



MEFOTA 850/50

Viên nén bao phim

Mô hình chi đúng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Số đăng ký: 370057308

Tham khảo ý kiến của bác sỹ hoặc dược sỹ để biết thêm thông tin.

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

1) THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim Mefota 850/50 chứa:

- Thành phần hoạt chất:

Metformin hydrochloride 850 mg

Sitagliptin (dưới dạng sitagliptin phosphate) 50 mg

Thành phần tá dược: Povidone K30, sodium lauryl sulfate, microcrystalline cellulose 112, colloidal silicon dioxide, sodium stearyl fumarate, Opadry 88A265017 Brown (polyvinyl alcohol-part hydrolyzed, talc, titanium dioxide, iron oxide red, iron oxide yellow, GMCC type 1 (glycerol monocaprylocaprate), sodium lauryl sulfate).

2) DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

Mefota 850/50: Viên nén dài bao phim, màu nâu đỏ, một mặt khắc vạch ngang, mặt kia trơn.

3) CHỈ ĐỊNH

Đối với người lớn (từ 18 tuổi trở lên) mắc bệnh đái tháo đường típ 2:

Mefota được chỉ định để hỗ trợ cho chế độ ăn và tập thể dục nhằm cải thiện việc kiểm soát đường huyết ở những người bệnh chưa được kiểm soát đầy đủ khi sử dụng metformin đơn trị liệu ở liều dung nạp tối đa hoặc những người đã được điều trị phối hợp metformin và sitagliptin.

Mefota được chỉ định phối hợp với sulphonylurea (như là liệu pháp phối hợp ba thuốc) để hỗ trợ cho chế độ ăn và tập thể dục ở những người bệnh mà đường huyết chưa được kiểm soát đầy đủ khi sử dụng metformin ở liều dung nạp tối đa và sulphonylurea.

Mefota được chỉ định sử dụng liệu pháp phối hợp ba thuốc với chất chủ vận PPAR γ (như thiazolidinedion) để hỗ trợ cho chế độ ăn và tập thể dục ở những người bệnh mà đường huyết chưa được kiểm soát đầy đủ khi sử dụng metformin ở liều dung nạp tối đa và chất chủ vận PPAR γ .

Mefota cũng được chỉ định kết hợp với insulin (như là liệu pháp phối hợp ba thuốc) để hỗ trợ cho chế độ ăn và tập thể dục nhằm cải thiện việc kiểm soát đường huyết ở người bệnh khi liều ổn định của insulin và metformin đơn trị liệu không thể giúp kiểm soát đường huyết một cách đầy đủ.

4) LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Liều dùng của Mefota trong điều trị đái tháo đường nên được điều chỉnh cho từng cá nhân dựa trên cơ sở phác đồ điều trị hiện tại, hiệu quả và khả năng dung nạp của người bệnh nhưng không vượt quá liều dùng hàng ngày tối đa được khuyến cáo của sitagliptin là 100 mg.

Đối với người lớn (từ 18 tuổi trở lên) có chức năng thận bình thường ($GFR \geq 90$ mL/phút)

Đối với những người bệnh mà đường huyết chưa được kiểm soát đầy đủ khi dùng metformin đơn trị liệu ở liều dung nạp tối đa

Đối với những người bệnh việc kiểm soát đường huyết chưa đầy đủ khi dùng metformin đơn trị liệu, liều khởi đầu thông thường nên dùng là liều metformin đang sử dụng cộng với liều sitagliptin 50 mg x 2 lần/ngày (tổng liều hàng ngày là 100 mg).

Đối với người bệnh chuyển đổi từ sử dụng kết hợp hai thuốc metformin và sitagliptin

Đối với người bệnh chuyển từ sử dụng kết hợp hai thuốc metformin và sitagliptin sang Mefota nên được bắt đầu với liều metformin và sitagliptin đang dùng.

Đối với người bệnh chưa được kiểm soát đầy đủ khi được điều trị kết hợp giữa metformin ở liều dung nạp tối đa và sulphonylurea.

Liều dùng của Mefota cần cung cấp là liều metformin đang sử dụng cùng với liều sitagliptin 50 mg x 2 lần/ ngày (tổng liều 100 mg/ ngày). Khi sử dụng Mefota kết hợp với sulphonylurea, thì nên dùng sulphonylurea ở mức liều thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Đối với những người bệnh việc kiểm soát đường huyết chưa được đầy đủ khi điều trị phối hợp giữa metformin ở liều dung nạp tối đa và một chất chủ vận PPAR γ

Liều dùng của Mefota cần cung cấp là liều metformin đang sử dụng cùng với liều sitagliptin 50 mg x 2 lần/ ngày (tổng liều 100 mg/ ngày).

Đối với người bệnh chưa được kiểm soát đầy đủ khi điều trị phối hợp giữa insulin và metformin ở liều dùng nạp tối đa.

Liều dùng của Mefota cần cung cấp là liều metformin đang sử dụng cùng với liều sitagliptin 50 mg x 2 lần/ ngày (tổng liều 100 mg/ ngày). Khi dùng phối hợp Mefota với insulin, có thể phải dùng liều insulin thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Đối với các liều metformin khác nhau, Mefota có sẵn các hàm lượng là 850 mg metformin hydroclorid hoặc 1000 mg metformin hydroclorid và 50 mg sitagliptin

Tất cả người bệnh nên tiếp tục chế độ ăn theo khuyến nghị với sự phân phối đầy đủ lượng carbohydrat dùng trong ngày.

Đối tượng đặc biệt

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều đối với người bệnh suy thận nhẹ ($GFR \geq 60$ mL/phút). GFR nên được đánh giá trước khi bắt đầu điều trị bằng các thuốc chứa metformin và sau đó ít nhất là mỗi năm một lần. Ở những người bệnh có nguy cơ suy thận tiến triển và ở người cao tuổi, chức năng thận nên được đánh giá thường xuyên hơn, ví dụ: 3 - 6 tháng một lần.

Liều metformin tối đa hàng ngày nên được chia ra thành 2 - 3 liều mỗi ngày. Các yếu tố có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*) nên được đánh giá trước khi xem xét bắt đầu sử dụng metformin ở những người bệnh có $GFR < 60$ mL/phút.

Nếu liều Mefota sẵn có chưa đủ mạnh, nên sử dụng các hoạt chất riêng lẻ thay vì dùng phối hợp liều cố định.

GFR mL/phút	Metformin	Sitagliptin
60-89	Liều tối đa hàng ngày là 3000 mg. Giảm liều có thể được xem xét liên quan đến việc suy giảm chức năng thận.	Liều tối đa hàng ngày là 100 mg.

45-59	Liều tối đa hàng ngày là 2000 mg. Liều khởi đầu nhiều nhất là bằng một nửa liều tối đa.	Liều tối đa hàng ngày là 100 mg.
30-44	Liều tối đa hàng ngày là 1000 mg. Liều khởi đầu nhiều nhất là bằng một nửa liều tối đa.	Liều tối đa hàng ngày là 50 mg.
< 30	Chống chỉ định metformin.	Liều tối đa hàng ngày là 25 mg.

Suy gan

Mefota không được dùng cho người bệnh có suy gan (xem phần *Đặc tính dược động học*).

Người cao tuổi (từ 65 tuổi trở lên)

Vì metformin và sitagliptin được bài tiết qua thận, nên thận trọng khi sử dụng Mefota ở người cao tuổi. Cần theo dõi chức năng thận để hỗ trợ phòng ngừa nhiễm toan lactic do metformin, đặc biệt ở người cao tuổi (xem phần *Chống chỉ định* và phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Trẻ em (dưới 18 tuổi)

Không nên dùng Mefota cho trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến 17 tuổi vì không đủ hiệu quả. Dữ liệu hiện có sẵn-được mô tả trong các phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*, *Đặc tính Dược lực học* và *Đặc tính Dược động học*. Dữ liệu hiện có chưa được nghiên cứu ở người bệnh nhi dưới 10 tuổi.

Ngừng sử dụng Mefota khi thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang có chứa iod

Trên những bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng 30 – 60 mL/phút/1,73m², trên những bệnh nhân có tiền sử bệnh lý về gan, nghiện rượu hoặc suy tim, hoặc trên những bệnh nhân sẽ sử dụng thuốc cản quang chứa iod qua đường động mạch, ngừng Mefota trước hoặc tại thời điểm thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang chứa iod. Đánh giá lại chỉ số eGFR sau khi chiếu chụp 48 giờ, sử dụng lại Mefota nếu chức năng thận ổn định.

Cách dùng

Mefota nên được dùng hai lần mỗi ngày trong bữa ăn để giảm các tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa của metformin.

5) CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mefota được chống chỉ định ở những người bệnh:

- Quá mẫn với các hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*);
- Nhiễm toan chuyển hóa cấp tính hoặc mạn tính ở bất kỳ loại nào (như nhiễm toan lactic, nhiễm toan ceton do đái tháo đường);
- Tiền hôn mê đái tháo đường;
- Suy thận nặng ($GFR < 30$ mL/phút) (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*);
- Các tình trạng cấp tính có khả năng thay đổi chức năng thận như: mất nước, nhiễm trùng nặng, sốc, sử dụng thuốc cản quang có iod đường tiêm tĩnh mạch (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*);
- Bệnh cấp tính hoặc mạn tính có thể gây thiếu oxy mô như: suy tim hoặc suy hô hấp, nhồi máu cơ tim gần đây, sốc;
- Suy gan;
- Nhiễm độc rượu cấp tính, nghiện rượu;
- Phụ nữ đang cho con bú.

6) CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Chung

Mefota không được dùng cho người bệnh đái tháo đường týp 1 và không được dùng để điều trị nhiễm toan ceton do đái tháo đường.

Viêm tụy cấp

Sử dụng chất ức chế DPP-4 có liên quan đến nguy cơ phát triển viêm tụy cấp tính. Cần hướng dẫn cho người bệnh về triệu chứng đặc trưng của viêm tụy cấp như: đau bụng dữ dội, dai dẳng. Tình trạng viêm tụy được phục hồi đã được quan sát thấy sau khi ngừng sử dụng sitagliptin (có hoặc không có điều trị hỗ trợ), nhưng rất hiếm trường hợp viêm tụy hoại tử hoặc xuất huyết và/hoặc tử vong đã được báo cáo. Nếu có nghi ngờ viêm tụy, nên ngưng dùng Mefota và các thuốc khác có khả năng bị nghi ngờ; nếu viêm tụy cấp được xác nhận, không nên bắt đầu dùng lại Mefota. Cần thận trọng với những người bệnh có tiền sử viêm tụy.

Nhiễm toan lactic

Nhiễm toan lactic, một biến chứng chuyển hóa hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, thường xảy ra khi suy giảm chức năng thận cấp tính hoặc bệnh tim mạch hoặc nhiễm trùng huyết. Quá trình giám sát hậu mãi đã ghi nhận nhiều ca nhiễm toan lactic liên quan đến metformin, bao gồm cả

trường hợp tử vong, giảm thân nhiệt, tụt huyết áp, loạn nhịp chậm kéo dài. Sự tích lũy metformin xảy ra khi suy giảm chức năng thận cấp tính và làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic. Trong trường hợp mất nước (nôn mửa nhiều, tiêu chảy, sốt hoặc giảm lượng nước uống vào), nên tạm thời ngừng metformin và liên hệ với bác sĩ hoặc dược sĩ.

Các thuốc có thể làm suy giảm chức năng thận cấp tính (như thuốc hạ huyết áp, thuốc lợi tiểu và NSAID) nên được sử dụng thận trọng ở những người bệnh được điều trị bằng metformin. Các yếu tố nguy cơ khác của nhiễm toan lactic là suy thận, từ 65 tuổi trở lên, có thực hiện chiếu chụp sử dụng thuốc cản quang, phẫu thuật và thực hiện các thủ thuật khác, tình trạng thiếu oxy hít vào (ví dụ suy tim sung huyết cấp), uống quá nhiều rượu, suy gan, bệnh đái tháo đường chưa được kiểm soát đường huyết đầy đủ, nhiễm ceton, nhịn ăn kéo dài và bất kỳ tình trạng nào liên quan đến tình trạng thiếu oxy, cũng như sử dụng đồng thời các sản phẩm thuốc có thể gây nhiễm toan lactic (xem phần *Chống chỉ định* và phần *Tương tác và tương kỵ của thuốc*).

Các biện pháp giảm thiểu nguy cơ và xử trí nhiễm toan lactic liên quan đến Mefota ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao được trình bày chi tiết trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc (mục *Liều dùng và cách dùng*, *Chống chỉ định*, *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Tương tác và tương kỵ của thuốc*).

Người bệnh và/hoặc người chăm sóc phải được hướng dẫn về nguy cơ nhiễm toan lactic. Nhiễm toan lactic được đặc trưng bởi chứng khó thở do nhiễm acid, đau bụng, đau cơ, suy hô hấp, chuột rút cơ, suy nhược và hạ thân nhiệt, sau đó là hôn mê. Trong trường hợp có các triệu chứng nghi ngờ, người bệnh nên ngừng dùng metformin và tới gặp bác sĩ ngay lập tức. Ở những bệnh nhân đã điều trị với Mefota, 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 Mefota đã bị tích lũy (metformin hydrochloride 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. Các phát hiện cận lâm sàng dùng để chẩn đoán là giảm pH máu (< 7,35), tăng nồng độ lactat trong huyết tương (> 5 mmol/L) và tăng khoảng trống anion (không có bằng chứng của keto niệu hoặc keto máu), tăng tỷ lệ lactat/ pyruvat và nồng độ metformin huyết tương nói chung tăng > 5 µg/mL.

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 thuốc 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 Mefota, những khuyến cáo nhằm giúp giảm thiểu nguy cơ và xử trí tình trạng toan lactic liên quan đến Mefota, cụ thể như sau:

Suy thận: Những ca nhiễm toan lactic liên quan đến Mefota trong quá trình giám sát thuốc hậu mãi xảy ra chủ yếu trên những bệnh nhân bị suy thận nặng. Nguy cơ tích lũy metformin và nhiễm toan lactic liên quan đến metformin tăng lên theo mức độ nghiêm trọng của suy thận bởi metformin được thải trừ chủ yếu qua thận. GFR nên được đánh giá trước khi bắt đầu điều trị và thường xuyên sau đó (xem phần *Liều dùng, cách dùng*). Mefota được chống chỉ định ở những người bệnh có $GFR < 30$ mL/phút và không khuyến cáo khởi đầu điều trị bằng Mefota ở bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng $30 - 45$ mL/phút/ $1,73m^2$. Nên tạm ngừng sử dụng trong những điều kiện có khả năng làm thay đổi chức năng thận hay bệnh nhân đang sử dụng mefota và có eGFR giảm xuống dưới 45 mL/phút/ $1,73m^2$, đánh giá nguy cơ – lợi ích của việc tiếp tục phác đồ (xem phần *Chống chỉ định*).

Tương tác thuốc: Sử dụng đồng thời Mefota với một số thuốc có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến metformin. 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 lớn 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: Sử dụng thuốc cản quang có iod đường tiêm tĩnh mạch có thể dẫn đến bệnh thận do thuốc cản quang, kết quả là tích tụ metformin và tăng nguy cơ nhiễm toan lactic. Nên ngừng dùng Mefota trước hoặc tại thời điểm tiến hành thủ thuật chẩn đoán hình ảnh và không bắt đầu lại cho đến ít nhất 48 giờ sau đó, với điều kiện chức năng thận đã được đánh giá lại và xác định đã ổn định (xem phần *Chống chỉ định* và phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Phẫu thuật hoặc các thủ thuật khác: Sự lưu giữ thức 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 Mefota khi bệnh nhân bị giới hạn lượng thức ăn và dịch nạp vào.

Tình trạng giảm oxy hít vào: Quá trình theo dõi hậu mãi đã ghi nhận một số ca nhiễm toan lactic liên quan đến Mefota xảy ra trong bệnh cảnh suy tim sung huyết cấp (đặc biệt khi

có kèm theo giảm tưới máu và giảm oxy huyết). Trụy tim 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 nitor huyết trước thận. Khi những biến cố này xảy ra, ngừng Mefota.

Uống rượu: Rượu có khả năng ảnh hưởng đến tác động 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 Mefota.

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 Mefota trên những bệnh nhân đã được chẩn đoán bệnh gan qua bằng chứng xét nghiệm hoặc lâm sàng.

Chức năng thận

GFR nên được đánh giá trước khi bắt đầu điều trị và thường xuyên sau đó (xem phần *Liều dùng, cách dùng*). Mefota được chống chỉ định ở những người bệnh có GFR < 30 mL/phút và nên tạm ngừng sử dụng trong những điều kiện có khả năng làm thay đổi chức năng thận (xem phần *Chống chỉ định*).

Hạ đường huyết

Người bệnh dùng Mefota kết hợp với sulphonylurea hoặc với insulin có thể có nguy cơ bị hạ đường huyết. Do đó, có thể cần giảm liều sulphonylurea hoặc insulin.

Phản ứng quá mẫn

Các báo cáo sau khi thuốc ra thị trường về phản ứng quá mẫn nghiêm trọng ở người bệnh được điều trị bằng sitagliptin đã được ghi nhận. Những phản ứng này bao gồm sốc phản vệ, phù mạch và tình trạng da tróc vảy bao gồm hội chứng Stevens-Johnson. Các phản ứng này khởi phát trong vòng 3 tháng đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị bằng sitagliptin, một số báo cáo xuất hiện sau liều đầu tiên. Nếu nghi ngờ gặp phản ứng quá mẫn, nên ngừng dùng Mefota, đánh giá các nguyên nhân tiềm ẩn khác của biến cố và điều trị thay thế cho bệnh đái tháo đường nên được áp dụng (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Bệnh pemphigoid bong nước

Đã có những báo cáo sau khi ra thị trường về pemphigoid bong nước ở những người bệnh dùng thuốc ức chế DPP-4 bao gồm sitagliptin. Nếu nghi ngờ pemphigoid bong nước, nên ngừng dùng Mefota.

Phẫu thuật

Phải ngừng dùng Mefota tại thời điểm phẫu thuật được gây mê toàn thân, gây tê tùy sống hoặc gây tê ngoài màng cứng. Việc sử dụng lại Mefota không được sớm hơn 48 giờ sau khi phẫu thuật hoặc việc ăn uống lại bằng đường miệng, chức năng thận đã được đánh giá lại và cho thấy ổn định.

Sử dụng thuốc cản quang có iod

Sử dụng thuốc cản quang có iod đường tiêm tĩnh mạch có thể dẫn đến bệnh thận do thuốc cản quang, kết quả là tích tụ metformin và tăng nguy cơ nhiễm toan lactic. Nên ngừng dùng Mefota trước hoặc tại thời điểm tiến hành thủ thuật chẩn đoán hình ảnh và không bắt đầu lại cho đến ít nhất 48 giờ sau đó, với điều kiện chức năng thận đã được đánh giá lại và xác định đã ổn định (xem phần *Chống chỉ định* và phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Thay đổi tình trạng lâm sàng của người bệnh đái tháo đường týp 2 đã được kiểm soát trước đó

Người bệnh đái tháo đường týp 2 đã được kiểm soát tốt trước đó bằng Mefota có kết quả xét nghiệm cận lâm sàng bất thường hoặc bệnh lý lâm sàng (đặc biệt là bệnh mơ hồ, chưa được xác định rõ) nên được đánh giá ngay để tìm bằng chứng nhiễm toan ceton hoặc nhiễm toan lactic. Việc đánh giá nên bao gồm các chất điện giải và ceton huyết thanh, đường huyết và nếu được chỉ định, nồng độ pH máu, lactat, pyruvat và metformin. Nếu xảy ra nhiễm toan ở một trong hai dạng, phải ngừng điều trị ngay lập tức và bắt đầu các biện pháp phục hồi thích hợp khác.

Cảnh báo và thận trọng của metformin

Chức năng tim

Người bệnh suy tim có nhiều nguy cơ bị thiếu oxy và suy thận. Ở những người bệnh bị suy tim mạn tính ổn định, có thể dùng metformin với việc theo dõi thường xuyên chức năng tim và thận.

Chống chỉ định metformin ở những người bệnh suy tim cấp tính và không ổn định.

Suy tim

Mối liên quan giữa điều trị bằng chất ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) và suy tim đã được quan sát thấy trong kết quả của các thử nghiệm về tim mạch đối với hai thuốc khác trong nhóm chất ức chế DPP-4. Các thử nghiệm này đánh giá trên người bệnh đái tháo đường týp 2 và xơ vữa động mạch.

Cần cân nhắc về rủi ro và lợi ích của Mefota trước khi bắt đầu điều trị ở những người bệnh có nguy cơ suy tim, chẳng hạn như những người có tiền sử suy tim và tiền sử suy thận, đồng thời cần theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của suy tim trong quá trình điều trị. Tư vấn cho người bệnh các triệu chứng đặc trưng của suy tim và người bệnh cần phải thông báo ngay nếu xảy ra các triệu chứng đó. Nếu bệnh suy tim tiến triển, cần đánh giá và quản lý theo các tiêu chuẩn chăm sóc hiện hành và cân nhắc việc ngừng sử dụng Mefota.

Natri

Mefota chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trong mỗi viên, do đó về cơ bản sản phẩm không chứa natri.

7) SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ PHỤ NỮ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng sitagliptin trên phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản ở liều cao của sitagliptin.

Có dữ liệu hạn chế cho thấy việc sử dụng metformin ở phụ nữ có thai không làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh. Các nghiên cứu trên động vật với metformin không chỉ ra các tác dụng không mong muốn đối với quá trình mang thai, phát triển phôi hoặc bào thai, sinh con hoặc phát triển sau khi sinh.

Mefota không nên được sử dụng trong khi mang thai. Nếu người bệnh muốn có thai hoặc nếu có thai, nên ngừng điều trị và chuyển sang điều trị bằng insulin càng sớm càng tốt.

Phụ nữ cho con bú

Không có nghiên cứu nào trên động vật đang cho con bú đã được thực hiện với phối hợp thuốc này. Trong các nghiên cứu được thực hiện với các hoạt chất riêng lẻ, cả metformin và sitagliptin đều được bài tiết qua sữa của chuột đang cho con bú. Metformin được bài tiết qua sữa mẹ với một lượng nhỏ. Vẫn chưa biết liệu sitagliptin có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do đó không được dùng Mefota cho phụ nữ đang cho con bú (xem phần *Chống chỉ định*).

Khả năng sinh sản

Dữ liệu trên động vật không cho thấy việc điều trị bằng sitagliptin ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở nam và nữ. Dữ liệu trên người còn đang thiếu.

8) ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

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

Ngoài ra, người bệnh cần được cảnh báo về nguy cơ hạ đường huyết khi dùng Mefota kết hợp với sulphonylurea hoặc với insulin.

9) TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Việc dùng đồng thời nhiều liều metformin (1000 mg x 2 lần/ngày) và sitagliptin (50 mg x 2 lần/ngày) không làm thay đổi đáng kể dược động học của sitagliptin hoặc metformin ở người bệnh đái tháo đường type 2.

Các nghiên cứu về tương tác dược động học của Mefota chưa được thực hiện. Tuy nhiên, các nghiên cứu như vậy đã được thực hiện với các hoạt chất riêng lẻ là metformin và sitagliptin.

Không nên sử dụng đồng thời

Rượu

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

Các thuốc cản quang chứa iod

Nên ngưng dùng Mefota trước hoặc tại thời điểm tiến hành thủ thuật chẩn đoán hình ảnh và không được sử dụng lại cho đến ít nhất 48 giờ sau đó, miễn là chức năng thận đã được đánh giá lại và được xác nhận là ổn định (xem phần *Chống chỉ định* và phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời

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

Thuốc chủ vận β_2 Glucocorticoid (dùng đường toàn thân và tại chỗ) và thuốc lợi tiểu có hoạt tính tăng đường huyết nội tại. Người bệnh nên được thông báo và theo dõi đường huyết thường xuyên hơn, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị bằng các thuốc này. Nếu cần, nên hiệu chỉnh liều của



thuốc chống tăng đường huyết trong quá trình điều trị với sản phẩm thuốc khác và khi ngừng sử dụng.

Thuốc ức chế men chuyển có thể làm giảm nồng độ đường huyết. Nếu cần, nên điều chỉnh liều của thuốc điều trị đái tháo đường trong khi điều trị với thuốc khác và khi ngừng sử dụng thuốc này.

Ảnh hưởng của các thuốc khác đối với metformin

Metformin cũng là chất nền của chất vận chuyển cation hữu cơ OCT1 và OCT2.

Nếu sử dụng đồng thời metformin với:

- Các chất ức chế OCT1 (chẳng hạn như verapamil) có thể làm giảm hiệu quả của metformin.
- Các chất cảm ứng OCT1 (như rifampicin) có thể làm tăng hiệu quả và tăng sự hấp thu ở đường tiêu hóa của metformin.
- Các chất ức chế OCT2 (như cimetidin, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) có thể làm giảm thải trừ metformin qua thận và do đó dẫn đến tăng nồng độ metformin trong huyết tương.
- Các chất ức chế cả OCT1 và OCT2 (như crizotinib, olaparib) có thể làm thay đổi hiệu quả và thải trừ qua thận của metformin.

Do đó, cần thận trọng, đặc biệt ở người bệnh có suy thận, khi dùng đồng thời các thuốc này với metformin, vì nồng độ metformin trong huyết tương có thể tăng lên. Nếu cần, có thể điều chỉnh liều dùng của metformin khi các thuốc ức chế/cảm ứng OCT có thể làm thay đổi hiệu quả của metformin.

Ảnh hưởng của các thuốc khác đối với sitagliptin

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

Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng enzym chính chịu trách nhiệm chuyển hóa giới hạn của sitagliptin là CYP3A4, có sự hỗ trợ của CYP2C8. Ở những người bệnh có chức năng thận bình thường, chuyển hóa, bao gồm cả qua CYP3A4, chỉ đóng một vai trò nhỏ trong việc thanh thải sitagliptin. Chuyển hóa có thể đóng vai trò quan trọng hơn trong việc loại bỏ sitagliptin ở người bệnh suy thận nặng hoặc suy thận giai đoạn cuối (ESRD). Vì lý do này, có thể các chất ức chế CYP3A4 mạnh (như ketoconazol, itraconazol, ritonavir, clarithromycin) có thể làm thay đổi dược động học của sitagliptin ở người bệnh suy thận nặng hoặc suy thận giai đoạn cuối (ESRD). Tác dụng của các chất ức chế CYP3A4 mạnh trên người bệnh suy thận chưa được đánh giá trong nghiên cứu lâm sàng.

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

Ciclosporin: Một nghiên cứu đã được thực hiện để đánh giá ảnh hưởng của ciclosporin (một chất ức chế mạnh p-glycoprotein) đối với dược động học của sitagliptin. Sử dụng đồng thời một liều uống duy nhất sitagliptin 100 mg và một liều uống duy nhất 600 mg ciclosporin làm tăng AUC và C_{max} của sitagliptin tương ứng lần lượt khoảng 29 % và 68 %. Những thay đổi này trong dược động học của sitagliptin không được coi là có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Độ thanh thải của sitagliptin qua thận không bị thay đổi đáng kể. Do đó, các tương tác có ý nghĩa sẽ không được dự đoán với các chất ức chế p-glycoprotein khác.

Ảnh hưởng của sitagliptin đối với các thuốc khác

Digoxin: Sitagliptin gây ảnh hưởng ít đến nồng độ digoxin trong huyết tương. Sau khi dùng đồng thời 0,25 mg digoxin với 100 mg sitagliptin mỗi ngày, dùng trong 10 ngày, AUC huyết tương của digoxin tăng trung bình 11 % và C_{max} huyết tương tăng trung bình là 18 %. Không khuyến cáo điều chỉnh liều của digoxin. Tuy nhiên, những người bệnh có nguy cơ ngộ độc digoxin nên được theo dõi khi sử dụng đồng thời sitagliptin và digoxin.

Dữ liệu *in vitro* cho thấy sitagliptin không ức chế cũng như không gây cảm ứng isoenzym CYP450. Trong các nghiên cứu lâm sàng, sitagliptin không làm thay đổi đáng kể dược động học của metformin, glyburid, simvastatin, rosiglitazon, warfarin hoặc thuốc tránh thai, bằng chứng *in vivo* được cung cấp để thấy xu hướng tương tác thấp với các chất nền của CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 và chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT). Sitagliptin có thể là một chất ức chế nhẹ p-glycoprotein trên *in vivo*.

Tương kỵ của thuốc

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

10) TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Chưa có thử nghiệm lâm sàng điều trị nào được thực hiện với Mefota tuy nhiên tương đương sinh học của Mefota với việc sử dụng đồng thời metformin, sitagliptin và việc sử dụng viên phối hợp cố định liều metformin và sitagliptin đã được chứng minh.

Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng bao gồm viêm tụy và phản ứng quá mẫn đã được báo cáo. Hạ đường huyết đã được báo cáo khi dùng kết hợp với sulphonylurea (13,8 %) và insulin (10,9 %)

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây là thuật ngữ ưu tiên theo phân loại hệ thống cơ quan và tần suất tuyệt đối (Bảng 1). Quy ước sau đây đã được sử dụng: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$); rất hiếm gặp ($< 1/10000$) và chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Bảng 1: Tần suất các tác dụng không mong muốn được xác định từ các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với giả dược về metformin và sitagliptin đơn trị liệu, và kinh nghiệm sau khi ra thị trường

Hệ cơ quan	Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$)	Hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$)	Chưa biết
Rối loạn hệ bạch huyết và máu			Giảm tiểu cầu	
Rối loạn hệ miễn dịch				Các phản ứng quá mẫn bao gồm phản ứng phản vệ ^{*,†} .
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa	Hạ đường huyết [†] .			
Rối loạn hệ thần kinh		Ngủ gà		
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất				Bệnh phổi kẽ [*] .
Rối loạn hệ tiêu hóa	Buồn nôn, đầy hơi, nôn	Tiêu chảy, táo bón, đau bụng trên		Viêm tụy cấp ^{*,†,‡} , viêm tụy hoại tử và xuất huyết có

				hoặc không có từ vong ^{*,†} .
Rối loạn da và mô dưới da		Ngứa [*] .		Phù mạch ^{*,†} , phát ban ^{*,†} , mề đáy ^{*,†} , viêm mạch ở da ^{*,†} , tình trạng da tróc vảy bao gồm hội chứng Stevens- Johnson ^{*,†} , bệnh bọng nước dạng pemphigoid [*]
Rối loạn cơ xương và mô liên kết				Đau khớp [*] , đau cơ [*] , đau ở các chi [*] , đau lưng [*] , bệnh khớp [*] .
Rối loạn thận và tiết niệu				Suy giảm chức năng thận [*] , suy thận cấp tính [*] .

* Các phản ứng không mong muốn được thu thập sau khi thuốc ra thị trường.

† Xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*

‡ Xem Nghiên cứu về an toàn tim mạch của TECOS bên dưới.

Mô tả các tác dụng không mong muốn đã được lựa chọn

Một số tác dụng không mong muốn được ghi nhận thường xuyên hơn trong các nghiên cứu sử dụng kết hợp metformin và sitagliptin với các thuốc điều trị đái tháo đường khác so với các nghiên cứu chỉ sử dụng metformin và sitagliptin đơn trị liệu. Bao gồm hạ đường huyết (rất thường gặp với sulphonylurea hoặc insulin), táo bón (thường gặp với sulphonylurea), phù ngoại vi (thường gặp với pioglitazon), nhức đầu và khô miệng (ít gặp với insulin).

Metformin

Các triệu chứng trên tiêu hóa được báo cáo rất thường gặp trong các nghiên cứu lâm sàng và việc sử dụng metformin sau khi đưa ra thị trường. Các triệu chứng như buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng và chán ăn xảy ra thường xuyên nhất khi bắt đầu điều trị và tự hồi phục trong

hầu hết các trường hợp. Các tác dụng không mong muốn khác liên quan đến metformin bao gồm vị kim loại (thường gặp); nhiễm toan lactic, rối loạn chức năng gan, viêm gan, mày đay, ban đỏ và ngứa (rất hiếm gặp). Điều trị lâu dài bằng metformin có liên quan đến việc giảm hấp thu vitamin B12, rất hiếm khi dẫn đến thiếu hụt vitamin B12 đáng kể về mặt lâm sàng (ví dụ, thiếu máu hồng cầu khổng lồ).

Sitagliptin

Trong các nghiên cứu đơn trị liệu của sitagliptin 100 mg x 1 lần/ ngày so với giả dược, các tác dụng không mong muốn được báo cáo là nhức đầu, hạ đường huyết, táo bón và chóng mặt.

Trong số những người bệnh này, các tác dụng không mong muốn được báo cáo bất kể mối quan hệ nhân quả với thuốc có tỷ lệ ít nhất 5 % bao gồm nhiễm trùng đường hô hấp trên và viêm mũi họng. Ngoài ra, viêm xương khớp và đau ở các chi được báo cáo với tần suất ít gặp (ở những người sử dụng sitagliptin cao hơn 0,5 % so với nhóm chứng).

Trẻ em

Trong các thử nghiệm lâm sàng ở người bệnh nhi mắc bệnh đái tháo đường týp 2 từ 10 đến 17 tuổi, thông tin về tác dụng không mong muốn nhìn chung là tương tự như ở người lớn. Ở những người bệnh nhi đang sử dụng hoặc không sử dụng insulin, sitagliptin có thể làm tăng nguy cơ hạ đường huyết.

Nghiên cứu về an toàn tim mạch của TECOS

Thử nghiệm đánh giá kết quả tim mạch với Sitagliptin (TECOS) bao gồm 7332 người bệnh được điều trị bằng sitagliptin, 100 mg mỗi ngày (hoặc 50 mg mỗi ngày nếu eGFR ban đầu là ≥ 30 và < 50 mL/phút/1,73 m²), và 7339 người bệnh được điều trị bằng giả dược trong nhóm dân số phân bố ngẫu nhiên ban đầu. Cả hai phương pháp điều trị đã được thêm vào chế độ chăm sóc thông thường nhằm kiểm soát chỉ số HbA1c theo tiêu chuẩn khu vực và yếu tố nguy cơ tim mạch. Tỷ lệ chung của các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng ở người bệnh dùng sitagliptin tương tự như ở người bệnh dùng giả dược.

Trong nhóm dân số phân bố ngẫu nhiên ban đầu, những người bệnh đang sử dụng insulin và/hoặc sulfonylurea ban đầu, tỷ lệ hạ đường huyết nghiêm trọng là 2,7 % ở người bệnh điều trị bằng sitagliptin và 2,5 % ở người bệnh được điều trị bằng giả dược; trong số những người bệnh không sử dụng insulin và/hoặc sulfonylurea ban đầu, tỷ lệ hạ đường huyết nặng là 1,0 % ở người bệnh điều trị bằng sitagliptin và 0,7 % ở người bệnh được điều trị bằng giả dược. Tỷ lệ viêm tụy đã được xác nhận là 0,3 % ở người bệnh được điều trị bằng sitagliptin và 0,2 % ở người bệnh được điều trị bằng giả dược.



Nếu bạn nhận thấy bất kỳ tác dụng không mong muốn nào trở nên nghiêm trọng hơn hoặc nếu như bạn nhận thấy bất kỳ tác dụng không mong muốn nào không được đề cập trong tờ hướng dẫn sử dụng này, vui lòng thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn.

11) QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên những người khỏe mạnh, các liều đơn lên đến 800 mg sitagliptin đã được sử dụng. Khoảng QT hiệu chỉnh (QTc) kéo dài rất ít, không được coi là có liên quan về mặt lâm sàng, đã được quan sát thấy trong một nghiên cứu với liều 800 mg sitagliptin. Không có nghiên cứu về liều trên 800 mg trong các nghiên cứu lâm sàng. Trong các nghiên cứu đa liều ở giai đoạn I, không có tác dụng không mong muốn lâm sàng liên quan đến liều lượng được quan sát với sitagliptin ở liều lên đến 600 mg mỗi ngày, trong thời gian 10 ngày và 400 mg mỗi ngày, trong thời gian 28 ngày.

Quá liều lớn với metformin (hoặc đồng thời tồn tại nguy cơ nhiễm toan lactic) có thể dẫn đến nhiễm toan lactic, đây là một trường hợp cấp cứu y tế và phải được điều trị tại bệnh viện. Phương pháp hiệu quả nhất để loại bỏ lactat và metformin là thẩm phân máu.

Cách xử trí

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 loại bỏ được sitagliptin hay không.

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

12) ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc dùng cho bệnh đái tháo đường, phối hợp thuốc uống hạ đường huyết đường uống.

Mã ATC: A10BD07

Mefota kết hợp hai hoạt chất điều trị đái tháo đường có cơ chế tác động bổ sung cho nhau để cải thiện việc kiểm soát đường huyết ở người bệnh đái tháo đường type 2 là metformin hydroclorid là một chất thuộc nhóm biguanid và sitagliptin phosphate là chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4).

Metformin

Cơ chế tác động

Metformin là một biguanid có tác dụng hạ đường huyết, làm hạ glucose huyết tương cả cơ bản và sau ăn. Nó không kích thích tiết insulin do đó không gây hạ đường huyết.

Metformin có thể tác động thông qua ba cơ chế:

- Giảm sản xuất glucose ở gan bằng cách ức chế quá trình tân tạo glucose và quá trình phân giải glycogen.
- Ở cơ thì làm tăng độ nhạy insulin vừa phải giúp cải thiện sự hấp thu và sử dụng glucose ở ngoại biên.
- Làm chậm quá trình hấp thu glucose ở ruột.

Metformin kích thích tổng hợp glycogen nội bào bằng cách tác động lên enzyme glycogen synthase. Metformin làm tăng khả năng vận chuyển của các chất vận chuyển glucose qua màng đặc hiệu (GLUT-1 và GLUT-4).

Sự an toàn và hiệu quả lâm sàng

Ở người, độc lập với tác dụng hạ đường huyết, metformin có tác dụng có lợi trong chuyển hóa lipid. Điều này đã được chứng minh ở liều điều trị trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, trung hạn hoặc dài hạn: metformin làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần, LDLc và triglycerid.

Nghiên cứu tiến cứu ngẫu nhiên (UKPDS) đã xác định lợi ích lâu dài của việc kiểm soát đường huyết tích cực ở bệnh đái tháo đường type 2. Phân tích kết quả đối với những người bệnh thừa cân được điều trị bằng metformin sau khi thất bại với biện pháp ăn kiêng đơn thuần cho thấy:

- Giảm đáng kể nguy cơ tuyệt đối của bất kỳ biến chứng nào liên quan đến bệnh đái tháo đường ở nhóm metformin (29,8 biến cố/ 1000 người bệnh/năm) so với chỉ ăn kiêng (43,3 biến cố/ 1000 người bệnh/năm), $p = 0,0023$, và so với sulphonylurea và insulin kết hợp nhóm đơn trị liệu (40,1 biến cố/ 1000 người bệnh/năm), $p = 0,0034$.
- Giảm đáng kể nguy cơ tuyệt đối của bất kỳ tỷ lệ tử vong liên quan đến bệnh đái tháo đường: metformin 7,5 biến cố/ 1000 người bệnh/năm, chế độ ăn kiêng đơn thuần 12,7 biến cố/ 1000 người bệnh/năm, $p = 0,017$.
- Giảm đáng kể nguy cơ tử vong tổng thể tuyệt đối: metformin 13,5 biến cố/ 1000 người bệnh/năm so với chế độ ăn kiêng đơn thuần 20,6 biến cố/ 1000 người bệnh/năm, ($p = 0,011$), và so với nhóm đơn trị liệu sulphonylurea và insulin 18,9 biến cố/ 1000 người bệnh/năm ($p = 0,021$).

- Giảm đáng kể nguy cơ tuyệt đối của nhồi máu cơ tim: metformin 11 biến cố/ 1000 người bệnh/năm, chỉ chế độ ăn kiêng 18 biến cố/ 1000 người bệnh/năm, ($p = 0,01$).

Sitagliptin

Cơ chế tác động

Sitagliptin phosphate là một thuốc điều trị đái tháo đường týp 2 đường uống có hoạt tính ức chế mạnh và chọn lọc cao trên enzym dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4). Các chất ức chế DPP-4 là nhóm thuốc hoạt động như là chất tăng cường incretin. Bằng cách ức chế enzym DPP-4, sitagliptin làm tăng nồng độ của hai hormon incretin có hoạt tính, bao gồm peptide 1 giống glucagon (glucagon-like peptide-1-GLP-1) và polypeptide kích thích tiết insulin phụ thuộc glucose (glucose-dependent insulintropic polypeptide - GIP). Các incretin là thành phần của hệ thống nội sinh, tham gia vào điều hòa sinh lý tình trạng ổn định glucose nội môi. 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. GLP-1 làm giảm bài tiết glucagon từ các tế bào alpha của tuyến tụy, dẫn đến giảm sản xuất glucose ở gan. Khi nồng độ glucose trong máu thấp, không làm tăng sự phóng thích insulin và không ức chế tiết glucagon. 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. Sitagliptin khác về cấu trúc hóa học và tác dụng dược lý so với các chất tương tự GLP-1, insulin, sulphonylurea hoặc meglitinid, biguanid, chất chủ vận PPAR γ , chất ức chế alpha-glucosidase và chất tương tự amylin.

Trong một nghiên cứu kéo dài hai ngày ở những đối tượng khỏe mạnh, chỉ riêng sitagliptin đã làm tăng nồng độ GLP-1 có hoạt tính, trong khi metformin đơn độc làm tăng nồng độ GLP-1 có hoạt tính và toàn phần. Sử dụng đồng thời sitagliptin và metformin làm tăng ảnh hưởng lên nồng độ GLP-1 có hoạt tính. Sitagliptin làm tăng nồng độ GIP có hoạt tính mà không phải metformin.

Sự an toàn và hiệu quả lâm sàng

Nhìn chung, sitagliptin cải thiện việc kiểm soát đường huyết khi được sử dụng dưới dạng đơn trị liệu hoặc phối hợp điều trị ở người lớn mắc bệnh đái tháo đường týp 2.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, sitagliptin đơn trị liệu đã cải thiện việc kiểm soát đường huyết với việc giảm đáng kể hemoglobin A1c (HbA1c) và glucose lúc đói, sau ăn. Sự giảm glucose huyết tương lúc đói (FPG) được quan sát thấy sau 3 tuần tính từ thời điểm đầu tiên FPG được đo. Tỷ lệ hạ đường huyết quan sát được ở người bệnh điều trị bằng sitagliptin tương tự như giả dược. Trọng lượng cơ thể không tăng so với ban đầu khi điều trị bằng sitagliptin. Có sự cải

thiện các dấu hiệu thay thế cho chức năng tế bào beta đã được ghi nhận, bao gồm HOMA- β (Mô hình Đánh giá cân bằng nội môi tế bào β), tỷ lệ proinsulin trên insulin và các phép đo đáp ứng của tế bào beta từ thử nghiệm dung nạp bữa ăn được lấy mẫu thường xuyên.

Các nghiên cứu về sitagliptin kết hợp với metformin

Trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với giả dược kéo dài 24 tuần để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của việc bổ sung sitagliptin 100 mg x 1 lần/ngày vào liệu pháp metformin đang dùng, sitagliptin đã làm cải thiện đáng kể về các thông số đường huyết so với giả dược. Thay đổi cân nặng so với ban đầu ở nhóm người bệnh được điều trị với sitagliptin tương tự như nhóm dùng giả dược. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ hạ đường huyết ở nhóm người bệnh được điều trị với sitagliptin tương tự như nhóm dùng giả dược.

Trong một nghiên cứu giai thừa có đối chứng với giả dược kéo dài 24 tuần về trị liệu ban đầu, sitagliptin 50 mg x 2 lần/ngày kết hợp với metformin (500 mg hoặc 1000 mg x 2 lần / ngày) đã giúp cải thiện đáng kể các thông số đường huyết so với đơn trị liệu. Sự giảm trọng lượng cơ thể khi kết hợp metformin và sitagliptin tương tự như khi quan sát thấy với metformin đơn trị liệu hoặc giả dược, không có thay đổi so với ban đầu đối với người bệnh chỉ dùng sitagliptin. Tỷ lệ hạ đường huyết tương tự nhau giữa các nhóm điều trị.

Nghiên cứu sitagliptin kết hợp với metformin và sulphonylurea

Một nghiên cứu có đối chứng với giả dược kéo dài 24 tuần được thiết kế để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của sitagliptin (100 mg x 1 lần/ngày) khi dùng chung với glimepirid (đơn trị liệu hoặc phối hợp với metformin). Việc bổ sung thêm sitagliptin vào glimepirid và metformin đã cải thiện đáng kể các chỉ số đường huyết. Người bệnh được điều trị bằng sitagliptin có trọng lượng cơ thể tăng nhẹ (+ 1,1 kg) so với những người được dùng giả dược.

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

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

Nghiên cứu sitagliptin kết hợp với metformin và insulin

Một nghiên cứu có đối chứng với giả dược kéo dài 24 tuần được thiết kế để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của sitagliptin (100 mg x 1 lần/ngày) khi được thêm vào insulin (đã dùng liều ổn

định trong ít nhất 10 tuần) có hoặc không có metformin (ít nhất 1500 mg). Ở những người bệnh dùng insulin pha sẵn, liều trung bình hàng ngày là 70,9 U/ngày. Ở những người bệnh dùng insulin không pha sẵn (tác dụng trung gian/ tác dụng kéo dài), liều trung bình hàng ngày là 44,3 U/ngày. Dữ liệu từ 73 % người bệnh đang dùng metformin được trình bày trong Bảng 2. Việc bổ sung sitagliptin vào insulin đã giúp cải thiện đáng kể các chỉ số đường huyết. Không có sự thay đổi có ý nghĩa so với ban đầu về trọng lượng cơ thể ở cả hai nhóm

Bảng 2: Kết quả HbA1c trong các nghiên cứu điều trị kết hợp có đối chứng với giả dược của metformin và sitagliptin*

Nghiên cứu	Trung bình HbA1c ban đầu (%)	Thay đổi trung bình so với HbA1c ban đầu (%)	HbA1c thay đổi trung bình do giả dược điều chỉnh (%) (95 % CI)
Bổ sung sitagliptin 100 mg x 1 lần/ ngày vào liệu pháp metformin đang dùng [§] (N=453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-0,8; -0,5)
Bổ sung sitagliptin 100 mg x 1 lần/ ngày vào liệu pháp metformin + glimepirid đang dùng [§] (N=115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1; -0,7)
Bổ sung sitagliptin 100 mg x 1 lần/ ngày vào liệu pháp metformin + pioglitazon đang dùng [¶] (N=152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-1,0; -0,5)
Bổ sung sitagliptin 100 mg x 1 lần/ ngày vào liệu pháp metformin + insulin đang dùng [§] (N=223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7; -0,4)

TRUNG TÂM PHỤ
ĐIỀU TRỊ

CÔNG TY

Bắt đầu liệu pháp điều trị (ngày 2 lần) %: Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†‡} (-1,8; -1,3)
Bắt đầu liệu pháp điều trị (ngày 2 lần) %: Sitagliptin 50 mg + metformin 1.000 mg (N=178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{†‡} (-2,3; -1,8)

* Tất cả người bệnh được điều trị (một phân tích theo phân bố ngẫu nhiên ban đầu).

† Trung bình bình phương tối thiểu được điều chỉnh theo tình trạng điều trị hạ đường huyết trước đó và giá trị cơ bản.

‡ $p < 0,001$ được so sánh với giả được hoặc giả được với liệu pháp điều trị kết hợp.

% HbA1c (%) ở tuần 24.

¶ HbA1c (%) ở tuần 26.

§ Trung bình bình phương tối thiểu được điều chỉnh theo sử dụng insulin ở lần khám 1 (trộn sẵn so với không trộn trước [tác dụng trung bình hoặc tác dụng kéo dài]), và giá trị ban đầu.

Trong một nghiên cứu kéo dài 52 tuần, so sánh hiệu quả và độ an toàn của việc bổ sung thêm sitagliptin 100 mg x 1 lần/ngày hoặc glipizid (sulphonylurea) ở những người bệnh không kiểm soát được đường huyết bằng metformin đơn trị liệu, sitagliptin tương tự như glipizid trong việc giảm HbA1c (trung bình thay đổi -0,7 % so với mức cơ bản ở tuần 52, với HbA1c ban đầu là khoảng 7,5 % ở cả hai nhóm). Liều glipizid trung bình được sử dụng trong nhóm so sánh là 10 mg mỗi ngày với khoảng 40 % người bệnh yêu cầu liều glipizid ≤ 5 mg/ngày trong suốt nghiên cứu. Tuy nhiên, nhiều người bệnh trong nhóm sitagliptin ngừng sử dụng do kém hiệu quả hơn so với nhóm glipizid. Người bệnh được điều trị bằng sitagliptin cho thấy trọng lượng cơ thể giảm đáng kể so với lúc ban đầu (-1,5 kg) so với mức tăng cân đáng kể ở người bệnh dùng glipizid (+1,1 kg). Trong nghiên cứu này, tỷ lệ proinsulin trên insulin, dùng để đánh giá hiệu quả tổng hợp và giải phóng insulin, được cải thiện khi điều trị với sitagliptin và tệ đi khi điều trị bằng glipizid. Tỷ lệ hạ đường huyết ở nhóm sitagliptin (4,9 %) thấp hơn đáng kể so với nhóm dùng glipizid (32,0 %).

Một nghiên cứu có đối chứng với giả dược kéo dài 24 tuần với 660 người bệnh được thiết kế để đánh giá hiệu quả tiết kiệm insulin và tính an toàn của sitagliptin (100 mg x 1 lần/ngày) được thêm vào insulin glargine có hoặc không có metformin (ít nhất 1500 mg) trong quá trình tăng cường điều trị bằng insulin. Trong số những người bệnh dùng metformin, HbA1c ban đầu là 8,70 % và liều insulin ban đầu là 37 IU/ngày. người bệnh được hướng dẫn để điều chỉnh liều insulin glargine của họ dựa trên giá trị đường huyết lúc đói bằng đầu ngón tay. Trong số những người bệnh dùng metformin, ở tuần thứ 24, liều insulin hàng ngày tăng 19 IU/ngày ở những người bệnh được điều trị bằng sitagliptin và 24 IU/ngày ở những người bệnh được điều trị bằng giả dược. Mức giảm HbA1c ở những người bệnh được điều trị bằng sitagliptin, metformin và insulin là -1,35 % so với -0,90 % ở những người bệnh được điều trị bằng giả dược, metformin và insulin, sự khác biệt là -0,45 % [Khoảng tin cậy 95 %: -0,62, -0,29]. Tỷ lệ hạ đường huyết là 24,9 % ở người bệnh được điều trị bằng sitagliptin, metformin và insulin và 37,8 % ở người bệnh được điều trị bằng giả dược, metformin và insulin. Sự khác biệt chủ yếu là do tỷ lệ người bệnh trong nhóm giả dược trải qua 3 đợt hạ đường huyết trở lên cao hơn (9,1 so với 19,8 %). Không có sự khác biệt về tỷ lệ hạ đường huyết nặng.

TECOS là một nghiên cứu ngẫu nhiên trên 14671 người bệnh trong nhóm dân số phân bổ ngẫu nhiên ban đầu với HbA1c $\geq 6,5$ đến 8,0 % mắc bệnh tim mạch đã được xác định, những người đã nhận sitagliptin (7332) 100 mg mỗi ngày (hoặc 50 mg mỗi ngày nếu eGFR ban đầu là ≥ 30 và < 50 mL/phút/1,73 m²) hoặc giả dược (7339) được thêm vào dịch vụ chăm sóc thông thường nhằm kiểm soát chỉ số HbA1c theo tiêu chuẩn khu vực và yếu tố nguy cơ tim mạch. Những người bệnh có eGFR < 30 mL/phút/1,73 m² không được tham gia vào nghiên cứu. Dân số nghiên cứu bao gồm 2004 người bệnh ≥ 75 tuổi và 3324 người bệnh có suy thận (eGFR < 60 mL/phút/1,73 m²).

Trong quá trình nghiên cứu, sự khác biệt trung bình ước tính (SD) tổng thể về HbA1c giữa nhóm sitagliptin và giả dược là 0,29 % (0,01), độ tin cậy 95 % (-0,32, - 0,27); $p < 0,001$.

Tiêu chí đánh giá tim mạch chính là tổng hợp của sự xuất hiện lần đầu tiên của tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong, hoặc nhập viện vì đau thắt ngực không ổn định. Tiêu chí đánh giá tim mạch phụ bao gồm sự xuất hiện lần đầu tiên của tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, hoặc đột quỵ không gây tử vong; sự xuất hiện sớm nhất của từng biến cố độc lập trong tổng chính; mọi nguyên nhân tử vong; và nhập viện vì suy tim sung huyết.

Sau thời gian theo dõi trung bình là 3 năm, sitagliptin, khi được bổ sung vào chế độ chăm sóc thông thường, không làm tăng nguy cơ mắc các biến cố tim mạch lớn hoặc nguy cơ nhập viện

vì suy tim so với chăm sóc thông thường mà không có sitagliptin ở người bệnh đái tháo đường týp 2 (Bảng 3).

Bảng 3: Tỷ lệ kết quả tim mạch tổng hợp và kết quả phụ

	Sitagliptin 100 mg		Giả dược		Tỷ lệ nguy cơ (95 % CI)	P-value [†]
	N (%)	Tỷ lệ mới mắc trên 100 người bệnh/năm *	N (%)	Tỷ lệ mới mắc trên 100 người bệnh/năm*		
Phân tích dựa trên nhóm phân bổ ngẫu nhiên ban đầu						
Số người bệnh	7332		7339			
Tiêu chí đánh giá tim mạch chính (tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong, đột quỵ không tử vong, hoặc nhập viện vì đau thắt ngực không ổn định)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2		
Tiêu chí đánh giá tim mạch phụ (tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong hoặc đột quỵ không tử vong)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,98 (0,89 - 1,08)	< 0,001
Tiêu chí lâm sàng phụ						
Tử vong do tim mạch	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89 - 1,19)	0,711

Tất cả nhồi máu cơ tim (từ vong và không từ vong)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81 - 1,11)	0,487
Tất cả đột quỵ (từ vong và không từ vong)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79 - 1,19)	0,760
Nhập viện vì đau thắt ngực không ổn định	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70 - 1,16)	0,419
Tử vong do nguyên nhân khác	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90 - 1,14)	0,875
Nhập viện vì suy tim ‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83 - 1,20)	0,983

* Tỷ lệ mới mắc trên 100 người bệnh/năm được tính bằng $100 \times$ (tổng số người bệnh có ≥ 1 biến cố trong thời gian phơi nhiễm đủ điều kiện trên tổng số năm theo dõi).

† Dựa trên mô hình Cox được phân tầng theo khu vực. Đối với tiêu chí đánh giá tim mạch, các giá trị p tương ứng với thử nghiệm không kém hơn nhằm chứng tỏ rằng tỷ lệ nguy cơ nhỏ hơn 1,3. Đối với tất cả các kết cục khác, các giá trị p tương ứng với phép thử về sự khác biệt trong tỷ lệ nguy cơ.

‡ Phân tích nhập viện vì suy tim được điều chỉnh theo tiền sử suy tim lúc ban đầu.

Trẻ em

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

Trong khi tính ưu việt của việc giảm HbA1c đã được chứng minh đối với metformin + sitagliptin/ metformin + sitagliptin XR so với metformin ở tuần thứ 20 trong phân tích gộp của hai nghiên cứu này, kết quả từ các nghiên cứu riêng lẻ không nhất quán. Hơn nữa, hiệu quả cao hơn của metformin + sitagliptin/ metformin + sitagliptin XR so với metformin đã không được ghi nhận ở tuần 54. Vì vậy, không nên dùng Mefota cho người bệnh nhi từ 10 đến 17 tuổi vì

không đủ hiệu quả (xem phần *Liều dùng, Cách dùng* để biết thêm thông tin về sử dụng thuốc trên trẻ em).

13) ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Một nghiên cứu tương đương sinh học ở những đối tượng khỏe mạnh đã chứng minh rằng thuốc kết hợp metformin hydrochloride/ sitagliptin tương đương sinh học với liệu pháp sử dụng đồng thời metformin hydrochloride và sitagliptin ở dạng bào chế riêng lẻ. Thuốc Mefota (thuốc kết hợp metformin hydrochloride/ sitagliptin) đã chứng minh tương đương sinh học với viên phối hợp cố định liều metformin và sitagliptin.

Các báo cáo sau đây phản ánh các đặc tính dược động học của các hoạt chất riêng lẻ của Mefota.

Metformin

Hấp thu

Sau khi uống metformin, T_{max} đạt được trong 2,5 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của viên nén 500 mg metformin là khoảng 50 – 60 % ở người khỏe mạnh. Sau một liều uống, phần không hấp thu thu được trong phân là 20 – 30 %.

Sau khi uống, metformin hấp thu ở mức bão hòa và không hoàn toàn. Người ta cho rằng dược động học của sự hấp thu metformin là không tuyến tính. Ở thời gian dùng và liều dùng metformin bình thường, nồng độ thuốc trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 24 - 48 giờ và thường nhỏ hơn 1 $\mu\text{g/mL}$. Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, nồng độ metformin tối đa trong huyết tương (C_{max}) không vượt quá 5 $\mu\text{g/mL}$, ngay cả khi dùng liều tối đa.

Thức ăn làm giảm mức độ và hơi làm chậm quá trình hấp thu metformin. Sau khi dùng liều 850 mg, nồng độ đỉnh trong huyết tương thấp hơn 40 %, AUC giảm 25 % và kéo dài thời gian đến nồng độ đỉnh trong huyết tương là 35 phút. Sự liên quan lâm sàng của sự giảm này vẫn chưa được biết.

Phân bố

Thuốc liên kết với protein huyết tương không đáng kể. Metformin phân bố vào trong hồng cầu. Nồng độ đỉnh trong máu thấp hơn nồng độ đỉnh trong huyết tương nhưng thời gian đạt được gần như cùng một lúc. Các tế bào hồng cầu hầu như đại diện cho sự phân bố trong ngăn thứ hai. Thể tích phân bố trung bình vào trong khoảng 63 - 276 L.

Chuyển hoá

Metformin được bài tiết vào nước tiểu dưới dạng không đổi. Không có chất chuyển hóa nào được xác định trên người.

Thải trừ

Độ thanh thải qua thận của metformin > 400 mL/phút, chứng tỏ metformin được thải trừ qua quá trình lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận. Sau liều uống, thời gian bán thải biểu kiến cuối cùng là khoảng 6,5 giờ. Khi chức năng thận bị suy giảm, độ thanh thải của thận giảm tương ứng với độ thanh thải của creatinin và do đó thời gian bán thải kéo dài, dẫn đến tăng nồng độ metformin trong huyết tương.

Sitagliptin

Hấp thu

Ở đối tượng khỏe mạnh, sau khi uống liều 100 mg, sitagliptin được hấp thu nhanh chóng, với nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max} trung bình) đạt sau khi uống 1 đến 4 giờ, AUC trung bình trong huyết tương của sitagliptin là 8,52 μ M.giờ, C_{max} là 950 nM. Sinh khả dụng tuyệt đối của sitagliptin đạt khoảng 87 %. Vì việc dùng đồng thời một bữa ăn giàu chất béo với sitagliptin không ảnh hưởng đến dược động học, nên có thể dùng sitagliptin cùng với thức ăn hoặc không. AUC huyết tương của sitagliptin tăng theo tỷ lệ với liều lượng. Liều lượng không tỉ lệ với C_{max} và C_{24hr} (C_{max} tăng nhiều hơn và C_{24} giờ tăng ít hơn so với mức liều tương ứng).

Phân bố

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

Chuyển hoá

Sitagliptin chủ yếu được thải trừ dưới dạng không đổi trong nước tiểu, và chuyển hóa một phần nhỏ. Gần 79 % sitagliptin được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu.

Sau một liều uống sitagliptin [14 C], khoảng 16 % chất có hoạt tính phóng xạ được bài tiết dưới dạng chất chuyển hóa của sitagliptin. Sáu chất chuyển hóa được phát hiện ở mức vết và không được cho là sẽ góp phần vào hoạt tính ức chế DPP-4 trong huyết tương của sitagliptin. Các nghiên cứu in vitro chỉ ra rằng enzym chính chịu trách nhiệm chuyển hóa hạn chế của sitagliptin là CYP3A4, với sự đóng góp của CYP2C8.

Dữ liệu *in vitro* cho thấy sitagliptin không phải là chất ức chế các isoenzym CYP: CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 hoặc 2B6, và cũng không phải là chất cảm ứng CYP3A4 và CYP1A2.

Thải trừ

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

Sitagliptin được đào thải chủ yếu qua thận với sự bài tiết chủ động qua ống thận. Sitagliptin là chất nền của chất vận chuyển anion hữu cơ ở người (human organic anion transporter-3: hOAT-3), 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 việc 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 ở thận. Sitagliptin không phải là chất nền của chất vận chuyển OCT2 hoặc OAT1 hoặc PEPT1/2. Trong *in vitro*, sitagliptin không ức chế sự vận chuyển trung gian qua OAT3 ($\text{IC}_{50} = 160 \mu\text{M}$) hoặc p-glycoprotein (lên đến $250 \mu\text{M}$) ở nồng độ huyết tương có tác dụng điều trị. Trong một nghiên cứu lâm sàng, sitagliptin có ảnh hưởng nhỏ đến nồng độ digoxin trong huyết tương cho thấy sitagliptin có thể là chất ức chế nhẹ p-glycoprotein.

Các đặc tính trên người bệnh

Dược động học của sitagliptin nhìn chung là tương tự nhau giữa người khỏe mạnh và người bệnh đái tháo đường týp 2.

Suy thận

Một nghiên cứu đơn liều, nhãn mở đã được thực hiện để đánh giá dược động học của sitagliptin ở mức liều được giảm (50 mg) ở những người bệnh suy thận mạn tính với các mức độ khác nhau so với những đối tượng khỏe mạnh. Nghiên cứu bao gồm người bệnh suy thận nhẹ, trung bình và nặng, cũng như người bệnh suy thận giai đoạn cuối (ESRD) đang thẩm phân máu. Ngoài ra, ảnh hưởng của suy thận đối với dược động học của sitagliptin ở người bệnh đái tháo đường týp 2 và suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng (bao gồm cả ESRD) được đánh giá bằng cách sử dụng phân tích dược động học dân số.

So với đối tượng đối chứng khỏe mạnh bình thường, AUC huyết tương của sitagliptin tăng lần lượt khoảng 1,2 lần và 1,6 lần ở người bệnh suy thận nhẹ ($\text{GFR} \geq 60$ đến < 90 mL/phút) và người bệnh suy thận trung bình ($\text{GFR} \geq 45$ đến < 60 mL/phút). Vì sự gia tăng này không có ý nghĩa về mặt lâm sàng, không cần điều chỉnh liều dùng ở những người bệnh này.

AUC huyết tương của sitagliptin tăng khoảng 2 lần ở người bệnh suy thận trung bình ($\text{GFR} \geq 30$ đến < 45 mL/phút), và khoảng 4 lần ở người bệnh suy thận nặng ($\text{GFR} < 30$ mL/phút), kể cả người bệnh với suy thận giai đoạn cuối (ESRD) khi thẩm phân máu. Sitagliptin bị loại bỏ rất ít bằng cách thẩm phân máu (13,5 % trong thời gian thẩm phân máu kéo dài 3 đến 4 giờ bắt đầu sau khi uống 4 giờ).

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều sitagliptin cho người bệnh suy gan nhẹ hoặc trung bình (điểm Child-Pugh ≤ 9). Không có kinh nghiệm lâm sàng ở người bệnh suy gan nặng (điểm Child-Pugh > 9). Tuy nhiên, vì sitagliptin được thải trừ chủ yếu qua thận nên theo dự đoán suy gan nặng không tác động lên dược động học của sitagliptin.

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều dựa trên tuổi. Tuổi tác không có tác động có ý nghĩa lâm sàng đến dược động học của sitagliptin dựa trên phân tích dược động học dân số của dữ liệu pha I và pha II. Đối tượng cao tuổi (65 đến 80 tuổi) có nồng độ sitagliptin trong huyết tương cao hơn khoảng 19 % so với đối tượng trẻ tuổi.

Trẻ em

Dược động học của sitagliptin (liều đơn 50 mg, 100 mg hoặc 200 mg) đã được nghiên cứu ở người bệnh nhi (10 đến 17 tuổi) mắc bệnh đái tháo đường týp 2. Trong nhóm đối tượng này, AUC của sitagliptin trong huyết tương thấp hơn khoảng 18 % so với người lớn mắc bệnh đái tháo đường týp 2 với liều 100 mg. Không có nghiên cứu nào với sitagliptin được thực hiện ở bệnh nhi < 10 tuổi.

Các đặc tính khác trên người bệnh

Không cần điều chỉnh liều dựa trên giới tính, chủng tộc hoặc chỉ số khối cơ thể (BMI). Những đặc điểm này không có ý nghĩa lâm sàng ảnh hưởng đến dược động học của sitagliptin dựa trên phân tích tổng hợp của dữ liệu dược động học pha I và trên phân tích dược động học quần thể của dữ liệu pha I và pha II.

14) QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Mefota 850/50: Mỗi vỉ chứa 10 viên. Hộp gồm 3 vỉ.

15) ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30 °C.

16) HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

17) TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

TCCS.

18) TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT VÀ ĐĂNG KÝ THUỐC



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ (DAVIPHARM)

Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thành phố Bến Cát, Tỉnh Bình Dương.

Điện thoại: 0274 3567 687

Fax: 0274 3567 688.



19) TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ PHÂN PHỐI THUỐC



CÔNG TY CỔ PHẦN GSPHARM

17 Nguyễn Thị Thập, Khu đô mới Him Lam, Phường Tân Hưng, Quận 7, Thành phố Hồ Chí Minh.

Điện thoại: 1800 646899.