

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx **Dicaloz 300**

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

(Cho 1 viên nén bao phim Dicaloz 300)

Thành phần được chất:

Canagliflozin 300 mg
(dưới dạng canagliflozin hemihydrate 306 mg)

Thành phần tá dược:

Cellulose, microcrystalline M101; lactose monohydrate; croscarmellose sodium; hydroxypropylcellulose; magnesium stearate; hypromellose 6 cps; macrogols 6000; titanium dioxide; talc.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim.

MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén dài, bao phim màu trắng, hai mặt khum tròn, cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH

Dicaloz 300 được chỉ định phối hợp với chế độ ăn kiêng và tập luyện để điều trị đái tháo đường tuýp 2 chưa kiểm soát tốt ở người trưởng thành trong các trường hợp:

- Dùng đơn trị khi không dùng được metformin do bệnh nhân bị chống chỉ định hoặc không dung nạp.
- Phối hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường khác.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Lưu ý

Đối với liều canagliflozin 100 mg, dùng viên nén bao phim Dicaloz 100 hoặc các chế phẩm khác có hàm lượng phù hợp.

Liều khởi đầu khuyến cáo của canagliflozin: 100 mg x 1 lần/ngày. Ở bệnh nhân dung nạp với canagliflozin 100 mg x 1 lần/ngày và có độ lọc cầu thận ước tính (eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate) ≥ 60 mL/phút/1,73 m² hoặc độ thanh thải Creatinine (CrCl: Creatinine Clearance) ≥ 60 mL/phút và cần kiểm soát đường huyết chặt chẽ hơn, có thể tăng liều lên đến 300 mg x 1 lần/ngày. Khuyến cáo điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận được trình bày trong Bảng 1.

Nên thận trọng khi tăng liều canagliflozin ở bệnh nhân ≥ 75 tuổi, bệnh nhân có bệnh tim mạch đã biết hoặc bệnh nhân có nguy cơ khi gặp tác dụng lợi tiểu do canagliflozin (Xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Ở bệnh nhân có triệu chứng giảm thể

tích tuần hoàn, nên điều chỉnh thể tích trước khi bắt đầu sử dụng canagliflozin.

Khi phối hợp canagliflozin với insulin hoặc chất kích thích tiết insulin (như sulphonylurea), cần nhắc dùng liều insulin hoặc chất kích thích tiết insulin thấp hơn để giảm nguy cơ tụt đường huyết.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Cần lưu ý chức năng thận và nguy cơ giảm thể tích tuần hoàn.

Suy thận

Trong phối hợp với điều trị tiêu chuẩn (như thuốc ức chế ACE (Angiotensin-converting enzyme) hoặc ARB (Angiotensin II receptor blocker)) để điều trị bệnh thận do đái tháo đường, nên dùng liều canagliflozin 100 mg x 1 lần/ngày (xem Bảng 1). Do hiệu quả hạ đường huyết của canagliflozin giảm ở bệnh nhân suy thận trung bình và gần như không còn hiệu quả ở bệnh nhân suy thận nặng, cần nhắc bổ sung các thuốc điều trị đái tháo đường khác nếu cần kiểm soát đường huyết chặt chẽ hơn. Khuyến cáo điều chỉnh liều theo eGFR được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Khuyến cáo điều chỉnh liều theo eGFR

eGFR (mL/phút/1,73 m ²) hoặc CrCl (mL/phút)	Tổng liều canagliflozin hàng ngày
≥ 60	Liều khởi đầu: 100 mg Ở bệnh nhân dung nạp liều 100 mg và cần kiểm soát đường huyết thêm, có thể tăng liều lên 300 mg
30 đến < 60 ^b	100 mg
< 30 ^{b,c}	Tiếp tục liều 100 mg ở bệnh nhân đang dùng canagliflozin trước đó ^d Không nên khởi đầu canagliflozin

^b Nếu cần kiểm soát đường huyết thêm, cần nhắc bổ sung các thuốc trị đái tháo đường khác.

^c Với tỷ lệ albumin/creatinine niệu > 300 mg/g.

^d Tiếp tục dùng đến khi thăm phân hoặc ghép thận.

Suy gan

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

Chưa có nghiên cứu sử dụng canagliflozin ở bệnh nhân suy gan nặng, không khuyến cáo sử dụng canagliflozin trên nhóm đối tượng này.

Trẻ em

Chưa có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của canagliflozin ở trẻ em dưới 18 tuổi.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Uống nguyên viên. Nên uống Dicaloz 300 một lần mỗi ngày trước bữa ăn đầu tiên trong ngày.

Nếu quên dùng thuốc

Nếu quên dùng thuốc, nên sử dụng ngay khi nhớ ra, các liều tiếp theo uống như lịch thông thường. Nếu gần thời gian uống liều tiếp theo, bỏ qua liều đã quên. Không uống gấp đôi liều trong cùng ngày để bù liều đã quên.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với canagliflozin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Suy thận

Hiệu quả hạ đường huyết của canagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận, canagliflozin giảm hiệu quả ở bệnh nhân suy thận trung bình và gần như không còn hiệu quả ở bệnh nhân suy thận nặng.

Tần suất xảy ra tác dụng không mong muốn liên quan đến giảm thể tích (như chóng mặt tư thế, hạ huyết áp tư thế và tụt huyết áp) cao hơn ở bệnh nhân có eGFR < 60 ml/phút/1,73 m² hoặc CrCl < 60 ml/phút (đặc biệt khi dùng liều 300 mg). Ngoài ra, các bệnh nhân này cho thấy tần suất tăng kali huyết, creatinine huyết thanh và BUN (*Blood Urea Nitrogen*) cao hơn.

Do đó, liều canagliflozin tối đa ở bệnh nhân có eGFR < 60 ml/phút/1,73 m² hoặc CrCl < 60 ml/phút là 100 mg x 1 lần/ngày.

eGFR (dù ở bất kỳ mức nào trước khi điều trị) đều giảm sau khi bệnh nhân bắt đầu sử dụng canagliflozin và phục hồi dần theo thời gian.

Khuyến cáo theo dõi chức năng thận:

- Trước khi bắt đầu điều trị với canagliflozin và ít nhất 1 lần/năm sau đó.
- Trước khi bắt đầu sử dụng đồng thời với các thuốc khác có thể làm giảm chức năng thận và định kỳ sau đó.

Đã có kinh nghiệm sử dụng canagliflozin trong điều trị bệnh thận do đái tháo đường (eGFR ≥ 30 ml/phút/1,73 m²) có và không có albumin niệu. Canagliflozin cho thấy lợi ích ở cả hai nhóm bệnh nhân, trong đó nhóm albumin niệu có lợi nhiều hơn.

Sử dụng trên bệnh nhân có nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn liên quan đến giảm thể tích tuần hoàn

Dựa trên cơ chế tác động, canagliflozin làm tăng bài niệu glucose và gây ra lợi tiểu thẩm thấu (có thể dẫn đến giảm thể tích nội mạch và hạ huyết áp). Trong các nghiên cứu có đối chứng của canagliflozin, các tác dụng không mong muốn liên quan đến giảm thể tích tuần hoàn (như chóng mặt tư thế, hạ huyết áp tư thế hoặc tụt huyết áp) xảy ra thường xuyên hơn khi dùng liều 300 mg (đặc biệt xảy ra nhiều nhất trong 3 tháng đầu tiên).

Thận trọng trên các bệnh nhân có nguy cơ khi bị hạ huyết áp do canagliflozin như bệnh nhân có bệnh tim mạch đã biết, bệnh nhân có eGFR < 60 ml/phút/1,73 m², bệnh nhân đang dùng thuốc chống tăng huyết áp và có tiền sử tụt huyết áp, bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu hoặc bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi).

Do nguyên nhân giảm thể tích tuần hoàn, eGFR giảm nhẹ trong vòng 6 tuần đầu điều trị với canagliflozin. Ở các bệnh nhân dễ bị giảm thể tích nội mạch như đã mô tả, đôi khi xảy ra giảm eGFR nhiều hơn (> 30%) nhưng eGFR phục hồi dần sau đó và hiếm khi phải tạm ngưng điều trị với canagliflozin.

Nên khuyến bệnh nhân báo cáo các triệu chứng giảm thể tích tuần hoàn. Không khuyến cáo sử dụng canagliflozin ở bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu quai hoặc đang bị giảm thể tích (do bệnh lý cấp tính như bệnh lý tiêu hóa).

Ở bệnh nhân sử dụng canagliflozin và mắc các bệnh có thể dẫn đến giảm thể tích tuần hoàn (như bệnh lý tiêu hóa), khuyến cáo theo dõi tình trạng thể tích (như khám tổng quát, đo huyết áp, xét nghiệm bao gồm chức năng thận) và điện giải. Có thể cân nhắc tạm ngưng canagliflozin ở bệnh nhân giảm thể tích tuần hoàn khi dùng canagliflozin đến khi điều chỉnh được thể tích. Trong trường hợp ngưng dùng canagliflozin, cân nhắc theo dõi glucose thường xuyên hơn.

Đái tháo đường nhiễm toan ceton

Những trường hợp nhiễm toan ceton hiếm gặp, bao gồm đe dọa tính mạng và tử vong, đã được báo cáo trên các bệnh nhân đái tháo đường điều trị với thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri – glucose 2 (SGLT2: *Sodium glucose co-transporter 2*) bao gồm canagliflozin. Trong một số trường hợp, biểu hiện của tình trạng này là không điển hình với giá trị đường huyết chỉ tăng ở mức trung bình, dưới 14 mmol/lít (250 mg/dl). Chưa rõ liệu nhiễm toan ceton có xảy ra nhiều hơn khi dùng liều canagliflozin cao hơn. Nguy cơ nhiễm toan ceton cao hơn ở bệnh nhân suy thận trung bình đến nặng và cần dùng insulin.

Nguy cơ nhiễm toan ceton nên được cân nhắc trong trường hợp xảy ra những triệu chứng không điển hình như buồn nôn, nôn, chán ăn, đau bụng, khát nhiều, khó thở, lú lẫn, mệt mỏi hoặc buồn ngủ bất thường. Bệnh nhân nên được đánh giá nhiễm toan ceton ngay



lập tức nếu các triệu chứng này xảy ra dù ở bất kỳ mức glucose huyết nào.

Ở bệnh nhân nghi ngờ hoặc đã được chẩn đoán nhiễm toan ceton, nên ngưng điều trị với canagliflozin ngay lập tức.

Nên tạm ngưng canagliflozin ở các bệnh nhân nhập viện để thực hiện phẫu thuật lớn hoặc có các bệnh lý cấp tính nghiêm trọng. Khuyến cáo theo dõi nồng độ ceton trên các bệnh nhân này. Nên ưu tiên đo nồng độ ceton huyết hơn nồng độ ceton trong nước tiểu. Có thể bắt đầu điều trị lại với canagliflozin khi mức ceton trở về bình thường và tình trạng bệnh nhân ổn định.

Trước khi chỉ định canagliflozin nên cân nhắc các yếu tố trong bệnh sử của bệnh nhân có khả năng dẫn đến nhiễm toan ceton.

Bệnh nhân có nguy cơ nhiễm toan ceton cao hơn bao gồm bệnh nhân suy giảm chức năng dự trữ của tế bào beta (như bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có nồng độ C-peptide thấp hoặc đái tháo đường tự miễn tiềm ẩn ở người trưởng thành (*LADA: Latent Autoimmune Diabetes in Adults*) hoặc có tiền sử viêm tụy), bệnh nhân bị các bệnh dẫn đến hạn chế hấp thu thức ăn hoặc mất nước nghiêm trọng, bệnh nhân được giảm liều insulin và bệnh nhân cần tăng liều insulin do mắc bệnh lý cấp tính, phẫu thuật hoặc nghiện rượu. Nên cân trọng khi dùng thuốc ức chế SGLT2 ở các bệnh nhân này.

Không khuyến cáo bắt đầu điều trị lại với thuốc ức chế SGLT2 ở bệnh nhân có tiền sử nhiễm toan ceton khi dùng thuốc ức chế SGLT2, trừ phi xác định được rõ ràng do nguyên nhân khác và đã giải quyết được nguyên nhân đó.

Chưa rõ về tính an toàn và hiệu quả của canagliflozin trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1, không nên dùng canagliflozin để điều trị đái tháo đường tuýp 1. Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng cho thấy nhiễm toan ceton xảy ra thường xuyên ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1 khi dùng thuốc ức chế SGLT2.

Cắt bỏ chi dưới

Các thử nghiệm lâm sàng dài hạn của canagliflozin trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có bệnh tim mạch đã biết hoặc có ít nhất 2 yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch cho thấy canagliflozin có liên quan đến tăng nguy cơ cắt bỏ chi dưới so với nhóm placebo (lần lượt là 0,63 và 0,34 trường hợp mỗi 100 bệnh nhân – năm, chủ yếu ở ngón chân và giữa bàn chân). Trong một nghiên cứu lâm sàng dài hạn trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có bệnh thận do đái tháo đường, không quan sát thấy sự khác biệt về nguy cơ cắt bỏ chi dưới giữa bệnh nhân dùng canagliflozin 100 mg và nhóm dùng placebo. Các biện pháp phòng ngừa (*trình bày phía dưới*) đã được thực hiện trong nghiên cứu này. Do chưa rõ về cơ chế chung, chưa có thông tin về các

yếu tố nguy cơ khác ngoài các yếu tố nguy cơ chung về cắt bỏ chi.

Trước khi bắt đầu sử dụng Dicaloz 300, cân nhắc các yếu tố trong bệnh sử có thể làm tăng nguy cơ cắt bỏ chi. Thực hiện các biện pháp phòng ngừa như theo dõi kỹ các bệnh nhân có nguy cơ cao bị cắt bỏ chi và tư vấn bệnh nhân về tầm quan trọng của việc chăm sóc bàn chân hàng ngày và duy trì đủ nước. Cân nhắc ngưng canagliflozin ở bệnh nhân mắc các bệnh có thể dẫn đến cắt bỏ chi (như loét da chi dưới, nhiễm trùng, viêm tủy xương hoặc hoại thư).

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

Những trường hợp viêm cân hoại tử vùng đáy chậu (hoại thư Fournier) đã được báo cáo sau khi thuốc lưu hành trên thị trường ở bệnh nhân nam và nữ mắc đái tháo đường và sử dụng thuốc ức chế SGLT2. Đây là tình trạng hiếm xảy ra nhưng nghiêm trọng, đe dọa tính mạng và cần can thiệp y khoa khẩn cấp kết hợp điều trị cùng với kháng sinh.

Khuyến bệnh nhân đến cơ sở y tế nếu xảy ra những triệu chứng gồm đau, ấn đau, phát ban đỏ hoặc sưng ở bộ phận sinh dục hoặc đáy chậu, kèm sốt và khó chịu. Cần lưu ý rằng cả nhiễm trùng sinh dục - tiết niệu và áp - xe đáy chậu đều có thể dẫn đến viêm cân hoại tử. Nếu nghi ngờ có hoại thư Fournier, nên ngưng sử dụng canagliflozin và có biện pháp điều trị ngay lập tức (dùng kháng sinh và phẫu thuật cắt bỏ mô hoại tử).

Tăng haematocrit

Tăng haematocrit đã được ghi nhận trên bệnh nhân dùng canagliflozin. Khuyến cáo theo dõi kỹ các bệnh nhân đã có tăng haematocrit trước đó.

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Bệnh nhân cao tuổi có nguy cơ giảm thể tích cao hơn, nhiều bệnh nhân phải sử dụng thuốc lợi tiểu và bị suy giảm chức năng thận. Bệnh nhân ≥ 75 tuổi có tần suất gặp tác dụng không mong muốn liên quan đến giảm thể tích cao hơn (như chóng mặt tư thế, hạ huyết áp tư thế hoặc tụt huyết áp). Ngoài ra, eGFR ở các bệnh nhân này thường giảm nhiều hơn.

Nhiễm nấm sinh dục

Do cơ chế tác dụng của thuốc ức chế SGLT2 dẫn đến tăng bài niệu glucose, nhiễm nấm *Candida* âm hộ và âm đạo ở nữ giới và viêm quy đầu hoặc viêm bao quy đầu ở nam giới đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng với canagliflozin. Bệnh nhân có tiền sử nhiễm nấm sinh dục trước đó có khả năng nhiễm cao hơn. Viêm quy đầu hoặc viêm bao quy đầu chủ yếu xảy ra ở bệnh nhân nam chưa cắt bao quy đầu, một số trường hợp dẫn đến hẹp bao quy đầu và/hoặc phải cắt bao quy đầu. Đa số trường hợp nhiễm nấm sinh dục được điều trị với thuốc kháng nấm dùng ngoài da (do

bác sĩ kê đơn hoặc bệnh nhân tự điều trị) trong khi tiếp tục sử dụng canagliflozin.

Nhiễm trùng đường tiết niệu

Những trường hợp nhiễm trùng đường tiết niệu phức tạp (bao gồm viêm thận và nhiễm trùng huyết từ đường tiết niệu) đã được báo cáo trên bệnh nhân điều trị với canagliflozin và thường dẫn đến phải ngưng sử dụng canagliflozin. Nên cân nhắc tạm ngưng điều trị canagliflozin ở các bệnh nhân có nhiễm trùng đường tiết niệu phức tạp.

Suy tim

Kinh nghiệm điều trị suy tim NYHA độ III còn hạn chế và chưa có kinh nghiệm sử dụng canagliflozin trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân suy tim NYHA độ IV.

Đánh giá xét nghiệm nước tiểu

Do cơ chế tác động của thuốc, bệnh nhân sử dụng canagliflozin sẽ xét nghiệm dương tính glucose trong nước tiểu.

Lactose

Thuốc có chứa lactose monohydrate. Những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoặc kém hấp thu glucose – galactose không nên dùng Dicaloz 300.

Sodium

Dicaloz 300 chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg)/viên. Nghĩa là về cơ bản thuốc không chứa natri.

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

Phụ nữ có thai

Chưa có thông tin về việc sử dụng canagliflozin ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính trên hệ sinh sản.

Không nên sử dụng canagliflozin trong thai kỳ. Nếu phát hiện có thai, nên ngưng sử dụng canagliflozin.

Phụ nữ cho con bú

Chưa rõ liệu canagliflozin và/hoặc các chất chuyển hóa có bài tiết vào sữa ở người. Dữ liệu dược lực học/độc tính trên động vật cho thấy canagliflozin/các chất chuyển hóa bài tiết vào sữa và có tác động được lý lên chuột con đang bú và chuột con đã tiếp xúc với canagliflozin. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh. Không nên dùng canagliflozin ở phụ nữ đang cho con bú.

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

Canagliflozin không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể lên khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Tuy nhiên, cần cảnh báo bệnh nhân về nguy cơ hạ đường huyết khi dùng phối hợp canagliflozin với insulin hoặc chất kích thích tiết insulin và tăng nguy cơ xảy ra tác dụng không mong muốn liên quan đến

giảm thể tích (như chóng mặt tư thế).

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Tương tác dược lực học

Thuốc lợi tiểu

Canagliflozin có thể tăng thêm tác dụng của thuốc lợi tiểu và làm tăng nguy cơ mất nước và tụt huyết áp.

Insulin và chất kích thích tiết insulin

Insulin và các chất kích thích tiết insulin (như sulphonylurea) có thể gây tụt đường huyết. Do đó, nên dùng liều insulin hoặc chất kích thích tiết insulin thấp hơn để giảm nguy cơ tụt đường huyết khi dùng phối hợp với canagliflozin.

Tương tác dược động học

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên canagliflozin

Canagliflozin được chuyển hóa chủ yếu bởi liên hợp glucuronide 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: *Breast cancer resistance protein*).

Các chất cảm ứng enzyme (như St. John's wort [*Hypericum perforatum*], rifampicin, các barbiturate, phenytoin, carbamazepine, ritonavir, efavirenz) có thể làm giảm nồng độ canagliflozin. Sau khi dùng đồng thời canagliflozin và rifampicin (là chất cảm ứng nhiều chất vận chuyển chủ động và enzyme chuyển hóa thuốc), nồng độ toàn thân (AUC) và nồng độ đỉnh (C_{max}) của canagliflozin giảm lần lượt 51% và 28%. Nồng độ canagliflozin giảm có thể dẫn đến giảm hiệu quả điều trị.

Nếu bắt buộc dùng đồng thời canagliflozin với một chất cảm ứng kết hợp UGT enzyme và protein vận chuyển, nên theo dõi kiểm soát đường huyết để đánh giá đáp ứng của canagliflozin. Nếu bắt buộc sử dụng một chất cảm ứng các UGT enzyme đồng thời với canagliflozin, cân nhắc tăng liều canagliflozin lên 300 mg/ngày nếu bệnh nhân dung nạp canagliflozin 100 mg x 1 lần/ngày, có eGFR ≥ 60 ml/phút/1,73 m² hoặc CrCl ≥ 60 ml/phút và cần kiểm soát đường huyết chặt chẽ hơn. Ở bệnh nhân có eGFR từ 45 ml/phút/1,73 m² đến < 60 ml/phút/1,73 m² hoặc CrCl từ 45 ml/phút đến < 60 ml/phút, đang sử dụng canagliflozin 100 mg đồng thời với một chất cảm ứng UGT enzyme và cần kiểm soát đường huyết chặt chẽ thêm, cân nhắc sử dụng các biện pháp hạ glucose khác.

Cholestyramine có thể làm giảm nồng độ canagliflozin. Nên uống canagliflozin trước ít nhất 1 giờ hoặc sau 4 – 6 giờ thời điểm uống nhựa gắn acid mật để giảm thiểu tối đa ảnh hưởng đến hấp thu canagliflozin.

Các nghiên cứu dược động học cho thấy dược động học của canagliflozin không bị ảnh hưởng bởi

3529
T. Y.
I. AN
P. H. A.
VI
I. C. A.

metformin, hydrochlorothiazide, thuốc tránh thai đường uống (ethinyl estradiol và levonorgestrol), ciclosporin và/hoặc probenecid.

Ảnh hưởng của canagliflozin lên các thuốc khác

Digoxin

Phối hợp canagliflozin 300 mg/ngày trong 7 ngày và digoxin liều duy nhất 0,5 mg, sau đó dùng 0,25 mg/ngày trong 6 ngày dẫn đến tăng 20% AUC và 36% C_{max} của digoxin (có thể do ức chế P-gp). Canagliflozin cho thấy hoạt tính ức chế P-gp *in vitro*. Cần theo dõi cẩn thận các bệnh nhân đang dùng digoxin hoặc các glycoside tim khác (như digitoxin).

Dabigatran

Chưa rõ về ảnh hưởng của canagliflozin (là chất ức chế yếu P-gp) lên dabigatran exetilate (cơ chất của P-gp) khi dùng đồng thời. Nồng độ dabigatran có thể tăng lên khi có canagliflozin, nên theo dõi các dấu hiệu chảy máu hoặc thiếu máu khi dùng phối hợp dabigatran và canagliflozin.

Simvastatin

Phối hợp canagliflozin 300 mg x 1 lần/ngày trong 6 ngày và liều duy nhất simvastatin 40 mg (là cơ chất của CYP3A4) dẫn đến tăng 12% AUC và 9% C_{max} của simvastatin, tăng 18% AUC và 26% C_{max} của simvastatin acid. Sự tăng nồng độ simvastatin và simvastatin acid không có ý nghĩa lâm sàng.

Không thể loại trừ khả năng ức chế BCRP ở đường ruột của canagliflozin, canagliflozin có thể làm tăng nồng độ các thuốc vận chuyển bởi BCRP (một số statin như rosuvastatin và một số thuốc chống ung thư).

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

Cản trở định lượng 1,5-AG

Canagliflozin làm tăng nồng độ glucose niệu, có thể làm giảm nồng độ 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) và dẫn đến kết quả định lượng 1,5-AG không đủ tin cậy trong đánh giá kiểm soát đường huyết. Do đó, không nên sử dụng xét nghiệm định lượng 1,5-AG để đánh giá kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đang điều trị với canagliflozin. Nên liên hệ nhà sản xuất của xét nghiệm 1,5-AG để biết thêm chi tiết.

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.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)

Nên ngừng thuốc và đến gặp bác sĩ ngay nếu xảy ra các tác dụng không mong muốn sau:

- Phản ứng dị ứng nghiêm trọng (hiếm gặp, có thể ảnh

hưởng đến 1/1.000 người), với các triệu chứng: sưng mắt, môi, lưỡi hoặc họng, có thể dẫn đến khó thở hoặc khó nuốt.

- Đái tháo đường nhiễm toan ceton (hiếm gặp, có thể ảnh hưởng đến 1/1.000 người), với các triệu chứng:

- o Tăng nồng độ ceton trong máu hoặc nước tiểu.
- o Sụt cân nhanh.
- o Cảm thấy yếu.
- o Đau bụng.
- o Khát nhiều.
- o Thở nhanh và sâu.
- o Lú lẫn.
- o Buồn ngủ bất thường hoặc mệt mỏi.
- o Hơi thở có mùi ngọt, miệng có vị ngọt hoặc vị kim loại, nước tiểu hoặc mồ hôi có màu lạ.

Đái tháo đường nhiễm toan ceton có thể xảy ra ở bất kỳ mức glucose huyết nào và xảy ra thường xuyên hơn khi chức năng thận giảm.

- Mất nước (ít gặp, có thể ảnh hưởng đến 1/100 người): Mất dịch cơ thể quá mức, xảy ra thường xuyên hơn ở bệnh nhân cao tuổi (≥ 75 tuổi), bệnh nhân có bệnh thận và bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu. Các triệu chứng thường gặp:

- o Cảm thấy xây xẩm hoặc chóng mặt.
- o Bất tỉnh hoặc cảm thấy chóng mặt hoặc ngất xỉu khi đứng dậy.
- o Miệng khô hoặc dính, cảm thấy khát nhiều.
- o Cảm thấy yếu hoặc mệt mỏi.
- o Đi tiểu ít hoặc không có nước tiểu.
- o Nhịp tim nhanh.

- Tụt đường huyết (rất thường gặp, có thể ảnh hưởng đến $> 1/10$ người), xảy ra khi dùng đồng thời canagliflozin và insulin hoặc một sulphonylurea (như glimepiride hoặc glipizide), với các triệu chứng:

- o Nhìn mờ.
- o Châm chích môi.
- o Run, toát mồ hôi và nhìn nhợt nhạt.
- o Thay đổi tâm trạng hoặc cảm thấy lo lắng, lú lẫn.

- Nhiễm trùng đường tiết niệu (thường gặp, có thể ảnh hưởng đến 1/10 người), triệu chứng nhiễm trùng đường tiết niệu nghiêm trọng:

- o Sốt và/hoặc ớn lạnh.
- o Cảm giác nóng rát khi tiểu tiện.
- o Đau lưng hoặc hông.

Tóm tắt các ADR

Tần suất các tác dụng không mong muốn được định nghĩa như sau: Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1.000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10.000$) hoặc chưa rõ tần suất (không thể ước tính từ các dữ liệu sẵn có).



Bảng 2. Bảng tóm tắt ADR từ các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng placebo và kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành

Hệ cơ quan Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	
Rất thường gặp	Nấm <i>Candida</i> âm hộ - âm đạo ^{b,j}
Thường gặp	Viêm quy đầu hoặc viêm bao quy đầu ^{b,k} , nhiễm trùng tiết niệu (viêm bàng quang và niệu quản đã được báo cáo sau khi lưu hành thuốc)
Chưa rõ tần suất	Viêm cân hoại tử vùng đáy chậu (hoại thư Fournier)
Rối loạn hệ miễn dịch	
Hiếm gặp	Phản ứng quá mẫn
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Rất thường gặp	Tụt đường huyết khi phối hợp với insulin hoặc sulphonylurea
Ít gặp	Mất nước ^a
Hiếm gặp	Nhiễm toan ceton do đái tháo đường ^b
Rối loạn hệ thần kinh	
Ít gặp	Chóng mặt tư thế ^a , ngất ^a
Rối loạn mạch máu	
Ít gặp	Tụt huyết áp ^a , hạ huyết áp tư thế ^a
Rối loạn tiêu hóa	
Thường gặp	Táo bón, khát ^f , buồn nôn
Rối loạn da và mô dưới da	
Ít gặp	Nhạy cảm ánh sáng, phát ban ^g , mày đay
Hiếm gặp	Phù mạch
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Ít gặp	Gãy xương ^h
Rối loạn thận và tiết niệu	
Thường gặp	Đa niệu, tiểu lắt nhắt ⁱ
Ít gặp	Suy thận (chủ yếu khi xảy ra giảm thể tích tuần hoàn)
Xét nghiệm	
Thường gặp	Rối loạn lipid máu ^l , tăng haematocrit ^{b,m}
Ít gặp	Tăng creatinine máu ^{b,n} , tăng urea máu ^{b,o} , tăng kali máu ^{b,p} , tăng phosphate máu ^q
Phẫu thuật và thủ thuật y khoa	
Ít gặp	Cắt bỏ chi dưới (chủ yếu là ngón chân và giữa bàn chân) đặc biệt ở bệnh nhân có nguy cơ bệnh tim mạch cao ^b
^a Liên quan đến giảm thể tích tuần hoàn, xem phần Cảnh	

báo và thận trọng khi dùng thuốc.

^{b,d} Xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**.

^e Dữ liệu an toàn từ các nghiên cứu riêng lẻ (bao gồm nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận trung bình, bệnh nhân lớn tuổi (≥ 55 tuổi đến ≤ 80 tuổi), bệnh nhân có nguy cơ tim mạch và thận cao) cho kết quả phù hợp với các tác dụng không mong muốn trong bảng này.

^f Khát bao gồm các thuật ngữ: Khát, khô miệng và chứng khát nhiều.

^g Phát ban bao gồm các thuật ngữ: Phát ban đỏ, phát ban toàn thân, phát ban dát, phát ban dát sần, phát ban sần, phát ban ngứa, phát ban mụn mủ và phát ban mụn nước.

^h Liên quan đến gãy xương.

ⁱ Đa niệu hoặc tiểu lắt nhắt bao gồm các thuật ngữ: Đa niệu, tiểu lắt nhắt, tiểu gấp, tiểu đêm và tăng lượng nước tiểu.

^j Nấm *Candida* âm hộ - âm đạo bao gồm các thuật ngữ: Nấm *Candida* âm hộ - âm đạo, nhiễm nấm âm hộ - âm đạo, viêm âm hộ - âm đạo, nhiễm trùng âm đạo, viêm âm hộ và nhiễm nấm bộ phận sinh dục.

^k Viêm quy đầu hoặc viêm bao quy đầu bao gồm các thuật ngữ: Viêm quy đầu, viêm bao quy đầu, viêm quy đầu nhiễm nấm *Candida* và nhiễm nấm bộ phận sinh dục.

^l Tỷ lệ trung bình lipid tăng thêm so với ban đầu: (Canagliflozin 100 mg và 300 mg so với placebo): Cholesterol toàn phần: 3,4% và 5,2% so với 0,9%; HDL-cholesterol: 9,4% và 10,3% so với 4,0%; LDL-cholesterol: 5,7% và 9,3% so với 1,3%; Non-HDL-cholesterol: 2,2% và 4,4% so với 0,7%; Triglyceride: 2,4% và 0,0% so với 7,6%.

^m Tỷ lệ trung bình thay đổi haematocrit so với ban đầu: 2,4% và 2,5% (tương ứng canagliflozin 100 mg và 300 mg) so với 0,0% (nhóm placebo).

ⁿ Tỷ lệ trung bình thay đổi creatinine so với ban đầu: 2,8% và 4,0% (tương ứng canagliflozin 100 mg và 300 mg) so với 1,5% (nhóm placebo).

^o Tỷ lệ trung bình thay đổi BUN so với ban đầu: 17,1% và 18,0% (tương ứng canagliflozin 100 mg và 300 mg) so với 2,7% (nhóm placebo).

^p Tỷ lệ trung bình thay đổi kali huyết so với ban đầu: 0,5% và 1,0% (tương ứng canagliflozin 100 mg và 300 mg) so với 0,6% (nhóm placebo).

^q Tỷ lệ trung bình thay đổi phosphate huyết tương so với ban đầu: 3,6% và 5,1% (tương ứng canagliflozin 100 mg và 300 mg) so với 1,5% (nhóm placebo).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi xảy ra các ADR nghiêm trọng, ngưng dùng thuốc và áp dụng các biện pháp xử trí thích hợp.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc được sự hướng dẫn của nhân viên y tế khi sử dụng thuốc

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Liều duy nhất canagliflozin lên tới 1.600 mg ở người khỏe mạnh và liều canagliflozin 300 mg x 2 lần/ngày

trong 12 tuần ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 được dung nạp tốt.

Cách xử trí quá liều

Trong trường hợp quá liều, áp dụng các biện pháp hỗ trợ cơ bản như loại bỏ phần thuốc chưa hấp thu từ ống tiêu hóa, theo dõi trên lâm sàng và thực hiện các biện pháp lâm sàng cần thiết.

Canagliflozin được loại bỏ không đáng kể sau khi thẩm phân máu trong 4 giờ. Dự kiến không thể thẩm tách canagliflozin bằng thẩm phân phúc mạc.

ĐƯỢC LỰC HỌC

Nhóm được lý: Thuốc điều trị đái tháo đường, thuốc hạ glucose máu không phải insulin.

Mã ATC: A10BK02.

Cơ chế tác động

Kênh vận chuyển SGLT2 có ở ống lượn gần và chịu trách nhiệm chủ yếu cho việc tái hấp thu glucose từ lòng ống thận. Tăng tái hấp thu glucose qua thận thường xảy ra ở bệnh nhân đái tháo đường và góp phần làm tăng nồng độ glucose huyết kéo dài. Canagliflozin là một thuốc ức chế SGLT2 dùng đường uống. Canagliflozin ức chế SGLT2, làm giảm tái hấp thu glucose từ dịch lọc cầu thận và giảm ngưỡng tái hấp thu glucose ở thận dẫn đến tăng bài niệu glucose, giảm nồng độ glucose huyết tương (qua cơ chế không phụ thuộc insulin) ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2. Sự tăng bài niệu glucose do ức chế SGLT2 dẫn đến lợi tiểu thẩm thấu và giảm huyết áp tâm thu; ngoài ra, tăng bài niệu glucose làm mất calorie và gây sụt cân (đã được chứng minh qua các nghiên cứu trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2).

Tăng bài niệu glucose làm giảm trực tiếp nồng độ glucose trong huyết tương không phụ thuộc hoạt tính insulin. Có sự cải thiện mô hình đánh giá cân bằng nội môi chức năng tế bào beta (*HOMA: Homeostatis Model Assessment beta-cell*) và tăng tiết insulin từ tế bào beta sau khi sử dụng bữa ăn hỗn hợp trong các thử nghiệm lâm sàng của canagliflozin.

Trong các nghiên cứu pha 3, dùng canagliflozin 300 mg trước bữa ăn giúp giảm nồng độ glucose sau ăn nhiều hơn so với liều 100 mg. Tác động này của liều canagliflozin 300 mg có thể do sự ức chế tại chỗ SGLT1 ở ruột (kênh vận chuyển glucose quan trọng ở ruột) khi nồng độ canagliflozin tăng cao trong một thời gian ngắn trong lòng ruột trước khi thuốc được hấp thu (canagliflozin là chất ức chế yếu SGLT1). Chưa quan sát thấy rối loạn hấp thu glucose khi sử dụng canagliflozin.

Canagliflozin tăng vận chuyển natri đến ống lượn xa bằng cách ức chế tái hấp thu glucose và natri phụ thuộc SGLT2 và làm tăng điều hòa ngược ống - cầu thận kèm theo giảm áp lực lọc cầu thận và giảm quá

trình siêu lọc (quan sát được từ các mô hình tiền lâm sàng đái tháo đường và thử nghiệm lâm sàng).

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Được động học của canagliflozin tương tự ở người khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2. Sau khi uống liều duy nhất canagliflozin 100 mg và 300 mg ở người khỏe mạnh, canagliflozin được hấp thu nhanh và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max} trung vị) sau 1 – 2 giờ. C_{max} và AUC huyết tương của canagliflozin tăng tỉ lệ với liều dùng (liều dùng từ 50 – 300 mg). Thời gian bán hủy ($T_{1/2}$) của canagliflozin (biểu thị bằng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn): 10,6 $\pm$ 2,13 giờ (liều 100 mg) và 13,1 $\pm$ 3,28 giờ (liều 300 mg). Trạng thái ổn định đạt được sau 4 – 5 ngày khi dùng liều canagliflozin 100 mg – 300 mg x 1 lần/ngày. Được động học của canagliflozin không phụ thuộc thời gian và thuốc tích lũy trong huyết tương lên đến 36% sau khi dùng đa liều canagliflozin 100 mg và 300 mg.

Hấp thu

Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình của canagliflozin khi dùng đường uống là 65%. Dùng đồng thời với bữa ăn giàu chất béo không ảnh hưởng đến được động học của canagliflozin. Do đó, Dicaloz 300 có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn. Tuy nhiên, dựa trên khả năng giảm glucose huyết sau ăn do tác động làm chậm hấp thu glucose ở ruột, nên sử dụng Dicaloz 300 trước bữa ăn đầu tiên trong ngày.

Phân bố

Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định của canagliflozin sau khi tiêm tĩnh mạch liều duy nhất ở người khỏe mạnh là 83,5 lít, cho thấy canagliflozin phân bố nhiều vào các mô. Canagliflozin liên kết nhiều với protein huyết tương (99%), chủ yếu là albumin. Liên kết với protein không phụ thuộc vào nồng độ canagliflozin trong huyết tương và không thay đổi có ý nghĩa ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận.

Chuyển hóa

Con đường thải trừ qua chuyển hóa chủ yếu của canagliflozin là liên hợp O-glucuronide (glucuronide hóa bởi UGT1A9 và UGT2B4 tạo thành 2 chất chuyển hóa O-glucuronide không hoạt tính). Chuyển hóa qua CYP3A4 (phản ứng oxy hóa) của canagliflozin là con đường thứ yếu ở người (chiếm khoảng 7%).

Trong các nghiên cứu *in vitro*, canagliflozin không ức chế các cytochrome P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 và không cảm ứng CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 ở nồng độ cao hơn nồng độ điều trị. Không quan sát thấy ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng lên CYP3A4.

Thải trừ

Sau khi uống liều duy nhất [^{14}C] canagliflozin ở người khỏe mạnh, 41,5%, 7,0% và 3,2% phóng xạ liên quan được tìm thấy trong phân (lần lượt bao gồm canagliflozin, một chất chuyển hóa hydroxy và một chất chuyển hóa O-glucuronide). Chu trình gan ruột của canagliflozin là không đáng kể.

Khoảng 33% chất đánh dấu phóng xạ liên quan được thải trừ qua nước tiểu, chủ yếu là chất chuyển hóa O-glucuronide (30,5%). Ít hơn 1% lượng canagliflozin được thải trừ dưới dạng không đổi trong nước tiểu. Độ thanh thải của canagliflozin 100 mg và 300 mg nằm trong khoảng từ 1,30 ml/phút đến 1,55 ml/phút.

Canagliflozin là một chất có độ thanh thải thấp, độ thanh thải toàn thân trung bình khoảng 192 ml/phút ở người khỏe mạnh sau khi tiêm tĩnh mạch.

Đối tượng đặc biệt

Suy thận

Một nghiên cứu nhãn mờ, đơn liều đánh giá được động học của canagliflozin 200 mg trên bệnh nhân suy thận ở nhiều mức độ khác nhau (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 ($\text{CrCl} \geq 80$ ml/phút), 8 bệnh nhân suy thận nhẹ ($50 \text{ ml/phút} \leq \text{CrCl} < 80 \text{ ml/phút}$), 8 bệnh nhân suy thận trung bình ($30 \text{ ml/phút} \leq \text{CrCl} < 50 \text{ ml/phút}$), 8 bệnh nhân suy thận nặng ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/phút}$) và 8 bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối đang thẩm phân máu.

C_{max} của canagliflozin tăng lần lượt 13%, 29% và 29% ở nhóm suy thận nhẹ, trung bình và nặng nhưng không tăng ở nhóm đang thẩm phân máu. Khi so sánh với nhóm khỏe mạnh, AUC huyết tương của canagliflozin tăng lần lượt khoảng 17%, 63% và 50% ở nhóm suy thận nhẹ, trung bình và nặng, nhóm đang thẩm phân máu có AUC tương tự nhóm khỏe mạnh. Canagliflozin được loại bỏ không đáng kể qua thẩm phân máu.

Suy gan

So với người có chức năng gan bình thường, tỉ lệ trung bình C_{max} và AUC_{∞} của canagliflozin là 107% và 110% (bệnh nhân suy gan Child-Pugh loại A – suy gan nhẹ), 96% và 111% (bệnh nhân suy gan Child-Pugh loại B – suy gan trung bình) sau khi dùng liều duy nhất canagliflozin 300 mg.

Những khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng. Chưa đủ kinh nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân suy gan Child-Pugh loại C (suy gan nặng).

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Tuổi không ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng lên được động học của canagliflozin dựa trên phân tích được động học dân số.

Trẻ em

Một nghiên cứu pha I đã khảo sát được động học và được lực học của canagliflozin trên trẻ em và thanh thiếu niên ≥ 10 đến < 18 tuổi mắc đái tháo đường tuýp 2. Đáp ứng được động học và được lực học quan sát được tương tự người trưởng thành.

Các đối tượng đặc biệt khác

Được lý di truyền

Cả UGT1A9 và UGT2B4 đều có tính đa hình di truyền. Một nghiên cứu phân tích gộp cho thấy AUC của canagliflozin tăng 26% ở người mang UGT1A9*1/*3 và 18% ở người mang UGT2B4*2/*2. Sự tăng nồng độ canagliflozin không có ý nghĩa lâm sàng. Ảnh hưởng của đồng hợp tử (UGT1A9*3/*3, tần suất $< 0,1\%$) có thể rõ rệt hơn nhưng chưa được nghiên cứu.

Giới tính, chủng tộc hoặc chỉ số khối cơ thể (BMI: *Body mass index*) không ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng lên được động học của canagliflozin dựa trên phân tích được động học dân số.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

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

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

CƠ SỞ SẢN XUẤT



TRÁCH NHIỆM TRON YEN

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI

(Savipharma J.S.C)

Lô Z01-02-03a, Khu công nghiệp trong Khu chế xuất Tân Thuận, Phường Tân Thuận Đông, Quận 7, Thành phố Hồ Chí Minh.

Điện thoại: (028) 37700142-143-144

Fax: (028) 37700145

Tp Hồ Chí Minh, ngày 05 tháng 02 năm 2024

KT TỔNG GIÁM ĐỐC
PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC (CL-KHCN)



DS. LÊ THANH BÌNH