



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

CÔNG TY  
CỔ PHẦN

Dược Thảo Việt Nam chỉ dùng theo đơn thuốc

**FORXILIV 10**

Viên nén bao phim

**ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM.**

**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.**

**THÀNH PHẦN:** Mỗi viên nén bao phim chứa

*Thành phần hoạt chất:* Dapagliflozin 10 mg (dưới dạng Dapagliflozin propanediol monohydrate).

*Thành phần tá dược:* Microcrystalline cellulose 102, crospovidone, lactose monohydrate, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, opadry AMB white 80W68912 (thành phần bao gồm: Polyvinyl alcohol, titanium dioxide, talc, lecithin soy, xanthan gum), yellow iron oxide.

**DẠNG BÀO CHẾ:** Viên nén bao phim (Viên nén tròn, bao phim màu vàng, hai mặt trơn).

## CHỈ ĐỊNH

### Đái tháo đường type 2

Thuốc được chỉ định cho người lớn và trẻ em từ 10 tuổi trở lên để điều trị đái tháo đường type 2 không được kiểm soát đầy đủ, xem như là một liệu pháp bổ sung cho chế độ ăn uống và tập thể dục:

- 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 type 2.

Thuốc được chỉ định để làm giảm nguy cơ nhập viện do suy tim ở bệnh nhân trưởng thành bị đái tháo đường type 2 và hoặc có tiền sử bệnh lý tim mạch hoặc nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch.

### Suy tim

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

### Bệnh thận mạn tính

Thuốc được chỉ định cho người lớn để điều trị bệnh thận mạn tính.

### Giới hạn sử dụng

Thuốc không được khuyến khích điều trị bệnh thận mạn tính ở bệnh nhân có bệnh thận đa nang hoặc bệnh nhân cần hoặc có tiền sử gần đây sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch để điều trị bệnh lý thận. Thuốc dự kiến sẽ không có hiệu quả trên nhóm bệnh nhân này.

## LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

### Liều dùng

#### Đái tháo đường type 2

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

Sử dụng kết hợp với insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin (sulphonylurea) có thể cần nhắc giảm liều insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin để giảm nguy cơ hạ đường huyết.

#### Suy tim

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

### **Bệnh thận mạn tính**

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

### **Các nhóm đối tượng đặc biệt**

#### **Suy thận**

Không cần điều chỉnh liều dựa trên chức năng thận.

Bệnh nhân có độ lọc cầu thận ước tính (eGFR):

- eGFR < 15 mL/phút/1,73m<sup>2</sup>: không khuyến cáo bắt đầu điều trị bằng dapagliflozin.
- eGFR < 45 mL/phút/1,73m<sup>2</sup>: những bệnh nhân bị đái tháo đường type 2, hiệu quả hạ glucose của dapagliflozin giảm và có khả năng không còn hiệu quả ở những bệnh nhân suy thận nặng. Nên cân nhắc điều trị hạ glucose bổ sung ở những bệnh nhân bị đái tháo đường type 2

#### **Suy gan**

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

#### **Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)**

Không khuyến cáo điều chỉnh liều dựa trên độ tuổi.

#### **Trẻ em**

Không cần điều chỉnh liều để điều trị bệnh đái tháo đường type 2 ở trẻ em từ 10 tuổi trở lên. Không có dữ liệu nào 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 em < 18 tuổi vẫn chưa được xác định. Hiện chưa có dữ liệu.

### **Cách dùng**

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

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

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

### **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

#### **Suy thận**

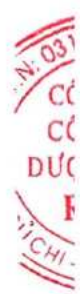
Kinh nghiệm khởi trị dapagliflozin ở bệnh nhân có eGFR < 25 ml/phút/1,73m<sup>2</sup> còn hạn chế và không có kinh nghiệm khởi trị ở bệnh nhân có eGFR < 15 ml/phút/ 1,73m<sup>2</sup>. Do đó, không nên khởi trị bằng dapagliflozin ở bệnh nhân có eGFR < 15 ml/phút/ 1,73m<sup>2</sup>.

Hiệu quả hạ đường huyết của dapagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận và giảm ở bệnh nhân có eGFR < 45 ml/phút/1,73m<sup>2</sup> và có thể không có hiệu quả ở bệnh nhân suy thận nặng.

Ở những bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (eGFR < 60 ml/phút/1,73m<sup>2</sup>), tỷ lệ bệnh nhân gặp phản ứng bất lợi (tăng hormone tuyến cận giáp (PTH) và hạ huyết áp) khi điều trị bằng dapagliflozin cao hơn so với giả dược.

#### **Suy gan**

Kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân suy gan còn hạn chế. Nồng độ dapagliflozin tăng ở bệnh nhân suy gan nặng.



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

Do cơ chế tác dụng, dapagliflozin làm tăng khả năng bài niệu và có thể dẫn đến giảm huyết áp ở mức độ vừa phải được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng. Nó có thể rõ rệt hơn ở những bệnh nhân có nồng độ glucose trong máu rất cao.

Cần thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ tụt huyết áp do dapagliflozin, như bệnh nhân đang điều trị thuốc hạ 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 về đường tiêu hóa), nên theo dõi cẩn thận tình trạng thể tích (như khám tổng quát, đo huyết áp, xét nghiệm bao gồm hematocrit và điện giải). Nên ngừng điều trị tạm thời bằng dapagliflozin đối với những bệnh nhân bị giảm thể tích tuần hoàn cho đến khi tình trạng suy giảm được khắc phục.

Nhiễm toan ceton do đái tháo đường

Các trường hợp hiếm gặp nhiễm toan ceton do đái tháo đường (DKA), bao gồm các trường hợp đe dọa tính mạng và tử vong, đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2), bao gồm cả dapagliflozin. Trong một số trường hợp, biểu hiện của tình trạng này không điển hình với giá trị đường huyết chỉ tăng vừa phải, 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 bất thường hoặc buồn ngủ. Bệnh nhân cần được đánh giá nhiễm toan ceton ngay lập tức nếu xuất hiện những triệu chứng trên, bất kể mức đường huyết là bao nhiêu.

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 để 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 thể có nguy cơ mắc DKA cao hơn bao gồm những bệnh nhân có dự trữ chức năng tế bào beta thấp (như bệnh nhân đái tháo đường type 2 có C-peptide 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 giảm liều insulin và bệnh nhân tăng nhu cầu insulin do bệnh nội khoa cấp tính, phẫu thuật hoặc nghiện rượu. Thuốc ức chế SGLT2 nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này.

Không khuyến cáo sử dụng lại 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 thúc đẩy rõ ràng khác.

Trong các nghiên cứu về bệnh đái tháo đường type 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 type 1.

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

Các trường hợp về viêm cân hoại tử vùng đáy chậu (còn được gọi là hoại thư Fournier) sau khi thuốc lưu hành trên thị trường đã được báo cáo ở bệnh nhân nam và nữ dùng thuốc ức chế



089  
NG T  
PH  
C PH  
ELI  
P H

SGLT2. Đây là một trường hợp hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và có khả năng đe dọa tính mạng, cần can thiệp phẫu thuật khẩn cấp và điều trị bằng kháng sinh.

Bệnh nhân nên đi khám nếu họ gặp phải các triệu chứng kết hợp như đau, nhức, ban đỏ hoặc sưng tấy ở vùng sinh dục hoặc vùng đáy chậu, kèm theo sốt hoặc khó chịu. Cần lưu ý rằng nhiễm trùng niệu sinh dục hoặc áp xe tầng sinh môn có thể xảy ra trước viêm cân hoại tử. Nếu nghi ngờ hoại thư Fournier, nên ngừng dùng thuốc và tiến hành điều trị kịp thời (bao gồm cả kháng sinh và phẫu thuật cắt bỏ).

#### Nhiễm trùng đường tiết niệu

Sự bài tiết glucose niệu có thể làm tăng nguy cơ nhiễm trùng đường tiết niệu; do đó, nên cân nhắc việc ngừng dùng dapagliflozin tạm thời khi điều trị viêm bể thận hoặc nhiễm trùng tiết niệu.

#### Người cao tuổi (> 65 tuổi)

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

Bệnh nhân cao tuổi có nhiều khả năng bị suy giảm chức năng thận và/hoặc được điều trị bằng các thuốc hạ huyết áp có thể làm thay đổi chức năng thận như thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE-I) và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II type 1 (ARB). Các khuyến nghị tương tự về chức năng thận áp dụng cho bệnh nhân cao tuổi cũng như cho tất cả bệnh nhân.

#### Suy tim

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

#### Bệnh thận mạn tính

Chưa có kinh nghiệm sử dụng dapagliflozin trong điều trị bệnh thận mạn tính ở bệnh nhân không mắc bệnh đái tháo đường và không có 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 cấp với các đợt bùng phát (viêm thận do lupus hoặc viêm mạch máu liên quan đến ANCA), đang hoặc gần đây dùng thuốc gây độc tế bào, thuốc ức chế miễn dịch hoặc liệu pháp điều hòa miễn dịch khác ở thận, hoặc ở những bệnh nhân đang dùng thuốc gây độc tế bào, thuốc ức chế miễn dịch hoặc liệu pháp điều hòa miễn dịch khác, đã được ghép tạng.

#### Tăng huyết sắc tố

Tăng huyết sắc tố đã được quan sát thấy khi điều trị bằng dapagliflozin. Các bệnh nhân có sự gia tăng rõ rệt huyết sắc tố nên được theo dõi và kiểm tra để phát hiện các 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 type 2 sử dụng thuốc ức chế SGLT2. Không biết liệu đây có phải ảnh hưởng của nhóm thuốc hay không. Điều quan trọng là 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 dùng thuốc sẽ có kết quả xét nghiệm dương tính với glucose trong nước tiểu.

#### Cảnh báo tá được

Thuốc này có chứa lactose, những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

### **SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**



50 - C  
Y  
N  
AM  
7  
CHI

### **Phụ nữ có thai**

Chưa có dữ liệu về việc sử dụng dapagliflozin ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên chuột đã cho thấy độc tính đối với thận đang phát triển trong khoảng thời gian tương ứng với ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ ở người. Vì vậy, việc sử dụng dapagliflozin không được khuyến cáo trong ba tháng giữa và ba 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 của nó có được 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 qua sữa, cũng như các tác động dược lý đến thú con được nuôi bằng sữa mẹ. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ. Dapagliflozin không nên được sử dụng trong thời gian 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.

## **ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Thuốc không có 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.

## **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 thiazide, 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 sulphonylurea 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 type 2.

#### **Tương tác dược động học**

Sự chuyển hóa của dapagliflozin chủ yếu thông qua liên hợp glucuronide 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 như không cảm ứng CYP1A2, CYP2B6 hoặc CYP3A4. Do đó, dapagliflozin được cho là không làm thay đổi độ thanh thải chuyển hóa của các thuốc dùng chung được chuyển hóa bởi các enzym này.

#### **Tác dụng của các thuốc khác trên dapagliflozin**

Các nghiên cứu về tương tác thuốc được tiến hành trên đối tượng khỏe mạnh, chủ yếu sử dụng thiết kế liều đơn, cho thấy dược động học của dapagliflozin không bị ảnh hưởng bởi metformin, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, voglibose, hydrochlorothiazide, bumetanide, valsartan hoặc simvastatin.



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

#### Tác dụng của dapagliflozin trên các thuốc khác

Dapagliflozin có thể làm tăng bài tiết lithium qua thận và có thể làm giảm nồng độ lithium trong máu. Nồng độ lithium trong huyết thanh nên được theo dõi thường xuyên hơn sau khi bắt đầu dùng và thay đổi liều dapagliflozin. Bệnh nhân nên đến bác sĩ kê đơn thuốc lithium để theo dõi nồng độ lithium trong huyết thanh.

Trong các nghiên cứu tương tác được tiến hành trên đối tượng khỏe mạnh, chủ yếu sử dụng thiết kế liều đơn, dapagliflozin không làm ảnh hưởng đến dược động học của metformin, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, hydrochlorothiazide, bumetanide, valsartan, digoxin (một 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 kết 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.

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

Không khuyến cáo theo dõi kiểm soát đường huyết bằng xét nghiệm 1,5-AG vì phép đo 1,5-AG không đáng tin cậy trong việc đánh giá kiểm soát đường huyết ở 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

#### Đái tháo đường type 2

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

Đánh giá ban đầu về độ 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 với 2.360 bệnh nhân được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg và 2.295 bệnh nhân dùng giả dược.

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



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

Suy tim

Trong nghiên cứu tác động trên tim mạch của dapagliflozin ở 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 điều trị trung bình là 18 tháng. Nhóm bệnh nhân bao gồm bệnh nhân đái tháo đường type 2 và không mắc bệnh đái tháo đường, và bệnh nhân có eGFR  $\geq 30$  ml/phút/1,73m<sup>2</sup>. Trong nghiên cứu tác động trên tim mạch của dapagliflozin ở 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 điều trị trung bình là 27 tháng. Nhóm bệnh nhân bao gồm bệnh nhân đái tháo đường type 2 và không mắc bệnh đái tháo đường, và bệnh nhân có eGFR  $\geq 25$  ml/phút/1,73m<sup>2</sup>.

Thông tin an toàn tổng thể của dapagliflozin ở bệnh nhân suy tim phù hợp với thông tin an toàn đã biết của dapagliflozin.

Bệnh thận mạn tính

Trong nghiên cứu tác động trên thận của dapagliflozin ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính (DAPA-CKD), 2.149 bệnh nhân được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg và 2.149 bệnh nhân dùng giả dược trong thời gian điều trị trung bình là 27 tháng. Nhóm bệnh nhân bao gồm bệnh nhân đái tháo đường type 2 và không mắc đái tháo đường, có  $25 \leq eGFR \leq 75$  ml/phút/1,73m<sup>2</sup>. Điều trị được tiếp tục nếu eGFR giảm xuống mức dưới 25 ml/phút/1,73m<sup>2</sup>.

Thông tin an toàn tổng thể của dapagliflozin ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính phù hợp với thông tin an toàn đã biết của dapagliflozin.

Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi

Các phản ứng bất lợi sau đây đã được xác định trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với giả dược và giám sát sau khi đưa thuốc ra thị trường. Không có trường hợp nào được phát hiện có liên quan đến liều lượng.

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 chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có).

**Bảng 1. Các phản ứng bất lợi trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng giả dược<sup>a</sup> và kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường**

Hệ cơ quan	Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ )	Thường gặp* ( $\geq 1/100$ - < 1/10)	Ít gặp** ( $\geq 1/1.000$ - < 1/100)	Hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$ - < 1/1.000)	Rất hiếm gặp (< 1/10.000)
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng		Viêm âm hộ, viêm quy đầu và các bệnh nhiễm trùng đường sinh dục <sup>*,b,c</sup> Nhiễm trùng đường tiết niệu <sup>*,b,d</sup>	Nhiễm nấm**		Viêm cân hoại tử vùng đáy chậu (hoại thư Fournier) <sup>b,i</sup>

331  
CÓ  
CÓ  
ƯỚ  
R  
11

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Hạ đường huyết (khi dùng chung với SU hoặc insulin) <sup>b</sup>		Giảm thể tích tuần hoàn <sup>b,c</sup> Khát**	Nhiễm toan ceton do đái tháo đường (khi sử dụng ở bệnh đái tháo đường type 2) <sup>b,i,k</sup>	
Rối loạn hệ thần kinh		Chóng mặt			
Rối loạn tiêu hóa			Táo bón** Khô miệng**		
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban <sup>j</sup>			Phù mạch
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Đau lưng*			
Rối loạn thận và tiết niệu		Khó tiểu Đa niệu <sup>*,f</sup>	Tiểu đêm**		Viêm thận kẽ - ống thận
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú			Ngứa âm hộ** Ngứa đường sinh dục**		
Cận lâm sàng		Hematocrit tăng <sup>g</sup> Độ thanh thải creatinine qua thận giảm trong thời gian điều trị ban đầu <sup>b</sup> Rối loạn mỡ máu <sup>h</sup>	Creatinine máu tăng trong thời gian điều trị ban đầu <sup>**,b</sup> Urê máu tăng** Cân nặng giảm**		

<sup>a</sup> Bảng này hiển thị dữ liệu lên tới 24 tuần (ngắn hạn) không tính đến điều trị tăng cường.

<sup>b</sup> Xem thêm thông tin ở các mục tương ứng bên dưới.

<sup>c</sup> Viêm âm đạo, viêm quy đầu và các bệnh nhiễm trùng đường sinh dục liên quan bao gồm các thuật ngữ khác thường được dùng như: nhiễm nấm âm đạo, nhiễm trùng âm đạo, viêm quy đầu, nhiễm nấm sinh dục, nhiễm nấm *candida* âm hộ, viêm âm đạo, nhiễm nấm *candida* quy đầu, nhiễm nấm *candida* sinh dục, nhiễm trùng sinh dục, nhiễm trùng bộ phận sinh dục nam, nhiễm trùng dương vật, viêm âm hộ, viêm âm đạo do vi khuẩn, áp xe âm hộ.

<sup>d</sup> Nhiễm trùng đường tiết niệu bao gồm các thuật ngữ thường được dùng sau, 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 niệu sinh dục, viêm bể thận, viêm vùng tam giác bàng quang, viêm niệu đạo, nhiễm trùng thận và viêm tuyến tiền liệt.



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

<sup>f</sup> Đa niệu bao gồm các thuật ngữ khác thường được dùng như: tiểu nhất, đa niệu, lượng nước tiểu tăng.

<sup>g</sup> Thay đổi trung bình về hematocrit so với ban đầu đối với dapagliflozin 10 mg là 2,30% và đối với giả dược là -0,33%. Giá trị hematocrit > 55% được báo cáo ở 1,3% bệnh nhân điều trị bằng dapagliflozin 10 mg và 0,4% đối với giả dược.

<sup>h</sup> Phần trăm thay đổi trung bình so với ban đầu của 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%; triglycerid -2,7% so với -0,7%.

<sup>i</sup> Xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.

<sup>j</sup> Phản ứng bất lợi 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 các nghiên cứu lâm sàng: phát ban, phát ban toàn thân, ban ngứa, phát ban dát, phát ban dát sần, phát ban mụn mủ, phát ban mụn nước và phát ban ban đỏ. Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với hoạt chất và giả dược (dapagliflozin, N=5936, nhóm chứng, N=3403), tần suất phát ban tương tự ở dapagliflozin (1,4%) và nhóm chứng (1,4%).

<sup>k</sup> Được báo cáo trong nghiên cứu tác động trên tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. Tần suất được tính dựa trên tỷ lệ hàng năm.

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

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

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

##### Viêm âm hộ, viêm quy đầu và các bệnh nhiễm trùng đường sinh dục

Trong phân tích gộp dữ liệu an toàn của 13 nghiên cứu lâm sàng, viêm âm hộ, viêm quy đầu và nhiễm trùng đường sinh dục được báo cáo ở nhóm dùng dapagliflozin 10 mg và giả dược tương ứng là 5,5% và 0,6%. Hầu hết các trường hợp nhiễm trùng đều ở mức độ nhẹ đến trung bình và các bệnh nhân đáp ứng với liệu trình điều trị tiêu chuẩn ban đầu và hiếm khi dẫn đến việc ngừng điều trị bằng dapagliflozin. Những nhiễm trùng này thường gặp 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 tác dụng không mong muốn nghiêm trọng là nhiễm trùng sinh dục thì ít và phân bố đều: 2 bệnh nhân ở mỗi nhóm dapagliflozin và giả dược.

Trong nghiên cứu DAPA-HF, không có bệnh nhân nào báo cáo tác dụng không mong muốn nghiêm trọng về nhiễm trùng sinh dục ở nhóm dapagliflozin và 1 bệnh nhân ở nhóm giả dược. Có 7 bệnh nhân (0,3%) gặp tác dụng không mong muốn 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 DELIVER, một bệnh nhân ( $< 0,1\%$ ) trong mỗi nhóm điều trị đã báo cáo tác dụng không mong muốn nghiêm trọng là nhiễm trùng đường sinh dục. Có 3 bệnh nhân (0,1%) gặp tác dụng không mong muốn 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 bệnh nhân (0,1%) gặp tác dụng không mong muốn nghiêm trọng về nhiễm trùng sinh dục ở nhóm dapagliflozin và không có bệnh nhân nào ở nhóm giả dược. Có 3 bệnh nhân (0,1%) gặp tác dụng không mong muốn dẫn đến phải ngừng thuốc do nhiễm trùng sinh dục ở nhóm dapagliflozin và không có bệnh nhân nào ở nhóm giả dược. Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng như nhiễm trùng bộ phận sinh dục hoặc các tác dụng không mong muốn dẫn đến ngừng thuốc do nhiễm trùng bộ phận sinh dục không được báo cáo ở bất kỳ bệnh nhân không mắc bệnh đái tháo đường nào.

Các trường hợp nhiễm trùng bao quy đầu/chứng hẹp bao quy đầu 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 cân hoại tử vùng đáy chậu (hoại thư Fournier)

Các trường hợp hoại thư Fournier đã được báo cáo khi thuốc lưu hành trên 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 type 2 và thời gian điều trị trung bình là 48 tháng, có tổng cộng 6 trường hợp hoại thư Fournier đã được báo cáo, một trường hợp ở nhóm điều trị bằng dapagliflozin và 5 trường hợp ở nhóm giả dược.

#### Hạ đường huyết

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

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

Trong một nghiên cứu bổ sung với glimepiride, ở tuần 24 và 48, các cơn hạ đường huyết nhẹ được báo cáo thường xuyên hơn ở nhóm điều trị bằng 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 với metformin và sulfonylurea, lên đến 24 tuần, không ghi nhận các cơn hạ đường huyết nặng. Các cơn hạ đường huyết nhẹ được ghi nhận ở 12,8% bệnh nhân ở nhóm điều trị với dapagliflozin 10 mg phối hợp với metformin và sulfonylurea và ở 3,7% bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược phối hợp với metformin và sulfonylurea.

Trong nghiên cứu DECLARE, không thấy tăng nguy cơ hạ đường huyết nặng khi điều trị bằng dapagliflozin so với giả dược. Các tác dụng không mong muốn về hạ đường huyết được báo cáo ở 58 bệnh nhân (0,7%) điều trị bằng dapagliflozin và 83 bệnh nhân (1,0%) điều trị bằng giả dược.

Trong nghiên cứu DAPA-HF, các biến cố hạ đường huyết nặng được báo cáo ở 4 bệnh nhân (0,2%) ở cả hai nhóm điều trị bằng dapagliflozin và giả dược. Trong nghiên cứu DELIVER, các biến cố hạ đường huyết nặng được báo cáo ở 6 bệnh nhân (0,2%) ở nhóm dapagliflozin và 7 bệnh nhân (0,2%) ở nhóm giả dược. Các biến cố chính về hạ đường huyết chỉ được quan sát thấy ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.

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

#### Giảm thể tích tuần hoàn

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

Trong nghiên cứu DECLARE, số lượng bệnh nhân mắc phải biến cố giảm thể tích được ghi nhận phân bố đều giữa các nhóm điều trị: 213 (2,5%) ở nhóm dùng dapagliflozin và 207 (2,4%) trong nhóm dùng giả dược. Biến cố ngoại ý nặng được ghi nhận ở 81 (0,9%) trong nhóm dapagliflozin và 70 (0,8%) trong nhóm giả dược. Biến cố ngoại ý thường phân bố đều giữa các nhóm điều trị trải đều trên các phân nhóm nhỏ về tuổi tác, dùng thuốc lợi tiểu, tăng huyết áp và dùng thuốc ức chế thụ thể angiotensin/ ức chế men chuyển angiotensin. Ở bệnh nhân vào thời điểm khởi đầu có eGFR < 60 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>, có 19 bệnh nhân có biến cố ngoại ý nặng liên quan đến giảm thể tích tuần hoàn trong nhóm dapagliflozin và 13 bệnh nhân có biến cố ngoại ý trong nhóm giả dược.

Trong nghiên cứu DAPA-HF, số bệnh nhân mắc phải biến cố giảm thể tích là 170 (7,2%) ở nhóm dapagliflozin và 153 (6,5%) ở nhóm giả dược. Có ít bệnh nhân gặp các triệu chứng nghiêm trọng gợi ý đến giảm thể tích ở nhóm dapagliflozin (23 [1,0%]) so với nhóm giả dược (38 [1,6%]). Kết quả tương tự nhau bất kể sự hiện diện của bệnh đái tháo đường ở mức eGFR ban đầu. Trong nghiên cứu DELIVER, số bệnh nhân mắc phải biến cố 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 mắc phải biến cố giảm thể tích là 120 (5,6%) ở nhóm dapagliflozin và 84 (3,9%) ở nhóm giả dược. Có 16 bệnh nhân (0,7%) có biến cố ngoại ý nặng liên quan đến giảm thể tích tuần hoàn ở nhóm dapagliflozin và 15 bệnh nhân (0,7%) ở nhóm giả dược.

#### Nhiễm toan ceton do đái tháo đường ở bệnh nhân đái tháo đường type 2

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

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

Trong nghiên cứu DAPA-CKD, các biến cố DKA không được báo cáo ở bất kỳ bệnh nhân nào trong nhóm dapagliflozin và 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 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 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 báo cáo ít gặp hơn ở nhóm dùng dapagliflozin 10 mg so với giả dược, tương ứng là 79 biến cố (0,9%) so với 109 biến cố (1,3%).

Trong nghiên cứu DAPA-HF, số bệnh nhân bị 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. Có 5 bệnh nhân (0,2%) gặp tác dụng không mong muốn dẫn đến phải ngừng thuốc do nhiễm trùng đường tiết niệu ở mỗi nhóm dapagliflozin và nhóm giả dược. Trong nghiên cứu DELIVER, số bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn nghiêm trọng do nhiễm trùng đường tiết niệu là 41 (1,3%) ở nhóm dapagliflozin và 37 (1,2%) ở nhóm giả dược. Có 13 bệnh nhân (0,4%) gặp tác dụng không mong muốn dẫn đến phải ngừng thuốc do nhiễm trùng đường tiết niệu ở nhóm dapagliflozin và 9 (0,3%) ở nhóm giả dược.

Trong nghiên cứu DAPA-CKD, số bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn nghiêm trọng là nhiễm trùng đường tiết niệu là 29 (1,3%) ở nhóm dapagliflozin và 18 (0,8%) ở nhóm giả dược. Có 8 bệnh nhân (0,4%) gặp tác dụng không mong muốn dẫn đến phải ngừng thuốc do nhiễm trùng đường tiết niệu ở nhóm dapagliflozin và 3 (0,1%) ở nhóm giả dược. Số bệnh nhân không mắc bệnh đái tháo đường báo cáo các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng của nhiễm trùng đường tiết niệu hoặc các tác dụng không mong muốn dẫn đến phải 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 tác dụng không mong muốn nghiêm trọng và 1 [0,1%] so với 0 đối với các tác dụng không mong muốn dẫn đến ngừng thuốc, tương ứng ở nhóm dapagliflozin và nhóm giả dược).

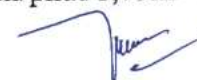
#### Tăng creatinine

Các phản ứng bất lợi liên quan đến tăng creatinine được nhóm lại (như giảm độ thanh thải creatinine ở thận, suy thận, tăng creatinine trong máu và giảm mức lọc cầu thận). Trong phân tích gộp dữ liệu an toàn thuốc của 13 nghiên cứu lâm sàng, nhóm phản ứng này được báo cáo ở 3,2% và 1,8% bệnh nhân dùng dapagliflozin 10 mg và giả dược. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường hoặc suy thận nhẹ (eGFR ban đầu  $\geq 60$  ml/phút/1,73m<sup>2</sup>), nhóm phản ứng này được báo cáo ở 1,3% và 0,8% bệnh nhân dùng dapagliflozin 10 mg và giả dược. Những phản ứng này phổ biến hơn ở những bệnh nhân có ban đầu  $30 \leq \text{eGFR} < 60$  ml/phút/1,73m<sup>2</sup> (18,5% dapagliflozin 10 mg so với 9,3% giả dược).

Đánh giá sâu hơn về những bệnh nhân có biến cố bất lợi liên quan đến thận cho thấy hầu hết đều có thay đổi creatinine huyết thanh  $\leq 44$   $\mu\text{mol/l}$  ( $\leq 0,5$  mg/Dl) so với ban đầu. Sự tăng creatinine thường thoáng qua trong quá trình điều trị liên tục hoặc 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/1,73m<sup>2</sup>), eGFR giảm theo thời gian ở cả hai nhóm điều trị. Tại thời điểm 1 năm, eGFR trung bình thấp hơn một chút và tại thời điểm 4 năm, eGFR trung bình ở nhóm dapagliflozin cao hơn một chút so với nhóm giả dược.

Trong nghiên cứu DAPA-HF và DELIVER, eGFR giảm theo thời gian ở cả nhóm dapagliflozin và nhóm giả dược. Trong DAPA-HF, mức giảm eGFR trung bình ban đầu là -4,3 ml/phút/1,73m<sup>2</sup> ở nhóm dapagliflozin và -1,1 ml/phút/1,73m<sup>2</sup> ở nhóm giả dược. Tại thời điểm 20 tháng, sự thay đổi về eGFR so với ban đầu là tương tự giữa các nhóm điều trị: -5,3 ml/phút/1,73m<sup>2</sup> đối với dapagliflozin và -4,5 ml/phút/1,73m<sup>2</sup> đối với giả dược. Trong nghiên cứu DELIVER, mức giảm eGFR trung bình sau một tháng là -3,7 ml/phút/1,73m<sup>2</sup> ở nhóm



dapagliflozin và  $-0,4 \text{ ml/phút/1,73m}^2$  ở nhóm giả dược. Tại thời điểm 24 tháng, sự thay đổi về eGFR so với ban đầu là tương tự giữa các nhóm điều trị:  $-4,2 \text{ ml/phút/1,73m}^2$  ở nhóm dapagliflozin và  $-3,2 \text{ ml/phút/1,73m}^2$  ở nhóm giả dược.

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

#### Trẻ em

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

#### Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi sản phẩm thuốc được cấp phép là rất quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục giám sát sự cân bằng lợi ích và nguy cơ của sản phẩm thuốc. Các chuyên gia y tế được yêu cầu báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ.

## **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

### Quá liều

Dapagliflozin không cho thấy độc tính ở người khỏe mạnh khi dùng liều đơn lên tới 500 mg (gấp 50 lần liều tối đa được khuyến cáo cho 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 type 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.

### Cách xử trí

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

## **ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**

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

*Mã ATC:* A10BK01

### Cơ chế hoạt động

Dapagliflozin là chất ức chế chọn lọc và thuận nghịch SGLT2 có hiệu lực cao ( $K_i$ : 0,55 nM).

Sự ức chế SGLT2 của dapagliflozin làm giảm tái hấp thu glucose từ dịch lọc cầu thận ở ống thận gần đồng thời làm giảm tái hấp thu natri dẫn đến bài tiết glucose qua nước tiểu và lợi tiểu thẩm thấu. Do đó, dapagliflozin làm tăng vận chuyển natri đến ống lượn xa, làm tăng phản hồi của ống thận và giảm áp lực trong cầu thận. Điều này kết hợp với lợi tiểu thẩm thấu dẫn đến giảm tình trạng quá tải thể tích, giảm huyết áp, giảm tiền tải và hậu tải, có thể có tác dụng có lợi trong việc



tái cấu trúc tim và chức năng tâm trương, đồng thời bảo tồn chức năng thận. Lợi ích về tim và thận của dapagliflozin vượt xa tác dụng hạ đường huyết và không chỉ 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 cả nồng độ glucose huyết tương lúc đói và sau bữa ăn bằng cách giảm tái hấp thu glucose ở thận dẫn đến bài tiết glucose qua nước tiểu. Sự bài tiết glucose này (tác dụng bài tiết glucose) được quan sát thấy sau liều đầu tiên, liên tục trong khoảng thời gian dùng thuốc 24 giờ và được duy trì trong suốt thời gian điều trị. Lượng glucose được thận loại bỏ thông qua cơ chế này phụ thuộc vào nồng độ glucose trong máu và độ lọc cầu thận (GFR). Do đó, ở những đối tượng có đường huyết bình thường và/hoặc GFR thấp, dapagliflozin có ít khả năng 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 giảm quá trình sản xuất glucose nội sinh bình thường để đáp ứng với tình trạng hạ đường huyết. Dapagliflozin hoạt động độc lập với sự tiết insulin và tác dụng của insulin. Sự cải thiện trong đánh giá mô hình cân bằng nội môi đối với chức năng tế bào beta (tế bào beta HOMA) đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng với dapagliflozin.

SGLT2 được biểu hiện có chọn lọc ở thận. Dapagliflozin không ức chế các chất vận chuyển glucose quan trọng để vận chuyển glucose vào mô ngoại biên và SGLT2 có tính chọn lọc cao hơn > 1.400 lần so với SGLT1 là yếu tố vận chuyển chủ yếu để hấp thu glucose ở ruột.

#### Tác dụng 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 type 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 type 2 trong 12 tuần. Đã có bằng chứng về sự bài tiết glucose ở bệnh nhân đái tháo đường type 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 thâm thấu và làm tăng lượng nước tiểu ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. Tăng thể tích nước tiểu ở bệnh nhân đái tháo đường type 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  $\mu\text{mol/l}$  (-0,87 đến -0,33 mg/dl).

### **ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

#### Hấp thu

Dapagliflozin hấp thu tốt và nhanh sau khi uống. Nồng độ dapagliflozin tối đa trong huyết tương ( $C_{\text{max}}$ ) thường đạt được trong vòng 2 giờ sau khi uống thuốc lúc đói. Trung bình nhân  $C_{\text{max}}$  và AUC, ở trạng thái ổn định sau khi uống dapagliflozin 10 mg, 1 lần/ngày tương ứng là 158 ng/ml và 628 ng.giờ/ml. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống của dapagliflozin sau khi dùng liều 10 mg là 78%. Dùng thuốc với bữa ăn giàu chất béo làm giảm  $C_{\text{max}}$  của dapagliflozin đến 50% và kéo dài  $T_{\text{max}}$  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, thuốc có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

#### Phân bố



897  
GT  
HÀ  
PH  
LIV  
HỒ

Dapagliflozin liên kết với protein khoảng 91%. Sự gắn kết với protein không bị thay đổi ở 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 được chuyển hóa mạnh, chủ yếu tạo thành dapagliflozin 3-O-glucuronide, một chất chuyển hóa không có hoạt tính. Dapagliflozin 3-O-glucuronide hoặc các chất chuyển hóa khác không góp phần vào tác dụng hạ đường huyết. Dapagliflozin 3-O-glucuronide được tạo thành qua trung gian UGT1A9, một enzyme có trong gan và thận, và quá trình chuyển hóa qua trung gian CYP là một 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 ban đầu.

#### 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.

#### Nhóm bệnh nhân đặc biệt

##### Suy giảm chức năng thận

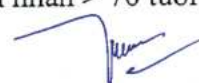
Ở trạng thái ổn định (20 mg dapagliflozin 1 lần/ ngày trong 7 ngày), bệnh nhân đái tháo đường type 2 bị suy giảm chức năng thận nhẹ, trung bình hoặc nặng (được xác định bằng độ thanh thải huyết thanh iohexol) có nồng độ và thời gian tiếp xúc trung bình của dapagliflozin cao hơn tương ứng 32%, 60% và 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 giảm chức năng thận nhẹ, trung bình hoặc nặng tương ứng là 85, 52, 18 và 11 ng glucose/ngày. Chưa biết ảnh hưởng của lọc máu đến nồng độ và thời gian tiếp xúc của dapagliflozin. Tác động của việc suy giảm chức năng thận đối với nồng độ và thời gian tiếp xúc được đánh giá theo mô hình dược động học dân số. Phù hợp với các kết quả trước đó, mô hình dự đoán AUC cao hơn ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường và không khác biệt có ý nghĩa ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính có đái tháo đường type 2 và không mắc bệnh đái tháo đường.

##### Suy giảm chức năng gan

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

##### Người cao tuổi ( $\geq 65$ 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 ở trẻ em mắc bệnh đái tháo đường type 2 từ 10-17 tuổi tương tự như ở người lớn mắc bệnh đái tháo đường type 2.

Giới tính

Giá trị trung bình của dapagliflozin AUC<sub>ss</sub> ở nữ giới ước tính 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.

**QUI CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 2 vỉ, 4 vỉ x 7 viên (vỉ nhôm - nhôm).

Hộp 2 vỉ x 14 viên (vỉ nhôm - nhôm).

Hộp 3 vỉ, 6 vỉ, 10 vỉ x 10 viên (vỉ nhôm - nhôm).

Chai 28, 30, 60 viên, 100 viên, (chai nhựa HDPE).

Hộp 1 chai 28, 30, 60 viên, 100 viên, (chai nhựa HDPE).

**BẢO QUẢN:** Nhiệt độ không quá 30°C, nơi khô, tránh ánh sáng.

**HẠN DÙNG:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**TIÊU CHUẨN:** TCCS

**CƠ SỞ SẢN XUẤT**

**Reliv** 

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM RELIV**

Địa chỉ: Khu A, số 18, đường Lê Thị Sọc, ấp 2A, xã Tân Thạnh Tây, huyện Củ Chi, thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.

