



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx SAVXIGA 5

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

(Cho 1 viên nén bao phim Savxiga 5)

Thành phần dược chất:

Dapagliflozin 5 mg
(dưới dạng Dapagliflozin propanediol monohydrate)

Thành phần tá dược:

Cellulose, microcrystalline M102; Lactose; Crospovidone;
Silica, colloidal anhydrous; Magnesium stearate; Opadry
AMB yellow (Thành phần: Polyvinyl alcohol; Talc;
Quinoline Yellow Aluminum Lake; Titanium Dioxide;
Lecithin (Soy); FD&C Yellow #5/Tartrazine Aluminum
Lake; Xanthan Gum; FD&C Blue #2/Indigo Carmine
Aluminum Lake).

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén tròn, bao phim màu vàng, hai mặt khum tròn,
cạnh và thành viên lặn lặn.

CHỈ ĐỊNH

Đái tháo đường tuýp 2

Savxiga 5 được chỉ định như là liệu pháp bổ trợ ở bệnh
nhân người lớn và trẻ em từ 10 tuổi trở lên mắc đái tháo
đường tuýp 2 khi chế độ ăn kiêng và luyện tập không
kiểm soát tốt đường huyết trong:

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

Suy tim

Savxiga 5 được chỉ định trong điều trị suy tim mạn tính
có triệu chứng ở bệnh nhân người lớn.

Bệnh thận mạn tính

Savxiga 5 được chỉ định trong điều trị bệnh thận mạn tính
ở bệnh nhân người lớn.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Đái tháo đường tuýp 2

Liều khuyến cáo là 10 mg dapagliflozin, 1 lần/ngày. Khi
sử dụng phối hợp dapagliflozin với insulin hoặc với một
thuốc kích thích tiết insulin như sulphonylurea, cần sử
dụng liều thấp insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin
để hạn chế nguy cơ hạ đường huyết.

Suy tim

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

Bệnh thận mạn tính

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

Các đối tượng đặc biệt

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều dựa trên chức năng thận.
Không nên bắt đầu điều trị bằng dapagliflozin ở những
bệnh nhân có mức lọc cầu thận ước tính (eGFR -
estimated Glomerular Filtration Rate: Độ lọc cầu thận
ước tính) < 15 mL/phút/1,73 m².

Ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2, hiệu quả hạ đường
huyết của dapagliflozin giảm khi eGFR < 45
mL/phút/1,73 m² và có thể không xuất hiện ở bệnh nhân
suy thận nặng. Do đó, nếu eGFR giảm xuống dưới 45
mL/phút/1,73 m², điều trị hạ glucose huyết bổ sung nên
được xem xét ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2.

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.

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Không khuyến cáo điều chỉnh liều theo độ tuổi.

Trẻ em

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

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

Cách dùng

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

Nếu quên dùng thuốc

- Nếu còn cách liều tiếp theo ≥ 12 giờ, uống một liều
ngay khi nhớ ra, các liều tiếp theo uống như bình
thường.
- Nếu còn cách liều tiếp theo < 12 giờ, bỏ liều đã quên.
Các liều tiếp theo uống như bình thường.
- Không uống gấp đôi liều để bù liều đã quên.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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



CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Suy thận

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

Hiệu quả giảm glucose của dapagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận. Dapagliflozin giảm hiệu quả ở bệnh nhân có eGFR < 45 mL/phút/1,73 m² và gần như không có hiệu quả ở bệnh nhân suy thận nặng.

Ở bệnh nhân suy thận vừa (eGFR < 60 mL/phút/1,73 m²), tỷ lệ bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn tăng hormone tuyến cận giáp (PTH: Parathyroid hormone) và hạ huyết áp tăng khi điều trị với dapagliflozin so với nhóm sử dụng placebo.

Suy gan

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

Bệnh nhân có nguy cơ giảm thể tích tuần hoàn và/hoặc hạ huyết áp

Do cơ chế tác dụng, dapagliflozin làm tăng lợi tiểu và có thể dẫn đến hạ huyết áp ở mức trung bình (đã quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng), có thể biểu hiện rõ hơn ở bệnh nhân có nồng độ glucose huyết rất cao.

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

Trong trường hợp xuất hiện đồng thời những bệnh có thể dẫn đến giảm thể tích tuần hoàn (như bệnh lý tiêu hóa), cần theo dõi cẩn thận tình trạng thể tích (như khám thực thể, đo huyết áp, xét nghiệm bao gồm haematocrit và điện giải). Nên tạm ngưng điều trị với dapagliflozin ở bệnh nhân đang giảm thể tích tuần hoàn đến khi đã điều chỉnh được tình trạng giảm thể tích.

Đái tháo đường nhiễm toan ceton

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

Nguy cơ đái tháo đường nhiễm toan ceton cần được cân nhắc khi xuất hiện các triệu chứng không điển hình như buồn nôn, nôn, chán ăn, đau bụng, khát nhiều, khó thở, lú lẫn, mệt mỏi bất thường hoặc buồn ngủ. Bệnh nhân

nên được đánh giá nhiễm toan ceton ngay lập tức nếu xuất hiện các triệu chứng trên, dù ở bất kỳ mức đường huyết nào.

Ở bệnh nhân nghi ngờ hoặc đã chẩn đoán DKA, nên ngưng dùng dapagliflozin ngay.

Nên tạm ngưng điều trị với dapagliflozin ở bệnh nhân nhập viện để thực hiện các phẫu thuật lớn hoặc có các bệnh lý cấp tính nghiêm trọng. Khuyến cáo theo dõi nồng độ ceton ở các bệnh nhân này. Nên ưu tiên đo nồng độ ceton huyết hơn nồng độ ceton trong nước tiểu. Có thể bắt đầu điều trị lại với dapagliflozin khi mức ceton trở về bình thường và tình trạng bệnh nhân ổn định.

Trước khi bắt đầu dùng dapagliflozin, nên cân nhắc các yếu tố trong bệnh sử của bệnh nhân có khả năng dẫn đến nhiễm toan ceton.

Bệnh nhân có nguy cơ nhiễm toan ceton cao hơn bao gồm bệnh nhân suy giảm chức năng dự trữ của tế bào beta (như bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có nồng độ C-peptide thấp hoặc bệnh nhân trưởng thành có đái tháo đường tự miễn tiềm tàng (LADA: Latent Autoimmune Diabetes in Adults) hoặc có tiền sử viêm tụy), bệnh nhân bị các bệnh dẫn đến hạn chế hấp thu thức ăn hoặc mất nước nghiêm trọng, bệnh nhân được giảm liều insulin và bệnh nhân có nhu cầu insulin cao hơn do mắc bệnh lý cấp tính, phẫu thuật hoặc nghiện rượu. Nên thận trọng khi dùng thuốc ức chế SGLT2 ở các bệnh nhân này.

Không khuyến cáo bắt đầu điều trị lại với thuốc ức chế SGLT2 ở bệnh nhân có tiền sử nhiễm toan ceton khi dùng thuốc ức chế SGLT2, trừ khi xác định được rõ ràng do nguyên nhân khác và đã giải quyết được nguyên nhân đó.

Ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1 sử dụng dapagliflozin, DKA được báo cáo với tần suất thường gặp. Không nên dùng dapagliflozin ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1.

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

Những trường hợp viêm cân hoại tử vùng đáy chậu (còn gọi là hoại thư Fournier) đã được báo cáo sau khi thuốc lưu hành ở bệnh nhân nam và nữ mắc đái tháo đường và sử dụng thuốc ức chế SGLT2. Đây là tình trạng hiếm xảy ra nhưng nghiêm trọng, đe dọa tính mạng và cần can thiệp phẫu thuật khẩn cấp kết hợp điều trị cùng với kháng sinh.

Nên khuyến bệnh nhân đến cơ sở y tế nếu xảy ra những triệu chứng như đau, ứ đọng, phát ban đỏ, sưng ở bộ phận sinh dục hoặc đáy chậu kèm sốt và khó chịu. Cần lưu ý rằng cả nhiễm trùng sinh dục - tiết niệu và áp - xe đáy chậu đều có thể dẫn đến viêm cân hoại tử. Nếu nghi ngờ có hoại thư Fournier, nên ngưng sử dụng Savviga 5 và có biện pháp điều trị ngay lập tức (dùng kháng sinh và phẫu thuật cắt bỏ mô hoại tử).

Nhiễm trùng đường tiết niệu

Tăng bài tiết glucose niệu có thể làm tăng nguy cơ nhiễm trùng đường tiết niệu. Do đó nên tạm ngưng dùng dapagliflozin ở bệnh nhân đang điều trị viêm bể thận và niệu quản.

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Bệnh nhân cao tuổi có nguy cơ giảm thể tích cao hơn và có nhiều khả năng được điều trị bằng thuốc lợi tiểu hơn. Người cao tuổi thường suy giảm chức năng thận và/hoặc dùng thuốc điều trị tăng huyết áp có ảnh hưởng đến chức năng thận như thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACEI: *Angiotensin-converting enzyme inhibitors*) và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II loại I (ARB: *Angiotensin II type I Receptor blocker*). Khuyến cáo điều trị theo chức năng thận ở người cao tuổi tương tự khuyến cáo chung cho tất cả bệnh nhân.

Suy tim

Kinh nghiệm điều trị với dapagliflozin ở bệnh nhân suy tim NYHA độ IV còn hạn chế.

Bệnh thận mạn

Chưa đủ kinh nghiệm sử dụng dapagliflozin trong điều trị bệnh thận mạn ở bệnh nhân không mắc đái tháo đường và không có albumin niệu.

Chưa có nghiên cứu về việc sử dụng dapagliflozin trong điều trị bệnh thận mạn ở bệnh nhân có bệnh thận đa nang, viêm cầu thận cấp [viêm thận lupus hoặc viêm mạch kèm theo ANCA (*Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies: Kháng thể kháng bào tương của bạch cầu đa nhân trung tính*)], bệnh nhân đang thực hiện các liệu pháp độc tế bào, ức chế miễn dịch hoặc điều hòa miễn dịch tại thận hoặc bệnh nhân được ghép tạng.

Cắt bỏ chi dưới

Đã ghi nhận về việc tăng số trường hợp cắt bỏ chi dưới (phần lớn là ngón chân) trong các thử nghiệm lâm sàng dài hạn trên bệnh đái tháo đường tuýp 2 dùng thuốc ức chế SGLT2. Chưa rõ liệu đây có phải là tác động theo nhóm hay không. Nên tư vấn các bệnh nhân đái tháo đường về dự phòng chăm sóc bàn chân hàng ngày.

Xét nghiệm nước tiểu

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

Tá dược

Thuốc có chứa lactose. Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc rối loạn hấp thu glucose – galactose không nên dùng Savxiga 5.

Thuốc có chứa tartrazine (Opadry AMB yellow) có thể gây phản ứng dị ứng.

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

Phụ nữ có thai

Chưa có dữ liệu về việc sử dụng dapagliflozin ở phụ nữ

có thai. Các nghiên cứu trên chuột cho thấy độc tính trên thận đang phát triển (ở giai đoạn 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ). Do đó, không khuyến cáo sử dụng dapagliflozin trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ. Khi phát hiện có thai, nên ngưng điều trị với dapagliflozin.

Phụ nữ cho con bú

Chưa biết liệu dapagliflozin và/hoặc chất chuyển hóa có bài tiết vào sữa ở người hay không. Dữ liệu được lực học/độc tính trên động vật cho thấy dapagliflozin/chất chuyển hóa bài tiết vào sữa và 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.

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

Savxiga 5 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 tụt đường huyết khi sử dụng dapagliflozin phối hợp với sulphonylurea hoặc insulin.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Tương tác được 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 tụt huyết áp.

Insulin và các thuốc kích thích tiết insulin

Insulin và các thuốc kích thích tiết insulin như sulphonylurea có thể gây tụt đường huyết. Do đó, khi sử dụng phối hợp với dapagliflozin, cần sử dụng liều thấp insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin để hạn chế nguy cơ tụt đường huyết.

Tương tác được động học

Dapagliflozin chuyển hóa chủ yếu theo con đường liên hợp glucuronide gián tiếp qua 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 và không gây cảm ứng CYP1A2, CYP2B6 hoặc CYP3A4. Do đó, dapagliflozin không ảnh hưởng đến độ thanh thải qua chuyển hóa của các thuốc được chuyển hóa qua các enzyme trên khi dùng chung.

Tác động của các thuốc khác trên dapagliflozin

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

Khi sử dụng đồng thời dapagliflozin với rifampicin (chất cảm ứng nhiều chất vận chuyển chủ động và cảm ứng các enzyme chuyển hóa thuốc), nồng độ toàn thân (AUC: *Area Under the Curve*) của dapagliflozin giảm 22% nhưng không tác động có ý nghĩa lâm sàng đến glucose trong nước tiểu 24 giờ. Không khuyến cáo điều chỉnh liều. Không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng với các chất cảm ứng khác (như carbamazepine, phenytoin, phenobarbital).

Khi sử dụng đồng thời dapagliflozin với mefenamic acid (chất ức chế UGT1A9), nồng độ dapagliflozin tăng 55% nhưng không tác động có ý nghĩa lâm sàng đến glucose trong nước tiểu 24 giờ. Không khuyến cáo điều chỉnh liều.

Tác động của dapagliflozin trên các thuốc khác

Dapagliflozin có thể tăng thải trừ lithi qua thận và làm giảm nồng độ lithi huyết. Nên theo dõi thường xuyên nồng độ lithi trong huyết tương sau khi khởi đầu điều trị hoặc thay đổi liều dùng dapagliflozin. Bệnh nhân gặp bác sĩ kê đơn lithi để theo dõi nồng độ lithi huyết thanh.

Trong các nghiên cứu tương tác thuốc được tiến hành trên người khỏe mạnh (chủ yếu sử dụng thiết kế liều đơn), dapagliflozin không ảnh hưởng đến dược động học của metformin, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, hydrochlorothiazide, bumetanide, valsartan, digoxin (một cơ chất của P-glycoprotein) hoặc warfarin (S-warfarin, một cơ chất của CYP2C9), hoặc tác dụng chống đông máu của warfarin (đo bằng INR). Phối hợp liều đơn dapagliflozin 20 mg và simvastatin (một cơ chất của CYP3A4) làm tăng 19% AUC của simvastatin và tăng 31% AUC của simvastatin acid. Sự tăng nồng độ của simvastatin và simvastatin acid không có ý nghĩa trên lâm sàng.

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

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

Trẻ em

Các nghiên cứu về tương tác hiện có chỉ được thực hiện trên 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 (ADR)

Liên hệ với bác sĩ hoặc đến bệnh viện ngay lập tức nếu xảy ra các tác dụng không mong muốn sau:

- Phù mạch - rất hiếm gặp (có thể ảnh hưởng đến 1/10.000 người), với các triệu chứng:

- Sưng mắt, lưỡi hoặc họng.
- Khó nuốt.
- Mấy da và các vấn đề hô hấp.

- Đái tháo đường nhiễm toan ceton – hiếm gặp ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 (có thể ảnh hưởng đến 1/1.000 người), bao gồm các triệu chứng:

- Tăng nồng độ ceton trong máu hoặc nước tiểu.
- Cảm thấy khó chịu.
- Đau bụng.
- Khát nhiều.
- Thở nhanh và sâu.
- Lú lẫn.
- Buồn ngủ bất thường hoặc mệt mỏi.
- Hơi thở có mùi ngọt, miệng có vị ngọt hoặc vị kim loại, nước tiểu hoặc mồ hôi có màu lạ.
- Sụt cân nhanh.

Nhiễm toan ceton có thể xảy ra ở bất kỳ mức đường huyết nào. Bác sĩ có thể ngưng tạm thời hoặc vĩnh viễn dapagliflozin.

- Viêm cân hoại tử vùng đáy chậu (Hoại thư Fournier), là tình trạng nhiễm trùng mô mềm nghiêm trọng ở bộ phận sinh dục hoặc giữa bộ phận sinh dục và hậu môn (rất hiếm gặp).

- Nhiễm trùng đường tiết niệu – thường gặp (có thể ảnh hưởng đến 1/10 người), gồm các triệu chứng:

- Sốt và/hoặc ớn lạnh.
- Cảm giác nóng rát khi tiểu tiện.
- Đau lưng hoặc hông.

Nếu thấy máu trong nước tiểu, cần liên hệ bác sĩ ngay.

- Tụt đường huyết – rất thường gặp (có thể ảnh hưởng hơn 1/10 người) ở bệnh nhân đái tháo đường dùng dapagliflozin đồng thời với sulphonylurea hoặc insulin. Các triệu chứng của tụt đường huyết bao gồm:

- Run, toát mồ hôi, bồn chồn hoặc nhịp tim nhanh.
- Cảm giác đói, đau đầu hoặc rối loạn thị giác.
- Thay đổi trạng thái hoặc lú lẫn.

Tóm tắt các ADR

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Đái tháo đường tuýp 2

Trong các nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 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 placebo trên 2.360 bệnh nhân điều trị bằng dapagliflozin 10 mg và 2.295 bệnh nhân điều trị bằng placebo.

Nghiên cứu về kết quả trên tim mạch của dapagliflozin trong bệnh đái tháo đường tuýp 2 (nghiên cứu DECLARE), có 8.574 bệnh nhân điều trị bằng dapagliflozin 10 mg và 8.569 bệnh nhân dùng placebo với khoảng thời gian trung bình là 48 tháng. Tổng cộng

30.623 bệnh nhân-năm dùng dapagliflozin.

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng là nhiễm trùng sinh dục.

Suy tim

Nghiên cứu về kết quả trên tim mạch của dapagliflozin ở bệnh nhân suy tim có phân suất tống máu giảm (nghiên cứu DAPA-HF) có 2.368 bệnh nhân được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg và 2.368 bệnh nhân dùng placebo trong khoảng thời gian trung bình là 18 tháng. Nhóm bệnh nhân bao gồm bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và không bị đái tháo đường và bệnh nhân có eGFR ≥ 30 mL/phút/1,73 m². Nghiên cứu về kết quả trên tim mạch của dapagliflozin ở bệnh nhân suy tim có phân suất tống máu thất trái $> 40\%$ (DELIVER) có 3.126 bệnh nhân được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg và 3.127 bệnh nhân dùng placebo trong khoảng thời gian điều trị trung bình là 27 tháng. Nhóm bệnh nhân bao gồm bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và không bị đái tháo đường và bệnh nhân có eGFR ≥ 25 mL/phút/1,73 m².

Dữ liệu an toàn tổng quát của dapagliflozin ở bệnh nhân suy tim thống nhất với dữ liệu an toàn đã biết của dapagliflozin.

Bệnh thận mạn tính

Nghiên cứu kết quả trên thận ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính (DAPA-CKD) có 2.149 bệnh nhân được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg và 2.149 bệnh nhân dùng placebo trong khoảng thời gian trung bình là 27 tháng. Nhóm bệnh nhân bao gồm bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và không bị đái tháo đường, với eGFR từ 25 – 75 mL/phút/1,73 m². Việc điều trị được liên tục nếu eGFR hạ xuống mức dưới 25 mL/phút/1,73 m².

Dữ liệu an toàn tổng quát của dapagliflozin ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính thống nhất với dữ liệu an toàn đã biết của dapagliflozin.

Tần suất các tác dụng không mong muốn được định nghĩa như sau: Rất thường gặp (ADR $\geq 1/10$), thường gặp (1/100 $\leq$ ADR $< 1/10$), ít gặp (1/1.000 $\leq$ ADR $< 1/100$), hiếm gặp (1/10.000 $\leq$ ADR $< 1/1.000$), rất hiếm gặp (ADR $< 1/10.000$) hoặc chưa rõ tần suất (không thể ước tính từ các dữ liệu sẵn có).

Bảng tóm tắt ADR từ các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng-placebo^a và kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Viêm âm hộ - âm đạo, viêm quy đầu và các nhiễm trùng liên quan đến sinh dục*, b, c	Thường gặp
	Nhiễm trùng đường tiết niệu*, b, d	

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
	Nhiễm nấm**	Ít gặp
	Viêm cân hoại tử vùng đáy chậu (Hoại thư Fournier) ^{b, i}	Rất hiếm gặp
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Tụt đường huyết (khi dùng đồng thời với sulphonylurea hoặc insulin) ^b	Rất thường gặp
	Giảm thể tích ^{b, c}	Ít gặp
	Khát**	Ít gặp
	Đái tháo đường nhiễm toan ceton (khi dùng trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2) ^{b, i, k}	Hiếm gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Chóng mặt	Thường gặp
Rối loạn tiêu hóa	Táo bón**	Ít gặp
	Khô miệng**	Ít gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Phát ban ^j	Thường gặp
	Phù mạch	Rất hiếm gặp
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Đau lưng*	Thường gặp
Rối loạn thận và tiết niệu	Tiểu đau	Thường gặp
	Tiểu nhiều*, f	Thường gặp
	Tiểu đêm**	Ít gặp
	Viêm ống thận mô kẽ	Rất hiếm gặp
Rối loạn sinh sản và tuyến vú	Ngứa âm hộ - âm đạo**	Ít gặp
	Ngứa đường sinh dục**	Ít gặp
Xét nghiệm	Tăng Haematocrit ^g	Thường gặp
	Giảm độ thanh thải creatinine trong quá trình điều trị ban đầu ^b	
	Rối loạn lipid máu ^h	Ít gặp
	Tăng creatinine huyết trong quá trình điều trị ban đầu**, b	
	Tăng urea huyết**	
	Sụt cân**	

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

^b Xem các mục tương ứng bên dưới để biết thêm thông tin



^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 ở nam giới, nhiễm trùng dương vật, viêm âm hộ, viêm âm đạo do vi khuẩn, áp-xe âm hộ.

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

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

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

^g Thay đổi trung bình về haematocrit so với ban đầu là 2,30% đối với dapagliflozin 10 mg và - 0,33% đối với placebo. Giá trị haematocrit > 55% được báo cáo ở 1,3% bệnh nhân điều trị bằng dapagliflozin 10 mg so với 0,4% bệnh nhân dùng placebo.

^h Phần trăm thay đổi trung bình so với ban đầu đối với dapagliflozin 10 mg và placebo tương ứng là: cholesterol toàn phần 2,5% so với 0,0%; HDL cholesterol 6,0% so với 2,7%; LDL cholesterol 2,9% so với - 1,0%; triglyceride - 2,7% so với - 0,7%.

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

^j Tác dụng không mong muốn được báo cáo sau khi thuốc lưu hành. Phát ban bao gồm các thuật ngữ khác thường được dùng như: Phát ban toàn thân, phát ban ngứa, ban dát, ban dát sần, phát ban mụn mủ, phát ban mụn nước và phát ban đỏ.

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

^{*} Được báo cáo $\geq 2\%$ bệnh nhân và có thêm $\geq 1\%$ và ít nhất 3 bệnh nhân nữa điều trị bằng dapagliflozin 10 mg so với placebo.

^{**} Có thể liên quan hoặc xác định là liên quan đến điều trị và được ghi nhận ở $\geq 0,2\%$ bệnh nhân và có thêm $\geq 0,1\%$ và ít nhất 3 bệnh nhân nữa được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg so với placebo.

Mô tả chi tiết các tác dụng không mong muốn chọn lọc
Viêm âm đạo - âm hộ, viêm quy đầu và các nhiễm trùng liên quan đến sinh dục

Trong phân tích gộp dữ liệu an toàn của 13 nghiên cứu, viêm âm đạo - âm hộ, viêm quy đầu và các nhiễm trùng liên quan đến sinh dục được ghi nhận ở nhóm dùng dapagliflozin 10 mg và ở nhóm dùng placebo lần lượt là 5,5% và 0,6%. Hầu hết các nhiễm trùng từ nhẹ đến trung bình và bệnh nhân đáp ứng với đợt đầu điều trị bằng phương pháp điều trị chuẩn và hiếm khi phải ngưng dùng dapagliflozin. Các nhiễm trùng này thường xảy ra hơn ở nữ (8,4% đối với nhóm dapagliflozin và 1,2% đối với placebo) 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 đối với nhiễm trùng sinh dục ít và phân bố đều: 2 bệnh nhân trong mỗi nhóm dùng dapagliflozin và nhóm dùng placebo.

Trong nghiên cứu DAPA-HF, chưa ghi nhận bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn nhiễm trùng sinh dục nghiêm trọng ở nhóm dùng dapagliflozin và 1 bệnh nhân ở nhóm dùng placebo. Có 7 bệnh nhân (0,3%) bị nhiễm trùng sinh dục dẫn đến phải ngưng điều trị ở nhóm dùng dapagliflozin và không xảy ra ở nhóm dùng placebo. Trong nghiên cứu DELIVER, có 1 bệnh nhân (0,1%) ở mỗi nhóm bị nhiễm trùng sinh dục nghiêm trọng. Có 3 bệnh nhân (0,1%) bị nhiễm trùng sinh dục dẫn đến ngưng điều trị ở nhóm dùng dapagliflozin và không xảy ra ở nhóm dùng placebo.

Trong nghiên cứu DAPA-CKD, có 3 bệnh nhân (0,1%) bị nhiễm trùng sinh dục nghiêm trọng ở nhóm dùng dapagliflozin và không xảy ra ở nhóm dùng placebo. Có 3 bệnh nhân (0,1%) bị nhiễm trùng sinh dục nghiêm trọng dẫn đến ngưng điều trị ở nhóm dùng dapagliflozin và không xảy ra ở nhóm dùng placebo. Không ghi nhận bệnh nhân không bị đái tháo đường nào bị nhiễm trùng sinh dục nặng hoặc phải dẫn đến ngưng điều trị.

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

Các trường hợp hoại thư Fournier đã được báo cáo trong giai đoạn hậu mại ở bệnh nhân dùng chất ức chế SGLT2, bao gồm dapagliflozin.

Trong nghiên cứu DECLARE với 17.160 bệnh nhân mắc đái tháo đường tuýp 2 và khoảng thời gian trung bình là 48 tháng, có tổng cộng 6 trường hợp bị hoại thư Fournier được báo cáo, 1 ở nhóm điều trị bằng dapagliflozin và 5 ở nhóm dùng placebo.

Tụt đường huyết

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

Trong các nghiên cứu dapagliflozin đơn trị, khi phối hợp với metformin hoặc sitagliptin (cùng hoặc không cùng với metformin) đến 102 tuần, tần suất các cơn tụt đường huyết nhẹ tương đương nhau (< 5%) giữa các nhóm điều trị, kể cả nhóm dùng placebo. Trong tất cả các nghiên cứu, các cơn tụt đường huyết nặng ít gặp và tương đương nhau

ở nhóm điều trị bằng dapagliflozin hoặc placebo. Các nghiên cứu điều trị phối hợp với sulphonylurea và insulin có tỷ lệ tụt đường huyết cao hơn.

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

Trong một nghiên cứu phối hợp với insulin, ở tuần 24 và tuần 104, các cơn tụt đường huyết nặng ở nhóm điều trị bằng dapagliflozin 10 mg phối hợp với insulin lần lượt là 0,5% và 1,0% và ở nhóm dùng placebo phối hợp insulin là 0,5%. Ở tuần 24 và tuần 104, các cơn tụt đường huyết nhẹ ở nhóm điều trị bằng dapagliflozin 10 mg phối hợp với insulin lần lượt là 40,3% và 53,1% và ở nhóm dùng placebo phối hợp với insulin lần lượt là 34,0% và 41,6%. Trong một nghiên cứu phối hợp với metformin và 1 thuốc sulphonylurea, lên đến 24 tuần, không ghi nhận các cơn tụt đường huyết nặng. Các cơn tụt đường huyết nhẹ được ghi nhận ở 12,8% bệnh nhân được điều trị bằng dapagliflozin 10 mg phối hợp với metformin và 1 thuốc sulphonylurea và ở 3,7% bệnh nhân dùng placebo phối hợp với metformin và 1 thuốc sulphonylurea.

Trong nghiên cứu DECLARE, không thấy tăng nguy cơ tụt đường huyết nặng ở nhóm điều trị bằng dapagliflozin so với nhóm dùng placebo. Biến cố tụt đường huyết nặng được ghi nhận ở 58 bệnh nhân (0,7%) được điều trị bằng dapagliflozin và 83 bệnh nhân (1,0%) được điều trị bằng placebo.

Trong nghiên cứu DAPA-HF, biến cố tụt đường huyết nặng được ghi nhận ở 4 bệnh nhân (0,2%) ở cả nhóm dùng dapagliflozin và nhóm dùng placebo. Trong nghiên cứu DELIVER, biến cố tụt đường huyết nặng được ghi nhận ở 6 bệnh nhân (0,2%) dùng dapagliflozin và ở 7 bệnh nhân (0,2%) dùng placebo. Biến cố tụt đường huyết nặng chỉ được ghi nhận ở bệnh nhân mắc đái tháo đường tuýp 2.

Trong nghiên cứu DAPA-CKD, biến cố tụt đường huyết nặng chỉ được báo cáo ở bệnh nhân mắc đái tháo đường tuýp 2 và được ghi nhận ở 14 bệnh nhân (0,7%) dùng dapagliflozin và 28 bệnh nhân (1,3%) dùng placebo.

Giảm thể tích

Trong phân tích gộp dữ liệu an toàn của 13 nghiên cứu, các phản ứng gợi ý đến sự giảm thể tích (bao gồm các báo cáo về mất nước, giảm thể tích máu hoặc hạ huyết áp) được báo cáo ở nhóm dùng dapagliflozin 10 mg và placebo lần lượt là 1,1% và 0,7%; các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng xảy ra ở < 0,2% đối tượng được cân bằng giữa nhóm dùng dapagliflozin 10 mg và placebo.

Trong nghiên cứu DECLARE, số lượng bệnh nhân có các biến cố gợi ý giảm thể tích được cân bằng giữa các

nhóm điều trị: 213 (2,5%) ở nhóm dapagliflozin và 207 (2,4%) ở nhóm placebo. Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng được báo cáo ở nhóm dùng dapagliflozin và placebo lần lượt là 81 trường hợp (0,9%) và 70 trường hợp (0,8%). Các biến cố nhìn chung cân bằng giữa các nhóm điều trị ở các phân nhóm về độ tuổi, sử dụng thuốc lợi tiểu, thuốc điều trị huyết áp và thuốc ức chế enzyme chuyển angiotensin (ACE-I)/thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARB) tuýp 1. Ở những bệnh nhân có eGFR < 60 mL/phút/1,73 m² ở thời điểm ban đầu, có 19 tác dụng không mong muốn nghiêm trọng gợi ý đến sự suy giảm thể tích ở nhóm dùng dapagliflozin và 13 biến cố ở nhóm dùng placebo.

Trong nghiên cứu DAPA-HF, số bệnh nhân có biến cố gợi ý giảm thể tích là 170 (7,2%) ở nhóm dùng dapagliflozin và 153 (6,5%) ở nhóm dùng placebo. Bệnh nhân gặp các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng gợi ý giảm thể tích ở nhóm dapagliflozin (23 [1,0%]) ít hơn so với nhóm placebo (38 [1,6%]). Kết quả tương tự bất kể sự hiện diện của bệnh đái tháo đường và eGFR ở thời điểm ban đầu. Trong nghiên cứu DELIVER, số bệnh nhân có các triệu chứng nghiêm trọng gợi ý giảm thể tích là 35 (1,1%) ở nhóm dapagliflozin và 31 (1,0%) ở nhóm placebo.

Trong nghiên cứu DAPA-CKD, số bệnh nhân có biến cố gợi ý giảm thể tích là 120 (5,6%) ở nhóm dapagliflozin và 84 (3,9%) ở nhóm placebo. Có 16 (0,7%) bệnh nhân có các triệu chứng nghiêm trọng gợi ý giảm thể tích ở nhóm dapagliflozin và 15 (0,7%) bệnh nhân ở nhóm placebo.

Đái tháo đường nhiễm toan ceton ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2

Trong nghiên cứu DECLARE, với thời gian phơi nhiễm trung bình là 48 tháng, các biến cố DKA đã được báo cáo trên 27 bệnh nhân ở nhóm dùng dapagliflozin 10 mg và 12 bệnh nhân ở nhóm dùng placebo. Các tác dụng không mong muốn xảy ra phân bố đều trong thời gian nghiên cứu. Trong số 27 bệnh nhân có biến cố DKA ở nhóm dapagliflozin, 22 bệnh nhân được điều trị đồng thời với insulin tại thời điểm xảy ra biến cố. Các yếu tố thúc đẩy DKA như mong đợi ở nhóm bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2.

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

Trong nghiên cứu DAPA-CKD, không ghi nhận biến cố DKA ở bất kỳ bệnh nhân nào trong nhóm dapagliflozin và 2 bệnh nhân trong nhóm placebo.

Nhiễm trùng đường tiết niệu

Trong phân tích gộp dữ liệu an toàn của 13 nghiên cứu, nhiễm trùng đường tiết niệu được báo cáo thường xuyên hơn ở nhóm dùng dapagliflozin 10 mg so với placebo (tương ứng là 4,7% so với 3,5%). Hầu hết các trường hợp nhiễm trùng đều ở mức độ nhẹ đến trung bình, các đối tượng đáp ứng với liệu trình điều trị tiêu chuẩn ban đầu và hiếm khi dẫn đến việc ngừng điều trị dapagliflozin. Những trường hợp nhiễm trùng này thường gặp hơn ở nữ và bệnh nhân có tiền sử nhiễm trùng có nhiều khả năng bị tái nhiễm 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 placebo, lần lượt là 79 biến cố (0,9%) và 109 biến cố (1,3%).

Trong nghiên cứu DAPA-HF, số bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn nghiêm trọng do nhiễm trùng đường tiết niệu là 14 (0,6%) ở nhóm dapagliflozin và 17 (0,7%) ở nhóm placebo. Có 5 (0,2%) bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn dẫn đến phải ngừng thuốc do nhiễm trùng đường tiết niệu ở mỗi nhóm dapagliflozin và placebo. 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 placebo. Có 13 (0,4%) bệnh nhân 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 placebo.

Trong nghiên cứu DAPA-CKD, số bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn nghiêm trọng do nhiễm trùng đường tiết niệu là 29 (1,3%) ở nhóm dapagliflozin và 18 (0,8%) ở nhóm placebo. Có 8 (0,4%) bệnh nhân 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 placebo. Số bệnh nhân không mắc đái tháo đường bị nhiễm trùng đường tiết niệu nghiêm trọng hoặc dẫn đến phải ngưng dùng thuốc là tương tự nhau giữa các nhóm điều trị (6 [0,9%] so với 4 [0,6%] 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 placebo).

Tăng creatinine

Các tác dụng không mong muốn liên quan đến tăng creatinine được nhóm lại (ví dụ: giảm độ thanh thải creatinine ở thận, suy thận, tăng creatinine trong máu và giảm mức lọc cầu thận). Trong nhóm 13 nghiên cứu về độ an toàn, nhóm tác dụng không mong muốn này được báo cáo ở bệnh nhân dùng dapagliflozin 10 mg và placebo lần lượt 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), nhóm phản ứng này

được báo cáo ở bệnh nhân dùng dapagliflozin 10 mg và placebo lần lượt là 1,3% và 0,8%. Những phản ứng này phổ biến hơn ở những bệnh nhân có 30 mL/phút/1,73 m² $\leq$ eGFR ban đầu < 60 mL/phút/1,73 m² (18,5% dapagliflozin 10 mg so với 9,3% placebo).

Đánh giá sâu hơn trên những bệnh nhân có tác dụng không mong muốn liên quan đến thận cho thấy hầu hết đều có thay đổi nồng độ creatinine huyết thanh ≤ 44 micromol/L ($\leq 0,5$ mg/dl) so với ban đầu. Việc 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 cả bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân suy thận (eGFR < 60 mL/phút/1,73 m²), eGFR giảm theo thời gian ở cả hai nhóm điều trị. Tại thời điểm 1 năm, eGFR trung bình thấp hơn một chút và tại thời điểm 4 năm, eGFR trung bình cao hơn một chút ở nhóm dapagliflozin so với nhóm placebo.

Trong nghiên cứu DAPA-HF và DELIVER, eGFR giảm theo thời gian ở cả nhóm dapagliflozin và placebo. Trong nghiên cứu DAPA-HF, mức giảm eGFR trung bình ban đầu là -4,3 mL/phút/1,73 m² ở nhóm dùng dapagliflozin và -1,1 mL/phút/1,73 m² ở nhóm dùng placebo. 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/1,73 m² đối với dapagliflozin và -4,5 mL/phút/1,73 m² đối với placebo. Trong nghiên cứu DELIVER, mức giảm GFR 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 placebo. Tại thời điểm 24 tháng, sự thay đổi về eGFR so với ban đầu 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 placebo. 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 mL/phút/1,73 m² ở nhóm dapagliflozin và -0,8 mL/phút/1,73 m² trong nhóm placebo. Tại thời điểm 28 tháng, mức thay đổi eGFR so với ban đầu là -7,4 mL/phút/1,73 m² ở nhóm dapagliflozin và -8,6 mL/phút/1,73 m² ở nhóm placebo.

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 tuýp 2 tương tự như dữ liệu quan sát được trong các nghiên cứu ở người lớn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi xảy ra các ADR nghiêm trọng, ngưng dùng thuốc và áp dụng các biện pháp xử trí thích hợp.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Dapagliflozin không cho thấy độc tính ở người khỏe mạnh khi uống liều đơn lên đến 500 mg (gấp 50 lần liều tối đa khuyến cáo ở người). Những đối tượng này có thể phát hiện glucose trong nước tiểu trong một khoảng thời gian (phụ thuộc vào liều dùng, ít nhất 5 ngày đối với liều 500 mg), không có báo cáo nào về tình trạng mất nước, tụt huyết áp hoặc mất cân bằng điện giải và tác động có ý nghĩa lâm sàng đến khoảng QTc khi dùng dapagliflozin. Tỷ lệ tụt đường huyết tương tự nhóm dùng placebo. Trong các nghiên cứu lâm sàng sử dụng liều lên đến 100 mg x 1 lần/ngày (gấp 10 lần liều tối đa khuyến cáo ở người) trong 2 tuần ở người khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2, tỷ lệ tụt đường huyết khi dùng dapagliflozin cao hơn so với nhóm dùng placebo và không phụ thuộc liều dùng. Tỷ lệ các tác dụng không mong muốn bao gồm mất nước hoặc tụt huyết áp tương tự nhóm placebo, 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 thẩm phân máu chưa được nghiên cứu.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm được lý: Thuốc điều trị đái tháo đường, nhóm ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2: Sodium-glucose co-transporter 2).

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 SGLT2.

Dapagliflozin ức chế SGLT2 và làm giảm tái hấp thu glucose từ dịch lọc cầu thận trong ống lượn gần, đồng thời làm giảm tái hấp thu natri, dẫn đến bài niệu glucose và lợi tiểu thẩm thấu. Dapagliflozin tăng vận chuyển natri đến ống lượn xa và làm tăng điều hòa ngược ống – cầu thận, dẫn đến giảm áp lực lọc cầu thận. Tác động này kết hợp lợi tiểu thẩm thấu dẫn đến giảm quá tải dịch, hạ huyết áp, giảm tiền tải và hậu tải (có lợi cho việc tái cấu trúc cơ tim và chức năng tâm trương) và bảo tồn chức năng thận. Qua các nghiên cứu DAPA-HF, DELIVER và DAPA-CKD, lợi ích trên tim mạch và thận của dapagliflozin vượt trội so với tác động hạ glucose huyết, do đó dapagliflozin không chỉ giới hạn trong điều trị bệnh nhân đái tháo đường. Một số tác động khác bao gồm tăng haematocrit và giảm cân.

Dapagliflozin cải thiện cả nồng độ glucose huyết khi đói và sau ăn bằng cách giảm tái hấp thu glucose ở thận và dẫn đến bài niệu glucose. Sự thải trừ glucose (tác động glucuretic) xảy ra ngay sau liều đầu tiên, tiếp diễn trong suốt khoảng giữa hai liều (24 giờ) và kéo dài trong suốt

thời gian điều trị. Lượng glucose được thải trừ qua thận qua cơ chế này phụ thuộc vào nồng độ glucose huyết và GFR. Do đó, ở người có nồng độ glucose huyết bình thường và/hoặc GFR thấp, lượng glucose được lọc thường ít và có thể được tái hấp thu qua SGLT1 và các SGLT2 còn hoạt động, dapagliflozin ít gây hạ đường huyết trong các trường hợp này. Dapagliflozin không ảnh hưởng đến đáp ứng sản xuất glucose nội sinh khi xảy ra tụt đường huyết. Dapagliflozin không phụ thuộc vào sự tiết và hoạt tính insulin. Các thử nghiệm lâm sàng của dapagliflozin cho thấy sự cải thiện trong đánh giá mô hình cân bằng nội môi đối với chức năng tế bào beta (*HOMA beta-cell: Homeostasis Model Assessment for beta cell function*).

SGLT2 có mặt chủ yếu tại thận. Dapagliflozin không ức chế các kênh vận chuyển khác quan trọng đối với quá trình vận chuyển glucose vào các mô ngoại biên và có tính chọn lọc trên SGLT2 > 1.400 lần so với SGLT1 (kênh vận chuyển chính ở ruột chịu trách nhiệm hấp thu glucose).

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Dapagliflozin được hấp thu nhanh sau khi uống. Khi đói, nồng độ dapagliflozin tối đa trong huyết tương (C_{max}) thường đạt được trong vòng 2 giờ sau khi uống. Khi uống liều 10 mg x 1 lần/ngày dapagliflozin, C_{max} và AUC trung bình ở trạng thái ổn định lần lượt là 158 ng/mL và 628 ng giờ/mL. Sau khi dùng một liều dapagliflozin 10 mg, sinh khả dụng tuyệt đối đạt được là 78%. Khi dùng dapagliflozin cùng với bữa ăn giàu chất béo, C_{max} giảm tới 50% và T_{max} kéo dài thêm khoảng 1 giờ nhưng AUC không thay đổi so với dùng thuốc khi đói. Những thay đổi này không có ý nghĩa lâm sàng. Có thể dùng Savxiga 5 cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Phân bố

Khoảng 91% dapagliflozin gắn kết với protein. Sự gắn kết protein không thay đổi khi bệnh nhân mắc một số bệnh lý như suy gan, suy thận, ... Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định của dapagliflozin là 118 lít.

Chuyển hóa

Dapagliflozin được chuyển hóa chủ yếu thành dapagliflozin 3-O-glucuronide (chất chuyển hóa không có hoạt tính). Dapagliflozin 3-O-glucuronide hoặc các chất chuyển hóa khác không đóng góp vào tác động hạ glucose huyết. Dapagliflozin 3-O-glucuronide được tạo thành thông qua UGT1A9 (một enzyme có ở gan và thận). Sự chuyển hóa qua trung gian CYP là con đường thanh thải thứ yếu ở người.

Thải trừ

Sau khi uống liều duy nhất 10 mg dapagliflozin ở người khỏe mạnh, thời gian bán hủy ($t_{1/2}$) trung bình trong huyết tương của dapagliflozin là 12,9 giờ. Độ thanh thải toàn

thân trung bình của dapagliflozin khi dùng đường tiêm tĩnh mạch là 207 mL/phút. Dapagliflozin và các chất chuyển hóa liên quan được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, với ít hơn 2% dapagliflozin ở dạng không đổi. Sau khi uống liều 50 mg [^{14}C]-dapagliflozin, 96% phóng xạ liên quan được tìm thấy (75% trong nước tiểu và 21% trong phân). Trong phân, khoảng 15% liều dùng được thải trừ dưới dạng nguyên vẹn.

Tính tuyến tính

Nồng độ dapagliflozin tăng tỉ lệ thuận với liều dùng trong khoảng 0,1 mg – 500 mg và được động học không thay đổi theo thời gian khi dùng liều lặp lại hàng ngày trong 24 tuần.

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Khi dùng dapagliflozin liều 20 mg x 1 lần/ngày trong 7 ngày, bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng (xác định bằng độ thanh thải iohexol trong huyết tương) có nồng độ trung bình dapagliflozin ở trạng thái ổn định cao hơn so với bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có chức năng thận bình thường lần lượt là 32%, 60% và 87%. Lượng glucose thải trừ qua nước tiểu 24 giờ (phụ thuộc nhiều vào chức năng thận) là 85 g/ngày ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có chức năng thận bình thường; 52, 18 và 11 g/ngày ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có suy thận nhẹ, trung bình và nặng. Ảnh hưởng của thẩm phân máu lên nồng độ dapagliflozin chưa rõ. Ảnh hưởng của suy giảm chức năng thận lên nồng độ dapagliflozin toàn thân được đánh giá qua mô hình dược động học dân số. Mô hình dự đoán AUC ở bệnh nhân có bệnh thận mạn cao hơn so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường và không có khác biệt đáng kể giữa bệnh nhân bị bệnh thận mạn có và không mắc đái tháo đường tuýp 2.

Bệnh nhân suy gan

Ở bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (phân loại Child-Pugh A và B), $C_{\max}$ và AUC trung bình của dapagliflozin tăng 12% và 36% so với người khỏe mạnh. Những thay đổi này không có ý nghĩa lâm sàng. Ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C), $C_{\max}$ và AUC trung bình của dapagliflozin tăng 40% và 67% so với người khỏe mạnh.

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Ở người ≤ 70 tuổi, nồng độ dapagliflozin không tăng có ý nghĩa lâm sàng theo tuổi. Tuy nhiên, có dự đoán tăng nồng độ dapagliflozin do suy giảm chức năng thận theo tuổi. Chưa đủ dữ liệu kết luận nồng độ thuốc ở bệnh nhân > 70 tuổi.

Trẻ em

Dữ liệu dược động và dược lực học trên trẻ em từ 10 - 17 tuổi có đái tháo đường tuýp 2 tương tự so với người trưởng thành có đái tháo đường tuýp 2.

Giới tính

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

Chủng tộc

Không có khác biệt lâm sàng giữa người da trắng, da đen hoặc người Châu Á.

Cân nặng

Nồng độ dapagliflozin giảm khi cân nặng tăng. Do đó, bệnh nhân thiếu cân có thể tăng nồng độ dapagliflozin và bệnh nhân thừa cân có thể giảm nồng độ dapagliflozin huyết. Tuy nhiên, sự khác biệt về nồng độ không có ý nghĩa lâm sàng.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Nơi khô, nhiệt độ không quá 30 °C. Tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

CƠ SỞ SẢN XUẤT



TRÁCH NHIỆM TRON VEN

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI

(Savipharma J.S.C)

Lô Z01-02-03a, Khu Công nghiệp trong Khu Chế xuất Tân Thuận, Phường Tân Thuận Đông, Quận 7, Thành phố Hồ Chí Minh.

Điện thoại: (028) 37700142-143-144

Fax: (028) 37700145

Tp Hồ Chí Minh, ngày 16 tháng 10 năm 2023

KT. TỔNG GIÁM ĐỐC
PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC (CL-KHCN)



ĐS. LÊ THANH BÌNH