

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

^{Rx} **SAXAGLYZ 2,5**

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Thành phần hoạt chất: Saxagliptin 2,5 mg
(Dưới dạng Saxagliptin hydroclorid dihydrat)

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, microcrystallin cellulose M102, croscarmellose natri, magnesi stearat, polyvinyl alcohol, polyethylen glycol 4000, bột talc, titan dioxyd, màu sắt vàng oxyd vừa đủ 1 viên

2. DẠNG BÀO CHẾ:

Viên nén bao phim.

Viên nén tròn bao phim màu vàng.

3. CHỈ ĐỊNH:

Saxagliptin điều trị bổ sung cho chế độ ăn phù hợp và vận động nhằm cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân trưởng thành đái tháo đường týp 2.

- Đơn trị liệu khi điều trị với metformin không phù hợp do không dung nạp hoặc chống chỉ định.
- Phối hợp với các sản phẩm thuốc điều trị đái tháo đường khác, bao gồm insulin, khi những thuốc đó không cung cấp đầy đủ khả năng kiểm soát đường huyết.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

* **Cách dùng:**

Đường dùng: đường uống.

Có thể uống thuốc vào bất kỳ lúc nào trong ngày, trong hoặc ngoài bữa ăn. Không được bẻ hoặc cắt viên thuốc.

Nếu quên uống thuốc, uống ngay sau khi nhớ. Không được uống gấp đôi liều trong cùng ngày.

* **Liều dùng:**

- Người trưởng thành:

Liều khuyến cáo của saxagliptin là 5 mg x 1 lần/ ngày. Khi sử dụng saxagliptin phối hợp với insulin hoặc một thuốc sulphonylure, cần sử dụng liều thấp insulin hoặc sulphonylure để hạn chế nguy cơ hạ đường huyết.

Hiệu quả và an toàn của saxagliptin khi phối hợp với metformin và một thuốc thiazolidinedione chưa được thiết lập.

- Các đối tượng đặc biệt:

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Không khuyến cáo điều chỉnh liều chỉ theo độ tuổi.

Bệnh nhân suy thận:

Không cần chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc bệnh nhân suy thận trung bình có GFR ≥ 45 ml/phút.

Nên giảm liều xuống còn 2,5 mg x 1 lần/ngày cho bệnh nhân suy thận trung bình có GFR < 45ml/phút và bệnh nhân suy thận nặng.

Không khuyến cáo sử dụng saxagliptin cho bệnh nhân suy thận ở giai đoạn cuối (ESRD) cần phải chạy thận nhân tạo.

Do liều cần hạn chế ở mức 2,5 mg/ngày dựa trên chức năng thận, cần đánh giá chức năng thận trước khi bắt đầu điều trị, sau đó nên theo dõi chức năng thận định kỳ.

Bệnh nhân suy gan:

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình. Nên thận trọng khi sử dụng saxagliptin cho bệnh nhân suy gan trung bình và không khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân suy gan nặng.

Trẻ em

An toàn và hiệu quả của saxagliptin ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Hiện chưa có dữ liệu.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc hoặc có tiền sử phản ứng quá mẫn nghiêm trọng với bất kỳ chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) nào như phản ứng phản vệ, sốc phản vệ và phù mạch.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

- Tổng quát:

Không nên sử dụng saxagliptin ở những bệnh nhân đái tháo đường type 1 hoặc bệnh nhân đái tháo đường nhiễm toan ceto-acid (ketoacidosis).

Saxagliptin không phải là thuốc thay thế insulin cho bệnh nhân cần dùng insulin.

- Viêm tụy cấp:

Sử dụng các chất ức chế DPP4 có liên quan đến nguy cơ bị viêm tụy cấp. Nên thông báo cho bệnh nhân triệu chứng đặc trưng của viêm tụy cấp, đau bụng nặng, kéo dài. Nếu có nghi ngờ bị viêm tụy, nên ngưng sử dụng saxagliptin, nếu xác định viêm tụy cấp, không nên bắt đầu sử dụng saxagliptin. Nên thận trọng đối với bệnh nhân có tiền sử viêm tụy.

Theo kinh nghiệm khi saxagliptin lưu hành trên thị trường, đã có ghi nhận tự phát các phản ứng ngoại ý viêm tụy cấp.

- Suy thận:

Ở bệnh nhân có GFR < 45 ml/phút, liều khuyến cáo là 2,5 mg x 1 lần/ngày. Không khuyến cáo sử dụng saxagliptin cho bệnh nhân suy thận ở giai đoạn cuối (ESRD) cần phải chạy thận nhân tạo. Cần đánh giá chức năng thận trước khi bắt đầu điều trị với saxagliptin, sau đó nên theo dõi chức năng thận định kỳ.

- Suy gan:

Thận trọng khi sử dụng saxagliptin cho bệnh nhân suy gan mức trung bình và không khuyến cáo sử dụng saxagliptin cho bệnh nhân suy gan nặng.

- Sử dụng với những thuốc gây hạ đường huyết:

Sulfonylure và insulin là những thuốc gây hạ đường huyết. Vì vậy, cần sử dụng liều thấp sulfonylure hoặc insulin để hạn chế nguy cơ hạ đường huyết khi sử dụng phối hợp với saxagliptin.

- Phản ứng quá mẫn:

Không được sử dụng saxagliptin cho bệnh nhân có tiền sử phản ứng quá mẫn nghiêm trọng với các thuốc ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP4).

Theo kinh nghiệm sau khi lưu hành thuốc trên thị trường bao gồm các báo cáo tự nguyện và thử nghiệm lâm sàng, những phản ứng ngoại ý sau đã được ghi nhận ở bệnh nhân sử dụng saxagliptin: phản ứng quá mẫn nghiêm trọng bao gồm phản ứng phản vệ, sốc phản vệ và phù mạch. Nếu nghi ngờ phản ứng quá mẫn nặng ở saxagliptin, ngưng saxagliptin, đánh giá những nguyên nhân tiềm ẩn của biến cố, và tìm phương pháp điều trị thay thế cho bệnh nhân tái phát đường.

- Rối loạn về da:

Đã có các báo cáo về tổn thương loét da và hoại tử da ở các chi của khi trong thử nghiệm độc tính tiền lâm sàng. Không ghi nhận tỷ lệ tăng các tổn thương da trong thử nghiệm lâm sàng. Đã có báo cáo phát ban khi sử dụng nhóm thuốc ức chế DPP4 sau khi thuốc lưu hành trên thị trường. Phát ban được ghi nhận là phản ứng ngoại ý khi sử dụng saxagliptin. Vì thế, phù hợp với việc chăm sóc bệnh nhân tái phát đường hàng ngày, nên theo dõi các rối loạn về da như phỏng rộp, loét và phát ban.

- Pemphigoid bong nước:

Đã có các báo cáo về Pemphigoid bong nước khi sử dụng nhóm thuốc ức chế DPP4, bao gồm saxagliptin. Trong các trường hợp được báo cáo, bệnh nhân thường đáp ứng với điều trị ức chế miễn dịch tại chỗ hoặc toàn thân và ngừng sử dụng chất ức chế DPP4. Nếu bệnh nhân bị nổi mụn nước hoặc lở loét trong khi dùng saxagliptin và nghi ngờ có bong nước pemphigoid, nên ngừng sử dụng và cân nhắc chuyển đến bác sĩ da liễu để được chẩn đoán và điều trị thích hợp.

- Suy tim:

Kinh nghiệm trên bệnh nhân suy tim độ III-IV theo phân loại NYHA còn hạn chế. Trong nghiên cứu SAVOR, đã ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân nhập viện do suy tim ở bệnh nhân sử dụng saxagliptin tăng nhẹ so với giả dược, mặc dù mối quan hệ nhân quả chưa được xác lập. Phân tích bổ sung đã không chỉ ra sự ảnh hưởng khác biệt giữa các phân độ NYHA. Thận trọng khi sử dụng saxagliptin cho bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ nhập viện do suy tim như tiền sử suy tim hoặc suy thận mức độ trung bình đến nặng.

Bệnh nhân đang sử dụng saxagliptin cần thông báo ngay cho cán bộ y tế khi xuất hiện các dấu hiệu hoặc triệu chứng suy tim như: thở ngắn bất thường trong sinh hoạt hàng ngày, khó thở khi nằm nghỉ, yếu, mệt, tăng cân kèm theo sưng mắt cá chân, bàn chân, cẳng chân. Bệnh nhân không nên tự ý ngừng thuốc khi chưa tham khảo ý kiến bác sĩ.

- Đau khớp:

Đau khớp, có thể là đau khớp nặng, đã được ghi nhận ở nhóm thuốc ức chế DPP4 sau khi thuốc lưu hành trên thị trường. Triệu chứng giảm sau khi ngưng thuốc và ở một số bệnh nhân thì triệu chứng tái phát khi dùng trở lại thuốc đã uống hoặc một thuốc nhóm ức chế DPP4 khác. Triệu chứng có thể khởi phát nhanh sau khi bắt đầu dùng thuốc hoặc sau thời gian điều trị lâu hơn. Nếu xuất hiện đau khớp nặng, nên đánh giá việc tiếp tục điều trị cho từng bệnh nhân.

- Bệnh nhân suy giảm miễn dịch:

Nghiên cứu lâm sàng của saxagliptin không tiến hành trên bệnh nhân suy giảm miễn dịch như bệnh nhân ghép tạng, bệnh nhân có hội chứng suy giảm miễn dịch. Vì vậy, an toàn và hiệu quả của saxagliptin trên những bệnh nhân này chưa được thiết lập.

- Sử dụng với các thuốc gây cảm ứng CYP 3A4

Sử dụng với các thuốc cảm ứng CYP 3A4 như carbamazepin, dexamethason, phenobarbital, phenytoin và rifampicin có thể giảm tác dụng hạ đường huyết của saxagliptin.

- Tá dược:

Thuốc có chứa lactose, không nên dùng thuốc này cho bệnh nhân mắc các rối loạn di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose – galactose.

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23mg) natri trong mỗi đơn vị phân liều, về cơ bản được xem như “không chứa natri”.

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

*** Thời kỳ mang thai:**

Việc sử dụng saxagliptin chưa được nghiên cứu ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản ở liều cao. Nguy cơ tiềm ẩn chưa được biết đến. Không nên sử dụng saxagliptin trong thời kỳ mang thai trừ trường hợp cần thiết.

*** Thời kỳ cho con bú:**

Chưa biết được saxagliptin có bài tiết vào sữa ở người hay không. Nghiên cứu trên động vật cho thấy saxagliptin/ chất chuyển hóa bài tiết vào sữa. Không thể bỏ qua nguy cơ trên trẻ nuôi bằng sữa. Quyết định ngưng cho con bú hay ngưng điều trị nên được cân nhắc bởi lợi ích giữa việc cho con bú và việc điều trị cho người mẹ.

*** Khả năng sinh sản:**

Chưa nghiên cứu tác động của saxagliptin đến khả năng sinh sản ở người. Tác động lên khả năng sinh sản được ghi nhận trên chuột đực và chuột cái ở liều cao với các dấu hiệu độc tính rõ ràng.

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

Saxagliptin có thể có ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Khi lái xe hay vận hành máy móc, cần lưu ý rằng chóng mặt đã được ghi nhận trong các nghiên cứu dùng saxagliptin. Ngoài ra, bệnh nhân nên được cảnh báo về nguy cơ hạ đường huyết khi sử dụng phối hợp saxagliptin với các thuốc điều trị đái tháo đường làm hạ đường huyết.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:

❖ Tương tác:

- Dữ liệu lâm sàng dưới đây cho thấy ít có nguy cơ xảy ra tương tác có ý nghĩa lâm sàng khi sử dụng chung với các thuốc.
- Saxagliptin chủ yếu chuyển hóa qua cytochrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5).
- Sử dụng đồng thời saxagliptin với các thuốc cảm ứng CYP3A4/5 khác ngoài rifampicin (như carbamazepin, dexamethason, phenobarbital, phenytoin) chưa được nghiên cứu và có thể làm giảm nồng độ saxagliptin trong huyết tương và làm tăng nồng độ chất chuyển hóa chính. Khi sử dụng phối hợp saxagliptin với một thuốc có hoạt lực cảm ứng CYP 3A4/5 nên theo dõi đường huyết cẩn thận.
- Sử dụng đồng thời saxagliptin với diltiazem là chất ức chế trung bình CYP3A4/5 làm tăng C_{max} và AUC của saxagliptin tương ứng là 63% và 2,1 lần và giảm C_{max} và AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính tương ứng là 44% và 34%.
- Sử dụng đồng thời saxagliptin với ketoconazol là chất gây ức chế mạnh CYP3A4/5 làm tăng C_{max} và AUC của saxagliptin tương ứng là 62% và 2,5 lần và giảm C_{max} và AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính tương ứng là 95% và 88%.

- Sử dụng đồng thời saxagliptin với rifampicin là chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4/5 làm giảm C_{max} và AUC của saxagliptin tương ứng 53% và 76%. Rifampicin không ảnh hưởng đến nồng độ và thời gian tiếp xúc của chất chuyển hóa có hoạt tính và hoạt tính ức chế DPP4 huyết tương qua một khoảng liều.
 - Trong nghiên cứu *in vivo* saxagliptin và chất chuyển hóa chính không ức chế CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 hay 3A4 và không cảm ứng CYP1A2, 2B6, 2C9 hay 3A4. Trong nghiên cứu được tiến hành trên đối tượng khỏe mạnh, metformin, glibenclamid, pioglitazon, digoxin, simvastatin, omeprazol, thuốc kháng acid hay famotidin không làm thay đổi có ý nghĩa dược động học của saxagliptin và chất chuyển hóa chính. Hơn nữa, saxagliptin không làm thay đổi có ý nghĩa dược động học của metformin, glibenclamid, pioglitazon, digoxin, simvastatin, thành phần có hoạt tính của thuốc tránh thai phối hợp đường uống (ethiny estradiol và norgestimat), diltiazem hay ketoconazol.
 - Tác động của hút thuốc, ăn kiêng, các thuốc thảo dược và rượu trên động học của saxagliptin chưa được nghiên cứu.
- ❖ **Tương kỵ:** 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:

Các tác dụng không mong muốn thường gặp được ghi nhận ở $\geq 5\%$ bệnh nhân được điều trị với saxagliptin 5 mg và thường gặp hơn ở bệnh nhân dùng giả dược hay ghi nhận ở $\geq 2\%$ bệnh nhân điều trị với saxagliptin 5 mg và $\geq 1\%$ thường xuyên hơn so với giả dược từ phân tích gộp của 5 nghiên cứu về kiểm soát đường huyết, và một nghiên cứu phối hợp ngay từ đầu với metformin có đối chứng được thể hiện ở Bảng 1.

Các phản ứng ngoại ý được liệt kê theo tần suất và hệ cơ quan. Tần suất được xác định như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $1/1000$), rất hiếm gặp ($<1/10000$), không xác định (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Bảng 1: Tần suất các phản ứng ngoại ý theo hệ cơ quan từ các nghiên cứu lâm sàng và kinh nghiệm thuốc lưu hành trên thị trường.

Hệ cơ quan Phản ứng ngoại ý	Tần suất các phản ứng ngoại ý theo các phác đồ điều trị				
	Đơn trị liệu saxagliptin	Saxagliptin phối hợp với metformin ¹	Saxagliptin phối hợp với một sulfonyle (glibenclamide)	Saxagliptin phối hợp với một thiazolidinedione	Saxagliptin phối hợp với metformin và một sulfonyle
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng					
Nhiễm trùng đường hô hấp trên	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	
Nhiễm trùng đường tiết niệu	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	
Viêm dạ dày ruột	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	

Hệ cơ quan Phản ứng ngoại ý	Tần suất các phản ứng ngoại ý theo các phác đồ điều trị				
	Đơn trị liệu saxagliptin	Saxagliptin phối hợp với metformin ¹	Saxagliptin phối hợp với một sulfonylure (glibenclamide)	Saxagliptin phối hợp với một thiazolidinedione	Saxagliptin phối hợp với metformin và một sulfonylure
Viêm xoang	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	
Viêm mũi hầu		Thường gặp ²			
Rối loạn hệ miễn dịch					
Phản ứng quá mẫn ⁺⁺	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	
Phản ứng phản vệ bao gồm sốc phản vệ ⁺⁺	Hiếm gặp	Hiếm gặp	Hiếm gặp	Hiếm gặp	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng					
Hạ đường huyết			Rất thường gặp ³		
Rối loạn lipid máu			Ít gặp		
Tăng triglycerid máu			Ít gặp		
Rối loạn hệ thần kinh					
Chóng mặt	Thường gặp				Thường gặp
Đau đầu	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	
Rối loạn tiêu hóa					
Đau bụng ⁺	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	
Tiêu chảy ⁴	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	
Khó tiêu		Thường gặp			
Đầy hơi					Thường gặp
Viêm dạ dày		Thường gặp			
Buồn nôn ⁺	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	
Nôn	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	
Viêm tụy ⁺	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	
Táo bón ⁺	Không xác định	Không xác định	Không xác định	Không xác định	Không xác định
Rối loạn về da và mô dưới da					
Phát ban ⁺	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp		

Hệ cơ quan Phản ứng ngoại ý	Tần suất các phản ứng ngoại ý theo các phác đồ điều trị				
	Đơn trị liệu saxagliptin	Saxagliptin phối hợp với metformin ¹	Saxagliptin phối hợp với một sulfonyleure (glibenclamide)	Saxagliptin phối hợp với một thiazolidinedione	Saxagliptin phối hợp với metformin và một sulfonyleure
Viêm da ⁺	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	
Ngứa ⁺	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	
Nổi mẩn ⁺	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	
Phù mạch ⁺	Hiếm gặp	Hiếm gặp	Hiếm gặp	Hiếm gặp	
Pemphigoid bọng nước	Không xác định	Không xác định	Không xác định	Không xác định	Không xác định
Rối loạn cơ xương và mô liên kết					
Đau khớp [*]		Ít gặp			
Đau cơ ⁵		Thường gặp			
Rối loạn hệ sinh sản và vú					
Rối loạn cương dương		Ít gặp			
Rối loạn toàn thân và tình trạng vị trí dùng thuốc					
Mệt mỏi	Thường gặp		Ít gặp		Thường gặp
Phù ngoại vi				Thường gặp	

¹ Bao gồm cả saxagliptin trong phối hợp bổ sung với metformin và trong điều trị khởi đầu phối hợp với metformin.

² Chỉ trong điều trị khởi đầu phối hợp.

³ Không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với giả dược. Tỷ lệ hạ đường huyết được chuẩn đoán xác định ít gặp ở nhóm saxagliptin 5 mg (0,8%) và nhóm giả dược (0,7%)

⁴ Tỷ lệ tiêu chảy là 4,1% (36/882) ở nhóm dùng saxagliptin 5 mg và 6,1% (49/799) ở nhóm dùng giả dược.

⁵ Khi điều trị khởi đầu phối hợp với metformin, ít gặp đau cơ.

⁺ Phản ứng ngoại ý được xác định của báo cáo sau khi thuốc lưu hành trên thị trường.

⁺⁺ Xem phần “*Chống chỉ định*” và “*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*”.

^{*}Được báo cáo trong quá trình lưu hành thuốc trên thị trường.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Saxagliptin không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến khoảng QTc hay nhịp tim ở liều uống đến 400 mg/ngày trong 2 tuần (80 lần liều khuyến cáo). Trong trường hợp quá liều, nên bắt đầu điều trị hỗ trợ thích hợp tùy theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân: Saxagliptin và chất chuyển hóa chính có thể được loại trừ qua lọc máu (23% liều trong 4 giờ).

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc chống đái tháo đường, nhóm ức chế Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4).

Mã ATC: A10BH03

Cơ chế tác dụng và tác động dược lực học:

Saxagliptin là chất ức chế mạnh (K_i : 1,3 nM), có tác dụng chọn lọc, thuận nghịch và cạnh tranh trên dipeptidyl peptidase 4 (DPP4). Ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2, sử dụng saxagliptin sẽ ức chế hoạt tính của enzym DPP4 trong 24 giờ. Sau khi sử dụng nghiệm pháp glucose qua đường uống, sự ức chế DPP4 sẽ làm tăng 2-3 lần nồng độ của các hormon incretin hoạt động trong tuần hoàn, bao gồm polypeptid giống glucagon-1 (glucagon-like peptide-1 (GLP-1)) và polypeptid hướng insulin phụ thuộc glucose (glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP)), làm giảm nồng độ glucagon và tăng đáp ứng của tế bào beta phụ thuộc glucose, mà kết quả là làm tăng nồng độ insulin và C-peptid. Sự tăng nồng độ insulin từ tế bào beta của tuyến tụy và giảm nồng độ glucagon từ tế bào alpha của tuyến tụy có liên quan đến việc làm giảm nồng độ glucose lúc đói và giảm glucose trong máu sau khi uống glucose hay sau bữa ăn. Saxagliptin cải thiện việc kiểm soát đường huyết bằng cách làm giảm nồng độ glucose lúc đói và sau bữa ăn ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Dược động học của saxagliptin và chất chuyển hóa chính là tương tự nhau giữa đối tượng tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường týp 2.

Hấp thu:

Saxagliptin được hấp thu nhanh chóng sau khi uống thuốc khi đói, với nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) của saxagliptin và chất chuyển hóa chính đạt được tương ứng trong 2 và 4 giờ (T_{max}). C_{max} và AUC của saxagliptin và chất chuyển hóa chính tăng tỉ lệ theo liều lượng saxagliptin ở người tình nguyện khỏe mạnh, trị số AUC trung bình trong huyết tương của saxagliptin và chất chuyển hóa chính 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 thuộc nội cá thể cho C_{max} và AUC của saxagliptin dưới 12%.

Hoạt tính ức chế DPP4 huyết tương của saxagliptin trong tối thiểu 24 giờ sau khi uống saxagliptin là do nhờ vào hoạt lực cao, ái lực cao, khả năng gắn kết kéo dài với vị trí hoạt động.

Tương tác với thức ăn:

Thức ăn có ảnh hưởng tương đối nhẹ đến dược động học của saxagliptin trên đối tượng tình nguyện khỏe mạnh. Dùng chung với thức ăn (bữa ăn giàu chất béo) không làm thay đổi C_{max} của saxagliptin và tăng 27% AUC so với uống thuốc khi đói. Thời gian saxagliptin đạt C_{max} (T_{max}) tăng lên khoảng nửa giờ sau khi ăn so với uống thuốc khi đói. Những thay đổi này không có ý nghĩa lâm sàng.

Phân bố:

Nghiên cứu *in vitro* cho thấy khả năng gắn kết của saxagliptin và chất chuyển hóa chính của 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 hay suy gan) sẽ không ảnh hưởng đến sự phân bố của saxagliptin.

Chuyển hóa:

Chuyển hóa của saxagliptin chủ yếu xảy ra qua hệ cytochrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Chất chuyển hóa chính của saxagliptin cũng có tác dụng ức chế DPP4 chọn lọc, thuận nghịch, cạnh tranh, có hoạt tính bằng một nửa saxagliptin.

Thải trừ:

Thời gian bán thải trung bình ($T_{1/2}$) của saxagliptin và chất chuyển hóa chính trong huyết tương tương ứng là 2,5 giờ và 3,1 giờ, và trị số $T_{1/2}$ trung bình của hoạt tính ức chế DPP4 trong huyết tương là 26,9 giờ. 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. Thanh thải trung bình qua thận của saxagliptin (~230 ml/phút) cao hơn so với tốc độ lọc trung bình qua cầu thận (~120 ml/phút), cho thấy có những cơ chế bài tiết chủ độ ở thận. Khoảng 22% chất có hoạt tính phóng xạ hiện diện trong phân, chứng tỏ có một phần saxagliptin bài tiết qua mật và/hay một phần không được hấp thu qua đường tiêu hóa.

Tuyến tính

$C_{\max}$ và AUC của saxagliptin và chất chuyển hóa chính tăng tỉ lệ theo liều lượng saxagliptin sử dụng. Saxagliptin và chất chuyển hóa chính không tích lũy đáng kể 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 chính trong 14 ngày sử dụng liều saxagliptin 1 lần/ngày trong khoảng liều từ 2,5 mg đến 400 mg.

Nhóm đối tượng đặc biệt

Suy thận

Một nghiên cứu mở, sử dụng liều đơn saxagliptin đã được tiến hành đánh giá dược động học của saxagliptin sau khi uống liều 10 mg, trên các đối tượng có suy giảm chức năng thận mạn tính so với đối tượng có chức năng thận bình thường. Nghiên cứu bao gồm những bệnh nhân suy thận được phân loại theo tiến độ thanh thải creatinin (dựa trên công thức Cockcroft-Gault) ở mức độ nhẹ (>50 đến ≤ 80 ml/phút), trung bình (≥ 30 đến 50 ml/phút), hoặc nặng (<30 ml/phút), cũng như các bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối (ESRD) đang lọc máu.

Mức độ suy thận không ảnh hưởng đến $C_{\max}$ của saxagliptin hay chất chuyển hóa chính. Ở các đối tượng suy thận nhẹ, trị số AUC trung bình của saxagliptin và chất chuyển hóa chính cao hơn tương ứng 1,2 và 1,7 lần so với AUC của các đối tượng có chức năng thận bình thường. Do mức độ tăng này không liên quan đến ý nghĩa lâm sàng nên không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ. Ở các đối tượng suy thận ở mức độ trung bình hoặc nặng hoặc đối tượng suy thận giai đoạn cuối đang lọc máu, trị số AUC của saxagliptin và chất chuyển hóa chính tăng cao hơn tương ứng là 2,1 và 4,5 lần so với trị số AUC ở đối tượng có chức năng thận bình thường. Nên giảm liều saxagliptin còn 2,5 mg 1 lần/ngày ở những bệnh nhân suy thận vừa và nặng.

Suy gan

Ở những đối tượng suy giảm chức năng gan nhẹ (Child-Pugh Class A), trung bình (Child-Pugh Class B) hoặc nặng (Child-Pugh Class C), nồng độ và thời gian tiếp xúc của saxagliptin tương ứng cao hơn gấp 1,1, 1,4 và 1,8 lần, và nồng độ và thời gian tiếp xúc của BMS-510849 tương ứng thấp hơn 22%, 7% và 33% so với đối tượng khỏe mạnh.

Bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Bệnh nhân cao tuổi (65-80 tuổi) có AUC của saxagliptin cao hơn khoảng 60% so với bệnh nhân trẻ tuổi (18-40 tuổi). Điều này không có ý nghĩa về mặt lâm sàng, do đó, không khuyến cáo điều chỉnh liều theo độ tuổi.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Vì 10 viên - Hộp 01 vỉ, 03 vỉ, 05 vỉ, 10 vỉ, 50 vỉ.
Vỉ 14 viên - Hộp 02 vỉ.
Chai 100 viên. Chai 200 viên.

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

Điều kiện bảo quản: Nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng và ẩm.
Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

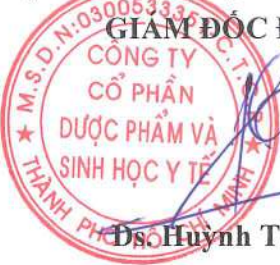


CHI NHÁNH CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VÀ SINH HỌC Y TẾ

Lô III – 18, đường số 13, KCN Tân Bình, P. Tây Thạnh, Q. Tân Phú, TP. Hồ Chí Minh

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 28 tháng 11 năm 2024

Đại diện hợp pháp cơ sở đăng ký, sản xuất

GIAM ĐOC ĐIỀU HÀNH 

Đs. Huỳnh Thị Diệu Hiền