

Tờ hướng dẫn sử dụng

Rx: "Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc"



BEXITA 50/500

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ, 10 vỉ x 10 viên

Hộp 4 vỉ, 8 vỉ x 7 viên

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim

Mô tả: Viên nén bao phim màu hồng nhạt, hình oblong

THÀNH PHẦN: *Mỗi viên chứa:*

Thành phần hoạt chất:

Sitagliptin (dưới dạng Sitagliptin phosphat monohydrat) 50 mg

Metformin hydrochlorid 500 mg

Thành phần tá dược:

Microcrystalline cellulose 101, Povidone, Natri lauryl sulfat, vừa đủ

Sodium stearyl fumarate, Opadry II pink (Poly vinyl alcohol-part.hydrolyzed, Macrogol/PEG, Talc, Titanium dioxide, Iron oxide Red, Ferrosoferric oxide/black iron oxide)

CHỈ ĐỊNH:

BEXITA 50/500 được dùng như liệu pháp hỗ trợ chế độ ăn uống và vận động thể lực để cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 phù hợp với trị liệu sitagliptin và metformin.

- BEXITA 50/500 được dùng như liệu pháp ban đầu để cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 không kiểm soát tốt được đường huyết với chế độ ăn uống và vận động thể lực.
- BEXITA 50/500 được dùng như liệu pháp hỗ trợ chế độ ăn uống và vận động thể lực để cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 đang dùng metformin hoặc sitagliptin đơn trị liệu hoặc bệnh nhân đã dùng liệu pháp kết hợp sitagliptin với metformin nhưng chưa kiểm soát được đường huyết thích đáng.
- BEXITA 50/500 được dùng trong trị liệu kết hợp 3 thuốc với sulfonylurea, như là liệu pháp hỗ trợ chế độ ăn uống và vận động thể lực ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 chưa kiểm soát thích đáng đường huyết với bất kỳ 2 trong số 3 thuốc sau đây: metformin, sitagliptin hoặc sulfonylurea.
- BEXITA 50/500 được dùng trong trị liệu kết hợp 3 thuốc với chất chủ vận PPAR γ (nhóm thuốc thiazolidinedione) như là liệu pháp hỗ trợ chế độ ăn uống



hoặc vận động thể lực ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 chưa kiểm soát thích đáng đường huyết với bất kỳ 2 trong số 3 thuốc sau đây: metformin, sitagliptin hoặc chất chủ vận PPAR γ .

- BEXITA 50/500 được dùng trong liệu pháp kết hợp với insulin, như là liệu pháp hỗ trợ chế độ ăn uống và vận động thể lực để cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.

LIỀU LƯỢNG - CÁCH DÙNG:

Nhìn chung: Nên cá thể hóa liều trị liệu sitagliptin/metformin hydrochlorid trên cơ sở phác đồ hiện tại của bệnh nhân, hiệu quả và khả năng dung nạp của thuốc trong khi không vượt quá liều khuyến cáo tối đa hàng ngày là 100 mg sitagliptin.

Liều khuyến cáo: Nên dùng liều khởi đầu của sitagliptin/metformin hydrochlorid dựa theo phác đồ hiện tại của bệnh nhân. Nên dùng sitagliptin/ metformin hydrochlorid 2 lần/ngày cùng bữa ăn. Hiện có sẵn các liều sau đây:

50 mg sitagliptin/500 mg metformin hydrochlorid (BEXITA 50/500)

50 mg sitagliptin/850 mg metformin hydrochlorid (BEXITA 50/850)

50 mg sitagliptin/1000 mg metformin hydrochlorid (BEXITA 50/1000)

Trị liệu ban đầu:

Đối với bệnh nhân đái tháo đường type 2 không kiểm soát thích đáng tình trạng tăng đường huyết bằng chế độ ăn uống và vận động thể lực, liều khởi đầu được khuyến cáo là 50 mg sitagliptin/500 mg metformin hydrochlorid (BEXITA 50/500), 2 lần/ngày. Có thể chỉnh liều đến 50 mg sitagliptin/1000 mg metformin hydrochlorid, 2 lần/ngày (BEXITA 50/1000).

Đối với bệnh nhân không kiểm soát tốt đường huyết bằng đơn trị liệu metformin:

Đối với bệnh nhân dùng metformin đơn độc không kiểm soát thích đáng đường huyết, liều khởi đầu thường dùng nên cung cấp sitagliptin liều 50 mg, 2 lần/ngày (tổng liều 100 mg/ngày) cùng với liều metformin đang sử dụng.

Đối với bệnh nhân không kiểm soát tốt đường huyết bằng đơn trị liệu sitagliptin:

Đối với bệnh nhân dùng sitagliptin đơn độc không kiểm soát thích đáng đường huyết, liều khởi đầu thường dùng là 50 mg sitagliptin/500 mg metformin hydrochlorid (BEXITA 50/500), 2 lần/ngày. Có thể tăng liều lên đến 50 mg sitagliptin/1000 mg metformin (BEXITA 50/1000), 2 lần/ngày. Không nên chuyển sang dùng sitagliptin/metformin ở bệnh nhân đang dùng đơn trị liệu sitagliptin với liều điều chỉnh vì suy thận (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Đối với bệnh nhân chuyển trị liệu từ phác đồ dùng chung sitagliptin với metformin:

Đối với bệnh nhân chuyển từ phác đồ dùng chung sitagliptin với metformin, có thể khởi đầu bằng BEXITA có hàm lượng giống liều sitagliptin và metformin đang dùng.

Đối với bệnh nhân không kiểm soát tốt bằng liệu pháp kết hợp 2 thuốc với bất kỳ 2 trong số 3 thuốc trị tăng đường huyết sau đây: sitagliptin, metformin hoặc sulfonylurea:

Liều khởi đầu thường dùng là sitagliptin 50 mg x 2 lần/ngày (tổng liều 100 mg/ ngày). Nên xem xét mức độ kiểm soát đường huyết và liều hiện dùng metformin (nếu có) khi xác định liều khởi đầu của thành phần metformin. Nên xem xét tăng liều từ từ để làm giảm các tác dụng phụ đường tiêu hóa thường xảy ra khi dùng metformin. Có thể cần giảm liều sulfonylurea ở bệnh nhân hiện dùng hoặc bắt đầu dùng sulfonylurea nhằm làm giảm nguy cơ hạ đường huyết do sulfonylurea gây ra (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Đối với bệnh nhân không kiểm soát tốt bằng liệu pháp kết hợp 2 thuốc với bất kỳ 2 trong số 3 thuốc trị tăng đường huyết sau đây: sitagliptin, metformin hoặc chất chủ vận PPAR γ (nhóm thiazolidinediones):

Liều khởi đầu thường dùng là sitagliptin 50 mg x 2 lần/ngày (tổng liều 100 mg/ngày). Phải xem xét mức độ kiểm soát đường huyết và liều hiện dùng metformin (nếu có) khi xác định liều khởi đầu của thành phần metformin. Xem xét tăng liều từ từ để làm giảm các tác dụng phụ đường tiêu hóa thường xảy ra khi dùng metformin.

Đối với bệnh nhân không kiểm soát tốt bằng liệu pháp kết hợp 2 thuốc với bất kỳ 2 trong số 3 thuốc trị tăng đường huyết sau đây: sitagliptin, metformin hoặc insulin:

Liều khởi đầu thường dùng là sitagliptin 50 mg x 2 lần/ngày (tổng liều 100 mg/ ngày). Phải xem xét mức độ kiểm soát đường huyết và liều hiện dùng metformin (nếu có) khi xác định liều khởi đầu của thành phần metformin. Xem xét tăng liều từ từ để làm giảm các tác dụng phụ đường tiêu hóa thường xảy ra khi dùng metformin. Có thể giảm liều insulin ở bệnh nhân đang hoặc mới khởi đầu điều trị với insulin để giảm nguy cơ hạ đường huyết (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Chưa có nghiên cứu khảo sát cụ thể tính an toàn và hiệu lực của sitagliptin/metformin hydrochlorid ở bệnh nhân trước đây dùng các thuốc trị tăng đường huyết khác và đã chuyển sang dùng sitagliptin/metformin hydrochlorid. Nên thận trọng và có giám sát phù hợp khi có bất kỳ thay đổi trong trị liệu đái tháo đường vì có thể xảy ra những thay đổi trong kiểm soát đường huyết.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ (tốc độ lọc cầu thận [GFR] ≥ 60 mL/phút). Chỉ số GFR nên được đánh giá trước khi bắt đầu điều trị bằng các sản phẩm có chứa Metformin và sau đó ít nhất mỗi năm một lần. Ở những bệnh nhân có nguy cơ suy thận tiến triển nặng hơn và ở người cao tuổi, chức năng thận cần được đánh giá thường xuyên hơn, ví dụ cứ mỗi 3 – 6 tháng.

Liều tối đa hàng ngày của Metformin nên được chia thành 2 – 3 liều mỗi ngày. Các yếu tố có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG) nên được xem xét trước khi bắt đầu dùng Metformin ở bệnh nhân có GFR < 60 mL/phút.

Nếu không có đủ hàm lượng Sitagliptin/Metformin, nên sử dụng các thành phần đơn lẻ thay vì dùng liều cố định kết hợp

GFR mL/phút	Metformin	Sitagliptin
60 - 89	Liều tối đa hàng ngày: 3000 mg Việc giảm liều có thể được xem xét liên quan đến suy giảm chức năng thận	Liều tối đa hàng ngày: 100 mg
45 - 59	Liều tối đa hàng ngày: 2000 mg Liều khởi đầu tối đa bằng một nửa liều tối đa	Liều tối đa hàng ngày: 100 mg
30 - 44	Liều tối đa hàng ngày: 1000 mg Liều khởi đầu tối đa bằng một nửa liều tối đa	Liều tối đa hàng ngày: 50 mg
< 30	Chống chỉ định dùng Metformin	Liều tối đa hàng ngày: 25 mg

Bệnh nhân suy gan

BEXITA 50/500 không được sử dụng cho bệnh nhân suy gan (xem ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC)

Người cao tuổi

Vì Metformin và Sitagliptin được bài tiết qua thận, do đó BEXITA 50/500 nên được sử dụng thận trọng khi tuổi càng cao. Cần theo dõi chức năng thận để phòng ngừa nhiễm toan lactic liên quan đến Metformin, đặc biệt ở bệnh nhân cao tuổi (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH và CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG)

Trẻ em

BEXITA 50/500 không nên được sử dụng ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 – 17 tuổi vì không đủ dữ liệu nghiên cứu hiệu quả. Hiện nay dữ liệu có sẵn được mô tả ở phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN, DƯỢC LỰC HỌC, DƯỢC ĐỘNG HỌC. BEXITA 50/500 chưa được nghiên cứu ở bệnh nhi dưới 10 tuổi.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Chống chỉ định dùng BEXITA 50/500 (Sitagliptin phosphat/metformin hydrochlorid) ở bệnh nhân có:

1. Bệnh thận hoặc rối loạn chức năng thận, gợi ý qua creatinin huyết thanh $\geq 1,5$ mg/dL [nam], $\geq 1,4$ mg/dL [nữ], hoặc có hệ số thanh thải creatinin bất thường có thể do bệnh lý như trụy tim mạch (sốc), nhồi máu cơ tim cấp và nhiễm trùng huyết.
2. Mẫn cảm với sitagliptin phosphat, metformin hydrochlorid hoặc bất kỳ thành phần nào khác của thuốc (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG và TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN)
3. Nhiễm acid do chuyển hóa cấp tính hoặc mãn tính, bao gồm nhiễm toan xeton do đái tháo đường, có hoặc không có hôn mê.
4. Bệnh lý cấp hoặc mạn tính có thể làm giảm oxy mô như: Suy tim, suy hô hấp, đang bị nhồi máu cơ tim, shock.
5. Suy gan

6. Ngộ độc rượu cấp, nghiện rượu

7. Phụ nữ cho con bú

Nên ngưng BEXITA 50/500 tạm thời ở bệnh nhân được chụp X quang có tiêm tĩnh mạch chất cản quang gần iod phóng xạ, vì sử dụng các chất như thế có thể gây thay đổi chức năng thận cấp tính (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, Metformin hydrochlorid).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG:

BEXITA 50/500

Không nên dùng BEXITA 50/500 cho bệnh nhân đái tháo đường type 1 hoặc để điều trị nhiễm toan ceton do đái tháo đường.

Viêm tụy: Đã có báo cáo về viêm tụy cấp, bao gồm viêm tụy xuất huyết hoặc hoại tử gây tử vong và không gây tử vong (xem TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN) ở bệnh nhân dùng sitagliptin. Nên thông báo cho bệnh nhân biết triệu chứng đặc trưng của viêm tụy cấp là đau bụng dữ dội và liên tục. Viêm tụy được ghi nhận phục hồi sau khi ngưng dùng sitagliptin. Nếu nghi ngờ viêm tụy, nên ngưng dùng BEXITA 50/500 và các thuốc có nghi ngờ khác.

Giám sát chức năng thận: Sitagliptin và metformin được đào thải chủ yếu qua thận. Nên đánh giá chức năng thận trước khi bắt đầu điều trị với BEXITA 50/500, vì nguy cơ tích lũy metformin và nhiễm toan lactic tăng theo mức độ suy thận. BEXITA 50/500 chống chỉ định ở bệnh nhân suy thận nặng (eGFR <30 ml/phút/ 1,73 m²).

Chức năng thận nên được đánh giá lại thường xuyên trong thời gian điều trị với BEXITA 50/500, ít nhất là:

+ Mỗi năm một lần ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường;

+ 3 - 6 tháng/lần ở bệnh nhân có eGFR ≤59 ml/phút/1,73 m², cũng như ở bệnh nhân cao tuổi.

BEXITA 50/500 nên được ngừng ngay lập tức nếu eGFR giảm xuống dưới 30 ml/phút/1,73 m².

Liên quan đến các thuốc có thể gây hạ đường huyết: Các loại thuốc điều trị đái tháo đường thuộc nhóm sulfonylurea hoặc insulin được biết là có thể gây hạ đường huyết. Do đó, khi sử dụng các thuốc này kết hợp với BEXITA 50/500, có thể phải giảm liều insulin hoặc sulphonylurea.

Sitagliptin phosphat

Bệnh cơ/tiêu cơ vân

Đã có báo cáo về bệnh cơ liên quan đến việc sử dụng BEXITA 50/500, biểu hiện dưới dạng đau cơ, yếu hoặc mềm cơ cùng với creatine kinase tăng nhiều (CK, gấp mười lần giới hạn bình thường). Bệnh cơ đôi khi có thể xảy ra ở dạng tiêu cơ vân có hoặc không kèm theo suy thận cấp do myoglobin niệu, và hiếm khi xảy ra tử vong.

Các bác sĩ nên kê đơn BEXITA 50/500 một cách thận trọng cho những bệnh nhân có các yếu tố dễ dẫn đến tiêu cơ vân. Nên xác định mức creatine kinase trước khi bắt đầu điều trị trong các trường hợp sau:

- Suy giảm chức năng thận
- Suy giáp không kiểm soát
- Tiền sử cá nhân hoặc gia đình bị rối loạn cơ di truyền
- Tiền sử nhiễm độc cơ với statin hoặc fibrate
- Nghiện rượu
- Người cao tuổi (≥ 65 tuổi): cần xem xét khi có các yếu tố dễ gây tiêu cơ vân khác
- Giới tính nữ: cần xem xét khi có các yếu tố dễ gây tiêu cơ vân khác

Trong những tình huống như vậy, rủi ro của việc điều trị cần được xem xét liên quan đến lợi ích tiềm năng.

Liên quan đến các thuốc có thể gây hạ đường huyết: Trong các thử nghiệm lâm sàng với sitagliptin đơn trị liệu và dùng kết hợp với các thuốc được biết rõ không gây hạ đường huyết (như metformin hoặc PPAR γ (thiazolidinediones)), tỷ lệ hạ đường huyết khi dùng sitagliptin cũng tương tự như ở bệnh nhân dùng giả dược.

Phản ứng quá mẫn

Đã có những báo cáo sau khi lưu hành thuốc về các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng ở bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin, một thành phần của BEXITA 50/500. Các phản ứng này bao gồm phản ứng phản vệ, phù mạch và các bệnh lý tróc da kể cả hội chứng Stevens-Johnson. Những phản ứng này xảy ra trong vòng 3 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị bằng sitagliptin, một số xảy ra sau khi dùng liều đầu tiên. Vì các phản ứng này được báo cáo tự nguyện từ dân số chưa biết rõ cỡ mẫu, nên thường không thể ước tính chắc chắn tần suất xảy ra. Nếu nghi ngờ phản ứng quá mẫn, nên ngừng điều trị với BEXITA 50/500 (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH và TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN).

Bọng nước dạng Pemphigoid

Đã có báo cáo khi lưu hành sản phẩm về các trường hợp bị bọng nước pemphigoid phải nhập viện điều trị đối với thuốc ức chế DPP-4. Trong các trường hợp được báo cáo, bệnh nhân thường phục hồi bằng liệu pháp ức chế miễn dịch cục bộ hoặc toàn thân và ngưng dùng thuốc ức chế DPP-4. Khuyến cáo bệnh nhân báo cáo về sự phát triển của bọng nước hoặc trợt da trong khi dùng BEXITA 50/500. Nếu nghi ngờ bọng nước pemphigoid, nên ngưng dùng BEXITA 50/500 và chuyển đến bác sỹ da liễu để được chuẩn đoán và điều trị thích hợp.

Metformin hydrochlorid

Nhiễm toan lactic: Nhiễm toan lactic là một biến chứng chuyển hóa hiếm gặp nhưng nghiêm trọng có thể gây ra do tích tụ metformin trong quá trình điều trị bằng BEXITA 50/500 (Sitagliptin phosphat/metformin hydrochlorid). Nhiễm toan lactic gây tử vong trong khoảng 50% trường hợp. Nhiễm toan lactic cũng có thể xảy ra trong nhiều tình trạng bệnh lý khác nhau bao gồm bệnh đái tháo đường và bất cứ khi nào xảy ra giảm tưới máu mô và giảm oxy mô đáng kể. Diễn hình cho nhiễm toan lactic là mức độ lactat tăng lên trong máu (> 5 mmol/l), pH máu giảm, rối loạn điện giải với khoảng

trồng anion mở rộng và tăng tỷ lệ lactat/pyruvat. Nếu metformin là nguyên nhân gây nhiễm toan lactic, nồng độ metformin trong huyết tương thường $> 5 \mu\text{g/ml}$.

Tỷ lệ nhiễm toan lactic rất thấp ở những bệnh nhân dùng metformin hydrochlorid (khoảng 0,03 trường hợp/1000 bệnh nhân/năm, với khoảng 0,015 trường hợp tử vong/1000 bệnh nhân/năm). Không có báo cáo nào về nhiễm toan lactic trong các nghiên cứu lâm sàng liên quan đến hơn 20.000 năm bệnh nhân tiếp xúc với metformin. Các trường hợp được báo cáo chủ yếu xảy ra ở bệnh nhân đái tháo đường bị suy thận nặng hoặc suy thận mãn tính. Bệnh nhân suy tim cần điều trị bằng thuốc, đặc biệt là những bệnh nhân suy tim cấp tính hoặc không thường xuyên bị giảm tưới máu và thiếu oxy, có nguy cơ tăng nhiễm toan lactic. Nguy cơ nhiễm axit lactic tăng lên theo mức độ suy thận và tuổi của bệnh nhân. Do đó, nguy cơ này có thể giảm đáng kể bằng cách theo dõi thường xuyên chức năng thận ở những bệnh nhân đang điều trị bằng metformin và sử dụng liều metformin tối thiểu cho những bệnh nhân này. Cần theo dõi cẩn thận chức năng thận, đặc biệt trong khi điều trị ở người cao tuổi. Hơn nữa, metformin không nên được sử dụng trong bất kỳ trường hợp nào liên quan đến tình trạng thiếu oxy, mất nước và nhiễm trùng huyết. Vì chức năng gan bị suy giảm có thể làm chậm đáng kể sự phân hủy lactat, nên thường tránh điều trị bằng metformin ở tất cả những bệnh nhân nghi ngờ mắc bệnh gan qua khám lâm sàng hoặc xét nghiệm.

Bệnh nhân không nên uống quá nhiều rượu khi dùng metformin, vì rượu làm tăng hoạt động chuyển hóa lactat của metformin hydrochlorid. Ngoài ra, nên tạm ngừng metformin trước khi dùng thuốc cản quang nội mạch và trước khi can thiệp phẫu thuật.

Sự khởi phát của nhiễm toan lactic thường nhẹ và chủ yếu đi kèm với các triệu chứng không đặc hiệu như khó chịu, đau cơ, khó thở, buồn ngủ và đau bụng không đặc hiệu. Nếu tình trạng nhiễm toan rõ ràng hơn, có thể xảy ra hạ thân nhiệt, hạ huyết áp và rối loạn nhịp tim. Bệnh nhân và bác sĩ cần nhận thức được tầm quan trọng của các triệu chứng trên và bệnh nhân phải thông báo cho bác sĩ ngay lập tức nếu các triệu chứng này xảy ra. Trong trường hợp này, ngưng dùng metformin và cho bệnh nhân nhập viện. Nồng độ chất điện giải và ceton trong huyết thanh, nồng độ đường huyết, pH máu, cũng như mức lactat và metformin có thể được dùng để chuẩn đoán.

Ở những bệnh nhân dùng metformin, khi nồng độ lactat huyết tương lúc đói cao hơn bình thường nhưng thấp hơn 5 mmol/l , không thể khẳng định chắc chắn bệnh nhân bị nhiễm toan lactic và có thể được giải thích bằng các cơ chế khác, chẳng hạn như bệnh đái tháo đường được kiểm soát kém hoặc béo phì, với hoạt động thể chất cường độ cao hoặc có vấn đề trong việc xử lý mẫu.

Nhiễm toan lactic nên được xem xét ở bất kỳ bệnh nhân đái tháo đường nào có nhiễm toan chuyển hóa nếu không có bằng chứng về nhiễm toan ceton (ceton niệu và ceton huyết).

Nhiễm toan lactic cần được điều trị tại bệnh viện. Một bệnh nhân nhiễm toan lactic cần ngưng sử dụng metformin và thực hiện các biện pháp hỗ trợ. Vì metformin

hydroclorid và lactat có thể thẩm tách được (với độ thanh thải lên đến 170 ml/phút trong điều kiện huyết động tốt), bệnh nhân nên chạy thận nhân tạo ngay lập tức. Cách điều trị như vậy giúp giải quyết nhanh các triệu chứng và giúp bệnh nhân hồi phục rõ rệt (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Một khi bệnh nhân đã dùng Metformin ổn định, các triệu chứng tiêu hóa do metformin, thường xảy ra khi bắt đầu điều trị, hiếm khi gặp. Nếu các triệu chứng tiêu hóa xảy ra muộn hơn, nguyên nhân có thể là do nhiễm toan lactic hoặc một số tình trạng nghiêm trọng khác.

Hạ đường huyết: Việc hạ đường huyết sẽ không xảy ra ở những bệnh nhân dùng metformin đơn trị liệu trong các trường hợp sử dụng thuốc như thường lệ. Trong những trường hợp đặc biệt, hạ đường huyết liên quan đến metformin có thể xảy ra, chẳng hạn khi lượng calo không đủ, tiêu thụ năng lượng tăng lên (gắng sức quá mức) hoặc khi sử dụng đồng thời với rượu hoặc các chất làm giảm đường huyết khác (như sulfonylurea và insulin).

Những bệnh nhân cao tuổi, gầy yếu hoặc suy dinh dưỡng và những người bị suy tuyến thượng thận, tuyến yên hoặc say rượu đặc biệt dễ bị hạ đường huyết. Hạ đường huyết đôi khi khó phát hiện ở người cao tuổi và ở những người đang dùng thuốc chẹn thụ thể β -adrenergic.

Sử dụng đồng thời các thuốc có thể ảnh hưởng đến chức năng thận hoặc sự thải trừ metformin: Nên sử dụng một cách thận trọng các thuốc dùng đồng thời có thể ảnh hưởng đến chức năng thận hoặc làm thay đổi đáng kể huyết động hoặc ảnh hưởng đến sự thải trừ của metformin, chẳng hạn như các thuốc cation được thải trừ qua bài tiết ở ống thận (xem TƯƠNG TÁC THUỐC, metformin hydrochlorid).

Sử dụng chất cản quang chứa iod: Việc sử dụng chất cản quang chứa iod trong lòng mạch để kiểm tra X-quang có thể dẫn đến suy thận. Vì điều này có thể dẫn đến tích tụ metformin và nhiễm toan lactic, nên ngưng điều trị bằng metformin ở bệnh nhân có eGFR <60 ml/phút/1,73 m² trong thời gian thích hợp trước khi chụp X-quang có sử dụng chất cản quang chứa i-ốt (khoảng 2 ngày) và chỉ bắt đầu lại 2 ngày sau khi sử dụng chất cản quang và đánh giá chức năng thận bình thường.

Giảm oxy máu: Truy tìm mạch do nguyên nhân bất kỳ, suy tim sung huyết cấp, nhồi máu cơ tim cấp, và các bệnh lý khác trong đó xảy ra tình trạng thiếu oxy máu, thường liên quan đến nhiễm toan lactic. Những tình trạng này cũng có thể gây tăng ure huyết trước tuyến thượng thận. Nếu các triệu chứng như vậy xảy ra trong khi điều trị với BEXITA 50/500, nên ngừng thuốc ngay lập tức.

Phẫu thuật: Nên tạm thời ngừng BEXITA 50/500 trong thời gian bệnh nhân được can thiệp phẫu thuật (ngoại trừ các can thiệp nhỏ không ảnh hưởng đến khả năng tiêu hóa thức ăn) và chỉ nên sử dụng trở lại khi khả năng ăn uống và chức năng thận trở lại bình thường (xem LIỀU DÙNG – CÁCH DÙNG).

Uống rượu: rượu được biết rõ có khả năng làm tăng tác động của metformin lên sự chuyển hóa lactat. Do đó, bệnh nhân dùng BEXITA 50/500 phải được cảnh báo về việc uống quá nhiều rượu trong thời gian ngắn hoặc kéo dài.

Suy gan: Do suy gan trong một số trường hợp có liên quan đến nhiễm toan lactic, nên tránh dùng BEXITA 50/500 cho những bệnh nhân có bằng chứng trên lâm sàng hoặc xét nghiệm về bệnh gan.

Nồng độ vitamin B₁₂ trong máu: Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với metformin trong 29 tuần, khoảng 7% bệnh nhân có nồng độ vitamin B₁₂ bình thường ban đầu đã giảm xuống dưới mức bình thường nhưng không có biểu hiện lâm sàng. Tình trạng giảm vitamin B₁₂ có thể do giảm hấp thu B₁₂, tuy nhiên rất hiếm kết hợp với tình trạng thiếu máu và dường như có thể hồi phục nhanh chóng ngay sau khi ngưng dùng metformin hoặc bổ sung vitamin B₁₂. Nên đánh giá các thông số huyết học mỗi năm ở bệnh nhân dùng BEXITA 50/500 và kiểm tra, xử lý các thay đổi bất thường.

Những người không thu nạp hoặc hấp thu đầy đủ vitamin B₁₂ hoặc canxi có khả năng bị giảm nồng độ vitamin B₁₂ trong máu. Ở các bệnh nhân này, xét nghiệm vitamin B₁₂ trong máu định kỳ nên được chỉ định thường quy mỗi 2 - 3 năm.

Những thay đổi về tình trạng lâm sàng trên những bệnh nhân đã kiểm soát tốt bệnh đái tháo đường type 2 trước đây: Một bệnh nhân đái tháo đường type 2 trước đây kiểm soát tốt với BEXITA 50/500 lại có kết quả xét nghiệm bất thường hoặc có bệnh lý lâm sàng (thường không rõ ràng và khó xác định) nên đánh giá để tìm bằng chứng nhiễm toan ceton hoặc toan lactic.

Nên đánh giá các chất điện giải và ceton huyết thanh, đường huyết và nếu được chỉ định, pH máu, lactat, pyruvat và nồng độ metformin trong máu. Nếu nghi ngờ nhiễm toan chuyển hóa do nguyên nhân bất kì, nên ngừng ngay lập tức BEXITA 50/500 và cho bệnh nhân nhập viện.

Không kiểm soát được đường huyết: Khi bệnh nhân đang ổn định với phác đồ điều trị đái tháo đường nào đó gặp một số vấn đề như sốt, chấn thương, nhiễm trùng hoặc phẫu thuật, có thể xảy ra giảm đường huyết tạm thời. Trong những trường hợp như vậy, có thể cần phải ngưng dùng BEXITA 50/500 và tạm thời thay thế bằng insulin. Sau đó có thể dùng lại BEXITA 50/500 khi đã qua đợt cấp tính này.

Sử dụng ở người cao tuổi

BEXITA 50/500

Vì sitagliptin và metformin được đào thải chủ yếu qua thận, BEXITA 50/500 nên được dùng một cách thận trọng khi tuổi càng cao. Việc theo dõi chức năng thận là đặc biệt cần thiết ở bệnh nhân cao tuổi để phòng ngừa nguy cơ nhiễm acid lactic liên quan đến metformin.

Sitagliptin phosphat

Trong các nghiên cứu lâm sàng, tính an toàn và hiệu quả của sitagliptin ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi) tương tự như ở đối tượng trẻ tuổi hơn (< 65 tuổi).

Metformin hydrochlorid

Các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với metformin có số lượng bệnh nhân cao tuổi không đủ để chứng minh họ có đáp ứng khác với bệnh nhân trẻ tuổi hơn hay không. Tuy nhiên, các thử nghiệm lâm sàng khác cho thấy không có sự khác biệt giữa bệnh nhân lớn tuổi và trẻ tuổi hơn.

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

Sử dụng trong thời kỳ mang thai

Do không có các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát chặt chẽ với sitagliptin/metformin hydrochlorid hoặc với từng thành phần của thuốc trên phụ nữ có thai, tính an toàn của sitagliptin/metformin hydrochlorid ở phụ nữ mang thai vẫn chưa được biết rõ. Như các loại thuốc uống chống đái tháo đường khác, không khuyến cáo sử dụng sitagliptin/metformin hydrochlorid trong thai kỳ.

Sử dụng trong thời kỳ cho con bú

Chưa tiến hành các nghiên cứu ở động vật đang cho con bú với các thành phần thuốc kết hợp trong sitagliptin/metformin hydrochlorid. Trong các nghiên cứu với từng hoạt chất, cả sitagliptin và metformin đều được bài tiết vào sữa chuột mẹ. Vẫn chưa biết rõ sitagliptin có bài tiết vào sữa người hay không. Do đó, không nên dùng BEXITA 50/500 cho phụ nữ đang cho con bú.

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

Không ảnh hưởng

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC:

Tương tác của thuốc

Sitagliptin và metformin

Ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, việc kết hợp nhiều liều sitagliptin (50 mg x 2 lần/ngày) và metformin (1000 mg x 2 lần/ngày) không ảnh hưởng đáng kể đến được động học của sitagliptin hoặc metformin.

Tuy không có nghiên cứu tương tác dược động học nào được thực hiện với sitagliptin/metformin hydrochlorid, các nghiên cứu như thế đã được thực hiện với các thành phần riêng lẻ của sitagliptin/metformin hydrochlorid, là sitagliptin và metformin.

Sitagliptin phosphat

Trong các nghiên cứu tương tác thuốc, sitagliptin không cho thấy tác động có ý nghĩa lâm sàng đến được động học của các thuốc sau: metformin, rosiglitazone, glibenclamid, simvastatin, warfarin và thuốc tránh thai. Dựa trên những dữ liệu này, sitagliptin không ức chế các isoenzym CYP CYP3A4, 2C8 và 2C9. Dựa trên dữ liệu *in vitro*, sitagliptin được cho là không ức chế CYP2D6, 1A2, 2C19 hoặc 2B6 hoặc gây cảm ứng CYP3A4.

Trong phân tích dược động học theo dân số được tiến hành ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, các thuốc dùng cùng lúc không gây tác động đáng kể về mặt lâm sàng lên được động học của sitagliptin. Các loại thuốc khác thường dùng cho bệnh nhân đái tháo đường type 2 đều đã được kiểm tra.

Khi sử dụng đồng thời sitagliptin và digoxin, có sự tăng nhẹ diện tích dưới đường cong (AUC, 11%) và nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương (C_{max} , 18%) của digoxin. Những thay đổi này được xem là không có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Nên theo dõi bệnh nhân dùng digoxin một cách thích hợp.

Khi dùng đồng thời sitagliptin 100 mg và cyclosporin 600 mg dạng uống, vốn là một chất ức chế mạnh p-glycoprotein, thì AUC và C_{max} của sitagliptin tăng lên tương ứng khoảng 29% và 68%. Những thay đổi được động học này của sitagliptin được xem là không có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Metformin hydrochlorid

Glibenclamid: Trong một nghiên cứu tương tác thuốc đơn liều ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, việc sử dụng đồng thời metformin và glibenclamid không làm thay đổi được động học hoặc dược lực học của metformin.

Các giá trị AUC và C_{max} của glibenclamid được ghi nhận giảm, tuy nhiên biến thiên rất lớn. Do việc sử dụng đơn liều các thuốc trong nghiên cứu này và nồng độ glibenclamid trong máu không tương quan với tác dụng dược lực học, nên ý nghĩa lâm sàng của tương tác này không chắc chắn.

Furosemid: Trong một nghiên cứu tương tác thuốc metformin – furosemid đơn liều cho những người tình nguyện khỏe mạnh đã chỉ ra các thông số dược động học của cả hai thuốc đều bị ảnh hưởng. Furosemid làm tăng nồng độ metformin huyết tương và C_{max} máu đến 22%, AUC máu đến 15% mà không ảnh hưởng đáng kể đến sự thanh thải của metformin ở thận. Khi dùng đồng thời với metformin, C_{max} và AUC của furosemid lần lượt giảm đến 31% và 12% so với đơn trị liệu, và thời gian bán thải giảm đến 32% so với đơn trị liệu, mà không có thay đổi đáng kể đến hệ số thanh thải furosemid thận. Không có dữ liệu về tương tác của metformin và furosemid sau khi sử dụng kéo dài.

Nifedipin: Một nghiên cứu tương tác thuốc metformin - Nifedipin đơn liều ở người tình nguyện, cho thấy rằng dùng đồng thời với Nifedipin làm tăng C_{max} và AUC của metformin trong huyết tương tương ứng là 20% và 9%, và tăng lượng metformin được bài tiết qua nước tiểu. T_{max} và thời gian bán thải không bị ảnh hưởng. Nifedipin dường như làm tăng hấp thu của metformin. Metformin có tác dụng không đáng kể lên Nifedipin.

Dùng đồng thời các thuốc gây cản trở hệ thống vận chuyển phổ biến tại ống trong thận tham gia vào việc thải trừ metformin qua thận (ví dụ, chất vận chuyển cation hữu cơ 2 (organic cationic transporter-2 [OCT2]/ các chất ức chế MATE (multidrug and toxin extrusion [MATE] inhibitors) như ranolazin, vandetanib, dolutegravir và cimetidin) có thể làm tăng tiếp xúc toàn thân với metformin và do đó nguy cơ nhiễm toan lactic. Tương tác như vậy giữa metformin và cimetidin dạng uống đã được ghi nhận ở người tình nguyện khỏe mạnh trong các nghiên cứu tương tác thuốc metformin-cimetidin khi dùng chế độ đơn liều lẫn đa liều, nồng độ đỉnh trong huyết tương và máu toàn phần

của metformin tăng lên 60%, AUC trong huyết tương và AUC trong máu toàn phần của metformin tăng 40%. Cần cân nhắc lợi ích và nguy cơ khi sử dụng phối hợp này.

Các thuốc khác: Một số thuốc có thể gây tăng đường huyết và do đó ảnh hưởng đến việc kiểm soát lượng đường trong máu. Những loại thuốc như vậy, ví dụ, thiazid và các thuốc lợi tiểu khác, corticosteroid, phenothiazin, các sản phẩm hormon tuyến giáp, estrogens, thuốc tránh thai, phenytoin, axit nicotinic, thuốc cường giao cảm, thuốc chẹn kênh canxi và isoniazid. Nếu bất kỳ loại thuốc nào trong số này được sử dụng cho bệnh nhân đang dùng BEXITA 50/500, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ để duy trì kiểm soát đường huyết phù hợp.

Dược động học của metformin và propranolol, metformin và ibuprofen không bị ảnh hưởng khi dùng chung trong các nghiên cứu tương tác thuốc với chế độ đơn liều ở người tình nguyện khỏe mạnh, khi dùng kết hợp không bị ảnh hưởng.

Metformin hầu như không liên kết với protein huyết tương và do đó hầu như không tương tác với các thuốc liên kết với protein cao như nhóm salicylat, sulfonamid, chloramphenicol và probenecid, ngược lại với các sulfonylurea là các thuốc liên kết mạnh với protein huyết thanh.

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược, liệu pháp phối hợp sitagliptin và metformin thường được dung nạp tốt ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. Tần suất chung của các phản ứng có hại ở những bệnh nhân được điều trị phối hợp với sitagliptin và metformin tương tự như ở nhóm giả dược và metformin.

Các tần số được xác định là: *Rất thường gặp* ($ADR \geq 1/10$); *thường gặp* ($1/100 \leq ADR < 1/10$); *ít gặp* ($1/1.000 \leq ADR < 1/100$); *hiếm gặp* ($1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$); *rất hiếm gặp* ($ADR < 1/10.000$); *chưa biết* (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn)

Liệu pháp phối hợp sitagliptin và metformin

Điều trị khởi đầu

Trong 1 nghiên cứu đa biến số, đối chứng với giả dược kéo dài 24 tuần với liệu pháp điều trị khởi đầu là sitagliptin 50 mg x 2 lần/ngày kết hợp metformin 500 mg hoặc 1000 mg x 2 lần/ngày trên những bệnh nhân không được kiểm soát tốt chế độ ăn uống và vận động, các phản ứng bất lợi liên quan đến thuốc được báo cáo ở $\geq 1\%$ bệnh nhân (và phổ biến hơn so với bệnh nhân dùng giả dược) như sau:

Thường gặp:

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ đường huyết

Rối loạn hệ thần kinh: Nhức đầu

Rối loạn tiêu hóa: Tiêu chảy, buồn nôn, táo bón, đầy hơi, nôn

Trong một nghiên cứu có đối chứng với giả dược kéo dài 24 tuần với sitagliptin bổ sung vào phác đồ metformin, có 464 bệnh nhân đang dùng metformin được bổ sung

sitagliptin 100 mg/ngày và 237 bệnh nhân khác dùng giả dược cùng với metformin. Các phản ứng bất lợi liên quan đến thuốc được báo cáo với tần suất $\geq 1\%$ bệnh nhân (và phổ biến hơn so với bệnh nhân dùng giả dược) như sau:

Thường gặp:

Rối loạn tiêu hóa: Buồn nôn

Hạ đường huyết và các tác dụng bất lợi về đường tiêu hóa

Trong các nghiên cứu đối chứng với giả dược với liệu pháp kết hợp sitagliptin và metformin, tần suất hạ đường huyết (bất kể đánh giá của bác sĩ về nguyên nhân) được báo cáo ở bệnh nhân dùng sitagliptin kết hợp metformin đều tương đương với nhóm bệnh nhân dùng metformin kết hợp với giả dược. Tần suất các tác dụng bất lợi trên đường tiêu hóa ở bệnh nhân dùng sitagliptin kết hợp metformin tương đương với những bệnh nhân được điều trị bằng metformin đơn trị liệu (bảng 1).

Bảng 1: Báo cáo hạ đường huyết và tác dụng bất lợi đường tiêu hóa (bất kể đánh giá của bác sĩ nghiên cứu về nguyên nhân) ở bệnh nhân dùng liệu pháp kết hợp

	Số bệnh nhân (%)					
	Nghiên cứu với sitagliptin và metformin ở những bệnh nhân được kiểm soát kém về chế độ ăn và vận động				Nghiên cứu về sitagliptin bổ sung vào phác đồ Metformin	
	Giả dược	Sitagliptin 100 mg x 1 lần/ngày	Metformin 500 hoặc 1000 mg x 2 lần/ngày**	Sitagliptin 50 mg x 2 lần/ngày + Metformin 500 hoặc 1000 mg x 2 lần/ngày**	Giả dược và metformin ≥ 1500 mg/ngày	Sitagliptin 100 mg x 1 lần/ngày và metformin ≥ 1500 mg x 1 lần/ngày
	N = 176	N = 179	N = 364	N = 372	N = 237	N = 464
Hạ đường huyết	1 (0,6)	1 (0,6)	3 (0,8)	6 (1,6)	5 (2,1)	6 (1,3)
Tiêu chảy	7 (4,0)	5 (2,8)	28 (7,7)	28 (7,5)	6 (2,5)	11 (2,4)
Buồn nôn	2 (1,1)	2 (1,1)	20 (5,5)	18 (4,8)	2 (0,8)	6 (1,3)
Nôn	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,5)	8 (2,1)	2 (0,8)	5 (1,1)
Đau bụng *	4 (2,3)	6 (3,4)	14 (3,8)	11 (3,0)	9 (3,8)	10 (2,2)

* Trong nghiên cứu điều trị khởi đầu, khó chịu ở bụng cũng được tính là đau bụng.

** Dữ liệu được tổng hợp từ bệnh nhân dùng metformin liều thấp hơn hoặc cao hơn.

Trong tất cả các nghiên cứu, tất cả các tác dụng bất lợi do hạ đường huyết được dựa trên tất cả các báo cáo về hạ đường huyết có triệu chứng, không cần đo nồng độ đường huyết cùng lúc.

Sitagliptin kết hợp với metformin và sulfonyleurea

Trong một nghiên cứu có đối chứng với giả dược kéo dài 24 tuần với sitagliptin 100 mg/ngày, bổ sung vào phác đồ đang dùng kết hợp glimepirid ≥ 4 mg/ngày và metformin ≥ 1500 mg/ngày, các phản ứng bất lợi liên quan đến thuốc được báo cáo ở

≤ 1% bệnh nhân dùng sitagliptin được quan sát thấy (N = 116) và xảy ra phổ biến hơn so với nhóm dùng giả dược (N = 113):

Thường gặp

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ đường huyết

Rối loạn tiêu hóa: Táo bón

Không quan sát thấy những thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng trong các dấu hiệu sinh tồn hoặc ECG (bao gồm khoảng QT) trong quá trình điều trị với sitagliptin kết hợp với metformin

Sitagliptin kết hợp với metformin và insulin

Trong một nghiên cứu có đối chứng với giả dược kéo dài 24 tuần với sitagliptin 100 mg bổ sung vào phác đồ đang dùng kết hợp metformin ≥ 1500 mg/ngày và insulin, hạ đường huyết là phản ứng bất lợi duy nhất liên quan đến thuốc được báo cáo ở ≥ 1% bệnh nhân dùng sitagliptin (N = 229), phổ biến hơn ở bệnh nhân dùng giả dược (N = 233) (sitagliptin 15,3%; giả dược 8,2%).

Tất cả các tác dụng phụ đã được tính đến trong các báo cáo tần suất này, bất kể đánh giá của bác sĩ nghiên cứu về nguyên nhân. Đặc biệt liên quan đến tỷ lệ hạ đường huyết, cần phải lưu ý rằng tất cả bệnh nhân đang được điều trị bằng insulin và bổ sung sitagliptin hoặc giả dược, trong một số trường hợp có cả metformin. Trong một nghiên cứu kéo dài 24 tuần khác, việc bổ sung sitagliptin vào phác đồ điều trị insulin (có hoặc không có metformin), phản ứng bất lợi liên quan đến thuốc được báo cáo ở ≥ 1% bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin và metformin (N = 285) và phổ biến hơn ở bệnh nhân dùng giả dược và metformin (N = 283): táo bón (sitagliptin và metformin, 1,4%; giả dược và metformin, 1,1%), tiêu chảy (4,9%; 2,5%), nôn (3,2%; 1,1%), phù ngoại vi (2,1%; 1,4%), sốt (1,1%; 0,4%), viêm phế quản (1,4%; 1,1%), viêm mô tế bào (1,4%; 1,1%), viêm họng (1,8%; 1,1%), nhiễm trùng đường hô hấp trên (4,2%; 1,4%), giảm độ thanh thải creatinin (1,1%; 0,0%), đau xương (1,4%; 1,1%), đau cơ (1,1%; 0,7%), sỏi thận (1,1%; 0,4%) và ho (2,8%; 1,8%). Với thông tin tần suất này, tất cả các phản ứng bất lợi liên quan đến thuốc đã được tính đến, bất kể đánh giá của bác sĩ nghiên cứu về nguyên nhân. Ngoài ra, tỷ lệ hạ đường huyết là 24,9% với bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin, metformin và insulin và 37,8% với bệnh nhân được điều trị bằng giả dược, metformin và insulin.

Tác dụng không mong muốn đã biết với sitagliptin

Không có tác dụng không mong muốn liên quan đến thuốc được ghi nhận với tần suất ≥ 1% ở bệnh nhân dùng sitagliptin.

Các tác dụng không mong muốn đã biết với metformin

Thường gặp

Rối loạn hệ thần kinh: Vị kim loại

Rối loạn tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đầy hơi, táo bón, ợ nóng

Ít gặp

Rối loạn máu và hệ thống bạch huyết: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu tan huyết

Rất hiếm gặp

Rối loạn máu và hệ thống bạch huyết: Giảm nồng độ vitamin B₁₂ trong máu

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Nhiễm toan lactic

Rối loạn da: Ban đỏ, ngứa, mề đay

Nghiên cứu TECOS đánh giá tính an toàn trên tim mạch

Nghiên cứu lâm sàng đánh giá tác động của sitagliptin trên tim mạch (TECOS) tiến hành trên 7.332 bệnh nhân điều trị với sitagliptin 100 mg/ngày (hoặc 50 mg/ngày nếu mức lọc cầu thận ≥ 30 đến < 50 ml / phút/1,73m²) và 7339 bệnh nhân dùng giả dược. Cả hai phương pháp điều trị đều được thêm vào chế độ chăm sóc thông thường. Quần thể nghiên cứu bao gồm 2004 bệnh nhân ≥ 75 tuổi (970 bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin và 1034 bệnh nhân dùng giả dược). Tần suất các biến cố ngoài ý muốn nghiêm trọng ở bệnh nhân dùng sitagliptin tương tự như ở bệnh nhân dùng giả dược. Đánh giá về các biến chứng đã được xác định liên quan đến bệnh đái tháo đường là tương đương giữa các nhóm, bao gồm nhiễm trùng (18,4% bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin và 17,7% bệnh nhân dùng giả dược) và suy thận (1,4% bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin và 1,5% ở nhóm dùng giả dược). Hồ sơ các biến cố ngoài ý muốn ở bệnh nhân ≥ 75 tuổi nhìn chung tương tự với toàn bộ quần thể nghiên cứu.

Ở những bệnh nhân đang sử dụng insulin và/hoặc sulfonyleurea tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, tỷ lệ hạ đường huyết nặng là 2,7% ở những bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin và 2,5% ở những bệnh nhân dùng giả dược. Ở những bệnh nhân không sử dụng insulin và/hoặc sulfonyleurea tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, tỷ lệ hạ đường huyết nặng là 1,0% ở bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin và 0,7% ở bệnh nhân dùng giả dược. Tần suất biến chứng viêm tụy được xác nhận là 0,3% ở những bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 0,2% ở những bệnh nhân dùng giả dược. Tần suất biến chứng khối u ác tính là 3,7% ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 4,0% ở bệnh nhân dùng giả dược.

Viêm tụy:

Trong một phân tích tổng hợp của 19 nghiên cứu lâm sàng mù đôi trên 10.246 bệnh nhân, một nhóm dùng sitagliptin 100 mg/ngày (N = 5.429) và một nhóm đối chứng dùng giả dược (N = 4.817), tỷ lệ mắc viêm tụy cấp ở mỗi nhóm là 0,1 cho mỗi 100 bệnh nhân-năm (đối với nhóm dùng sitagliptin có 4 bệnh nhân xuất hiện biến cố trong 4.708 bệnh nhân-năm; đối với nhóm chứng 4 bệnh nhân có biến cố trong 3.942 bệnh nhân-năm) (xem thêm *Nghiên cứu TECOS đánh giá tính an toàn trên tim mạch* và **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, viêm tụy**).

Kinh nghiệm khi lưu hành thuốc:

Các tác dụng không mong muốn bổ sung sau đây được nhận biết trong quá trình sử dụng BEXITA 50/500 hoặc sitagliptin, là một thành phần của BEXITA 50/500 trên thị

trường. Vì các tác dụng không mong muốn này được báo cáo tự nguyện từ dân số chưa biết rõ cỡ mẫu, nên thường không thể ước tính chắc chắn tần suất hoặc xác lập mối quan hệ nhân quả với việc sử dụng thuốc. Các phản ứng quá mẫn gồm phản ứng phản vệ, phù mạch, phát ban, mề đay, viêm mạch ở da và các bệnh lý gây tróc da bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (xem CHÔNG CHỈ ĐỊNH và CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, *Sitagliptin phosphat*, *Phản ứng quá mẫn*), viêm tụy cấp, bao gồm cả xuất huyết gây tử vong và không gây tử vong, hoại tử tụy (xem THẬN TRỌNG, Viêm tụy), suy giảm chức năng thận, bao gồm suy thận cấp (đôi khi cần được lọc máu); tiêu cơ vân, viêm đường hô hấp trên, viêm mũi - họng, táo bón, nôn, đau đầu, đau khớp, đau cơ, đau chi, đau lưng, ngứa.

Các phát hiện về xét nghiệm

Sitagliptin phosphat

Tần suất các tác dụng bất lợi về kết quả xét nghiệm ở bệnh nhân dùng sitagliptin và metformin tương tự như ở bệnh nhân dùng giả dược và metformin. Trong một số nghiên cứu lâm sàng, đã quan sát thấy lượng bạch cầu tăng nhẹ (khoảng 200 tế bào/ μ l so với giả dược; lượng bạch cầu trung bình ban đầu khoảng 6600 tế bào/ μ l) do bạch cầu trung tính tăng nhẹ. Quan sát này được phát hiện trong hầu hết nhưng không phải tất cả các nghiên cứu. Sự thay đổi thông số xét nghiệm này được coi là không liên quan đến lâm sàng.

Metformin hydrochlorid

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với metformin trong 29 tuần, khoảng 7% bệnh nhân có nồng độ vitamin B₁₂ trong máu ban đầu bình thường đã giảm dưới mức bình thường, nhưng không có biểu hiện lâm sàng. Tình trạng giảm vitamin B₁₂ có thể do cản trở hấp thu vitamin B₁₂ từ phức hợp yếu tố nội tại B₁₂, tuy nhiên rất hiếm kết hợp với tình trạng thiếu máu và dường như phục hồi nhanh khi ngưng dùng metformin hoặc thuốc bổ sung vitamin B₁₂ (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, *metformin hydrochlorid*).

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Sitagliptin phosphat

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở những người tình nguyện khỏe mạnh, sitagliptin liều đơn đến 800 mg thường được dung nạp tốt. Với liều 800 mg sitagliptin, khoảng QTc tăng rất ít và không có liên quan về mặt lâm sàng. Hiện không có dữ liệu nào về việc sử dụng liều cao hơn 800 mg trên người. Trong các nghiên cứu đa liều ở giai đoạn I, không tìm thấy các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng phụ thuộc vào liều khi dùng sitagliptin đến liều 600 mg/ngày trong 10 ngày và 400 mg/ngày trong 28 ngày.

Trong trường hợp quá liều, nên áp dụng các biện pháp hỗ trợ thường dùng như: loại bỏ chất chưa được hấp thu qua đường tiêu hóa, theo dõi lâm sàng (bao gồm cả điện tâm đồ) và bắt đầu điều trị hỗ trợ nếu cần.

Sitagliptin có thể thẩm tách vừa phải. Trong các nghiên cứu lâm sàng, khoảng 13,5% liều dùng được loại bỏ sau 3 đến 4 giờ thẩm phân máu. Có thể xem xét thẩm phân máu kéo dài nếu phù hợp về mặt lâm sàng. Vẫn chưa biết rõ thẩm phân phúc mạc có thể thẩm tách được sitagliptin hay không.

Metformin hydrochlorid

Đã xảy ra tình trạng sử dụng quá liều metformin, bao gồm các liều cao hơn 50 g. Hạ đường huyết đã được quan sát thấy trong khoảng 10% trường hợp, nhưng không có mối quan hệ nhân quả nào với metformin có thể được xác định. Nhiễm toan lactic đã được xác định trong khoảng 32% trường hợp quá liều metformin (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, *metformin hydrochlorid*). Do metformin có thể thẩm tách được (với độ thanh thải lên đến 170 ml/phút trong điều kiện huyết động tốt), thẩm phân máu có thể hữu ích để loại bỏ metformin tích lũy.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Mã ATC: A10BD07

Nhóm dược lý: Thuốc phối hợp hạ đường huyết

Cơ chế tác động

Sitagliptin thuộc nhóm thuốc trị tăng đường huyết thuộc nhóm ức chế enzym dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), giúp cải thiện việc kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 bằng cách tăng nồng độ các incretin có hoạt tính. Các hormon incretin, bao gồm GLP-1 (glucagon-like peptide-1 – GLP-1) và polypeptid kích thích tiết insulin phụ thuộc glucose (glucose-dependent insulintropic polypeptid - GIP), được tiết ở ruột trong cả ngày và nồng độ được tăng lên khi ăn thức ăn. Các incretin là thành phần của hệ nội sinh tham gia vào điều hòa sinh lý tình trạng cân bằng nội môi glucose. Khi nồng độ đường huyết bình thường hoặc tăng, GLP-1 và GIP làm tăng tổng hợp và giải phóng insulin từ các tế bào beta đảo tụy thông qua các tín hiệu nội bào với sự trợ giúp của AMP vòng. Việc điều trị bệnh đái tháo đường type 2 bằng GLP-1 hoặc bằng thuốc ức chế DPP-4 trên mô hình động vật cho thấy độ nhạy của tế bào beta với glucose được cải thiện và quá trình sinh tổng hợp và giải phóng insulin được kích thích. Ở nồng độ insulin cao hơn, sự hấp thu glucose của mô được tăng lên. Ngoài ra, GLP-1 làm giảm bài tiết glucagon từ các tế bào α tuyến tụy. Nồng độ glucagon giảm, cùng với nồng độ insulin cao hơn đã làm giảm sản xuất glucose tại gan, kết quả làm giảm nồng độ đường huyết. Tác dụng của GLP-1 và GIP phụ thuộc vào glucose. Khi lượng đường trong máu thấp, GLP-1 không kích thích tiết insulin và không ức chế tiết glucagon. GLP-1 và GIP đều chỉ tăng kích thích tiết insulin khi nồng độ đường huyết tăng trên mức bình thường. Hơn nữa, GLP-1 không can thiệp vào phản ứng bình thường của glucagon đối với tình trạng hạ đường huyết. Hoạt động của GLP-1 và GIP bị giới hạn bởi enzym DPP-4, enzym này nhanh chóng thủy phân các incretin thành dạng không hoạt tính. Sitagliptin ngăn chặn sự thủy phân incretin bởi DPP-4, do đó làm tăng nồng độ các dạng có hoạt tính của GLP-1 và GIP trong huyết tương. Bằng cách tăng nồng độ của các incretin có hoạt tính,

sitagliptin làm tăng tiết insulin và giảm nồng độ glucagon phụ thuộc vào glucose. Ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 bị tăng đường huyết, những thay đổi nồng độ insulin và glucagon dẫn đến giảm hemoglobin A1c (HbA1c) và làm giảm nồng độ glucose lúc đói và sau bữa ăn. Cơ chế tác động phụ thuộc vào glucose của sitagliptin khác với cơ chế tác động của sulfonylurea, là những chất làm tăng tiết insulin ngay cả khi nồng độ glucose thấp và có thể dẫn đến tụt đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 và người bình thường. Sitagliptin là một chất ức chế mạnh và có tính chọn lọc cao đối với enzym DPP-4 và không ức chế các enzym có liên quan chặt chẽ DPP-8 và DPP-9 ở nồng độ điều trị.

Metformin hydrochlorid

Metformin là một loại thuốc làm hạ đường huyết bằng cách cải thiện khả năng dung nạp glucose ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 và làm giảm nồng độ đường huyết cơ bản và sau ăn. Cơ chế tác động của metformin khác với các nhóm thuốc uống trị tăng đường huyết khác. Metformin làm giảm tổng hợp glucose ở gan và hấp thu glucose ở ruột, đồng thời cải thiện độ nhạy insulin bằng cách tăng hấp thu và sử dụng glucose ở ngoại biên. Trái ngược với các sulfonylurea, metformin không gây hạ đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 hoặc ở người bình thường, trừ những trường hợp rất đặc biệt (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, *metformin hydrochlorid*) và cũng không gây tăng insulin huyết. Trong khi điều trị bằng metformin, sự tiết insulin không thay đổi, trong khi nồng độ insulin lúc đói và đáp ứng insulin trong huyết tương thậm chí có thể giảm trong ngày.

Các nghiên cứu lâm sàng

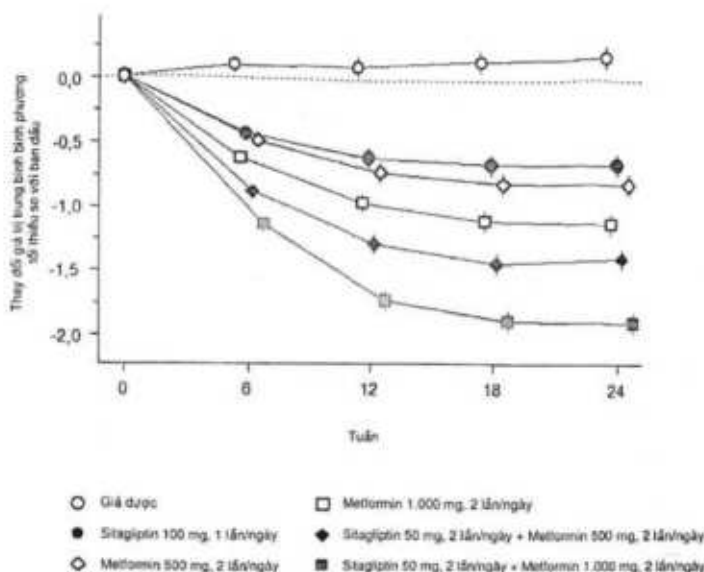
Các nghiên cứu lâm sàng với việc sử dụng đồng thời sitagliptin và metformin cho thấy những cải thiện đáng kể việc kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân người lớn mắc bệnh đái tháo đường type 2.

Điều trị ban đầu với sitagliptin và metformin ở bệnh nhân đái tháo đường type 2

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược trong 24 tuần để đánh giá tính an toàn và hiệu quả của việc kết hợp sitagliptin và metformin trên tổng số 1091 bệnh nhân đái tháo đường type 2 chưa được kiểm soát thích đáng đường huyết bằng chế độ ăn uống và tập thể dục.

Ở những bệnh nhân không kiểm soát được đường huyết bằng chế độ ăn uống và tập thể dục, sự kết hợp của sitagliptin và metformin đã tạo ra những cải thiện đáng kể về giá trị HbA1c, FPG (đường huyết lúc đói) và PPG (đường huyết 2 giờ sau bữa ăn) so với giả dược, metformin đơn trị liệu và sitagliptin đơn trị liệu ($p < 0,001$) (Hình 1). Sự cải thiện với mức giảm gần như tối đa FPG đã đạt được tại thời điểm 3 tuần (thời điểm đầu tiên được đánh giá sau khi bắt đầu điều trị) và được duy trì trong toàn bộ nghiên cứu kéo dài 24 tuần. So với giả dược, bệnh nhân có HbA1c ban đầu cao hơn có mức giảm HbA1c trung bình nhiều hơn. Sự cải thiện giá trị HbA1c không bị ảnh hưởng bởi giới tính, tuổi tác, chủng tộc hoặc chỉ số khối cơ thể (BMI) ban đầu. Các phép đo chức năng tế bào beta, HOMA- β và tỷ lệ proinsulin/insulin cũng cho thấy sự cải thiện khi

sitagliptin và metformin được sử dụng kết hợp so với các liệu pháp đơn trị tương ứng. Mức giảm HbA1c trung bình của nhóm bệnh nhân không dùng thuốc trị đái tháo đường tại thời điểm đưa vào nghiên cứu là: sitagliptin 100 mg x 1 lần/ngày (n = 88), -1,06%; Metformin 500 mg x 2 lần/ngày (n = 90), -1,09%; Metformin 1000 mg x 2 lần/ngày (n = 87), -1,24%; Sitagliptin 50 mg x 2 lần/ngày với metformin 500 mg x 2 lần/ngày (n = 100), -1,59%; và sitagliptin 50 mg x 2 lần/ngày với metformin 1000 mg x 2 lần/ngày (n = 86), -1,94%; và ở những bệnh nhân dùng giả dược (n = 83), -0,17% (bảng 2)



Hình 1: Thay đổi trung bình so với ban đầu về HbA1c trong 24 tuần với điều trị ban đầu bằng sitagliptin và metformin, dùng đơn độc và phối hợp ở bệnh nhân đái tháo đường type 2

Ghi chú: tất cả bệnh nhân ở nhóm bệnh nhân được điều trị, giá trị trung bình bình phương tối thiểu được điều chỉnh theo điều trị đái tháo đường trước đó và giá trị ban đầu.

Bảng 2: Các thông số đường huyết và thể trọng ở lần kiểm tra cuối cùng sau 24 tuần *

	Giả dược	Sitagliptin 100 mg, 1 lần/ngày	Metformin 500 mg, 2 lần/ngày	Sitagliptin 50 mg, 2 lần/ngày + Metformin 500 mg, 2 lần/ngày	Metformin 1000 mg, 2 lần/ngày	Sitagliptin 50 mg 2 lần/ngày + Metformin 1000 mg, 2 lần/ngày
HbA1c (%)	N = 165	N = 175	N = 178	N = 183	N = 177	N = 178
Ban đầu (giá trị trung bình)	8,68	8,87	8,90	8,79	8,68	8,76
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh **)	0,17	-0,66	-0,82	-1,40	-1,13	-1,90
Khác biệt so với giả dược (giá trị trung bình đã điều chỉnh)	-	-0,83 ***	-0,99 ***	-1,57 ***	-1,30 ***	-2,07 ***

chính **)						
Bệnh nhân (%) đạt được HbA1c <7%	15 (9,1)	35 (20,0)	41 (23,0)	79 (43,2)	68 (38,4)	118 (66,3)
FPG (mmol/l)	N = 169	N = 178	N = 179	N = 183	N = 179	N = 180
Ban đầu (giá trị trung bình)	10,91	11,19	11,40	11,33	10,94	10,93
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh **)	0,32	-0,97	-1,52	-2,62	-1,63	-3,55
Khác biệt so với giả dược (giá trị trung bình điều chỉnh **)	-	-1,29 ***	-1,84 ***	-2,94 ***	-1,95 ***	-3,87 ***
PPG sau 2 giờ (mmol/l)	N = 129	N = 136	N = 141	N = 147	N = 138	N = 152
Ban đầu (giá trị trung bình)	15,38	15,86	16,26	16,21	15,74	15,94
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh **)	0,02	-2,88	-2,97	-5,14	-4,33	-6,48
Khác biệt so với giả dược (giá trị trung bình điều chỉnh **)		-2,9 ***	-2,98 ***	-5,16 ***	-4,35 ***	-6,49 ***
Thể trọng (kg) ****	N = 167	N = 175	N = 179	N = 184	N = 175	N = 178
Ban đầu (giá trị trung bình)	90,1	85,9	88,1	90,0	89,4	88,2
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh **)	-0,9	0,0	-0,9	-0,6	-1,1	-1,3
Khác biệt so với giả dược (giá trị trung bình điều chỉnh **)		0,9 ^a	0,1 ^b	0,4 ^b	-0,1 ^b	-0,3 ^b

* Tất cả các bệnh nhân ở nhóm bệnh nhân được điều trị (phân tích theo ý định điều trị).

** Giá trị trung bình bình phương tối thiểu được điều chỉnh theo tình trạng và giá trị của lần điều trị dài tháo đường trước đó.

*** p < 0,001 so với giả dược.

**** Tất cả bệnh nhân ở nhóm bệnh nhân được điều trị (APaT) không bao gồm dữ liệu sau điều trị đường huyết khẩn cấp.

^a p = 0,005 so với giả dược.

^b Không có ý nghĩa thống kê (p ≥ 0,05) so với giả dược.

Nghiên cứu này cũng bao gồm những bệnh nhân (N = 117) bị tăng đường huyết nặng (HbA1c > 11% hoặc đường huyết > 15,56 mmol/l) được điều trị bằng sitagliptin nhân mở ở liều 50 mg và metformin 1000 mg x 2 lần/ngày. Ở nhóm bệnh nhân này, giá

trị HbA1c ban đầu là 11,15%, FPG là 17,47 mmol/l và giá trị PPG trong 2 giờ là 24,5 mmol/l. Sau 24 tuần, các mức giảm sau so với giá trị ban đầu là -2,9% đối với HbA1c, -7,04 mmol/l đối với FPG và -11,55 mmol/l cho giá trị PPG lúc 2 giờ. Sau 24 tuần, trọng lượng cơ thể tăng 1,3 kg đã được quan sát thấy trong nhóm này.

Liệu pháp bổ sung Sitagliptin ở những bệnh nhân không được kiểm soát thích đáng khi dùng metformin đơn trị liệu

Tính an toàn và hiệu quả của việc kết hợp Sitagliptin và Metformin đã được thử nghiệm trong hai nghiên cứu lâm sàng mù đôi, có đối chứng với giả dược trên bệnh nhân đái tháo đường týp 2. Trong cả hai nghiên cứu, lựa chọn ngẫu nhiên những bệnh nhân không kiểm soát được đường huyết với liều metformin không đổi ≥ 1500 mg được đề dùng sitagliptin 100 mg x 1 lần/ngày hoặc giả dược cùng với liều metformin hiện có. Trong một nghiên cứu, 701 bệnh nhân được dùng sitagliptin 100 mg hoặc giả dược, 1 lần/ngày trong 24 tuần. Việc bổ sung sitagliptin vào liệu pháp metformin đang dùng giúp cải thiện đáng kể HbA1c (-0,65%), FPG (-1,41 mmol/l) và PPG sau 2 giờ (-2,81 mmol/l), so với dùng giả dược phối hợp với metformin đang dùng. Sự cải thiện HbA1c so với giả dược được xác định bởi giá trị HbA1c ban đầu. Sự cải thiện giá trị HbA1c không bị ảnh hưởng các liệu pháp điều trị đái tháo đường trước đó, giới tính, tuổi tác, giá trị BMI ban đầu, thời gian kể từ khi chẩn đoán bệnh đái tháo đường, sự xuất hiện các biến chứng chuyển hóa, các chỉ số tiêu chuẩn về kháng insulin (HOMA-IR) hoặc tiết insulin (HOMA- β). (bảng 3)

Bảng 3: Thông số đường huyết và thể trọng trong lần kiểm tra cuối cùng (nghiên cứu 24 tuần) với sitagliptin như một liệu pháp bổ sung cho những bệnh nhân không kiểm soát được đường huyết đang dùng metformin *

	<i>Sitagliptin 100 mg/ngày + metformin</i>	<i>Giả dược + Metformin</i>
HbA1c (%)	<i>N = 453</i>	<i>N = 224</i>
Ban đầu (giá trị trung bình)	7,96	8,03
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh ^{**})	-0,67	-0,02
Khác biệt so với giả dược (giá trị trung bình điều chỉnh ^{**})	-0,65 ^a	
Bệnh nhân (%) đạt được HbA1c < 7%	213 (47,0)	41 (18,3)
FPG (mmol/l)	<i>N = 454</i>	<i>N = 226</i>
Ban đầu (giá trị trung bình)	9,44	9,64
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh ^{**})	-0,94	0,47
Khác biệt so với giả dược (giá trị trung bình điều chỉnh ^{**})	-1,41 ^a	
PPG lúc 2 giờ (mmol/l)	<i>N = 387</i>	<i>N = 182</i>
Ban đầu (giá trị trung bình)	15,25	15,13
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh ^{**})	-3,44	-0,63
Khác biệt so với giả dược (giá trị trung bình điều chỉnh ^{**})	-2,81 ^a	
Thể trọng (kg) ^{***}	<i>N = 399</i>	<i>N = 169</i>

Ban đầu (giá trị trung bình)	86,9	87,6
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh ^{**})	-0,7	-0,6
Khác biệt so với giả dược (giá trị trung bình điều chỉnh ^{**})	-0,1 ^b	

* Tất cả các bệnh nhân ở nhóm bệnh nhân được điều trị (phân tích theo ý định điều trị).

** Giá trị trung bình bình phương tối thiểu được điều chỉnh theo tình trạng và giá trị của lần điều trị dài tháo đường trước đó.

*** Tất cả bệnh nhân ở nhóm bệnh nhân được điều trị (APaT) không bao gồm dữ liệu sau điều trị đường huyết khẩn cấp.

^a $p < 0,001$ so với giả dược + metformin.

^b Không có ý nghĩa thống kê ($p \geq 0,05$) so với giả dược + metformin.

Trong một nghiên cứu khác sử dụng giá trị đường huyết sau 24 giờ, 28 bệnh nhân dùng sitagliptin 50 mg hoặc giả dược, 2 lần/ngày trong 4 tuần phối hợp với metformin 2 lần/ngày. Sau 4 tuần điều trị, sự khác biệt về tác dụng hạ đường huyết được xác định là giá trị trung bình có trọng số của giá trị đường huyết trong 24 giờ (WMG), dựa trên việc lấy một vài mẫu máu mỗi ngày, bao gồm cả những mẫu trước, sau bữa ăn và vào ban đêm. Sitagliptin 50 mg x 2 lần/ngày kết hợp với metformin x 2 lần/ngày làm giảm đáng kể WMG trong 24 giờ so với giả dược kết hợp với metformin (-1,82 mmol / l). Việc dùng phối hợp sitagliptin với metformin cũng cho kết quả đường huyết lúc đói thấp hơn đáng kể và dao động ít hơn sau cả ba thời điểm đo so với giả dược kết hợp với metformin. Việc dùng phối hợp sitagliptin và metformin cũng làm giảm đáng kể đường huyết lúc đói (-1,13 mmol/l), đường huyết trung bình 7 điểm (-1,56 mmol/l) và nồng độ đường huyết 2 giờ sau ăn so với giả dược phối hợp với metformin (-2,03 mmol/l)

Liệu pháp bổ sung sitagliptin ở những bệnh nhân không kiểm soát được đường huyết khi kết hợp metformin và glimepirid

Tổng cộng 441 bệnh nhân đái tháo đường type 2 đã tham gia vào một nghiên cứu trong 24 tuần, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược để xác định hiệu quả của sitagliptin 100 mg x 1 lần/ngày so với giả dược khi phối hợp với glimepirid (đơn trị liệu hoặc kết hợp với metformin). Trong nghiên cứu này, 220 bệnh nhân sử dụng phối hợp glimepirid (≥ 4 mg/ngày) và metformin (≥ 1500 mg/ngày).

Sự kết hợp của sitagliptin, glimepirid và metformin đã đem lại mức giảm đáng kể so với ban đầu về HbA1c (-0,89%) và FPG (-1,15 mmol/l) so với giả dược. Mức giảm trung bình so với ban đầu về HbA1c so với giả dược thường cao hơn ở những bệnh nhân có giá trị HbA1c ban đầu cao hơn. (bảng 4)

Bảng 4: Thông số đường huyết và thể trọng trong lần kiểm tra cuối cùng (nghiên cứu 24 tuần) với sitagliptin ngoài liệu pháp kết hợp với glimepirid và metformin *

	<i>Sitagliptin 100 mg + Glimepirid + Metformin</i>	<i>Giả dược + Glimepirid + Metformin</i>
HbA1c (%)	N = 115	N = 105
Ban đầu (giá trị trung bình)	8,27	8,28

	<i>Sitagliptin 100 mg + Glimepirid + Metformin</i>	<i>Già được + Glimepirid + Metformin</i>
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh**)	-0,59	0,30
Khác biệt so với giả được (giá trị trung bình điều chỉnh**)	-0,89 ^a	
Bệnh nhân (%) đạt được HbA1c < 7%	26 (22,6)	1 (1,0)
FPG (mmol/l)	<i>N = 115</i>	<i>N = 109</i>
Ban đầu (giá trị trung bình)	9,96	9,94
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh**)	-0,43	0,72
Khác biệt so với giả được (giá trị trung bình điều chỉnh**)	-1,15 ^a	
Thể trọng (kg)	<i>N = 102</i>	<i>N = 74</i>
Ban đầu (giá trị trung bình)	86,5	84,6
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh**)	0,4	-0,7
Khác biệt so với giả được (giá trị trung bình điều chỉnh**)	1,1 ^b	

* Tất cả các bệnh nhân ở nhóm bệnh nhân được điều trị (phân tích theo ý định điều trị).

** Giá trị trung bình bình phương tối thiểu được điều chỉnh theo tình trạng và giá trị của lần điều trị dài tháo đường trước đó.

^a p < 0,001 so với giả được

^b p = 0,007 so với giả được

Liệu pháp bổ sung Sitagliptin ở những bệnh nhân không được kiểm soát thích đáng đường huyết khi dùng phối hợp metformin và insulin:

Tổng cộng có 641 bệnh nhân đái tháo đường type 2 đã tham gia vào một nghiên cứu 24 tuần, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả được để đánh giá hiệu quả của sitagliptin 100 mg x 1 lần/ngày phối hợp với một liều insulin ổn định. Khoảng 75% bệnh nhân cũng đang dùng metformin. Những bệnh nhân đang sử dụng insulin trộn sẵn, insulin tác dụng kéo dài hoặc insulin tác dụng trung bình (có hoặc không có metformin) được chọn ngẫu nhiên để dùng bổ sung 100 mg sitagliptin hoặc giả được. Các tiêu chí về đường huyết đo được bao gồm HbA1c, FPG và PPG lúc 2 giờ.

Sự phối hợp của sitagliptin, metformin và insulin đã đem lại những cải thiện đáng kể về HbA1c, FPG và PPG lúc 2 giờ so với giả được. Sự cải thiện HbA1c so với giả được nói chung là tương đồng trên tất cả các phân nhóm được xác định theo giới tính, tuổi, chủng tộc, chỉ số khối cơ thể (BMI) ban đầu, thời gian kể từ khi chẩn đoán bệnh đái tháo đường, sự hiện diện của hội chứng chuyển hóa hoặc các chỉ số đề kháng insulin tiêu chuẩn (HOMA-IR) hoặc sự tiết insulin (HOMA-β). Không có thay đổi có ý nghĩa về thể trọng so với ban đầu ở bất kỳ nhóm nào. (bảng 5)

Bảng 5: Các thông số đường huyết và trọng lượng cơ thể trong lần kiểm tra cuối cùng (ngiên cứu 24 tuần) sau khi dùng sitagliptin như một liệu pháp kết hợp bổ sung với metformin và một liều insulin ổn định *

	Sitagliptin 100 mg + Insulin + Metformin	Già được + Insulin + Metformin
HbA1c (%)	<i>N</i> = 223	<i>N</i> = 229
Ban đầu (giá trị trung bình)	8,73	8,60
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh ^{**})	-0,66	-0,13
Khác biệt so với già được (giá trị trung bình điều chỉnh ^{**c})	-0,53 ^a	
Bệnh nhân (%) đạt được HbA1c < 7%	32 (14,3)	12 (5,2)
FPG (mmol/l)	<i>N</i> = 225	<i>N</i> = 229
Ban đầu (giá trị trung bình)	9,5	9,7
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh ^{**})	-1,2	-0,2
Khác biệt so với già được (giá trị trung bình điều chỉnh ^{**})	-1,0 ^a	
PPG lúc 2 giờ (mmol/l)	<i>N</i> = 182	<i>N</i> = 189
Ban đầu (giá trị trung bình)	15,4	15,4
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh ^{**})	-2,1	0,1
Khác biệt so với già được (giá trị trung bình điều chỉnh ^{**})	-2,2 ^a	
Thể trọng (kg) ***	<i>N</i> = 201	<i>N</i> = 200
Ban đầu (giá trị trung bình)	87,9	88,0
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh ^{**})	-0,1	0,0
Khác biệt so với già được (giá trị trung bình điều chỉnh ^{**})	0,1 ^b	

* Tất cả các bệnh nhân ở nhóm bệnh nhân được điều trị (phân tích theo ý định điều trị).

** Giá trị trung bình bình phương tối thiểu được điều chỉnh theo sự sử dụng insulin ở lần khám thứ nhất (insulin trộn sẵn so với không trộn sẵn [tác dụng trung bình hoặc tác dụng kéo dài]) và giá trị ban đầu.

*** Tất cả bệnh nhân ở nhóm bệnh nhân được điều trị (APaT) không bao gồm dữ liệu sau điều trị đường huyết khẩn cấp.

^a $p < 0,001$ so với già được.

^b Không có ý nghĩa thống kê ($p \geq 0,05$) so với già được.

^c Điều trị theo tương tác phân tầng insulin không có ý nghĩa ($p > 0,01$)

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi và có đối chứng với giả được kéo dài 24 tuần khác để đánh giá hiệu quả tiết kiệm insulin của sitagliptin dưới dạng liệu pháp phối hợp bổ sung, 660 bệnh nhân không được kiểm soát đường huyết thích đáng khi dùng insulin glargine có hoặc không có metformin (≥ 1500 mg/ngày) đã được chọn ngẫu nhiên để dùng bổ sung sitagliptin 100 mg hoặc giả được (N = 330), 1 lần/ngày trong khi tăng cường điều trị bằng insulin. Ở bệnh nhân dùng metformin, HbA1c ban đầu là 8,70% và liều insulin khởi đầu là 37 IU/ngày. Bệnh nhân được hướng dẫn để điều chỉnh liều insulin glargine dựa trên giá trị đường huyết lúc đói thu được bằng cách chọc ngón tay. Các tiêu chí về đường huyết đo được bao gồm HbA1c và FPG.

Trong số bệnh nhân sử dụng metformin, sự tăng liều insulin hàng ngày ở tuần 24 thấp hơn ở bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin (19 IU/ngày, N = 285) so với bệnh nhân điều trị bằng giả được (24 IU/ngày, N = 283). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p = 0,007$).

Mức giảm HbA1c ở những bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin, metformin và insulin là -1,35% so với -0,90% ở những bệnh nhân điều trị bằng giả được, metformin và insulin, sự khác biệt tương ứng là -0,45% [khoảng tin cậy 95%: -0,62, -0,29]. Mức giảm FPG ở bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin, metformin và insulin là -3,0 mmol/l so với -2,4 mmol/l ở bệnh nhân được điều trị bằng giả được, metformin và insulin, chênh lệch -0,7 mmol/l tương ứng với [khoảng tin cậy 95%: -1,0, -0,3].

Nghiên cứu đối chứng với hoạt chất (glipizid) khi phối hợp với metformin

Sự duy trì hiệu quả lâu dài đã được đánh giá trong một nghiên cứu kéo dài 52 tuần, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với glipizid trên bệnh nhân đái tháo đường type 2 chưa được kiểm soát thích đáng đường huyết khi dùng metformin (≥ 1500 mg/ngày). Bệnh nhân được dùng bổ sung sitagliptin 100 mg/ngày (N = 588) hoặc glipizid (N = 584) trong 52 tuần. Bệnh nhân dùng glipizid được dùng liều khởi đầu 5 mg/ngày và sau đó được điều chỉnh liều trong vòng 18 tuần tiếp theo để đạt FPG mục tiêu < 110 mg/dl mà không gây hạ đường huyết đáng kể. Liều tối đa cho phép để tối ưu hóa sự kiểm soát lượng đường huyết là 20 mg/ngày. Liều glipizid sau đó được giữ không đổi. Liều trung bình glipizid sau thời gian điều chỉnh là 10,3 mg.

Cả hai phương pháp điều trị đều dẫn đến sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về kiểm soát đường huyết so với ban đầu. Sau 52 tuần, mức giảm so với ban đầu về HbA1c là 0,67% đối với sitagliptin 100 mg/ngày và 0,67% đối với glipizid, xác nhận hiệu quả tương đương của hai thuốc. Mức giảm FPG là 0,56 mmol/l đối với sitagliptin và 0,42 mmol/l đối với glipizid. Trong một phân tích hậu kiểm, bệnh nhân có HbA1c ban đầu cao hơn ($\geq 9\%$) có mức giảm HbA1c nhiều hơn ở cả hai nhóm về HbA1c (sitagliptin -1,68%; glipizid -1,76%). Trong nghiên cứu này, tỷ lệ proinsulin/insulin, một chỉ điểm về hiệu quả tổng hợp và phóng thích tiết insulin, đã được cải thiện với điều trị bằng sitagliptin và suy giảm với glipizid. Tỷ lệ hạ đường huyết ở nhóm sitagliptin (4,9%) thấp hơn đáng kể so với nhóm dùng glipizid (32,0%). Những bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin cho thấy mức giảm trung bình

đáng kể so với ban đầu về thể trọng so với mức tăng cân đáng kể ở những bệnh nhân dùng glipizid (-1,5 kg so với +1,1 kg).

Metformin hydrochlorid

Nghiên cứu tiến cứu, ngẫu nhiên (UKPDS) đã chứng minh lợi ích lâu dài của việc kiểm soát đường huyết tích cực trong bệnh đái tháo đường type 2. Phân tích kết quả đối với những bệnh nhân thừa cân được điều trị bằng metformin sau khi thất bại với chế độ ăn uống đơn thuần cho thấy:

- Giảm đáng kể nguy cơ tuyệt đối về các biến chứng liên quan đến bệnh đái tháo đường ở nhóm dùng metformin (29,8 biến cố/1000 bệnh nhân-năm) so với chế độ ăn đơn thuần (43,3 biến cố/1000 bệnh nhân-năm), $p = 0,0023$, và so với kết hợp sulfonyleurea và nhóm đơn trị liệu insulin (40,1 biến cố/1000 bệnh nhân-năm), $p = 0,0034$.
- Giảm đáng kể nguy cơ tuyệt đối về tử vong liên quan đến bệnh đái tháo đường: dùng metformin 7,5 ca tử vong/1000 bệnh nhân-năm, chế độ ăn uống đơn thuần 12,7 ca tử vong/1000 bệnh nhân-năm, $p = 0,017$.
- Giảm đáng kể nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân: metformin 13,5 ca tử vong/1000 bệnh nhân-năm so với chế độ ăn uống đơn thuần 20,6 ca tử vong/1000 bệnh nhân-năm ($p = 0,011$), và so với nhóm dùng phối hợp sulfonyleurea và insulin đơn trị liệu 18,9 ca tử vong/1000 bệnh nhân-năm ($p = 0,021$).
- Giảm đáng kể nguy cơ tuyệt đối về nhồi máu cơ tim: metformin 11 biến cố/1000 bệnh nhân-năm, chế độ ăn uống đơn thuần 18 ca tử vong/1000 bệnh nhân-năm ($p = 0,01$).

Liệu pháp bổ sung Sitagliptin trên đối tượng trẻ em và thanh thiếu niên không được kiểm soát thích đáng đường huyết bằng metformin có hoặc không có insulin

Tổng số 220 bệnh nhân gồm trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến 17 tuổi mắc bệnh đái tháo đường type 2 và không được kiểm soát thích đáng đường huyết bằng metformin có hoặc không có insulin đã tham gia vào hai nghiên cứu nhóm song song, mù đôi, có đối chứng với giả dược, ngẫu nhiên trong vòng 54 tuần. Việc bổ sung sitagliptin 100 mg (được dùng dưới dạng sitagliptin + metformin hoặc sitagliptin + metformin dạng giải phóng kéo dài (XR)) được so sánh với việc dùng giả dược phối hợp với metformin hoặc metformin XR.

Mặc dù sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin XR so với metformin được chứng minh là vượt trội hơn về việc giảm giá trị HbA1c trong một phân tích tổng hợp của hai nghiên cứu này ở tuần thứ 20, kết quả của các nghiên cứu riêng lẻ là không nhất quán. Ngoài ra, không thấy sự gia tăng hiệu quả của sitagliptin + metformin hoặc sitagliptin + metformin XR so với metformin ở tuần thứ 54. Do đó, không nên sử dụng BEXITA 50/500 cho đối tượng trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến 17 tuổi do không đủ bằng chứng về hiệu quả.

Trong các thử nghiệm lâm sàng của sitagliptin trên đối tượng trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến 17 tuổi mắc bệnh đái tháo đường type 2, tác dụng không mong muốn nói

chung tương tự như trên người lớn. Sitagliptin có liên quan đến tăng nguy cơ hạ đường huyết trên bệnh nhi dùng hoặc không dùng insulin nền.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sitagliptin phosphat

Sinh khả dụng tuyệt đối của sitagliptin khoảng 87%. Dược động học của sitagliptin không thay đổi khi uống Sitagliptin phosphat trong bữa ăn có nhiều chất béo.

Metformin hydrochlorid

Sinh khả dụng tuyệt đối của viên nén 500 mg metformin hydrochlorid khi bụng đói khoảng 50 - 60%. Các nghiên cứu viên nén metformin hydrochlorid liều đơn (500 mg đến 1500 mg và 850 mg đến 2550 mg) cho thấy lượng thuốc hấp thu không tăng tương ứng với việc tăng liều. Điều này do giảm hấp thu hơn là do thay đổi sự đào thải thuốc. Thức ăn làm giảm mức độ và làm chậm tốc độ hấp thu metformin một chút. Điều này đã được khẳng định trên cơ sở viên nén metformin liều duy nhất 850 mg uống trong bữa ăn so với cùng liều lượng đó uống lúc đói: nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương (C_{max}) thấp hơn 40%, diện tích dưới đường cong nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian (AUC) thấp hơn 25% và thời gian đạt đến nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max}) bị trễ 35 phút. Sự liên quan về mặt lâm sàng của những thay đổi này vẫn chưa được biết rõ.

Phân bố

Sitagliptin phosphat

Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định trung bình sau một liều sitagliptin 100 mg tiêm tĩnh mạch duy nhất ở những người tình nguyện khỏe mạnh là khoảng 198 lít. Phần sitagliptin liên kết thuận nghịch với protein huyết tương là thấp (38%).

Metformin hydrochlorid

Thể tích phân bố biểu kiến của metformin sau khi uống liều duy nhất metformin hydrochlorid 850 mg là 654 ± 358 lít. Trái ngược với các sulfonylurea, liên kết hơn 90% với protein huyết tương, metformin hầu như không liên kết với protein huyết tương. Việc metformin ly tách khỏi hồng cầu chủ yếu phụ thuộc vào thời gian. Khi uống viên metformin hydrochlorid theo liều và chế độ phân liều thường dùng trên lâm sàng, nồng độ metformin huyết tương ở trạng thái bền vững đạt được trong 24 - 48 giờ và thường < 1 µg/ml. Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với metformin, nồng độ metformin tối đa trong huyết tương không bao giờ vượt quá 5 µg/ml, ngay cả ở liều lượng tối đa.

Chuyển hóa

Sitagliptin phosphat

Sitagliptin được đào thải chủ yếu qua nước tiểu ở dạng không đổi và chỉ một phần nhỏ được chuyển hóa. Khoảng 79% sitagliptin được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu.

Sau khi uống một liều sitagliptin có đánh dấu [^{14}C], khoảng 16% chất có tính phóng xạ là chất chuyển hóa của sitagliptin. Sáu chất chuyển hóa được phát hiện dưới dạng vết và được cho là không tham gia vào quá trình ức chế DPP-4 huyết tương của sitagliptin. Các nghiên cứu *in vitro* đã chỉ ra rằng CYP3A4, với sự đóng góp của CYP2C8, là enzyme chính chịu trách nhiệm cho sự chuyển hóa hạn chế của sitagliptin.

Metformin hydrochlorid

Các nghiên cứu với liều đơn tiêm tĩnh mạch ở người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy metformin được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu, không chuyển hóa ở gan (không tìm thấy chất chuyển hóa ở người) cũng không bài tiết qua mật.

Thải trừ

Sitagliptin phosphat

Sau khi người tình nguyện khỏe mạnh uống 1 liều sitagliptin [^{14}C], khoảng 100% chất có tính phóng xạ được thải trừ qua phân (13%) hoặc nước tiểu (87%) trong vòng một tuần. Thời gian bán thải cuối cùng biểu kiến sau khi uống 1 liều 100 mg sitagliptin là khoảng 12,4 giờ và độ thanh thải ở thận là khoảng 350 ml/phút.

Sitagliptin chủ yếu đào thải qua thận và liên quan đến bài tiết chủ động qua ống thận. Sitagliptin là chất nền cho chất vận chuyển anion hữu cơ ở người (human organic anion transporter-3: hOAT-3), vốn là chất tham gia vào quá trình loại bỏ sitagliptin ở thận. Sự liên quan lâm sàng của hOAT-3 với sự vận chuyển sitagliptin vẫn chưa được chứng minh. Sitagliptin cũng là chất nền cho p-glycoprotein, chất này cũng có thể tham gia vào quá trình đào thải sitagliptin qua trung gian thận. Tuy nhiên, cyclosporin, một chất ức chế p-glycoprotein, không làm giảm được độ thanh thải của sitagliptin qua thận.

Metformin hydrochlorid

Độ thanh thải ở thận lớn hơn khoảng 3,5 lần so với độ thanh thải creatinin, chứng tỏ metformin được thải trừ chủ yếu qua ống thận. Sau khi uống, xấp xỉ 90% lượng thuốc hấp thu được thải trừ qua thận trong vòng 24 giờ đầu với thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 6,2 giờ. Thời gian bán thải trong máu khoảng 17,6 giờ, điều này cho thấy hồng cầu có thể là ngăn phân phối.

Rối loạn chức năng thận

Sitagliptin phosphat

AUC của sitagliptin huyết tương đã tăng khoảng 2 lần ở bệnh nhân suy thận trung bình với eGFR từ 30 đến $< 45 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$, và tăng khoảng 4 lần ở bệnh nhân suy thận nặng (eGFR $< 30 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$) và ở bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) đang được thẩm phân máu, khi so với đối tượng khỏe mạnh, bình thường ở nhóm chứng.

Metformin hydrochlorid

Ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận, thời gian bán thải trong metformin kéo dài tại huyết tương và máu và sự thanh thải tại thận giảm tương ứng với mức độ giảm

hệ số thanh thải creatinin (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH và CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Rối loạn chức năng gan

Sitagliptin phosphat

Ở bệnh nhân suy gan trung bình (điểm Child-Pugh 7 - 9), giá trị trung bình AUC và C_{max} của sitagliptin tăng tương ứng khoảng 21% và 13% so với nhóm chứng khỏe mạnh sau khi dùng một liều sitagliptin 100 mg. Những khác biệt này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

Không có dữ liệu lâm sàng ở bệnh nhân suy gan nặng (điểm Child-Pugh > 9). Tuy nhiên, vì sitagliptin được thải trừ chủ yếu qua thận, nên rối loạn chức năng gan nghiêm trọng khó có thể ảnh hưởng đến dược động học của sitagliptin.

Metformin hydrochlorid

Không có nghiên cứu dược động học với metformin trên bệnh nhân suy gan.

Người cao tuổi

Sitagliptin phosphat

Tuổi tác không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin dựa trên phân tích dược động học theo dân số từ dữ liệu giai đoạn I và giai đoạn II. Đối tượng cao tuổi (65 đến 80 tuổi) có nồng độ sitagliptin huyết tương cao hơn khoảng 19% so với đối tượng trẻ tuổi hơn.

Metformin hydrochlorid

Dữ liệu hạn chế từ các nghiên cứu dược động học metformin có đối chứng ở đối tượng người cao tuổi khỏe mạnh cho thấy giảm thanh thải metformin tại huyết tương, thời gian bán thải kéo dài hơn và C_{max} tăng so với đối tượng trẻ tuổi. Những dữ liệu này cho thấy những thay đổi về dược động học của metformin theo tuổi chủ yếu là do những thay đổi trong chức năng thận.

Sử dụng trên đối tượng trẻ em và thanh thiếu niên

Dược động học của sitagliptin (liều duy nhất 50 mg, 100 mg hoặc 200 mg) đã được nghiên cứu trên đối tượng trẻ em và thanh thiếu niên (10 đến 17 tuổi) mắc bệnh đái tháo đường týp 2. Trong quần thể này, AUC hiệu chỉnh theo liều của sitagliptin trong huyết tương thấp hơn khoảng 18% so với đối tượng người lớn mắc bệnh đái tháo đường týp 2 ở liều 100 mg.

Không có nghiên cứu nào được thực hiện với sitagliptin trên đối tượng trẻ em < 10 tuổi.

Giới tính

Sitagliptin phosphat

Giới tính không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin dựa trên phân tích tổng hợp từ các dữ liệu dược động học giai đoạn I và phân tích dược động học dân số từ dữ liệu lâm sàng giai đoạn I và giai đoạn II.

Metformin hydrochlorid

Các thông số dược động học của metformin ở người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường týp 2 không có sự khác biệt đáng kể khi phân tích theo giới tính. Tương tự, tác dụng hạ đường huyết của metformin ở nam và nữ cũng tương tự nhau trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2.

Chủng tộc

Sitagliptin phosphat

Chủng tộc không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin dựa theo phân tích tổng hợp từ các dữ liệu dược động học giai đoạn I và theo phân tích dược động học dân số từ dữ liệu lâm sàng giai đoạn I và giai đoạn II, bao gồm các đối tượng người da trắng, người Mỹ Latinh, người da đen, người châu Á và các nhóm chủng tộc khác.

Metformin hydrochlorid

Không có nghiên cứu nào về các thông số dược động học của metformin theo chủng tộc. Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với metformin ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2, tác dụng hạ đường huyết ở người da trắng (n = 249), người da đen (n = 51) và người Mỹ Latinh (n = 24) tương đương nhau.

Chỉ số khối cơ thể (BMI)

Sitagliptin phosphat

Chỉ số khối cơ thể không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin dựa theo phân tích tổng hợp từ các dữ liệu dược động học giai đoạn I và theo 1 phân tích dược động học dân số dữ liệu lâm sàng giai đoạn I và giai đoạn II.

BẢO QUẢN: Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: TCCS.

Sản phẩm của: CÔNG TY CỔ PHẦN TRAPHACO

75 Yên Ninh - Ba Đình - Hà Nội

Điện thoại liên hệ: 18006612

Sản xuất tại: CÔNG TY TNHH TRAPHACO HƯNG YÊN

Thôn Bình Lương - Xã Tân Quang - Huyện Văn Lâm - Tỉnh Hưng Yên

Người soạn thảo: Thu Giang
Người kiểm tra: Hằng
Ngày kiểm tra: 28/02/2025