

Rx- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC DIASI-MET 50mg/1000mg

1. TÊN THUỐC: DIASI-MET 50mg /1000mg

2. CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC

Không dùng quá liều chỉ định

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc.

3. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Thành phần hoạt chất: Mỗi viên nén bao phim chứa:

Sitagliptin (dạng Sitagliptin phosphate) : 50 mg

Metformin hydrochloride : 1000 mg

Thành phần tá dược: Avicel 102, PVP K30, Natri lauryl sulfat, Magnesi stearate, HPMC E15, PEG 6000, Talc, Titan dioxyd, Sắt đỏ oxyd.

4. DẠNG BẢO CHẾ:

Viên nén bao phim hình elip, màu đỏ, một mặt có một vạch ngang, thành và cạnh viên lành lặn.

5. CHỈ ĐỊNH:

Điều trị đái tháo đường típ 2 ở người lớn:

- Được dùng như liệu pháp ban đầu để cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân không kiểm soát tốt được đường huyết với chế độ ăn kiêng và vận động thể lực;
- DIASI-MET 50mg /1000mg được dùng như liệu pháp hỗ trợ chế độ ăn kiêng và vận động thể lực để cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường típ 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.
- DIASI-MET 50mg /1000mg được dùng trong trị liệu kết hợp 3 thuốc với sulfonylurea, như là liệu pháp hỗ trợ chế độ ăn kiêng và vận động thể lực ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 chưa kiểm soát thích đáng đường huyết với bất kỳ 2 trong số 3 thuốc sau đây: metformin, sitagliptin hoặc sulfonylurea.
- DIASI-MET 50mg /1000mg được dùng trong trị liệu kết hợp 3 thuốc với chất chủ vận PPAR γ (nhóm thuốc thiazolidinediones) như là liệu pháp hỗ trợ chế độ ăn kiêng hoặc vận động thể lực ở bệnh nhân đái tháo đường típ 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 .

- DIASI-MET 50mg /1000mg được dùng trong liệu pháp kết hợp với insulin, như là liệu pháp hỗ trợ chế độ ăn kiêng và vận động thể lực để cải thiện kiểm soát đường huyết khi liều ổn định của insulin và metformin đơn thuần chưa kiểm soát đường huyết thích đáng.

6. LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:

Nhìn chung:

Nên cá thể hóa liều trị liệu DIASI-MET 50mg/1000mg 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 100mg sitagliptin.

Người lớn có chức năng thận bình thường ($GFR \geq 90 \text{ mL / phút}$)

Đối với những bệnh nhân chưa được kiểm soát đường huyết thích đáng khi dùng đơn trị liệu metformin ở liều tối đa dung nạp được:

Đối với những bệnh nhân chưa được kiểm soát đường huyết thích đáng khi chỉ dùng metformin, liều khởi đầu thông thường nên cung cấp liều sitagliptin là 50 mg x 2 lần / ngày (tổng liều 100 mg hàng ngày) cộng với liều metformin đã được dùng.

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

Đối với những bệnh nhân chuyển từ phác đồ dùng chung sitagliptin và metformin, nên bắt đầu dùng DIASI-MET 50mg /1000mg với liều sitagliptin và metformin đã được dùng.

Đối với những bệnh nhân chưa được kiểm soát đường huyết thích đáng khi điều trị kết hợp kép với liều metformin và sulphonylurea tối đa dung nạp được:

Liều nên cung cấp sitagliptin là 50 mg x 2 lần / ngày (tổng liều 100 mg hàng ngày) và một liều metformin tương tự như liều đã dùng. Khi Diasi-met 50mg /1000mg được sử dụng kết hợp với sulphonylurea, có thể yêu cầu liều sulphonylurea thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết.

Đối với những bệnh nhân chưa được kiểm soát đường huyết thích đáng khi điều trị kết hợp kép với liều metformin tối đa dung nạp được và một chất chủ vận PPAR γ :

Liều nên cung cấp sitagliptin là 50 mg x 2 lần / ngày (tổng liều 100 mg hàng ngày) và một liều metformin tương tự như liều đã dùng.

Đối với những bệnh nhân chưa được kiểm soát đường huyết thích đáng khi điều trị kết hợp kép với insulin và liều metformin tối đa dung nạp được:

Liều nên cung cấp sitagliptin là 50 mg x 2 lần / ngày (tổng liều 100 mg hàng ngày) và một liều metformin tương tự như liều đã dùng. Khi Diasi-met 50mg /1000mg được sử dụng kết hợp với insulin, có thể yêu cầu liều insulin thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết.

Tất cả bệnh nhân nên tiếp tục chế độ ăn kiêng được khuyến nghị với sự phân bổ đầy đủ lượng carbohydrate trong ngày.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

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

Liều tối đa hàng ngày của metformin tốt nhất nên được chia thành 2 - 3 liều hàng ngày. Các yếu tố có thể làm tăng nguy cơ nhiễm axit lactic nên được xem xét trước khi xem xét bắt đầu sử dụng metformin ở những bệnh nhân có GFR < 60 mL / phút.

Nếu không có liều phù hợp của Diasi-met 50mg/1000mg, nên sử dụng các chế phẩm đơn thành phần thay vì kết hợp liều cố định.

<u>GFR ml / phút</u>	<u>Metformin</u>	<u>Sitagliptin</u>
60 - 89	Liều tối đa hàng ngày là 3000 mg. Giảm liều có thể được xem xét liên quan đến suy giảm chức năng thận.	Liều tối đa hàng ngày là 100 mg.
45 - 59	Liều tối đa hàng ngày là 2000 mg. Liều khởi đầu nhiều nhất bằng một nửa liều tối đa.	Liều tối đa hàng ngày là 100 mg.
30 - 44	Liều tối đa hàng ngày là 1000 mg. Liều khởi đầu nhiều nhất bằng một nửa liều tối đa.	Liều tối đa hàng ngày là 50 mg.
< 30	Metformin được chống chỉ định.	Liều tối đa hàng ngày là 25 mg.

Suy gan

DIASI-MET 50mg /1000mg không được dùng cho bệnh nhân suy gan.

Người già

Do metformin và sitagliptin được bài tiết qua thận, nên thận trọng khi sử dụng DIASI-MET 50mg /1000mg ở người cao tuổi. Nên kiểm tra đều đặn chức năng thận ở bệnh nhân cao tuổi để hỗ trợ phòng ngừa nhiễm acid lactic liên quan đến metformin.

Trẻ em

DIASI-MET 50mg /1000mg không nên dùng cho trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến 17 tuổi vì không đủ hiệu quả. DIASI-MET 50mg /1000mg chưa được nghiên cứu ở bệnh nhi dưới 10 tuổi.

Cách dùng

DIASI-MET 50mg /1000mg nên được dùng hai lần mỗi ngày trong bữa ăn để giảm các phản ứng có hại trên đường tiêu hóa liên quan đến metformin.

7. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Chống chỉ định dùng DIASI-MET 50mg /1000mg (sitagliptin phosphate/metformin HCl) ở bệnh nhân có:

1. Bệnh thận hoặc rối loạn chức năng thận, gợi ý qua creatinine huyết thanh $\geq 1,5\text{mg/dL}$ [nam], $\geq 1,4\text{mg/dL}$ [nữ], hoặc có hệ số thanh thải creatinine 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 phosphate, metformin hydrochloride hoặc bất kỳ thành phần nào khác của DIASI-MET 50/1000.
3. Nhiễm axit do chuyển hóa cấp tính hoặc mãn tính, bao gồm nhiễm axit 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
8. Nên ngưng DIASI-MET 50mg /1000mg tạm thời ở bệnh nhân được chụp X quang có tiêm tĩnh mạch chất cản quang gắn iode phóng xạ, vì sử dụng các chất như thế có thể gây thay đổi chức năng thận cấp tính (xem THẬN TRỌNG, Metformin hydrochloride).

8. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Không dùng DIASI-MET 50mg /1000mg cho bệnh nhân đái tháo đường type 1 hoặc để điều trị nhiễm axit xeton do đái tháo đường.

Viêm tụy: Sử dụng chất ức chế DPP-4 có liên quan đến nguy cơ phát triển viêm tụy cấp tính. Bệnh nhân cần được thông báo về triệu chứng đặc trưng của viêm tụy cấp: đau bụng dữ dội và liên tục. Tình trạng viêm tụy được ghi nhận phục hồi sau khi ngừng sử dụng sitagliptin (có hoặc không có điều trị hỗ trợ), nhưng rất hiếm trường hợp viêm tụy hoại tử hoặc xuất huyết và / hoặc tử vong đã được báo cáo. Nếu nghi ngờ viêm tụy, nên ngừng dùng DIASI-MET 50mg /1000mg và các sản phẩm thuốc khác có khả năng bị nghi ngờ.

Nhiễm axit lactic:

Nhiễm axit lactic, một biến chứng chuyển hóa hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, thường xảy ra khi chức năng thận xấu đi cấp tính hoặc bệnh tim mạch hoặc nhiễm trùng huyết. Sự tích tụ metformin xảy ra khi chức năng thận xấu đi cấp tính và làm tăng nguy cơ nhiễm axit lactic.

Trong trường hợp mất nước (nôn nhiều, tiêu chảy, sốt hoặc giảm lượng nước uống vào), nên tạm ngừng metformin và liên hệ với chuyên gia chăm sóc sức khỏe.

Các sản phẩm thuốc có thể làm suy giảm chức năng thận cấp tính (như thuốc hạ huyết áp, thuốc lợi tiểu và NSAID) nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân được điều trị bằng metformin. Các yếu tố nguy cơ khác của nhiễm axit lactic là uống quá nhiều rượu, suy gan, bệnh tiểu đường được kiểm soát không đầy đủ, nhiễm ceton, nhịn ăn kéo dài và bất kỳ tình trạng nào liên quan đến thiếu oxy, cũng như sử dụng đồng thời các sản phẩm thuốc có thể gây nhiễm axit lactic.

Bệnh nhân và / hoặc người chăm sóc phải được thông báo về nguy cơ nhiễm axit lactic. Nhiễm axit lactic được đặc trưng bởi chứng khó thở do axit, đau bụng, chuột rút cơ, suy nhược và hạ thân nhiệt, sau đó là hôn mê. Trong trường hợp có các triệu chứng nghi ngờ, bệnh nhân nên ngừng dùng metformin và đến cơ sở y tế ngay lập tức. Các phát hiện trong phòng thí nghiệm chẩn đoán là giảm pH máu ($<7,35$), tăng nồng độ lactate trong huyết tương ($> 5 \text{ mmol / L}$) và tăng khoảng cách anion và tỷ lệ lactate / pyruvate.

Chức năng thận:

GFR nên được đánh giá trước khi bắt đầu điều trị và sau đó nên kiểm tra đều đặn chức năng thận. Diasi-met 50mg /1000mg được chống chỉ định ở những bệnh nhân có GFR $<30 \text{ ml/ phút}$ và nên tạm ngừng sử dụng trong những tình trạng có thể làm thay đổi chức năng thận.

Hạ đường huyết:

Bệnh nhân dùng Diasi-met 50mg /1000mg kết hợp với sulphonylurea hoặc với insulin có thể có nguy cơ hạ đường huyết. Do đó, để giảm nguy cơ hạ đường huyết do sulphonylurea hoặc insulin, có thể xem xét giảm liều sulphonylurea hoặc insulin.

Phản ứng quá mẫn:

Đã có các báo cáo lưu hành về những phản ứng quá mẫn nghiêm trọng ở bệnh nhân dùng sitagliptin, một thành phần của thuốc. Các phản ứng này bao gồm phản ứng phản vệ, phù mạch và các bệnh lý về da kể cả hội chứng Stevens-Johnson. 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 hoặc xác lập mối quan hệ nhân quả với việc sử dụng thuốc. Các phản ứng này bắt đầu xuất hiện trong 3 tháng đầu điều trị với sitagliptin, với vài báo cáo xảy ra sau liều đầu tiên. Nếu nghi ngờ có phản ứng quá mẫn, phải ngưng dùng thuốc ngay, đánh giá các nguyên nhân tiềm năng khác và dùng trị liệu đái tháo đường khác thay thế.

Bong nước dạng pemphigus:

Đã có các báo cáo sau lưu hành về bệnh pemphigoid bong nước ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế DPP-4 bao gồm sitagliptin. Nếu nghi ngờ bị pemphigoid bong nước, nên ngừng dùng Diasi-met 50/1000.

Phẫu thuật:

Vì DIASI-MET 50mg /1000mg chứa metformin HCl, nên ngưng dùng thuốc tạm thời trước 48 giờ khi tiến hành bất kỳ phẫu thuật (ngoại trừ các thủ thuật nhỏ không kèm theo hạn chế thu nạp nước và thức ăn) và chỉ dùng trở lại khi bệnh nhân có thể ăn, uống qua đường miệng và chức năng thận đánh giá bình thường.

Chụp X-quang có tiêm chất cản quang gắn iode phóng xạ: Các thủ thuật chụp X-quang có tiêm chất cản quang gắn iode phóng xạ có thể dẫn đến thay đổi chức năng thận cấp tính và thường liên kết với nhiễm acid lactic ở bệnh nhân dùng metformin. Do đó, nếu dự định tiến hành bất kỳ thủ thuật chụp X-quang nào, nên tạm thời ngưng dùng DIASI-MET 50mg /1000mg ngay lúc chụp hoặc trước khi tiến hành chụp, cho đến 48 giờ sau khi chụp và chỉ dùng lại thuốc sau khi đánh giá chức năng thận bình thường.

Thay đổi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân đã kiểm soát tốt bệnh đái tháo đường tuýp 2 trước đây: Nếu bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 trước đây được kiểm soát tốt với DIASI-MET 50mg /1000mg lại có kết quả xét nghiệm bất thường hoặc có bệnh lý lâm sàng (đặc biệt bệnh không rõ ràng và khó xác định), nên đánh giá ngay để tìm bằng chứng nhiễm acid ceton hoặc nhiễm acid lactic. Nên bao gồm đánh giá các chất điện giải và thể ceton trong huyết thanh, glucose máu và, nếu được chỉ định, pH máu, lactate, pyruvate và nồng độ metformin trong máu. Phải ngưng thuốc ngay và bắt đầu dùng các biện pháp chữa trị phù hợp khác nếu xảy ra tình trạng toan hóa do một trong hai dạng nhiễm acid này.

9. SỬ DỤNG CHO NGƯỜI MANG THAI VÀ CHO CON BÚ:

Sử dụng khi mang thai

- Không có đủ dữ liệu về việc sử dụng sitagliptin ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu ở động vật đã cho thấy độc tính sinh sản ở liều cao sitagliptin.
- Dữ liệu cho thấy việc sử dụng metformin ở phụ nữ mang thai không liên quan đến tăng nguy cơ dị dạng bẩm sinh bị hạn chế. Các nghiên cứu trên động vật với metformin không chỉ ra những tác động có hại đối với thai kỳ, sự phát triển của phôi thai hoặc thai nhi, sự sinh sản hoặc phát triển sau khi sinh.
- Không nên được sử dụng trong khi mang thai. Nếu bệnh nhân muốn mang thai hoặc nếu mang thai xảy ra, điều trị bằng DIASI-MET 50mg /1000mg nên ngưng và chuyển sang điều trị bằng insulin càng sớm càng tốt.

Sử dụng khi cho con bú:

- Chưa có nghiên cứu nào trên động vật cho con bú được tiến hành với các hoạt chất kết hợp của sitagliptin và metformin. Trong các nghiên cứu được thực hiện với các hoạt chất riêng lẻ, cả sitagliptin và metformin đều được bài tiết trong sữa của chuột cho con bú. Metformin được bài tiết qua sữa mẹ với lượng nhỏ.

- Người ta không biết liệu sitagliptin có bài tiết trong sữa mẹ hay không. Do đó, thuốc không được sử dụng ở phụ nữ đang cho con bú.

10. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC KHI VẬN HÀNH MÁY MÓC TÀU XE:

Diasi-met 50mg/1000mg không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Tuy nhiên, khi lái xe hoặc sử dụng máy móc, cần lưu ý rằng tình trạng chóng mặt và buồn ngủ đã được báo cáo với sitagliptin.

Ngoài ra, bệnh nhân cần được cảnh báo về nguy cơ hạ đường huyết khi Diasi-met 50mg /1000mg được sử dụng kết hợp với sulphonylurea hoặc với insulin.

11. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:

Sitagliptin và metformin

Dùng cùng lúc phác đồ nhiều liều sitagliptin (50mg, ngày 2 lần) và metformin (1000mg, ngày 2 lần) không làm thay đổi có ý nghĩa dược động học của sitagliptin hoặc metformin ở người bệnh đái tháo đường típ 2.

Tuy các nghiên cứu về tương tác dược động học giữa các thuốc với sitagliptin và metformin kết hợp chưa được tiến hành, nhưng các nghiên cứu như thế đã được thực hiện với các hoạt chất riêng lẻ sitagliptin và metformin.

Không nên sử dụng đồng thời

Rượu

Nhiễm độc rượu có liên quan đến tăng nguy cơ nhiễm axit lactic, đặc biệt trong những trường hợp ăn kiêng, suy dinh dưỡng hoặc suy gan.

Chất tương phản iốt

Ngừng sử dụng DIASI-MET 50mg /1000mg ngay lúc chụp X-quang hoặc trước khi tiến hành chụp, cho đến 48 giờ sau khi chụp và chỉ dùng lại thuốc sau khi đánh giá chức năng thận bình thường.

Phối hợp cần thận trọng

Một số thuốc có tác dụng phụ ảnh hưởng đến chức năng thận, có thể làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic, ví dụ như NSAID, bao gồm thuốc ức chế chọn lọc cyclo-oxygenase (COX) II, thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và thuốc lợi tiểu, đặc biệt là thuốc lợi tiểu quai. Cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận khi bắt đầu dùng các thuốc này kết hợp với metformin.

Các thuốc làm giảm độ thanh thải metformin:

Dùng đồng thời các thuốc gây cản trở hệ thống vận chuyển phổ biến tại ống 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 ranolazine, vandetanib, dolutegravir, và cimetidine) có thể làm tăng tiếp xúc toàn thân với metformin và có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic. Cần cân nhắc lợi ích và nguy cơ khi sử dụng phối hợp này. Cần

theo dõi chặt chẽ việc kiểm soát đường huyết, điều chỉnh liều trong liều khuyến cáo và các thay đổi trong điều trị bệnh tiểu đường nên được xem xét khi sử dụng đồng thời với các thuốc này.

Có những thuốc nhất định có khuynh hướng gây tăng đường huyết và có thể gây mất kiểm soát đường huyết. Các thuốc này bao gồm nhóm thiazide và các thuốc lợi tiểu khác, corticosteroid, phenothiazine, các sản phẩm hormone tuyến giáp, estrogen, viên uống ngừa thai, phenytoin, acid nicotinic, các thuốc cường giao cảm, thuốc ức chế kênh canxi và isoniazid. Khi dùng các thuốc này cùng với DIASI-MET 50/1000, phải theo dõi bệnh nhân chặt chẽ để duy trì kiểm soát đường huyết phù hợp.

Glucocorticoid (đường toàn thân và tại chỗ), chất chủ vận beta-2 và thuốc lợi tiểu có khuynh hướng gây tăng đường huyết. Bệnh nhân nên được thông báo và thực hiện theo dõi đường huyết thường xuyên hơn, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị bằng các thuốc như vậy. Nếu cần, nên điều chỉnh liều thuốc chống tăng đường huyết trong khi điều trị với các thuốc loại này và khi ngừng sử dụng.

Thuốc ức chế men chuyển có thể làm giảm đường huyết. Nếu cần, nên điều chỉnh liều thuốc chống tăng đường huyết trong khi điều trị với sản phẩm thuốc khác và khi ngừng sử dụng.

Ảnh hưởng của các thuốc khác trên sitagliptin

Dữ liệu *in vitro* và dữ liệu lâm sàng được mô tả dưới đây cho thấy nguy cơ đối với các tương tác có ý nghĩa lâm sàng sau khi dùng đồng thời với các thuốc khác là thấp.

Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng enzym chính chịu trách nhiệm cho chuyển hóa hạn chế của sitagliptin là CYP3A4, với sự đóng góp của CYP2C8. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, chuyển hóa, bao gồm cả theo đường CYP3A4, chỉ đóng một vai trò nhỏ trong việc thanh thải sitagliptin. Chuyển hóa có thể đóng một vai trò đáng kể hơn trong việc thải trừ sitagliptin ở bệnh nhân suy thận nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD). Vì lý do này, có thể các chất ức chế CYP3A4 mạnh (tức là ketoconazole, itraconazole, ritonavir, clarithromycin) có thể làm thay đổi dược động học của sitagliptin ở bệnh nhân suy thận nặng hoặc ESRD. Ảnh hưởng của các chất ức chế CYP3A4 mạnh trên bệnh nhân suy thận chưa được đánh giá trên nghiên cứu lâm sàng.

Các nghiên cứu vận chuyển *in vitro* cho thấy sitagliptin là chất nền cho p-glycoprotein và chất vận chuyển anion hữu cơ-3 (OAT3). Sự vận chuyển qua trung gian OAT3 của sitagliptin bị ức chế trong ống nghiệm bởi probenecid, mặc dù nguy cơ xảy ra các tương tác có ý nghĩa lâm sàng được coi là thấp. Việc dùng đồng thời các chất ức chế OAT3 chưa được đánh giá trên *in vivo*.

Ciclosporin: AUC và C_{max} của sitagliptin, theo thứ tự, tăng khoảng 29% và 68%, ở đối tượng uống 1 liều đơn sitagliptin 100 mg cùng với 1 liều đơn cyclosporine 600 mg dạng uống, vốn là chất ức chế mạnh p-glycoprotein. Những thay đổi quan sát được về dược động học của sitagliptin được xem không có ý nghĩa lâm sàng.

Ảnh hưởng của sitagliptin đối với các thuốc khác

Digoxin: Diện tích dưới đường cong và trung bình nồng độ đỉnh của digoxin tăng nhẹ (AUC, 11% và C_{max} , 18%) khi dùng cùng sitagliptin. Mức độ tăng này không được xem có ý nghĩa lâm sàng. Nên giám sát bệnh nhân dùng digoxin cho thích hợp.

Trong các nghiên cứu tương tác thuốc, sitagliptin không tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của những thuốc sau đây: metformin, rosiglitazone, glyburide, simvastatin, wafarin và viên uống ngừa thai. Dựa trên các dữ liệu này, sitagliptin không ức chế các isozymes CYP là CYP3A4, 2C8 hoặc 2C9. Dựa trên dữ liệu *in vitro*, người ta cho rằng sitagliptin cũng không ức chế CYP2D6, 1A2, 2C19 hoặc 2B6 hoặc gây cảm ứng CYP3A4 và chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT). Sitagliptin có thể là một chất ức chế nhẹ p-glycoprotein *in vivo*.

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

12. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR):

Bảng danh sách các phản ứng bất lợi

Các phản ứng có hại được liệt kê dưới đây là thuật ngữ ưu tiên của MedDRA theo loại cơ quan hệ thống và tần suất tuyệt đối (Bảng 1). Các tần suất được xác định là: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$); ít gặp ($\geq 1 / 1.000$ đến $<1/100$); hiếm gặp ($\geq 1 / 10.000$ đến $<1 / 1.000$); rất hiếm gặp ($<1 / 10.000$) và chưa biết (không thể tiên đoán từ dữ liệu có sẵn).

Bảng 1: Tần suất các phản ứng có hại được xác định từ các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với giả dược về sitagliptin và metformin đơn thuần, và kinh nghiệm sau tiếp thị

Phản ứng có hại	Tần suất phản ứng bất lợi
Rối loạn hệ thống bạch huyết và máu	
Giảm tiểu cầu	Hiếm gặp
Rối loạn hệ thống miễn dịch	
Phản ứng quá mẫn bao gồm phản ứng phản vệ * , †	Chưa biết
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Hạ đường huyết †	Thường gặp
Rối loạn hệ thần kinh	
Tình trạng mơ màng	Ít gặp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	
Bệnh phổi kẽ*	Chưa biết
Rối loạn tiêu hóa	

Bệnh tiêu chảy	Ít gặp
Buồn nôn	Thường gặp
Đầy hơi	Thường gặp
Táo bón	Ít gặp
Đau vùng thượng vị	Ít gặp
Nôn mửa	Thường gặp
Viêm tụy cấp *, †, ‡	Chưa biết
Viêm tụy cấp xuất huyết và hoại tử gây tử vong và không gây tử vong *, †	Chưa biết
Rối loạn da và mô dưới da	
Ngứa *	Không phổ biến
Phù mạch *, †	Chưa biết
Phát ban *, †	Chưa biết
Mày đay *, †	Chưa biết
Viêm mao mạch *, †	Chưa biết
Các bệnh lý gây tróc da kể cả hội chứng Stevens-Johnson *, †	Chưa biết
Bọng nước dạng pemphigus*	Chưa biết
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Đau khớp *	Chưa biết
Đau cơ *	Chưa biết
Đau ở các chi *	Chưa biết
Đau lưng*	Chưa biết
Bệnh khớp *	Chưa biết
Rối loạn thận và tiết niệu	
Suy giảm chức năng thận *	Chưa biết
Suy thận cấp *	Chưa biết

* Các phản ứng có hại được xác định thông qua giám sát sau lưu hành.

† Xem phần 4.4.

‡ Xem *Nghiên cứu An toàn Tim mạch TECOS* bên dưới.

Mô tả một số tác dụng không mong muốn chọn lọc

Một số tác dụng không mong muốn được quan sát thấy thường xuyên hơn trong các nghiên cứu sử dụng kết hợp sitagliptin và metformin với các thuốc điều trị đái tháo đường khác so với các nghiên cứu sử dụng sitagliptin và metformin đơn độc. Bao gồm hạ đường huyết (tần suất rất thường gặp khi dùng kết hợp với sulphonylurea hoặc insulin), táo bón (thường gặp khi dùng với sulphonylurea), phù ngoại biên (thường gặp khi dùng với pioglitazone) và đau đầu (ít gặp khi dùng với insulin).

Sitagliptin phosphate:

Trong các nghiên cứu đơn trị liệu dùng sitagliptin 100 mg ngày một lần so sánh với placebo, các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo là đau đầu, hạ đường huyết, và táo bón. Ở những bệnh nhân này, các tác dụng không mong muốn được báo cáo bất kể mối quan hệ nhân quả liên quan đến thuốc xảy ra ở ít nhất 5% bao gồm nhiễm trùng đường hô hấp trên và viêm mũi họng. Ngoài ra, đau ở chi đã được báo cáo với tần suất ít gặp (tỷ lệ xảy ra với nhóm sử dụng sitagliptin cao hơn 0,5% so với nhóm đối chứng).

Metformin hydrochloride:

Các triệu chứng tiêu hóa đã được báo cáo rất thường gặp trong các nghiên cứu lâm sàng và sử dụng metformin sau lưu hành. Các triệu chứng tiêu hóa như buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng và chán ăn xảy ra thường xuyên nhất khi bắt đầu điều trị và tự hết trong hầu hết các trường hợp. Các phản ứng không mong muốn khác liên quan đến metformin bao gồm vị kim loại trong miệng (thường gặp); nhiễm toan lactic, rối loạn chức năng gan, viêm gan, mày đay, ban đỏ và ngứa (rất hiếm). Điều trị lâu dài bằng metformin có liên quan đến việc giảm hấp thu vitamin B12 nhưng rất hiếm khi dẫn đến thiếu hụt vitamin B12 đáng kể về mặt lâm sàng (ví dụ, thiếu máu nguyên bào khổng lồ).

Nhóm bệnh nhân nhi:

Trong các thử nghiệm lâm sàng với Metformin/sitagliptin trên bệnh nhi mắc bệnh đái tháo đường týp 2 từ 10 đến 17 tuổi, thông tin về phản ứng không mong muốn nói chung có thể so sánh được với những phản ứng ở người lớn. Ở những bệnh nhi đang sử dụng hoặc không sử dụng insulin nền, sitagliptin có liên quan đến việc tăng nguy cơ hạ đường huyết.

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 mỗi ngày (hoặc 50 mg mỗi ngày nếu tốc độ lọc cầu thận $eGFR \geq 30$ và < 50 mL/phút/1,73 m²), và 7.339 bệnh nhân dùng placebo trong quần thể có ý định điều trị. Cả hai trị liệu được thêm vào chế độ chăm sóc thông thường nhằm kiểm soát mức HbA1c theo tiêu chuẩn khu vực và các yếu tố nguy cơ trên tim mạch. Dân số nghiên cứu bao gồm 2.004 bệnh nhân ≥ 75 tuổi (970 bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 1.034 bệnh nhân dùng giả dược). Tần suất các biến cố ngoại ý nghiêm trọng ở những bệnh nhân điều trị với sitagliptin tương tự như bệnh nhân dùng

placebo. 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% ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 17,7% ở bệnh nhân dùng giả dược) và suy thận (1,4% ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 1,5% ở bệnh nhân dùng giả dược). Hồ sơ các biến cố ngoại ý ở bệnh nhân ≥ 75 tuổi nhìn chung tương tự với toàn bộ dân số nghiên cứu.

Trong quần thể có ý định điều trị, trong số những bệnh nhân đang sử dụng insulin và/hoặc một sulfonylurea tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, tỷ lệ hạ đường huyết nặng là 2,7% ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 2,5% ở bệnh nhân dùng placebo; trong số các bệnh nhân đang không sử dụng insulin và/hoặc một sulfonylurea, tỷ lệ hạ đường huyết nặng là 1,0% ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 0,7% ở bệnh nhân dùng placebo. Tần suất biến chứng viêm tụy đã được xác nhận là 0,3% ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 0,2% ở bệnh nhân dùng placebo. Tần suất biến chứng khối u ác tính đã được xác nhận là 3,7% ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 4,0% ở bệnh nhân dùng placebo.

Báo cáo các phản ứng phụ nghi ngờ:

Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ sau khi cho phép sản phẩm thuốc là quan trọng. Nó cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích / rủi ro của sản phẩm thuốc. Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe được yêu cầu báo cáo bất kỳ phản ứng bất lợi nào bị nghi ngờ tới trung tâm DI và ADR quốc gia.

13. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Sitagliptin phosphate

Trong những thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở đối tượng khỏe mạnh, sitagliptin liều đơn đến 800mg thường được dung nạp tốt. Trong 1 nghiên cứu dùng sitagliptin liều 800mg, khoảng QTc tăng rất ít và không liên quan đến lâm sàng (Xem các đặc tính Dược lực học, Điện tim). Chưa có kinh nghiệm sử dụng các liều cao hơn 800mg ở người. Trong các nghiên cứu đa liều giai đoạn I, người ta không tìm thấy các phản ứng bất lợi trên lâm sàng liên quan đến liều khi dùng sitagliptin đến liều 600mg/ngày trong 10 ngày và 400mg/ngày đến 28 ngày.

Trọng trường hợp quá liều, nên áp dụng các biện pháp hỗ trợ thường dùng, như loại bỏ chất chưa kịp hấp thu khỏi đường tiêu hóa, theo dõi trên lâm sàng (bao gồm làm điện tâm đồ) và trị liệu nâng đỡ, nếu cần.

Sitagliptin được thẩm tách vừa phải. Trong các nghiên cứu lâm sàng, khoảng 13.5% liều dùng được loại bỏ sau 3 - 4 giờ thẩm phân máu. Có thể xem xét thẩm phân máu kéo dài nếu phù hợp trên lâm sàng, vẫn chưa biết rõ thẩm phân phúc mạc có thể thẩm tách được sitagliptin hay không.

Metformin hydrochloride

Tình trạng sử dụng quá liều metformin hydrochloride xảy ra, bao gồm uống các liều cao hơn 50g. Khoảng 10% trường hợp báo cáo hạ đường huyết, nhưng không xác lập được mối quan hệ nhân quả với việc sử dụng metformin hydrochloride. Nhiễm axit lactic được báo cáo chiếm gần 32% trường hợp

dùng qua liều metformin (xem THẬN TRỌNG, Metformin hydrochloride). Có thể thẩm tách metformin với độ thanh thải đến 170ml/phút trong điều kiện huyết động học tốt. Do đó, thẩm phân máu có thể hữu ích giúp loại bỏ thuốc tích lũy khỏi cơ thể khi nghi ngờ sử dụng quá liều metformin.

14. DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm trị liệu: thuốc điều trị tiểu đường, phối hợp với thuốc làm giảm glucose máu, mã ATC: A10BD07

Cơ chế tác động:

DIASI-MET 50mg /1000mg (sitagliptin phosphate/metformin HCl) kết hợp 2 thuốc làm hạ đường huyết với cơ chế bổ sung để làm tăng kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2: sitagliptin phosphate, một chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) và metformin hydrochloride, một thuốc nhóm biguanide.

Sitagliptin phosphate

Sitagliptin phosphate là một thuốc trị tăng đường huyết đường uống thuộc nhóm ức chế enzyme dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), giúp cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 bằng cách làm tăng nồng độ của các hormon incretin có hoạt tính. Các hormon incretin, bao gồm, peptide 1 giống glucagon (glucagon-like peptide-1 - GLP-1) và polypeptide kích thích tiết insulin phụ thuộc glucose (glucose-dependent insulintropic polypeptide - GIP), được bài tiết ở ruột suốt cả ngày và nồng độ tăng để đáp ứng với bữa ăn. Các incretin là thành phần của hệ nội sinh, tham gia vào điều hòa sinh lý tình trạng ổn định glucose nội mô.

Khi nồng độ đường huyết bình thường hoặc tăng, GLP-1 và GIP làm tăng tổng hợp và phóng thích insulin từ tế bào beta tuyến tụy thông qua các quá trình tạo tín hiệu trong tế bào với sự tham gia của AMP vòng. Thử nghiệm với các chất ức chế GLP-1 hoặc DPP-4 trên mô hình động vật bị đái tháo đường type 2 cho thấy đã cải thiện đáp ứng của tế bào β đối với glucose và đã kích thích sinh tổng hợp và bài tiết insulin. Sự dung nạp glucose ở mô tăng khi nồng độ insulin cao hơn. Hơn nữa, GLP-1 làm giảm tiết glucagon từ 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 là làm giảm nồng độ đường huyết. Tác động của GLP-1 và GIP phụ thuộc glucose, nghĩa là khi nồng độ glucose trong máu thấp, GLP-1 sẽ không kích thích tiết insulin và không ức chế tiết glucagon. Cả 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 làm giảm đáp ứng bình thường của glucagon đối với tình trạng hạ đường huyết. Hoạt tính của GLP-1 và GIP bị giới hạn bởi enzyme DPP-4, enzyme này sẽ nhanh chóng thủy phân các hormon incretin thành dạng không hoạt tính. Sitagliptin sẽ ngăn cản sự thủy phân các hormon incretin bởi DPP-4, từ đó làm tăng nồng độ các dạng có hoạt tính của GLP-1 và GIP trong huyết tương. Bằng cách làm tăng nồng độ các incretin có hoạt tính, sitagliptin làm tăng tiết insulin và

giảm nồng độ glucagon phụ thuộc glucose, ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 bị tăng đường huyết, những thay đổi về nồng độ insulin và glucagon sẽ dẫn đến giảm hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) và làm giảm nồng độ glucose lúc đói và sau bữa ăn. Cơ chế tác động phụ thuộc glucose của sitagliptin khác với cơ chế tác động của các sulfonylurea, vốn 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 týp 2 và cả ở người bình thường. Sitagliptin là một chất ức chế mạnh và rất chọn lọc với enzyme DPP-4 mà không ức chế các enzyme liên quan gần như DPP-8 hoặc DPP-9 ở nồng độ trị liệu.

Sitagliptin khác về cấu trúc hóa học và tác dụng dược lý với các chất tương tự GLP-1, insulin, sulphonylureas hoặc meglitinides, biguanide, chất chủ vận thụ thể gamma (PPAR γ) kích hoạt peroxisome, chất ức chế alpha-glucosidase và chất tương tự amylin.

Trong một nghiên cứu kéo dài hai ngày ở những đối tượng khỏe mạnh, chỉ riêng sitagliptin đã làm tăng nồng độ GLP-1 hoạt động, trong khi metformin một mình làm tăng nồng độ GLP-1 hoạt động và tổng số ở mức tương tự. Sử dụng đồng thời sitagliptin và metformin có tác dụng hiệp đồng đến nồng độ GLP-1 có hoạt tính. Sitagliptin, nhưng không phải metformin, làm tăng nồng độ GIP hoạt động.

Metformin hydrochloride

Metformin là một chất làm hạ đường huyết bằng cách cải thiện độ dung nạp glucose ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2, làm giảm cả nồng độ glucose máu cơ bản và sau bữa ăn. Cơ chế tác động của metformin khác với các thuốc uống trị tăng đường huyết khác.

Metformin làm giảm sản xuất glucose tại gan, giảm hấp thu glucose ở ruột và cải thiện độ nhạy cảm với insulin bằng cách tăng thu nạp và sử dụng glucose ngoại biên. Không giống các sulfonylurea, metformin không gây tụt đường huyết ở cả bệnh nhân đái tháo đường týp 2 và người bình thường (ngoại trừ trong một số trường hợp đặc biệt, xem THẬN TRỌNG, Metformin hydrochloride) và không gây tăng insulin huyết. Điều trị với metformin, sự tiết insulin vẫn không đổi trong khi nồng độ insulin lúc đói và đáp ứng insulin huyết tương suốt ngày thực tế có thể giảm.

Hiệu quả lâm sàng và độ an toàn:

Sitagliptin phosphate

Nhìn chung, sitagliptin cải thiện kiểm soát đường huyết khi được sử dụng dưới dạng đơn trị liệu hoặc điều trị kết hợp ở bệnh nhân trưởng thành mắc tiểu đường týp 2.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, sitagliptin đơn trị liệu đã cải thiện việc kiểm soát đường huyết bằng việc giảm đáng kể hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) và glucose lúc đói và sau ăn. Giảm glucose huyết tương lúc đói (FPG) được quan sát thấy sau 3 tuần tính từ thời điểm đầu tiên FPG được đo. Tỷ lệ hạ đường huyết quan sát được ở những bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin tương tự như giả dược. Trọng lượng cơ thể không tăng so với ban đầu khi điều trị bằng sitagliptin. Đã quan sát thấy sự cải thiện đáng kể chức năng tế bào beta, bao gồm chỉ số HOMA- β (mô hình toán học - HOMA- β), tỉ số

proinsulin/insulin, và đánh giá đáp ứng của tế bào beta từ xét nghiệm dung nạp bữa ăn với mẫu máu lấy thường xuyên.

Metformin hydroclorid

Ở người, không phụ thuộc vào tác dụng trên đường huyết, metformin có tác dụng tốt trên chuyển hóa lipid. Điều này đã được chứng minh ở liều điều trị trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, trung hạn hoặc dài hạn: metformin làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần, LDLc và triglycerid.

Nghiên cứu ngẫu nhiên theo thời gian (UKPDS) đã chứng minh lợi ích lâu dài của việc kiểm soát tích cực glucose huyết 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 kiêng đơn thuần đã cho thấy:

- Giảm đáng kể nguy cơ tuyệt đối về bất kỳ biến chứng nào liên quan đến bệnh đái tháo đường ở nhóm dùng metformin (29,8 biến cố/1.000 bệnh nhân-năm) so với chế độ ăn kiêng đơn thuần (43,3 biến cố/1.000 bệnh nhân-năm), $p = 0,0023$, và so với các nhóm dùng kết hợp sulphonylurea và insulin đơn trị liệu (40,1 biến cố/1.000 bệnh nhân-năm), $p = 0,0034$.

- Giảm đáng kể nguy cơ tuyệt đối về tử vong liên quan đến bệnh đái tháo đường: metformin 7,5 biến cố/1.000 bệnh nhân-năm, chế độ ăn kiêng đơn thuần 12,7 biến cố/1.000 bệnh nhân-năm, $p = 0,017$.

- Giảm đáng kể nguy cơ tuyệt đối về tử vong tổng thể: metformin 13,5 biến cố/1.000 bệnh nhân-năm, so với chế độ ăn kiêng đơn thuần 20,6 biến cố/1.000 bệnh nhân-năm ($p = 0,011$), và so với các nhóm dùng kết hợp sulphonylurea và insulin đơn trị liệu 18,9 biến cố/1.000 bệnh nhân-năm ($p = 0,021$).

- Giảm đáng kể nguy cơ tuyệt đối về nhồi máu cơ tim: metformin 11 biến cố/1.000 bệnh nhân-năm, chế độ ăn kiêng đơn thuần 18 biến cố/1.000 bệnh nhân-năm ($p = 0,01$).

Các nghiên cứu về sitagliptin kết hợp với metformin

Trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với giả dược kéo dài 24 tuần để đánh giá hiệu quả và tính an toàn của việc bổ sung liều sitagliptin 100 mg một lần mỗi ngày vào liều metformin đang điều trị, sitagliptin đã cải thiện đáng kể các thông số đường huyết so với giả dược. Sự thay đổi trọng lượng cơ thể ở bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin so với ban đầu là tương tự với giả dược. Trong nghiên cứu này, có một tỷ lệ tương tự về hạ đường huyết được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin hoặc giả dược.

Trong một nghiên cứu giai thừa có đối chứng với giả dược kéo dài 24 tuần về liệu pháp ban đầu, sitagliptin 50 mg x 2 lần / ngày kết hợp với metformin (500 mg hoặc 1.000 mg x 2 lần / ngày) đã cải thiện đáng kể các thông số đường huyết so với đơn trị liệu. Sự giảm trọng lượng cơ thể khi điều trị phối hợp sitagliptin và metformin là tương tự như khi điều trị với metformin đơn trị liệu hoặc giả dược; không có thay đổi so với ban đầu ở bệnh nhân điều trị sitagliptin đơn trị liệu. Tỷ lệ hạ đường huyết tương tự nhau giữa các nhóm điều trị.

Nghiên cứu sitagliptin kết hợp với metformin và sulphonylurea

Một nghiên cứu có đối chứng với giả dược kéo dài 24 tuần được thiết kế để đánh giá hiệu quả và tính an toàn của sitagliptin (100 mg x 1 lần / ngày) được thêm vào glimepiride (một mình hoặc kết hợp với metformin). Việc bổ sung sitagliptin vào glimepiride và metformin đã cải thiện đáng kể các thông số đường huyết. Bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin có trọng lượng cơ thể tăng khiêm tốn (+1,1 kg) so với những người được dùng giả dược.

Nghiên cứu sitagliptin kết hợp với metformin và chất chủ vận PPAR γ

Một nghiên cứu có đối chứng với giả dược kéo dài 26 tuần được thiết kế để đánh giá hiệu quả và tính an toàn của sitagliptin (100 mg x 1 lần / ngày) được thêm vào kết hợp của pioglitazone và metformin. Việc bổ sung sitagliptin vào pioglitazone và metformin đã cải thiện đáng kể các thông số đường huyết. Sự thay đổi trọng lượng cơ thể so với ban đầu là tương tự ở bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin so với giả dược. Tỷ lệ hạ đường huyết cũng tương tự ở những bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin hoặc giả dược.

Nghiên cứu sitagliptin kết hợp với metformin và insulin

Một nghiên cứu có đối chứng với giả dược kéo dài 24 tuần được thiết kế để đánh giá hiệu quả và tính an toàn của sitagliptin (100 mg x 1 lần / ngày) được thêm vào insulin (với liều lượng ổn định trong ít nhất 10 tuần) có hoặc không có metformin (ít nhất 1500 mg). Ở những bệnh nhân dùng insulin trộn sẵn, liều trung bình hàng ngày là 70,9 U / ngày. Ở những bệnh nhân dùng insulin không pha sẵn (tác dụng trung gian / tác dụng kéo dài), liều trung bình hàng ngày là 44,3 U / ngày. Dữ liệu từ 73% bệnh nhân đang dùng metformin được trình bày trong Bảng 2. Việc bổ sung sitagliptin vào insulin đã giúp cải thiện đáng kể các thông số đường huyết. Không có sự thay đổi có ý nghĩa nào so với ban đầu về trọng lượng cơ thể ở cả hai nhóm.

Bảng 2: Kết quả HbA_{1c} trong các nghiên cứu điều trị kết hợp có đối chứng với giả dược của sitagliptin và metformin *

Nghiên cứu	Ban đầu (giá trị trung bình) HbA _{1c} (%)	Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh) HbA _{1c} (%)	Khác biệt so với giả dược (giá trị trung bình điều chỉnh) HbA _{1c} (%) (khoảng tin cậy 95%)
Sitagliptin 100 mg mỗi ngày một lần được thêm vào liệu pháp metformin đang dùng % (N = 453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg mỗi	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡}

ngày một lần được thêm vào liệu pháp glimepiride + metformin đang dùng % (N = 115)			(-1,1, -0,7)
Sitagliptin 100 mg mỗi ngày một lần được thêm vào liệu pháp pioglitazone + metformin đang dùng † (N = 152)	8,8	-1,2 †	-0,7 †,‡ (-1,0, -0,5)
Sitagliptin 100 mg mỗi ngày một lần được thêm vào liệu pháp insulin + metformin đang dùng % (N = 223)	8,7	-0,7 §	-0,5 §,‡ (-0,7, -0,4)
Trị liệu ban đầu (hai lần mỗi ngày) % Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N = 183)	8,8	-1,4 †	-1,6 †,‡ (-1,8, -1,3)
Trị liệu ban đầu (hai lần mỗi ngày) % Sitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg (N = 178)	8,8	-1,9 †	-2,1 †,‡ (-2,3, -1,8)

* Tất cả 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 điều trị hạ đường huyết trước đó và giá trị ban đầu.

‡ p < 0,001 so với giả dược hoặc giả dược + điều trị kết hợp.

% HbA_{1c} (%) ở tuần thứ 24.

† HbA_{1c} (%) ở tuần 26.

§ Giá trị trung bình bình phương tối thiểu được điều chỉnh theo việc sử dụng insulin ở lần thăm khám đầu tiên (trộn sẵn so với không trộn sẵn [tác dụng trung bình hoặc tác dụng kéo dài]), và giá trị ban đầu.

Trong một nghiên cứu kéo dài 52 tuần, so sánh hiệu quả và độ an toàn của việc bổ sung sitagliptin 100 mg x 1 lần / ngày hoặc glipizide (một sulphonylurea) ở những bệnh nhân không kiểm soát được đường huyết bằng metformin đơn trị liệu, sitagliptin và glipizide làm giảm HbA_{1c} tương tự nhau (thay đổi trung bình - 0,7% so với giá trị ban đầu ở tuần thứ 52, với giá trị HbA_{1c} ban đầu xấp xỉ 7,5% ở cả hai nhóm). Liều glipizide trung bình được sử dụng trong nhóm so sánh là 10 mg mỗi ngày với khoảng 40% bệnh nhân dùng liều glipizide $\leq$ 5 mg / ngày trong suốt nghiên cứu. Tuy nhiên, nhiều bệnh nhân trong nhóm sitagliptin ngừng thuốc do kém hiệu quả hơn so với nhóm glipizide. Bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin cho thấy trọng lượng cơ thể giảm trung bình đáng kể so với ban đầu (-1,5 kg) so với mức tăng cân đáng kể ở bệnh nhân dùng glipizide (+1,1 kg). Trong nghiên cứu này, tỷ lệ proinsulin trên insulin (một dấu hiệu đánh giá hiệu quả tổng hợp và giải phóng insulin) được cải thiện với sitagliptin và giảm khi điều trị bằng glipizide. Tỷ lệ hạ đường huyết ở nhóm sitagliptin (4,9%) thấp hơn đáng kể so với nhóm dùng glipizide (32,0%).

Một nghiên cứu có đối chứng với giả dược kéo dài 24 tuần với 660 bệnh nhân được thiết kế để đánh giá hiệu quả tiết kiệm insulin và tính an toàn của sitagliptin (100 mg một lần mỗi ngày) được thêm vào insulin glargine có hoặc không có metformin (ít nhất 1500 mg) trong quá trình tăng cường điều trị bằng insulin. Trong số những bệnh nhân dùng metformin, HbA_{1c} ban đầu là 8,70% và liều insulin ban đầu là 37 IU / ngày. Các bệnh nhân được hướng dẫn điều chỉnh liều insulin glargine dựa trên giá trị glucose lúc đói của máu lấy từ đầu ngón tay. Trong số bệnh nhân dùng metformin, ở tuần thứ 24, liều insulin hàng ngày tăng lên 19 IU / ngày ở bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin và 24 IU / ngày ở bệnh nhân điều trị bằng giả dược. Sự giảm HbA_{1c} đối với bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin, metformin và insulin là -1,35% so với -0,90% ở bệnh nhân được điều trị bằng giả dược, metformin và insulin, sự khác biệt là -0,45% [độ tin cậy 95%: -0,62, -0,29]. Tỷ lệ hạ đường huyết là 24,9% ở bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin, metformin và insulin và 37,8% ở bệnh nhân được điều trị bằng giả dược, metformin và insulin. Sự khác biệt chủ yếu là do tỷ lệ bệnh nhân trong nhóm dùng giả dược bị hạ đường huyết từ 3 đợt trở lên cao hơn (9,1 so với 19,8%). Không có sự khác biệt về tỷ lệ hạ đường huyết nặng.

Nhóm bệnh nhân nhi

Tính an toàn và hiệu quả của việc bổ sung sitagliptin ở bệnh nhi từ 10 đến 17 tuổi mắc bệnh tiểu đường loại 2 và kiểm soát đường huyết không đầy đủ khi dùng metformin có hoặc không có insulin đã được đánh giá trong hai nghiên cứu trong 54 tuần. Việc bổ sung sitagliptin (được dùng dưới dạng sitagliptin + metformin hoặc sitagliptin + metformin phóng thích kéo dài (XR)) được so sánh với việc bổ sung giả dược vào metformin hoặc metformin XR.

Mặc dù tính ưu việt của việc giảm HbA_{1c} đã được chứng minh đối với sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin XR so với metformin ở tuần thứ 20 trong phân tích tổng hợp của hai nghiên

cứu này, kết quả từ các nghiên cứu riêng lẻ không nhất quán. Hơn nữa, hiệu quả cao hơn của sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin XR so với metformin không được ghi nhận ở tuần 54. Do đó, Diasi-met 50mg /1000mg không nên được sử dụng cho bệnh nhi từ 10 đến 17 tuổi vì không đủ hiệu quả.

15. DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu

Sau khi uống viên nén sitagliptin + metformin HCl cùng với bữa ăn sáng giàu chất béo, tổng diện tích tiếp xúc (AUC) và tốc độ hấp thu (Cmax và Tmax) của sitagliptin không thay đổi so với tình trạng đói. Sau khi uống sitagliptin + metformin HCl cùng với bữa ăn sáng giàu chất béo, AUC và Cmax của metformin giảm tương ứng là 6% và 28%, và Tmax đạt được chậm hơn khoảng 1,5 giờ so với tình trạng đói.

Sitagliptin phosphate

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

Metformin hydrochloride

Sinh khả dụng tuyệt đối của viên nén metformin hydrochloride 500mg khi bụng đói khoảng 50-60%. Những nghiên cứu dùng viên nén metformin hydrochloride liều đơn 500 - 1500mg, và 850 - 2550mg, cho thấy lượng thuốc hấp thu không tăng tỷ lệ theo liều thuốc, điều này do giảm hấp thu hơn là do thay đổi khả năng đào thải thuốc. Thức ăn làm giảm mức độ và làm chậm tốc độ hấp thu metformin một chút, được biểu thị qua nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương giảm gần 40% (Cmax), diện tích dưới đường cong biểu thị nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian (AUC) giảm 25% và thời gian để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (Tmax) phải kéo dài thêm 35 phút sau khi dùng viên metformin 850mg duy nhất trong ngày cùng với thức ăn, so với dùng thuốc cùng hàm lượng trong lúc đói. Ý nghĩa lâm sàng của những trị số suy giảm này chưa được biết rõ giữa ăn ít chất béo và bữa ăn giàu chất béo làm tăng sự tiếp xúc hệ thống (đo bằng AUC) của viên nén Metformin hydrochloride, lần lượt, khoảng 38% và 73%, tương đối so với tình trạng đói. Cả hai bữa ăn kéo dài thời gian Tmax của metformin khoảng 3 giờ nhưng nồng độ đỉnh Cmax không bị ảnh hưởng,

Phân bố

Sitagliptin phosphate

Thể tích phân phối trung bình ở trạng thái bền vững sau khi dùng 1 liều đơn sitagliptin 100mg đường tĩnh mạch, ở đối tượng khỏe mạnh là khoảng 198 lít. Tỷ lệ sitagliptin gắn kết thuận nghịch với các protein huyết tương thấp (38%).

Metformin hydrochloride

Thể tích phân phối biểu kiến của metformin sau khi uống liều duy nhất metformin hydrochloride viên 850mg xấp xỉ $654 \pm 358L$. Metformin gắn kết không đáng kể với protein huyết tương, trái lại sulfonylurea lại có tỷ lệ gắn protein hơn là 90%. Việc Metformin ly tách khỏi hồng cầu chủ yếu phụ thuộc vào thời gian. Khi uống viên metformin hydrochloride 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 $< 1mcg/mL$. Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, nồng độ metformin tối đa trong huyết tương không vượt quá $5mcg/mL$, ngay cả khi dùng liều tối đa.

Chuyển hóa

Sitagliptin phosphate

Sitagliptin được đào thải chủ yếu trong nước tiểu ở dạng không đổi và một phần nhỏ qua đường chuyển hóa. Gần 79% sitagliptin được thải trong nước tiểu ở dạng không thay đổi.

Sau khi uống 1 liều sitagliptin có đánh dấu $[^{14}C]$, khoảng 16% chất có tính phóng xạ là các chất chuyển hóa của sitagliptin. Sáu chất chuyển hóa này được phát hiện ở nồng độ vết và được cho là không tham gia vào hoạt tính ức chế DPP-4 huyết tương của sitagliptin. Những nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh enzyme chủ yếu chịu trách nhiệm cho sự chuyển hóa có giới hạn của sitagliptin là CYP3A4, với sự góp phần của CYP2C8.

Metformin hydrochloride

Các nghiên cứu liều đơn tiêm tĩnh mạch ở đối tượng khỏe mạnh cho thấy metformin được đào thải trong nước tiểu ở dạng không đổi và không được chuyển hóa tại gan (không có chất chuyển hóa nào được tìm thấy ở người) cũng như không được bài tiết qua mật.

Đào thải

Sitagliptin phosphate

Sau khi các đối tượng khỏe mạnh uống 1 liều sitagliptin $[^{14}C]$, khoảng 100% chất có tính phóng xạ được thải trong phân (13%) hoặc nước tiểu (87%) trong 1 tuần dùng thuốc. Thời gian bán thải cuối cùng biểu kiến sau khi uống 1 liều sitagliptin 100mg là xấp xỉ 12,4 giờ và sự thanh thải qua thận khoảng 350mL/phút.

Sitagliptin được đào thải chủ yếu qua thận với sự bài tiết chủ động qua ống thận. Sitagliptin là 1 chất nền đối với chất chuyên chở anion hữu cơ 3 ở người (human organic anion transporter-3: hOAT-3), vốn là chất có thể tham gia vào sự thải trừ sitagliptin qua thận, vẫn chưa xác định được sự liên quan lâm sàng của hOAT-3 trong vận chuyển sitagliptin. Sitagliptin cũng là 1 chất nền của p-glycoprotein, mà chất này cũng có thể tham gia vào quá trình đào thải sitagliptin qua thận. Tuy nhiên, cyclosporine, một chất ức chế p-glycoprotein không làm giảm sự thanh thải sitagliptin qua thận.

Metformin hydrochloride

Sự thanh thải ở thận nhiều hơn gấp gần 3,5 lần so với thanh thải creatinine, chứng tỏ metformin được thải trừ chủ yếu qua sự bài tiết ở ống thận. Sau khi uống, xấp xỉ 90% lượng thuốc hấp thu được đào thải qua thận trong 24 giờ đầu với thời gian bán thải tại huyết tương khoảng 6,2 giờ. Trong máu, thời gian bán thải khoảng 17,2 giờ, gợi ý hồng cầu có thể là ngăn phân phối thuốc.

Các đặc điểm của bệnh nhân

Đái tháo đường típ 2

Sitagliptin phosphate

Nhìn chung, dược động học của sitagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 tương tự như ở đối tượng khỏe mạnh.

Metformin hydrochloride

Khi chức năng thận bình thường, dược động học của metformin dùng 1 liều hoặc nhiều liều trong ngày ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 không khác biệt so với đối tượng bình thường, cũng như không có sự tích lũy metformin ở cả hai nhóm khi dùng liều điều trị thường dùng.

Suy thận

Không dùng DIASI-MET 50mg /1000mg ở bệnh nhân suy thận (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Sitagliptin phosphate

AUC của sitagliptin huyết tương tăng khoảng 2 lần ở bệnh nhân suy thận trung bình, và tăng khoảng 4 lần ở bệnh nhân suy thận nặng và ở bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối đang được thẩm phân máu, khi so với đối tượng khỏe mạnh, bình thường ở nhóm chứng.

Metformin hydrochloride

Bệnh nhân suy thận (đánh giá qua hệ số thanh thải creatinine) có thời gian bán thải metformin kéo dài tại huyết tương và máu, và sự thanh thải tại thận giảm tương xứng với mức độ giảm hệ số thanh thải creatinine.

Suy gan

Sitagliptin phosphate

Ở bệnh nhân suy gan trung bình (điểm số Child-Pugh 7 - 9), giá trị trung bình AUC và Cmax của sitagliptin tăng, lần lượt xấp xỉ 21% và 13%, so với các nhóm chứng tương ứng khỏe mạnh sau khi dùng 1 liều đơn sitagliptin 100mg. Các khác biệt này được xem không có ý nghĩa lâm sàng.

Không có kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân bị suy gan nặng (điểm số Child-Pugh > 9). Tuy nhiên, vì sitagliptin chủ yếu được đào thải qua thận, nên theo dự đoán, suy gan nặng không tác động lên dược động học của sitagliptin.

Metformin hydrochloride

Chưa tiến hành nghiên cứu dược động học của metformin ở bệnh nhân suy gan.

Giới tính

Sitagliptin phosphate

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

Metformin hydrochloride

Các thông số dược động học của metformin không khác biệt đáng kể giữa đối tượng bình thường và bệnh nhân đái tháo đường type 2 khi phân tích theo giới tính. Tương tự, tác dụng giảm đường huyết của metformin cũng so sánh tương đương giữa người nam và nữ bệnh đái tháo đường type 2 trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng.

Người cao tuổi

Sitagliptin phosphate

Tuổi tác không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin dựa theo 1 phân tích dược động học theo dân số từ dữ liệu giai đoạn I và giai đoạn II. Đối tượng cao tuổi (65-80 tuổi) có nồng độ sitagliptin huyết tương cao hơn 19% so với đối tượng trẻ tuổi hơn.

Metformin hydrochloride

Dữ liệu hạn chế từ các nghiên cứu dược động học metformin có di chứng ở đối tượng 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. Từ các dữ liệu này, dường như sự thay đổi dược động học của metformin theo tuổi chủ yếu là do thay đổi chức năng thận.

Không nên khởi đầu trị liệu DIASI-MET 50mg /1000mg ở bệnh nhân > 80 tuổi trừ khi đánh giá hệ số thanh thải creatinine cho thấy chức năng thận không suy giảm.

Trẻ em

Chưa tiến hành nghiên cứu DIASI-MET 50mg /1000mg ở bệnh nhân trẻ em.

Chủng tộc

Sitagliptin phosphate

Chủng tộc không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin dựa theo 1 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 II, bao gồm các đối tượng người da trắng, gốc Tây Ban Nha, Da đen, Châu Á và các nhóm chủng tộc khác.

Metformin hydrochloride

Không có nghiên cứu về các thông số dược động học của metformin theo chủng tộc.

Trong các thử nghiệm lâm sàng với metformin có đối chứng ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, hiệu lực làm giảm đường huyết tương đương nhau ở người da trắng (n=249), da đen (n=51) và gốc Tây Ban Nha (n=24).

Chỉ số khối cơ thể (BMI)

Sitagliptin phosphate

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

16. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Vi 10 viên, hộp 3 vi Alu/Alu.

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

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

Tiêu chuẩn áp dụng: TCCS

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT:

Nhà sản xuất: Công ty cổ phần dược phẩm Trường Thọ

Trụ sở: Số 93 Linh Lang, Phường Cống Vị, Quận Ba Đình, Hà Nội

Nhà máy sản xuất: **Chi nhánh công ty cổ phần dược phẩm Trường Thọ**

Lô M1 đường N3, Khu công nghiệp Hòa Xá, Nam Định

Điện thoại: 024.37666912 - 0228.3670733