



Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

FLOZINGA 5

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Dapagliflozin 5 mg (dưới dạng Dapagliflozin propanediol monohydrate)

Thành phần tá dược: Lactose monohydrate, Crospovidone, Magnesium stearate, Colloidal silicon dioxide, Microcrystalline cellulose 102, Opadry QX Yellow (Macrogol (PEG) Polyvinyl Alcohol Graft Copolymer, Talc, Titanium dioxide, Glyceryl mono and Dicaprylocaprate, Polyvinyl alcohol, Yellow iron oxide NON-IRR, Red iron oxide NON-IRR).

2. DẠNG BÀO CHẾ CỦA THUỐC

Viên nén bao phim.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim hình tròn, màu vàng, hai mặt khum, trơn.

3. CHỈ ĐỊNH

Đái tháo đường tuýp 2

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

- Đơn trị liệu khi metformin không phù hợp do không dung nạp.
- Phối hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường tuýp 2 khác.

Để biết kết quả nghiên cứu liên quan đến phối hợp điều trị, tác động lên kiểm soát đường huyết, biến cố tim mạch và thận, cũng như đối tượng nghiên cứu, vui lòng tham khảo các mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Tương tác, tương kỵ của thuốc và Đặc tính dược lực học.

Suy tim

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

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 một lần mỗi ngày.

Khi dùng dapagliflozin phối hợp với insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin (như sulfonylure), có thể cân nhắc giảm liều insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin để giảm nguy cơ hạ đường huyết quá mức.



Suy tim

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

Bệnh thận mạn

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

Liều dùng cho nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy giảm chức năng thận

Không cần điều chỉnh liều dựa trên chức năng thận.

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

Ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2, hiệu quả hạ đường huyết của dapagliflozin giảm khi eGFR < 45 mL/phút/1,73m² và có thể không có tác dụng ở bệnh nhân suy thận nặng. Do đó, nếu eGFR giảm xuống dưới 45 mL/phút/1,73m², nên cân nhắc bổ sung liệu pháp hạ đường huyết khác cho bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2.

Suy giảm chức năng gan

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình. Đối với bệnh nhân suy gan nặng, liều khởi đầu khuyến cáo là 5 mg. Nếu dung nạp tốt, có thể tăng lên 10 mg.

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Không cần điều chỉnh liều theo tuổi.

Trẻ em

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

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

Cách dùng

Dùng đường uống, một lần mỗi ngày vào bất kỳ thời điểm nào trong ngày, có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn. Viên thuốc phải được nuốt nguyên viên.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với dapagliflozin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

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/1,73 m², và không có kinh nghiệm khi bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân có eGFR < 15 mL/phút/1,73 m². Do đó, không nên bắt đầu điều trị bằng dapagliflozin ở những bệnh nhân có eGFR < 15 mL/phút/1,73 m².

Hiệu quả hạ đường huyết của dapagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận và giảm ở bệnh nhân có eGFR < 45 mL/phút/1,73m² và có thể không có tác dụng ở bệnh nhân suy thận nặng.

Ở bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (eGFR < 60 mL/phút/1,73m²), tỷ lệ bệnh nhân điều trị với dapagliflozin gặp phải các tác dụng không mong muốn như tăng nồng độ hormon tuyến cận giáp (PTH) và hạ huyết áp cao hơn so với giả dược.



Có ít kinh nghiệm trong các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân suy gan. Nồng độ dapagliflozin tăng lên ở bệnh nhân suy gan nặng.

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

Do cơ chế tác dụng, dapagliflozin làm tăng bài tiết nước tiểu có thể dẫn đến giảm nhẹ huyết áp được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng. Tình trạng này có thể rõ rệt hơn ở những bệnh nhân có nồng độ glucose trong máu rất cao.

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

Trong trường hợp xuất hiện những tình trạng bệnh lý kèm theo có thể dẫn đến giảm thể tích tuần hoàn (ví dụ: bệnh đường tiêu hóa), nên theo dõi cẩn thận tình trạng thể tích tuần hoàn (như khám tổng quát, đo huyết áp, xét nghiệm bao gồm hematocrit và chất điện giải). Khuyến cáo nên tạm ngừng điều trị bằng dapagliflozin cho những bệnh nhân bị giảm thể tích tuần hoàn cho đến khi tình trạng giảm thể tích tuần hoàn được khắc phục.

Nhiễm toan ceton do đái tháo đường

Các trường hợp nhiễm toan ceton do đái tháo đường (DKA) hiếm gặp, 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 dapagliflozin. Trong một số trường hợp, biểu hiện của tình trạng này không điển hình khi có chỉ số đường huyết tăng vừa phải, dưới 14 mmol/L (250 mg/dL).

Cần cân nhắc nguy cơ nhiễm toan ceton do đái tháo đường (DKA) 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 bất thường hoặc buồn ngủ. Bệnh nhân cần được đánh giá tình trạng nhiễm toan ceton ngay lập tức nếu các triệu chứng này xảy ra, bất kể lượng đường trong máu.

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

Việc điều trị nên tạm ngừng ở những bệnh nhân phải nhập viện để phẫu thuật lớn hoặc mắc các bệnh lý nghiêm trọng cấp tính. Cần theo dõi lượng ceton ở những bệnh nhân này. Đo nồng độ ceton trong máu được ưu tiên hơn trong nước tiểu. Có thể bắt đầu lại việc điều trị bằng dapagliflozin khi nồng độ ceton trở lại bình thường và tình trạng của 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 thể có nguy cơ mắc DKA cao hơn bao gồm những bệnh nhân có dự trữ chức năng tế bào beta thấp (ví dụ như bệnh nhân đái tháo đường týp 2 có nồng độ C-peptid thấp hoặc bệnh đái tháo đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn (LADA) hoặc bệnh nhân có tiền sử viêm tụy), bệnh nhân bị các tình trạng dẫn đến hạn chế ăn hoặc mất nước nghiêm trọng, bệnh nhân giảm liều insulin và bệnh nhân tăng nhu cầu insulin do bệnh nội khoa cấp tính, phẫu thuật hoặc lạm dụng rượu. Thuốc ức chế SGLT2 nên được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân này.

Không khuyến cáo bắt đầu lại việc điều trị bằng thuốc ức chế SGLT2 ở những bệnh nhân bị DKA khi đang điều trị bằng thuốc ức chế SGLT2, trừ khi xác định và giải quyết được yếu tố gây khởi phát rõ ràng khác.



Trong các nghiên cứu điều trị đái tháo đường týp 1 với dapagliflozin, DKA được báo cáo với tần suất thường gặp. Dapagliflozin không được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân mắc đái tháo đường týp 1.

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

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

Bệnh nhân nên được khuyên đi khám nếu xuất hiện đồng thời các triệu chứng như đau, nhạy cảm đau (đau khi chạm hoặc ấn vào), ban đỏ, hoặc sưng tấy ở vùng sinh dục hoặc áp xe tầng sinh môn, kèm theo sốt hoặc khó chịu. Cần lưu ý rằng nhiễm trùng tiết niệu sinh dục hoặc áp xe tầng sinh môn có thể báo trước viêm cân mạc hoại tử. Nếu nghi ngờ bị hoại thư Fournier, cần ngừng dùng dapagliflozin và tiến hành điều trị kịp thời (bao gồm cả thuốc kháng sinh và phẫu thuật cắt lọc bỏ mô hoại tử).

Nhiễm trùng đường tiết niệu

Sự bài tiết glucose qua nước có thể liên quan đến việc tăng nguy cơ nhiễm trùng đường tiết niệu; Do đó, nên cân nhắc việc ngừng tạm thời dapagliflozin khi điều trị viêm 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 nhiều khả năng được điều trị bằng thuốc lợi tiểu.

Bệnh nhân cao tuổi thường bị suy giảm chức năng thận và/hoặc được điều trị bằng các thuốc chống tăng huyết áp có thể gây thay đổi chức năng thận như thuốc ức chế enzym chuyển (ACEI) và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II týp 1 (ARB). Những khuyến cáo về chức năng thận áp dụng cho bệnh nhân cao tuổi tương tự như đối với tất cả bệnh nhân.

Suy tim

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

Bệnh thận mạn

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

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

Tăng hematocrit

Đã quan sát thấy tình trạng tăng hematocrit khi điều trị bằng dapagliflozin. Bệnh nhân có mức hematocrit tăng cao rõ rệt cần được theo dõi và kiểm tra bệnh lý huyết học tiềm ẩn.

Cắt cụt chi dưới



Sự gia tăng các trường hợp cắt cụt chi dưới (chủ yếu là ngón chân) đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng dài hạn ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 khi sử dụng thuốc ức chế SGLT2. Hiện chưa rõ đây có phải là tác dụng chung của cả nhóm thuốc hay không. Điều quan trọng là phải tư vấn cho bệnh nhân đái tháo đường về cách chăm sóc bàn chân phòng ngừa thường xuyên.

Đánh giá xét nghiệm nước tiểu

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

Cảnh báo liên quan đến tá dược lactose

Thuốc có chứa lactose monohydrate, chính vì vậy với những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp với galactose, thiếu men tiêu hóa lactose (Lapp lactase) hoặc mắc hội chứng rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

Thời kỳ mang thai

Không có dữ liệu về việc sử dụng dapagliflozin ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên chuột đã chỉ ra độc tính đối với thận đang phát triển trong khoảng thời gian tương ứng với 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ ở người. Không khuyến cáo sử dụng thuốc trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ. Khi phát hiện có thai, nên ngừng uống thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết liệu dapagliflozin và/hoặc chất chuyển hóa có bài tiết vào sữa ở người hay không.

Dữ liệu dược lực học/độc tính trên động vật cho thấy dapagliflozin/chất chuyển hóa bài tiết vào sữa, cũng như có tác động dược lý đến con vật được nuôi bằng sữa mẹ. Không thể loại trừ nguy cơ trên trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ. Không nên sử dụng dapagliflozin khi đang cho con bú.

Khả năng sinh sản:

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

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

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

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác dược lực học

Thuốc lợi tiểu

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

Insulin và các thuốc kích thích tiết insulin

Insulin và các thuốc kích thích bài tiết insulin như sulfonyleure có thể gây hạ đường huyết quá mức. Do đó, có thể cần giảm liều insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin để giảm nguy cơ hạ đường huyết quá mức 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 theo con đường liên hợp glucuronid qua trung gian UDP glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

Trong các nghiên cứu *in vitro*, dapagliflozin không ức chế các cytochrom P450 (CYP) bao gồm CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, cũng không cảm ứng CYP1A2, CYP2036 hoặc CYP3A4. Do đó, dapagliflozin không được dự kiến sẽ làm thay đổi độ thanh thải chuyển hóa của các thuốc dùng đồng thời được chuyển hóa bởi các enzym này.

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến dapagliflozin

Các nghiên cứu tương tác được thực hiện 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.

Sau khi dùng đồng thời dapagliflozin với rifampicin (chất cảm ứng của nhiều chất vận chuyển tích cực và các enzym chuyển hóa thuốc khác nhau), nồng độ toàn thân của dapagliflozin (AUC) giảm 22 %, tuy nhiên sự giảm này không có ảnh hưởng lâm sàng đáng kể đến lượng glucose bài tiết qua nước tiểu trong 24 giờ. Không khuyến cáo điều chỉnh liều. Không có tác động có ý nghĩa lâm sàng với các chất cảm ứng khác (ví dụ như carbamazepin, phenytoin, phenobarbital).

Sau khi dùng đồng thời dapagliflozin với acid mefenamic (chất ức chế UGT1A9), nồng độ dapagliflozin trong cơ thể tăng 55 %, nhưng không có tác động ý nghĩa lâm sàng đối với quá trình bài tiết glucose qua nước tiểu trong 24 giờ. Không khuyến cáo điều chỉnh liều.

Ảnh hưởng của dapagliflozin đến các thuốc khác

Dapagliflozin có thể làm tăng bài tiết lithi qua 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 bắt đầu dùng dapagliflozin và thay đổi liều. Bệnh nhân nên được chuyển đến bác sĩ kê đơn lithi để theo dõi nồng độ lithi trong huyết thanh.

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

Ảnh hưởng đến xét nghiệm 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

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

Trẻ em

Các 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.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt dữ liệu an toàn.

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

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

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

Phản ứng ngoại ý 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 tim mạch của dapagliflozin ở những bệnh nhân suy tim có phân suất tống máu giảm (nghiên cứu DAPA-HF), 2.368 bệnh nhân được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg và 2.368 bệnh nhân dùng giả dược trong thời gian tiếp xúc trung bình là 18 tháng. Quần thể bệnh nhân bao gồm những bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường typ 2 và không mắc bệnh tiểu đường, và những bệnh nhân có $eGFR \geq 30$ mL/phút/1,73 m². Trong nghiên cứu kết quả 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 bằng dapagliflozin 10 mg và 3.127 bệnh nhân dùng giả dược trong thời gian tiếp xúc trung bình là 27 tháng. Quần thể bệnh nhân bao gồm những bệnh nhân bị đái tháo đường typ 2 và không bị đái tháo đường, và những bệnh nhân có $eGFR \geq 25$ mL/phút/1,73 m². 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 kết quả 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 tiếp xúc trung bình là 27 tháng. Dân số bệnh nhân bao gồm những bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường typ 2 và không mắc bệnh tiểu đường, với $eGFR \geq 25$ đến ≤ 75 mL/phút/1,73 m² được tiếp tục nếu $eGFR$ giảm xuống mức dưới 25 mL/phút/1,73 m². Hồ sơ an toàn tổng thể của dapagliflozin ở những bệnh nhân mắc bệnh thận mãn tính phù hợp với hồ sơ an toàn đã biết của dapagliflozin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tần suất xuất hiện ADR: Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), Thường gặp ($1/10 > ADR \geq 1/100$), Ít gặp ($1/100 > ADR \geq 1/1000$), Hiếm gặp ($1/1000 > ADR \geq 1/10.000$), Rất hiếm gặp ($1/10.000 > ADR$), Không xác định (Từ các dữ liệu có sẵn không thể xác định).

Rất thường gặp

Chuyển hóa và dinh dưỡng: hạ đường huyết (khi dùng với sulfonylurea hoặc insulin).

Thường gặp



Nhiễm trùng: viêm âm hộ - âm đạo, viêm quy đầu và các nhiễm trùng đường sinh dục, nhiễm trùng đường tiết niệu.

Thần kinh: chóng mặt.

Da và mô dưới da: phát ban.

Cơ - xương và mô liên kết: đau lưng.

Tiết niệu: tiểu khó, tiểu nhiều.

Xét nghiệm: tăng hematocrit, giảm thanh thải creatinin ở thận trong thời gian đầu điều trị, rối loạn lipid huyết.

Ít gặp

Nhiễm trùng: nhiễm nấm.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: giảm thể tích tuần hoàn, khát.

Tiêu hóa: táo bón, khô miệng.

Tiết niệu: tiểu đêm.

Sinh dục: ngứa âm hộ - âm đạo, ngứa bộ phận sinh dục.

Xét nghiệm: tăng creatinin huyết trong thời gian đầu điều trị, tăng urê huyết, giảm cân.

Hiếm gặp

Chuyển hóa và dinh dưỡng: nhiễm toan ceton do đái tháo đường (dùng trong điều trị đái tháo đường typ 2).

Rất hiếm gặp

Nhiễm khuẩn: viêm cân mạc hoại tử đáy chậu (Hoại thư Fournier).

Da và mô dưới da: phù mạch.

Mô tả các tác dụng không mong muốn của thuốc

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

Trong phân tích gộp dữ liệu an toàn của 13 nghiên cứu lâm sàng, viêm âm đạo - âm hộ, viêm quy đầu và nhiễm trùng sinh dục được ghi nhận ở nhóm dùng dapagliflozin 10 mg và ở nhóm giả dược tương ứng là 5,5 % và 0,6 %. Hầu hết các trường hợp 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 ngừng điều trị với dapagliflozin. Các nhiễm trùng này thường xảy ra hơn ở phụ nữ (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 mắc phải các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng về nhiễm trùng sinh dục là rất ít và phân bố đều: 2 bệnh nhân trong mỗi nhóm dapagliflozin và giả dược.

Trong nghiên cứu DAPA-HF, không có bệnh nhân nào báo cáo các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng của nhiễm trùng sinh dục ở nhóm dapagliflozin và nhóm giả dược. Có 7 (0,3 %) bệnh nhân bị các tác dụng ngoại ý dẫn đến phải 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 bị tiểu đường. Các trường hợp hẹp bao quy đầu/hẹp bao quy đầu mắc phải đã được báo cáo đồng thời với nhiễm trùng bộ phận sinh dục và trong một số trường hợp, cần phải cắt bao quy đầu.

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

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

Trong nghiên cứu DECLARE với 17.160 bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và thời gian dùng thuốc trung bình là 48 tháng, đã ghi nhận tổng cộng 6 trường hợp bị hoại thư Fournier, trong đó có một trường hợp ở nhóm 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 các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh đái tháo đường.

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

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

Trong một nghiên cứu phối hợp bổ sung với insulin, ở tuần 24 và tuần 104 các cơn hạ đường huyết 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 metformin và một thuốc sulfonylurea, lên đến 24 tuần, không ghi nhận các cơn hạ đường huyết nặng. Các đợt hạ đường huyết nhẹ được ghi nhận ở 12,8 % bệnh nhân ở nhóm điều trị với dapagliflozin 10 mg phối hợp với metformin và một thuốc sulfonylurea và ở 3,7 % bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược phối hợp với metformin và một thuốc sulfonylurea.

Trong nghiên cứu DECLARE, không thấy tăng nguy cơ hạ đường huyết nghiêm trọng khi điều trị bằng 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 bằng dapagliflozin và 83 (1,0 %) bệnh nhân được điều trị bằng giả dược.

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

Giảm thuế tích tuần hoàn

Nhiễm trùng đường tiết niệu



Trong phân tích gộp dữ liệu an toàn thuốc của 13 nghiên cứu lâm sàng, nhiễm trùng đường tiết niệu được ghi nhận thường xuyên hơn đối với bệnh nhân dùng dapagliflozin 10 mg so với giả dược (tương ứng là 4,7 % và 3,5 %). Hầu hết các trường hợp 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 ngừng điều trị với dapagliflozin. Các nhiễm trùng này thường xảy ra hơn ở phụ nữ, và bệnh nhân có tiền sử bệnh thường hay tái phát hơn.

Trong nghiên cứu DECLARE, các tác dụng không mong muốn nặng của nhiễm trùng đường tiết niệu được ghi nhận ít thường xuyên ở nhóm dùng dapagliflozin 10 mg so với nhóm giả dược, có 79 (0,9 %) bệnh nhân bị nhiễm trùng tiết niệu ở nhóm dapagliflozin so với 109 (1,3 %) bệnh nhân bị nhiễm trùng tiết niệu ở nhóm giả dược.

Trong nghiên cứu DAPA-HF, số bệnh nhân bị các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng của nhiễm trùng đường tiết niệu là 14 (0,6 %) ở nhóm dapagliflozin và 17 (0,7 %) ở nhóm giả dược. Ở mỗi nhóm dapagliflozin và giả dược đều có 5 (0,2 %) bệnh nhân gặp các tác dụng ngoại ý dẫn đến phải ngừng thuốc do nhiễm trùng đường tiết niệu.

Trong nghiên cứu DAPA-CKD, số bệnh nhân gặp các biến cố bất lợi nghiêm trọng của nhiễm trùng đường tiết niệu là 29 (1,3 %) trong nhóm dùng dapagliflozin và 18 (0,8 %) trong nhóm dùng giả dược. Có 8 (0,4 %) bệnh nhân có các tác dụng phụ dẫn đến ngừng thuốc do nhiễm trùng đường tiết niệu trong nhóm dapagliflozin và 3 (0,1 %) trong nhóm giả dược. Số lượng bệnh nhân không bị 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 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 trong nhóm dapagliflozin và nhóm giả dược).

Tăng creatinin

Các tác dụng không mong muốn liên quan đến tăng creatinin được phân thành nhóm (ví dụ: giảm độ thanh thải creatinin thận, suy thận, tăng creatinin máu và giảm mức độ lọc cầu thận). Các nhóm tác dụng không mong muốn này được ghi nhận ở bệnh nhân dùng dapagliflozin 10 mg và bệnh nhân dùng giả dược tương ứng là 3,2 % và 1,8 %. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường hoặc suy thận nhẹ (eGFR ban đầu ≥ 60 ml/phút/1,73 m²), các nhóm tác dụng không mong muốn này được ghi nhận ở bệnh nhân dùng dapagliflozin 10 mg và bệnh nhân dùng giả dược tương ứng là 1,3 % và 0,8 %. Những tác dụng không mong muốn này được ghi nhận thường gặp hơn ở những bệnh nhân có eGFR ban đầu ≥ 30 và < 60 ml/phút/1,73 m² (tương ứng là 18,5 % và 9,3 % đối với dapagliflozin 10 mg và giả dược).

Đánh giá trên những bệnh nhân có các tác dụng không mong muốn liên quan đến thận cho thấy hầu hết có sự thay đổi creatinin huyết thanh $\leq 0,5$ 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 (cGFR dưới 60 ml/phút/1,73m²), eGFR giảm theo thời gian ở cả hai nhóm điều trị. Tại thời điểm 1 năm, eGFR trung bình ở nhóm dapagliflozin thấp hơn không đáng kể so với nhóm giả dược và tại thời điểm 4 năm, eGFR trung bình ở nhóm dapagliflozin cao hơn không đáng kể 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 m² ở nhóm dapagliflozin và -1,1



mL/phút/1,73 m² ở nhóm giả dược. Sau 20 tháng, sự thay đổi so với ban đầu của eGFR 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 ban đầu ở eGFR là tương tự 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 ban đầu của eGFR 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: Hồ sơ an toàn của dapagliflozin được quan sát thấy trong một nghiên cứu lâm sàng ở trẻ em từ 10 tuổi trở lên mắc bệnh tiểu đường typ 2 tương tự như hồ sơ quan sát thấy trong các nghiên cứu ở người lớn.

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

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Dapagliflozin không cho thấy độc tính ở người khỏe mạnh khi dùng liều uống đơn lên đến 500 mg (gấp 50 lần liều tối đa khuyến cáo). Những bệnh nhân này có glucose trong nước tiểu trong khoảng thời gian phụ thuộc vào liều dùng (ít nhất 5 ngày đối với liều 500 mg) nhưng không ghi nhận tình trạng mất nước, hạ huyết áp hoặc rối loạn điện giải. Không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đối với khoảng QTc.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, khi sử dụng liều 100 mg mỗi ngày (gấp 10 lần liều tối đa khuyến cáo) trong 2 tuần trên người khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2, tỷ lệ hạ đường huyết cao hơn giả dược nhưng không phụ thuộc vào liều. Tỷ lệ các tác dụng bất lợi, bao gồm mất nước hoặc hạ huyết áp, tương tự như giả dược. Không có thay đổi có ý nghĩa lâm sàng liên quan đến liều trong các thông số xét nghiệm, bao gồm điện giải huyết thanh và các dấu ấn sinh học (biomarker) chức năng thận.

Trong trường hợp quá liều, nên áp dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ thích hợp tùy theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Hiện chưa có nghiên cứu về việc loại bỏ dapagliflozin bằng thẩm tách máu.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị đái tháo đường, chất ức chế kênh 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 protein đồng vận chuyển natri - glucose 2 (SGLT2).

Dapagliflozin ức chế SGLT2 làm giảm tái hấp thu glucose từ dịch lọc cầu thận ở ống thận gần, đồng thời làm giảm tái hấp thu natri dẫn đến bài tiết glucose qua nước tiểu và gây bài niệu thẩm thấu. Do đó, làm tăng natri đến ống lượn xa, tăng phản hồi cầu thận và giảm áp lực nội cầu. Điều



này kết hợp với bài niệu thẩm thấu làm giảm quá tải thể tích, giảm huyết áp, giảm tiền gánh và hậu gánh, có lợi cho quá trình tái tạo tim, chức năng tâm trương và bảo toàn chức năng thận. Lợi ích trên tim và thận của dapagliflozin vượt trội so với tác dụng hạ đường huyết và không giới hạn ở bệnh nhân đái tháo đường như đã được chứng minh trong các nghiên cứu DAPA-HF, DELIVER và DAPA-CKD. Các tác dụng khác bao gồm tăng hematocrit và giảm trọng lượng cơ thể.

Dapagliflozin cải thiện mức đường huyết ngay cả lúc đói và sau ăn bằng cách giảm tái hấp thu glucose ở thận làm bài tiết glucose qua nước tiểu. Sự bài tiết glucose được ghi nhận sau liều điều trị đầu tiên, liên tục trong khoảng thời gian 24 giờ dùng thuốc và duy trì trong suốt thời gian điều trị. Lượng glucose thải qua thận theo cơ chế này phụ thuộc vào nồng độ glucose máu và độ lọc cầu thận (GFR). Do đó, ở những đối tượng có mức đường huyết bình thường và/hoặc GFR thấp, dapagliflozin ít 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, đáp ứng bình thường với tình trạng hạ đường huyết. Đồng thời, dapagliflozin hoạt động một cách độc lập với insulin và tác dụng tiết insulin của tế bào beta. Đã ghi nhận sự cải thiện chỉ số mô hình đánh giá cân bằng nội môi đối với chức năng tế bào beta (HOMA beta-cell) trong một số nghiên cứu lâm sàng.

SGLT2 phân bố chọn lọc ở thận. Dapagliflozin không ức chế các chất vận chuyển glucose khác, có tính chọn lọc trên SGLT2 cao hơn 1.400 lần so với SGLT1 - chất vận chuyển chính trong ruột chịu trách nhiệm hấp thu glucose.

Tác động được 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 typ 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 typ 2 trong 12 tuần. Đã có bằng chứng về sự bài tiết glucose ở bệnh nhân đái tháo đường typ 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 niệu thẩm thấu và làm tăng lượng nước tiểu ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Tăng thể tích nước tiểu ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 điều trị với dapagliflozin 10 mg kéo dài đến 12 tuần và với lượng khoảng 375 ml/ngày. Tăng lượng nước tiểu có 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 thoáng qua (trong 3 - 7 ngày) và kèm theo giảm acid uric huyết thanh kéo dài. Ở tuần 24, acid uric huyết thanh giảm từ -48,3 đến -18,3 $\mu\text{mol/L}$ (-0,87 đến -0,33 mg/dL).

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu: Dapagliflozin hấp thu tốt và nhanh sau khi uống. Nồng độ dapagliflozin tối đa trong huyết tương (C_{max}) thường đạt được trong vòng 2 giờ sau khi uống thuốc lúc đói. Giá trị C_{max} và AUC trung bình ở trạng thái ổn định sau khi uống dapagliflozin 10 mg, 1 lần/ ngày tương ứng là 158 nanogram/ml và 628 nanogram $\times$ 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 liên kết với protein khoảng 91 %. Sự gắn kết với protein không bị ảnh hưởng trong các tình trạng bệnh khác nhau (ví dụ như suy thận hoặc gan). Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định của dapagliflozin là 118 lít.

Chuyển hóa: Dapagliflozin được chuyển hóa mạnh, chủ yếu thành dapagliflozin 3-O-glucuronide 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 glucose huyết. Sự hình thành dapagliflozin 3-O-glucuronide được thực hiện qua trung gian UGT1 A9, một loại enzym có trong gan và thận, và chuyển hóa qua trung gian CYP là con đường thanh thải chủ yếu ở người.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ trung bình ($t_{1/2}$) của dapagliflozin ở người khỏe mạnh là 12,9 giờ sau khi uống một 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 được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu với dạng dapagliflozin không đổi ít hơn 2 %. Sau khi dùng dapagliflozin 50 mg, 96 % được tìm thấy, bao gồm 75 % trong nước tiểu và 21 % trong phân. Trong phân, khoảng 15 % liều dùng được bài tiết dưới dạng thuốc không biến đổi.

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

Đối tượng đặc biệt:

Suy thận: Ở trạng thái ổn định (20 mg dapagliflozin uống 1 lần ngày, trong 7 ngày), bệnh nhân đái tháo đường typ 2 bị suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng (được xác định bằng độ thanh thải iohexol trong huyết tương) có mức độ phơi nhiễm toàn thân trung bình của dapagliflozin cao hơn tương ứng là 32 %, 60 % và 87 % so với bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có chức năng thận bình thường. Sự bài tiết glucose trong nước tiểu ở trạng thái ổn định trong 24 giờ phụ thuộc nhiều vào chức năng thận, lượng glucose bài tiết ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có chức năng thận bình thường hoặc suy thận nhẹ, vừa hoặc nặng lần lượt là 85, 52, 18 và 11 g/ngày. Ảnh hưởng của thẩm tách máu đối với mức độ phơi nhiễm dapagliflozin chưa được biết rõ.

Suy gan: Ở những bệnh nhân 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 khỏe mạnh. Những khác biệt này không được coi là có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Ở những bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh nhóm C), C_{max} và AUC của dapagliflozin cao hơn tương ứng là 40 % và 67 % so với nhóm chứng khỏe mạnh.

Người cao tuổi (trên 65 tuổi): Không có sự gia tăng phơi nhiễm có ý nghĩa lâm sàng chỉ dựa trên độ tuổi ở những đối tượng bệnh nhân đến 70 tuổi. Tuy nhiên, có thể dự kiến tăng phơi nhiễm do giảm chức năng thận do tuổi tác. Không có đủ dữ liệu để đưa ra kết luận về phơi nhiễm ở bệnh nhân > 70 tuổi.

Trẻ em: Dược động học ở trẻ em chưa được nghiên cứu.

Giới tính: AUC_{ss} trung bình của dapagliflozin ở nữ giới ước tính cao hơn khoảng 22 % so với nam giới.

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

Trọng lượng cơ thể: Phơi nhiễm với dapagliflozin giảm khi tăng cân. Do đó, những bệnh nhân nhẹ cân có thể tăng phơi nhiễm một phần nào đó và những bệnh nhân nặng cân có phần nào



giảm phơi nhiễm. Tuy nhiên, sự khác biệt về mức độ phơi nhiễm không được coi là có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 1 vỉ Alu/Alu x 14 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 2 vỉ Alu/Alu x 14 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 3 vỉ Alu/Alu x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 5 vỉ Alu/Alu x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 10 vỉ Alu/Alu x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

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

Điều kiện bảo quản: Để ở nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30 °C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

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

Công ty TNHH MTV Dược phẩm LA TERRE FRANCE

Lô B3-1, góc đường D4-N1, khu công nghiệp Hựu Thạnh, Xã Hựu Thạnh, Huyện Đức Hòa, Tỉnh Long An, Việt Nam.