


TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

 Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

VIÊN NÉN BAO PHIM

ATIPARIN 10

“Để xa tầm tay trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

THÀNH PHẦN:

Hoạt chất: Dapagliflozin 10 mg
(dưới dạng Dapagliflozin propanediol monohydrat)

Tá dược: Vừa đủ 1 viên.

(Lactose, microcrystallin cellulose, crospovidon, colloidal silicon dioxyd, magnesi stearat, opadry white II (polyvinyl alcohol, titan dioxyd, polyethylen glycol, talc), oxyd sắt vàng).

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm: Viên nén dài, bao phim màu vàng.

CHỈ ĐỊNH

Dapagliflozin được chỉ định điều trị cho bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên 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 kể cả insulin khi các thuốc này kết hợp với chế độ ăn kiêng và luyện tập không kiểm soát tốt đường huyết.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Đơn trị liệu và trị liệu phối hợp bổ sung: Liều khuyến cáo là 10 mg dapagliflozin, 1 lần/ngày trong đơn trị liệu hoặc trong trị liệu phối hợp bổ sung với thuốc làm giảm glucose trong máu khác kể cả insulin. Khi sử dụng phối hợp dapagliflozin 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.

Các đối tượng đặc biệt

Suy thận

Không nên bắt đầu điều trị bằng dapagliflozin cho bệnh nhân đái tháo đường có độ lọc cầu thận GFR < 60 mL/phút, và nên ngưng thuốc khi độ lọc cầu thận GFR liên tục dưới 45 mL/phút vì hiệu quả kiểm soát đường huyết phụ thuộc vào chức năng thận.

Không yêu cầu điều chỉnh liều dựa trên chức năng thận.

Suy gan: Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình. Ở bệnh nhân suy gan nặng, liều khởi đầu khuyến cáo là 5 mg. Nếu dung nạp tốt, có thể tăng liều đến 10 mg.



Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Nhìn chung, không khuyến cáo điều chỉnh liều theo độ tuổi. Nên xem xét chức năng thận và nguy cơ giảm thể tích tuần hoàn.

Trẻ em

Hiệu quả và an toàn của dapagliflozin ở trẻ em từ 0 đến dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Hiện chưa có dữ liệu an toàn.

Cách dùng

Có thể uống dapagliflozin 1 lần/ngày vào bất kỳ lúc nào trong ngày, trong hoặc ngoài bữa ăn. Nên uống nguyên viên thuốc.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân mẫn cảm với dapagliflozin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Bệnh nhân suy thận

Hiệu quả hạ đường huyết của dapagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận, hiệu quả giảm ở bệnh nhân suy thận vừa và có thể mất tác dụng ở bệnh nhân suy thận nặng. So với giả dược, những bệnh nhân suy thận vừa (GFR < 60 mL/phút), khi dùng dapagliflozin có tỷ lệ gặp các tác dụng không mong muốn cao hơn, gồm: tăng creatinin, phospho, hormon tuyến cận giáp (PTH) và hạ huyết áp.

Không nên bắt đầu điều trị bằng dapagliflozin cho bệnh nhân đái tháo đường có độ lọc cầu thận GFR < 60 mL/phút, và nên ngưng thuốc khi độ lọc cầu thận GFR liên tục dưới 45 mL/phút. Dapagliflozin chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận nặng (GFR < 30 mL/phút) hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD).

Khuyến cáo theo dõi chức năng thận trong các trường hợp sau:

- Trước khi bắt đầu dùng dapagliflozin và sau đó ít nhất mỗi năm một lần.
- Trước khi bắt đầu dùng chung với các thuốc có thể làm giảm chức năng thận và theo dõi định kỳ sau đó.
- Chức năng thận với GFR < 60 mL/phút, theo dõi ít nhất 2 - 4 lần/năm

Bệnh nhân suy gan

Kinh nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân suy gan còn hạn chế. Nồng độ và thời gian tiếp xúc của dapagliflozin tăng ở bệnh nhân suy gan nặng.

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 liên quan đến giảm huyết áp ở mức trung bình có thể biểu hiện rõ hơn ở bệnh nhân có nồng độ glucose trong máu rất cao.

Nên thận trọng đối với bệnh nhân có nguy cơ hạ huyết áp do dapagliflozin, như bệnh nhân đang điều trị với thuốc chống tăng 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 giảm thể tích tuần hoàn (ví dụ như bệnh về đường tiêu hóa), cần theo dõi cẩn thận tình trạng thể tích (như khám tổng quát, đo huyết áp, xét nghiệm bao gồm hematocrit và chất điện giải). Nên tạm ngưng điều trị với dapagliflozin cho bệnh nhân đang bị giảm thể tích tuần hoàn cho đến khi đã điều chỉnh được tình trạng giảm thể tích.

Đái tháo đường nhiễm toan ceton (DKA)

Bệnh nhân có thể có nguy cơ đái tháo đường nhiễm toan ceton gồm bệnh nhân có dự trữ chức năng tế bào β thấp (như bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1, bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có C-peptid thấp hoặc đái tháo đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn (LADA) hoặc bệnh nhân có tiền sử viêm tụy), bệnh nhân bị hạn chế hấp thu lượng thức ăn hoặc mất nước nặng, bệnh nhân giảm liều insulin và bệnh nhân tăng nhu cầu insulin do bệnh cấp tính, phẫu thuật hoặc nhiễm

030
CÓ
CÓ
DỰ
AN
9-7F

rượu. Nên sử dụng các thuốc ức chế protein đồng vận chuyển Na-glucose 2 (SGLT2) thận trọng ở những bệnh nhân này.

Nguy cơ của đái tháo đường nhiễm toan ceton phải được xem xét trong trường hợp có những triệu chứng không điển hình như buồn nôn, nôn ói, chán ăn, đau bụng, khát nước, khó thở, bối rối, mệt mỏi bất thường hoặc buồn ngủ. Bệnh nhân nên được đánh giá nhiễm toan ceton ngay lập tức nếu xuất hiện các triệu chứng trên, bất kể mức đường huyết là bao nhiêu.

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

Nên tạm ngừng điều trị ở những bệnh nhân nhập viện để phẫu thuật lớn hoặc bệnh nghiêm trọng cấp tính. Nên theo dõi nồng độ ceton trong máu của bệnh nhân. Trong cả hai trường hợp, có thể sử dụng lại dapagliflozin khi tình trạng bệnh nhân đã ổn định.

Bệnh đái tháo đường tuýp 2

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

Nên ngừng điều trị dapagliflozin ngay lập tức ở những bệnh nhân nghi ngờ hoặc chẩn đoán đái tháo đường nhiễm toan ceton.

Không khuyến cáo sử dụng lại thuốc ức chế SGLT2 ở những bệnh nhân có DKA khi điều trị bằng thuốc ức chế SGLT2 trước đây, trừ khi yếu tố rõ ràng khác được xác định và giải quyết triệt để.

Bệnh đái tháo đường tuýp 1

Hiệu quả và an toàn của dapagliflozin trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1 chưa được thiết lập và không nên dùng dapagliflozin để điều trị bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1. Dữ liệu hạn chế từ các thử nghiệm lâm sàng cho thấy DKA xảy ra với tần suất thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1 được điều trị bằng các thuốc ức chế SGLT2.

Viêm mô hoại tử ở bộ phận sinh dục hoặc vùng đáy chậu (hoại thư Fournier)

Đã có báo cáo về các trường hợp hoại tử ở bộ phận sinh dục hoặc vùng đáy chậu (hoại thư Fournier) ở cả bệnh nhân nam và nữ dùng thuốc ức chế SGLT2. Đây là một bệnh nhiễm trùng hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và có khả năng đe dọa tính mạng, bệnh nhân cần điều trị khẩn cấp phẫu thuật mở ổ viêm và điều trị bằng kháng sinh.

Bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế SGLT2 cần được điều trị khẩn cấp nếu cảm thấy đau nhiều, đau dữ dội, đau nhẹ, ban đỏ hoặc sưng ở vùng sinh dục hoặc vùng đáy chậu kèm theo sốt hoặc khó chịu. Cần lưu ý rằng nhiễm trùng niệu sinh dục hoặc áp xe quanh hậu môn có thể xảy ra trước viêm mô hoại tử. Nếu nghi ngờ mắc chứng hoại thư Fournier, cần ngừng sử dụng chất ức chế SGLT2 và bắt đầu điều trị khẩn cấp (dùng kháng sinh và phẫu thuật mở ổ viêm) một cách phù hợp.

Nhiễm trùng đường tiết niệu

Sự bài tiết glucose niệu có thể liên quan đến tăng nguy cơ nhiễm trùng đường tiết niệu; do đó, nên xem xét tạm ngừng dapagliflozin trong khi đang điều trị viêm thận - bể thận hoặc nhiễm trùng đường tiết niệu.

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Bệnh nhân cao tuổi thường có suy giảm chức năng thận và/hoặc sử dụng thuốc chống tăng huyết áp có thể làm thay đổi chức năng thận như thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE - I) và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II tuýp 1 (ARB). Những khuyến cáo đối với bệnh nhân suy thận cũng dành cho bệnh nhân cao tuổi và tất cả các đối tượng bệnh nhân.

576
NG
PH
CPI
PH
HC

Bệnh nhân suy tim

Không có kinh nghiệm trong nghiên cứu lâm sàng với dapagliflozin trên bệnh nhân suy tim độ IV theo phân loại NYHA.

Cắt cụt chi dưới

Sự gia tăng các trường hợp cắt cụt chi dưới (chủ yếu là ngón chân) đã được ghi nhận trong các nghiên cứu lâm sàng trong một thời gian dài với một chất ức chế SGLT2 khác. Không biết liệu điều này có xảy ra với cả nhóm thuốc ức chế SGLT2 hay không. Đối với tất cả các bệnh nhân đái tháo đường, điều quan trọng là phải tư vấn cho bệnh nhân về tầm quan trọng của việc chăm sóc bàn chân để phòng ngừa biến chứng.

Xét nghiệm nước tiểu

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

Cảnh báo tá dược

Thành phần thuốc có chứa lactose, bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

Phụ nữ có thai

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

Khi phát hiện có thai, nên ngưng điều trị với dapagliflozin.

Phụ nữ cho con bú

Chưa biết được dapagliflozin và/hoặc chất chuyển hóa có bài tiết vào sữa ở người hay không. Dữ liệu dược lực học/độc tính trên động vật cho thấy dapagliflozin/chất chuyển hóa bài tiết vào sữa, cũng như có tác động dược lý đến thú con được nuôi bằng sữa mẹ. Không thể bỏ qua nguy cơ trên trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ. Không nên sử dụng dapagliflozin khi đang cho con bú.

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

Dapagliflozin không ảnh hưởng 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 sử dụng dapagliflozin phối hợp với sulfonylurea hoặc insulin.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác 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.

Insulin và các thuốc kích thích tiết insulin

Insulin và các thuốc kích thích tiết insulin như sulfonylurea có thể gây hạ đường huyết. Do đó, cần sử dụng liều thấp insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin để hạn chế nguy cơ hạ đường huyết khi sử dụng phối hợp với dapagliflozin.

Tương tác dược động học

Dapagliflozin chuyển hóa chủ yếu theo con đường kết hợp glucuronid gián tiếp qua UDP glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

103
TY
IN
AM
EN
CHIM

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 qua chuyển hóa của các thuốc được chuyển hóa qua các enzym trên khi dùng chung.

Tác động của các thuốc khác trên dapagliflozin

Các nghiên cứu về tương tác 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.

Sử dụng đồng thời dapagliflozin với rifampicin (chất cảm ứng nhiều chất vận chuyển tích cực và các enzym chuyển hóa thuốc), đã ghi nhận nồng độ và thời gian tiếp xúc (AUC) của dapagliflozin giảm 22%, nhưng không có tác động có ý nghĩa lâm sàng đến bài tiết glucose vào 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 (như carbamazepin, phenytoin, phenobarbital).

Khi sử dụng đồng thời dapagliflozin với acid mefenamic (chất ức chế UGT1A9), đã ghi nhận nồng độ và thời gian tiếp xúc của dapagliflozin tăng 55%, nhưng không có tác động có ý nghĩa lâm sàng đến bài tiết glucose vào nước tiểu trong 24 giờ. Không khuyến cáo điều chỉnh liều.

Tác động của dapagliflozin trên các thuốc khác

Trong các nghiên cứu về tương tác được tiến hành trên người khỏe mạnh, chủ yếu sử dụng thiết kế liều đơn, dapagliflozin không ảnh hưởng đến dược động học của metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, hydrochlorothiazid, bumetanid, valsartan, digoxin (một chất nền của P-gp) hoặc warfarin (S-warfarin, một chất nền của CYP2C9), hoặc tác dụng chống đông của warfarin đo bằng INR. Phối hợp liều đơn dapagliflozin 20 mg và simvastatin (một chất nền của CYP3A4) làm tăng 19% AUC của simvastatin và tăng 31% AUC của acid simvastatin. Tăng nồng độ và thời gian tiếp xúc của simvastatin và acid simvastatin không có ý nghĩa lâm sàng.

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

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

Tương kỵ

Không áp dụng.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo thường xuyên nhất trong các nghiên cứu lâm sàng là nhiễm trùng bộ phận sinh dục.

Các tác dụng không mong muốn sau đây được báo cáo với các tần suất tương ứng: *Rất thường gặp* ($ADR \geq 1/10$), *thường gặp* ($1/100 \leq ADR < 1/10$), *ít gặp* ($1/1.000 \leq ADR < 1/100$), *hiếm gặp* ($1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$), *rất hiếm gặp* ($ADR < 1/10.000$) và *không biết* (tần suất không thể được ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Hệ thống cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng trên da và phần phụ	<i>Thường gặp</i>	Viêm âm hộ - âm đạo, viêm quy đầu và các nhiễm trùng đường sinh dục, nhiễm trùng tiết niệu.
	<i>Ít gặp</i>	Nhiễm nấm.
	<i>Rất hiếm gặp</i>	Viêm mô hoại tử ở bộ phận sinh dục hoặc vùng đáy chậu (hoại thư Fournier).

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	<i>Rất thường gặp</i>	Hạ đường huyết (khi sử dụng chung với SU hoặc insulin).
	<i>Ít gặp</i>	Giảm thể tích tuần hoàn, khát nước.
	<i>Hiếm gặp</i>	Đái tháo đường nhiễm toan ceton.
Rối loạn thần kinh	<i>Thường gặp</i>	Chóng mặt.
Rối loạn tiêu hóa	<i>Ít gặp</i>	Táo bón, khô miệng.
Rối loạn da và mô dưới da	<i>Thường gặp</i>	Phát ban.
	<i>Rất hiếm gặp</i>	Phù mạch
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	<i>Thường gặp</i>	Đau lưng.
Rối loạn tại thận và đường niệu	<i>Thường gặp</i>	Tiểu khó, tiểu nhiều.
	<i>Ít gặp</i>	Tiểu đêm, suy thận.
Rối loạn sinh dục và tuyến vú	<i>Ít gặp</i>	Ngứa âm đạo - âm hộ, ngứa đường sinh dục.
Cận lâm sàng	<i>Thường gặp</i>	Tăng hematocrit, giảm độ thanh thải creatinin tại thận, rối loạn lipid máu.
	<i>Ít gặp</i>	Tăng creatinin trong máu, tăng urê trong máu, giảm cân.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

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

Cách xử trí

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

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc sử dụng trong đái tháo đường, thuốc ức chế protein đồng vận chuyển Na-glucose 2 (SGLT2)

Mã ATC: A10BK01

057
TỔ P
TỔ C
T
T P

Cơ chế tác dụng

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

SGLT2 xuất hiện chọn lọc ở thận và không phát hiện thấy ở hơn 70 mô khác kể cả gan, cơ vân, mô mỡ, vú, bàng quang và não. SGLT2 là yếu tố vận chuyển chủ yếu để tái hấp thu glucose từ ống tiêu quản thận vào tuần hoàn. Mặc dù đường huyết tăng trong đái tháo đường tuýp 2, quá trình tái hấp thu glucose đã được lọc vẫn tiếp tục. Dapagliflozin cải thiện cả mức đường huyết đói và đường huyết sau khi ăn bằng cách giảm tái hấp thu glucose tại thận dẫn đến bài tiết glucose vào nước tiểu. Sự bài tiết glucose (tác dụng tăng glucose niệu) được ghi nhận sau liều đầu tiên, tiếp tục qua 24 giờ dùng thuốc và duy trì trong suốt quá trình điều trị. Lượng glucose thải qua thận theo cơ chế này phụ thuộc vào nồng độ glucose trong máu và độ lọc cầu thận (GFR). Dapagliflozin không làm suy giảm quá trình sản xuất glucose nội sinh do giảm glucose trong máu. Dapagliflozin tác động độc lập với sự bài tiết insulin và tác dụng của insulin. Đã ghi nhận sự cải thiện chỉ số mô hình đánh giá chức năng tế bào β bằng hằng định nội môi (HOMA beta-cell) trong các nghiên cứu lâm sàng với dapagliflozin.

Tăng bài tiết glucose qua nước tiểu (glucuresis) do dapagliflozin có liên quan đến giảm năng lượng và giảm cân. Ức chế sự đồng vận chuyển glucose và natri do dapagliflozin cũng liên quan đến lợi tiểu nhẹ và tăng natri niệu thoáng qua.

Dapagliflozin không ức chế các yếu tố vận chuyển glucose quan trọng để vận chuyển glucose vào mô ngoại biên và đặc hiệu trên SGLT2 > 1.400 lần so với SGLT1 là yếu tố vận chuyển chủ yếu để hấp thu glucose ở ruột.

Tác động dược động học

Sau khi dùng dapagliflozin, tăng lượng glucose bài tiết qua nước tiểu được ghi nhận ở người khỏe mạnh và ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2. Khoảng 70 g glucose bài tiết vào nước tiểu mỗi ngày (tương đương 280 kCal/ngày) ở liều dapagliflozin 10 mg/ngày ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 trong 12 tuần. Đã có bằng chứng về sự bài tiết glucose ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 dùng dapagliflozin 10 mg/ngày duy trì đến 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 lượng nước tiểu liên quan đến tăng natri niệu nhẹ và thoáng qua không làm thay đổi nồng độ natri huyết thanh.

Sự bài tiết acid uric qua nước tiểu cũng tăng thoáng 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).

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. Trung bình nhân C_{max} và AUC_T ở trạng thái ổn định sau khi uống dapagliflozin 10 mg, 1 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 gắn kết với protein khoảng 91%. Gắn kết protein không bị ảnh hưởng do 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.

06
C T
H A
P H
H I
H O C

Chuyển hóa

Dapagliflozin chuyển hóa mạnh và chủ yếu thành dapagliflozin 3-O-glucuronid là chất chuyển hóa không có hoạt tính. Dapagliflozin 3-O-glucuronid hoặc các chất chuyển hóa khác không đóng góp vào tác dụng giảm glucose máu. 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% được tìm thấy, 75% trong nước tiểu và 21% trong phân. Trong phân, khoảng 15% liều dùng được bài tiết dưới dạng thuốc nguyên thủy.

Tuyến tính

Nồng độ và thời gian tiếp xúc của dapagliflozin tăng tỷ lệ với mức liều dapagliflozin trong khoảng 0,1 đến 500 mg và được động học không thay đổi theo thời gian dùng thuốc mỗi ngày cho đến 24 tuần.

Đôi tượng đặc biệt

Suy thận

Ở trạng thái ổn định (20 mg dapagliflozin 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 huyết thanh iohexol) có nồng độ và thời gian tiếp xúc trung bình của dapagliflozin cao hơn tương ứng 32%, 60% và 87% so với bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có chức năng thận bình thường. Sự bài tiết glucose qua nước tiểu ở trạng thái ổn định 24 giờ phụ thuộc nhiều vào chức năng thận và lượng glucose bài tiết ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có chức năng thận bình thường, suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng tương ứng là 85, 52, 18 và 11 g glucose/ngày. Chưa biết ảnh hưởng của lọc máu đến nồng độ và thời gian tiếp xúc của dapagliflozin.

Suy gan

Ở bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình (phân loại Child-Pugh A và B), trung bình C_{max} và AUC của dapagliflozin cao hơn tương ứng 12% và 36% so với ở nhóm đối chứng khỏe mạnh. Những khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng. Ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh nhóm C), trung bình C_{max} và AUC của dapagliflozin cao hơn tương ứng 40% và 67% so với nhóm đối chứng khỏe mạnh.

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Ở bệnh nhân dưới 70 tuổi, nồng độ và thời gian tiếp xúc tăng không có ý nghĩa thống kê theo độ tuổi. Tuy nhiên, nồng độ và thời gian tiếp xúc có thể tăng do giảm chức năng thận theo tuổi tác. Chưa có đầy đủ dữ liệu để kết luận về nồng độ và thời gian tiếp xúc ở bệnh nhân > 70 tuổi.

Trẻ em: Chưa nghiên cứu dược động học ở trẻ em.

Giới tính

Ước tính AUC_{ss} trung bình của dapagliflozin ở nữ giới cao hơn ở nam giới khoảng 22%.

Chủng tộc

Nồng độ và thời gian tiếp xúc ở người da trắng, da màu hoặc châu Á không khác biệt có ý nghĩa lâm sàng.

Cân nặng

Nồng độ và thời gian tiếp xúc của dapagliflozin giảm khi cân nặng tăng. Do đó, nồng độ và thời gian tiếp xúc có thể tăng ở bệnh nhân nhẹ cân và giảm ở bệnh nhân nặng cân. Tuy nhiên, khác biệt nồng độ và thời gian tiếp xúc không có ý nghĩa lâm sàng.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 2 vi, 3 vi, 5 vi, 10 vi x 10 viên.

Hộp 1 chai 30 viên, 60 viên, 100 viên.

BẢO QUẢN: Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

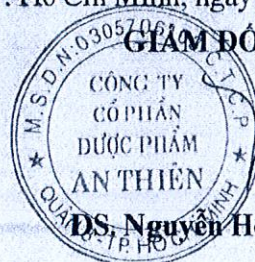
TIÊU CHUẨN: TCCS.

Sản xuất tại nhà máy:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM AN THIÊN

Lô C16, Đường Số 9, KCN Hiệp Phước, Huyện Nhà Bè, TP Hồ Chí Minh

TP. Hồ Chí Minh, ngày 07 tháng 05 năm 2022



GIÁM ĐỐC NHÀ MÁY

ĐS. Nguyễn Hoàng Phương Thảo

