

PRODUCT: KOMBOGLYZE XR 5MG/ 500MG

CARTON
Scale 75%

02 Thuốc nội/EO
<http://trungtamthuoc.com/>

komboglyze XR

(saxagliptin and metformin HCl
extended-release) tablets

5 mg/500 mg

Each film-coated tablet contains 5.56 mg saxagliptin hydrochloride (anhydrous) equivalent to 5 mg saxagliptin and 500 mg metformin hydrochloride.
Store below 30°C. Keep out of reach of children. See accompanying package insert for indications and dosing information.

© 2011 Bristol-Myers Squibb and AstraZeneca
komboglyze is a trademark of Bristol-Myers Squibb Company.

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 18/11/2013



28 Tablets (7 Tablets/Blister Card)

komboglyze XR

(saxagliptin and metformin HCl
extended-release) tablets

5 mg/500 mg

For Oral Use

MAH: AstraZeneca Singapore Pte., Ltd.



komboglyze XR

(saxagliptin and metformin HCl
extended-release) tablets

5 mg/500 mg

komboglyze XR

(saxagliptin and metformin HCl
extended-release) tablets

5 mg/500 mg

Mỗi viên chứa 5.56 mg saxagliptin hydrochloride (dạng khan) tương đương với 5 mg saxagliptin và 500 mg metformin hydrochloride.

Viên nén bao phim. Hộp 4 vỉ x 7 viên.

Chỉ định: cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: xin đọc tờ Hướng Dẫn Sử Dụng Thuốc.

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

**THUỐC BÁN THEO ĐƠN. ĐỂ XA TẦM TAY TRÉ EM.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.**

Sản xuất bởi/ Manufactured by: Bristol-Myers Squibb, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, USA.

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

SĐH: XX-XXXX-XX

Số lô SX, NSX: HỒ xem "Lot", "Mfg", "Exp" trên bao bì.

ĐNNK: Công Ty Cổ Phần Dược Liệu TW2, 24 Nguyễn Thị Nghĩa, Q1- Tp. Hồ Chí Minh.

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



Black	ADR Komboglyze XR 5mg/500mg (Scale 75%) 2011/11/18, Vietnam
Black 15%	Created by: Jansco Wilingen Label revised by: 10/04/12
PMS 3288	
PMS 258	
	AstraZeneca Creative Graphics Team

Key



Show Tablet Evident Label position

PRODUCT: KOMBOGLYZE XR 5MG/ 500MG

BLISTER

Scale 65%

<https://trungtamthuoc.com/>

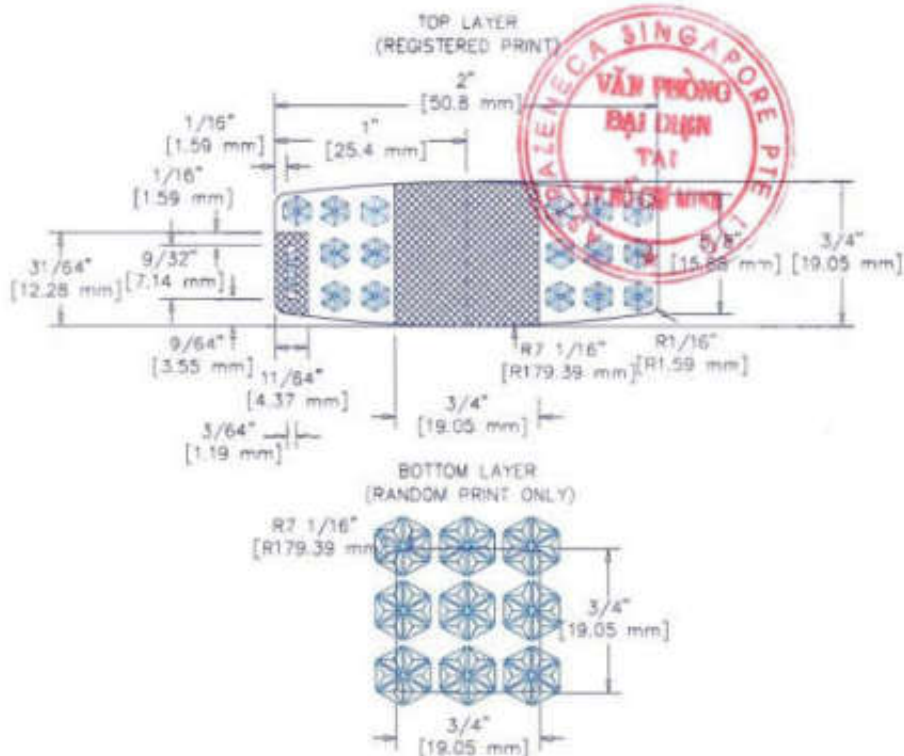


(Blue lines will not be printed)

Black	ADR Komboglyze XR 500mg for 75 tablets
Black 15%	Created by: Jacqui Minton Last revised by: 25.03.11
	AstraZeneca Central Graphics Team

PRODUCT: KOMBOGLYZE XR 5mg/ 500mg

TAMPER EVIDENT SECURITY SEAL



NO COPY AREA
(CLEAR)

XXXXXXX=SAP CODE

B--MS DRAWING #: 10000017354

--- PERF (0.05" x 0.05" START AND STOP w/ CUT)



Bristol-Myers Squibb

WWPT Package Design Team | New Brunswick, NJ USA

File: SecuritySticker_1287290

Global list: 161240

Local list: 1188472

Originator: Gayle McWeeney

Phone: 732-227-5626

Date: 1/19/11 Alpha: A

SKU Barcode: not required

OLV Barcode: not required

Ink colors: PMS 301

Barcodes marked FPD must be replaced by vendor with live code using values supplied. Artwork may not be altered in any way without express permission from SMS Package Design Team.

R_x

KOMBOGLYZE™ XR

Viên nén (saxagliptin và metformin HCl phóng thích kéo dài)

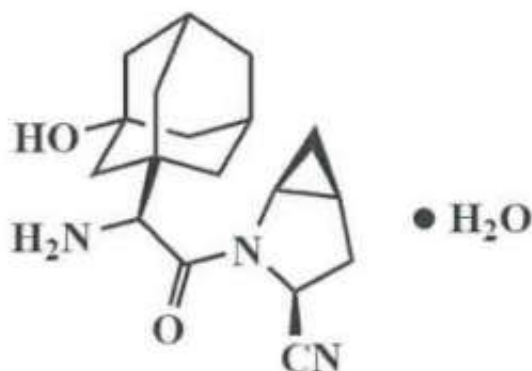
MÔ TẢ

Viên KOMBOGLYZE XR (saxagliptin và metformin HCl phóng thích kéo dài) có chứa hai hoạt chất chống tăng đường huyết, dạng uống, dùng điều trị bệnh đái tháo đường typ 2: saxagliptin và metformin hydrochloride.

Saxagliptin

Saxagliptin là tác nhân ức chế chủ động enzym dipeptidyl-peptidase-4 (DPP4) dùng qua đường uống.

Saxagliptin monohydrate có công thức hóa học là (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-Amino-2-(3-hydroxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)acetyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile, monohydrate hoặc (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-Amino-2-(3-hydroxyadamantan-1-yl)acetyl]-2-azabicyclo[3.1.0] hexane-3-carbonitrile hydrate. Công thức phân tử là C₁₈H₂₅N₃O₂•H₂O và trọng lượng phân tử là 333,43. Cấu trúc hóa học như sau:

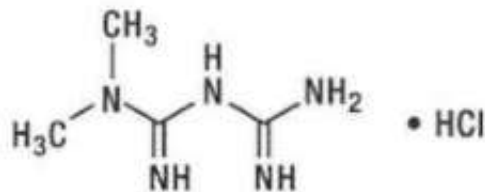


Saxagliptin monohydrate ở dạng bột kết tinh, có màu từ trắng đến vàng nhạt hoặc nâu nhạt, không hút ẩm. Chất này kém tan trong nước ở nhiệt độ 24°C ± 3°C, tan ít trong ethyl acetate và tan trong methanol, ethanol, isopropyl alcohol, acetonitrile, acetone và polyethylene glycol 400 (PEG 400).

Metformin hydrochloride

Metformin hydrochloride (N,N-dimethylimidodicarbonimidic diamide hydrochloride) ở dạng bột kết tinh từ màu trắng đến trắng ngà, có công thức phân tử là C₄H₁₁N₅ • HCl và trọng lượng phân tử là 165,63. Metformin hydrochloride tan tự do trong nước, tan ít trong alcol và kém tan trong acetone, ether, và chloroform. Giá trị pK_a của metformin là

12,4. Độ pH của dung dịch 1% metformin hydrochloride trong nước là 6,68. Cấu trúc hóa học như sau:



KOMBOGLYZE XR

KOMBOGLYZE XR được bào chế ở dạng viên uống, chứa 5,58 mg saxagliptin hydrochloride (dạng khan) tương đương với 5 mg saxagliptin và 500 mg metformin hydrochloride (KOMBOGLYZE XR 5 mg/500 mg), hoặc 5,58 mg saxagliptin hydrochloride (dạng khan) tương đương với 5 mg saxagliptin và 1000 mg metformin hydrochloride (KOMBOGLYZE XR 5 mg/1000 mg). Mỗi viên nén bao phim KOMBOGLYZE XR chứa các tá dược: Natri carboxymethylcellulose, hypromellose 2208, và magnesium stearate. Viên KOMBOGLYZE XR hàm lượng 5 mg/500 mg cũng có chứa microcrystalline cellulose và hypromellose 2910. Thêm vào đó, màng bao phim có chứa các tá dược: polyvinyl alcohol, polyethylene glycol 3350, titanium dioxide, talc, và các oxit sắt.

Các thành phần trợ về mặt sinh học của viên thuốc đôi khi giữ nguyên trạng trong quá trình luân chuyển ở dạ dày-ruột và sẽ được đào thải dưới dạng một khối mềm, ngâm nước trong phân.

DẠNG BÀO CHẾ VÀ HẠM LƯỢNG

- Viên KOMBOGLYZE XR có chứa 5mg saxagliptin và 500mg metformin HCl phóng thích kéo dài là viên nén bao phim có màu nâu hay nâu nhạt, hai mặt lõm, hình dạng viên nang, có in số màu xanh "5/500" trên một mặt và "4221" trên mặt kia.
- Viên KOMBOGLYZE XR có chứa 5mg saxagliptin và 1000mg metformin HCl phóng thích kéo dài là viên nén bao phim có màu hồng, hai mặt lõm, hình dạng viên nang, có in số màu xanh "5/1000" trên một mặt và "4223" trên mặt kia

CHỈ ĐỊNH

KOMBOGLYZE XR được chỉ định điều trị hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng và luyện tập nhằm kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên bị đái tháo đường typ 2 không kiểm soát tốt sau khi dùng liều tối đa có thể dung nạp của metformin hoặc những bệnh nhân đang được điều trị phối hợp saxagliptin và metformin ở dạng viên nén chứa hoạt chất riêng biệt.

Giới hạn sử dụng

Không nên sử dụng KOMBOGLYZE XR cho bệnh nhân đái tháo đường typ 1 hoặc nhiễm ceto-acid do đái tháo đường.

KOMBOGLYZE XR chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân có tiền sử viêm tụy. Hiện chưa rõ bệnh nhân có tiền sử viêm tụy khi sử dụng KOMBOGLYZE XR có làm tăng nguy cơ bị viêm tụy hay không. [Xem phần Lưu ý và thận trọng]

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều khuyến cáo

Liều dùng của KOMBOGLYZE XR nên được cụ thể hóa trên từng người bệnh dựa vào tình trạng bệnh hiện tại, hiệu quả và khả năng dung nạp. Viên KOMBOGLYZE XR thường được sử dụng ngày 1 lần vào bữa ăn tối, điều chỉnh liều dần dần để làm giảm tác dụng phụ trên đường tiêu hóa do metformin. Thuốc gồm các dạng liều dùng như sau:

- Viên KOMBOGLYZE XR 5mg/500mg có chứa 5mg saxagliptin và 500mg metformin HCl phóng thích kéo dài.
- Viên KOMBOGLYZE XR 5mg/1000mg có chứa 5mg saxagliptin và 1000mg metformin HCl phóng thích kéo dài.

Liều khởi đầu khuyến cáo của KOMBOGLYZE XR trên các bệnh nhân cần 5mg saxagliptin và hiện tại chưa được điều trị với metformin là 1 viên có hàm lượng 5 mg saxagliptin/ 500 mg metformin phóng thích kéo dài, uống 1 lần mỗi ngày với liều điều chỉnh tăng dần để giảm tác dụng phụ trên dạ dày-ruột gây ra do metformin.

Ở các bệnh nhân đang được điều trị với metformin, nên chọn viên KOMBOGLYZE XR có hàm lượng metformin tương đương với liều metformin đang điều trị hoặc với liều trị liệu đang áp dụng gần đây nhất. Sau khi chuyển đổi từ liều metformin tác dụng phóng thích nhanh sang metformin phóng thích kéo dài, cần tiến hành theo dõi chặt chẽ việc kiểm soát đường huyết và điều chỉnh liều cho phù hợp.

Bệnh nhân cần 2,5mg saxagliptin phối hợp với metformin phóng thích kéo dài thì nên sử dụng thuốc có chứa các thành phần hoạt chất riêng rẽ.

Liều dùng hàng ngày khuyến cáo tối đa là 5mg saxagliptin và 2000mg metformin phóng thích kéo dài.

Chưa có các nghiên cứu chuyên biệt được thực hiện để đánh giá độ an toàn và hiệu quả của KOMBOGLYZE XR trên các bệnh nhân mà trước đó có điều trị với các thuốc chống tăng đường huyết khác và chuyển sang sử dụng KOMBOGLYZE XR. Bất cứ sự thay đổi về liệu pháp điều trị bệnh đái tháo đường týp 2 nên được kiểm soát và theo dõi thích hợp vì có thể xảy ra những biến động trên việc kiểm soát đường huyết.

Bệnh nhân cần được thông báo uống nguyên viên, không được bẻ, cắt hay nhai viên KOMBOGLYZE XR. Thành thạo, tả được của KOMBOGLYZE XR sẽ được đào thải dưới dạng khối mềm ngâm nước ở trong phân, có thể trông tương tự như viên thuốc ban đầu.

Chất ức chế mạnh CYP3A4/5

Khi dùng đồng thời với các chất ức chế mạnh cytochrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5) (ví dụ như ketoconazole, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, and telithromycin), liều dùng khuyến cáo tối đa của saxagliptin là 2,5 mg/ngày, ngày 1 lần. Vì vậy, bệnh nhân đang sử dụng chất ức chế mạnh CYP3A4/5 nên sử dụng thuốc có chứa các thành phần hoạt chất riêng lẻ. [Xem phần *Liều dùng và cách dùng, Tương tác thuốc, và Dược lâm sàng*].

Sử dụng cùng lúc với các thuốc kích thích tiết insulin (như Sulfonylurea) hoặc với Insulin.

Khi sử dụng KOMBOGLYZE XR cùng lúc với các thuốc kích thích tiết insulin (như sulfonylurea) hoặc với insulin, cần sử dụng liều thấp thuốc kích thích tiết insulin hoặc insulin để hạn chế tối đa nguy cơ hạ glucose trong máu. [Xem phần *Lưu ý và Thận trọng đặc biệt khi sử dụng*]

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

KOMBOGLYZE XR chống chỉ định ở các bệnh nhân sau:

- Suy thận (ví dụ như nồng độ creatinine huyết thanh $\geq 1,5$ mg/dL (0,1326 mmol/L) ở nam giới và $\geq 1,4$ mg/dL (0,1238 mmol/L) ở nữ giới, hoặc độ thanh thải creatinine bất thường), có thể là hậu quả của trụy tim mạch (sốc), nhồi máu cơ tim cấp tính và nhiễm trùng huyết.
- Quá mẫn với metformin hydrochloride.
- Nhiễm toan chuyển hóa cấp tính hay mãn tính, kể cả nhiễm ceto-acid do đái tháo đường. Bệnh nhân nhiễm ceto-acid do đái tháo đường nên được điều trị với insulin.
- Tiền sử phản ứng quá mẫn nghiêm trọng với KOMBOGLYZE XR hoặc saxagliptin như phản ứng phản vệ, phù mạch hoặc các tình trạng da tróc vảy. [Xem phần *Lưu ý và thận trọng* và phần *Tác dụng không mong muốn*.]

LƯU Ý VÀ THẬN TRỌNG

Nhiễm acid lactic.

Nhiễm acid lactic là một biến chứng chuyển hóa hiếm gặp nhưng rất nghiêm trọng, có thể xảy ra do tích tụ metformin trong quá trình điều trị với KOMBOGLYZE XR; khi xảy ra, tỉ lệ tử vong xấp xỉ 50%. Nhiễm acid lactic có thể xảy ra kèm theo một số tình trạng bệnh lý, kể cả bệnh đái tháo đường và bất cứ khi nào có sự giảm tưới máu ở mô và tình trạng thiếu oxy huyết trầm trọng. Nhiễm acid lactic có đặc điểm là tăng nồng độ lactat trong máu (>5 mmol/L), giảm pH máu, rối loạn điện giải với tăng khoảng trống anion (anion gap), tăng tỷ lệ lactat/pyruvat. Khi metformin được xem như là nguyên nhân gây ra nhiễm acid lactic, thường thấy nồng độ metformin trong huyết tương > 5 μ g/mL.

Tần suất nhiễm acid lactic ở các bệnh nhân dùng metformin hydrochloride được ghi nhận là rất thấp (xấp xỉ 0,03 trường hợp/1000 bệnh nhân- năm, với khoảng 0,015 ca tử vong/1000 bệnh nhân-năm). Trong hơn 20.000 bệnh nhân-năm dùng metformin trong các nghiên cứu lâm sàng, không có báo cáo nhiễm acid lactic. Các ca báo cáo xảy ra chủ yếu ở bệnh nhân đái tháo đường kèm với suy thận đáng kể, bao gồm cả bệnh lý chủ mô thận và bệnh thận do giảm tưới máu thận, thường gặp trên những bệnh nhân có đồng thời nhiều vấn đề về nội khoa/phẫu thuật và dùng đồng thời nhiều loại thuốc. Ở các bệnh nhân suy tim sung huyết cần phải dùng thuốc, đặc biệt là bệnh nhân suy tim sung huyết cấp tính hoặc không ổn định kèm nguy cơ giảm tưới máu và thiếu oxy huyết, nguy cơ nhiễm acid lactic tăng lên. Nguy cơ nhiễm acid lactic tăng theo mức độ rối loạn chức năng thận và độ tuổi của bệnh nhân. Vì vậy, nguy cơ nhiễm acid lactic có thể được giảm đáng kể bằng cách theo dõi thường xuyên chức năng thận ở các bệnh nhân dùng metformin và bằng cách sử dụng liều metformin thấp nhất có hiệu quả. Đặc biệt là việc điều trị ở người lớn tuổi nên đi kèm với theo dõi cẩn thận chức năng thận. Không nên dùng Metformin điều trị khởi đầu ở bệnh nhân ≥ 80 tuổi ngoại trừ trường hợp kiểm tra độ thanh thải creatinine cho thấy chức năng thận không suy giảm, nhiễm acid lactic rất dễ xuất hiện trên các đối tượng này. Hơn nữa, nên ngưng dùng ngay metformin khi có sự hiện diện của bất kỳ triệu chứng có liên quan đến thiếu oxy huyết, mất nước hoặc nhiễm khuẩn huyết. Do chức năng gan suy giảm có thể giới hạn khả năng đào thải lactate, thường tránh sử dụng metformin ở những bệnh nhân có bằng chứng cận lâm sàng hay lâm sàng về bệnh gan. Bệnh nhân nên được cảnh báo hạn chế sử dụng rượu trong khi điều trị bằng metformin vì rượu làm tăng tác dụng của metformin hydrochloride trên chuyển hóa lactat. Ngoài ra, nên ngưng sử dụng tạm thời metformin trước khi tiến hành chụp X-quang có tiêm chất cản quang chứa iod và bất kỳ cuộc phẫu thuật nào. [xem phần *Lưu ý và thận trọng*].

Sự khởi phát của nhiễm acid lactic thường khó phát hiện và chỉ kèm theo các triệu chứng không đặc hiệu như là khó chịu, đau cơ, suy hô hấp, lơ mơ và triệu chứng đau bụng không đặc hiệu. Có thể gặp hạ thân nhiệt, tụt huyết áp, và chậm nhịp tim kháng trị đi kèm với tình trạng nhiễm toan rõ rệt hơn. Bệnh nhân và bác sĩ điều trị phải cảnh giác về tầm quan trọng của các triệu chứng như thế và nên hướng dẫn bệnh nhân thông báo bác sĩ ngay khi xuất hiện triệu chứng [xem phần *Lưu ý và thận trọng*]. Nên ngưng dùng Metformin cho đến khi xác định rõ được nguyên nhân. Đo điện giải đồ trong huyết thanh, ceton, glucose huyết và nếu được chỉ định, đo pH máu, nồng độ lactate và thậm chí là nồng độ metformin trong máu có thể giúp ích trong việc đánh giá tình trạng bệnh. Khi bệnh nhân đã ổn định tại một mức liều metformin nào đó thì các triệu chứng trên dạ dày-ruột, vốn phổ biến khi khởi đầu trị liệu, rất có thể không liên quan đến thuốc. Các triệu chứng trên dạ dày-ruột xuất hiện sau này có thể là do tình trạng nhiễm acid lactic hoặc các bệnh lý nghiêm trọng khác.

Ở bệnh nhân dùng metformin, nồng độ lactate trong huyết tương tĩnh mạch khi đói nằm ở giới hạn trên của mức bình thường nhưng thấp hơn 5 mmol / L, không nhất thiết dự báo sắp xảy ra nhiễm acid lactic và có thể được lý giải bởi các cơ chế chuyển hóa khác, như kiểm soát kém bệnh đái tháo đường hoặc tình trạng béo phì, hoạt động thể lực quá sức hoặc gặp vấn đề kỹ thuật trong việc xử lý mẫu xét nghiệm [Xem phần *Lưu ý và thận trọng*].

Nên nghi ngờ nhiễm acid lactic ở bất cứ bệnh nhân đái tháo đường bị nhiễm toan chuyển hóa nhưng thiếu các bằng chứng nhiễm ceto-acid (ceton niệu và ceton huyết).

Nhiễm acid lactic là một cấp cứu nội khoa và phải được điều trị tại bệnh viện. Đối với bệnh nhân nhiễm acid lactic đang dùng metformin, nên ngưng sử dụng thuốc ngay lập tức và điều trị hỗ trợ tổng quát kịp thời. Vì metformin hydrochloride có thể thẩm phân được (độ thanh thải có thể lên tới 170 mL/phút trong điều kiện huyết động tốt), nên khuyến cáo lọc máu kịp thời để khắc phục tình trạng nhiễm toan và loại bỏ metformin đã tích lũy. Xử trí như thể thường giúp đảo ngược các triệu chứng và hồi phục kịp thời [xem phần *Chống chỉ định và Lưu ý và thận trọng*].

Viêm tụy

Viêm tụy cấp ở bệnh nhân sử dụng saxagliptin đã được ghi nhận sau khi thuốc lưu hành trên thị trường. Sau khi bắt đầu sử dụng KOMBOGLYZE XR, bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu và triệu chứng viêm tụy. Nếu có nghi ngờ bị viêm tụy, nên ngưng sử dụng KOMBOGLYZE XR ngay và tiến hành biện pháp kiểm soát thích hợp. Hiện chưa rõ bệnh nhân có tiền sử viêm tụy khi sử dụng KOMBOGLYZE XR có làm tăng nguy cơ bị viêm tụy hay không.

Đánh giá chức năng thận

Metformin được bài tiết chủ yếu qua thận, nguy cơ tích lũy metformin và nhiễm acid lactic tăng theo mức độ suy giảm chức năng thận. Vì thế, chống chỉ định dùng KOMBOGLYZE XR ở các bệnh nhân suy thận [xem phần *Chống chỉ định*].

Trước khi bắt đầu sử dụng KOMBOGLYZE XR, và ít nhất là mỗi năm sau đó, nên đánh giá và xác nhận chức năng thận là bình thường. Ở các bệnh nhân được dự đoán là có tiến triển suy giảm chức năng thận (ví dụ, người cao tuổi), nên đánh giá chức năng thận thường xuyên hơn và ngưng dùng KOMBOGLYZE XR nếu có bằng chứng suy thận.

Đánh giá chức năng gan

Có vài trường hợp nhiễm acid lactic ở bệnh nhân suy gan có sử dụng Metformin. Vì thế, không khuyến cáo dùng KOMBOGLYZE XR cho bệnh nhân suy gan.

Nồng độ Vitamin B₁₂

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng của metformin tiến hành trong 29 tuần, đã ghi nhận sự giảm dưới mức bình thường nồng độ vitamin B₁₂ trong huyết thanh vốn bình thường trước đó, mà không có biểu hiện lâm sàng trên khoảng 7% bệnh nhân. Mức giảm này có thể do sự can thiệp đến khả năng hấp thu vitamin B₁₂ từ phức hợp yếu tố nội tại của vitamin B₁₂, tuy nhiên, rất hiếm khi liên quan với thiếu máu và sẽ nhanh chóng hồi phục khi ngưng metformin hoặc bổ sung vitamin B₁₂. Bệnh nhân dùng KOMBOGLYZE XR được khuyến nên kiểm tra các thông số huyết học hàng năm, và nếu có bất cứ các bất thường nào biểu hiện nên được khảo sát và xử trí thích hợp [xem phần *Phản ứng ngoại ý*].

Nồng độ vitamin B₁₂ dưới mức bình thường có khuynh hướng gặp ở một số cá thể (như những người thiếu vitamin B₁₂ hoặc do uống canxi hoặc do kém hấp thu). Ở những bệnh nhân này, định lượng nồng độ B₁₂ huyết thanh thường quy trong mỗi 2-3 năm có thể rất hữu ích.

Sử dụng rượu (alcohol)

Alcohol có thể làm tăng cường tác dụng của metformin trên chuyển hóa lactate. Bệnh nhân nên được cảnh báo hạn chế uống rượu trong khi dùng thuốc KOMBOGLYZE XR.

Phẫu thuật

Nên tạm thời ngưng sử dụng thuốc KOMBOGLYZE XR khi thực hiện bất kỳ phẫu thuật nào (ngoại trừ tiểu phẫu không liên quan đến việc hạn chế sử dụng thức ăn và đồ uống), và không nên bắt đầu dùng lại thuốc cho đến khi bệnh nhân ăn uống trở lại và chức năng thận được đánh giá là bình thường.

Những thay đổi trên tình trạng lâm sàng của bệnh nhân đái tháo đường type 2 đã được kiểm soát trước đây.

Trên bệnh nhân đái tháo đường type 2 trước đây đã được kiểm soát tốt bằng KOMBOGLYZE XR, có diễn tiến xét nghiệm bất thường hoặc tình trạng lâm sàng xấu đi (đặc biệt là những tình trạng bệnh lý mơ hồ và chưa xác định được) nên được đánh giá kịp thời nhằm tìm bằng chứng của nhiễm toan ceto-acid hoặc nhiễm acid lactic. Các chỉ số đánh giá bao gồm điện giải đồ và ceton huyết thanh, glucose huyết, và nếu có chỉ định thì thực hiện đo pH máu, lactat, pyruvat, và nồng độ metformin trong máu. Nếu xảy ra bất kỳ thể nhiễm toan nào, lập tức ngưng thuốc KOMBOGLYZE XR và tiến hành các biện pháp xử trí thích hợp.

Sử dụng cùng với các thuốc đã biết gây hạ đường huyết

Saxagliptin

Khi sử dụng saxagliptin phối hợp với sulfonylurea hoặc với insulin, là các thuốc gây hạ đường huyết, tần suất các trường hợp hạ đường huyết được chẩn đoán xác định cao hơn khi sử dụng giả được phối hợp với sulfonylurea hoặc với insulin. [Xem phần *Tác dụng không mong muốn*]. Vì vậy, cần sử dụng liều thấp các thuốc kích thích tiết insulin hoặc insulin để hạn chế tối đa nguy cơ hạ glucose trong máu khi sử dụng phối hợp với KOMBOGLYZE XR. [Xem phần *Liều lượng và cách sử dụng*]

Metformin hydrochloride

Tình trạng hạ đường huyết không xảy ra ở các bệnh nhân dùng metformin đơn độc trong điều kiện thông thường, nhưng có thể xảy ra khi lượng calori đưa vào cơ thể bị thiếu hụt hoặc khi tập luyện thể lực nặng nhưng không được bù trừ bằng việc bổ sung lượng calori tương ứng, hoặc khi sử dụng đồng thời với các thuốc làm giảm glucose huyết (ví dụ như sulfonylurea và insulin), hay chất cồn. Ở bệnh nhân lớn tuổi bị suy nhược hay suy dinh dưỡng và những bệnh nhân suy tuyến thượng thận hoặc suy tuyến yên hoặc ngộ độc rượu đặc biệt rất nhạy cảm với tác động hạ đường huyết. Tình trạng

hạ đường huyết có thể khó nhận biết trên bệnh nhân lớn tuổi và những bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế thụ thể giao cảm beta.

Sử dụng đồng thời với thuốc ảnh hưởng đến chức năng thận hoặc sự phân bố Metformin

Sử dụng đồng thời các thuốc này có thể ảnh hưởng tới chức năng thận hoặc làm thay đổi đáng kể huyết động học, hoặc có thể can thiệp đến sự phân bố Metformin, cụ thể như thuốc cationic được đào thải qua sự bài tiết của ống thận [xem phần *Tương tác thuốc*], do vậy nên sử dụng thận trọng khi sử dụng đồng thời với các thuốc này.

Chụp X-quang có tiêm các chất cản quang chứa iod

Chụp X-quang có tiêm các chất cản quang chứa iod có thể dẫn đến sự biến đổi cấp tính chức năng thận và có liên quan đến nhiễm acid lactic ở bệnh nhân dùng metformin. Vì thế, ở những bệnh nhân mà có dự kiến sẽ thực hiện chụp X-quang thì nên ngưng dùng KOMBOGLYZE tạm thời trước hay ngay thời điểm thực hiện và trong 48 giờ tiếp theo sau khi thực hiện, chỉ dùng thuốc trở lại sau khi chức năng thận được đánh giá lại và xác nhận là bình thường.

Tình trạng thiếu oxy

Trụy tim mạch (sốc), suy tim sung huyết cấp, nhồi máu cơ tim cấp và các bệnh lý khác đặc trưng bởi tình trạng thiếu oxy huyết, có liên quan đến nhiễm acid lactic và có thể gây ra urê huyết trước thận. Khi xuất hiện các biến cố này ở bệnh nhân đang điều trị với KOMBOGLYZE XR, nên ngưng dùng thuốc ngay lập tức.

Phản ứng quá mẫn

Đã có các báo cáo về phản ứng quá mẫn nghiêm trọng ở bệnh nhân sử dụng saxagliptin sau khi thuốc lưu hành trên thị trường. Các phản ứng này bao gồm phản ứng phản vệ, phù mạch, và các tình trạng da tróc vảy. Các phản ứng này xảy ra trong vòng 3 tháng đầu điều trị với saxagliptin, một số trường hợp xảy ra sau liều đầu tiên. Nếu nghi ngờ phản ứng quá mẫn nặng, ngưng KOMBOGLYZE XR, đánh giá những nguyên nhân tiềm ẩn của biến cố, và tìm phương pháp điều trị thay thế cho bệnh đái tháo đường. [Xem phần *Tác dụng không mong muốn*].

Sử dụng thận trọng cho bệnh nhân có tiền sử phù mạch với các chất ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) khác vì vẫn chưa biết các bệnh nhân này có thể bị phù mạch với KOMBOGLYZE XR hay không.

Biến chứng mạch máu lớn

Chưa có nghiên cứu lâm sàng cho thấy bằng chứng kết luận về việc giảm nguy cơ biến chứng mạch máu lớn khi dùng KOMBOGLYZE XR hay bất cứ thuốc điều trị bệnh đái tháo đường nào khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Kinh nghiệm từ các thử nghiệm lâm sàng

Do các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành dưới những điều kiện khác nhau nên tỷ lệ các tác dụng không mong muốn ghi nhận được trong các thử nghiệm lâm sàng trên 1 thuốc không thể dùng để so sánh trực tiếp với tỷ lệ xuất hiện trong các thử nghiệm lâm sàng của một thuốc khác, và vì thế không phản ánh được tỷ lệ xuất hiện trong thực tế điều trị.

Liệu pháp đơn trị liệu và liệu pháp phối hợp bổ sung

Metformin hydrochloride

Trong thử nghiệm lâm sàng đơn trị liệu có đối chứng với giả dược của metformin phóng thích kéo dài, tiêu chảy và buồn nôn/nôn được báo cáo trong >5% bệnh nhân điều trị bằng metformin và phổ biến hơn so với bệnh nhân điều trị với giả dược (tiêu chảy gặp ở 9,6% dùng metformin so với 2,6% dùng giả dược; buồn nôn/nôn gặp ở 6,5% bệnh nhân dùng metformin so với 1,5% dùng giả dược). Tiêu chảy dẫn đến ngưng điều trị gặp ở 0,6% bệnh nhân được điều trị với metformin phóng thích kéo dài.

Saxagliptin

Hai thử nghiệm đơn trị liệu có đối chứng với giả dược, kéo dài trong 24 tuần trong đó các bệnh nhân được điều trị với saxagliptin 2,5 mg mỗi ngày, saxagliptin 5 mg mỗi ngày và giả dược. 3 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược khác kéo dài trong 24 tuần, sử dụng chế độ trị liệu phối hợp bổ sung: 1 thử nghiệm trên metformin phóng thích nhanh, 1 thử nghiệm trên 1 thuốc nhóm thiazolidinedione (pioglitazone hay rosiglitazone), và 1 thử nghiệm với glyburide. Trong 3 thử nghiệm này, các bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm trị liệu phối hợp bổ sung với saxagliptin 2,5 mg mỗi ngày, saxagliptin 5 mg mỗi ngày, hoặc giả dược (placebo). Một nhóm khác được điều trị bằng saxagliptin 10 mg cũng được thực hiện trong 1 thử nghiệm đơn trị liệu và trị liệu phối hợp bổ sung với metformin phóng thích nhanh.

Trong phân tích gộp trên dữ liệu trong 24 tuần điều trị (không liên quan với mức giảm glucose huyết) từ hai thử nghiệm đơn trị liệu, thử nghiệm phối hợp bổ sung với metformin phóng thích nhanh, thử nghiệm phối hợp bổ sung với thiazolidinedione (TZD) và thử nghiệm phối hợp bổ sung với glyburide, tỷ lệ tổng thể các biến cố ngoại ý xảy ra ở các bệnh nhân sử dụng saxagliptin 2,5 mg và 5 mg là tương tự với bệnh nhân sử dụng giả dược (tương ứng là 72,0% và 72,2% so với 70,6%). Ngưng trị liệu do biến cố ngoại ý xảy ra trên 2,2% bệnh nhân sử dụng saxagliptin 2,5 mg, 3,3% ở bệnh nhân sử dụng saxagliptin 5 mg và 1,8% ở bệnh nhân sử dụng giả dược. Biến cố ngoại ý thường gặp nhất (được ghi nhận trên tối thiểu 2 bệnh nhân sử dụng saxagliptin 2,5 mg hoặc tối thiểu 2 bệnh nhân sử dụng saxagliptin 5 mg) liên quan đến việc phải ngưng trị liệu sớm bao gồm giảm bạch cầu lympho (0,1% và 0,5% so với 0% ở bệnh nhân sử dụng giả dược, nổi mẩn (0,2% và 0,3% so với 0,3%), tăng creatinine trong máu (0,3% và 0% so với 0%), tăng creatine phosphokinase trong máu (0,1% và 0,2% so với 0%). Bảng 1 trình bày các phản ứng không mong muốn trong phân tích này (không xét đến quan hệ

nhân quả theo đánh giá của nghiên cứu viên) xảy ra với tỷ lệ $\geq 5\%$ ở bệnh nhân được điều trị với saxagliptin 5 mg, và xuất hiện với mức độ thường xuyên hơn so với bệnh nhân sử dụng giả dược.

Bảng 1: Các phản ứng không mong muốn (không kể đánh giá của nghiên cứu viên về nguyên nhân) trong các thử nghiệm có đối chứng với giả dược được báo cáo với tỷ lệ xuất hiện $\geq 5\%$ ở các bệnh nhân được điều trị bằng Saxagliptin 5 mg và xuất hiện thường xuyên hơn so với bệnh nhân sử dụng giả dược.

	Số bệnh nhân (%)	
	Saxagliptin 5 mg N=882	Giả dược N=799
Nhiễm trùng đường hô hấp trên	68 (7,7)	61 (7,6)
Nhiễm trùng đường tiểu	60 (6,8)	49 (6,1)
Nhức đầu	57 (6,5)	47 (5,9)

* 5 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược, kể cả 2 thử nghiệm đơn trị liệu và 1 thử nghiệm phối hợp bổ sung với 1 trong các thuốc sau: metformin, thiazolidinedione hay glyburide. Bảng này trình bày số liệu trong 24 tuần không liên quan đến cấp cứu hạ đường huyết.

Ở các bệnh nhân được điều trị với saxagliptin 2,5 mg, nhức đầu (6,5%) là tác dụng không mong muốn duy nhất xảy ra với tỷ lệ $\geq 5\%$ và xảy ra phổ biến hơn so với bệnh nhân sử dụng giả dược.

Trong phân tích gộp này, các tác dụng không mong muốn xảy ra với tỷ lệ $\geq 2\%$ ở bệnh nhân được điều trị bằng saxagliptin 2,5 mg hay saxagliptin 5 mg và các tác dụng không mong muốn xảy ra với tỷ lệ $\geq 1\%$ (thường xuyên hơn so với giả dược) bao gồm: viêm xoang (2,9% và 2,6% so với 1,6% ở giả dược), đau bụng (2,4% và 1,7% so với 0,5%), viêm dạ dày-ruột (1,9% và 2,3% so với 0,9%), và nôn mửa (2,2% và 2,3% so với 1,3%).

Tỷ lệ gãy xương là 1,0 trong 100 bệnh nhân-năm (patient-year) đối với bệnh nhân sử dụng saxagliptin (phân tích gộp trên các bệnh nhân sử dụng liều 2,5 mg, 5 mg, và 10 mg) so với 0,6 trong 100 bệnh nhân-năm đối với giả dược. Tần suất các biến cố gãy xương ở các bệnh nhân sử dụng saxagliptin không tăng theo thời gian. Nguyên nhân gãy xương vẫn chưa được xác định và các thử nghiệm tiền lâm sàng cũng không cho thấy ảnh hưởng của saxagliptin trên xương.

Một trường hợp bị giảm tiểu cầu, phù hợp với chẩn đoán xuất huyết do giảm tiểu cầu tự phát đã được ghi nhận trên thử nghiệm lâm sàng. Chưa xác định được mối liên hệ giữa trường hợp giảm tiểu cầu này với saxagliptin.

Sử dụng phối hợp với Insulin

Trong thử nghiệm phối hợp bổ sung với insulin [Xem phần *nghiên cứu lâm sàng*], tỷ lệ các tác dụng không mong muốn, bao gồm tác dụng không mong muốn nghiêm trọng và

ngưng điều trị do tác dụng không mong muốn, thì tương tự giữa nhóm sử dụng saxagliptin và giả dược, ngoại trừ tác dụng gây hạ đường huyết được chẩn đoán xác định (Xem phần Hạ glucose trong máu).

Các tác dụng không mong muốn liên quan đến saxagliptin khi sử dụng đồng thời với Metformin phóng thích nhanh, trong điều trị khởi đầu cho các bệnh nhân đái tháo đường type 2

Bảng 2 trình bày số liệu các tác dụng không mong muốn (không xét đến quan hệ nhân quả theo đánh giá của nghiên cứu viên) ghi nhận với tỷ lệ $\geq 5\%$ ở các bệnh nhân tham gia vào thử nghiệm có đối chứng, phối hợp bổ sung saxagliptin với metformin trong 24 tuần cho bệnh nhân chưa từng được điều trị.

Bảng 2: Điều trị khởi đầu phối hợp giữa Saxagliptin và Metformin phóng thích nhanh ở các bệnh nhân chưa từng được điều trị: Các tác dụng không mong muốn (không kể đánh giá của nghiên cứu viên về nguyên nhân) xảy ra với tỷ lệ $\geq 5\%$ ở các bệnh nhân được điều trị phối hợp saxagliptin 5 mg + Metformin phóng thích nhanh (và xảy ra thường xuyên hơn so với bệnh nhân chỉ sử dụng Metformin phóng thích nhanh)

	Số bệnh nhân (%)	
	Saxagliptin 5 mg + Metformin* N=320	Placebo+Metformin* N=328
Nhức đầu	24 (7,5)	17 (5,2)
Viêm mũi-hầu	22 (6,9)	13 (4,0)

* Metformin phóng thích nhanh được khởi đầu bằng liều 500 mg mỗi ngày và điều chỉnh đến liều tối đa 2000 mg mỗi ngày.

Ở các bệnh nhân điều trị bằng phối hợp saxagliptin và metformin phóng thích nhanh, gồm nhóm có bổ sung saxagliptin vào liệu trình điều trị metformin phóng thích nhanh hoặc điều trị đồng thời cả saxagliptin và metformin trên các bệnh nhân chưa từng điều trị trước đó, triệu chứng tiêu chảy là tác dụng không mong muốn duy nhất trên dạ dày-ruột xảy ra với tỷ lệ $\geq 5\%$ trong bất cứ nhóm điều trị trong cả hai nghiên cứu. Trong thử nghiệm lâm sàng metformin phóng thích nhanh có bổ sung saxagliptin, tỷ lệ tiêu chảy là 9,9% trên nhóm saxagliptin 2,5 mg; 5,8% trên nhóm saxagliptin 5mg và 11,2% trên nhóm giả dược. Khi phối hợp saxagliptin và metformin phóng thích nhanh ở bệnh nhân chưa từng điều trị trước đó, tỷ lệ tiêu chảy là 6,9% trong nhóm dùng saxagliptin 5 mg + metformin phóng thích nhanh và 7,3% trong nhóm giả dược + metformin phóng thích nhanh.

Tụt đường huyết

Tác dụng không mong muốn gây hạ glucose máu được thu thập qua tất cả các báo cáo về hạ glucose máu. Một số bệnh nhân không được yêu cầu đo chỉ số glucose máu cùng lúc hoặc chỉ số đo được vẫn trong giới hạn bình thường. Vì vậy, không thể xác định rõ các báo cáo này có phản ánh đúng về hạ glucose trong máu hay không.

Tần suất xảy ra hạ glucose trong máu khi sử dụng đơn trị liệu là 4,0% đối với bệnh nhân sử dụng saxagliptin 2,5 mg, 5,6% đối với saxagliptin 5 mg so với 4,1% đối với giả dược. Trong thử nghiệm lâm sàng phối hợp bổ sung với metformin phóng thích nhanh, tần suất xảy ra hạ glucose huyết là 7,8% đối với saxagliptin 2,5 mg, 5,8% đối với saxagliptin 5 mg so với 5% đối với giả dược. Khi phối hợp saxagliptin và metformin phóng thích nhanh ở bệnh nhân chưa từng điều trị trước đó, tần suất xảy ra hạ glucose huyết ở bệnh nhân dùng saxagliptin 5mg + metformin phóng thích nhanh là 3,4% và tần suất xảy ra hạ glucose huyết là 4% trên bệnh nhân dùng placebo + metformin phóng thích nhanh.

Trong nghiên cứu có kiểm soát, so sánh liệu pháp điều trị phối hợp saxagliptin 5mg với điều trị phối hợp glipiride trên bệnh nhân chưa kiểm soát đường huyết tốt với metformin đơn trị, tỷ lệ hạ glucose máu được ghi nhận ở nhóm sử dụng saxagliptin 5mg là 3% (19 biến cố trong 13 bệnh nhân) và ở nhóm sử dụng glipiride là 36,3% (750 biến cố trong 156 bệnh nhân). Hạ glucose máu được chẩn đoán xác định qua các triệu chứng hạ glucose kèm theo xét nghiệm glucose ở đầu ngón tay ≤ 50 mg/dL không quan sát thấy ở nhóm bệnh nhân điều trị saxagliptin và xảy ra ở 35 bệnh nhân (8,1%) ($p < 0,0001$) điều trị glipiride.

Trong thử nghiệm điều trị phối hợp với insulin, tỷ lệ chung các trường hợp hạ glucose trong máu được ghi nhận là 18,4% đối với saxagliptin 5 mg và 19,9% đối với giả dược. Tuy nhiên, tần suất các trường hợp hạ glucose trong máu có triệu chứng được chẩn đoán xác định (có kèm theo xét nghiệm glucose bằng máu ở đầu ngón tay ≤ 50 mg/dL) cao hơn ở bệnh nhân sử dụng saxagliptin 5 mg (5,3%) so với giả dược (3,3%). Trong số những bệnh nhân sử dụng insulin phối hợp với metformin, tần suất các triệu chứng hạ đường huyết được chẩn đoán xác định là 4,8% ở nhóm saxagliptin so với 1,9% ở nhóm giả dược [Xem phần *Lưu ý và Thận trọng đặc biệt khi sử dụng*].

Phản ứng quá mẫn

Saxagliptin

Trong phân tích gộp của 5 thử nghiệm kéo dài 24 tuần, các biến cố liên quan đến quá mẫn như nổi mề đay, phù mắt được ghi nhận xảy ra với tỷ lệ là 1,5% ở bệnh nhân sử dụng saxagliptin 2,5 mg, 1,5% ở bệnh nhân sử dụng saxagliptin 5 mg và 0,4% ở bệnh nhân sử dụng giả dược. Không có bất kỳ trường hợp sử dụng saxagliptin nào phải nhập viện hoặc xảy ra với mức độ gây nguy hiểm đến tính mạng. Có 1 bệnh nhân được điều trị với saxagliptin ngưng sử dụng thuốc do nổi mề đay toàn thân và phù mắt.

Nhiễm khuẩn

Saxagliptin

Dữ liệu nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, không mù của saxagliptin cho đến nay đã ghi nhận có 6 báo cáo nhiễm bệnh lao (chiếm 0,12%) trong số 4959 bệnh nhân điều trị với saxagliptin (chiếm 1,1 trên 1000 bệnh nhân-năm) so với không có báo cáo nhiễm bệnh lao nào trong số 2868 bệnh nhân điều trị với nhóm chứng. Hai trong số sáu trường hợp được xác định bằng xét nghiệm. Các trường hợp còn lại có thông tin hạn chế hoặc chẩn đoán sơ bộ nhiễm lao. Không có trường hợp nào trong sáu trường hợp bệnh xảy ra ở Mỹ hay Tây Âu. Một trường hợp bệnh xảy ra ở Canada trên bệnh nhân gốc Indonesia và gần đây có đến du lịch Indonesia. Thời gian điều trị với saxagliptin cho đến khi có báo cáo nhiễm bệnh lao biến thiên từ 144 đến 929 ngày. Chỉ số bạch cầu lympho sau khi điều trị phù hợp với dãy chỉ số tham khảo ở 4 ca bệnh. Một bệnh nhân có giảm bạch cầu lympho trước khi bắt đầu điều trị với saxagliptin vẫn trong tình trạng ổn định suốt quá trình điều trị bằng saxagliptin. Bệnh nhân cuối cùng có số lượng bạch cầu lympho được phân lập thấp dưới mức bình thường khoảng 4 tháng trước khi báo cáo nhiễm bệnh lao. Không có báo cáo tự phát về mối liên quan giữa nhiễm bệnh lao và việc sử dụng saxagliptin. Nguyên nhân nhiễm lao chưa được xác định và cho đến nay có rất ít trường hợp bệnh để xác định liệu có mối liên quan giữa sử dụng saxagliptin và nhiễm bệnh lao.

Trong dữ liệu nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, không mù cho đến nay đã ghi nhận có một trường hợp nhiễm khuẩn cơ hội ở bệnh nhân điều trị bằng saxagliptin, tiến triển đến tử vong do nhiễm khuẩn huyết nghi do nhiễm salmonella từ thức ăn sau gần 600 ngày điều trị với saxagliptin. Không có báo cáo tự phát về nhiễm khuẩn cơ hội có liên quan đến sử dụng thuốc saxagliptin.

Dấu hiệu sinh tồn

Saxagliptin

Không có sự thay đổi có ý nghĩa lâm sàng về các dấu hiệu sinh tồn được ghi nhận trên các bệnh nhân được điều trị chỉ với saxagliptin hay kết hợp với metformin.

Các xét nghiệm cận lâm sàng

Số lượng bạch cầu lympho toàn phần

Saxagliptin

Có sự giảm số lượng bạch cầu lympho toàn phần liên quan đến liều dùng, được ghi nhận khi điều trị với saxagliptin. Trong phân tích gộp của 5 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng kéo dài 24 tuần, với số lượng bạch cầu lympho toàn phần ban đầu khoảng 2200 tế bào/microL, sự giảm bạch cầu lympho trung bình so với ban đầu là khoảng 100 tế bào/microL đối với saxagliptin 5 mg và 120 tế bào/microL đối với saxagliptin 10 mg so với giả dược. Tác dụng tương tự đã được ghi nhận khi sử dụng saxagliptin 5 mg phối hợp với metformin so với chỉ sử dụng metformin đơn lẻ và giả dược ở bệnh nhân chưa từng điều trị trước đó. Không có sự khác biệt giữa saxagliptin 2,5 mg so với giả dược. Tỷ lệ bệnh nhân có số lượng bạch cầu lympho giảm dưới ≤ 750 tế bào/microL là 0,5% đối với nhóm sử dụng saxagliptin 2,5 mg, 1,5% đối với nhóm sử dụng saxagliptin 5 mg, 1,4% đối với nhóm sử dụng saxagliptin 10 mg, và 0,4% đối với nhóm dùng giả dược.

Trong phần lớn bệnh nhân, không có hiện tượng tái diễn giảm bạch cầu lympho khi tái sử dụng saxagliptin mặc dù có một vài bệnh nhân có sự giảm bạch cầu trở lại và phải ngưng thuốc. Sự giảm số lượng bạch cầu lympho không liên quan đến các tác dụng phụ tương ứng trên lâm sàng.

Ý nghĩa lâm sàng của sự giảm số lượng bạch cầu lympho liên quan đến giả dược chưa được xác định. Khi có chỉ định lâm sàng, ví dụ như nhiễm trùng bất thường hoặc kéo dài thì cần phải xét nghiệm đếm số lượng bạch cầu lympho. Tác động của saxagliptin trên số lượng bạch cầu lympho ở bệnh nhân bất thường về bạch cầu lympho (ví dụ như nhiễm virus HIV) vẫn chưa được biết.

Tiểu cầu

Saxagliptin

Với 6 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, mù đôi về hiệu quả và tính an toàn của saxagliptin cho thấy, saxagliptin không có ảnh hưởng gì có ý nghĩa lâm sàng trên số lượng tiểu cầu.

Nồng độ Vitamin B₁₂

Metformin hydrochloride

Metformin có thể làm giảm nồng độ vitamin B₁₂ trong huyết thanh. Định lượng các thông số huyết học hàng năm được khuyến cáo ở các bệnh nhân sử dụng KOMBOGLYZE XR và nên kiểm tra và bất kỳ một biểu hiện bất thường nào cũng nên được khảo sát và xử trí một cách thích hợp. [Xem phần *Lưu ý và thận trọng*].

Kinh nghiệm khi thuốc lưu hành trên thị trường

Có thêm các tác dụng không mong muốn được xác định sau khi saxagliptin lưu hành trên thị trường. Do các phản ứng ghi nhận tự phát từ một quần thể không xác định số lượng nên không thể ước tính đúng tần suất hoặc xác lập mối quan hệ nhân quả với việc sử dụng thuốc.

- Các phản ứng quá mẫn như phản ứng phản vệ, phù mạch hoặc các tình trạng da tróc vảy. [Xem phần *Chống chỉ định* và phần *Lưu ý và thận trọng*]
- Viêm tụy cấp. [Xem phần *Chỉ định trị liệu* và phần *Lưu ý và thận trọng*]

TƯƠNG TÁC THUỐC

Thuốc ức chế mạnh enzyme CYP3A4/5

Saxagliptin

Ketoconazole làm tăng đáng kể nồng độ saxagliptin trong cơ thể. Tương tự, sự gia tăng nồng độ của saxagliptin trong huyết tương cũng xảy ra khi sử dụng đồng thời các thuốc ức chế mạnh CYP3A4/5 (ví dụ như atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir và telithromycin). Liều của saxagliptin nên

được giới hạn ở mức 2,5 mg khi sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4/5 [Xem phần *Liều lượng và cách sử dụng và Dược lý lâm sàng*].

Thuốc ion dương hóa (cationic)

Metformin hydrochloride

Về mặt lý thuyết, các thuốc ion dương hóa (ví dụ như amiloride, digoxin, morphine, procainamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamterene, trimethoprim, hoặc vancomycin) được đào thải qua sự bài tiết của ống thận, có khả năng tương tác với metformin bằng cách cạnh tranh trên hệ thống vận chuyển thông thường tại ống thận. Sự tương tác giữa metformin và cimetidine đường uống theo dạng này đã được ghi nhận trên người tình nguyện khỏe mạnh. Mặc dù tương tác dạng này chỉ tồn tại về mặt lý thuyết (ngoại trừ trường hợp cimetidine), vẫn nên khuyến cáo thận trọng theo dõi bệnh nhân chặt chẽ và điều chỉnh liều của KOMBOGLYZE XR và/hoặc dùng thêm thuốc can thiệp ở các bệnh nhân đang dùng thuốc cationic bài tiết qua hệ thống ống thận gần.

Sử dụng cùng với các thuốc khác

Metformin hydrochloride

Một số thuốc có thể gây ra tăng đường huyết và dẫn đến mất kiểm soát đường huyết. Các thuốc này bao gồm: thiazide và các thuốc lợi tiểu khác, corticosteroid, phenothiazine, chế phẩm tuyến giáp, hormone sinh dục nữ, thuốc ngừa thai đường uống, phenytoin, acid nicotinic, thuốc kích thích thần kinh giao cảm, thuốc ức chế kênh calci và isoniazid. Khi dùng các thuốc trên ở bệnh nhân đang điều trị KOMBOGLYZE XR, bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ tình trạng mất kiểm soát đường huyết. Khi ngưng dùng những thuốc này ở bệnh nhân đang dùng KOMBOGLYZE XR, nên theo dõi chặt chẽ bệnh nhân để tránh tình trạng tụt đường huyết.

SỬ DỤNG THUỐC Ở CÁC ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT

Phụ nữ có thai

Phụ nữ có thai - nhóm B

Chưa có đầy đủ các nghiên cứu có đối chứng về việc sử dụng KOMBOGLYZE XR hay các thành phần riêng lẻ của thuốc trên phụ nữ đang mang thai. Do các nghiên cứu về sinh sản trên động vật không thể luôn luôn dùng để tiên đoán đáp ứng xảy ra trên người, không nên sử dụng KOMBOGLYZE XR cũng như các thuốc trị đái tháo đường khác trong khi đang mang thai trừ khi thật sự cần thiết.

Sử dụng phối hợp saxagliptin và metformin cho chuột cống và thỏ đang mang thai trong suốt giai đoạn thành lập cơ quan, không phát hiện gây chết phôi thai hay quái thai khi khảo sát ở liều mà nồng độ toàn thân đạt được (AUC) ở chuột cống lên đến 100 và gấp 10 lần liều tối đa khuyến cáo ở người (MRHD; saxagliptin 5 mg và metformin 2000 mg); nồng độ toàn thân đạt được ở thỏ lên đến 249 và gấp 1,1 lần liều tối đa khuyến cáo ở người. Trên chuột cống, sự tiến triển của độc tính thứ yếu được giới hạn ở mức tỷ lệ

tăng của đường cong; độc tính thai kỳ được giới hạn ở mức tỷ lệ giảm trọng lượng từ 11% đến 17% trong tiến trình nghiên cứu và liên quan đến sự giảm thực phẩm trong thai kỳ. Trên thỏ, một phân nhóm các thỏ mẹ (12 con trong số 30 con), dung nạp kém dạng thuốc phối hợp, kết quả là dẫn đến tử vong, hấp hối hoặc sảy thai. Tuy nhiên, trong số các thỏ mẹ sống sót của lứa đẻ đánh giá, độc tính thai kỳ được giới hạn ở mức biên độ giảm của trọng lượng cơ thể từ ngày 21 đến ngày 29 của thai kỳ. Và độc tính tiến triển ở các lứa đẻ này được giới hạn ở mức giảm trọng lượng thai nhi 7% và một tỷ lệ thấp chậm cốt hóa ở móng của thai nhi.

Saxagliptin

Saxagliptin không gây quái thai ở bất kỳ liều lượng khảo sát nào trên chuột cống và thỏ đang mang thai trong suốt quá trình hình thành cơ quan. Trên chuột cống, saxagliptin ở liều 240 mg/kg (xấp xỉ 1503 lần nồng độ saxagliptin ở người và 66 lần nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính ở người khi sử dụng liều tối đa 5 mg) đã ghi nhận có sự cốt hóa không hoàn toàn xương chậu (một thể chậm phát triển). Độc tính thai kỳ và giảm trọng lượng bào thai đã được ghi nhận ở liều cao gấp 7986 lần (saxagliptin) và cao gấp 328 lần (chất chuyển hóa có hoạt tính) so với liều tối đa khuyến cáo trên người. Trên thỏ, chỉ ghi nhận được các thay đổi nhỏ của bộ xương ở liều gây độc tính trên thỏ mẹ 200 mg/kg (xấp xỉ gấp 1432 lần nồng độ saxagliptin và cao gấp 992 lần nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính khi sử dụng theo liều tối đa khuyến cáo trên người).

Khi sử dụng saxagliptin trên chuột cống cái từ ngày thứ 6 trong thời gian mang thai cho đến ngày 20 trong thời kỳ cho bú, trọng lượng của chuột con (đực và cái) chỉ giảm ở liều gây độc tính cho chuột mẹ (nồng độ saxagliptin cao gấp ≥ 1629 và nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính cao gấp 53 lần so với liều tối đa khuyến cáo trên người). Không có độc tính trên chức năng và hành vi xảy ra trên chuột con sử dụng saxagliptin ở bất kỳ liều nào.

Saxagliptin qua nhau thai và vào bào thai theo liều sử dụng trên chuột mẹ đang mang thai.

Metformin hydrochloride

Metformin không gây quái thai trên chuột cống và thỏ với liều lên đến 600mg/kg/ngày. Điều này tương ứng với nồng độ trong cơ thể gấp 2 đến 6 lần liều tối đa khuyến cáo sử dụng hàng ngày ở người (2000mg) dựa trên diện tích bề mặt cơ thể so sánh với chuột cống và thỏ. Metformin qua được hàng rào nhau thai và vào bào thai.

Phụ nữ đang cho con bú

Chưa có nghiên cứu thực hiện trên động vật đang cho con bú sử dụng dạng phối hợp của KOMBOGLYZE XR. Trong các nghiên cứu thực hiện trên từng thành phần thuốc, cả saxagliptin và metformin đều được bài tiết trong sữa ở chuột đang cho con bú. Chưa xác định được saxagliptin hoặc metformin có bài tiết trong sữa mẹ ở người hay không. Do rất nhiều thuốc bài tiết trong sữa mẹ, cần thận trọng khi sử dụng KOMBOGLYZE XR ở phụ nữ đang cho con bú.

Sử dụng ở trẻ em

Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của KOMBOGLYZE XR ở trẻ em.

Sử dụng ở người cao tuổi

KOMBOGLYZE XR

Bệnh nhân cao tuổi rất có thể bị suy giảm chức năng thận. Do chống chỉ định metformin ở bệnh nhân suy thận, cần theo dõi kỹ chức năng thận ở người cao tuổi và thận trọng sử dụng KOMBOGLYZE XR khi tuổi tăng dần [Xem phần *Lưu ý và thận trọng* và *Dược lý lâm sàng*].

Saxagliptin

Trong sáu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng nhằm đánh giá hiệu quả và tính an toàn của saxagliptin trên 4148 bệnh nhân, có 634 (15,3%) bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên và có 59 (1,4%) bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên. Không có sự khác biệt tổng thể về tính an toàn hoặc hiệu quả giữa bệnh nhân ≥ 65 tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi. Mặc dù kinh nghiệm lâm sàng chưa xác định được sự khác biệt về đáp ứng giữa bệnh nhân lớn tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi, chưa thể loại trừ khả năng nhạy cảm với thuốc hơn ở một số bệnh nhân cao tuổi.

Metformin hydrochloride

Các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng thực hiện với metformin chưa có đủ số lượng bệnh nhân cao tuổi giúp xác định liệu họ có đáp ứng khác với các bệnh nhân trẻ tuổi hay không, mặc dù kinh nghiệm lâm sàng chưa cho thấy sự khác biệt về đáp ứng giữa người cao tuổi và người trẻ tuổi. Metformin cơ bản được bài tiết qua thận. Do nguy cơ xảy ra nhiễm toan axit lactic ở bệnh nhân suy thận khi dùng metformin cao hơn, chỉ nên dùng KOMBOGLYZE XR ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Nên thận trọng khi sử dụng liều khởi đầu và liều duy trì metformin ở bệnh nhân cao tuổi do khả năng bị suy giảm chức năng thận ở các đối tượng này. Việc điều chỉnh liều nên dựa trên đánh giá chặt chẽ chức năng thận. [Xem phần *Chống chỉ định*, *Lưu ý và thận trọng*, và *Dược lý lâm sàng*.]

Sử dụng ở người lái xe và vận hành máy móc

Chưa có nghiên cứu về tác động của KOMBOGLYZE XR hay saxagliptin lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Saxagliptin hoặc metformin có thể ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Cần lưu ý rằng chống mất đã được ghi nhận trong các nghiên cứu với saxagliptin.

QUÁ LIỀU

Saxagliptin

Trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, dùng saxagliptin đường uống ngày 1 lần trên đối tượng khỏe mạnh với liều tối đa lên đến 400 mg/ngày trong 2 tuần (gấp 80 lần liều tối đa khuyến cáo ở người), không có tác dụng không mong muốn liên quan đến liều sử dụng trên lâm sàng và không có sự thay đổi có ý nghĩa lâm sàng về khoảng QTc hoặc nhịp tim.

Trong trường hợp quá liều, cần áp dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ thích hợp dựa trên tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Saxagliptin và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó có thể được loại trừ qua lọc máu (23% liều trong 4 giờ).

Metformin hydrochloride

Đã từng xảy ra quá liều metformin hydrochloride, kể cả dùng liều trên 50 gam. Khoảng 10% ca hạ đường huyết được báo cáo, nhưng chưa xác định được liệu có liên quan đến dùng metformin hydrochloride hay không. Khoảng 32% ca dùng quá liều metformin bị nhiễm toan axit lactic [xem phần *Lưu ý và thận trọng*]. Độ thanh thải của metformin lên đến 170 mL/phút trong tình trạng huyết động tốt. Do đó, lọc máu có thể giúp loại trừ thuốc bị tích tụ ra khỏi cơ thể ở những bệnh nhân nghi ngờ dùng quá liều metformin.

DƯỢC LÝ LÂM SÀNG

Cơ chế tác động

KOMBOGLYZE XR

KOMBOGLYZE XR kết hợp hai thuốc chống tăng đường huyết với cơ chế hoạt động bổ sung nhằm cải thiện việc kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2: saxagliptin, một thuốc ức chế men dipeptidyl-peptidase-4 (DPP4) và metformin hydrochloride, một biguanide.

Saxagliptin

Nồng độ của các hormone incretin như GLP-1 (glucagon-like peptide-1) và GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) gia tăng do sự phóng thích các hormon này từ ruột non vào máu sau đáp ứng với bữa ăn. Những hormone này gây phóng thích insulin từ tế bào beta của tuyến tụy tùy thuộc vào nồng độ glucose, nhưng sẽ bị bất hoạt bởi enzyme DPP4 (dipeptidyl peptidase-4) trong vòng vài phút. GLP-1 cũng làm giảm lượng glucagon tiết ra từ tế bào alpha của tuyến tụy, làm giảm sự tổng hợp glucose ở gan. Ở bệnh nhân bị đái tháo đường type 2, nồng độ GLP-1 giảm nhưng đáp ứng của insulin với GLP-1 vẫn không thay đổi. Saxagliptin là thuốc ức chế cạnh tranh DPP4 làm giảm sự bất hoạt của hormone incretin, vì thế làm tăng nồng độ của các hormon này trong máu và làm giảm nồng độ glucose lúc đói và sau bữa ăn tùy thuộc vào lượng glucose ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.

Metformin hydrochloride

Metformin cải thiện sự dung nạp glucose ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2, hạ cả glucose huyết cơ bản và sau ăn. Metformin làm giảm sự tổng hợp glucose ở gan, giảm hấp thu glucose ở ruột và cải thiện độ nhạy cảm với insulin thông qua gia tăng hấp thu và sử dụng glucose ngoại vi. Không giống như sulfonylurea, metformin không gây hạ đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 hoặc các đối tượng khỏe mạnh ngoại trừ các trường hợp bất thường [xem *Lưu ý và thận trọng*] và không gây tăng insulin huyết. Khi điều trị với metformin, sự bài tiết insulin không đổi dù nồng độ insulin lúc đói và mức đáp ứng insulin huyết tương trong ngày có thể thật sự giảm.

Dược lực học

Saxagliptin

Ở các bệnh nhân đái tháo đường týp 2, sử dụng saxagliptin sẽ ức chế hoạt tính enzyme DPP-4 trong 24 giờ. Sau khi sử dụng glucose qua đường uống hoặc sau bữa ăn, sự ức chế DPP-4 sẽ làm tăng 2-3 lần nồng độ hormone GLP-1 và GIP có hoạt tính trong máu, làm giảm nồng độ glucagon và tăng sự phóng thích insulin từ tế bào beta của tuyến tụy tùy thuộc vào nồng độ glucose. Sự tăng nồng độ insulin và giảm nồng độ glucagons có liên quan đến việc làm giảm nồng độ glucose lúc đói và giảm glucose sau khi uống glucose hay sau bữa ăn.

Sinh lý điện tim

Saxagliptin

Trong 1 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược, ngẫu nhiên, mù đôi, chéo 4, sử dụng thuốc đối chứng là moxifloxacin trên 40 đối tượng khỏe mạnh, saxagliptin không liên quan với sự kéo dài khoảng QTc hay nhịp tim đáng kể trên lâm sàng ở liều lên đến 40 mg/ngày (gấp 8 lần liều tối đa khuyến cáo sử dụng).

Dược động học

KOMBOGLYZE XR tương đương sinh học và ảnh hưởng của thức ăn đến KOMBOGLYZE XR được mô tả theo chế độ ăn năng lượng thấp. Chế độ ăn năng lượng thấp gồm 324 kcal trong khẩu phần ăn chứa 11,1% protein, 10,5% chất béo và 78,4% carbohydrate. Kết quả nghiên cứu tương đương sinh học trên những đối tượng tình nguyện khỏe mạnh cho thấy viên nén kết hợp KOMBOGLYZE XR đạt tương đương sinh học so với khi uống phối hợp từng viên riêng lẻ với các liều tương ứng saxagliptin (ONGLYZA®) và metformin hydrochloride phóng thích kéo dài trên tình trạng đối tượng đã dùng thức ăn.

Saxagliptin

Dược động học của saxagliptin và chất chuyển hóa có hoạt tính, 5-hydroxy saxagliptin là tương tự nhau giữa đối tượng tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường týp 2. C_{max} và AUC của saxagliptin và chất chuyển hóa có hoạt tính tăng tỉ lệ theo liều lượng saxagliptin sử dụng trong khoảng liều từ 2,5 mg đến 400 mg. Sau khi uống 5 mg liều đơn saxagliptin ở người tình nguyện khỏe mạnh, trị số AUC trung bình trong huyết tương của saxagliptin và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó lần lượt là 78 ng·giờ/mL

và 214 ng·giờ/mL. Trị số C_{max} trong huyết tương tương ứng là 24 ng/mL và 47 ng/mL. Hệ số biến thiên nội cá thể trung bình (%CV) về C_{max} và AUC của saxagliptin và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó dưới 25%.

Không có sự tích lũy saxagliptin và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó được ghi nhận khi sử dụng lặp lại các liều 1 lần/ngày ở bất kỳ liều lượng nào. Không có sự lệ thuộc vào liều lượng và thời gian được ghi nhận trên sự thanh thải saxagliptin và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó trong 14 ngày sử dụng liều saxagliptin 1 lần/ngày trong khoảng liều từ 2,5 - 400 mg.

Metformin hydrochloride

Metformin phóng thích kéo dài có C_{max} đạt giá trị trung vị sau 7 giờ và dao động từ 4 đến 8 giờ. Ở trạng thái ổn định, metformin có AUC và C_{max} thấp hơn tỉ lệ theo liều lượng metformin phóng thích kéo dài sử dụng trong khoảng liều từ 500 đến 2000 mg. Sau khi dùng liều lặp lại metformin phóng thích kéo dài, metformin không tích lũy trong máu. Metformin được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu và không bị chuyển hóa qua gan. Nồng độ đỉnh trong máu của viên nén phóng thích kéo dài metformin thấp hơn khoảng 20% so với cùng mức liều viên nén phóng thích nhanh, tuy nhiên, mức độ hấp thu (tính theo AUC) tương tự nhau giữa viên nén phóng thích kéo dài và viên nén phóng thích nhanh.

Hấp thu

Saxagliptin

Thời gian trung bình để đạt nồng độ tối đa trong huyết tương (T_{max}) sau khi sử dụng liều 5 mg 1 lần/ngày là 2 giờ đối với saxagliptin và 4 giờ đối với chất chuyển hóa có hoạt tính. Sử dụng cùng lúc với thức ăn nhiều chất béo làm tăng T_{max} của saxagliptin khoảng 20 phút so với lúc đói. AUC của saxagliptin tăng khoảng 27% khi sử dụng cùng với thức ăn so với lúc đói. Saxagliptin có thể được sử dụng trong hoặc ngoài bữa ăn. Thức ăn không ảnh hưởng có ý nghĩa đến dược động học của saxagliptin khi được dùng dưới dạng viên nén kết hợp KOMBOGLYZE XR.

Metformin hydrochloride

Sau khi uống liều đơn metformin phóng thích kéo dài, C_{max} đạt giá trị trung vị sau 7 giờ và dao động từ 4 đến 8 giờ. Mặc dù mức độ hấp thu của metformin (tính theo AUC) dưới dạng viên nén phóng thích kéo dài tăng lên khoảng 50% khi dùng chung với thức ăn, thức ăn không ảnh hưởng đến C_{max} và T_{max} của metformin. Cả bữa ăn giàu và ít chất béo đều có tác động tương tự nhau đến dược động học của metformin phóng thích kéo dài. Thức ăn không ảnh hưởng có ý nghĩa đến dược động học của metformin khi dùng dưới dạng viên nén phối hợp KOMBOGLYZE XR.

Phân bố

Saxagliptin

Nghiên cứu *in vitro* cho thấy khả năng gắn kết của saxagliptin và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó với protein huyết thanh người không đáng kể. Vì thế, những thay đổi về hàm lượng protein máu trong các tình trạng bệnh khác nhau (ví dụ như suy thận hoặc suy gan) sẽ không ảnh hưởng đến sự phân bố của saxagliptin.

Metformin hydrochloride

Các nghiên cứu về sự phân bố của metformin phóng thích kéo dài chưa được thực hiện; tuy nhiên, thể tích phân bố biểu kiến (V/F) của metformin sau khi uống liều đơn metformin phóng thích nhanh 850 mg trung bình là 654 ± 358 L. Khác với sulfonylurea gắn kết với protein hơn 90%, Metformin gắn kết không đáng kể với protein huyết tương. Metformin có phần tích lũy trong hồng cầu, rất có khả năng theo thời gian tác dụng. Metformin gắn kết không đáng kể với protein huyết tương và vì vậy có thể ít tương tác hơn với các thuốc có ái lực cao với protein như salicylate, sulfonamide, chloramphenicol và probenecid, so với sulfonylurea, chất gắn kết rộng rãi với protein huyết thanh.

Chuyển hóa

Saxagliptin

Chuyển hóa của saxagliptin chủ yếu xảy ra qua hệ cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Chất chuyển hóa có hoạt tính của saxagliptin cũng có tác dụng ức chế DPP-4 và có hoạt tính bằng $\frac{1}{2}$ so với saxagliptin. Vì thế, những thuốc ức chế và cảm ứng mạnh CYP3A4/5 sẽ làm thay đổi dược động học của saxagliptin và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó. [Xem phần *Tương tác thuốc*.]

Metformin hydrochloride

Các nghiên cứu đơn trị liệu qua đường tĩnh mạch ở những đối tượng tình nguyện khỏe mạnh cho thấy metformin được bài tiết không đổi qua nước tiểu và không chuyển hóa qua gan (không có chất chuyển hóa nào được tìm thấy ở người) hoặc bài tiết qua mật.

Các nghiên cứu về chuyển hóa của viên nén phóng thích kéo dài metformin chưa được thực hiện.

Thải trừ

Saxagliptin

Saxagliptin được đào thải qua cả 2 đường: thận và gan. Sau khi uống một liều đơn ^{14}C -saxagliptin 50 mg thì saxagliptin nguyên vẹn, dạng chuyển hóa có hoạt tính và tổng các hợp chất có hoạt tính phóng xạ được bài tiết qua nước tiểu với tỷ lệ lần lượt 24%, 36% và 75% liều sử dụng. Độ thanh thải trung bình qua thận của saxagliptin (~ 230 mL/phút) cao hơn so với độ lọc cầu thận ước tính trung bình (eGFR) (~ 120 mL/phút), cho thấy có những cơ chế bài tiết chủ động ở thận. Khoảng 22% chất có hoạt tính phóng xạ hiện diện trong phân, chứng tỏ có 1 phần saxagliptin bài tiết qua mật và/hay một phần không được hấp thu qua đường tiêu hóa. Sau khi uống 1 liều đơn saxagliptin 5 mg trên đối tượng khỏe mạnh, thời gian bán thải trung bình ($T_{1/2}$) của

saxagliptin và chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương tương ứng lần lượt là 2,5 giờ và 3,1 giờ.

Metformin hydrochloride

Độ thanh thải thận cao hơn độ thanh thải creatinine khoảng 3,5 lần, điều này cho thấy sự bài tiết ở ống thận là đường thải trừ chính metformin. Sau khi uống, khoảng 90% thuốc hấp thu được thải trừ qua thận trong vòng 24 giờ đầu, với thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 6,2 giờ. Trong máu, thời gian bán thải khoảng 17,6 giờ, cho thấy hồng cầu có thể là một ngăn nhận phân phối thuốc.

Các nhóm dân số đặc biệt

Suy thận

KOMBOGLYZE XR

Ở bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận (dựa vào độ thanh thải creatinin đo được), thời gian bán thải trong máu và trong huyết tương của metformin kéo dài và độ thanh thải thận giảm tỷ lệ với mức giảm của độ thanh thải creatinin. Sử dụng metformin ở bệnh nhân suy thận làm tăng nguy cơ nhiễm toan axit lactic. Do KOMBOGLYZE XR có chứa metformin, KOMBOGLYZE XR chống chỉ định ở bệnh nhân suy thận [xem phần *Chống chỉ định và Lưu ý và thận trọng.*]

Suy gan

Chưa có nghiên cứu dược động học của metformin được thực hiện ở bệnh nhân suy gan. Sử dụng metformin ở bệnh nhân suy gan có liên quan đến vài ca bị nhiễm toan axit lactic. Do KOMBOGLYZE XR có chứa metformin, không khuyến cáo dùng KOMBOGLYZE XR ở bệnh nhân suy gan [xem phần *Lưu ý và thận trọng.*]

Chỉ số khối cơ thể

Saxagliptin

Không cần điều chỉnh liều lượng dựa trên chỉ số khối cơ thể (BMI) vì chỉ số này không phải là đồng biến số có ý nghĩa đến độ thanh thải biểu kiến của saxagliptin hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó, trên dân số được phân tích về mặt dược động học.

Giới tính

Saxagliptin

Không cần điều chỉnh liều lượng theo giới tính. Không có sự khác biệt về dược động học của saxagliptin giữa nam giới và nữ giới. Nữ giới có nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương cao hơn khoảng 25% so với nam giới nhưng sự khác biệt này ít có ý nghĩa trên lâm sàng. Giới tính không phải là đồng biến số có ý nghĩa trên độ thanh thải biểu kiến của saxagliptin và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó trên dân số được phân tích về mặt dược động học.

Metformin hydrochloride

Các thông số dược động học của metformin giữa các đối tượng khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường týp 2 khác biệt không có ý nghĩa khi phân tích theo giới tính (nam=19, nữ=16). Tương tự, trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trên bệnh nhân đái tháo đường týp 2, hiệu quả chống tăng đường huyết của metformin tương đương nhau giữa nam và nữ.

Bệnh nhân cao tuổi

Saxagliptin

Không cần điều chỉnh liều lượng theo độ tuổi. Bệnh nhân cao tuổi (65-80 tuổi) có trung bình nhân C_{max} và AUC của saxagliptin cao hơn tương ứng khoảng 23% và 59% so với C_{max} và AUC của bệnh nhân trẻ tuổi (18-40 tuổi). Sự khác nhau về dược động học của chất chuyển hóa có hoạt tính giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi thường phản ánh sự khác nhau về dược động học của saxagliptin. Sự khác nhau về dược động học của saxagliptin và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi có thể do nhiều yếu tố ảnh hưởng, bao gồm suy giảm chức năng thận và khả năng chuyển hóa khi tuổi già tăng. Độ tuổi không phải là đồng biến số có ý nghĩa trên độ thanh thải biểu kiến của saxagliptin và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó trên dân số được phân tích về mặt dược động học.

Metformin hydrochloride

Có ít dữ liệu từ các nghiên cứu dược động học có đối chứng sử dụng metformin trên các đối tượng người cao tuổi khỏe mạnh cho thấy độ thanh thải huyết tương toàn phần của metformin giảm đi, thời gian bán hủy kéo dài và C_{max} gia tăng, so với những cá thể trẻ tuổi khỏe mạnh. Những dữ liệu này cho thấy thay đổi dược động học của metformin theo tuổi là do thay đổi chức năng thận.

Không nên khởi đầu điều trị bằng KOMBOGLYZE XR cho mọi lứa tuổi trừ khi xác định được độ thanh thải creatinine cho thấy chức năng thận bình thường [xem phần *Lưu ý và thận trọng*].

Trẻ em

Chưa xác định được độ an toàn và hiệu quả của KOMBOGLYZE XR ở trẻ em.

Chủng tộc và sắc tộc

Saxagliptin

Không cần điều chỉnh liều lượng theo chủng tộc. Phân tích dược động học so sánh về dược động của saxagliptin và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó trên 309 đối tượng da trắng với 105 đối tượng không thuộc chủng tộc da trắng (gồm 6 chủng tộc khác nhau) đã không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa về dược động học của saxagliptin và chất chuyển hóa có hoạt tính giữa 2 nhóm này.

Metformin hydrochloride

Chưa có nghiên cứu về các thông số dược động học của metformin theo chủng tộc. Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng của metformin ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2, hiệu quả chống tăng đường huyết được so sánh ở nhóm bệnh nhân da trắng (n=249), da đen (n=51) và người gốc Tây Ban Nha (n=24).

Tương tác thuốc

Chưa thực hiện các nghiên cứu tương tác thuốc về dược động học đặc biệt với KOMBOGLYZE XR, dù những nghiên cứu như vậy đã được thực hiện với từng thành phần thuốc saxagliptin và metformin.

Đánh giá tương tác thuốc *in Vitro*

Trong các nghiên cứu *in vitro*, saxagliptin và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó không ức chế CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, hoặc 3A4, cũng không gây cảm ứng CYP1A2, 2B6, 2C9, hoặc 3A4. Vì thế Saxagliptin không làm thay đổi sự thanh thải qua chuyển hóa của các thuốc được chuyển hóa qua các enzyme trên khi sử dụng cùng lúc. Saxagliptin là 1 cơ chất của P-glycoprotein (P-gp) nhưng không gây ức chế cũng như cảm ứng P-gp.

Đánh giá tương tác thuốc *in Vivo*

Bảng 3: Tác động của thuốc dùng chung lên nồng độ và thời gian tiếp xúc của Saxagliptin và 5-hydroxy Saxagliptin

Thuốc dùng chung	Liều của thuốc dùng chung*	Liều của Saxagliptin *	Tỉ số trung bình nhân (tỉ số có thuốc dùng chung/không có thuốc dùng chung) Không ảnh hưởng = 1,00		
				AUC†	C _{max} x
Không cần chỉnh liều đối với các thuốc:					
Metformin	1000 mg	100 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	0,98 0,99	0,79 0,88
Glyburide	5 mg	10 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	0,98 ND	1,08 ND
Pioglitazone [‡]	45 mg 1 lần/ngày x 10 ngày	10 mg 1 lần/ngày x 5 ngày	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	1,11 ND	1,11 ND
Digoxin	0,25 mg mỗi 6 giờ ngày đầu tiên, sau đó mỗi 12 giờ ngày thứ 2, sau đó 1 lần/ngày x 5 ngày	10 mg 1 lần/ngày x 7 ngày	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	1,05 1,06	0,99 1,02
Simvastatin	40 mg lần/ngày	10 mg	saxagliptin	1,12	1,21

Bảng 3: Tác động của thuốc dùng chung lên nồng độ và thời gian tiếp xúc của Saxagliptin và 5-hydroxy Saxagliptin

Thuốc dùng chung	Liều của thuốc dùng chung*	Liều của Saxagliptin	Tỉ số trung bình nhân (tỉ số có thuốc dùng chung/không có thuốc dùng chung) Không ảnh hưởng = 1,00		
				AUC [†]	C _{ma} ^x
	x 8 ngày	lần/ngày x 4 ngày	5-hydroxy saxagliptin	1,02	1,08
Diltiazem	360 mg kéo dài 1 lần/ngày x 9 ngày	10 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	2,09 0,66	1,63 0,57
Rifampin [§]	600 mg 1 lần/ngày x 6 ngày	5 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	0,24 1,03	0,47 1,39
Omeprazole	40 mg 1 lần/ngày x 5 ngày	10 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	1,13 ND	0,98 ND
Aluminum hydroxide + magnesium hydroxide + simethicone	aluminum hydroxide: 2400 mg magnesium hydroxide: 2400 mg simethicone: 240 mg	10 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	0,97 ND	0,74 ND
Famotidine	40 mg	10 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	1,03 ND	1,14 ND
Giới hạn liều KOMBOGLYZE XR đến 2,5 mg/1000 mg lần/ngày khi dùng chung với chất ức chế mạnh CYP3A4/5:					
Ketoconazole	200 mg 2 lần/ngày x 9 ngày	100 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	2,45 0,12	1,62 0,05
Ketoconazole	200 mg 2 lần/ngày x 7 ngày	20 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	3,67 ND	2,44 ND

* Đơn trị liệu trừ khi có lưu ý khác

[†] AUC = AUC(INF) đối với thuốc dùng đơn liều và AUC = AUC(TAU) đối với thuốc dùng đa liều

[‡] Kết quả không bao gồm một đối tượng

[§] Hoạt tính ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) huyết tương trong khoảng liều 24 giờ không bị ảnh hưởng bởi rifampin.

ND=chưa xác định; QD=1lần/ngày, q6h=mỗi 6 giờ; q12h= mỗi 12 giờ; BID=2lần/ngày; LA=tác dụng kéo dài

Bảng 4: Tác động của Saxagliptin đến nồng độ và thời gian tiếp xúc của thuốc dùng chung

Thuốc dùng chung	Liều của thuốc dùng chung*	Liều của Saxagliptin*	Tỉ số trung bình nhân (tỉ số có thuốc dùng chung/không có thuốc dùng chung) Không ảnh hưởng = 1,00		
				AUC†	C _{max}
Không cần chỉnh liều đối với những thuốc sau:					
Metformin	1000 mg	100 mg	metformin	1,20	1,09
Glyburide	5 mg	10 mg	glyburide	1,06	1,16
Pioglitazone [‡]	45 mg 1 lần/ngày x 10 ngày	10 mg 1 lần/ngày x 5 ngày	pioglitazone hydroxy- pioglitazone	1,08 ND	1,14 ND
Digoxin	0,25 mg mỗi 6 giờ ngày đầu tiên, sau đó mỗi 12 giờ ngày thứ 2, sau đó 1 lần/ngày x 5 ngày	10 mg 1 lần/ngày x 7 ngày	digoxin	1,06	1,09
Simvastatin	40 mg 1 lần/ngày x 8 ngày	10 mg 1 lần/ngày x 4 ngày	simvastatin axit simvastatin	1,04 1,16	0,88 1,00
Diltiazem	360 mg kéo dài 1 lần/ngày x 9 ngày	10 mg	diltiazem	1,10	1,16
Ketoconazole	200 mg 2 lần/ngày x 9 ngày	100 mg	ketoconazole	0,87	0,84
Ethinyl estradiol và Norgestimate	ethinyl estradiol 0,035 mg và norgestimate 0,250mg x 21 ngày	5 mg 1lần/ngày x 21 ngày	ethinyl estradiol norelgestromin norgestrel	1,07 1,10 1,13	0,98 1,09 1,17

* Đơn trị liệu trừ khi có lưu ý khác

[†] AUC = AUC(INF) đối với thuốc dùng đơn liều và AUC = AUC(TAU) đối với thuốc dùng đa liều

[‡] Kết quả bao gồm tất cả các đối tượng bệnh nhân

ND=chưa xác định; QD=1lần/ngày; q6h=mỗi 6 giờ; q12h= mỗi 12 giờ; BID=2lần/ngày; LA=tác dụng kéo dài

Bảng 5: Tác động của thuốc dùng chung đến nồng độ và thời gian tiếp xúc của Metformin trong huyết tương

Thuốc dùng chung	Liều của thuốc dùng chung*	Liều của Metformin*	Tỉ số trung bình nhân (tỉ số có thuốc dùng chung/không có thuốc dùng chung) Không ảnh hưởng = 1,00		
				AUC [†]	C _{max}
Không cần chỉnh liều đối với những thuốc sau:					
Glyburide	5 mg	850 mg	metformin	0,91 [‡]	0,93 [‡]
Furosemide	40 mg	850 mg	metformin	1,09 [‡]	1,22 [‡]
Nifedipine	10 mg	850 mg	metformin	1,16	1,21
Propranolol	40 mg	850 mg	metformin	0,90	0,94
Ibuprofen	400 mg	850 mg	metformin	1,05 [‡]	1,07 [‡]
Những thuốc cationic thải trừ qua bài tiết của ống thận có thể giảm sự bài tiết metformin: thận trọng khi sử dụng. [Xem phần Lưu ý và thận trọng và phần Tương tác thuốc.]					
Cimetidine	400 mg	850 mg	metformin	1,40	1,61

* Tất cả metformin và các thuốc dùng chung đều dùng đơn trị liệu

[†] AUC = AUC(INF)

[‡] Tỉ số trung bình cộng

Bảng 6: Tác động của Metformin đến nồng độ và thời gian tiếp xúc của thuốc dùng chung

Thuốc dùng chung	Liều của thuốc dùng chung*	Liều của Metformin*	Tỉ số trung bình nhân (tỉ số có thuốc dùng chung/không có thuốc dùng chung) Không ảnh hưởng = 1,00		
				AUC†	C _{max}
Không cần chỉnh liều đối với những thuốc sau:					
Glyburide	5 mg	850 mg	glyburide	0,78 [‡]	0,63 [‡]
Furosemide	40 mg	850 mg	furosemide	0,87 [‡]	0,69 [‡]
Nifedipine	10 mg	850 mg	nifedipine	1,10 [§]	1,08
Propranolol	40 mg	850 mg	propranolol	1,01 [§]	1,02

Bảng 6: Tác động của Metformin đến nồng độ và thời gian tiếp xúc của thuốc dùng chung

Thuốc dùng chung	Liều của thuốc dùng chung*	Liều của Metformin*	Tỉ số trung bình nhân (tỉ số có thuốc dùng chung/không có thuốc dùng chung) Không ảnh hưởng = 1,00		
				AUC [†]	C _{max}
Ibuprofen	400 mg	850 mg	ibuprofen	0,97 [‡]	1,01 [¶]
Cimetidine	400 mg	850 mg	cimetidine	0,95 [§]	1,01

* Tất cả metformin và các thuốc dùng chung đều dùng đơn trị liệu

[†] AUC = AUC(INF) trừ lưu ý khác

[‡] Tỉ số trung bình cộng, khác biệt trị số p < 0,05

[§] AUC(0-24 giờ) được báo cáo

[¶] Tỉ số trung bình cộng

NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Các nghiên cứu về hiệu quả và an toàn lâm sàng thực hiện trên KOMBOGLYZE XR nhằm xác định hiệu quả giảm chỉ số hemoglobin A1c (HbA1c) chưa được tiến hành. Tương đương sinh học của KOMBOGLYZE XR với sử dụng chung saxagliptin và viên metformin hydrochloride phóng thích kéo dài đã được chứng minh; tuy nhiên, các nghiên cứu sinh khả dụng liên quan giữa KOMBOGLYZE XR với sử dụng chung saxagliptin và viên metformin hydrochloride phóng thích tức thời chưa được tiến hành. Viên metformin hydrochloride phóng thích kéo dài và viên metformin hydrochloride phóng thích tức thời có mức độ hấp thu (đo bằng AUC) tương tự nhau trong khi nồng độ đỉnh trong huyết tương của viên phóng thích kéo dài thấp hơn khoảng 20% so với viên phóng thích tức thời.

Sử dụng chung saxagliptin với viên nén phóng thích tức thời metformin hydrochloride đã được nghiên cứu trên người lớn bị đái tháo đường type 2 chưa kiểm soát đường huyết đầy đủ với đơn trị liệu metformin và trên bệnh nhân chưa kiểm soát đường huyết đầy đủ với chế độ ăn kiêng, luyện tập thể dục và chưa từng được điều trị trước đó. Trong hai nghiên cứu này, điều trị với saxagliptin dùng buổi sáng kết hợp với viên nén phóng thích tức thời metformin hydrochloride ở tất cả các mức liều đều cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa lâm sàng chỉ số HbA1c, đường huyết đói (FPG) và đường huyết sau ăn 2 giờ (PPG) sau khi thực hiện nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống chuẩn

(OGTT) so với nhóm đối chứng. Giảm HbA1c được ghi nhận ở tất cả các phân nhóm bao gồm giới tính, tuổi, chủng tộc và chỉ số khối cơ thể (BMI) ban đầu.

Trong hai nghiên cứu này, giảm cân nặng cơ thể ở các nhóm điều trị saxagliptin kết hợp với metformin hydrochloride phóng thích tức thời tương tự như ở các nhóm chỉ dùng metformin hydrochloride phóng thích tức thời. So với chỉ dùng metformin đơn độc, saxagliptin kết hợp với metformin hydrochloride phóng thích tức thời không liên quan đến các thay đổi có ý nghĩa lipid huyết thanh lúc đói so với mức ban đầu.

Sử dụng saxagliptin kết hợp metformin phóng thích tức thời cũng đã được đánh giá qua một nghiên cứu có đối chứng so sánh sử dụng kết hợp saxagliptin với glipizide trên 858 bệnh nhân chưa kiểm soát đường huyết đầy đủ với đơn trị liệu metformin và một nghiên cứu có đối chứng với giả dược trên một phân nhóm gồm 314 bệnh nhân chưa kiểm soát đường huyết đầy đủ với insulin kết hợp metformin được điều trị phối hợp bổ sung saxagliptin hoặc giả dược.

Trong thử nghiệm 24 tuần, mù đôi, ngẫu nhiên, bệnh nhân được điều trị với metformin hydrochloride phóng thích tức thời 500 mg, 2 lần/ ngày trong ít nhất 8 tuần được phân ngẫu nhiên tiếp tục điều trị với metformin hydrochloride phóng thích tức thời 500 mg, 2 lần/ ngày hoặc với metformin hydrochloride phóng thích kéo dài 1000 mg, 1 lần/ ngày hoặc 1500 mg, 1 lần/ ngày. Thay đổi trung bình chỉ số HbA1c từ đầu đến tuần 24 là 0,1 % (khoảng tin cậy 95% 0%, 0,3%) ở nhóm dùng metformin hydrochloride phóng thích tức thời; 0,3% (khoảng tin cậy 95% 0,1%, 0,4%) ở nhóm dùng metformin hydrochloride phóng thích kéo dài 1000 mg, 1 lần/ ngày; 0,1% (khoảng tin cậy 95% 0%, 0,3%) ở nhóm dùng metformin hydrochloride phóng thích kéo dài 1500 mg, 1 lần/ ngày. Kết quả của thử nghiệm này gợi ý rằng các bệnh nhân dùng metformin hydrochloride phóng thích tức thời có thể an toàn chuyển sang metformin hydrochloride phóng thích kéo dài 1 lần/ ngày ở cùng tổng liều hàng ngày, đến 2000 mg, 1 lần/ ngày. Nên theo dõi chặt chẽ kiểm soát đường huyết và điều chỉnh liều thích hợp sau khi chuyển từ metformin hydrochloride phóng thích tức thời sang metformin hydrochloride phóng thích kéo dài.

Saxagliptin uống buổi sáng và buổi tối

Một thử nghiệm đơn trị liệu 24 tuần được tiến hành để đánh giá một khoảng liều của saxagliptin. Bệnh nhân chưa từng được điều trị chưa kiểm soát đường huyết đầy đủ ($7\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$) bước vào giai đoạn dẫn nhập 2 tuần, theo chế độ ăn kiêng mù đơn, luyện tập thể dục và dùng giả dược. Tổng số 365 bệnh nhân sử dụng ngẫu nhiên Saxagliptin 2,5 mg mỗi buổi sáng, 5 mg mỗi buổi sáng, 2,5 mg chỉnh liều đến 5 mg mỗi

buổi sáng, hoặc 5 mg mỗi buổi tối, hoặc giả dược. Bệnh nhân không đạt mức đường huyết mục tiêu chuyên biệt trong suốt nghiên cứu được điều trị tăng cường bằng metformin, phối hợp với giả dược hoặc saxagliptin; số bệnh nhân được chia ngẫu nhiên vào từng nhóm điều trị nằm trong khoảng từ 71 đến 74.

Điều trị với saxagliptin 5 mg mỗi buổi sáng hoặc 5 mg mỗi buổi tối đều cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa chỉ số HbA1c so với giả dược (chênh lệch trung bình so với giả dược tương ứng là -0,4% và -0,3%).

Sử dụng phối hợp Saxagliptin với Metformin phóng thích tức thời cho bệnh nhân chưa từng được điều trị

Tổng số 1306 bệnh nhân đái tháo đường type 2 chưa từng được điều trị tham gia vào thử nghiệm 24 tuần, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng nhằm đánh giá hiệu quả và an toàn của saxagliptin phối hợp với metformin phóng thích tức thời trên bệnh nhân chưa kiểm soát đường huyết đầy đủ ($8\% \leq \text{HbA1c} \leq 12\%$) với chế độ ăn kiêng và luyện tập thể dục. Yêu cầu bệnh nhân chưa từng được điều trị trước khi tham gia nghiên cứu.

Bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn chọn bệnh được tham gia vào giai đoạn dẫn nhập 1 tuần, mù đơn, theo chế độ ăn kiêng, luyện tập thể dục và dùng giả dược. Bệnh nhân được chia ngẫu nhiên vào 1 trong 4 nhóm: saxagliptin 5 mg + metformin 500 mg phóng thích tức thời, saxagliptin 10 mg + metformin 500 mg phóng thích tức thời, saxagliptin 10 mg + giả dược, hoặc metformin 500 mg phóng thích tức thời + giả dược (liều khuyến cáo tối đa của saxagliptin là 5mg/ ngày; liều 10mg/ ngày không cho thấy hiệu quả hơn liều 5mg/ ngày). Dùng liều saxagliptin 1 lần/ ngày. Trong 3 nhóm điều trị sử dụng metformin phóng thích tức thời, liều metformin tăng 500 mg/ ngày mỗi tuần tùy theo dung nạp, đến liều tối đa 2000mg/ ngày dựa trên mức đường huyết đói. Bệnh nhân không đạt mức đường huyết mục tiêu chuyên biệt được điều trị bổ sung bằng pioglitazone tăng cường.

Saxagliptin 5 mg phối hợp với metformin phóng thích tức thời cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa chỉ số HbA1c, đường huyết đói, đường huyết sau ăn so với metformin phóng thích tức thời (Bảng 7).

Bảng 7:

Chỉ số đường huyết ở tuần thứ 24 trong nghiên cứu có đối chứng giả dược với saxagliptin điều trị phối hợp bổ sung với metformin phóng thích tức thời trên bệnh nhân chưa từng được điều trị *

Chỉ số về hiệu quả	Saxagliptin 5 mg + Metformin N=320	Giả dược + Metformin N=328
Hemoglobin A1C (%)	N=306	N=313
Ban đầu (trung bình)	9,4	9,4
Thay đổi so với ban đầu (trung bình được hiệu chỉnh [†])	-2,5	-2,0
Khác biệt so với giả dược + metformin (trung bình được hiệu chỉnh [†])	-0,5 [‡]	
Khoảng tin cậy 95%	(-0,7, -0,4)	
Tỷ lệ bệnh nhân đạt HbA1c <7%	60% [§] (185/307)	41% (129/314)
Đường huyết đói (mg/dL)	N=315	N=320
Ban đầu (trung bình)	199	199
Thay đổi so với ban đầu (trung bình được hiệu chỉnh [†])	-60	-47
Khác biệt so với giả dược + metformin (trung bình được hiệu chỉnh [†])	-13 [§]	
Khoảng tin cậy 95%	(-19, -6)	
Đường huyết sau ăn 2 giờ (mg/dL)	N=148	N=141
Ban đầu (trung bình)	340	355
Thay đổi so với ban đầu (trung bình được hiệu chỉnh [†])	-138	-97
Khác biệt so với giả dược + metformin (trung bình được hiệu chỉnh [†])	-41 [§]	
Khoảng tin cậy 95%	(-57, -25)	

* Dân số dự định điều trị theo lần ghi nhận cuối cùng trong nghiên cứu hoặc lần ghi nhận cuối cùng trước khi sử dụng pioglitazone tăng cường ở những bệnh nhân cần điều trị tăng cường.

[†] Thay đổi trung bình bình phương bé nhất được hiệu chỉnh theo giá trị ban đầu.

[‡] giá trị p <0,0001 so với giả dược + metformin

[§] p-value <0,05 so với giả dược + metformin

Sử dụng phối hợp Saxagliptin với Metformin phóng thích tức thời

Tổng số 743 bệnh nhân đái tháo đường type 2 tham gia vào thử nghiệm 24 tuần, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược đánh giá hiệu quả và an toàn của saxagliptin phối hợp với metformin phóng thích tức thời trên bệnh nhân chưa kiểm soát đường huyết đầy đủ ($7\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$) với đơn trị liệu metformin. Để chuẩn hóa đầu vào, yêu cầu bệnh nhân phải đang sử dụng metformin liều ổn định (1500-2550 mg mỗi ngày) trong ít nhất 8 tuần.

Bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn chọn bệnh được tham gia vào giai đoạn dẫn nhập 2 tuần, mù đơn, theo chế độ ăn kiêng, luyện tập thể dục và dùng giả dược; trong giai đoạn này bệnh nhân dùng metformin phóng thích tức thời với liều đã dùng trước khi tham gia nghiên cứu, tối đa đến 2500 mg/ ngày. Sau giai đoạn dẫn nhập, những bệnh nhân đủ điều kiện được dùng ngẫu nhiên saxagliptin 2,5 mg, 5 mg, 10 mg hoặc giả dược cùng với liều metformin phóng thích tức thời đang dùng (liều khuyến cáo tối đa của saxagliptin là 5mg/ ngày; liều 10mg/ ngày không cho thấy hiệu quả hơn liều 5mg/ ngày). Bệnh nhân không đạt mức đường huyết mục tiêu trong suốt nghiên cứu được điều trị tăng cường bằng pioglitazone, bổ sung với những thuốc đang dùng trong nghiên cứu. Không được điều chỉnh liều saxagliptin và meformin phóng thích tức thời.

Saxagliptin 2,5 mg và 5 mg phối hợp với metformin phóng thích tức thời cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa chỉ số HbA1c, đường huyết đói và đường huyết sau ăn so với giả dược phối hợp với metformin (Bảng 8). Thay đổi trung bình của chỉ số HbA1c theo thời gian và tại lúc kết thúc so với chỉ số ban đầu được trình bày ở Hình 1. Tỷ lệ bệnh nhân ngưng điều trị do không kiểm soát đường huyết hoặc phải điều trị tăng cường vì đáp ứng tiêu chuẩn đường huyết được định sẵn là 15% ở nhóm sử dụng Saxagliptin 2,5 mg phối hợp với metformin phóng thích tức thời, 13% ở nhóm sử dụng Saxagliptin 5 mg phối hợp với metformin phóng thích tức thời và 27% ở nhóm dùng giả dược phối hợp với metformin phóng thích tức thời.

Bảng 8:

Chỉ số đường huyết ở tuần thứ 24 của nghiên cứu có đối chứng giả dược với saxagliptin điều trị phối hợp bổ sung với metformin phóng thích tức thời *

Chỉ số về hiệu quả	Saxagliptin 2,5 mg + Metformin N=192	Saxagliptin 5 mg + Metformin N=191	Giả dược + Metformin N=179
Hemoglobin A1C (%)	N=186	N=186	N=175
Ban đầu (trung bình)	8,1	8,1	8,1
Thay đổi so với ban đầu (trung bình được hiệu chỉnh [†])	-0,6	-0,7	+0,1
Khác biệt so với giả dược (trung bình được hiệu chỉnh [†])	-0,7 [‡]	-0,8 [‡]	
Khoảng tin cậy 95%	(-0,9, -0,5)	(-1,0, -0,6)	
Tỷ lệ bệnh nhân đạt HbA1c <7%	37% [§] (69/186)	44% [§] (81/186)	17% (29/175)
Đường huyết đói (mg/dL)	N=188	N=187	N=176
Ban đầu (trung bình)	174	179	175
Thay đổi so với ban đầu (trung bình được hiệu chỉnh [†])	-14	-22	+1
Khác biệt so với giả dược (trung bình được hiệu chỉnh [†])	-16 [§]	-23 [§]	
Khoảng tin cậy 95%	(-23, -9)	(-30, -16)	
Đường huyết sau ăn 2 giờ (mg/dL)	N=155	N=155	N=135
Ban đầu (trung bình)	294	296	295
Thay đổi so với ban đầu (trung bình được hiệu chỉnh [†])	-62	-58	-18
Khác biệt so với giả dược (trung bình được hiệu chỉnh [†])	-44 [§]	-40 [§]	
Khoảng tin cậy 95%	(-60, -27)	(-56, -24)	

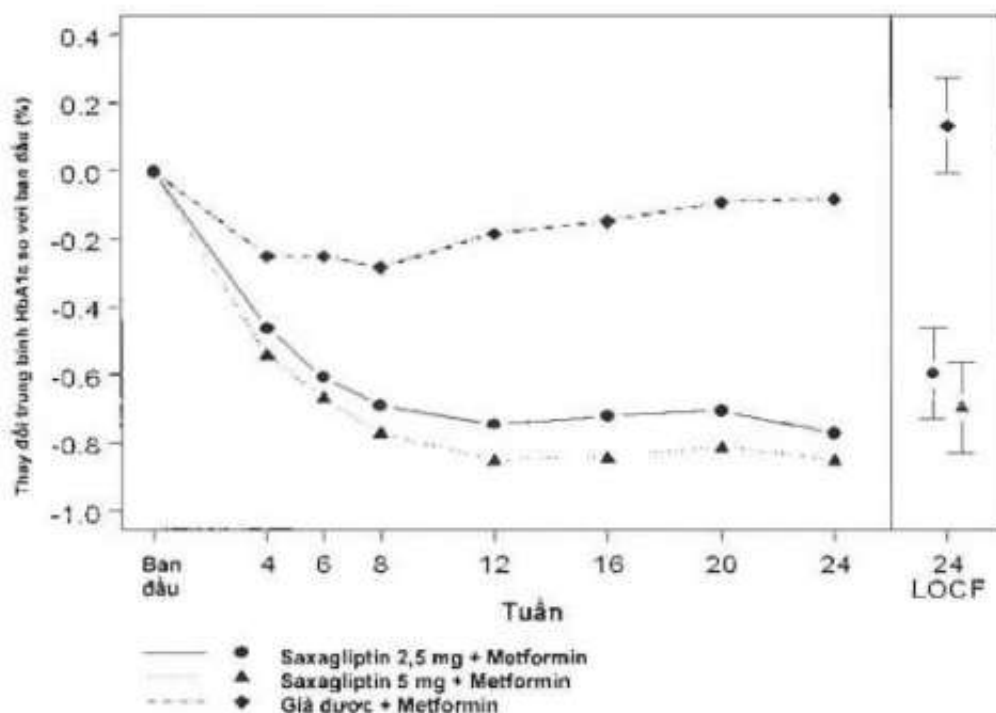
* Dân số dự định điều trị theo lần ghi nhận cuối cùng trong nghiên cứu hoặc lần ghi nhận cuối cùng trước khi sử dụng pioglitazone tăng cường ở những bệnh nhân cần điều trị tăng cường.

[†] Thay đổi trung bình bình phương bé nhất được hiệu chỉnh theo giá trị ban đầu.

[‡] giá trị p <0,0001 so với giả dược + metformin

[§] giá trị p <0,05 so với giả dược + metformin

Hình 1: Thay đổi trung bình chỉ số HbA1c so với ban đầu trong thử nghiệm điều trị phối hợp saxagliptin với metformin phóng thích tức thời có đối chứng với giả dược *



* Bao gồm bệnh nhân có chỉ số ban đầu và chỉ số ở tuần thứ 24

Tuần 24 (LOCF- số liệu tính đến lần ghi nhận cuối cùng) bao gồm dân số dự định điều trị theo lần ghi nhận cuối cùng trong nghiên cứu trước khi sử dụng pioglitazone tăng cường ở những bệnh nhân cần điều trị tăng cường. Thay đổi trung bình so với ban đầu được hiệu chỉnh theo giá trị ban đầu.

Sử dụng Saxagliptin kết hợp với Metformin phóng thích tức thời so với Glipizide kết hợp với Metformin phóng thích tức thời

Trong thử nghiệm 52 tuần có đối chứng, tổng số 858 bệnh nhân đái tháo đường type 2 chưa kiểm soát đường huyết đầy đủ ($6,5\% < \text{HbA1c} \leq 10\%$) với đơn trị liệu metformin phóng thích tức thời được chia ngẫu nhiên, mù đôi vào nhóm sử dụng phối hợp với saxagliptin hoặc glipizide. Yêu cầu bệnh nhân phải đang sử dụng metformin phóng thích tức thời liều ổn định (tối thiểu 1500 mg/ ngày) trong ít nhất 8 tuần trước khi tham gia nghiên cứu.

Bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn chọn bệnh được tham gia vào giai đoạn dẫn nhập 2 tuần, mù đơn, theo chế độ ăn kiêng, luyện tập thể dục và dùng giả dược; trong giai đoạn này bệnh nhân sử dụng metformin phóng thích tức thời (1500-3000 mg tùy theo liều dùng trước khi tham gia nghiên cứu). Sau giai đoạn dẫn nhập, bệnh nhân đủ điều

kiện được dùng ngẫu nhiên saxagliptin 5 mg hoặc glipizide 5 mg phối hợp với liều metformin phóng thích tức thời đang dùng. Bệnh nhân sử dụng glipizide phối hợp với metformin phóng thích tức thời được tăng liều glipizide trong 18 tuần đầu của thử nghiệm đến liều tối đa glipizide 20 mg/ ngày. Tăng liều dựa trên đường huyết đói mục tiêu ≤ 110 mg/dL hoặc liều glipizide dung nạp rồi đa. 50% bệnh nhân điều trị với glipizide được tăng liều đến 20 mg/ ngày; 21% bệnh nhân điều trị với glipizide dùng liều hàng ngày cuối cùng từ 5 mg trở xuống. Liều trung bình hàng ngày cuối cùng của glipizide là 15mg.

Sau 52 tuần điều trị, saxagliptin và glipizide cho thấy mức giảm trung bình HbA1c so với ban đầu tương đương nhau khi sử dụng phối hợp với metformin phóng thích tức thời (Bảng 9). Kết luận này có thể bị giới hạn ở những bệnh nhân có HbA1c ban đầu có khác biệt với chỉ số trong thử nghiệm (91% bệnh nhân có HbA1c ban đầu $< 9\%$).

Từ cân nặng trung bình ban đầu 89 kg, bệnh nhân điều trị với saxagliptin giảm 1,1 kg có khác biệt có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân điều trị với glipizide tăng cân trung bình 1,1 kg ($p < 0,0001$).

Bảng 9: Chỉ số đường huyết ở tuần 52 trong thử nghiệm có đối chứng với Saxagliptin so với Glipizide khi phối hợp với Metformin phóng thích tức thời *

Chỉ số về hiệu quả	Saxagliptin 5 mg + Metformin N=428	Tăng liều Glipizide + Metformin N=430
Hemoglobin A1C (%)	N=423	N=423
Ban đầu (trung bình)	7,7	7,6
Thay đổi so với ban đầu (trung bình được hiệu chỉnh [†])	-0,6	-0,7
Khác biệt so với glipizide + metformin (trung bình được hiệu chỉnh [†])	0,1	
Khoảng tin cậy 95%	(-0,02, 0,2) [‡]	
Đường huyết đói (mg/dL)	N=420	N=420
Ban đầu (trung bình)	162	161
Thay đổi so với ban đầu (trung bình được hiệu chỉnh [†])	-9	-16
Khác biệt so với glipizide + metformin (trung bình được hiệu chỉnh [†])	6	
Khoảng tin cậy 95%	(2, 11) [§]	

* Dân số dự định điều trị theo lần ghi nhận cuối cùng trong nghiên cứu

[†] Thay đổi trung bình bình phương bé nhất được hiệu chỉnh theo giá trị ban đầu.

[‡] Saxagliptin + metformin được xem là không kém hơn so với glipizide + metformin vì giới hạn trên của khoảng tin cậy thấp hơn ngưỡng được định sẵn là 0,35% để xác định tính không kém hơn.

[§] Không kiểm định ý nghĩa thống kê

Sử dụng Saxagliptin phối hợp với Insulin (cùng hoặc không cùng với metformin phóng thích tức thời)

Tổng số 455 bệnh nhân đái tháo đường type 2 tham gia vào thử nghiệm 24 tuần, ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm chứng giả được nhằm đánh giá hiệu quả và an toàn của saxagliptin phối hợp với insulin trên bệnh nhân không kiểm soát đường huyết đầy đủ ($7,5\% \leq \text{HbA1c} \leq 11\%$) với đơn trị liệu insulin (N=141) hoặc insulin phối hợp với metformin phóng thích tức thời liều ổn định (N=314). Yêu cầu bệnh nhân phải đang dùng insulin liều ổn định (≥ 30 đơn vị đến ≤ 150 đơn vị/ ngày) với mức thay đổi $\leq 20\%$ tổng liều hằng ngày trong thời gian ≥ 8 tuần trước khi vào sàng lọc. Bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu sử dụng insulin tác dụng trung bình hoặc kéo dài (insulin nền) hoặc insulin hỗn hợp pha sẵn. Bệnh nhân dùng insulin tác dụng nhanh không được chọn trừ khi insulin tác dụng nhanh là một thành phần của insulin hỗn hợp pha sẵn.

Bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn chọn bệnh tham gia vào giai đoạn dẫn nhập với giả được 4 tuần, mù đơn, theo chế độ ăn kiêng, luyện tập thể dục và vẫn sử dụng insulin (và metformin phóng thích tức thời nếu thích hợp) với liều đang dùng trước khi tham gia thử nghiệm. Sau giai đoạn dẫn nhập, bệnh nhân đủ điều kiện được phân ngẫu nhiên sử dụng phối hợp với saxagliptin 5 mg hoặc với giả được. Liều dùng của thuốc điều trị đái tháo đường được giữ ổn định, nhưng bệnh nhân cần được điều trị tăng cường và cho phép điều chỉnh liều insulin nếu bệnh nhân không đạt mức đường huyết mục tiêu hoặc nếu người nghiên cứu biết được bệnh nhân đã tự tăng liều insulin $> 20\%$. Dữ liệu sau khi điều trị tăng cường không được sử dụng cho các phân tích chính về hiệu quả.

Sau 24 tuần, so với phối hợp giả được, điều trị phối hợp với saxagliptin 5 mg cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa chỉ số HbA1c và đường huyết sau ăn so với ban đầu (Bảng 10). Khi so với giả được, thay đổi trung bình HbA1c ở bệnh nhân dùng saxagliptin 5 mg phối hợp với insulin và saxagliptin 5 mg phối hợp với insulin và metformin phóng thích tức thời là tương đương nhau (tương ứng $-0,4\%$ và $-0,4\%$). Tỷ lệ bệnh nhân ngưng điều trị do không kiểm soát đường huyết hoặc được điều trị tăng cường là 23% ở nhóm dùng saxagliptin và 32% ở nhóm dùng giả được.

Liều insulin trung bình hằng ngày là 53 đơn vị ở bệnh nhân điều trị với saxagliptin 5 mg và 55 đơn vị ở bệnh nhân dùng giả được. Thay đổi trung bình so với ban đầu của liều insulin hằng ngày là 2 đơn vị ở nhóm dùng saxagliptin 5 mg và 5 đơn vị ở nhóm dùng giả được.

Bảng 10: Chỉ số đường huyết ở tuần thứ 24 trong thử nghiệm điều trị phối hợp Saxagliptin với insulin có đối chứng với giả được.*

Chỉ số về hiệu quả	Saxagliptin 5 mg + Insulin (+/- Metformin) N=304	Giả được + Insulin (+/- Metformin) N=151
Hemoglobin A1C (%)	N=300	N=149
Ban đầu (trung bình)	8,7	8,7

Bảng 10:

Chỉ số đường huyết ở tuần thứ 24 trong thử nghiệm điều trị phối hợp Saxagliptin với insulin có đối chứng với giả dược.*

Chỉ số về hiệu quả	Saxagliptin 5 mg + Insulin (+/- Metformin) N=304	Giả dược + Insulin (+/- Metformin) N=151
Thay đổi so với ban đầu (trung bình được hiệu chỉnh [†])	-0,7	-0,3
Khác biệt so với giả dược (trung bình được hiệu chỉnh [†])	-0,4 [‡]	
Khoảng tin cậy 95%	(-0,6, -0,2)	
Tỷ lệ bệnh nhân đạt HbA1c <7%	17% (52/300)	7% (10/149)
Đường huyết đói (mg/dL)	N=300	N=149
Ban đầu (trung bình)	173	173
Thay đổi so với ban đầu (trung bình được hiệu chỉnh [†])	-10	-6
Khác biệt so với giả dược (trung bình được hiệu chỉnh [†])	-4	
Khoảng tin cậy 95%	(-13, 5)	
Đường huyết sau ăn 2 giờ (mg/dL)	N=262	N=129
Ban đầu (trung bình)	251	255
Thay đổi so với ban đầu (trung bình được hiệu chỉnh [†])	-27	-4
Khác biệt so với giả dược (trung bình được hiệu chỉnh [†])	-23 [§]	
Khoảng tin cậy 95%	(-37, -9)	

* Dẫn số dự định điều trị theo lần ghi nhận cuối cùng trong nghiên cứu hoặc lần ghi nhận cuối cùng trước khi sử dụng insulin tăng cường ở những bệnh nhân cần điều trị tăng cường.

[†] Thay đổi trung bình bình phương bé nhất được hiệu chỉnh theo giá trị ban đầu và metformin sử dụng lúc ban đầu.

[‡] giá trị p <0,0001 so với giả dược + insulin

[§] giá trị p <0,05 so với giả dược + insulin

TÍNH TƯƠNG KÝ

Không áp dụng.

HẠN SỬ DỤNG

3 năm kể từ ngày sản xuất.

THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT TRONG BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Viên nén Komboglyze XR 5mg/500mg; 5mg/1000mg: Hộp 4 vỉ x 7 viên nén

NGÀY HIỆU ĐÍNH TOA THUỐC

Tháng 11/2012.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN TRƯỚC KHI DÙNG

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

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN CỦA BÁC SỸ.

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

ĐỀ THUỐC NGOÀI TÂM TAY TRẺ EM.

NHÀ SẢN XUẤT

Bristol-Myers Squibb

4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, Mỹ.

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

Komboglyze is a trademark of Bristol-Myers Squibb company.

© 2011 Bristol-Myers Squibb and AstraZeneca.

GEL:



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh