thể thuốc có một cơ chế tác dụng tương tự như sulfonamid ức chế các vi khuẩn nhạy cảm tổng hợp acid folic. Dapson còn có thể ức chế con đường chuyển hóa thứ hai hoạt hóa bổ thể và ngăn cản hệ thống gây độc cho tế bào qua trung gian myeloperoxidase của bạch cầu đa nhân trung tính. *In vitro*, dapson kích thích bạch cầu đa nhân trung tính di chuyển. Dapson cũng ức chế tổng hợp prostaglandin E₂ của bạch cầu đa nhân lấy từ người lành hoặc người bị bệnh phong.

Cơ chế tác dụng của dapson trong điều trị viêm da dạng herpes còn chưa rõ, tuy nhiên, dapson làm bệnh đỡ nhưng không tác động đến lắng đọng bổ thể và IgA ở da. Dapson có thể đã tác dụng như một thuốc điều hòa miễn dịch khi dùng để điều trị viêm da dạng herpes và một số bệnh ngoài da khác.

Phổ tác dụng: Dapson có tác dụng kim khuẩn *in vivo* đối với trực khuẩn phong (*Mycobacterium leprae*). Cũng có tác dụng với trực khuẩn lao và một số loài *Mycobacterium* khác. Dapson còn có một số tác dụng chống *Pneumocystis jiroveci* (trước đây là *Pneumocystis carinii*) và ký sinh trùng sốt rét *Plasmodium*.

Kháng thuốc: *Mycobacterium leprae* lúc đầu nhạy cảm với dapson có thể trở thành kháng thuốc trong thời gian điều trị nhưng kháng thuốc phát triển chậm. Kháng thuốc xảy ra 5 - 24 năm sau khi bắt đầu điều trị dapson. Kháng thuốc thường xảy ra nhất khi dùng liều thấp và gián đoạn. Kháng dapson nguyên phát hiếm có. Cho tới nay, chưa thấy có kháng chéo giữa dapson và clofazimin.

Trước đây dapson được dùng đơn độc để điều trị bệnh phong. Do sự gia tăng các chủng trực khuẩn phong kháng dapson, Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đã khuyến cáo dùng phác đồ nhiều thuốc trên cơ sở rifampin để điều trị bệnh phong các thể (nhiều vi khuẩn hay ít vi khuẩn). Ngoài ra, dapson còn được dùng để điều trị viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* ở người mắc bệnh AIDS, bệnh *Toxoplasma* ở người nhiễm HIV, viêm da dạng herpes.

Dapson dùng phối hợp với pyrimethamin để điều trị hoặc dự phòng sốt rét do *Plasmodium falciparum* kháng cloroquin, khi không có hoặc chống chỉ định dùng các thuốc khác như doxycyclin, sulfadoxin, mefloquin.