

XIGDUO XR™

ซิกดูโอ เอ็กซ์อาร์

(Dapagliflozin/Metformin HCl)

(ดาพากลีโฟลซิน/เมทฟอร์มิน ไฮโดรคลอไรด์)

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

XIGDUO XR ยาเม็ด 5 มิลลิกรัม/1000 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัม/1000 มิลลิกรัม

2. ส่วนประกอบและปริมาณตัวยาสำคัญ

XIGDUO XR 5 มิลลิกรัม/1000 มิลลิกรัม: เป็นยาเม็ดสำหรับรับประทาน ประกอบด้วย ดาพากลีโฟลซิน (Dapagliflozin) 5 มิลลิกรัม และเมทฟอร์มิน ไฮโดรคลอไรด์ (Metformin HCl) ชนิดออกฤทธิ์นาน 1000 มิลลิกรัม

XIGDUO XR 10 มิลลิกรัม/1000 มิลลิกรัม: เป็นยาเม็ดสำหรับรับประทาน ประกอบด้วย ดาพากลีโฟลซิน (Dapagliflozin) 10 มิลลิกรัม และเมทฟอร์มิน ไฮโดรคลอไรด์ (Metformin HCl) ชนิดออกฤทธิ์นาน 1000 มิลลิกรัม

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

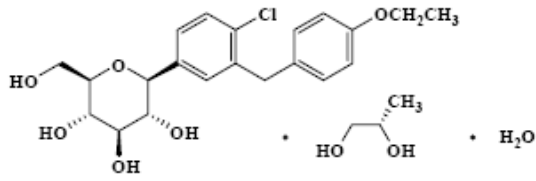
- ยาเม็ด XIGDUO XR (Dapagliflozin/Metformin HCl ชนิดออกฤทธิ์นาน) 5 มิลลิกรัม/1000 มิลลิกรัม: เม็ดยารูปไข่ นูนทั้งสองด้าน เคลือบฟิล์มสีชมพูถึงสีชมพูเข้ม ด้านหนึ่งมีตัวเลข “1071” และ “5/1000” อีกด้านหนึ่งเรียบ
- ยาเม็ด XIGDUO XR (Dapagliflozin/Metformin HCl ชนิดออกฤทธิ์นาน) 10 มิลลิกรัม/1000 มิลลิกรัม: เม็ดยารูปไข่ นูนทั้งสองด้าน เคลือบฟิล์มสีเหลืองถึงสีเหลืองเข้ม ด้านหนึ่งมีตัวเลข “1073” และ “10/1000” อีกด้านหนึ่งเรียบ

Dapagliflozin

Dapagliflozin Propanediol มีสูตรเคมีดังนี้ D-glucitol, 1,5-anhydro-1-C-[4-chloro-3-[(4-ethoxyphenyl)methyl]phenyl]-, (1S)-, compounded with (2S)-1,2-propanediol, hydrate (1:1:1) สูตรโมเลกุลคือ $C_{21}H_{25}ClO_6 \bullet C_3H_8O_2 \bullet H_2O$ และมีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 502.98

มีสูตรโครงสร้างทางโมเลกุลดังนี้

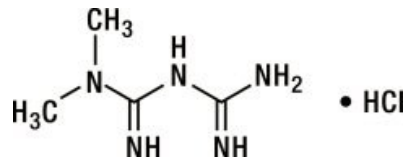
เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข



Metformin HCl

Metformin HCl (N,N-dimethylimidodicarbonimidic diamide hydrochloride) เป็นสารประกอบผลึก (crystalline) มีสีขาว หรือสีขาวนวล มีสูตรโมเลกุล $C_4H_{11}N_5 \bullet HCl$ และมีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 165.63 Metformin HCl ละลายในน้ำได้ดี ละลายในแอลกอฮอล์ได้เล็กน้อย และไม่ละลายในอะซิโตน อีเทอร์ และคลอโรฟอร์ม Metformin มีค่า pKa เท่ากับ 12.4 ค่าความเป็นกรดต่าง (pH) ของสารละลาย Metformin HCl ที่ความเข้มข้น 1% เท่ากับ 6.68

มีสูตรโครงสร้างทางโมเลกุลดังนี้



ส่วนประกอบและการทำงานของเม็ดยา

XIGDUO XR ยาสูตรผสมที่มีขนาดยาคงที่ (FDCs) มีลักษณะเป็นเม็ดยา 2 ชั้น ชั้นแรกประกอบด้วย metformin ชนิดออกฤทธิ์นาน ส่วนชั้นที่สองประกอบด้วย dapagliflozin ชนิดออกฤทธิ์ทันที ชั้นของ metformin ที่ออกฤทธิ์นานประกอบด้วย dual hydrophilic polymer matrix system metformin HCl จะถูกผสมกับสาร polymer ที่ควบคุมการปลดปล่อยยาเป็นชั้นใน และนำมาใช้เป็นอนุภาคขนาดเล็กที่อัดเข้ากับสาร polymer ที่ใช้เป็นชั้นนอกอีกชั้นหนึ่ง ชั้นของ dapagliflozin จะละลายทันทีภายหลังการรับประทาน ส่วนชั้น metformin จะทำหน้าที่ดูดซับของเหลวจากกระเพาะอาหารและลำไส้ ทำให้สาร polymer ดูดซับน้ำและพองตัว ด้วยจะถูกปล่อยอย่างช้าๆ จากชั้นของ metformin ด้วยการแพร่ผ่าน gel matrix โดยไม่ขึ้นกับค่าความเป็นกรดต่าง (pH) สาร polymer ที่ดูดซับน้ำแล้วจะไม่เป็นของแข็งและคาดว่าจะแตกตัวโดยการบีบตัวของทางเดินอาหารในกระเพาะอาหารและลำไส้ ตามปกติ ส่วนประกอบของเม็ดยาที่ไม่มีปฏิกิริยาเชิงชีวภาคอาจมีเหลือค้างอยู่ในลำไส้ในบางครั้งและจะถูกกำจัดออกมาทางอุจจาระในลักษณะเป็นก้อนนิ่มๆ

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

XIGDUO XR มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เหมาะสมต่อการรักษาด้วย dapagliflozin และ metformin สำหรับ

- รักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับการคุมอาหารและการออกกำลังกาย
- ป้องกันการเกิดอาการใหม่หรือการแย่ลงของภาวะหัวใจล้มเหลวหรือการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด สำหรับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (โปรดดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)
- ป้องกันการเกิดอาการใหม่หรือการแย่ลงของโรคไต (โปรดดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

XIGDUO XR ไม่มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1

ไม่ใช่ XIGDUO XR ในการรักษาภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตนซึ่งมีสาเหตุจากโรคเบาหวาน (diabetic ketoacidosis)

4.2 ขนาดยาและวิธีการบริหารยา

4.2.1 Dapagliflozin/Metformin HCl ชนิดออกฤทธิ์นาน

ควรรับประทาน XIGDUO XR วันละครั้ง พร้อมอาหารมื้อเย็น

ขนาดยา dapagliflozin ที่แนะนำคือ 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำของ metformin ชนิดออกฤทธิ์นานคือ 500 มิลลิกรัม วันละครั้ง โดยสามารถเพิ่มขนาดยาได้ถึง 2000 มิลลิกรัม วันละครั้ง ซึ่งการเพิ่มขนาดยาอย่างช้าๆ เพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารเนื่องจาก metformin

สำหรับผู้ป่วยซึ่งได้รับการรักษาด้วย metformin อยู่ ควรใช้ขนาดของยา XIGDUO XR ที่มีปริมาณ metformin ตามที่ใช้อยู่ หรือปริมาณใกล้เคียงที่สุดตามที่เห็นเหมาะสม

ยังไม่เคยมีการศึกษาเฉพาะในด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการใช้ XIGDUO XR ในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาด้านภาวะน้ำตาลในเลือดสูงชนิดอื่นแล้วเปลี่ยนมาใช้แทนด้วย XIGDUO XR การเปลี่ยนการใช้ยารักษาเบาหวานชนิดที่ 2 ใดๆ ก็ตาม ควรต้องกระทำด้วยความระมัดระวังและจำเป็นต้องเฝ้าติดตามการตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือดอย่างเหมาะสม เนื่องจากอาจมีการเปลี่ยนแปลงการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้

หากไม่มีความแรงที่เหมาะสมของยา XIGDUO XR ควรใช้ยาเดี่ยวแต่ละชนิดแทนการใช้ยาสูตรผสมที่มีขนาดคงที่ ควรแจ้งให้ผู้ป่วยทราบว่า การรับประทานยาเม็ด XIGDUO XR ต้องกลืนทั้งเม็ด โดยไม่เคี้ยวหรือบดกัดแต่อย่างใด ในบางกรณีส่วนประกอบที่ไม่ออกฤทธิ์ของ XIGDUO XR อาจถูกขับออกจากร่างกายในรูปของอุจจาระในลักษณะเป็นก้อนนิ่มๆ ซึ่งอาจมีรูปร่างคล้ายคลึงกับยาเม็ดก่อนรับประทานได้

4.2.2 ประชากรกลุ่มพิเศษ

ผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่อง

ประเมินการทำงานของไตก่อนเริ่ม XIGDUO XR และหลังจากนั้นควรติดตามเป็นระยะ (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา และ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

eGFR (มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร)	ขนาดยา
≥45	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา
30-44	ขนาดยาสูงสุดของ metformin คือ 1000 มิลลิกรัมต่อวัน ดังนั้นขนาดยาแนะนำสูงสุดของ XIGDUO XR คือ 10 มิลลิกรัม/1000 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ไม่แนะนำให้เริ่มใช้ Metformin หากในระหว่างการรักษา ผู้ป่วยมีค่า eGFR ลดลงต่อเนื่องต่ำกว่า 45 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร ควรได้รับการประเมินประโยชน์และความเสี่ยงในการรักษาต่อเนื่อง การลดระดับน้ำตาลของ dapagliflozin มีประสิทธิภาพลดลงเมื่อใช้ในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR ต่ำกว่า 45 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร (ดูหัวข้อ 4.4)
<30	เนื่องจากมี metformin เป็นส่วนประกอบ XIGDUO XR จึงมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องรุนแรง (ดูหัวข้อ 4.3 ข้อห้ามใช้).

ภาวะไตทำงานบกพร่องรุนแรง

เนื่องจากมี metformin เป็นส่วนประกอบ XIGDUO XR จึงมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องรุนแรง (ค่า eGFR <30 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) (ดูหัวข้อ 4.3 ข้อห้ามใช้)

ผู้ป่วยที่มีภาวะตับทำงานบกพร่อง

เนื่องจากภาวะตับทำงานบกพร่องมีความเกี่ยวข้องกับภาวะเลือดเป็นกรดจากกรดแลคติก (lactic acidosis) ในผู้ป่วยที่ใช้ metformin ในบางกรณี โดยทั่วไปจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ XIGDUO XR ในผู้ป่วยที่มีหลักฐานทางคลินิกหรือทางห้องปฏิบัติการว่ามีภาวะตับทำงานบกพร่อง (ดูหัวข้อ 4.4.6 การใช้ในผู้ป่วยภาวะตับบกพร่อง)

ผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่น

ยังไม่มีการศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ XIGDUO XR ในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่น

ผู้ป่วยสูงอายุ

เนื่องจาก metformin ถูกขจัดออกทางไตและโดยทั่วไปผู้ป่วยสูงอายุมักจะมีการทำงานของไตลดลง จึงควรระมัดระวังการใช้ XIGDUO XR ในผู้ป่วยที่มีอายุมากขึ้น ควรให้คำแนะนำเกี่ยวกับการทำงานของไตสำหรับผู้ป่วยทุกรายสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยสูงอายุ (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการสูญเสียของเหลว

สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการสูญเสียของเหลว เนื่องจากมีภาวะอื่นร่วมด้วย การใช้ dapagliflozin ขนาดเริ่มต้น 5 มิลลิกรัม อาจเป็นขนาดที่เหมาะสม (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา และ 4.8)

4.3 ข้อห้ามใช้

XIGDUO XR มีห้ามใช้ในผู้ป่วยที่ดังต่อไปนี้

- ผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องรุนแรง (ค่า eGFR <30 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร)
- ภาวะเลือดเป็นกรดชนิดเมตาบอลิก (metabolic acidosis)
- ผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดภูมิคุ้มกันไวเกินระดับร้ายแรงต่อ dapagliflozin metformin หรือสารประกอบอื่นๆ ในเม็ดยา

4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

4.4.1 ภาวะเลือดเป็นกรดจากกรดแลคติก

Metformin HCl

ภาวะเลือดเป็นกรดจากกรดแลคติก (lactic acidosis) เป็นภาวะแทรกซ้อนทางเมตาบอลิกที่พบน้อยมากแต่รุนแรง และมีแนวโน้มทำให้เสียชีวิตหากไม่ได้รับการรักษาทันที่ ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้เนื่องจากการสะสมของ metformin ในร่างกาย มีรายงานภาวะเลือดเป็นกรดจากกรดแลคติกในผู้ป่วยที่รับ metformin เกิดขึ้นเป็นส่วนใหญ่ในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีภาวะล้มเหลวของไตอย่างมีนัยสำคัญ อุบัติการณ์ของภาวะเลือดเป็นกรดจากกรดแลคติกสามารถและควรลดได้โดยการประเมินปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง เช่น การควบคุมโรคเบาหวานที่ไม่ดี ภาวะคีโตซิส การอดอาหารเป็นระยะเวลานาน การดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณมาก การทำงานของตับบกพร่อง ภาวะขาดน้ำ ภาวะ

เฉียบพลันใดๆ ที่เกี่ยวข้องกับภาวะเลือดมีออกซิเจนน้อย หรือกระทบการทำงานของไต (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

ผลิตภัณฑ์ยาที่ทำให้เกิดภาวะการทำงานของไตบกพร่องเฉียบพลัน เช่น ยาลดความดันโลหิต การขับปัสสาวะ และยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตอรอยด์ (NSAIDs) ควรเริ่มด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย metformin (ดูหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ)

ผู้ป่วย และ/หรือ ผู้ให้การดูแลควรได้รับข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยงของภาวะเลือดเป็นกรดจากกรดแลคติก ลักษณะอาการแสดงของภาวะเลือดเป็นกรดจากกรดแลคติก เช่น ภาวะหายใจลำบากจากภาวะกรด (acidotic dyspnea) ปวดท้อง ตะคริวที่กล้ามเนื้อ อาการอ่อนเพลีย และภาวะตัวเย็นเกิน (hypothermia) ตามด้วย ไม่รู้สึกตัว (coma) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่พบคือ ความเป็นกรดเป็นด่างในเลือดลดลง ระดับกรดแลคติกในพลาสมามากกว่า 5 มิลลิโมล/ลิตร และการเพิ่มขึ้นของ anion gap และอัตราส่วนของ lactate/pyruvate หากสงสัยว่าเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากกรดแลคติก ควรหยุดการรักษาด้วย XIGDUO และผู้ป่วยควรเข้ารับการรักษากับโรงพยาบาลทันที

4.4.2 การใช้ในผู้ป่วยภาวะไตบกพร่อง

Dapagliflozin

ประสิทธิภาพการลดระดับน้ำตาลของ dapagliflozin ขึ้นอยู่กับการทำงานของไต และ จะลดลงในผู้ป่วยที่มี eGFR ต่ำกว่า 45 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร (ดูหัวข้อ 4.2.2)

Metformin hydrochloride Metformin ถูกขับออกทางไต และความเสี่ยงของการสะสม metformin และภาวะเลือดเป็นกรดจากกรดแลคติกเพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับระดับความบกพร่องในการทำงานของไต (ดูหัวข้อ 4.4.1 ภาวะเลือดเป็นกรดจากกรดแลคติก)

การประเมินการทำงานของไตการเริ่ม XIGDUO XR และประเมินเป็นระยะหลังจากนั้น:

- อย่างน้อยปีละครั้ง (at least annually)
- อย่างน้อย 2 ถึง 4 ครั้ง ต่อปี ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตที่ระดับ eGFR เข้าใกล้ 45 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร หรือในผู้สูงอายุ

เนื่องจากส่วนประกอบของ metformin จึงไม่แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วย Xigduo ในผู้ป่วยที่มี eGFR <45 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร

ขนาดยาสูงสุดของ metformin ในผู้ป่วยที่มี eGFR 30 ถึงน้อยกว่า 45 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร คือ 1000 มิลลิกรัม

หากในระหว่างการรักษา eGFR ลดลงต่อเนื่องต่ำกว่า 45 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร ควรประเมิน ประโยชน์และความเสี่ยงของการรักษาอย่างต่อเนื่องและ จำกัดขนาดยาสูงสุดของ XIGDUO เป็น 10 mg/1000 มิลลิกรัมต่อวัน (ดูหัวข้อ 4.2)

ห้ามใช้ XIGDUO ในคนไข้ที่มีความบกพร่องทางไตอย่างรุนแรง (eGFR < 30 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) (ดูหัวข้อ 4.3)

4.4.3 ภาวะเฉียบพลันเกี่ยวข้องกับภาวะเลือดมีออกซิเจนน้อย หรือกระทบการทำงานของไต

Metformin HCl

ระบบหัวใจและหลอดเลือดล้ม (cardiovascular collapse) (ช็อก) ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน กล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน และสภาวะอื่นๆ ที่มีแสดงลักษณะของภาวะเลือดมีออกซิเจนน้อย มีความสัมพันธ์กับภาวะเลือดเป็นกรดจากกรดแลคติก และอาจเป็นสาเหตุของภาวะ prerenal azotemia โดยภาวะเฉียบพลัน เช่น ภาวะขาดน้ำ การติดเชื้อรุนแรง และ hypoperfusion มีแนวโน้มที่จะเปลี่ยนแปลงการทำงานของไต ในสถานการณ์เหล่านี้ ควรหยุด metformin

4.4.4 การศึกษาการฉายรังสีด้วยสารทึบสีที่มีไอโอดีนในหลอดเลือด (Radiologic studies with intravascular iodinated contrast materials)

Metformin HCl

ในการศึกษาการฉายรังสีด้วยสารทึบสีที่มีไอโอดีนด้วยการให้ทางหลอดเลือดสามารถนำไปสู่การทำงานของไตลดลงเฉียบพลัน และมีความสัมพันธ์กับภาวะเลือดเป็นกรดจากกรดแลคติกในผู้ป่วยที่ได้รับ metformin ควรหยุด XIGDUO XR ชั่วคราวก่อนทำหัตถการหรือขณะที่ทำหัตถการ และไม่ควรกลับมาเริ่มยาจนกระทั่ง 48 ชั่วโมงหลังจากนั้น และหลังจากประเมินการทำงานของไตซ้ำและพบว่ามีการทำงานคงที่

4.4.5 ผู้ที่ต้องได้รับการผ่าตัด

Metformin HCl

ควรหยุดการใช้ XIGDUO XR เป็นการชั่วคราวก่อนทำการผ่าตัดใดๆ (ยกเว้นว่าเป็นการผ่าตัดย่อยที่ไม่จำเป็นต้องอดอาหารและของเหลว) และไม่ควรเริ่มใหม่จนกว่าผู้ป่วยจะสามารถกลับมารับประทานได้ และมีการประเมินว่าการทำงานของไตอยู่ในสภาพปกติแล้ว

4.4.6 การใช้ในผู้ป่วยภาวะตับบกพร่อง

Metformin HCl

เนื่องจากภาวะตับบกพร่องมีความสัมพันธ์กับภาวะเลือดเป็นกรดจากกรดแลคติกที่สัมพันธ์กับการใช้ metformin ในบางกรณี โดยทั่วไปจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ XIGDUO XR ในผู้ป่วยที่มีหลักฐานทางคลินิกหรือทางห้องปฏิบัติการว่ามีโรคตับ

4.4.7 การดื่มแอลกอฮอล์มากเกินไป

Metformin HCl

แอลกอฮอล์มีส่วนเสริมผลของ metformin ต่อเมตาบอลิซึมของ lactate ผู้ป่วยจึงควรได้รับการเตือนไม่ให้ดื่มแอลกอฮอล์มากเกินไป ไม่ว่าจะเป็นการดื่มแบบพลันหรือเรื้อรังในขณะรับการรักษาด้วย XIGDUO XR

4.4.8 ภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตน

Dapagliflozin

มีรายงานภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตน รวมทั้งภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตนที่มีสาเหตุมาจากโรคเบาหวาน (DKA) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 และชนิดที่ 2 ที่ได้รับ dapagliflozin และยากลุ่มยับยั้ง SGLT2 ตัวอื่นๆ XIGDUO XR ไม่มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1

ผู้ป่วยที่รักษาด้วย XIGDUO XR ที่มีอาการและอาการแสดงที่สอดคล้องกับภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตน ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง รู้สึกไม่สบาย และหายใจสั้น ควรได้รับการประเมินสำหรับภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตน แม้ว่าระดับน้ำตาลในเลือดน้อยกว่า 14 มิลลิโมล/ลิตร (250 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) หากสงสัยถึงภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตน ควรพิจารณาหยุดยาหรือพักการใช้ชั่วคราวสำหรับ XIGDUO XR และผู้ป่วยควรได้รับการประเมินอย่างทันที่

ปัจจัยชักนำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตน ประกอบด้วยแหล่งสำรองการทำงานของเบต้าเซลล์ต่ำ ที่มีผลจากความผิดปกติของตับอ่อน (เช่น โรคเบาหวานชนิดที่ 1 ประวัติของตับอ่อนอักเสบ หรือการผ่าตัดตับอ่อน) การลดขนาดยาอินซูลิน การลดการได้รับพลังงาน หรือการเพิ่มความต้องการอินซูลินเนื่องจากการติดเชื้อ หรือภาวะเจ็บป่วย หรือการผ่าตัด และการดื่มสุรามากเกินไป (alcohol abuse) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรใช้ XIGDUO XR ด้วยความระมัดระวัง

4.4.9 การเปลี่ยนแปลงสถานะทางคลินิกของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เคยได้รับการควบคุมมาก่อน

ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เคยควบคุมได้ดีด้วย XIGDUO XR แล้วเริ่มพบความผิดปกติในการตรวจทางห้องปฏิบัติการ หรือมีอาการป่วยทางคลินิก (โดยเฉพาะอาการป่วยที่ไม่สามารถบอกได้อย่างชัดเจน) ควรได้รับการตรวจทันทีเพื่อหาหลักฐานว่ามีภาวะ ketoacidosis หรือภาวะ lactic acidosis การตรวจควรรวมถึงการวัดค่าของอิเล็กโทรไลต์และคีโตนในซีรัม น้ำตาลในเลือด และหากมีข้อบ่งชี้ให้ตรวจค่าความเป็นกรดต่าง (pH) ของเลือด lactate pyruvate และระดับของ metformin หากผลที่วัดได้แสดงว่ามีภาวะเลือดเป็นกรดอย่างใดอย่างหนึ่ง ต้องหยุดการใช้ยา XIGDUO XR ทันที และเริ่มทำการรักษาตามที่เหมาะสม

4.4.10 ภาวะพร่องวิตามิน B12

Metformin hydrochloride

Metformin อาจลดระดับปริมาณของวิตามินบี 12 ในซีรัม ความเสี่ยงนี้จะเพิ่มขึ้นตามขนาดยา Metformin ที่เพิ่มขึ้น ระยะเวลาการรักษา และ/หรือในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการขาดวิตามินบี 12 ในกรณีที่สงสัยว่ามีภาวะการขาดวิตามินบี 12 เกิดขึ้น (เช่นโรคโลหิตจางหรือโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาท) ควรตรวจสอบระดับปริมาณวิตามินบี 12 ในซีรัม การติดตามระดับปริมาณวิตามินบี 12 ในซีรัมเป็นระยะอาจจำเป็นในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการขาดวิตามินบี 12 การรักษาด้วย Metformin ควรดำเนินต่อไปตราบเท่าที่สามารถทนได้และไม่มีข้อห้าม และให้การรักษาอย่างเหมาะสมสำหรับการแก้ไขภาวะขาดวิตามินบี 12 ซึ่งสอดคล้องกับหลักเกณฑ์ทางคลินิกในปัจจุบัน

4.4.11 การใช้กับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการสูญเสียของเหลว

Dapagliflozin

เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ dapagliflozin สามารถเหนี่ยวนำการขับปัสสาวะด้วยแรงดันออสโมซิส ซึ่งอาจทำให้ลดความดันโลหิตปานกลาง สามารถพบในการศึกษาทางคลินิก (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์) สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการสูญเสียของเหลวเนื่องจากสาเหตุที่เกิดขึ้นพร้อมกันดังกล่าว การเริ่มต้นให้ dapagliflozin 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง อาจมีความเหมาะสมเช่นเดียวกันกับการให้ XIGDUO XR หรือยาเดี่ยวแต่ละชนิดในสูตร ควรพิจารณาหยุดให้ XIGDUO XR ชั่วคราว หากผู้ป่วยเกิดภาวะสูญเสียของเหลว (volume depletion)

4.4.12 การใช้ร่วมกับยาอื่นๆ ซึ่งเป็นสาเหตุของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

Dapagliflozin

อินซูลินและยากลุ่มที่กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน (insulin secretagogues) เช่น sulfonylureas ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ดังนั้นจึงอาจจำเป็นต้องปรับลดขนาดอินซูลิน หรือยากลุ่มที่กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน เพื่อลด

ความเสี่ยงจากภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ เมื่อให้ยาร่วมกับ dapagliflozin (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

Metformin

ภายใต้การใช้ยาต่างๆ ไป ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำมักไม่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย metformin เพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตาม ภาวะดังกล่าวอาจเกิดขึ้นได้หากพลังงานที่ร่างกายได้รับ (caloric intake) ไม่เพียงพอ เช่น การออกกำลังกายมากหรืออย่างหักโหม และไม่ได้รับพลังงานเสริมทดแทนกลับคืนให้ร่างกาย หรือระหว่างการให้ยาร่วมกับสารที่ใช้ลดน้ำตาลชนิดอื่น (เช่น sulfonylureas และ อินซูลิน) หรือแอลกอฮอล์ ผู้สูงอายุ ผู้ที่มีอาการอ่อนเพลีย หรือผู้ป่วยที่ขาดอาหาร และผู้ที่ขาดฮอร์โมนจากต่อมหมวกไต หรือต่อมใต้สมอง หรือผู้ที่เกิดพิษจากแอลกอฮอล์ มักมีโอกาสเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้ง่าย ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำยังเป็นภาวะที่สังเกตได้ยากในผู้สูงอายุ หรือบุคคลที่ใช้ยากลุ่ม beta-adrenergic blocking

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ

4.5.1 อันตรกิริยาระหว่าง Dapagliflozin และ Metformin

การให้ dapagliflozin และ metformin ร่วมกันหลายครั้ง พบว่าไม่มีผลเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของ dapagliflozin หรือ metformin ในผู้ที่มีสุขภาพดี

ยังไม่เคยมีการศึกษาเฉพาะของอันตรกิริยาสำหรับ XIGDUO XR ข้อมูลดังต่อไปนี้เป็นข้อมูลของตัวยาแต่ละชนิด

4.5.2 อันตรกิริยากับ dapagliflozin

เมตาบอลิซึมหลักของ dapagliflozin เกิดจากกระบวนการคอนจูเกชันกับ UGT1A9-dependent glucuronide สารเมตาบอไลต์หลักคือ dapagliflozin 3-O-glucuronide ซึ่งไม่มีฤทธิ์ยับยั้ง SGLT2

การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า dapagliflozin และ dapagliflozin 3-O-glucuronide ไม่ได้ยับยั้ง CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 หรือกระตุ้น CYP1A2, 2B6 หรือ 3A4 ดังนั้น ไม่คาดว่า dapagliflozin จะเปลี่ยนแปลง metabolic clearance ของยาที่ให้ร่วมกันซึ่งถูกเมตาบอไลซ์โดยเอนไซม์เหล่านี้ และยาซึ่งยับยั้งหรือเหนี่ยวนำเอนไซม์เหล่านี้ ก็ไม่คาดว่าจะเปลี่ยนแปลง metabolic clearance ของ dapagliflozin เช่นเดียวกัน dapagliflozin เป็นสารตั้งต้นที่มีฤทธิ์อ่อน (weak substrate) ของ P-glycoprotein (P-gp) active transporter และ dapagliflozin 3-O-glucuronide เป็นสารตั้งต้นของ OAT3 active transporter dapagliflozin หรือ dapagliflozin 3-O-glucuronide ไม่ใช่สารยับยั้ง P-gp, OCT2, OAT1, หรือ OAT3 active transporter กล่าวโดยรวม dapagliflozin ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่ให้ร่วมกันซึ่งเป็นสารตั้งต้นของ P-gp, OCT2, OAT1 หรือ OAT3

4.5.3 ผลของยาอื่นๆ ต่อ dapagliflozin

การศึกษาอันตรกิริยาในอาสาสมัครสุขภาพดี ซึ่งใช้รูปแบบการศึกษาโดยการให้ยาเพียงครั้งเดียวเป็นหลัก เกล็ดจลศาสตร์ของ dapagliflozin ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงโดย metformin (สารตั้งต้นของ hOCT-1 และ hOCT-2) pioglitazone (ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของเอนไซม์ CYP2C8 [เป็นส่วนใหญ่] และเอนไซม์ CYP3A4 [เป็นส่วนน้อย]) sitagliptin (ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของ hOAT3 และ P-glycoprotein) glimepiride (สารตั้งต้นของ CYP2C9) voglibose (ยายับยั้ง α -glucosidase) hydrochlorothiazide bumetanide valsartan หรือ simvastatin (สารตั้งต้นของ CYP3A4) ดังนั้นจึงไม่คาดว่าจะมีอันตรกิริยาที่มีความสำคัญของ dapagliflozin กับสารตั้งต้นอื่นของ hOCT-1, hOCT-2, hOAT-3, P-gp, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 และยายับยั้ง α -glucosidase

ในการให้ dapagliflozin ร่วมกับ rifampicin (ซึ่งเป็นสารเหนี่ยวนำของ active transporter และเอนไซม์ที่เมตาบอลิซึมยาหลายชนิด) หรือ mefenamic acid (ซึ่งเป็นสารยับยั้งของ UGT1A9) พบว่าปริมาณ dapagliflozin ที่ได้รับ (systemic exposure) ลดลง 22% และเพิ่มขึ้น 51% ตามลำดับ แต่ไม่มีผลที่มีความสำคัญทางคลินิกต่อการขับกลูโคสออกทางปัสสาวะในระยะเวลา 24 ชั่วโมง ในทั้ง 2 กรณี

การให้ยาร่วมกันระหว่าง dapagliflozin กับ bumetanide ไม่ได้ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญของฤทธิ์ทางเภสัชพลศาสตร์ของ dapagliflozin ในการเพิ่มการขับกลูโคสทางปัสสาวะในอาสาสมัครสุขภาพดี

4.5.4 ผลของ dapagliflozin ต่อยาอื่นๆ

การใช้ dapagliflozin และลิเทียมร่วมกันอาจทำให้ความเข้มข้นของลิเทียมในซีรัมลดลง เนื่องจากการกำจัดออกของลิเทียมในปัสสาวะเพิ่มขึ้น อาจจำเป็นต้องปรับขนาดของลิเทียม

การศึกษาอันตรกิริยาในอาสาสมัครสุขภาพดีซึ่งใช้รูปแบบการศึกษาโดยการให้ยาเพียงครั้งเดียวเป็นหลัก dapagliflozin ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงเภสัชจลศาสตร์ของ metformin pioglitazone sitagliptin glimepiride hydrochlorothiazide bumetanide valsartan simvastatin digoxin (สารตั้งต้นของ P-glycoprotein) หรือ warfarin (S-warfarin เป็นสารตั้งต้นของ CYP2C) ดังนั้น dapagliflozin จึงไม่เป็นตัวยับยั้งที่มีความสำคัญทางคลินิกต่อกระบวนการขนส่งยาผ่าน hOCT-1, hOCT-2, hOAT-3, P-gp และการเมตาบอลิซึมที่เกิดผ่าน CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 และ CYP3A4

การให้ยาร่วมกันระหว่าง dapagliflozin กับ bumetanide ไม่ได้ทำให้เกิดการรบกวนการตอบสนองทางเภสัชพลศาสตร์ที่สำคัญ (การขับโซเดียมทางปัสสาวะ ปริมาตรปัสสาวะ) ต่อ bumetanide ในอาสาสมัครสุขภาพดี

Dapagliflozin ยังไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของ warfarin ในการต้านการแข็งตัวของเลือด เมื่อวัดจาก prothrombin time (International Normalized Ratio [INR])

4.5.5 อันตรกิริยาระหว่าง Metformin HCl กับยาอื่นๆ

ยาที่มีประจุเป็นบวก

ยาที่มีประจุเป็นบวก (เช่น amiloride, digoxin, morphine, procainamide, guanidine, guanine, ranitidine, triamterene, trimethoprim, หรือ vancomycin) ซึ่งจะถูกขับออกทางท่อไต (tubular secretion) ในทางทฤษฎีมีโอกาสที่จะเกิดอันตรกิริยากับ metformin โดยวิธีแข่งขันกันใช้ระบบขนส่งผ่านทางท่อไต พบอันตรกิริยาระหว่าง metformin และยารับประทาน cimetidine ในกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดีที่ใช้ยาร่วมกันครั้งเดียวหรือหลายครั้ง พบว่าระดับ metformin ในพลาสมาเพิ่มขึ้น 60% และ AUC ของ metformin เพิ่มขึ้น 40% ในการศึกษาแบบให้ยาเพียงครั้งเดียวไม่พบการเปลี่ยนแปลงค่าครึ่งชีวิต (half-life) ของการขจัด metformin ไม่เปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของ cimetidine แม้ว่าอันตรกิริยาที่กล่าวถึงจะเป็นในทางทฤษฎี (ยกเว้นกรณี cimetidine) แต่ก็ควรเฝ้าติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดและปรับขนาดยา metformin และ/หรือ ยาที่มีอันตรกิริยาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาที่มีประจุเป็นบวกซึ่งถูกขับออกทางระบบขับที่ท่อไตส่วนต้น (proximal renal tubular secretory system)

Glyburide

ในการศึกษาอันตรกิริยาของการให้ยาเพียงครั้งเดียวในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 การให้ metformin ร่วมกับ glyburide ไม่เปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์หรือเภสัชพลศาสตร์แต่อย่างใด พบว่า AUC ของ glyburide และค่าความเข้มข้นสูงสุด (C_{max}) ลดลง แต่ผลที่ได้มีความไม่แน่นอนสูง เนื่องจากผลการศึกษามาจากการให้ยาร่วมกันเพียงครั้งเดียวและขาดผลที่แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ glyburide ในเลือด และผลทางเภสัชพลศาสตร์ จึงทำให้ผลของอันตรกิริยาดังกล่าวยังไม่มีความสำคัญทางสถิติ

Furosemide

ในการศึกษาอันตรกิริยาระหว่าง metformin และ furosemide โดยให้เพียงครั้งเดียวในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่าเมื่อให้ยาทั้ง 2 ชนิดร่วมกันจะส่งผลต่อค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ furosemide จะเพิ่มระดับของ metformin ในพลาสมา ค่า C_{max} ของยาในเลือดเพิ่มขึ้น 22% และ AUC เพิ่มขึ้น 15% โดยไม่เปลี่ยนแปลงการขจัด metformin ผ่านไตอย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อใช้ยานี้ร่วมกับ metformin ค่า C_{max} และ AUC ของ furosemide ลดลง 31% และ 12% ตามลำดับ เมื่อเทียบกับใช้ยาเพียงตัวเดียว และค่าครึ่งชีวิตลดลง 32% โดยไม่เปลี่ยนแปลงการขจัด furosemide ผ่านไตอย่างมีนัยสำคัญ ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับอันตรกิริยาระหว่าง metformin กับ furosemide เมื่อใช้ร่วมกันเป็นระยะเวลานาน

Nifedipine

ในการศึกษาอันตรกิริยาระหว่าง metformin และ nifedipine โดยให้เพียงครั้งเดียวในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่าการให้ nifedipine จะเพิ่มระดับของ metformin ในพลาสมา ค่า C_{max} ของยาในเลือดเพิ่มขึ้น 20% และ AUC

เพิ่มขึ้น 9% ตามลำดับ และเพิ่มปริมาณการขจัดออกทางปัสสาวะ ค่า T_{max} และค่าครึ่งชีวิตไม่เปลี่ยนแปลงแต่อย่างใด nifedipine มีผลเพิ่มการดูดซึม metformin แต่ metformin มีผลต่อ nifedipine น้อยมาก

การใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นๆ

ยาบางประเภทมีแนวโน้มทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง และอาจทำให้เสียการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ได้แก่ ยาในกลุ่ม thiazides และยาขับปัสสาวะอื่นๆ ยาในกลุ่ม corticosteroids ยาในกลุ่ม phenothiazines ยาฮอร์โมน thyroid ยาฮอร์โมน estrogens ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน phenytoin nicotinic acid ยาในกลุ่ม sympathomimetics ยาในกลุ่ม calcium channel blocking และ isoniazid หากมีการใช้ยาเหล่านี้กับผู้ป่วยที่รับการรักษาด้วย metformin ควรเฝ้าสังเกตผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดเพราะอาจจะมีการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ไม่ดี และเมื่อหยุดการใช้ยาเหล่านี้ในผู้ป่วยที่ใช้ metformin อยู่ ควรเฝ้าสังเกตภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

ในการศึกษาอันตรกิริยาระหว่าง metformin ร่วมกับ propranolol และ metformin ร่วมกับ ibuprofen โดยให้เพียงครั้งเดียวในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่าไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์เมื่อให้ยาร่วมกัน

Metformin ไม่จับกับพลาสมาโปรตีน ดังนั้น จึงมีโอกาสทำปฏิกิริยากับยาที่มีคุณสมบัติจับกับพลาสมาโปรตีนสูง เช่น salicylates, sulfonamides, chloramphenicol และ probenecid ได้น้อยเมื่อเทียบกับยาจำพวก sulfonylureas ซึ่งมีคุณสมบัติจับกับซีรัมโปรตีนได้มาก

4.5.6 อันตรกิริยาอื่นๆ

ยังไม่มีการศึกษาที่เฉพาะเจาะจงถึงผลทางเภสัชจลนศาสตร์ของ dapagliflozin จากการสูบบุหรี่ การอดอาหาร การรับประทานยาสมุนไพร และแอลกอฮอล์

การรบกวนการวิเคราะห์ค่า 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

ไม่แนะนำให้มีการตรวจติดตามผลการควบคุมระดับน้ำตาลด้วยการวิเคราะห์ค่า 1,5-AG เนื่องจากการวัดค่า 1,5-AG เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยที่ได้รับยากลับยับยั้ง SGLT2 นั้นไม่สามารถเชื่อถือได้ ควรใช้วิธีอื่นเพื่อตรวจติดตามผลการควบคุมระดับน้ำตาลแทน

4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

4.6.1 การใช้ในสตรีมีครรภ์

ห้ามใช้ XIGDUO XR ในสตรีมีครรภ์ในไตรมาสที่ 2 และ 3 เพราะเป็นช่วงระยะเวลาที่โตของคนกำลังเจริญวัยเต็มที่ และจากการศึกษาในหนูแรท (rat) ที่ได้รับ dapagliflozin ในระยะที่มีท้องจะเพิ่มอุบัติการณ์ และ/หรือ ความ

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

รุนแรงของการขยายตัวของกรวยไตและหลอดไตในลูกหนู (ดูหัวข้อ 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก)

อย่างไรก็ตาม การศึกษาในหนูแรท และกระต่าย โดยให้ dapagliflozin ในช่วงเวลาที่ตรงกับไตรมาสแรกของการตั้งท้องซึ่งเป็นช่วงที่ยังไม่มีการสร้างอวัยวะเกี่ยวกับไตในคน ไม่พบความเป็นพิษในกระต่ายไม่ว่าจะใช้ขนาดใดในการทดลอง (1191 เท่าของขนาดสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ในคน [MRHD – maximum recommended human dose] ในหนูแรท (rat) ไม่พบว่า dapagliflozin ทำให้ตัวอ่อนตายหรือทำให้เกิดความผิดปกติต่อตัวอ่อน (1441 x MRHD) โดยไม่มีพิษต่อมารดา

การวัดความเข้มข้นของยาในตัวอ่อนในครรภ์ แสดงให้เห็นว่ารกสามารถสกัดกั้น metformin ได้บางส่วน

ยังไม่มีการศึกษาแบบควบคุมที่เพียงพอของการใช้ XIGDUO XR ในสตรีมีครรภ์ ควรหยุดการใช้ XIGDUO XR หากพบว่ามีอาการตั้งครรภ์เกิดขึ้น

4.6.2 การใช้ยาในสตรีระหว่างให้นมบุตร

ห้ามใช้ XIGDUO XR ในสตรีระหว่างให้นมบุตร

ยังไม่มีการศึกษาถึงการให้ยาสูตรผสม XIGDUO XR ในสัตว์ที่กำลังให้นมลูก ในการศึกษาตัวยาแต่ละชนิดแยกกัน ทั้ง dapagliflozin และ metformin ขับออกทางน้ำนมในหนูแรท ที่กำลังให้นมลูก

การได้รับ dapagliflozin ทั้งทางตรงและทางอ้อมในหนูแรท ที่กำลังหย่านมและระหว่างการจัดท้องช่วงปลาย ซึ่งตรงกับช่วงเวลาสำคัญของการเจริญวัยเต็มที่ของไตในหนูแรท จะทำให้ลูกหนูมีไตผิดปกติ และเพิ่มความรุนแรงของการขยายตัวของกรวยไตและหลอดไตในลูกหนูได้ ถึงแม้จะยังไม่ทราบถึงผลกระทบยาวต่อการทำงานของไต การพัฒนาการทำงานของไตในคนเกิดขึ้นตั้งแต่อยู่ในครรภ์มารดาจนถึงอายุ 2 ปี ดังนั้น dapagliflozin อาจทำให้การเจริญเติบโตของไตไม่สมบูรณ์ หากทารกได้รับ dapagliflozin นอกจากนี้แล้ว ผลกระทบในเชิงลบต่อการเติบโตและการเพิ่มน้ำหนักในช่วงให้นมของลูกหนูที่เพิ่งหย่านม แสดงให้เห็นว่าต้องหลีกเลี่ยงการใช้ dapagliflozin ในมารดาในช่วง 2 ปีแรกของเด็กทารกที่เกิด (ดูหัวข้อ 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก)

ยังไม่เป็นที่ทราบแน่นอนว่า dapagliflozin หรือ metformin ถูกขับออกมาทางน้ำนมคนหรือไม่

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี้และการทำงานกับเครื่องจักร

ไม่มีผลการศึกษาของยาต่อความสามารถในการขับขี้และการทำงานกับเครื่องจักร

4.8 อาการไม่พึงประสงค์

4.8.1 การศึกษาทางคลินิก

Dapagliflozin และ Metformin

ในการประเมินความปลอดภัยจากข้อมูลที่ได้จากการวิเคราะห์ผลรวมที่มีการกำหนดไว้ก่อนของการศึกษาระยะสั้นแบบมีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก 8 การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin ร่วมกับ metformin ชนิดออกฤทธิ์ทันที หรือชนิดออกฤทธิ์นาน รวมถึงการศึกษาแบบให้ยาหลายชนิดร่วมกัน (ใช้ metformin เพียงอย่างเดียว ใช้น้ำยาลดน้ำตาลในเลือด DPP4 ร่วมกับ metformin หรืออินซูลิน ร่วมกับ metformin โดย 2 การศึกษาแรก ศึกษาการใช้ยา metformin ร่วมกัน และอีก 2 การศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด (CVD) และผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการรักษาตามปกติ (มีการใช้ metformin เป็นส่วนหนึ่งของการรักษา) จากการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับหรือไม่ได้รับ metformin เฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับ metformin จะเข้าร่วมการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอกรวม 8 การศึกษา มีผู้ป่วย 983 ราย ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ metformin และอีก 1185 คน ได้รับการรักษาด้วยยาหลอกร่วมกับ metformin ทั้ง 8 การศึกษา ใช้เวลารักษาโดยเฉลี่ย 23 สัปดาห์ ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 57 ปี และมีอยู่ 2% ที่อายุมากกว่า 75 ปี เป็นผู้ป่วยชาย 54%, 88% ของผู้ป่วยเป็นคนผิวขาว 6% เป็นชาวเอเชีย และอีก 3% เป็นคนผิวดำหรือแอฟริกันอเมริกัน โดยผู้ป่วยเป็นโรคเบาหวานมาแล้วโดยเฉลี่ย 8 ปี ค่า HbA1c เท่ากับ 8.4% และ 90% ของผู้ป่วยมีการทำงานของไตเป็นปกติ หรือมีภาวะไตทำงานบกพร่องเล็กน้อย และอีก 10% มีภาวะไตทำงานบกพร่องปานกลาง

Dapagliflozin

ประเมินรูปแบบความปลอดภัยของ dapagliflozin ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในการศึกษาทางคลินิกซึ่งรวมผู้ป่วยมากกว่า 1500 รายที่ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin สำหรับข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับการศึกษาทางคลินิก ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ Dapagliflozin ยังได้รับการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวและในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง. ไม่มีข้อมูลในประชากรผู้ป่วยเหล่านี้ที่มีการใช้ขนาดยาคงที่สำหรับยาสูตรผสมของ dapagliflozin/metformin

การได้มาของอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกำหนดไว้ล่วงหน้าจาก 13 การศึกษาระยะสั้น (ระยะเวลาเฉลี่ย 22 สัปดาห์) แบบมีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้งหมด 13 การศึกษา มีผู้ป่วย 2360 รายที่ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 2295 รายได้รับการรักษาด้วยยาหลอก (ไม่ว่าจะเป็นการรักษาเดี่ยวหรือให้ยาร่วมกันกับยารักษาโรคเบาหวานอื่นๆ)

นอกจากนี้ ได้มีการประเมินผลรวมของการศึกษาระยะสั้นแบบมีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก 12 การศึกษา ซึ่งได้รับ dapagliflozin 5 มิลลิกรัม โดยมีผู้ป่วยรวมทั้งสิ้น 1145 คนที่ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin 5 มิลลิกรัม (ระยะเวลาเฉลี่ยเท่ากับ 22 สัปดาห์) และผู้ป่วยอีก 1393 คนได้รับการรักษาด้วยยาหลอก (ระยะเวลาเฉลี่ยเท่ากับ 21 สัปดาห์) ไม่ว่าจะเป็นการรักษาด้วยยาชนิดเดียวหรือได้รับร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานชนิดอื่นๆ

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

ในการศึกษาผลลัพธ์ด้านหัวใจและหลอดเลือด (CV) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (การศึกษา DECLARE) ผู้ป่วย 8574 รายได้รับdapagliflozin 10 มิลลิกรัม และ ผู้ป่วย 8569 รายได้รับยาหลอก ค่ามัธยฐานของเวลาที่ได้รับยา 48 เดือน โดยทั้งหมดคิดเป็นการได้รับ dapagliflozin 30623 ราย-ปี (patient-year)

อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัม ซึ่งได้รับหรือไม่ได้รับ metformin ในการศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 แสดงอยู่ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1: อาการไม่พึงประสงค์จากยาจำแนกตามความถี่และกลุ่มตามระบบอวัยวะ (SOC)

ระบบอวัยวะ	พบบ่อย	พบน้อย	ไม่ทราบ
การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต	การติดเชื้อบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ ^{a,b} การติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะ ^{a,c}		
ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและโภชนาการ		ภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตนจากเบาหวาน ^f	
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง			ผื่น ^{g,h}
ความผิดปกติของกล้ามเนื้อกระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	ปวดหลัง ^d		
ความผิดปกติของไต ทางเดินปัสสาวะ [¶]	อาการถ่ายปัสสาวะบ่อย ^a และปัสสาวะมาก ^{a,e}		

^a ระบุได้จากการศึกษาที่มีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก 8 การศึกษา ซึ่งรวม 2 การศึกษาที่ให้ metformin ร่วมด้วยตั้งแต่แรก 2 การศึกษาที่ให้เพิ่มเข้าไปกับ metformin 1 การศึกษาที่ให้ยาร่วมกับอินซูลิน 1 การศึกษาที่ให้ยาร่วมกับ sitagliptin และ 2 การศึกษาที่ให้ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานชนิดอื่นๆ

^b คำศัพท์อาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ รวมถึง การติดเชื้อราบริเวณช่องคลอดและโรคราแคนดิดา การอักเสบบริเวณส่วนหัวและส่วนปลายของอวัยวะเพศ (balanoposthitis) หัวองคชาตอักเสบจากราแคนดิดา (balanitis candida) มีหนองบริเวณองคชาต (penile) การติดเชื้อขององคชาต มีหนองบริเวณปากช่องคลอด และช่องคลอดอักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย

^c คำศัพท์อาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ รวมถึง การติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะ กระเพาะปัสสาวะอักเสบ ไตและกรวยไตอักเสบ trigonitis การอักเสบของท่อทางเดินปัสสาวะ และต่อมลูกหมากอักเสบ

^d ระบุได้จากการศึกษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัมในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 แบบมีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก 13 การศึกษา ซึ่งรวมการศึกษาที่ใช้ยาเดี่ยว 3 การศึกษา และการศึกษาที่ให้ metformin ร่วมด้วยตั้งแต่แรก 1 การศึกษา การศึกษาที่ให้ metformin เพิ่ม 2 การศึกษา 2 การศึกษาที่ให้ยาร่วมกับอินซูลิน 1 การศึกษาที่ให้ยาร่วมกับ pioglitazone 1

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

การศึกษาที่ให้ยาร่วมกับ sitagliptin 1 การศึกษาที่ให้ยาร่วมกับ glimepiride และ 2 การศึกษาที่ให้ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานชนิดอื่นๆ

- e แสดงแทนคำศัพท์อาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ รวมถึงภาวะปัสสาวะมาก และการเพิ่มขึ้นของปริมาณปัสสาวะ
- f ระบุได้จากการศึกษาผลลัพธ์ด้านหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยความถี่อ้างอิงจากอัตรารายปี
- g ระบุได้จากประสบการณ์หลังการจำหน่ายของ dapagliflozin เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้เป็นการรายงานแบบสมัครใจจากกลุ่มประชากรที่ไม่สามารถระบุขนาดที่แน่นอน จึงไม่สามารถคาดการณ์ความถี่ได้
- g ผื่น หมายถึงถึงศัพท์ที่นิยมใช้ต่อไปนี้ เรียงลำดับตามความถี่ที่ได้รับรายงานในการศึกษาทางคลินิก: ผื่น ผื่นทั่วตัว ผื่นคัน ผื่นดวง ผื่นนูนแดง ผื่นหนอง ผื่นตุ่มพอง ผื่นแดง ในการศึกษาที่มีกลุ่มควบคุมแบบที่ 1 ได้รับยาที่ออกฤทธิ์และยาหลอก (dapagliflozin จำนวน 5936 ราย กลุ่มควบคุมทั้งหมดจำนวน 3403 ราย) ความถี่ของการเกิดผื่นเหมือนกันทั้ง dapagliflozin (1.4%) และกลุ่มควบคุมทั้งหมด (1.4%) ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับความหมายของความถี่ “พบบ่อย”

4.8.2 ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกและข้อมูลหลังจากยาออกจำหน่าย Metformin HCl

ตารางที่ 2 แสดงอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจัดกลุ่มตามระบบอวัยวะร่างกายตามประเภทของความถี่ โดยประเภทของความถี่อ้างอิงข้อมูลที่แสดงในเอกสารข้อมูลสรุปลักษณะผลิตภัณฑ์ metformin ในสหภาพยุโรป

ตารางที่ 2: ความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์จาก Metformin ที่ระบุได้จากข้อมูลการศึกษาและข้อมูลหลังจากยาออกจำหน่าย

ระบบอวัยวะ	พบได้บ่อยมาก	พบบ่อย	พบได้น้อยมาก
ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและโภชนาการ		การขาดวิตามินบี 12	ภาวะเลือดเป็นกรดจากกรดแลคติก
ความผิดปกติของระบบประสาท		การรับรู้รสเปลี่ยน	
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร	อาการแสดงของระบบทางเดินอาหาร ^a		
ความผิดปกติของตับและระบบทางเดินน้ำดี			การทำงานของตับผิดปกติ ตับอักเสบ
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง			ผื่นลมพิษ ผื่นแดง ผื่นคัน

- a อาการแสดงของระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง และไม่อยากอาหาร มักพบได้บ่อยในช่วงแรกของการเริ่มรักษาและคืนสภาพปกติได้เองในผู้ป่วยส่วนใหญ่

4.8.3 รายละเอียดอาการไม่พึงประสงค์เฉพาะ

การติดเชื้อบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์

ในการวิเคราะห์ผลรวมระยะสั้นของการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก 13 การศึกษา มีรายงานการติดเชื้อบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ 5.5% และ 0.6% ในผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม และยาหลอก

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

ตามลำดับ อาการไม่พึงประสงค์ของการติดเชื้อบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ที่ได้รับรายงานจากผู้ป่วยที่รักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัม ทั้งหมดมีอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง โดยอาการส่วนใหญ่มีการตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานค่อนข้างดี และแทบจะไม่มีผลทำให้ต้องหยุดรักษา (0.2% ในผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม เทียบกับ 0% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) มีรายงานการติดเชื้อในผู้หญิง (8.4% ในผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม เทียบกับ 1.2% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) มากกว่าผู้ชาย (3.4% ในผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม เทียบกับ 0.2% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) การติดเชื้อบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ที่ได้รับรายงานมากที่สุด ได้แก่ โรคเชื้อราในบริเวณช่องคลอดและปากช่องคลอดของเพศหญิง และหัวองศาตอักเสบในเพศชาย

ในการศึกษา DECLARE จำนวนของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงของการติดเชื้อบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ มีจำนวนเล็กน้อยและสมดุลกัน คือ 2 (<0.1%) รายในแต่ละกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ

ในการศึกษาผลรวมระยะสั้นมีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก 13 การศึกษา มีรายงานการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (UTI) 4.7% และ 3.5% ของผู้ป่วยที่รักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัม และยาหลอก ตามลำดับ รายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม เกือบทั้งสิ้นเป็นชนิดเล็กน้อยถึงปานกลาง ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานค่อนข้างดี และแทบจะไม่มีผลทำให้ต้องหยุดรักษา (0.2% ในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม เทียบกับ 0.1% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) มีรายงานการติดเชื้อในผู้หญิง (8.5% ในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม เทียบกับ 6.7% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) มากกว่าผู้ชาย (1.8% ในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม เทียบกับ 1.3% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก)

ในการศึกษา DECLARE มีผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงของการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกคือ 79 (0.9%) และ 109 (1.3%) ตามลำดับ

ภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตนที่มีสาเหตุมาจากโรคเบาหวาน (Diabetic ketoacidosis (DKA))

ในการศึกษา DECLARE ที่มีค่ามัธยฐานการได้รับยาเท่ากับ 48 เดือน พบรายงานการเกิด DKA 27 รายในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin และ 12 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก การเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวพบตลอดช่วงการศึกษา ผู้ป่วย 27 รายที่เกิด DKA ในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin มี 22 รายที่ได้รับการรักษาด้วยอินซูลินในช่วงเกิดเหตุการณ์ดังกล่าว โดยปัจจัยกระตุ้น DKA พบดังเช่นเดียวกับที่คาดการณ์ได้ในประชากรผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

Dapagliflozin

การให้ dapagliflozin โดยการรับประทาน แสดงให้เห็นถึงความปลอดภัยและความทนยาได้ดีในอาสาสมัครสุขภาพดีเมื่อให้ยาครั้งเดียวขนาดสูงถึง 500 มิลลิกรัม [50 เท่าของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ในคน (MRHD)] อาสาสมัครเหล่านี้มีระดับกลูโคสในปัสสาวะที่ตรวจพบได้ในช่วงระยะเวลาหนึ่งขึ้นอยู่กับขนาดของยา (อย่างน้อย 5 วัน สำหรับขนาดยา 500 มิลลิกรัม) โดยไม่มีรายงานเกี่ยวกับภาวะร่างกายขาดน้ำ ความดันโลหิตต่ำ หรือความไม่สมดุลของสารอิเล็กโทรไลต์ และไม่มีผลทางคลินิกที่สำคัญต่อช่วง QTc อุบัติการณ์ของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำของกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin คล้ายกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ในการศึกษาทางคลินิกซึ่งมีการให้ dapagliflozin ต่อวันสูงถึง 100 มิลลิกรัม (10 เท่าของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ในคน (MRHD)) ในอาสาสมัครสุขภาพดีและในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ พบอุบัติการณ์ของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำของกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกเล็กน้อย และไม่สัมพันธ์กับขนาดยาที่ให้ อัตราของอาการไม่พึงประสงค์รวมถึงภาวะร่างกายขาดน้ำ หรือความดันโลหิตต่ำในผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin ใกล้เคียงกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และไม่มีการเปลี่ยนแปลงค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ทางห้องปฏิบัติการที่สัมพันธ์กับขนาดยาที่มีความสำคัญทางคลินิก รวมถึงระดับอิเล็กโทรไลต์ในซีรัมและ biomarker ของการทำงานของไต

ในกรณีที่ได้รับยาเกินขนาด ควรเริ่มให้การรักษาระดับประคับประคองที่เหมาะสมตามสภาวะทางคลินิกของผู้ป่วย ยังไม่มีการศึกษาการขจัด dapagliflozin โดยการฟอกไต (hemodialysis)

Metformin HCl

การได้รับ metformin เกินขนาดในขนาดสูงหรือความเสี่ยงจากการได้รับยาอื่นร่วมด้วย อาจนำไปสู่ภาวะ lactic acidosis ซึ่งเป็นภาวะฉุกเฉินทางการแพทย์และต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาล วิธีขจัดแลคเตทและ metformin ที่ได้ผลดีที่สุดคือ การทำ Hemodialysis เคยมีรายงานภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากการได้รับ metformin เกินขนาด แต่ยังไม่มีการศึกษาความสัมพันธ์ที่แน่ชัดของการให้ metformin เกินขนาดกับการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (causal association)

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

กลไกการออกฤทธิ์

XIGDUO XR ประกอบด้วยยารักษาเบาหวานสองชนิด โดยมีกลไกการออกฤทธิ์เสริมกันเพื่อให้สามารถควบคุม น้ำตาลช่วงอดอาหาร (FPG – Fasting plasma glucose) และน้ำตาลหลังอาหาร (PPG – Postprandial plasma glucose) ได้ดีขึ้นในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดย dapagliflozin เป็นสารยับยั้ง SGLT2 และ metformin HCl เป็น biguanide ชนิดหนึ่ง

Dapagliflozin

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

Dapagliflozin เป็นยายับยั้งของ sodium glucose co-transporter 2 – SGLT2 ที่มีความแรง มีความจำเพาะ และเป็นแบบผันกลับได้ ซึ่งช่วยควบคุมระดับน้ำตาลได้ดีขึ้นในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และให้ประโยชน์ต่อหัวใจและไต

การยับยั้ง SGLT2 โดย dapagliflozin ช่วยลดการดูดซึมกลูโคสจากกรองไตในท่อไตร่วมกับการลดการดูดซึมโซเดียมที่นำไปสู่การขับทางปัสสาวะของน้ำตาลกลูโคสและ osmotic diuresis ดังนั้น Dapagliflozin จึงเพิ่มการส่งของโซเดียมไปยังท่อไตส่วนปลายซึ่งเพิ่ม tubuloglomerular feedback และลดความดันภายในตัวโกลเมอรูลัสนี้ร่วมกับ osmotic diuresis นำไปสู่การลด volume overload, ลดความดันโลหิต, และลด preload และ afterload, ซึ่งอาจมีผลดีต่อการปรับปรุงการทำงานของหัวใจและรักษาการทำงานของไต. ผลกระทบอื่น ๆ รวมถึงการเพิ่มขึ้นของ hematocrit และการลดน้ำหนักตัว

ประโยชน์ของหัวใจและไตของ dapagliflozin ไม่ได้ขึ้นอยู่กับผลลดกลูโคสในเลือด นอกเหนือจากผล osmotic diuretic และการยับยั้ง SGLT2 ซึ่งเกี่ยวข้องกับระบบไหลเวียนโลหิตส่งผลกระทบต่อกระบวนการเผาผลาญของกล้ามเนื้อหัวใจ, ion channels, fibrosis, adipokines และกรดยูริกอาจจะเป็นกลไกพื้นฐานของผลประโยชน์หัวใจและไตของ dapagliflozin

Dapagliflozin จึงสามารถปรับระดับของน้ำตาลในพลาสมาให้ดีขึ้นได้ทั้งในภาวะอดอาหารและหลังอาหาร โดยลดการดูดซึมกลับกลูโคสที่ไต ทำให้สามารถขับกลูโคสส่วนเกินออกทางปัสสาวะ การขับน้ำตาลออกนี้ (glucuretic effect) สามารถสังเกตได้หลังจากทานยาครั้งแรก และเป็นไปอย่างต่อเนื่องในช่วงการให้ยา 24 ชั่วโมง และยังคงอยู่ตลอดระยะเวลาของการรักษา ปริมาณกลูโคสที่ขับออกทางไตโดยกลไกนี้ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของกลูโคสในเลือดและค่า GFR ดังนั้นในอาสาสมัครที่มีระดับกลูโคสปกติ และ/หรือมี ค่า GFR ต่ำ ความเข้มข้นของ dapagliflozin จะทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเป็นไปได้น้อย จากเป็นปริมาณของกลูโคสที่ถูกกรองมีขนาดเล็กและสามารถดูดกลับโดย SGLT1 และไม่ได้ปิดกั้นการทำงานของ SGLT2 dapagliflozin ไม่ทำให้การสร้างกลูโคสตามปกติในร่างกายลดลงเพื่อตอบสนองต่อภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ dapagliflozin ออกฤทธิ์โดยไม่ขึ้นต่อการขับอินซูลิน และฤทธิ์ของอินซูลิน จากการศึกษาทางคลินิกในการใช้ dapagliflozin ไประยะหนึ่ง พบว่าการทำงานของเบต้าเซลล์ (HOMA-2) ดีขึ้น

น้ำหนักตัวที่ลดลงส่วนใหญ่เกิดจากการสูญเสียไขมันในร่างกาย รวมถึงไขมันในช่องท้อง (visceral fat) มากกว่าเนื้อเยื่อที่ไม่มีไขมัน (lean tissue) หรือจากการสูญเสียของเหลวโดยแสดงให้เห็นจากการใช้ dual energy X-ray absorptionmetry-DXA และ magnetic resonance imaging-MRI

SGLT2 ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงในไต

Dapagliflozin ไม่ยับยั้งตัวขนส่งกลูโคสอื่นๆ ที่สำคัญในการลำเลียงกลูโคสไปสู่เนื้อเยื่อที่อยู่รอบๆ (peripheral tissues) และมีความจำเพาะเจาะจงกับ SGLT2 มากเป็น 1400 เท่า เมื่อเทียบกับ SGLT1 ซึ่งเป็นตัวลำเลียงที่สำคัญที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการดูดซึมกลูโคสในลำไส้

Metformin HCl

Metformin เป็นยาลดระดับน้ำตาลซึ่งช่วยให้ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 สามารถทนต่อกลูโคสได้ดีขึ้น ช่วยลดพลาสมากลูโคสทั้งในช่วงปกติและหลังอาหาร Metformin ยังช่วยลดการสร้างกลูโคสที่ตับ ลดการดูดซึมกลูโคสที่ลำไส้และเพิ่มประสิทธิภาพตอบสนองของอินซูลินไวขึ้น โดยเพิ่มการจับและการใช้กลูโคสที่อวัยวะส่วนปลาย Metformin ไม่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเหมือนกับยาในกลุ่ม sulfonylureas ทั้งในเป็นผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 หรือในอาสาสมัครสุขภาพดี (ยกเว้นในกรณีพิเศษ ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา) และไม่ทำให้เกิดภาวะอินซูลินในเลือดสูงเกินไป (hyperinsulinemia) การรักษาด้วย Metformin นั้น การหลังของอินซูลินจะไม่เปลี่ยนแปลง ขณะที่ระดับของอินซูลินในช่วงอดอาหาร และการตอบสนองของอินซูลินในพลาสมาตลอดวันอาจลดลงได้

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

5.1.1 ทัวไป

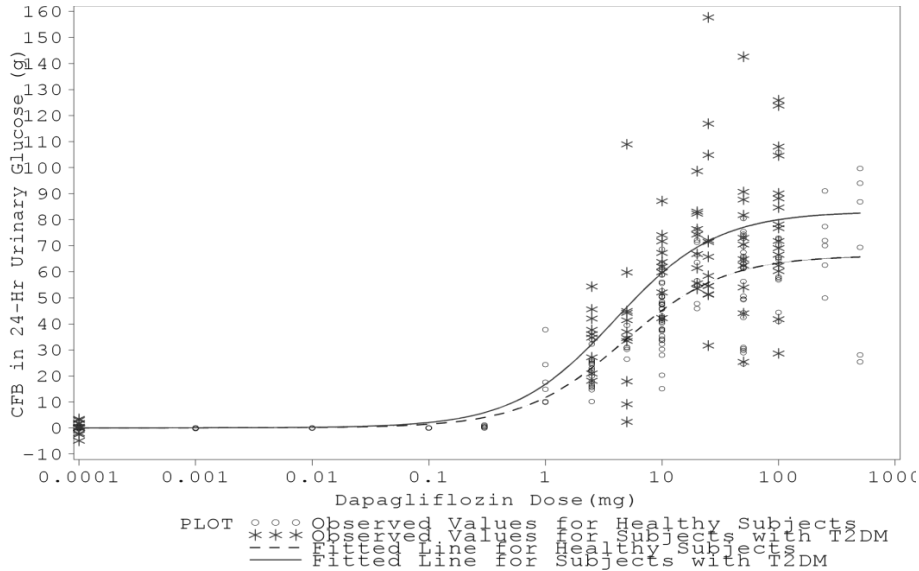
Dapagliflozin

พบปริมาณกลูโคสที่ถูกขับออกมาในปัสสาวะเพิ่มขึ้นในอาสาสมัครสุขภาพดีและในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับ dapagliflozin (รูปที่ 1) ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 12 สัปดาห์ จะมีการขับกลูโคสทางปัสสาวะประมาณ 70 กรัมต่อวัน (เทียบเท่ากับ 280 กิโลแคลอรี/วัน) อัตราการขับกลูโคสใกล้เคียงกับการขับกลูโคสสูงสุดที่พบได้ที่ขนาดของ dapagliflozin 20 มิลลิกรัม/วัน พบว่ามีการขับกลูโคสออกทางปัสสาวะอย่างต่อเนื่อง ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม/วันเป็นเวลา 2 ปี

การขับกลูโคสทางปัสสาวะจากการได้รับ dapagliflozin ยังมีผลให้เกิด osmotic diuresis และเพิ่มปริมาณปัสสาวะ ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัมอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 12 สัปดาห์ จะมีปริมาณของปัสสาวะเพิ่มขึ้นประมาณ 375 มิลลิลิตร/วัน การเพิ่มขึ้นของปริมาณปัสสาวะเกี่ยวข้องกับการเพิ่มการขับโซเดียมทางปัสสาวะเล็กน้อยและชั่วคราว ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของโซเดียมในซีรัม

มีการขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้นเป็นการชั่วคราว (3-7 วัน) และมีผลทำให้ความเข้มข้นของกรดยูริกในซีรัมลดลง ณ สัปดาห์ที่ 24 การลดความเข้มข้นของกรดยูริกในซีรัมอยู่ในช่วง 0.33 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ถึง 0.87 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

รูปที่ 1 แผนภูมิแสดงการกระจายของปริมาณกลูโคสในปัสสาวะที่เปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานในเวลา 24 ชั่วโมงกับขนาดยา Dapagliflozin ที่ได้รับในอาสาสมัครสุขภาพดีและในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (semi-log plot)



การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ

การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี dapagliflozin ไม่มีความสัมพันธ์กับการทำให้ช่วง QTc ยาวนานขึ้นอย่างมีความสำคัญทางคลินิกที่ขนาดยาต่อวันสูงถึง 150 มิลลิกรัม (15 เท่าของขนาดยาแนะนำ) นอกจากนี้ยังไม่พบว่าการได้รับ dapagliflozin ที่ขนาดยาสูงถึง 500 มิลลิกรัม ครั้งเดียว (50 เท่าของขนาดยาแนะนำ) มีผลต่อช่วง QTc ที่มีความสำคัญทางคลินิกในอาสาสมัครสุขภาพดี

5.1.2 ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิก

ประสิทธิภาพทางคลินิก

ประสิทธิภาพในการควบคุมระดับน้ำตาล

มีการศึกษาการใช้ยาร่วมกันระหว่าง dapagliflozin และ metformin XR ในผู้ป่วยที่มีการควบคุมอาหารและการออกกำลังกายที่ไม่ดีพอ การศึกษาการใช้ยาร่วมกันระหว่าง dapagliflozin และ metformin XR ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งมีการควบคุมที่ไม่ดีพอเมื่อใช้ Metformin เป็นยาเดี่ยวในการรักษา การใช้ metformin ร่วมกับกลุ่ม sulfonylureas การใช้ยับยั้ง DPP4 (ให้ร่วมหรือไม่ให้ร่วมกับ metformin) หรืออินซูลิน (ให้ร่วมหรือไม่ให้ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานชนิดอื่นๆ) และเปรียบเทียบกับการใช้ยากกลุ่ม sulfonylureas ร่วมกับ metformin ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดีพอจากการใช้ metformin เพียงอย่างเดียว

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

การรักษาด้วย dapagliflozin ร่วมกับ metformin ในทุกขนาดยาให้ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานที่ สัปดาห์ 24 ของ HbA1c และระดับกลูโคสในพลาสมาช่วงอดอาหารดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีความสำคัญคลินิกเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม มีการศึกษาการให้ยาร่วมระหว่าง dapagliflozin และ metformin ชนิดออกฤทธิ์ทันที โดยให้ร่วมกับ saxagliptin ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่สามารถควบคุมน้ำตาลได้ได้ดีด้วย metformin ให้ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงจากแรกรับที่ สัปดาห์ 24 ของ HbA1c และระดับกลูโคสในพลาสมาช่วง อดอาหารดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและมีความสำคัญทางคลินิกเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

ฤทธิ์การลดน้ำตาลที่เกี่ยวข้องทางคลินิกยังคงอยู่ในการรักษาในระยะยาวที่ยืดระยะเวลาไปถึง 208 สัปดาห์ การลดลงของค่า HbA1c พบในทุกกลุ่มย่อยรวมทั้งเพศ อายุ เชื้อชาติ ระยะเวลาที่เป็นโรค และค่าดัชนีมวลกาย (BMI) พื้นฐาน

นอกจากนี้ ที่ สัปดาห์ 24 พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยน้ำหนักตัวที่ลดลงจากค่าพื้นฐานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่ม dapagliflozin ร่วมกับ metformin เมื่อเทียบกับยาหลอก การลดลงของน้ำหนักตัวจะยังคงอยู่เมื่อยืดเวลารักษาในระยะยาวจนถึง 208 สัปดาห์

ในการศึกษาทางคลินิกแบบเฉพาะ น้ำหนักตัวที่ลดลงมีส่วนใหญ่จากการลดลงของมวลรวมของไขมันในร่างกาย ซึ่งวัดด้วย DXA ยังพบว่าการใช้ dapagliflozin วันละ 2 ครั้ง เพิ่มเติมไปจากการรักษาด้วย metformin ให้ผลดีและปลอดภัยในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2

นอกจากนี้ได้ศึกษาการใช้ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม หรือยาหลอกในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจ (ประมาณ 37% ของผู้ป่วยในการศึกษาทั้ง 2 การศึกษานี้ ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัมหรือยาหลอกร่วมกับ metformin [โดยมีหรืออาจไม่มีอินซูลิน]) และผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูง (ประมาณ 90% ของผู้ป่วยในการศึกษาทั้ง 2 ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัมหรือยาหลอกร่วมกับ metformin)

ในการศึกษา 2 การศึกษา ที่ให้ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจ พบว่าค่า HbA1c ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และน้ำหนักตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ที่ สัปดาห์ 24 ค่าความดันโลหิตซิสโตลิก ขณะนั่งลดลงในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัม เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก โดยผลยังคงอยู่ไปจนถึงสัปดาห์ที่ 104

ในการศึกษา 2 การศึกษาที่ใช้ dapagliflozin 10 มิลลิกรัมในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูง พบว่าค่าเฉลี่ยความดันโลหิตซิสโตลิกขณะนั่งลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อใช้ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม ร่วมกับยารักษาเบาหวานชนิดรับประทานอื่นๆ และยารักษาความดันโลหิตสูง (ยาในกลุ่ม angiotensin-converting

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

enzyme inhibitor [ACEi] หรือ angiotensin receptor blocker [ARB] ในการศึกษาหนึ่ง และ ACE หรือ ARB ร่วมกับยารักษาความดันโลหิตสูงตัวอื่นในอีกการศึกษา) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยาหลอกที่สัปดาห์ 12

การเริ่มต้นการรักษาโดยใช้ Dapagliflozin ร่วมกับ Metformin

ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนจำนวน 1236 คนและมีการควบคุมโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ไม่เพียงพอ (ค่า HbA1c $\geq 7.5\%$ และ $\leq 12\%$) ร่วมอยู่ในการศึกษาแบบควบคุมเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของการเริ่มต้นการรักษาด้วย dapagliflozin ขนาด 5 มิลลิกรัม หรือ 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ metformin ชนิดออกฤทธิ์นาน (XR)

ในการศึกษาหนึ่ง ผู้ป่วย 638 คน ได้รับการคัดเลือกแบบสุ่มให้เข้าร่วมการรักษาเป็น 1 ใน 3 กลุ่มการรักษาต่อไปนี้ หลังจากที่ได้รับรักษานำมาก่อนเป็นเวลา 1 สัปดาห์ คือกลุ่มที่ใช้ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม และ metformin XR (มากที่สุด 2000 มิลลิกรัม/วัน) หรือ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม ร่วมกับยาหลอก หรือ metformin XR (สูงสุดวันละ 2000 มิลลิกรัม) ร่วมกับยาหลอก โดยเพิ่มขนาด metformin ขึ้นทุกสัปดาห์อีก 500 มิลลิกรัม เท่าที่ผู้ป่วยจะรับได้ จนถึงขนาด 2000 มิลลิกรัม

การรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ metformin มีผลให้ค่า HbA1c และค่า FPG ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยาเพียงตัวเดียว และน้ำหนักตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับการได้รับ metformin เพียงอย่างเดียว (ตารางที่ 3 รูปที่ 2 และ 3) การรักษาโดยใช้ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม เป็นยาเดี่ยว ทำให้ค่า FPG ดีขึ้นและน้ำหนักตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับรักษาด้วย metformin เพียงอย่างเดียว และทำให้ค่า HbA1c ลดลงได้ไม่น้อยไปกว่า (non-inferior to) การรักษาด้วย metformin เพียงอย่างเดียวเช่นกัน ในการศึกษาแบบปกปิดสองทาง 24 สัปดาห์ อัตราส่วนของผู้ป่วยที่ต้องได้รับความช่วยเหลือหรือหยุดการรักษาเนื่องจากไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาล (ปรับค่าพื้นฐานของ HbA1c) พบว่ามีจำนวนสูงกว่าในกลุ่มที่ใช้ metformin ร่วมกับยาหลอก (13.5%) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ใช้ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม ร่วมกับยาหลอก และกลุ่มที่ใช้ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ metformin (7.8% และ 1.4%)

ตารางที่ 3: ผลในระยะ 24 สัปดาห์ (LOCF*) ในการศึกษาแบบควบคุมด้วยยาที่ออกฤทธิ์ที่มีการใช้ Dapagliflozin เริ่มต้นในการรักษาร่วมกับการใช้ Metformin XR

ตัวแปรด้านประสิทธิผล (Efficacy Parameter)	Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม + Metformin XR N=211 [†]	Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม N=219 [†]	Metformin XR N=208 [†]
HbA1c (%)			
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	9.10	9.03	9.03
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡])	-1.98	-1.45	-1.44

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

ตัวแปรด้านประสิทธิผล (Efficacy Parameter)	Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม + Metformin XR N=211 [†]	Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม N=219 [†]	Metformin XR N=208 [†]
ความแตกต่างเมื่อเทียบกับ dapagliflozin (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡]) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.53 [§] (-0.74, -0.32)		
ความแตกต่างเมื่อเทียบกับ Metformin (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡]) (ค่าความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.54 [§] (-0.75, -0.33)	-0.01 [¶] (-0.22, 0.20)	
ร้อยละของผู้ป่วยที่มีค่า HbA1c <7% ที่ปรับค่าพื้นฐานแล้ว	46.6% [#]	31.7%	35.2%
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานของ HbA1c ในผู้ป่วยที่มีค่าพื้นฐานของ HbA1c ≥9% (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว [‡])	-2.59 [#]	-2.14	-2.05
FPG (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)			
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	189.6	197.5	189.9
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡])	-60.4	-46.4	-34.8
ความแตกต่างเมื่อเทียบกับ dapagliflozin (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡]) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-13.9 [§] (-20.9, -7.0)		
ความแตกต่างเมื่อเทียบกับ Metformin (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡]) (ค่าความเชื่อมั่นที่ 95%)	-25.5 [§] (-32.6, -18.5)	-11.6 (-18.6, -4.6)	
น้ำหนักร่างกาย (กิโลกรัม)			
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	88.56	88.53	87.24
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡])	-3.33	-2.73	-1.36
ความแตกต่างเมื่อเทียบกับ Metformin (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡]) (ค่าความเชื่อมั่นที่ 95%)	-1.97 [§] (-2.64, -1.30)	-1.37 [§] (-2.03, -0.71)	

* LOCF ค่าการสังเกตหลังสุดจากการศึกษาที่ใช้ต่อไป (ก่อนการให้การรักษาเพิ่มสำหรับผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาเพิ่ม)

† ผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มทั้งหมดซึ่งได้รับยาอย่างน้อย 1 ครั้งระหว่างการศึกษานิตกปิดสองทางในระยะสั้น

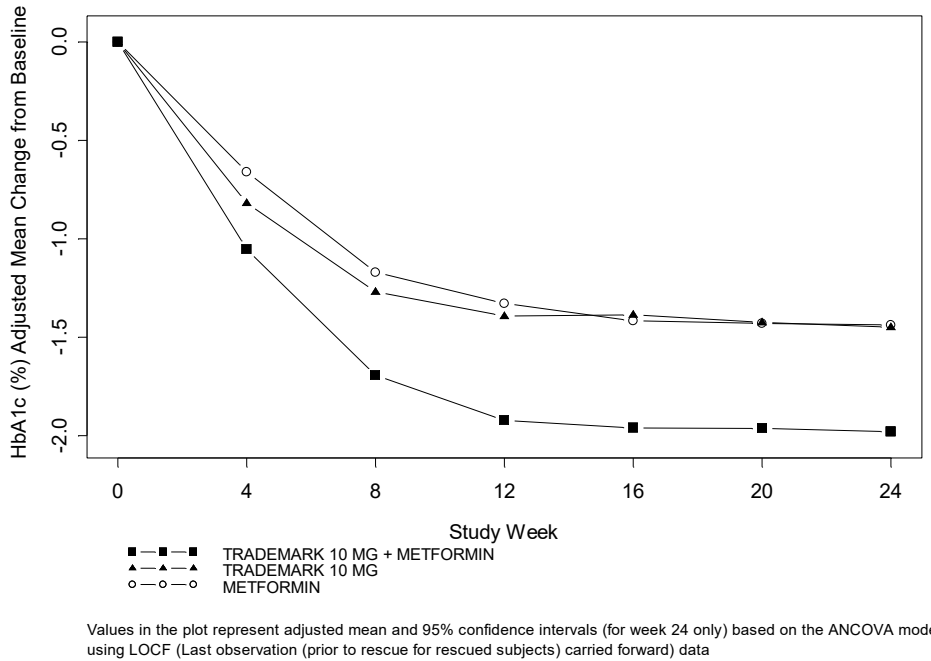
‡ Least squares mean adjusted for baseline value

§ p-value <0.0001

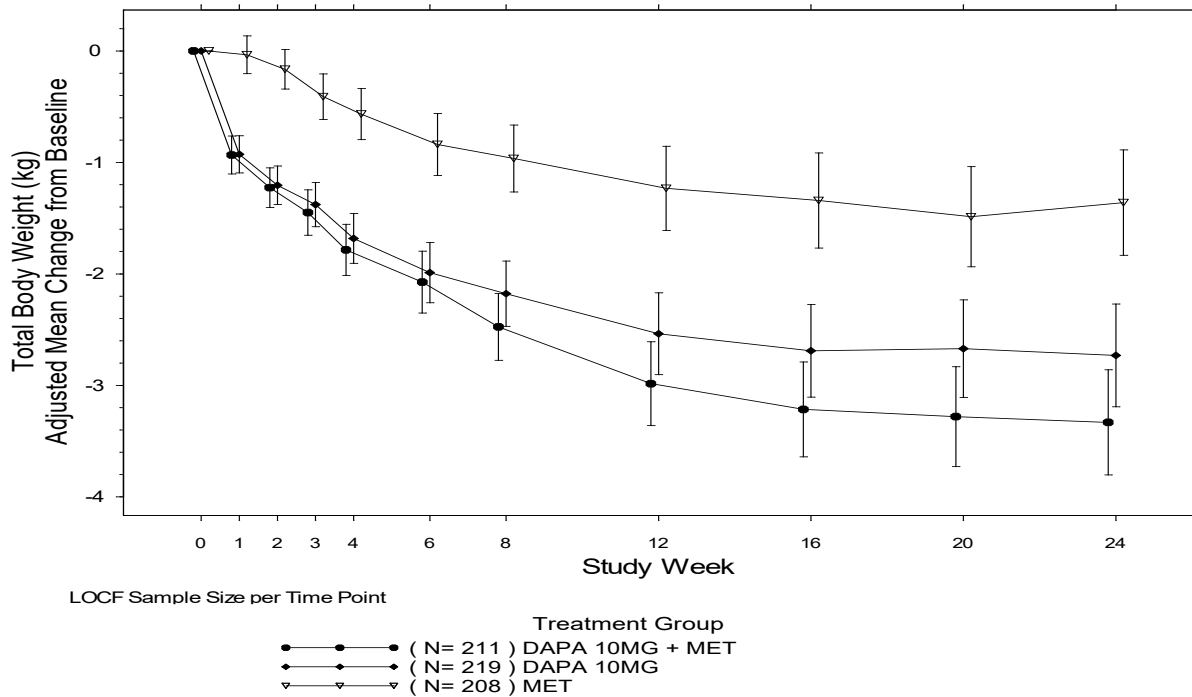
¶ ผลลัพธ์ไม่ด้อยกว่าเมื่อเทียบกับ metformin

p-value <0.05

รูปที่ 2: ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของ HbA1c (%) จากค่าพื้นฐานที่มีการปรับค่าแล้วกับระยะเวลา (LOCF) ในการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาที่ออกฤทธิ์ของ Dapagliflozin ร่วมกับ Metformin XR ตั้งแต่เริ่มการรักษาเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์



รูปที่ 3 : ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวทั้งหมด (กิโลกรัม) จากค่าพื้นฐานที่มีการปรับค่าแล้วกับระยะเวลา (LOCF^a) ในการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาที่ออกฤทธิ์ของ Dapagliflozin ร่วมกับ Metformin XR ตั้งแต่เริ่มการรักษาเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์



^a LOCF: last observation (prior to rescue for rescued patients) carried forward

Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean change from baseline

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

มีอีกการศึกษาหนึ่งใช้เวลา 24 สัปดาห์ เพื่อประเมินการให้ dapagliflozin 5 มิลลิกรัม ร่วมกับ metformin XR พบว่ามีความเกี่ยวข้องกับทางคลินิกและและค่าตัวแปรต่างๆ ของระดับน้ำตาลที่ขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการใช้ยาเดี่ยว dapagliflozin ขนาด 5 มิลลิกรัม และยาเดี่ยว metformin XR

การให้ Dapagliflozin เพิ่มร่วมกับ Metformin

ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้งหมด 546 รายที่มีการควบคุมน้ำตาลได้ไม่ดีพอ (ค่า HbA1c $\geq 7\%$ และ $\leq 10\%$) เข้าร่วมในการศึกษาแบบควบคุมที่มียาหลอกเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ โดยมีระยะเวลาติดตามไป 78 สัปดาห์ แบบปกปิด เพื่อประเมินผลของ dapagliflozin ร่วมกับ metformin ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย metformin ที่ขนาดยาอย่างน้อย 1500 มิลลิกรัม ต่อวัน ได้รับการสุ่มหลังจากเสร็จสิ้นช่วงเตรียมตัวก่อนเข้าสู่การศึกษาที่ได้รับยาหลอกแบบปกปิดทางเดียวเป็นเวลา 2 สัปดาห์ หลังจากช่วงเตรียมตัวก่อนเข้าสู่การศึกษา ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติเข้าเกณฑ์จะถูกสุ่มให้ได้รับ dapagliflozin ขนาด 2.5, 5, หรือ 10 มิลลิกรัม หรือยาหลอก เพิ่มจากขนาดของ metformin ที่ใช้รักษาอยู่

เมื่อเพิ่ม dapagliflozin 10 มิลลิกรัม ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการรักษาด้วย metformin มีผลทำให้ค่า HbA1c, FPG ดีขึ้นและน้ำหนักตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก ณ สัปดาห์ที่ 24 (ดูตารางที่ 4) ณ สัปดาห์ที่ 102 ค่าเฉลี่ยของความเปลี่ยนแปลงที่ปรับแล้วจากค่าพื้นฐานของค่า HbA1c (รูปที่ 4), FPG และ น้ำหนักตัวมีค่าเท่ากับ -0.78% , -24.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ 2.81 กิโลกรัม ตามลำดับสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัมร่วมกับ metformin ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอกร่วมกับ metformin พบว่ามีค่าดังกล่าวเปลี่ยน 0.02% , -10.4 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ 0.67 กิโลกรัม โดยใช้วิธีวิเคราะห์แบบ longitudinal repeated measures โดยไม่รวมข้อมูลหลังจากให้การช่วยเหลือ (การรักษาเพิ่ม) มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการช่วยเหลือหรือต้องหยุดยาเนื่องจากไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในระยะการรักษา 24 สัปดาห์ แบบปกปิดสองทาง (ปรับค่าพื้นฐานของ HbA1c) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ metformin (15%) มีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ใช้ dapagliflozin ร่วมกับ metformin (4.4%) ณ สัปดาห์ที่ 102 จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ metformin (60.1%) ที่ต้องได้รับการรักษาช่วยเหลือมีมากกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ metformin (44.0%)

ตารางที่ 4: ผลในระยะ 24 สัปดาห์ (LOCF*) ของการศึกษาแบบควบคุมที่มียาหลอก ในการให้ Dapagliflozin ร่วมกับ Metformin

ตัวแปรด้านประสิทธิผล (Efficacy Parameter)	Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม + Metformin N=135 [†]	ยาหลอก + Metformin N=137 [†]
HbA1c (%)		

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

ตัวแปรด้านประสิทธิผล (Efficacy Parameter)	Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม + Metformin N=135 [†]	ยาหลอก + Metformin N=137 [†]
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	7.92	8.11
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡])	-0.84	-0.30
ความแตกต่างเมื่อเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡]) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.54 [§] (-0.74, -0.34)	
ร้อยละของผู้ป่วยที่มีค่า HbA1c <7% ที่ปรับค่าพื้นฐานแล้ว	40.6% [¶]	25.9%
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานของ HbA1c ในผู้ป่วยที่มีค่าพื้นฐานของ HbA1c ≥9% (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับแล้ว [‡])	-1.32 [¶] (N= 18)	-0.53 (N= 22)
FPG (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	156.0	165.6
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน ณ สัปดาห์ที่ 24 (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡])	-23.5	-6.0
ความแตกต่างเมื่อเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡]) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-17.5 [§] (-25.0, -10.0)	
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน ณ สัปดาห์ที่ 1 (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡])	-16.5 [§] (N=115)	1.2 (N=126)
น้ำหนักร่างกาย (กิโลกรัม)		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	86.28	87.74
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡])	-2.86	-0.89
ความแตกต่างเมื่อเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡]) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-1.97 [§] (-2.63, -1.31)	

* LOCF ค่าการสังเกตครั้งสุดท้ายจากการศึกษาที่ใช้ต่อไป (ก่อนการให้การรักษาเพิ่มสำหรับผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาเพิ่ม)

[†] ผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มทั้งหมดซึ่งได้รับอย่างน้อย 1 ครั้งระหว่างการศึกษานิตปกปิดสองทางในระยะสั้น

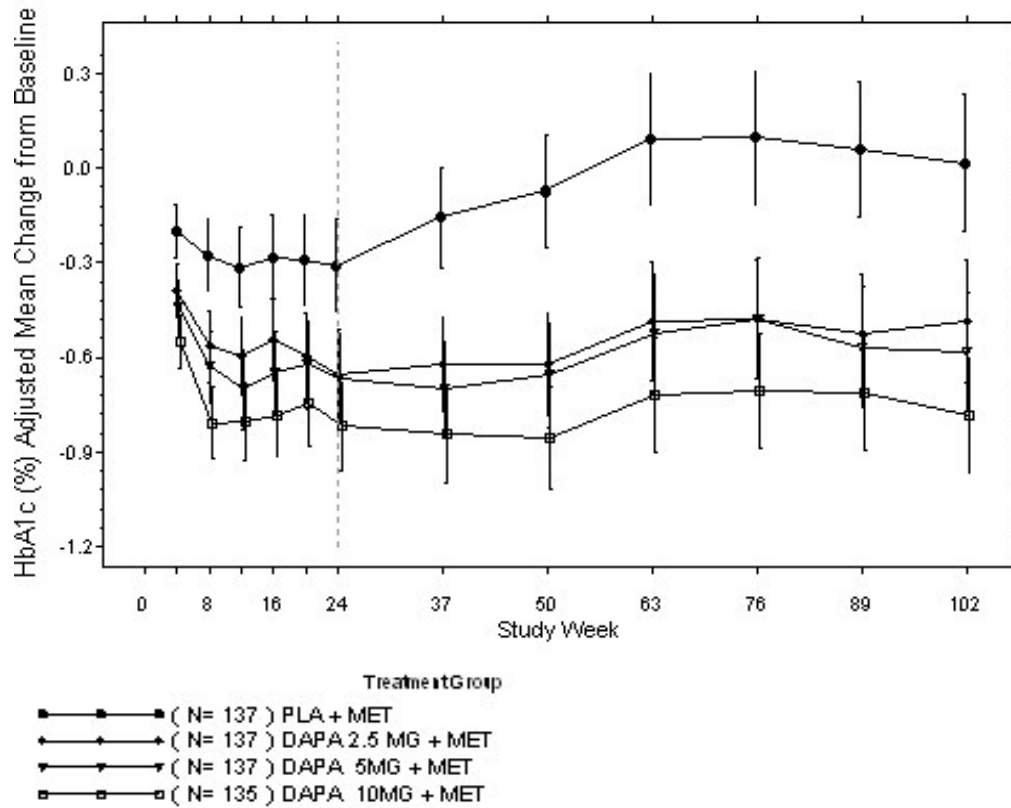
[‡] Least squares mean adjusted for baseline value

[§] p-value <0.0001 เทียบกับ ยาหลอก + metformin

[¶] p-value <0.05 เทียบกับ ยาหลอก + metformin

รูปที่ 4: ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของ HbA1c (%) จากค่าพื้นฐานที่มีการปรับค่าแล้ว ในการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอกของการรักษาด้วย Dapagliflozin ร่วมกับ Metformin เป็นระยะเวลา 102 สัปดาห์ (วิเคราะห์โดย longitudinal repeated measures analysis ซึ่งไม่รวมข้อมูลหลังให้การรักษาเพิ่ม)

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข



Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean change from baseline

การให้ Dapagliflozin วันละ 2 ครั้งร่วมกับ Metformin

ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้งหมด 399 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วย metformin เพียงอย่างเดียว และมีการควบคุมน้ำตาลได้ไม่ดีพอ ได้รับการสุ่มให้เข้าร่วมการศึกษาแบบควบคุมที่มียาหลอกเป็นระยะเวลา 16 สัปดาห์ เพื่อประเมินผลของการใช้ dapagliflozin ขนาด 2.5 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง และขนาด 5 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งในผู้ป่วยที่ได้รับ metformin อยู่แล้ว โดยสุ่มแยกผู้ป่วยด้วยค่าของ HbA1c <7% (ประมาณ 15 % ของจำนวนผู้ป่วย) และ HbA1c ≥7% (ประมาณ 85% ของจำนวนผู้ป่วย) ผู้ป่วยที่ได้รับ metformin ที่ขนาดยาอย่างน้อย 1500 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ในช่วงเตรียมตัวก่อนเข้าสู่การศึกษาแบบปกปิดทางเดียว ได้รับการสุ่มให้ได้รับ dapagliflozin 5 มิลลิกรัม หรือ 2.5 มิลลิกรัม หรือยาหลอก วันละ 2 ครั้ง มีการศึกษาแบบปกปิดสองทางเพิ่มเติม โดยผู้ป่วยได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมด้วยกับ metformin เพื่อเป็นกลุ่มควบคุมในการประเมินการตอบสนองของการใช้ยา ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin วันละครั้งนี้ นำมาใช้เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยาหลอกร่วมกับ metformin เท่านั้น

จากการศึกษาการใช้ dapagliflozin 5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ metformin พบว่าค่า HbA1c และ FPG ดีขึ้นและน้ำหนักตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับการใช้ยาหลอกวันละ 2 ครั้ง ณ สัปดาห์ที่ 16 และให้ผลในการเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลและน้ำหนักตัวเช่นเดียวกับการใช้ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง (ดูตารางที่ 5) พบว่าการรักษาด้วย dapagliflozin 2.5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งร่วมกับ metformin ทำให้ค่า HbA1c

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (-0.52 %) เมื่อเทียบกับใช้ยาหลอกวันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ metformin (-0.30 %) ณ สัปดาห์ที่ 16 ($p < 0.05$)

ตารางที่ 5: ผลในระยะ 16 สัปดาห์ (LOCF*) ของการศึกษาแบบควบคุมที่มียาหลอก ในการให้ Dapagliflozin วันละ 2 ครั้งร่วมกับ Metformin

ตัวแปรด้านประสิทธิผล (Efficacy Parameter)	Dapagliflozin วันละ 2 ครั้ง + Metformin N=99 [†]	ยาหลอก วันละ 2 ครั้ง + Metformin N=101 [†]
HbA1c (%)		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	7.79	7.94
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡])	-0.65	-0.30
ความแตกต่างเมื่อเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡]) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.35 [§] (-0.52, -0.18)	
ร้อยละของผู้ป่วยที่มีค่า HbA1c >7.0% ที่ค่าพื้นฐาน และมีค่า HbA1c <7% ที่ปรับค่าพื้นฐาน ณ สัปดาห์ที่ 16	38.2 [¶] (N=90)	21.4 (N=87)
FPG (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	155.3	157.8
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน ณ สัปดาห์ที่ 16 (ค่าเฉลี่ยที่ ปรับแล้ว [‡])	-25.6	-10.4
ความแตกต่างเมื่อเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡]) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-15.3 [§] (-21.4, -9.1)	
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน ณ สัปดาห์ที่ 1 (ค่าเฉลี่ยที่ปรับ แล้ว [‡])	-14.7	2.0
น้ำหนักร่างกาย (กิโลกรัม)		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	93.62	88.82
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡])	-2.74	-0.86
ความแตกต่างเมื่อเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡]) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-1.88 [#] (-2.52, -1.24)	

* LOCF ค่าการสังเกตครั้งสุดท้ายจากการศึกษาที่ใช้ต่อไป (ก่อนการให้การรักษาเพิ่ม สำหรับผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาเพิ่ม)

† ผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มทั้งหมดซึ่งได้รับยาอย่างน้อย 1 ครั้งระหว่างการศึกษาชนิดปกปิดสองทางในระยะสั้น

‡ Least squares mean adjusted for baseline value

§ p-value <0.0001 เทียบกับ ยาหลอก + metformin

¶ p-value <0.05 เทียบกับ ยาหลอก + metformin

ร้อยละของการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัวได้รับการวิเคราะห์ให้เป็นจุดยุติตรง (p-value <0.0001) และค่าเปลี่ยนแปลงสัมบูรณ์
ของน้ำหนักตัวเป็น กิโลกรัม วิเคราะห์ด้วยค่า nominal p-value (nominal p-value <0.001)

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

สัดส่วนของผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาเนื่องจากไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในระยะเวลา 16 สัปดาห์ของการรักษาแบบปกปิดสองทาง (ปรับค่าพื้นฐานของ HbA1c) พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกวันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ metformin (5.0%) มีค่าสูงกว่ากลุ่มที่รักษาด้วย dapagliflozin 2.5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ metformin (1%) ไม่พบผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin 5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ metformin ต้องหยุดการรักษาเนื่องจากการควบคุมน้ำตาลได้ไม่ดีพอ

การศึกษาที่ให้ glipizide เป็นกลุ่มควบคุม โดยให้ยาร่วมกับ Metformin

ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้งหมด 816 ราย ที่ควบคุมน้ำตาลได้ไม่ดีพอ (HbA1c >6.5 และ ≤10%) ได้รับการสุ่มให้เข้าร่วมการศึกษาเป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ ชนิด non-inferiority study ที่มี glipizide เป็นกลุ่มควบคุม โดยมีระยะเวลายืดออกไปอีก 156 สัปดาห์ เพื่อประเมินผลของ dapagliflozin ในการให้ยาร่วมกับ metformin ผู้ป่วยที่ได้รับ metformin อยู่แล้วที่ขนาดยาอย่างน้อย 1500 มิลลิกรัมต่อวัน ได้รับการสุ่มหลังจากเสร็จสิ้นช่วงเตรียมตัวก่อนเข้าสู่การศึกษาที่ได้รับยาหลอกเป็นเวลา 2 สัปดาห์ให้ได้รับ glipizide หรือ dapagliflozin (5 มิลลิกรัมหรือ 2.5 มิลลิกรัมตามลำดับ) และค่อยๆ เพิ่มขนาดของยาขึ้นตลอดเวลา 18 สัปดาห์ เพื่อให้ควบคุมระดับน้ำตาลได้ดี (FPG <110 มิลลิกรัม/เดซิลิตร, <6.1 มิลลิโมล/ลิตร) หรือถึงระดับขนาดยาสูงสุด (ไม่เกินขนาดยา glipizide 20 มิลลิกรัม และ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม) เท่าที่ผู้ป่วยสามารถรับได้ หลังจากนั้นให้ขนาดยาคงที่ ยกเว้นจะปรับขนาดยาเพื่อป้องกันภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ในการศึกษาจนถึงสัปดาห์ที่ 104 ไม่มีการรักษาเพิ่มเติมสำหรับผู้ที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ แต่จะมีให้ในระหว่างสัปดาห์ที่ 105 และ 208

เมื่อสิ้นสุดระยะเวลาการปรับขนาดยา 87% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin ที่ได้รับการปรับขนาดยาถึงขนาดสูงสุดของการรักษา (10 มิลลิกรัม) เทียบกับ 73% ที่ได้รับการรักษาด้วย glipizide (20 มิลลิกรัม) dapagliflozin มีผลให้ค่าเฉลี่ยของ HbA1c ลดลงจากค่าพื้นฐานถึงสัปดาห์ที่ 52 (LOCF) มีความคล้ายคลึงเมื่อเทียบกับ glipizide ดังนั้น แสดงให้เห็นถึงความไม่ด้อยกว่า (non-inferiority) (ตารางที่ 6) การรักษาด้วย dapagliflozin มีผลทำให้น้ำหนักตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญจากค่าพื้นฐานถึงสัปดาห์ที่ 52 เมื่อเทียบกับค่าเฉลี่ยของน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ glipizide

ณ สัปดาห์ที่ 104 และ 208 ค่าเฉลี่ยของ HbA1c ที่เปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานที่ได้ปรับแล้วเท่ากับ -0.32% และ -0.10% และการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว คือ -3.70 และ -3.95 กิโลกรัมตามลำดับ ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin ค่าเฉลี่ยของ HbA1c ที่เปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานที่ได้ปรับแล้วเท่ากับ -0.14% และ 0.20% ตามลำดับ และการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวเท่ากับ 1.36 และ 1.12 กิโลกรัมตามลำดับในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย glipizide โดยใช้วิธีวิเคราะห์แบบ longitudinal repeated measures (รูปที่ 6 และ 7) ผู้ป่วยที่น้ำหนักตัวลดลง ≥5% (ค่าที่ปรับแล้ว) ที่สัปดาห์ 104 และ 208 มีค่าเท่ากับ 23.8% และ 51.0% ตามลำดับในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin และ 2.8% และ 9.9% ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย glipizide

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

เมื่อถึงสัปดาห์ที่ 52, 104 และ 208 สัดส่วนของผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาเนื่องจากไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ (ค่าที่ปรับจากค่าพื้นฐานของ HbA1c) พบว่ากลุ่มที่ได้รับ glipizide ร่วมกับ metformin (3.6%, 21.6% และ 44.9% ตามลำดับ) มีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin ร่วมกับ metformin (0.2%, 14.5% และ 39.4% ตามลำดับ) ณ สัปดาห์ที่ 52, 104 และ 208 ตามลำดับ มีสัดส่วนที่น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญของผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin (3.5%, 4.3% และ 5.0%) ที่เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างน้อยหนึ่งครั้ง เมื่อเทียบกับ glipizide (40.8%, 47.0% และ 50.0%)

ตารางที่ 6: ผลของการศึกษาที่สัปดาห์ที่ 52 (LOCF*) ในการศึกษาแบบ กลุ่มควบคุมด้วยยาที่ออกฤทธิ์ (active-controlled) เปรียบเทียบ Dapagliflozin กับ Glipizide ในการใช้ร่วมกับ Metformin

ตัวแปรด้านประสิทธิผล (Efficacy Parameter)	Dapagliflozin + Metformin N=400 [†]	Glipizide + Metformin N=401 [†]
HbA1c (%)		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	7.69	7.74
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡])	-0.52	-0.52
ความแตกต่างเมื่อเทียบกับ Glipizide + Metformin (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡]) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	0.00 [§] (-0.11, 0.11)	
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	88.44	87.60
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡])	-3.22	1.44
ความแตกต่างเมื่อเทียบกับ Glipizide + Metformin (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡]) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-4.65 [¶] (-5.14, -4.17)	
ร้อยละของผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวลดลง $\geq 5\%$ (ปรับค่ากลาง) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	33.3% [¶] (28.7, 37.9)	2.5% (1.0, 4.0)

* LOCF ค่าการสังเกตครั้งสุดท้ายจากการศึกษาที่ใช้ต่อไป

[†] ผู้ป่วยได้รับการสุ่มและได้รับการรักษาโดยมีการวัดประสิทธิผลที่ค่าพื้นฐานและหลังได้รับยาอย่างน้อย 1 ครั้ง

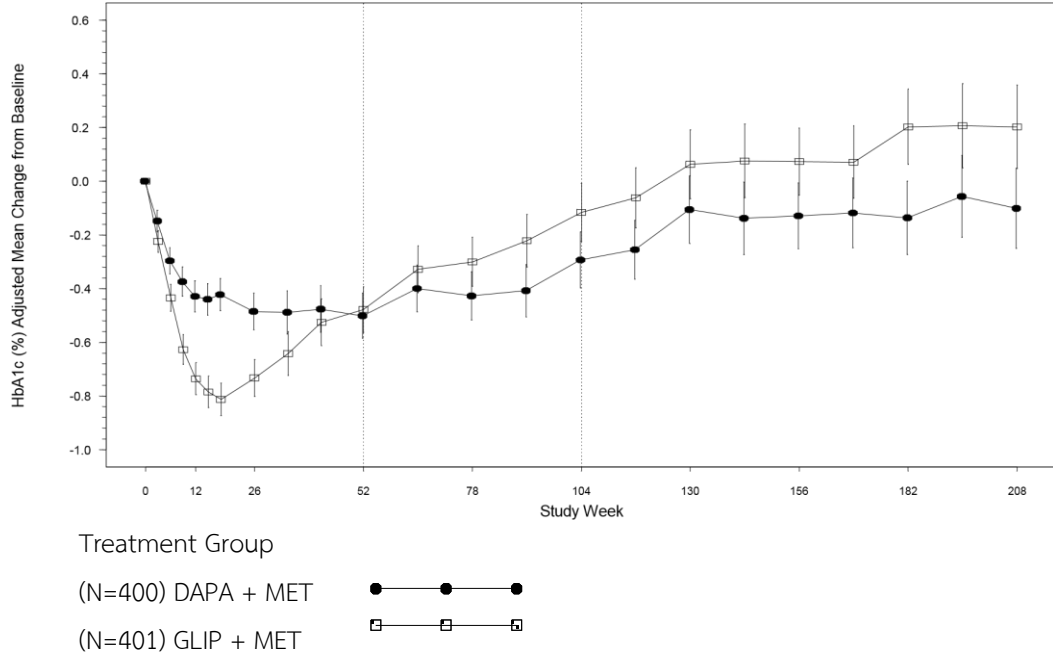
[‡] Least squares mean adjusted for baseline value

[§] Non-inferior to glipizide + metformin

[¶] p-value <0.0001

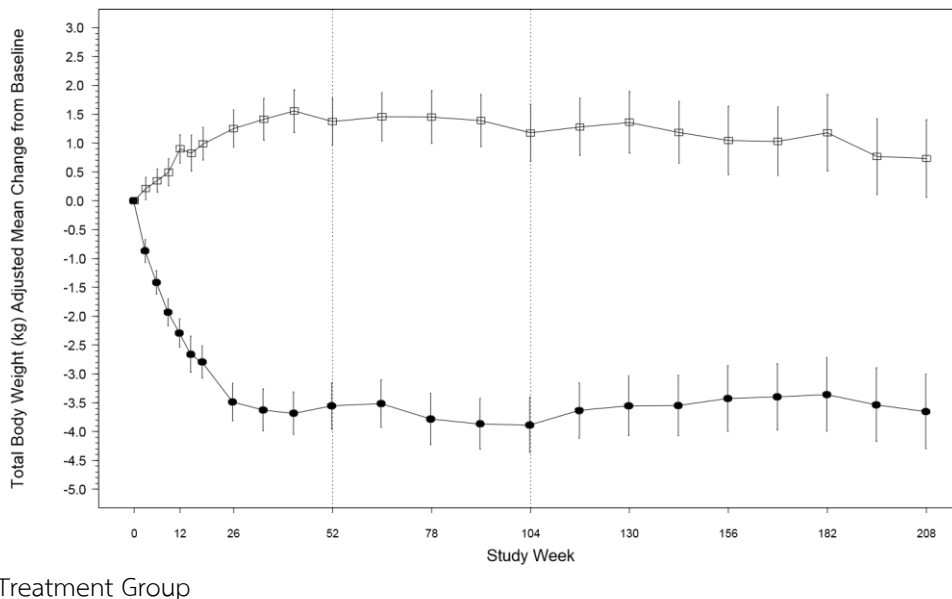
รูปที่ 5: ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของ HbA1c (%) จากค่าพื้นฐานที่มีการปรับค่าแล้ว ในการศึกษาแบบ มีกลุ่มควบคุมด้วยยาที่ออกฤทธิ์เปรียบเทียบ Dapagliflozin กับ Glipizide ในการให้เพิ่มเข้าไป

กับ Metformin เป็นระยะเวลา 208 สัปดาห์ (วิเคราะห์โดย longitudinal repeated measures analysis)



Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean change from baseline

รูปที่ 6: ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว (กิโลกรัม) จากค่าพื้นฐานที่มีการปรับค่าแล้ว ในการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาที่ออกฤทธิ์เปรียบเทียบ Dapagliflozin กับ Glipizide ในการให้เพิ่มเข้าไปกับ Metformin เป็นระยะเวลา 208 สัปดาห์ (วิเคราะห์โดย longitudinal repeated measures analysis)



เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

(N=400) DAPA + MET ●—●—●—●
(N=401) GLIP + MET □—□—□—□

Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean change from baseline

การใช้เป็นยารักษาาร่วมของ Dapagliflozin กับ Metformin และ Sulfonylureas ที่ได้รับอยู่แล้ว

ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้งหมด 218 ราย ที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดีเพียงพอ (HbA1c $\geq 7\%$ และ $\leq 10.5\%$) เข้าร่วมการศึกษาเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ มียาหลอกเป็นกลุ่มควบคุม โดยมีช่วงขยายเวลาการศึกษา 28 สัปดาห์เพื่อประเมินผลของ dapagliflozin เมื่อให้ร่วมกับ metformin และ sulfonylureas ผู้ป่วยที่ได้รับ metformin ในขนาดคงที่ (สูตรตำรับที่ออกฤทธิ์ทันทีหรือออกฤทธิ์เนิ่น) ≥ 1500 มิลลิกรัม/วัน ร่วมกับ sulfonylureas ในขนาดยาสูงสุดที่สามารถทนได้ โดยอย่างน้อยต้องมีขนาดยาเป็นครึ่งหนึ่งของขนาดยาสูงสุดเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 8 สัปดาห์ก่อนลงทะเบียน ทำการสุ่มหลังจากช่วงเตรียมตัวก่อนเข้าการศึกษาด้วยยาหลอก เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ให้ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม หรือยาหลอก ไม่อนุญาตให้ปรับขนาดยา dapagliflozin หรือ metformin ในระหว่างช่วง 24 สัปดาห์ของการรักษา อนุญาตให้มีการปรับลดขนาด sulfonylureas เพื่อป้องกันภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ แต่ไม่อนุญาตให้ปรับเพิ่มขนาดยา

การใช้ dapagliflozin 10 มิลลิกรัมรักษาาร่วมกับ metformin และ sulfonylureas ที่ได้รับอยู่แล้ว ทำให้ค่า HbA1c และ FPG ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญและน้ำหนักตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอกที่ สัปดาห์ 24 (ตารางที่ 7) พบการลดลงของความดันโลหิตซิสโตลิกขณะนั่งในผู้ป่วยที่รักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัมอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ณ สัปดาห์ที่ 8 ผลต่อ HbA1C, FPG และน้ำหนักตัวที่พบใน สัปดาห์ที่ 24 ยังคงอยู่อย่างต่อเนื่องในสัปดาห์ที่ 52

สัปดาห์ที่ 24 พบผู้ป่วย 10 ราย (9.3%) ที่รักษาด้วยยาหลอกร่วมกับ metformin และ sulfonylureas ได้รับการรักษาเพิ่มหรือหยุดการรักษาเนื่องจากไม่สามารถควบคุมน้ำตาลได้ และไม่พบในผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัมรักษาาร่วมกับ metformin และ sulfonylureas (ค่าที่ปรับจากค่าพื้นฐานของ HbA1c) ผู้ป่วยที่รักษาด้วย ยาหลอกร่วมกับ metformin และ sulfonylureas (42.7%) ที่ได้รับการรักษาเพิ่มเนื่องจากไม่สามารถควบคุม น้ำตาลได้มีจำนวนมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin (10.1%) ที่สัปดาห์ 52 (ค่าที่ปรับจากค่าพื้นฐานของ HbA1c) ไม่มีผู้ป่วยรายใดหยุดการรักษาจากยาที่ศึกษาเนื่องจากการควบคุมระดับน้ำตาลที่ไม่ดีพอ

ตารางที่ 7: ผลการศึกษาของการรักษาด้วยการเพิ่มยา Dapagliflozin ในการให้ร่วมกับ Metformin และ Sulfonylureas เป็นระยะ 24 สัปดาห์

ตัวแปรด้านประสิทธิผล (Efficacy Parameter)	Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม + Metformin + Sulfonylureas N=108 [†]	ยาหลอก + Metformin + Sulfonylureas N=108 [†]
HbA1c (%)^{††}		
ค่าเฉลี่ยเมื่อแรกเริ่ม	8.08	8.24
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡])	-0.86	-0.17
ความแตกต่างจากยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡]) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.69 [§] (-0.89, -0.49)	
ร้อยละของผู้ป่วยที่ค่า HbA1c <7% ปรับสำหรับค่าพื้นฐาน	31.8% [§]	11.1%
FPG (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)*		
ค่าเฉลี่ยเมื่อแรกเริ่ม	167.4	180.3
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานที่สัปดาห์ 24 (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡])	-34.2	-0.8
ความแตกต่างจากยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡]) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-33.5 [§] (-43.1, -23.8)	
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)*		
ค่าเฉลี่ยเมื่อแรกเริ่ม	88.57	90.07
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡])	-2.65	-0.58
ความแตกต่างจากยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡]) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-2.07 [§] (-2.79, -1.35)	
ความดันซิสโตลิกขณะนั่งที่สัปดาห์ที่ 8 (มิลลิเมตรปรอท)*		
ค่าเฉลี่ยเมื่อแรกเริ่ม	134.7	136.3
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานที่สัปดาห์ที่ 8 (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡])	-4.0	-0.3
ความแตกต่างจากยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡]) (ความเชื่อมั่นที่ 95%)	-3.8** (-7.1, -0.5)	

[†] ผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มและได้รับการรักษาเมื่อแรกเริ่มและมีการวัดประสิทธิภาพอย่างน้อย 1 ครั้งหลังจากแรกเข้าการศึกษา

^{††} LRM: longitudinal repeated measures analysis.

* LOCF: last observation (prior to rescue for rescued patients) carried forward.

[‡] Least squares mean adjusted for baseline value.

[§] p-value <0.0001 เปรียบเทียบกับยาหลอก

** p-value <0.05 เปรียบเทียบกับยาหลอก

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

การเพิ่มยา Dapagliflozin รักษาพร้อมกับ Sitagliptin เพียงชนิดเดียว หรือร่วมกับ Metformin

ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้งหมด 452 รายที่ไม่เคยได้รับยามาก่อน หรือได้รับการรักษาด้วย metformin หรือ ยายับยั้ง DPP4 อย่างเดียวหรือให้ร่วมกันตั้งแต่แรก และมีการควบคุมน้ำตาลไม่ดีพอ (HbA1c $\geq 7\%$ และ $\leq 10\%$ โดยการสุ่ม) ได้รับการสุ่มให้เข้าร่วมการศึกษาเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์แบบมียาหลอกเป็นกลุ่มควบคุม โดยมี ระยะเวลาเฝ้าติดตามไปอีก 24 สัปดาห์ เพื่อประเมินผลของ dapagliflozin ในการใช้ร่วมกับ sitagliptin (ซึ่งเป็นยา ยับยั้ง DPP4 ชนิดหนึ่ง) เพียงชนิดเดียวหรือให้ร่วมกับ metformin

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติเข้าเกณฑ์ได้รับการแบ่งกลุ่มตามประวัติของการใช้หรือไม่ใช้ metformin มาก่อน (≥ 1500 มิลลิกรัม ต่อวัน) และในแต่ละกลุ่มถูกสุ่มให้ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ sitagliptin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง หรือยาหลอกร่วมกับ sitagliptin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง ในการวิเคราะห์ผู้ป่วยที่ได้รับ sitagliptin ร่วมกับ metformin 226 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ sitagliptin และ metformin 113 ราย และผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ sitagliptin และ metformin 113 ราย ไม่มีการปรับ ขนาดยา dapagliflozin sitagliptin หรือ metformin ระหว่างการศึกษา

ในผู้ป่วยที่รับการรักษาด้วย sitagliptin และ metformin การเพิ่มการรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัม มี ผลให้ HbA1c, ค่า HbA1c ในผู้ป่วยที่มีค่าพื้นฐานของ HbA1c $\geq 8\%$ และค่า FPG ดีขึ้นและน้ำหนักตัวลดลงอย่างมี นัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกที่สัปดาห์ที่ 24 (ดูตารางที่ 8)

ณ สัปดาห์ที่ 48 ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานที่ได้ปรับแล้วของ HbA1c, ค่า HbA1c ในผู้ป่วยที่มีค่า พื้นฐานของ HbA1c $\geq 8\%$ (ยังไม่ได้ปรับค่า), FPG, PPG และน้ำหนักตัวมีค่า -0.44% , -1.05% , -23.7 มิลลิกรัม/ เดซิลิตร, -47.2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร, และ -2.53 กิโลกรัมตามลำดับ สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ sitagliptin และ metformin เทียบกับ 0.15% , -0.54% , 6.3 มิลลิกรัม/ เดซิลิตร, -18.6 มิลลิกรัม/เดซิลิตรและ -0.45 กิโลกรัม ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอกร่วมกับ sitagliptin และ metformin โดยใช้วิธีวิเคราะห์แบบ longitudinal repeated measures ที่ไม่รวมข้อมูลหลังการรักษาเพิ่ม

ตารางที่ 8: ผลของการศึกษาใน 24 สัปดาห์ (LOCF*) ในการศึกษาเปรียบเทียบยาหลอกกับการเพิ่มยา Dapagliflozin ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Sitagliptin (โดยให้ร่วมกับ Metformin)

ตัวแปรด้านประสิทธิผล (Efficacy Parameter)	Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม + Sitagliptin + Metformin N=113 [†]	ยาหลอก + Sitagliptin + Metformin N=113 [†]
HbA1c (%)		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	7.80	7.87

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

ตัวแปรด้านประสิทธิผล (Efficacy Parameter)	Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม + Sitagliptin + Metformin	ยาหลอก + Sitagliptin + Metformin
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡])	-0.43	-0.02
ความแตกต่างเมื่อเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡]) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.40 [§] (-0.58, -0.23)	
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน ในค่า HbA1c ของผู้ป่วยที่มีค่า พื้นฐาน HbA1c $\geq 8\%$ (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡])	-0.79 [§] (N=39)	0.0 (N=43)
FPG (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	165.9	164.7
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡])	-26.2	3.0
ความแตกต่างเมื่อเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡]) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-29.2 [§] (-38.0, -20.4)	
น้ำหนักร่างกาย (กิโลกรัม)		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	93.95	94.17
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡])	-2.35	-0.47
ความแตกต่างเมื่อเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡]) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-1.87 [§] (-2.61, -1.13)	
SBP ขณะนั่ง ณ สัปดาห์ที่ 8 ของผู้ป่วยที่ค่าพื้นฐานของ SBP ขณะนั่ง ≥ 130 มิลลิเมตรปรอท		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	141.9	140.3
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡])	-5.3	-5.5
ความแตกต่างเมื่อเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡]) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	0.2 (-3.85, 4.32)	
2-hour PPG[†] (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	230.2	221.0
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡])	-48.9	-7.2
ความแตกต่างเมื่อเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡]) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-41.6 (-55.4, -27.8)	
ผู้ป่วยที่ HbA1c ลดลง $\geq 0.7\%$ (% ที่ปรับแล้ว[‡])	28.0	16.0

* LOCF ค่าการสังเกตหลังสุดจากการศึกษาที่ใช้ต่อไป (ก่อนการให้การรักษาเพิ่มสำหรับผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาเพิ่ม)

† ผู้ป่วยได้รับการสุ่มและได้รับการรักษาโดยมีการวัดประสิทธิผลที่ค่าพื้นฐานและหลังได้รับยาอย่างน้อย 1 ครั้ง

‡ Least squares mean adjusted for baseline value

§ p-value <0.0001 เมื่อเทียบกับยาหลอก

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

¶ ระดับ 2-hour PPG ตามที่ตอบสนองกับการทดสอบความทนต่อการให้กลูโคสโดยการรับประทาน 75 กรัม (OGTT)

การใช้เป็นยารักษาร่วมของ Dapagliflozin กับอินซูลิน

ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้งหมด 808 ราย ที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่เพียงพอ ($HbA1c \geq 7.5\%$ และ $\leq 10.5\%$) ได้รับการสุ่มในการศึกษาเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ แบบมียาหลอกเป็นกลุ่มควบคุม โดยมีระยะเวลาติดตามไปอีก 80 สัปดาห์ เพื่อประเมินผลของ dapagliflozin ในการใช้ร่วมกับอินซูลิน ผู้ป่วยที่ได้รับอินซูลินขนาดยาคงที่ โดยมีค่าเฉลี่ยของขนาดยาอินซูลินชนิดฉีดอย่างน้อย 30 IU ต่อวัน เป็นเวลาอย่างน้อย 8 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมการศึกษา และได้รับยารักษาเบาหวานชนิดรับประทานสูงสุด 2 ชนิด รวมทั้ง metformin ได้รับการสุ่มหลังจากเสร็จสิ้นช่วงคัดเลือก 2 สัปดาห์ ให้ได้รับ dapagliflozin 2.5 มิลลิกรัม, 5 มิลลิกรัม หรือ 10 มิลลิกรัม หรือยาหลอก เพิ่มจากการให้ขนาดยาที่รับอยู่แล้วของอินซูลินและยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทานอื่นๆ ผู้ป่วยถูกแบ่งกลุ่มตามการมีหรือไม่มีประวัติการได้รับยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทาน การปรับขนาดยาของอินซูลินขึ้นหรือลงในระหว่างการรักษาจะทำได้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ตามเป้าหมายเท่านั้น ไม่ให้ปรับขนาดยาที่ศึกษาแบบปิดหรือยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทานอื่นๆ ในระหว่างการรักษา โดยยกเว้นให้ลดขนาดยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทานได้เมื่อมีข้อกังวลของการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำหลังจากหยุดการรักษาด้วยอินซูลิน

ในการศึกษานี้ 50% ของผู้ป่วยได้รับยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทาน 1 หรือ 2 ชนิด เพิ่มเติมรวมกับการให้อินซูลิน 80% ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับ metformin เพียงอย่างเดียว และอีก 14% ได้รับ metformin ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทานอื่นๆ ณ สัปดาห์ที่ 24 การรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัม มีผลให้ค่า HbA1c, FPG และค่าเฉลี่ยขนาดอินซูลิน ดีขึ้น และน้ำหนักตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยาหลอกร่วมกับอินซูลินโดยให้หรือไม่ให้ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทานไม่เกิน 2 ชนิด (ดูตารางที่ 9) ผลของ dapagliflozin ต่อค่า HbA1c ใกล้เคียงกันในผู้ป่วยที่ใช้อินซูลินอย่างเดียว หรืออินซูลินร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทาน ณ สัปดาห์ที่ 48 ค่าเฉลี่ยของ HbA1c, FPG และน้ำหนักตัวที่เปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานที่ปรับแล้วมีค่าเป็น -0.93% , -21.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ -1.79 กิโลกรัมตามลำดับ ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัมร่วมกับอินซูลิน เทียบกับ -0.43% , -4.4 มิลลิกรัม/เดซิลิตรและ -0.18 กิโลกรัม ตามลำดับ ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอกร่วมกับอินซูลิน โดยใช้วิธีวิเคราะห์แบบ longitudinal repeated measure โดยไม่รวมข้อมูลหลังจากให้การรักษาเพิ่ม ณ สัปดาห์ที่ 104 ค่าเฉลี่ยของ HbA1c, FPG และน้ำหนักตัวที่เปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานที่ปรับแล้วมีค่าเป็น -0.71% , -18.2 มิลลิกรัม/เดซิลิตรและ -1.97 กิโลกรัม ตามลำดับ ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัมร่วมกับอินซูลิน เทียบกับ -0.06% , -11.2 มิลลิกรัม/เดซิลิตรและ 0.91 กิโลกรัมตามลำดับ ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอกร่วมกับอินซูลิน โดยใช้วิธีวิเคราะห์แบบ longitudinal repeated measure โดยไม่รวมข้อมูลหลังจากให้การรักษาเพิ่ม (ดูรูปที่ 7)

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

ณ สัปดาห์ที่ 24 มีสัดส่วนที่สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญของผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม ซึ่งสามารถลดขนาดยาอินซูลินได้อย่างน้อย 10% เมื่อเทียบกับยาหลอก สัดส่วนของผู้ป่วยที่ต้องปรับขนาดยาอินซูลินเพิ่มขึ้นหรือหยุดยาเนื่องจากไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ (ค่าที่ปรับจากค่าพื้นฐานของ HbA1c) ในผู้ที่ได้รับยาหลอก ร่วมกับอินซูลิน (29.2%) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม ร่วมกับอินซูลิน (9.7%) ณ สัปดาห์ที่ 48 และ 104 ขนาดของอินซูลินที่ใช้อย่างคงที่ในผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม ที่ขนาดยาเฉลี่ย 76 IU/วัน เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยหลอกที่มีการใช้ขนาดของอินซูลินสูงขึ้น (ค่าเฉลี่ยของการเพิ่มขึ้นจากค่าพื้นฐานเท่ากับ 10.5 IU/วัน และ 18.3 IU/วัน ตามลำดับ) ณ สัปดาห์ที่ 48 และ 104 (ค่าที่ปรับจากค่าพื้นฐานของ HbA1c) จำนวนผู้ป่วยที่ต้องได้รับการปรับขนาดยาอินซูลินเพิ่มขึ้นเพิ่มคงระดับน้ำตาลหรือเพื่อคงระดับน้ำตาลหรือหยุดยาเนื่องจากไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ พบในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (42.8% และ 50.4% ตามลำดับ) ซึ่งมากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัม (15.3% และ 25.5% ตามลำดับ)

ในการวิเคราะห์ห้ผู้ป่วยที่ได้รับอินซูลินร่วมกับ metformin ชนิดออกฤทธิ์ทันทีเพียงอย่างเดียว ได้ผลลัพธ์ที่คล้ายกัน ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin ร่วมกับอินซูลินและ metformin ในค่า HbA1c, น้ำหนักตัว และขนาดยาอินซูลินเฉลี่ย เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับอินซูลินและ metformin ณ สัปดาห์ที่ 24 (ตารางที่ 9)

ตารางที่ 9: ผลของการศึกษาในระยะ 24 สัปดาห์ (LOCF*) ในการศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอกกับการรักษาด้วย Dapagliflozin ร่วมกับอินซูลิน โดยให้หรือไม่ให้ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทานไม่เกิน 2 ชนิด

ตัวแปรด้านประสิทธิผล (Efficacy Parameter)	Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม	ยาหลอก
Intent-to-treat population	N=194 ^{†‡}	N=193 ^{†‡}
HbA1c (%)		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	8.58	8.46
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [†])	-0.90	-0.30
ความแตกต่างเมื่อเทียบยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [†]) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.60 [¶] (-0.74, -0.45)	
ผู้ป่วยที่ได้รับอินซูลินร่วมกับ Metformin เพียงอย่างเดียว**	N=83	N=77
HbA1c (%)		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	8.52	8.43
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [†])	-0.93	-0.31
ความแตกต่างเมื่อเทียบยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [†]) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.61 (-0.83, -0.40)	
Intent-to-treat population	N=194 ^{†‡}	N=193 ^{†‡}

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

ตัวแปรด้านประสิทธิผล (Efficacy Parameter)	Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม	ยาหลอก
ค่าเฉลี่ยของขนาดอินซูลินที่ได้รับต่อวัน (IU)⁺⁺		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	77.96	73.96
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว ⁺)	-1.16	5.08
ความแตกต่างเมื่อเทียบยาหลอก (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-6.23 [¶] (-8.84, -3.63)	
ร้อยละของผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ยของขนาดอินซูลินที่ได้รับต่อวัน ลดลงอย่างน้อย 10% ที่ปรับสำหรับค่าพื้นฐาน	19.7% [#]	11.0%
ผู้ป่วยที่ได้รับอินซูลินร่วมกับ Metformin เพียงอย่างเดียว**	N=83	N=77
ค่าเฉลี่ยของขนาดอินซูลินที่ได้รับต่อวัน (IU)⁺⁺		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	79.75	82.14
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว ⁺)	-1.70	3.46
ความแตกต่างเมื่อเทียบยาหลอก (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-5.15 (-9.06, -1.25)	
ร้อยละของผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ยของขนาดอินซูลินที่ได้รับต่อวัน ลดลงอย่างน้อย 10% ที่ปรับสำหรับค่าพื้นฐาน	19.0%	13.1%
Intent-to-treat population	N=194⁺⁺	N=193⁺⁺
FPG (mg/dL)		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	173.7	170.0
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว ⁺)	-21.7	3.3
ความแตกต่างเมื่อเทียบยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว ⁺) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-25.0 [¶] (-34.3, -15.8)	
ผู้ป่วยที่ได้รับอินซูลินร่วมกับ Metformin เพียงอย่างเดียว**	N=83	N=77
FPG (mg/dL)		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	173.8	166.3
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว ⁺)	-25.7	11.4
ความแตกต่างเมื่อเทียบยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว ⁺) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-37.1 (-50.4, -23.8)	
Intent-to-treat population	N=194⁺⁺	N=193⁺⁺
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	94.63	94.21
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว ⁺)	-1.67	0.02
ความแตกต่างเมื่อเทียบยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว ⁺) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-1.68 [¶] (-2.19, -1.18)	

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

ตัวแปรด้านประสิทธิผล (Efficacy Parameter)	Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม	ยาหลอก
ผู้ป่วยที่ได้รับอินซูลิน + Metformin อย่างเดียว**	N=83	N=77
น้ำหนักร่างกาย (กิโลกรัม)		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	95.68	98.69
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [†])	-1.77	-0.06
ความแตกต่างเมื่อเทียบยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡]) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-1.71 (-2.47, -0.95)	

* LOCF ค่าการสังเกตหลังสุดจากการศึกษาที่ใช้ต่อไป (ก่อนการให้ การรักษาเพิ่มสำหรับผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับ การรักษาเพิ่ม)

† ผู้ป่วยได้รับการสุ่มและได้รับการรักษาโดยมีการวัดประสิทธิผลที่ค่าพื้นฐานและหลังได้รับยาอย่างน้อย 1 ครั้ง

‡ ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาด้วยอินซูลินเพียงอย่างเดียว

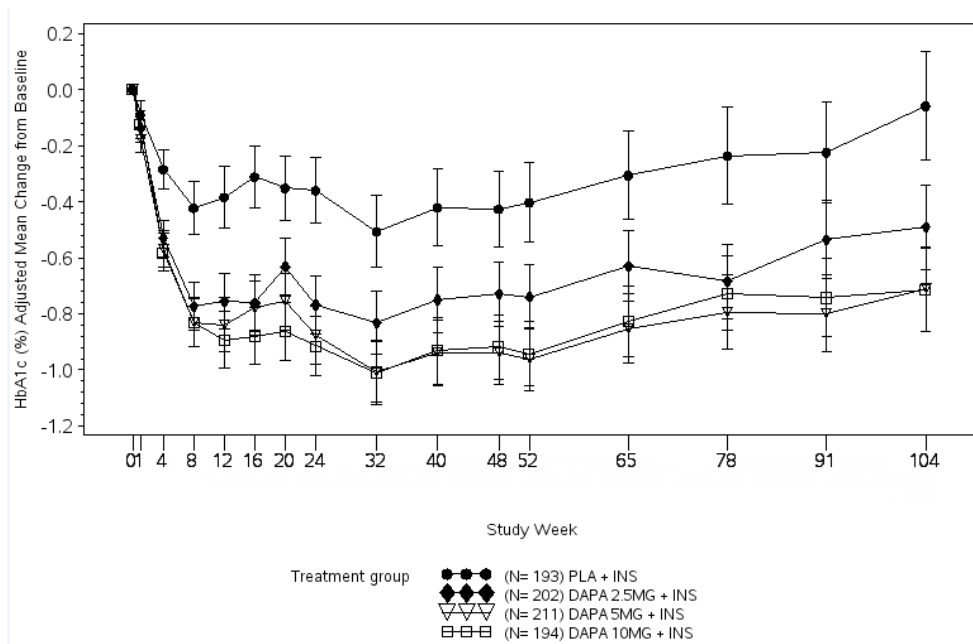
§ Least squares mean adjusted for baseline value

** Post hoc analysis

¶ p-value <0.0001 เมื่อเทียบกับยาหลอก

p-value <0.05 เทียบกับยาหลอก

รูปที่ 7: ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของ HbA1c (%) จากค่าพื้นฐานที่มีการปรับค่าแล้ว ในการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอกของการรักษาด้วย Dapagliflozin ร่วมกับอินซูลินโดยให้ร่วมหรือไม่ให้ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวาน 2 ชนิด เป็นระยะเวลา 104 สัปดาห์



Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean change from baseline

การให้ Saxagliptin ร่วมกับ Dapagliflozin ตั้งแต่เริ่มแรกในผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ด้วย Metformin

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้อย่างเหมาะสมด้วย metformin เพียงชนิดเดียวทั้งหมด 534 ราย (HbA1c $\geq 8\%$ และ $\leq 12\%$) เข้าร่วมการศึกษาแบบสุ่ม ปกปิดทั้งสองด้าน มียาที่ออกฤทธิ์เป็นกลุ่มควบคุม เพื่อทดสอบความเหนือกว่าโดยเปรียบเทียบการเพิ่ม saxagliptin และ dapagliflozin ร่วมกับ metformin กับการเพิ่ม saxagliptin (DPP4 inhibitor) หรือ dapagliflozin ร่วมกับ metformin เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ ผู้ป่วยถูกสุ่มให้เข้า 1 ใน 3 กลุ่มการรักษาที่ปกปิดไว้ โดยได้รับ saxagliptin 5 มิลลิกรัม และ dapagliflozin 10 มิลลิกรัมร่วมกับ metformin XR หรือ saxagliptin 5 มิลลิกรัม และยาหลอกร่วมกับ metformin XR หรือ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม และยาหลอกร่วมกับ metformin XR

กลุ่มที่ได้รับยาพร้อมกันระหว่าง saxagliptin และ dapagliflozin สามารถลดค่า HbA1c ได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ saxagliptin หรือ dapagliflozin ณ สัปดาห์ 24 โดย 41% ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาพร้อมกันระหว่าง saxagliptin และ dapagliflozin ลดระดับ HbA1c ให้น้อยกว่า 7% เทียบกับ 18% ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา saxagliptin และ 22% ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin

ตารางที่ 10: ค่า HbA1c ณ สัปดาห์ 24 (LRM*) ในการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาที่ออกฤทธิ์เปรียบเทียบการให้ยาพร้อมกันระหว่าง Saxagliptin และ Dapagliflozin เข้าร่วมกับการให้ Metformin เทียบกับการให้ Saxagliptin หรือ Dapagliflozin เข้าร่วมกับการให้ Metformin เทียบกับการให้ Dapagliflozin ร่วมกับการให้ Metformin

ตัวแปรด้านประสิทธิภาพ	Saxagliptin 5 มิลลิกรัม + Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม + Metformin XR N=179 [±]	Saxagliptin 5 มิลลิกรัม + Metformin XR N=176 [±]	Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม + Metformin XR N=179 [±]
HbA1c (%) ณ สัปดาห์ที่ 24 (LRM)*			
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	8.93	9.03	8.87
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว*) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%) สำหรับค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานที่ปรับแล้ว	-1.47 (-1.62, -1.31)	-0.88 (-1.03, -0.72)	-1.20 (-1.35, -1.04)
ผลต่างจาก saxagliptin + metformin (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว*) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.59 ^s (-0.81, -0.37)	-	-

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

ผลต่างจาก dapagliflozin + metformin (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว [†]) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.27 [¶] (-0.48, -0.05)	-	-
---	--------------------------------------	---	---

* LRM = Longitudinal repeated measures (ข้อมูลก่อนให้การรักษาเพิ่ม)

[†] ผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มและได้รับการรักษาโดยมีการวัดประสิทธิภาพที่ค่าพื้นฐานและหลังได้รับยาอย่างน้อย 1 ครั้ง

[‡] Least squares mean adjusted for baseline value

[§] p-value <0.0001

[¶] p-value=0.0166

ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงที่ปรับแล้วของน้ำหนักตัวที่สัปดาห์ 24 คือ -2.05 กิโลกรัม (95% CI [-2.52, -1.58]) ในกลุ่มที่ได้รับ saxagliptin และ dapagliflozin ร่วมกับ metformin และ -2.39 กิโลกรัม (95% CI [-2.87, -1.91]) ในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin ร่วมกับ metformin ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงที่ปรับแล้วของน้ำหนักตัวในกลุ่มที่ได้รับ saxagliptin ร่วมกับ metformin ไม่มีการเปลี่ยนแปลง 0.00 กิโลกรัม (95% CI [-0.48, 0.49])

การใช้ Dapagliflozin การรักษาในผู้ป่วยที่ควบคุมได้ไม่เพียงพอที่ได้รับ Saxagliptin ร่วมกับ Metformin ที่ได้รับอยู่แล้ว

การศึกษาแบบสุ่ม ปกปิดสองทาง มีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอก เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ เปรียบเทียบการเพิ่ม dapagliflozin 10 มิลลิกรัม เข้าไปกับ saxagliptin 5 มิลลิกรัมกับ metformin กับการเพิ่มยาหลอกเข้าไป กับ saxagliptin 5 มิลลิกรัม (DPP4 inhibitor) กับ metformin ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดีเพียงพอ ($\geq 7\%$ และ $\leq 10.5\%$) ผู้เข้าร่วมการศึกษา 320 ราย ถูกสุ่มให้เข้ากลุ่มที่เพิ่ม dapagliflozin เข้าไปกับ saxagliptin กับ metformin หรือกลุ่มที่เพิ่มยาหลอกเข้าไป กับ saxagliptin ร่วมกับ metformin อย่างใดอย่างหนึ่งโดยเท่าเทียมกัน

กลุ่มที่เพิ่ม dapagliflozin 10 มิลลิกรัม เข้าไปกับ saxagliptin กับ metformin สามารถลด HbA1c ได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value <0.0001) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่เพิ่มยาหลอกเข้าไปกับ saxagliptin กับ metformin ที่สัปดาห์ 24 (โปรดดูตารางที่ 11).

ตารางที่ 11: ผลการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอกของการเพิ่ม Dapagliflozin ร่วมในการรักษาด้วย Saxagliptin และ Metformin ณ สัปดาห์ที่ 24 (LRM*)

ตัวแปรด้านประสิทธิภาพ	Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม + Saxagliptin 5 มิลลิกรัม + Metformin (N=160) [‡]	ยาหลอก + Saxagliptin 5 มิลลิกรัม + Metformin (N=160) [‡]
HbA1c (%) ณ สัปดาห์ที่ 24 *		

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

ค่าพื้นฐาน(ค่าเฉลี่ย)	8.24	8.16
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ปรับค่าแล้ว [‡]) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.82 (-0.96, 0.69)	-0.10 (-0.24, 0.04)
การเปรียบเทียบการให้ dapagliflozin เพิ่มเข้าไป saxa + met กับ placebo + saxa + met: ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว* (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.72 (-0.91, 0.53) [§]	
FPG (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	178.5	176.6
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ปรับค่าแล้ว [‡]) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-32.7 (-38.3, -27.2)	-5.3 (-11.1, 0.6)
การเปรียบเทียบการให้ dapagliflozin เพิ่มเข้าไป saxa + met กับ placebo + saxa + met: ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว* (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-27.5 (-35.4, -19.6) [§]	
2-hour PPG[¶] (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	239.8	241.3
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ปรับค่าแล้ว [‡]) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-73.5 (-81.5, -65.5)	-38.0 (-46.1, -29.9)
การเปรียบเทียบการให้ dapagliflozin เพิ่มเข้าไป saxa + met กับ placebo + saxa + met: ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [¶] (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-35.5 [§] (-46.3, -24.7)	

* LRM = Longitudinal repeated measures (ข้อมูลก่อนให้การรักษาเพิ่ม)

[‡] ผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มและได้รับการรักษาโดยมีการวัดประสิทธิภาพที่ค่าพื้นฐานและหลังได้รับยาอย่างน้อย 1 ครั้ง

[‡] Least squares mean adjusted for baseline value

[¶] LOCF: ค่าการสังเกตครั้งสุดท้าย (ก่อนให้การรักษาเพิ่ม ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพิ่ม)

[§] p-value <0.0001 เปรียบเทียบกับยาหลอก

saxa= saxagliptin; met=metformin

ที่สัปดาห์ 24 สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีค่า HbA1c <7.0% ในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin ร่วมกับ saxagliptin ร่วมกับ metformin 38.0% (95% CI [30.9, 45.1]) มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ saxagliptin ร่วมกับ metformin 12.4% (95% [7.0, 17.9])

การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานของน้ำหนักตัวที่ปรับแล้ว ณ สัปดาห์ 24 คือ -1.91 กิโลกรัม (95% CI [-2.34, -1.48]) ในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin ร่วมกับ saxagliptin ร่วมกับ metformin และ -0.41 กิโลกรัม (95% CI [-0.86, -0.04]) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ saxagliptin ร่วมกับ metformin

ผลต่อ HbA1c, FPG และน้ำหนักตัว ที่พบในสัปดาห์ที่ 24 ยังคงอยู่จนถึงสัปดาห์ที่ 52 ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานที่ปรับแล้วของ HbA1c, FPG และน้ำหนักตัว คือ -0.74% (95% CI [-0.90, -0.57]), -26.8 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (95% CI [-34.2, -19.4]) และ -2.13 กิโลกรัม (95% CI [-2.70, 1.56]) ตามลำดับ ในผู้ป่วยที่รักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ saxagliptin และ metformin และ 0.07% (95% CI [-0.13, 0.27]), 10.2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (95% CI [1.6, 18.8]) และ -0.37 กิโลกรัม (95% CI [-1.01, 0.26]) ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาหลอกร่วมกับ saxagliptin และ metformin อ้างอิงการคำนวณด้วยวิธี longitudinal repeated measures analysis โดยไม่รวมข้อมูลหลังให้การรักษาเพิ่ม

ผลลัพธ์ทางด้านหัวใจและหลอดเลือดและไต

การศึกษาผลของ Dapagliflozin ต่อหัวใจและหลอดเลือด (DECLARE) เป็นการศึกษาทางคลินิกแบบ international multicenter แบบสุ่ม ปกปิดสองทาง มีกลุ่มควบคุมเป็นยาหลอก เพื่อประเมินผลต่อหัวใจและหลอดเลือดและไตของ dapagliflozin เปรียบเทียบกับยาหลอก โดยให้ยา dapagliflozin เพิ่มจากการรักษาเดิมของผู้ป่วยที่ได้รับอยู่ ผู้ป่วยทุกคนมีโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และมีอย่างน้อย 2 ปัจจัยเสี่ยงของหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มเติม (อายุ ≥ 55 ปี ในผู้ชาย หรือ ≥ 60 ในผู้หญิง และมีอีก 1 ปัจจัยเสี่ยงหรือมากกว่าในปัจจุบันนี้ ได้แก่ ภาวะไขมันในเลือดสูง ความดันโลหิตสูง หรือมีประวัติสูบบุหรี่) โดยที่ผู้ป่วยยังไม่เกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจ (primary prevention) หรือผู้ป่วยมีประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจ (เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดซ้ำ, secondary prevention) DECLARE ถูกออกแบบเพื่อให้มั่นใจว่าการคัดเลือกประชากรที่ทำมาทดสอบมีความครอบคลุมเป็นวงกว้าง

ผู้ป่วยที่ถูกสุ่มจำนวน 17160 คน โดยจำนวน 6974 คน (40.6%) คนมีประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือดและจำนวน 10186 คน (59.4%) ไม่มีประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือด ผู้ป่วย 8582 คนถูกสุ่มให้ได้รับ dapagliflozin 10 มก. และ 8578 คนได้รับยาหลอก และมีการติดตามผลโดยเฉลี่ย 4.2 ปี

ค่าเฉลี่ยของอายุของประชากรที่เข้าร่วมการศึกษาเท่ากับ 63.9 ปี โดย 37.4% เป็นผู้หญิง 79.6% เป็นคนผิวขาว 3.5% เป็นคนผิวดำหรือมีเชื้อสายแอฟริกัน-อเมริกัน และ 13.4% เป็นคนเอเชีย โดยรวมทั้งหมด 22.4% มีประวัติการเป็นโรคเบาหวานมา ≤ 5 ปี ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่เป็นโรคเบาหวานคือ 11.9 ปี ค่าเฉลี่ยของ HbA1c เท่ากับ 8.3% ค่าเฉลี่ยของ BMI เท่ากับ 32.1 กก./ตารางเมตร

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

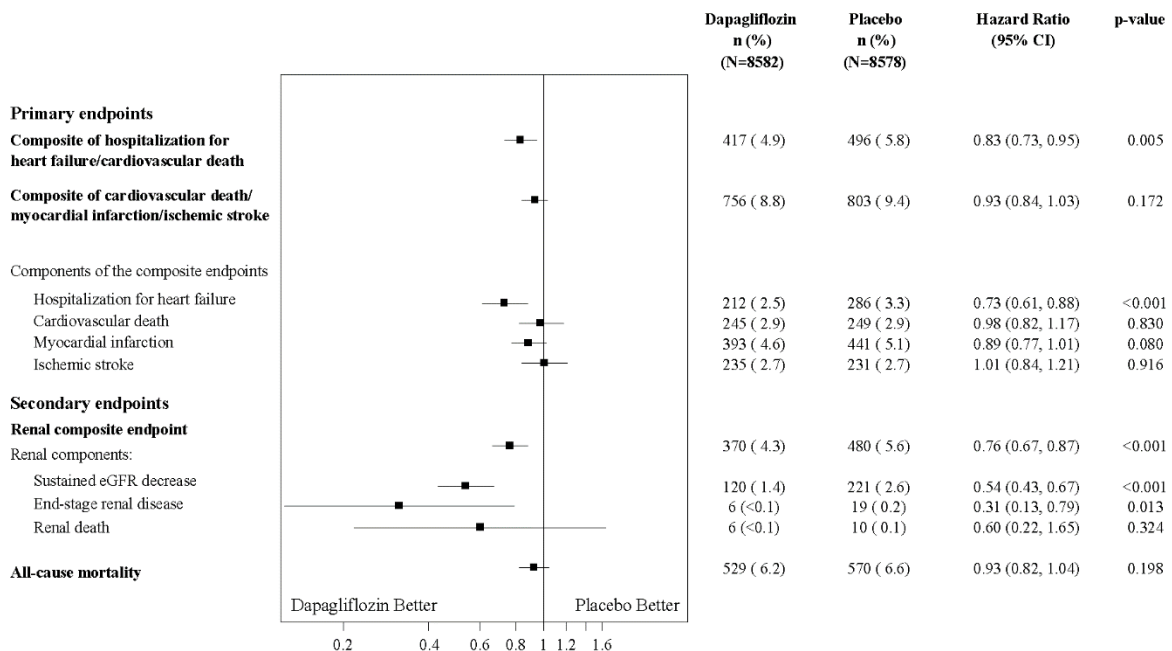
ที่ค่าพื้นฐาน 10.0% ของผู้ป่วยมีประวัติการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว ค่าเฉลี่ย eGFR เท่ากับ 85.2 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร 7.4% ของผู้ป่วยมีค่า eGFR <60 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร และ 30.3% ของผู้ป่วยมีภาวะ micro- หรือ macroalbuminuria (urine albumin to creatinine ration [UACR] ≥30 ถึง ≤300 มก./ก. หรือ >300 มก./ก. ตามลำดับ)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (98.1%) ได้รับการรักษาโรคเบาหวานด้วยยา 1 ชนิดหรือมากกว่า โดย 82.0% ของผู้ป่วยเริ่มการรักษาด้วย metformin 40.9% เริ่มด้วยอินซูลิน 42.7% เริ่มด้วย sulfonylurea 16.8% เริ่มด้วยยายับยั้ง DPP4 และ 4.4% เริ่มด้วยยาที่จับกับตัวรับ GLP-1

ผู้ป่วยประมาณ 81.3% ได้รับการรักษาด้วย ACEi หรือ ARB 75.0% ได้รับ statins 61.1% ได้รับการรักษาด้วยยา antiplatelet 55.5% ได้รับ acetylsalicylic acid 52.6% ได้รับ beta-blockers 34.9% ได้รับ calcium channel blockers 22.0% ได้รับยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide และ 10.5% ได้รับยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretics.

ผลของ primary และ secondary endpoints แสดงในรูปที่ 8 และ 9.

รูปที่ 8 ผลของการรักษาสำหรับ primary composite endpoints กับส่วนประกอบอื่นๆ และ secondary endpoints กับส่วนประกอบอื่นๆ



ค่า p-values เป็น p-value แบบสองทางสำหรับ primary endpoints และค่า nominal p-values สำหรับ secondary endpoints และส่วนประกอบเดี่ยว ระยะเวลาจนเกิดเหตุการณ์ครั้งแรกถูกวิเคราะห์ใน Cox proportional hazards model

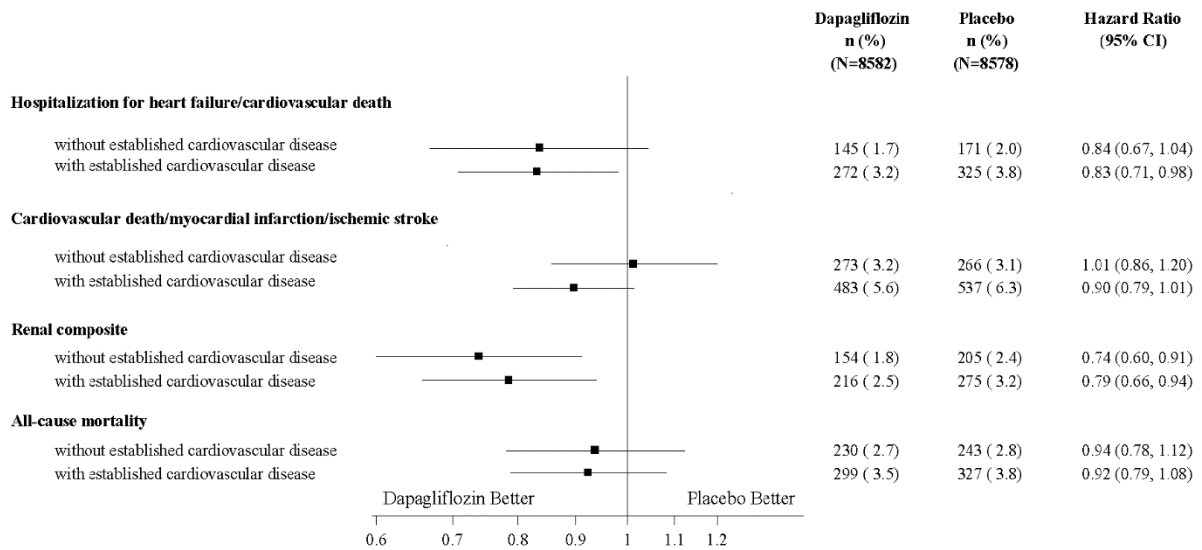
เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

จำนวนของเหตุการณ์แรกสำหรับส่วนประกอบเดียวเป็นจำนวนที่แท้จริงของเหตุการณ์แรกของแต่ละส่วนประกอบและไม่มีการเพิ่มเป็นจำนวนเหตุการณ์ใน composite endpoint.

Renal composite หมายความว่า: การลดลงของค่า eGFR ที่คงที่ซึ่งได้รับการยืนยันแล้ว $\geq 40\%$ ถึง eGFR < 60 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร และ/หรือ ESRD (มีการฟอกไต ≥ 90 วัน หรือมีการปลูกถ่ายไต, ค่า eGFR ที่คงที่ซึ่งได้รับการยืนยันแล้ว < 15 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร) และ/หรือการเสียชีวิตจากโรคไตหรือโรคหัวใจและหลอดเลือด

CI=ช่วงความเชื่อมั่น

รูปที่ 9 ผลของการรักษาสำหรับ primary และ secondary endpoints ในผู้ป่วยที่มีหรือไม่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด



Renal composite หมายความว่า: การลดลงของค่า eGFR ที่คงที่ซึ่งได้รับการยืนยันแล้ว $\geq 40\%$ ถึง eGFR < 60 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร และ/หรือ ESRD (มีการฟอกไต ≥ 90 วัน หรือมีการปลูกถ่ายไต, ค่า eGFR ที่คงที่ซึ่งได้รับการยืนยันแล้ว < 15 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร) และ/หรือการเสียชีวิตจากโรคไตหรือโรคหัวใจและหลอดเลือด ระยะเวลาจนเกิดเหตุการณ์ครั้งแรกถูกวิเคราะห์ใน Cox proportional hazards model

CI=ช่วงความเชื่อมั่น

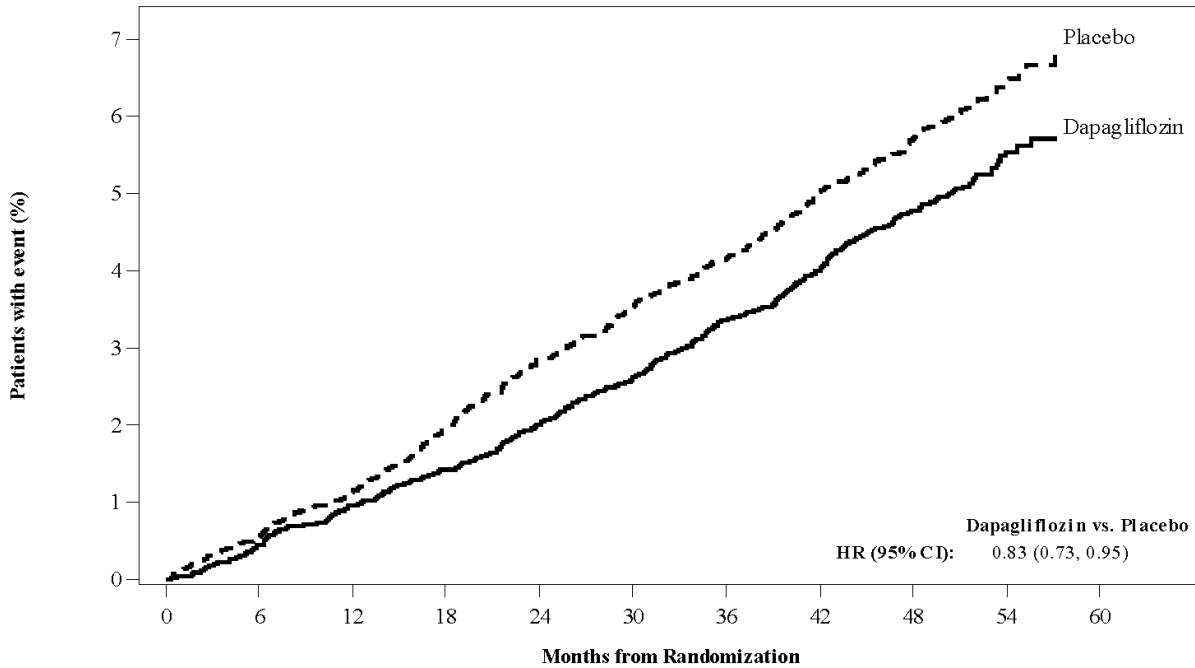
ภาวะหัวใจล้มเหลวและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด

Dapagliflozin 10 มก. มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการป้องกัน primary composite endpoint ของการต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาลสำหรับภาวะหัวใจล้มเหลวหรือการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (HR 0.83 [95% CI 0.73, 0.95]; $p=0.005$) (รูปที่ 10).

การวิเคราะห์เชิงสำรวจของส่วนประกอบเดียวพบว่ามี ความแตกต่างของ treatment effect มาจากการรักษาในโรงพยาบาลสำหรับภาวะหัวใจล้มเหลว (HR 0.73 [95% CI 0.61, 0.88]) (รูปที่ 8) โดยไม่พบความแตกต่างอย่างชัดเจนในอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (HR 0.98 [95% CI 0.82 ถึง 1.17]).

ประโยชน์ในการรักษาด้วย dapagliflozin ที่เหนือกว่ายาหลอกถูกพบในทั้งผู้ป่วยที่มีและไม่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด (รูปที่ 9) รวมถึงผู้ป่วยที่มีและไม่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเป็นพื้นฐาน ซึ่งสอดคล้องกันในกลุ่มย่อยที่สำคัญได้แก่ อายุ เพศ การทำงานของไต (eGFR) และภูมิภาค

รูปที่ 10 ระยะเวลาที่เกิดการต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาลครั้งแรกสำหรับภาวะหัวใจล้มเหลวหรือการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด



Patients at risk

Dapagliflozin:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Patients at risk คือจำนวนของผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงตั้งแต่เริ่มต้นช่วงเวลการศึกษา

CI ช่วงความเชื่อมั่น; HR Hazard ratio.

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางหัวใจและหลอดเลือดที่รุนแรง

Dapagliflozin มีความปลอดภัยต่อหัวใจและหลอดเลือด (พบผลการทดสอบไม่มากกว่ากลุ่มยาหลอกสำหรับการเกิดการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะหัวใจขาดเลือดหรือ ischemic stroke [MACE]; ในการศึกษาแบบทางเดียว $p < 0.001$).

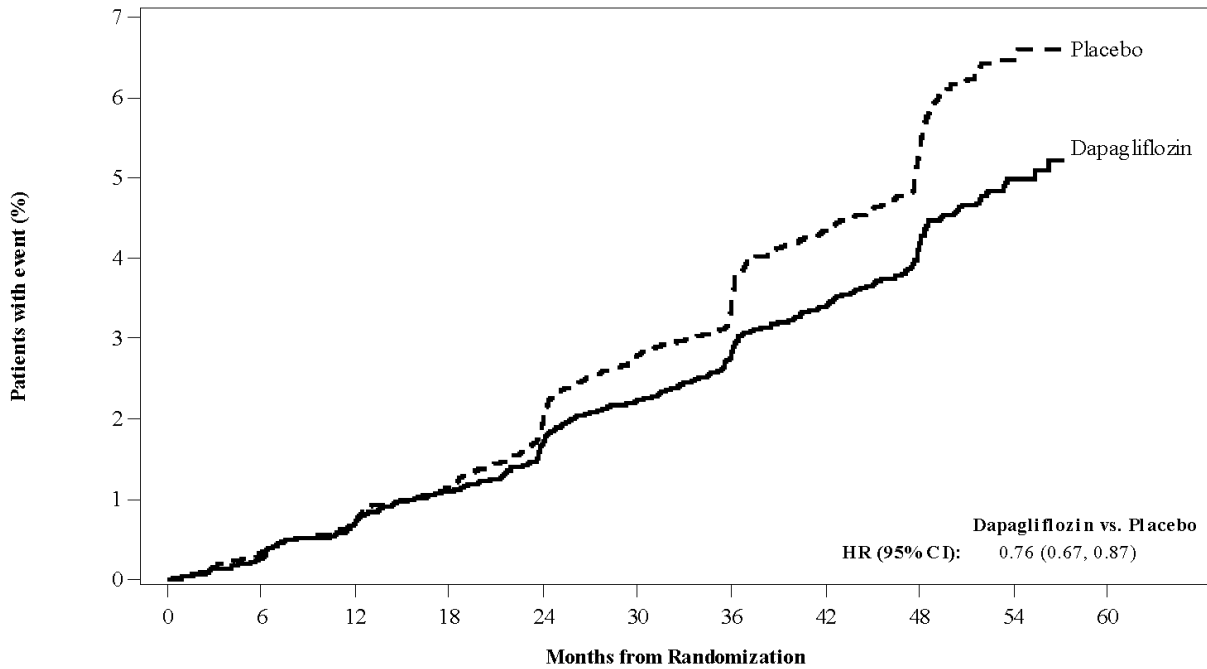
พบเหตุการณ์ MACE จำนวนเล็กน้อยในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (HR 0.93 [95% CI 0.84, 1.03]; $p=0.172$) (รูปที่ 8).

โรคไต

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

Dapagliflozin ลดอัตราการเกิดเหตุการณ์การลดลงของค่า eGFR ที่คงที่ซึ่งได้รับการยืนยันแล้ว, ESRD, การเสียชีวิตจากโรคไตหรือโรคหัวใจและหลอดเลือด (HR 0.76 [95% CI 0.67, 0.87]; nominal p<0.001, รูปที่ 11). ความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่เกิดการลดลงของค่า eGFR ที่คงที่ซึ่งได้รับการยืนยันแล้ว, ESRD, การเสียชีวิตจากโรคไต (รูปที่ 8) และถูกพบในทั้งกลุ่มที่มีและไม่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด (รูปที่ 9)

รูปที่ 11 ระยะเวลาที่เกิดการลดลงครั้งแรกของ eGFR ที่คงที่, ESRD, การเสียชีวิตจากโรคไตหรือโรคหัวใจและหลอดเลือด



Patients at risk

Dapagliflozin:	8582	8533	8436	8347	8248	8136	8009	7534	5472	1637
Placebo:	8578	8508	8422	8326	8200	8056	7932	7409	5389	1589

Patients at risk คือจำนวนของผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงตั้งแต่เริ่มต้นช่วงเวลาการศึกษา

Renal composite endpoint หมายความว่า การลดลงของค่า eGFR ที่คงที่ซึ่งได้รับการยืนยันแล้ว $\geq 40\%$ ถึง <60 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร และ/หรือ ESRD และ/หรือ การเสียชีวิตจากโรคไตหรือโรคหัวใจและหลอดเลือด

CI ช่วงความเชื่อมั่น; HR Hazard ratio.

เมื่อประเมินผลส่วนประกอบของไตพบว่า มีการเกิดอาการใหม่หรือการแย่งลงของโรคไต 127 และ 128 เหตุการณ์ (การลดลงของค่า eGFR ที่คงที่, ESRD หรือการเสียชีวิตจากโรคไต) ในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกตามลำดับ ค่า HR สำหรับเวลาที่เกิดโรคไตเท่ากับ 0.53 (95% CI 0.43, 0.66) สำหรับกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ผลที่เป็นประโยชน์ของ dapagliflozin ต่อการทำงานของไตยังพบในภาวะ albuminuria อีกด้วย ได้แก่

- ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ albuminuria มาก่อน, dapagliflozin ลดอัตราการเกิดภาวะ sustained albuminuria (UACR >30 มก./ก.) เปรียบเทียบกับยาหลอก (HR 0.79 [95% CI 0.72, 0.87], nominal $p < 0.001$).
- ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ macroalbuminuria มาก่อน, ระยะเวลาของการเกิดใหม่ของภาวะ macroalbuminuria (UACR >300 mg/g) ลดลงในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (HR 0.54 [95% CI 0.45, 0.65], nominal $p < 0.001$).
- ในผู้ป่วยที่มีภาวะ macroalbuminuria มาก่อน, มีการลดลงของภาวะ macroalbuminuria มากกว่าในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (HR 1.82 [95% CI 1.51, 2.20], nominal $p < 0.001$).

ประโยชน์ในด้านการรักษาของ dapagliflozin ที่เหนือกว่ายาหลอกพบในทั้งผู้ป่วยที่มีและไม่มีภาวะไตทำงานบกพร่อง

การศึกษาสนับสนุน

Dapagliflozin dual energy X-ray absorptiometry ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน

เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของ dapagliflozin ได้มีการศึกษาเพื่อประเมินส่วนประกอบในร่างกายและความหนาแน่นของกระดูกในผู้ป่วย 182 รายที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าการรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัมร่วมกับการ metformin ชนิดออกฤทธิ์ทันที ตลอดระยะเวลา 24 สัปดาห์ มีผลให้ค่าต่างๆ ตามลำดับต่อไปนี้ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับการให้ยาหลอกร่วมกับ metformin ได้แก่ น้ำหนักตัว (ความเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจากค่าพื้นฐาน: -2.96 กิโลกรัม เทียบกับ -0.88 กิโลกรัม) เส้นรอบเอว (ความเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจากค่าพื้นฐาน: -2.51 เซนติเมตร เทียบกับ -0.99 เซนติเมตร) มวลของไขมันในร่างกายวัดด้วยวิธี DXA (ความเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจากค่าพื้นฐาน: -2.22 กิโลกรัม เทียบกับ -0.74 กิโลกรัม) มากกว่าเนื้อเยื่อที่ปราศจากไขมันหรือของการสูญเสียของเหลว การรักษาด้วย dapagliflozin ร่วมกับ metformin แสดงให้เห็นถึงการลดลงของเนื้อเยื่อที่ประกอบด้วยเซลล์ไขมันในช่องท้อง (Visceral adipose tissue) มากกว่าเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยาหลอกร่วมกับ metformin (ความเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจากค่าพื้นฐาน: -322.6 ลูกบาศก์เซนติเมตร เทียบกับ -8.7 ลูกบาศก์เซนติเมตร) ในการศึกษาด้วย ผลของสัปดาห์ที่ 24 วิเคราะห์โดยใช้ LOCF ค่าการสังเกตหลังสุดจากการศึกษาที่ใช้ต่อไป (LOCF) รวมถึงข้อมูลหลังการรักษาเพิ่มเติมด้วย

ณ สัปดาห์ที่ 24 มีผู้ป่วย 2 ราย (2.2%) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ metformin ที่ต้องรับการรักษาเพิ่มเติมเนื่องจากไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ แต่ไม่เกิดขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ metformin

ณ สัปดาห์ที่ 50 และ 102 พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัมร่วมกับ metformin มีผลให้ค่าต่างๆ ตามลำดับต่อไปนี้ดีขึ้นอย่างต่อเนื่อง เมื่อเทียบกับการใช้ยาหลอกร่วมกับ metformin ได้แก่ น้ำหนักตัว (ความ

เปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจากค่าพื้นฐาน ณ สัปดาห์ที่ 50: -4.39 กิโลกรัม เทียบกับ -2.33 กิโลกรัม ความเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจากค่าพื้นฐาน ณ สัปดาห์ที่ 102: -4.54 กิโลกรัม เทียบกับ -2.12 กิโลกรัม) เส้นรอบเอว (ความเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจากค่าพื้นฐาน ณ สัปดาห์ที่ 50: -5.0 เซนติเมตร เทียบกับ -3.0 เซนติเมตร ความเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจากค่าพื้นฐาน ณ สัปดาห์ที่ 102: -5.0 เซนติเมตร เทียบกับ -2.9 เซนติเมตร) มวลของไขมันในร่างกายวัดด้วยวิธี DXA ณ สัปดาห์ที่ 102 (ความเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจากค่าพื้นฐาน -2.80 กิโลกรัม เทียบกับ -1.46 กิโลกรัม) โดยใช้วิธีวิเคราะห์แบบ longitudinal repeated measures ซึ่งรวมข้อมูลหลังการรักษาเพิ่มเติมด้วย ในการศึกษาย่อยที่ใช้ MRI ณ สัปดาห์ที่ 50 และ 102 การรักษาด้วย dapagliflozin ร่วมกับ metformin แสดงให้เห็นถึงการลดลงของเนื้อเยื่อที่ประกอบด้วยเซลล์ไขมันในช่องท้องมากกว่าเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยาหลอกร่วมกับ metformin (ความเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจากค่าพื้นฐาน ณ สัปดาห์ที่ 50: -120.0 ลูกบาศก์เซนติเมตร เทียบกับ 61.5 ลูกบาศก์เซนติเมตร ความเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจากค่าพื้นฐาน ณ สัปดาห์ที่ 102: -214.9 ลูกบาศก์เซนติเมตร เทียบกับ -22.3 ลูกบาศก์เซนติเมตร)

สัดส่วนของผู้ป่วย ณ สัปดาห์ที่ 50 (ยังไม่ได้ปรับค่าพื้นฐานของ HbA1c) และสัปดาห์ที่ 102 (ปรับค่าพื้นฐานของ HbA1c) ที่เคยได้รับการรักษาเพิ่มหรือหยุดยาเนื่องจากไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ มีค่าสูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ metformin (6.6% และ 33.2% ตามลำดับ) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัมร่วมกับ metformin (2.2% และ 13.5% ตามลำดับ)

ในการขยายระยะเวลาการศึกษาไปถึงสัปดาห์ที่ 50 ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกที่กระดูกสันหลังส่วนเอว (lumbar spine) กระดูกต้นขา (femoral neck) หรือกระดูกสะโพกทั้งหมด (total hip) จากทั้ง 2 กลุ่มการศึกษา (ค่าเฉลี่ยลดลงจากค่าพื้นฐานสำหรับกายวิภาคทั้งหมด $<0.5\%$) ไม่มีการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูกไม่ว่าในกลุ่มการรักษาใดๆ จนถึงสัปดาห์ที่ 102 (ค่าเฉลี่ยลดลงจากค่าพื้นฐานสำหรับกายวิภาคทั้งหมด $<1.0\%$) และไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่มีความสำคัญทางคลินิกของตัวชี้วัดการสลายกระดูกหรือการสร้างกระดูก

การศึกษา Metformin UKPDS

การศึกษาไปข้างหน้าแบบสุ่ม (UKPDS) ได้แสดงประโยชน์ระยะยาวของการควบคุมระดับกลูโคสในเลือดของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 การวิเคราะห์ผลจากผู้ป่วยที่มีน้ำหนักมากเกินไปที่ได้รับการรักษาด้วย metformin หลังจากที่มีการควบคุมอาหารเพียงอย่างเดียวล้มเหลว แสดงให้เห็นว่า

- อัตราเสี่ยงสัมบูรณ์ของภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับโรคเบาหวานลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับ metformin (29.8 ครั้ง/1000 ผู้ป่วย-ปี) เทียบกับการคุมอาหารเพียงอย่างเดียว (43.3 ครั้ง/1000 ผู้ป่วย-ปี) ค่า $p=0.0023$ และเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ sulfonylureas ร่วมกับอินซูลินเพียงอย่างเดียว (40.1 ครั้ง/1000 ผู้ป่วย-ปี) ค่า $p=0.0034$

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

- อัตราเสี่ยงสัมบูรณ์ของการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องกับโรคเบาหวานลดลงอย่างมีนัยสำคัญ: ในกลุ่มที่ได้รับ metformin 7.5 ครั้ง/1000 ผู้ป่วย-ปี การคุมอาหารอย่างเดียว 12.7 ครั้ง/1000 ผู้ป่วย-ปี ค่า $p=0.017$
- อัตราเสี่ยงสัมบูรณ์ของการเสียชีวิตโดยรวมลดลงอย่างมีนัยสำคัญ: กลุ่มที่ได้รับ metformin 13.5 ครั้ง/1000 ผู้ป่วย-ปี เทียบกับการคุมอาหารอย่างเดียว 20.6 ครั้ง/1000 ผู้ป่วย-ปี ($p=0.011$) และเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ sulfonylureas และอินซูลินเพียงอย่างเดียว 18.9 ครั้ง/1000 ผู้ป่วย-ปี ($p=0.021$)
- อัตราเสี่ยงสัมบูรณ์ของการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดอย่างมีนัยสำคัญ: กลุ่มที่ได้รับ metformin 11 ครั้ง/1000 ผู้ป่วย-ปี เทียบกับการคุมอาหารอย่างเดียว 18 ครั้ง/1000 ผู้ป่วย-ปี ($p=0.01$)

ความปลอดภัยทางคลินิก Dapagliflozin

การสูญเสียของเหลว

มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากปริมาตรของเหลวในร่างกายที่ลดลง (รวมถึงรายงานเกี่ยวกับการขาดน้ำ ปริมาณของเหลวในร่างกายต่ำ หรือความดันโลหิตต่ำ) 1.1% และ 0.7% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัม และยาหลอก ตามลำดับ ในการศึกษาในระยะสั้นแบบมีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก 13 การศึกษา อาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงพบน้อยกว่า 0.2% ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาและยาหลอกทั้ง 21 การศึกษา (ได้รับ dapagliflozin ในการรักษาเพียงชนิดเดียวหรือใช้รักษาร่วมกับการรักษาโรคเบาหวานอื่นๆ) และเกิดขึ้นเป็นจำนวนพอๆ กันกับผู้ที่ใช้ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม และยาเปรียบเทียบกับอื่น

ในการศึกษาผลลัพธ์ด้านหัวใจและหลอดเลือด จำนวนของผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์บ่งชี้ถึงการสูญเสียของเหลวมีความสมดุลกันระหว่างกลุ่มการรักษา: 213 (2.5%) และ 207 (2.4%) ในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกตามลำดับ มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรง 81 (0.9%) และ 70 (0.8%) ในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกตามลำดับ อาการส่วนใหญ่มีความสมดุลกันระหว่างกลุ่มการรักษา ตลอดถึงกลุ่มย่อยตามอายุ การใช้ยาขับปัสสาวะ ความดันโลหิต และการใช้ ACEi หรือ ARB ในผู้ป่วยที่มีค่าพื้นฐาน eGFR <60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง 19 เหตุการณ์ที่บ่งชี้ถึงการสูญเสียของเหลวในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin และ 13 เหตุการณ์ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

อุบัติการณ์ของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่พบในการศึกษาทางคลินิกด้วย dapagliflozin ที่มีกลุ่มควบคุมในการใช้เป็นยาร่วมกับยาต่างๆ แสดงในตารางที่ 12

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

ตารางที่ 12: อุบัติการณ์ของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่สำคัญ (Major)^a และเล็กน้อย (Minor)^b ในการศึกษาทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุม

	ยาหลอก/ ยาตามมาตรฐาน	Dapaglifloxin 10 มิลลิกรัม
การศึกษาผลลัพธ์ด้านหัวใจและหลอดเลือด (ค่ามัธยฐานของการได้รับยา 48 เดือน)		
ผู้ป่วยทั้งหมด	N=8569	N=8574
Major [n(%)]	83 (1.0)	58 (0.7)
ผู้ป่วยที่รักษาด้วยอินซูลิน	N=4606	N=4177
Major [n(%)]	64 (1.4)	52 (1.2)
ผู้ป่วยที่รักษาด้วยยากลุ่ม sulfonylureas	N=4521	N=4118
Major [n(%)]	23 (0.5)	14 (0.3)
รักษาด้วยยาเพียงชนิดเดียว* (24 สัปดาห์)	N=75	N=70
Major [n (%)	0	0
Minor [n (%)	0	0
ให้ร่วมกับยา Metformin* (24 สัปดาห์)	N=137	N=135
Major [n (%)	0	0
Minor [n (%)	0	1 (0.7)
ควบคุมด้วยยามาตรฐาน โดยเปรียบเทียบการให้ร่วมกับ Metformin เทียบกับ Glipizide (52 สัปดาห์)	N=408	N=406
Major [n (%)	3 (0.7)	0
Minor [n (%)	147 (36.0)	7 (1.7)
ให้ร่วมกับ Glimepiride (24 สัปดาห์)	N=146	N=151
Major [n (%)	0	0
Minor [n (%)	3 (2.1)	9 (6.0)
ให้ร่วมกับ Metformin และ Sulfonylureas (24 สัปดาห์)	N=109	N=109
Major [n (%)	0	0
Minor [n (%)	4 (3.7)	14 (12.8)
ให้ร่วมกับไพโอกลิทาโซน (24 สัปดาห์)	N=139	N=140
Major [n (%)	0	0
Minor [n (%)	0	0
ให้ร่วมกับยายับยั้งเอนไซม์ DPP4 (24 สัปดาห์)	N=226	N=225
Major [n (%)	0	1 (0.4)
Minor [n (%)	3 (1.3)	4 (1.8)

ตารางที่ 12: อุบัติการณ์ของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่สำคัญ (Major)^a และเล็กน้อย (Minor)^b ในการศึกษาทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุม

	ยาหลอก/ ยาตามมาตรฐาน	Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม
ให้ร่วมกับอินซูลิน โดยอาจใช้ร่วมกับยารับประทานรักษาโรคเบาหวานชนิดอื่นๆ หรือไม่ก็ได้ ^c (24 สัปดาห์)	N=197	N=196
Major [n (%)]	1 (0.5)	1 (0.5)
Minor [n (%)]	67 (34.0)	79 (40.3)

- ^a เหตุการณ์ของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่สำคัญนิยามจากการเกิดอาการที่ต้องการความช่วยเหลือจากบุคคลอื่น (บุคคลที่ 3) เนื่องจากมีความบกพร่องรุนแรงต่อการรับรู้ หรือพฤติกรรมที่มีระดับน้ำตาลในพลาสมา หรือน้ำตาลในเลือดจากปลายนิ้ว <54 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และสามารถฟื้นตัวอย่างรวดเร็วหลังจากให้กลูโคสหรือกลูคาγον
- ^b เหตุการณ์ของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเล็กน้อยนิยามโดยมีเหตุการณ์อย่างใดอย่างหนึ่งของอาการแสดง ร่วมกับมีระดับน้ำตาลในพลาสมาหรือน้ำตาลในเลือดจากปลายนิ้ว <63 มิลลิกรัม/เดซิลิตร โดยไม่ต้องการความช่วยเหลือ หรือมีระดับน้ำตาลในพลาสมาหรือน้ำตาลในเลือดจากปลายนิ้ว <63 มิลลิกรัม/เดซิลิตร โดยไม่มีอาการแสดงที่ไม่จัดเป็นเหตุการณ์ที่สำคัญ
- ^c OAD = ยารับประทานรักษาโรคเบาหวาน

เหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการลดลงของการทำงานของไต

ใน 13 การศึกษาระยะสั้นแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอก ค่าเฉลี่ยของระดับซีรัมครีเอตินินเพิ่มขึ้นเล็กน้อยที่สัปดาห์ที่ 1 (ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน: 0.041 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ใน dapagliflozin 10 มิลลิกรัม เทียบกับ 0.008 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ในยาหลอก) และลดลงจากค่าพื้นฐานไปจนถึงสัปดาห์ที่ 24 (ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน: 0.019 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ใน dapagliflozin 10 มิลลิกรัม เทียบกับ 0.008 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ในยาหลอก) ไม่มีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มเติมไปจนถึงสัปดาห์ที่ 102

ในการศึกษาผลลัพธ์ด้านหัวใจและหลอดเลือด พบว่าผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของครีเอตินิน การขจัดครีเอตินิน ค่า eGFR และค่า UACR ในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin มีจำนวนน้อยกว่าเมื่อเทียบกับยาหลอก มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับไต (เช่น การลดลงของการขจัดครีเอตินินทางไต การทำงานของไตบกพร่อง การเพิ่มขึ้นของครีเอตินินในเลือด และการลดลงของอัตราการกรองของไต) ในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ที่ 422 ราย (4.9%) และ 526 (6.1%) ตามลำดับ พบรายงานภาวะไตวายฉับพลันในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin น้อยกว่าเมื่อเทียบกับยาหลอก ที่ 125 ราย (1.5%) และ 175 ราย (2.0%) ตามลำดับ ผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงเกี่ยวกับไตในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin มีจำนวนน้อยกว่าเมื่อเทียบกับยาหลอกที่ 80 ราย (0.9%) และ 136 (1.6%) ตามลำดับ

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ - Dapagliflozin

ฮีมาโตคริต

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

ในผลรวมการศึกษาแบบควบคุมที่มีการใช้ยาหลอก 13 การศึกษา พบว่าค่าเฉลี่ยของฮีมาโตคริตสูงขึ้นจากค่าพื้นฐาน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin ตั้งแต่สัปดาห์แรกไปถึงสัปดาห์ที่ 16 ซึ่งพบความแตกต่างจากค่าพื้นฐานมากที่สุด ณ สัปดาห์ที่ 24 ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจากค่าพื้นฐานของฮีมาโตคริตเป็น 2.30% ในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม เทียบกับ -0.33% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ณ สัปดาห์ที่ 102 ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยเท่ากับ 2.68% เทียบกับ -0.46% ตามลำดับ ในสัปดาห์ที่ 24 นับตั้งแต่เริ่มต้นรักษาพบว่าฮีมาโตคริตที่สูงกว่า 55% ใน 1.3% ของผู้ป่วยกลุ่มที่รักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัม เทียบกับ 0.4% ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ผลลัพธ์ที่ได้จากการศึกษาระยะสั้นบวกกับระยะยาวได้ผลใกล้เคียงกัน (ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาเป็นระยะเวลาเกินกว่า 1 ปี)

ระดับของโพสฟอรัสในซีรัม

ในผลรวมการศึกษาแบบควบคุมที่มีการใช้ยาหลอก 13 การศึกษา พบว่าค่าเฉลี่ยของโพสฟอรัสในซีรัมสูงขึ้นจากค่าพื้นฐาน ณ สัปดาห์ที่ 24 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัม เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยเพิ่มขึ้น 0.13 มิลลิกรัม/เดซิลิตร เทียบกับ -0.04 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ) ผลลัพธ์ที่ได้ ณ สัปดาห์ที่ 102 มีค่าใกล้เคียงกัน ณ สัปดาห์ที่ 24 พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการของระดับโพสเฟตในเลือดสูง (≥ 5.6 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ในช่วงอายุ 17-65 ปี หรือ ≥ 5.1 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ที่อายุ ≥ 66 ปี) ในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (1.7% เทียบกับ 0.9% ตามลำดับ) และในช่วงการศึกษาระยะสั้นบวกกับระยะยาว (3.0% เทียบกับ 1.6% ตามลำดับ) ความสัมพันธ์ทางคลินิกของผลการพบนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

ไขมัน

ในผลรวมการศึกษาแบบควบคุมที่มีการใช้ยาหลอก 13 การศึกษา พบว่าค่าเฉลี่ยของไขมันเปลี่ยนไปจากค่าพื้นฐานเล็กน้อย ณ สัปดาห์ที่ 24 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัม เทียบกับกลุ่มที่ใช้ยาหลอก ค่าเฉลี่ยของเปอร์เซ็นต์ที่เปลี่ยนแปลงไปจากค่าพื้นฐาน ณ สัปดาห์ที่ 24 สำหรับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกตามลำดับ มีค่าดังต่อไปนี้: โคลเลสเตอรอลรวม 2.5% เทียบกับ 0.0%; HDL โคลเลสเตอรอล 6.0% เทียบกับ 2.7%; LDL โคลเลสเตอรอล 2.9% เทียบกับ -1.0%; ไตรกลีเซอไรด์ -2.7% เทียบกับ -0.7% ค่าเฉลี่ยที่ต่างไปจากค่าบรรทัดฐาน ณ สัปดาห์ที่ 102 สำหรับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกตามลำดับ มีค่าดังต่อไปนี้: โคลเลสเตอรอลรวม 2.1% เทียบกับ -1.5%; HDL โคลเลสเตอรอล 6.6% เทียบกับ 2.1%; LDL โคลเลสเตอรอล 2.9% เทียบกับ -2.2%; ไตรกลีเซอไรด์ -1.8% เทียบกับ -1.8% อัตราส่วนระหว่าง LDL โคลเลสเตอรอลต่อ HDL โคลเลสเตอรอล ลดลงในทุกกลุ่มการรักษาที่สัปดาห์ 24

ในการศึกษาผลลัพธ์ด้านหัวใจและหลอดเลือดไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่มีความสำคัญทางคลินิกของระดับโคเลสเตอรอลทั้งหมด HDL โคลเลสเตอรอล LDL โคลเลสเตอรอล หรือไตรกลีเซอไรด์

การควบคุมระดับน้ำตาลในกลุ่มประชากรพิเศษ

การใช้ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และมีความดันโลหิตสูง

Dapagliflozin

ในการศึกษา 2 การศึกษาที่มีการใช้ยาหลอกเป็นกลุ่มควบคุมเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ผู้ป่วยทั้งสิ้น 1062 ราย ซึ่งมีการควบคุมโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ไม่ดีพอและมีความดันโลหิตสูง ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัมหรือยาหลอก ผู้ป่วยที่มีการควบคุมความดันโลหิตสูงได้ไม่ดีพอ (ค่าความดันซิสโตลิกขณะนั่ง ≥ 140 และ < 165 มิลลิเมตรปรอท ค่าความดันไดแอสโตลิกขณะนั่ง ≥ 85 และ < 105 มิลลิเมตรปรอท และค่าความดันโลหิตเฉลี่ยในช่วง 24 ชั่วโมง $\geq 130/80$ มิลลิเมตรปรอท) ทั้งที่ได้รับการรักษามาก่อนด้วยยาในกลุ่ม ACEi หรือยาในกลุ่ม ARB เพียงอย่างเดียว [กลุ่มศึกษากลุ่มแรก] หรือ ร่วมกับยารักษาความดันโลหิตสูงอีกตัวหนึ่ง [กลุ่มศึกษาที่ 2] และมีการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ดีพอ (HbA1c $\geq 7.0\%$ และ $\leq 10.5\%$) ทั้งที่ได้รับการรักษามาก่อนด้วยยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทาน (รวมถึง metformin ชนิดออกฤทธิ์ทันทีหรือชนิดออกฤทธิ์นาน) หรือเคยได้รับอินซูลินก่อนหน้านี้ (เพียงอย่างเดียวหรือร่วมกับยาอื่น) ได้เข้าร่วมในการศึกษานี้ ไม่มีการปรับขนาดยารักษาโรคเบาหวานหรือยารักษาความดันโลหิตสูงในระหว่างการศึกษา ในการศึกษาทั้งสอง ผู้ป่วย 527 รายได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัม และอีก 535 รายได้รับยาหลอก ประมาณ 90% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัมหรือยาหลอก ได้รับ metformin ชนิดออกฤทธิ์ทันทีหรือชนิดออกฤทธิ์นาน นอกเหนือจากยาเบาหวานชนิดรับประทานอื่นๆ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัม หรือยาหลอก จะได้รับยาต่อไปนี้เพื่อควบคุมความดันโลหิต: ACEis (64%), ARBs (36%), ยาขับปัสสาวะประเภท thiazide (16%), calcium channel blockers (9%) และ β -blockers (6%)

ณ สัปดาห์ที่ 12 ของทั้งสองการศึกษา การใช้ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม ร่วมกับการรักษาที่ได้รับอยู่ตามปกติ พบว่าค่า HbA1c ดีขึ้นและค่าความดันโลหิตซิสโตลิกขณะนั่งลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับการรักษาที่ได้รับตามปกติ (ดูตารางที่ 13) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัม พบว่าค่าเฉลี่ยความดันซิสโตลิก 24 ชั่วโมงมีการลดลงคงที่เมื่อเทียบกับยาหลอก ค่าเฉลี่ยความดันซิสโตลิกขณะนั่งลดลงเพียงเล็กน้อยในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัม ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก

ตารางที่ 13: ผลของการศึกษาในระยะ 12 สัปดาห์ ในการศึกษาเปรียบเทียบยาหลอกกับการรักษาด้วย Dapagliflozin ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และมีความดันโลหิตสูง

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

	กลุ่มที่ 1		กลุ่มที่ 2	
ตัวแปรด้านประสิทธิผล (Efficacy Parameter)	Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม + การรักษา ตามปกติ N=302 [†]	ยาหลอก + การรักษา ตามปกติ N=311 [†]	Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม + การรักษา ตามปกติ N=225 [†]	ยาหลอก + การรักษา ตามปกติ N=224 [†]
HbA1c (%) (LRM)*				
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	8.1	8.0	8.1	8.0
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ ปรับแล้ว [‡])	-0.6	-0.1	-0.6	0.0
ความแตกต่างเมื่อเทียบยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ ปรับแล้ว [‡]) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.5 [§] (-0.6, -0.3)		-0.6 [§] (-0.8, -0.5)	
SBP ขณะนั่ง (มิลลิเมตร.ปรอท) (LRM)*				
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	149.8	149.5	151.0	151.3
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ ปรับแล้ว [‡])	-10.4	-7.3	-11.9	-7.6
ความแตกต่างเมื่อเทียบยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ ปรับแล้ว [‡]) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-3.1 [¶] (-4.9, -1.2)		-4.3 [¶] (-6.5, -2.0)	

* LRM: longitudinal repeated measures analysis

† ผู้ป่วยได้รับการสุ่มและได้รับการรักษาโดยมีการวัดประสิทธิผลที่ค่าพื้นฐานและหลังได้รับยาอย่างน้อย 1 ครั้ง

‡ Least squares mean adjusted for baseline value

§ p-value <0.0001

¶ p-value <0.05

LOCF ค่าการสังเกตครั้งสุดท้ายจากการศึกษาที่ใช้ต่อไป

การใช้ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และโรคหัวใจและหลอดเลือด

Dapagliflozin

ในการศึกษา 24 สัปดาห์ แบบมียาหลอกเป็นกลุ่มควบคุม 2 การศึกษา โดยมีระยะเวลาติดตามไปอีก 80 สัปดาห์ ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดด้วยทั้งหมด 1887 ราย ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัมหรือยาหลอก

ผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดอยู่ก่อนแล้วและมีการควบคุมระดับน้ำตาลไม่เพียงพอ (HbA1c \geq 7.0% และ \leq 10.5%) โดยไม่ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทานหรืออินซูลิน (เพียงอย่างเดียวหรือ

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

ให้ร่วมกัน) ในขนาดการรักษาคงที่ก่อนเข้าร่วมการศึกษา มีคุณสมบัติเข้าเกณฑ์สำหรับการศึกษาและได้รับการจัดแบ่งกลุ่มตามอายุ (<65 ปี หรือ ≥65 ปี) ใช้อินซูลิน (ใช้หรือไม่ใช้) และระยะเวลานับจากการเกิดอาการทางหลอดเลือดหัวใจครั้งล่าสุด (มากกว่าหรือน้อยกว่า 1 ปี ก่อนเข้าร่วมการศึกษา) ใน 2 การศึกษา มีผู้ป่วย 942 รายได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัม และ 945 รายด้วยยาหลอก 96% ของผู้ป่วยที่รักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัม ในทั้ง 2 กลุ่มศึกษา มีโรคความดันโลหิตนับตั้งแต่เริ่มต้นและส่วนใหญ่เป็นมานานกว่า 10 ปี อาการโรคหลอดเลือดหัวใจที่พบบ่อยที่สุด คือ โรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี (76%) และโรคหลอดเลือดสมอง (20%) ประมาณ 19% ของผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาขับปัสสาวะเมื่อเริ่มต้นศึกษา และ 15% มีภาวะหายใจล้มเหลว (2% เคยมี NYHA Class III) ประมาณ 37% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัม ได้รับการรักษาพร้อมกันด้วย metformin ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานชนิดประทุกันเพิ่มอีก 1 ชนิด (sulfonylureas, thiazolidinedione, ยายับยั้ง DPP4 หรือยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทานอื่นๆ โดยให้หรือไม่ให้ร่วมกับอินซูลินตั้งแต่ต้น) 39% ได้รับอินซูลินร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทานอย่างน้อย 1 ชนิด และ 18% ได้รับอินซูลินเดี่ยวๆ

ณ สัปดาห์ที่ 24 ของทั้ง 2 การศึกษา พบว่าการรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัมร่วมกับการรักษาโรคเบาหวานที่ได้รับอยู่ มีผลให้จุดยุติร่วมหลัก (coprimary endpoint) ของค่า HbA1c และผลรวมของประโยชน์ทางคลินิก (composite clinical benefit) ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ได้ให้นิยามของผลรวมของประโยชน์ทางคลินิก หมายถึงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการลดลงอย่างสมบูรณ์ของค่า HbA1c จากค่าพื้นฐาน 0.5% และมีการลดลงของน้ำหนักตัวอย่างสัมพันธ์จากค่าพื้นฐานทั้งหมดอย่างน้อย 3% และมีการลดลงอย่างสมบูรณ์ของความดันโลหิตซิสโตลิกขณะนั่ง อย่างน้อย 3 มิลลิเมตรปรอท (ตารางที่ 14) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin ด้วยมีน้ำหนักตัวและค่าความดันโลหิตซิสโตลิกขณะนั่งลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก

จากการวิเคราะห์ในผู้ป่วยที่ได้รับ metformin เพียงอย่างเดียวในการศึกษาทั้งสองกลุ่ม (มีการใช้หรือไม่ใช้อินซูลินร่วมด้วย) พบว่าประชากรในการศึกษาโดยรวมมีค่า HbA1c ที่ดีขึ้นและน้ำหนักตัวลดลงใกล้เคียงกันในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ metformin เพียงอย่างเดียว เทียบกับการได้รับยาหลอกและ metformin เพียงอย่างเดียว ณ สัปดาห์ที่ 24 พบว่าค่าเฉลี่ยความดันซิสโตลิกขณะนั่งลดลงในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ metformin เพียงอย่างเดียว ซึ่งสอดคล้องกับที่พบในประชากรในการศึกษาโดยรวม เทียบกับการได้รับยาหลอกและ metformin เพียงอย่างเดียว ณ สัปดาห์ที่ 24 ของการศึกษาที่ 1 แต่ไม่พบในการศึกษาที่ 2

ณ สัปดาห์ที่ 52 และ 104 ของการศึกษาที่ 1 การเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยที่ปรับจากค่าพื้นฐานแล้วของ HbA1c ค่าความดันโลหิตซิสโตลิกขณะนั่ง และร้อยละของการเปลี่ยนแปลงที่ปรับจากค่าพื้นฐานของน้ำหนักตัว มีค่าเท่ากับ -0.44% และ -0.41%, -3.40 มิลลิเมตรปรอท และ -2.64 มิลลิเมตรปรอท, -2.89% และ -3.53% ตามลำดับ ในผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัมร่วมกับการรักษาอื่นๆ ที่ได้รับอยู่แล้ว โดยใช้วิธีวิเคราะห์

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

แบบ longitudinal repeated measures ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอกร่วมกับการรักษาอื่นๆ ที่ได้รับอยู่แล้ว พบว่ามีค่าดังกล่าวเท่ากับ 0.22% และ 0.50%, 0.18 มิลลิเมตรปรอท และ 1.54 มิลลิเมตรปรอท, -0.29% และ -0.02% ร้อยละของผลรวมของผลประโยชน์ทางคลินิก ณ สัปดาห์ที่ 52 และ 104 พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม (6.6% และ 3.8%) มีค่าสูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (0.7% และ 0.5%)

ณ สัปดาห์ที่ 24, 52 และ 104 ของการศึกษาที่ 1 พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่ต้องได้รับการรักษาเพิ่ม เนื่องจากการควบคุมน้ำตาลได้ไม่ดีพอ (ปรับค่าพื้นฐานสำหรับ HbA1c แล้ว) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับการรักษาอื่นๆ ที่ได้รับอยู่แล้ว มีค่าสูงกว่ากว่า (24.0%, 51.8% และ 57.3% ตามลำดับ) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัม ร่วมกับการรักษาอื่นๆ ที่ได้รับอยู่แล้ว (7.9%, 24.6% และ 31.8% ตามลำดับ)

ณ สัปดาห์ที่ 52 และ 104 ของการศึกษาที่ 2 การเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยที่ปรับจากค่าพื้นฐานแล้วของ HbA1c, ค่าความดันโลหิตซิสโตลิกขณะนั่ง และร้อยละของการเปลี่ยนแปลงที่ปรับจากค่าพื้นฐานของน้ำหนักตัว มีค่าเท่ากับ -0.47% และ -0.37%, -3.56 มิลลิเมตรปรอท และ -1.96 มิลลิเมตรปรอท และ -3.20% และ -3.51% ตามลำดับ ในผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัมร่วมกับการรักษาอื่นๆ ที่ได้รับอยู่แล้ว โดยใช้วิธีวิเคราะห์แบบ longitudinal repeated measures ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอกร่วมกับการรักษาอื่นๆ ที่ได้รับอยู่แล้ว พบว่ามีค่าดังกล่าวเท่ากับ 0.03% และ -0.18%, -0.91 มิลลิเมตรปรอท และ -0.37 มิลลิเมตรปรอท, -1.12% และ -0.65%. ร้อยละของผลรวมของผลประโยชน์ทางคลินิก ณ สัปดาห์ที่ 52 และ 104 พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม (10.6% และ 4.2%) มีค่าสูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (3.1% และ 1.1%)

ณ สัปดาห์ที่ 24, 52 และ 104 ของการศึกษาที่ 1 พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่ต้องได้รับการรักษาเพิ่มเนื่องจากการควบคุมน้ำตาลได้ไม่ดีพอ (ปรับค่าพื้นฐานสำหรับ HbA1c แล้ว) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับการรักษาอื่นๆ ที่ได้รับอยู่แล้ว มีค่าสูงกว่ากว่า (22.3%, 43.6% และ 50.5% ตามลำดับ) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัม ร่วมกับการรักษาอื่นๆ ที่ได้รับอยู่แล้ว (7.6%, 18.7% และ 27.5% ตามลำดับ)

ตารางที่ 14: ผลของการศึกษาสัปดาห์ที่ 24 (LOCF*) ใน 2 การศึกษาที่เปรียบเทียบ Dapagliflozin กับยาหลอกในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด

ตัวแปรด้านประสิทธิผล (Efficacy Parameter)	การศึกษาที่ 1		การศึกษาที่ 2	
	Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม + การรักษาปกติ	ยาหลอก + การรักษาปกติ	Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม + การรักษาปกติ	ยาหลอก + การรักษาปกติ
	N=455†	N=459†	N=480†	N=482†
HbA1c (%)				

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

ตัวแปรด้านประสิทธิผล (Efficacy Parameter)	การศึกษาที่ 1		การศึกษาที่ 2	
	Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม + การรักษาปกติ	ยาหลอก + การรักษาปกติ	Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม + การรักษาปกติ	ยาหลอก + การรักษาปกติ
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	8.18	8.08	8.04	8.07
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [†])	-0.38	0.08	-0.33	0.07
ความแตกต่างเมื่อเทียบยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [†]) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.46 ^s (-0.56, -0.37)		-0.40 ^s (-0.50, -0.30)	
ผู้ตอบสนองของผลรวมของประโยชน์ทางคลินิก (%)	11.7	0.9	10.0	1.9
ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ปรับแล้ว %)	9.9 ^s		7.0 ^s	
ส่วนประกอบของผลรวมของจุดประสงค์หลัก (%)^{1, 2}				
ผู้ป่วยที่มีค่า HbA1c ลดลงสมบูรณ์ $\geq 0.5\%$ (ปรับแล้ว %)	46.2	19.7	42.2	21.2
ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวลดลงอย่างน้อย 3% จากค่าพื้นฐาน (ปรับแล้ว %)	40.0	13.9	41.3	15.4
ผู้ป่วยที่มีค่า SBP ลดลงสมบูรณ์ ≥ 3 มิลลิเมตรปรอท (ปรับแล้ว %)	49.1	41.6	46.2	40.9
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)				
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	92.63	93.59	94.53	93.22
ความเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [†])	-2.56	-0.30	-2.53	-0.61
ความแตกต่างเมื่อเทียบยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [†]) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-2.27 ^s (-2.64, -1.89)		-1.93 ^s (-2.31, -1.54)	
น้ำหนักตัวลดลงอย่างน้อย 5% ในผู้ป่วยที่มี BMI ที่ค่าพื้นฐาน ≥ 27 กิโลกรัม/ตารางเมตร (%)	16.5 ^s	4.0	18.4 ^s	4.8
ความดันโลหิตซิสโตลิกขณะนั่ง (มิลลิเมตรปรอท)				
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน ณ สัปดาห์ที่ 24 (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว [†])	-2.99	-1.03	-2.70	0.32

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

ตัวแปรด้านประสิทธิผล (Efficacy Parameter)	การศึกษาที่ 1		การศึกษาที่ 2	
	Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม + การรักษาปกติ	ยาหลอก + การรักษาปกติ	Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม + การรักษาปกติ	ยาหลอก + การรักษาปกติ
ความแตกต่างเมื่อเทียบยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว [‡]) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-1.95 [¶] (-3.56, -0.34)		-3.02 [¶] (-4.59, -1.46)	
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานของค่า SBP ขณะนั่ง (มิลลิเมตรปรอท) ณ สัปดาห์ที่ 8 ใน ผู้ป่วยที่มีค่าพื้นฐานของค่า SBP ≥ 130 มิลลิเมตรปรอท (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว [‡])	-	-	-5.33 [¶]	-1.89

* LOCF ค่าการสังเกตครั้งสุดท้ายจากการศึกษาที่ใช้ต่อไป

+ ผู้ป่วยได้รับการสุ่มและได้รับการรักษาโดยมีการวัดประสิทธิผลที่ค่าพื้นฐานและหลังได้รับยาอย่างน้อย 1 ครั้ง

‡ Least squares mean adjusted for baseline value

§ p-value <0.0001

¶ p-value <0.05

ณ สัปดาห์ที่ 24 ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัม ในกลุ่มอายุที่ได้กำหนดไว้ก่อนแล้ว (<65 ปี และ ≥ 65 ปี) มีผลให้จุดยุติร่วมหลัก (coprimary endpoint) ของค่า HbA1c และผลรวมของประโยชน์ทางคลินิกดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอกในทั้ง 2 การศึกษา น้ำหนักตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญในทั้งสองกลุ่มอายุ และความดันโลหิตซิสโตลิกขณะนั่งในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 65 ปีที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก ณ สัปดาห์ที่ 24 ผลเหล่านี้ยังปรากฏให้เห็นในสัปดาห์ที่ 52 และ 104 รูปแบบความปลอดภัยของ dapagliflozin ในการศึกษาเหล่านี้สอดคล้องกับที่พบในกลุ่มประชากรทั่วไปที่ได้รับ dapagliflozin ตลอดช่วงระยะเวลา 104 สัปดาห์ของการรักษา (ดูหัวข้อ 4.8 อาการไม่พึงประสงค์)

การใช้ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และมีภาวะไตทำงานบกพร่อง

Dapagliflozin

ผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องระดับน้อย (eGFR >60 ถึง <90 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร)

ในโปรแกรมการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยมากกว่า 3000 รายที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อยที่ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin ประเมินประสิทธิผลในการวิเคราะห์ผลรวมจาก 9 การศึกษาทางคลินิกด้วย dapagliflozin ประกอบด้วยผู้ป่วยภาวะไตทำงานบกพร่องเล็กน้อย 2226 ราย พบว่า dapagliflozin 10 มิลลิกรัม (n=562) ลดค่า HbA1c ในเลือดได้มากกว่ายาหลอก (placebo-corrected mean) ที่ 24 สัปดาห์ คือ -1.03% และ -0.54% ตามลำดับ ความปลอดภัยของผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องเล็กน้อย คล้ายกับที่พบในประชากรทั้งหมด

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

ผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องระดับปานกลาง (eGFR >30 ถึง <60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร)

ทำการประเมินประสิทธิภาพต่อระดับน้ำตาลและความปลอดภัยของ dapagliflozin ในการศึกษาที่จัดทำขึ้น เฉพาะต่อผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องปานกลาง 2 การศึกษา และในการวิเคราะห์ 2 กลุ่มย่อยของข้อมูลรวม การศึกษาทางคลินิก

ในการศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองทางมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอก ทั้งหมดของผู้ป่วยผู้ใหญ่ 321 รายที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และมีค่า eGFR ≥ 45 ถึง <60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร (กลุ่มย่อยตาม CKD3A การทำงานของไตบกพร่องปานกลาง) ที่มีการควบคุมระดับน้ำตาลบกพร่องในขณะที่ได้รับการรักษาในปัจจุบัน ถูกสุ่มให้ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม หรือยาหลอก ที่สัปดาห์ 24 dapagliflozin 10 มิลลิกรัม (n=159) ให้การเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญต่อค่า HbA1c, FPG, น้ำหนักตัว และความดันโลหิตซิสโตลิกขณะนั่ง เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (n=161) (ตารางที่ 15) ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานของ HbA1c และค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงของค่า HbA1c เมื่อหักลบด้วยยาหลอกเท่ากับ -0.37% และ -0.34% ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานของ FPG และค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงของค่า FPG เมื่อหักลบด้วยยาหลอกเท่ากับ -21.46 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ -16.59 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยของการลดลงของน้ำหนักตัว (ร้อยละ) และค่าเฉลี่ยของการลดลงของน้ำหนักตัวเมื่อหักลบด้วยยาหลอกเท่ากับ -3.42% และ -1.43 % ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยการลดลงของความดันโลหิตซิสโตลิกขณะนั่ง (SBP) และค่าเฉลี่ยการลดลงของความดันโลหิตซิสโตลิกขณะนั่งเมื่อหักลบด้วยยาหลอกเท่ากับ -4.8 มิลลิเมตรปรอท และ -3.1 มิลลิเมตรปรอท

ตารางที่ 15: ผลของการศึกษาที่สัปดาห์ 24 (LOCF*) การศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอกของการรักษาด้วย Dapagliflozin ในผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวาน ที่มีการทำงานของไตบกพร่องปานกลาง (กลุ่ม 3A, eGFR ≥ 45 to <60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร)

ค่าตัวแปรด้านประสิทธิภาพ	Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม N=159	ยาหลอก N=161
HbA1c (%)		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	8.35	8.03
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว*)	-0.37 ^s	-0.03
ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว*) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.34 ^s (-0.53, -0.15)	
FPG (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	183.04	173.28
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว*)	-21.46 ^s	-4.87
ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว*)	-16.59 ^s	

ตารางที่ 15: ผลของการศึกษาที่สัปดาห์ 24 (LOCF*) การศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอกของการรักษาด้วย Dapagliflozin ในผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวาน ที่มีการทำงานของไตบกพร่องปานกลาง (กลุ่ม 3A, eGFR ≥ 45 to < 60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร)

ค่าตัวแปรด้านประสิทธิภาพ	Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม N=159	ยาหลอก N=161
(ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	(-26.73, -6.45)	
น้ำหนักตัว (ร้อยละ)		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	92.51	88.30
% การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว*)	-3.42 [§]	-2.02
ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว*)	-1.43 [§]	
(ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	(-2.15, -0.69)	
ความดันโลหิตซิสโตลิกขณะนั่ง (มิลลิเมตรปรอท)		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	135.7	135.0
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว*)	-4.8 [¶]	-1.7
ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว*)	-3.1 [¶]	
(ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	(-6.3, 0.0)	

* Least squares mean adjusted for baseline value.

§ p-value < 0.001

¶ p-value < 0.05

รูปแบบความปลอดภัยของ dapagliflozin ในการศึกษาที่มีความสอดคล้องกับที่พบในประชากรทั่วไปของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ค่าเฉลี่ยของ eGFR ที่ลดลงในช่วงแรกของการรักษาในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin และในระยะต่อมายังคงมีความคงที่ตลอดช่วงการรักษา 24 สัปดาห์ (dapagliflozin: -3.39 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร และยาหลอก: -0.90 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) ที่ 3 สัปดาห์หลังจากหยุด dapagliflozin ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานของ eGFR ในกลุ่ม dapagliflozin มีความคล้ายคลึงกับค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงในกลุ่มยาหลอก (dapagliflozin: 0.57 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร และยาหลอก: -0.04 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร)

การประเมินประสิทธิภาพในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องปานกลางจากการวิเคราะห์รวม 9 การศึกษา (ผู้ป่วย 366 ราย, 87% มี eGFR ≥ 45 ถึง < 60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) ในการวิเคราะห์นี้ไม่รวม 2 การศึกษาที่ทำเฉพาะในผู้ป่วยเบาหวานที่มีการทำงานของไตบกพร่องปานกลาง กลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม (n=85) ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานของ HbA1c และค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานของ HbA1c เมื่อหักลบด้วยยาหลอกที่ 24 สัปดาห์ คือ -0.87% และ -0.39% ตามลำดับ

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

การประเมินความปลอดภัยของ dapagliflozin ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องระดับปานกลางโดยวิเคราะห์รวมจากการศึกษาทางคลินิก 12 การศึกษา (ผู้ป่วย 384 ราย, 88% มีค่า eGFR ≥ 45 ถึง < 60 มิลลิลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร) การรวมข้อมูลนี้ไม่ได้รวมการศึกษาที่ศึกษาเฉพาะในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องระดับปานกลาง พบว่าสัปดาห์ที่ 24 ข้อมูลความปลอดภัยเหมือนกันในทุกการศึกษาทางคลินิก ยกเว้นสัดส่วนของผู้ป่วยที่รายงานเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับภาวะไตทำงานบกพร่องหรือไตวายอย่างน้อย 1 เหตุการณ์ ซึ่งมีสูงกว่า (7.9% ในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม เทียบกับ 5.6% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) โดยการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในซีรัมมีการรายงานบ่อยที่สุดของเหตุการณ์เหล่านี้ (6.7% ในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม เทียบกับ 2.8% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin มีระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมน (PTH) และฟอสฟอรัสในซีรัมเพิ่มขึ้น ในทุกการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ ไม่พบความไม่สมดุลของการรายงานการเกิดกระดูกหัก จากการวิเคราะห์รวมข้อมูลความปลอดภัยทั้งในระยะสั้นร่วมกับระยะยาวซึ่งนานถึง 102 สัปดาห์ พบว่าข้อมูลความปลอดภัยยังคงเหมือนกัน

ประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ dapagliflozin ในการศึกษาของผู้ป่วยเบาหวาน 252 รายที่มีค่า eGFR ≥ 30 ถึง < 60 มิลลิลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร (กลุ่มย่อยตาม CKD3A และ CKD3B การทำงานของไตบกพร่องปานกลาง) การรักษาด้วย dapagliflozin ไม่ได้แสดงให้เห็นการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของ HbA1c หลังจากหักลบด้วยยาหลอกในกลุ่มประชากรโดยรวม (รวมกลุ่มย่อย CKD3A และ CKD3B) (n=32) ที่ 24 สัปดาห์ในการวิเคราะห์เพิ่มเติมของกลุ่มย่อย CKD3A พบว่า dapagliflozin 10 มิลลิกรัม มีการเปลี่ยนแปลงของค่า HbA1c หลักจากหักลบด้วยยาหลอกที่ 24 สัปดาห์ เท่ากับ -0.33% สัปดาห์ที่ 52 dapagliflozin มีความเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานของค่าเฉลี่ยของ eGFR กลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม มีค่า -4.46 มิลลิลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีค่า -2.58 มิลลิลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร) สัปดาห์ที่ 104 การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวยังคงอยู่ (eGFR: กลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม -3.50 มิลลิลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก -2.38 มิลลิลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร) ในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม พบการลดลงของ eGFR ได้ที่สัปดาห์ที่ 1 และคงที่ไปจนถึงสัปดาห์ที่ 104 ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกมีการลดลงของค่าดังกล่าวต่อเนื่องอย่างช้าๆ ไปจนถึงสัปดาห์ที่ 52 และคงที่ไปจนถึงสัปดาห์ที่ 104 พบการเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ย PTH และฟอสฟอรัสในซีรัมในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกในการศึกษา ณ สัปดาห์ที่ 52 และคงอยู่ไปจนถึงสัปดาห์ที่ 104 ซึ่งค่าเหล่านี้เมื่อแรกเข้าการศึกษาในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin มีระดับสูงกว่า การเพิ่มขึ้นของระดับโพแทสเซียม ≥ 6 มิลลิอิควิวเลนต่อลิตร พบได้บ่อยในผู้ที่ได้รับยาหลอก (12%) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัม (4.8% ทั้ง 2 กลุ่ม) ในช่วงระยะเวลาการรักษาซึ่งเป็นข้อมูลสะสม 104 สัปดาห์ สัดส่วนของผู้ป่วยที่หยุดการศึกษาเนื่องจากการเพิ่มขึ้นของระดับโพแทสเซียม เมื่อทำการปรับด้วยระดับโพแทสเซียมเมื่อแรกเข้าการศึกษาในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (14.3%) สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin (6.9% และ 6.7% ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัมตามลำดับ) ในศึกษานี้ที่ระยะเวลาจนถึง 104 สัปดาห์ โดยรวมพบการรายงาน

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับภาวะกระดูกหัก 13 ราย โดยกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม มีรายงาน 8 ราย และกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin 5 มิลลิกรัมมีรายงาน 5 ราย และไม่พบการรายงานในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ผู้ป่วย 8 รายจาก 13 รายที่เกิดภาวะกระดูกหักมีค่า eGFR 30 ถึง 45 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร และผู้ป่วย 10 รายจาก 13 รายที่เกิดภาวะกระดูกหัก เกิดในช่วง 52 สัปดาห์แรก ไม่พบรูปแบบที่ชัดเจนที่บ่งบอกถึงตำแหน่งการหักของกระดูก ไม่พบความไม่สมดุลของการเกิดภาวะกระดูกหักจากการวิเคราะห์ข้อมูลความปลอดภัยจากข้อมูลรวม 12 การศึกษาและไม่พบภาวะกระดูกหักจากการศึกษาเฉพาะในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR ≥ 45 ถึง < 60 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร (CKD 3A)

การใช้ยาในผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นโรคเบาหวาน

Dapagliflozin

ในการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุม ปกปิดสองทางของการใช้ dapagliflozin จาก 21 การศึกษา ผู้ป่วยทั้งหมดที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไปจำนวน 2403 ราย (26%) จากจำนวน 9339 ราย และผู้ป่วยที่มีอายุ 75 ปีขึ้นไป จำนวน 327 ราย (3.5%) ประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลของ dapagliflozin ในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดทั้งในการรักษาโดยใช้ dapagliflozin เพียงตัวเดียว หรือใช้ร่วมกับการรักษาเบาหวานอื่นๆ ไม่พบว่าอายุมีผลต่อประสิทธิผลของยาหากควบคุมระดับการทำงานของไต (eGFR) โดยรวมแล้วพบว่าสัดส่วนของรายงานอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยอายุ 65 ปีขึ้นไป และอายุต่ำกว่า 65 ปี ไม่แตกต่างกัน

Metformin HCl

ในการศึกษา metformin ทางคลินิกแบบควบคุม มีจำนวนผู้ป่วยสูงอายุไม่เพียงพอที่จะตัดสินว่ามีการตอบสนองต่อยาแตกต่างจากผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่าหรือไม่ แม้ว่าจะมีรายงานประสบการณ์การใช้ยาทางคลินิกอื่นๆ ไม่สามารถระบุความแตกต่างนี้ได้

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

ค่าชีวสมมูลของการใช้ยาเม็ดสูตรผสม XIGDUO XR ถือได้ว่ามีชีวสมมูลกับขนาดของ dapagliflozin และ metformin HCl ชนิดออกฤทธิ์นาน เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว

5.2.1 ปฏิกริยากับอาหาร

เมื่อให้ XIGDUO XR ในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับประทานอาหารมื้อปกติ เทียบกับเมื่ออดอาหาร พบว่ามีผลเช่นเดียวกับการได้รับ dapagliflozin และ metformin ชนิดออกฤทธิ์นาน เมื่อเทียบกับภาวะอดอาหาร การได้รับประทานอาหารมื้อปกติจะให้ระดับความเข้มข้นสูงสุดของ dapagliflozin ในพลาสมาลดลงร้อยละ 35 และระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาถึงจุดสูงสุดช้าลง 1-2 ชั่วโมง ผลของอาหารนี้ไม่มีความสำคัญทางคลินิก

5.2.2 การดูดซึม

Dapagliflozin

Dapagliflozin จะถูกดูดซึมได้ดีและรวดเร็วหลังให้ยาโดยการรับประทาน โดยสามารถให้พร้อมอาหารหรือไม่ก็ได้ ความเข้มข้นสูงสุดของ dapagliflozin ในพลาสมา (C_{max}) ปกติจะถึงระดับภายใน 2 ชั่วโมงหลังให้ยาในภาวะอดอาหาร ค่า C_{max} และ AUC จะเพิ่มขึ้นตามสัดส่วนของขนาด dapagliflozin ที่ใช้ การใช้ dapagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัม โดยการรับประทานจะได้ค่าชีวอนุเคราะห์สมบูรณ์ 78%

Metformin HCl XR

เมื่อให้ metformin ชนิดออกฤทธิ์นานโดยการรับประทานครั้งเดียว พบว่าค่า C_{max} จะถึงค่ากลางที่ 7 ชั่วโมง และอยู่ในช่วงระหว่าง 4 ถึง 8 ชั่วโมง ในสภาวะคงที่ ค่า AUC และ C_{max} น้อยกว่าสัดส่วนตามขนาดยาสำหรับ metformin ชนิดออกฤทธิ์นาน ภายในช่วง 500 ถึง 2000 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ระดับยาสูงสุดในพลาสมาอยู่ที่ประมาณ 0.6, 1.1, 1.4 และ 1.8 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร สำหรับการได้รับยารวันละครั้งที่ขนาดยา 500, 1000, 1500 และ 2000 มิลลิกรัม ตามลำดับ

5.2.3 การกระจายของยา

Dapagliflozin

Dapagliflozin จับกับโปรตีนได้ประมาณ 91% การจับกับโปรตีนนี้ไม่เปลี่ยนแปลงในภาวะต่างๆ ของโรค (เช่น ภาวะการทำงานของไตหรือตับบกพร่อง)

Metformin HCl

ยังไม่มีการศึกษาการกระจายของยา metformin ชนิดออกฤทธิ์นาน อย่างไรก็ตาม ปริมาณการกระจายที่เกิดขึ้น (V/F) ของ metformin หลังการรับประทาน metformin ชนิดออกฤทธิ์ทันทีขนาด 850 มิลลิกรัม ครั้งเดียว พบว่ามีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 654 ± 358 ลิตร metformin จับกับพลาสมาโปรตีนน้อยมากจนไม่ต้องคำนึงถึง ซึ่งตรงข้ามกับสารจำพวก sulfonylureas ซึ่งจับกับโปรตีนมากกว่า 90% metformin ส่วนหนึ่งถูกดูดซึมเข้าไปในเม็ดเลือดแดงโดยมากขึ้นกับเวลา

5.2.4 เมตาบอลิซึม

Dapagliflozin

Dapagliflozin เป็น C-linked glucoside ชนิดหนึ่ง ซึ่งมีส่วนประกอบที่เป็น aglycone ต่ออยู่กับกลูโคสด้วยพันธะคาร์บอน-คาร์บอน ทำให้มีความคงตัวต่อเอนไซม์ glucosidase ค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตในพลาสมา ($t_{1/2}$) ของ dapagliflozin หลังจากให้ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม ครั้งเดียว มีค่าเท่ากับ 12.9 ชั่วโมง ในอาสาสมัครสุขภาพดี dapagliflozin ถูกเมตาบอลิซึมอย่างทั่วถึงได้เป็น dapagliflozin 3-O-glucuronide เป็นหลัก ซึ่งเป็นสารเมตาบอลิท์ที่ไม่ออกฤทธิ์ dapagliflozin 3-O-glucuronide มีปริมาณ 61% ของขนาดยา [^{14}C]-dapagliflozin 50 มิลลิกรัม และเป็นองค์ประกอบหลักที่สัมพันธ์กับยาในพลาสมาของคน มีปริมาณ 42% (จากค่า

AUC [0-12 ชั่วโมง]) ของปริมาณ radioactivity ของยาในพลาสมาทั้งหมด ซึ่งใกล้เคียงกับที่พบปริมาณ 39% ของยาในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลง จากค่า AUC ไม่มีสารเมตาบอไลต์อื่นที่มีประมาณมากกว่า 5% ของปริมาณ radioactivity ของยาในพลาสมาทั้งหมด dapagliflozin 3-O-glucuronide หรือสารเมตาบอไลต์อื่นๆ ที่ไม่มีผลในการลดกลูโคส dapagliflozin 3-O-glucuronide เกิดขึ้นโดยผ่านเอนไซม์ UGT1A9 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่อยู่ในตับและไต และเมตาบอไลต์อื่นโดยผ่านเอนไซม์ CYP ซึ่งเป็นกระบวนการกำจัดยาในคนเป็นส่วนน้อย

Metformin HCl

การศึกษาโดยการให้ยาทางหลอดเลือดดำครั้งเดียวในอาสาสมัครสุขภาพดีแสดงให้เห็นว่า metformin ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงและไม่ได้ผ่านกระบวนการเมตาบอไลซึมทางตับ (ไม่พบเมตาบอไลต์อื่นๆ ในคน) หรือการขับออกทางน้ำดี

ยังไม่เคยมีการศึกษาเมตาบอไลซึมของ metformin ชนิดออกฤทธิ์นาน

5.2.5 การขับยาออกจากร่างกาย

Dapagliflozin

Dapagliflozin และสารเมตาบอไลต์ที่เกี่ยวข้องถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะเป็นหลัก ซึ่งน้อยกว่า 2% จะอยู่ในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลง หลังจากให้ [¹⁴C]-dapagliflozin 50 มิลลิกรัมจะมีปริมาณยาที่ถูกกำจัดออก 96% โดยพบ 75% อยู่ในปัสสาวะ และ 21% ในอุจจาระ ประมาณ 15% ของขนาดยาที่ถูกให้ขับออกมาในอุจจาระอยู่ในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลง

Metformin HCl

การขจัดยาทางไตมีค่าสูงกว่าการขจัดครีเอตินินประมาณ 3.5 เท่า ซึ่งแสดงให้เห็นว่า metformin ถูกขับออกทางท่อไตเป็นหลัก ภายหลังการให้ยาพบว่าประมาณ 90% ของยาถูกดูดซึมถูกกำจัดผ่านทางไตภายใน 24 ชั่วโมงแรก และมีครึ่งชีวิตของการขจัดยาอยู่ที่ประมาณ 17.6 ชั่วโมง แสดงให้เห็นว่ามวลของเม็ดเลือดแดงอาจเป็นส่วนในกระบวนการกระจายยา

5.2.6 กลุ่มประชากรพิเศษ

ภาวะไตบกพร่อง

Dapagliflozin

ขนาดยาแนะนำสำหรับผู้ป่วยภาวะไตบกพร่องระดับปานกลางจนถึงรุนแรง ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการบริหารยา ที่สภาวะคงที่ (ได้รับ dapagliflozin 20 มิลลิกรัมวันละครั้ง เป็นเวลา 7 วัน) ผู้ป่วยเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะไตบกพร่องเล็กน้อย ปานกลาง หรือรุนแรง (วัดจากระดับ iohexol clearance) มีค่าเฉลี่ยของ dapagliflozin ในร่างกายเท่ากับ 32%, 60% , และ 87% ตามลำดับ ซึ่งสูงกว่าค่าที่พบในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิด

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

ที่ 2 ที่มีการทำงานของไตปกติ เมื่อให้ dapagliflozin ขนาดยา 20 มิลลิกรัม วันละครั้งในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และมีภาวะไตบกพร่อง ไม่มีผลทำให้การกำจัดกลูโคสทางปัสสาวะหรือการขับกลูโคสออกภายใน 24 ชั่วโมงสูงขึ้น การกำจัดกลูโคสทางปัสสาวะหรือการขับกลูโคสออกภายใน 24 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องระดับรุนแรงหรือปานกลางมีค่าต่ำกว่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติหรือไตบกพร่องเล็กน้อย พบว่าที่สภาวะคงที่ ปริมาณกลูโคสที่ถูกขับออกภายใน 24 ชั่วโมง ขึ้นอยู่กับสภาพการทำงานของไตอย่างมาก ปริมาณกลูโคสที่ถูกขับออกต่อวัน มีค่าเท่ากับ 85, 52, 18 และ 11 กรัมต่อวัน ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีการทำงานของไตเป็นปกติ หรือมีภาวะไตบกพร่องเล็กน้อย ปานกลาง หรือรุนแรง ตามลำดับ ไม่พบว่ามีความแตกต่างในการจับโปรตีนของ dapagliflozin ระหว่างกลุ่มที่มีการทำงานของไตบกพร่องหรือเปรียบเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดี ยังไม่ทราบถึงผลกระทบของการฟอกไตต่อระดับยา dapagliflozin ในร่างกาย

Metformin HCl

ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (จากการวัดค่าการกำจัดครีเอตินิน) ค่าครึ่งชีวิตของ metformin ในเลือดและพลาสมามีค่านานขึ้นตามสัดส่วนการลดลงของการทำงานของไต

ภาวะไตบกพร่อง

Dapagliflozin

ขนาดยาแนะนำสำหรับผู้ป่วยภาวะไตบกพร่องระดับปานกลาง ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการบริหารยา จากการศึกษาทางเภสัชวิทยาทางคลินิกของการใช้ dapagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องระดับเล็กน้อย ปานกลาง หรือรุนแรง (Child – Pugh classes A,B และ C ตามลำดับ) และเทียบกับกลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดี เพื่อเปรียบเทียบคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างประชากรเหล่านี้ ไม่มีความแตกต่างในการจับกับโปรตีนของ dapagliflozin ในผู้ป่วยที่ไตทำงานผิดปกติเทียบกับบุคคลที่มีสุขภาพดี ในผู้ป่วยภาวะไตทำงานบกพร่องเล็กน้อยหรือปานกลาง ค่า C_{max} และ AUC ของ dapagliflozin สูงขึ้น 12% และ 36% ตามลำดับ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดี ความแตกต่างเช่นนี้ไม่ถือว่ามีความสำคัญทางคลินิกและไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาจากขนาดยาปกติ 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะทำงานของไตบกพร่องระดับรุนแรง (Child – Pugh class C) ค่าเฉลี่ยของ C_{max} และ AUC ของ dapagliflozin สูงกว่ากลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดีถึง 40% และ 67% ตามลำดับ จึงไม่ควรใช้ dapagliflozin ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องระดับรุนแรง เนื่องจากไม่มีการศึกษาโดยเฉพาะของความปลอดภัยและประสิทธิผลของการใช้ dapagliflozin ในประชากรกลุ่มนี้เป็นการเฉพาะ

Metformin HCl

ไม่มีการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ของ metformin ในผู้ป่วยภาวะไตบกพร่อง

อายุ

Dapagliflozin

ไม่แนะนำให้มีการปรับขนาด dapagliflozin จาก 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง ตามอายุของผู้ป่วย มีการศึกษาเรื่องผลของอายุ (อายุน้อย: ≥ 18 ปี แต่น้อยกว่า 40 ปี [n=105 คน] และผู้สูงอายุ: ≥ 65 ปี [n=224]) เป็นตัวแปรร่วมในการศึกษารูปแบบเภสัชจลนศาสตร์ของประชากรเทียบกับผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 40 ปี แต่น้อยกว่า 65 ปี โดยใช้ข้อมูลศึกษาจากอาสาสมัครสุขภาพดีและผู้ป่วย พบว่าค่าเฉลี่ยของ dapagliflozin ที่มีอยู่ในร่างกาย (AUC) ในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อย ต่ำกว่ากลุ่มอ้างอิงประมาณ 10.4% (90% CI: 87.9, 92.2%) และมีค่าสูงกว่า 25% ในกลุ่มผู้สูงอายุ (90% CI: 123, 129%) ความแตกต่างของปริมาณยาในกระแสเลือดเหล่านี้ไม่มีความสำคัญทางคลินิก

Metformin HCl

ข้อมูลค่อนข้างจำกัด ที่ได้จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์แบบควบคุมของ metformin ในอาสาสมัครสูงอายุสุขภาพดี แสดงว่าการขจัด metformin ในพลาสมามีค่าลดลง ค่าครึ่งชีวิตยาวขึ้น และค่า C_{max} สูงขึ้น เมื่อเทียบกับกลุ่มอาสาสมัครอายุน้อยที่มีสุขภาพดี จากข้อมูลเหล่านี้ แสดงว่าการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของ metformin ในร่างกาย มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไตเป็นหลัก

เด็กและวัยรุ่น

Dapagliflozin

ยังไม่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในเด็กและวัยรุ่น

Metformin HCl

เมื่อให้เม็ดฟอर्मินขนาด 500 มิลลิกรัม ครั้งเดียวร่วมกับอาหาร พบว่า C_{max} และ AUC ของ metformin มีค่าเฉลี่ยต่างกันน้อยกว่า 5% ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (อายุ 12-16 ปี) เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ใหญ่ (อายุ 20-45 ปี) สุขภาพดี ซึ่งมีเพศเดียวกัน และมีน้ำหนักสมตามอายุ และทุกคนมีการทำงานของไตปกติ

เพศ

Dapagliflozin

ไม่แนะนำให้ปรับขนาดของการใช้ dapagliflozin จากขนาด 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง ตามเพศ มีการประเมินถึงตัวแปรร่วมทางเพศในการศึกษารูปแบบเภสัชจลนศาสตร์ของประชากรโดยใช้ข้อมูลจากการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีและผู้ป่วย ค่าเฉลี่ยของปริมาณ dapagliflozin ในกระแสเลือดค่าภาวะคงที่ (AUC_{ss}) ในเพศหญิง (n=619) มีค่าสูงกว่าในเพศชาย (n=634) ประมาณ 22% (90% CI: 117, 124)

Metformin HCl

ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของ metformin ระหว่างอาสาสมัครสุขภาพดีและผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อวิเคราะห์ตามเพศ (เพศชาย = 19 คน, เพศหญิง = 16 คน) ในทำนองเดียวกันจาก

การศึกษาทางคลินิกแบบควบคุมในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 การต้านภาวะน้ำตาลในเลือดสูงของ metformin มีผลใกล้เคียงกันทั้งในเพศชายและเพศหญิง

เชื้อชาติ

Dapagliflozin

ไม่แนะนำให้ปรับขนาดของ dapagliflozin จากขนาด 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง ตามเชื้อชาติของผู้ป่วย ได้มีการประเมินถึงเชื้อชาติ (ผิวขาว ผิวดำ หรือชาวเอเชีย) เป็นตัวแปรร่วมในการศึกษารูปแบบเภสัชจลนศาสตร์ของประชากร โดยใช้ข้อมูลจากการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีและผู้ป่วย พบว่าความแตกต่างของการมีปริมาณยาในกระแสเลือดระหว่างเชื้อชาติมีข้อแตกต่างน้อยมาก เมื่อเปรียบเทียบกับคนผิวขาว (n=1147) กับคนเอเชีย (n=47) ไม่พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของ dapagliflozin ในร่างกาย (90% CI: ต่ำกว่า = 3.7%, สูงกว่า = 1%) เมื่อเปรียบเทียบกับคนผิวขาว พบว่าคนผิวดำ (n=43) มีค่าเฉลี่ย dapagliflozin ต่ำกว่า 4.9% (90% CI: 7.7% ต่ำกว่า , 3.7% ต่ำกว่า)

Metformin HCl

ยังไม่มีการศึกษาตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของ metformin ในแต่ละเผ่าพันธุ์ การศึกษาทางคลินิกแบบควบคุมของ metformin ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ผลการลดน้ำตาลในเลือดเทียบเท่ากันทั้งในคนผิวขาว (n=249) คนผิวดำ (n=51) และฮิสปานิก (n=24)

น้ำหนักร่างกาย

ไม่แนะนำให้ปรับขนาดของการใช้ dapagliflozin จากขนาด 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง ตามน้ำหนักตัว

ในการวิเคราะห์ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของประชากรโดยใช้ข้อมูลจากการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีและผู้ป่วย ปริมาณยาในกระแสเลือดของผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมาก (≥ 120 กิโลกรัม, n=91) มีค่าประมาณ 78.3% (90% CI: 78.2, 83.2%) ของกลุ่มอาสาสมัครที่ใช้อ้างอิงซึ่งมีน้ำหนักระหว่าง 75 กิโลกรัม ถึง 100 กิโลกรัม ค่าแตกต่างดังกล่าวถือว่าน้อยและไม่จำเป็นต้องปรับขนาด dapagliflozin จากขนาด 10 มิลลิกรัม วันละครั้งในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีน้ำหนักตัวมาก (≥ 120 กิโลกรัม)

อาสาสมัครที่มีน้ำหนักตัวน้อย (<50 กิโลกรัม) ไม่ได้มีพอเพียงในอาสาสมัครสุขภาพดี และผู้ป่วยที่ใช้ในการวิเคราะห์ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของประชากร ดังนั้นจึงการทดลองหาปริมาณ dapagliflozin ในเลือดในอาสาสมัครจำนวนมาก ค่าเฉลี่ยของปริมาณ dapagliflozin ในกระแสเลือดในผู้ที่มีน้ำหนักตัวน้อย พบว่ามีค่าประมาณสูงกว่ากลุ่มน้ำหนักอ้างอิงอยู่ 29% ซึ่งเป็นความแตกต่างเพียงเล็กน้อย และไม่จำเป็นต้องปรับขนาดของการใช้ dapagliflozin จากขนาด 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีน้ำหนักตัวน้อย (≤ 50 กิโลกรัม)

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

5.3.1 การก่อกัมเริง การก่อกลายพันธุ้ ความบกพร่องของการสืบพันธุ้

Dapagliflozin

Dapagliflozin ไม่เหนี่ยวนำให้เกิดเนื้องอกไม่ว่าในหนูเม้าส์ (mice) หรือหนูแรท (rats) ที่ขนาดยาใดๆ โดยได้ประเมินในการศึกษาของการก่อกัมเริงเป็นระยะเวลา 2 ปี ขนาดยาที่ให้ทางปากในหนูเม้าส์ คือ 5, 15 และ 40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ในหนูตัวผู้ และ 2, 10 และ 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ในหนูตัวเมีย และขนาดที่ใช้กับหนูแรทคือ 0.5, 2 และ 10 มิลลิกรัม/วัน/กิโลกรัม/วัน ทั้งตัวผู้และตัวเมีย ขนาดยาสูงสุดที่ประเมินในหนูเม้าส์ มีค่าเทียบเท่ากับปริมาณยาที่ได้รับ (AUC) ประมาณ 72 เท่า (ตัวผู้) และ 105 เท่า (ตัวเมีย) ของค่า AUC ของคนที่ค่า MRHD 10 มิลลิกรัม/วัน ในหนูแรท มีปริมาณยาที่ได้รับ (AUC) ประมาณ 131 เท่า (ตัวผู้) และ 186 เท่า (ตัวเมีย) ของค่า AUC ของคนที่ MRHD

Dapagliflozin ให้ผลลบในการทดสอบด้วย Ames mutagenicity assay และให้ผลบวกใน clastogenicity assay ในหลอดทดลอง แต่ต้องมีตัวกระตุ้นการทำงาน S9 (S9 activation) อยู่ด้วยที่ความเข้มข้น ≥ 100 ไมโครกรัม/มิลลิลิตรเท่านั้น ที่สำคัญ dapagliflozin ให้ผลลบสำหรับ clastogenicity ในสิ่งมีชีวิตจากการศึกษาเป็นขั้นตอนเพื่อประเมิน micronuclei หรือการซ่อมแซม DNA ในหนูแรทที่ได้รับยา ≥ 2100 เท่าของค่า MRHD ในคน การศึกษาเหล่านี้พร้อมด้วยการไม่พบเนื้องอกในหนูแรทและหนูเม้าส์ในการศึกษาการก่อกัมเริงสนับสนุนว่า dapagliflozin ไม่ทำให้เกิดความเสี่ยงของความเป็นพิษต่อยีนในคน

มีการศึกษาการเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องกับการถ่ายทอดของยีนไนไต ตับ ไขมันและกล้ามเนื้อลายในหนู Zucker Diabetic Fatty (ZDF) ที่ได้รับ dapagliflozin ทุกวันเป็นเวลา 5 สัปดาห์ การเลือกอวัยวะดังกล่าวเนื่องจากเป็นอวัยวะที่เป็นเป้าหมายหลักของการรักษาโรคเบาหวาน ไม่พบหลักฐานว่า dapagliflozin ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการถ่ายทอดยีนที่คาดว่าอาจมีส่วนทำให้เกิดเนื้องอก

Dapagliflozin และสารเมตาบอไลต์หลัก (3-O-glucuronide) ไม่ช่วยในการเจริญเติบโตของเซลล์จากกระเพาะปัสสาวะของคนในการเปลี่ยนเป็นเซลล์มะเร็ง (TCC) จากการทดลองนอกร่างกายที่ค่าความเข้มข้นของยา ≥ 10 เท่า ของค่า C_{max} ที่ MRHD ในคน ในการศึกษาการย้ายเนื้อเยื่อ (xenograft) ในหนูเม้าส์ การให้ dapagliflozin ทุกวันใน nude mice ตัวผู้และตัวเมียที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็ง (TCC) ของคน ไม่พบว่าเนื้องอกมีขนาดใหญ่ขึ้นที่การได้รับยาสูงกว่า 75 เท่า ของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ในคน (MRHD) ของ dapagliflozin และ 0.9 เท่าของสารเมตาบอไลต์หลัก (3-O-glucuronide) การศึกษาดังกล่าวจึงเป็นหลักฐานว่า dapagliflozin และสารเมตาบอไลต์หลักในมนุษย์ไม่เพิ่มการเติบโตของเนื้องอกกระเพาะปัสสาวะ

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

ในการศึกษา phenotyping เป็นระยะเวลา 15 เดือน ไม่พบหลักฐานที่แสดงความแตกต่างของอัตราการอยู่รอด น้ำหนักตัว ตัวแปรพยาธิวิทยาทางคลินิก (clinical pathology) หรือการค้นพบทางจุลพยาธิวิทยา (histopathologic) ระหว่างหนู (mice) ชนิด SGLT2 KO เทียบกับหนูที่โตตามธรรมชาติ (wide-type, WT) หนูชนิด SGLT2 KO มีกลูโคสอยู่ในปัสสาวะ ไม่เหมือนหนูที่โตตามธรรมชาติ แม้ว่าจะพบกลูโคสในปัสสาวะตลอดชีวิต ยังไม่มีหลักฐานแสดงว่าการทำงานของไตหรือการเจริญที่เปลี่ยนแปลงที่พบในไตและกระเพาะปัสสาวะของ หนูชนิด SGLT2 KO ข้อมูลเหล่านี้ชี้ให้เห็นว่าการมีปริมาณน้ำตาลในปัสสาวะสูงไม่ได้เหนี่ยวนำให้เกิดเนื้องอกในท่อ ปัสสาวะหรือเนื้องอกพยาธิวิทยาที่เกี่ยวข้องกับอายุของท่อปัสสาวะแต่อย่างใด

ในการศึกษาเรื่องการสืบพันธุ์และพัฒนาการของตัวอ่อนในระยะแรกในหนูแรท โดยให้ dapagliflozin ขนาดยา 15, 75 หรือ 300/210 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ในหนูตัวผู้ (ขนาด 300 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ถูกลดลงเท่ากับ 210 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ภายหลัง 4 วัน) และขนาดยา 3, 15 หรือ 75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ในหนูตัวเมีย พบว่า dapagliflozin ไม่มีผลต่อการผสมพันธุ์ การสืบพันธุ์ หรือพัฒนาการของตัวอ่อนในระยะแรกในหนูตัวผู้หรือตัวเมีย ที่ได้รับยาที่ขนาดยาใดๆ (ที่ระดับการได้รับยา ≤ 1708 เท่า และ 998 เท่าของ MRHD ในตัวผู้และตัวเมีย ตามลำดับ) อย่างไรก็ตาม ที่ขนาดยา 300/210 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ทำให้น้ำหนักของ seminal vesical และ ของ epididymal ลดลง การเคลื่อนที่ของอสุจิและจำนวนอสุจิที่นับได้ลดน้อยลง และมีอสุจิจำนวนน้อยที่มีรูปร่าง ผิดปกติ

Metformin HCl

การศึกษาของการก่อมะเร็งระยะยาวในหนูแรท (ได้รับยาเป็นระยะเวลา 104 สัปดาห์) และในหนูเม้าส์ (ได้รับยา เป็นระยะเวลา 91 สัปดาห์) เพิ่มขนาดยาถึง 900 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน และ 1500 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ตามลำดับ ขนาดยาดังกล่าวประมาณ 4 เท่าของขนาดสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์ต่อวัน (MRHD) คือ 2000 มิลลิกรัม โดยใช้พื้นที่ผิวร่างกายเป็นค่าเปรียบเทียบ ไม่พบหลักฐานของการเกิดมะเร็งจาก metformin ในหนูตัวผู้ และตัวเมีย (mice) ในทำนองเดียวกัน ไม่พบหลักฐานของการก่อให้เกิดเนื้องอกจาก metformin ในหนูแรทตัวผู้ แต่พบ benign stromal uterine polyps ในหนูแรทตัวเมียที่ได้รับขนาดยา 900 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน

ไม่พบหลักฐานของการก่อกลายพันธุ์จากการใช้ metformin ในการทดลองนอกร่างกายดังต่อไปนี้: การทดลอง Ames (*S. typhimurium*) ทดลองการกลายพันธุ์ของยีน (mouse lymphoma cells) หรือทดลองเพื่อทดสอบ ความผิดปกติของโครโมโซม (human lymphocytes) ผลของการทดลอง micronucleus ในหนูเม้าส์ ก็ให้ผลเป็นลบเช่นกัน

Metformin ไม่มีผลต่อการสืบพันธุ์ของหนูแรทตัวผู้และตัวเมียเมื่อใช้ขนาดยาสูง คือ 600 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ซึ่งเป็นค่าประมาณ 3 เท่าของค่า MRHD ของคน โดยใช้พื้นที่ผิวร่างกายเป็นค่าเปรียบเทียบ

5.3.2 การเกิดทารกวิรูปและการบกพร่องของพัฒนาการระยะแรก

Dapagliflozin

การให้ dapagliflozin โดยตรงกับลูกหนูแรทที่เพิ่งหย่านม และให้ทางอ้อมในช่วงตั้งครรรภ์ระยะสุดท้ายหรือระหว่างให้น้ำนม (ซึ่งสอดคล้องกับไตรมาสที่ 2 และไตรมาสที่ 3 ของการตั้งครรรภ์เมื่อเทียบกับการเจริญเติบโตเต็มที่ของไตในคน) มีความเกี่ยวข้องกับการเพิ่มอุบัติการณ์ และ/หรือ ความรุนแรงของการขยายตัวของกรวยไตและท่อไตในลูกหนู (progency)

ในการศึกษาความเป็นพิษของสัตว์ที่ยังเล็ก เมื่อให้ dapagliflozin โดยตรงกับหนูแรทอายุอย่างน้อยจากวันหลังคลอด (postnatal day - (PND) วันที่ 21 จนถึง PND 90 โดยใช้ขนาด 1, 15 หรือ 75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน พบว่ามี การขยายตัวของกรวยไตและท่อไตที่ทุกขนาดยาที่ใช้ ลูกหนูแรทที่ได้รับขนาดยาต่ำที่สุดคือ ≥ 15 เท่าของ MRHD การค้นพบเหล่านี้เกี่ยวข้องกับขนาดของยาที่ใช้กับน้ำหนักของไตที่เพิ่มขึ้นและขนาดของไตที่ใหญ่ขึ้นซึ่งพบได้ที่ทุกขนาดยา พบว่ากรวยไตและท่อไตที่ขยายตัวในสัตว์ที่ยังเล็กนั้นไม่สามารถกลับคืนสู่สภาพปกติอย่างเต็มที่ในช่วงระยะเวลาประมาณ 1 เดือน

มีการศึกษาที่แยกต่างหากของพัฒนาการก่อนคลอดและหลังคลอด แม่หนูแรทได้รับยาตั้งแต่ตั้งท้อง (gestation day - GD) เริ่มตั้งแต่ GD 6 จนถึง PND 21 (โดยให้ยา 1, 15 หรือ 75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) และลูกหนูได้รับยาทางอ้อมในมดลูก (utero) และตลอดถึงช่วงให้นม (มีการศึกษาแบบ satellite กระทำเพื่อประเมินการได้รับ dapagliflozin ในน้ำนมและลูกหนู) การเพิ่มอุบัติการณ์หรือความรุนแรงของการขยายตัวของกรวยไตที่พบอีกในลูกหนูที่โตแล้วของแม่ที่ได้รับยาเพียง 75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เท่านั้น (ขนาดของ dapagliflozin ที่แม่หนูและลูกหนูได้รับเท่ากับ 1415 เท่า และ 137 เท่าของค่า MRHD ของมนุษย์ตามลำดับ) ความเป็นพิษต่อการพัฒนาถูกจำกัดอยู่ที่น้ำหนักตัวลูกหนูที่ลดลงตามขนาดของยาที่ใช้ และพบเมื่อให้ยา ≥ 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (เกี่ยวข้องกับการที่ลูกหนูได้รับ ≥ 29 เท่าของ MRHD ของคน) ผลที่เกิดกับแม่หนูพบที่ค่า 75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เท่านั้น และเป็นผลกระทบชั่วคราวต่อน้ำหนักตัวและการกินอาหารในระยะเริ่มแรกของการให้ยา ระดับยาที่ไม่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ (The no-adverse-effect level [NOAEL]) สำหรับความเป็นพิษต่อพัฒนาการคือ 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เกี่ยวข้องกับปริมาณยาที่แม่หนูได้รับเทียบเท่ากับ 19 เท่าของ MRHD ของคน

ในการศึกษาเพิ่มเติมของพัฒนาการของตัวอ่อน (embryo-fetus) ในหนูแรทและกระต่าย มีการให้ยา dapagliflozin ในช่วงที่ตรงกับเวลาในการสร้างอวัยวะต่างๆ ในแต่ละสายพันธุ์ ไม่พบความเป็นพิษต่อแม่กระต่ายหรือต่อพัฒนาการในกระต่ายที่ขนาดยาใดๆ ที่ทดสอบ (20, 60 หรือ 180 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) ขนาดยา 180 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เทียบเท่ากับ 1191 เท่าของ MRHD ในหนูแรท พบว่า dapagliflozin ไม่มีผลทำให้ตัวอ่อนตาย หรือมีความเป็นพิษต่อตัวลูกที่ขนาดยาสูงถึง 75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (1441 เท่าของ MRHD) ที่ขนาด ≥ 150 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (≥ 2344 เท่าของ MRHD) เกี่ยวข้องกับพิษต่อตัวแม่หรือต่อพัฒนาการ ความเป็นพิษต่อตัวแม่ ได้แก่ การตาย การมีอาการไม่พึงประสงค์ทางคลินิก น้ำหนักตัวลด และลดการกินอาหาร ความเป็นพิษ

ต่อพัฒนาการ ได้แก่ การเพิ่มการตายของตัวอ่อนในท้อง เพิ่มอุบัติการณ์ที่มีการสร้างอวัยวะผิดปกติของตัวอ่อน และความผิดปกติของกระดูก และน้ำหนักของตัวอ่อนลดลง การสร้างอวัยวะที่ผิดปกติ รวมถึงการสร้าง great vessel ผิดปกติที่มีอุบัติการณ์น้อย กระดูกซี่โครงกับกระดูกไขสันหลังเชื่อมกัน กระดูกอกงอกงุ้ม ความผิดปกติอื่นๆ ได้แก่ ลดการสร้างกระดูกตั้งแต่เริ่ม

Metformin HCl

Metformin ไม่มีผลต่อการเกิดทารกวิรูปในหนูแรทและกระต่าย เมื่อให้ยาในขนาดสูงถึง 600 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ซึ่งเป็นขนาดเทียบเท่ากับ 2 และ 6 เท่าของ MRHD ของคน คือ 2000 มิลลิกรัม โดยใช้วิธีการเปรียบเทียบพื้นที่ผิวของร่างกายคนเทียบกับหนูและกระต่าย ตามลำดับ การวัดความเข้มข้นของยาในลูกอ่อน แสดงให้เห็นว่ารกสามารถสกัดกั้น metformin ได้บางส่วน

5.3.3 ความเป็นพิษต่อสัตว์

จากการศึกษาถึงผลของการใช้ dapagliflozin ร่วมกับ metformin ที่มีต่อหนูแรทเป็นระยะเวลา 3 เดือน ไม่พบความเป็นพิษที่ระดับการได้รับยา (AUC) 52 เท่า และ 1.4 เท่าของ MRHD ของ dapagliflozin และ metformin ตามลำดับ

Dapagliflozin

ผลส่วนมากที่สังเกตพบในการศึกษาความเป็นพิษที่สำคัญแบบให้ขนาดยาซ้ำๆ ทั้งในหนูแรทและสุนัข ได้รับการพิจารณาว่าเป็นผลมาจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ทำให้เพิ่มกลูโคสในปัสสาวะ และรวมทั้งการลดน้ำหนักตัว และ/หรือ เพิ่มน้ำหนักตัว เพิ่มการรับอาหารและเพิ่มปริมาณปัสสาวะเนื่องจาก osmotic diuresis เมื่อให้ dapagliflozin ในหนูแรท พบว่าหนูสามารถทนยาได้ดีเมื่อให้ทางปากเป็นเวลา 6 เดือนที่ขนาดยา ≤ 25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (≥ 346 เท่า MRHD ของคน) และในสุนัขให้เป็นเวลา 12 เดือนที่ขนาดยา ≤ 120 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (≥ 3200 เท่า MRHD ของคน) นอกจากนั้น ผลการศึกษาที่ใช้ dapagliflozin ครั้งเดียว พบว่าสารเมตาบอไลต์ dapagliflozin 3-O-glucuronide จะถูกสร้างขึ้นในการศึกษาความเป็นพิษในหนูแรท และสุนัข ที่ระดับการได้รับยา (AUC) สูงกว่าหรือใกล้เคียงกับค่าที่เกิดขึ้นในคนเมื่อใช้ขนาดของยาที่ค่า MRHD ในหนูแรทการพบความเป็นพิษที่สำคัญที่สุดของการศึกษาก่อนคลินิก คือ พบการเพิ่ม trabecular bone และ tissue mineralization เมื่อได้รับยาในขนาดสูงหลายเท่าเท่านั้น (≥ 2100 เท่า MRHD ของคน) จากขนาดของยา ≥ 3200 เท่า ของ MRHD ของคน ไม่พบขนาดยาที่จำกัดหรือความเป็นพิษต่ออวัยวะเป้าหมายในการศึกษาในสุนัขเป็นระยะเวลา 12 เดือน

6. คุณสมบัติทางเภสัชกรรม

6.1 รายละเอียดของส่วนประกอบ

ยาเม็ดเคลือบด้วยฟิล์ม XIGDUO XR ประกอบด้วย Dapagliflozin 5 มิลลิกรัม หรือ 10 มิลลิกรัม และ Metformin 1000 มิลลิกรัม ประกอบด้วยตัวยาไม่สำคัญ ดังต่อไปนี้

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

ชั้นยา Dapagliflozin 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัม FDCs: microcrystalline cellulose, lactose anhydrous, crospovidone, silicon dioxide และ magnesium stearate

ชั้นยา Metformin 1000 มิลลิกรัม FDCs: carboxymethylcellulose sodium, hypromellose 2208, silicon dioxide และ magnesium stearate

ชั้นเคลือบฟิล์ม: polyvinyl alcohol, titanium dioxide, polyethylene glycol, talc, และ iron oxide (ความแรง 5/1000 และ 10/1000)

6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ไม่มี

6.3 อายุของยา

24 เดือน

6.4 การเก็บรักษา

เก็บยาที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส

7. ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

XIGDUO XR 5 มิลลิกรัม/1000 มิลลิกรัมชนิดเม็ด: บรรจุแผงบลิสเตอร์ชนิด PA/ Alu/ PVC-Alu แผงละ 7 เม็ด บรรจุในกล่องกระดาษ 2 หรือ 8 แผง

XIGDUO XR 10 มิลลิกรัม/1000 มิลลิกรัมชนิดเม็ด: บรรจุแผงบลิสเตอร์ชนิด PA/ Alu/ PVC-Alu แผงละ 7 เม็ด บรรจุในกล่องกระดาษ 1 หรือ 4 แผง

8. ชื่อและที่อยู่ของผู้นำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท แอสตราเซนเนกา (ประเทศไทย) จำกัด กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

9. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

มกราคม 2567

คำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข

- ห้ามใช้ในผู้ที่เคยแพ้ยานี้
- ห้ามใช้รักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ผู้ป่วยภาวะ ketoacidosis ผู้ป่วยภาวะติดเชื้อรุนแรง ผู้ป่วยได้รับอุบัติเหตุรุนแรง
- สตรีมีครรภ์ควรหลีกเลี่ยงการใช้นี้ และสตรีให้นมบุตรระมัดระวังในการใช้นี้

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข

4. ไม่ควรใช้ยานี้ร่วมกับเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์
5. หากผู้ป่วยมีอาการ คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ปวดท้อง หิวน้ำผิปกติ อ่อนเพลีย หายใจลำบาก สับสน แม้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงไม่มาก ให้รีบปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกรเนื่องจากอาจเกิด diabetic ketoacidosis
6. ควรระมัดระวังการติดเชื้อแบคทีเรีย และเชื้อราที่อวัยวะเพศ และระบบทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยที่ใช้นี้
7. ต้องใช้นี้ตามแพทย์สั่งเท่านั้น หากมีอาการวิงเวียนจะเป็นลมให้รีบปรึกษาแพทย์

Xigduo is a trademark of the AstraZeneca group of companies.

©AstraZeneca 2024