

FARDEMPA 5 - FARDEMPA 10

1. Tên thuốc: Fardempa 5 – Fardempa 10

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến của bác sĩ

Không dùng khi thuốc đã hết hạn sử dụng, viên thuốc bị vỡ, biến màu...

3. Thành phần công thức thuốc:

Viên nén bao phim Fardempa 5

Thành phần dược chất: Dapagliflozin (dưới dạng Dapagliflozin propanediol monohydrat) 5mg

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể 102, lactose monohydrat, crospovidon, silicon dioxyd keo khan, magnesi stearat, Opadry AMB II white (polyvinyl alcol, talc, titan dioxyd, glyceryl monodicaprylocaprat, natri lauryl sulfat), oxyd sắt vàng vừa đủ 1 viên.

Viên nén bao phim Fardempa 10

Thành phần dược chất: Dapagliflozin (dưới dạng Dapagliflozin propanediol monohydrat) 10mg

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể 102, lactose monohydrat, crospovidon, silicon dioxyd keo khan, magnesi stearat, Opadry AMB II white (polyvinyl alcol, talc, titan dioxyd, glyceryl monodicaprylocaprat, natri lauryl sulfat), oxyd sắt vàng vừa đủ 1 viên.

4. Dạng bào chế: Viên nén bao phim

Mô tả sản phẩm:

Fardempa 5: Viên nén bao phim hình trụ, hai mặt lõm màu vàng, mặt viên nhẵn, cạnh và thành viên lành lặn.

Fardempa 10: Viên nén bao phim hình trụ, hai mặt lõm màu vàng, mặt viên nhẵn, cạnh và thành viên lành lặn.

5. Chỉ định:

Đái tháo đường típ 2

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

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

Suy tim

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

Bệnh thận mạn tính

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

6. Cách dùng, liều dùng:

Liều lượng

Đái tháo đường týp 2

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

Khi sử dụng dapagliflozin kết hợp với insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin, chẳng hạn như sulfonylurea, có thể cân nhắc dùng liều insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết (xem phần 11 và 12).

Suy tim

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

Bệnh thận mạn tính

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

Các đối tượng đặc biệt

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều dựa trên chức năng thận.

Không khuyến cáo khởi đầu điều trị bằng dapagliflozin ở những bệnh nhân có tỷ lệ lọc cầu thận ước tính (eGFR) < 15 mL/phút/1,73m².

Ở những bệnh nhân đái tháo đường týp 2, hiệu quả hạ glucose của dapagliflozin giảm khi eGFR < 45 mL/phút/1,73m² và có khả năng không có hiệu quả ở những bệnh nhân bị suy thận nặng. Do đó, nếu eGFR giảm xuống dưới 45 mL/phút/1,73m², nên cân nhắc điều trị hạ glucose bổ sung ở những bệnh nhân bị đái tháo đường týp 2 (xem phần 8, 12, 14 và 15).

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình. Ở bệnh nhân suy gan nặng, liều khởi đầu khuyến cáo là 5mg. Nếu dung nạp tốt, có thể tăng liều đến 10mg (xem phần 8 và 15).

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Không khuyến cáo điều chỉnh liều theo độ tuổi.

Trẻ em

Không cần điều chỉnh liều để điều trị đái tháo đường týp 2 ở trẻ em từ 10 tuổi trở lên. Hiện chưa có dữ liệu cho trẻ em dưới 10 tuổi.

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

Cách dùng

Dapagliflozin có thể uống 1 lần/ngày vào bất kỳ thời điểm nào trong ngày, trong hoặc ngoài bữa ăn. Nên uống nguyên viên thuốc.

7. Chống chỉ định:

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Suy thận

Có ít kinh nghiệm về việc khởi trị bằng dapagliflozin ở những bệnh nhân có eGFR < 25 mL/phút/1,73m² và không có kinh nghiệm về việc khởi trị ở những bệnh nhân có eGFR < 15 mL/phút/1,73m². Do đó, không khuyến cáo khởi trị bằng dapagliflozin ở những bệnh nhân có eGFR < 15 mL/phút/1,73m² (xem phần 6).

Hiệu quả hạ glucose của dapagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận và giảm ở những bệnh nhân có eGFR < 45 mL/phút/1,73m² và có khả năng không có hiệu quả ở những bệnh nhân suy thận nặng (xem phần 6, 14 và 15).

032
TY
AN
HAI
NG
CO
P.H

Ở những bệnh nhân suy thận trung bình ($\text{eGFR} < 60 \text{ mL/phút/1,73m}^2$), tỷ lệ bệnh nhân được điều trị bằng dapagliflozin gặp phải phản ứng có hại là tăng hormone tuyến cận giáp (PTH) và hạ huyết áp cao hơn so với giả dược.

Suy gan

Kinh nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân suy gan còn hạn chế. Nồng độ và thời gian tiếp xúc của dapagliflozin tăng ở bệnh nhân suy gan nặng (xem phần 6 và 15).

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

Do cơ chế tác dụng, dapagliflozin làm tăng bài tiết nước tiểu có thể dẫn đến giảm huyết áp ở mức trung bình được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng có thể biểu hiện rõ hơn ở bệnh nhân có nồng độ glucose trong máu rất cao.

Nên thận trọng đối với bệnh nhân có nguy cơ tụt huyết áp do dapagliflozin, như bệnh nhân đang điều trị với thuốc chống tăng huyết áp có tiền sử hạ huyết áp hoặc bệnh nhân cao tuổi.

Trong trường hợp xuất hiện những điều kiện có thể dẫn đến giảm thể tích tuần hoàn (như bệnh đường tiêu hóa), cần theo dõi cẩn thận tình trạng thể tích (như khám tổng quát, đo huyết áp, xét nghiệm bao gồm hematocrit và chất điện giải). Nên tạm ngưng điều trị bằng dapagliflozin cho những bệnh nhân đang bị giảm thể tích tuần hoàn cho đến khi đã điều chỉnh được tình trạng giảm thể tích (xem phần 12).

Nhiễm toan ceton do đái tháo đường

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

Nguy cơ nhiễm toan 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 nhiễm toan ceton ngay lập tức nếu những triệu chứng này xảy ra, bất kể mức đường huyết.

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

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

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

Những bệnh nhân có nguy cơ mắc DKA cao hơn bao gồm những bệnh nhân có dự trữ chức năng tế bào beta thấp (ví dụ bệnh nhân đái tháo đường type 2 có C-peptid thấp hoặc đái tháo đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn (LADA) hoặc bệnh nhân có tiền sử viêm tụy), bệnh nhân có tình trạng dẫn đến hạn chế ăn uống hoặc mất nước nghiêm trọng, bệnh nhân cần giảm liều insulin và bệnh nhân có nhu cầu insulin tăng do bệnh nội khoa cấp tính, phẫu thuật hoặc lạm dụng rượu. Thuốc ức chế SGLT2 nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này.

Không nên khởi động lại điều trị bằng thuốc ức chế SGLT2 ở những bệnh nhân bị DKA trong khi đang điều trị bằng thuốc ức chế SGLT2, trừ khi xác định và giải quyết được yếu tố nguy cơ khác.

Trong các nghiên cứu về bệnh đái tháo đường týp 1 với dapagliflozin, DKA được báo cáo với tần suất thường gặp. Dapagliflozin không nên được sử dụng để điều trị bệnh nhân đái tháo đường týp 1.

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

Các trường hợp bị viêm mô hoại tử vùng đáy chậu (hoại tử Fournier) sau khi thuốc lưu hành trên thị trường đã được báo cáo ở bệnh nhân nam và nữ dùng thuốc ức chế SGLT2 (xem phần 12). Đây là một biến cố hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và có khả năng đe dọa tính mạng, đòi hỏi phải can thiệp phẫu thuật khẩn cấp và điều trị bằng kháng sinh.

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

Nhiễm trùng đường tiết niệu

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

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

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

Bệnh nhân cao tuổi thường có suy giảm chức năng thận và/hoặc sử dụng thuốc chống tăng huyết áp có thể làm thay đổi chức năng thận như thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE-I) và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II týp 1 (ARB). Những khuyến cáo đối với bệnh nhân suy thận cũng dành cho bệnh nhân cao tuổi và tất cả các đối tượng bệnh nhân (xem phần 6, 8, 12 và 14).

Suy tim

Kinh nghiệm trên bệnh nhân suy tim độ IV theo phân loại NYHA còn hạn chế.

Bệnh thận mạn tính

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

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

Tăng hematocrit

Đã có ghi nhận tăng hematocrit khi điều trị với dapagliflozin (xem phần 12). Do đó, cần theo dõi và điều tra bệnh lý huyết học tiềm ẩn đối với bệnh nhân đã có tăng hematocrit.

Cắt cụt chi dưới

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

Xét nghiệm nước tiểu

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

Lactose

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

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Phụ nữ có thai

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

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

Phụ nữ cho con bú

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

Khả năng sinh sản

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

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

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

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác của thuốc

Tương tác dược lực học

Thuốc lợi tiểu

Dapagliflozin có thể làm tăng tác dụng lợi tiểu của thiazid, thuốc lợi tiểu quai và có thể làm tăng nguy cơ mất nước và hạ huyết áp (xem phần 8).

Insulin và các thuốc kích thích tiết insulin

Insulin và các thuốc kích thích tiết insulin như sulphonylure có thể gây hạ đường huyết. Do đó, cần dùng liều thấp insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin để hạn chế nguy cơ hạ đường huyết khi dùng kết hợp với dapagliflozin ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 (xem phần 6 và 12).

Tương tác dược động học

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

Trong các nghiên cứu *in vitro*, dapagliflozin không ức chế cytochrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, cũng không gây cảm ứng CYP1A2, CYP2B6 hoặc CYP3A4. Do đó, dapagliflozin không ảnh hưởng đến sự thanh thải qua chuyển hóa của các thuốc dùng chung được chuyển hóa bởi các enzym này.

Tác động của các thuốc khác trên dapagliflozin

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

Khi sử dụng đồng thời dapagliflozin với rifampicin (chất cảm ứng nhiều chất vận chuyển tích cực và các enzyme chuyển hóa thuốc), đã ghi nhận nồng độ và thời gian tiếp xúc (AUC) của dapagliflozin giảm 22%, nhưng không có tác động có ý nghĩa lâm sàng đến bài tiết glucose vào nước tiểu trong 24 giờ. Không khuyến cáo điều chỉnh liều. Không có tác động có ý nghĩa lâm sàng với các thuốc gây cảm ứng khác (ví dụ carbamazepin, phenytoin, phenobarbital).

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

Tác động của dapagliflozin trên các thuốc khác

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

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

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

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

Trẻ em

Nghiên cứu về tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

Tương kỵ của thuốc

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

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Tóm tắt dữ liệu an toàn

Đái tháo đường týp 2

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

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

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

Phản ứng có hại thường gặp nhất được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng là nhiễm trùng đường sinh dục.

Suy tim

Trong nghiên cứu kết quả trên tim mạch của dapagliflozin ở những bệnh nhân suy tim có phân suất tống máu giảm (nghiên cứu DAPA-HF), 2.368 bệnh nhân được điều trị với dapagliflozin 10 mg và 2.368 bệnh nhân dùng giả dược trong thời gian trung bình là 18 tháng. Đối tượng bao gồm những bệnh nhân đái tháo đường tít 2, không mắc đái tháo đường, và những bệnh nhân có eGFR ≥ 30 mL/phút/1,73 m². Trong nghiên cứu kết quả trên tim mạch của dapagliflozin ở những bệnh nhân suy tim có phân suất tống máu thất trái > 40% (DELIVER), 3.126 bệnh nhân được điều trị với dapagliflozin 10 mg và 3.127 bệnh nhân dùng giả dược trong thời gian trung bình là 27 tháng. Đối tượng bao gồm những bệnh nhân đái tháo đường tít 2, không mắc đái tháo đường và những bệnh nhân có eGFR ≥ 25 mL/phút/1,73 m².

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

Bệnh thận mạn tính

Trong nghiên cứu kết quả trên thận của dapagliflozin ở những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính (DAPA-CKD), 2.149 bệnh nhân được điều trị với dapagliflozin 10 mg và 2.149 bệnh nhân dùng giả dược trong thời gian trung bình là 27 tháng. Đối tượng bao gồm những bệnh nhân đái tháo đường tít 2 và không mắc đái tháo đường, với $25 \leq \text{eGFR} \leq 75$ mL/phút/1,73 m². Tiếp tục điều trị nếu eGFR giảm xuống mức dưới 25 mL/phút/1,73 m².

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

Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi

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

Bảng 1. Các phản ứng bất lợi trong thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược^a theo dõi sau khi đưa ra thị trường

Hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp*	Ít gặp**	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trên da và phần phụ		Viêm âm hộ - âm đạo, viêm quy đầu và các nhiễm trùng đường sinh dục ^{*,b,c} Nhiễm trùng đường tiết niệu ^{*,b,d}	Nhiễm nấm**		Viêm mô hoại tử vùng đáy chậu (hoại tử Fournier) ^{b,i}

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Hạ đường huyết (khi dùng chung với SU hoặc insulin) ^b		Giảm thể tích tuần hoàn ^{b,e} Khát**	Nhiễm toan ceton do đái tháo đường (khi dùng trong đái tháo đường tít 2) ^{b,i,k}	
Rối loạn hệ thần kinh		Chóng mặt			
Rối loạn tiêu hóa			Táo bón** Khô miệng**		
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban ^j			Phù mạch
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Đau lưng*			
Rối loạn thận và tiết niệu		Khó tiểu Đa niệu ^{*,f}	Tiểu đêm**		Viêm ống thận kẽ
Rối loạn hệ sinh dục và tuyến vú			Ngứa âm đạo - âm hộ** Ngứa đường sinh dục**		
Cận lâm sàng		Tăng hematocrit ^g Giảm độ thanh thải creatinin tại thận khi bắt đầu điều trị ^b Rối loạn lipid máu ^h	Tăng creatinin trong máu khi bắt đầu điều trị ^{**,b} Tăng urê máu** Giảm cân**		

^a Bảng này trình bày dữ liệu đến 24 tuần (ngắn hạn) không tính đến điều trị tăng cường.

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

^c Viêm âm đạo - âm hộ, viêm quy đầu và các nhiễm trùng đường sinh dục bao gồm các thuật ngữ khác thường được dùng như: viêm nhiễm âm đạo - âm hộ do nấm, nhiễm trùng âm đạo, viêm quy đầu, nhiễm nấm sinh dục, nhiễm nấm *Candida* âm đạo - âm hộ, viêm âm đạo - âm hộ, nhiễm nấm *Candida* quy đầu, nhiễm nấm *Candida* sinh dục, nhiễm trùng sinh dục, nhiễm trùng sinh dục nam giới, nhiễm trùng dương vật, viêm âm hộ, viêm âm đạo do vi khuẩn, áp-xe âm hộ.

^d Nhiễm trùng đường tiết niệu bao gồm các thuật ngữ thường được dùng sau đây, được liệt kê theo thứ tự tần suất báo cáo: nhiễm trùng đường tiết niệu, viêm bàng quang, nhiễm trùng đường tiết niệu do *Escherichia*, nhiễm trùng đường niệu sinh dục, viêm bể thận, viêm vùng tam giác bàng quang, viêm niệu đạo, nhiễm trùng thận và viêm tuyến tiền liệt.

^e Giảm thể tích tuần hoàn bao gồm các thuật ngữ khác thường được dùng như: mất nước, giảm thể tích máu, hạ huyết áp.

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

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

^h Phần trăm thay đổi trung bình so với ban đầu của dapagliflozin 10 mg so với giả dược tương ứng như sau: cholesterol toàn phần 2,5% so với 0,0% HDL cholesterol 6,0% so với 2,7%; LDL cholesterol 2,9% so với -1,0% ; triglycerid -2,7% so với -0,7% .

ⁱ Xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.

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

^k Được báo cáo trong nghiên cứu dự hậu tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 (DECLARE). Tần suất dựa trên tỷ lệ hàng năm.

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

** Ghi nhận bởi nghiên cứu viên là có thể liên quan, hầu như liên quan hoặc liên quan đến điều trị của nghiên cứu và ghi nhận ở $\geq 0,2\%$ bệnh nhân và có thêm $\geq 1\%$ và ít nhất 3 bệnh nhân nữa điều trị với dapagliflozin 10 mg so với giả dược.

Mô tả các phản ứng bất lợi được lựa chọn

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

Trong phân tích gộp dữ liệu an toàn của 13 nghiên cứu, viêm âm hộ - âm đạo, viêm quy đầu và các nhiễm trùng đường sinh dục được ghi nhận ở nhóm dùng dapagliflozin 10 mg và ở nhóm dùng giả dược tương ứng là 5,5% và 0,6%. Hầu hết các nhiễm trùng từ nhẹ đến trung bình và bệnh nhân đáp ứng với đợt đầu điều trị bằng phương pháp điều trị chuẩn và hiếm khi phải ngưng điều trị với dapagliflozin. Các nhiễm trùng này thường xảy ra hơn ở nữ giới (tương ứng là 8,4% và 1,2% đối với dapagliflozin và giả dược) và bệnh nhân có tiền sử nhiễm trùng thường hay tái phát hơn.

Trong nghiên cứu DECLARE, số lượng bệnh nhân gặp các biến cố bất lợi nghiêm trọng do nhiễm trùng sinh dục rất ít và phân bố đều: 2 bệnh nhân trong mỗi nhóm dùng dapagliflozin và giả dược.

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 bệnh nhân ở nhóm giả dược. Có 7 (0,3%) bệnh nhân có các biến cố bất lợi dẫn đến ngừng thuốc do nhiễm trùng sinh dục ở nhóm dapagliflozin và không có bệnh nhân nào ở nhóm giả dược. Trong nghiên cứu DELIVER, 1 ($< 0,1\%$) bệnh nhân ở mỗi nhóm báo cáo một biến cố bất lợi nghiêm trọng về nhiễm trùng sinh dục. Có 3 (0,1%) bệnh nhân có các biến cố bất lợi dẫn đến ngừng thuốc do nhiễm trùng sinh dục ở nhóm dapagliflozin và không có bệnh nhân nào ở nhóm giả dược.

Trong nghiên cứu DAPA-CKD, có 3 (0,1%) bệnh nhân có các biến cố bất lợi nghiêm trọng về nhiễm trùng sinh dục trong nhóm dapagliflozin và không có bệnh nhân nào trong nhóm giả dược. Có 3 (0,1%) bệnh nhân có các biến cố bất lợi dẫn đến ngừng thuốc do nhiễm trùng sinh dục trong nhóm dapagliflozin và không có bệnh nhân nào trong nhóm giả dược. Không có báo cáo nào về các biến cố bất lợi nghiêm trọng về nhiễm trùng sinh dục hoặc các biến cố bất lợi dẫn đến ngừng thuốc do nhiễm trùng sinh dục đối với bất kỳ bệnh nhân nào không mắc đái tháo đường.

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

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

Các trường hợp hoại tử Fournier đã được báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế SGLT2, bao gồm dapagliflozin (xem phần 8).

Trong nghiên cứu DECLARE với 17.160 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có thời gian dùng thuốc trung bình là 48 tháng, tổng cộng có 6 trường hợp hoại tử Fournier được báo cáo: 1 trường hợp ở nhóm được điều trị bằng dapagliflozin và 5 trường hợp ở nhóm dùng giả dược.

Hạ đường huyết

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

Trong các nghiên cứu dapagliflozin đơn trị liệu, trị liệu phối hợp bổ sung với metformin hoặc phối hợp bổ sung với sitagliptin (cùng hoặc không cùng với metformin) đến 102 tuần điều trị, tần suất các cơn hạ đường huyết nhẹ tương đương nhau ($< 5\%$) giữa các nhóm điều trị, kể cả nhóm dùng giả dược. Trong tất cả các nghiên cứu, các cơn hạ đường huyết nặng ít gặp và tương đương giữa nhóm điều trị bằng dapagliflozin hoặc giả dược. Các nghiên cứu trị liệu phối hợp bổ sung với sulfonylurea và với insulin có tỷ lệ hạ đường huyết cao hơn (xem phần 11).

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

Trong một nghiên cứu phối hợp bổ sung với insulin, ở tuần 24 và 104, các cơn hạ đường huyết nặng ở nhóm điều trị với dapagliflozin 10 mg phối hợp với insulin tương ứng là 0,5% và 1,0% và ở nhóm dùng giả dược phối hợp với insulin là 0,5%. Ở tuần 24 và tuần 104, các cơn hạ đường huyết nhẹ ở nhóm điều trị với dapagliflozin 10 mg phối hợp với insulin tương ứng là 40,3% và 53,1% và ở nhóm dùng giả dược phối hợp với insulin tương ứng là 34,0% và 41,6%.

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

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

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

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

Giảm thể tích tuần hoàn

Trong phân tích gộp dữ liệu an toàn của 13 nghiên cứu, các phản ứng liên quan đến giảm thể tích (bao gồm mất nước, giảm thể tích máu hoặc hạ huyết áp) đã được ghi nhận ở nhóm dùng dapagliflozin 10 mg và ở nhóm dùng giả dược tương ứng là 1,1% và 0,7%; các phản ứng nghiêm trọng xảy ra ở $< 0,2\%$ bệnh nhân tương đương nhau ở nhóm dùng dapagliflozin 10 mg và nhóm dùng giả dược (xem phần 8).

Trong nghiên cứu DECLARE, số lượng bệnh nhân có các biến cố liên quan đến giảm thể tích được phân bổ đều giữa các nhóm điều trị: 213 (2,5%) ở nhóm dùng dapagliflozin và 207 (2,4%) ở nhóm dùng giả dược. Các biến cố có hại nghiêm trọng được báo cáo ở lần lượt là 81 (0,9%) ở nhóm dapagliflozin và 70 (0,8%) ở nhóm giả dược. Các biến cố nhìn chung phân bổ đều giữa các nhóm điều trị trên các phân nhóm về tuổi tác, dùng thuốc lợi tiểu, tăng huyết áp và dùng thuốc ức chế men

chuyển angiotensin (ACE-I)/thuốc chặn thụ thể angiotensin II type 1 (ARB). Ở những bệnh nhân có eGFR < 60 mL/phút/1,73 m² lúc ban đầu, có 19 bệnh nhân có biến cố có hại nghiêm trọng liên quan đến giảm thể tích trong nhóm dapagliflozin và 13 bệnh nhân trong nhóm giả dược.

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

Trong nghiên cứu DAPA-CKD, số bệnh nhân có các biến cố liên quan đến giảm thể tích là 120 (5,6%) ở nhóm dapagliflozin và 84 (3,9%) ở nhóm giả dược. Có 16 (0,7%) bệnh nhân có các biến cố nghiêm trọng liên quan đến giảm thể tích ở nhóm dapagliflozin và 15 (0,7%) bệnh nhân ở nhóm giả dược.

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

Trong nghiên cứu DECLARE, với thời gian dùng thuốc lên đến 48 tháng, ghi nhận 27 bệnh nhân có biến cố ngoại ý nhiễm toan ceton do đái tháo đường ở nhóm dapagliflozin 10 mg và 12 bệnh nhân ở nhóm giả dược. Các biến cố xảy ra rải đều trong suốt khoảng thời gian nghiên cứu. Trong số 27 bệnh nhân bị nhiễm toan ceton do đái tháo đường trong nhóm dapagliflozin, 22 bệnh nhân đang điều trị đồng thời với insulin tại thời điểm xảy ra biến cố. Yếu tố nguy cơ nhiễm toan ceton do đái tháo đường đã được dự đoán ở nhóm dân số đái tháo đường type 2 (xem phần 8).

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

Trong nghiên cứu DAPA-CKD, các biến cố nhiễm toan ceton do đái tháo đường không được báo cáo ở bất kỳ bệnh nhân nào trong nhóm dapagliflozin và ở 2 bệnh nhân đái tháo đường type 2 trong nhóm giả dược.

Nhiễm trùng đường tiết niệu

Trong phân tích gộp dữ liệu an toàn của 13 nghiên cứu lâm sàng, nhiễm trùng đường tiết niệu được ghi nhận thường xuyên hơn đối với bệnh nhân dùng dapagliflozin 10 mg so với giả dược (tương ứng là 4,7% so với 3,5%; xem phần 8). Hầu hết các nhiễm trùng từ nhẹ đến trung bình và bệnh nhân đáp ứng với đợt đầu điều trị bằng phác đồ điều trị chuẩn và hiếm khi phải ngưng điều trị với dapagliflozin. Các nhiễm trùng này thường xảy ra hơn ở nữ giới và bệnh nhân có tiền sử bệnh thường hay tái phát hơn.

Trong nghiên cứu DECLARE, các biến cố nhiễm trùng đường tiết niệu nghiêm trọng được ghi nhận ít hơn ở nhóm dùng dapagliflozin 10 mg so với nhóm dùng giả dược, lần lượt là 79 (0,9%) biến cố so với 109 (1,3%).

Trong nghiên cứu DAPA-HF, số bệnh nhân có các biến cố nhiễm trùng đường tiết niệu nghiêm trọng là 14 (0,6%) ở nhóm dapagliflozin và 17 (0,7%) ở nhóm giả dược. Có 5 (0,2%) bệnh nhân có các biến cố bất lợi dẫn đến ngừng thuốc do nhiễm trùng đường tiết niệu ở mỗi nhóm dapagliflozin và giả dược. Trong nghiên cứu DELIVER, số bệnh nhân có các biến cố nhiễm trùng đường tiết niệu nghiêm trọng là 41 (1,3%) ở nhóm dapagliflozin và 37 (1,2%) ở nhóm giả dược. Có 13 (0,4%) bệnh nhân có các biến cố bất lợi dẫn đến ngừng thuốc do nhiễm trùng đường tiết niệu ở nhóm dapagliflozin và 9 (0,3%) bệnh nhân ở nhóm giả dược.

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

Tăng creatinin

Các tác dụng không mong muốn liên quan đến tăng creatinin được phân nhóm (ví dụ: giảm độ thanh thải creatinin ở thận, suy thận, tăng creatinin máu và giảm tốc độ lọc cầu thận). Trong phân tích gộp dữ liệu an toàn của 13 nghiên cứu, tăng creatinin được ghi nhận ở lần lượt 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 ≥ 60 mL/phút/1,73 m²), tăng creatinin được ghi nhận ở lần lượt 1,3% và 0,8% bệnh nhân dùng dapagliflozin 10 mg và giả dược. Tăng creatinin xảy ra phổ biến hơn ở bệnh nhân có $30 \leq \text{eGFR}$ ban đầu < 60 mL/phút/1,73 m² (18,5% dùng dapagliflozin-10 mg so với 9,3% dùng giả dược).

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

Trong nghiên cứu DECLARE, bao gồm bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân suy thận (eGFR < 60 mL/phút/1,73 m²), eGFR giảm theo thời gian ở cả hai nhóm điều trị. Sau 1 năm, eGFR trung bình thấp hơn một chút và sau 4 năm, eGFR trung bình cao hơn một chút ở nhóm dapagliflozin so với nhóm giả dược.

Trong các nghiên cứu DAPA-HF và DELIVER, eGFR giảm theo thời gian ở cả nhóm dapagliflozin và nhóm giả dược. Trong DAPA-HF, mức giảm ban đầu của eGFR trung bình là -4,3 mL/phút/1,73 m² ở nhóm dapagliflozin và -1,1 mL/phút/1,73 m² ở nhóm giả dược. Sau 20 tháng, sự thay đổi so với giá trị eGFR ban đầu là tương tự nhau giữa các nhóm điều trị: -5,3 mL/phút/1,73 m² đối với dapagliflozin và -4,5 mL/phút/1,73 m² đối với giả dược. Trong DELIVER, mức giảm eGFR trung bình sau một tháng là -3,7 mL/phút/1,73 m² ở nhóm dapagliflozin và -0,4 mL/phút/1,73 m² ở nhóm giả dược. Sau 24 tháng, sự thay đổi so với giá trị eGFR ban đầu là tương tự nhau giữa các nhóm điều trị: -4,2 mL/phút/1,73 m² ở nhóm dapagliflozin và -3,2 mL/phút/1,73 m² ở nhóm giả dược.

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

Trẻ em

Dữ liệu an toàn của dapagliflozin được quan sát thấy trong một nghiên cứu lâm sàng ở trẻ em từ 10 tuổi trở lên mắc đái tháo đường type 2 tương tự như dữ liệu quan sát thấy trong các nghiên cứu ở người lớn.

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

13. Quá liều và cách xử trí:

Dapagliflozin không cho thấy độc tính ở người khỏe mạnh uống liều đơn đến 500 mg (gấp 50 lần liều khuyến cáo tối đa ở người). Những người này có glucose phát hiện được trong nước tiểu trong một khoảng thời gian liên quan đến liều dùng (ít nhất 5 ngày đối với liều 500 mg), không có báo cáo nào về mất nước, hạ huyết áp hoặc mất cân bằng điện giải, và không có tác động có ý nghĩa lâm sàng đến khoảng QTc. Tỷ lệ hạ đường huyết tương đương với giả dược. Trong các nghiên cứu lâm sàng sử dụng liều 1 lần hàng ngày đến 100 mg (gấp 10 lần liều khuyến cáo tối đa ở người) trên người khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường týp 2 trong 2 tuần, tỷ lệ hạ đường huyết cao hơn so với giả dược và không liên quan đến liều dùng. Tỷ lệ các biến cố ngoại ý bao gồm mất nước hoặc hạ huyết áp tương đương với giả dược, và các chỉ số xét nghiệm bao gồm các chất điện giải huyết thanh và chất đánh dấu sinh học của chức năng thận không thay đổi có ý nghĩa lâm sàng liên quan đến liều dùng.

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

14. Đặc tính dược lực học:

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

Mã ATC: A10BK01

Cơ chế tác dụng

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

Dapagliflozin cải thiện cả mức đường huyết lúc đói và sau khi ăn bằng cách giảm tái hấp thu glucose tại thận dẫn đến bài tiết glucose vào nước tiểu. Sự bài tiết glucose (tác dụng tăng glucose niệu) được ghi nhận sau liều đầu tiên, tiếp tục qua 24 giờ dùng thuốc và duy trì trong suốt quá trình điều trị. Lượng glucose thải qua thận theo cơ chế này phụ thuộc vào nồng độ glucose trong máu và độ lọc cầu thận (GFR). Do đó, ở những bệnh nhân có lượng glucose trong máu bình thường và/hoặc GFR thấp, dapagliflozin ít gây hạ đường huyết, vì lượng glucose được lọc nhỏ và có thể được tái hấp thu bởi SGLT1 và các chất vận chuyển SGLT2 không bị chặn. Dapagliflozin không làm suy giảm quá trình sản xuất glucose nội sinh bình thường để đáp ứng với tình trạng hạ đường huyết. Dapagliflozin tác động độc lập với sự bài tiết insulin và tác dụng của insulin. Đã ghi nhận sự cải thiện chỉ số mô hình đánh giá chức năng tế bào 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 khác quan trọng để vận chuyển glucose vào các mô ngoại vi và có tính chọn lọc đối với SGLT2 cao hơn > 1.400 lần so với SGLT1 – yếu tố vận chuyển chủ yếu để hấp thu glucose ở ruột.

Tác động dược lực học

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

Sự bài tiết glucose vào nước tiểu do dapagliflozin cũng gây ra tác dụng lợi tiểu thẩm thấu và làm tăng lượng nước tiểu ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2. Tăng thể tích nước tiểu ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 điều trị với dapagliflozin 10 mg kéo dài đến 12 tuần và với lượng khoảng 375 ml/ngày. Tăng lượng nước tiểu liên quan đến tăng natri niệu nhẹ và thoát qua không làm thay đổi nồng độ natri huyết thanh.

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

15. Đặc tính dược động học:

Hấp thu

Dapagliflozin được hấp thu nhanh và tốt sau khi uống. Nồng độ dapagliflozin tối đa trong huyết tương (C_{max}) thường đạt được trong vòng 2 giờ sau khi dùng thuốc lúc đói. Trung bình C_{max} và AUC_T ở trạng thái ổn định sau khi uống dapagliflozin 10 mg, 1 lần/ngày tương ứng là 158 ng/mL và 628 ng giờ/mL. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống của dapagliflozin sau khi dùng liều 10 mg là 78%. Dùng cùng bữa ăn nhiều 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 liên kết với protein khoảng 91%. Sự gắn kết protein không bị ảnh hưởng do các tình trạng bệnh khác nhau (như suy thận hoặc suy gan). Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định của dapagliflozin là 118 lít.

Chuyển hóa

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

Thải trừ

Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương ($t_{1/2}$) ở người khỏe mạnh của dapagliflozin là 12,9 giờ sau khi uống một liều duy nhất 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 được thải trừ chủ yếu qua thận vào nước tiểu với dạng dapagliflozin không đổi ít hơn 2%. Sau khi dùng liều 50 mg [14 C]-dapagliflozin, 96% được tìm thấy: 75% trong nước tiểu và 21% trong phân. Trong phân, khoảng 15% liều dùng được bài tiết dưới dạng thuốc nguyên thủy.

Tuyến tính

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

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 type 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 type 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 type 2 có chức năng thận bình thường, suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng tương ứng là 85, 52, 18 và 11 g glucose/ngày. Chưa biết ảnh hưởng của lọc máu đến nồng độ và thời gian tiếp xúc của dapagliflozin. Ảnh hưởng của suy giảm chức năng thận đến AUC đã được đánh giá trong mô hình dược động học quần thể. Phù hợp với các kết quả trước đó, mô hình dự đoán AUC cao hơn ở những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường và không có sự khác biệt có ý nghĩa ở những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính kèm đái tháo đường type 2 và không mắc kèm đái tháo đường.

Suy gan

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

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

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

Trẻ em

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

Giới tính

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

Chủng tộc

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

Cân nặng

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

16. Quy cách đóng gói:

Hộp 3 vỉ x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Bảo quản: Bảo quản trong bao bì kín, dưới 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở

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



PHARBACO

Công ty cổ phần Dược phẩm Trung ương I - Pharbaco

Số 160 phố Tôn Đức Thắng, phường Ô Chợ Dừa, thành phố Hà Nội

Điện thoại: 024 - 38454561; 024 - 38454562 Fax: 024 - 38237460

Sản xuất tại: Thôn Thạch Lỗi, xã Nội Bài, thành phố Hà Nội

