



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén bao phim

DIPASQUEL-10

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim DIPASQUEL-10 chứa:

Thành phần dược chất:

Dapagliflozin propanediol monohydrat tương đương Dapagliflozin 10 mg

Thành phần tá dược:

Mannitol, lactose khan, starch 1500, magnesi stearat, HPMC E6, titan dioxyd, talc, PEG 4000, dầu thầu dầu, oxyd sắt vàng.

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim

Viên nén bao phim hình tròn, màu vàng, một mặt trơn, một mặt dập gạch ngang.

3. CHỈ ĐỊNH

Đái tháo đường tuýp 2

Dapagliflozin được chỉ định cho người lớn và trẻ em từ 10 tuổi trở lên để điều trị bệnh đái tháo đường tuýp 2 không được kiểm soát đầy đủ như một liệu pháp bổ trợ cho chế độ ăn uống và tập thể dục

- + Dưới dạng đơn trị liệu khi không sử dụng được metformin do không dung nạp.
- + Dùng phối hợp với các thuốc điều trị bệnh tiểu đường tuýp 2 khác.

Đề biết kết quả nghiên cứu liên quan đến sự phối hợp của các liệu pháp điều trị, tác dụng trên kiểm soát đường huyết, tim mạch và các biến cố thận cũng như nghiên cứu trên cộng đồng, xem phần 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, 9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC, 12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC.

Suy tim

Dapagliflozin được chỉ định cho người lớn trong điều trị các triệu chứng do suy tim mạn tính.

Bệnh thận mạn

Dapagliflozin được chỉ định cho người lớn trong điều trị bệnh thận mạn.



4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Đái tháo đường tuýp 2

Liều khuyến cáo là 10 mg dapagliflozin x 1 lần/ ngày.

Khi dapagliflozin được dùng kết hợp với insulin hoặc chất kích thích tiết insulin, như sulphonylurea, thì có thể xem xét sử dụng liều dùng thấp hơn của insulin hoặc chất kích thích tiết insulin để giảm nguy cơ hạ đường huyết.

Suy tim

Liều khuyến cáo là 10 mg dapagliflozin x 1 lần/ ngày.

Bệnh thận mạn

Liều khuyến cáo là 10 mg dapagliflozin x 1 lần/ ngày.

Đối tượng đặc biệt

Suy thận:

Không cần điều chỉnh liều dựa trên chức năng thận.

Không nên khởi đầu điều trị với dapagliflozin ở những bệnh nhân có độ lọc cầu thận ước tính ($eGFR$) < 15 mL/phút/1,73m².

Hiệu quả hạ đường huyết của dapagliflozin trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 giảm khi $eGFR < 45$ mL/phút/1,73m² và gần như không có hiệu quả ở bệnh nhân suy thận nặng. Do đó, nếu $eGFR < 45$ mL/phút/1,73m², cân nhắc bổ sung phương pháp hạ đường huyết trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2.

Suy gan:

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc vừa. Ở bệnh nhân suy gan nặng, nên dùng liều khởi đầu 5 mg. Nếu dung nạp tốt, có thể tăng liều lên 10 mg.

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi):

Không cần điều chỉnh liều dựa trên độ tuổi.

Trẻ em:

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân trẻ em từ 10 tuổi trở lên mắc đái tháo đường tuýp 2.

Chưa có dữ liệu trên nhóm trẻ em dưới 10 tuổi.

Độ an toàn và hiệu quả của dapagliflozin trong điều trị suy tim hoặc điều trị bệnh thận mạn trên trẻ dưới 18 tuổi chưa được chứng minh. Không có sẵn dữ liệu.

Cách dùng:

Thuốc được dùng đường uống, 1 lần/ ngày vào bất kỳ thời điểm nào trong ngày, kèm hoặc không kèm với thức ăn. Thuốc được dùng nguyên viên.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Suy thận

Kinh nghiệm còn hạn chế về khởi đầu điều trị với dapagliflozin trên bệnh nhân có eGFR < 25 mL/phút/1,73m² và chưa có kinh nghiệm về việc khởi đầu điều trị với dapagliflozin trên bệnh nhân có eGFR < 15 mL/phút/1,73m². Do đó, không khuyến cáo khởi đầu điều trị với dapagliflozin trên bệnh nhân có eGFR < 15 mL/phút/1,73m².

Hiệu quả hạ đường huyết của dapagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận, và hiệu quả của thuốc bị giảm ở bệnh nhân có eGFR < 45 mL/phút/1,73m² và gần như không có hiệu quả ở bệnh nhân suy thận nặng. Ở bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (eGFR < 60 mL/phút/1,73m²) có tỷ lệ gặp các phản ứng không mong muốn là tăng hormone tuyến cận giáp (PTH) và hạ huyết áp cao hơn so với nhóm bệnh nhân sử dụng giả dược.

Suy gan

Kinh nghiệm còn hạn chế trong các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân suy gan. Phơi nhiễm với dapagliflozin tăng lên ở bệnh nhân suy gan nặng.

Bệnh nhân có nguy cơ suy 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 ở mức độ vừa phải được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng. Tác dụng này có thể rõ ràng hơn ở những bệnh nhân có nồng độ glucose trong máu rất cao.

Cần thận trọng đối với những bệnh nhân có nguy cơ hạ huyết áp do dapagliflozin, như bệnh nhân đang điều trị với thuốc chống tăng huyết áp có tiền sử hạ huyết áp hoặc bệnh nhân cao tuổi. Trong trường hợp các bệnh lý kèm theo có thể dẫn đến suy giảm thể tích (ví dụ như bệnh đường tiêu hóa), nên theo dõi cẩn thận tình trạng thể dịch (ví dụ: khám sức khỏe, đo huyết áp, xét nghiệm cận lâm sàng bao gồm hematocrit và chất điện giải). Ngừng điều trị tạm thời với dapagliflozin được khuyến cáo cho những bệnh nhân bị suy giảm thể tích cho đến khi tình trạng suy giảm được hồi phục.

Nhiễm toan ceton do đái tháo đường (DKA)

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

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

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

Nên tạm dừng điều trị ở những bệnh nhân nhập viện vì có cuộc phẫu thuật lớn hoặc mắc bệnh

cấp tính nghiêm trọng. Theo dõi ceton được khuyến cáo ở những bệnh nhân này. Đo nồng độ ceton trong máu được ưu tiên hơn trong nước tiểu. Điều trị với dapagliflozin có thể được bắt đầu lại khi nồng độ ceton trở về mức bình thường và tình trạng của bệnh nhân đã ổn định.

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

Những bệnh nhân có thể có nguy cơ cao với DKA bao gồm bệnh nhân có dự trữ chức năng tế bào beta thấp (ví dụ bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có C-peptide thấp hoặc bệnh nhân đái tháo đường tự miễn tiềm tàng ở người lớn (LADA) hoặc bệnh nhân có tiền sử viêm tụy), bệnh nhân có các tình trạng bệnh lý làm hạn chế sự thu nạp đồ ăn hoặc mất nước nghiêm trọng, bệnh nhân giảm liều insulin và bệnh nhân tăng nhu cầu insulin do bệnh cấp tính, phẫu thuật hoặc nghiện rượu. Nên thận trọng khi dùng các chất ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2) ở bệnh nhân này.

Không nên điều trị lại với thuốc ức chế SGLT2 ở những bệnh nhân bị DKA trong thời gian điều trị với thuốc ức chế SGLT2, trừ khi là do một nguyên nhân khác gây ra và đã được giải quyết.

Trong những nghiên cứu đái tháo đường tuýp 1 với dapagliflozin, DKA được báo cáo với tần suất thường gặp. Không nên sử dụng dapagliflozin cho bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1.

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

Các trường hợp sau khi thuốc ra thị trường về viêm cân mạc hoại tử ở đáy chậu (còn gọi là hoại thư Fournier) đã được báo cáo ở cả bệnh nhân nữ và nam đang dùng thuốc ức chế SGLT2. Đây là tác dụng không mong muốn hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và có thể đe dọa tính mạng, cần phẫu thuật khẩn cấp và điều trị kháng sinh.

Bệnh nhân nên tới gặp bác sỹ nếu cùng lúc gặp phải các triệu chứng đau, căng, ban đỏ hoặc sưng tấy ở vùng sinh dục hoặc đáy chậu, kèm theo sốt hoặc khó chịu. Lưu ý rằng nhiễm trùng niệu sinh dục hoặc áp xe đáy chậu có thể xảy ra trước viêm cân hoại tử. Nếu nghi ngờ bị hoại thư Fournier, nên ngừng dùng dapagliflozin và tiến hành điều trị kịp thời (bao gồm kháng sinh và phẫu thuật cắt bỏ mô hoại tử).

Nhiễm trùng đường tiểu

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

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

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

Người cao tuổi có nhiều khả năng bị suy giảm chức năng thận và/ hoặc được điều trị với các thuốc chống tăng huyết áp có thể gây thay đổi chức năng thận như thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE-I) và thuốc chặn thụ thể angiotensin II loại 1 (ARB). Các khuyến cáo tương

tự về chức năng thận áp dụng cho người cao tuổi cũng như cho tất cả các bệnh nhân.

Suy tim

Kinh nghiệm sử dụng dapagliflozin ở bệnh nhân suy tim độ IV theo phân loại NYHA còn hạn chế.

Bệnh thận mạn

Chưa có kinh nghiệm trong sử dụng dapagliflozin điều trị bệnh thận mạn trên bệnh nhân không bị bệnh đái tháo đường không có albumin niệu.

Chưa có nghiên cứu việc sử dụng dapagliflozin điều trị bệnh thận mạn trên bệnh nhân có bệnh thận đa nang, viêm cầu thận với các đợt bùng phát (viêm thận lupus hoặc viêm mạch liên quan đến ANCA), đang hoặc gần đây sử dụng thuốc độc tế bào, thuốc ức chế miễn dịch hoặc liệu pháp điều hòa miễn dịch khác ở thận, hoặc ở những bệnh nhân được ghép tạng.

Cắt chi dưới

Sự gia tăng các trường hợp bị cắt 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 có sử dụng thuốc ức chế SGLT2. Không biết liệu điều này có tạo thành tác dụng của nhóm hay không. Điều quan trọng là phải tư vấn cho bệnh nhân đái tháo đường cách chăm sóc tốt bàn chân và kiểm tra định kỳ.

Các xét nghiệm cận lâm sàng của nước tiểu

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

Cảnh báo liên quan đến tá dược

Thuốc có chứa mannitol có thể gây nhuận trường nhẹ.

Thuốc có chứa lactose, bệnh nhân mắc bệnh di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Thuốc có chứa dầu thầu dầu có thể gây buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy.

Thuốc có chứa tá dược oxyd sắt vàng có thể gây dị ứng.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Không có dữ liệu về việc sử dụng dapagliflozin ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên chuột cho thấy có độc tính trên thận trong khoảng thời gian tương ứng với 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ ở người. Vì vậy, không nên dùng dapagliflozin trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Không biết liệu dapagliflozin và/hoặc các chất chuyển hóa của nó có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Dữ liệu được lực học/độc tính hiện có ở động vật cho thấy dapagliflozin/chất chuyển hóa của nó được bài tiết trong sữa, cũng như các tác dụng dược lý trung gian ở động vật con bú

sữa mẹ. Không thể loại trừ nguy cơ cho trẻ sơ sinh/ trẻ mới sinh. Không nên dùng dapagliflozin khi đang cho con bú.

Khả năng sinh sản

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

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

Dapagliflozin không gây ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Bệnh nhân cần được cảnh báo về nguy cơ hạ đường huyết khi dùng dapagliflozin kết hợp với thuốc sulphonylurea hoặc insulin.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Tương tác dược lực học

Thuốc lợi tiểu

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

Insulin và chất kích thích tiết insulin

Insulin và các chất kích thích tiết insulin, như các thuốc sulphonylurea, gây hạ đường huyết. Do đó, có thể cần dùng liều insulin hoặc chất kích thích tiết insulin thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết khi dùng kết hợp với dapagliflozin ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2.

Tương tác dược động học

Quá trình chuyển hóa dapagliflozin chủ yếu thông qua sự liên hợp glucuronid qua trung gian 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 cảm ứng CYP1A2, CYP2B6 hoặc CYP3A4. Do đó, dapagliflozin dự kiến sẽ không làm thay đổi độ thanh thải chuyển hóa của các thuốc dùng chung được chuyển hóa bởi các enzym này.

Ảnh hưởng của các thuốc khác tới dapagliflozin

Các nghiên cứu tương tác thuốc được thực hiện ở người khỏe mạnh, chủ yếu sử dụng liều đơn cho thấy dược động học của dapagliflozin không bị ảnh hưởng bởi metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, voglibose, hydrochlorothiazid, bumetanid, valsartan, hoặc simvastatin.

Sau khi dùng đồng thời dapagliflozin với rifampicin (chất cảm ứng các chất vận chuyển và các enzym chuyển hóa thuốc), sự phơi nhiễm toàn thân (AUC) của dapagliflozin đã giảm 22 %, nhưng không có tác dụng có ý nghĩa lâm sàng lên sự bài tiết glucose qua nước tiểu trong 24 giờ. Không cần điều chỉnh liều. Dự đoán không có tác động có ý nghĩa về mặt lâm sàng với các chất gây cảm ứng khác (ví dụ như carbamazepin, phenytoin, phenobarbital).

Sau khi dùng đồng thời dapagliflozin với acid mefenamic (chất ức chế UGT1A9), phơi nhiễm toàn thân của dapagliflozin đã tăng lên 55 %, nhưng không có tác dụng có ý nghĩa lâm sàng lên sự bài tiết glucose qua nước tiểu trong 24 giờ. Không cần điều chỉnh liều.

Ảnh hưởng của dapagliflozin tới các thuốc khác

Dapagliflozin có thể làm tăng đào thải lithium qua thận và làm giảm nồng độ lithium trong máu. Cần kiểm soát nồng độ lithium trong huyết tương khi khởi đầu điều trị hoặc thay đổi liều dapagliflozin. Bệnh nhân cần gặp các bác sỹ kê đơn lithium để theo dõi nồng độ lithium trong huyết thanh.

Trong các nghiên cứu tương tác được thực hiện ở người khỏe mạnh, chủ yếu sử dụng liều đơn, dapagliflozin không làm thay đổi được động học của metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, hydrochlorothiazid, bumetanid, valsartan, digoxin (một chất nền của P-gp) hoặc warfarin (S-warfarin, một chất nền của CYP2C9), hoặc tác dụng chống đông máu của warfarin được đo bằng INR. Kết hợp một liều đơn dapagliflozin 20 mg và simvastatin (một chất nền của CYP3A4) làm tăng 19 % AUC của simvastatin và tăng 31 % AUC của acid simvastatin. Sự gia tăng phơi nhiễm simvastatin và acid simvastatin không được coi là có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Ảnh hưởng tới định lượng 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

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

Trẻ em

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

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt đặc tính an toàn của thuốc

Dái tháo đường tuýp 2

Trong các nghiên cứu lâm sàng về bệnh dái tháo đường tuýp 2 có trên hơn 15.000 bệnh nhân đã được điều trị bằng dapagliflozin.

Đánh giá chủ yếu về độ an toàn và khả năng dung nạp được thực hiện trong một phân tích gộp từ 13 nghiên cứu ngắn hạn có đối chứng với giả được (lên đến 24 tuần) trên 2.360 đối tượng được điều trị với dapagliflozin 10 mg và 2.295 đối tượng dùng giả được.

Trong nghiên cứu về hậu quả của dapagliflozin trên tim mạch trên 8.574 bệnh nhân được dùng dapagliflozin 10 mg và 8.569 bệnh nhân dùng giả được với thời gian phơi nhiễm trung bình là 48 tháng. Tổng cộng, đã có 30.623 bệnh nhân đã phơi nhiễm với dapagliflozin.

Các phản ứng không mong muốn được báo cáo thường xuyên nhất trong các nghiên cứu lâm sàng là nhiễm trùng đường sinh dục.

Suy tim

Trong nghiên cứu kết cục trên tim mạch của dapagliflozin trên bệnh nhân suy tim có phân suất tống máu giảm (nghiên cứu DAPA-HF); 2.368 bệnh nhân điều trị với dapagliflozin 10 mg và 2.368 bệnh nhân điều trị với giả dược với thời gian phơi nhiễm trung bình là 18 tháng. Nhóm bệnh nhân bao gồm bị bệnh đái tháo đường tuýp 2, không bị bệnh đái tháo đường và bệnh nhân có $eGFR \geq 30$ mL/phút/1,73 m². Trong nghiên cứu kết quả tim mạch của dapagliflozin trên bệnh nhân suy tim có phân suất tống máu thất trái > 40% (DELIVER); 3.126 bệnh nhân điều trị với dapagliflozin 10 mg và 3.127 bệnh nhân điều trị với giả dược với thời gian phơi nhiễm trung bình là 27 tháng. Nhóm bệnh nhân bao gồm bị bệnh đái tháo đường tuýp 2, không bị bệnh đái tháo đường và bệnh nhân có $eGFR \geq 25$ mL/phút/1,73 m².

Tổng thể dữ liệu độ an toàn của dapagliflozin trên bệnh nhân suy tim giống như dữ liệu an toàn của dapagliflozin đã biết.

Bệnh thận mạn

Trong nghiên cứu kết cục trên thận của những bệnh nhân bệnh thận mạn (DAPA-CKD) sử dụng dapagliflozin; 2.149 bệnh nhân được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg và 2.149 bệnh nhân sử dụng giả dược với thời gian phơi nhiễm trung bình là 27 tháng. Nhóm bệnh nhân bao gồm bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường tuýp 2, không bị bệnh đái tháo đường và bệnh nhân có $eGFR \geq 25$ đến ≤ 75 mL/phút/1,73 m². Tiếp tục điều trị nếu $eGFR$ giảm xuống dưới 25mL/phút/1,73 m².

Tổng thể dữ liệu độ an toàn của dapagliflozin trên bệnh nhân bị bệnh thận mạn giống như dữ liệu an toàn của dapagliflozin đã biết.

Rất thường gặp, $ADR \geq 1/10$

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ đường huyết (khi dùng với SU hoặc insulin)^b.

Thường gặp, $1/10 > ADR \geq 1/100$

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Viêm âm hộ - âm đạo, viêm quy đầu và các bệnh nhiễm trùng sinh dục liên quan ^{a,b,c}. Nhiễm trùng đường tiết niệu ^{a, b, d}.

Thần kinh: Chóng mặt.

Da: Phát banⁱ.

Cơ xương khớp: Đau lưng*.

Thận: Chứng khó tiểu, đa niệu ^{a, f}.

Xét nghiệm: tăng hematocrit^g, giảm độ thanh thải creatinin ở thận trong thời gian đầu điều trị ^b, rối loạn mỡ máu^h.

Ít gặp, $1/100 > ADR \geq 1/1.000$

Nhiễm trùng và ký sinh trùng: Nhiễm nấm**.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Giảm thể tích ^{b,e}, khát**.

Tiêu hóa: Táo bón**, khô miệng**.

Thận: Chứng tiểu đêm**.

Hệ sinh dục: Ngứa âm hộ - âm đạo**, ngứa bộ phận sinh dục**.

Xét nghiệm: Creatinin máu tăng trong thời gian đầu điều trị**,^b tăng urê máu**, giảm cân**.

Hiếm gặp, $1/1000 > ADR \geq 1/10000$

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Nhiễm toan ceton do đái tháo đường (khi dùng ở bệnh đái tháo đường tuýp 2)^{b, i, k}.

Rất hiếm gặp, $1/10000 > ADR$

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Viêm cân mạc hoại tử đáy chậu (hoại thư Fournier)^{b, i}.

Da: Phù mạch.

^aBảng thể hiện dữ liệu tối đa 24 tuần (ngắn hạn) không liên quan tới tình trạng hạ đường huyết.

^bXem mục tương ứng bên dưới để biết thêm thông tin.

^cViêm âm hộ - âm đạo, viêm quy đầu và các bệnh nhiễm trùng sinh dục liên quan bao gồm, ví dụ: nhiễm nấm âm hộ - âm đạo, nhiễm trùng âm đạo, viêm quy đầu, nhiễm nấm đường sinh dục, nhiễm nấm Candida âm hộ - âm đạo, viêm âm hộ - âm đạo, viêm nấm candida ở bao quy đầu, nhiễm nấm Candida ở bộ phận sinh dục, nhiễm trùng đường sinh dục, nhiễm trùng sinh dục nam, nhiễm trùng dương vật, viêm âm hộ do nhiễm trùng, áp xe âm hộ.

^dNhiễm trùng đường tiết niệu được liệt kê theo thứ tự tần suất được báo cáo: nhiễm trùng đường tiết niệu, viêm bàng quang, nhiễm trùng đường tiết niệu do *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.

^eGiảm thể tích bao gồm: mất nước, giảm thể tích máu, hạ huyết áp.

^fĐa niệu: tiểu nhiều, đa niệu, lượng nước tiểu tăng.

^gThay đổi trung bình so với ban đầu về hematocrit là 2,30 % đối với dapagliflozin 10 mg so với -0,33 % đối với giả dược. Giá trị Hematocrit > 55 % được báo cáo ở 1,3 % đối tượng được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg so với 0,4 % đối tượng dùng giả dược.

^hPhần trăm trung bình thay đổi so với ban đầu ở nhóm người dapagliflozin 10 mg so với giả dược, 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 %; triglyceride -2,7 % so với -0,7 %.

ⁱXem mục Cảnh báo và thận trọng.

^jTác dụng không mong muốn được xác định thông qua giám sát sau khi thuốc ra thị trường. Phát ban được liệt kê theo thứ tự tần suất trong các nghiên cứu lâm sàng: phát ban, phát ban toàn thân, phát ban ngứa, phát ban dát, phát ban dát sần, phát ban mụn mủ, phát ban dạng mụn nước và ban đỏ. Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng tích cực và giả dược (dapagliflozin, N = 5.936, nhóm giả dược, N = 3.403), tỷ lệ phát ban tương ứng đối với dapagliflozin (1,4 %) và nhóm giả dược (1,4 %), tương ứng.

^kBáo cáo trong nghiên cứu kết cục trên tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 (DECLARE). Tần suất dựa trên tỷ lệ hàng năm.

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

**Được điều tra viên báo cáo là có thể liên quan, có khả năng liên quan hoặc liên quan đến điều trị của nghiên cứu và được báo cáo ở $\geq 0,2\%$ đối tượng và nhiều hơn 0,1% và ít nhất 3 đối tượng được điều trị với dapagliflozin 10 mg so với giả dược.

Mô tả một số tác dụng không mong muốn

Viêm âm hộ - âm đạo, viêm bao quy đầu và các bệnh nhiễm trùng sinh dục liên quan

Trong 13 nghiên cứu độ an toàn, viêm âm hộ - âm đạo, viêm bao quy đầu và các nhiễm trùng sinh dục liên quan được báo cáo ở 5,5% và 0,6% đối tượng được dùng dapagliflozin 10 mg và giả dược, tương ứng. 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 chuẩn ban đầu và hiếm khi phải yêu cầu ngừng điều trị với dapagliflozin. Những trường hợp nhiễm trùng này xảy ra thường xuyên hơn ở phụ nữ (tương ứng là 8,4% và 1,2% đối với dapagliflozin và giả dược), và những đối tượng có tiền sử bị nhiễm trùng tái phát cao hơn.

Trong nghiên cứu DECLARE, số lượng bệnh nhân có các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng của nhiễm trùng sinh dục rất ít và tương tự: 2 bệnh nhân trong mỗi nhóm dapagliflozin và giả dược.

Trong nghiên cứu DAPA-HF, không có bệnh nhân nào được báo cáo gặp các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng về nhiễm trùng sinh dục trong nhóm sử dụng dapagliflozin và một bệnh nhân trong nhóm sử dụng giả dược. Đã có 7 (0,3%) bệnh nhân có các tác dụng không mong muốn dẫn đến ngưng sử dụng do nhiễm trùng sinh dục trong nhóm sử dụng dapagliflozin và không có trong nhóm sử dụng giả dược. Trong nghiên cứu DELIVER, 1 ($< 0,1\%$) bệnh nhân trong mỗi nhóm đã được báo cáo gặp tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nhiễm trùng sinh dục. Đã có 3 (0,1%) bệnh nhân gặp các tác dụng không mong muốn dẫn đến ngưng sử dụng do nhiễm trùng sinh dục trong nhóm sử dụng dapagliflozin và không có trong nhóm sử dụng giả dược.

Trong nghiên cứu DAPA-CKD, đã có 3 (0,1%) bệnh nhân gặp các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng về nhiễm trùng sinh dục trong nhóm sử dụng dapagliflozin và không có bệnh nhân nào trong nhóm sử dụng giả dược. Đã có 3 (0,1%) bệnh nhân gặp các tác dụng không mong muốn dẫn đến ngưng sử dụng do nhiễm trùng sinh dục trong nhóm sử dụng dapagliflozin và không có trong nhóm sử dụng giả dược. Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng về nhiễm trùng sinh dục hoặc các tác dụng không mong muốn dẫn đến ngưng sử dụng thuốc do nhiễm trùng sinh dục đã được báo cáo ở bất cứ bệnh nhân nào không bị bệnh đái tháo đường.

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

Các trường hợp hoại thư Fournier đã được báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế SGLT2, bao gồm dapagliflozin.

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

Hạ đường huyết

Tỷ lệ hạ đường huyết phụ thuộc vào loại liệu pháp nền được sử dụng trong những nghiên cứu lâm sàng ở bệnh đái tháo đường.

Đối với các nghiên cứu về dapagliflozin trong đơn trị liệu, dưới dạng bổ sung cho metformin hoặc bổ sung cho sitagliptin (có hoặc không có metformin), tần suất các đợt hạ đường huyết nhẹ là tương tự ($< 5\%$) giữa các nhóm điều trị, bao gồm cả giả dược lên đến 102 tuần điều trị. Trong tất cả các nghiên cứu, các biến cố chính về hạ đường huyết là không phổ biến và tương tự các nhóm được điều trị với dapagliflozin hoặc giả dược. Các nghiên cứu với các liệu pháp bổ sung sulphonylurea và bổ sung insulin có tỷ lệ hạ đường huyết cao hơn.

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

Trong một nghiên cứu bổ sung vào insulin, các đợt hạ đường huyết nghiêm trọng đã được báo cáo ở 0,5 % và 1,0 % đối tượng được điều trị với dapagliflozin 10 mg phối hợp với insulin tương ứng ở tuần 24 và 104, và được báo cáo ở 0,5 % đối tượng được điều trị bằng nhóm giả dược và insulin ở tuần 24 và 104. Ở tuần 24 và 104, các đợt hạ đường huyết nhẹ được báo cáo lần lượt ở 40,3 % và 53,1 % đối tượng dùng dapagliflozin 10 mg phối hợp với insulin là 34,0 % và 41,6 % đối tượng được dùng giả dược phối hợp với insulin.

Trong một nghiên cứu bổ sung vào metformin và sulphonylurea, cho đến 24 tuần, không có đợt hạ đường huyết nghiêm trọng nào được báo cáo. Các đợt hạ đường huyết nhẹ được báo cáo ở 12,8 % đối tượng được dùng dapagliflozin 10 mg phối hợp metformin và sulphonylurea và ở 3,7 % đối tượng được dùng giả dược cùng với metformin và sulphonylurea.

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

Trong nghiên cứu DAPA-HF, các biến cố nghiêm trọng hạ đường huyết đã được quan sát thấy ở 4 (0,2%) bệnh nhân trong cả nhóm điều trị với dapagliflozin và giả dược. Trong nghiên cứu DELIVER, các biến cố nghiêm trọng hạ đường huyết đã được báo cáo có 6 (0,2%) bệnh nhân trong nhóm điều trị với dapagliflozin và có 7 (0,2%) bệnh nhân trong nhóm điều trị với giả dược.

Các biến cố nghiêm trọng hạ đường huyết chỉ được quan sát trên bệnh nhân bị đái tháo đường tuýp 2.

Trong nghiên cứu DAPA-CKD, các biến cố nghiêm trọng hạ đường huyết đã được báo cáo có 14 (0,7%) bệnh nhân trong nhóm điều trị với dapagliflozin và có 28 (1,3%) bệnh nhân trong nhóm điều trị với giả dược và chỉ được thực hiện trên nhưng bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2.

Giảm thể tích

Trong hồ sơ độ an toàn của 13 nghiên cứu, các phản ứng gợi ý suy giảm thể tích (bao gồm mất nước, giảm thể tích máu hoặc hạ huyết áp) đã được báo cáo ở 1,1 % và 0,7 % đối tượng được dùng dapagliflozin 10 mg và giả dược, tương ứng; phản ứng nghiêm trọng xảy ra ở < 0,2 % đối tượng tương tự nhau giữa nhóm dapagliflozin 10 mg và giả dược.

Trong nghiên cứu DECLARE, số bệnh nhân có các biến cố gợi ý suy giảm thể tích là tương tự giữa các nhóm điều trị: 213 (2,5 %) và 207 (2,4 %) ở nhóm dapagliflozin và giả dược, tương ứng. Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng được báo cáo lần lượt ở 81 (0,9 %) và 70 (0,8 %) ở nhóm dapagliflozin và giả dược. Các biến cố nhìn chung là tương tự nhau giữa các nhóm điều trị trên các phân nhóm tuổi, sử dụng thuốc lợi tiểu, huyết áp và sử dụng ACE-I/ARB. Ở những bệnh nhân có eGFR < 60 mL/phút/1,73 m² tại thời điểm ban đầu, có 19 trường hợp gặp tác dụng không mong muốn nghiêm trọng gợi ý suy giảm thể tích ở nhóm dapagliflozin và 13 trường hợp ở nhóm giả dược.

Trong nghiên cứu DAPA-HF, số bệnh nhân gặp biến cố gợi ý giảm thể tích là 170 (7,2%) trong nhóm sử dụng dapagliflozin và 153 (6,5%) trong nhóm sử dụng giả dược. Một số ít bệnh nhân gặp biến cố nghiêm trọng với những triệu chứng gợi ý giảm thể tích trong nhóm sử dụng dapagliflozin là (23 [1,0%]) so với nhóm sử dụng giả dược (38 [1,6%]). Kết quả là tương tự nhau bất kể tình trạng đái tháo đường và eGFR ban đầu. Trong nghiên cứu DELIVER, số bệnh nhân có các biến cố nghiêm trọng với những triệu chứng gợi ý giảm thể tích 35 (1,1%) trong nhóm sử dụng dapagliflozin và 31 (1,0%) trong nhóm sử dụng giả dược.

Trong nghiên cứu DAPA-CKD, số bệnh nhân có các biến cố gợi ý giảm thể tích là 120 (5,6%) trong nhóm sử dụng dapagliflozin và 84 (3,9%) trong nhóm sử dụng giả dược. Đã có 16 (0,7%) bệnh nhân có các biến cố nghiêm trọng gợi ý giảm thể tích trong nhóm sử dụng dapagliflozin và 15 (0,7%) trong nhóm sử dụng giả dược.

Nhiễm toan ceton ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2

Trong nghiên cứu DECLARE, với thời gian phơi nhiễm trung bình là 48 tháng, các biến cố của DKA đã được báo cáo ở 27 bệnh nhân ở nhóm dapagliflozin 10 mg và 12 bệnh nhân ở nhóm giả dược. Các biến cố xảy ra 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 với insulin tại thời điểm xảy ra biến cố. Các yếu tố thúc đẩy gây DKA như dự kiến ở nhóm bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2.

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

Trong nghiên cứu DAPA-CKD, các biến cố DKA không được báo cáo trên bất kỳ bệnh nhân nào trong nhóm dapagliflozin và có 2 bệnh nhân trong nhóm giả được.

Nhiễm trùng đường tiết niệu

Trong hồ sơ độ an toàn của 13 nghiên cứu, nhiễm trùng đường tiết niệu được báo cáo thường gặp hơn khi dùng dapagliflozin 10 mg so với giả được (4,7 % so với 3,5 %). Hầu hết các trường hợp nhiễm trùng đều ở mức độ nhẹ đến trung bình, và các đối tượng đáp ứng với điều trị chuẩn ban đầu và hiếm khi phải yêu cầu ngừng điều trị với dapagliflozin. Những trường hợp nhiễm trùng này xảy ra thường xuyên hơn ở phụ nữ và những đối tượng có tiền sử tái phát bệnh nhiễm trùng trước đó.

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

Trong nghiên cứu DAPA-HF, số lượng các bệnh nhân có các biến cố nghiêm trọng của nhiễm trùng đường tiết niệu là 14 (0,6%) trong nhóm dapagliflozin và 17 (0,7%) trong nhóm giả được. Đã có 5 (0,2%) bệnh nhân có biến cố dẫn đến ngưng sử dụng thuốc do nhiễm trùng đường tiết niệu trong mỗi nhóm dapagliflozin và giả được. Trong nghiên cứu DELIVER, số lượng các bệnh nhân có biến cố nghiêm trọng liên quan đến nhiễm trùng đường tiết niệu là 41 (1,3%) trong nhóm dapagliflozin và 37 (1,2%) trong nhóm giả được. Đã có 13 (0,4%) bệnh nhân có biến cố dẫn đến ngưng sử dụng thuốc do nhiễm trùng đường tiết niệu trong nhóm dapagliflozin và 9 (0,3%) bệnh nhân trong nhóm giả được.

Trong nghiên cứu DAPA-CKD, số lượng bệnh nhân có các biến cố nghiêm trọng liên quan đến nhiễm trùng đường tiết niệu là 29 (1,3%) trong nhóm dapagliflozin và 18 (0,8%) trong nhóm giả được. Đã có 8 (0,4%) bệnh nhân có biến cố dẫn đến ngưng sử dụng thuốc do nhiễm trùng đường tiết niệu trong nhóm dapagliflozin và 3 (0,1%) bệnh nhân trong nhóm giả được. Số lượng các bệnh nhân không bị bệnh đái tháo đường báo cáo các biến cố nghiêm trọng của nhiễm trùng đường tiết niệu hoặc các biến cố dẫn đến ngưng sử dụng thuốc do nhiễm trùng đường tiết niệu là tương tự giữa các nhóm điều trị (6 [0,9%] với 4 [0,6%] đối với các biến cố bất lợi nghiêm trọng và 1 [0,1%] với 0 các biến cố dẫn đến ngưng sử dụng thuốc, tương ứng trong nhóm dapagliflozin và nhóm giả được).

Tăng creatinin

Các phản ứng không mong muốn liên quan đến tăng creatinin được phân thành nhóm (ví dụ: giảm độ thanh thải creatinin ở thận, suy thận, tăng creatinin máu và giảm mức lọc cầu thận).

Trong hồ sơ độ an toàn của 13 nghiên cứu, nhóm biến cố này được báo cáo ở 3,2% và 1,8% bệnh nhân được dùng dapagliflozin 10 mg và giả dược, tương ứng. Ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường hoặc suy thận nhẹ (eGFR ban đầu ≥ 60 mL/phút/1,73 m²), nhóm biến cố này được báo cáo ở 1,3 % và 0,8 % bệnh nhân dùng dapagliflozin 10 mg và giả dược, tương ứng. Những biến cố này phổ biến hơn ở những bệnh nhân có eGFR ban đầu ≥ 30 và <60 mL/phút/1,73 m² (18,5% dapagliflozin 10 mg so với 9,3 % giả dược).

Đánh giá thêm ở bệnh nhân có các tác dụng không mong muốn liên quan đến thận cho thấy hầu hết có sự thay đổi creatinin huyết thanh ≤ 44 micromol/L ($\leq 0,5$ mg/dL) so với ban đầu. Sự gia tăng creatinin thường thoáng qua khi điều trị liên tục hoặc có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị. Trong nghiên cứu DECLARE, bao gồm cả bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân suy thận (eGFR dưới 60 mL/phút/1,73 m²), 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 năm, eGFR trung bình cao hơn một chút ở nhóm dapagliflozin so với nhóm giả dược.

Trong nghiên cứu DAPA-HF và DELIVER, eGFR giảm theo thời gian ở cả nhóm sử dụng giả dược và nhóm sử dụng dapagliflozin. Trong nghiên cứu DAPA-HF, ban đầu giảm eGFR trung bình là -4,3 mL/phút/1,73 m² trong nhóm dapagliflozin và -1,1 mL/phút/1,73 m² trong nhóm giả dược. Tại thời điểm tháng thứ 20, thay đổi kể từ thời điểm ban đầu của eGFR là tương tự giữa các nhóm điều trị: -5,3 mL/phút/1,73 m² trong nhóm dapagliflozin và -4,5 mL/phút/1,73 m² trong nhóm giả dược. Trong nghiên cứu DELIVER, eGFR trung bình giảm tại thời điểm một tháng là -3,7 mL/phút/1,73 m² trong nhóm sử dụng dapagliflozin và -0,4 mL/phút/1,73 m² trong nhóm sử dụng giả dược. Tại thời điểm 24 tháng, thay đổi kể từ thời điểm ban đầu của eGFR là tương tự giữa các nhóm: -4,2 mL/phút/1,73 m² trong nhóm dapagliflozin và -3,2 mL/phút/1,73 m² trong nhóm giả dược.

Trong nghiên cứu DAPA-CKD, eGFR giảm theo thời gian ở cả nhóm dapagliflozin và nhóm giả dược. Thời điểm đầu (ngày 14) eGFR trung bình giảm -4,0 mL/phút/1,73 m² trong nhóm dapagliflozin và -0,8 mL/phút/1,73 m² trong nhóm giả dược. Thời điểm 28 tháng, thay đổi từ kể thời điểm ban đầu của eGFR là -7,4 mL/phút/1,73 m² trong nhóm dapagliflozin và -8,6 mL/phút/1,73 m² trong nhóm giả dược.

Nhóm trẻ em

Dữ liệu an toàn của dapagliflozin được quan sát thấy trong một nghiên cứu lâm sàng ở trẻ từ 10 tuổi trở lên bị đái tháo đường tuýp 2 là tương tự như những quan sát được trên những nghiên cứu ở người trưởng thành.

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác, khuyến bệnh nhân thông báo các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Dapagliflozin không cho thấy bất kỳ độc tính nào ở người khỏe mạnh ở liều đơn lên đến 500 mg

(gấp 50 lần liều khuyến cáo tối đa ở người). Những đối tượng này có nồng độ glucose trong nước tiểu phát hiện được trong một khoảng thời gian phụ thuộc liều dùng (ít nhất 5 ngày đối với liều 500 mg), không có báo cáo về mất nước, hạ huyết áp hoặc mất cân bằng điện giải và kéo dài khoảng QTc có ý nghĩa lâm sàng. Tỷ lệ hạ đường huyết tương tự như giả dược. Trong các nghiên cứu lâm sàng khi dùng liều 1 lần/ ngày lên đến 100 mg (gấp 10 lần liều khuyến cáo tối đa ở người) trong 2 tuần ở người khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2, tỷ lệ hạ đường huyết cao hơn một chút so với giả dược và không liên quan đến liều dùng. Tỷ lệ gặp các tác dụng không mong muốn bao gồm mất nước hoặc hạ huyết áp tương tự như giả dược và không có thay đổi có ý nghĩa lâm sàng liên quan đến liều trong các thông số xét nghiệm, bao gồm nồng độ chất điện giải trong huyết thanh và dấu ấn sinh học về chức năng thận.

Trong trường hợp quá liều, điều trị hỗ trợ thích hợp nên được bắt đầu 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: Thuốc ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2).

Mã ATC: A10BK01.

Cơ chế tác dụng

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

Dapagliflozin ức chế SGLT2 làm giảm tái hấp thu glucose từ dịch lọc cầu thận ở ống lượn gần đồng thời giảm tái hấp thu natri, dẫn đến bài tiết glucose trong nước tiểu và lợi tiểu thẩm thấu. Do đó, dapagliflozin làm tăng vận chuyển natri đến ống lượn xa, làm tăng phản hồi ống thận-cầu thận và làm giảm áp lực nội cầu thận. Kết hợp với lợi tiểu thẩm thấu dẫn đến làm giảm quá tải thể tích, giảm huyết áp, giảm tiền gánh và hậu gánh, nó có thể tác động có lợi đến tái cấu trúc tim và chức năng tâm trương, đồng thời bảo tồn chức năng thận. Lợi ích của dapagliflozin trên tim và thận là các lợi ích cộng thêm bên cạnh hiệu quả làm giảm glucose huyết và không bị giới hạn trên bệnh nhân đái tháo đường đã được chứng minh trong các nghiên cứu DAPA-HF, DELIVER và DAPA-CKD. Các lợi ích khác như làm tăng hematocrit và giảm cân.

Dapagliflozin cải thiện cả mức đường huyết đói và đường huyết sau khi ăn bằng cách giảm tái hấp thu glucose tại thận dẫn đến bài tiết glucose vào nước tiểu. Sự bài tiết glucose (tác dụng glucuretic) được ghi nhận sau liều đầu tiên, tiếp tục qua 24 giờ dùng thuốc và duy trì trong suốt quá trình điều trị. Lượng glucose thải qua thận theo cơ chế này phụ thuộc vào nồng độ glucose trong máu và độ lọc cầu thận (GFR). Do đó, người có nồng độ glucose huyết bình thường và/ hoặc GFR thấp, dapagliflozin ít có nguy cơ gây hạ đường huyết, số lượng glucose bị lọc ít và có thể được tái hấp thu bởi SGLT1 và chất vận chuyển SGLT2 không bị khóa. Dapagliflozin không làm suy giảm quá trình sản xuất glucose nội sinh do giảm glucose trong máu. Dapagliflozin hoạt động độc lập với sự tiết insulin và tác dụng của insulin. Đã ghi nhận sự cải thiện chỉ số mô hình

đánh giá chức năng tế bào beta bằng hằng định nội môi (HOMA beta-cell) trong các nghiên cứu lâm sàng với dapagliflozin.

SGLT2 xuất hiện chọn lọc ở thận. Dapagliflozin không ức chế các yếu tố vận chuyển glucose quan trọng để vận chuyển glucose vào mô ngoại biên và đặc hiệu trên SGLT2 > 1,400 lần so với SGLT1 là yếu tố vận chuyển chủ yếu để hấp thu glucose ở ruột.

Tác động dược lực học

Dapagliflozin làm tăng lượng glucose bài tiết qua nước tiểu trên cả người khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2. Khoảng 70 g glucose bài tiết vào nước tiểu mỗi ngày (tương đương 280 kcal/ ngày) ở liều dapagliflozin 10 mg/ ngày ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 trong 12 tuần. Đã có bằng chứng về sự bài tiết glucose ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 dùng dapagliflozin 10 mg/ ngày duy trì đến 2 năm.

Dapagliflozin gây ra sự bài tiết glucose qua nước tiểu dẫn đến lợi tiểu thẩm thấu và tăng lượng nước tiểu ở những người mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2. Tăng thể tích nước tiểu ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg được duy trì sau 12 tuần và đạt khoảng 375 mL/ngày. Sự gia tăng thể tích nước tiểu có liên quan đến sự tăng bài tiết natri qua nước tiểu ở mức độ nhỏ và thoáng qua mà không liên quan đến sự thay đổi nồng độ natri trong huyết thanh.

Sự bài tiết acid uric qua nước tiểu cũng tăng thoáng qua (trong 3 - 7 ngày) và kèm theo giảm acid uric huyết thanh kéo dài. Ở tuần 24, nồng độ acid uric huyết thanh giảm từ -48,3 đến -18,3 micromol/L (-0,87 đến -0,33 mg/dL).

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Dapagliflozin hấp thu tốt và nhanh sau khi uống. Nồng độ dapagliflozin tối đa trong huyết tương (C_{max}) thường đạt được trong vòng 2 giờ sau khi uống thuốc vào lúc đói. Giá trị C_{max} và AUC_τ trung bình ở trạng thái ổn định của dapagliflozin sau khi dùng liều 10 mg dapagliflozin một lần mỗi ngày lần lượt là 158 ng/ mL và 628 ng giờ/ mL. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống của dapagliflozin sau khi dùng liều 10 mg là 78 %. Dùng thuốc với bữa ăn giàu chất béo làm giảm C_{max} của dapagliflozin đến 50 % và kéo dài T_{max} khoảng 1 giờ, nhưng không ảnh hưởng đến AUC so với dùng thuốc khi đói. Những thay đổi này không có ý nghĩa lâm sàng. Do đó, dapagliflozin có thể uống trong hoặc ngoài bữa ăn.

Phân bố

Dapagliflozin gắn kết với protein khoảng 91 %. Gắn kết protein không bị ảnh hưởng do các tình trạng bệnh khác nhau (như suy gan hoặc suy thận). Thể tích phân bố trung bình của dapagliflozin ở trạng thái ổn định là 118 L.

Chuyển hóa

Dapagliflozin chuyển hóa mạnh và chủ yếu thành dapagliflozin 3-O-glucuronid, là chất chuyển

hóa không có hoạt tính. Dapagliflozin 3-O-glucuronid hoặc các chất chuyển hóa khác không đóng góp vào tác dụng giảm glucose máu. Dapagliflozin 3-O-glucuronid được tạo thành thông qua UGT1A9, một enzym có ở gan và thận, và sự chuyển hóa qua CYP là con đường thanh thải thứ yếu ở người.

Thải trừ

Thời gian bán thải trung bình ($t_{1/2}$) của dapagliflozin ở người khỏe mạnh là 12,9 giờ sau khi uống liều dapagliflozin 10 mg. Độ thanh thải toàn phần trung bình của dapagliflozin khi tiêm tĩnh mạch là 207 mL/ phút. Dapagliflozin và các chất chuyển hóa liên quan thải trừ chủ yếu qua thận vào nước tiểu với dạng dapagliflozin không đổi ít hơn 2 %. Sau khi dùng [14 C]-dapagliflozin 50 mg, 96 % được tìm thấy, 75 % trong nước tiểu và 21 % trong phân. Trong phân, khoảng 15 % liều dùng được bài tiết dưới dạng thuốc nguyên thủy.

Tính tuyến tính

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

Đối tượng đặc biệt

Suy thận

Ở trạng thái ổn định (20 mg dapagliflozin 1 lần/ ngày trong 7 ngày), bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 bị suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng (được xác định bằng độ thanh thải huyết thanh iohexol) có nồng độ và thời gian tiếp xúc trung bình của dapagliflozin cao hơn tương ứng 32 %, 60 % và 87 % so với bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có chức năng thận bình thường. Sự bài tiết glucose qua nước tiểu ở trạng thái ổn định 24 giờ phụ thuộc nhiều vào chức năng thận và lượng glucose bài tiết ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có chức năng thận bình thường, suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng tương ứng là 85, 52, 48 và 11 g glucose/ ngày. Chưa biết ảnh hưởng của lọc máu đến nồng độ và thời gian tiếp xúc của dapagliflozin. Tác động suy giảm chức năng thận khi phơi nhiễm toàn thân đã được đánh giá ở nhóm dược động học quần thể. Đồng nhất với các kết quả trước đó, diện tích dưới đường cong AUC được dự đoán ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn cao hơn so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường, và không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa bệnh nhân mắc và không mắc đái tháo đường tuýp 2.

Suy gan

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

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

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

Trẻ em

Dược động học và dược lực học (glucosuria) ở trẻ em có độ tuổi từ 10-17 mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2 tương tự như những quan sát thấy ở bệnh nhân trưởng thành mắc đái tháo đường tuýp 2.

Giới tính

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

Chủng tộc

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

Cân nặng

Phơi nhiễm với dapagliflozin giảm khi cân nặng tăng. Do đó, sự phơi nhiễm với dapagliflozin tăng trên bệnh nhân nhẹ cân và giảm trên bệnh nhân nặng cân. Tuy nhiên, khác biệt về phơi nhiễm không có ý nghĩa lâm sàng.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

Hộp 10 vỉ x 10 viên.

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

Điều kiện bảo quản:

Để thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

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

Cơ sở sản xuất:



DAVIPHARM

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ

(DAVIPHARM)

Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0274.3567.687

Fax: 0274.3567.688