



Tờ hướng dẫn sử dụng

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

R_x

FORBIZIN 10MG

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: cho 01 viên nén bao phim:

- Thành phần hoạt chất:

Dapagliflozin (dưới dạng Dapagliflozin propanediol monohydrate).....10mg

- Thành phần tá dược: Microcrystalline Cellulose, Lactose Anhydrous, Crospovidon, Colloidal Silicon Dioxid, Magnesi Stearat, Opadry (*polyvinyl alcohol, talc, titan dioxyd, glyceryl monocaprylocaprat, vàng oxyd sắt, natri lauryl sulfat, vàng sunset lake, tartrazin lake, đỏ oxyd sắt*).

2. Dạng bào chế:

2.1. Dạng bào chế: Viên nén bao phim

2.2. Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim màu vàng cam, cạnh và thành viên lảnh lảnh.

3. Chỉ định:

Dapagliflozin được chỉ định điều trị trong các trường hợp sau:

Đái tháo đường tuýp 2

Dapagliflozin được chỉ định điều trị cho người lớn bị đái tháo đường tuýp 2 nhằm kiểm soát đường huyết trong:

- Đơn trị liệu: khi chế độ ăn kiêng và luyện tập không kiểm soát tốt đường huyết cho những bệnh nhân không thích hợp sử dụng metformin do không dung nạp.

- Trị liệu phối hợp bổ sung: Phối hợp với các thuốc làm giảm đường huyết khác để điều trị đái tháo đường tuýp 2 khi các thuốc này kết hợp với chế độ ăn kiêng và luyện tập không kiểm soát tốt đường huyết.

Xem dữ liệu của việc phối hợp các liệu pháp điều trị, hiệu quả kiểm soát đường huyết, biến cố tim mạch và biến cố thận, nghiên cứu trên các đối tượng đặc biệt ở mục 6, mục 9 và mục 12.2).

Suy tim

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

Bệnh thận mạn

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

4. Cách dùng, liều dùng:

4.1. Cách dùng:

- Thuốc có thể được uống vào bất kỳ lúc nào trong ngày, trong hoặc ngoài bữa ăn.

- Uống nguyên viên.

4.2. Liều dùng:

- Liều khuyến cáo sử dụng dapagliflozin: xem bảng 1

Bảng 1. Liều khuyến cáo sử dụng dapagliflozin

Chỉ định	Liều khuyến cáo
Đái tháo đường tuýp 2	10 mg/lần/ ngày <i>Khi dapagliflozin được dùng phối hợp với insulin hoặc với một thuốc kích thích tiết insulin như sulfonylurea, cần sử dụng liều thấp insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin để hạn chế nguy cơ hạ đường huyết (xem mục 9 và 10).</i>
Suy tim	10 mg/lần/ ngày <i>Trong nghiên cứu sử dụng dapagliflozin ở bệnh nhân suy tim (DAPA-HF), dapagliflozin được dùng hỗ trợ cho các liệu pháp điều trị suy tim khác.</i>
Bệnh suy thận mạn	10mg/ lần/ ngày. <i>Trong nghiên cứu sử dụng dapagliflozin ở bệnh nhân suy thận mạn (DAPA-CKD), dapagliflozin được dùng hỗ trợ cho các liệu pháp điều trị suy thận khác.</i>

- Các đối tượng đặc biệt:

Suy thận

- Không cần điều chỉnh liều theo chức năng thận.

- Không khuyến cáo điều trị khởi đầu với dapagliflozin ở những bệnh nhân có mức lọc cầu thận ước tính (eGFR) <15 mL /phút /1,73m².

- Ở những bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2, hiệu quả giảm đường huyết của dapagliflozin bị giảm khi eGFR <45 mL/phút/1,73 m², và dường như không có hiệu quả ở những bệnh nhân suy thận nặng. Do đó, nếu eGFR hạ thấp dưới 45 mL/phút/1,73 m², nên cân nhắc bổ sung điều trị hạ đường huyết cho những bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 (xem mục 6, 10, 12.1, 12.2).

Suy gan

- Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Ở những bệnh nhân suy gan nặng, khuyến cáo khởi đầu với liều 5 mg. Nếu dung nạp tốt, có thể tăng liều đến 10 mg (xem mục 4, 6, 12.2)

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Không cần điều chỉnh liều theo tuổi.

Trẻ em

Chưa có dữ liệu an toàn và hiệu quả của dapagliflozin ở trẻ em 0 đến dưới 18 tuổi.

5. Chống chỉ định

Forbizin bị chống chỉ định sử dụng ở bệnh nhân quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc được liệt kê trong mục 1.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Suy thận

- Có ít kinh nghiệm về việc bắt đầu điều trị bằng dapagliflozin ở những bệnh nhân có eGFR < 25 mL/phút /1,73 m² và không có kinh nghiệm về việc bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân có eGFR <15 mL/phút/1,73 m². Do đó, không nên bắt đầu điều trị bằng dapagliflozin ở những bệnh nhân có eGFR <15 mL /phút/1,73 m² (xem mục 4.2).

- Hiệu quả hạ glucose của dapagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận và giảm ở bệnh nhân eGFR < 45 mL/phút /1,73 m² và có thể không có hiệu quả ở bệnh nhân suy thận nặng (xem mục 4, 12.1 và 12.2).

Ở bệnh nhân suy thận trung bình (eGFR <60 mL/phút/1,73 m²), tỷ lệ bệnh nhân được điều trị bằng dapagliflozin gặp phản ứng bất lợi cao hơn như tăng hormone tuyến cận giáp (PTH) và hạ huyết áp, so với giả dược.

Suy gan

Kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân suy gan còn hạn chế. Nồng độ và thời gian tiếp xúc với dapagliflozin tăng lên ở bệnh nhân suy gan nặng (xem mục 4, 12.2).

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 đã được quan sát thấy ở các thử nghiệm lâm sàng (mục 12.1). Nó có thể biểu hiện rõ ràng hơn ở những bệnh nhân có nồng độ glucose trong máu rất cao.

Nên thận trọng với bệnh nhân mà việc hạ huyết áp do dapagliflozin có thể gây ra rủi ro, như bệnh nhân đã có bệnh tim mạch, bệnh nhân đang điều trị với thuốc hạ 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 tình trạng giảm thể tích tuần hoàn (ví dụ như bệnh đường tiêu hóa), cần theo dõi cẩn thận tình trạng thể tích (ví dụ như khám sức khỏe, đo huyết áp, xét nghiệm hematocrit và chất điện giải). Nên tạm ngưng điều trị với dapagliflozin ở bệnh nhân đang trong tình trạng bị suy giảm thể tích tuần hoàn cho đến khi điều chỉnh được tình trạng này (xem mục 10).

Nhiễm toan ceton do đái tháo đường

Những trường hợp hiếm gặp của nhiễm toan ceton do đái tháo đường (DKA), bao gồm cả các trường hợp đe dọa tính mạng và tử vong, đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc ức chế protein đồng vận chuyên natri-glucose 2 (SGLT2), bao gồm cả dapagliflozin. Trong một số trường hợp, tình trạng này xuất hiện một cách không điển hình chỉ với sự tăng trung bình glucose trong máu, dưới 14 mmol /L (250 mg/dL).

Phải xem xét đến nguy cơ DKA khi thấy các triệu chứng không điển hình như: nôn, buồn nôn, chán ăn, đau bụng, khát nhiều, khó thở, hoang mang, mệt mỏi hoặc buồn ngủ bất thường. Bệnh nhân nên được đánh giá tình trạng nhiễm toan ceton ngay nếu có xuất hiện các triệu chứng này, bất kể nồng độ glucose huyết nào.

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

Nên tạm ngưng điều trị bằng dapagliflozin ở những bệnh nhân nhập viện vì các phẫu thuật lớn hoặc các bệnh nội khoa cấp tính nghiêm trọng. Khuyến cáo theo dõi nồng độ ceton ở những bệnh nhân này, ưu tiên theo dõi nồng độ ceton trong máu hơn là trong nước tiểu. Khi giá trị ceton trở lại bình thường và tình trạng bệnh nhân đã ổn định, điều trị bằng dapagliflozin có thể bắt đầu lại.

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

Dapagliflozin chưa được nghiên cứu để điều trị bệnh thận mạn ở bệnh nhân bị bệnh thận đa nang, viêm cầu thận bùng phát (viêm thận lupus hoặc viêm mạch thận liên quan đến ANCA), đã hoặc đang điều trị thận bằng liệu pháp gây độc tế bào, ức chế miễn dịch hoặc điều hòa miễn dịch khác, hoặc ở những bệnh nhân được cấy ghép nội tạng.

Cắt bỏ chi dưới

Sự gia tăng các trường hợp cắt bỏ 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 tuýp 2 với thuốc ức chế SGLT2. Không biết liệu điều này có phải là do nhóm thuốc này gây ra hay không. Điều quan trọng là phải tư vấn cho bệnh nhân tiểu đường cách dự phòng chăm sóc bàn chân.

Xét nghiệm nước tiểu

Do cơ chế tác dụng của thuốc, mà bệnh nhân điều trị với dapagliflozin sẽ có kết quả dương tính với glucose trong nước tiểu.

Thận trọng với tá dược

Lactose

Viên nén có chứa lactose. Không nên dùng thuốc này ở những bệnh nhân có rối loạn di truyền hiếm gặp như rối loạn dung nạp galactose, thiếu Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

Vàng sunset lake, tartrazin lake

Có thể gây phản ứng dị ứng.

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

7.1. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Chưa có dữ liệu về việc sử dụng dapagliflozin ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên chuột cho thấy độc tính đối với thận đang phát triển trong giai đoạn tương ứng với 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ ở người. Do đó, không khuyến cáo sử dụng dapagliflozin trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ.

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

7.2. Thời kỳ cho con bú:

Chưa biết được dapagliflozin và/ hoặc các chất chuyển hóa của nó có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Dữ liệu dược lực học/ độc tính hiện trên động vật cho thấy có sự bài tiết của dapagliflozin/ các chất chuyển hóa vào sữa, cũng như các tác động trung gian dược lý đối với thú con được nuôi bằng sữa mẹ. Không thể loại trừ rủi ro đối với trẻ sơ sinh/ nhũ nhi. Không nên sử dụng dapagliflozin khi đang cho con bú.

7.3. Sự sinh sản:

Chưa nghiên cứu tác động của dapagliflozin đến khả năng sinh sản của người. Ở chuột đực và chuột cái, dapagliflozin không có tác động đến khả năng sinh sản ở bất cứ liều thử nghiệm nào.



8. Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy

Dapagliflozin không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Bệnh nhân nên được cảnh báo về nguy cơ hạ đường huyết khi dùng dapagliflozin kết hợp với sulfonyleurea hoặc insulin.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

9.1. Tương tác của 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 (xem mục 6).

Insulin và các thuốc kích thích tiết insulin

Insulin và các thuốc kích thích tiết insulin, như sulfonyleurea, gây hạ đường huyết. Do đó, cần dùng liều thấp hơn của insulin hoặc thuốc tăng tiết insulin để giảm nguy cơ hạ đường huyết khi dùng kết hợp với dapagliflozin ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 (xem mục 6, 10).

Tương tác dược động

Dapagliflozin chuyển hóa chủ yếu theo con đường liên 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 của các thuốc được chuyển hóa bởi các enzym này.

Tác động của các thuốc khác đối với dapagliflozin

Các nghiên cứu về tương tác được tiến hành 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, voglibose, hydrochlorothiazid, bumetanid, valsartan hoặc simvastatin.

Khi dùng đồng thời dapagliflozin với rifampicin (chất cảm ứng nhiều chất vận chuyển tích cực khác và các enzym chuyển hóa thuốc), đã ghi nhận nồng độ và thời gian tiếp xúc (AUC) của dapagliflozin giảm 22%, những thay đổi này không được xem là có ý nghĩa trên lâm sàng đến 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 dùng đồng thời dapagliflozin với acid mefenamic (một chất ức chế UGT1A9), đã ghi nhận AUC của dapagliflozin tăng 55%, nhưng không có tác động có ý nghĩa lâm sàng đến bài tiết glucose qua nước tiểu trong 24 giờ. Không cần điều chỉnh liều lượng được khuyến cáo.

Tác động của dapagliflozin đối với các sản phẩm thuốc khác

Các nghiên cứu về tương tác được tiến hành trên người khỏe mạnh, chủ yếu thiết kế liều đơn, dapagliflozin không ảnh hưởng đến dược động học của metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, hydrochlorothiazid, bumetanid, valsartan, digoxin (một chất nền P-

gp) hoặc warfarin (S-warfarin, một chất nền của CYP2C9), hoặc tác dụng chống đông máu của warfarin được đo bằng INR. Phối hợp một liều duy nhất dapagliflozin 20 mg và simvastatin (một chất nền của CYP3A4) làm tăng 19% AUC của simvastatin và tăng 31% AUC của acid simvastatin. Mỗi liên quan việc sử dụng dapagliflozin đến sự tăng AUC của simvastatin và acid simvastatin không được xem là có ý nghĩa lâm sàng.

Gây nhiễu đối với xét nghiệm 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Theo dõi kiểm soát đường huyết bằng xét nghiệm 1,5-AG không được khuyến khích vì các phép đo 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.

Trẻ em

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

9.2. Tương kỵ của thuốc:

Không có thông tin tương kỵ của thuốc.

10. Tác dụng không mong muốn:

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây được phân loại theo tần suất và hệ cơ quan (SOC).

Các loại tần suất được xác định theo quy ước 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 ($<1/10.000$) và chưa rõ (không thể ước tính được từ dữ liệu hiện có).

Bảng 2. Các tác dụng không mong muốn khi dùng dapagliflozin

<i>Hệ cơ quan</i>	<i>Tần suất</i>	<i>Tác dụng không mong muốn</i>
Nhiễm khuẩn và nhiễm kí sinh trùng	Thường gặp*	Viêm âm hộ-âm đạo, viêm quy đầu và các bệnh nhiễm trùng sinh dục ^{*, b, c} Nhiễm trùng đường tiết niệu ^{*, b, d}
	Ít gặp**	Nhiễm nấm**
	Rất hiếm gặp	Viêm mô hoại tử ở cơ quan sinh dục hoặc vùng đáy chậu (Hoại thư Fournier) ^{b, i}
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp	Hạ đường huyết (khi dùng với SU hoặc insulin) ^b
	Ít gặp**	Giảm thể tích tuần hoàn ^{b, c} Khát**
	Hiếm gặp	Nhiễm toan ceton do đái tháo đường (khi được sử dụng trong bệnh đái tháo đường tuýp 2) ^{b, i, k}
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp*	Chóng mặt
Rối loạn tiêu hóa	Ít gặp**	Táo bón** Khô miệng**
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp*	Phát ban ^l
	Rất hiếm gặp	Phù mạch

<i>Hệ cơ quan</i>	<i>Tần suất</i>	<i>Tác dụng không mong muốn</i>
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Thường gặp*	Đau lưng*
Rối loạn thận và đường tiết niệu	Thường gặp*	Tiểu khó Đa niệu*, ^f
	Ít gặp**	Tiểu đêm**
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Ít gặp**	Ngứa âm hộ-âm đạo** Ngứa đường sinh dục**
Cận lâm sàng	Thường gặp*	Tăng hematocrit ^g Giảm độ thanh thải creatinin thận trong thời gian đầu điều trị ^b Rối loạn lipid huyết ^h
	Ít gặp**	Tăng creatinin huyết trong thời gian đầu điều trị ^{**b} Tăng ure huyết** Giảm cân**

Ghi chú:

^a Bảng trình bày dữ liệu đến 24 tuần (ngắn hạn) không tính đến điều trị tăng cường do hạ đường huyết

^b Xem thêm thông tin ở các mục tương ứng bên dưới.

^c Viêm âm hộ, viêm quy đầu và các bệnh nhiễm trùng đường sinh dục bao gồm các thuật ngữ khác thường được dùng như: viêm nhiễm âm hộ-âm đạo do nấm, nhiễm trùng âm đạo, viêm quy đầu, nhiễm nấm sinh dục, nhiễm nấm candida âm đạo-âm hộ, viêm âm đạo-âm hộ, nhiễm nấm candida quy đầu, nhiễm nấm candida sinh dục, nhiễm trùng sinh dục, nhiễm trùng sinh dục nam giới, nhiễm trùng dương vật, viêm âm hộ, viêm âm đạo do vi khuẩn, áp - xe âm hộ.

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

^e Suy giảm thể tích tuần hoàn bao gồm các thuật ngữ khác thường được dùng như: mất nước, giảm thể tích máu, hạ huyết áp.

^f Đa niệu bao gồm các thuật ngữ khác thường được dùng như: tiểu nhiều, tiểu nhất, tăng lượng nước tiểu.

^g Phần trăm thay đổi trung bình so với hematocrit ban đầu là 2,30% của dapagliflozin 10 mg so với -0,33% của giả dược. Giá trị hematocrit > 55% được ghi nhận ở 1,3% đối tượng được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg so với 0,4% đối tượng dùng giả dược.

^h Phần trăm thay đổi trung bình so với ban đầu của dapagliflozin 10 mg so với giả dược, lần lượt 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 mục 6.

^j Tác dụng không mong muốn được ghi nhận qua theo dõi hậu mại. Phát ban bao gồm các thuật ngữ thường được sử dụng sau đây, được liệt kê theo thứ tự tần suất trong các thử

1025
ÔNG
PH
TRAN
BÌNH
BIDIP
NHON

nghiệm lâm sàng: phát ban, phát ban toàn thân, phát ban ngứa, phát ban nổi dát, phát ban nổi-sần, phát ban mụn mủ, phát ban mụn nước và ban đỏ.

^k Được báo cáo trong nghiên cứu ảnh hưởng trên tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 (DECLARE). Tần suất dựa trên tỷ lệ hàng năm.

* Báo cáo ở $\geq 2\%$ bệnh nhân và có thêm $> 1\%$ và ít nhất 3 bệnh nhân khác được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg so với giả dược.

** Ghi nhận bởi nghiên cứu viên là có thể liên quan, hầu như liên quan hoặc liên quan đến điều trị của nghiên cứu và được ghi nhận ở $\geq 0,2\%$ bệnh nhân và có thêm 0,1% và ít nhất 3 bệnh nhân nữa được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg so với giả dược.

Mô tả các phản ứng ngoại ý chọn lọc

Viêm âm hộ-âm đạo, viêm quy đầu và nhiễm trùng sinh dục

Viêm âm hộ-âm đạo, viêm quy đầu và các bệnh nhiễm trùng đường sinh dục được ghi nhận ở người dùng dapagliflozin 10 mg và giả dược tương ứng là 5,5% và 0,6%. Hầu hết các trường hợp nhiễm trùng đều ở mức độ nhẹ đến trung bình, và phần lớn các đối tượng đáp ứng với đợt đầu điều trị theo phác đồ chuẩn và hiếm khi dẫn đến việc ngừng điều trị bằng dapagliflozin. Những trường hợp nhiễm trùng này xảy ra thường xuyên hơn ở phụ nữ (8,4% với dapagliflozin và 1,2% với giả dược), và những đối tượng có tiền sử bệnh thường hay tái nhiễm hơn.

Viêm mô hoại tử ở cơ quan sinh dục hoặc vùng đáy chậu (hoại thư Fournier)

Các trường hợp hoại thư của Fournier đã được báo cáo hậu mại ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế SGLT2, bao gồm dapagliflozin (xem mục 6).

Hạ đường huyết

Tần suất hạ đường huyết phụ thuộc vào trị liệu nền được sử dụng trong các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh đái tháo đường.

Trong các nghiên cứu về dapagliflozin đơn trị liệu, trị liệu phối hợp bổ sung cho metformin hoặc bổ sung cho sitagliptin (cùng hoặc không cùng metformin) đến 102 tuần điều trị, tần suất các cơn hạ đường huyết nhẹ là tương tự ($<5\%$) giữa các nhóm điều trị, kể cả nhóm dùng giả dược. Trong tất cả các nghiên cứu, các cơn hạ đường huyết nặng ít gặp và tương đương giữa các nhóm được điều trị bằng dapagliflozin với nhóm dùng giả dược. Các nghiên cứu trị liệu phối hợp bổ sung với sulfonylurea và với insulin có tỷ lệ hạ đường huyết cao hơn (xem mục 9.1).

Trong một nghiên cứu trị liệu phối hợp bổ sung với glimepirid, ở tuần 24 và 48, các cơn hạ đường huyết nhẹ được ghi nhận thường xuyên hơn ở nhóm được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg phối hợp với glimepirid (tương ứng là 6,0% và 7,9%) so với nhóm dùng giả dược và glimepirid (tương ứng là 2,1% và 2,1%).

Trong một nghiên cứu trị liệu phối hợp bổ sung dapagliflozin vào insulin, ở tuần 24 và 104, các cơn hạ đường huyết nặng đã được ghi nhận lần lượt ở 0,5% và 1,0% ở nhóm đối tượng điều trị bằng phối hợp dapagliflozin 10 mg và insulin và ở 0,5% đối với nhóm điều trị bằng insulin và giả dược. Ở tuần 24 và 104, các cơn hạ đường huyết nhẹ cũng được ghi nhận lần lượt ở 40,3% và 53,1% đối tượng dùng dapagliflozin 10 mg phối hợp với insulin và ở nhóm dùng insulin phối hợp với giả dược lần lượt 34,0% và 41,6% đối tượng dùng giả dược.

Trong một cứu trị liệu phối hợp bổ sung dapagliflozin vào metformin và sulfonyleurea, đến 24 tuần, không ghi nhận có cơn hạ đường huyết nghiêm trọng nào. Các cơn hạ đường huyết nhẹ được ghi nhận ở 12,8% đối tượng được dùng dapagliflozin 10 mg phối hợp với metformin và sulfonyleurea và ở 3,7% đối tượng được dùng giả dược cùng với metformin và sulfonyleurea.

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 1,1% đối tượng được dùng dapagliflozin 10 mg và 0,7% đối tượng dùng giả dược; các phản ứng nghiêm trọng xảy ra ở <0,2% đối tượng tương đương giữa nhóm điều trị bằng dapagliflozin 10 mg và nhóm dùng giả dược (xem mục 6).

Nhiễm trùng đường tiết niệu

Nhiễm trùng đường tiết niệu được ghi nhận thường xuyên hơn ở nhóm điều trị với dapagliflozin 10 mg so với nhóm dùng giả dược (tương ứng là 4,7% so với 3,5%; xem mục 6). Hầu hết các trường hợp nhiễm trùng đều ở mức độ nhẹ đến trung bình, và các đối tượng đáp ứng với đợt đầu điều trị bằng phác đồ chuẩn và hiếm khi dẫn đến việc ngừng điều trị bằng dapagliflozin. Những trường hợp nhiễm trùng này xảy ra thường xuyên hơn ở phụ nữ, và những đối tượng có tiền sử bệnh thường hay tái nhiễm hơn.

Tăng creatinin

Các tác dụng không mong muốn liên quan đến tăng creatinin được phân thành nhóm (ví dụ: giảm độ thanh thải creatinin ở thận, suy thận, tăng creatinin máu và giảm mức lọc cầu thận). Các tác dụng không mong muốn liên quan đến tăng creatinin lần lượt ở 3,2% và 1,8% bệnh nhân ở nhóm điều trị với dapagliflozin 10 mg và nhóm dùng giả dược. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường hoặc suy thận nhẹ (eGFR ban đầu ≥ 60 mL/phút /1,73 m²), tình trạng này được ghi nhận ở nhóm điều trị với dapagliflozin 10 mg và nhóm dùng giả dược lần lượt là ở 1,3% và 0,8%. Những phản ứng này phổ biến hơn ở những bệnh nhân có eGFR ban đầu ≥ 30 và <60 mL/phút /1,73 m² (18,5% bệnh nhân ở nhóm điều trị với dapagliflozin 10 mg so với 9,3% ở nhóm dùng giả dược).

Đánh giá thêm về những bệnh nhân có các tác dụng phụ 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. Sự gia tăng creatinin thường được ghi nhận thoáng qua khi điều trị liên tục hoặc có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị.

11. Quá liều và cách xử trí:

Dapagliflozin không cho thấy bất kỳ độc tính nào 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 có thể 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 ghi nhận về tình trạng 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 trên người khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 khi dùng dapagliflozin liều 1 lần/ngày, liều lên đến 100 mg (gấp 10 lần liều khuyến cáo tối đa cho người) trong 2 tuần, tỷ lệ hạ đường huyết cao hơn một ít so với giả dược và không liên quan đến điều dùng. Tỷ lệ các tác dụng không mong muốn bao gồm tình trạng mất nước hoặc hạ huyết áp tương đương giả dược và các chỉ số xét nghiệm bao gồm các chất điện giải huyết thanh và các chất đánh dấu sinh học của chức năng thận không thay đổi có ý nghĩa lâm sàng liên quan đến liều dùng.



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

12. Thông tin về dược lý, lâm sàng

12.1 Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: thuốc sử dụng trong đái tháo đường, thuốc ức chế kênh đồng vận chuyên Na-Glucose 2 (SGLT2)

Mã ATC: A10BK01

Dược lý và cơ chế tác dụng:

Dapagliflozin một chất có hiệu lực ức chế rất mạnh (K_i : 0,55 nM), ức chế chọn lọc và thuận nghịch đối với SGLT2.

Sự ức chế SGLT2 bởi dapagliflozin làm giảm tái hấp thu glucose từ dịch lọc cầu thận ở ống thận gần đồng thời làm giảm quá trình tái hấp thu natri dẫn đến tăng bài tiết glucose qua nước tiểu và bài niệu thẩm thấu. Do đó, dapagliflozin làm tăng lượng natri đến ống lượn xa, làm tăng điều hòa ngược cầu thận và giảm áp lực bên trong cầu thận. Điều này kết hợp với bài niệu thẩm thấu dẫn đến giảm sự quá tải thể tích, giảm huyết áp, giảm tiền tải và hậu tải, có thể có lợi đối với việc tái tạo cơ tim và giữ chức năng thận. Ngoài ra còn các tác dụng khác bao gồm tăng hematocrit và giảm trọng lượng cơ thể. Lợi ích trên tim và thận của dapagliflozin không chỉ phụ thuộc vào tác dụng hạ đường huyết và không giới hạn ở bệnh nhân tiểu đường như đã được chứng minh trong các nghiên cứu DAPA-HF và DAPA-CKD.

Dapagliflozin cải thiện cả mức đường huyết lúc đói và đường huyết sau ăn bằng cách giảm tái hấp thu glucose ở thận dẫn đến tăng bài tiết glucose qua nước tiểu. Sự bài tiết glucose này (tác dụng **glucuretic**) được quan sát thấy sau liều đầu tiên, liên tục trong khoảng thời gian 24 giờ dùng thuốc và duy trì trong suốt thời gian điều trị. Lượng glucose thải qua thận bằng cơ chế này phụ thuộc vào nồng độ glucose trong máu và GFR. Do đó, ở những đối tượng có đường huyết bình thường và / hoặc GFR thấp, dapagliflozin có xu hướng gây hạ đường huyết thấp, vì lượng glucose đã lọc nhỏ và có thể được tái hấp thu bởi **SGLT1** và các chất vận chuyển SGLT2 không bị chặn. Dapagliflozin không làm suy giảm sản xuất glucose nội sinh bình thường để đáp ứng với hạ đường huyết. Dapagliflozin hoạt động độc lập với bài tiết insulin và tác dụng của insulin. Sự cải thiện trong đánh giá mô hình cân bằng nội môi đối với chức năng tế bào beta (HOMA β -cell) đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng với dapagliflozin.

SGLT2 xuất hiện chọn lọc ở thận. Dapagliflozin có tính chọn lọc cao trên kênh SGLT2 (gấp 1.400 lần so với SGLT1), không ức chế các kênh vận chuyển glucose khác ở các mô ngoại vi và đảm nhiệm vai trò hấp thu glucose trong ruột.

Tác động dược lực:

Sự gia tăng lượng glucose bài tiết trong nước tiểu đã được quan sát thấy ở những người khỏe mạnh và ở những bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 sau khi dùng dapagliflozin. Khoảng 70 g glucose được bài tiết qua nước tiểu mỗi ngày (tương ứng với 280 kcal/ ngày) với liều dapagliflozin 10 mg/ ngày ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 trong 12 tuần. Bằng chứng về sự bài tiết glucose kéo dài đã được thấy ở những bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 được dùng dapagliflozin 10 mg/ ngày trong vòng 2 năm.

Sự bài tiết glucose vào nước tiểu do dapagliflozin cũng gây ra tác dụng lợi tiểu thâm thấu và làm tăng lượng nước tiểu ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2. Tăng thể tích nước tiểu ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 điều trị với dapagliflozin 10 mg kéo dài đến 12 tuần và với lượng khoảng 375 ml/ngày. Tăng thể tích nước tiểu liên quan đến tăng natri trong nước tiểu nhẹ và thoát qua mà không ảnh hưởng nồng độ natri trong huyết thanh.

Sự bài tiết acid uric qua nước tiểu cũng tăng thoát qua (trong 3 - 7 ngày) và kèm theo giảm acid uric huyết thanh kéo dài. Ở tuần 24, acid uric huyết thanh giảm từ - 48,3 đến - 18,3 micromol/l (-0,87 đến -0,33 mg/dl).

12.2. Đặc tính 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. Giá trị trung bình nhân C_{max} và AUC_T ở trạng thái ổn định sau khi uống dapagliflozin 10 mg/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, dapagliflozin có thể uống trong hoặc ngoài bữa ăn.

Phân bố

Dapagliflozin liên kết với protein khoảng 91%. Liên kết protein không bị ảnh hưởng bởi 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 chuyển hóa thành chất không có hoạt tính là dapagliflozin 3-O-glucuronid. Dapagliflozin 3-O-glucuronid hoặc các chất chuyển hóa khác không có tác dụng giảm glucose huyết. 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% chất có hoạt tính phóng xạ được tìm thấy, 75% trong nước tiểu và 21% trong phân. Trong phân, có khoảng 15% thuốc được bài tiết dưới dạng chưa chuyển hóa.

Tuyến tính

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

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

Ở trạng thái ổn định (20 mg dapagliflozin x 1 lần / ngày trong 7 ngày), bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 bị suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng (được xác định bằng độ thanh thải iohexol trong huyết tương) có AUC của dapagliflozin trung bình lần lượt là 32%, 60% và 87% so với đối tượng mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2 có chức năng thận bình thường. Sự bài tiết glucose qua nước tiểu ở trạng thái ổn định trong 24 giờ phụ thuộc nhiều vào chức năng thận. Lượng glucose bài tiết qua nước tiểu ở những bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và chức năng thận bình thường hoặc suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng lần lượt là 85, 52, 18 và 11 g glucose/ngày. Tác động của thẩm tách máu đối với việc phơi nhiễm với dapagliflozin chưa được biết đến. Ảnh hưởng của sự giảm chức năng thận đối với AUC đã được đánh giá trong một mô hình dược động học của quần thể. Phù hợp với kết quả trước đó, mô hình dự đoán AUC ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn cao hơn bệnh nhân có chức năng thận bình thường, và không có sự khác biệt giữa bệnh nhân mắc thận mạn có hay không có đái tháo đường tuýp 2.

Suy gan

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

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Không có sự tăng AUC có ý nghĩa lâm sàng chỉ dựa trên độ tuổi ở những đối tượng 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 liên quan đến phơi nhiễm ở bệnh nhân > 70 tuổi.

Trẻ em

Dược động học ở trẻ em chưa được nghiên cứu.

Giới tính

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

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.

Cân nặng

Phơi nhiễm của dapagliflozin được ghi nhận giảm khi tăng cân. Do đó, những bệnh nhân nhẹ cân có thể bị ảnh hưởng một phần nào đó và những bệnh nhân nặng cân có thể giảm một ít ảnh hưởng. Tuy nhiên, sự khác biệt về mức độ ảnh hưởng này không được coi là có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

13. Quy cách đóng gói:

Hộp 03 vi x 10 viên; Hộp 10 vi x 10 viên

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

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

14.2 Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

14.3 Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở (TCCS)

15. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC – TRANG THIẾT BỊ Y TẾ BÌNH ĐỊNH (BIDIPHAR)

498 Nguyễn Thái Học, P. Quang Trung, Tp. Quy Nhơn, tỉnh Bình Định, Việt Nam

ĐT: 0256.3846500 - 3846040 * Fax: 0256.3846846

