

11/04
3N
VN-2995

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 23/10/2019



28 Tablets

xigduo® XR
(dapagliflozin/metformin HCl
extended-release) tablets

10 mg/1000 mg

Each tablet contains the equivalent of 10mg dapagliflozin as dapagliflozin propanediol monohydrate and 1000mg metformin hydrochloride. Contains lactose. See package leaflet for more information. Read the package leaflet before use. Keep out of the sight and reach of children. Do not store above 30°C.

Rx Prescription Only Medicine

28 Tablets

xigduo® XR
(dapagliflozin/metformin HCl
extended-release) tablets

10 mg/1000 mg

For Oral Use



28 Tablets
10 mg/1000 mg
xigduo® XR
(dapagliflozin/metformin HCl
extended-release) tablets



PRODUCT: XIGDUO XR
10 mg/1000 mg
Carton
Scale: 70%

xigduo® XR
(dapagliflozin/metformin HCl
extended-release) tablets

28 Tablets

10 mg/1000 mg

Xigduo is a registered trademark of the AstraZeneca group of companies.
©AstraZeneca 2018

39811980

Rx Thuốc kê đơn

xigduo® XR
(dapagliflozin/metformin HCl
extended-release) tablets

10 mg/1000 mg

Mỗi viên có chứa dapagliflozin propanediol monohydrat tương đương với 10 mg dapagliflozin và 1000 mg metformin hydroclorid.
Hộp 4 vỉ x 7 viên nên bao phim phóng thích kéo dài.

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: xem trong Tờ Hướng Dẫn Sử Dụng Thuốc kèm theo.

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

Cơ sở sản xuất: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, Mỹ.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Số lô SX, NSX, HD: xin xem 'Lot', 'Mfg', 'Exp' trên bao bì.

SĐK: VN-XXXX-XX

DNNK:

Lot: XXXX
Mfg: dd mm yyyy
Exp: dd mm yyyy

xigduo® XR
(dapagliflozin/metformin HCl
extended-release) tablets

10 mg/1000 mg

28 Tablets



GLUE AREA

VAS

Rx Thuốc bán theo đơn

XIGDUO® XR

Dapagliflozin và Metformin HCl

Viên nén bao phim phóng thích kéo dài

**ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.
THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.**

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Thành phần hoạt chất:

XIGDUO XR 5 mg/500 mg: mỗi viên có chứa dapagliflozin propanediol monohydrat tương đương với 5 mg dapagliflozin và 500 mg metformin hydroclorid.

XIGDUO XR 5 mg/1000 mg: mỗi viên có chứa dapagliflozin propanediol monohydrat tương đương với 5 mg dapagliflozin và 1000 mg metformin hydroclorid.

XIGDUO XR 10 mg/500 mg: mỗi viên có chứa dapagliflozin propanediol monohydrat tương đương với 10 mg dapagliflozin và 500 mg metformin hydroclorid.

XIGDUO XR 10 mg/1000 mg: mỗi viên có chứa dapagliflozin propanediol monohydrat tương đương với 10 mg dapagliflozin và 1000 mg metformin hydroclorid.

Thành phần tá dược:

Cellulose vi tinh thể, lactose khan, crospovidon, silicon dioxyd, magnesi stearat, natri carboxymethylcellulose, và hypromellose 2208. Viên XIGDUO XR hàm lượng 5 mg/500 mg và 10 mg/500 mg cũng có chứa hypromellose 2910.

Lớp vỏ bao phim chứa các tá dược sau: polyvinyl alcohol, titan dioxyd, polyethylene glycol, và bột talc. Thêm vào đó, lớp vỏ bao phim của viên XIGDUO XR 5 mg/500 mg chứa FD&C Yellow No. 6/Sunset Yellow FCF Aluminum Lake và lớp vỏ bao phim của viên XIGDUO XR 5 mg/1000 mg, 10 mg/500 mg, và 10 mg/1000 mg có chứa sắt oxyd.

DẠNG BẢO CHẾ

XIGDUO XR 5 mg/500 mg: Viên nén bao phim, hình dạng viên nang, hai mặt lồi, màu cam, có khắc "1070" và "5/500" ở một mặt và trơn ở mặt còn lại.

XIGDUO XR 5 mg/1000 mg: Viên nén bao phim, hình oval, hai mặt lồi, màu hồng đến hồng sẫm, có khắc "1071" and "5/1000" ở một mặt và trơn ở mặt còn lại.

XIGDUO XR 10 mg/500 mg: Viên nén bao phim, hình dạng viên nang, hai mặt lồi, màu hồng, có khắc "1072" và "10/500" trên một mặt và trơn ở mặt còn lại.

XIGDUO XR 10 mg/1000 mg: Viên nén bao phim, hình oval, hai mặt lồi, màu vàng đến vàng sẫm, có khắc "1073" và "10/1000" trên một mặt và trơn ở mặt còn lại.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

XIGDUO XR (viên phóng thích kéo dài dapagliflozin và metformin HCl) được chỉ định như là liệu pháp bổ sung vào chế độ ăn kiêng và tập thể dục để cải thiện kiểm soát đường huyết ở người trưởng thành bị đái tháo đường týp 2 khi thích hợp điều trị với cả dapagliflozin và metformin:

- Ở bệnh nhân chưa kiểm soát tốt đường huyết với metformin đơn trị liệu ở liều dung nạp tối đa.
- Phối hợp với các thuốc hạ đường huyết khác, kể cả insulin ở bệnh nhân chưa kiểm soát tốt đường huyết với metformin và các thuốc này [xem phần *Lưu ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng, Tương Tác Của Thuốc với Các Thuốc Khác và Các Loại Tương Tác Khác và Đặc Tính Dược Lực về dữ liệu sẵn có của các dạng phối hợp khác nhau*].
- Ở bệnh nhân đã được điều trị phối hợp dapagliflozin và metformin dưới dạng viên riêng lẻ.

Giới hạn sử dụng

Không khuyến cáo dùng XIGDUO XR ở bệnh nhân đái tháo đường týp 1 hoặc nhiễm toan ceton trên nền đái tháo đường.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng khuyến cáo

- Bác sỹ nên cá thể hóa liều khởi đầu của XIGDUO XR dựa trên liệu trình điều trị hiện hành của bệnh nhân.
- Nên uống XIGDUO XR một lần mỗi ngày vào buổi sáng, cùng với bữa ăn, điều chỉnh tăng liều từ từ để giảm thiểu tác dụng ngoại ý của metformin trên dạ dày-ruột.
- Nuốt nguyên viên thuốc XIGDUO XR và không được bẻ, cắt hoặc nhai. Thông thường, tá dược của thuốc XIGDUO XR sẽ thải trừ qua phân dưới dạng khối mềm, ướt mà có thể trông gần giống như hình dạng viên thuốc ban đầu.
- Có thể điều chỉnh liều dựa trên hiệu quả và khả năng dung nạp nhưng không được quá liều tối đa hàng ngày là 10 mg dapagliflozin và 2000 mg metformin HCl.
- Bệnh nhân đang uống liều buổi tối viên phóng thích kéo dài metformin XR nên bỏ qua liều cuối cùng trước khi bắt đầu sử dụng XIGDUO XR.
- Ở bệnh nhân đang bị giảm thể tích dịch cơ thể, nên được điều trị để cải thiện tình trạng này trước khi bắt đầu sử dụng thuốc XIGDUO XR [xem phần *Lưu ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng*].

Bệnh nhân suy thận

Đánh giá chức năng thận trước khi khởi đầu điều trị bằng XIGDUO XR và kiểm tra định kỳ sau đó.

Chống chỉ định dùng XIGDUO XR ở bệnh nhân mà độ lọc cầu thận ước tính dưới 60 ml/phút/1,73 m² [xem phần *Chống Chỉ Định, Lưu ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng, Tác Dụng Không Mong Muốn*].

Không cần điều chỉnh liều XIGDUO XR ở bệnh nhân có suy thận nhẹ (eGFR ≥ 60 ml/phút/1,73 m²)

Ngừng thuốc để chụp chẩn đoán hình ảnh có dùng thuốc cản quang iod

Ngừng XIGDUO XR vào thời điểm chụp cản quang hoặc trước khi chụp cản quang ở bệnh nhân có tiền sử bệnh gan, nghiện rượu hoặc suy tim; hoặc ở bệnh nhân sẽ được tiêm thuốc cản quang iod vào động mạch. Tái đánh giá eGFR sau 48 giờ kể từ khi chụp cản quang; sử dụng lại thuốc XIGDUO XR nếu chức năng thận ổn định [xem phần *Lưu ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng*].

Bệnh nhân suy gan

Sử dụng metformin ở bệnh nhân suy gan có liên quan đến một vài trường hợp nhiễm acid lactic. Không khuyến cáo dùng thuốc XIGDUO XR ở bệnh nhân suy gan [xem phần *Lưu ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng*].

Trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của thuốc XIGDUO XR ở bệnh nhân trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập.

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều theo tuổi tác. Nên thường xuyên đánh giá chức năng thận ở bệnh nhân cao tuổi.

Dapagliflozin

Có 1424 (24%) trong số 5936 bệnh nhân điều trị dapagliflozin là ở độ tuổi 65 tuổi trở lên và 207 (3,5%) bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên trong một nhóm 21 nghiên cứu lâm sàng, mù đôi, có kiểm soát, về an toàn và hiệu quả của dapagliflozin. Sau khi kiểm soát mức độ chức năng thận (eGFR), ghi nhận hiệu quả tương tự đối với bệnh nhân dưới 65 tuổi và bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên. Ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi, tỷ lệ bệnh nhân điều trị dapagliflozin có phản ứng ngoại ý liên quan đến giảm thể tích dịch cơ thể và suy thận hoặc thất bại cao hơn so với bệnh nhân điều trị với giả dược [xem phần *Lưu ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng và Tác Dụng Không Mong Muốn*].

Metformin hydroclorid

Các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát của metformin không bao gồm đủ số bệnh nhân cao tuổi để xác định liệu họ có đáp ứng khác với bệnh nhân trẻ tuổi, mặc dù những kinh nghiệm lâm sàng khác đã được báo cáo không nhận thấy sự khác biệt trong đáp ứng giữa bệnh nhân lớn tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi. Metformin được biết là có thể được bài tiết qua thận và vì nguy cơ nhiễm toan lactic với metformin lớn hơn ở những bệnh nhân suy thận trung bình và nặng. Nói chung, nên thận trọng lựa chọn liều dùng cho bệnh nhân cao tuổi, thường bắt đầu ở mức liều thấp nhất, phản ánh tần số giảm chức năng gan, thận, tim, và bệnh đồng thời hoặc liệu pháp điều trị khác và nguy cơ nhiễm toan lactic cao hơn. Đánh giá chức năng thận thường xuyên hơn ở bệnh nhân cao tuổi [xem phần *Lưu ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng*].

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng thuốc XIGDUO XR ở các bệnh nhân sau:

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần tá dược của thuốc.
- Bất kỳ nhiễm toan chuyển hóa cấp tính (như nhiễm toan lactic, nhiễm toan ceton do đái tháo đường)
- Tiền hôn mê do đái tháo đường.
- Suy thận (GFR < 60 mL/phút) [xem phần *Liều Dùng và Cách Dùng, Lưu ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng và Đặc Tính Dược Lực*].
- Tình trạng cấp tính có khả năng thay đổi chức năng thận như: mất nước, nhiễm trùng nặng, sốc.
- Bệnh cấp tính hay mãn tính có thể gây thiếu oxy mô như: suy tim hoặc suy hô hấp, nhồi máu cơ tim, sốc.
- Suy gan [xem phần *Liều Dùng và Cách Dùng, Lưu ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng và Đặc Tính Dược Lực*].
- Ngộ độc rượu cấp tính, chứng nghiện rượu [xem phần *Tương Tác Của Thuốc với Các Thuốc Khác và Các Loại Tương Tác Khác*].

LƯU Ý ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Nhiễm toan lactic

Đã có các trường hợp nhiễm toan lactic do metformin được ghi nhận trong quá trình lưu hành thuốc, bao gồm các ca tử vong. Những trường hợp này có một khởi phát nhẹ nhàng và kèm theo các triệu chứng không đặc hiệu như mệt mỏi, đau cơ, đau bụng, suy hô hấp, hoặc tăng buồn ngủ; Tuy nhiên, hạ thân nhiệt, hạ huyết áp và nhịp tim chậm đã xảy ra với triệu chứng nhiễm toan nặng.

Nhiễm toan acid do metformin được đặc trưng bởi nồng độ lactat trong máu tăng lên (> 5 mmol/l), nhiễm toan với khoảng trống anion (không có bằng chứng ceton niệu hoặc ceton huyết) và tăng tỷ lệ lactat: pyruvat; nồng độ metformin huyết tương thường > 5 mcg/ml. Metformin làm gan giảm hấp thu lactat, tăng lactat trong máu, từ đó có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic, đặc biệt ở những bệnh nhân có nguy cơ cao.

Nếu nghi ngờ nhiễm toan lactic do metformin, cần ngay lập tức tiến hành các biện pháp y tế hỗ trợ thông thường tại bệnh viện, cùng với việc ngay lập tức ngưng thuốc XIGDUO XR.

Ở những bệnh nhân điều trị bằng XIGDUO XR có chẩn đoán hoặc chắc chắn nghi ngờ nhiễm toan lactic, nên kịp thời lọc máu để cải thiện tình trạng nhiễm toan và loại bỏ metformin tích lũy (metformin hydroclorid có thể được thẩm tách, với độ thanh thải lên tới 170 ml/phút trong điều kiện huyết động tốt). Thẩm tách máu thường dẫn đến đảo ngược các triệu chứng và hồi phục.

Hướng dẫn bệnh nhân và gia đình của họ về các dấu hiệu triệu chứng nhiễm toan lactic và nếu xảy ra các triệu chứng này thì yêu cầu bệnh nhân ngưng thuốc XIGDUO XR và báo cáo triệu chứng với bác sĩ.

Đối với mỗi yếu tố nguy cơ được biết là có thể xảy ra nhiễm toan lactic do metformin, khuyến cáo giảm yếu tố nguy cơ và kiểm soát tình trạng nhiễm toan lactic do metformin như sau:

Bệnh nhân suy thận: Các trường hợp nhiễm toan lactic do metformin chủ yếu xảy ra ở bệnh nhân suy thận nặng. Nguy cơ tích lũy metformin và nhiễm toan lactic do metformin tăng lên cùng với mức độ suy thận vì metformin được bài tiết qua thận. Các khuyến cáo lâm sàng dựa trên chức năng thận của bệnh nhân bao gồm [xem phần *Liều Dùng và Cách Dùng*]:

- Trước khi khởi đầu điều trị với XIGDUO XR, đo độ lọc cầu thận ước tính (eGFR).
- Chống chỉ định dùng thuốc XIGDUO XR ở bệnh nhân có eGFR < 60 ml/phút/1,73 m² [xem phần *Chống Chỉ Định*].
- Tiến hành đo độ lọc cầu thận ước tính (eGFR) ít nhất là một lần mỗi năm đối với bệnh nhân đang sử dụng XIGDUO XR. Ở bệnh nhân tăng nguy cơ tiến triển suy thận (ví dụ: bệnh nhân cao tuổi), nên đánh giá chức năng thận thường xuyên hơn.

Tương tác thuốc: Việc sử dụng đồng thời XIGDUO XR với các thuốc cụ thể có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic do metformin: các thuốc này làm giảm chức năng thận dẫn đến thay đổi huyết động đáng kể, can thiệp vào sự cân bằng acid-base hoặc tăng sự tích lũy metformin (ví dụ thuốc cation) [xem phần *Tương Tác Của Thuốc với Các Thuốc Khác và Các Loại Tương Tác Khác*]. Vì vậy, nên cân nhắc theo dõi tình trạng bệnh nhân thường xuyên hơn.

Bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên: nguy cơ nhiễm toan lactic do metformin tăng theo độ tuổi của bệnh nhân vì bệnh nhân cao tuổi có khả năng cao bị suy gan, suy thận hoặc suy tim hơn là những bệnh nhân trẻ tuổi. Nên đánh giá chức năng thận thường xuyên hơn ở bệnh nhân cao tuổi.

Các nghiên cứu chẩn đoán hình ảnh có dùng thuốc cản quang: tiêm tĩnh mạch thuốc cản quang iod ở bệnh nhân đang điều trị với metformin dẫn đến suy thận cấp tính và xảy ra nhiễm toan lactic. Ngưng dùng thuốc XIGDUO XR vào thời điểm chụp cản quang iod hoặc

trước khi chụp cản quang iod ở bệnh nhân có tiền sử suy gan, nghiện rượu hoặc suy tim; hoặc ở bệnh nhân sẽ được tiêm thuốc cản quang iod vào trong động mạch. Tái đánh giá eGFR khoảng 48 giờ sau khi chụp cản quang, và tái sử dụng XIGDUO XR nếu chức năng thận ổn định.

Phẫu thuật và các quy trình khác: việc nhịn ăn uống trong quá trình phẫu thuật hoặc các qui trình khác có thể làm tăng nguy cơ giảm thể tích dịch cơ thể, hạ huyết áp và suy thận. Nên ngừng tạm thời XIGDUO XR trong khi bệnh nhân đang giảm lượng thức ăn và chất lỏng đưa vào cơ thể.

Các tình trạng thiếu oxy: nhiều báo cáo trong quá trình lưu hành thuốc về việc nhiễm toan lactic do metformin xảy ra trong giai đoạn suy tim sung huyết cấp (đặc biệt khi có kèm với tình trạng giảm tưới máu và giảm oxy máu). Đột quy (sốc), nhồi máu cơ tim cấp tính, nhiễm khuẩn huyết, và các tình trạng khác liên quan đến giảm oxy máu có liên quan đến nhiễm toan lactic và cũng có thể gây ra hội chứng tăng ni tơ máu trước khi sinh. Ngừng dùng thuốc XIGDUO XR khi xảy ra các biến cố này.

Uống quá nhiều rượu: Chất cồn làm tăng tác dụng của metformin lên chuyển hóa lactat và điều này có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic do metformin. Cảnh báo bệnh nhân không được uống quá nhiều rượu trong khi dùng thuốc XIGDUO XR.

Suy gan: bệnh nhân suy gan tiến triển nhiễm toan lactic do metformin. Điều này có thể do giảm độ thanh thải lactat dẫn đến tăng nồng độ lactat trong máu. Vì thế, tránh dùng thuốc XIGDUO XR ở bệnh nhân có bằng chứng lâm sàng hay cận lâm sàng bị bệnh gan.

Hạ huyết áp

Dapagliflozin gây ra giảm thể tích nội mạch. Có thể xảy ra hạ huyết áp triệu chứng sau khi bắt đầu dùng dapagliflozin [xem phần *Tác Dụng Không Mong Muốn*], đặc biệt ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận (eGFR < 60 ml/phút/1,73 m²), bệnh nhân cao tuổi hoặc bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu quai.

Trước khi khởi đầu dùng XIGDUO XR ở bệnh nhân có một hoặc nhiều hơn các đặc điểm này, nên đánh giá tình trạng thể tích dịch cơ thể và điều trị trước. Theo dõi dấu hiệu và triệu chứng hạ huyết áp sau khi bắt đầu điều trị với thuốc XIGDUO XR.

Nhiễm toan lactic

Các báo cáo về nhiễm toan ceton, một tình trạng đe dọa tính mạng nghiêm trọng đòi hỏi phải nhập viện khẩn cấp, đã được xác định trong quá trình theo dõi sau khi lưu hành thuốc ở những bệnh nhân đái tháo đường týp 1 và týp 2 sử dụng các thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2), bao gồm dapagliflozin. Các trường hợp tử vong do nhiễm toan ceton đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng dapagliflozin. Không được dùng thuốc XIGDUO XR để điều trị bệnh nhân đái tháo đường týp 1 [xem phần *Chỉ Định Điều Trị*].

Bệnh nhân điều trị bằng XIGDUO XR có dấu hiệu và triệu chứng phù hợp với chứng nhiễm toan chuyển hoá nặng nên được đánh giá nhiễm toan ceton bất kể mức glucose trong máu vì nhiễm toan ceton do XIGDUO XR có thể xuất hiện ngay cả khi nồng độ glucose trong máu dưới 250 mg /dL. Nếu nghi ngờ nhiễm toan ceton, nên ngừng dùng thuốc XIGDUO XR, bệnh nhân cần được kiểm tra và điều trị kịp thời. Điều trị nhiễm toan ceton có thể cần insulin, dịch truyền và chất thay thế carbohydrat.

Trong nhiều báo cáo sau khi lưu hành thuốc, đặc biệt ở bệnh nhân đái tháo đường týp 1, hiện diện nhiễm toan ceton không được ghi nhận kịp thời và việc điều trị bị chậm trễ vì mức glucose trong máu thấp hơn mức bình thường dự kiến đối với nhiễm toan ceton do đái tháo đường (thường dưới 250 mg/dL). Các dấu hiệu và triệu chứng phù hợp với tình trạng mất nước và nhiễm toan chuyển hóa nghiêm trọng bao gồm buồn nôn, nôn mửa, đau bụng, khó thở và thở ngắn. Trong một số trường hợp nhưng không phải là tất cả, các yếu tố dẫn đến nhiễm toan ceton như giảm liều insulin, bệnh sốt cấp tính, giảm dung nạp calori do bệnh tật

hoặc phẫu thuật, rối loạn tuyến tụy làm thiếu hụt insulin (ví dụ như đái tháo đường týp 1, tiền sử viêm tụy hay phẫu thuật tụy) và nghiện rượu đã được xác định.

Trước khi bắt đầu XIGDUO XR, hãy xem xét các yếu tố tiền sử bệnh nhân mà có thể dự kiến dẫn đến nhiễm toan ceton bao gồm thiếu hụt insulin tụy từ bất kỳ nguyên nhân nào, giảm calori và nghiện rượu. Ở những bệnh nhân được điều trị bằng XIGDUO XR, xem xét theo dõi nhiễm toan ceton và tạm ngừng XIGDUO XR trong các tình huống lâm sàng được biết đến là dự kiến nhiễm toan ceton (ví dụ, nhịn ăn kéo dài do bệnh cấp tính hoặc phẫu thuật).

Tổn thương thận cấp tính và suy giảm chức năng thận.

Dapagliflozin gây giảm thể tích nội mạch [xem phần *Lưu ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng*], và có thể gây ra suy thận [xem phần *Tác Dụng Không Mong Muốn*]. Đã có báo cáo trong quá trình lưu hành thuốc về tổn thương thận cấp tính, một số trường hợp cần phải nhập viện và lọc máu, ở bệnh nhân dùng dapagliflozin: một số báo cáo liên quan đến bệnh nhân dưới 65 tuổi.

Trước khi bắt đầu sử dụng thuốc XIGDUO XR, hãy xem xét các yếu tố có thể khiến cho bệnh nhân bị tổn thương thận cấp tính bao gồm giảm thể tích, suy thận mạn tính, suy tim sung huyết, và các thuốc sử dụng đồng thời (thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc ức chế thụ thể angiotensin, thuốc kháng viêm non-steroid). Xem xét tạm ngừng XIGDUO XR trong bất kỳ tình trạng giảm ăn uống (như bệnh cấp tính hoặc ăn chay) hoặc mất nước (bệnh đường tiêu hóa hoặc tiếp xúc với nhiệt độ cao); theo dõi bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng tổn thương thận cấp tính. Nếu xảy ra tổn thương thận cấp tính, hãy ngừng dùng thuốc XIGDUO XR và nhập viện.

Dapagliflozin làm tăng creatinine huyết thanh và làm giảm eGFR. Bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận có thể dễ nhạy cảm với các thay đổi này hơn. Các phản ứng ngoại ý liên quan đến chức năng thận có thể xảy ra sau khi bắt đầu sử dụng thuốc XIGDUO XR [xem phần *Tác Dụng Không Mong Muốn*]. Nên đánh giá chức năng thận trước khi bắt đầu dùng thuốc XIGDUO XR và theo dõi định kỳ sau đó. Chống chỉ định dùng XIGDUO XR ở những bệnh nhân có eGFR < 60 ml/phút/1,73 m² [xem phần *Liều Dùng và Cách Dùng, Chống Chỉ Định, Lưu ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng*].

Nhiễm khuẩn huyết do nhiễm khuẩn tiết niệu và viêm bể thận

Đã có báo cáo trong quá trình lưu hành thuốc về bệnh nhiễm khuẩn đường tiết niệu nghiêm trọng bao gồm nhiễm khuẩn huyết do nhiễm khuẩn tiết niệu và viêm bể thận mà cần phải nhập viện điều trị ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế SGLT2, bao gồm dapagliflozin. Điều trị bằng thuốc ức chế SGLT2 làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn tiết niệu. Kiểm tra bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng nhiễm khuẩn tiết niệu và tiến hành điều trị kịp thời nếu được chỉ định [xem phần *Tác Dụng Không Mong Muốn*].

Sử dụng đồng thời với các thuốc làm hạ đường huyết.

Dapagliflozin

Insulin và thuốc kích thích tiết insulin được biết là gây hạ đường huyết. Dapagliflozin có thể làm tăng nguy cơ hạ đường huyết khi kết hợp với insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin [xem phần *Tác Dụng Không Mong Muốn*]. Do đó, cần phải có một liều thấp insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin để giảm thiểu nguy cơ hạ đường huyết khi dùng các thuốc này kết hợp với XIGDUO XR.

Metformin hydroclorid

Không xảy ra hạ glucose huyết ở những bệnh nhân dùng metformin đơn thuần trong những trường hợp thông thường, nhưng có thể xảy ra khi thiếu hụt lượng calori, khi tập luyện thể lực vất vả nhưng không bù đắp được bằng cách bổ sung calori hoặc trong thời gian sử dụng cùng với các thuốc hạ glucose khác (như sulfonylurea và insulin) hoặc ethanol. Bệnh nhân cao tuổi, suy nhược hoặc suy dinh dưỡng, và những người bị suy giảm chức năng tuyến

thượng thận hoặc tuyến yên hoặc ngộ độc rượu đặc biệt nhạy cảm với các tác dụng hạ đường huyết. Có thể khó nhận ra hạ đường huyết ở người cao tuổi và ở những người đang dùng thuốc chẹn beta-adrenergic.

Nồng độ Vitamin B12

Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát của metformin trong 29 tuần, ghi nhận khoảng 7% bệnh nhân giảm nồng độ vitamin B₁₂ xuống dưới mức bình thường so với trước đó mà lại không có biểu hiện lâm sàng. Sự suy giảm này, có thể là do can thiệp hấp thu B12 từ phức hợp B₁₂-yếu tố nội, tuy nhiên, rất ít khi do thiếu máu và có vẻ hồi phục nhanh chóng khi ngưng metformin hoặc bổ sung vitamin B₁₂. Nên xét nghiệm các thông số huyết học định kỳ hàng năm ở bệnh nhân dùng XIGDUO XR và bất kỳ dấu hiệu bất thường cần được kiểm tra và điều trị thích hợp [xem phần *Tác Dụng Không Mong Muốn*].

Một số cá nhân cụ thể (những người kém hấp thu hay thiếu vitamin B₁₂ hoặc Calci) có khuynh hướng tiến triển nồng độ vitamin B₁₂ xuống dưới mức bình thường. Ở những bệnh nhân này, việc đo nồng độ vitamin B₁₂ huyết thanh định kỳ mỗi 2 đến 3 năm có thể hữu ích.

Nhiễm nấm da ở cơ quan sinh dục

Dapagliflozin làm tăng nguy cơ nhiễm nấm ở cơ quan sinh dục. Bệnh nhân có tiền sử nhiễm nấm sinh dục có nhiều khả năng tiến triển nhiễm nấm sinh dục [xem phần *Tác Dụng Không Mong Muốn*]. Nên theo dõi và điều trị thích hợp.

Tăng Cholesterol Lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C)

Dapagliflozin làm tăng LDL-C [xem phần *Tác Dụng Không Mong Muốn*]. Theo dõi LDL-C và điều trị theo mức độ chăm sóc sau khi bắt đầu dùng thuốc XIGDUO XR.

Ung thư bàng quang

Trong 22 nghiên cứu lâm sàng, các trường hợp ung thư bàng quang mới chẩn đoán được báo cáo ở 10/6045 bệnh nhân (0,17%) được điều trị với dapagliflozin và 1/3512 bệnh nhân (0,03%) được điều trị với giả dược / thuốc đối chứng. Sau khi loại trừ các bệnh nhân có dùng thuốc nghiên cứu ít hơn một năm tại thời điểm chẩn đoán ung thư bàng quang, có 4 trường hợp dùng dapagliflozin và không có trường hợp dùng giả dược / thuốc đối chứng. Các yếu tố nguy cơ ung thư bàng quang và tiểu máu (một chỉ thị nghi ngờ khối u sẵn có) được phân bố đều giữa các nhóm điều trị ở thời điểm bắt đầu. Có quá ít trường hợp để xác định xem sự xuất hiện của các biến cố này có liên quan đến dapagliflozin hay không.

Không có đủ dữ liệu để xác định liệu dapagliflozin có ảnh hưởng đến các khối u bàng quang sẵn có hay không. Do đó, XIGDUO XR không nên được sử dụng ở những bệnh nhân bị ung thư bàng quang hoạt tính. Ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh ung thư bàng quang, nên xem xét các lợi ích của kiểm soát đường huyết của thuốc XIGDUO XR so với nguy cơ chưa biết đối với việc tái phát ung thư.

Tác động trên mạch máu lớn

Chưa có nghiên cứu lâm sàng nào đưa ra bằng chứng kết luận về giảm nguy cơ mạch máu lớn khi dùng thuốc XIGDUO XR.

Lactose

Viên thuốc có chứa lactose (khan). Bệnh nhân có các rối loạn di truyền hiếm gặp như rối loạn dung nạp galactose, thiếu Lapp lactase hoặc bất thường hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng thuốc này.

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

Phụ nữ có thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ và kiểm soát tốt của thuốc XIGDUO XR hoặc các hoạt chất riêng lẻ của thuốc thực hiện trên phụ nữ mang thai. Dựa trên kết quả nghiên cứu độc tính về sinh sản và phát triển trên động vật, Dapagliflozin, một thành phần hoạt chất của thuốc

XIGDUO XR, có thể ảnh hưởng đến sự phát triển và trưởng thành của thận. Trong một nghiên cứu ở chuột con, tỷ lệ mắc và / hoặc mức độ trầm trọng giãn nở bể thận và ống thận tăng lên rõ ràng ở liều thấp nhất được thử nghiệm, nghĩa là gấp khoảng 15 lần so với sử dụng thuốc trên lâm sàng từ liều 10 mg.

Những kết quả này xảy ra khi dùng thuốc trong giai đoạn phát triển của động vật tương quan với giai đoạn cuối của tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba ở người. Trong thời kỳ mang thai, hãy cân nhắc các liệu pháp thay thế thích hợp, đặc biệt là trong giai đoạn thứ hai và thứ ba của tam cá nguyệt. XIGDUO XR chỉ nên được sử dụng trong thời gian mang thai khi mà lợi ích thu được rõ ràng hơn so với nguy cơ cho thai nhi.

Dapagliflozin

Trong nghiên cứu độc tính trên chuột, khi dapagliflozin được tiêm trực tiếp cho những con chuột trẻ từ ngày thứ 21 sau khi sinh cho đến ngày 90 sau khi sinh với liều 1, 15, hoặc 75 mg/kg/ngày, tăng trọng lượng thận và bể thận và ống thận được báo cáo ở tất cả các nồng độ liều. Tiếp xúc thuốc ở liều thấp nhất là 15 lần so với liều lâm sàng tối đa, dựa trên AUC. Sự giãn nở thận và bể thận ở chuột con đã không hồi phục hoàn toàn trong suốt giai đoạn hồi phục khoảng 1 tháng.

Trong nghiên cứu sự phát triển trước và sau sinh, chuột mẹ được tiêm từ ngày 6 mang thai đến ngày 21 tiết sữa với liều 1, 15 hoặc 75 mg/kg / ngày, và các chuột con được tiếp xúc gián tiếp với thuốc trong tử cung chuột mẹ và trong suốt thời kỳ bú sữa. Ghi nhận thấy tăng tỷ lệ và mức độ trầm trọng độ giãn nở của bể thận ở chuột con trưởng thành của nhóm chuột mẹ dùng liều 75 mg/kg/ngày (độ phơi nhiễm dapagliflozin của chuột mẹ và chuột con lần lượt là 1415 lần và 137 lần, so với các giá trị tương ứng ở người khi dùng mức liều lâm sàng). Giảm trọng lượng cơ thể chuột con phụ thuộc liều đã được ghi nhận khi dùng liều ≥ 1 mg/kg/ngày (khoảng ≥ 19 lần so với liều lâm sàng). Ghi nhận không có phản ứng ngoại ý đối với các điểm kết thúc sự phát triển ở liều 1 mg/kg/ngày, hoặc khoảng gấp 19 lần so với liều lâm sàng.

Trong nghiên cứu phát triển phôi-bào thai ở chuột và thỏ, dapagliflozin được dùng cho khoảng thời gian tương ứng với giai đoạn ba tháng đầu của sự hình thành cơ quan ở người. Không có độc tính đối với sự phát triển ở thỏ ở bất kỳ liều lượng nào được thử nghiệm. Ở chuột, dapagliflozin không gây chết phôi và không gây quái thai ở liều 75 mg/kg/ngày hoặc 1441 lần liều lâm sàng tối đa 10 mg. Liều cao hơn ở chuột, dị tật mạch máu, xương sườn, đốt sống, chuôi ức, và sự biến đổi xương ở bào thai với liều ≥ 150 mg/kg hoặc 2344 lần so với liều 10 mg lâm sàng đã được ghi nhận.

Metformin hydrochlorid

Metformin không gây quái thai ở chuột và thỏ ở liều lên đến 600 mg/kg/ngày. Điều này thể hiện mức phơi nhiễm gấp khoảng 2 lần và 6 lần so với liều khuyến cáo tối đa ở người 2000 mg dựa trên sự so sánh diện tích bề mặt cơ thể lần lượt đối với chuột và thỏ. Xác định nồng độ trong bào thai cho thấy có rào cản nhau thai một phần đối với metformin.

Phụ nữ cho con bú

Chưa biết XIGDUO XR có bài tiết qua sữa mẹ ở người hay không. Trong các nghiên cứu được thực hiện với từng thành phần hoạt chất riêng rẽ, cả dapagliflozin (đạt nồng độ 0,49 lần so với nồng độ trong huyết tương của người mẹ) và metformin được bài tiết qua sữa của chuột mẹ.

Dữ liệu ở chuột vị thành niên tiếp xúc trực tiếp với dapagliflozin cho thấy nguy cơ phát triển thận (giãn nở bể thận và ống thận) trong quá trình trưởng thành. Kể từ khi trưởng thành thận trong tử cung của người mẹ và trong 2 năm đầu tiên của cuộc đời khi có thể xảy ra tiếp xúc thuốc qua sữa mẹ, có thể có nguy cơ phát triển thận ở người. Vì nhiều loại thuốc được bài tiết qua sữa mẹ và vì có khả năng xảy ra các phản ứng ngoại ý nghiêm trọng ở trẻ sơ sinh do dapagliflozin, cần phải quyết định có nên ngưng cho con bú hay ngừng dùng thuốc XIGDUO XR, trong đó, cân nhắc đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Dapagliflozin hoặc metformin không có hoặc không ảnh hưởng 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 thuốc kết hợp với các loại thuốc hạ đường huyết khác mà đã được biết là có nguy cơ gây hạ đường huyết.

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC

Xét nghiệm dương tính glucose trong nước tiểu.

Dapagliflozin

Theo dõi kiểm soát đường huyết bằng xét nghiệm glucose trong nước tiểu không được khuyến cáo ở bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc ức chế kênh SGLT2, do thuốc ức chế kênh SGLT2 làm tăng bài tiết glucose qua nước tiểu và dẫn đến xét nghiệm dương tính glucose trong nước tiểu.

Can thiệp kết quả xét nghiệm định lượng 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Dapagliflozin

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

Thuốc ức chế enzym carbonic anhydrase

Topiramát hoặc các thuốc ức chế anhydrase cacbonic khác (ví dụ zonisamid, acetazolamid hoặc dichlorphenamid) thường làm giảm bicarbonat huyết thanh và gây ra khoảng trống không phải anion, nhiễm toan tăng clorua huyết. Việc sử dụng đồng thời các thuốc này với XIGDUO XR có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic. Xem xét theo dõi thường xuyên hơn những bệnh nhân này.

Thuốc làm giảm độ thanh thải của Metformin

Sử dụng đồng thời các thuốc ảnh hưởng đến các hệ thống vận chuyển ống thận thông thường có liên quan đến việc thải trừ metformin ở thận (ví dụ: kênh vận chuyển cation hữu cơ 2 [OCT2] / đa thuốc / và thuốc ức chế độc tố như là ranolazin, vandetanib, dolutegravir và cimetidin có thể làm tăng tiếp xúc thuốc toàn thân với metformin và có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic. Cần cân nhắc xem xét các lợi ích và rủi ro của việc sử dụng đồng thời các thuốc này.

Chất cồn

Chất cồn được biết là tăng tác dụng của metformin trên sự chuyển hóa lactat. Khuyến cáo bệnh nhân không uống nhiều rượu trong khi dùng XIGDUO XR.

Sử dụng cùng với các thuốc khác

Metformin hydroclorid

Một số loại thuốc có thể làm tăng đường huyết và có thể làm mất kiểm soát đường huyết. Các thuốc này bao gồm thuốc lợi tiểu nhóm thiazid và các thuốc lợi tiểu khác, corticosteroid, phenothiazin, các thuốc điều trị tuyến giáp, estrogen, thuốc ngừa thai dạng uống, phenytoin, acid nicotinic, thuốc giao cảm, thuốc chẹn kênh calci và isoniazid. Khi những thuốc này được dùng cho bệnh nhân đang sử dụng XIGDUO XR, nên theo dõi chặt chẽ việc mất kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân. Khi ngừng sử dụng các thuốc này ở bệnh nhân đang dùng XIGDUO XR, bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ tình trạng hạ đường huyết.

Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, dược động học của metformin và propranolol, và của metformin và ibuprofen không bị ảnh hưởng khi sử dụng đồng thời trong các nghiên cứu tương tác đơn liều.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

XIGDUO XR đã được chứng minh tương đương sinh khả dụng với dapagliflozin và metformin khi dùng đồng thời [xem phần *Đặc tính dược lực*]. Chưa thực hiện thử nghiệm lâm sàng trị liệu với viên nén XIGDUO XR.

Dapagliflozin có bổ sung metformin

Tóm tắt dữ liệu an toàn

Dữ liệu an toàn từ phân tích của 5 nghiên cứu dapagliflozin phối hợp bổ sung với metformin có đối chứng với giả dược tương tự với dữ liệu phân tích gộp từ 13 nghiên cứu dapagliflozin có đối chứng với giả dược [xem phần *Dapagliflozin, Tóm tắt dữ liệu an toàn bên dưới*]. Không ghi nhận thêm phản ứng ngoại ý ở nhóm điều trị với dapagliflozin phối hợp metformin so với nhóm điều trị đơn trị liệu. Trong phân tích gộp dapagliflozin trị liệu phối hợp bổ sung metformin, 623 bệnh nhân được điều trị với dapagliflozin 10 mg phối hợp bổ sung metformin và 523 bệnh nhân dùng giả dược phối hợp với metformin.

Dapagliflozin

Tóm tắt dữ liệu an toàn

Trong một phân tích gộp từ 13 nghiên cứu có đối chứng với giả dược, 2.360 bệnh nhân điều trị với dapagliflozin 10 mg và 2.295 bệnh nhân dùng giả dược.

Phản ứng ngoại ý thường gặp nhất là hạ đường huyết, phụ thuộc vào trị liệu nền sử dụng trong mỗi nghiên cứu. Tần suất các cơn hạ đường huyết nhẹ tương đương nhau ở các nhóm điều trị, kể cả nhóm dùng giả dược, ngoại trừ trong các nghiên cứu trị liệu phối hợp bổ sung với sulfonylurê (SU) và với insulin. Trị liệu phối hợp với sulfonylurê và phối hợp bổ sung với insulin có tỷ lệ hạ đường huyết cao hơn [xem "*Hạ đường huyết*" bên dưới].

Bảng các phản ứng ngoại ý

Các phản ứng ngoại ý dưới đây được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược của dapagliflozin phối hợp với metformin, dapagliflozin, metformin và theo dõi trong quá trình lưu hành thuốc. Không có phản ứng nào liên quan đến liều dùng. Các phản ứng ngoại ý được phân loại theo tần suất và hệ cơ quan. Các nhóm tần suất được xác định theo quy ước như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/100$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($\leq 1/10.000$) và không xác định (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Bảng 1. Các phản ứng ngoại ý của dapagliflozin phối hợp với metformin trong thử nghiệm lâm sàng và trong quá trình lưu hành thuốc^a

Hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp
<i>Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trên da và phần phụ</i>		Viêm âm hộ-âm đạo, viêm quy đầu và các nhiễm trùng đường sinh dục ^{*,b,c} Nhiễm trùng đường tiết niệu ^{*,b,d}	Nhiễm nấm ^{**}		
<i>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</i>	Hạ đường huyết (khi sử dụng chung với SU hay insulin) ^b		Giảm thể tích tuần hoàn ^{b,e} Khát ^{**}	Nhiễm toan ceton do đái tháo đường ^k	Nhiễm toan lactic Thiếu hụt Vitamin B12 ^{h,s}

Rối loạn thần kinh		Rối loạn vị giác [§] Chóng mặt			
Rối loạn tiêu hóa	Triệu chứng về đường tiêu hóa ^{i,§}		Táo bón** Khô miệng**		
Rối loạn gan mật					Rối loạn chức năng gan [§] Viêm gan [§]
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban ^l			Mề đay [§] Hồng ban [§] Ngứa [§]
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Đau lưng*			
Rối loạn tại thận và đường tiết niệu		Tiểu khó Tiểu nhiều* ^f	Tiểu đêm** Suy thận** ^b		
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú			Ngứa âm đạo-âm hộ** Ngứa đường sinh dục**		
Cận lâm sàng		Tăng hematocrit ^g Giảm độ thanh thải creatinin tại thận ^b Rối loạn lipid máu ^j	Tăng creatinin trong máu** ^b Tăng urê trong máu** Giảm cân**		

^a Bảng này trình bày các phản ứng ngoại ý đến 24 tuần (ngắn hạn) không tính đến điều trị tăng cường, ngoại trừ các phản ứng đánh dấu §, trong đó phân loại tần suất và phản ứng ngoại ý dựa vào thông tin của Tóm tắt đặc tính sản phẩm Châu Âu của metformin.

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

^c Viêm âm đạo – âm hộ, viêm quy đầu và các nhiễm trùng đường sinh dục bao gồm các thuật ngữ khác thường được dùng như: viêm nhiễm âm đạo – âm hộ 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 thường được dùng sau đây, được liệt kê theo thứ tự tần suất 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 vùng tam giác bàng quang, viêm niệu đạo, nhiễm trùng thận và viêm tuyến tiền liệt.

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

^g Thay đổi trung bình hematocrit so với ban đầu đối với dapagliflozin 10 mg là 2,30% và đối với giả dược là -0,33%. Giá trị hematocrit >55% được ghi nhận ở 1,3% bệnh nhân điều trị với dapagliflozin 10 mg và 0,4% đối với giả dược.

^h Điều trị dài hạn với metformin có khả năng gây giảm hấp thu vitamin B12 nhưng hiếm gây thiếu hụt vitamin B12 có ý nghĩa lâm sàng.

ⁱ Các triệu chứng tiêu hóa như buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng và chán ăn xảy ra thường xuyên trong giai đoạn đầu điều trị và thường tự hết trong hầu hết các trường hợp.

^j Phần trăm thay đổi trung bình so với ban đầu của dapagliflozin 10 mg so với giả dược tương ứng như sau: 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%.

^k Xem phần "*Lưu Ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng*".

^l Phản ứng ngoại ý được ghi nhận trong suốt quá trình lưu hành thuốc. Phát ban bao gồm các thuật ngữ sau, được liệt kê theo thứ tự tần suất trong thử nghiệm lâm sàng: phát ban, nổi ban toàn thân, ban ngứa, ban dạng phẳng, phát ban dát sần, ban có mụn mủ, ban mụn nước, ban đỏ. Trong thử nghiệm lâm sàng có đối chứng và đối chứng giả dược (dapagliflozin, N=5936, nhóm chứng, N=3403), tần suất phát ban tương tự với dapagliflozin (1,4%) và nhóm chứng (1,4%).

* Ghi nhận ở $\geq 2\%$ bệnh nhân và có thêm $\geq 1\%$ và ít nhất 3 bệnh nhân nữa điều trị với 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 ghi nhận ở $\geq 0,2\%$ bệnh nhân và có thêm $\geq 1\%$ và ít nhất 3 bệnh nhân nữa điều trị với dapagliflozin 10 mg so với giả dược.

Mô tả các phản ứng ngoại ý chọn lọc

Dapagliflozin phối hợp với metformin

Hạ đường huyết

Trong các nghiên cứu dapagliflozin trị liệu phối hợp bổ sung với metformin, tần suất các cơn hạ đường huyết nhẹ tương đương nhau giữa các nhóm điều trị với dapagliflozin 10 mg phối hợp với metformin (6,9%) và (5,5%) ở nhóm dùng giả dược. Không xảy ra biến cố hạ đường huyết nặng. Quan sát tương tự xảy ra trên bệnh nhân trước đây chưa được điều trị phối hợp dapagliflozin và metformin.

Trong một nghiên cứu phối hợp bổ sung với metformin và 1 thuốc sulfonylurê, lên đến 24 tuần, không ghi nhận các cơn hạ đường huyết nặng. Các cơn hạ đường huyết nhẹ được ghi nhận ở 12,8% bệnh nhân ở nhóm điều trị với dapagliflozin 10 mg phối hợp với metformin và 1 thuốc sulfonylurê và ở 3,7 % bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược phối hợp với metformin và 1 thuốc sulfonylurê.

Dapagliflozin

Hạ đường huyết

Tần suất hạ đường huyết phụ thuộc vào trị liệu nền sử dụng trong mỗi nghiên cứu.

Trong các nghiên cứu dapagliflozin trị liệu phối hợp bổ sung với metformin hoặc phối hợp bổ sung với sitagliptin (cùng hoặc không cùng với metformin) đến 102 tuần điều trị, tần suất các cơn hạ đường huyết nhẹ tương đương nhau (<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 nhau ở nhóm điều trị với dapagliflozin hoặc giả dược. Các nghiên cứu trị liệu phối hợp bổ sung với sulfonylurê (SU) và với insulin có tỷ lệ hạ đường huyết cao hơn [Xem phần *Tương Tác Của Thuốc Với Các Thuốc Khác và Các Loại Tương Tác Khác*].

Trong một nghiên cứu phối hợp bổ sung với insulin, ở tuần 24 và tuần 104 các cơn hạ đường huyết nặng ở nhóm điều trị với dapagliflozin 10 mg phối hợp với insulin tương ứng là 0,5% và 1,0% và ở nhóm dùng giả dược phối hợp với insulin là 0,5%. Ở tuần 24 và tuần 104, các cơn hạ đường huyết nhẹ ở nhóm điều trị với dapagliflozin 10 mg phối hợp với

insulin tương ứng là 40,3% và 53,1% và ở nhóm dùng giả dược phối hợp với insulin tương ứng là 34,0% và 41,6%.

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 nhóm dùng dapagliflozin 10 mg và ở nhóm dùng giả dược tương ứng là 1,1% và 0,7%; các phản ứng nghiêm trọng xảy ra ở < 0,2% bệnh nhân tương đương nhau ở nhóm dùng dapagliflozin 10 mg và nhóm dùng giả dược [Xem phần Lưu Ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng].

Viêm âm đạo – âm hộ, viêm quy đầu và các nhiễm trùng đường sinh dục

Viêm âm đạo – âm hộ, viêm quy đầu và các nhiễm trùng đường sinh dục được ghi nhận ở nhóm dùng dapagliflozin 10 mg và ở nhóm dùng giả dược tương ứng là 5,5% và 0,6%. Hầu hết các nhiễm khuẩn từ nhẹ đến trung bình và bệnh nhân đáp ứng với đợt đầu điều trị bằng phương pháp điều trị chuẩn và hiếm khi phải ngưng điều trị với dapagliflozin. Các nhiễm khuẩn này thường xảy ra hơn ở nữ giới (tương ứng là 8,4% và 1,2% đối với dapagliflozin và giả dược) và bệnh nhân có tiền sử bệnh thường hay tái nhiễm hơn.

Nhiễm trùng đường tiết niệu

Nhiễm trùng đường tiết niệu được ghi nhận thường xuyên hơn đối với bệnh nhân dùng dapagliflozin 10 mg so với giả dược (tương ứng là 4,7% và 3,5%; Xem phần Lưu Ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng). Hầu hết các nhiễm khuẩn từ nhẹ đến trung bình và bệnh nhân đáp ứng với đợt đầu điều trị bằng phác đồ điều trị chuẩn và hiếm khi phải ngưng điều trị với dapagliflozin. Các nhiễm khuẩn này thường xảy ra hơn ở nữ giới và bệnh nhân có tiền sử bệnh thường hay tái nhiễm hơn.

Tăng creatinin

Các phản ứng ngoại ý của thuốc có liên quan đến tăng creatinin được nhóm chung lại (ví dụ giảm độ thanh thải creatinin tại thận, suy thận, tăng creatinin máu và giảm độ lọc cầu thận). Nhóm các phản ứng ngoại ý này đã được ghi nhận ở những bệnh nhân dùng dapagliflozin 10 mg và ở bệnh nhân dùng giả dược tương ứng là 3,2% và 1,8%. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường hoặc suy thận nhẹ (eGFR ban đầu ≥ 60 ml/phút/1,73m²) nhóm các phản ứng ngoại ý này đã được ghi nhận trên những bệnh nhân dùng dapagliflozin 10 mg và bệnh nhân dùng giả dược tương ứng là 1,3% và 0,8%. Những phản ứng này thường xảy ra ở những bệnh nhân có eGFR ban đầu ≥ 30 và < 60 ml/phút/1,73m² (18,5% ở nhóm dùng dapagliflozin và 9,3% ở nhóm dùng giả dược).

Đánh giá thêm trên những bệnh nhân có các biến cố ngoại ý 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. Tăng creatinin thường thoáng qua trong trị liệu liên tục hoặc phục hồi sau khi ngưng điều trị.

Hormon tuyến cận giáp (PTH)

Tăng nhẹ nồng độ PTH huyết thanh đã được ghi nhận với mức tăng nhiều hơn ở những bệnh nhân có nồng độ PTH ban đầu cao hơn. Các chỉ số mật độ xương ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường hoặc suy thận nhẹ không cho thấy mất xương trong suốt thời gian 2 năm điều trị.

Khối u ác tính

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ tổng thể bệnh nhân có các khối u ác tính hoặc khối u chưa xác định ở nhóm điều trị với dapagliflozin (1,50 %) tương đương với nhóm dùng giả dược/ thuốc so sánh (1,50%), và không có dấu hiệu về khả năng gây ung thư hoặc đột biến gen từ các dữ liệu trên động vật. Khi xem xét các trường hợp xuất hiện khối u ở các hệ cơ quan khác nhau, tỷ số nguy cơ tương đối đối với dapagliflozin lớn hơn 1 trong một số loại u (u bàng quang, u tuyến tiền liệt, u vú) và nhỏ hơn 1 trong một số loại u khác (như u hệ tạo máu và u hệ bạch huyết, u tử cung, u đường tiết niệu), không làm tăng nguy cơ chung về khả năng sinh u của dapagliflozin. Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự tăng hay giảm nguy cơ sinh u ở bất kỳ hệ cơ quan nào. Cần nhắc đến việc thiếu các bằng chứng về sự xuất hiện khối u trong các thử nghiệm tiền lâm sàng cũng như khoảng thời gian tiềm tàng ngắn tính từ lúc sử dụng thuốc lần đầu tiên cho đến khi chẩn đoán có u,

không thể xác lập được mối quan hệ nhân quả ở đây. Sự khác biệt đáng kể về số lượng khối u ở vú, bàng quang và tuyến tiền liệt phải được xem xét thận trọng và sẽ được theo dõi tiếp trong các nghiên cứu sau khi lưu hành thuốc. Đối với ung thư bàng quang, xem phần *Lưu Ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng*.

Các đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi, các phản ứng ngoại ý liên quan đến giảm chức năng thận hoặc suy thận được ghi nhận ở nhóm điều trị với dapagliflozin là 7,7% và ở nhóm dùng giả dược là 3,8% [Xem phần *Lưu Ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng*]. Phản ứng ngoại ý liên quan đến chức năng thận thường gặp nhất là tăng creatinin huyết thanh. Phần lớn các phản ứng ngoại ý là thoáng qua và có thể phục hồi. Ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi, các phản ứng ngoại ý giảm thể tích tuần hoàn, thường gặp nhất là hạ huyết áp, được ghi nhận ở nhóm điều trị với dapagliflozin và nhóm dùng giả dược tương ứng là 1,7% và 0,8% [Xem phần *Lưu Ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng*].

Báo cáo về các phản ứng ngoại ý nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng ngoại ý nghi ngờ sau khi các sản phẩm được được cấp phép rất quan trọng. Điều này cho phép theo dõi liên tục sự cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ của các sản phẩm được. Các chuyên gia y tế được yêu cầu báo cáo bất kỳ phản ứng ngoại ý nghi ngờ nào.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Dapagliflozin

Không có báo cáo về quá liều trong quá trình phát triển lâm sàng của thuốc dapagliflozin. Trong trường hợp quá liều, hãy liên hệ với đơn vị Chống Độc của Bệnh viện. Việc sử dụng các biện pháp hỗ trợ theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân cũng thích hợp. Việc loại bỏ dapagliflozin bằng lọc máu vẫn chưa được nghiên cứu.

Metformin hydroclorid

Đã có xảy ra quá liều metformin hydroclorid, bao gồm tiêu hóa liều lượng > 50 gram. Hạ đường huyết được báo cáo trong khoảng 10% trường hợp, nhưng không có thiết lập mối liên quan nhân quả với metformin hydroclorid. Nhiễm toan lactic đã được báo cáo trong khoảng 32% các trường hợp dùng quá liều metformin [xem phần *Lưu ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng*]. Metformin có thể được thẩm tách với độ thanh thải lên đến 170 ml/phút trong điều kiện huyết động tốt. Do đó, lọc máu có thể hữu ích để loại bỏ các thuốc tích lũy từ những bệnh nhân mà nghi ngờ là quá liều.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Nhóm tác dụng trị liệu: thuốc điều trị đái tháo đường, thuốc phối hợp với các thuốc hạ glucose huyết dạng uống, mã ATC: A10BD15.

Cơ chế tác động:

XIGDUO XR phối hợp 2 thuốc chống tăng đường huyết với cơ chế tác động bổ sung làm cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường tít 2: dapagliflozin, một thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2), và metformin hydroclorid, một thuốc thuộc nhóm biguanid.

Dapagliflozin

Kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2) hiện diện trong các ống thận gần, chịu trách nhiệm cho phần lớn sự tái hấp thu glucose được lọc từ ống thận. Dapagliflozin là chất ức chế SGLT2. Bằng cách ức chế SGLT2, dapagliflozin làm giảm sự tái hấp thu glucose đã lọc và làm giảm ngưỡng glucose ở thận và do đó làm tăng bài tiết glucose qua nước tiểu.

Metformin hydroclorid

Metformin cải thiện dung nạp glucose ở bệnh nhân đái tháo đường tít 2, làm giảm glucose huyết tương khi đói và sau bữa ăn. Metformin làm giảm sản xuất glucose trong gan, làm

giảm sự hấp thu đường glucose ở ruột và cải thiện sự nhạy cảm với insulin bằng cách tăng hấp thu và sử dụng glucose ở ngoại vi. Metformin không gây hạ đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 hoặc ở những người khỏe mạnh, ngoại trừ những trường hợp bất thường [xem phần *Lưu ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng*] và không gây tăng insulin huyết. Với liều pháp metformin, sự tiết insulin vẫn không thay đổi trong khi mức insulin khi đói và đáp ứng insulin huyết tương trong một ngày thực sự có thể giảm.

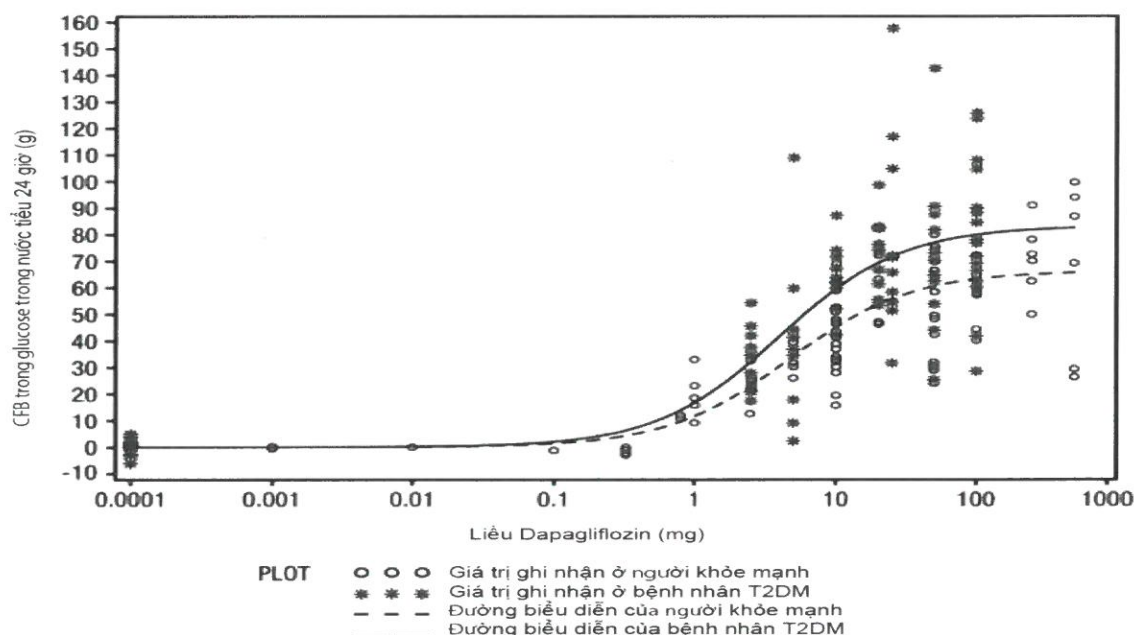
Đặc tính dược lực

Tổng quát

Dapagliflozin

Đã ghi nhận tăng lượng glucose bài tiết trong nước tiểu ở những người khỏe mạnh và ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 sau khi dùng dapagliflozin (xem hình 1). Dapagliflozin liều 5 hoặc 10 mg mỗi ngày ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 trong 12 tuần đã dẫn tới bài tiết khoảng 70 gram glucose trong nước tiểu mỗi ngày. Sự bài tiết glucose gần như tối đa được quan sát thấy ở liều 20 mg dapagliflozin hàng ngày. Sự tăng bài tiết glucose trong nước tiểu do dùng dapagliflozin cũng làm tăng thể tích nước tiểu [xem phần *Tác Dụng Không Mong Muốn*].

Hình 1: Biểu đồ tán xạ và đường biểu diễn sự thay đổi so với nền chuẩn về lượng glucose trong nước tiểu trong 24 giờ so với liều dapagliflozin ở đối tượng khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường týp 2 (T2DM) (Semi-Log Plot)



Điện sinh lý tim

Dapagliflozin không liên quan đến việc kéo dài khoảng QTc có ý nghĩa về mặt lâm sàng với liều hàng ngày lên đến 150 mg (gấp 15 lần liều khuyến cáo) trong một nghiên cứu trên đối tượng khỏe mạnh. Ngoài ra, đã ghi nhận không có tác động lâm sàng có ý nghĩa trên khoảng QTc sau liều duy nhất lên tới 500 mg dapagliflozin (50 lần so với liều khuyến cáo) ở những đối tượng khỏe mạnh.

Đặc tính dược động

Thuốc XIGDUO XR được xem là tương đương sinh học với việc uống đồng thời liều tương ứng dapagliflozin (FORXIGA®) và viên phóng thích kéo dài metformin hydroclorid (GLUCOPHAGE® XR) dưới dạng các viên riêng rẽ.

Việc sử dụng XIGDUO XR ở những đối tượng khỏe mạnh sau bữa ăn tiêu chuẩn so với tình trạng nhịn ăn có kết quả là mức tiếp xúc thuốc tương tự cho cả dapagliflozin và viên phóng thích kéo dài metformin. So với tình trạng nhịn ăn, bữa ăn tiêu chuẩn đã giảm 35% và trì hoãn 1-2 giờ ở nồng độ đỉnh dapagliflozin trong huyết tương. Tác động của thực phẩm này được xem như là không có ý nghĩa lâm sàng. Thực phẩm không có ảnh hưởng liên quan đến dược động học của metformin khi dùng viên phối hợp XIGDUO XR.

Hấp thu

Dapagliflozin

Sau khi uống dapagliflozin, nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) thường đạt được trong vòng 2 giờ ở trạng thái nhịn ăn. Giá trị C_{max} và AUC tăng theo tỷ lệ với tăng liều dapagliflozin trong phạm vi liều điều trị. Độ sinh khả dụng tuyệt đối của dapagliflozin sau khi uống liều 10 mg là 78%. Việc dùng thuốc dapagliflozin với một bữa ăn giàu chất béo làm giảm C_{max} lên đến 50% và kéo dài T_{max} khoảng 1 giờ, nhưng không làm thay đổi AUC so với trạng thái nhịn ăn. Những thay đổi này được xem là không có ý nghĩa lâm sàng và dapagliflozin có thể được uống cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Metformin hydroclorid

Sau khi uống một liều duy nhất viên metformin phóng thích kéo dài, C_{max} đạt được giá trị trung bình lúc 7 giờ và biên độ kéo dài từ 4-8 giờ. Mức độ hấp thu metformin (được đo bằng AUC) từ viên phóng thích kéo dài metformin tăng khoảng 50% khi dùng cùng bữa ăn. Không có ảnh hưởng của thức ăn đối với C_{max} và T_{max} của metformin.

Phân bố

Dapagliflozin

Khoảng 91% Dapagliflozin gắn với protein huyết tương. Việc gắn kết với protein không thay đổi ở bệnh nhân suy thận hoặc suy gan.

Metformin hydroclorid

Các nghiên cứu phân bố của viên metformin phóng thích kéo dài chưa được tiến hành; tuy nhiên, thể tích phân bố (V/F) của metformin sau khi uống liều duy nhất viên metformin phóng thích nhanh 850 mg là xấp xỉ 654 ± 358 L. Metformin không gắn kết với protein huyết tương, ngược lại so với sulfonyleurea là thuốc gắn kết hơn 90% protein huyết tương. Metformin gắn vào các tế bào hồng cầu.

Chuyển hóa

Dapagliflozin

Sự chuyển hóa dapagliflozin chủ yếu qua UGT1A9; quá trình chuyển hóa qua trung gian CYP là một con đường nhỏ để thải trừ ở người. Dapagliflozin được chuyển hóa rộng rãi, chủ yếu thành dapagliflozin 3-O-glucuronid, là chất chuyển hóa không hoạt tính. Dapagliflozin 3-O-glucuronid chiếm 61% của liều 50 mg [^{14}C]-dapagliflozin và là thành phần vượt trội có liên quan đến thuốc trong huyết tương người.

Metformin hydroclorid

Các nghiên cứu tiêm tĩnh mạch liều duy nhất ở những đối tượng khỏe mạnh cho thấy metformin bài tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu và không bị chuyển hóa qua gan (không có chất chuyển hóa nào được xác định ở người) hoặc bài tiết qua mật.

Các nghiên cứu về chuyển hóa thuốc của viên metformin phóng thích kéo dài chưa được tiến hành.

Thải trừ

Dapagliflozin

Dapagliflozin và các chất chuyển hóa liên quan được thải trừ chủ yếu qua thận. Sau khi dùng liều duy nhất 50 mg [¹⁴C]-dapagliflozin, và 75% lượng phóng xạ toàn phần sẽ được bài tiết qua nước tiểu và 21% lượng phóng xạ toàn phần được bài tiết qua phân. Trong nước tiểu, dưới 2% liều được bài tiết dưới dạng không đổi. Trong phân, khoảng 15% liều được bài tiết dưới dạng không đổi. Thời gian bán hủy trung bình trong huyết tương ($t_{1/2}$) của dapagliflozin là khoảng 12,9 giờ sau khi dùng liều duy nhất dapagliflozin 10 mg.

Metformin hydrochlorid

Độ thanh thải qua thận là khoảng gấp 3,5 lần độ thanh thải creatinin, điều này cho thấy rằng bài tiết qua ống thận là con đường chính của việc thải trừ metformin. Sau khi uống, khoảng 90% thuốc hấp thu được thải trừ qua đường tiết niệu trong vòng 24 giờ đầu tiên, với thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 6,2 giờ. Trong máu, thời gian bán thải là khoảng 17,6 giờ, điều này cho thấy rằng hồng cầu có thể là một kênh phân bố thuốc.

Các nhóm dân số đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Dapagliflozin

Ở trạng thái ổn định (20 mg dapagliflozin x 1 lần/ngày trong 7 ngày), bệnh nhân đái tháo đường týp 2 có suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng (xác định bởi eGFR) có mức tiếp xúc toàn thân với thuốc dapagliflozin trung bình lần lượt tương ứng là 45%, gấp 2,04 lần, gấp 3 lần so với bệnh nhân đái tháo đường týp 2 có chức năng thận bình thường. Tiếp xúc toàn thân với dapagliflozin ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 bị suy thận không làm tăng bài tiết glucose trong 24 giờ. Sự bài tiết glucose trong nước tiểu trong 24 giờ ở trạng thái ổn định của bệnh nhân đái tháo đường týp 2 và suy thận nhẹ, trung bình và nặng lần lượt là 42%, 80% và 90% thấp hơn so với bệnh nhân đái tháo đường týp 2 có chức năng thận bình thường. Tác động của lọc máu đối với sự tiếp xúc dapagliflozin chưa được biết [xem phần *Liều Dùng và Cách Dùng, Lưu ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng*]

Metformin hydrochlorid

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận, thời gian bán thải của metformin trong máu và huyết tương bị kéo dài và độ thanh thải của thận bị suy giảm [xem phần *Chống Chỉ Định, Lưu ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng*].

Bệnh nhân suy gan

Dapagliflozin

Ở những bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình (Child-Pugh Class A và B), C_{max} và AUC trung bình của dapagliflozin lần lượt tăng lên đến 12% và 36% cao hơn so với đối tượng khỏe mạnh sau khi dùng liều duy nhất 10 mg dapagliflozin. Sự khác biệt này không được xem là có ý nghĩa lâm sàng. Ở những bệnh nhân suy giảm chức năng gan nặng (Child-Pugh Class C), C_{max} và AUC trung bình của dapagliflozin lần lượt lên đến 40% và 67% cao hơn so với đối tượng khỏe mạnh.

Metformin hydrochlorid

Chưa có nghiên cứu dược động học của metformin thực hiện trên bệnh nhân suy gan.

Người cao tuổi

Dapagliflozin

Dựa trên phân tích dược động học quần thể dân số, tuổi tác không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng trên sự tiếp xúc thuốc toàn thân của dapagliflozin, vì vậy, không cần điều chỉnh liều.

Metformin hydroclorid

Dữ liệu hạn chế từ các nghiên cứu dược động học có kiểm soát của metformin ở đối tượng người cao tuổi khỏe mạnh cho thấy rằng độ thanh thải metformin toàn phần trong huyết tương bị giảm, thời gian bán hủy kéo dài, và C_{max} tăng lên so với đối tượng trẻ tuổi khỏe mạnh. Từ những dữ liệu này, có vẻ như sự thay đổi dược động học metformin theo tuổi tác chủ yếu là do sự thay đổi chức năng thận.

Trẻ em

Dược động học của thuốc XIGDUO XR trên trẻ em chưa được nghiên cứu.

Giới tính

Dapagliflozin

Dựa trên phân tích dược động học của quần thể dân số, giới tính không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đối với sự tiếp xúc thuốc toàn thân của dapagliflozin; do đó, không cần điều chỉnh liều.

Metformin hydroclorid

Các thông số dược động học của metformin không khác biệt đáng kể giữa các đối tượng khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường týp 2 khi phân tích theo giới tính (nam = 19 người, nữ = 16 người). Tương tự, trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2, tác dụng hạ đường huyết của metformin tương đương ở nam giới và nữ giới.

Chủng tộc

Dapagliflozin

Dựa trên phân tích dược động học trên quần thể dân số, chủng tộc (Trắng, Đen, hoặc Châu Á) không có tác động có ý nghĩa lâm sàng đối với sự tiếp xúc thuốc toàn thân của dapagliflozin; do đó, không cần điều chỉnh liều.

Metformin hydroclorid

Chưa có nghiên cứu về các thông số dược động học của metformin theo chủng tộc. Trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát về metformin ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2, tác dụng hạ đường huyết là tương đương ở người da trắng (n = 249 người), da đen (n = 51 người) và người gốc Tây Ban Nha (n = 24 người)

Trọng lượng cơ thể

Dapagliflozin

Dựa trên phân tích dược động học trên quần thể dân số, trọng lượng cơ thể không có tác động có ý nghĩa lâm sàng đối với sự tiếp xúc toàn thân của dapagliflozin; do đó, không cần điều chỉnh liều.

Tương tác thuốc

Chưa có nghiên cứu cụ thể dược động học của tương tác thuốc XIGDUO XR, mặc dù các nghiên cứu này đã được tiến hành với các thành phần dapagliflozin và metformin riêng rẽ.

Đánh giá tương tác thuốc trong phòng thí nghiệm

Dapagliflozin

Trong các nghiên cứu *in-vitro*, cả dapagliflozin và dapagliflozin 3-O-glucuronid đều không ức chế CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, cũng không gây cảm ứng CYP 1A2, 2B6, hoặc 3A4. Dapagliflozin là chất nền yếu của kênh vận chuyển chủ động P-glycoprotein (Pgp), và dapagliflozin 3-O-glucuronid là chất nền của kênh vận chuyển chủ động OAT3. Dapagliflozin hoặc dapagliflozin 3-O-glucuronid không ức chế có ý nghĩa trên các kênh vận chuyển chủ động P-gp, OCT2, OAT1 hoặc OAT3. Nhìn chung, dapagliflozin có thể không ảnh hưởng

đến được động học của thuốc dùng đồng thời mà các thuốc này là chất nền của P-gp, OCT2, OAT1, hoặc OAT3.

Ảnh hưởng của các thuốc khác đối với Metformin

Bảng 7 cho thấy ảnh hưởng của các thuốc khác lên metformin khi dùng đồng thời.

Bảng 7: Ảnh hưởng của thuốc khác lên sự tiếp xúc toàn thân của Metformin khi dùng đồng thời

Thuốc dùng đồng thời (Chế độ liều) ¹	Metformin (Chế độ liều) ¹	Metformin	
		Thay đổi ² trên giá trị AUC ³	Thay đổi ² trên giá trị C _{max}
Không cần điều chỉnh liều đối với các thuốc sau:			
Glyburid (5 mg)	850 mg	↓9% ⁴	↓7% ⁴
Furosemid (40 mg)	850 mg	↑15% ⁴	↑22% ⁴
Nifedipin (10 mg)	850 mg	↑9%	↑20%
Propranolol (40 mg)	850 mg	↓10%	↓6%
Ibuprofen (400 mg)	850 mg	↑5% ⁴	↑7% ⁴
Thuốc đào thải qua sự bài tiết của ống thận có thể làm tăng tích lũy metformin [xem phần Tương Tác Của Thuốc Với Các Thuốc Khác và Các Loại Tương Tác Khác].			
Cimetidin (400 mg)	850 mg	↑40%	↑60%

¹ Toàn bộ thuốc metformin và thuốc phối hợp được dùng liều duy nhất.

² Tỷ lệ % thay đổi (có hoặc không có thuốc phối hợp và không thay đổi = 0%); ↑ và ↓ là lần lượt tương ứng với tăng và giảm sự tiếp xúc thuốc.

³ AUC = AUC(INF)

⁴ Tỷ số trung bình

Ảnh hưởng của Metformin lên thuốc khác

Bảng 8 cho thấy ảnh hưởng của metformin lên thuốc khác khi dùng đồng thời.

Bảng 8: Ảnh hưởng của Metformin lên sự tiếp xúc thuốc của thuốc khác khi dùng đồng thời

Thuốc dùng đồng thời (Chế độ liều) ¹	Metformin (Chế độ liều) ¹	Thuốc dùng đồng thời	
		Thay đổi ² giá trị AUC ³	Thay đổi ² giá trị C _{max}
Không cần điều chỉnh liều đối với các thuốc sau:			
Glyburid (5 mg)	850 mg	↓22% ⁴	↓37% ⁴
Furosemid (40 mg)	850 mg	↓12% ⁴	↓31% ⁴
Nifedipin (10 mg)	850 mg	↑10% ⁵	↑8%
Propranolol (40 mg)	850 mg	↑1% ⁵	↑2%
Ibuprofen (400 mg)	850 mg	↓3% ⁶	↑1% ⁶
Cimetidin (400 mg)	850 mg	↓5% ⁵	↑1%

¹ Toàn bộ thuốc metformin và thuốc phối hợp được dùng liều duy nhất.

² Tỷ lệ % thay đổi (có hoặc không có thuốc phối hợp và không thay đổi = 0%); ↑ và ↓ là lần lượt tương ứng với tăng và giảm sự tiếp xúc thuốc.

³ AUC = AUC(INF) trừ trường hợp có lưu ý khác.

⁴ Tỷ số trung bình, sự khác biệt giá trị p <0,05.

⁵ báo cáo AUC (0-24 hr).

⁶ Tỷ số trung bình

Ảnh hưởng của thuốc khác đối với Dapagliflozin

Bảng 9 cho thấy ảnh hưởng của thuốc khác lên dapagliflozin khi dùng đồng thời. Khuyến cáo không cần điều chỉnh liều dapagliflozin.

Bảng 9: Ảnh hưởng của thuốc phối hợp lên sự tiếp xúc toàn thân của Dapagliflozin

Thuốc dùng đồng thời (Chế độ liều) ¹	Dapagliflozin (Chế độ liều) ¹	Dapagliflozin	
		Thay đổi ² giá trị AUC ³	Thay đổi ² giá trị C _{max}
Không cần điều chỉnh liều đối với các thuốc sau:			
Thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống:			
Metformin (1000 mg)	20 mg	↓1%	↓7%
Pioglitazon (45 mg)	50 mg	0%	↑9%
Sitagliptin (100 mg)	20 mg	↑8%	↓4%
Glimepirid (4 mg)	20 mg	↓1%	↑1%
Voglibose (0,2 mg x 3 lần/ngày)	10 mg	↑1%	↑4%
Thuốc tim mạch			
Hydrochlorothiazid (25 mg)	50 mg	↑7%	↓1%
Bumetanid (1 mg)	10 mg một lần mỗi ngày trong 7 ngày	↑5%	↑8%
Valsartan (320 mg)	20 mg	↑2%	↓12%
Simvastatin (40 mg)	20 mg	↓1%	↓2%
Kháng sinh			
Rifampin (600 mg một lần mỗi ngày trong 6 ngày)	10 mg	↓22%	↓7%
Thuốc kháng viêm NSAID			
Acid mefenamic (liều nạp 500 mg, sau đó 14 liều 250 mg mỗi 6 giờ)	10 mg	↑51%	↑13%

¹ Liều duy nhất trừ khi có lưu ý khác.

² Tỷ lệ % thay đổi (có hoặc không có thuốc phối hợp và không thay đổi = 0%); ↑ và ↓ là lần lượt tương ứng với tăng và giảm sự tiếp xúc thuốc.

³ AUC = AUC(INF) đối với thuốc dùng liều duy nhất và AUC = AUC(TAU) đối với thuốc dùng đa liều.

Ảnh hưởng của Dapagliflozin lên thuốc khác.

Bảng 10 cho thấy ảnh hưởng của dapagliflozin lên thuốc khác khi dùng đồng thời. Dapagliflozin không có ảnh hưởng có ý nghĩa lên dược động học của thuốc phối hợp đồng thời.

Bảng 10: Ảnh hưởng của Dapagliflozin lên sự tiếp xúc toàn thân của thuốc phối hợp đồng thời

Thuốc dùng đồng thời (Chế độ liều) ¹	Dapagliflozin (Chế độ liều) ¹	Thuốc phối hợp đồng thời	
		Thay đổi ² trên giá trị AUC ³	Thay đổi ² trên giá trị C _{max}
Không cần điều chỉnh liều đối với các thuốc sau:			
Thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống:			
Metformin (1000 mg)	20 mg	0%	↓5%
Pioglitazon (45 mg)	50 mg	0%	↓7%
Sitagliptin (100 mg)	20 mg	↑1%	↓11%
Glimepirid (4 mg)	20 mg	↑13%	↑4%
Thuốc tim mạch			
Hydrochlorothiazid (25 mg)	50 mg	↓1%	↓5%
Bumetanid (1 mg)	10 mg một lần mỗi ngày trong 7 ngày	↑13%	↑13%
Valsartan (320 mg)	20 mg	↑5%	↓6%
Simvastatin (40 mg)	20 mg	↑19%	↓6%
Digoxin (0,25 mg)	Liều nạp 20 mg, sau đó dùng liều 10 mg một lần mỗi ngày trong 7 ngày.	0%	↓1%
Warfarin (25 mg) S-warfarin R-warfarin	Liều nạp 20 mg, sau đó dùng liều 10 mg mỗi ngày trong 7 ngày	↑3% ↑6%	↑7% ↑8%

¹ Liều duy nhất trừ khi có lưu ý khác

² Tỷ lệ % thay đổi (có hoặc không có thuốc phối hợp và không thay đổi = 0%); ↑ và ↓ là lần lượt tương ứng với tăng và giảm sự tiếp xúc thuốc.

³ AUC = AUC(INF) đối với thuốc dùng liều duy nhất và AUC = AUC(TAU) đối với thuốc dùng đa liều.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp chứa 4 vỉ x 7 viên nén bao phim phóng thích kéo dài.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ không quá 30°C.

HẠN DÙNG

3 năm kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS

CƠ SỞ SẢN XUẤT

AstraZeneca Pharmaceuticals LP.

4601 Highway 62 East, Mount Vernon, In 47620, Mỹ.



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Văn Hạnh

Handwritten signature

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC
dd/mm/yyyy

Doc ID-003915279 V2.0

© AstraZeneca 2018

XIGDUO is a trademark of AstraZeneca Group of companies.

AstraZeneca 

