

Thường dùng sự dụng thuốc
Rx Thuốc kê đơn

Glafofin

Viên nén bao phim

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

- Thành phần được chất: Dapagliflozin 5 mg; 10 mg (dưới dạng dapagliflozin propandiol monohydrat).

- Thành phần đã được: Cellulose vi tinh thể, lactose khan, crospovidon, silic dioxyd keo khan, magnesi stearat, PVA, PEG 6000, talc, titan dioxyd, oxyd sắt vàng.

DẠNG BẢO CHẾ

- Viên nén bao phim.

- Mổ tả:

GLAFOGIN 5: Viên nén tròn, bao phim màu vàng, hai mặt lõm.

GLAFOGIN 10: Viên nén hình oval, bao phim màu vàng, hai mặt lõm.

CHỈ ĐỊNH

Đái tháo đường tuýp 2

- GLAFOGIN được chỉ định như một liệu pháp bổ sung trong điều trị đái tháo đường tuýp 2 chưa được kiểm soát đầy đủ với chế độ ăn uống và luyện tập ở người lớn:

+ Đơn trị liệu khi metformin được cho là không thích hợp do không dung nạp.

+ Phối hợp với các thuốc khác trong điều trị đái tháo đường tuýp 2.

Suy tim

- GLAFOGIN được chỉ định ở người trưởng thành trong điều trị suy tim mạn tính có triệu chứng với giảm phân suất tống máu.

Bệnh thận mạn tính

- GLAFOGIN được chỉ định ở người trưởng thành trong điều trị bệnh thận mạn tính.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Đái tháo đường tuýp 2

- Liều khuyến cáo của dapagliflozin là 10 mg x 1 lần/ngày.

- Khi phối hợp dapagliflozin với insulin hoặc thuốc làm tăng tiết insulin (như sulphonylure), nên xem xét giảm liều của insulin hoặc thuốc làm tăng tiết insulin nhằm giảm nguy cơ hạ đường huyết.

Suy tim

- Liều khuyến cáo là 10 mg dapagliflozin x 1 lần/ngày.

- Trong nghiên cứu DAPA-HF, dapagliflozin được sử dụng cùng với các liệu pháp điều trị suy tim khác.

Bệnh thận mạn tính

- Liều khuyến cáo là 10 mg dapagliflozin x 1 lần/ngày.

- Trong nghiên cứu DAPA-CKD, dapagliflozin được sử dụng cùng với các liệu pháp điều trị bệnh thận mạn tính khác.

Các đối tượng đặc biệt

Suy thận

- Không cần điều chỉnh liều dựa trên chức năng thận.

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

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

Suy gan

- Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình. Ở những bệnh nhân suy gan nặng, nên bắt đầu với liều 5 mg. Nếu dung nạp tốt, có thể tăng liều đến 10 mg khi chỉ định.

Người cao tuổi (> 65 tuổi)

- Không cần điều chỉnh liều dựa trên tuổi tác.

Bệnh nhi

- Tính an toàn và hiệu quả của GLAFOGIN ở trẻ em từ 0 đến dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Không có sẵn dữ liệu.

Cách dùng

- Uống nguyên viên với nửa ly nước.

- GLAFOGIN có thể uống 1 lần/ngày tại bất kỳ thời điểm nào trong ngày và cùng hoặc không cùng với thức ăn.

- Nếu một lần quên dùng thuốc, hãy uống ngay khi nhớ ra nếu thời gian dùng tiếp theo cách 12 giờ hoặc hơn. Trong trường hợp ít hơn 12 giờ, hãy bỏ qua liều đã quên và dùng liều kế tiếp vào thời điểm như kế hoạch. Không uống liều gấp đôi để bù cho liều đã quên.

- Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi dùng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Bệnh nhân mẫn cảm với được chất hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Suy thận

- Kinh nghiệm còn hạn chế trong việc bắt đầu điều trị với dapagliflozin ở những bệnh nhân có eGFR < 25 mL/phút/1,73 m² và không có kinh nghiệm trong việc bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân có eGFR < 15 mL/phút/1,73 m². Do đó, không khuyến cáo bắt đầu điều trị với dapagliflozin ở những bệnh nhân có eGFR < 15 mL/phút/1,73 m².

- Hiệu quả hạ đường huyết của dapagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận và suy giảm ở những bệnh nhân có eGFR < 45 mL/phút/1,73 m², hiệu quả có thể biến mất ở những bệnh nhân suy thận nghiêm trọng.

- Ở những bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (eGFR < 60 mL/phút/1,73 m²), tỷ lệ bệnh nhân điều trị với dapagliflozin gặp tác dụng không mong muốn bao gồm tăng hoocmon tuyến cận giáp (PTH) và hạ huyết áp cao hơn so với nhóm dùng giả dược.

Suy gan

- Kinh nghiệm còn hạn chế trong các nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân suy gan. Sự phơi nhiễm với dapagliflozin có thể tăng ở những bệnh nhân suy gan nặng.

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

- Do cơ chế tác động, dapagliflozin làm tăng sự bài tiết nước tiểu và có thể dẫn đến tình trạng hạ huyết áp ở mức độ vừa phải đã được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng. Tình trạng này rõ ràng hơn ở những bệnh nhân có nồng độ glucose trong máu rất cao.

- Cần thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ hạ huyết áp do dapagliflozin, như bệnh nhân đang điều trị bệnh tăng huyết áp có tiền sử hạ huyết áp hoặc những người cao tuổi.

- Trong trường hợp gặp phải những tình trạng có thể làm suy giảm thể tích tuần hoàn (như bệnh đường tiểu hóa), cần theo dõi cẩn thận tình trạng thể tích (như khám tổng quát, đo huyết áp, xét nghiệm bổm gan và dung tích hồng cầu và điện giải). Cần ngưng sử dụng dapagliflozin tạm thời ở những bệnh nhân suy giảm thể tích tuần hoàn cho đến khi bồi hoàn được sự thiếu hụt thể tích.

Nhiễm toan ceton do đái tháo đường

- Các trường hợp hiếm gặp của DKA, bao gồm các tình trạng đe dọa tính mạng hoặc tử vong đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với thuốc ức chế SGLT2, bao gồm cả dapagliflozin. Trong một số trường hợp, sự xuất hiện của tình trạng này là không điển hình khi chỉ có giá trị đường huyết tăng ở mức vừa phải, dưới 14 mmol/L (250 mg/dL).

- Nguy cơ nhiễm toan ceton do đái tháo đường phát được xem xét ở những trường hợp có các triệu chứng không đặc hiệu như buồn nôn, nôn, chán ăn, đau bụng, khát nước quá mức, khô thở, nhiễm lấm, mệt mỏi bất thường hoặc buồn ngủ. Bệnh nhân nên được đánh giá tình trạng nhiễm toan ceton do đái tháo đường ngay lập tức nếu xuất hiện các triệu chứng trên bất kể mức đường huyết.

- Ở những bệnh nhân nghi ngờ hoặc chẩn đoán có DKA, nên ngưng sử dụng dapagliflozin ngay lập tức.

- Nên ngưng điều trị ở những bệnh nhân phải nhập viện cho các cuộc phẫu thuật lớn hoặc các bệnh cấp tính nghiêm trọng. Những bệnh nhân này cũng cần được kiểm soát lượng ceton. Do nồng độ ceton trong máu được ưu tiên hơn so với trong nước tiểu. Việc điều trị với dapagliflozin có thể bắt đầu lại một khi giá trị ceton trở về 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.

- Bệnh nhân có nguy cơ cao mắc phải DKA bao gồm những bệnh nhân có dự trữ chức năng tế bào beta thấp (như bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có C-peptid thấp hoặc đái tháo đường tuýp 1 mới chẩn đoán), ở người lớn (LADA) hoặc những bệnh nhân có tiền sử viêm tụy, bệnh nhân gặp phải tình trạng dẫn đến việc hạn chế ăn hoặc mất nước nghiêm trọng, bệnh nhân giảm liều insulin hoặc bệnh nhân tăng liều insulin theo yêu cầu do bệnh lý cấp tính, phẫu thuật hoặc lạm dụng rượu.

- Cần thận trọng khi dùng SGLT2 ở những bệnh nhân này.

- Không nên bắt đầu lại với thuốc ức chế SGLT2 ở những bệnh nhân đã trải qua DKA trong khi điều trị với thuốc ức chế SGLT2 trừ khi yếu tố thúc đẩy rõ ràng khác đã được xác định và giải quyết.

- Trong các nghiên cứu điều trị đái tháo đường tuýp 1 với dapagliflozin, DKA được báo cáo với tần suất thường gặp. Không nên sử dụng dapagliflozin để điều trị ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1.

Viêm mô hoại tử vùng đáy chậu (hoại thư Fournier)

- Đã có báo cáo sau lưu hành về các trường hợp viêm mô hoại tử vùng đáy chậu (hoại thư Fournier) ở các bệnh nhân nam và nữ sử dụng thuốc ức chế SGLT2. Đây là biến cố hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và có thể đe dọa tính mạng đòi hỏi phải can thiệp phẫu thuật khẩn cấp và điều trị bằng kháng sinh.

- Bệnh nhân nên tìm kiếm sự trợ giúp y tế nếu trải qua sự kết hợp các triệu chứng đau, đau khi đi, sưng, phát ban, sưng ở bộ phận sinh dục hoặc tăng sinh mẩn ngứa với sốt và khó chịu. Cần nhận thức rằng nhiễm khuẩn niệu – sinh dục hoặc áp xe quanh hậu môn có thể xảy ra trước khi viêm mô hoại tử xuất hiện. Nếu nghi ngờ hoại thư Fournier, nên ngưng dapagliflozin và điều trị kịp thời (bao gồm cả kháng sinh và phẫu thuật cắt lọc mô hoại tử).

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu

- Việc bài tiết glucose qua nước tiểu có thể liên quan đến sự gia tăng nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiết niệu. Cần tạm thời ngưng dùng dapagliflozin khi điều trị viêm thận và nhiễm khuẩn huyết do nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Người cao tuổi (> 65 tuổi)

- Bệnh nhân cao tuổi có thể gặp nguy cơ suy giảm thể tích tuần hoàn nhiều hơn và có khả năng đang được điều trị với các thuốc lợi tiểu cao hơn.

- Bệnh nhân cao tuổi có nhiều khả năng bị suy giảm chức năng thận và/hoặc đang được điều trị bằng các thuốc hạ huyết áp có thể làm thay đổi chức năng thận như thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE-I) và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II loại 1 (ARB). Các khuyến nghị tương tự cho chức năng thận ở bệnh nhân cao tuổi như với tất cả các bệnh nhân khác.

Suy tim

- Kinh nghiệm còn hạn chế với dapagliflozin ở bệnh nhân suy tim độ IV theo NYHA.

Bệnh thận mạn tính

- Không có kinh nghiệm với dapagliflozin trong điều trị bệnh thận mạn tính ở những bệnh nhân không bị đái tháo đường không có albumin niệu.

- Dapagliflozin chưa được nghiên cứu trong điều trị bệnh thận mạn tính ở những bệnh nhân có bệnh thận đa nang, những đợt bùng phát viêm cầu thận (viêm thận lupus hoặc viêm mạch liên quan ANCA), đang sử dụng hoặc có sử dụng gần đây liệu pháp gây độc tế bào, ức chế miễn dịch hoặc điều hòa miễn dịch khác, hoặc ở bệnh nhân đã trải qua ghép nội tạng.

Cắt cụt chi dưới

- Đã quan sát thấy sự gia tăng các trường hợp cắt cụt chi dưới (chủ yếu ở ngón chân) trong các nghiên cứu lâm sàng dài hạn đang diễn ra với các chất ức chế SGLT2 khác. Không biết liệu điều này có trở thành tác động của cơ chế nhóm hay không. Điều quan trọng là cần tư vấn cho bệnh nhân cách chăm sóc bàn chân để phòng ngừa dị tật.

Xét nghiệm nước tiểu

- Do cơ chế tác động, bệnh nhân sử dụng dapagliflozin sẽ dương tính khi xét nghiệm glucose trong nước tiểu.

Lactose

- Thuốc chứa tá dược lactose. Do đó, bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về việc không dung nạp galactose, thiếu lactase Lapp hoặc kém hấp thu glucose – galactose không nên dùng thuốc này.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

- Không có dữ liệu về việc sử dụng dapagliflozin ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên chuột đã cho thấy độc tính đối với sự phát triển của thai trong giai đoạn tương ứng với ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ. Vì vậy không khuyến cáo sử dụng dapagliflozin trong suốt ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ.

- Khi phải điều trị có thai, nên ngưng điều trị với dapagliflozin.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

- Không biết liệu dapagliflozin và chất chuyển hóa có được bài tiết qua sữa ở người hay không. Các dữ liệu được lực học/độc tính học trên động vật cho thấy sự bài tiết của dapagliflozin và các chất chuyển hóa qua sữa cũng như tác động được lý trung gian lên các thụ con được nuôi bằng sữa mẹ. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Dapagliflozin không nên sử dụng khi đang nuôi con bằng sữa mẹ.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KIỂM NÁNG LÁNH VÀ HÀM LƯỢNG NƯỚC

- Dapagliflozin được cho là có thể có ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Bệnh nhân nên được cảnh báo về nguy cơ bị đường huyết thấp khi sử dụng đồng thời dapagliflozin với một sulphonylure hoặc insulin.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Tương tác được lực học

Thuốc lợi tiểu

- Dapagliflozin có thể gia tăng tác động lợi tiểu của thuốc lợi tiểu khác, có thể làm gia tăng nguy cơ mất nước và hạ huyết áp.

Insulin và các thuốc làm tăng tiết insulin

- Insulin và các thuốc làm tăng tiết insulin như sulphonylure nên hạ được huyết áp. Vì vậy, có thể cần một liều thấp hơn insulin và các thuốc làm tăng tiết insulin để đạt được mục tiêu hạ đường huyết ở những bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 khi dùng chung với dapagliflozin.

Tương tác được động học

- Dapagliflozin được chuyển hóa chủ yếu nhờ sự liên hợp với glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

- Trong các nghiên cứu *in vitro*, dapagliflozin không ức chế CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 và CYP3A4 cũng không gây cảm ứng CYP1A2, CYP2B6 hoặc CYP3A4. Vì vậy, dapagliflozin được dự đoán không làm thay đổi độ thanh thải của các thuốc được chuyển hóa qua các enzyme này.

Tác động của thuốc khác lên dapagliflozin

- Các nghiên cứu tương tác được tiến hành trên các đối tượng khỏe mạnh với thiết kế chủ yếu sử dụng liều đơn đã cho thấy được động học của dapagliflozin không bị thay đổi bởi metformin, pioglitazone, sitagliptin, glimepirid, voglibose, hydrochlorothiazid, bumetanid, valsartan, hoặc simvastatin.

- Sau khi dùng chung dapagliflozin với rifampicin (một chất cảm ứng nhiều chất vận chuyển tích cực và enzyme chuyển hóa thuốc khác nhau), đã quan sát thấy AUC của dapagliflozin giảm 22%, nhưng không có ý nghĩa lâm sàng lên sự bài tiết của glucose qua nước tiểu trong 24 giờ. Vì vậy không khuyến cáo điều chỉnh liều. Kết quả tương tự được mong đợi khi dùng chung dapagliflozin với các chất cảm ứng khác (như carbamazepin, phenytoin, phenobarbital).

- Sau khi sử dụng đồng thời dapagliflozin với acid metformen (một chất ức chế UGT1A9), đã ghi nhận sự phơi nhiễm toàn thân với dapagliflozin tăng 55%, nhưng không có tác động có ý nghĩa lâm sàng lên sự bài tiết của glucose qua nước tiểu trong 24 giờ. Vì vậy không khuyến cáo điều chỉnh liều.



Trình bày theo dạng bảng và sơ đồ để dễ hiểu.

- Trong các nghiên cứu tương tác được tiến hành trên các đối tượng khỏe mạnh với thiết kế chủ yếu sử dụng liều đơn, dapagliflozin không làm thay đổi được động học của metformin, pioglitazone, sitagliptin, glimepirid, hydrochlorothiazid, bumetanid, valsartan, digoxin (chất nền P-gp) hoặc warfarin (S-warfarin, chất nền CYP2C9), hoặc tác dụng chống đông máu của warfarin được đo bằng INR. Phối hợp liều đơn dapagliflozin 20 mg và simvastatin (chất nền CYP3A4) làm tăng 19% AUC của simvastatin và 31% AUC của acid simvastatin. Sự gia tăng phối hợp liều đơn simvastatin và acid simvastatin không được xem là có liên quan đến lâm sàng.
- **Ảnh hưởng lên định lượng phân tử L, 5-anhydroglucitol (L, 5-AG)**
- Theo dõi đường huyết bằng xét nghiệm 1,5 – AG không được khuyến cáo vì phép đo 1,5 – AG không đáng tin cậy trong đánh giá đường huyết ở những bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế SGLT2. Nếu sử dụng các phương pháp khác để theo dõi kiểm soát đường huyết.
- **Bệnh nhi**
- Các nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện trên người trưởng thành.

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

Tóm tắt dữ liệu an toàn

Dãi tháo đường tuýp 2

- Hơn 15.000 bệnh nhân đã được điều trị với dapagliflozin trong nghiên cứu lâm sàng bệnh dãi tháo đường tuýp 2. Các đánh giá chủ yếu về tính an toàn và khả năng dung nạp được thực hiện trong phân tích tổng hợp định trước ở 13 nghiên cứu đối chứng giả được ngăn hạn, với 2.360 bệnh nhân điều trị bằng dapagliflozin 10 mg và 2.295 bệnh nhân điều trị bằng giả được.
- Trong nghiên cứu về tác động lên tim mạch của dapagliflozin, 8.574 bệnh nhân sử dụng dapagliflozin 10 mg và 8.569 bệnh nhân sử dụng giả được trong một thời gian trung bình là 48 tháng. Tổng cộng có 30.623 bệnh nhân đã sử dụng dapagliflozin.
- Các phản ứng bất lợi được báo cáo thường xuyên nhất thông qua các thử nghiệm lâm sàng là nhiễm khuẩn bộ phận sinh dục.
- **Suy tim**
- Trong nghiên cứu hệ quả của dapagliflozin trên tim mạch ở những bệnh nhân suy tim với giảm phân suất tống máu (DAPA-HF), 2.368 bệnh nhân được điều trị với dapagliflozin 10 mg và 2.368 bệnh nhân điều trị với giả được trong thời gian trung bình 18 tháng. Mẫu bệnh nhân bao gồm các bệnh nhân dãi tháo đường tuýp 2, bệnh nhân không mắc dãi tháo đường và bệnh nhân với eGFR ≥ 30 mL/phút/1,73 m².
- Hồ sơ an toàn tổng thể của dapagliflozin ở những bệnh nhân suy tim phù hợp với hồ sơ an toàn đã biết của dapagliflozin.

Bệnh thận mạn tính

- Trong nghiên cứu tác động trên thận của dapagliflozin ở những bệnh nhân có bệnh thận mạn tính (DAPA-CKD), 2.149 bệnh nhân được điều trị với dapagliflozin 10 mg và 2.149 bệnh nhân dùng giả được trong thời gian nghiên cứu trung bình 27 tháng. Đối tượng bệnh nhân bao gồm bệnh nhân dãi tháo đường tuýp 2 và không bị dãi tháo đường, có eGFR ≥ 25 đến ≤ 75 mL/phút/1,73 m². Việc điều trị được tiếp tục nếu eGFR giảm về mức dưới 25 mL/phút/1,73 m².
- Hồ sơ an toàn tổng thể của dapagliflozin ở những bệnh nhân có bệnh thận mạn tính phù hợp với hồ sơ an toàn đã biết của dapagliflozin.

Các phản ứng bất lợi

- Các phản ứng bất lợi sau đây được xác định trong các nghiên cứu lâm sàng đối chứng giả được và giám sát sau lưu hành. Không phân ứng nào được nhận thấy có liên quan đến liều. Các phản ứng bất lợi liệt kê dưới đây được phân loại theo hệ thống cơ quan và tần suất gặp phải.
- Các phản ứng bất lợi được phân nhóm theo tần suất: Rất thường gặp (ADR $\geq 1/10$), thường gặp (1/100 $\leq$ ADR $< 1/10$), ít gặp (1/1000 $\leq$ ADR $< 1/100$), hiếm gặp (1/10000 $\leq$ ADR $< 1/1000$), rất hiếm gặp (ADR $< 1/10000$) và không rõ tần suất (không ước tính được từ dữ liệu sẵn có).

Nhiễm trùng và ký sinh trùng

- + Thường gặp: viêm âm hộ - âm đạo, viêm quy đầu, nhiễm khuẩn đường sinh dục, nhiễm khuẩn đường tiết niệu.
- + Ít gặp: nhiễm nấm.
- + Không rõ tần suất: viêm mô hoại tử vùng đáy chậu (hoại thư Fournier).

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa

- + Rất thường gặp: hạ đường huyết (khi dùng với SU hoặc insulin).
- + Ít gặp: giảm thể tích tuần hoàn, khát nước.
- + Hiếm gặp: nhiễm toan ceton do dãi tháo đường (khi sử dụng trong dãi tháo đường tuýp 2).

Rối loạn hệ thần kinh

- + Thường gặp: chóng mặt.
- + Ít gặp: táo bón, khô miệng.

Rối loạn da và mô dưới da

- + Thường gặp: phát ban.
- + Rất hiếm gặp: phù mạch.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

- + Thường gặp: đau lưng.

Rối loạn thận và hệ tiết niệu

- + Thường gặp: tiểu khó, tiểu nhiều.
- + Ít gặp: tiểu đêm.

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú

- + Ít gặp: ngứa âm hộ - âm đạo, ngứa đường sinh dục.

Xét nghiệm

- + Thường gặp: tăng dung tích hồng cầu, giảm độ thanh thải creatinin tại thận khi bắt đầu điều trị, rối loạn lipid máu.
- + Hiếm gặp: tăng creatinin trong máu khi bắt đầu điều trị, tăng ure huyết, giảm cân.

QUẢ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quả liều

Dapagliflozin không cho thấy bất kỳ độc tính nào trên các đối tượng khỏe mạnh khi uống liều đơn lên đến 500 mg (gấp 50 lần so với liều tối đa được khuyến cáo ở người). Đã phát hiện thấy glucose trong nước tiểu ở những đối tượng này trong một khoảng thời gian liên quan đến liều (ít nhất 5 ngày đối với liều 500 mg) với không có ghi nhận về mất nước, hạ huyết áp hoặc mất cân bằng điện giải và không có tác động có ý nghĩa lâm sàng lên khoảng QTc. Tỷ lệ của hạ đường huyết là tương đương với giả được. Trong các nghiên cứu lâm sàng sử dụng liều 100 mg x 1 lần/ngày (gấp 10 lần liều tối đa được khuyến cáo ở người) trong 2 tuần trên các đối tượng khỏe mạnh và dãi tháo đường tuýp 2, tỷ lệ hạ đường huyết cao hơn một chút so với nhóm dùng giả được và không liên quan đến liều. Tỷ lệ của những phản ứng bất lợi bao gồm cả mất nước hoặc hạ huyết áp là tương đương với giả được, không có thay đổi nào liên quan đến liều có ý nghĩa lâm sàng trong các thông số xét nghiệm bao gồm cả các chất điện giải trong huyết thanh và dấu ấn sinh học của chức năng thận.

Cách xử trí

Trong các trường hợp quá liều, nên bắt đầu bằng điều trị hỗ trợ thích hợp tùy theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Việc loại bỏ dapagliflozin bằng lọc máu chưa được nghiên cứu.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm được lý: Thuốc dùng trong điều trị dãi tháo đường, chất ức chế kênh đồng vận chuyển natri – glucose 2 (SGLT2).

MAATC: A10BK01

Cơ chế tác dụng:

- Dapagliflozin là một chất ức chế rất mạnh (Ki: 0,55 nM), chọn lọc và thuận nghịch SGLT2. SGLT2, sự ức chế SGLT2 gây ra bởi dapagliflozin làm giảm sự tái hấp thu glucose từ dịch lọc cầu thận ở ống lượn gần, đồng thời làm giảm sự tái hấp thu natri dẫn đến sự thải trừ glucose qua nước tiểu và bài niệu thẩm thấu. Do đó dapagliflozin làm tăng sự vận chuyển natri đến ống lượn xa, điều được cho là làm tăng phân phối các thuốc tại các mô đích, giảm huyết áp, giảm tiến triển tại và hậu tai, có thể có tác dụng có lợi cho tái cấu trúc cơ tim. Các tác động khác bao gồm tăng hematocrit và giảm cân. Lợi ích của dapagliflozin lên tim mạch và thận không chỉ phụ thuộc vào tác động giảm đường huyết và không giới hạn ở những bệnh nhân dãi tháo đường như đã được chứng minh trong nghiên cứu DAPA-HF và DAPA-CKD.
- Dapagliflozin cải thiện nồng độ glucose trong huyết tương cao lúc đói và sau ăn bằng cách giảm

sự tái hấp thu glucose ở thận dẫn đến sự bài tiết glucose qua nước tiểu. Sự bài tiết glucose (tác dụng tăng glucose niệu) được quan sát thấy sau khi dùng liều đầu tiên, tiếp tục trong khoảng 24 giờ dùng thuốc và duy trì trong suốt thời gian điều trị. Lượng glucose được loại bỏ qua thận thông qua cơ chế trên phụ thuộc vào nồng độ glucose huyết và GFR. Do đó ở những đối tượng với mức đường huyết bình thường, dapagliflozin ít có xu hướng gây ra hạ đường huyết, do lượng glucose đã lọc hơn và có thể được tái hấp thu bởi các chất vận chuyển SGLT1 và SGLT2 không bị chặn. Dapagliflozin không ảnh hưởng đến sự sản xuất glucose nội sinh bình thường để đáp ứng lại tình trạng hạ đường huyết. Hoạt động của dapagliflozin không phụ thuộc vào sự bài tiết insulin và hoạt động của insulin. Đã ghi nhận sự cải thiện trong mô hình đánh giá chức năng beta beta bằng hằng định nội môi trong các nghiên cứu lâm sàng với dapagliflozin.

- SGLT2 cho thấy sự chọn lọc ở thận. Dapagliflozin không ức chế các kênh vận chuyển glucose quan trọng cho sự vận chuyển glucose vào các mô ngoại biên và chọn lọc trên SGLT2 gấp hơn 1400 lần so với SGLT1 – kênh vận chuyển chính ở ruột chịu trách nhiệm cho sự hấp thu glucose.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

- Dapagliflozin được hấp thu nhanh và tốt qua đường uống. Nồng độ tối đa trong huyết tương của dapagliflozin (C_{max}) luôn đạt được trong 2 giờ sau khi uống lúc đói. Giá trị trung bình của C_{max} và AUC của dapagliflozin ở trạng thái ổn định sau khi uống liều 10 mg x 1 lần/ngày lần lượt là 158 ng/mL và 628 ng/mL. Sinh khả dụng đường uống tuyệt đối của dapagliflozin sau khi uống liều 10 mg là 78%. Uống dapagliflozin với bữa ăn giàu chất béo làm giảm C_{max} đến 50% và kéo dài T_{max} xấp xỉ 1 giờ, nhưng không làm thay đổi AUC khi so sánh với uống lúc đói. Các thay đổi này không được xem là có ý nghĩa lâm sàng. Vì vậy, có thể uống dapagliflozin cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Phân bố

- Dapagliflozin gắn kết với protein khoảng 91%. Sự gắn kết với protein không bị thay đổi ở các tình trạng bệnh khác nhau (như suy gan hoặc suy thận). Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định của dapagliflozin là 118 L.

Chuyển hóa sinh học

- Dapagliflozin được chuyển hóa rộng rãi, chủ yếu tạo ra dapagliflozin 3-O-glucuronid, là chất chuyển hóa không hoạt tính. Dapagliflozin 3-O-glucuronid và các chất chuyển hóa khác không có tác động làm giảm đường huyết. Dapagliflozin 3-O-glucuronid được tạo thành thông qua UGT1A9, một enzym hiện diện trong thận và gan. Chuyển hóa thông qua trung gian CYP là con đường thành thái thứ yếu ở người.

Thải trừ

- Thời gian bán thải (T_{1/2}) trung bình trong huyết tương của dapagliflozin là 12,9 giờ sau khi uống một liều đơn dapagliflozin 10 mg trên các đối tượng khỏe mạnh. Độ thanh thải toàn phần trung bình của dapagliflozin theo đường tiểu tính mạch là 207 mL/phút. Dapagliflozin và các chất chuyển hóa chủ yếu được đào thải qua nước tiểu với ít hơn 2% dapagliflozin ở dạng không đổi. Sau khi uống một liều [14C]-dapagliflozin 50 mg, 96% liều được tìm thấy với 75% trong nước tiểu và 21% trong phân. Khoảng 15% liều thuốc được đào thải qua phân ở dạng không đổi.

Tuyến tính

- Sự phơi nhiễm với dapagliflozin tăng tỷ lệ với sự tăng liều của dapagliflozin trong khoảng liều 0,1 – 500 mg và được động học không thay đổi theo thời gian khi dùng liều lặp lại hằng ngày trong 24 tuần.

Dược động học trên các đối tượng đặc biệt

Suy thận

- Ở trạng thái ổn định (20 mg dapagliflozin x 1 lần/ngày trong 7 ngày), các đối tượng dãi tháo đường tuýp 2 suy thận nhẹ, trung bình và nặng (được xác định thông qua độ thanh thải iohexol trong huyết tương) có sự phơi nhiễm trung bình toàn thân với dapagliflozin cao hơn lần lượt 32%, 60% và 87% so với các đối tượng dãi tháo đường tuýp 2 có chức năng thận bình thường. Sự bài tiết glucose ở thận trong 24 giờ ở trạng thái ổn định phụ thuộc nhiều vào chức năng thận và có lần lượt 85, 52, 18, 11 g glucose/ ngày được đào thải ở các bệnh nhân dãi tháo đường tuýp 2 có chức năng thận bình thường, suy thận nhẹ, trung bình và nặng. Ảnh hưởng của sự lọc máu liên dapagliflozin không được nghiên cứu. Ảnh hưởng của việc suy giảm chức năng thận đối với sự phơi nhiễm toàn thân được đánh giá trên mô hình dược động học quần thể. Phù hợp với kết quả trước đó, AUC được dự đoán trên mô hình cao hơn ở bệnh nhân có bệnh thận thận mạn tính khi so sánh với bệnh nhân có chức năng thận bình thường và khác biệt không có ý nghĩa giữa bệnh nhân có bệnh thận mạn tính kém dãi tháo đường tuýp 2 và không có dãi tháo đường.

Suy gan

- Ở các đối tượng suy gan nhẹ và trung bình (Child-Pugh A và B), giá trị AUC và C_{max} trung bình cao hơn lần lượt 12% và 36% so với các đối tượng khỏe mạnh. Những khác biệt này không được xem là có ý nghĩa lâm sàng. Ở những đối tượng suy gan nặng (Child-Pugh C), giá trị AUC và C_{max} trung bình của dapagliflozin lần lượt cao hơn 40% và 67% so với nhóm đối chứng khỏe mạnh.

Người lớn tuổi (≥ 65 tuổi)

- Không có sự gia tăng có ý nghĩa lâm sàng đối với sự phơi nhiễm theo độ tuổi trên những đối tượng lên đến 70 tuổi. Tuy nhiên có thể có sự gia tăng phơi nhiễm do sự suy giảm chức năng thận liên quan đến tuổi tác. Không có dữ liệu để đưa ra kết luận liên quan đến sự phơi nhiễm ở bệnh nhân > 70 tuổi.

Bệnh nhi

- Dược động học trên dân số trẻ em chưa được nghiên cứu.

Giới tính

- Giá trị AUC trung bình của dapagliflozin ở nữ giới được ước tính cao hơn khoảng 22% so với nam giới.

Chống chỉ định

- Không có khác biệt lâm sàng trên sự phơi nhiễm toàn thân giữa các chống chỉ định da trắng, da màu hoặc châu Á.

Cần thận trọng

- Sự phơi nhiễm với dapagliflozin được ghi nhận giảm khi cân nặng tăng. Do đó, sự phơi nhiễm có phần nào tăng ở bệnh nhân nhẹ cân và giảm ở bệnh nhân nặng cân. Tuy nhiên những khác biệt này không được xem là có ý nghĩa lâm sàng.

UYCÁCH BỔNG GÓI

Hộp 03/05/10 vỉ x 10 viên nén bao phim. Vỉ nhôm Al – Al.

BẢO QUẢN

Nơi khô, dưới 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:

CÔNG TY TNHH LIÊN DOANH HASAN - DERMAPHARM

Lô B, Đường số 2, KCN Đồng An, Bình Dương, Việt Nam