

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Nady-Dapag 10

CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC:

- *Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng thuốc trước khi dùng.*
- *Để xa tầm tay trẻ em.*

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên chứa:
Thành phần hoạt chất:
Dapagliflozin 10 mg
(Dưới dạng Dapagliflozin propanediol monohydrat)
Thành phần tá dược:

Lactose khan, crospovidon, magnesi stearat, cellulose vi tinh thể 102, colloidal silicon dioxide, polyvinyl alcohol, macrogol 6000, bột talc, titan dioxide, oxyd sắt vàng.

DẠNG BẢO CHẾ:

Viên nén bao phim, hình oval, màu vàng.

CHỈ ĐỊNH:

NADY-DAPAG 10 được chỉ định ở người lớn để điều trị:

- Đái tháo đường tuýp 2: kèm theo chế độ ăn uống và tập thể dục để cải thiện kiểm soát đường huyết.
- + Đơn trị khi không dung nạp metformin.
- + Phối hợp với các thuốc khác để điều trị đái tháo đường tuýp 2.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

Liều lượng:

Đái tháo đường tuýp 2

Đơn trị và kết hợp với các thuốc hạ glucose khác bao gồm insulin: 1 viên x 1 lần/ngày.
Khi dùng dapagliflozin kết hợp với insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin, như sulphonylure, xem xét dùng liều thấp hơn insulin hoặc các thuốc đó để giảm nguy cơ hạ đường huyết.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

Không nên dùng khởi đầu dapagliflozin ở bệnh nhân có độ lọc cầu thận GFR < 60 ml/phút và nên ngưng thuốc khi GFR < 45 ml/phút.
Không cần điều chỉnh liều dựa trên chức năng thận.

Suy gan

Không cần chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình. Ở bệnh nhân suy gan nặng, nên dùng liều khởi đầu 5 mg, có thể tăng liều lên 10 mg nếu dung nạp tốt.

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Không cần chỉnh liều dựa trên tuổi tác. Cần xem xét chức năng thận và nguy cơ mất dịch.
Không khuyến cáo bắt đầu điều trị bằng dapagliflozin cho bệnh nhân ≥ 75 tuổi, do kinh nghiệm điều trị hạn chế.

Trẻ em

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

Cách dùng:

Dùng 1 lần/ngày vào thời điểm bất kỳ trong ngày, lúc no hoặc đói, nuốt nguyên viên cùng với nước.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn cảm với dapagliflozin và/ hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Suy thận

Hiệu quả hạ đường huyết của dapagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận, hiệu quả giảm ở bệnh nhân suy thận trung bình và có thể không hiệu quả ở bệnh nhân suy thận nặng. Ở người suy thận trung bình (GFR < 60 ml/phút) điều trị bằng dapagliflozin có phản ứng bất lợi tăng creatinin, phospho, hormon tuyến cận giáp (PTH) và hạ huyết áp cao hơn so với giả dược.
Không nên bắt đầu dapagliflozin ở bệnh nhân có GFR < 60 ml/phút và nên ngưng thuốc khi GFR < 45 ml/phút. Dapagliflozin chưa được nghiên cứu với bệnh nhân suy thận nặng (GFR < 30 ml/phút) hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD).
Theo dõi chức năng thận được khuyến cáo như sau:

- Trước khi bắt đầu dùng dapagliflozin và ít nhất mỗi năm sau đó.
- Trước khi bắt đầu dùng đồng thời các thuốc có thể làm giảm chức năng thận và định kỳ sau đó.
- Khi GFR < 60 ml/phút, ít nhất 2 đến 4 lần mỗi năm.

Suy gan

Nồng độ dapagliflozin tăng ở bệnh nhân suy gan nặng.

Bệnh nhân có nguy cơ suy giảm thể tích dịch, hạ huyết áp và/ hoặc mất cân bằng điện giải

Dapagliflozin làm tăng bài niệu nhưng liên quan rất ít đến việc giảm huyết áp, có thể làm tăng bài niệu rõ hơn ở bệnh nhân có nồng độ glucose trong máu rất cao.

Dapagliflozin không được khuyến cáo sử dụng ở bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu quai hoặc người bị mất dịch (ví dụ: tiêu chảy,...).

Bệnh nhân có bệnh tim mạch, bệnh nhân điều trị tăng huyết áp với tiền sử hạ huyết áp hoặc bệnh nhân cao tuổi cần thận trọng nguy cơ hạ huyết áp do dapagliflozin gây ra.

Bệnh nhân dùng dapagliflozin có thể dẫn đến suy giảm thể tích dịch cơ thể, theo dõi cân thận tình trạng thể tích dịch cơ thể (ví dụ: đo huyết áp, xét nghiệm hematocrit,...) và điện giải. Tạm ngưng dapagliflozin ở những bệnh nhân bị mất dịch cho đến khi sự suy giảm thể tích được điều chỉnh.

Nhiễm toan ceton do đái tháo đường (DKA)

Bệnh nhân có insulin dự trữ trong tế bào beta thấp (ví dụ: bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có chỉ số C-peptid thấp hoặc bệnh tiểu đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn (LADA) hoặc bệnh nhân có tiền sử viêm tụy), bệnh nhân có trình trạng dẫn đến hạ cân nặng hoặc mất nước nghiêm trọng, bệnh nhân giảm liều insulin và bệnh nhân có nhu cầu insulin tăng lên do bệnh lý cấp tính, phẫu thuật hoặc lạm dụng rượu nên sử dụng thận trọng thuốc ức chế SGLT2 ở những bệnh nhân này do nguy cơ cao mắc DKA.

Nguy cơ DKA cần được xem xét khi có các triệu chứng không đặc hiệu như buồn nôn, nôn, chán ăn, đau bụng, khát quá mức, khô họng, lú lẫn, mệt mỏi bất thường hoặc buồn ngủ. Bệnh nhân cần được đánh giá về nhiễm toan ceton do đái tháo đường ngay lập tức nếu các triệu chứng này xảy ra, bất kể mức đường huyết.

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

Tạm ngưng điều trị ở bệnh nhân phải nhập viện để đại phẫu hoặc bệnh cấp tính nghiêm trọng. Trong cả hai trường hợp, điều trị bằng dapagliflozin có thể bắt đầu lại sau khi tình trạng của bệnh nhân đã ổn định.

Đái tháo đường tuýp 2

Các trường hợp hiếm gặp của DKA, bao gồm các trường hợp đe dọa tính mạng và gây tử vong đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế SGLT2, bao gồm dapagliflozin. Trong một số trường hợp, tình trạng này không điển hình khi chỉ có đường huyết tăng vừa phải, dưới 14 mmol/lít (250 mg/dL).

Những bệnh nhân nghi ngờ hoặc chẩn đoán DKA, nên ngưng điều trị bằng dapagliflozin ngay lập tức.

Không khuyến cáo khởi động lại điều trị bằng thuốc ức chế SGLT2 ở những bệnh nhân bị DKA trong khi điều trị bằng thuốc ức chế SGLT2, trừ khi một yếu tố gây nên DKA khác được xác định rõ ràng và đã được giải quyết.

Đái tháo đường tuýp 1

Nghiên cứu dapagliflozin trong đái tháo đường tuýp 1, số lượng bệnh nhân có biến cố DKA cao hơn so với giả dược.

Viêm cân mạc hoại tử ở đáy chậu (hoại tử Fournier)

Viêm cân mạc hoại tử ở đáy chậu (còn được gọi là hoại tử Fournier) đã được báo cáo ở bệnh nhân nữ và nam dùng thuốc ức chế SGLT2, hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và có khả năng đe dọa tính mạng đòi hỏi phải can thiệp phẫu thuật khẩn cấp và điều trị bằng kháng sinh.

Bệnh nhân nên được gặp bác sĩ nếu gặp phải các triệu chứng đau, đau, ban đỏ hoặc sưng ở bộ phận sinh dục hoặc vùng đáy chậu, với sốt hoặc khó chịu cùng lúc. Lưu ý nhiễm trùng niệu sinh dục hoặc áp xe quanh hậu môn có thể xảy ra trước viêm cân mạc hoại tử. Nếu nghi ngờ hoại tử Fournier, nên ngưng dapagliflozin và điều trị kịp thời (bao gồm cả kháng sinh và phẫu thuật).

Nhiễm trùng đường tiết niệu

Sự bài tiết glucose trong nước tiểu có thể liên quan đến tăng nguy cơ nhiễm trùng đường tiết niệu; do đó, tạm ngưng dapagliflozin khi điều trị viêm bể thận hoặc nhiễm trùng tiểu cấp.

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Bệnh nhân cao tuổi có nhiều khả năng bị suy thận, và/ hoặc dùng thuốc chống tăng huyết áp như thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACEI) và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARB) có thể gây ra các thay đổi chức năng thận.

Bệnh nhân ≥ 65 tuổi, điều trị bằng dapagliflozin có tỷ lệ phản ứng bất lợi liên quan đến suy thận cao hơn so với giả dược. Phản ứng phụ thường gặp nhất liên quan đến chức năng thận là tăng creatinin huyết thanh, phần lớn là thoáng qua và có thể phục hồi.

Bệnh nhân ≥ 65 tuổi, điều trị bằng dapagliflozin có tỷ lệ phản ứng bất lợi liên quan đến sự suy giảm thể tích cao hơn do có nhiều nguy cơ bị mất dịch và điều trị bằng thuốc lợi tiểu hơn.

Suy tim

Kinh nghiệm dùng dapagliflozin trong suy tim độ I-II theo NYHA bị hạn chế và không có kinh nghiệm dùng dapagliflozin trong suy tim độ III-IV theo NYHA trong các nghiên cứu lâm sàng.

Sử dụng ở những bệnh nhân được điều trị bằng pioglitazon

Mối quan hệ giữa dapagliflozin và ung thư bàng quang là không chắc chắn, dapagliflozin không được khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân đang được điều trị bằng pioglitazon như một biện pháp phòng ngừa.

Dữ liệu dịch tễ học về pioglitazon cho thấy sự gia tăng ít nguy cơ ung thư bàng quang ở bệnh nhân đái tháo đường được điều trị bằng pioglitazon.

Hematocrit tăng cao

Tăng hematocrit được ghi nhận khi điều trị với dapagliflozin, do đó, nên dùng thận trọng dapagliflozin ở những bệnh nhân tăng hematocrit.

Đoạn chi dưới

Trường hợp đoạn chi dưới gia tăng (chủ yếu là ngón chân) đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng dài hạn và liên tục với chất ức chế SGLT2 khác. Không rõ điều này có giống nhau giữa các thuốc trong nhóm hay không. Nên phòng ngừa bằng cách tư vấn định kỳ về chăm sóc bàn chân cho bệnh nhân đái tháo đường.

Đánh giá xét nghiệm nước tiểu

Dùng dapagliflozin sẽ tương tác với glucose trong nước tiểu.

Liên quan tá dược lactose

Bệnh nhân mắc các rối loạn di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, chứng thiếu hụt lactase Lapp hay rối loạn hấp thu glucose - galactose không nên sử dụng thuốc này do thành phần thuốc có chứa lactose.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Không có dữ liệu việc dùng dapagliflozin cho phụ nữ có thai. Các nghiên cứu ở chuột cho thấy được tính trên phát triển thận tương ứng 3 tháng giữa thai kỳ và 3 tháng cuối thai kỳ ở người. Do đó, dapagliflozin không được khuyến cáo dùng trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ. Khi phát hiện mang thai, nên ngưng điều trị bằng dapagliflozin.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Người ta không biết liệu dapagliflozin và/ hoặc chất chuyển hóa của nó có được bài tiết trong sữa mẹ hay không. Dữ liệu độc tính ở động vật cho thấy sự bài tiết của dapagliflozin/ chất chuyển hóa trong sữa mẹ, cũng như tác dụng được lý ở thời kỳ cho con bú. Không thể loại trừ rủi ro đối với trẻ sơ sinh/ trẻ nhỏ. Không nên sử dụng dapagliflozin trong thời kỳ cho con bú.

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

Dapagliflozin không ảnh hưởng đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Nguy cơ hạ đường huyết khi sử dụng dapagliflozin kết hợp với sulphonylure hoặc insulin có thể ảnh hưởng khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC:

Tương tác được lực học:

Thuốc lợi tiểu

Dapagliflozin có thể làm tăng tác dụng lợi tiểu của thuốc lợi tiểu thiazid và thuốc lợi tiểu quai, dẫn đến tăng nguy cơ mất nước và hạ huyết áp.

Insulin và chất kích thích tiết insulin

Insulin và chất kích thích tiết insulin (như sulphonylure) gây hạ đường huyết. Do đó, cần giảm liều insulin hoặc chất kích thích tiết insulin để giảm nguy cơ hạ đường huyết khi sử dụng kết hợp với dapagliflozin.

Tương tác được động học:

Chuyển hóa của dapagliflozin chủ yếu qua con đường liên hợp glucuronid bởi UDP glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

Trong các nghiên cứu in vitro, dapagliflozin không ức chế cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, cũng không cảm ứng CYP1A2, CYP2B6 hoặc CYP3A4. Do đó, dapagliflozin dự kiến không làm thay đổi chuyển hóa của các thuốc dùng chung được chuyển hóa bởi các enzym này.

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên dapagliflozin

Được động học của dapagliflozin không bị thay đổi bởi metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, voglibose, hydrochlorothiazid, bumetanid, valsartan, hoặc simvastatin.

Dùng đồng thời dapagliflozin với rifampicin (một thuốc được xem như cảm ứng enzym chuyển hóa), nồng độ dapagliflozin vào máu ở dạng còn hoạt tính (AUC) giảm 22%, nhưng không có ý nghĩa lâm sàng với nồng độ glucose trong nước tiểu 24 giờ, khuyến cáo không cần chỉnh liều.

Tác dụng liên quan với các chất gây cảm ứng khác ví dụ: carbamazepin, phenytoin, phenobarbital không được dự đoán.

Dùng đồng thời dapagliflozin với acid mefenamic (chất ức chế UGT1A9), nồng độ

hóa), nồng độ dapagliflozin vào máu ở dạng còn hoạt tính (AUC) giảm 22%, nhưng không có ý nghĩa lâm sàng với nồng độ glucose trong nước tiểu 24 giờ, khuyến cáo không cần chỉnh liều. Tác dụng liên quan với các chất gây cảm ứng khác ví dụ: carbamazepin, phenytoin, phenobarbital không được dự đoán.

Dùng đồng thời dapagliflozin với acid mefenamic (chất ức chế UGT1A9), nồng độ dapagliflozin trong máu ở dạng còn hoạt tính (AUC) tăng 55%, nhưng không có ảnh hưởng đến bài tiết glucose trong nước tiểu 24 giờ, khuyến cáo không cần hiệu chỉnh liều.

Ảnh hưởng của dapagliflozin lên các thuốc khác

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 của warfarin được đo bằng INR.

Xét nghiệm 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Không khuyến cáo kiểm soát đường huyết bằng xét nghiệm 1,5-AG vì các phép đo 1,5-AG không đáng tin cậy trong việc đánh giá đường huyết ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế SGLT2. Khuyến cáo sử dụng các phương pháp khác để theo dõi đường huyết.

Trẻ em

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Phản ứng phụ thường gặp nhất là hạ đường huyết, phụ thuộc vào trị liệu nền. Tần suất các triệu chứng của hạ đường huyết là tương tự giữa các nhóm điều trị, bao gồm giả được, ngoại trừ có phối hợp sulphonylure (SU) và insulin. Trị liệu kết hợp với sulphonylure và insulin có tỷ lệ hạ đường huyết cao hơn.

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Hạ đường huyết (khi dùng chung SU hoặc insulin).

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Viêm phế quản, viêm quy đầu và viêm liên quan nhiễm trùng sinh dục, nhiễm trùng đường tiết niệu.

Hệ thần kinh: chóng mặt.

Da và mô dưới da: nổi mẩn.

Mô cơ xương và mô liên kết: đau lưng.

Thận và tiết niệu: bí tiểu, đa niệu.

Tăng hematocrit, giảm độ thanh thải creatinin, rối loạn lipid máu.

Không thường gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Nhiễm nấm

Mất dịch, khát.

Hệ tiêu hóa: khô miệng, táo bón.

Thận và tiết niệu: tiểu đêm, suy thận.

Rối loạn cơ quan sinh dục: ngứa âm hộ, âm đạo, ngứa cơ quan sinh dục.

Tăng creatinin huyết, tăng urê huyết, sụt cân.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Nhiễm toan ceton do đái tháo đường.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Quá liều:

Liều uống duy nhất đến 500 mg (gấp 50 lần liều tối đa được khuyến dùng) dapagliflozin không cho thấy bất kỳ độc tính nào ở người khỏe mạnh. Những người này có thể phát hiện glucose trong nước tiểu trong khoảng thời gian dùng thuốc (ít nhất 5 ngày với liều 500 mg), không có báo cáo mất nước, hạ huyết áp hoặc mất cân bằng điện giải và không gây kéo dài khoảng QT. Tỷ lệ hạ đường huyết tương tự như giả được.

Liều dùng 1 lần/ ngày lên tới 100 mg (gấp 10 lần liều tối đa khuyến dùng) dùng trong 2 tuần ở người khỏe mạnh và bệnh đái tháo đường tuýp 2, tỷ lệ hạ đường huyết cao hơn một chút so với giả được và không liên quan liều. Tỷ lệ các tác dụng phụ bao gồm mất nước hoặc hạ huyết áp tương tự như giả được, và không có thay đổi các thông số xét nghiệm liên quan đến liều, bao gồm chất điện giải và thông số của chức năng thận.

Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều:

Trong trường hợp quá liều, dựa vào tình trạng lâm sàng của bệnh nhân để lựa chọn biện pháp điều trị hỗ trợ thích hợp. Việc loại bỏ dapagliflozin bằng chạy thận nhân tạo chưa được nghiên cứu.

THÔNG TIN VỀ ĐƯỢC LÝ, LÂM SÀNG:

Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: thuốc hạ đường huyết đường uống, chất ức chế đồng vận chuyển natri - glucose 2 (SGLT2).

Mã ATC: A10BK01.

Cơ chế tác động

Dapagliflozin là chất ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2).

Các SGLT2 hiện diện chủ yếu ở thận. SGLT2 vận chuyển tái hấp thu glucose từ cầu thận trở lại hệ tuần hoàn. Mặc dù đường huyết trong bệnh đái tháo đường tuýp 2 tăng, glucose vẫn được tái hấp thu. Dapagliflozin cải thiện cả đường huyết lúc đói và đường huyết sau ăn bằng cách giảm tái hấp thu glucose ở thận dẫn đến bài tiết glucose trong nước tiểu. Sự bài tiết glucose này (hiệu ứng glucuretic) được quan sát thấy sau liều đầu tiên, liên tục trong khoảng 24 giờ dùng thuốc và duy trì trong suốt thời gian điều trị. Lượng glucose được loại bỏ thông qua cơ chế này phụ thuộc vào nồng độ glucose trong máu và GFR. Dapagliflozin không làm giảm sản xuất glucose nội sinh để làm hạ đường huyết. Dapagliflozin hoạt động độc lập với sự bài tiết insulin và tác dụng của insulin. Cải thiện chức năng tế bào beta đã được ghi nhận bằng phương pháp đánh giá ổn định nội môi-β (HOMA beta-cell).

Ngoài ra, bài tiết glucose qua nước tiểu làm giảm lượng calo, liên quan đến giảm mỡ cơ thể và giảm trọng lượng cơ thể. Sự ức chế đồng vận chuyển natri và glucose bằng dapagliflozin cũng liên quan việc lợi tiểu nhẹ và natri trong nước tiểu thường qua.

Dapagliflozin không ức chế các chất vận chuyển glucose vào các mô ngoại vi và chọn lọc hơn 1400 lần với SGLT2 so với SGLT1 (chất vận chuyển hấp thu glucose chính trong ruột).

Tác dụng dược lực học

Lượng glucose bài tiết trong nước tiểu tăng ở người khỏe mạnh và ở những bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 sau khi dùng dapagliflozin. Khoảng 70 g glucose được bài tiết trong nước tiểu mỗi ngày (tương ứng với 280 kcal/ ngày) với liều dapagliflozin 10 mg/ ngày ở các đối tượng bị đái tháo đường tuýp 2 trong 12 tuần.

Bài tiết glucose trong nước tiểu khi dùng dapagliflozin cũng là kết quả khi dùng các thuốc lợi tiểu thẩm thấu và tăng lượng nước tiểu ở những người mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2. Tăng lượng nước tiểu ở những bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg được duy trì 12 tuần và lên đến khoảng 375 ml/ ngày. Sự gia tăng thể tích nước tiểu liên quan đến bài tiết natri trong nước tiểu, không liên quan đến những thay đổi nồng độ natri trong huyết thanh. Bài tiết acid uric trong nước tiểu cũng tăng nhanh (trong 3 - 7 ngày) và kèm theo giảm nồng độ acid uric trong huyết thanh. Ở 24 tuần, nồng độ acid uric trong máu giảm xuống đáng kể từ -48,3 đến -18,3 micromol/l (-0,87 đến -0,33 mg/ dl).

Đặc tính dược động học:

Hấp thu

Dapagliflozin hấp thu nhanh chóng sau khi uống. Nồng độ dapagliflozin trong huyết tương tối

đa (C_{max}) đạt được trong vòng 2 giờ sau khi uống lúc đói. Nồng độ đỉnh (C_{max}) của dapagliflozin trong huyết tương và diện tích dưới đường cong (AUC) đạt trạng thái ổn định sau một liều 10 mg/ ngày tương ứng là 158 ng/ ml và 628 ng/ giờ/ ml. Sinh khả dụng tuyệt đối của dapagliflozin sau khi dùng liều 10 mg là 78%. Dùng dapagliflozin với một bữa ăn giàu chất béo làm giảm C_{max} đến 50% và kéo dài T_{max} khoảng 1 giờ, nhưng không làm thay đổi AUC so với dùng lúc đói. Những thay đổi này không có ý nghĩa lâm sàng. Do đó, dapagliflozin có thể uống lúc no hoặc đói.

Phân bố

Dapagliflozin gắn kết với protein huyết tương khoảng 91%. Sự gắn kết protein không bị thay đổi ở các trường hợp suy thận hoặc suy gan. Thể tích phân bố trung bình của dapagliflozin là 118 lít.

Chuyển hóa

Dapagliflozin được chuyển hóa chủ yếu tạo ra dapagliflozin 3-O-glucuronid, một chất chuyển hóa không hoạt tính. Dapagliflozin 3-O-glucuronid hoặc các chất chuyển hóa khác không đóng góp vào tác dụng hạ glucose. Sự hình thành dapagliflozin 3-O-glucuronid bởi UGT1A9 (một loại enzyme có mặt trong gan và thận) và sự trao đổi chất qua CYP là một con đường thải trừ phụ ở người.

Thải trừ

Thời gian bán thải trung bình ($T_{1/2}$) đối với dapagliflozin là 12,9 giờ sau một liều uống dapagliflozin 10 mg duy nhất cho người khỏe mạnh. Độ thanh thải toàn thân trung bình của dapagliflozin tiêm tĩnh mạch là 207 ml/ phút. Dapagliflozin và các chất chuyển hóa có liên quan chủ yếu được thải trừ qua nước tiểu với < 2% dưới dạng dapagliflozin chưa chuyển hóa. Sau khi dùng liều 50 mg dapagliflozin đánh dấu ^{14}C , 96% được tái hấp thu, 75% trong nước tiểu và 21% trong phân. Khoảng 15% liều được bài tiết trong phân dưới dạng thuốc nguyên vẹn.

Đối tượng đặc biệt

Suy thận

Ở trạng thái ổn định (20 mg dapagliflozin x 1 lần/ ngày trong 7 ngày), đối tượng bị đái tháo đường tuýp 2 và suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng (được xác định bằng xét nghiệm iohecol) nồng độ thuốc toàn thân của dapagliflozin tương ứng là 32%, 60% và > 87%, so với các đối tượng mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2 và chức năng thận bình thường. Tình trạng bài tiết đường trong nước tiểu 24 giờ phụ thuộc rất nhiều vào chức năng thận và 85, 52, 18 và 11 g glucose/ ngày được bài tiết tương ứng ở các bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có chức năng thận bình thường, suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng.

Suy gan

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

Người cao tuổi (> 65 tuổi)

Không có sự gia tăng đáp ứng với dapagliflozin có ý nghĩa về mặt lâm sàng dựa trên độ tuổi trong các đối tượng lên đến 70 tuổi. Tuy nhiên, sự gia tăng nồng độ dapagliflozin do giảm chức năng thận có liên quan đến tuổi tác. Không có đủ dữ liệu về đáp ứng với dapagliflozin ở bệnh nhân > 70 tuổi.

Giới tính

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

Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng:

Không có mối nguy hiểm đặc biệt với người dựa trên các nghiên cứu thông thường về an toàn được lý, độc tính liều lặp lại, độc tính gen, khả năng gây ung thư và khả năng sinh sản. Dapagliflozin không gây ra các hiệu ứng ở chuột nhắt và chuột cống ở bất kỳ liều nào được đánh giá trong các nghiên cứu gây ung thư được tiến hành trong 2 năm.

Độc tính sinh sản và phát triển

Dùng dapagliflozin trực tiếp cho chuột con đã cai sữa và tiếp xúc gián tiếp trong giai đoạn cuối thai kỳ (khoảng thời gian tương ứng với ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ liên quan đến sự trưởng thành của thận ở người) và chuột cho con bú liên quan đến tăng tỷ lệ và/ hoặc mức độ nghiêm trọng của giãn vùng chậu thận và ống thận trong thể hệ con cháu.

Dùng dapagliflozin trực tiếp cho chuột con từ ngày thứ 21 sau sinh cho đến ngày thứ 90 sau sinh, giãn vùng chậu thận và ống thận đã được báo cáo ở tất cả các mức liều; tiếp xúc với chuột con ở liều thấp nhất được thử nghiệm là ≥ 15 lần liều tối đa được khuyến cáo của con người. Những phát hiện này liên quan đến việc tăng khối lượng thận và giãn vi ống thận ở tất cả các liều. Sự giãn nở vùng chậu và ống thận quan sát thấy ở động vật chưa trưởng thành hồi phục không hoàn toàn trong khoảng thời gian khoảng 1 tháng.

Trong một nghiên cứu riêng biệt về phát triển trước và sau khi sinh, chuột mẹ được cho dùng thuốc từ khi mang thai ngày thứ 6 đến ngày thứ 21 sau sinh, chuột con được tiếp xúc với thuốc gián tiếp trong bụng mẹ và trong suốt quá trình cho con bú. Tăng tỷ lệ/ mức độ nghiêm trọng giãn nở vùng chậu thận được quan sát thấy ở chuột mẹ dùng thuốc, mặc dù chỉ liều cao nhất được thử nghiệm (tiếp xúc với dapagliflozin ở chuột mẹ và chuột con tương ứng là 1415 lần và 137 lần liều tối đa được khuyến cáo dùng cho người). Độc tính tăng thêm được giới hạn ở liều liên quan đến giảm giảm trọng lượng cơ thể chuột con, và chỉ quan sát thấy ở liều ≥ 15 mg/ kg/ ngày (≥ 29 lần liều tối đa được khuyến cáo ở người). Độc tính ở chuột mẹ chỉ thể hiện ở liều cao nhất được thử nghiệm, và giới hạn trọng lượng cơ thể, lượng thức ăn khi dùng thuốc. Mức độ tác dụng phụ không được quan sát (NOAEL) đối với độc tính nhiều hơn, liều thấp nhất được thử nghiệm được kết hợp với bội số nồng độ thuốc toàn cơ thể của chuột mẹ, gấp khoảng 19 lần so với giá trị ở người.

Trong các nghiên cứu bổ sung về sự phát triển phôi thai ở chuột và thỏ, dapagliflozin được dùng trong các khoảng thời gian trùng với các giai đoạn sinh trưởng chính trong mỗi loài. Không có độc tính ở thỏ mẹ hoặc không phát triển đã được quan sát thấy ở thỏ ở bất kỳ liều lượng thử nghiệm; liều cao nhất được thử nghiệm là liều toàn thân khoảng 1191 lần liều tối đa được khuyến nghị cho người. Ở chuột, dapagliflozin không ảnh hưởng đến phôi và cũng không gây quái thai khi tiếp xúc thuốc lên tới 1441 lần liều tối đa được khuyến cáo ở người.

ĐƠN VỊ ĐÓNG GỐI NHỎ NHẤT, QUY CÁCH ĐÓNG GỐI:

Hộp 2 vỉ x 14 viên; Hộp 3 vỉ x 10 viên; Hộp 1 chai 30 viên.

HẠN DÙNG CỦA THUỐC:

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

Điều kiện bảo quản: Trong bao bì kín, nơi khô. Nhiệt độ không quá 30°C.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:



NAO PHARM

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM 2/9

930 C4, đường C, Khu công nghiệp Cát Lái, cụm 2,
Phường Thạnh Mỹ Lợi, Quận 2, TP. Hồ Chí Minh.
ĐT: (028) 38687355 FAX: 84.28.38687356