

This artwork is property of:
Bristol-Myers Squibb Anagni (FR)

Product code: 1318910
 Draft n: 03
 Issue date: 24/04/2013

Prepared by:
 Singapore G&P CA di
EUR & PACK
 QUALITY SYSTEM - ISO 9001:2008

Product: CTN-Forxiga 10mg 28LPx14
 Country: VN
 Colors: (black - P.7460 - P.032 - P.382 - P.228 - P.130 -)
 Cutting profile: BMS136A
 Barcode type: 2/5
 Measures (mm): 77 x 20 x 132

Recensione che il risultato ottenuto dalle seguenti prove di laboratorio è conforme a quanto dichiarato nel foglio illustrativo. La responsabilità della conformità del prodotto è del produttore. Il presente documento è riservato al personale autorizzato. La responsabilità della conformità del prodotto è del produttore. Il presente documento è riservato al personale autorizzato.

forxiga™ **10 mg** **28 tablets**
 (dapagliflozin) **(14 Tablets/Blister Card)**

For oral use

Mỗi viên nén bao phim chứa 12,3 mg dapagliflozin propanediol monohydrate tương đương với 10 mg dapagliflozin.
 Viên nén bao phim. Hộp 2 vỉ x 14 viên.
 Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: xin đọc tờ Hướng Dẫn Sử Dụng Thuốc.
 Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.
THUỐC BÁN THEO ĐƠN. ĐỂ XA TẮM TAY TRẸ EM.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

Cơ sở sản xuất/ Manufacturer: **Bristol-Myers Squibb**, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, USA.
 Cơ sở đóng gói/ Packager: **Bristol-Myers Squibb S.r.l.**, Contrada Fontana del Ceraso, 03012 Anagni (FR), Italy.
 Xuất xứ: Mỹ.
 Cơ sở đăng ký / MAH: **AstraZeneca Singapore Pte., Ltd.**
 Số lô SX, NSX, HD: xem "Lot", "Mfg", "Exp" trên bao bì.
 DNK: Công Ty Cổ Phần Dược Liệu TW2, 24 Nguyễn Thị Nghĩa, Q1- Tp. Hồ Chí Minh.

AstraZeneca

Lot: XXXX
 Mfg: DD/MM/YY
 Exp: DD/MM/YY

© 2013 Bristol-Myers Squibb and AstraZeneca
 forxiga is a trademark of Bristol-Myers Squibb Company.

forxiga™ **10 mg** **28 tablets**
 (dapagliflozin)

1318910

forxiga™ **10 mg** **28 tablets**
 (dapagliflozin)

For oral use

forxiga™ **10 mg** **28 tablets**
 (dapagliflozin)

R

Cơ sở đăng ký / MAH: **AstraZeneca Singapore Pte., Ltd.**



BMS136A

Each film-coated tablet contains 12.3 mg dapagliflozin propanediol monohydrate equivalent to 10 mg dapagliflozin.
 Store below 30°C. Keep out of reach of children.
 See accompanying package insert for indications and dosing information.

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÀ PHÊ DUYỆT
PRODUCT: FORXIGA 10mg
CARTON
 Hạn dùng: 26/5/2015

01/7 msc
 3 năm/190

R_x

FORXIGA™ 5mg, 10mg

Dapagliflozin

Viên nén bao phim

THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

FORXIGA 5mg:

Mỗi viên chứa dapagliflozin propanediol monohydrat tương đương với 5 mg dapagliflozin.

Tá dược: Mỗi viên chứa 25 mg lactose khan.

FORXIGA 10mg:

Mỗi viên chứa dapagliflozin propanediol monohydrat tương đương với 10 mg dapagliflozin.

Tá dược: Mỗi viên chứa 50 mg lactose khan.

Xem phần "*Danh Mục Tá Dược*" để biết đầy đủ các loại tá dược được sử dụng.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

FORXIGA 5mg: viên nén bao phim màu vàng, 2 mặt lồi, hình tròn đường kính 0,7 cm, 1 mặt khắc số "5", mặt kia khắc số "1427".

FORXIGA 10mg: viên nén bao phim màu vàng, 2 mặt lồi, hình thoi kích thước đường chéo 1,1 x 0,8 cm, 1 mặt khắc số "10", mặt kia khắc số "1428".

CHỈ ĐỊNH TRỊ LIỆU

FORXIGA được chỉ định cho bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên bị đái tháo đường týp 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.

Tri 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 [Xem dữ liệu của các dạng phối hợp khác nhau ở phần "*Lưu Ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng*", "*Tương Tác Với Các Thuốc Khác và Các Dạng Tương Tác Khác*" và "*Đặc Tính Dược Lực Học*"].

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Đơn trị liệu và tri liệu phối hợp bổ sung

Liều khuyến cáo là 10 mg dapagliflozin, 1 lần/ ngày trong đơn trị liệu hoặc trong tri 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 sulfonylurê, cần sử dụng liều thấp insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin để hạn chế nguy cơ hạ đường huyết [Xem phần "*Tương Tác Với Các Thuốc Khác và Các Dạng Tương Tác Khác*" và "*Tác Dụng Không Mong Muốn*"].



Handwritten signature

Các đối tượng đặc biệt

Suy thận

Hiệu quả của dapagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận, hiệu quả của thuốc giảm ở bệnh nhân suy thận trung bình và gần như không hiệu quả ở bệnh nhân suy thận nặng. Không khuyến cáo sử dụng FORXIGA cho bệnh nhân suy thận trung bình đến suy thận nặng (độ thanh thải creatinin [CrCl] < 60 ml/phút hoặc độ lọc cầu thận ước tính [eGFR] < 60 ml/phút/1,73 m² [Xem phần "*Lưu Ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng*", "*Tác Dụng Không Mong Muốn*", "*Đặc Tính Dược Lực Học*" và "*Đặc Tính Dược Động Học*"].

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận nhẹ.

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 "*Lưu Ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng*" và "*Đặc Tính 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 "*Lưu Ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng*" và "*Đặc Tính 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 FORXIGA 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 với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào liệt kê trong phần "*Danh Mục Tá Dược*".

LƯU Ý ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Tổng quát

Không được sử dụng FORXIGA cho bệnh nhân đái tháo đường tít 1 hoặc để điều trị đái tháo đường nhiễm ceto-acid.

Sử dụng cho bệnh nhân suy thận

Hiệu quả của dapagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận, hiệu quả giảm ở bệnh nhân suy thận trung bình và gần như không hiệu quả ở bệnh nhân suy thận nặng [Xem phần "*Liều Dùng và Cách Dùng*"]. Ở bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin [CrCl] < 60 ml/phút hoặc độ lọc cầu thận ước tính [eGFR] < 60 ml/phút/1,73 m²), tỷ lệ bệnh nhân điều trị với dapagliflozin gặp các phản ứng ngoại ý như tăng creatinin, phospho, hormon tuyến cận giáp (PTH) và hạ huyết áp cao hơn so với giả dược. Không khuyến cáo sử dụng FORXIGA cho bệnh nhân suy thận trung bình đến suy thận nặng (độ thanh thải creatinin [CrCl] < 60 ml/phút hoặc độ lọc cầu thận ước tính [eGFR] < 60 ml/phút/1,73 m²). FORXIGA chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin [CrCl] < 30 ml/phút hoặc độ lọc cầu thận ước tính [eGFR] < 30 ml/phút/1,73 m²) hoặc suy 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 [Xin xem "*Liều Dùng và Cách Dùng*", "*Tác Dụng Không Mong Muốn*", "*Đặc Tính Dược Lực Học*" và "*Đặc Tính 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 mức trung bình, theo dõi ít nhất 2 – 4 lần/ năm. Nếu chức năng thận giảm xuống dưới mức [CrCl] < 60 ml/phút hoặc độ lọc cầu thận ước tính [eGFR] < 60 ml/phút/1,73 m², nên ngưng điều trị dapagliflozin.

Sử dụng cho bệnh nhân suy gan

Kinh nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân suy gan còn hạn chế. Nồng độ và thời gian tiếp xúc của dapagliflozin tăng ở bệnh nhân suy gan nặng [Xin xem "*Liều Dùng và Cách Dùng*" và "*Đặc Tính 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 "*Đặc Tính 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 Với Các Thuốc Khác và Các Dạng Tương Tác Khác*"] 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*"].

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*"]. 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

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 tít 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 Dùng và Cách Dùng*", "*Lưu Ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng*", "*Tác Dụng Không Mong Muốn*" và "*Đặc Tính 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*"].

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*"].

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 Dùng và Cách Dùng*" và "*Đặc Tính 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.

Ung thư bàng quang

Thống kê qua 22 nghiên cứu lâm sàng, những trường hợp ung thư bàng quang mới được chẩn đoán được báo cáo ở nhóm bệnh nhân điều trị với FORXIGA là 10/6045 (0,17%) và ở nhóm bệnh nhân điều trị với giả dược hoặc thuốc so sánh là 1/3512 (0,03%). Sau khi loại trừ những bệnh nhân sử dụng thuốc trong nghiên cứu dưới 1 năm tại thời điểm chẩn đoán ung thư bàng quang, có 4 trường hợp ở nhóm dùng FORXIGA và không có trường hợp nào ở nhóm dùng giả dược hoặc thuốc so sánh. Các yếu tố nguy cơ ung thư bàng quang và tiểu máu (một dấu chỉ cận lâm sàng của khối u đã có) tương tự nhau giữa các nhóm điều trị lúc ban đầu. Có quá ít trường hợp để chứng minh các biến cố này có liên quan đến FORXIGA hay không.

Chưa đủ dữ liệu để chứng minh FORXIGA có tác động đến những khối u bàng quang đã có sẵn. Do đó, không nên sử dụng FORXIGA cho những bệnh nhân đang bị ung thư bàng quang. Ở những bệnh nhân có tiền sử ung thư bàng quang, nên xem xét lợi ích kiểm soát đường huyết của FORXIGA với những nguy cơ chưa rõ của việc tái phát ung thư.

Sử dụng cho bệnh nhân điều trị với pioglitazon

Trong khi quan hệ nhân quả giữa dapagliflozin và ung thư bàng quang chưa rõ ràng [Xem phần "*Tác Dụng Không Mong Muốn*"], 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*"]. Do đó, phải thật sự thận trọng đối với bệnh nhân đã có tăng hematocrit.

Các phối hợp chưa được nghiên cứu

Chưa nghiên cứu phối hợp dapagliflozin với chất đồng vận glucagon-like peptide 1 (GLP-1).

Xét nghiệm nước tiểu

Do cơ chế tác dụng của thuốc, bệnh nhân sử dụng FORXIGA 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.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Tương tác dược lực học

Thuốc lợi tiểu

Dapagliflozin có thể làm tăng tác dụng lợi tiểu của thiazid, thuốc lợi tiểu quai và có thể làm tăng nguy cơ mất nước và hạ huyết áp [Xem phần "*Lưu Ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng*"].

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 Dùng và Cách Dùng*" và "*Tác Dụng Không Mong Muốn*"].

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 tiền 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 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, 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.

Các tương tác khác

Tác động của hút thuốc, ăn kiêng, các thuốc thảo dược và rượu trên dược động học của dapagliflozin chưa được nghiên cứu.

Trẻ em

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

KHẢ NĂNG SINH SẢN, PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có 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.

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 dược 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.

TÁC ĐỘNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt dữ liệu an toàn

Trong một phân tích gộp từ 12 nghiên cứu có đối chứng với giả dược, 1.193 bệnh nhân điều trị với dapagliflozin 10 mg và 1.393 bệnh nhân dùng giả dược.

Tỷ lệ chung các biến cố ngoại ý (trong điều trị ngắn hạn) trên bệnh nhân điều trị với dapagliflozin 10 mg tương đương với giả dược. Một vài biến cố ngoại ý dẫn đến ngưng điều trị có tỷ lệ tương đương nhau ở các nhóm nghiên cứu. Các biến cố ngoại ý dẫn đến ngưng điều trị thường gặp nhất ở bệnh nhân điều trị với dapagliflozin 10 mg là tăng creatinin trong máu (0,4%), nhiễm trùng đường tiết niệu (0,3%), buồn nôn (0,2%), chóng mặt (0,2%) và nổi mẩn (0,2%). Một trường hợp dùng dapagliflozin có biến cố ngoại ý trên gan với chẩn đoán viêm gan do thuốc và/ hoặc viêm gan tự miễn.

Phản ứng ngoại ý 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 phản ứng ngoại ý

Các phản ứng ngoại ý 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 ($\leq 1/10.000$), không xác định (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Bảng 1. Các phản ứng ngoại ý trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược ^a

Hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp *	Ít 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	Ngứa âm hộ - âm đạo

<i>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</i>	Hạ đường huyết (khi sử dụng với SU hoặc insulin) ^b		Giảm thể tích tuần hoàn ^{b,e} Khát
<i>Rối loạn tiêu hóa</i>			Táo bón
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i>			Tăng tiết mồ hôi
<i>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</i>		Đau lưng	
<i>Rối loạn tại thận và đường niệu</i>		Tiểu khó Tiểu nhiều ^d	Tiểu đêm
<i>Cận lâm sàng</i>		Rối loạn lipid máu ^f Tăng hematocrit ^g	Tăng creatinin trong máu Tăng urê trong máu

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

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

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

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

^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 Phần trăm thay đổi trung bình so với ban đầu của dapagliflozin 10 mg so với giả dược tương ứng như sau: cholesterol toàn phần 1,4% so với -0,4%; HDL cholesterol 5,5% so với 3,8%; LDL cholesterol 2,7% so với -1,9%; triglycerid -5,4% so với -0,7%.

^g Thay đổi trung bình hematocrit so với ban đầu đối với dapagliflozin 10 mg là 2,15% và đối với giả dược là -0,40%.

* Ghi nhận ở ≥ 2% bệnh nhân điều trị với dapagliflozin 10 mg và ≥ 1% thường xuyên hơn so với giả dược.

** Ghi nhận ở ≥ 0,2% bệnh nhân và có thêm ≥ 0,1% và ít nhất 3 bệnh nhân nữa điều trị với dapagliflozin 10 mg so với giả dược không tính đến điều trị tăng cường do hạ đường huyết.

Mô tả các phản ứng ngoại ý chọn lọc

Hạ đường huyết

Tần suất hạ đường huyết phụ thuộc vào trị liệu nên 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 Với Các Thuốc Khác và Các Dạng Tương Tác Khác*"].

Trong một nghiên cứu phối hợp bổ sung với glimepirid, các cơn hạ đường huyết nhẹ thường gặp hơn ở nhóm điều trị với dapagliflozin 10 mg và glimepirid (6,0%) so với nhóm dùng giả dược và glimepirid (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%.

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 0,8%

và 0,4%; 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 "*Lưu Ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng*"].

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 4,8% và 0,9%. 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 6,9% và 1,5% 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 4,3% và 3,7%; Xem phần "*Lưu Ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng*"). 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.

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 1 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 1 trong một số loại u (u bàng quang, u tuyến tiền liệt, u vú) và nhỏ hơn 1 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 "*Lưu Ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng*".

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 2,5% và ở nhóm dùng giả dược là 1,1% [Xem phần "*Lưu Ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng*"]. 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 1,5% và 0,4% [Xem phần "*Lưu Ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng*"].

QUÁ LIỀU

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 LÝ

Đặc tính dược lực học

Nhóm tác dụng trị liệu: thuốc sử dụng trong đái tháo đường, các thuốc khác làm giảm glucose trong máu ngoại trừ insulin, mã ATC: A10BX09

Cơ chế tác dụng

Dapagliflozin có hiệu lực ức chế mạnh (K_i : 0,55 nM), ức chế chọn lọc và thuận nghịch đối với protein đồng vận chuyển natri-glucose 2 (natri-glucose co-transporter 2 - 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 môi (HOMA beta-cell) trong các nghiên cứu lâm sàng với FORXIGA.

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.

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

12 thử nghiệm lâm sàng mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng được thực hiện trên 6.144 bệnh nhân đái tháo đường týp 2 nhằm đánh giá hiệu quả và an toàn của FORXIGA; 4.164 bệnh nhân trong các thử nghiệm này được điều trị với dapagliflozin. 11 nghiên cứu có khoảng thời gian điều trị là 24 tuần, 6 nghiên cứu mở rộng dài hạn từ 24 đến 78 tuần (tổng thời gian nghiên cứu là 102 tuần), và 1 nghiên cứu 52 tuần mở rộng dài hạn thêm 52 tuần (tổng thời gian nghiên cứu 104 tuần). Thời gian trung bình bị đái tháo đường từ 1,4 đến 16,9 năm. 51% bệnh nhân suy thận nhẹ và 11% suy thận trung bình. 51% bệnh nhân nam, 83% người da trắng, 10% người châu Á, 3% người da màu và 4% thuộc các chủng tộc khác. 80% bệnh nhân có chỉ số khối cơ thể (BMI) ≥ 27 .

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 FORXIGA đơn trị liệu trên bệnh nhân đái tháo đường týp 2 chưa kiểm soát tốt đường huyết. Điều trị với dapagliflozin 1 lần/ ngày làm giảm HbA1c có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$) so với giả dược (Bảng 2).

Ở giai đoạn mở rộng, giảm HbA1c 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 -0,63% và -0,18%).

Bảng 2: Kết quả ở tuần 24 (LOCF^a) của nghiên cứu dapagliflozin đơn trị liệu có đối chứng với giả dược

N ^b	Đơn trị liệu	
	Dapagliflozin 10 mg	Giả dược
HbA1c (%)	70	75
Ban đầu (trung bình)	8,01	7,79
Thay đổi so với ban đầu ^c	-0,89	-0,23
Khác biệt so với giả dược ^c (95% CI)	-0,66* (-0,96, -0,36)	
Tỷ lệ bệnh nhân đạt HbA1c <7%		
Hiệu chỉnh theo giá trị ban đầu	50,8 ^s	31,6
Cân nặng (kg)		
Ban đầu (trung bình)	94,13	88,77
Thay đổi so với ban đầu ^c	-3,16	-2,19
Khác biệt so với giả dược ^c (95% CI)	-0,97 (-2,20; 0,25)	

^a LOCF: Số liệu tính đến lần ghi nhận cuối cùng (trước khi điều trị tăng cường cho những bệnh nhân cần điều trị tăng cường).

^b Tất cả bệnh nhân ở giai đoạn ngẫu nhiên sử dụng ít nhất 1 liều thuốc sử dụng trong nghiên cứu mù đôi ở giai đoạn mù đôi ngắn hạn.

^c Thay đổi trung bình bình phương bé nhất được hiệu chỉnh theo giá trị ban đầu.

* Giá trị $p < 0,0001$ so với giả dược.

^s Không kiểm định ý nghĩa thống kê như một kết quả của quá trình thử liên tục cho các mục tiêu thứ yếu.

Trị liệu phối hợp

Một nghiên cứu không kém hơn, có đối chứng, trong 52 tuần (mở rộng dài hạn thêm 52 tuần) nhằm đánh giá FORXIGA trong trị liệu phối hợp bổ sung với metformin so với một sulfonylurê (glipizid)

phối hợp bổ sung với metformin trên bệnh nhân chưa kiểm soát tốt đường huyết (HbA1c > 6,5% và ≤ 10%). Kết quả cho thấy mức giảm trung bình HbA1c ở tuần 52 so với ban đầu tương đương với glipizid, chúng tỏ tính không kém hơn (Bảng 3). Ở tuần 104, HbA1c thay đổi trung bình được hiệu chỉnh theo giá trị ban đầu là -0,32% đối với dapagliflozin và -0,14% đối với glipizid. Ở tuần 52 và 104, tỷ lệ bệnh nhân có ít nhất 1 biến cố hạ đường huyết ở nhóm điều trị với dapagliflozin (lần lượt là 3,5% và 4,3%) thấp hơn có ý nghĩa so với ở nhóm điều trị với glipizid (lần lượt là 40,8% và 47,0%). Tỷ lệ bệnh nhân còn lại trong nghiên cứu ở tuần thứ 104 ở nhóm điều trị với dapagliflozin là 56,2% và ở nhóm điều trị với glipizid là 50,0%.

Bảng 3. Kết quả ở tuần 52 (LOCF^a) của nghiên cứu có đối chứng so sánh dapagliflozin với glipizid trong điều trị phối hợp với metformin

Chi số	Dapagliflozin + metformin	Glipizid + metformin
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Ban đầu (trung bình)	7,69	7,74
Thay đổi so với ban đầu ^c	-0,52	-0,52
Khác biệt so với glipizid + metformin ^c (95% CI)	0,00 ^d (-0,11; 0,11)	
Cân nặng (kg)		
Ban đầu (trung bình)	88,44	87,60
Thay đổi so với ban đầu ^c	-3,22	1,44
Khác biệt so với glipizid + metformin ^c (95% CI)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

^a LOCF: Số liệu tính đến lần ghi nhận cuối cùng

^b Bệnh nhân được điều trị ngẫu nhiên có chỉ số ban đầu và đánh giá được ít nhất 1 chỉ số hiệu quả

^c Thay đổi trung bình bình phương bé nhất được hiệu chỉnh theo giá trị ban đầu

^d Không kém hơn glipizid + metformin

* giá trị p < 0,0001

Dapagliflozin phối hợp bổ sung với metformin, glimepirid, sitagliptin (cùng hoặc không cùng với metformin) hoặc insulin làm giảm HbA1c ở tuần 24 có ý nghĩa thống kê so với nhóm giả dược (p < 0,0001; Bảng 4 và 5).

Giảm HbA1c ghi nhận ở tuần 24 được duy trì trong các nghiên cứu phối hợp bổ sung (với glimepirid và insulin) với dữ liệu 48 tuần (glimepirid) và dữ liệu đến 104 tuần (insulin). Ở tuần 48 khi phối hợp với sitagliptin (cùng hoặc không cùng với metformin), thay đổi trung bình được hiệu chỉnh theo giá trị ban đầu đối với nhóm dapagliflozin 10 mg và giả dược lần lượt là -0,30% và 0,38%. Trong nghiên cứu phối hợp bổ sung với metformin, giảm HbA1c duy trì đến 102 tuần (thay đổi trung bình được hiệu chỉnh theo giá trị ban đầu đối với nhóm dapagliflozin 10 mg và giả dược lần lượt là -0,78% và 0,02%). Ở tuần 104 đối với insulin (có hoặc không kèm với thuốc giảm glucose đường uống), giảm HbA1c thay đổi trung bình được hiệu chỉnh theo giá trị ban đầu đối với nhóm dapagliflozin 10 mg và giả dược lần lượt là -0,71% và -0,06%. Ở tuần 48 và 104, liều insulin ở nhóm điều trị với dapagliflozin 10 mg duy trì ổn định ở liều trung bình 76 IU/ngày so với ban đầu. Ở nhóm giả dược ở tuần 48 và 104 tăng trung bình so với ban đầu lần lượt là 10,5 IU/ngày và 18,3 IU/ngày (liều trung bình là 84 và 92 IU/ngày). Tỷ lệ bệnh nhân còn lại trong nghiên cứu ở tuần 104 ở nhóm điều trị với dapagliflozin 10 mg là 72,4% và ở nhóm giả dược là 54,8%.

Bảng 4. Kết quả nghiên cứu phối hợp bổ sung dapagliflozin với metformin, glimepirid hoặc sitagliptin (cùng hoặc không cùng với metformin) trong 24 tuần, có đối chứng với giả dược

	Phối hợp bổ sung					
	Metformin ¹		Sulfonylurê (glimepirid ²)		Chất ức chế DPP-4 (sitagliptin ³) ± Metformin ¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Giá dược	Dapagliflozin 10 mg	Giá dược	Dapagliflozin 10 mg	Giá dược
N^b	135	137	151	145	223	224
HbA1c (%)						
Ban đầu (trung bình)	7,92	8,11	8,07	8,15	7,90	7,97
Thay đổi so với ban đầu ^c	-0,84	-0,30	-0,82	-0,13	-0,45	0,04
Khác biệt so với giả dược ^c (95% CI)	-0,54*		-0,68*		-0,48*	
	(-0,74; -0,34)		(-0,86; -0,51)		(-0,62; -0,34)	
Tỷ lệ bệnh nhân đạt HbA1c <7%						
Hiệu chỉnh theo giá trị ban đầu	40,6**	25,9	31,7*	13,0		
Cân nặng cơ thể (kg)						
Ban đầu (trung bình)	86,28	87,74	80,56	80,94	91,02	89,23
Thay đổi so với ban đầu ^c	-2,86	-0,89	-2,26	-0,72	-2,14	-0,26
Khác biệt so với giả dược ^c (95% CI)	-1,97*		-1,54*		-1,89*	
	(-2,63; -1,31)		(-2,17; -0,92)		(-2,37; -1,40)	

¹ Metformin ≥ 1500 mg/ngày; ²glimepirid 4 mg/ngày; ³sitagliptin 100 mg/ngày

^a LOCF: Số liệu tính đến lần ghi nhận cuối cùng (trước khi điều trị tăng cường cho những bệnh nhân cần điều trị tăng cường).

^b Tất cả bệnh nhân ở giai đoạn ngẫu nhiên đã sử dụng ít nhất 1 liều của thuốc sử dụng trong nghiên cứu mù đôi ở giai đoạn mù đôi ngắn hạn.

^c Thay đổi trung bình bình phương bé nhất được hiệu chỉnh theo giá trị ban đầu.

* giá trị p < 0,0001 so với giả dược + thuốc giảm glucose đường uống.

** giá trị p < 0,05 so với giả dược + thuốc giảm glucose đường uống.

Bảng 5. Kết quả ở tuần 24 (LOCF^a) của nghiên cứu phối hợp dapagliflozin và insulin (có hoặc không kèm với thuốc giảm glucose đường uống) có đối chứng với giả dược

Chỉ số	Dapagliflozin 10 mg + insulin ± thuốc giảm glucose đường uống ²	Giá dược + insulin ± thuốc giảm glucose đường uống ²
	N^b	194
HbA1c (%)		
Ban đầu (trung bình)	8,58	8,46
Thay đổi so với ban đầu ^c	-0,90	-0,30
Khác biệt so với giả dược ^c (95% CI)	-0,60*	
	(-0,74; -0,45)	
Cân nặng cơ thể (kg)		
Ban đầu (trung bình)	94,63	94,21
Thay đổi so với ban đầu ^c	-1,67	0,02
Khác biệt so với giả dược ^c (95% CI)	-1,68*	
	(-2,19; -1,18)	
Liều insulin trung bình hàng ngày (IU)¹		
Ban đầu (trung bình)	77,96	73,96
Thay đổi so với ban đầu ^c	-1,16	5,08
Khác biệt so với giả dược ^c (95% CI)	-6,23*	
	(-8,84; -3,63)	
Số bệnh nhân giảm ít nhất 10% liều insulin trung bình hàng ngày	19, 7**	11,0

^a LOCF: Số liệu tính đến lần ghi nhận cuối cùng (trước hoặc vào ngày đầu tiên chỉnh tăng liều insulin nếu cần).
^b Tất cả bệnh nhân ở giai đoạn ngẫu nhiên đã sử dụng ít nhất 1 liều của thuốc sử dụng trong nghiên cứu mù đôi ở giai đoạn mù đôi ngắn hạn.

^c Thay đổi trung bình bình phương bé nhất được hiệu chỉnh theo giá trị ban đầu và có thuốc giảm glucose đường uống.

* giá trị $p < 0,0001$ so với giả dược + insulin ± thuốc giảm glucose đường uống.

** giá trị $p < 0,05$ so với giả dược + insulin ± thuốc giảm glucose đường uống.

¹ Chỉ cho phép chỉnh tăng liều insulin (bao gồm insulin tác dụng nhanh, tác dụng trung bình hoặc insulin nền) nếu bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn đường huyết đói (FPG) đã định sẵn.

² Lúc ban đầu có 50% bệnh nhân dùng insulin; 50% dùng 1 hoặc 2 thuốc giảm glucose đường uống bổ sung với insulin: Ở nhóm thứ 2, 80% dùng metformin, 12% dùng metformin phối hợp với sulfonylurê, và số còn lại không dùng thuốc giảm glucose đường uống nào.

Đường huyết đói

Điều trị với dapagliflozin 10 mg đơn trị liệu hoặc phối hợp bổ sung với metformin, glimepirid, sitagliptin (cùng hoặc không cùng với metformin) hoặc insulin làm giảm đường huyết đói có ý nghĩa thống kê (-1,58 đến -1,20 mmol/l [-28,5 đến -21,7 mg/dl]) so với giả dược (-0,33 đến 0,21 mmol/l [-6,0 đến 3,8 mg/dl]). Hiệu quả này được ghi nhận ở tuần thứ 1 điều trị và duy trì đến tuần 102 của nghiên cứu mở rộng.

Đường huyết sau ăn

Điều trị với dapagliflozin 10 mg phối hợp bổ sung với glimepirid làm giảm có ý nghĩa thống kê đường huyết sau ăn 2 giờ ở tuần 24 và duy trì đến tuần 48.

Điều trị với dapagliflozin 10 mg phối hợp bổ sung với sitagliptin (cùng hoặc không cùng với metformin) làm giảm đường huyết sau ăn 2 giờ ở tuần 24 và duy trì đến tuần 48.

Cân nặng

Dapagliflozin 10 mg phối hợp bổ sung với metformin, glimepirid, sitagliptin (cùng hoặc không cùng với metformin) hoặc insulin làm giảm cân có ý nghĩa thống kê sau 24 tuần ($p < 0,0001$, Bảng 4 và 5). Hiệu quả này được duy trì trong các thử nghiệm dài hạn hơn. Ở tuần 48, khác biệt của dapagliflozin phối hợp bổ sung với sitagliptin (cùng hoặc không cùng với metformin) so với giả dược là -2,22 kg. Ở tuần 102, dapagliflozin phối hợp bổ sung với metformin khác biệt so với giả dược hoặc phối hợp bổ sung với insulin khác biệt so với giả dược lần lượt là -2,14 và -2,88 kg.

Khi phối hợp bổ sung với metformin trong một nghiên cứu không kém hơn, có đối chứng, dapagliflozin làm giảm cân có ý nghĩa so với glipizid, giảm -4,65 kg ở tuần 52 ($p < 0,0001$, Bảng 3) và duy trì đến tuần 104 (-5,06 kg).

Một nghiên cứu 24 tuần trên 182 bệnh nhân đái tháo đường sử dụng hấp thu năng lượng tia X kép (DXA) để đánh giá thành phần cơ thể cho thấy dapagliflozin 10 mg phối hợp với metformin làm giảm cân nặng và lượng mỡ khi đo bằng DXA so với giảm mô nạc hoặc mất dịch khi dùng giả dược và metformin. Điều trị với FORXIGA phối hợp với metformin cho thấy giảm có ý nghĩa mô mỡ nội tạng so với dùng giả dược và metformin trong nghiên cứu hình ảnh cộng hưởng từ.

Huyết áp

Một phân tích gộp trên 12 nghiên cứu có đối chứng giả dược, điều trị với dapagliflozin 10 mg làm giảm 4,4 mmHg huyết áp tâm thu và giảm 2,1 mmHg huyết áp tâm trương so với giảm 0,9 mmHg huyết áp tâm thu và giảm 0,5 mmHg huyết áp tâm trương ở nhóm dùng giả dược ở tuần 24 so với ban đầu.

An toàn tim mạch

Một phân tích tổng hợp các biến cố tim mạch trong nghiên cứu lâm sàng đã được thực hiện. Trong nghiên cứu lâm sàng này, lúc ban đầu có 36,6% bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch (ngoại trừ cao huyết áp) và 70,0% bệnh nhân bị cao huyết áp. Các biến cố tim mạch được một hội đồng độc lập xem xét. Tiêu chí kết cuộc chính là khi xảy ra lần đầu một trong các biến cố sau: tử vong do bệnh tim

mạch, đột quy, nhồi máu cơ tim hoặc nhập viện do đau thắt ngực không ổn định. Các biến cố chính xảy ra với tỷ lệ 1,64% bệnh nhân-năm ở nhóm điều trị với dapagliflozin và 1,99% bệnh nhân-năm ở nhóm dùng thuốc so sánh. Tỷ số nguy cơ giữa dapagliflozin và thuốc so sánh là 0,82 (khoảng tin cậy 95% [CI]: 0,58; 1,15), cho thấy trong phân tích này FORXIGA không liên quan đến tăng nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2. Tử vong do bệnh tim mạch, nhồi máu cơ tim hoặc đột quy đã được ghi nhận với tỷ số nguy cơ là 0,79 (95% CI: 0,54; 1,17).

Bệnh nhân suy thận

Suy thận trung bình (độ lọc cầu thận ước tính eGFR \geq 30 đến < 60 ml/phút/1,73 m²)

Hiệu quả của dapagliflozin được đánh giá riêng trong 1 nghiên cứu chuyên biệt trên bệnh nhân đái tháo đường bị suy thận trung bình (252 bệnh nhân có eGFR trung bình 44 ml/phút/1,73 m²). Thay đổi trung bình HbA1c ở tuần 24 so với ban đầu ở nhóm dùng dapagliflozin 10 mg và ở nhóm dùng giả dược tương ứng là -0,44% and -0,32%.

Bệnh nhân có HbA1c ban đầu \geq 9%

Trong 1 phân tích gộp trên bệnh nhân có HbA1c \geq 9,0%, điều trị với dapagliflozin 10 mg đơn trị liệu làm giảm HbA1c có ý nghĩa thống kê ở tuần 24 (thay đổi trung bình so với ban đầu ở nhóm dùng dapagliflozin 10 mg và ở nhóm dùng giả dược tương ứng là -2,04% và 0,19%) và trong điều trị phối hợp bổ sung với metformin (thay đổi trung bình so với ban đầu ở nhóm dùng dapagliflozin 10 mg và giả dược tương ứng là -1,32% và -0,53%).

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.

Đặc tính dược động học

Hấp thu

Dapagliflozin hấp thu tốt và nhanh sau khi uống. Nồng độ dapagliflozin tối đa trong huyết tương (C_{max}) thường đạt được trong vòng 2 giờ sau khi uống thuốc lúc đói. Trung bình nhân C_{max} và $AUC_{0-\infty}$ 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_{max} của dapagliflozin đến 50% và kéo dài T_{max} khoảng 1 giờ, nhưng không ảnh hưởng đến AUC so với dùng thuốc khi đói. Những thay đổi này không có ý nghĩa lâm sàng. Do đó, FORXIGA có thể uống trong hoặc ngoài bữa ăn.

Phân bố

Dapagliflozin gắn kết với protein khoảng 91%. Gắn kết protein không bị ảnh hưởng do các tình trạng bệnh khác nhau (như suy gan hoặc suy thận). Thể tích phân bố trung bình của dapagliflozin ở trạng thái ổn định là 118 lít.

Chuyển hóa

Dapagliflozin chuyển hóa mạnh và chủ yếu thành dapagliflozin 3-O-glucuronid là chất chuyển hóa không có hoạt tính. Dapagliflozin 3-O-glucuronid hoặc các chất chuyển hóa khác không đóng góp vào tác dụng giảm glucose máu. Dapagliflozin 3-O-glucuronid được tạo thành thông qua UGT1A9, một enzym có ở gan và thận, và sự chuyển hóa qua CYP là 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 [¹⁴C]-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 nguyên thủy.

Tuyến tính

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

Đối tượng đặc biệt

Suy thận

Ở trạng thái ổn định (20 mg dapagliflozin 1 lần/ ngày trong 7 ngày), bệnh nhân đái tháo đường týp 2 bị suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng (được xác định bằng độ thanh thải huyết thanh iohexol) có nồng độ và thời gian tiếp xúc trung bình của dapagliflozin cao hơn tương ứng 32%, 60% và 87% so với bệnh nhân đái tháo đường týp 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 týp 2 có chức năng thận bình thường, suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng tương ứng là 85, 52, 18 và 11 g glucose/ngày. Chưa biết ảnh hưởng của lọc máu đến nồng độ và thời gian tiếp xúc của dapagliflozin.

Suy gan

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

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

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

Trẻ em

Chưa nghiên cứu dược động học ở trẻ em.

Giới tính

Ước tính AUC_{0-24} trung bình của dapagliflozin ở nữ giới cao hơn ở 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.

CÁC CHI TIẾT VỀ DƯỢC PHẨM

Danh mục tá dược

Viên nhân

Celulose vi tinh thể
Lactose khan
Crospovidon
Silicon dioxyd
Magnesi stearat

Bao viên

Polyvinyl alcohol
Titan dioxyd (E171)

Macrogol 3350
Talc
Oxyd sắt vàng (E172)

TÍNH TƯƠNG KỶ: Không áp dụng.

HẠN SỬ DỤNG: 3 năm kể từ ngày sản xuất.

THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT TRONG BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: FORXIGA 5mg, 10mg: Hộp 2 vỉ x 14 viên nén bao phim.

NGÀY HIỆU ĐÍNH TOA THUỐC: Tháng 01/2015.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN TRƯỚC KHI DÙNG

NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ.

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN CỦA BÁC SỸ.

THÔNG BÁO CHO BÁC SỸ NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI DÙNG THUỐC.

ĐỂ THUỐC NGOÀI TẦM TAY TRẺ EM.

CƠ SỞ SẢN XUẤT: Bristol-Myers Squibb, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, Mỹ.

CƠ SỞ ĐÓNG GÓI: Bristol-Myers Squibb S.r.l., Contrada Fontana del Ceraso, 03012 Anagni (FR), Ý.

CƠ SỞ ĐĂNG KÝ (MAH): AstraZeneca Singapore Pte., Ltd.

forxiga is a trademark of Bristol-Myers Squibb company.

© 2015 Bristol-Myers Squibb and AstraZeneca.

GEL: CV.000-836-981.3.0



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng