



chiếu chụp sử dụng tia X cản quang chứa iod, phẫu thuật và thực hiện các thủ thuật khác, tình trạng giảm oxy hít vào (ví dụ suy tim sung huyết cấp), cũng phải nêu và suy gan.

Các biện pháp giảm thiểu nguy cơ và xử trí nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin ở bệnh nhân có nguy cơ cao được trình bày chi tiết trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc (xem Cách dùng, liều dùng; Thông chỉ định, Cảnh báo và triệu chứng khi dùng thuốc; Tương tác, tương kỵ của thuốc và Sử dụng thuốc trên những đối tượng đặc biệt).

Nếu nghi ngờ có toan lactic liên quan đến metformin, nên ngừng sử dụng GLUMECA PLUS, ngay cả những bệnh nhân đến bệnh viện và tiến hành các biện pháp xử trí. Ở những bệnh nhân đã điều trị với metformin, đã được chẩn đoán toan lactic hoặc nghi ngờ có khả năng cao bị toan lactic, khuyến cáo nhanh chóng lọc máu để điều chỉnh tình trạng nhiễm toan và loại bỏ phần metformin đã bị tích lũy (metformin hydrochlorid có thể thẩm tách được với độ thanh thải 170 mL/phút trong điều kiện huyết động lực tốt). Lọc máu có thể làm đảo ngược triệu chứng và hồi phục.

Hướng dẫn cho bệnh nhân và người nhà về các triệu chứng của toan lactic và nếu những triệu chứng này xảy ra, cần ngừng GLUMECA PLUS và báo cáo những triệu chứng này cho bác sĩ.

Đối với mỗi yếu tố làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến metformin, những khuyến cáo nhằm giúp giảm thiểu nguy cơ và xử trí tình trạng toan lactic liên quan đến metformin, cụ thể như sau:

**Suy thận:** Những ca nhiễm toan lactic liên quan đến metformin xảy ra chủ yếu trên những bệnh nhân bị suy thận nặng. Nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến metformin tăng lên theo mức độ nghiêm trọng của suy thận bởi metformin được đào thải chủ yếu qua thận. Khuyến cáo làm sàng dựa trên chức năng thận của bệnh nhân bao gồm (xem Cách dùng, liều dùng):

- Đánh giá chức năng thận trước khi khởi đầu điều trị với GLUMECA PLUS.
- Chống chỉ định GLUMECA PLUS trên bệnh nhân có eGFR < 30 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup> (xem Chống chỉ định).
- Không khuyến cáo khởi đầu điều trị với GLUMECA PLUS ở bệnh nhân có eGFR ≥ 30 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup> và < 45 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup> vì những bệnh nhân này đòi hỏi liều sitagliptin thấp hơn những liều có sẵn của sản phẩm phối hợp liều cố định GLUMECA PLUS.
- Thu thấp độ liều về eGFR ít nhất 1 lần/năm ở tất cả các bệnh nhân sử dụng GLUMECA PLUS. Ở bệnh nhân có khả năng tăng nguy cơ suy thận (ví dụ như người cao tuổi), chức năng thận nên được đánh giá thường xuyên hơn.

**Tương tác thuốc:** Sử dụng đồng thời GLUMECA PLUS với một số thuốc có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến metformin: Các thuốc làm suy giảm chức năng thận dẫn tới những thay đổi đáng kể về mặt huyết động, ảnh hưởng tới cân bằng acid - base hoặc làm tăng tích lũy metformin (xem Tương tác, tương kỵ của thuốc). Vì vậy, cần nhắc theo dõi bệnh nhân thường xuyên hơn.

**Bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên:** Nguy cơ toan lactic liên quan đến metformin tăng lên theo tuổi của bệnh nhân bởi bệnh nhân cao tuổi có khả năng bị suy gan, suy thận, suy tim hơn những bệnh nhân trẻ tuổi hơn. Cần đánh giá chức năng thận thường xuyên hơn đối với những bệnh nhân lớn tuổi.

**Thực hiện các xét nghiệm chẩn đoán có sử dụng thuốc cản quang chứa iod:** Những nghiên cứu về tiêm thuốc cản quang có chứa iod vào nội mạch ở những bệnh nhân đang điều trị metformin có thể dẫn tới suy giảm cấp tính chức năng thận và gây ra toan lactic. Ngừng sử dụng GLUMECA PLUS trước hoặc khi thời điểm thực hiện chiếu chụp có sử dụng thuốc cản quang có chứa iod ở những bệnh nhân có eGFR ≥ 30 đến < 60 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>, những bệnh nhân có tiền sử suy gan, suy thận, suy tim hoặc những bệnh nhân sẽ sử dụng thuốc cản quang chứa iod theo đường động mạch. Đánh giá lại eGFR 48h sau khi chiếu chụp và sử dụng lại GLUMECA PLUS nếu chức năng thận chấp nhận được.

**Phẫu thuật hoặc các thủ thuật khác:** Sự lưu giữ thuốc ăn và dịch trong quá trình phẫu thuật hoặc thực hiện các thủ thuật khác có thể làm tăng nguy cơ giảm thể tích, tụt huyết áp và suy thận. Nên tạm thời ngừng sử dụng GLUMECA PLUS khi bệnh nhân bị giới hạn lượng thuốc ăn và dịch nạp vào.

**Tình trạng giảm oxy hít vào:** Quá trình theo dõi lâu dài đã ghi nhận một số ca nhiễm toan lactic liên quan đến metformin xảy ra trong bệnh cảnh suy tim sung huyết cấp (đặc biệt khi có kèm theo giảm tuổi máu và giảm oxy huyết). Truy tìm mạch (sốc), nhồi máu cơ tim cấp, nhiễm khuẩn huyết và các bệnh lý khác liên quan đến giảm oxy huyết có mối liên quan với toan lactic và cũng có thể gây nên huyết trước thận. Khi những biến cố này xảy ra, ngừng sử dụng GLUMECA PLUS ngay lập tức.

**Uống rượu:** Rượu có khả năng ảnh hưởng đến tác dụng của metformin lên chuyển hóa lactat và từ đó có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến metformin. Cảnh báo bệnh nhân không uống rượu khi sử dụng GLUMECA PLUS.

**Suy gan:** Bệnh nhân suy gan có thể tiến triển thành toan lactic liên quan đến metformin do suy giảm thải trừ lactat dẫn tới tăng nồng độ lactat trong máu. Vì vậy, tránh sử dụng GLUMECA PLUS trên những bệnh nhân đã được chẩn đoán bệnh gan thông qua bằng chứng xét nghiệm hoặc lâm sàng.

**Ha đường huyết:** Hạ đường huyết không xảy ra ở bệnh nhân dùng metformin đơn độc trong các trường hợp sử dụng thuốc như thường lệ,

nhưng có thể xảy ra nếu thu nạp không đủ calori khi việc bổ sung calori không bù đắp được tình trạng hoạt động quá mức, hoặc trong lúc dùng đồng thời các thuốc giảm đường huyết khác (như các sulfonylurea và insulin) hoặc dùng rượu (ethanol). Bệnh nhân cao tuổi, yếu sức hoặc suy dinh dưỡng và người thiếu năng tuyến thượng thận hoặc tuyến yên hoặc ngộ độc rượu, đặc biệt nhạy cảm với tác động hạ đường huyết. Có thể khó nhận biết tình trạng hạ đường huyết ở người cao tuổi và ở người đang dùng thuốc chẹn thụ thể β-adrenergic.

**Nồng độ vitamin B12:** Trong các thí nghiệm lâm sàng có đối chứng dùng metformin 29 tuần, khoảng 7% bệnh nhân có nồng độ vitamin B12 bình thường ban đầu 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 B12 từ phức hợp yếu tố nội tại - B12, tuy nhiên rất hiếm kết hợp với tình trạng thiếu máu, tình trạng này sẽ phục hồi nhanh khi ngưng dùng metformin hoặc dùng thuốc bổ sung vitamin B12. Nên đánh giá các thông số huyết học mỗi năm ở bệnh nhân dùng GLUMECA PLUS và kiểm tra, quản lý các thay đổi bất thường rõ rệt. Các ca thể (người thu nạp hoặc hấp thu không đủ vitamin B12 hoặc calci) có khả năng có nồng độ vitamin B12 dưới mức bình thường, ở các bệnh nhân này, có thể hữu ích khi đo nồng độ vitamin B12 huyết thanh thường quy mỗi 2 - 3 năm.

**Thay đổi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân đã kiểm soát tốt bệnh đái tháo đường type 2 trước đây:** Nếu bệnh nhân đái tháo đường type 2 trước đây được kiểm soát tốt với GLUMECA PLUS 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 toan ceton hoặc nhiễm toan 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, lactat, pyruvat và nồng độ metformin trong máu. Phải ngưng GLUMECA PLUS ngay và bắt đầu dùng các biện pháp chữa trị phù hợp khác nếu xảy ra tình trạng toan hóa độ 1 trong 2 dạng nhiễm toan này.

**Không kiểm soát được glucose máu:** Khi bệnh nhân đang ổn định với phác đồ trị liệu đái tháo đường nào đó lại gặp stress như sốt, chấn thương, nhiễm trùng hoặc phẫu thuật, thì có thể xảy ra mất kiểm soát đường huyết tạm thời. Vào các thời điểm như thế, có thể cần phải ngưng dùng GLUMECA PLUS và tạm thời dùng insulin. Có thể dùng lại GLUMECA PLUS sau khi đã qua khỏi đợt cấp tính này.

**Sử dụng ở trẻ em**

Chưa xác lập tính an toàn và hiệu lực của GLUMECA PLUS ở bệnh nhân trẻ em dưới 18 tuổi.

**Sử dụng ở người cao tuổi**

**GLUMECA PLUS**

Vì sitagliptin và metformin được đào thải chủ yếu qua thận và vì chức năng thận thường giảm khi cao tuổi, nên dùng cẩn thận GLUMECA PLUS khi tuổi càng cao. Nên thận trọng khi chọn liều và nên dựa trên sự giám sát cẩn thận và thường xuyên chức năng thận (xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Giám sát chức năng thận).

**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 bệnh nhân trẻ tuổi hơn (< 65 tuổi).

**Metformin hydrochlorid**

Những nghiên cứu lâm sàng 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, mặc dù báo cáo từ thí nghiệm lâm sàng khác không tìm thấy được những khác biệt về đáp ứng điều trị giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi hơn.

**Liên quan đến tá dược:** Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên, có nghĩa là "không có natri".

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

**Phụ nữ có thai**

**GLUMECA PLUS**

Chưa có những nghiên cứu đầy đủ và đối chứng tốt ở phụ nữ có thai dùng GLUMECA PLUS hoặc với từng thành phần của thuốc, nên chưa biết rõ tính an toàn của GLUMECA PLUS ở phụ nữ có thai. Như các thuốc uống trị tăng đường huyết khác, không khuyến cáo sử dụng GLUMECA PLUS trong thai kỳ.

Chưa tiến hành các nghiên cứu ở động vật với các thuốc kết hợp trong GLUMECA PLUS để đánh giá tác động của thuốc lên sự sinh sản. Các dữ liệu sau đây dựa trên phát hiện của các nghiên cứu tiến hành riêng biệt với sitagliptin hoặc metformin.

**Sitagliptin phosphat**

Sitagliptin không có khả năng gây quái thai ở chuột cống khi dùng liều uống đến 250 mg/kg hoặc ở thỏ với liều đến 125 mg/kg trong giai đoạn hình thành cơ quan (cao hơn 32 và 22 lần, theo thứ tự, nồng độ thuốc tiếp xúc ở người dựa theo liều để nghi hàng ngày ở người lớn là 100 mg/ngày). Ở chuột cống, tăng nhẹ tỷ lệ biến dạng xương sườn thai nhi (không có xương sườn, xương sườn giảm sản và chווối hạt sườn) được ghi nhận khi chuột mẹ dùng liều uống 1000 mg/kg/ngày (khoảng 100 lần nồng độ thuốc tiếp xúc ở người dựa theo liều để nghi hàng ngày ở người lớn là 100 mg/ngày). Khi chuột cống mẹ dùng liều uống 1000 mg/kg/ngày, cân nặng trung bình của chuột con ca 2 phải trước khi thôi bú và sự tăng cân của chuột đực con sau khi thôi bú đều giảm nhẹ. Tuy nhiên, những nghiên cứu về sự sinh sản ở động vật không phải lúc nào cũng dự đoán được đáp ứng ở người.

**Metformin hydrochlorid**

Metformin không có khả năng gây quái thai ở chuột cống và thỏ khi dùng liều đến 600 mg/kg/ngày. Liều này tiêu biểu cho nồng độ tương đương với 2 - 6 lần liều khuyến cáo tối đa mỗi ngày ở người lớn là 2000 mg dựa trên so sánh diện tích bề mặt có thể đối với chuột cống và thỏ, theo tỷ lệ tương ứng. Nồng độ thuốc được tìm thấy ở bào thai chuột đực từ metformin đi qua hàng rào nhau thai một phần.

**Phụ nữ cho con bú**

Chưa tiến hành các nghiên cứu ở động vật đang cho con bú với các thành phần thuốc kết hợp trong GLUMECA PLUS. Những nghiên cứu thực hiện với từng loại thuốc cho thấy cả sitagliptin và metformin đều bài tiết vào sữa chuột cống mẹ. Vẫn chưa biết rõ sitagliptin có bài tiết vào sữa người hay không. Do đó, không nên dùng GLUMECA PLUS cho phụ nữ đang cho con bú.

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

Chưa thực hiện các nghiên cứu về tác động của GLUMECA PLUS lên khả năng lái xe và vận hành máy móc hoặc người làm việc trên cao và các trường hợp khác. Tuy nhiên, người ta cho rằng GLUMECA PLUS không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc hoặc người làm việc trên cao và các trường hợp khác.

**TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC**

**Tương tác thuốc**

**Sitagliptin và metformin**

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

Tuy các nghiên cứu về tương tác được động học giữa các thuốc với GLUMECA PLUS chưa được tiến hành, nhưng các nghiên cứu như thế đã được thực hiện với từng thành phần của GLUMECA PLUS, là sitagliptin và metformin.

**Sitagliptin phosphat**

Trong các nghiên cứu về tương tác thuốc, sitagliptin không tác động có ý nghĩa lâm sàng lên được động học của những thuốc sau đây: metformin, rosiglitazon, glyburid, simvastatin, warfarin và viên uống ngừa thai. Dựa trên các dữ liệu này, sitagliptin không ức chế các isozym 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.

Những phân tích được động học theo dân số được tiến hành ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. Các thuốc dùng cùng lúc không gây tác dụng có ý nghĩa lâm sàng lên được động học của sitagliptin. Các thuốc được đánh giá là thuốc dùng phổ biến ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 bao gồm thuốc trị tăng cholesterol máu (như statin, fibrat, ezetimib), thuốc kháng tiểu cầu (như clopidogrel), thuốc trị tăng huyết áp (như thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin, thuốc giãn thụ thể β, thuốc ức chế kênh calci, hydrochlorothiazid), thuốc chẹn đau và kháng viêm không steroid (như naproxen, diclofenac, celecoxib), trị trầm cảm (như bupropion, fluoxetine, sertraline), kháng histamin (như cetirizin), ức chế bơm proton (như omeprazol, lansoprazol) và các thuốc trị rối loạn cương dương (như sildenafilaff). Diện tích dưới đường cong và trung bình nồng độ đỉnh của digoxin tăng nhẹ (AUC, 11% và Cmax, 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. AUC và Cmax 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 cyclosporin 600 mg dạng uống, vốn là chất ức chế mạnh p-glycoprotein. Những thay đổi quan sát được về được động học của sitagliptin được xem không có ý nghĩa lâm sàng.

**Metformin hydrochlorid**

**Glyburid:** Trong 1 nghiên cứu tương tác thuốc với liều đơn ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, dùng metformin kết hợp glyburid không gây bất kỳ thay đổi về được động học hoặc được lực học của metformin. AUC và Cmax của glyburid được ghi nhận giảm, tuy nhiên biến thiên rất lớn. Vì bản chất dùng để liều dùng duy nhất trong ngày (đơn liều) của nghiên cứu này và nồng độ glyburid trong máu không tương quan với các tác dụng dược lực học, nên ý nghĩa lâm sàng của tương tác này không chắc chắn.

**Furosemid:** Một nghiên cứu tương tác thuốc metformin - furosemid liều đơn ở đối tượng khỏe mạnh đã chứng minh các thông số được động học của cả hai thuốc đều bị ảnh hưởng khi dùng chung. Furosemid làm tăng nồng độ metformin huyết tương và Cmax máu đến 22% và AUC máu đến 15%, mà không thay đổi đáng kể sự thanh thải metformin ở thận. Khi dùng với metformin, Cmax và AUC của furosemid, lần lượt giảm đến 31% và 12% so với dùng đơn độc, và thời gian bán thải giảm đến 32%, mà không có bất kỳ thay đổi đáng kể hệ số thanh thải furosemid ở thận. Chưa có thông tin về tương tác thuốc giữa metformin và furosemid khi dùng chung dài hạn.

**Nifedipin:** Một nghiên cứu tương tác thuốc metformin - nifedipin liều đơn ở người tình nguyện khỏe mạnh đã chứng minh việc dùng thuốc chung với nifedipin đã làm tăng Cmax của metformin trong huyết tương lên 20% và AUC lên 9%, và tăng lượng thuốc thải trong nước tiểu. Tmax và thời gian bán thải không bị ảnh hưởng. Nifedipin dường như làm tăng hấp thu metformin. Metformin có tác dụng không đáng kể lên nifedipin.

**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 cơ chế tái hấp thu metformin qua thận (ví dụ, chất vận chuyển cation như cG<sub>2</sub> - 2 (organic cation transporter - 2 [OCT2]) / các chất ức chế MATE (metformin and toxin excretion [MATE] inhibitors) như ranolazin, vandetanib, doxepin, v.v., và metidol) có thể làm tăng tiếp xúc toàn thân với metformin và có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic. Cần cân nhắc sử dụng thận trọng khi sử dụng phối hợp này.

Các thuốc khác: Các thuốc điều trị nhất định có khuynh hướng gây tăng đường huyết và có thể làm giảm hiệu quả kiểm soát đường huyết. Bao gồm nhóm thiazid và các thuốc lợi tiểu khác, corticosteroid, phenothiazin, các sản phẩm hormon tuyến giáp, estrogen, viên uống ngừa thai, nifedipin, acid nicotinic, các thuốc cường giao cảm, thuốc ức chế kênh calci và isoniazid. Khi dùng các thuốc này cùng với GLUMECA PLUS, phải theo dõi bệnh nhân chặt chẽ để duy trì kiểm soát đường huyết phù hợp.

Được động học của metformin và propranolol, metformin và ibuprofen không bị ảnh hưởng khi dùng chung trong các nghiên cứu về tương tác thuốc với chế độ liều dùng duy nhất trong ngày, ở người tình nguyện khỏe mạnh.

Metformin gắn kết không đặc hiệu với các protein huyết tương, và do đó không có khả năng tương tác với các thuốc gắn kết nhiều với protein như nhóm salicylat, sulfonamid, chloramphenicol và probenecid, khi so với các thuốc sulfonyleurea vốn gắn kết mạnh với các protein huyết thanh.

Tương kỵ thuốc: Không áp dụng.

**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**

Tóm tắt về tình an toàn của thuốc

Chưa có các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành với viên GLUMECA PLUS, tuy nhiên tương đương sinh học giữa GLUMECA PLUS với việc sử dụng đồng thời sitagliptin với metformin đã được chứng minh (xem Đặc tính dược động học). Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng đã được báo cáo bao gồm viêm tụy và phản ứng quá mẫn. Đã có trường hợp hạ đường huyết được báo cáo khi sử dụng phối hợp với sulfonyleurea (13,8%) và insulin (10,9%).

**Sitagliptin và metformin**

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn

Các tác dụng ngoại ý được liệt kê dưới đây được sắp xếp theo hệ cơ quan và tần suất theo TĐ điển Y khoa cho các hoạt động thống thường (MedDRA) (Bảng 1). Tần suất được xác định như sau: Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ); thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ); ít gặp ( $\geq 1/1.000$  đến  $< 1/100$ ); hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ ); rất hiếm gặp ( $< 1/10.000$ ) và không rõ (không thể tiên đoán được từ dữ liệu hiện có).

**Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng**

Thường gặp: Nhiễm nấm da.

**Rối loạn hệ miễn dịch**

Không rõ: Các phản ứng quá mẫn bao gồm phản ứng phản vệ<sup>†</sup>.

**Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng**

Thường gặp: Hạ đường huyết<sup>‡</sup>.

**Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất**

Thường gặp: Ho.

**Rối loạn tiêu hóa**

Ít gặp: Tiêu chảy, táo bón.

Thường gặp: Buồn nôn, đầy hơi, đau bụng, nôn, khó tiêu.

Không rõ: Viêm tụy cấp<sup>††</sup>, viêm tụy xuất huyết và hoại tử gây tử vong và không gây tử vong<sup>††</sup>.

**Rối loạn da và mô dưới da**

Ít gặp: Ngứa<sup>†</sup>.

Không rõ: Phù mạch<sup>††</sup>, phát ban<sup>††</sup>, mày đay<sup>††</sup>, viêm mao mạch<sup>††</sup>, các bệnh lý gây tróc da kể cả hội chứng Stevens - Johnson<sup>††</sup>, bọng nước pemphigoid.

**Rối loạn cơ xương và mô liên kết**

Không rõ: Đau khớp<sup>†</sup>, đau cổ<sup>†</sup>, đau ở chi<sup>†</sup>, đau lưng<sup>†</sup>.

**Rối loạn thận và tiết niệu**

Không rõ: Chức năng thận xấu đi, bao gồm suy thận cấp (đôi khi cần lọc máu)<sup>†</sup>.

\* Tác dụng không mong muốn được xác định qua giám sát hậu mãi.

† Xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.

‡ Xem nghiên cứu TECOS đánh giá tính an toàn trên tim mạch 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 sulfonyleurea hoặc insulin), táo bón (thường gặp khi dùng với sulfonyleurea), phù ngoại biên (thường gặp khi dùng với ploglitazon) và đau đầu (ít gặp khi dùng với insulin). Không quan sát thấy sự thay đổi nào có ý nghĩa về mặt lâm sàng trong các dấu hiệu sinh tồn hoặc ECG (bao gồm khoảng QTc) khi sử dụng kết hợp sitagliptin với metformin.

**Sitagliptin phosphat**

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 hydroclorid**

Các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo (không kể đến mối quan hệ nhân quả) nhiều hơn 5% ở các bệnh nhân điều trị với metformin và phổ biến hơn ở các bệnh nhân dùng placebo là tiêu chảy, buồn nôn/ nôn, đầy hơi, suy nhược, khó tiêu, khó chịu ở bụng và đau đầu.

Các tác dụng không mong muốn (ADR) thường gặp nhất đối với metformin xảy ra ở đường tiêu hóa. Các tác dụng này liên quan đến liều, và xảy ra thường xuyên hơn khi bắt đầu trị liệu, nhưng thường chỉ tạm thời.

**Thường gặp, ADR > 1/100**

Rối loạn tiêu hóa: chán ăn, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đầy hơi, táo bón, ó mửa.

Rối loạn da: ban đỏ, mảy đay, ngứa cảm với ánh sáng.

Rối loạn chuyển hóa: giảm nồng độ vitamin B12.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Rối loạn máu: loạn sản máu, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan huyết, suy lỵ, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt.

Rối loạn chuyển hóa: nhiễm acid lactic.

**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 m<sup>2</sup>), 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  $\geq 75$  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  $\geq 75$  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 sulfonyleurea 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 sulfonyleurea, 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.

**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 cũng giống như ở bệnh nhân dùng placebo với metformin. Trong các nghiên cứu lâm sàng, đã quan sát thấy lượng bạch cầu trung tính (tăng theo xấp xỉ 200 tế bào bạch cầu  $\mu$ L so với placebo; lượng bạch cầu trung tính ban đầu xấp xỉ 6600 tế bào  $\mu$ L) do tăng bạch cầu trung tính. Điều này được phát hiện ở hầu hết nhưng không phải ở tất cả các nghiên cứu. Sự thay đổi thông số xét nghiệm này được xem là không liên quan đến lâm sàng.

**Metformin hydroclorid**

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với metformin dùng 29 tuần, khoảng 7% bệnh nhân có nồng độ vitamin B12 huyết thanh 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 cần 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 xem ra phục hồi nhanh khi ngưng dùng metformin hoặc dùng thuốc bổ sung vitamin B12 (xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Metformin hydroclorid). Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

**QUẢ LIỆU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

**Sitagliptin phosphat**

Trong những thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở đối tượng khỏe mạnh, sitagliptin liều đơn đến 800 mg thường được dung nạp tốt. Trong 1 nghiên cứu dùng sitagliptin liều 800 mg, khoảng QTc tăng rất ít và không liên quan đến lâm sàng (xem Đặc tính dược lực học, Điện tim). Chưa có kinh nghiệm sử dụng các liều cao hơn 800 mg 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 600 mg/ngày trong 10 ngày và 400 mg/ngày đến 28 ngày.

Trong trường hợp quá liều, nên áp dụng các biện pháp hỗ trợ thường dùng, như loại bỏ chất chứa kịp hấp thu khỏi đường tiêu hóa, theo dõi tình trạng (bao gồm tâm điện tâm đồ) và trị liệu nâng đỡ, nếu cần. Sitagliptin được thẩm tách với 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 hydroclorid**

Đã xảy ra tình trạng sử dụng quá liều metformin hydroclorid, bao gồm uống các liều cao hơn 50 g. Khoảng 10% trường hợp báo cáo hạ đường huyết, nhưng không xác lập được mối quan hệ nhân quả với việc sử dụng metformin hydroclorid. Nhiễm toan lactic được báo cáo chiếm gần 32% trường hợp dùng quá liều metformin (xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Metformin hydroclorid). Có thể thẩm tách metformin với độ thanh thải đến 170 mL/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.

**ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**

Nhóm dược lý: Thuốc dùng cho bệnh đái tháo đường, kết hợp với các thuốc hạ đường huyết dùng đường uống. Mã ATC: A10BD07.

**Cơ chế tác động**

**GLUMECA PLUS**

GLUMECA PLUS (sitagliptin phosphat/ metformin hydroclorid) 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 phosphat, một chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP - 4) và metformin hydroclorid, một thuốc nhóm biguanid.

**Sitagliptin phosphat**

Sitagliptin phosphat là một thuốc trị tăng đường huyết đường uống thuộc nhóm ức chế enzym 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, peptid 1 giống glucagon (glucagon - like peptid - 1 - GLP - 1) và polypeptid kích thích tiết insulin phụ thuộc glucose (glucose - dependent insulinotropic polypeptide - GIP), được 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  $\beta$  đối với glucose và đã kích thích sinh tổng hợp và 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  $\alpha$  tuyến tụy. 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 enzym DPP - 4, enzym 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 type 2 bị tăng đường huyết, những thay đổi về nồng độ insulin và glucagon sẽ dẫn đến giảm hemoglobin A1c (HbA1c) 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 sulfonyleurea, vốn là những chất làm tăng tiết insulin ngay cả khi nồng độ glucose thấp và có thể dẫn đến tăng đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 và cả ở người bình thường. Sitagliptin là một chất ức chế mạnh và rất chọn lọc với enzym DPP - 4 mà không ức chế các enzym liên quan gần như DPP - 8 hoặc DPP - 9 ở nồng độ trị liệu.

**Metformin hydroclorid**

Metformin là một chất làm hạ đường huyết bằng cách cải thiện độ dung nạp glucose ở bệnh nhân đái tháo đường type 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 sulfonyleurea, metformin không gây tụt đường huyết ở cả bệnh nhân đái tháo đường type 2 và người bình thường (ngoại trừ trong một số trường hợp đặc biệt, xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Metformin hydroclorid) 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.

**Được lực học**

**Sitagliptin phosphat**

**Tổng quát**

Ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, dùng các liều đơn sitagliptin đến đến ức chế hoạt tính enzym DPP - 4 trong 24 giờ, gây tăng nồng độ GLP - 1 và GIP thể hoạt động trong máu đến 2 - 3 lần, tăng nồng độ insulin và C - peptid trong huyết tương, giảm nồng độ glucagon, giảm glucose lúc đói và tăng tăng glucose sau khi uống glucose hoặc sau bữa ăn.



Trong các nghiên cứu lâm sàng giai đoạn III kéo dài 18 và 24 tuần, trị liệu sitagliptin 100 mg ngày ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 làm cải thiện đáng kể chức năng tế bào beta, đánh giá qua một số chỉ số bao gồm HOMA- $\beta$  (Đánh giá mô hình ổn định nội mô -  $\beta$ ), tỷ số proinsulin/insulin và đánh giá đáp ứng của tế bào beta từ xét nghiệm nghiệm đái tháo đường ăn với mẫu máu lấy thường xuyên. Trong các nghiên cứu giai đoạn II, hiệu lực giảm đường huyết khi dùng sitagliptin 50 mg ngày, tính theo mức trung bình khi dùng sitagliptin liều 100 mg ngày 1 lần.

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng placebo, mù đôi, mù dạng thuốc, nhóm bắt chéo 4 giai đoạn ở các đối tượng người lớn khỏe mạnh và bệnh nhân các tác dụng lên nồng độ huyết tương sau bữa ăn của GLP-1 toàn phần và GLP-1 thể hoạt động, cũng như nồng độ glucose sau khi uống sitagliptin kết hợp với metformin so với sau khi uống sitagliptin đơn độc, metformin đơn độc, hoặc placebo trong 2 ngày. Sự gia tăng nồng độ trung bình của GLP-1 thể hoạt động do 4 giờ sau bữa ăn thử nghiệm đã tăng gần 2 lần sau khi dùng hoặc sitagliptin đơn độc hoặc metformin đơn độc, so với placebo. Tác dụng lên nồng độ GLP-1 thể hoạt động sau khi dùng sitagliptin cũng metformin đã tăng cộng lực, với nồng độ GLP-1 thể hoạt động tăng xấp xỉ 4 lần so với dùng placebo. Sitagliptin đơn trị liệu chỉ làm tăng nồng độ GLP-1 thể hoạt động, phản ánh sự ức chế DPP-4, trong khi đó metformin đơn độc làm tăng nồng độ GLP-1 toàn phần và thể hoạt động ở mức độ như nhau. Các dữ liệu này phù hợp với những cơ chế khác nhau về sự gia tăng nồng độ GLP-1 thể hoạt động. Kết quả từ nghiên cứu này cũng chứng minh sitagliptin, chứ không phải metformin, làm tăng nồng độ GIP thể hoạt động. Trong các nghiên cứu ở các đối tượng khỏe mạnh, sitagliptin không làm giảm thấp đường huyết hơn mức độ bình thường hoặc gây hạ đường huyết, điều này gợi ý các tác động kích thích sự sản xuất và hoạt động của insulin và ức chế glucagon của thuốc này hoàn toàn phụ thuộc vào glucose.

**Tác dụng lên huyết áp**  
Trong 1 nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng placebo, nhóm bắt chéo ở bệnh nhân tăng huyết áp đang dùng 1 hoặc nhiều thuốc tăng huyết áp (bao gồm các thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc đối kháng angiotensin-II, ức chế kênh calci, chẹn beta và lợi tiểu), sitagliptin dùng chung với các thuốc này thường dung nạp tốt. Ở các bệnh nhân này, sitagliptin có tác dụng giảm huyết áp vừa phải; sitagliptin liều 100 mg ngày làm giảm huyết áp tâm thu trung bình đo liên tục 24 giờ đến gần 2 mmHg, khi so với placebo. Tác dụng giảm huyết áp này không xảy ra ở đối tượng có huyết áp bình thường.

**Điện tim**  
Trong 1 nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng placebo, nhóm bắt chéo trên 79 đối tượng khỏe mạnh dùng 1 liều đơn sitagliptin 100 mg, sitagliptin 800 mg (8 lần liều ngày chẹn beta) và placebo. Ở liều khuyến cáo 100 mg, không xảy ra tác động lên khoảng QTc khi thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương hoặc vào bất kỳ thời điểm khác trong nghiên cứu. Sau khi dùng liều 800 mg, mức độ tăng tối đa về sự thay đổi trung bình khoảng QTc hiệu chỉnh theo placebo so với mức ban đầu sau 3 giờ uống thuốc là 8,0 mili giây. Sự gia tăng nhỏ này không được xem có ý nghĩa lâm sàng. Ở liều 800 mg, nồng độ đỉnh của sitagliptin huyết tương cao hơn gần 11 lần so với nồng độ đỉnh của liều 100 mg. Ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 dùng sitagliptin 100 mg (N=81) hoặc sitagliptin 200 mg (N=63) mỗi 24 giờ thay đổi không có ý nghĩa dựa theo dữ liệu ECG tại thời điểm đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương.

**ĐẶC TÍNH ĐƯỢC ĐỘNG HỌC**  
**GLUMECA PLUS**  
Kết quả của 1 nghiên cứu tương đương sinh học rõ ràng ở đối tượng khỏe mạnh đã chứng minh viên nén dạng kết hợp GLUMECA PLUS (sitagliptin/ metformin hydrochlorid) 50 mg/ 500 mg và 50 mg/ 1000 mg tương đương sinh học với việc sử dụng cùng lúc các viên sitagliptin phosphat và metformin hydrochlorid tương ứng ở dạng viên riêng biệt.  
Vi tương đương sinh học được chứng minh ở các hàm lượng viên thuốc thấp nhất và cao nhất, nên dạng viên kết hợp với liều 50 mg/ 850 mg (sitagliptin/ metformin) cũng có tương đương sinh học.

**Hấp thu**  
**GLUMECA PLUS**  
Sau khi uống GLUMECA PLUS 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 GLUMECA PLUS 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 phosphat**  
Sinh khả dụng tuyệt đối của sitagliptin khoảng 87%. Được 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 metformin hydrochlorid 500 mg khi bụng đói khoảng 50 - 60%. Những nghiên cứu dùng 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 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 giảm nhẹ tốc độ hấp thu metformin, 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 850 mg 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.  
Bữa ăn ít chất béo và bữa ăn giàu chất béo làm tăng sự tiếp xúc hệ thống (do bằng AUC) của viên thuốc metformin hydrochlorid, 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 phosphat**  
Thể tích phân phối trung bình ở trạng thái bền vững sau khi dùng 1 liều đơn sitagliptin 100 mg 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 hydrochlorid**  
Thể tích phân phối biểu kiến của metformin sau khi uống liều duy nhất metformin hydrochlorid viên 850 mg xấp xỉ 654 ± 358 L. Metformin gắn kết không đáng kể với protein huyết tương, trải lại sulfonylurea lại có tỷ lệ gắn protein là hơn 90%. 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 mcg/mL. Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, nồng độ metformin tối đa trong huyết tương không vượt quá 5 mcg/mL, ngay cả khi dùng liều tối đa.

**Chuyển hóa**  
**Sitagliptin phosphat**  
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 [14C], 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 enzym chủ yếu chịu trách nhiệm cho sự chuyển hóa có giới hạn của sitagliptin là CYP3A4, với sự góp phần của CYP2C8.  
**Metformin hydrochlorid**  
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.  
**Thải trừ**  
**Sitagliptin phosphat**  
Sau khi các đối tượng khỏe mạnh uống 1 liều sitagliptin [14C], 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 100 mg là xấp xỉ 12,4 giờ và sự thanh thải qua thận khoảng 350 mL/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 chuyển chôn 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, cyclosporin, một chất ức chế p-glycoprotein không làm giảm sự thanh thải sitagliptin qua thận.  
**Metformin hydrochlorid**  
Sự thanh thải ở thận nhiều hơn gấp gần 3,5 lần so với thanh thải creatinin, 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 17,6 giờ, gợi ý hồng cầu có thể là ngăn phân phối thuốc.

**Các đặc điểm của bệnh nhân**  
**Đái tháo đường typ 2**  
**Sitagliptin phosphat**  
Nhìn chung, được động học của sitagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 tương tự như ở đối tượng khỏe mạnh.  
**Metformin hydrochlorid**  
Khi chức năng thận bình thường, được động học của metformin dùng 1 liều hoặc nhiều liều trong ngày ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 không khác biệt so với đối tượng bình thường, cũng như không có sự

liên lý metformin ở cả hai nhóm khi dùng liều điều trị thường dùng.  
**Suy thận**  
**Sitagliptin phosphat**  
Diện tích dưới đường cong (AUC) của sitagliptin trong huyết tương tăng khoảng 2 lần ở bệnh nhân suy thận trung bình có ước tính độ lọc cầu thận (eGFR) từ 30 đến < 45 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>, và tăng khoảng 4 lần ở bệnh nhân suy thận nặng (eGFR < 30 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>) bao gồm bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối đang được thẩm phân máu, khi so với đối tượng có chức năng thận bình thường.  
**Metformin hydrochlorid**  
Bệnh nhân suy thận có thời gian bán thải metformin kéo dài tại huyết tương và máu, và sự thanh thải tại thận giảm (xem **Chỉ định và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

**Suy gan**  
**Sitagliptin phosphat**  
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 100 mg. 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, vi sitagliptin chủ yếu được đào thải qua thận, nên theo dự đoán, suy gan nặng không tác động lên được động học của sitagliptin.  
**Metformin hydrochlorid**  
Chưa tiến hành nghiên cứu được động học của metformin ở bệnh nhân suy gan.

**Giới tính**  
**Sitagliptin phosphat**  
Giới tính không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên được động học của sitagliptin dựa theo một phân tích tổng hợp từ các dữ liệu được động học giai đoạn I và theo một phân tích được động học dân số từ dữ liệu lâm sàng giai đoạn I và II.  
**Metformin hydrochlorid**  
Các thông số được động học của metformin không khác biệt đáng kể giữa đối tượng bình thường và bệnh nhân đái tháo đường typ 2 khi phân tích theo giới tính. Tương tự, tác dụng giảm đường huyết của metformin cũng so sánh tương đương giữa nam và nữ trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2.  
**Người cao tuổi**  
**Sitagliptin phosphat**  
Tuổi tác không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên được động học của sitagliptin dựa theo 1 phân tích được động học theo dân số từ dữ liệu giai đoạn I và theo một phân tích được động học dân số có nồng độ sitagliptin huyết tương cao hơn 18% so với đối tượng trẻ tuổi hơn.  
**Metformin hydrochlorid**  
Dữ liệu hạn chế từ các nghiên cứu được động học metformin có đối 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 Cmax tăng so với đối tượng trẻ tuổi. Từ các dữ liệu này, dường như sự thay đổi được động học của metformin theo tuổi chủ yếu là do thay đổi chức năng thận (xem thông tin về đơn **Glucophage: Được lý lâm sàng**, Dân số đặc biệt, Người cao tuổi).

**Trẻ em**  
Chưa tiến hành nghiên cứu GLUMECA PLUS ở bệnh nhân trẻ em.  
**Chủng tộc**  
**Sitagliptin phosphat**  
Chủng tộc không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên được động học của sitagliptin dựa theo một phân tích tổng hợp từ các dữ liệu được động học giai đoạn I và theo phân tích được 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 hydrochlorid**  
Không có nghiên cứu về các thông số được động học của metformin theo chủng tộc.  
Trong các thử nghiệm lâm sàng với metformin có đối chứng ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2, hiệu lực làm giảm đường huyết tương 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 phosphat**  
Chỉ số khối cơ thể không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên được động học của sitagliptin dựa theo một phân tích tổng hợp từ các dữ liệu được động học giai đoạn I và theo một phân tích được động học dân số từ dữ liệu lâm sàng giai đoạn I và II.  
**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 2 vỉ x 7 viên, Hộp 4 vỉ x 7 viên.  
**HẠN DÙNG:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất.  
**ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN**  
Nhiệt độ bảo quản: không quá 30°C, tránh ánh sáng.  
**TIÊU CHUẨN:** TCCS.

Cơ sở sản xuất:  
**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC HẬU GIANG** - Chi nhánh nhà máy dược phẩm DHG tại Hậu Giang  
Lô B2 - B3, Khu công nghiệp Tân Phú Thành - giai đoạn 1, xã Tân Phú Thành, huyện Châu Thành A, tỉnh Hậu Giang, Việt Nam  
ĐT: (0293) 3953454 • Fax: (0293) 3953555

Mọi thắc mắc về sản phẩm, xin vui lòng liên hệ  
**0292.3899000**  
E-mail: [dhgpharma@dhgpharma.com.vn](mailto:dhgpharma@dhgpharma.com.vn)  
[www.dhgpharma.com.vn](http://www.dhgpharma.com.vn)