

Hướng dẫn sử dụng thuốc



Rx

SITAMET

(Sitagliptin phosphate/Metformin hydrochloride, Viên nén bao phim)

**THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.
ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.**

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

SITAMET 50/500

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất:

Sitagliptin phosphate anhydrous tương đương với sitagliptin 50 mg.

Metformin hydrochloride 500 mg.

Thành phần tá dược:

Microcrystalline cellulose (Avicel PH 102), copovidone (Kollidon VA64), microcrystalline cellulose (Ceolus Kg - 1000), sodium stearyl fumarate, Opadry II 85F540338 màu hồng.

SITAMET 50/850

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất:

Sitagliptin phosphate anhydrous tương đương với sitagliptin 50 mg.

Metformin hydrochloride 850 mg.

Thành phần tá dược:

Microcrystalline cellulose (Avicel PH 102), copovidone (Kollidon VA64), microcrystalline cellulose (Ceolus Kg - 1000), sodium stearyl fumarate, Opadry II 85F540338 màu hồng.

SITAMET 50/1000

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất:

Sitagliptin phosphate anhydrous tương đương với sitagliptin 50 mg.

Metformin hydrochloride 1000 mg.

Thành phần tá dược:

Microcrystalline cellulose (Avicel PH 102), copovidone (Kollidon VA64), microcrystalline cellulose (Ceolus Kg - 1000), sodium stearyl fumarate, Opadry II 85F565232 màu nâu.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim

Mô tả:

SITAMET 50/500: Viên nén bao phim màu hồng, hình thuôn dài, hai mặt lõm, một mặt trơn và một mặt có khắc chữ "JL1".

SITAMET 50/850: Viên nén bao phim màu hồng, hình thuôn dài, hai mặt lõm, một mặt trơn và một mặt có khắc chữ "JL3".

Hướng dẫn sử dụng thuốc

SITAMET 50/1000: Viên nén bao phim màu nâu, hình thuôn dài, hai mặt lõm, một mặt trơn và một mặt có khắc chữ “JL2”.

CHỈ ĐỊNH

SITAMET được dùng như liệu pháp hỗ trợ chế độ ăn kiêng và vận động thể lực để cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 phù hợp với trị liệu sitagliptin và metformin.

- SITAMET được dùng như liệu pháp ban đầu để cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 không kiểm soát tốt được đường huyết với chế độ ăn kiêng và vận động thể lực.
- SITAMET được dùng như liệu pháp hỗ trợ chế độ ăn kiêng và vận động thể lực để cải thiện kiểm soát đường huyết ở những bệnh nhân chưa được kiểm soát thích đáng khi dùng metformin đơn độc ở liều tối đa dung nạp được hoặc những bệnh nhân đã dùng liệu pháp kết hợp sitagliptin với metformin.
- SITAMET được dùng trong trị liệu kết hợp ba thuốc với sulfonylurea, như là liệu pháp hỗ trợ chế độ ăn kiêng và vận động thể lực ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 chưa kiểm soát thích đáng đường huyết với bất kỳ 2 trong số 3 thuốc sau đây: metformin, sitagliptin hoặc sulfonylurea.
- SITAMET được dùng trong trị liệu kết hợp 3 thuốc với chất chủ vận PPAR γ (nhóm thuốc thiazolidinediones) như là liệu pháp hỗ trợ chế độ ăn kiêng hoặc vận động thể lực ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 chưa kiểm soát thích đáng đường huyết với bất kỳ 2 trong số 3 thuốc sau đây: metformin, sitagliptin hoặc chất chủ vận PPAR γ .
- SITAMET được dùng trong liệu pháp kết hợp với insulin, như là liệu pháp hỗ trợ chế độ ăn kiêng và vận động thể lực để cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Nhìn chung:

Nên cá thể hóa liệu trị liệu SITAMET trên cơ sở phác đồ hiện tại của bệnh nhân, hiệu quả và khả năng dung nạp của thuốc trong khi không vượt quá liều khuyến cáo tối đa hàng ngày là 100 mg sitagliptin.

SITAMET thường được dùng ngày 2 lần cùng với bữa ăn, với liều tăng từ từ nhằm giảm các tác dụng phụ đường tiêu hóa thường xảy ra khi dùng metformin.

Liều khuyến cáo:

Nên dùng liều khởi đầu của SITAMET dựa theo phác đồ hiện tại của bệnh nhân. Nên dùng SITAMET ngày 2 lần cùng bữa ăn. Hiện có sẵn các liều sau đây:

- 50 mg sitagliptin/ 500 mg metformin hydrochloride
- 50 mg sitagliptin/ 850 mg metformin hydrochloride
- 50 mg sitagliptin/ 1000 mg metformin hydrochloride

Trị liệu ban đầu:

Liều khởi đầu đối với bệnh nhân đang không sử dụng metformin là 50 mg sitagliptin/500 mg metformin, ngày 2 lần, dùng đường uống. Đối với những bệnh nhân chưa kiểm soát được đường

Hướng dẫn sử dụng thuốc

huyết thích đáng và không có tác dụng phụ đường tiêu hóa, có thể tăng liều metformin sau mỗi khoảng thời gian điều trị từ 1 đến 2 tuần. Liều dùng của metformin cần được cân nhắc điều chỉnh trên từng bệnh nhân cụ thể dựa trên hiệu quả và độ dung nạp của bệnh nhân và không vượt quá liều tối đa được khuyến cáo là 2000 mg metformin/ngày.

Đối với bệnh nhân không kiểm soát tốt đường huyết bằng đơn trị liệu metformin:

Đối với bệnh nhân chưa được kiểm soát thích đáng bằng metformin đơn độc, liều khởi đầu thường dùng của SITAMET nên cung cấp sitagliptin liều 50 mg ngày 2 lần (tổng liều 100 mg/ngày) cùng với liều metformin đang sử dụng.

Đối với bệnh nhân không kiểm soát tốt đường huyết bằng đơn trị liệu sitagliptin:

Đối với bệnh nhân chưa được kiểm soát thích đáng bằng sitagliptin đơn độc, liều khởi đầu thường dùng của SITAMET là 50 mg sitagliptin/ 500 mg metformin hydrochloride ngày 2 lần. Có thể tăng liều lên đến 50 mg sitagliptin/ 1000 mg metformin ngày 2 lần. Không nên chuyển sang dùng SITAMET ở bệnh nhân đang dùng đơn trị liệu sitagliptin với liều điều chỉnh vì suy thận (xem **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**).

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

Đối với bệnh nhân chuyển từ phác đồ dùng chung sitagliptin với metformin, có thể khởi đầu SITAMET bằng liều sitagliptin và metformin đang dùng.

Đối với bệnh nhân không kiểm soát tốt đường huyết bằng liệu pháp kết hợp 2 thuốc với bất kỳ 2 trong số 3 thuốc trị tăng đường huyết sau đây: sitagliptin, metformin hoặc sulfonylurea:

Liều khởi đầu thường dùng của SITAMET nên cung cấp liều sitagliptin 50 mg, ngày 2 lần (tổng liều 100 mg/ngày). Nên xem xét mức độ kiểm soát đường huyết và liều metformin hiện dùng (nếu có) khi xác định liều khởi đầu của thành phần metformin. Nên xem xét tăng liều từ từ để làm giảm các tác dụng phụ đường tiêu hóa thường xảy ra khi dùng metformin. Có thể cần giảm liều sulfonylurea ở bệnh nhân hiện dùng hoặc bắt đầu dùng sulfonylurea nhằm làm giảm nguy cơ hạ đường huyết do sulfonylurea gây ra (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**).

Đối với bệnh nhân không kiểm soát tốt đường huyết bằng liệu pháp kết hợp 2 thuốc với bất kỳ 2 trong số 3 thuốc trị tăng đường huyết sau đây: sitagliptin, metformin hoặc chất chủ vận PPAR γ (nhóm thiazolidinedione):

Liều khởi đầu thường dùng của SITAMET nên cung cấp liều sitagliptin 50 mg, ngày 2 lần (tổng liều 100 mg/ngày). Phải xem xét mức độ kiểm soát đường huyết và liều metformin hiện dùng (nếu có) khi xác định liều khởi đầu của thành phần metformin. Xem xét tăng liều từ từ để làm giảm các tác dụng phụ đường tiêu hóa thường xảy ra khi dùng metformin.

Đối với bệnh nhân không kiểm soát tốt đường huyết bằng liệu pháp kết hợp 2 thuốc với bất kỳ 2 trong số 3 thuốc trị tăng đường huyết sau đây: sitagliptin, metformin hoặc insulin:

Liều khởi đầu thường dùng của SITAMET nên cung cấp liều sitagliptin 50 mg, ngày 2 lần (tổng liều 100 mg/ngày). Phải xem xét mức độ kiểm soát đường huyết và liều metformin hiện dùng (nếu có) khi xác định liều khởi đầu của thành phần metformin. Xem xét tăng liều từ từ để làm giảm các tác dụng phụ đường tiêu hóa thường xảy ra khi dùng metformin. Có thể cần giảm liều insulin ở bệnh nhân đang hoặc mới khởi đầu điều trị với insulin để giảm nguy cơ hạ đường huyết (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**).

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Chưa có nghiên cứu khảo sát cụ thể tính an toàn và hiệu lực của SITAMET ở bệnh nhân trước đây đã dùng các thuốc trị tăng đường huyết đường uống khác và đã chuyển sang dùng SITAMET. Nên thận trọng và có giám sát phù hợp khi có bất kỳ thay đổi nào trong trị liệu dài tháo đường vì có thể xảy ra những thay đổi trong kiểm soát đường huyết.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Khuyến cáo sử dụng thuốc trên bệnh nhân suy thận:

Đánh giá chức năng thận trước khi khởi đầu điều trị với SITAMET và đánh giá định kỳ sau đó. Chống chỉ định dùng SITAMET trên bệnh nhân có ước tính độ lọc cầu thận (eGFR) < 30 mL/phút/1,73 m².

Không khuyến cáo dùng SITAMET ở bệnh nhân có eGFR ≥ 30 mL/phút/1,73 m² và < 45 mL/phút/1,73 m² bởi vì những bệnh nhân này đòi hỏi dùng liều sitagliptin thấp hơn những liều có sẵn của sản phẩm phối hợp liều cố định SITAMET.

Ở bệnh nhân đang sử dụng metformin và có eGFR giảm xuống dưới 45 mL/phút/1,73 m², đánh giá nguy cơ - lợi ích khi tiếp tục điều trị.

Ngưng sử dụng metformin nếu bệnh nhân có eGFR giảm xuống dưới 30 mL/phút/1,73 m² [xem mục **Chống chỉ định**, mục **Cảnh báo và thận trọng**].

Ngưng sử dụng SITAMET khi thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang chứa iod:

Trên những bệnh nhân có eGFR ≥ 30 đến < 60 mL/phút/1,73 m², 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 SITAMET 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 SITAMET nếu chức năng thận có thể chấp nhận được (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**).

Suy gan

Không dùng SITAMET cho bệnh nhân bị suy gan (xem **CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**).

Người cao tuổi

Vì metformin và sitagliptin được đào thải chủ yếu qua thận, SITAMET nên được dùng thận trọng khi tuổi tăng lên. Theo dõi chức năng thận là cần thiết để giúp dự phòng nhiễm toan lactic liên quan đến metformin, đặc biệt ở người cao tuổi (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**).

Trẻ em

Không khuyến cáo dùng SITAMET cho trẻ em dưới 18 tuổi do chưa có đủ dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả đối với nhóm dân số này.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng SITAMET (*sitagliptin phosphate/metformin hydrochloride*) ở bệnh nhân có:

1. Bệnh nhân suy thận nặng (eGFR < 30 mL/phút/1,73 m²) (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**, *Metformin hydrochloride*, Suy thận)

Hướng dẫn sử dụng thuốc

2. Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với sitagliptin phosphate, metformin hydrochloride hoặc bất kỳ thành phần tá dược khác của SITAMET (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**, *Sitagliptin phosphate*, Phản ứng quá mẫn và **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**).
3. Bệnh nhân toan chuyển hóa cấp tính hoặc mãn tính, bao gồm cả nhiễm toan ceton do đái tháo đường, có hoặc không có hôn mê.
4. Bệnh lý cấp hoặc mạn tính có thể làm giảm oxy mô như: Suy tim, suy hô hấp, đang bị nhồi máu cơ tim, sốc.
5. Suy gan.
6. Ngộ độc rượu cấp, nghiện rượu.
7. Phụ nữ cho con bú.

Nên ngưng SITAMET tạm thời ở bệnh nhân được chụp X quang có tiêm tĩnh mạch chất cản quang gắn iod phóng xạ, vì sử dụng các chất như thế có thể gây thay đổi chức năng thận cấp tính (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**, *Metformin hydrochloride*).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC SITAMET

Không dùng SITAMET cho bệnh nhân đái tháo đường type 1 hoặc để điều trị nhiễm toan ceton do đái tháo đường.

Viêm tụy: Đã có báo cáo về viêm tụy cấp, bao gồm viêm tụy xuất huyết hoặc hoại tử gây tử vong và không gây tử vong (xem **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**) ở bệnh nhân dùng sitagliptin. Nên thông báo cho bệnh nhân biết triệu chứng đặc trưng của viêm tụy cấp là đau bụng dữ dội và liên tục. Viêm tụy được ghi nhận phục hồi sau khi ngưng dùng sitagliptin. Nếu nghi ngờ viêm tụy, nên ngưng dùng SITAMET và các thuốc có nghi ngờ khác.

Giám sát chức năng thận: Metformin và sitagliptin được đào thải chủ yếu qua thận. Nguy cơ tích lũy metformin và nhiễm toan lactic tăng theo mức độ suy thận. Chống chỉ định dùng SITAMET ở bệnh nhân suy thận nặng, có eGFR < 30 mL/phút/1,73 m²) (xem **CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH** và **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**, *Metformin hydrochloride*, Nhiễm toan lactic).

Nên đánh giá chức năng thận trước khi khởi đầu điều trị với SITAMET và sau đó định kỳ ít nhất hàng năm. Nên đánh giá chức năng thận thường xuyên hơn ở bệnh nhân được đoán trước sẽ rối loạn chức năng thận và ngưng dùng SITAMET nếu có bằng chứng suy thận.

Hạ đường huyết trong liệu pháp kết hợp với sulphonylurea (SU) hoặc với insulin: Giống như các thuốc trị tăng đường huyết khác, đã quan sát thấy hạ đường huyết khi dùng sitagliptin và metformin kết hợp với insulin hoặc một thuốc nhóm SU (xem **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**). Do đó, để giảm nguy cơ hạ đường huyết do SU hoặc insulin, có thể xem xét giảm liều SU hoặc insulin (xem **CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG**).

Sitagliptin phosphate

Hạ đường huyết trong liệu pháp kết hợp với sulphonylurea (SU) hoặc với insulin: Trong các thử nghiệm lâm sàng với sitagliptin đơn trị liệu và dùng kết hợp với các thuốc được biết rõ không gây hạ đường huyết (như metformin hoặc pioglitazone), tỷ lệ các báo cáo hạ đường

Hướng dẫn sử dụng thuốc

huyết khi dùng sitagliptin cũng tương tự như ở bệnh nhân dùng placebo. Giống như các thuốc trị tăng đường huyết khác, đã quan sát thấy hạ đường huyết khi dùng sitagliptin kết hợp với insulin hoặc một thuốc nhóm SU (xem **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**). Do đó, để giảm nguy cơ hạ đường huyết do SU hoặc do insulin, có thể xem xét giảm liều SU hoặc insulin (xem **CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG**).

Phản ứng quá mẫn: Đã có các báo cáo hậu mẫn về những phản ứng quá mẫn nghiêm trọng ở bệnh nhân dùng sitagliptin, một thành phần của SITAMET. Các phản ứng này bao gồm phản ứng phản vệ, phù mạch và các bệnh lý tróc da kể cả hội chứng Stevens-Johnson. Vì các phản ứng này được báo cáo tự nguyện từ dân số chưa biết rõ cỡ mẫu nên thường không thể ước tính chắc chắn tần suất hoặc xác lập mối quan hệ nhân quả với việc sử dụng thuốc. Các phản ứng này bắt đầu xuất hiện trong 3 tháng đầu điều trị với sitagliptin, với vài báo cáo xảy ra sau liều đầu tiên. Nếu nghi ngờ có phản ứng quá mẫn, phải ngưng dùng SITAMET, đánh giá các nguyên nhân tiềm ẩn khác và dùng trị liệu dai dẳng đường khác thay thế (xem **CHỐNG CHỈ ĐỊNH** và **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**).

Bóng nước Pemphigoid: Đã có báo cáo hậu mẫn về các trường hợp bị bóng nước pemphigoid phải nhập viện điều trị đối với thuốc ức chế DPP-4. Trong các trường hợp được báo cáo, bệnh nhân thường được phục hồi bằng liệu pháp ức chế miễn dịch cục bộ hoặc hệ thống và ngưng dùng thuốc ức chế DPP-4. Khuyến cáo bệnh nhân báo cáo về sự phát triển của bóng nước hoặc trợt da trong khi dùng SITAMET. Nếu nghi ngờ bóng nước pemphigoid, nên ngưng dùng SITAMET và chuyển đến bác sĩ da liễu để được chẩn đoán và điều trị thích hợp.

Metformin hydrochloride

Nhiễm toan lactic:

Quá trình giám sát hậu mẫn đã ghi nhận những ca nhiễm toan lactic liên quan đến metformin, bao gồm cả trường hợp tử vong. Khởi phát của tình trạng nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin thường không dễ phát hiện, kèm theo các triệu chứng không điển hình như giảm thân nhiệt, tụt huyết áp, loạn nhịp chậm kéo dài, khó chịu, đau cơ, suy hô hấp, lơ mơ và đau bụng. Nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin được đặc trưng bằng nồng độ lactat tăng lên trong máu ($>5 \text{ mmol/L}$), khoảng trống anion, tăng tỷ lệ lactat/pyruvate và nồng độ metformin huyết tương nói chung tăng $> 5 \mu\text{g/mL}$.

Yếu tố nguy cơ của nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin bao gồm suy thận, sử dụng đồng thời với một số thuốc nhất định (ví dụ các chất ức chế carbonic anhydrase như topiramate), từ 65 tuổi trở lên, có thực hiện chiếu chụp sử dụng thuốc cản quang chứa iod, phẫu thuật và thực hiện các thủ thuật khác, tình trạng giảm oxy hít vào (ví dụ suy tim sung huyết cấp), uống nhiều rượu và suy gan.

Các biện pháp giảm thiểu nguy cơ và xử trí nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao được trình bày chi tiết trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc (xem **CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC** và Sử dụng thuốc trên những đối tượng đặc biệt).

Nếu nghi ngờ có toan lactic liên quan đến metformin, nên ngưng sử dụng SITAMET, nhanh chóng đưa bệnh nhân đến bệnh viện và tiến hành các biện pháp xử trí. Ở những bệnh nhân đã điều trị với metformin, đã được chẩn đoán toan lactic hoặc nghi ngờ có khả năng cao bị toan

Hướng dẫn sử dụng thuốc

lactic, khuyến cáo nhanh chóng lọc máu để điều chỉnh tình trạng nhiễm toan và loại bỏ phần metformin 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.

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 SITAMET và báo cáo những triệu chứng này cho bác sĩ.

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

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

- Đánh giá chức năng thận trước khi khởi đầu điều trị với SITAMET.
- Chống chỉ định SITAMET trên bệnh nhân có eGFR < 30 mL/phút/1,73 m² (xem **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**).
- Không khuyến cáo khởi đầu điều trị với SITAMET ở bệnh nhân có eGFR ≥ 30 mL/phút/1,73 m² và < 45 mL/phút/1,73 m² vì những bệnh nhân này đòi hỏi dùng liều sitagliptin thấp hơn những liều có sẵn của sản phẩm phối hợp liều cố định SITAMET.
- Thu thập dữ liệu về eGFR ít nhất 1 lần/năm ở tất cả các bệnh nhân sử dụng SITAMET. Ở bệnh nhân có khả năng tăng nguy cơ suy thận (ví dụ như người cao tuổi), chức năng thận nên được đánh giá thường xuyên hơn.

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

Bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên: Nguy cơ toan lactic liên quan đến metformin tăng lên theo tuổi của bệnh nhân bởi bệnh nhân cao tuổi có khả năng bị suy gan, suy thận, suy tim 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 chứa iod: Những nghiên cứu về tiêm thuốc cản quang có chứa iod vào nội mạch ở những bệnh nhân đang điều trị metformin có thể dẫn tới suy giảm cấp tính chức năng thận và gây ra toan lactic. Ngừng sử dụng SITAMET trước hoặc tại thời điểm thực hiện chiếu chụp có sử dụng thuốc cản quang có chứa iod ở những bệnh nhân có eGFR ≥ 30 đến < 60 mL/phút/1,73 m², những bệnh nhân có tiền sử suy gan, nghiện rượu, suy tim hoặc những bệnh nhân sẽ sử dụng thuốc cản quang chứa iod theo đường động mạch. Đánh giá lại eGFR 48h sau khi chiếu chụp và sử dụng lại SITAMET nếu chức năng thận chấp nhận được.

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.

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Nên tạm thời ngừng sử dụng SITAMET 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 metformin xảy ra trong bệnh cảnh suy tim sung huyết cấp (đặc biệt khi có kèm theo giảm tưới máu và giảm oxy huyết). Truy tìm mạch (sốc), nhồi máu cơ tim cấp, nhiễm khuẩn huyết và các bệnh lý khác liên quan đến giảm oxy huyết có mối liên quan với toan lactic và cũng có thể gây nitrô huyết trước thận. Khi những biến cố này xảy ra, ngừng sử dụng SITAMET ngay lập tức.

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

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

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

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

Thay đổi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân đã kiểm soát tốt bệnh đái tháo đường type 2 trước đây: nếu bệnh nhân đái tháo đường type 2 trước đây được kiểm soát tốt với SITAMET lại có kết quả xét nghiệm bất thường hoặc có bệnh lý lâm sàng (đặc biệt bệnh không rõ ràng và khó xác định), nên đánh giá ngay để tìm bằng chứng nhiễm toan ceton hoặc nhiễm toan lactic. Nên bao gồm đánh giá các chất điện giải và thể ceton trong huyết thanh, glucose máu, và nếu được chỉ định, pH máu, lactate, pyruvate và nồng độ metformin trong máu. Phải ngưng SITAMET ngay và bắt đầu dùng các biện pháp chữa trị phù hợp khác nếu xảy ra tình trạng toan hóa do 1 trong 2 dạng nhiễm toan này.

Hướng dẫn sử dụng thuốc

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

Sử dụng ở trẻ em

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

Sử dụng ở người cao tuổi

SITAMET

Vì sitagliptin và metformin được đào thải chủ yếu qua thận và vì chức năng thận thường giảm khi cao tuổi, nên dùng cẩn thận SITAMET khi tuổi càng cao. Nên thận trọng khi chọn liều và nên dựa trên sự giám sát cẩn thận và thường xuyên chức năng thận (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**, Giám sát chức năng thận).

Sitagliptin phosphate

Trong các nghiên cứu lâm sàng, tính an toàn và hiệu quả của sitagliptin ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi) tương tự như ở bệnh nhân trẻ tuổi hơn (< 65 tuổi).

Metformin hydrochloride

Những nghiên cứu lâm sàng đối chứng với metformin có số lượng bệnh nhân cao tuổi không đủ để chứng minh họ có đáp ứng khác với bệnh nhân trẻ tuổi hơn hay không, mặc dù báo cáo từ thử nghiệm lâm sàng khác không tìm thấy được những khác biệt về đáp ứng điều trị giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi hơn.

Natri

Sản phẩm thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trong mỗi viên, về cơ bản có thể xem là “không chứa natri”.

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

Sử dụng khi mang thai

SITAMET

Chưa có những nghiên cứu đầy đủ và đối chứng tốt ở phụ nữ có thai dùng SITAMET hoặc với từng thành phần của thuốc, nên chưa biết rõ tính an toàn của SITAMET ở phụ nữ có thai. Như các thuốc uống trị tăng đường huyết khác, không khuyến cáo sử dụng SITAMET trong thai kỳ. Chưa tiến hành các nghiên cứu ở động vật với các thuốc cùng kết hợp trong SITAMET để đánh giá tác động của thuốc lên sự sinh sản. Các dữ liệu sau đây dựa trên phát hiện của các nghiên cứu tiến hành riêng biệt với sitagliptin hoặc metformin.

Sitagliptin phosphate

Sitagliptin không có khả năng gây quái thai ở chuột cống khi dùng liều uống đến 250 mg/kg hoặc ở thỏ với liều đến 125 mg/kg trong giai đoạn hình thành cơ quan (cao hơn 32 và 22 lần, theo thứ tự, nồng độ thuốc tiếp xúc ở người dựa theo liều đề nghị hàng ngày ở người lớn là 100 mg/ngày). Ở chuột cống, tăng nhẹ tỷ lệ biến dạng xương sườn thai nhi (không có xương sườn, xương sườn giảm sản và chuỗi hạt sườn) được ghi nhận khi chuột mẹ dùng liều uống 1000 mg/kg/ngày (khoảng 100 lần nồng độ thuốc tiếp xúc ở người dựa theo liều đề nghị hàng ngày

Hướng dẫn sử dụng thuốc

ở người lớn là 100 mg/ngày). Khi chuột cống mẹ dùng liều uống 1000 mg/kg/ngày, cân nặng trung bình của chuột con cả 2 phái trước khi thôi bú và sự tăng cân của chuột đực con sau khi thôi bú đều giảm nhẹ. Tuy nhiên, những nghiên cứu về sự sinh sản ở động vật không phải lúc nào cũng dự đoán được đáp ứng ở người.

Metformin hydrochloride

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

Sử dụng khi cho con bú

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

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

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

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Sitagliptin và metformin

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

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

Sitagliptin phosphate

Trong các nghiên cứu tương tác thuốc, sitagliptin không tác động có ý nghĩa lâm sàng lên được động học của những thuốc sau đây: metformin, rosiglitazone, glyburide, warfarin và viên uống ngừa thai. Dựa trên các dữ liệu này, sitagliptin không ức chế các isozymes CYP là CYP3A4, 2C8 hoặc 2C9. Dựa trên dữ liệu *in vitro*, người ta cho rằng sitagliptin cũng không ức chế CYP2D6, 1A2, 2C19 hoặc 2B6 hoặc gây cảm ứng CYP3A4.

Những phân tích được động học theo dân số được tiến hành ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. Các thuốc dùng cùng lúc không gây tác dụng có ý nghĩa lâm sàng lên được động học sitagliptin. Các thuốc được đánh giá là thuốc dùng phổ biến ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 bao gồm thuốc trị tăng cholesterol máu (như các statin, các fibrate, ezetimibe), thuốc kháng tiểu cầu (như clopidogrel), thuốc trị tăng huyết áp (như thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể

Hướng dẫn sử dụng thuốc

angiotensin, thuốc chẹn thụ thể β , thuốc ức chế kênh canxi, hydrochlorothiazide), thuốc giảm đau và kháng viêm không steroid (như naproxen, diclofenac, celecoxib), trị trầm cảm (như bupropion, fluoxetine, sertraline), kháng histamine (như cetirizine), ức chế bơm proton (như omeprazole, lansoprazole), và các thuốc trị rối loạn cương dương (như sildenafil).

Diện tích dưới đường cong và trung bình nồng độ đỉnh của digoxin tăng nhẹ (AUC 11% và C_{max} 18%) khi dùng cùng sitagliptin. Mức độ tăng này không được xem có ý nghĩa lâm sàng. Nên giám sát bệnh nhân dùng digoxin cho thích hợp. AUC và C_{max} của sitagliptin, theo thứ tự, tăng khoảng 29% và 68%, ở đối tượng uống 1 liều đơn JANUVIA 100 mg cùng với 1 liều đơn cyclosporine 600 mg dạng uống, vốn là chất ức chế mạnh p-glycoprotein. Những thay đổi quan sát được về dược động học của sitagliptin được xem không có ý nghĩa lâm sàng.

Metformin hydrochloride

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

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

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

Các thuốc làm giảm độ thanh thải metformin: Dùng đồng thời các thuốc gây cản trở hệ thống vận chuyển phổ biến tại ống thận tham gia vào việc thải trừ metformin qua thận (ví dụ, chất vận chuyển cation hữu cơ-2 (organic cationic transporter-2 [OCT2]) / các chất ức chế MATE (multidrug and toxin extrusion [MATE] inhibitors) như ranolazine, vandetanib, dolutegravir, và cimetidine) có thể làm tăng tiếp xúc toàn thân với metformin và có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic. Cần cân nhắc lợi ích và nguy cơ khi sử dụng phối hợp này.

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

Hướng dẫn sử dụng thuốc

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

Metformin gắn kết không đáng kể với các protein huyết tương, và do đó không có khả năng tương tác với các thuốc gắn kết nhiều với protein như nhóm mạnh với các protein huyết thanh.

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.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt về tính an toàn của thuốc:

Chưa có các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành với viên nén sitagliptin/metformin, tuy nhiên tương đương sinh học giữa viên nén sitagliptin/metformin với việc sử dụng đồng thời sitagliptin với metformin đã được chứng minh (xem **CÁC ĐẶC TÍNH ĐƯỢC ĐỘNG HỌC**). Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng đã được báo cáo bao gồm viêm tụy và phản ứng quá mẫn. Đã có trường hợp hạ đường huyết được báo cáo khi sử dụng phối hợp với sulphonylurea (13,8%) và insulin (10,9%).

Sitagliptin và metformin

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn

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

Bảng 1: Tần suất các tác dụng không mong muốn được xác định từ các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng placebo với sitagliptin và metformin đơn trị liệu và kinh nghiệm hậu mẫn

Tác dụng không mong muốn	Tần suất tác dụng không mong muốn
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	
Nhiễm nấm da	Thường gặp
Rối loạn hệ miễn dịch	
Các phản ứng quá mẫn bao gồm phản ứng phản vệ ^{††}	Chưa xác định tần suất
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Hạ đường huyết [†]	Thường gặp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Ho	Thường gặp

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Rối loạn tiêu hóa	
Tiêu chảy	Ít gặp
Buồn nôn	Thường gặp
Đầy hơi	Thường gặp
Táo bón	Ít gặp
Đau bụng	Thường gặp
Nôn	Thường gặp
Viêm tụy cấp ^{*†‡}	Chưa xác định tần suất
Viêm tụy xuất huyết và hoại tử gây tử vong và không gây tử vong ^{*†}	Chưa xác định tần suất
Khó tiêu	Thường gặp
Rối loạn da và mô dưới da	
Ngứa [*]	Ít gặp
Phù mạch ^{*†}	Chưa xác định tần suất
Phát ban ^{*†}	Chưa xác định tần suất
Máy day ^{*†}	Chưa xác định tần suất
Viêm mao mạch ^{*†}	Chưa xác định tần suất
Các bệnh lý gây tróc da kể cả hội chứng Stevens-Johnson ^{*†}	Chưa xác định tần suất
Bong nước pemphigoid [*]	Chưa xác định tần suất
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Đau khớp [*]	Chưa xác định tần suất
Đau cơ [*]	Chưa xác định tần suất
Đau ở chi [*]	Chưa xác định tần suất
Đau lưng [*]	Chưa xác định tần suất
Rối loạn thận và tiết niệu	
Chức năng thận xấu đi, bao gồm suy thận cấp (đôi khi cần lọc máu) [*]	Chưa xác định tần suất

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

† Xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**.

‡ Xem nghiên cứu TECOS đánh giá tính an toàn trên tim mạch bên dưới.

Mô tả một số tác dụng không mong muốn chọn lọc

Một số tác dụng không mong muốn được quan sát thấy thường xuyên hơn trong các nghiên cứu sử dụng kết hợp sitagliptin và metformin với các thuốc điều trị đái tháo đường khác so với các nghiên cứu sử dụng sitagliptin và metformin đơn độc. Bao gồm hạ đường huyết (tần suất rất thường gặp khi dùng kết hợp với sulphonylurea hoặc insulin), táo bón (thường gặp khi dùng với sulphonylurea), phù ngoại biên (thường gặp khi dùng với pioglitazone) và đau (ít gặp khi dùng với insulin). Không quan sát thấy sự thay đổi nào có ý nghĩa về mặt lâm sàng trong các dấu hiệu sinh tồn hoặc ECG (bao gồm khoảng QTc) khi sử dụng kết hợp sitagliptin với metformin.

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Sitagliptin phosphate

Trong các nghiên cứu đơn trị liệu dùng sitagliptin 100 mg ngày một lần so sánh với placebo, các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo là đau đầu, hạ đường huyết, và táo bón.

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

Metformin hydrochloride

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

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

Thường gặp, ADR > 1/100

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

Rối loạn da: ban đỏ, mẩn ngứa, nhạy cảm với ánh sáng.

Rối loạn chuyển hóa: giảm nồng độ vitamin B₁₂.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

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

Rối loạn chuyển hóa: nhiễm acid lactic.

Nghiên cứu TECOS đánh giá tính an toàn trên tim mạch

Nghiên cứu lâm sàng đánh giá tác động của sitagliptin trên tim mạch (TECOS) tiến hành trên 7.332 bệnh nhân điều trị với sitagliptin, 100 mg mỗi ngày (hoặc 50 mg mỗi ngày nếu độ lọc cầu thận eGFR ≥ 30 và < 50 mL/phút/1,73 m²) và 7.339 bệnh nhân dùng placebo trong quần thể có ý định điều trị. Cả hai trị liệu được thêm vào chế độ chăm sóc thông thường nhằm kiểm soát mức HbA_{1c} theo tiêu chuẩn khu vực và các yếu tố nguy cơ trên tim mạch. Dân số nghiên cứu bao gồm 2.004 bệnh nhân ≥ 75 tuổi (970 bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 1.034 bệnh nhân dùng giả dược). Tần suất các biến cố ngoại ý nghiêm trọng ở những bệnh nhân điều trị với sitagliptin tương tự như bệnh nhân dùng placebo. Đánh giá về các biến chứng đã được xác định liên quan đến bệnh đái tháo đường là tương đương giữa các nhóm bao gồm nhiễm trùng (18,4% ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 1,5% ở bệnh nhân dùng giả dược). Hồ sơ các biến cố ngoại ý ở bệnh nhân ≥ 75 tuổi nhìn chung tương tự với toàn bộ dân số nghiên cứu.

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

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Các phát hiện về xét nghiệm

Sitagliptin phosphate

Tần suất các tác dụng bất lợi về kết quả xét nghiệm ở bệnh nhân dùng sitagliptin và metformin cũng giống như ở bệnh nhân dùng placebo với metformin. Trong các nghiên cứu lâm sàng, đã quan sát thấy lượng bạch cầu tăng nhẹ (tăng thêm xấp xỉ 200 tế bào bạch cầu/microL so với placebo; lượng bạch cầu trung bình ban đầu xấp xỉ 6600 tế bào/microL) do tăng bạch cầu trung tính. Điều này được phát hiện ở hầu hết nhưng không phải ở tất cả các nghiên cứu. Sự thay đổi thông số xét nghiệm này được xem là không liên quan đến lâm sàng.

Metformin hydrochloride

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với metformin dùng 29 tuần, khoảng 7% bệnh nhân có nồng độ vitamin B₁₂ trong huyết thanh ban đầu bình thường đã giảm dưới mức bình thường nhưng không có biểu hiện lâm sàng. Tình trạng giảm vitamin B₁₂ có thể do cản trở hấp thu vitamin B₁₂ từ phức hợp yếu tố nội tại - B₁₂, tuy nhiên rất hiếm kết hợp với tình trạng thiếu máu và xem ra phục hồi nhanh khi ngưng dùng metformin hoặc dùng thuốc bổ sung vitamin B₁₂ (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, Metformin hydrochloride**) THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SỸ HOẶC DƯỢC SỸ CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Sitagliptin phosphate

Trong những thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở đối tượng khỏe mạnh, sitagliptin liều đơn đến 800 mg thường được dung nạp tốt. Trong một nghiên cứu dùng sitagliptin liều 800 mg, khoảng QTc tăng rất ít và không liên quan đến lâm sàng (xem **DƯỢC LÝ LÂM SÀNG, CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC, Điện tim**). Chưa có kinh nghiệm sử dụng các liều cao hơn 800 mg ở người. Trong các nghiên cứu đa liều giai đoạn 1, người ta không tìm thấy các phản ứng bất lợi trên lâm sàng liên quan đến liều khi dùng sitagliptin đến liều 600 mg/ngày trong 10 ngày và 400 mg/ngày đến 28 ngày.

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

Sitagliptin được thẩm tách vừa phải. Trong các nghiên cứu lâm sàng, khoảng 13,5 % liều dùng được loại bỏ sau 3 – 4 giờ thẩm phân máu. Có thể xem xét thẩm phân máu kéo dài nếu phù hợp trên lâm sàng. Vẫn chưa biết rõ thẩm phân phúc mạc có thể thẩm tách được sitagliptin hay không.

Metformin hydrochloride

Đã xảy ra tình trạng sử dụng quá liều metformin hydrochloride, bao gồm uống các liều cao hơn 50 g. Khoảng 10% trường hợp báo cáo hạ đường huyết, nhưng không xác lập được mối quan hệ nhân quả với việc sử dụng metformin hydrochloride. Nhiễm toan lactic được báo cáo chiếm gần 32% trường hợp dùng quá liều metformin (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, Metformin hydrochloride**). Có thể thẩm tách metformin với độ thanh thải đến 170 mL/phút trong điều kiện huyết động học tốt. Do đó, thẩm phân máu có thể hữu ích giúp loại bỏ thuốc tích lũy khỏi cơ thể khi nghi ngờ sử dụng quá liều metformin.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Phân loại ATC: A10BD07

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

Cơ chế tác động

Sitagliptin/Metformin

Viên nén Sitagliptin/Metformin kết hợp hai thuốc làm hạ đường huyết với cơ chế bổ sung để làm tăng kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2: sitagliptin phosphate, một chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) và metformin hydrochloride, một thuốc nhóm biguanide.

Sitagliptin phosphate

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

Khi nồng độ đường huyết bình thường hoặc tăng, GLP-1 và GIP làm tăng tổng hợp và giải phóng insulin từ tế bào beta tuyến tụy thông qua các quá trình tạo tín hiệu trong tế bào với sự tham gia của AMP vòng. Thử nghiệm với các chất ức chế GLP-1 hoặc DPP- trên mô hình động vật bị đái tháo đường týp 2 cho thấy đã cải thiện đáp ứng của tế bào β đối với glucose và đã kích thích sinh tổng hợp và tiết insulin. Sự dung nạp glucose ở mô tăng khi nồng độ insulin cao hơn. Hơn nữa, GLP-1 làm giảm tiết glucagon từ tế bào α tuyến tụy. Nồng độ glucose giảm, cùng với nồng độ insulin cao hơn đã làm giảm sản xuất glucose tại gan, kết quả là làm giảm nồng độ đường huyết. Tác động của GLP-1 và GIP phụ thuộc glucose, nghĩa là khi nồng độ glucose trong máu thấp, GLP-1 sẽ không kích thích tiết insulin và không ức chế tiết glucagon. Cả GLP-1 và GIP đều chỉ tăng kích thích tiết insulin khi nồng độ đường huyết tăng trên mức bình thường.

Hơn nữa, GLP-1 không làm giảm đáp ứng bình thường của glucagon đối với tình trạng hạ đường huyết. Hoạt tính của GLP-1 và GIP bị giới hạn bởi enzyme DPP-4, enzyme này sẽ nhanh chóng thủy phân các hormon incretin thành dạng không hoạt tính. Sitagliptin sẽ ngăn cản sự thủy phân các hormon incretin bởi DPP-4, từ đó làm tăng nồng độ các dạng có hoạt tính của GLP-1 và GIP trong huyết tương. Bằng cách làm tăng nồng độ các incretin có hoạt tính, sitagliptin làm tăng tiết insulin và giảm nồng độ glucagon phụ thuộc glucose. Ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 bị tăng đường huyết, những thay đổi về nồng độ insulin và glucagon sẽ dẫn đến giảm hemoglobin A1c (HbA1c) và làm giảm nồng độ glucose lúc đói và sau bữa ăn. Cơ chế tác động phụ thuộc glucose của sitagliptin khác với cơ chế tác động của các sulphonylurea, vốn là những chất làm tăng tiết insulin ngay cả khi nồng độ glucose thấp và có thể dẫn đến tụt đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 và cả ở người bình thường. Sitagliptin là một

Hướng dẫn sử dụng thuốc

chất ức chế mạnh và rất chọn lọc với enzyme DPP-4 mà không ức chế các enzyme liên quan gần như DPP-8 hoặc DPP-9 ở nồng độ trị liệu.

Metformin hydrochloride

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

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

Các đặc tính dược lực học

Sitagliptin phosphate

Tổng quát

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

Trong các nghiên cứu lâm sàng giai đoạn 3 kéo dài 18 và 24 tuần, trị liệu sitagliptin 100 mg/ngày ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 làm cải thiện đáng kể chức năng tế bào beta, đánh giá qua một số chỉ tiêu bao gồm HOMA- β (Đánh giá mô hình ổn định nội môi - β), tỷ số proinsulin/insulin và đánh giá đáp ứng của tế bào beta từ xét nghiệm dung nạp bữa ăn với mẫu máu lấy thường xuyên. Trong các nghiên cứu giai đoạn 2, hiệu lực giảm đường huyết khi dùng sitagliptin 50 mg ngày 2 lần tương tự như khi dùng sitagliptin liều 100 mg ngày 1 lần.

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng placebo, mù đôi, mù dạng thuốc, nhóm bắt chéo 4 giai đoạn ở các đối tượng người lớn khỏe mạnh đã đánh giá các tác dụng lên nồng độ huyết tương sau bữa ăn của GLP-1 toàn phần và GLP-1 thể hoạt động, cũng như nồng độ glucose sau khi uống sitagliptin kết hợp với metformin so với sau khi uống sitagliptin đơn độc, metformin đơn độc, hoặc placebo trong 2 ngày. Sự gia tăng nồng độ trung bình của GLP-1 thể hoạt động đo 4 giờ sau bữa ăn thứ nghiệm đã tăng gần 2 lần sau khi dùng hoặc sitagliptin đơn độc hoặc metformin đơn độc so với placebo. Tác dụng lên nồng độ GLP-1 thể hoạt động sau khi dùng sitagliptin cùng metformin đã tăng cộng lực, với nồng độ GLP-1 thể hoạt động tăng xấp xỉ 4 lần so với dùng placebo. Sitagliptin đơn trị liệu chỉ làm tăng nồng độ GLP-1 thể hoạt động, phản ánh sự ức chế DPP-4, trong khi đó metformin đơn độc làm tăng nồng độ GLP-1 toàn phần và thể hoạt động ở mức độ như nhau. Các dữ liệu này phù hợp với những cơ chế khác nhau về sự gia tăng nồng độ GLP-1 thể hoạt động. Kết quả từ nghiên cứu này cũng chứng minh sitagliptin, chứ không phải metformin, làm tăng nồng độ GLP-1 thể hoạt động.

Trong các nghiên cứu ở các đối tượng khỏe mạnh, sitagliptin không làm giảm thấp đường huyết hơn mức độ bình thường hoặc gây hạ đường huyết, điều này gợi ý các tác động kích thích sự

Hướng dẫn sử dụng thuốc

sản xuất và hoạt động của insulin và ức chế glucagon của thuốc này hoàn toàn phụ thuộc vào glucose.

Tác dụng lên huyết áp

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

Điện tim

Trong 1 nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng placebo, nhóm bất chéo trên 79 đối tượng khỏe mạnh dùng 1 liều đơn sitagliptin 100 mg, sitagliptin 800 mg (8 lần liều khuyến cáo) và placebo. Ở liều khuyến cáo 100 mg, không xảy ra tác động lên khoảng QTc khi thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương hoặc vào bất kỳ thời điểm khác trong nghiên cứu. Sau khi dùng liều 800 mg, mức độ tăng tối đa về sự thay đổi trung bình khoảng QTc hiệu chỉnh theo placebo so với mức ban đầu sau 3 giờ uống thuốc là 8,0 mili giây. Sự gia tăng nhỏ này không được xem có ý nghĩa lâm sàng. Ở liều 800 mg, nồng độ đỉnh của sitagliptin huyết tương cao hơn gần 11 lần so với nồng độ đỉnh của liều 100 mg.

Ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 dùng sitagliptin 100 mg (N=81) hoặc sitagliptin 200 mg (N=63) mỗi ngày, khoảng QTc thay đổi không có ý nghĩa dựa theo dữ liệu ECG tại thời điểm đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sitagliptin/Metformin

Kết quả của 1 nghiên cứu tương đương sinh học rõ ràng ở đối tượng khỏe mạnh đã chứng minh viên nén dạng kết hợp sitagliptin/metformin hydrochloride 50 mg/500 mg và 50 mg/1000 mg tương đương sinh học với việc sử dụng cùng lúc các liều sitagliptin phosphate và metformin hydrochloride tương ứng ở dạng viên riêng biệt.

Hấp thu

Sitagliptin/Metformin

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

Sitagliptin phosphate

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

Metformin hydrochloride

Sinh khả dụng tuyệt đối của viên nén metformin hydrochloride 500 mg khi bụng đói khoảng 50 – 60 %. Những nghiên cứu dùng viên nén metformin hydrochloride liều đơn 500 mg đến

Hướng dẫn sử dụng thuốc

1500 mg, và 850 mg đến 2250 mg, cho thấy lượng thuốc hấp thu không tăng tỷ lệ theo liều thuốc, điều này do giảm hấp thu hơn là do thay đổi khả năng đào thải thuốc. Thức ăn làm giảm mức độ và làm giảm nhẹ tốc độ hấp thu metformin, được biểu thị qua nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương giảm gần 40% (C_{max}), diện tích dưới đường cong biểu thị nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian (AUC) giảm 25% và thời gian để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max}) phải kéo dài thêm 35 phút sau khi dùng viên metformin 850 mg duy nhất trong ngày cùng với thức ăn, so với dùng thuốc cùng hàm lượng trong lúc đói. Ý nghĩa lâm sàng của những trị số suy giảm này chưa được biết rõ.

Bữa ăn ít chất béo và bữa ăn giàu chất béo làm tăng sự tiếp xúc hệ thống (đo bằng AUC) của viên thuốc Glumetza, lần lượt, khoảng 38% và 73%, tương đối so với tình trạng đói. Cả hai bữa ăn kéo dài thời gian T_{max} của metformin khoảng 3 giờ nhưng nồng độ đỉnh C_{max} không bị ảnh hưởng.

Phân bố

Sitagliptin phosphate

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

Metformin hydrochloride

Thể tích phân phối biểu kiến của metformin sau khi uống liều duy nhất metformin hydrochloride viên 850 mg xấp xỉ 654 ± 358 L. Metformin gắn kết không đáng kể với protein huyết tương, trái lại sulfonylurea lại có tỷ lệ gắn kết protein là hơn 90%. Việc metformin ly tách khỏi hồng cầu, chủ yếu phụ thuộc vào thời gian. Khi uống viên metformin hydrochloride theo liều và chế độ phân liều thường dùng trên lâm sàng, nồng độ metformin huyết tương ở trạng thái bền vững đạt được trong 24-48 giờ và thường <1 mcg/mL. Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, nồng độ metformin tối đa trong huyết tương không vượt quá 5 mcg/mL, ngay cả khi dùng liều tối đa.

Chuyển hóa

Sitagliptin phosphate

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

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

Metformin hydrochloride

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

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Thải trừ

Sitagliptin phosphate

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

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

Metformin hydrochloride

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

Các đặc tính trên bệnh nhân

Đái tháo đường type 2

Sitagliptin phosphate

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

Metformin hydrochloride

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

Suy thận

Sitagliptin phosphate

Diện tích dưới đường cong (AUC) của sitagliptin trong huyết tương tăng khoảng 2 lần ở bệnh nhân suy thận trung bình có ước tính độ lọc cầu thận (eGFR) từ 30 đến $<45 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$, và tăng khoảng 4 lần ở bệnh nhân suy thận nặng (eGFR $< 30 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$) bao gồm bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối đang được thẩm phân máu, khi so với đối tượng có chức năng thận bình thường.

Metformin hydrochloride

Bệnh nhân suy thận có thời gian bán thải metformin kéo dài tại huyết tương và máu, và sự thanh thải tại thận giảm (xem **CHỐNG CHỈ ĐỊNH** và **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**).

Suy gan

Sitagliptin phosphate

Ở bệnh nhân suy gan trung bình (điểm số Child-Pugh 7 - 9), giá trị trung bình AUC và C_{max} của sitagliptin tăng, lần lượt xấp xỉ 21% và 13%, so với các nhóm chứng tương ứng khỏe mạnh.

Hướng dẫn sử dụng thuốc

sau khi dùng 1 liều đơn sitagliptin 100 mg. Các khác biệt này được xem không có ý nghĩa lâm sàng.

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

Metformin hydrochloride

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

Giới tính

Sitagliptin phosphate

Giới tính không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên được động học của sitagliptin dựa theo một phân tích tổng hợp từ các dữ liệu được động học giai đoạn 1 và theo một phân tích được động học dân số từ dữ liệu lâm sàng giai đoạn 1 và 2.

Metformin hydrochloride

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

Người cao tuổi

Sitagliptin phosphate

Tuổi tác không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên được động học của sitagliptin dựa theo một phân tích được động học theo dân số từ dữ liệu giai đoạn 1 và giai đoạn 2. Đối tượng cao tuổi (65-80 tuổi) có nồng độ sitagliptin huyết tương cao hơn 19% so với đối tượng trẻ tuổi hơn.

Metformin hydrochloride

Dữ liệu hạn chế từ các nghiên cứu được động học của metformin có đối chứng ở đối tượng cao tuổi khỏe mạnh cho thấy giảm thanh thải metformin tại huyết tương, thời gian bán thải kéo dài hơn và C_{max} tăng so với đối tượng trẻ tuổi. Từ các dữ liệu này, dường như sự thay đổi được động học của metformin theo tuổi chủ yếu là do thay đổi chức năng thận (xem thông tin kê đơn GLUCOPHAGE: DƯỢC LÝ LÂM SÀNG, Dân số đặc biệt, Người cao tuổi).

Trẻ em

Chưa tiến hành nghiên cứu viên nén Sitagliptin/Metformin ở bệnh nhân trẻ em.

Chủng tộc

Sitagliptin phosphate

Chủng tộc không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên được động học của sitagliptin dựa theo 1 phân tích tổng hợp từ các dữ liệu được động học giai đoạn 1 và theo 1 phân tích được động học dân số từ dữ liệu lâm sàng giai đoạn 1 và 2, bao gồm các đối tượng người da trắng, gốc Tây Ban Nha, Da đen, Châu Á và các nhóm chủng tộc khác.

Metformin hydrochloride

Không có nghiên cứu về các thông số được động học của metformin theo chủng tộc. Trong các thử nghiệm lâm sàng với metformin có đối chứng ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, hiệu lực lâm giảm đường huyết tương đương nhau ở người da trắng (n=249), da đen (n=51) và gốc Tây Ban Nha (n=24).

Chỉ số khối cơ thể (BMI)



Hướng dẫn sử dụng thuốc

Sitagliptin phosphate

Chỉ số khối cơ thể không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên được động học của sitagliptin dựa theo 1 phân tích tổng hợp từ các dữ liệu dược động học giai đoạn 1 và theo 1 phân tích dược động học dân số từ dữ liệu lâm sàng giai đoạn 1 và 2.

DỮ LIỆU TỪ CÁC THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG

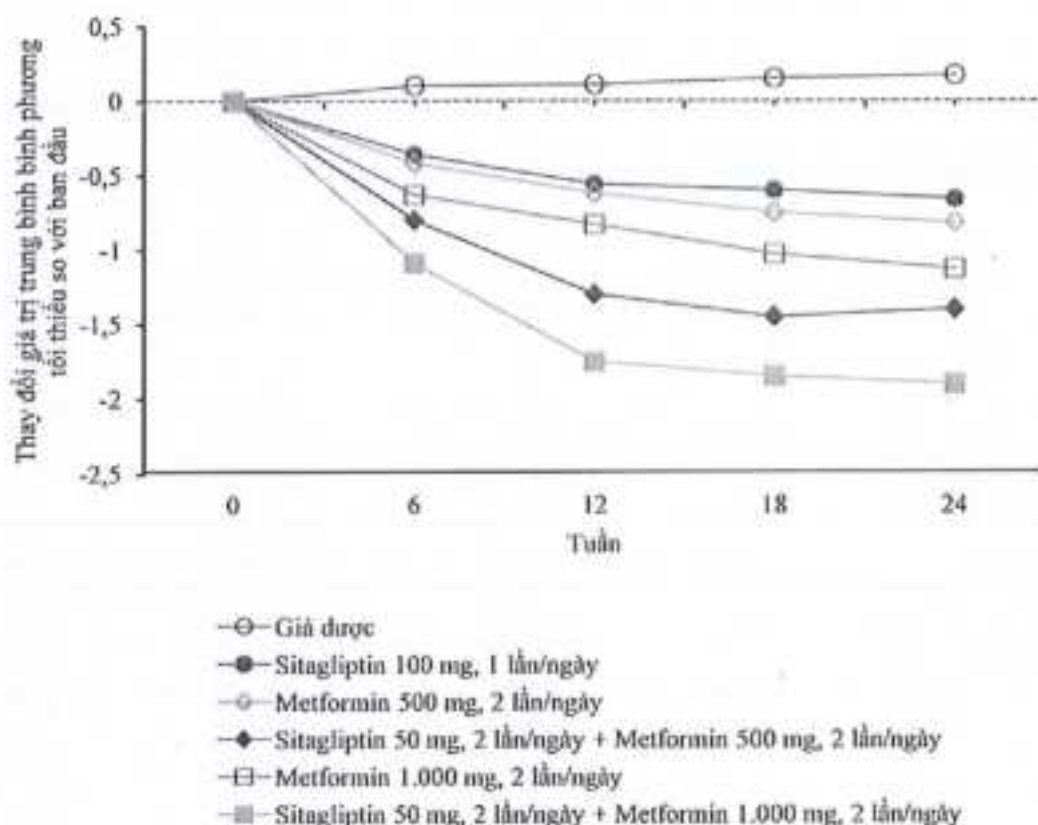
Trị liệu ban đầu với sitagliptin và metformin ở bệnh nhân đái tháo đường type 2

Tổng cộng có 1091 bệnh nhân đái tháo đường type 2 và chưa được kiểm soát thích đáng đường huyết bằng chế độ ăn kiêng và vận động thể lực tham gia vào một nghiên cứu trong 24 tuần, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược, được thiết kế để đánh giá độ an toàn và hiệu quả của điều trị ban đầu bằng phối hợp của sitagliptin và metformin. Một số bệnh nhân tương đương đã được chọn ngẫu nhiên để điều trị ban đầu bằng giả dược; 100 mg sitagliptin, 1 lần/ngày; 500 mg hoặc 1.000 mg metformin, 2 lần/ngày; hoặc 50 mg sitagliptin, 2 lần/ngày phối hợp với 500 mg hoặc 1.000 mg metformin, 2 lần/ngày.

Điều trị ban đầu bằng phối hợp của sitagliptin và metformin đã đem lại sự cải thiện đáng kể về HbA1c, đường huyết lúc đói (FPG) và đường huyết 2 giờ sau bữa ăn (PPG) so với giả dược, metformin đơn độc và sitagliptin đơn độc ($p < 0,001$; Bảng 3, Hình 1). Sự cải thiện về FPG, với mức giảm FPG gần như tối đa, đã đạt được tại thời điểm 3 tuần (thời điểm đầu tiên được đánh giá sau khi bắt đầu điều trị) và được duy trì trong suốt nghiên cứu 24 tuần. Các đánh giá về chức năng tế bào beta, HOMA- β và tỷ lệ proinsulin/insulin cũng cho thấy sự cải thiện lớn hơn khi sử dụng đồng thời sitagliptin và metformin so với chỉ dùng đơn trị liệu. Ảnh hưởng đến lipid nói chung là trung tính. Sự giảm thể trọng ở các nhóm dùng sitagliptin phối hợp với metformin tương tự như ở các nhóm dùng metformin đơn độc hoặc giả dược. Mức giảm trung bình so với ban đầu của HbA1c khi so với giả dược thường cao hơn ở những bệnh nhân có giá trị HbA1c lúc ban đầu cao hơn. Sự cải thiện về HbA1c nhìn chung tương đồng ở các phân nhóm được xác định theo giới tính, tuổi, chủng tộc hoặc chỉ số khối cơ thể (BMI) ban đầu. Mức giảm trung bình so với ban đầu về HbA1c ở những bệnh nhân không dùng thuốc hạ đường huyết tại thời điểm đưa vào nghiên cứu là: sitagliptin 100 mg, 1 lần/ngày, -1,06%; metformin 500 mg, 2 lần/ngày, -1,09%; metformin 1.000 mg, 2 lần/ngày -1,24%; sitagliptin 50 mg, 2 lần/ngày với metformin 500 mg, 2 lần/ngày -1,59%, sitagliptin 50 mg, 2 lần/ngày với metformin 1.000 mg, 2 lần/ngày -1,94%; và đối với những bệnh nhân dùng giả dược là -0,17%.

Hình 1: Thay đổi trung bình so với ban đầu về HbA1c trong 24 tuần với điều trị ban đầu bằng Sitagliptin và Metformin, dùng đơn độc và phối hợp ở bệnh nhân đái tháo đường type 2†

Hướng dẫn sử dụng thuốc



† Tất cả bệnh nhân ở nhóm bệnh nhân được điều trị

Giá trị trung bình bình phương tối thiểu được điều chỉnh theo điều trị chống tăng đường huyết trước đó và giá trị ban đầu.

Bảng 3

Các thông số về đường huyết và thể trọng ở lần thăm khám cuối cùng (Nghiên cứu 24 tuần) đối với Sitagliptin và Metformin, dùng đơn độc và phối hợp dưới dạng điều trị ban đầu†

	Giả dược	Sitagliptin 100 mg, 1 lần/ngày	Metformin 500 mg, 2 lần/ngày	Sitagliptin 50 mg, 2 lần/ngày + Metformin 500 mg, 2 lần/ngày	Metformin 1.000 mg, 2 lần/ngày	Sitagliptin 50 mg, 2 lần/ngày + Metformin 1.000 mg, 2 lần/ngày
HbA1c (%)	N = 165	N = 175	N = 178	N = 183	N = 177	N = 178
Ban đầu (giá trị trung bình)	8,68	8,87	8,90	8,79	8,68	8,76
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh†)	0,17	-0,66	-0,82	-1,40	-1,13	-1,90
Khác biệt so với giả dược (giá trị trung bình điều chỉnh)	-	-0,83 [*]	-0,99 [#]	-1,57 [#]	-1,30 [#]	-2,07 [#]

Hướng dẫn sử dụng thuốc

chính†)						
Bệnh nhân (%) đạt được HbA1c < 7%	15 (9,1)	35 (20,0)	41 (23,0)	79 (43,2)	68 (38,4)	118 (66,3)
FPG (mg/dl)	N = 169	N = 178	N = 179	N = 183	N = 179	N = 180
Ban đầu (giá trị trung bình)	196,3	201,4	205,2	203,9	197,0	196,7
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh‡)	5,8	-17,5	-27,3	-47,1	-29,3	-63,9
Khác biệt so với giả được (giá trị trung bình điều chỉnh‡)	-	-23,3 [†]	-33,1 [†]	-52,9 [†]	-35,1 [†]	-69,7 [†]
PPG lúc 2 giờ (mg/dl)	N = 129	N = 136	N = 141	N = 147	N = 138	N = 152
Ban đầu (giá trị trung bình)	276,8	285,4	292,7	291,8	283,4	286,9
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh‡)	0,3	-51,9	-53,4	-92,5	-78,0	-116,6
Khác biệt so với giả được (giá trị trung bình điều chỉnh‡)	-	-52,2 [†]	-53,7 [†]	-92,8 [†]	-78,3 [†]	-116,9 [†]
Thể trọng (kg)‡	N = 167	N = 175	N = 179	N = 184	N = 175	N = 178
Ban đầu (giá trị trung bình)	90,1	85,9	88,1	90,0	89,4	88,2
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh‡)	-0,9	0,0	-0,9	-0,6	-1,1	-1,3
Khác biệt so với giả được (giá trị trung bình điều chỉnh‡)	-	0,9 [†]	0,1 [†]	0,4 [†]	-0,1 [†]	-0,3 [†]

† Tất cả bệnh nhân ở nhóm bệnh nhân được điều trị (phân tích theo ý định điều trị).

‡ Giá trị trung bình bình phương tối thiểu được điều chỉnh theo tình trạng liệu pháp chống tăng đường huyết trước đó và giá trị ban đầu.

†† p < 0,001 so với giả được.

‡ Tất cả bệnh nhân ở nhóm được điều trị (APaT), không bao gồm dữ liệu sau trị liệu cứu nguy đường huyết.

‡ p = 0,005 so với giả được

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Không có ý nghĩa thống kê ($p \geq 0,05$) so với giả dược.

Ngoài ra, nghiên cứu này bao gồm những bệnh nhân ($N = 117$) có mức tăng đường huyết nặng hơn ($HbA1c = 19\%$ hoặc glucose huyết > 280 mg/dl) đã được điều trị bằng sitagliptin nhân mở ở liều 50 mg và metformin ở liều 1.000 mg, 2 lần/ngày. Ở nhóm bệnh nhân này, giá trị $HbA1c$ ban đầu là 11.15%, FPG là 314.4 mol/dl và PPG lúc 2 giờ là 441,0 nol/dl. Sau 24 tuần, mức giảm so với ban đầu là -2.94%, đối với $HbA1c$, -126,7 mg/dl đối với FPG và -207,9 mg/dl đối với PPG lúc 2 giờ đã được quan sát thấy. Trong nhóm nhân mở này, thể trọng tăng nhẹ 1,3 kg đã được quan sát thấy lúc 24 tuần.

Nghiên cứu đối chứng với hoạt chất (Glipizide) khi phối hợp với Metformin

Sự duy trì hiệu quả lâu dài đã được đánh giá trong một thử nghiệm 52 tuần, mù đôi, đối chứng với glipizide trên những bệnh nhân đái tháo đường type 2 có đường huyết chưa được kiểm soát thích đáng khi dùng đơn trị liệu bằng metformin liều ≥ 1500 mg/ngày. Trong nghiên cứu này, các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để dùng bổ sung sitagliptin 100 mg/ngày ($N = 588$) hoặc glipizide ($N = 584$) trong 52 tuần. Những bệnh nhân dùng glipizide được cho dùng liều khởi đầu 5 mg/ngày và sau đó được điều chỉnh liều trong 18 tuần tiếp theo bởi nhà nghiên cứu để đạt FPG mục tiêu < 110 người, mà không bị hạ đường huyết đáng kể. Liều tối đa cho phép để tối ưu hóa sự kiểm soát đường huyết là 20 mg/ngày. Sau đó, liều glipizide được duy trì không đổi. Liều trung bình của glipizide sau thời gian chỉnh liều là 10,3 mg. Cả hai điều trị đều mang đến sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về kiểm soát đường huyết so với ban đầu. Sau 52 tuần, mức giảm so với ban đầu về $HbA1c$ là -0,67% đối với sitagliptin 100 mg/ngày và -0,67% đối với glipizide, xác nhận hiệu quả tương đương của hai thuốc. Mức giảm FPG là -10,0 mg/dl đối với sitagliptin và -7,5 mg/dl đối với glipizide. Trong một phân tích hậu kiểm (post-hoc), những bệnh nhân có $HbA1c$ ban đầu cao hơn ($\geq 9\%$) ở cả hai nhóm có mức giảm lớn hơn so với ban đầu về $HbA1c$ (sitagliptin -1,68%; glipizide -1,78%). Trong nghiên cứu này, tỷ lệ proinsulin/insulin, một chỉ điểm về hiệu quả tổng hợp và phóng thích tiết insulin, đã được cải thiện với điều trị bằng sitagliptin và suy giảm với điều trị bằng glipizide. Tỷ lệ hạ đường huyết ở nhóm dùng sitagliptin (4,9%) thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm dùng glipizide (32,0%). Những bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin cho thấy mức giảm trung bình đáng kể so với ban đầu về thể trọng so với mức tăng cân đáng kể ở những bệnh nhân dùng glipizide (-1,5 kg so với +1,1 kg).

Metformin hydrochloride

Nghiên cứu ngẫu nhiên theo thời gian (UKPDS) đã chứng minh lợi ích lâu dài của việc kiểm soát tích cực glucose huyết trong bệnh đái tháo đường type 2. Phân tích kết quả đối với những bệnh nhân thừa cân được điều trị bằng metformin sau khi thất bại với chế độ ăn kiêng đơn thuần đã cho thấy:

- Giảm đáng kể nguy cơ tuyệt đối về bất kỳ biến chứng nào liên quan đến bệnh đái tháo đường ở nhóm dùng metformin (29,8 biến cố/1.000 bệnh nhân-năm) so với chế độ ăn kiêng đơn thuần (43,3 biến cố/1.000 bệnh nhân-năm), $p = 0,0023$, và so với các nhóm dùng kết hợp sulphonylurea và insulin đơn trị liệu (40,1 biến cố 1.000 bệnh nhân-năm), $p = 0,0034$.
- Giảm đáng kể nguy cơ tuyệt đối về tử vong liên quan đến bệnh đái tháo đường: metformin 7,5 biến cố/1.000 bệnh nhân-năm, chế độ ăn kiêng đơn thuần 12,7 biến cố

Hướng dẫn sử dụng thuốc

/1.000 bệnh nhân-năm, $p = 0,017$.

- Giảm đáng kể nguy cơ tuyệt đối về tử vong tổng thể: metformin 13,5 biến cố /1.000 bệnh nhân-năm, so với chế độ ăn kiêng đơn thuần 20,6 biến cố/1.000 bệnh nhân-năm ($p = 0,011$), và so với các nhóm dùng kết hợp sulphonylurea và insulin đơn trị liệu 18,9 biến cố/1.000 bệnh nhân-năm ($p = 0,021$).
- Giảm đáng kể nguy cơ tuyệt đối về nhồi máu cơ tim: metformin 11 biến cố/ 1.000 bệnh nhân-năm, chế độ ăn kiêng đơn thuần 18 biến cố 1.000 bệnh nhân năm ($p = 0,01$).

Liệu pháp bổ sung Sitagliptin ở những bệnh nhân không được kiểm soát thích đáng khi dùng phối hợp Metformin và Glimepiride:

Tổng cộng có 441 bệnh nhân đái tháo đường type 2 tham gia vào một nghiên cứu 24 tuần, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả được được thiết kế để đánh giá hiệu quả của sitagliptin 100 mg, 1 lần/ngày so với giả được khi phối hợp với glimepiride (đơn độc hoặc phối hợp với metformin). Trong nghiên cứu này, có 220 bệnh nhân sử dụng phối hợp glimepiride (≥ 4 mg/ngày) và metformin (≥ 1.500 mg/ngày); kết quả của các tiêu chí về đường huyết, bao gồm HbA1c và FPG, được mô tả dưới đây.

Sự kết hợp của sitagliptin, glimepiride và metformin đã đem lại mức giảm đáng kể so với ban đầu về HbA1c ($-0,89\%$) và FPG ($-20,7$ mg/dl) so với giả được (xem Bảng 4). Mức giảm trung bình so với ban đầu về HbA1c so với giả được thường cao hơn ở những bệnh nhân có giá trị HbA1c ban đầu cao hơn. Những bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin có thể trọng tăng vừa phải so với những bệnh nhân dùng giả được.

Bảng 4

Các thông số đường huyết và thể trọng ở lần thăm khám cuối cùng (Nghiên cứu 24 tuần) đối với Sitagliptin dưới dạng liệu pháp phối hợp bổ sung với Glimepiride và Metformin†

	Sitagliptin 100 mg + Glimepiride +Metformin	Giả được + Glimepiride +Metformin
HbA1c (%)	N=115	N=105
Ban đầu (giá trị trung bình)	8,27	8,28
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh‡)	-0,59	0,30
Khác biệt so với giả được (giá trị trung bình điều chỉnh‡)	-0,89 [§]	
Bệnh nhân (%) đạt được HbA1c < 7%	26 (22,6)	1 (1,0)
FPG (mg/dl)	N=115	N=109
Ban đầu (giá trị trung bình)	179,3	178,9
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh‡)	-7,8	12,9
Khác biệt so với giả được (giá trị trung bình điều chỉnh‡)	-20,7 [§]	
Thể trọng (kg)¶	N=102	N=74
Ban đầu (giá trị trung bình)	86,5	84,6

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh†)	0,4	-0,7
Khác biệt so với giả được (giá trị trung bình điều chỉnh†)	1,1 [#]	

† Tất cả bệnh nhân ở nhóm bệnh nhân được điều trị (phân tích theo ý định điều trị).

‡ Giá trị trung bình bình phương tối thiểu được điều chỉnh theo tình trạng liệu pháp chống tăng đường huyết trước đó và ban đầu.

!! $p < 0,001$ so với giả được.

¶ Tất cả bệnh nhân ở nhóm bệnh nhân được điều trị (APaT), không bao gồm dữ liệu sau trị liệu cứu nguy đường huyết.

$p = 0,007$ so với giả được.

Liệu pháp bổ sung Sitagliptin ở những bệnh nhân không được kiểm soát thích đáng khi dùng phối hợp Metformin và Insulin:

Tổng cộng có 641 bệnh nhân đái tháo đường type 2 đã tham gia vào một nghiên cứu 24 tuần, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả được, được thiết kế để đánh giá hiệu quả của sitagliptin 100 mg, 1 lần/ngày phối hợp với một liều insulin ổn định. Khoảng 75% bệnh nhân cũng đang dùng metformin. Những bệnh nhân đang sử dụng insulin trộn sẵn, insulin tác dụng kéo dài hoặc tác dụng trung bình (có hoặc không có metformin) được chọn ngẫu nhiên để dùng bổ sung 100 mg sitagliptin hoặc giả được. Các tiêu chí về đường huyết đo được bao gồm HbA1c, FPG và PPG lúc 2 giờ.

Sự phối hợp của sitagliptin, metformin và insulin đã đem lại sự cải thiện đáng kể về HbA1c, FPG và PPG lúc 2 giờ so với giả được (Bảng 5). Sự cải thiện về HbA1c so với giả được nhìn chung tương đồng ở các phân nhóm được xác định theo giới tính tuổi, chủng tộc, chỉ số khối cơ thể (BMI) ban đầu, thời gian kể từ khi chẩn đoán bệnh đái tháo đường, sự hiện diện của hội chứng chuyển hóa hoặc chỉ số đề kháng insulin tiêu chuẩn (HOMA-IR) hoặc sự tiết insulin (HOMA-β). Không có thay đổi có ý nghĩa so với ban đầu về thể trọng ở cả hai nhóm.

Bảng 5

Các thông số về đường huyết và thể trọng ở lần thăm khám cuối cùng (Nghiên cứu 24 tuần) đối với Sitagliptin dưới dạng liệu pháp phối hợp bổ sung với Metformin và một liều Insulin ổn định†

	Sitagliptin 100 mg +Insulin +Metformin	Giả được +Insulin +Metformin
HbA1c (%)	N=223	N=229
Ban đầu (giá trị trung bình)	8,73	8,60
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh†)	-0,66	-0,13
Khác biệt so với giả được (giá trị trung bình điều chỉnh†§)	-0,53 ^{!!}	
Bệnh nhân (%) đạt được HbA1c < 7%	32 (14,3)	12 (5,2)
FPG (mg/dl)	N=225	N=229

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Ban đầu (giá trị trung bình)	173,5	175,6
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh†)	-22,2	-3,9
Khác biệt so với giả được (giá trị trung bình điều chỉnh‡)	-18,3 [#]	
PPG lúc 2 giờ (mg/dl)	N=182	N=189
Ban đầu (giá trị trung bình)	280,7	280,6
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh†)	-39,0	1,5
Khác biệt so với giả được (giá trị trung bình điều chỉnh‡)	-40,4 [#]	
Thể trọng (kg)¶	N=201	N=200
Ban đầu (giá trị trung bình)	87,9	88,0
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh†)	-0,1	0,0
Khác biệt so với giả được (giá trị trung bình điều chỉnh‡)	-0,1 [#]	

† Tất cả bệnh nhân ở nhóm bệnh nhân được điều trị (phân tích theo ý định điều trị).

‡ Giá trị trung bình bình phương tối thiểu được điều chỉnh theo sự sử dụng insulin ở lần thăm khám thứ 1 (insulin trộn sẵn so với không trộn sẵn [tác dụng trung bình hoặc tác dụng kéo dài]) và giá trị ban đầu.

§ Điều trị theo tương tác phân tầng insulin không có ý nghĩa ($p > 0,10$).

!! $p < 0,001$ so với giả được.

¶ Tất cả bệnh nhân ở nhóm bệnh nhân được điều trị (APaT), không bao gồm dữ liệu sau trị liệu cứu nguy đường huyết.

Không có ý nghĩa thống kê ($p \geq 0,05$) so với giả được.

Trong một nghiên cứu 24 tuần khác, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả được, được thiết kế để đánh giá hiệu quả tiết kiệm insulin của sitagliptin dưới dạng liệu pháp phối hợp bổ sung, 660 bệnh nhân không được kiểm soát đường huyết thích đáng khi dùng insulin glargine có hoặc không có metformin (≥ 1.500 mg/ngày) đã được chọn ngẫu nhiên để dùng bổ sung 100 mg sitagliptin ($N = 330$) hoặc giả được ($N = 330$), 1 lần/ngày trong khi tăng cường điều trị bằng insulin. Ở những bệnh nhân sử dụng metformin, HbA1c ban đầu là 8,70% và liều insulin ban đầu là 37 IU/ngày. Các bệnh nhân được hướng dẫn điều chỉnh liều insulin glargine dựa trên giá trị glucose lúc đói của máu lấy từ đầu ngón tay. Các tiêu chí về đường huyết đo được bao gồm HbA1c và FPG.

Trong số những bệnh nhân sử dụng metformin, vào tuần thứ 24, sự tăng liều insulin hàng ngày ở những bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin (19 IU/ngày, $N = 285$) ít hơn 21% so với những bệnh nhân điều trị bằng giả được (24 IU/ngày, $N = 283$). Sự khác biệt về liều insulin (-5 IU/ngày) có ý nghĩa thống kê ($p = 0,007$). Mức giảm HbA1c ở những bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin, metformin và insulin là -1,35% so với -0,90% ở những bệnh nhân điều trị bằng giả được, metformin và insulin, sự khác biệt là -0,45% [khoảng tin cậy 95%: -0,62, -0,29]. Mức

Hướng dẫn sử dụng thuốc

giảm FPG ở những bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin, metformin và insulin là -54,8 mg/dl so với -43,0 mg/dl ở những bệnh nhân điều trị bằng giả dược, metformin và insulin, sự khác biệt là -11,8 mg/dl [khoảng tin cậy 95%: -18,7, -4,9]. Tỷ lệ hạ đường huyết là 24,9% ở những bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin, metformin và insulin và 37,8% ở những bệnh nhân điều trị bằng giả dược, metformin và insulin. Sự khác biệt về tỷ lệ hạ đường huyết (-12,9%) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 4 vỉ x 7 viên nén bao phim.

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

Bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Sản xuất tại Ấn Độ, bởi: INTAS PHARMACEUTICALS LIMITED

Địa chỉ: Plot No. 5 to 14, Parmez near village Matoda, Tal – Sanand, City: Matoda, Dist.- Ahmedabad, Gujarat State, Ấn Độ

