

*Rx Thuốc bán theo đơn*

## **Dapaquis 10 mg**

Viên nén bao phim Dapagliflozin 10 mg

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*

*Đọc kỹ hướng dẫn trước khi sử dụng*

*Báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ của quý vị biết nếu quý vị có bất kỳ tác dụng không mong muốn nào từ việc sử dụng thuốc*

*Để xa tầm tay trẻ em*

### **1. Thành phần công thức thuốc:**

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Thành phần hoạt chất: Dapagliflozin propanediol tương đương dapagliflozin 10 mg.

Thành phần tá dược: Microcrystalline Cellulose (Avicel PH 112), Copovidone, Anhydrous Lactose (Supertab 24 AN) (WHO Sampling), Silicon Dioxide (Syloid AL-1 FP), Magnesium Stearate (Vegetable Grade), Opadry II Complete Film Coating System 85F94333- CN Pink.

Thành phần Opadry II Complete Film Coating System 85F94333- CN Pink: Polyvinyl Alcohol-Part Hydrolysed, Titanium Dioxide, Macrogol / PEG (MW 3350, Macrogol 4000 JP), Talc, Iron Oxide Red.

Mỗi viên nén bao phim 10 mg có chứa 50,00 mg lactose khan.

### **2. Dạng bào chế:**

Viên nén bao phim

**Mô tả sản phẩm:** Viên nén bao phim, có màu hồng, hai mặt lồi, hình kim cương được chạm khắc chữ "C389" ở một mặt và trơn ở mặt còn lại.

### **3. Chỉ định:**

Đái tháo đường tuýp 2



Dapaquis được chỉ định ở người lớn để điều trị bệnh đái tháo đường tuýp 2 không được kiểm soát đầy đủ như một chất bổ trợ cho chế độ ăn uống và tập thể dục

- là đơn trị liệu khi metformin được coi là không phù hợp do không dung nạp được.
- ngoài các sản phẩm thuốc điều trị bệnh tiểu đường tuýp 2 khác.

Đối với các kết quả nghiên cứu về sự phối hợp của các liệu pháp, ảnh hưởng đến việc kiểm soát đường huyết

các biến cố tim mạch và thận, và các quần thể được nghiên cứu, xem cảnh báo và thận trọng, tương tác thuốc và được lực học.

#### Suy tim

Dapaquis được chỉ định ở người lớn để điều trị suy tim mãn tính có triệu chứng kèm theo giảm phân suất tống máu.

#### Bệnh thận mãn tính

Dapaquis được chỉ định ở người lớn để điều trị bệnh thận mãn tính.

### **4. Liều dùng, cách dùng:**

#### Liều dùng

##### Đái tháo đường tuýp 2

Liều khuyến cáo là 10 mg dapagliflozin mỗi ngày một lần.

Khi sử dụng dapagliflozin kết hợp với insulin hoặc chất kích thích tuy tiết insulin, chẳng hạn như sulphonylurea, liều insulin hoặc chất kích thích tuy tiết insulin thấp hơn có thể được cân nhắc để giảm nguy cơ hạ đường huyết (xem các phần tương tác thuốc và các tác dụng không mong muốn).

#### Suy tim

Liều khuyến cáo là 10 mg dapagliflozin mỗi ngày một lần.

Trong nghiên cứu DAPA-HF, dapagliflozin được sử dụng cùng với các liệu pháp điều trị suy tim khác (xem phần được lực học).



### Bệnh thận mãn tính

Liều khuyến cáo là 10 mg dapagliflozin mỗi ngày một lần.

Trong nghiên cứu DAPA-CKD, dapagliflozin được sử dụng cùng với các liệu pháp liên quan đến bệnh thận mãn tính khác (xem phần dược lực học).

### Nhóm bệnh nhân đặc biệt

#### *Suy thận*

Không cần điều chỉnh liều dựa trên chức năng thận.

Không nên bắt đầu điều trị bằng dapagliflozin ở những bệnh nhân có mức lọc cầu thận ước tính (eGFR)  $<15$  mL/phút/1,73m<sup>2</sup>.

Ở những bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2, hiệu quả hạ glucose của dapagliflozin giảm khi eGFR  $<45$  mL/phút/1,73m<sup>2</sup>, và có thể không có ở những bệnh nhân suy thận nặng. Do đó, nếu eGFR giảm xuống dưới 45 mL/phút/1,73m<sup>2</sup>, cần cân nhắc điều trị hạ glucose bổ sung ở những bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 (xem phần cảnh báo và thận trọng, các tác dụng không mong muốn, dược lực học và dược động học).

#### *Suy gan*

Không cần điều chỉnh liều đối với những bệnh nhân bị suy gan nhẹ hoặc vừa. Ở những bệnh nhân bị suy gan nặng, khuyến cáo dùng liều khởi đầu là 5 mg. Nếu dung nạp tốt, có thể tăng liều lên 10 mg (xem phần cảnh báo và thận trọng và dược động học).

#### *Người cao tuổi ( $\geq 65$ tuổi)*

Khuyến cáo không nên điều chỉnh liều dựa trên tuổi tác.

#### *Nhóm bệnh nhi*

Độ an toàn và tính hiệu quả của dapagliflozin ở trẻ em từ 0 đến  $<18$  tuổi vẫn chưa được thiết lập.

Không có dữ liệu.

### Cách dùng



Có thể dùng dapaglis qua đường uống mỗi ngày một lần vào bất kỳ thời điểm nào trong ngày cùng hoặc không cùng thức ăn. Cần nuốt hết cả viên nén.

Không cần biện pháp phòng ngừa xử lý đặc biệt sau khi sử dụng

## 5. Chống chỉ định:

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược.

## 6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

### Suy thận

Có ít kinh nghiệm về việc bắt đầu điều trị bằng dapagliflozin ở những bệnh nhân có eGFR < 25 mL/phút/1,73m<sup>2</sup> và không có kinh nghiệm khi bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân có eGFR < 15 mL/phút/1,73m<sup>2</sup>. Do đó, không nên bắt đầu điều trị bằng dapagliflozin ở những bệnh nhân có eGFR <15 mL/phút/1,73m<sup>2</sup> (xem liều lượng và cách dùng).

Hiệu quả hạ glucose của dapagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận và giảm ở những bệnh nhân có eGFR < 45mL/phút/1,73m<sup>2</sup> và có thể không có ở những bệnh nhân suy thận nặng (xem liều lượng và cách dùng, dược lực học và dược động học).

Ở những bệnh nhân suy thận vừa (eGFR < 60 mL/phút/1,73m<sup>2</sup>), tỷ lệ bệnh nhân được điều trị bằng dapagliflozin cao hơn có phản ứng bất lợi là tăng hóc-môn tuyến cận giáp (PTH) và hạ huyết áp, so với giả dược.

### Suy gan

Có ít kinh nghiệm trong các nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân suy gan. Tăng mức phơi nhiễm với dapagliflozin ở những bệnh nhân suy gan nặng (xem phần liều lượng và cách dùng và dược động học).

### Sử dụng ở những bệnh nhân có nguy cơ giảm thể tích và/hoặc hạ huyết áp

Do cơ chế tác dụng của thuốc, dapagliflozin làm tăng bài niệu, có thể dẫn đến giảm huyết áp vừa phải được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng (xem phần dược lực học). Điều này có thể rõ ràng hơn ở những bệnh nhân có nồng độ đường huyết rất cao.

Cần thận trọng ở những bệnh nhân có thể gây ra nguy cơ tụt huyết áp do dapagliflozin, chẳng hạn như bệnh nhân đang điều trị chống tăng huyết áp có tiền sử hạ huyết áp hoặc bệnh nhân cao tuổi.

Trong trường hợp các bệnh tái phát có thể dẫn đến giảm thể tích (chẳng hạn như bệnh đường tiêu hóa), khuyến cáo nên theo dõi cẩn thận tình trạng thể tích (chẳng hạn như khám sức khỏe, đo huyết áp, xét nghiệm trong phòng thí nghiệm bao gồm thể tích khối hồng cầu và điện giải). Khuyến cáo nên ngưng điều trị tạm thời bằng dapagliflozin đối với những bệnh nhân bị giảm thể tích cho đến khi tình trạng suy giảm được khắc phục (xem phần tương tác thuốc).

#### Nhiễm toan xeton do đái tháo đường

Các trường hợp hiếm gặp về nhiễm toan xeton do đái tháo đường (DKA), bao gồm cả các trường hợp đe dọa tính mạng và tử vong, đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng các chất ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2), bao gồm cả dapagliflozin. Trong một số trường hợp, biểu hiện của bệnh không điển hình với chỉ số đường huyết tăng vừa phải, dưới 14 mmol/L (250 mg/dL).

Nguy cơ nhiễm toan xeton do đái tháo đường phải được cân nhắc trong trường hợp có các triệu chứng không đặc hiệu như buồn nôn, nôn, chán ăn, đau bụng, khát quá mức, khó thở, lú lẫn, mệt mỏi hoặc buồn ngủ bất thường. Bệnh nhân cần được đánh giá tình trạng nhiễm toan xeton ngay lập tức nếu các triệu chứng này xảy ra, bất kể mức đường huyết.

Ở những bệnh nhân nghi ngờ hoặc chẩn đoán bị DKA, cần ngưng điều trị bằng dapagliflozin ngay lập tức.

Cần ngưng điều trị ở những bệnh nhân nhập viện do các thủ thuật phẫu thuật lớn hoặc các bệnh nội khoa cấp tính nghiêm trọng. Khuyến cáo nên theo dõi xeton ở những bệnh nhân này. Đo nồng độ xeton trong máu được ưu tiên hơn trong nước tiểu. Có thể bắt đầu điều trị lại bằng dapagliflozin khi giá trị xeton bình thường và tình trạng của bệnh nhân đã ổn định.

Trước khi bắt đầu dùng dapagliflozin, cần cân nhắc các yếu tố về tiền sử bệnh có thể dẫn đến nhiễm toan xeton.

Những bệnh nhân có thể có nguy cơ DKA cao hơn bao gồm bệnh nhân có dự trữ chức năng tế bào beta thấp (chẳng hạn như bệnh nhân tiểu đường tuýp 2 có peptit C thấp hoặc bệnh tiểu đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn (LADA) hoặc bệnh nhân có tiền sử viêm tụy), bệnh nhân mắc các bệnh dẫn đến hạn chế ăn hoặc mất nước nghiêm trọng, bệnh nhân được giảm liều

insulin và bệnh nhân tăng nhu cầu insulin do bệnh cấp tính, phẫu thuật hoặc lạm dụng rượu. Cần thận trọng khi sử dụng các chất ức chế SGLT2 ở những bệnh nhân này.

Không khuyến cáo bắt đầu điều trị lại bằng chất ức chế SGLT2 ở những bệnh nhân đang trải qua DKA trong khi đang điều trị bằng chất ức chế SGLT2, trừ khi một yếu tố thúc đẩy rõ ràng khác được xác định và giải quyết.

Trong các nghiên cứu điều trị đái tháo đường tuýp 1 bằng dapagliflozin, DKA được báo cáo với tần suất phổ biến. Không nên sử dụng dapagliflozin để điều trị cho những bệnh nhân bị tiểu đường tuýp 1.

#### Viêm cân mạc hoại tử vùng đáy chậu (hoại thư Fournier)

Các trường hợp viêm cân mạc hoại tử vùng đáy chậu (còn được gọi là hoại thư Fournier) sau khi bán trên thị trường đã được báo cáo ở những bệnh nhân nữ và nam đang dùng chất ức chế SGLT2 (xem phần tương tác thuốc). Đây là một trường hợp hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và có khả năng đe dọa tính mạng, cần can thiệp phẫu thuật khẩn cấp và điều trị bằng kháng sinh.

Bệnh nhân nên tìm kiếm sự chăm sóc y tế nếu họ gặp phải sự kết hợp của các triệu chứng đau, căng, ban đỏ hoặc sưng tấy ở vùng sinh dục hoặc tăng sinh môn, kèm theo sốt hoặc khó chịu. Cần biết rằng nhiễm trùng niệu-sinh dục hoặc áp xe tăng sinh môn có thể báo trước viêm cân mạc hoại tử. Nếu nghi ngờ bị hoại thư Fournier, nên ngưng dùng dapagliflozin và tiến hành điều trị kịp thời (bao gồm cả kháng sinh và phẫu thuật cắt bỏ mô hoại tử).

#### Nhiễm trùng đường tiết niệu

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

#### Người cao tuổi (>65 tuổi)

Bệnh nhân cao tuổi có thể có nhiều nguy cơ bị giảm thể tích hơn và có nhiều khả năng được điều trị bằng thuốc lợi tiểu.

Bệnh nhân cao tuổi có nhiều khả năng bị suy giảm chức năng thận và/hoặc được điều trị bằng các sản phẩm thuốc chống tăng huyết áp có thể gây thay đổi chức năng thận như các chất ức chế enzym chuyển đổi angiotensin (ACE-I) và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II tuýp 1 (ARB). Các khuyến cáo tương tự đối với chức năng thận áp dụng cho bệnh nhân cao tuổi cũng như

cho tất cả bệnh nhân (xem phần liều lượng và cách dùng, cảnh báo, và thận trọng, 4.8 và được lực học).

#### Suy tim

Kinh nghiệm với dapagliflozin trong NYHA loại IV còn hạn chế.

#### Bệnh thận mãn tính

Không có kinh nghiệm về dapagliflozin trong điều trị bệnh thận mãn tính ở những bệnh nhân không bị tiểu đường không kèm theo albumin niệu.

Dapagliflozin chưa được nghiên cứu để điều trị bệnh thận mãn tính ở bệnh nhân bị bệnh thận đa nang, viêm cầu thận có bùng phát (viêm thận lupus hoặc viêm mạch liên quan đến ANCA), các yếu cầu liên tục hoặc gần đây đối với liệu pháp gây độc tế bào, ức chế miễn dịch hoặc điều hòa miễn dịch khác trên thận hoặc ở những bệnh nhân được cấy ghép nội tạng.

#### Cắt cụt chi dưới

Tăng trong 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 tuýp 2 với các chất ức chế SGLT2. Chưa rõ liệu điều này có tạo thành tác dụng nhóm hay không. Điều quan trọng là phải tư vấn cho bệnh nhân tiểu đường cách chăm sóc bàn chân phòng ngừa định kỳ.

#### Đánh giá xét nghiệm nước tiểu

Do cơ chế tác dụng, những bệnh nhân dùng dapagliflozin sẽ cho kết quả dương tính với glucose trong nước tiểu.

#### Lactose

Dược phẩm này có chứa lactose. Những bệnh nhân bị các vấn đề không dung nạp galactose hiếm gặp do di truyền, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

#### Phụ nữ có thai



Không có dữ liệu từ việc sử dụng dapagliflozin ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên chuột đã cho thấy độc tính đối với thận đang phát triển trong khoảng thời gian tương ứng với tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba của thai kỳ ở người (xem dữ liệu an toàn tiền lâm sàng). Do đó, không khuyến cáo sử dụng dapagliflozin trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba của thai kỳ.

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

#### Phụ nữ đang cho con bú

Chưa rõ liệu dapagliflozin và/hoặc các chất chuyển hóa của thuốc có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Dữ liệu được lực học/độc tính hiện có ở động vật đã cho thấy sự bài tiết của dapagliflozin/chất chuyển hóa trong sữa, cũng như các tác dụng được lý qua trung gian ở con non đang bú mẹ (xem dữ liệu an toàn tiền lâm sàng). Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh. Không nên sử dụng dapagliflozin trong khi đang cho con bú.

#### Khả năng sinh sản

Ảnh hưởng của dapagliflozin lên khả năng sinh sản ở người chưa được nghiên cứu. Ở chuột cống đực và cái, dapagliflozin đã cho thấy không có ảnh hưởng lên khả năng sinh sản ở bất kỳ liều lượng được thử nghiệm.

### **8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:**

Không có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc đối với khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc.

### **9. Tương tác, tương kỵ của thuốc:**

#### Tương tác được lực học

#### Lợi tiểu

Dapagliflozin có thể làm tăng thêm tác dụng lợi tiểu của thiazid và thuốc lợi tiểu quai và có thể làm tăng nguy cơ mất nước và hạ huyết áp (xem phần cảnh báo và thận trọng).

#### Insulin và các chất kích thích tuy tiết insulin

Insulin và các chất kích thích tuy tiết insulin, chẳng hạn như sulphonylurea, gây hạ đường huyết. Do đó, có thể cần liều insulin hoặc chất kích thích tuy tiết insulin thấp hơn để giảm

nguy cơ hạ đường huyết khi được sử dụng kết hợp với dapagliflozin ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 (xem phần liều lượng và cách dùng và các tác dụng không mong muốn).

#### **Các tương tác dược động học**

Quá trình chuyển hóa của dapagliflozin chủ yếu thông qua sự liên hợp glucuronid qua trung gian của UDP glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

Trong các nghiên cứu *in vitro*, dapagliflozin không ức chế cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, cũng không gây ra CYP1A2, CYP2B6 hoặc CYP3A4. Do đó, dapagliflozin dự kiến sẽ không làm thay đổi độ thanh thải chuyển hóa của các sản phẩm thuốc dùng đồng thời được chuyển hóa bởi các enzym này.

#### **Ảnh hưởng của các sản phẩm thuốc khác lên dapagliflozin**

Các nghiên cứu tương tác được thực hiện ở những đối tượng khỏe mạnh, chủ yếu sử dụng thiết kế liều đơn, cho thấy rằng dược động học của dapagliflozin không bị thay đổi bởi metformin, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, voglibose, hydrochlorothiazide, bumetanide, valsartan hoặc simvastatin.

Sau khi dùng đồng thời dapagliflozin với rifampicin (một chất gây cảm ứng của các chất vận chuyển tích cực khác nhau và các enzym chuyển hóa thuốc), đã quan sát thấy mức phơi nhiễm toàn thân của dapagliflozin (AUC) giảm 22%, nhưng không có tác dụng lâm sàng có ý nghĩa đối với bài tiết glucose qua nước tiểu trong 24 giờ. Khuyến cáo không nên điều chỉnh liều. Không dự kiến có tác dụng có liên quan về mặt lâm sàng với các chất gây cảm ứng khác (chẳng hạn như carbamazepine, phenytoin, phenobarbital).

Sau khi dùng đồng thời dapagliflozin với axit mefenamic (một chất ức chế UGT1A9), đã thấy mức phơi nhiễm toàn thân của dapagliflozin tăng 55%, nhưng không có tác dụng lâm sàng có ý nghĩa đối với bài tiết glucose qua nước tiểu trong 24 giờ. Khuyến cáo không nên điều chỉnh liều.

#### **Ảnh hưởng của dapagliflozin lên các sản phẩm thuốc khác**

Trong các nghiên cứu tương tác được thực hiện ở những đối tượng khỏe mạnh, chủ yếu sử dụng thiết kế liều đơn, dapagliflozin không làm thay đổi dược động học của metformin, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, hydrochlorothiazide, bumetanide, valsartan, digoxin (một chất nền P-gp) hoặc warfarin (S-warfarin, một chất nền CYP2C9), hoặc tác dụng chống đông máu của warfarin được đo bằng INR. Sự phối hợp liều đơn dapagliflozin 20 mg và

simvastatin (một chất nền CYP3A4) dẫn đến tăng 19% AUC của simvastatin và tăng 31% AUC của axit simvastatin. Sự gia tăng phơi nhiễm simvastatin và axit simvastatin không được coi là có liên quan về mặt lâm sàng.

#### **Can thiệp với xét nghiệm 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)**

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

#### **Nhóm bệnh nhi**

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

#### **Tương kỵ:**

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ thuốc, không được trộn lẫn thuốc này với thuốc khác.

#### **10. Tác dụng không mong muốn của thuốc:**

##### **Tóm tắt hồ sơ an toàn**

##### **Đái tháo đường tuýp 2**

Trong các nghiên cứu lâm sàng về bệnh tiểu đường tuýp 2, hơn 15.000 bệnh nhân đã được điều trị bằng dapagliflozin.

Đánh giá chính về độ an toàn và khả năng dung nạp được thực hiện trong một phân tích gộp quy định trước gồm 13 nghiên cứu đối chứng với giả được ngắn hạn (lên đến 24 tuần) với 2.360 đối tượng được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg và 2.295 đối tượng được điều trị bằng giả được.

Trong nghiên cứu về kết cục tim mạch của dapagliflozin ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 (nghiên cứu DECLARE, xem phần dược lực học), 8.574 bệnh nhân được dùng dapagliflozin 10 mg và 8.569 bệnh nhân được dùng giả được với thời gian phơi nhiễm trung bình là 48 tháng. Tổng cộng, đã có 30.623 bệnh nhân-năm phơi nhiễm với dapagliflozin.

Các phản ứng bất lợi được báo cáo thường xuyên nhất trong các nghiên cứu lâm sàng là nhiễm trùng sinh dục.



### Suy tim

Trong nghiên cứu về kết cục tim mạch của dapagliflozin ở những bệnh nhân suy tim có giảm phân suất tống máu (nghiên cứu DAPA-HF), 2.368 bệnh nhân được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg và 2.368 bệnh nhân được điều trị bằng giả dược trong thời gian phơi nhiễm trung bình là 18 tháng. Quần thể bệnh nhân bao gồm bệnh nhân bị đái tháo đường tuýp 2 và không bị tiểu đường, và bệnh nhân có  $eGFR \geq 30$  mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>.

Hồ sơ an toàn tổng thể của dapagliflozin ở những bệnh nhân suy tim phù hợp với hồ sơ an toàn đã biết của dapagliflozin.

### Bệnh thận mãn tính

Trong nghiên cứu về kết cục trên thận của dapagliflozin ở những bệnh nhân mắc bệnh thận mãn tính (DAPA-CKD), 2.149 bệnh nhân được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg và 2.149 bệnh nhân được điều trị bằng giả dược trong thời gian phơi nhiễm trung bình là 27 tháng. Quần thể bệnh nhân bao gồm bệnh nhân bị đái tháo đường tuýp 2 và không bị tiểu đường, có  $eGFR \geq 25$  đến  $\leq 75$  mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>.

Tiếp tục điều trị nếu  $eGFR$  giảm xuống mức dưới 25 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>.

Hồ sơ an toàn tổng thể của dapagliflozin ở những bệnh nhân bị bệnh thận mãn tính phù hợp với hồ sơ an toàn đã biết của dapagliflozin.

### Bảng danh sách các phản ứng bất lợi

Các phản ứng bất lợi sau đây được xác định trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với giả dược và giám sát sau khi bán trên thị trường. Không phản ứng nào được phát hiện là có liên quan đến liều lượng. Các phản ứng bất lợi được liệt kê dưới đây được phân loại theo tần suất và phân loại theo hệ cơ quan (SOC). Loại tần suất được định nghĩa theo quy ước sau: rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $<1/10$ ), không thường gặp ( $\geq 1/1.000$  đến  $<1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $<1/1000$ ), rất hiếm gặp ( $<1/10.000$ ) và không rõ (không thể ước lượng từ dữ liệu có sẵn).

**Bảng 10. Các phản ứng bất lợi trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với giả dược<sup>a</sup> và trải nghiệm sau khi bán trên thị trường**



| Phân loại theo hệ cơ quan                | Rất thường gặp                                                     | Thường gặp*                                                                                                                         | Không thường gặp**                           | Hiếm gặp                                                                                                 | Rất hiếm gặp                                                          |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng       |                                                                    | Viêm âm hộ-âm đạo, viêm quy đầu và nhiễm trùng sinh dục có liên quan <sup>a,c</sup><br>Nhiễm trùng đường tiết niệu <sup>a,b,d</sup> | Nhiễm trùng nấm**                            |                                                                                                          | Viêm cân mạc hoại tử vùng đáy chậu (hoại thư Fournier) <sup>b,i</sup> |
| Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng        | Hạ đường huyết (khi được sử dụng với SU hoặc insulin) <sup>b</sup> |                                                                                                                                     | Giảm thể tích <sup>b,e</sup><br>Chứng khát** | Nhiễm toan xeton do đái tháo đường (khi được sử dụng để điều trị đái tháo đường tuýp 2) <sup>b,i,k</sup> |                                                                       |
| Rối loạn hệ thần kinh                    |                                                                    | Chóng mặt                                                                                                                           |                                              |                                                                                                          |                                                                       |
| Rối loạn đường tiêu hóa                  |                                                                    |                                                                                                                                     | Táo bón**<br>Khô miệng**                     |                                                                                                          |                                                                       |
| Rối loạn mô da và dưới da                |                                                                    | Phát ban <sup>l</sup>                                                                                                               |                                              |                                                                                                          | Phù mạch                                                              |
| Rối loạn về cơ xương khớp và mô liên kết |                                                                    | Đau lưng*                                                                                                                           |                                              |                                                                                                          |                                                                       |
| Rối loạn thận và tiết niệu               |                                                                    | Chứng khó bài niệu<br>Chứng đa niệu <sup>a,f</sup>                                                                                  | Chứng tiểu đêm**                             |                                                                                                          |                                                                       |

|                            |  |                                                                                                                                                                   |                                                                                                             |  |  |
|----------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| Rối loạn hệ sinh sản và vú |  |                                                                                                                                                                   | Ngứa âm hộ**<br>Ngứa bộ phận sinh dục**                                                                     |  |  |
| Xét nghiệm thăm dò         |  | Tăng thể tích khối hồng cầu <sup>b</sup><br>Giảm độ thanh thải creatinine ở thận trong thời gian điều trị ban đầu <sup>b</sup><br>Rối loạn lipid máu <sup>b</sup> | Tăng creatinine trong máu trong thời gian điều trị ban đầu** <sup>b</sup><br>Tăng urê huyết**<br>Giảm cân** |  |  |

<sup>a</sup> Bảng hiển thị dữ liệu lên đến 24 tuần (ngắn hạn) bất kể liệu pháp hạ đường huyết.

<sup>b</sup> Xem phần phụ tương ứng bên dưới để biết thêm thông tin.

<sup>c</sup> Viêm âm hộ-âm đạo, viêm quy đầu và các bệnh nhiễm trùng sinh dục có liên quan bao gồm, chẳng hạn như các thuật ngữ ưu tiên được quy định trước: nhiễm trùng âm hộ âm đạo do nấm, nhiễm trùng âm đạo, viêm quy đầu, nhiễm trùng sinh dục do nấm, nhiễm nấm Candida âm hộ-âm đạo, viêm âm hộ-âm đạo, viêm quy đầu do nấm Candida, nhiễm nấm Candida sinh dục, nhiễm trùng sinh dục, nhiễm trùng sinh dục ở nam giới, nhiễm trùng dương vật, viêm âm hộ, viêm âm đạo do vi khuẩn, áp xe âm hộ.

<sup>d</sup> Nhiễm trùng đường tiết niệu bao gồm các thuật ngữ được ưu tiên sau đây, được liệt kê theo thứ tự tần suất được báo cáo: nhiễm trùng đường tiết niệu, viêm bàng quang, nhiễm trùng đường tiết niệu Escherichia, nhiễm trùng đường sinh dục niệu, viêm bể thận, viêm tam giác bàng quang, viêm niệu đạo, nhiễm trùng thận và viêm tuyến tiền liệt.

<sup>e</sup> Giảm thể tích bao gồm, chẳng hạn như các thuật ngữ ưu tiên được quy định trước: mất nước, giảm thể tích máu lưu hành, hạ huyết áp.

<sup>f</sup> Đa niệu bao gồm các thuật ngữ ưu tiên: đái rắt, đa niệu, lượng nước tiểu tăng.

<sup>g</sup> Thay đổi trung bình so với ban đầu về thể tích khối hồng cầu là 2,30% đối với dapagliflozin 10 mg so với -0,33% đối với giả được. Các giá trị thể tích khối hồng cầu > 55% được báo cáo ở 1,3% đối tượng được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg so với 0,4% đối tượng dùng giả được.

<sup>h</sup> Thay đổi phần trăm trung bình so với ban đầu đối với dapagliflozin 10 mg so với giả được, tương ứng là: cholesterol toàn phần 2,5% so với 0,0%; HDL cholesterol 6,0% so với 2,7%; LDL cholesterol 2,9% so với -1,0%; chất béo trung tính -2,7% so với -0,7%.

<sup>i</sup> Xem cảnh báo và thận trọng

<sup>j</sup> Phản ứng bất lợi được xác định thông qua giám sát sau khi bán trên thị trường. Phát ban bao gồm các thuật ngữ ưu tiên sau đây, được liệt kê theo thứ tự tần suất trong các nghiên cứu lâm sàng: phát ban, phát ban toàn thân, ban sẩn ngứa, phát ban đỏ chấm, phát ban dát sẩn, phát ban



mụn mủ, phát ban mụn nước và ban đỏ. Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với thuốc có hoạt tính và giả được (dapagliflozin, N=5936, tất cả các thuốc đối chứng, N=3403), tần suất phát ban tương tự tương ứng đối với dapagliflozin (1,4%) và tất cả các thuốc đối chứng (1,4%).

\* Được báo cáo trong nghiên cứu về kết cục tim mạch ở bệnh nhân tiểu đường tuýp 2 (DECLARE). Tần suất dựa trên tỷ lệ hàng năm.

\* Được báo cáo ở  $\geq 2\%$  đối tượng và  $\geq 1\%$  và ít nhất 3 đối tượng khác được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg so với giả được.

\*\* Được nghiên cứu viên báo cáo là có thể liên quan, có lẽ liên quan ở hoặc liên quan đến điều trị nghiên cứu và được báo cáo ở  $\geq 0,2\%$  đối tượng và  $\geq 0,1\%$  và ít nhất 3 đối tượng khác được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg so với giả được.

#### Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc

##### Viêm âm hộ-âm đạo, viêm quy đầu và nhiễm trùng sinh dục có liên quan

Trong nhóm an toàn của 13 nghiên cứu, viêm âm hộ-âm đạo, viêm quy đầu và các bệnh nhiễm trùng sinh dục liên quan đã được báo cáo tương ứng ở 5,5% và 0,6% đối tượng được dùng dapagliflozin 10 mg và giả được. Hầu hết các trường hợp nhiễm trùng đều ở mức độ nhẹ đến trung bình, và các đối tượng đáp ứng với một đợt điều trị tiêu chuẩn ban đầu và hiếm khi dẫn đến việc ngưng điều trị bằng dapagliflozin. Những trường hợp nhiễm trùng này xảy ra thường xuyên hơn ở nữ giới (tương ứng là 8,4% và 1,2% đối với dapagliflozin và giả được), và những đối tượng có tiền sử trước đó có nhiều khả năng bị nhiễm trùng tái phát hơn.

Trong nghiên cứu DECLARE, số lượng bệnh nhân bị các biến cố bất lợi nghiêm trọng của nhiễm trùng sinh dục là rất ít và cân bằng: 2 bệnh nhân trong mỗi nhóm dapagliflozin và giả được.

Trong nghiên cứu DAPA-HF, không có bệnh nhân nào báo cáo các biến cố bất lợi nghiêm trọng về nhiễm trùng sinh dục ở nhóm dapagliflozin và một biến cố ở nhóm giả được. Có 7 (0,3%) bệnh nhân có các biến cố bất lợi dẫn đến ngưng dùng thuốc do nhiễm trùng sinh dục ở nhóm dapagliflozin và không có bệnh nhân nào ở nhóm giả được.

Trong nghiên cứu DAPA-CKD, có 3 (0,1%) bệnh nhân có các biến cố bất lợi nghiêm trọng của nhiễm trùng sinh dục ở nhóm dapagliflozin và không có bệnh nhân nào ở nhóm giả được. Có 3 (0,1%) bệnh nhân có các biến cố bất lợi dẫn đến ngưng dùng thuốc do nhiễm trùng sinh dục ở nhóm dapagliflozin và không có bệnh nhân nào ở nhóm giả được. Các biến cố bất lợi nghiêm trọng của nhiễm trùng sinh dục hoặc các biến cố bất lợi dẫn đến ngưng dùng thuốc do nhiễm trùng sinh dục không được báo cáo cho bất kỳ bệnh nhân nào không bị tiểu đường.



Viêm cân mạc hoại thư vùng đáy chậu (hoại thư Fournier)

Các trường hợp hoại thư Fournier đã được báo cáo sau khi bán trên thị trường ở những bệnh nhân dùng chất ức chế SGLT2, bao gồm cả dapagliflozin (xem phần cảnh báo và thận trọng).

Trong nghiên cứu DECLARE với 17.160 bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và thời gian phơi nhiễm trung bình là 48 tháng, tổng cộng 6 trường hợp bị hoại thư Fournier đã được báo cáo, một trường hợp ở nhóm điều trị bằng dapagliflozin và 5 trường hợp ở nhóm giả được.

Hạ đường huyết

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

Đối với các nghiên cứu về dapagliflozin trong đơn trị liệu, dưới dạng liệu pháp bổ trợ cho metformin hoặc bổ trợ cho sitagliptin (có hoặc không có metformin), tần suất xảy ra các đợt hạ đường huyết nhỏ là tương tự (<5%) giữa các nhóm điều trị, bao gồm cả giả được lên đến 102 tuần điều trị. Trong tất cả các nghiên cứu, các biến cố hạ đường huyết chính là không phổ biến và tương đương nhau giữa các nhóm được điều trị bằng dapagliflozin hoặc giả được. Các nghiên cứu với các liệu pháp sulphonylurea và insulin bổ trợ có tỷ lệ hạ đường huyết cao hơn (xem phần tương tác thuốc).

Trong một nghiên cứu về liệu pháp bổ trợ cho glimepiride, ở tuần 24 và 48, các đợt hạ đường huyết nhỏ được báo cáo thường xuyên hơn ở nhóm được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg cộng với glimepiride (tương ứng là 6,0% và 7,9%) so với nhóm giả được cộng với glimepiride (tương ứng là 2,1% và 2,1%).

Trong một nghiên cứu về liệu pháp bổ trợ vào insulin, các đợt hạ đường huyết nghiêm trọng đã được báo cáo tương ứng ở 0,5% và 1,0% đối tượng được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg cộng với insulin ở tuần 24 và 104, và ở 0,5% đối tượng được điều trị bằng giả được cộng với insulin ở tuần 24 và 104. Ở tuần 24 và 104, các đợt hạ đường huyết nhẹ được báo cáo tương ứng ở 40,3% và 53,1% đối tượng dùng dapagliflozin 10 mg cộng với insulin và 34,0% và 41,6% đối tượng dùng giả được cộng với insulin.

Trong một nghiên cứu về liệu pháp bổ trợ vào metformin và sulphonylurea, lên đến 24 tuần, không có đợt hạ đường huyết nghiêm trọng nào được báo cáo. Các đợt hạ đường huyết nhẹ đã được báo cáo ở 12,8% đối tượng dùng dapagliflozin 10 mg cộng với metformin và sulphonylurea và ở 3,7% đối tượng dùng giả được cộng với metformin và sulphonylurea.



Trong nghiên cứu DECLARE, không quan sát thấy tăng nguy cơ hạ đường huyết nghiêm trọng khi điều trị bằng dapagliflozin so với giả được. Các biến cố chính về hạ đường huyết đã được báo cáo ở 58 (0,7%) bệnh nhân được điều trị bằng dapagliflozin và 83 (1,0%) bệnh nhân được điều trị bằng giả được.

Trong nghiên cứu DAPA-HF, các biến cố chính của hạ đường huyết đã được báo cáo ở 4 (0,2%) bệnh nhân ở cả nhóm điều trị bằng dapagliflozin và giả được và chỉ quan sát thấy ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2.

Trong nghiên cứu DAPA-CKD, các biến cố chính của hạ đường huyết đã được báo cáo ở 14 (0,7%) bệnh nhân ở nhóm dapagliflozin và 28 (1,3%) bệnh nhân ở nhóm giả được và chỉ quan sát thấy ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2.

#### Giảm thể tích

Trong nhóm an toàn của 13 nghiên cứu, các phản ứng là biểu hiện của giảm thể tích (bao gồm các báo cáo về mất nước, giảm thể tích máu lưu hành hoặc hạ huyết áp) đã được báo cáo tương ứng ở 1,1% và 0,7% đối tượng dùng dapagliflozin 10 mg và giả được; phản ứng nghiêm trọng xảy ra ở <0,2% đối tượng được cân bằng giữa dapagliflozin 10 mg và giả được (xem phần cảnh báo và thận trọng).

Trong nghiên cứu DECLARE, số lượng bệnh nhân bị các biến cố là biểu hiện của giảm thể tích được cân bằng giữa các nhóm điều trị: 213 (2,5%) và 207 (2,4%) tương ứng ở nhóm dapagliflozin và giả được. Các biến cố bất lợi nghiêm trọng được báo cáo là 81 (0,9%) và 70 (0,8%) tương ứng ở nhóm dapagliflozin và giả được. Các biến cố nhìn chung được cân bằng giữa các nhóm điều trị trên các phân nhóm tuổi, sử dụng thuốc lợi tiểu, huyết áp và sử dụng chất ức chế enzym chuyển đổi angiotensin (ACE-I)/thuốc chặn thụ thể angiotensin II tuýp I (ARB). Ở những bệnh nhân có eGFR < 60 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup> tại thời điểm ban đầu, có 19 trường hợp biến cố bất lợi nghiêm trọng là biểu hiện của giảm thể tích ở nhóm dapagliflozin và 13 trường hợp ở nhóm giả được.

Trong nghiên cứu DAPA-HF, số bệnh nhân có các biến cố là biểu hiện của giảm thể tích là 170 (7,2%) ở nhóm dapagliflozin và 153 (6,5%) ở nhóm giả được. Có ít bệnh nhân có các triệu chứng nghiêm trọng là biểu hiện của giảm thể tích ở nhóm dapagliflozin (23 [1,0%]) so với nhóm giả được (38 [1,6%]). Các kết quả tương tự nhau bất kể có bệnh tiểu đường tại thời điểm ban đầu và eGFR ban đầu hay không.

Trong nghiên cứu DAPA-CKD, số bệnh nhân có các biến cố là biểu hiện của giảm thể tích là 120 (5,6%) ở nhóm dapagliflozin và 84 (3,9%) ở nhóm giả được. Có 16 (0,7%) bệnh nhân có

các triệu chứng nghiêm trọng là biểu hiện của giảm thể tích ở nhóm dapagliflozin và 15 (0,7%) bệnh nhân ở nhóm giả được.

Nhiễm toan xeton do đái tháo đường ở bệnh đái tháo đường tuýp 2

Trong nghiên cứu DECLARE, với thời gian phơi nhiễm trung bình là 48 tháng, các biến cố DKA đã được báo cáo ở 27 bệnh nhân ở nhóm dapagliflozin 10 mg và 12 bệnh nhân ở nhóm giả được. Các biến cố xảy ra được phân bố đều trong thời gian nghiên cứu. Trong số 27 bệnh nhân có biến cố DKA ở nhóm dapagliflozin, 22 bệnh nhân được điều trị đồng thời bằng insulin tại thời điểm xảy ra biến cố. Các yếu tố thúc đẩy đối với DKA đúng như dự kiến ở quần thể đái tháo đường tuýp 2 (xem phần cảnh báo và thận trọng).

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

Trong nghiên cứu DAPA-CKD, các biến cố DKA không được báo cáo ở bất kỳ bệnh nhân ở nhóm dapagliflozin và 2 bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 ở nhóm giả được.

Nhiễm trùng đường tiết niệu

Trong nhóm an toàn của 13 nghiên cứu, nhiễm trùng đường tiết niệu được báo cáo thường xuyên hơn đối với dapagliflozin 10 mg so với giả được (tương ứng là 4,7% so với 3,5%; xem phần cảnh báo và thận trọng). Hầu hết các trường hợp nhiễm trùng đều ở mức độ nhẹ đến trung bình, và các đối tượng đáp ứng với một đợt điều trị tiêu chuẩn ban đầu và hiếm khi dẫn đến việc ngưng điều trị bằng dapagliflozin. Những trường hợp nhiễm trùng này xảy ra thường xuyên hơn ở nữ giới và những đối tượng có tiền sử trước đó có nhiều khả năng bị nhiễm trùng tái phát hơn.

Trong nghiên cứu DECLARE, các biến cố nghiêm trọng của nhiễm trùng đường tiết niệu được báo cáo ít thường xuyên hơn đối với dapagliflozin 10 mg so với giả được, tương ứng là 79 (0,9%) biến cố so với 109 (1,3%) biến cố.

Trong nghiên cứu DAPA-HF, số bệnh nhân có các biến cố bất lợi nghiêm trọng của nhiễm trùng đường tiết niệu là 14 (0,6%) ở nhóm dapagliflozin và 17 (0,7%) ở nhóm giả được. Có 5 (0,2%) bệnh nhân có các biến cố bất lợi dẫn đến ngưng dùng thuốc do nhiễm trùng đường tiết niệu ở mỗi nhóm dapagliflozin và giả được.

Trong nghiên cứu DAPA-CKD, số bệnh nhân có các biến cố bất lợi nghiêm trọng của nhiễm trùng đường tiết niệu là 29 (1,3%) ở nhóm dapagliflozin và 18 (0,8%) ở nhóm giả được. Có 8 (0,4%) bệnh nhân có các biến cố bất lợi dẫn đến ngưng dùng thuốc do nhiễm trùng đường tiết

niệu ở nhóm dapagliflozin và 3 (0,1%) ở nhóm giả dược. Số bệnh nhân không mắc bệnh tiểu đường báo cáo các biến cố bất lợi nghiêm trọng của nhiễm trùng đường tiết niệu hoặc các biến cố bất lợi dẫn đến ngưng dùng thuốc do nhiễm trùng đường tiết niệu là tương tự giữa các nhóm điều trị (6 [0,9%] so với 4 [0,6%] đối với các biến cố bất lợi nghiêm trọng và 1 [0,1%] so với 0 đối với các biến cố bất lợi dẫn đến ngưng dùng thuốc, tương ứng ở nhóm dapagliflozin và giả dược).

#### Tăng creatinine

Các phản ứng có hại liên quan đến tăng creatinin được phân nhóm (chẳng hạn như giảm độ thanh thải creatinine ở thận, suy thận, tăng creatinine trong máu và giảm mức lọc cầu thận). Trong nhóm an toàn của 13 nghiên cứu, nhóm phản ứng này được báo cáo tương ứng ở 3,2% và 1,8% 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  $\geq 60$  mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>), nhóm phản ứng này được báo cáo tương ứng ở 1,3% và 0,8% bệnh nhân dùng dapagliflozin 10 mg và giả dược. Những phản ứng này phổ biến hơn ở những bệnh nhân có eGFR ban đầu  $\geq 30$  và  $<60$  mL/phút/1,73 m<sup>2</sup> (18,5% dapagliflozin 10 mg so với 9,3% giả dược).

Đánh giá thêm về những bệnh nhân có các biến cố bất lợi liên quan đến thận đã cho thấy hầu hết đều có sự thay đổi creatinine huyết thanh  $\leq 0,5$  mg/dL so với ban đầu. Tăng creatinine thường thoáng qua khi điều trị liên tục hoặc có thể hồi phục sau khi ngưng điều trị.

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

Trong nghiên cứu DAPA-HF, eGFR giảm theo thời gian ở cả nhóm dapagliflozin và nhóm giả dược. Mức giảm eGFR trung bình ban đầu là -4,3 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup> ở nhóm dapagliflozin và -1,1 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup> ở nhóm giả dược. Tại thời điểm 20 tháng, sự thay đổi eGFR so với ban đầu là tương tự giữa các nhóm điều trị: -5,3 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup> đối với dapagliflozin và -4,5 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup> đối với 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 (ngày 14) là -4,0 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup> ở nhóm dapagliflozin và -0,8 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup> ở nhóm giả dược. Tại thời điểm 28 tháng, sự thay đổi eGFR so với ban đầu là -7,4 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup> ở nhóm dapagliflozin và -8,6 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup> ở nhóm giả dược.

### ***Báo cáo các phản ứng bất lợi đáng ngờ***

Việc báo cáo các phản ứng bất lợi đáng ngờ sau khi được phẩm được cấp quyền là điều quan trọng. Việc này cho phép theo dõi sự cân bằng giữa lợi ích/nguy cơ của dược phẩm. Yêu cầu các chuyên gia chăm sóc sức khỏe báo cáo bất kỳ phản ứng bất lợi đáng ngờ nào qua hệ thống báo cáo tại địa phương.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ nếu 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 Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: [di.pvcenter@gmail.com](mailto:di.pvcenter@gmail.com).

### **11. Quá liều và cách xử trí:**

Dapagliflozin không cho thấy bất kỳ độc tính nào ở các đối tượng khỏe mạnh ở liều uống duy nhất lên đến 500 mg (gấp 50 lần liều khuyến cáo tối đa ở người). Những đối tượng này có glucose phát hiện được trong nước tiểu trong một khoảng thời gian liên quan đến liều lượng (ít nhất 5 ngày đối với liều 500 mg), không có báo cáo về tình trạng mất nước, hạ huyết áp hoặc mất cân bằng điện giải và không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến khoảng QTc. Tỷ lệ hạ đường huyết tương tự như giả được. Trong các nghiên cứu lâm sàng khi sử dụng liều mỗi ngày một lần lên đến 100 mg (gấp 10 lần liều khuyến cáo tối đa ở người) trong 2 tuần ở các đối tượng khỏe mạnh và đối tượng mắc bệnh tiểu đường tuýp 2, tỷ lệ hạ đường huyết cao hơn một chút so với giả được và không liên quan đến liều lượng. Tỷ lệ các biến cố bất lợi bao gồm mất nước hoặc hạ huyết áp tương tự với giả được và không có thay đổi có ý nghĩa lâm sàng liên quan đến liều lượng trong các thống số xét nghiệm, bao gồm điện giải huyết thanh và chỉ dấu sinh học của chức năng thận.

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

### **12. Đặc tính dược lực học:**

Nhóm dược lý: Các loại thuốc được sử dụng trong bệnh tiểu đường, chất ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2),  
Mã ATC: A10BK01

### **Cơ chế tác dụng**

Dapagliflozin là một chất ức chế rất mạnh ( $K_i$ : 0,55 nM), có chọn lọc và có thể phục hồi của SGLT2.



Quá trình ức chế SGLT2 của dapagliflozin 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 bài niệu thẩm thấu. Do đó, dapagliflozin làm tăng cung cấp natri đến ống lượn xa, làm tăng điều hòa ngược cầu ống và giảm áp lực nội cầu. Điều này kết hợp với bài niệu thẩm thấu dẫn đến giảm quá tải thể tích, giảm huyết áp, giảm tải trước và tải sau, có thể có tác dụng có lợi đối với việc tái tạo tim và bảo toàn chức năng thận. Các tác dụng khác bao gồm tăng thể tích khối hồng cầu và giảm trọng lượng cơ thể. Lợi ích trên tim và thận của dapagliflozin không chỉ phụ thuộc vào tác dụng hạ đường huyết và không giới hạn ở bệnh nhân tiểu đường như đã được chứng minh trong các nghiên cứu DAPA-HF và DAPA-CKD.

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

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

#### **Tác dụng được lực học**

Sự gia tăng lượng glucose bài tiết trong nước tiểu đã được quan sát thấy ở các đối tượng khỏe mạnh và ở những đối tượng bị đái tháo đường tuýp 2 sau khi dùng dapagliflozin. Khoảng 70 g glucose được bài tiết qua nước tiểu mỗi ngày (tương ứng với 280 kcal/ngày) với liều dapagliflozin 10 mg/ngày ở các đối tượng đái tháo đường tuýp 2 trong 12 tuần. Đã thấy bằng chứng về sự bài tiết glucose bền vững ở những đối tượng bị đái tháo đường tuýp 2 được cho dùng dapagliflozin 10 mg/ngày trong tối đa 2 năm.

Sự bài tiết glucose qua nước tiểu này với dapagliflozin cũng dẫn đến lợi tiểu thẩm thấu và làm tăng thể tích nước tiểu ở các đối tượng bị đái tháo đường tuýp 2. Sự gia tăng thể tích nước tiểu ở các đối tượng bị đái tháo đường tuýp 2 được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg được duy trì

sau 12 tuần và lên tới khoảng 375 mL/ngày. Sự gia tăng thể tích nước tiểu có liên quan đến sự gia tăng nhỏ và thoáng qua trong quá trình bài tiết natri qua nước tiểu mà không liên quan đến sự thay đổi nồng độ natri trong huyết thanh.

Sự bài tiết axit uric qua nước tiểu cũng tăng thoáng qua (trong 3-7 ngày) và kèm theo sự giảm liên tục nồng độ axit uric trong huyết thanh. Ở thời điểm 24 tuần, nồng độ axit uric trong huyết thanh giảm dao động từ -48,3 đến -18,3 micromole/L (-0,87 đến -0,33 mg/dL).

### **Tính hiệu quả và độ an toàn trên lâm sàng**

#### **Đái tháo đường tuýp 2**

Cải thiện kiểm soát đường huyết và giảm tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong do tim mạch và thận là những phần không thể thiếu trong điều trị bệnh tiểu đường tuýp 2.

Mười bốn nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, ngẫu nhiên, mù đôi đã được thực hiện với 7.056 đối tượng bị tiểu đường tuýp 2 để đánh giá tính hiệu quả và độ an toàn trên đường huyết của dapagliflozin; 4.737 đối tượng trong các nghiên cứu này đã được điều trị bằng dapagliflozin. Mười hai nghiên cứu có thời gian điều trị 24 tuần, 8 nghiên cứu có thời gian gia hạn kéo dài từ 24 đến 80 tuần (lên đến tổng thời gian nghiên cứu là 104 tuần), một nghiên cứu có thời gian điều trị 28 tuần và một nghiên cứu có thời gian là 52 tuần với thời gian gia hạn kéo dài là 52 và 104 tuần (tổng thời gian nghiên cứu là 208 tuần). Thời gian mắc bệnh tiểu đường trung bình dao động từ 1,4 đến 16,9 năm. Năm mươi phần trăm (50%) bị suy thận nhẹ và 11% bị suy thận trung bình. Năm mươi một phần trăm (51%) đối tượng là nam giới, 84% là người Da trắng, 8% là người châu Á, 4% là người Da đen và 4% thuộc các nhóm chủng tộc khác. Tám mươi một phần trăm (81%) đối tượng có chỉ số khối cơ thể (BMI)  $\geq 27$ . Hơn nữa, hai nghiên cứu có đối chứng với giả được kéo dài 12 tuần đã được thực hiện trên những bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường tuýp 2 và tăng huyết áp được kiểm soát không đầy đủ.

Một nghiên cứu về kết cục tim mạch (DECLARE) được thực hiện với dapagliflozin 10 mg so với giả được trên 17.160 bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có hoặc không kèm theo bệnh tim mạch để đánh giá ảnh hưởng lên các biến cố tim mạch và thận.

#### **Kiểm soát đường huyết**

##### **Đơn trị liệu**

Một nghiên cứu mù đôi, có đối chứng với giả được trong thời gian 24 tuần (có thêm thời gian gia hạn) đã được thực hiện để đánh giá độ an toàn và tính hiệu quả của đơn trị liệu bằng dapagliflozin ở những đối tượng bị đái tháo đường tuýp 2 được kiểm soát không đầy đủ. Điều

trị mỗi ngày một lần bằng dapagliflozin làm giảm HbA1c có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,0001$ ) so với giả được (Bảng 1).

Trong giai đoạn gia hạn, mức giảm HbA1c được duy trì đến tuần 102 (-0,61% và -0,17% thay đổi trung bình được điều chỉnh so với ban đầu tương ứng đối với dapagliflozin 10 mg và giả được).

**Bảng 1. Kết quả ở tuần 24 (LOCF\*) của một nghiên cứu có đối chứng với giả được về dapagliflozin dưới dạng đơn trị liệu**

|                                                    | Đơn trị liệu             |          |
|----------------------------------------------------|--------------------------|----------|
|                                                    | Dapagliflozin 10 mg      | Giả được |
| N <sup>b</sup>                                     | 70                       | 75       |
| HbA1c (%)                                          |                          |          |
| Giá trị ban đầu (trung bình)                       | 8,01                     | 7,79     |
| Thay đổi so với ban đầu <sup>c</sup>               | -0,89                    | -0,23    |
| Sự khác biệt so với giả được <sup>c</sup> (CI 95%) | -0,66*<br>(-0,96, -0,36) |          |
| Đối tượng (%) đạt được: HbA1c < 7%                 |                          |          |
| Đã điều chỉnh đối với giá trị ban đầu              | 50,8 <sup>§</sup>        | 31,6     |
| Trọng lượng cơ thể (kg)                            |                          |          |
| Giá trị ban đầu (trung bình)                       | 94,13                    | 88,77    |
| Thay đổi so với ban đầu <sup>c</sup>               | -3,16                    | -2,19    |
| Sự khác biệt so với giả được <sup>c</sup> (CI 95%) | -0,97<br>(-2,20, 0,25)   |          |

\*LOCF: Lần quan sát cuối cùng (trước khi cứu nguy cho các đối tượng được cứu nguy) tính về trước

<sup>b</sup> Tất cả các đối tượng được phân ngẫu nhiên đã dùng ít nhất một liều sản phẩm thuốc nghiên cứu mù đôi trong thời gian mù đôi ngắn hạn

<sup>c</sup>Trung bình bình phương tối thiểu được điều chỉnh cho giá trị ban đầu

\*giá trị  $p < 0,0001$  so với giả được

<sup>§</sup>Không được đánh giá về ý nghĩa thống kê do quy trình kiểm tra tuần tự cho các tiêu chí đánh giá phụ

**Liệu pháp phối hợp liều bổ trợ**

Trong một nghiên cứu không thua kém có đối chứng với thuốc có hoạt tính, kéo dài 52 tuần (với thời gian gia hạn 52 và 104 tuần), dapagliflozin được đánh giá là liệu pháp bổ sung cho metformin so với sulphonylurea (glipizide) như một liệu pháp bổ trợ cho metformin ở các đối tượng có kiểm soát đường huyết không đầy đủ ( $HbA1c > 6,5\%$  và  $\leq 10\%$ ). Kết quả cho thấy mức giảm  $HbA1c$  trung bình tương tự từ thời điểm ban đầu đến tuần 52, so với glipizide, do đó chứng tỏ tính không thua kém (Bảng 2). Ở tuần 104, thay đổi trung bình đã điều chỉnh so với ban đầu ở  $HbA1c$  là  $-0,32\%$  đối với dapagliflozin và  $-0,14\%$  đối với glipizide. Ở tuần 208, thay đổi trung bình đã điều chỉnh so với ban đầu ở  $HbA1c$  là  $-0,10\%$  đối với dapagliflozin và  $0,20\%$  đối với glipizide. Ở 52, 104 và 208 tuần, tỷ lệ đối tượng trong nhóm được điều trị bằng dapagliflozin thấp hơn đáng kể (tương ứng là 3,5%, 4,3% và 5,0%) bị ít nhất một biến cố hạ đường huyết so với nhóm được điều trị bằng glipizide (tương ứng là 40,8%, 47,0% và 50,0%). Tỷ lệ đối tượng còn lại trong nghiên cứu ở tuần 104 và tuần 208 là 56,2% và 39,7% đối với nhóm được điều trị bằng dapagliflozin và 50,0% và 34,6% đối với nhóm được điều trị bằng glipizide.

**Bảng 2. Kết quả ở tuần 52 (LOCF<sup>a</sup>) trong một nghiên cứu có đối chứng với thuốc có hoạt tính so sánh dapagliflozin với glipizide dưới dạng liệu pháp bổ trợ cho metformin**

|                                                                    | Dapagliflozin<br>+ metformin       | Glipizide<br>+ metformin |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| N <sup>b</sup>                                                     | 400                                | 401                      |
| HbA1c (%)                                                          |                                    |                          |
| Giá trị ban đầu (trung bình)                                       | 7,69                               | 7,74                     |
| Thay đổi so với ban đầu <sup>c</sup>                               | -0,52                              | -0,52                    |
| Sự khác biệt so với glipizide<br>+ metformin <sup>c</sup> (CI 95%) | 0,00 <sup>d</sup><br>(-0,11, 0,11) |                          |
| Trọng lượng cơ thể (kg)                                            |                                    |                          |
| Giá trị ban đầu (trung bình)                                       | 88,44                              | 87,60                    |
| Thay đổi so với ban đầu <sup>c</sup>                               | -3,22                              | 1,44                     |
| Sự khác biệt so với glipizide<br>+ metformin <sup>c</sup> (CI 95%) | -4,65*<br>(-5,14, -4,17)           |                          |

<sup>a</sup>LOCF: Lần quan sát cuối cùng tính về trước

<sup>b</sup> Các đối tượng được phân ngẫu nhiên và điều trị với lần khám ban đầu và ít nhất 1 lần đo lường hiệu quả sau lần khám ban đầu

<sup>c</sup> đo đạc

<sup>d</sup> Trung bình bình phương tối thiểu được điều chỉnh cho giá trị ban đầu

\*Không thua kém với glipizide + metformin

\*giá trị  $p < 0,0001$

Dapagliflozin dưới dạng liệu pháp bổ trợ với metformin, glimepiride, metformin và sulphonylurea, sitagliptin (có hoặc không có metformin) hoặc insulin làm giảm HbA1c có ý nghĩa thống kê ở 24 tuần so với các đối tượng dùng giả dược ( $p < 0,0001$ ; Bảng 4, 5 và 6).

Mức giảm HbA1c quan sát được ở tuần 24 được duy trì trong các nghiên cứu phối hợp bổ trợ (glimepiride và insulin) với dữ liệu 48 tuần (glimepiride) và dữ liệu lên đến 104 tuần (insulin). Ở tuần 48 khi được thêm vào sitagliptin (có hoặc không có metformin), sự thay đổi trung bình đã điều chỉnh so với ban đầu đối với dapagliflozin 10 mg và giả dược tương ứng là -0,30% và 0,38%. Đối với nghiên cứu bổ sung metformin, mức giảm HbA1c được duy trì qua tuần 102 (thay đổi trung bình được điều chỉnh so với ban đầu tương ứng là -0,78% và 0,02% đối với 10 mg và giả dược). Ở tuần 104 đối với insulin (có hoặc không có các thuốc uống hạ đường huyết bổ sung), mức giảm HbA1c là -0,71% và -0,06% thay đổi trung bình được điều chỉnh so với ban đầu tương ứng đối với dapagliflozin 10 mg và giả dược. Ở tuần 48 và 104, liều insulin vẫn ổn định so với ban đầu ở những đối tượng được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg với liều trung bình 76 IU/ngày. Ở nhóm giả dược có mức tăng trung bình 10,5 IU/ngày và 18,3 IU/ngày so với ban đầu (liều trung bình là 84 và 92 IU/ngày) tương ứng ở tuần 48 và 104. Tỷ lệ đối tượng còn lại trong nghiên cứu ở tuần 104 là 72,4% đối với nhóm được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg và 54,8% đối với nhóm giả dược.

**Bảng 3. Kết quả của các nghiên cứu có đối chứng với giả dược (LOCF<sup>a</sup>) kéo dài 24 tuần về dapagliflozin trong liệu pháp phối hợp bổ trợ với metformin hoặc sitagliptin (có hoặc không có metformin)**

|                                                    | Phối hợp liệu bổ trợ     |          |                                                                        |          |
|----------------------------------------------------|--------------------------|----------|------------------------------------------------------------------------|----------|
|                                                    | Metformin <sup>1</sup>   |          | Chất ức chế DPP-4 (sitagliptin <sup>2</sup> ) ± metformin <sup>1</sup> |          |
|                                                    | Dapagliflozin 10 mg      | Giả dược | Dapagliflozin 10 mg                                                    | Giả dược |
| N <sup>b</sup>                                     | 135                      | 137      | 223                                                                    | 224      |
| HbA1c (%)                                          |                          |          |                                                                        |          |
| Giá trị ban đầu (trung bình)                       | 7,92                     | 8,11     | 7,90                                                                   | 7,97     |
| Thay đổi so với ban đầu <sup>c</sup>               | -0,84                    | -0,30    | -0,45                                                                  | 0,04     |
| Sự khác biệt so với giả dược <sup>c</sup> (CI 95%) | -0,54*<br>(-0,74, -0,34) |          | -0,48*<br>(-0,62, -0,34)                                               |          |
| Đối tượng (%) đạt được: HbA1c < 7%                 |                          |          |                                                                        |          |

|                                                    |                          |       |                          |       |
|----------------------------------------------------|--------------------------|-------|--------------------------|-------|
| Đã điều chỉnh đối với giá trị ban đầu              | 40,6**                   | 25,9  |                          |       |
| Trọng lượng cơ thể (kg)                            |                          |       |                          |       |
| Giá trị ban đầu (trung bình)                       | 86,28                    | 87,74 | 91,02                    | 89,23 |
| Thay đổi so với ban đầu <sup>c</sup>               | -2,86                    | -0,89 | -2,14                    | -0,26 |
| Sự khác biệt so với giả được <sup>c</sup> (CI 95%) | -1,97*<br>(-2,63, -1,31) |       | -1,89*<br>(-2,37, -1,40) |       |

<sup>1</sup> Metformin  $\geq$  1500 mg/ngày;

<sup>2</sup> sitagliptin 100 mg/ngày

<sup>a</sup>LOCF: Lần quan sát cuối cùng (trước khi cứu nguy cho các đối tượng được cứu nguy) tính về trước

<sup>b</sup> Tất cả các đối tượng được phân ngẫu nhiên đã dùng ít nhất một liều sản phẩm thuốc nghiên cứu mù đôi trong thời gian mù đôi ngắn hạn

<sup>c</sup>Trung bình bình phương tối thiểu được điều chỉnh cho giá trị ban đầu

\*giá trị p < 0,0001 so với giả được + thuốc uống hạ đường huyết

\*giá trị p < 0,05 so với giả được + thuốc uống hạ đường huyết

**Bảng 4. Kết quả của các nghiên cứu có đối chứng với giả được kéo dài 24 tuần về dapagliflozin trong liệu pháp phối hợp hỗ trợ với sulfonyl urea (glimepiride) hoặc metformin và một sulphonyl urea**

|                                                    | Phối hợp liệu hỗ trợ                       |          |                                         |          |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------|-----------------------------------------|----------|
|                                                    | Sulphonyl urea (glimepiride <sup>1</sup> ) |          | Sulphonyl urea + metformin <sup>2</sup> |          |
|                                                    | Dapagliflozin 10 mg                        | Giả được | Dapagliflozin 10 mg                     | Giả được |
| N <sup>b</sup>                                     | 151                                        | 145      | 108                                     | 108      |
| HbA1c (%) <sup>b</sup>                             |                                            |          |                                         |          |
| Giá trị ban đầu (trung bình)                       | 8,07                                       | 8,15     | 8,08                                    | 8,24     |
| Thay đổi so với ban đầu <sup>c</sup>               | -0,82                                      | -0,13    | -0,86                                   | -0,17    |
| Sự khác biệt so với giả được <sup>c</sup> (CI 95%) | -0,68*<br>(-0,86, -0,51)                   |          | -0,69*<br>(-0,89, -0,49)                |          |
| Đối tượng (%) đạt                                  |                                            |          |                                         |          |

|                                                          |                          |       |                          |       |
|----------------------------------------------------------|--------------------------|-------|--------------------------|-------|
| được:<br>HbA1c < 7%<br>(LOCF) <sup>d</sup>               |                          |       |                          |       |
| Đã điều chỉnh đối<br>với giá trị ban đầu                 | 31,7*                    | 13,0  | 31,8*                    | 11,1  |
| Trọng lượng cơ<br>thể (kg)                               |                          |       |                          |       |
| Giá trị ban đầu<br>(trung bình)                          | 80,56                    | 80,94 | 88,57                    | 90,07 |
| Thay đổi so với<br>ban đầu <sup>e</sup>                  | -2,26                    | -0,72 | -2,65                    | -0,58 |
| Sự khác biệt so<br>với giả được <sup>c</sup> (CI<br>95%) | -1,54*<br>(-2,17, -0,92) |       | -2,07*<br>(-2,79, -1,35) |       |

<sup>1</sup> glimepiride 4 mg/ngày;

<sup>2</sup> Metformin (công thức phóng thích tức thì hoặc kéo dài)  $\geq 1500$  mg/ngày cộng với liều dung nạp tối đa, ít nhất phải bằng một nửa liều tối đa, của sulphonyl ure trong ít nhất 8 tuần trước khi thu tuyển.

\*Các bệnh nhân được phân ngẫu nhiên và điều trị với lần khám ban đầu và ít nhất 1 lần đo lường hiệu quả sau lần khám ban đầu.

<sup>b</sup> Cột 1 và 2, HbA1c được phân tích sử dụng LOCF (xem chú thích d); Cột 3 và 4, HbA1c được phân tích sử dụng LRM (xem chú thích e)

<sup>c</sup>Trung bình bình phương tối thiểu được điều chỉnh cho giá trị ban đầu

<sup>d</sup> LOCF: Lần quan sát cuối cùng (trước khi cứu nguy cho các đối tượng được cứu nguy) tính về trước

<sup>e</sup>LRM: Phân tích phương sai cho thí nghiệm lặp lại theo chiều dọc

\*giá trị p < 0,0001 so với giả được + (các) thuốc uống hạ đường huyết

**Bảng 5. Kết quả ở tuần 24 (LOCF<sup>a</sup>) trong một nghiên cứu có đối chứng với giả được về dapagliflozin kết hợp với insulin (đơn độc hoặc với các thuốc uống hạ đường huyết)**

| Thông số                                              | Dapagliflozin 10 mg+ insulin ±<br>các thuốc uống hạ đường<br>huyết <sup>2</sup> | Giả được+ insulin ± các<br>thuốc uống hạ đường<br>huyết <sup>2</sup> |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| N <sup>b</sup>                                        | 194                                                                             | 193                                                                  |
| HbA1c (%)                                             |                                                                                 |                                                                      |
| Giá trị ban đầu (trung bình)                          | 8,58                                                                            | 8,46                                                                 |
| Thay đổi so với ban đầu <sup>c</sup>                  | -0,90                                                                           | -0,30                                                                |
| Sự khác biệt so với giả được <sup>c</sup><br>(CI 95%) | -0,60*<br>(-0,74, -0,45)                                                        |                                                                      |

|                                                                           |                          |       |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------|
| Trọng lượng cơ thể (kg)                                                   |                          |       |
| Giá trị ban đầu (trung bình)                                              | 94,63                    | 94,21 |
| Thay đổi so với ban đầu <sup>c</sup>                                      | -1,67                    | 0,02  |
| Sự khác biệt so với giả được <sup>c</sup><br>(CI 95%)                     | -1,68*<br>(-2,19, -1,18) |       |
| Liều insulin hàng ngày trung bình (IU) <sup>1</sup>                       |                          |       |
| Giá trị ban đầu (trung bình)                                              | 77,96                    | 73,96 |
| Thay đổi so với ban đầu <sup>c</sup>                                      | -1,16                    | 5,08  |
| Sự khác biệt so với giả được <sup>c</sup><br>(CI 95%)                     | -6,23*<br>(-8,84, -3,63) |       |
| Các đối tượng được giảm liều insulin trung bình hàng ngày ít nhất 10% (%) | 19,7**                   | 11,0  |

<sup>a</sup>LOCF: Lấn quan sát cuối cùng (trước khi hoặc vào ngày chuẩn độ tăng insulin đầu tiên, nếu cần) tính về trước

<sup>b</sup> Tất cả các đối tượng được phân ngẫu nhiên đã dùng ít nhất một liều sản phẩm thuốc nghiên cứu mù đôi trong thời gian mù đôi ngắn hạn

<sup>c</sup>Trung bình bình phương tối thiểu được điều chỉnh cho giá trị ban đầu và sự hiện diện của thuốc uống hạ đường huyết

\*giá trị p < 0,0001 so với giả được + insulin ± thuốc uống hạ đường huyết

\*\*giá trị p < 0,05 so với giả được + insulin ± thuốc uống hạ đường huyết

<sup>1</sup> Chỉ cho phép các phác đồ chuẩn độ tăng insulin (bao gồm insulin tác dụng ngắn, trung bình và nền) nếu các đối tượng đáp ứng các tiêu chí FPG được xác định trước.

<sup>2</sup> Năm mươi phần trăm đối tượng đang sử dụng đơn trị liệu insulin vào thời điểm ban đầu; 50% sử dụng 1 hoặc 2 loại thuốc uống hạ đường huyết ngoài insulin: Trong số nhóm thứ hai này, 80% dùng metformin đơn độc, 12% dùng metformin cộng với liệu pháp sulphonyl ure, và số còn lại dùng các loại thuốc uống hạ đường huyết khác.

### *Phối hợp với metformin ở những bệnh nhân chưa từng dùng thuốc*

Tổng số 1.236 bệnh nhân chưa từng dùng thuốc mắc bệnh tiểu đường tuýp 2 được kiểm soát không đầy đủ (HbA1c ≥ 7,5% và ≤ 12%) đã tham gia vào hai nghiên cứu có đối chứng với thuốc có hoạt tính kéo dài 24 tuần để đánh giá tính hiệu quả và độ an toàn của dapagliflozin (5 mg hoặc 10 mg) phối hợp với metformin ở những bệnh nhân chưa từng dùng thuốc so với điều trị bằng các thành phần đơn chất.

Điều trị bằng dapagliflozin 10 mg phối hợp với metformin (lên đến 2000 mg mỗi ngày) đã cải thiện đáng kể HbA1c so với các thành phần riêng lẻ (Bảng 8), và dẫn đến giảm nhiều hơn

lượng đường huyết lúc đói (FPG) (so với các thành phần riêng lẻ) và trọng lượng cơ thể (so với metformin).

**Bảng 6. Kết quả ở tuần 24 (LOCF<sup>a</sup>) trong một nghiên cứu có đối chứng với thuốc có hoạt tính về liệu pháp phối hợp dapagliflozin và metformin ở những bệnh nhân chưa từng dùng thuốc**

| Thông số                                                | Dapagliflozin 10 mg + metformin | Dapagliflozin 10 mg    | Metformin        |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------|------------------|
| N <sup>b</sup>                                          | 211 <sup>b</sup>                | 219 <sup>b</sup>       | 208 <sup>b</sup> |
| HbA1c (%)                                               |                                 |                        |                  |
| Giá trị ban đầu (trung bình)                            | 9,10                            | 9,03                   | 9,03             |
| Thay đổi so với ban đầu <sup>c</sup>                    | -1,98                           | -1,45                  | -1,44            |
| Sự khác biệt so với dapagliflozin <sup>c</sup> (CI 95%) | -0,53*<br>(-0,74, -0,32)        |                        |                  |
| Sự khác biệt so với metformin <sup>c</sup> (CI 95%)     | -0,54*<br>(-0,75, -0,33)        | -0,01<br>(-0,22, 0,20) |                  |

<sup>a</sup>LOCF: lần quan sát cuối cùng (trước khi cứu nguy cho các bệnh nhân được cứu nguy) tính về trước.

<sup>b</sup> Tất cả các bệnh nhân được phân ngẫu nhiên đã dùng ít nhất một liều sản phẩm thuốc nghiên cứu mù đôi trong thời gian mù đôi ngắn hạn.

<sup>c</sup>Trung bình bình phương tối thiểu được điều chỉnh cho giá trị ban đầu.

\*giá trị  $p < 0,0001$ .

#### ***Liệu pháp phối hợp với exenatide phóng thích kéo dài***

Trong một nghiên cứu có đối chứng với thuốc đối chứng hoạt tính, mù đôi, kéo dài 28 tuần, sự phối hợp giữa dapagliflozin và exenatide phóng thích kéo dài (một chất chủ vận thụ thể GLP-1) được so sánh với dapagliflozin đơn độc và exenatide phóng thích kéo dài đơn độc ở những đối tượng có kiểm soát đường huyết không đầy đủ khi dùng metformin đơn độc (HbA1c  $\geq 8\%$  và  $\leq 12\%$ ). Tất cả các nhóm điều trị đều giảm HbA1c so với ban đầu. Điều trị phối hợp với dapagliflozin 10 mg và nhóm exenatide phóng thích kéo dài đã cho thấy mức giảm mạnh HbA1c so với ban đầu so với chỉ dapagliflozin đơn độc và exenatide phóng thích kéo dài đơn độc (Bảng 7).

**Bảng 7. Kết quả của một nghiên cứu kéo dài 28 tuần về dapagliflozin và exenatide phóng thích kéo dài so với dapagliflozin đơn độc và exenatide phóng thích kéo dài đơn độc, phối hợp với metformin (bệnh nhân có ý định điều trị)**

| Thông số                                                                                                    | Dapagliflozin 10 mg QD + exenatide phóng thích kéo dài 2 mg QW | Dapagliflozin 10 mg QD giả được QW | Exenatide phóng thích kéo dài 2 mg QW + giả được QD |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| N                                                                                                           | 228                                                            | 230                                | 227                                                 |
| HbA1c (%)                                                                                                   |                                                                |                                    |                                                     |
| Giá trị ban đầu (trung bình)                                                                                | 9,29                                                           | 9,25                               | 9,26                                                |
| Thay đổi so với ban đầu <sup>a</sup>                                                                        | -1,98                                                          | -1,39                              | -1,60                                               |
| Sự khác biệt trung bình về sự thay đổi so với ban đầu giữa sản phẩm thuốc phối hợp và thuốc đơn lẻ (CI 95%) |                                                                | -0,59*<br>(-0,84, -0,34)           | -0,38**<br>(-0,63, -0,13)                           |
| Đối tượng (%) đạt được:<br>HbA1c <7%                                                                        | 44,7                                                           | 19,1                               | 26,9                                                |
| Trọng lượng cơ thể (kg)                                                                                     |                                                                |                                    |                                                     |
| Giá trị ban đầu (trung bình)                                                                                | 92,13                                                          | 90,87                              | 89,12                                               |
| Thay đổi so với ban đầu <sup>c</sup>                                                                        | -3,55                                                          | -2,22                              | -1,56                                               |
| Sự khác biệt trung bình về sự thay đổi so với ban đầu giữa sản phẩm thuốc phối hợp và thuốc đơn lẻ (CI 95%) |                                                                | -1,33*<br>(-2,12, -0,55)           | -2,00*<br>(-2,79, -1,20)                            |

QD=mỗi ngày một lần, QW=mỗi tuần một lần, N=số bệnh nhân, CI=khoảng tin cậy.

\*Trung bình bình phương tối thiểu được điều chỉnh (LS Means) và (những) sự khác biệt về thay đổi so với ban đầu trong nhóm điều trị ở tuần 28 được mô hình hóa bằng cách sử dụng mô hình hỗn hợp với đo lường lặp lại (MMRM) bao gồm điều trị.



vùng, tăng HbA<sub>1c</sub> ban đầu ( $<9,0\%$  hoặc  $\geq 9,0\%$ ), tuân và điều trị theo tuần tương tác như các yếu tố cố định và giá trị ban đầu dưới dạng hiệp biến.

\* $p < 0,001$ , \*\* $p < 0,01$ .

Giá trị  $p$  là tất cả các giá trị  $p$  được điều chỉnh cho số bội.

Phân tích loại trừ các phép đo sau khi điều trị cứu nguy và sau khi ngưng dùng sản phẩm thuốc nghiên cứu sớm.

### Glucose huyết tương lúc đói

Điều trị bằng dapagliflozin 10 mg dưới dạng đơn trị liệu hoặc bổ trợ cho metformin, glimepiride, metformin và sulphonyl ure, sitagliptin (có hoặc không có metformin) hoặc insulin làm giảm FPG có ý nghĩa thống kê ( $-1,90$  đến  $-1,20$  mmol/L [ $-34,2$  đến  $-21,7$  mg/dL]) so với giả dược ( $-0,33$  đến  $0,21$  mmol/L [ $-6,0$  đến  $3,8$  mg/dL]). Tác dụng này được quan sát thấy ở tuần điều trị 1 và được duy trì trong các nghiên cứu kéo dài đến tuần 104.

Liệu pháp phối hợp dapagliflozin 10 mg và exenatide phóng thích kéo dài dẫn đến giảm FPG nhiều hơn đáng kể ở tuần 28:  $-3,66$  mmol/L ( $-65,8$  mg/dL), so với  $-2,73$  mmol/L ( $-49,2$  mg/dL) đối với dapagliflozin đơn độc ( $p < 0,001$ ) và  $-2,54$  mmol/L ( $-45,8$  mg/dL) đối với exenatide đơn độc ( $p < 0,001$ ).

Trong một nghiên cứu chuyên biệt ở bệnh nhân tiểu đường có eGFR  $\geq 45$  đến  $<60$  mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>, điều trị bằng dapagliflozin đã cho thấy giảm FPG ở tuần 24:  $-1,19$  mmol/L ( $-21,46$  mg/dL) so với  $-0,27$  mmol/L ( $-4,87$  mg/dL) đối với giả dược ( $p = 0,001$ ).

### Đường huyết sau ăn

Điều trị bằng dapagliflozin 10 mg dưới dạng liệu pháp bổ trợ cho glimepiride dẫn đến giảm glucose sau ăn 2 giờ có ý nghĩa thống kê ở 24 tuần và được duy trì đến tuần 48.

Điều trị bằng dapagliflozin 10 mg dưới dạng liệu pháp bổ trợ cho sitagliptin (có hoặc không có metformin) dẫn đến giảm glucose sau ăn 2 giờ ở 24 tuần và được duy trì đến tuần 48.

Liệu pháp phối hợp dapagliflozin 10 mg và exenatide phóng thích kéo dài dẫn đến giảm glucose sau ăn 2 giờ lớn hơn đáng kể ở tuần 28 so với một sản phẩm thuốc đơn độc.

### Trọng lượng cơ thể

Dapagliflozin 10 mg dưới dạng liệu pháp bổ trợ cho metformin, glimepiride, metformin và sulphonyl urea, sitagliptin (có hoặc không có metformin) hoặc insulin làm giảm trọng lượng cơ thể có ý nghĩa thống kê ở 24 tuần ( $p < 0,0001$ ; Bảng 4 và 5). Những tác dụng này được duy



tri trong các nghiên cứu dài hạn hơn. Ở 48 tuần, sự khác biệt đối với dapagliflozin dưới dạng liệu pháp bổ trợ cho sitagliptin (có hoặc không có metformin) so với giả được là -2,22 kg. Ở 102 tuần, sự khác biệt đối với dapagliflozin dưới dạng liệu pháp bổ trợ cho metformin so với giả được, hoặc dưới dạng liệu pháp bổ trợ cho insulin so với giả được tương ứng là -2,14 và -2,88 kg.

Là một liệu pháp bổ trợ cho metformin trong một nghiên cứu không hơn kém có đối chứng với thuốc có hoạt tính, dapagliflozin dẫn đến giảm trọng lượng cơ thể có ý nghĩa thống kê so với glipizide là -4,65 kg ở 52 tuần ( $p < 0,0001$ , Bảng 2) được duy trì ở 104 và 208 tuần (tương ứng là -5,06 kg và -4,38 kg).

Việc phối hợp dapagliflozin 10 mg và exenatide phóng thích kéo dài đã chứng minh việc giảm trọng lượng lớn hơn đáng kể so với một sản phẩm thuốc đơn độc (Bảng 8).

Một nghiên cứu kéo dài 24 tuần ở 182 đối tượng tiểu đường sử dụng phương pháp đo hấp thụ bằng chụp X-quang năng lượng kép (DXA) để đánh giá thành phần cơ thể cho thấy mức giảm với dapagliflozin 10 mg cộng với metformin so với giả được cộng với metformin, tương ứng về trọng lượng cơ thể và khối lượng mỡ cơ thể được đo bằng DXA chứ không phải là mô nạc hoặc lượng dịch mất. Điều trị bằng dapagliflozin cộng với metformin đã cho thấy sự giảm số lượng mô mỡ nội tạng so với điều trị bằng giả được cộng với metformin trong một nghiên cứu phụ chụp cộng hưởng từ.

### Huyết áp

Trong một phân tích tổng hợp quy định trước của 13 nghiên cứu có đối chứng với giả được, việc điều trị với dapagliflozin 10 mg đã dẫn đến thay đổi huyết áp tâm thu so với ban đầu là -3,7 mmHg và huyết áp tâm trương là -1,8 mmHg so với -0,5 mmHg huyết áp tâm thu và -0,5 mmHg huyết áp tâm trương đối với nhóm giả được ở tuần 24. Mức giảm tương tự cũng được quan sát thấy lên đến 104 tuần.

Liệu pháp phối hợp dapagliflozin 10 mg và exenatide phóng thích kéo dài làm giảm huyết áp tâm thu nhiều hơn đáng kể ở tuần 28 (-4,3 mmHg) so với dapagliflozin đơn độc (-1,8 mmHg,  $p < 0,05$ ) và exenatide phóng thích kéo dài đơn độc (-1,2 mmHg,  $p < 0,01$ ).

Trong hai nghiên cứu có đối chứng với giả được kéo dài 12 tuần, tổng số 1.062 bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường tuýp 2 được kiểm soát không đầy đủ và tăng huyết áp (mặc dù đã điều trị ổn định từ trước bằng ACE-I hoặc ARB trong một nghiên cứu và ACE-I hoặc ARB cộng với một phương pháp điều trị hạ huyết áp bổ sung trong một nghiên cứu khác) được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg hoặc giả được. Ở tuần 12 đối với cả hai nghiên cứu, dapagliflozin 10 mg



cộng với phương pháp điều trị bệnh tiểu đường thông thường đã cải thiện HbA1c và làm giảm huyết áp tâm thu được điều chỉnh theo giả được trung bình tương ứng là 3,1 và 4,3 mmHg.

Trong một nghiên cứu chuyên biệt ở bệnh nhân tiểu đường có eGFR  $\geq 45$  đến  $<60$  mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>, điều trị bằng dapagliflozin đã cho thấy giảm huyết áp tâm thu khi ngồi ở tuần 24: -4,8 mmHg so với -1,7 mmHg đối với giả được ( $p < 0,05$ ).

Kiểm soát đường huyết ở những bệnh nhân bị suy thận vừa CKD 3A (eGFR  $\geq 45$  đến  $< 60$  mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>)

Tính hiệu quả của dapagliflozin được đánh giá trong một nghiên cứu chuyên biệt ở bệnh nhân tiểu đường có eGFR  $\geq 45$  đến  $<60$  mL/phút/1,73 m<sup>2</sup> không kiểm soát được đường huyết đầy đủ trong chế độ chăm sóc thông thường. Điều trị bằng dapagliflozin làm giảm HbA1c và trọng lượng cơ thể so với giả được (Bảng 8).

**Bảng 8. Kết quả ở tuần 24 của một nghiên cứu có đối chứng với giả được về dapagliflozin ở bệnh nhân tiểu đường có eGFR  $\geq 45$  đến  $< 60$  mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>**

| Thông số                                                                 | Dapagliflozin <sup>a</sup><br>10 mg | Giả được <sup>a</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| N <sup>b</sup>                                                           | 159                                 | 161                   |
| HbA1c (%)                                                                |                                     |                       |
| Giá trị ban đầu (trung bình)                                             | 8,35                                | 8,03                  |
| Thay đổi so với ban đầu <sup>b</sup>                                     | -0,37                               | -0,03                 |
| Sự khác biệt so với giả được <sup>b</sup><br>(CI 95%)                    | -0,34*<br>(-0,53, -0,15)            |                       |
| Trọng lượng cơ thể (kg)                                                  |                                     |                       |
| Giá trị ban đầu (trung bình)                                             | 92,51                               | 88,30                 |
| Phần trăm thay đổi so với ban đầu <sup>c</sup>                           | -3,42                               | -2,02                 |
| Sự khác biệt về phần trăm thay đổi so với giả được <sup>c</sup> (CI 95%) | -1,43*<br>(-2,15, -0,69)            |                       |

<sup>a</sup>Metformin hoặc metformin hydrochloride là một phần của việc chăm sóc thông thường tương ứng ở 69,4% và 64,0% bệnh nhân đối với các nhóm dapagliflozin và giả được.

<sup>b</sup> Trung bình bình phương tối thiểu được điều chỉnh cho giá trị ban đầu

<sup>c</sup>Lấy từ trung bình bình phương tối thiểu được điều chỉnh cho giá trị ban đầu

\*  $p < 0,001$

### Bệnh có HbA1c ban đầu $\geq 9\%$

Trong một phân tích quy định trước về các đối tượng có HbA1c ban đầu  $\geq 9,0\%$ , điều trị với dapagliflozin 10 mg dẫn đến giảm HbA1c có ý nghĩa thống kê ở tuần 24 dưới dạng đơn trị liệu (thay đổi trung bình được điều chỉnh so với ban đầu:  $-2,04\%$  và  $0,19\%$  tương ứng đối với dapagliflozin 10 mg và giả dược) và dưới dạng liệu pháp bổ trợ cho metformin (thay đổi trung bình được điều chỉnh so với ban đầu:  $-1,32\%$  và  $-0,53\%$  tương ứng đối với dapagliflozin và giả dược).

### Các kết cục tim mạch và thận

Tác dụng của dapagliflozin lên các Biến cố Tim mạch (DECLARE) là một nghiên cứu lâm sàng quốc tế, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược được thực hiện để xác định tác dụng của dapagliflozin so với giả dược lên các kết cục tim mạch khi được thêm vào liệu pháp nền hiện tại. Tất cả bệnh nhân đều mắc đái tháo đường tuýp 2 và có ít nhất hai yếu tố nguy cơ tim mạch khác (nam  $\geq 55$  tuổi hoặc nữ  $\geq 60$  tuổi và một hoặc nhiều rối loạn lipid máu, tăng huyết áp hoặc hiện đang hút thuốc lá) hoặc bệnh tim mạch đã hình thành.

Trong số 17.160 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên, 6.974 (40,6%) có bệnh tim mạch đã hình thành và 10.186 (59,4%) không có bệnh tim mạch đã hình thành. 8.582 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên dùng dapagliflozin 10 mg và 8.578 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên dùng giả dược, và được theo dõi trong thời gian trung bình là 4,2 năm.

Tuổi trung bình của quần thể nghiên cứu là 63,9 tuổi, 37,4% là nữ. Tổng cộng, 22,4% đã mắc bệnh tiểu đường trong thời gian  $\leq 5$  năm, thời gian mắc bệnh tiểu đường trung bình là 11,9 năm. HbA1c trung bình là 8,3% và BMI trung bình là 32,1 kg/m<sup>2</sup>.

Ở lần khám ban đầu, 10,0% bệnh nhân có tiền sử suy tim. EGFR trung bình là 85,2 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>, 7,4% bệnh nhân có eGFR  $<60$  mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>, và 30,3% bệnh nhân có albumin niệu vi lượng hoặc lượng lớn (tỷ lệ albumin so với creatinine trong nước tiểu tương ứng là [UACR]  $\geq 30$  đến  $\leq 300$  mg/g hoặc  $> 300$  mg/g).

Hầu hết bệnh nhân (98%) đã sử dụng một hoặc nhiều sản phẩm thuốc điều trị tiểu đường lúc ban đầu, bao gồm metformin (82%), insulin (41%) và sulfonylurea (43%).

Các tiêu chí đánh giá chính là thời gian đến khi xảy ra biến cố đầu tiên trong tổng hợp trường hợp tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ do thiếu máu cục bộ (MACE) và thời gian đến khi xảy ra biến cố đầu tiên trong tổng hợp nhập viện do suy tim hoặc tử vong do tim mạch. Các tiêu chí đánh giá phụ là tiêu chí đánh giá tổng hợp về thận và tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân.



### *Các biến cố tim mạch bất lợi chính*

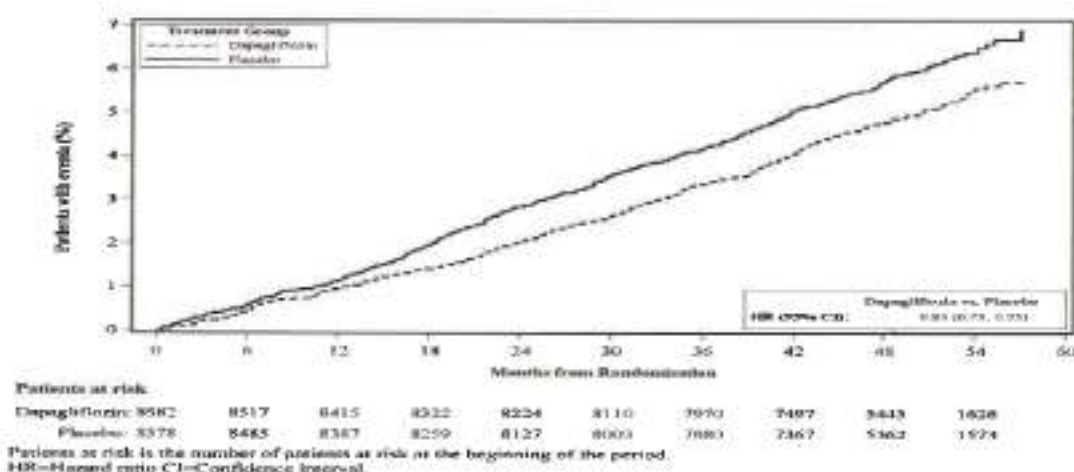
Dapagliflozin 10 mg được chứng minh là không thua kém so với giả dược về tổng hợp trường hợp tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ do thiếu máu cục bộ ( $p < 0,001$ ).

### *Suy tim hoặc tử vong do tim mạch*

Dapagliflozin 10 mg đã chứng minh tính ưu việt hơn so với giả dược trong việc ngăn ngừa tổng hợp các trường hợp nhập viện do suy tim hoặc tử vong do tim mạch (Hình 1). Sự khác biệt về hiệu quả điều trị được thúc đẩy bởi nhập viện do suy tim, không có sự khác biệt về trường hợp tử vong do tim mạch (Hình 2).

Lợi ích điều trị của dapagliflozin so với giả dược đã được quan sát thấy ở cả bệnh nhân có và không mắc bệnh tim mạch đã hình thành, có và không có suy tim lúc ban đầu, và nhất quán giữa các phân nhóm chính, bao gồm tuổi, giới tính, chức năng thận (eGFR) và khu vực.

**Hình 1: Thời gian đến khi xảy ra biến cố nhập viện hoặc suy tim hoặc tử vong do tim mạch đầu tiên**

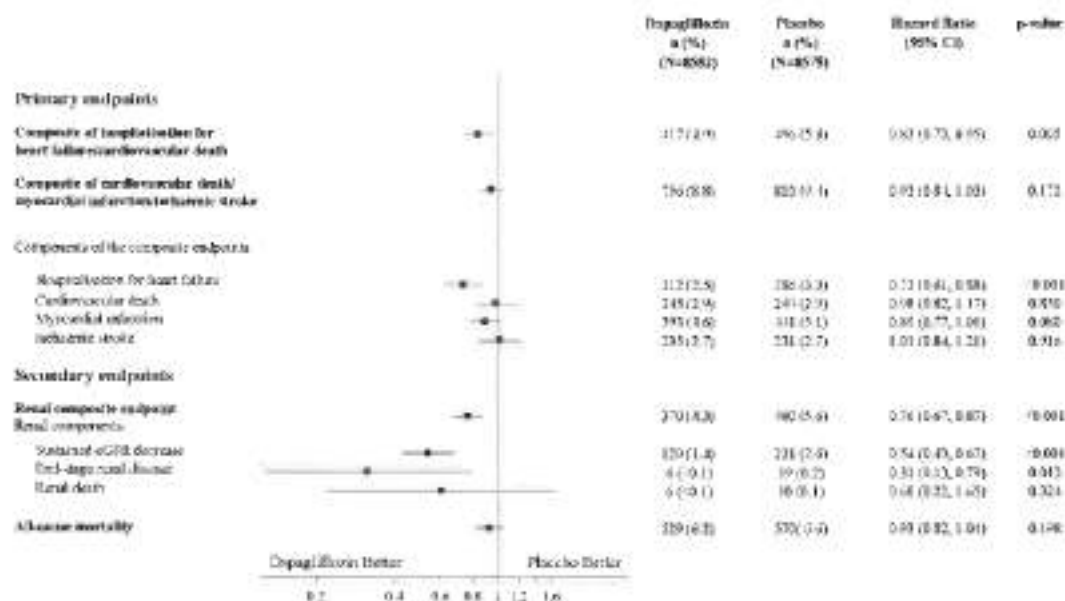


Những bệnh nhân có nguy cơ là số bệnh nhân có nguy cơ đầu kỳ.

HR=Hazard ratio (Tỷ lệ nguy cơ) CI=Confidence interval (Khoảng tin cậy).

Kết quả về các tiêu chí đánh giá chính và phụ được hiển thị trong Hình 2. Tính ưu việt của dapagliflozin so với giả dược không được chứng minh đối với MACE ( $p = 0,172$ ). Do đó, tiêu chí đánh giá tổng hợp về thận và tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân không được kiểm tra như một phần của quy trình xét nghiệm khẳng định.

**Hình 2: Hiệu quả điều trị đối với các tiêu chí đánh giá tổng hợp chính và các thành phần của chúng cũng như các tiêu chí đánh giá và thành phần phụ**



Tiêu chí đánh giá tổng hợp về thận được định nghĩa là: giảm eGFR được xác nhận kéo dài  $\geq 40\%$  xuống eGFR  $<60$  mL/phút/1,73 m<sup>2</sup> và/hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (lọc máu  $\geq 90$  ngày hoặc ghép thận, eGFR được xác nhận kéo dài  $<15$  mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>) và/hoặc tử vong do thận hoặc tim mạch.

Các giá trị p là hai phía. Các giá trị p cho các tiêu chí đánh giá phụ và cho các thành phần đơn lẻ là danh nghĩa. Thời gian đến khi xảy ra biến cố đầu tiên được phân tích trong mô hình nguy cơ theo tỷ lệ Cox. Số biến cố đầu tiên cho các thành phần đơn lẻ là số biến cố đầu tiên thực tế cho mỗi thành phần và không cộng với số biến cố trong tiêu chí đánh giá tổng hợp. CI=khoảng tin cậy.

### Bệnh thận

Dapagliflozin làm giảm tỷ lệ biến cố trong tổng hợp gồm giảm eGFR được xác nhận kéo dài, bệnh thận giai đoạn cuối, tử vong do thận hoặc tim mạch. Sự khác biệt giữa các nhóm được thúc đẩy bởi việc giảm các biến cố của các thành phần thận; giảm eGFR kéo dài, bệnh thận giai đoạn cuối và tử vong do thận (Hình 2).

Tỷ lệ nguy cơ (HR) theo thời gian đối với bệnh thận (giảm eGFR kéo dài, bệnh thận giai đoạn cuối và tử vong do thận) là 0,53 (CI 95% là 0,43, 0,66) đối với dapagliflozin so với giả được.

Ngoài ra, dapagliflozin làm giảm sự khởi phát mới của albumin niệu kéo dài (HR 0,79 [CI 95% là 0,72, 0,87]) và dẫn đến sự thoái lui nhiều hơn của albumin niệu lượng lớn (HR 1,82 [CI 95% là 1,51, 2,20]) so với giả được.

### **Suy tim**

Dapagliflozin và Phòng ngừa các kết cục bất lợi về Suy tim (DAPA-HF) là một nghiên cứu quốc tế, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả được ở bệnh nhân suy tim (phân loại chức năng II-IV theo Hiệp hội Tim mạch New York [NYHA]) với giảm phân suất tống máu (phân suất tống máu thất trái [LVEF]  $\leq$  40%) để xác định tác dụng của dapagliflozin so với giả được, khi được thêm vào tiêu chuẩn cơ bản của liệu pháp chăm sóc, về tỷ lệ tử vong do tim mạch và suy tim nặng hơn.

Trong số 4.744 bệnh nhân, 2.373 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên dùng dapagliflozin 10 mg và 2.371 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên dùng giả được, và được theo dõi trong thời gian trung bình là 18 tháng. Tuổi trung bình của quần thể nghiên cứu là 66 tuổi, 77% là nam.

Lúc ban đầu, 67,5% bệnh nhân được phân loại là NYHA độ II, 31,6% độ III và 0,9% độ IV, LVEF trung vị là 32%, 56% trường hợp suy tim do thiếu máu cục bộ, 36% không do thiếu máu cục bộ và 8% là chưa rõ căn nguyên. Ở mỗi nhóm điều trị, 42% bệnh nhân có tiền sử đái tháo đường tuýp 2, và thêm 3% bệnh nhân trong mỗi nhóm được phân loại là có đái tháo đường tuýp 2 dựa trên HbA1c  $\geq$  6,5% cả khi thu tuyển và phân ngẫu nhiên. Các bệnh nhân được điều trị theo tiêu chuẩn chăm sóc; 94% bệnh nhân được điều trị bằng ACE-I, ARB hoặc chất ức chế thụ thể angiotensin-neprilysin (ARNI, 11%), 96% bằng thuốc chẹn beta, 71% bằng thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid (MRA), 93% bằng thuốc lợi tiểu và 26% có một thiết bị cấy ghép.

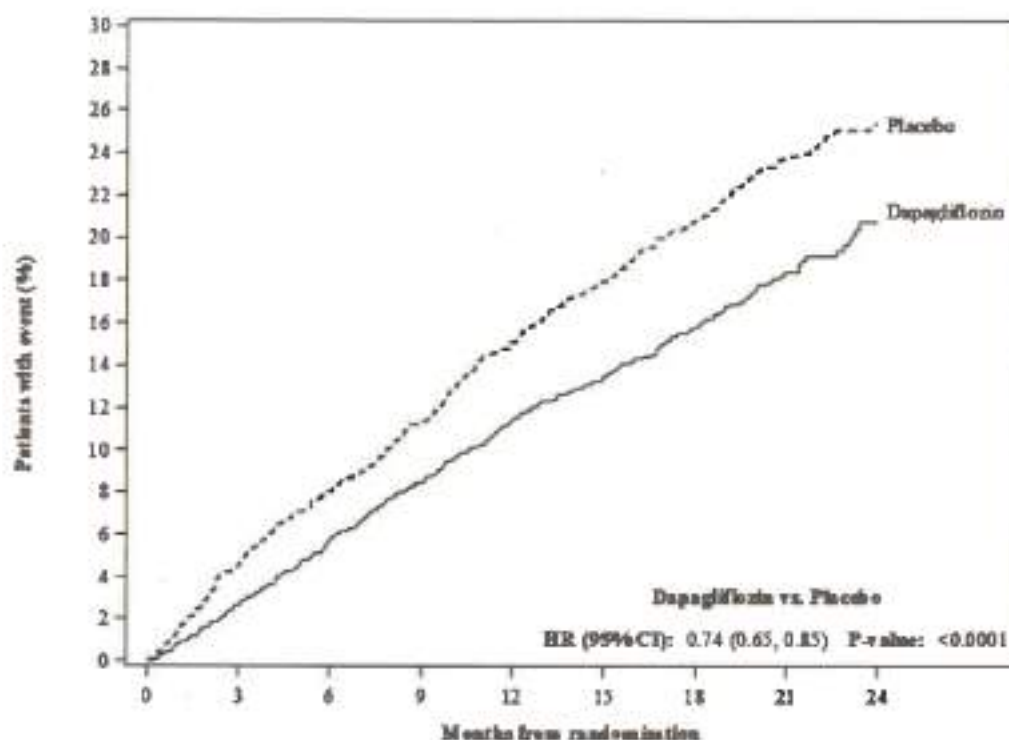
Bệnh nhân có eGFR  $\geq$  30 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup> khi thu tuyển được thu nhận vào nghiên cứu. EGFR trung bình là 66 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>, 41% bệnh nhân có eGFR < 60mL/phút/1,73 m<sup>2</sup> và 15% có eGFR <45 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>.

### **Tử vong do tim mạch và suy tim nặng hơn**

Dapagliflozin ưu việt hơn giả được trong việc ngăn ngừa tiêu chí đánh giá tổng hợp chính về tử vong do tim mạch, nhập viện do suy tim hoặc thăm khám khẩn cấp do suy tim (HR 0,74 [CI 95% là 0,65, 0,85],  $p < 0,0001$ ). Hiệu quả được quan sát thấy sớm và được duy trì trong suốt thời gian nghiên cứu (Hình 3).

**Hình 3: Thời gian đến khi xảy ra tổng hợp biến cố tử vong do tim mạch đầu tiên, nhập viện hoặc suy tim hoặc thăm khám khẩn cấp do suy tim**



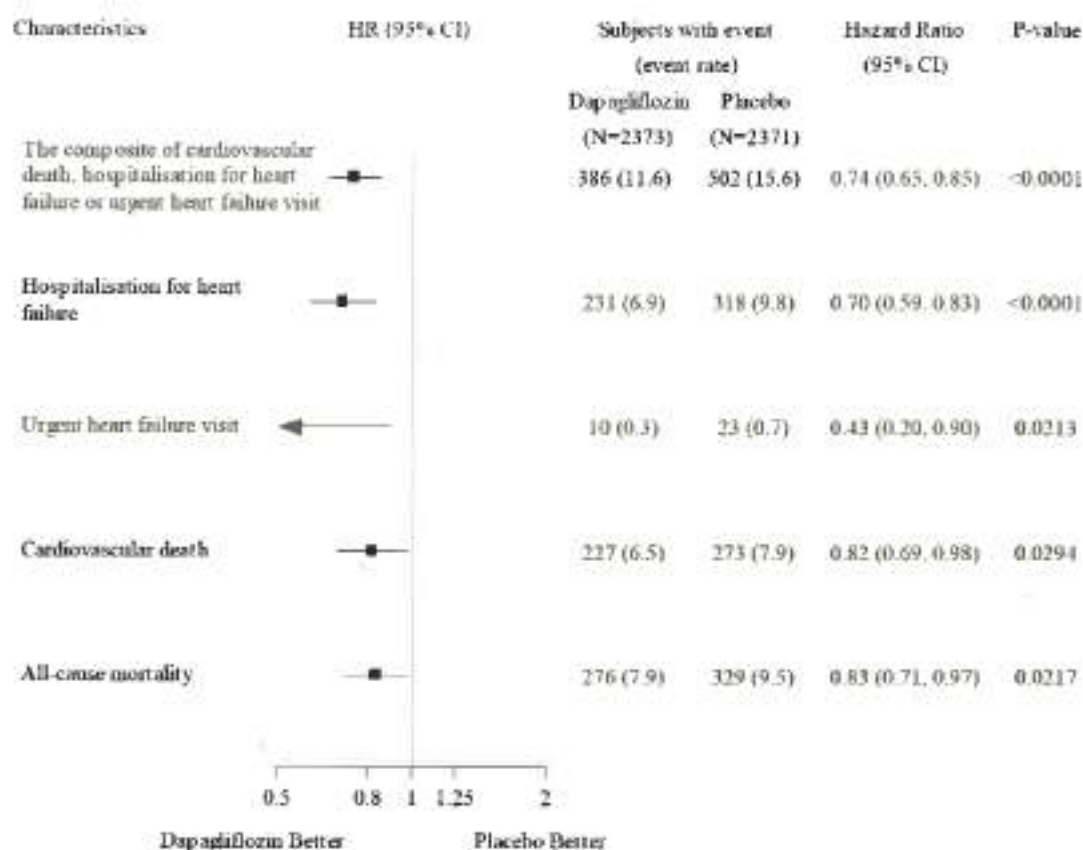


|                  |      |      |      |      |      |      |      |     |     |
|------------------|------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|
| Patients at risk |      |      |      |      |      |      |      |     |     |
| Dapagliflozin:   | 2373 | 2305 | 2221 | 2147 | 2002 | 1560 | 1146 | 612 | 210 |
| Placebo:         | 2371 | 2258 | 2163 | 2075 | 1917 | 1478 | 1096 | 593 | 210 |

Thăm khám khẩn cấp do suy tim được định nghĩa là một cuộc đánh giá khẩn cấp, ngoài dự kiến bởi bác sĩ, chẳng hạn như tại Khoa Cấp cứu, và cần điều trị cho tình trạng suy tim ngày càng nặng hơn (ngoài việc chỉ tăng lượng thuốc lợi tiểu đường uống). Những bệnh nhân có nguy cơ là số bệnh nhân có nguy cơ đầu kỳ.

Tất cả ba thành phần của tiêu chí đánh giá tổng hợp chính đều đóng góp riêng vào hiệu quả điều trị (Hình 4). Có một vài lần thăm khám khẩn cấp do suy tim.

**Hình 4** Hiệu quả điều trị đối với tiêu chí đánh giá tổng hợp chính, các thành phần cũng như tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân



Thăm khám khẩn cấp do suy tim được định nghĩa là một cuộc đánh giá khẩn cấp, ngoài dự kiến bởi bác sĩ, chẳng hạn như tại Khoa Cấp cứu, và cần điều trị cho tình trạng suy tim ngày càng nặng hơn (ngoài việc chỉ tăng lượng thuốc lợi tiểu đường uống).

Số biến cố đầu tiên cho các thành phần đơn lẻ là số biến cố đầu tiên thực tế cho mỗi thành phần và không cộng với số biến cố trong tiêu chí đánh giá tổng hợp.

Tỷ lệ biến cố được trình bày dưới dạng số đối tượng có biến cố trên 100 bệnh nhân-năm theo dõi.

Giá trị p cho các thành phần đơn lẻ và tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân là danh nghĩa.

Dapagliflozin cũng làm giảm tổng số biến cố nhập viện do suy tim (lần đầu và tái phát) và tử vong do tim mạch; có 567 biến cố ở nhóm dapagliflozin so với 742 biến cố ở nhóm giả dược (Tỷ lệ Tỷ số 0,75 [CI 95% là 0,65, 0,88];  $p = 0,0002$ ).

Lợi ích điều trị của dapagliflozin đã được quan sát thấy ở cả bệnh nhân suy tim bị đái tháo đường tuýp 2 và không bị tiểu đường. Dapagliflozin làm giảm tiêu chí đánh giá tổng hợp chính về tỷ lệ tử vong do tim mạch và làm nặng thêm suy tim với HR là 0,75 (CI 95% là 0,63, 0,90) ở bệnh nhân tiểu đường và 0,73 (CI 95% là 0,60, 0,88) ở bệnh nhân không bị tiểu đường.

Lợi ích điều trị của dapagliflozin so với giả dược trên tiêu chí đánh giá chính cũng nhất quán trên các phân nhóm chính khác, bao gồm liệu pháp điều trị suy tim đồng thời, chức năng thận (eGFR), tuổi, giới tính và khu vực.

Kết cục do bệnh nhân báo cáo – các triệu chứng suy tim

Hiệu quả điều trị của dapagliflozin đối với các triệu chứng suy tim được đánh giá bằng Tổng Điểm Triệu chứng của Bảng câu hỏi về Bệnh cơ tim của Thành phố Kansas (KCCQ-TSS), đánh giá mức độ nghiêm trọng và tần suất triệu chứng suy tim, bao gồm mệt mỏi, phù ngoại vi, khó thở và khó thở khi nằm. Điểm số dao động từ 0 đến 100, với điểm số cao hơn thể hiện tình trạng sức khỏe tốt hơn.

Điều trị bằng dapagliflozin mang lại lợi ích có ý nghĩa thống kê và có ý nghĩa lâm sàng so với giả dược về các triệu chứng suy tim, được đo lường bằng sự thay đổi so với ban đầu ở Tháng 8 trong KCCQ-TSS, (Tỷ lệ thắng 1,18 [CI 95% là 1,11, 1,26];  $p < 0,0001$ ). Cả tần suất triệu chứng và gánh nặng triệu chứng đều góp phần dẫn đến kết quả. Đã thấy lợi ích trong cả việc cải thiện các triệu chứng suy tim và ngăn ngừa tình trạng xấu đi của các triệu chứng suy tim.

Trong phân tích người đáp ứng, tỷ lệ bệnh nhân có sự cải thiện có ý nghĩa lâm sàng về KCCQ-TSS so với ban đầu vào thời điểm 8 tháng, được định nghĩa là 5 điểm trở lên, cao hơn ở nhóm điều trị bằng dapagliflozin so với nhóm giả dược. Tỷ lệ bệnh nhân có tình trạng xấu đi có ý nghĩa lâm sàng, được định nghĩa là từ 5 điểm trở lên, thấp hơn ở nhóm điều trị bằng dapagliflozin so với nhóm giả dược. Lợi ích quan sát được với dapagliflozin vẫn được duy trì khi áp dụng các thời điểm khoá dữ liệu thận trọng hơn để tạo ra sự thay đổi có ý nghĩa lâm sàng lớn hơn (Bảng 9).

**Bảng 9 Số lượng và phần trăm bệnh nhân có cải thiện và xấu đi có ý nghĩa lâm sàng về KCCQ-TSS vào thời điểm 8 tháng**

| Thay đổi so với ban đầu ở thời điểm 8 tháng: | Dapagliflozin 10 mg n <sup>a</sup> =2086 | Giả dược n <sup>a</sup> =2062      |                                      |                        |
|----------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|
| Cải thiện                                    | n (%)<br>đã cải thiện <sup>b</sup>       | n (%)<br>đã cải thiện <sup>b</sup> | Tỷ số chênh <sup>c</sup><br>(CI 95%) | giá trị p <sup>f</sup> |
| ≥ 5 điểm                                     | 933 (44,7)                               | 794 (38,5)                         | 1,14<br>(1,06, 1,22)                 | 0,0002                 |
| ≥ 10 điểm                                    | 689 (33,0)                               | 579 (28,1)                         | 1,13<br>(1,05, 1,22)                 | 0,0018                 |
| ≥ 15 điểm                                    | 474 (22,7)                               | 406 (19,7)                         | 1,10<br>(1,01, 1,19)                 | 0,0300                 |

| Xấu đi    | n (%)<br>đã xấu đi <sup>d</sup> | n (%)<br>đã xấu đi <sup>d</sup> | Tỷ số chênh <sup>e</sup><br>(CI 95%) | giá trị p <sup>f</sup> |
|-----------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------|
| ≥ 5 điểm  | 537 (25,7)                      | 693 (33,6)                      | 0,84<br>(0,78, 0,89)                 | <0,0001                |
| ≥ 10 điểm | 395 (18,9)                      | 506 (24,5)                      | 0,85<br>(0,79, 0,92)                 | <0,0001                |

<sup>a</sup>Số bệnh nhân có KCCQ-TSS quan sát được hoặc tử vong trước 8 tháng.

<sup>b</sup> Số bệnh nhân có sự cải thiện quan sát được ít nhất 5, 10 hoặc 15 điểm so với ban đầu. Những bệnh nhân đã qua đời trước thời điểm đã cho được tính là không cải thiện.

<sup>c</sup>Về sự cải thiện, tỷ số chênh > 1 thiên về dapagliflozin 10 mg.

<sup>d</sup> Số bệnh nhân có tình trạng xấu đi quan sát được ít nhất 5 hoặc 10 điểm so với ban đầu. Những bệnh nhân đã qua đời trước thời điểm đã cho được tính là đã xấu đi.

<sup>e</sup>Về tình trạng xấu đi, tỷ số chênh < 1 thiên về dapagliflozin 10 mg.

<sup>f</sup>Các giá trị p là danh nghĩa.

### Bệnh thận

Có một vài biến cố về tiêu chí đánh giá tổng hợp về thận (giảm eGFR ≥ 50% đã xác nhận kéo dài, ESKD, hoặc tử vong do thận); tỷ lệ mắc bệnh là 1,2% ở nhóm dapagliflozin và 1,6% ở nhóm giả được.

### Bệnh thận mãn tính

Nghiên cứu nhằm đánh giá tác dụng của dapagliflozin lên kết cục ở thận và tỷ lệ tử vong do tim mạch ở bệnh nhân mắc bệnh thận mãn tính (DAPA-CKD) là một nghiên cứu quốc tế, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả được ở bệnh nhân mắc bệnh thận mãn tính (CKD) có eGFR ≥ 25 đến ≤ 75 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup> và albumin niệu (tỷ lệ creatinine albumin trong nước tiểu [UACR] ≥ 200 và ≤ 5000 mg/g) để xác định tác dụng của dapagliflozin so với giả được, khi được thêm vào liệu pháp tiêu chuẩn chăm sóc cơ bản, về tỷ lệ mắc theo tiêu chí đánh giá tổng hợp là ≥ 50% suy giảm eGFR kéo dài, bệnh thận giai đoạn cuối (ESKD) (được định nghĩa là eGFR kéo dài <15 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>, điều trị lọc máu mãn tính hoặc được ghép thận), tử vong do tim mạch hoặc thận.

Trong số 4.304 bệnh nhân, 2.152 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên dùng dapagliflozin 10 mg và 2.152 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên dùng giả được và được theo dõi trong thời gian trung bình là 28,5 tháng. Tiếp tục điều trị nếu eGFR giảm xuống mức dưới 25 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>

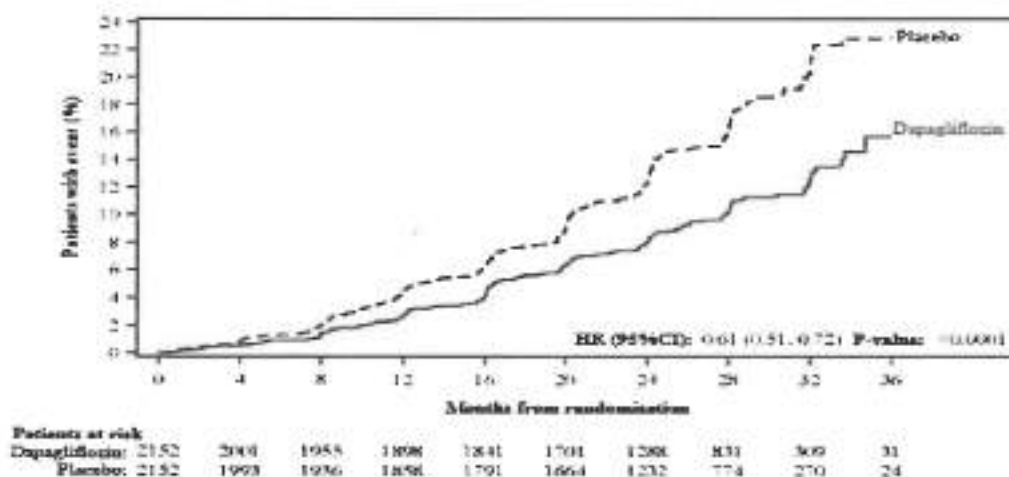
trong quá trình nghiên cứu và có thể tiếp tục điều trị trong những trường hợp cần lọc máu.



Tuổi trung bình của quần thể nghiên cứu là 61,8 tuổi, 66,9% là nam. Lúc ban đầu, eGFR trung bình là 43,1 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup> và UACR trung vị là 949,3 mg/g, 44,1% bệnh nhân có eGFR 30 đến <45 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup> và 14,5% có eGFR <30 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>. 67,5% bệnh nhân bị đái tháo đường tuýp 2. Bệnh nhân được điều trị theo tiêu chuẩn chăm sóc (SOC); 97,0% bệnh nhân được điều trị bằng chất ức chế enzym chuyển đổi angiotensin (ACEi) hoặc thuốc chặn thụ thể angiotensin (ARB).

Dapagliflozin ưu việt hơn giả dược trong việc ngăn ngừa tiêu chí đánh giá tổng hợp chính là giảm eGFR kéo dài  $\geq 50\%$ , dẫn đến bệnh thận giai đoạn cuối, tử vong do tim mạch hoặc thận (HR 0,61 [CI 95% là 0,51, 0,72],  $p < 0,0001$ ). Số lượng cần điều trị mỗi 27 tháng là 19 (CI 95% là 15, 27). Dựa trên biểu đồ Kaplan-Meier, đường cong biến cố giữa dapagliflozin và giả dược bắt đầu tách biệt sớm (4 tháng) và tiếp tục phân kỳ trong thời gian nghiên cứu (Hình 5).

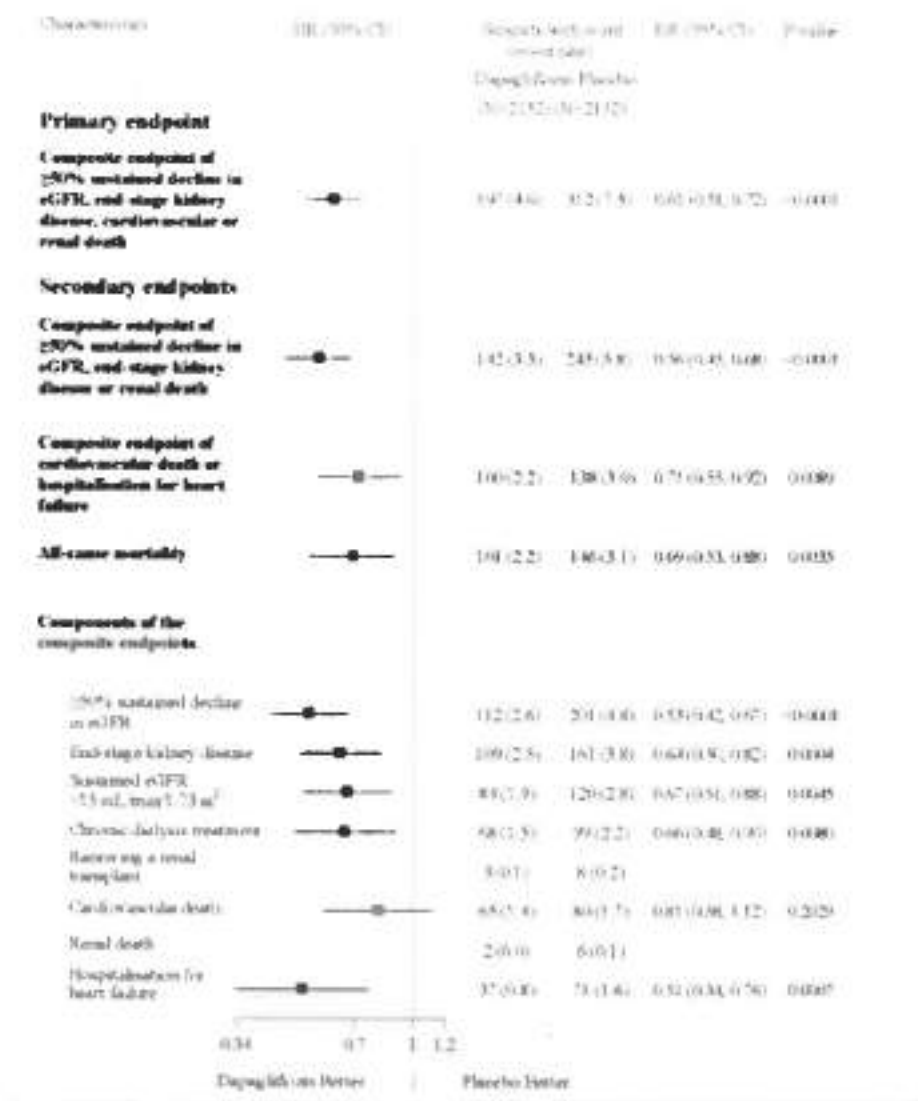
**Hình 5:** Thời gian đến khi xảy ra biến cố đầu tiên theo tiêu chí đánh giá tổng hợp chính, giảm eGFR kéo dài  $\geq 50\%$ , bệnh thận giai đoạn cuối, tử vong do tim mạch hoặc thận



Những bệnh nhân có nguy cơ là số bệnh nhân có nguy cơ đầu kỳ.

Tất cả bốn thành phần của tiêu chí đánh giá tổng hợp chính đều đóng góp riêng vào hiệu quả điều trị. Dapagliflozin cũng làm giảm tỷ lệ mắc theo tiêu chí đánh giá tổng hợp là giảm eGFR kéo dài  $\geq 50\%$ , bệnh thận giai đoạn cuối hoặc tử vong do thận (HR 0,56 [CI 95% là 0,45, 0,68],  $p < 0,0001$ ) và tiêu chí đánh giá tổng hợp về tử vong do tim mạch và nhập viện do suy tim (HR 0,71 [CI 95% là 0,55, 0,92],  $p = 0,0089$ ) (Hình 6).

**Hình 6:** Hiệu quả điều trị đối với tiêu chí đánh giá tổng hợp chính và phụ, các thành phần riêng lẻ cũng như tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân



Số biến cố đầu tiên cho các thành phần đơn lẻ là số biến cố đầu tiên thực tế cho mỗi thành phần và không cộng với số biến cố trong tiêu chí đánh giá tổng hợp.

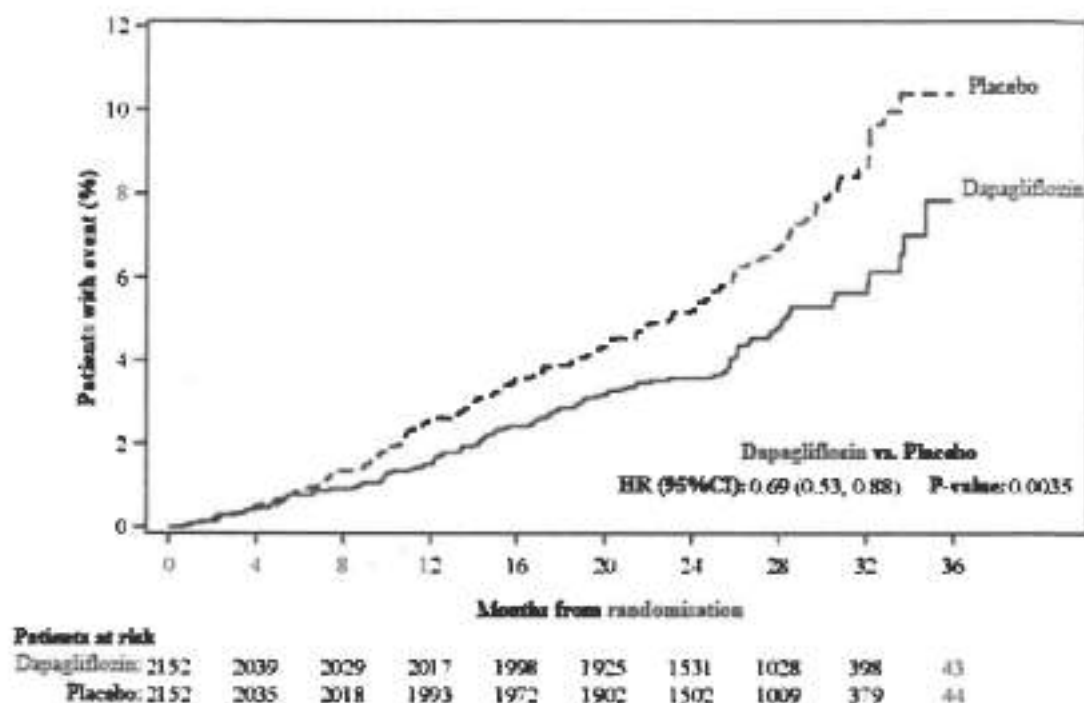
Tỷ lệ biến cố được trình bày dưới dạng số đối tượng có biến cố trên 100 bệnh nhân-năm theo dõi.

Các ước tính tỷ lệ nguy cơ không được trình bày cho các phân nhóm có tổng số ít hơn 15 biến cố, cả hai nhóm kết hợp lại.

Các giá trị p cho các thành phần theo tiêu chí đánh giá tổng hợp là danh nghĩa.

Điều trị bằng dapagliflozin cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ ở những bệnh nhân mắc bệnh thận mãn tính có giảm đáng kể tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân (HR 0,69 [CI 95% là 0,53, 0,88],  $p = 0,0035$ ) (Hình 7).

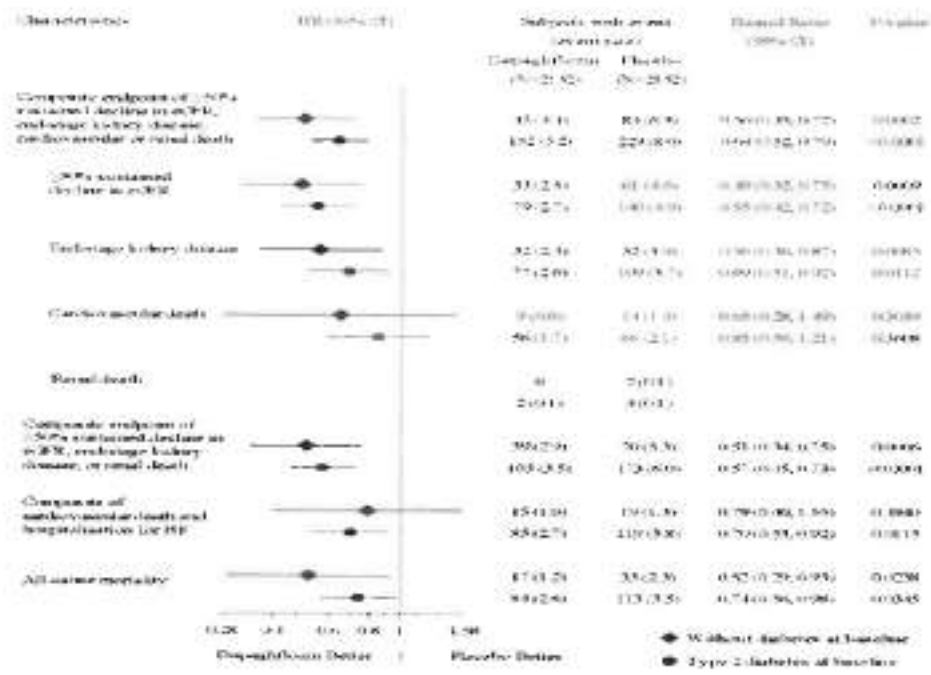
**Hình 7: Thời gian đến khi xảy ra biến cố tử vong đầu tiên do mọi nguyên nhân**



Những bệnh nhân có nguy cơ là số bệnh nhân có nguy cơ đầu kỳ.

Hiệu quả điều trị của dapagliflozin nhất quán ở cả bệnh nhân mắc bệnh thận mãn tính bị đái tháo đường tuýp 2 và không bị tiểu đường (Hình 8).

Hình 8: Hiệu quả điều trị ở những bệnh nhân bị đái tháo đường tuýp 2 và ở những bệnh nhân không bị tiểu đường



Số biến cố đầu tiên cho các thành phần đơn lẻ là số biến cố đầu tiên thực tế cho mỗi thành phần và không cộng với số biến cố trong tiêu chí đánh giá tổng hợp.

Các ước tính tỷ lệ nguy cơ không được trình bày cho các phân nhóm có tổng số ít hơn 15 biến cố, cả hai nhóm kết hợp lại.

Tỷ lệ biến cố được trình bày dưới dạng số đối tượng có biến cố trên 100 bệnh nhân-năm theo dõi.

Các giá trị p là danh nghĩa.

Lợi ích điều trị của dapagliflozin so với giả được trên tiêu chí đánh giá chính cũng nhất quán trên các phân nhóm chính khác, bao gồm cả nồng độ eGFR và UACR, tuổi, giới tính và khu vực.

Điều trị bằng dapagliflozin dẫn đến giảm albumin niệu nhiều hơn. Hiệu quả được quan sát sớm nhất là 14 ngày và được duy trì trong suốt quá trình nghiên cứu. Tại thời điểm 36 tháng, phần trăm thay đổi trung bình đã điều chỉnh so với ban đầu của UACR (mg/g) là -41% ở những bệnh nhân được điều trị bằng dapagliflozin và -20% ở những bệnh nhân được điều trị



bằng giả được, với sự khác biệt giữa các nhóm điều trị là -26,3% ([CI 95% là -36,8, -14,0], p danh nghĩa = 0,0001).

Tỷ lệ tăng gấp đôi creatinine huyết thanh kể từ lần đo lường trong phòng thí nghiệm gần nhất (đánh giá sự xấu đi cấp tính của chức năng thận), đã giảm ở nhóm dapagliflozin so với nhóm giả được (HR 0,68 [CI 95% là 0,49, 0,94], p danh nghĩa = 0,0187).

Có ít bệnh nhân bị các biến cố bất lợi liên quan đến thận hơn ở nhóm dapagliflozin so với nhóm giả được, tương ứng là 144 (6,7%) và 169 (7,9%) ở nhóm dapagliflozin và giả được.

#### Nhóm bệnh nhi

Cơ quan Dược phẩm châu Âu đã miễn trừ trách nhiệm nộp kết quả của những nghiên cứu với dapagliflozin ở một hoặc nhiều tập hợp con của quần thể bệnh nhi trong điều trị bệnh tiểu đường tuýp 2 (xem liều lượng và cách dùng).

Cơ quan Dược phẩm châu Âu đã miễn trừ trách nhiệm nộp kết quả của những nghiên cứu với dapagliflozin ở tất cả các tập hợp con của quần thể bệnh nhi trong phòng ngừa các biến cố tim mạch ở những bệnh nhân bị suy tim mãn tính và đang điều trị bệnh thận mãn tính (xem liều lượng và cách dùng).

### **13. Đặc tính dược động học:**

#### Hấp thu

Dapagliflozin được hấp thu nhanh và tốt sau khi uống. Nồng độ tối đa của dapagliflozin trong huyết tương ( $C_{max}$ ) thường đạt được trong vòng 2 giờ sau khi dùng thuốc ở trạng thái nhịn ăn. Các giá trị  $C_{max}$  và AUC $_{\tau}$  trung bình hình học của dapagliflozin ở trạng thái ổn định sau liều 10 mg dapagliflozin mỗi ngày một lần tương ứng là 158 ng/mL và 628 ng h/mL. Sinh khả dụng tuyệt đối qua đường uống của dapagliflozin sau khi dùng liều 10 mg là 78%. Dùng với bữa ăn giàu chất béo làm giảm  $C_{max}$  của dapagliflozin tới 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 không được coi là có ý nghĩa lâm sàng. Do đó, có thể dùng dapagliflozin cùng với hoặc không cùng thức ăn.

#### Phân bố

Dapagliflozin gắn kết với protein khoảng 91%. Sự gắn kết với protein không bị thay đổi trong các trạng thái bệnh khác nhau (chẳng hạn như suy thận hoặc gan). Thể tích phân bố dapagliflozin trung bình ở trạng thái ổn định là 118 lít.



### **Chuyển hóa**

Dapagliflozin được chuyển hóa rộng rãi, chủ yếu để tạo ra dapagliflozin 3-O-glucuronid, là một chất chuyển hóa không có hoạt tính. Dapagliflozin 3-O-glucuronide hoặc các chất chuyển hóa khác không góp phần vào tác dụng hạ đường huyết. Sự hình thành dapagliflozin 3-O-glucuronid là qua trung gian UGT1A9, một loại enzym có trong gan và thận, và chuyển hóa qua trung gian CYP là một đường thải trừ nhỏ ở người.

### **Thải trừ**

Thời gian bán thải cuối trung bình trong huyết tương ( $t_{1/2}$ ) đối với dapagliflozin là 12,9 giờ sau khi cho các đối tượng khỏe mạnh dùng một liều dapagliflozin 10 mg. Độ thanh thải toàn thân trung bình của dapagliflozin tiêm tĩnh mạch là 207 mL/phút. Dapagliflozin và các chất chuyển hóa liên quan được thải trừ chủ yếu qua đường bài tiết nước tiểu với dưới 2% dưới dạng dapagliflozin không đổi. Sau khi dùng liều 50 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-dapagliflozin, 96% đã được thu hồi, 75% trong nước tiểu và 21% trong phân. Trong phân, khoảng 15% liều dùng được bài tiết dưới dạng thuốc gốc.

### **Tính tuyến tính**

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

### **Nhóm bệnh nhân đặc biệt**

#### **Suy thận**

Ở trạng thái ổn định (20 mg dapagliflozin mỗi ngày một lần trong 7 ngày), các đối tượng bị đái tháo đường tuýp 2 và suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng (được xác định bằng độ thanh thải iohexol trong huyết tương) có mức phơi nhiễm dapagliflozin toàn thân trung bình tương ứng là 32%, 60% và 87% cao hơn so với các đối tượng bị đái tháo đường tuýp 2 và có chức năng thận bình thường. Sự bài tiết glucose qua nước tiểu ở trạng thái ổn định trong 24 giờ phụ thuộc nhiều vào chức năng thận và 85, 52, 18 và 11 g glucose/ngày tương ứng được bài tiết bởi những đối tượng bị đái tháo đường tuýp 2 và có chức năng thận bình thường hoặc suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng. Chưa rõ ảnh hưởng của thẩm tách máu lên mức phơi nhiễm với dapagliflozin. Ảnh hưởng của việc suy giảm chức năng thận lên mức phơi nhiễm toàn thân đã được đánh giá trong một mô hình được động học quần thể. Phù hợp với các kết quả trước đó, mô hình dự đoán AUC cao hơn ở những bệnh nhân bị bệnh thận mãn tính so với những bệnh

nhân có chức năng thận bình thường, và không khác biệt có ý nghĩa ở những bệnh nhân bị bệnh thận mãn tính có kèm theo đái tháo đường tuýp 2 và không kèm theo bệnh tiểu đường.

### Suy gan

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

### Người cao tuổi ( $\geq 65$ tuổi)

Không có sự gia tăng phơi nhiễm có ý nghĩa lâm sàng chỉ dựa trên độ tuổi ở những đối tượng đến 70 tuổi. Tuy nhiên, có thể dự kiến tăng phơi nhiễm do suy giảm chức năng thận liên quan đến tuổi tác. Không có đủ dữ liệu để đưa ra kết luận liên quan đến phơi nhiễm ở những bệnh nhân  $> 70$  tuổi.

### Nhóm bệnh nhi

Dược động học ở quần thể bệnh nhi chưa được nghiên cứu.

### Giới tính

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

### Chủng tộc

Không có sự khác biệt có liên quan về mặt lâm sàng về mức phơi nhiễm toàn thân giữa các chủng tộc Da trắng, Da đen hoặc Châu Á.

### Trọng lượng cơ thể

Phát hiện thấy giảm mức phơi nhiễm với dapagliflozin khi tăng cân. Do đó, những bệnh nhân nhẹ cân có thể bị tăng phơi nhiễm một phần nào đó và những bệnh nhân nặng cân có thể giảm phơi nhiễm một phần nào đó. Tuy nhiên, sự khác biệt về mức phơi nhiễm không được coi là có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

**14. Quy cách đóng gói:**

Hộp 01 lọ x 30 viên nén bao phim

**15. Điều kiện bảo quản:**

Bảo quản trong bao bì đóng kín ở nhiệt độ không quá 30°C

**16. Hạn dùng:**

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

45 ngày kể từ ngày mở nắp lần đầu tiên.

**17. Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:**

TCCS

**18. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:**

Cipla Ltd,

Plot No. L-139 to L-146, Verna Industrial Estate, Verna-Goa, India.

**Cập nhật lần gần đây nhất:**

Tháng 10 năm 2025

For CIPLA LIMITED

