



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

DAPA-5A 5mg (Dapagliflozin 5 mg)

DAPA-5A 10mg (Dapagliflozin 10 mg)

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

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

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nén bao phim **DAPA-5A 5mg** chứa:

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

Thành phần tá dược: Anhydrous lactose, Pregelatinized starch, Mannitol, Magnesi stearat, Opadry white..... vừa đủ 1 viên.

Mỗi viên nén bao phim **DAPA-5A 10mg** chứa:

Thành phần được chất: Dapagliflozin 10 mg (dưới dạng Dapagliflozin propanediol monohydrate)

Thành phần tá dược: Anhydrous lactose, Pregelatinized starch, Mannitol, Magnesi stearat, Opadry whitevừa đủ 1 viên.

DẠNG BẢO CHẾ:

DAPA-5A 5mg: Viên nén bao phim. Viên nén tròn, bao phim màu trắng, hai mặt viên nhẵn.

DAPA-5A 10mg: Viên nén bao phim. Viên nén tròn, bao phim màu trắng, hai mặt viên nhẵn.

CHỈ ĐỊNH:

DAPA-5A được chỉ định điều trị cho bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên bị đái tháo đường tuýp 2 nhằm kiểm soát đường huyết trong:

- Đơn trị liệu: Khi chế độ ăn kiêng và luyện tập không kiểm soát tốt đường huyết cho những bệnh nhân không thích hợp sử dụng metformin do không dung nạp.
- Trị liệu phối hợp bổ sung: Phối hợp với các thuốc làm giảm đường huyết khác kể cả insulin khi các thuốc này kết hợp với chế độ ăn kiêng và luyện tập không kiểm soát tốt đường huyết.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

Liều dùng:

Đơn trị liệu và trị liệu phối hợp bổ sung:

Liều khuyến cáo là 10 mg dapagliflozin, 1 lần/ngày trong đơn trị liệu hoặc trong trị liệu phối hợp bổ sung với thuốc làm giảm glucose trong máu khác kể cả insulin. Khi sử dụng phối hợp dapagliflozin với insulin hoặc với một thuốc kích thích tiết insulin như sulfonylure, cần sử dụng liều thấp insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin để hạn chế nguy cơ hạ đường huyết (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc, tương kỵ của thuốc và Tác dụng không mong muốn của thuốc)

Các đối tượng đặc biệt:

Suy thận

Không khuyến cáo dùng DAPA-5A để điều trị đái tháo đường cho bệnh nhân có độ lọc cầu thận ước tính eGFR liên tục dưới 45mL/phút/1,73m² vì hiệu quả kiểm soát đường huyết phụ thuộc vào chức năng thận (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Tác dụng không mong muốn của thuốc, Dược lực học và Dược động học).

Không yêu cầu điều chỉnh liều dựa trên chức năng thận.

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 5 mg. Nếu dung nạp tốt, có thể tăng liều đến 10 mg (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Dược động học).

Người cao tuổi (≥65 tuổi)

Nhìn chung, không khuyến cáo điều chỉnh liều theo độ tuổi. Nên xem xét chức năng thận và nguy cơ giảm thể tích tuần hoàn (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Dược động học). Do kinh nghiệm điều trị ở bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên còn hạn chế, không khuyến cáo bắt đầu điều trị với dapagliflozin.

Trẻ em

Hiệu quả và an toàn của dapagliflozin ở trẻ em từ 0 đến dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Hiện chưa có dữ liệu.

Cách dùng

Có thể uống DAPA-5A 1 lần/ngày vào bất kỳ lúc nào trong ngày, trong hoặc ngoài bữa ăn. Nên uống nguyên viên thuốc.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Tổng quát

Không được sử dụng DAPA-5A cho bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1 hoặc để điều trị đái tháo đường nhiễm ceto-acid.

Suy thận

Trước khi khởi đầu điều trị với DAPA-5A, nên đánh giá chức năng thận và định kỳ sau đó. Không khuyến cáo sử dụng DAPA-5A để điều trị đái tháo đường ở bệnh nhân có độ lọc cầu thận ước tính eGFR liên tục dưới 45mL/phút/1,73m² vì hiệu quả kiểm soát đường huyết của dapagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận. DAPA-5A chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận nặng (độ lọc cầu thận ước tính [eGFR] < 30mL/phút/1,73m²) hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD).

Khuyến cáo theo dõi chức năng thận trong các trường hợp sau:

Trước khi bắt đầu dapagliflozin và sau đó ít nhất mỗi năm một lần (xem Liều lượng và Cách dùng, Tác dụng không mong muốn của thuốc, Dược lực học và Dược động học).

Trước khi bắt đầu dùng chung với các thuốc có thể làm giảm chức năng thận và theo dõi định kỳ sau đó.

Khi chức năng thận giảm gần đến eGFR 45mL/phút/1,73m², theo dõi ít nhất 2-4 lần/năm. Nếu chức năng thận giảm liên tục xuống dưới mức độ lọc cầu thận ước tính [eGFR] < 45mL/phút/1,73m², nên ngưng điều trị dapagliflozin.

Bệnh nhân suy gan

Kính 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 Liều lượng và Cách dùng và Dược động học).
Sử dụng cho bệnh nhân có nguy cơ giảm thể tích tuần hoàn, hạ huyết áp và/ hoặc mất cân bằng điện giải

Do cơ chế tác dụng, dapagliflozin làm tăng bài tiết nước tiểu có liên quan đến giảm huyết áp ở mức trung bình (xem phần Dược lực học) có thể biểu hiện rõ hơn ở bệnh nhân có nồng độ glucose trong máu rất cao.

Không khuyến cáo sử dụng dapagliflozin cho bệnh nhân sử dụng thuốc lợi tiểu quai (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc) hoặc bệnh nhân bị giảm thể tích tuần hoàn do bệnh cấp tính (như bệnh dạ dày-ruột).

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

Đối với bệnh nhân đang sử dụng dapagliflozin, trong trường hợp xuất hiện những điều kiện có thể dẫn đến giảm thể tích tuần hoàn, 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 với dapagliflozin cho bệnh nhân đang bị giảm thể tích tuần hoàn cho đến khi đã điều chỉnh được tình trạng giảm thể tích (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc).

Đái tháo đường nhiễm ceto-acid:

Những trường hợp hiếm gặp của đái tháo đường nhiễm ceto-acid (DKA), bao gồm cả những trường hợp đe dọa tính mạng và gây tử vong, đã được ghi nhận ở bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc ức chế protein đồng vận chuyên Na-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). Chưa biết được liệu DKA có xảy ra nhiều hơn khi dùng liều dapagliflozin cao hơn hay không. Nguy cơ của đái tháo đường nhiễm ceto-acid phải được xem xét trong trường hợp có những triệu chứng không điển hình như buồn nôn, nôn ói, chán ăn, đau bụng, khát nước, khó thở, bối rối, mệt mỏi bất thường hoặc buồn ngủ. Bệnh nhân nên được đánh giá nhiễm ceto-acid ngay lập tức nếu xuất hiện các triệu chứng trên, bất kể mức đường huyết là bao nhiêu.

Nên ngưng điều trị dapagliflozin ngay lập tức ở những bệnh nhân nghi ngờ hoặc chẩn đoán đái tháo đường nhiễm ceto-acid.

Nên tạm ngưng điều trị ở những bệnh nhân nhập viện để phẫu thuật lớn hoặc bệnh nghiêm trọng cấp tính. Trong cả hai trường hợp, có thể sử dụng lại dapagliflozin khi tình trạng bệnh nhân đã ổn định. Trước khi bắt đầu dùng dapagliflozin, nên xem xét các yếu tố có thể dẫn đến nhiễm ceto-acid bao trong tiền sử bệnh nhân.

Bệnh nhân có thể có nguy cơ cao đái tháo đường nhiễm ceto-acid gồm bệnh nhân có dự trữ chức năng tế bào beta thấp (như 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 bị hạn chế hấp thu lượng thức ăn hoặc mất nước nặng, bệnh nhân giảm liều insulin và bệnh nhân tăng nhu cầu insulin do bệnh cấp tính, phẫu thuật hoặc nghiện rượu. Nên sử dụng các thuốc ức chế SGLT2 thận trọng ở những bệnh nhân này.

Không khuyến cáo sử dụng lại thuốc ức chế SGLT2 ở những bệnh nhân có DKA khi điều trị bằng thuốc ức chế SGLT2 trước đây, trừ khi yếu tố rõ ràng khác được xác định và giải quyết triệt để. Hiệu quả và an toàn của dapagliflozin trên bệnh nhân đái tháo đường type 1 chưa được thiết lập và không nên dùng dapagliflozin để điều trị bệnh nhân đái tháo đường type 1. Dữ liệu hạn chế từ các thử nghiệm lâm sàng cho thấy DKA xảy ra với tần suất thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường type 1 được điều trị bằng các thuốc ức chế SGLT2.

Nhiễm trùng đường tiết niệu:

Trong một phân tích gộp 24 tuần, nhiễm trùng đường tiết niệu được ghi nhận thường xuyên hơn đối với dapagliflozin 10 mg so với giả dược (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc). Viêm thận-bể

thận/không thường gặp và xảy ra với tần suất tương tự nhóm đối chứng. 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 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 type 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 Liều lượng và Cách dùng, Thận trọng khi dùng, Tác dụng không mong muốn của thuốc và Dược lực học).

Ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi, tỷ lệ bệnh nhân điều trị với dapagliflozin gặp các phản ứng ngoại ý liên quan đến giảm chức năng thận hoặc suy thận cao hơn so với giả dược. Phản ứng ngoại ý liên quan đến chức năng thận thường được báo cáo nhất là tăng creatinin huyết thanh, đa số là thoáng qua và có thể phục hồi (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc).

Bệnh nhân cao tuổi có thể có nguy cơ giảm thể tích tuần hoàn cao hơn và thường điều trị với thuốc lợi tiểu. Ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi, tỷ lệ bệnh nhân điều trị với dapagliflozin gặp các phản ứng ngoại ý liên quan đến giảm thể tích tuần hoàn cao hơn (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc). Kinh nghiệm điều trị trên bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên còn hạn chế. Không khuyến cáo bắt đầu điều trị với dapagliflozin cho đối tượng này (xem phần Liều lượng, cách dùng và Dược động học).

Suy tim

Kinh nghiệm trên bệnh nhân suy tim độ I-II theo phân loại NYHA còn hạn chế và chưa có kinh nghiệm trong nghiên cứu lâm sàng với dapagliflozin trên bệnh nhân suy tim độ III-IV theo phân loại NYHA.

Sử dụng cho bệnh nhân điều trị với pioglitazone

Trong khi quan hệ nhân quả giữa dapagliflozin và ung thư bàng quang chưa rõ ràng (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc), để đề phòng, không khuyến cáo sử dụng đồng thời dapagliflozin cho bệnh nhân điều trị với pioglitazon. Dữ liệu dịch tễ hiện có của pioglitazon cho thấy nguy cơ ung thư bàng quang tăng ít trên bệnh nhân đái tháo đường được điều trị với pioglitazon.

Tăng hematocrit

Đã có ghi nhận tăng hematocrit khi điều trị với dapagliflozin (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc). Do đó, phải thật sự thận trọng đối với bệnh nhân đã có tăng hematocrit.

Xét nghiệm nước tiểu

Do cơ chế tác dụng của thuốc, bệnh nhân sử dụng DAPA-5A sẽ có kết quả dương tính với glucose trong nước tiểu.

Lactose

Viên thuốc có chứa lactose (khan). 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.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Thời kỳ mang thai

Chưa có dữ liệu về 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 của 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 ngưng điều trị với dapagliflozin.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết được 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 được lý đến thú con được nuôi bằng sữa mẹ. Không thể bỏ qua 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.

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

Dapagliflozin có ảnh hưởng nhỏ đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Bệnh nhân nên được khuyến cáo để phòng ngừa hạ đường huyết khi lái xe và sử dụng máy móc, đặc biệt khi sử dụng Dapagliflozin kết hợp với sulphonylurea và/ hoặc insulin.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:

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 Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Insulin và các thuốc kích thích tiết insulin

Insulin và các thuốc kích thích tiết insulin như sulfonylurê có thể gây hạ đường huyết. Do đó, cần sử dụng liều thấp insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin để hạn chế nguy cơ hạ đường huyết khi sử dụng phối hợp với dapagliflozin (xem phần Liều lượng và Cách dùng và Tác dụng không mong muốn của thuốc).

Tương tác dược động học

Dapagliflozin chuyển hóa chủ yếu theo con đường kết hợp glucuronid gián tiếp qua 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 được chuyển hóa qua các enzym trên khi dùng chung.

Tác động của các thuốc khác trên dapagliflozin

Các nghiên cứu về tương tác 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 enzym 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 chất cảm ứng khác (như carbamazepin, phenytoin, phenobarbital).

Khi sử dụng đồng thời dapagliflozin với mefenamic acid (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

Trong các nghiên cứu về tương tác dược tiến hành trên người 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 chất nền của P-gp) hoặc warfarin (S-warfarin, một chất nền của CYP2C9), hoặc tác dụng chống đông của warfarin đo bằng INR. Phối hợp liều đơn dapagliflozin 20 mg và simvastatin (một chất nền của CYP3A4) làm tăng 19% AUC của

simvastatin và tăng 31% AUC của acid simvastatin. 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)

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

Trẻ em

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Tóm tắt dữ liệu an toàn

Trong một phân tích gộp từ 13 nghiên cứu có đối chứng với giả dược, 2.360 bệnh nhân điều trị với dapagliflozin 10 mg và 2.295 bệnh nhân dùng giả dược.

Tác dụng không mong muốn của thuốc thường gặp nhất là hạ đường huyết, phụ thuộc vào trị liệu nền sử dụng trong mỗi nghiên cứu. Tần suất các cơn hạ đường huyết nhẹ tương đương nhau ở các nhóm điều trị, kể cả nhóm dùng giả dược, ngoại trừ trong các nghiên cứu trị liệu phối hợp bổ sung với sulfonylurê (SU) và với insulin. Trị liệu phối hợp với sulfonylurê và phối hợp bổ sung với insulin có tỷ lệ hạ đường huyết cao hơn (xem “Hạ đường huyết” bên dưới).

Bảng các tác dụng không mong muốn của thuốc

Các phản ứng không mong muốn của thuốc dưới đây được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược. Không có phản ứng nào liên quan đến liều dùng. Các phản ứng ngoại ý được phân loại theo tần suất và hệ cơ quan (SOC). Các nhóm tần suất được xác định theo quy ước như 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 ($\leq 1/10.000$) và không xác định (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Bảng: Các tác dụng không mong muốn của thuốc trong thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược^a và theo dõi sau khi đưa ra thị trường

Hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp [*]	Ít gặp ^{**}	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 ^{*, a, b}	Nhiễm nấm ^{**}	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Hạ đường huyết (khi sử dụng với SU hoặc inulin) ^b		Giảm thể tích tuần hoàn ^{b, c} Khát ^{**}	Đái tháo đường nhiễm ceto- acid ⁱ
Rối loạn thần kinh		Chóng mặt		
Rối loạn tiêu hóa			Táo bón ^{**}	



			Khô miệng**	
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban ^j		
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Đau lưng*		
Rối loạn tại thận và đường niệu		Tiểu khó Tiểu nhiều*, ^f	Tiểu đêm** Suy thận**, ^b	
Rối loạn sinh dục và tuyến vú			Ngứa âm đạo- âm hộ** Ngứa đường sinh dục**	
Cận lâm sàng		Tăng Hematocrit ^g Giảm độ thanh thải creatinine tại thận ^b Rối loạn lipid máu ^h	Tăng creatinin trong máu**, ^b Tăng ure trong máu** Giảm cân**	

^aBảng 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.

^dNhiễm trùng đường tiết niệu bao gồm các thuật ngữ khác 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 bề thận, viêm vùng tam giác bàng quang, viêm niệu đạo, nhiễm trùng thận và viêm tuyến tiền liệt.

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

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

^gThay đổi trung bình 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 ghi nhận ở 1,3% bệnh nhân điều trị với dapagliflozin 10 mg và 0,4% đối với giả dược.

^hPhần 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%; triglyceride -2,7% so với -0,7%.

ⁱXem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.

^jPhản ứng không mong muốn 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 giả dược (dapagliflozin, N= 5936, nhóm chứng, N=3403), tần suất phát ban tương tự với dapagliflozin (1,4%) và nhóm chứng (1,4%).

*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 tác dụng không mong muốn chọn lọc

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 nhau ở nhóm điều trị với dapagliflozin hoặc giả dược. Các nghiên cứu trị liệu phối hợp bổ sung với sulfonylurê (SU) và với insulin có tỷ lệ hạ đường huyết cao hơn (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc).

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 glimepirid (tương ứng là 6,0% và 7,9%) so với nhóm dùng giả dược và glimepirid (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 một thuốc sulfonylurê, 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 một thuốc sulfonylurê và ở 3,7% bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược phối hợp với metformin và một thuốc sulfonylurê.

Giảm thể tích tuần hoàn

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 Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

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

Viêm âm đạo-âm hộ, 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 khuẩn 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 khuẩn 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 bệnh thường hay tái nhiễm hơn.

Nhiễm trùng đường tiết niệu

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%; xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Hầu hết các nhiễm khuẩn 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 khuẩn này thường xảy ra hơn ở nữ giới và bệnh nhân có tiền sử bệnh thường hay tái nhiễm hơn.

Tăng creatinin

Các tác dụng không mong muốn của thuốc có liên quan đến tăng creatinin được nhóm chung lại (ví dụ giảm độ thanh thải creatinin tại thận, suy thận, tăng creatinin máu và giảm tốc độ lọc cầu thận). Nhóm các phản ứng ngoại ý này đã được ghi nhận ở những bệnh nhân dùng dapagliflozin 10 mg và ở 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/1,73m²) nhóm các phản ứng ngoại ý này đã được ghi nhận trên những bệnh nhân dùng dapagliflozin 10 mg và bệnh nhân dùng giả dược tương ứng là 1,3% và 0,8%. Những phản ứng này thường xảy ra ở những bệnh nhân có eGFR ban đầu ≥ 30 và < 60 mL/phút/1,73m² (18,5% ở nhóm dùng dapagliflozin và 9,3% ở nhóm dùng giả dược). Đánh giá thêm trên những bệnh nhân có các biến cố ngoại ý liên quan đến thận cho thấy hầu hết đều có sự thay đổi creatinin huyết thanh $\leq 0,5$ mg/dL so với ban đầu. Tăng creatinin thường thoáng qua trong trị liệu liên tục hoặc phục hồi sau khi ngưng điều trị.

Hormon tuyến cận giáp (PTH)

Tăng nhẹ nồng độ PTH huyết thanh đã được ghi nhận với mức tăng nhiều hơn ở những bệnh nhân có nồng độ PTH ban đầu cao hơn. Các chỉ số mật độ xương ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường hoặc suy thận nhẹ không cho thấy mất xương trong suốt thời gian 2 năm điều trị.

Khối u ác tính

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ tổng thể bệnh nhân có các khối u ác tính hoặc khối u chưa xác định ở nhóm điều trị với dapagliflozin (1,50%) tương đương với nhóm dùng giả dược/thuốc so sánh (1,50%), và không có dấu hiệu về khả năng gây ung thư hoặc đột biến gen từ các dữ liệu trên động vật. Khi xem xét các trường hợp xuất hiện khối u ở các hệ cơ quan khác nhau, tỷ số nguy cơ tương đối đối với dapagliflozin lớn hơn một trong một số loại u (u bàng quang, u tuyến tiền liệt, u vú) và nhỏ hơn một trong một số loại u khác (như u hệ tạo máu và u hệ bạch huyết, u tử cung, u đường tiết niệu), không làm tăng nguy cơ chung về khả năng sinh u của dapagliflozin. Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự tăng hay giảm nguy cơ sinh u ở bất kỳ hệ cơ quan nào. Cần nhắc đến việc thiếu các bằng chứng về sự xuất hiện khối u trong các thử nghiệm tiền lâm sàng cũng như khoảng thời gian tiềm tàng ngắn tính từ lúc sử dụng thuốc lần đầu tiên cho đến khi chẩn đoán có u, không thể xác lập được mối quan hệ nhân quả ở đây. Sự khác biệt đáng kể về số lượng khối u ở vú, bàng quang và tuyến tiền liệt phải được xem xét thận trọng và sẽ được theo dõi tiếp trong các nghiên cứu sau khi lưu hành thuốc. Đối với ung thư bàng quang, xem phần Thận trọng lúc dùng.

Các đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi, các phản ứng ngoại ý liên quan đến giảm chức năng thận hoặc suy thận được ghi nhận ở nhóm điều trị với dapagliflozin là 7,7% và ở nhóm dùng giả dược là 3,8% (xem phần Thận trọng lúc dùng). Phản ứng ngoại ý liên quan đến chức năng thận thường gặp nhất là tăng creatinin huyết thanh. Phần lớn các phản ứng ngoại ý là thoáng qua và có thể phục hồi. Ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi, các phản ứng ngoại ý giảm thể tích tuần hoàn, thường gặp nhất là hạ huyết áp, được ghi nhận ở nhóm điều trị với dapagliflozin và nhóm dùng giả dược tương ứng là 1,7% và 0,8% (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Báo cáo về các tác dụng không mong muốn nghi ngờ

Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ sau khi các sản phẩm được được cấp phép rất quan trọng. Điều này cho phép theo dõi liên tục sự cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ của các sản phẩm được. Các chuyên gia y tế được yêu cầu báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ.

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.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Dược lý và cơ chế tác dụng

Nhóm dược lý: Thuốc dùng trong bệnh tiểu đường, thuốc ức chế protein đồng vận chuyển Na-glucose 2 (SGLT2), mã ATC: A10BK01.

Cơ chế chuyển hóa

Dapagliflozin có hiệu lực ức chế mạnh (K_i : 0,55 nM), ức chế chọn lọc và thuận nghịch đối với SGLT2. SGLT2 xuất hiện chọn lọc ở thận và không phát hiện thấy ở hơn 70 mô khác kể cả gan, cơ vân, mô mỡ, vú, bàng quang và não. SGLT2 là yếu tố vận chuyển chủ yếu để tái hấp thu glucose từ ống tiểu quản thận vào tuần hoàn. Mặc dù đường huyết tăng trong đái tháo đường týp 2, quá trình tái hấp thu glucose đã được lọc vẫn tiếp tục. Dapagliflozin cải thiện cả mức đường huyết đói và đường huyết sau khi ăn bằng cách giảm tái hấp thu glucose tại thận dẫn đến bài tiết glucose vào nước tiểu. Sự bài tiết glucose (tác dụng 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). Dapagliflozin không làm suy giảm quá trình sản xuất glucose nội sinh do giảm glucose trong máu. 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 mô (HOMA beta-cell) trong các nghiên cứu lâm sàng với Dapagliflozin. Tăng bài tiết glucose qua nước tiểu (glucuresis) do dapagliflozin có liên quan đến giảm năng lượng và giảm cân. Ức chế sự đồng vận chuyển glucose và natri do dapagliflozin cũng liên quan đến lợi tiểu nhẹ và tăng natri niệu thoáng qua.

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

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Tác động dược động 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 thoáng 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 micromol/L (-0,87 đến -0,33 mg/dL).

Hiệu quả và an toàn lâm sàng

Thử nghiệm lâm sàng mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng được thực hiện trên 7.056 bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 nhằm đánh giá hiệu quả và an toàn của Dapafliflozin; 4.737 bệnh nhân trong các thử nghiệm này được điều trị với dapagliflozin. 12 nghiên cứu có khoảng thời gian điều trị là 24 tuần, 8 nghiên cứu mở rộng dài hạn từ 24 đến 80 tuần (tổng thời gian nghiên cứu là 104 tuần), một nghiên cứu có khoảng thời gian điều trị là 28 tuần và một nghiên cứu 52 tuần mở rộng dài hạn thêm 52 và 104 tuần (tổng thời gian nghiên cứu 208 tuần). Thời gian trung bình bị đái tháo đường từ 1,4 đến 16,9 năm. 50% bệnh nhân suy thận nhẹ và 11% suy thận trung bình. 51% bệnh nhân nam, 84% người da trắng, 8% người châu Á, 4% người da màu và 4% thuộc các chủng tộc khác. 81% bệnh nhân có chỉ số khối cơ thể (BMI) ≥ 27 . Hơn nữa, đã có 2 nghiên cứu 12 tuần, có đối chứng với giả dược được thực hiện trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 chưa kiểm soát tốt đường huyết và cao huyết áp.

Kiểm soát đường huyết

Đơn trị liệu

Một nghiên cứu mù đôi, có đối chứng với giả dược trong 24 tuần (có giai đoạn mở rộng) được tiến hành nhằm đánh giá an toàn và hiệu quả của Dapagliflozin đơn trị liệu trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 chưa kiểm soát tốt đường huyết. Điều trị với dapagliflozin 1 lần/ngày làm giảm HbA_{1c} có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$) so với giả dược (Bảng 2).

Ở giai đoạn mở rộng, giảm HbA_{1c} duy trì suốt 102 tuần (thay đổi trung bình hiệu chỉnh so với ban đầu đối với dapagliflozin 10 mg và giả dược tương ứng là -0,61% và -0,17%).

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vi, 6 vi, 10 vi kèm tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

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

Điều kiện bảo quản: Nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng, kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Tiêu chuẩn cơ sở.

CƠ SỞ SẢN XUẤT:

Công ty Cổ phần liên doanh dược phẩm Éloge France Việt Nam

Địa chỉ: Khu công nghiệp Quế Võ, xã Phương Liễu, huyện Quế Võ, Bắc Ninh

Điện thoại: 0222.3617.888

Fax : 0222.3617.789