HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

DAPALOZIN 10

Rx

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nén bao phim DAPALOZIN 10 chứa:

Thành phần dược chất: Dapagliflozin.....10 mg

(dưới dạng dapagliflozin propanediol monohydrat)

Thành phần tá dược: Cellulose bột (Arbocel®A300), cellactose 80 (lactose monohydrate, powdered cellulose), crospovidon XL-10, silicon dioxyd colloidal, magnesi stearat, opadry AMB II (polyvinyl alcohol, talc, titan dioxyd, glyceryl mono và dicaprylocaprat, natri lauryl sulfat), oxyd sắt vàng.

2. DẠNG BÀO CHẾ:

Viên nén bao phim. Viên nén tròn bao phim màu vàng, hai mặt lồi, cạnh và thành viên lành lặn.

3. CHỈ ĐỊNH:

Đái tháo đường týp 2

DAPALOZIN 10 được chỉ định như là liệu pháp bổ sung vào chế độ ăn kiêng và tập thể dục để điều trị cho người lớn và trẻ em từ 10 tuổi trở lên bị đái tháo đường týp 2 không kiểm soát tốt đường huyết trong:

- Đơn trị liệu ở bệnh nhân không thích hợp sử dụng metformin do không dung nạp.
- Phối hợp với các thuốc khác để điều trị đái tháo đường týp 2.

Để biết kết quả nghiên cứu liên quan đến sự kết hợp của các liệu pháp, tác dụng đối với kiểm soát đường huyết, các biến cố tim mạch và thận, cũng như nghiên cứu dân số (xem phần *"Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc"*, *"Tương tác, tương kỵ của thuốc"* và *"Đặc tính dược lực học"*).

Suy tim

DAPALOZIN 10 được chỉ định ở người lớn để điều trị suy tim mạn tính có triệu chứng.

Bệnh thận mạn tính

DAPALOZIN 10 được chỉ định ở người lớn để điều trị bệnh thận mạn tính.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

Liều dùng:

Dùng dạng bào chế có hàm lượng thích hợp.

Đái tháo đường týp 2

Liều khuyến cáo: 10 mg (1 viên), 1 lần/ngày.

Khi sử dụng dapagliflozin kết hợp với insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin, chẳng hạn như sulfonylurea, có thể cân nhắc dùng liều insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin thấp hơn để giảm

nguy cơ hạ đường huyết (xem phần "*Tương tác, tương kỵ của thuốc*" và "*Tác dụng không mong muốn của thuốc*").

Suy tim

Liều khuyến cáo: 10 mg (1 viên), 1 lần/ngày.

Bệnh thận mạn tính

Liều khuyến cáo: 10 mg (1 viên), 1 lần/ngày.

Đối tượng đặc biệt

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều dựa trên chức năng thận.

Không khuyến cáo bắt đầu điều trị bằng dapagliflozin ở những bệnh nhân có tỷ lệ lọc cầu thận ước tính (eGFR) < 15 mL/phút/1,73 m^2.

Ở những bệnh nhân bị đái tháo đường týp 2, hiệu quả hạ glucose của dapagliflozin giảm khi eGFR < 45 mL/phút/1,73m^2 và có khả năng không có ở những bệnh nhân suy thận nặng. Do đó, nếu eGFR giảm xuống dưới 45 mL/phút/1,73m^2 , nên cân nhắc điều trị hạ glucose bổ sung ở những bệnh nhân bị đái tháo đường týp 2 (xem phần "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*", "*Tác dụng không mong muốn của thuốc*", "*Đặc tính dược lực học*" và "*Đặc tính dược động học*").

Suy giảm chức năng gan

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan nhẹ hoặc trung bình. Ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan nặng, liều khởi đầu khuyến cáo là 5 mg. Nếu dung nạp tốt, có thể tăng liều đến 10 mg (xem phần "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*" và "*Đặc tính dược động học*").

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Không khuyến cáo điều chỉnh liều lượng dựa theo độ tuổi.

Trẻ em

Không cần điều chỉnh liều để điều trị bệnh đái tháo đường týp 2 ở trẻ em từ 10 tuổi trở lên (xem phần "*Đặc tính dược lực học*" và "*Đặc tính dược động học*"). Không có dữ liệu nào cho trẻ em dưới 10 tuổi.

Hiệu quả và an toàn của dapagliflozin trong điều trị suy tim hoặc điều trị bệnh thận mạn tính ở trẻ em < 18 tuổi chưa được thiết lập. Hiện chưa có dữ liệu.

Cách dùng:

Dùng dạng bào chế có hàm lượng thích hợp.

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

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong thuốc.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Suy giảm chức năng thận

Có ít kinh nghiệm về việc bắt đầu điều trị bằng dapagliflozin ở những bệnh nhân có eGFR < 25 mL/phút/1,73m^2 và không có kinh nghiệm về việc bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân

có eGFR < 15 mL/phút/1,73m^2. Do đó, không khuyến cáo bắt đầu điều trị bằng dapagliflozin ở những bệnh nhân có eGFR < 15 mL/phút/1,73m^2 (xem phần "*Cách dùng, liều dùng*")

Hiệu quả hạ glucose của dapagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận và giảm ở những bệnh nhân có eGFR < 45 mL/phút/1,73m^2 và có khả năng không có ở những bệnh nhân suy thận nặng (xem phần "*Cách dùng, liều dùng*", "*Đặc tính dược lực học*" và "*Đặc tính dược động học*").

Ở những bệnh nhân suy thận trung bình (eGFR < 60 mL/phút/1,73m^2) , tỷ lệ bệnh nhân được điều trị bằng dapagliflozin gặp phải các tác dụng không mong muốn là tăng hormon tuyến cận giáp (PTH) và hạ huyết áp cao hơn so với giả dược.

Bệnh nhân suy giảm chức năng gan

Kinh nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan còn hạn chế. Mức độ phơi nhiễm của dapagliflozin tăng ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan nặng (xem phần "*Cách dùng, liều dùng*" và "*Đặc tính dược động học*").

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

Do cơ chế tác dụng, dapagliflozin làm tăng bài tiết nước tiểu có thể dẫn đến giảm huyết áp ở mức trung bình được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng 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 tụt huyết áp do dapagliflozin, như bệnh nhân đang điều trị với thuốc hạ huyết áp có tiền sử huyết áp thấp hoặc bệnh nhân cao tuổi.

Trong trường hợp xuất hiện những điều kiện có thể dẫn đến giảm thể tích tuần hoàn (như bệnh 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 (xem phần "*Tác dụng không mong muốn của thuốc*")

Nhiễm toan ceton do đái tháo đường

Những trường hợp hiếm gặp của nhiễm toan ceton do đái tháo đường (DKA), bao gồm cả những trường hợp đe dọa tính mạng và gây tử vong, đã được ghi nhận ở bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc ức chế 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).

Nguy cơ nhiễm toan ceton do đái tháo đường 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 quá mức, khó thở, lú lẫn, 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.

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

Nên ngừng điều trị ở những bệnh nhân nhập viện để phẫu thuật lớn hoặc bệnh nghiêm trọng cấp tính. Khuyến cáo theo dõi ceton ở những bệnh nhân này. Đo nồng độ ceton trong máu được ưu tiên hơn là nước tiểu. Có thể bắt đầu lại điều trị bằng dapagliflozin khi các giá trị ceton trở lại bình thường và tình trạng của bệnh nhân đã ổn định.

Trước khi bắt đầu dùng dapagliflozin, nên xem xét các yếu tố có thể dẫn đến nhiễm toan ceton trong tiền sử bệnh nhân. Bệnh nhân có nguy cơ mắc DKA cao hơn gồm bệnh nhân có chức năng dự trữ tế bào beta thấp (như bệnh nhân đái tháo đường týp 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 nghiện rượu. Nên sử dụng các thuốc ức chế SGLT2 thận trọng ở những bệnh nhân này.

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

Bệnh nhân đái tháo đường týp 1

DKA đã được báo cáo với tần suất thường gặp trong các nghiên cứu dapagliflozin trên bệnh nhân đái tháo đường týp 1. Không nên dùng dapagliflozin để điều trị bệnh nhân đái tháo đường týp 1.

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

Các trường hợp bị viêm mô hoại tử vùng đáy chậu (còn được gọi là hoại tử Fournier) sau khi thuốc lưu hành trên thị trường đã được báo cáo ở bệnh nhân nữ và nam dùng thuốc ức chế SGLT2. Đây là một biến cố hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và có khả năng đe dọa tính mạng cần can thiệp phẫu thuật khẩn cấp và điều trị kháng sinh.

Bệnh nhân nên tìm kiếm sự chăm sóc y tế nếu có các triệu chứng kết hợp của đau, nhức, ban đỏ hoặc sưng ở vùng sinh dục hoặc đáy chậu, kèm theo sốt hoặc khó chịu. Cần lưu ý rằng nhiễm trùng đường tiết niệu - sinh dục hoặc áp xe vùng đáy chậu có thể xảy ra trước viêm mô hoại tử. Nếu nghi ngờ hoại tử Fournier, nên ngừng dùng dapagliflozin và tiến hành điều trị kịp thời (bao gồm cả kháng sinh và phẫu thuật cắt bỏ).

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 có thể có nguy cơ giảm thể tích tuần hoàn cao hơn và có khuynh hướng được điều trị với thuốc lợi tiểu.

Bệnh nhân cao tuổi thường có suy giảm chức năng thận và/ hoặc sử dụng thuốc hạ 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 týp 1 (ARB). Những khuyến cáo về chức năng thận cũng được áp dụng cho bệnh nhân cao tuổi và tất cả các đối tượng bệnh nhân (xem phần "*Cách dùng, liều dùng*", "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*", "*Tác dụng không mong muốn của thuốc*").

Suy tim

Kinh nghiệm sử dụng dapagliflozin ở bệnh nhân NYHA độ IV còn hạn chế.

Chưa có kinh nghiệm sử dụng dapagliflozin để điều trị bệnh thận mạn tính ở những bệnh nhân không mắc đái tháo đường và không bị albumin niệu.

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

Tăng hematocrit

Đã quan sát thấy tình trạng tăng hematocrit khi điều trị bằng dapagliflozin (xem phần *"Tác dụng không mong muốn của thuốc"*). Bệnh nhân có tình trạng tăng hematocrit rõ rệt cần được theo dõi và điều tra bệnh lý huyết học tiềm ẩn.

Cắt cụt chi dưới

Sự gia tăng các trường hợp cắt cụt chi dưới (chủ yếu là ngón chân) đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng dài hạn ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 với thuốc ức chế SGLT2. Không biết liệu đây có phải ảnh hưởng của nhóm thuốc hay không. Điều quan trọng là phải tư vấn cho bệnh nhân đái tháo đường cách chăm sóc bàn chân thường xuyên để phòng ngừa.

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.

Tá dược

Thuốc có chứa lactose. 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.

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23mg) natri trong mỗi đơn vị phân liều, về cơ bản được xem như "không chứa natri".

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

Phụ nữ có thai

Chưa có dữ liệu về việc sử dụng dapagliflozin ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên chuột cho thấy độc tính 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 của thai kỳ.

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

Phụ nữ cho con bú

Chưa rõ dapagliflozin và/ hoặc chất chuyển hóa của nó 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 loại trừ nguy cơ trên trẻ sơ sinh/ trẻ nhỏ. Không nên sử dụng dapagliflozin khi đang cho con bú.

Khả năng sinh sản

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

8. 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. Bệnh nhân nên được cảnh báo về nguy cơ hạ đường huyết khi sử dụng dapagliflozin phối hợp với sulfonylurê hoặc insulin.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC:

Tương tác dược lực học

Thuốc lợi tiểu

Dapagliflozin có thể làm tăng tác dụng lợi tiểu của thiazid, thuốc lợi tiểu quai và có thể làm tăng nguy cơ mất nước và hạ huyết áp (xem phần "*Cảnh báo và thận trọng khi dung thuốc*").

Insulin và các thuốc kích thích tiết insulin

Insulin và các thuốc kích thích tiết insulin như sulfonylurê 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 (xem phần "*Cách dùng, liều dùng*" và "*Tác dụng không mong muốn của thuốc*").

Tương tác dược động học

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

Trong các nghiên cứu *in vitro,* dapagliflozin không ức chế cytochrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, cũng không gây cảm ứng CYP1A2, CYP2B6 hay 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.

Khi 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 sự 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 mefenamic acid (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 sự bài tiết glucose vào nước tiểu trong 24 giờ. Không khuyến cáo điều chỉnh liều.

Tác động của dapagliflozin trên các thuốc khác

Dapagliflozin có thể làm tăng bài tiết lithi ở thận và làm giảm nồng độ lithi trong máu. Nồng độ lithi trong huyết thanh nên được theo dõi thường xuyên hơn sau khi khởi trị và thay đổi liều dapagliflozin. Bệnh nhân nên đến bác sĩ đã kê đơn lithi để theo dõi nồng độ lithi trong huyết thanh.

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. Sự gia tăng phơi nhiễm 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. Khuyên dùng các phương pháp thay thế để theo dõi việc kiểm soát đường huyết.

Trẻ em

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Tóm tắt dữ liệu an toàn

Bệnh đái tháo đường týp 2

Trong các nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân đái tháo đường týp 2, hơn 15.000 bệnh nhân được điều trị bằng dapagliflozin.

Đánh giá ban đầu về độ an toàn và khả năng dung nạp thuốc đã được tiến hành trong một phân tích gộp từ 13 nghiên cứu ngắn hạn (lên đến 24 tuần) có đối chứng với giả dược, 2.360 bệnh nhân điều trị với dapagliflozin 10 mg và 2.295 bệnh nhân dùng giả dược.

Trong nghiên cứu kết quả tim mạch của dapagliflozin ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2, 8.574 bệnh nhân điều trị bằng thuốc dapagliflozin 10 mg và 8.569 bệnh nhân dùng giả dược trong khoảng thời gian điều trị trung bình là 48 tháng. Tổng cộng có 30.623 bệnh nhân-năm dùng thuốc dapagliflozin.

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

Suy tim

Trong nghiên cứu về tác động lên tim mạch của dapagliflozin ở những bệnh nhân suy tim có phân suất tống máu giảm (nghiên cứu DAPA-HF), 2.368 bệnh nhân được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg và 2.368 bệnh nhân dùng giả dược trong thời gian tiếp xúc trung bình là 18 tháng. Đối tượng bệnh nhân bao gồm những bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường týp 2, không mắc bệnh đái tháo đường, và bệnh nhân có eGFR $\geq$ 30 mL/phút/1,73m^2.

Trong nghiên cứu về tác động lên tim mạch của dapagliflozin ở những bệnh nhân suy tim có phân suất tống máu giảm thất trái > 40% (DELIVER), 3.126 bệnh nhân được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg và 3.127 bệnh nhân dùng giả dược trong thời gian tiếp xúc trung bình là 27 tháng. Đối tượng bệnh nhân bao gồm những bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường týp 2, không mắc bệnh đái tháo đường, và bệnh nhân có eGFR $\geq$ 25 mL/phút/1,73 m^2 .

Dữ liệu an toàn của dapagliflozin ở những bệnh nhân suy tim phù hợp với dữ liệu an toàn đã biết của dapagliflozin.

Bệnh thận mạn tính

Trong nghiên cứu về tác động lên thận của dapagliflozin ở những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính (DAPA-CKD), 2.149 bệnh nhân được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg và 2.149 bệnh nhân dùng giả dược trong khoảng thời gian điều trị trung bình là 27 tháng. Đối tượng bệnh nhân bao gồm những bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường đường týp 2, không mắc bệnh đái tháo đường, với eGFR ≥ 25 đến ≤ 75 mL/phút/1,73m^2 . Tiếp tục điều trị nếu eGFR giảm xuống mức dưới 25 mL/phút/1,73 m^2.

Dữ liệu an toàn nói chung của dapagliflozin ở những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính phù hợp với dữ liệu an toàn đã biết của dapagliflozin.

Bảng các tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn đây được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược và theo dõi trong quá trình lưu hành thuốc. Không có tác dụng không mong muốn nào liên quan đến liều dùng. Các tác dụng không mong muốn được phân loại theo tần suất và hệ cơ quan (SOC). Các nhóm tần suất được xác định theo quy ước như sau: rất thường gặp (≥ 1/10), thường gặp (≥ 1/100 đến <1/10), ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100), hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000), rất hiếm gặp (≤ 1/10.000) và chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Các tác dụng không mong muốn trong thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược [a] và theo dõi trong quá trình lưu hành thuốc

Hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp*	Ít gặp**	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp
Nhiễm trùng và nhiễm khuẩn		Viêm âm hộ - âm đạo, viêm quy đầu và các nhiễm trùng đường sinh dục liên quan*[, b, c] Nhiễm trùng đường tiết niệu *[,b,d]	Nhiễm nấm**		Viêm mô hoại tử vùng đáy chậu (còn được gọi là hoại tử Fournier)[b, i]
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Hạ đường huyết (khi sử dụng với SU hoặc insulin)[b]		Giảm thể tích tuần hoàn[b, e] Khát **	Nhiễm toan ceton do đái tháo đường (khi dùng trong bệnh đái tháo đường týp 2) [b,i,k]	
Rối loạn thần kinh		Chóng mặt			
Rối loạn tiêu hóa			Táo bón** Khô miệng**		
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban[j]			Phù mạch

Hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp*	Ít gặp**	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Đau lưng*			
Rối loạn thận và đường niệu		Tiểu khó Tiểu nhiều*, f	Tiểu đêm**		Viêm thận kẽ
Rối loạn sinh dục và tuyến vú			Ngứa âm đạo- âm hộ** Ngứa đường sinh dục**		
Cận lâm sàng		Tăng hematocrit[g] Độ thanh thải creatinin ở thận giảm khi bắt đầu điều trị[b] Rối loạn lipid máu[h]	Creatinin máu tăng trong thời gian đầu điều trị**, b Tăng urê trong máu** Sụt cân**		

[a] Bảng này trình bày dữ liệu đến 24 tuần (ngắn hạn) bất kể mức giảm đường huyết.

[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 liên quan 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 nhắt, 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] 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%.

[i] Xem phần "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*".

[j] Tác dụng không mong muốn 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 sẩn, ban có mụn mủ, ban mụn nước, ban đỏ. Trong thử nghiệm lâm sàng có đối chứng và đối chứng giả dược (dagagliflozin, N=5936, nhóm chứng, N=3403), tần suất phát ban tương tự với dagagliflozin (1,4%) và nhóm chứng (1,4%).

[k] Được báo cáo trong nghiên cứu biến chứng tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 (DECLARE). Tần suất dựa trên tỷ lệ hàng năm.

* Được báo cáo ở ≥ 2% bệnh nhân và có thêm ≥ 1% và ít nhất 3 bệnh nhân nữa điều trị với dapagliflozin 10 mg so với giả dược.

** Được báo cáo bởi nghiên cứu viên là có thể liên quan, có khả năng liên quan hoặc liên quan đến phương pháp điều trị của nghiên cứu và báo cáo ở ≥ 0,2% bệnh nhân và ≥ 0,1% và ít nhất 3 bệnh nhân nữa được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg so với giả dược.

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc

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

Trong phân tích gộp dữ liệu an toàn của 13 nghiên cứu lâm sàng, 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 trùng 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 trùng 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 nhiễm trùng thường hay tái phát hơn.

Trong nghiên cứu DECLARE, có ít số lượng bệnh nhân mắc phải các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng là nhiễm trùng sinh dục và phân bố đều: 2 bệnh nhân trong mỗi nhóm dapagliflozin và giả dược.

Trong nghiên cứu DAPA-HF, không có bệnh nhân nào được báo cáo có nhiễm trùng sinh dục nghiêm trọng ở nhóm dapagliflozin và có một bệnh nhân ở nhóm giả dược. Có 7 bệnh nhân (0,3%) phải ngừng điều trị do nhiễm trùng sinh dục ở nhóm dapagliflozin và không có bệnh nhân nào ở nhóm giả dược. Trong nghiên cứu DELIVER, một bệnh nhân (0,1%) trong mỗi nhóm điều trị được báo cáo có nhiễm trùng sinh dục nghiêm trọng. Có 3 bệnh nhân (0,1%) phải ngừng điều trị do nhiễm trùng sinh dục ở nhóm dapagliflozin và không có bệnh nhân nào ở nhóm giả dược.

Trong nghiên cứu DAPA-CKD, có 3 bệnh nhân (0,1%) có nhiễm trùng sinh dục nghiêm trọng ở nhóm dapagliflozin và không có bệnh nhân nào trong nhóm giả dược. Có 3 bệnh nhân (0,1%) phải ngừng điều trị do nhiễm trùng sinh dục ở nhóm dapagliflozin và không có bệnh nhân nào trong nhóm giả dược. Nhiễm trùng sinh dục nghiêm trọng hoặc phải ngừng thuốc do nhiễm trùng sinh dục không được báo cáo cho bất kỳ bệnh nhân nào không mắc bệnh đái tháo đường.

Các trường hợp hẹp bao quy đầu/hẹp bao quy đầu mắc phải đã được báo cáo đồng thời với nhiễm trùng bộ phận sinh dục và trong một số trường hợp, cần phải cắt bao quy đầu.

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

Các trường hợp hoại tử Fournier đã được báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường ở những bệnh

nhân dùng thuốc ức chế SGLT2, bao gồm dapagliflozin. (xem phần "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*").

Trong nghiên cứu DECLARE với 17.160 bệnh nhân đái tháo đường týp 2 có thời gian sử dụng thuốc trung bình là 48 tháng, tổng cộng có 6 trường hợp hoại tử Fournier được báo cáo, một trường hợp ở nhóm được điều trị bằng dapagliflozin và 5 trường hợp ở nhóm dùng giả dược.

Hạ đường huyết

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

Trong các nghiên cứu dapagliflozin đơn trị liệu, 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 với dapagliflozin, kể cả nhóm dùng giả dược. Trong tất cả các nghiên cứu, các cơn hạ đường huyết nghiêm trọng 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 liệu pháp insulin có tỷ lệ hạ đường huyết cao hơn (xem phần "*Tương tác, tương kỵ của thuốc*").

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

Trong một nghiên cứu phối hợp bổ sung với insulin, ở tuần 24 và tuần 104 các cơn hạ đường huyết nghiêm trọng 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%.

Trong một nghiên cứu phối hợp bổ sung với metformin và một thuốc sulfonylurê, lên đến 24 tuần, không ghi nhận các cơn hạ đường huyết nghiêm trọng. 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 một thuốc sulfonylurê và ở 3,7% bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược phối hợp với metformin và một thuốc sulfonylurê.

Trong nghiên cứu DECLARE, không có tăng nguy cơ hạ đường huyết nghiêm trọng ở nhóm điều trị bằng thuốc dapagliflozin so với nhóm dùng giả dược. Biến cố hạ đường huyết nghiêm trọng được ghi nhận ở 58 bệnh nhân (0,7%) đang điều trị bằng thuốc dapagliflozin và 83 bệnh nhân (1,0%) đang điều trị bằng giả dược.

Trong nghiên cứu DAPA-HF, hạ đường huyết nghiêm trọng đã được báo cáo ở 4 bệnh nhân (0,2%) ở cả hai nhóm điều trị bằng dapagliflozin và giả dược. Trong nghiên cứu DELIVER, hạ đường huyết nghiêm trọng đã được báo cáo ở 6 bệnh nhân (0,2%) trong nhóm dapagliflozin và 7 bệnh nhân (0,2%) trong nhóm giả dược. Hạ đường huyết nghiêm trọng chỉ được quan sát thấy ở những bệnh nhân đái tháo đường týp 2.

Trong nghiên cứu DAPA-CKD, hạ đường huyết nghiêm trọng đã được báo cáo ở 14 bệnh nhân (0,7%) trong nhóm dapagliflozin và 28 bệnh nhân (1,3%) trong nhóm giả dược và chỉ được quan sát thấy ở những bệnh nhân đái tháo đường týp 2.

Giảm thể tích tuần hoàn

Trong phân tích gộp dữ liệu an toàn thuốc của 13 nghiên cứu lâm sàng, 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 "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*").

Trong nghiên cứu DECLARE, số lượng bệnh nhân mắc phải biến cố giảm thể tích được ghi nhận phân bổ đều giữa các nhóm điều trị: 213 (2,5%) ở nhóm dùng dapagliflozin và 207 (2,4%) trong nhóm dùng giả dược. Giảm thể tích tuần hoàn nghiêm trọng được ghi nhận ở 81 người (0,9%) trong nhóm dapagliflozin và 70 người (0,8%) trong nhóm giả dược. Giảm thể tích tuần hoàn thường phân bổ đều giữa các nhóm điều trị trải đều trên các phân nhóm nhỏ về tuổi tác, dùng thuốc lợi tiểu, tăng huyết áp và dùng thuốc ức chế thụ thể angiotensin (ACE-I)/ ức chế men chuyển angiotensin II (ARB). Ở bệnh nhân ban đầu có eGFR < 60 mL/phút/1,73 m^2, có 19 biến cố bất lợi nghiêm trọng liên quan đến giảm thể tích tuần hoàn trong nhóm dapagliflozin và 13 biến cố trong nhóm giả dược.

Trong nghiên cứu DAPA-HF, số bệnh nhân bị giảm thể tích tuần hoàn là 170 người (7,2%) trong nhóm dapagliflozin và 153 người (6,5%) trong nhóm giả dược. Có ít bệnh nhân bị giảm thể tích tuần hoàn nghiêm trọng ở nhóm dapagliflozin (23 [1,0%]) so với nhóm giả dược (38 [1,6%]). Kết quả tương tự nhau bất kể có bệnh đái tháo đường và mức eGFR lúc ban đầu hay không. Trong nghiên cứu DELIVER, số bệnh nhân có các triệu chứng nghiêm trọng là 35 người (1,1%) ở nhóm dapagliflozin và 31 người (1,0%) ở nhóm giả dược.

Trong nghiên cứu DAPA-CKD, số bệnh nhân có gợi ý giảm thể tích tuần hoàn là 120 (5,6%) ở nhóm dapagliflozin và 84 người (3,9%) ở nhóm giả dược. Có 16 bệnh nhân (0,7%) có các triệu chứng gợi ý về tình trạng giảm thể tích tuần hoàn nghiêm trọng ở nhóm dapagliflozin và 15 bệnh nhân (0,7%) ở nhóm giả dược.

Nhiễm toan ceton do đái tháo đường ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 (DKA)

Trong nghiên cứu DECLARE, với thời gian dùng thuốc trung bình là 48 tháng, ghi nhận có 27 bệnh nhân có biến cố DKA trong nhóm điều trị với dapagliflozin 10 mg và có 12 bệnh nhân trong nhóm điều trị giả dược. DKA xảy ra phân bố đều trong suốt khoảng thời gian nghiên cứu. Trong số 27 bệnh nhân DKA trong nhóm dapagliflozin, có 22 bệnh nhân đang điều trị đồng thời với insulin ở thời điểm xảy ra biến cố. Các yếu tố gây DKA đã được dự đoán ở nhóm đái tháo đường týp 2 (xem phần "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*").

Trong nghiên cứu DAPA-HF, các biến cố DKA đã được báo cáo ở 3 bệnh nhân đái tháo đường týp 2 ở nhóm dapagliflozin và không có biến cố nào ở nhóm giả dược. Trong nghiên cứu DELIVER,

các biến cố DKA đã được báo cáo ở 2 bệnh nhân đái tháo đường týp 2 ở nhóm dapagliflozin và không có biến cố nào ở nhóm giả dược.

Trong nghiên cứu DAPA-CKD, không có trường hợp DKA nào được báo cáo ở bất kỳ bệnh nhân nào trong nhóm dapagliflozin và ở 2 bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường týp 2 trong nhóm dùng giả dược.

Nhiễm trùng đường tiết niệu

Trong phân tích gộp dữ liệu an toàn thuốc của 13 nghiên cứu lâm sàng, 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 "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*"). Hầu hết các nhiễm trùng 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 trùng này thường xảy ra hơn ở nữ giới và bệnh nhân có tiền sử bệnh thường hay tái phát hơn.

Trong nghiên cứu DECLARE, nhiễm trùng đường tiết niệu nghiêm trọng được ghi nhận ít thường xuyên ở nhóm dapagliflozin so với nhóm giả dược, có 79 (0,9%) trường hợp bị nhiễm trùng đường tiết niệu ở nhóm dapagliflozin so với 109 trường hợp (1,3%) ở nhóm giả dược.

Trong nghiên cứu DAPA-HF, số bệnh nhân nhiễm trùng đường tiết niệu nghiêm trọng là 14 người (0,6%) ở nhóm dapagliflozin và 17 người (0,7%) ở nhóm giả dược. Có 5 bệnh nhân (0,2%) phải ngừng điều trị do nhiễm trùng đường tiết niệu trong mỗi nhóm dapagliflozin và nhóm giả dược.

Trong nghiên cứu DELIVER, số bệnh nhân nhiễm trùng đường tiết niệu nghiêm trọng là 41 người (1,3%) ở nhóm dapagliflozin và 37 người (1,2%) ở nhóm giả dược. Có 13 bệnh nhân (0,4%) phải ngừng điều trị do nhiễm trùng đường tiết niệu ở nhóm dapagliflozin và 9 bệnh nhân (0,3%) trong nhóm giả dược.

Trong nghiên cứu DAPA-CKD, số bệnh nhân nhiễm trùng đường tiết niệu nghiêm trọng là 29 người (1,3%) ở nhóm dapagliflozin và 18 người (0,8%) ở nhóm giả dược. Có 8 bệnh nhân (0,4%) phải ngừng điều trị do nhiễm trùng đường tiết niệu ở nhóm dapagliflozin và 3 bệnh nhân (0,1%) ở nhóm giả dược. Số bệnh nhân không mắc bệnh đái tháo đường báo cáo biến cố nhiễm trùng đường tiết niệu nghiêm trọng hoặc phải ngừng điều trị do nhiễm trùng đường tiết niệu là tương tự nhau giữa các nhóm điều trị (6 [0,9%] so với 4 [0,6%] đối với nhiễm trùng đường tiết niệu nghiêm trọng và 1 [0,1%] so với 0 đối với biến cố dẫn đến phải ngừng điều trị, tương ứng ở nhóm dapagliflozin và nhóm giả dược).

Tăng creatinin

Các tác dụng không mong muốn liên quan đến tăng creatinin đã được phân nhóm (ví dụ: giảm độ thanh thải creatinin ở thận, suy thận, tăng creatinin máu và giảm tốc độ lọc cầu thận). Trong nhóm 13 nghiên cứu về dữ liệu an toàn, tăng creatinin được báo cáo lần lượt là 3,2% và 1,8% ở bệnh nhân dùng dapagliflozin 10 mg và giả dược. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường hoặc suy thận nhẹ (eGFR ban đầu ≥ 60 mL/phút/1,73 m^2), tăng creatinin được báo cáo lần lượt là 1,3% và 0,8% ở bệnh nhân dùng dapagliflozin 10 mg và giả dược. Tăng creatinin xảy ra phổ biến hơn ở

những bệnh nhân có eGFR ban đầu ≥ 30 và < 60 mL/phút/1,73 m^2 (18,5% ở nhóm dapagliflozin 10 mg so với 9,3% ở nhóm dùng giả dược).

Đánh giá thêm những bệnh nhân có các tác dụng không mong muốn liên quan đến thận cho thấy hầu hết đều có sự thay đổi creatinin huyết thanh ≤ 44 µmol/L (≤ 0,5 mg/dL) so với ban đầu. Tăng creatinin thường là thoáng qua trong quá trình điều trị liên tục hoặc có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị.

Trong nghiên cứu DECLARE, bao gồm các bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân suy thận (eGFR dưới 60 mL/phút/1,73 m^2), eGFR giảm theo thời gian ở cả hai nhóm điều trị. Sau 1 năm, eGFR trung bình thấp hơn một chút và sau 4 năm, eGFR trung bình cao hơn một chút ở nhóm dapagliflozin so với nhóm giả dược.

Trong các nghiên cứu DAPA-HF và DELIVER, eGFR giảm theo thời gian ở cả nhóm dapagliflozin và nhóm giả dược. Trong nghiên cứu DAPA-HF, mức giảm ban đầu của eGFR trung bình là -4,3 mL/phút/1,73 m^2 ở nhóm dapagliflozin và -1,1 mL/phút/1,73 m^2 ở nhóm giả dược. Sau 20 tháng, sự thay đổi so với giá trị ban đầu của eGFR là tương tự nhau giữa các nhóm điều trị: -5,3 mL/phút/1,73 m^2 đối với dapagliflozin và -4,5 mL/phút/1,73 m^2 đối với giả dược. Trong nghiên cứu DELIVER, mức giảm eGFR trung bình sau một tháng là -3,7 mL/phút/1,73 m^2 ở nhóm dapagliflozin và -0,4 mL/phút/1,73 m^2 ở nhóm giả dược. Sau 24 tháng, sự thay đổi so với ban đầu về eGFR là tương tự giữa các nhóm điều trị: -4,2 mL/phút/1,73 m^2 ở nhóm dapagliflozin và -3,2 mL/phút/1,73 m^2 ở nhóm giả dược.

Trong nghiên cứu DAPA-CKD, eGFR giảm theo thời gian ở cả nhóm dapagliflozin và nhóm giả dược. Mức giảm eGFR trung bình ban đầu (vào ngày 14) là -4,0 mL/phút/1,73 m^2 ở nhóm dapagliflozin và -0,8 mL/phút/1,73 m^2 ở nhóm giả dược. Sau 28 tháng, thay đổi so với ban đầu về eGFR là -7,4 mL/phút/1,73 m^2 ở nhóm dapagliflozin và -8,6 mL/phút/1,73 m^2 ở nhóm giả dược.

Trẻ em

Hồ sơ an toàn của dapagliflozin được quan sát thấy trong một nghiên cứu lâm sàng ở trẻ em từ 10 tuổi trở lên mắc bệnh đái tháo đường týp 2 (xem phần "*Đặc tính dược lực học*") tương tự như hồ sơ quan sát thấy trong các nghiên cứu ở người lớn.

"Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR).

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

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 tình trạng mất nước, hạ huyết áp hoặc mất cân bằng điện giải, và không có tác động có ý nghĩa lâm sàng đến khoảng QTc. Tỷ lệ hạ đường huyết tương đương với giả dược. Trong các nghiên cứu lâm sàng 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 týp 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 biến cố ngoại ý 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.

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.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

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

Mã ATC: A10BK01.

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.

Dapagliflozin ức chế SGLT2 làm giảm tái hấp thu glucose từ dịch lọc cầu thận ở ống thận gần, đồng thời làm giảm tái hấp thu natri dẫn đến bài tiết glucose qua nước tiểu và gây bài niệu thẩm thấu. Do đó, dapagliflozin làm tăng vận chuyển natri đến ống lượn xa, làm tăng phản hồi cầu thận và làm giảm áp lực nội cầu thận. Điều này kết hợp với bài niệu thẩm thấu dẫn đến giảm quá tải thể tích, giảm huyết áp và giảm tiền gánh và hậu gánh, có thể có lợi đối với quá trình tái tạo tim, chức năng tâm trương, đồng thời bảo tồn chức năng thận. Lợi ích trên tim và thận của dapagliflozin vượt trội so với tác dụng hạ đường huyết và không giới hạn ở những bệnh nhân đái tháo đường như đã chứng minh trong các nghiên cứu DAPA-HF, DELIVER và DAPA-CKD. Các tác dụng khác bao gồm tăng hematocrit và giảm cân nặng.

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). Do đó, ở những đối tượng có mức đường huyết bình thường và/hoặc GFR thấp, dapagliflozin ít có khuynh hướng gây hạ đường huyết, vì lượng glucose được lọc là nhỏ và có thể được tái hấp thu bởi SGLT1 và các chất vận chuyển SGLT2 không bị chặn. Dapagliflozin không làm suy giảm quá trình sản xuất glucose nội sinh bình thường để đáp ứng với tình trạng hạ đường huyết. Dapagliflozin hoạt động độc lập với quá trình tiết insulin và tác dụng của insulin. Đã ghi nhận sự cải thiện trong đánh giá mô hình cân bằng nội môi với chức năng tế bào bêta (HOMA beta-cell) trong các nghiên cứu lâm sàng với dapagliflozin.

SGLT2 được phân bố chọn lọc trong thận. Dapagliflozin không ức chế các chất vận chuyển glucose khác quan trọng đối với quá trình vận chuyển glucose vào mô ngoại vi và có tính chọn lọc trên SGLT2 cao hơn > 1.400 lần so với SGLT1, chất vận chuyển chính trong ruột chịu trách nhiệm hấp thu glucose.

Tác động dược lực học

Sau khi dùng dapagliflozin, sự tăng lượng glucose bài tiết qua nước tiểu được ghi nhận ở người khỏe mạnh và ở bệnh nhân đái tháo đường týp 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 týp 2 trong 12 tuần. Đã có bằng chứng về sự bài tiết glucose ở bệnh nhân đái tháo đường týp 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 thẩm thấu và làm tăng lượng nước tiểu ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2. Tăng thể tích nước tiểu ở bệnh nhân đái tháo đường týp 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 μmol/L (-0,87 đến -0,33 mg/dL).

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu

Dapagliflozin hấp thu tốt và nhanh sau khi uống. Nồng độ dapagliflozin tối đa trong huyết tương (C_{max}) thường đạt được trong vòng 2 giờ sau khi uống thuốc lúc đói. Giá trị trung bình hình học C_{max} và AUC của dapagliflozin 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 giảm chức năng gan hoặc suy giảm chức năng thận). Thể tích phân bố trung bình của dapagliflozin ở trạng thái ổn định là 118 lít.

Chuyển hóa

Dapagliflozin chuyển hóa mạnh và chủ yếu 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 đơn 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 ban đầu.

Tuyến tính

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

Đối tượng đặc biệt

Suy giảm chức năng thận

Ở trạng thái ổn định (20 mg dapagliflozin 1 lần/ ngày trong 7 ngày), bệnh nhân đái tháo đường týp 2 bị suy giảm chức năng thận nhẹ, trung bình hoặc nặng (được xác định bằng độ thanh thải huyết tương iohexol) có phơi nhiễm trung bình của dapagliflozin cao hơn tương ứng 32%, 60% và 87% so với bệnh nhân đái tháo đường týp 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 týp 2 có chức năng thận bình thường, suy giảm chức năng thận nhẹ, trung bình hoặc nặng tương ứng là 85, 52, 18 và 11 g glucose/ngày. Chưa rõ ảnh hưởng của lọc máu đến sự phơi nhiễm của dapagliflozin.

Tác động của việc suy giảm chức năng thận đối với mức phơi nhiễm toàn thân đã được đánh giá trong mô hình dược động học quần thể. Tương tự các kết quả trước đó, mô hình dự đoán AUC cao hơn ở những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường và không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng trên những bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính kèm đái tháo đường týp 2 và không mắc đái tháo đường.

Suy giảm chức năng gan

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan nhẹ và trung bình (phân loại Child-Pugh A và B), C_{max} và AUC trung bình 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 giảm chức năng gan nặng (Child-Pugh nhóm C), C_{max} và AUC trung bình của dapagliflozin cao hơn tương ứng 40% và 67% so với nhóm đối chứng khỏe mạnh.

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Ở những bệnh nhân dưới 70 tuổi, không có sự gia tăng không có ý nghĩa lâm sàng về mức phơi nhiễm. Tuy nhiên, sự phơi nhiễm có thể tăng do giảm chức năng thận theo tuổi tác. Chưa có đầy đủ dữ liệu để kết luận về mức phơi nhiễm ở bệnh nhân > 70 tuổi.

Trẻ em

Dược động học và dược lực học (glucose niệu) ở trẻ em mắc bệnh đái tháo đường týp 2 trong độ tuổi từ 10-17 tương tự như ở người lớn mắc bệnh đái tháo đường týp 2.

Giới tính

Ước tính AUCss trung bình của dapagliflozin ở nữ giới cao hơn ở nam giới khoảng 22%.

Chủng tộc

Mức phơi nhiễm ở người da trắng, da màu hoặc người châu Á không khác biệt có ý nghĩa lâm sàng.

Cân nặng

Mức phơi nhiễm của dapagliflozin giảm khi cân nặng tăng. Do đó, mức phơi nhiễm có thể tăng ở bệnh nhân nhẹ cân và giảm ở bệnh nhân nặng cân. Tuy nhiên, sự khác biệt về mức phơi nhiễm không có ý nghĩa lâm sàng.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Vỉ Alu-Alu. Vỉ 10 viên – Hộp 3 vỉ.

Vỉ Alu-Alu. Vỉ 14 viên – Hộp 2 vỉ.

Chai HDPE. Chai 30 viên – Hộp 1 chai.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

Điều kiện bảo quản: Nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng và ẩm.

Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất, 03 tháng sau mở nắp chai.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

MEBIPHAR

CHI NHÁNH CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VÀ SINH HỌC Y TẾ

Lô III – 18, đường số 13, KCN Tân Bình, P. Tây Thạnh, Q. Tân Phú, TP. Hồ Chí Minh

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 26 tháng 02 năm 2025

Đại diện hợp pháp của cơ sở đăng ký

GIÁM ĐỐC ĐIỀU HÀNH

M.S.D.N: 0300[illegible]-C.T.C.P. CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VÀ SINH HỌC Y TẾ THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

DS. HUỲNH THỊ DIỆU HIỀN