https://trungtamthuoc.com/

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Sitamibe-M 50/850

Viên nén bao phim

Để xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

- **Thành phần dược chất:** Sitagliptin (dưới dạng sitagliptin phosphat monohydrat) 50 mg; Metformin hydrochlorid 850 mg.
- **Thành phần tá dược:** Cellulose vi tinh thể 101, natri lauryl sulfat, povidon K30, magnesi stearat, HPMC 615, HPMC 606, titan dioxyd, talc, PEG 6000, oxyd sắt đỏ.

DẠNG BÀO CHẾ

- Viên nén bao phim
- Mô tả: Viên nén hình capsul, bao phim màu hồng, hai mặt lồi, một mặt có khắc vạch ngang.

CHỈ ĐỊNH

Dùng cho người lớn mắc đái tháo đường týp 2:

- Sitamibe-M 50/850 được chỉ định như liệu pháp bổ trợ chế độ ăn kiêng và tập thể dục để cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đang sử dụng metformin đơn vị liều cùng mức tối đa được khuyến cáo và đã dùng liệu pháp kết hợp sitagliptin và metformin nhưng chưa kiểm soát đường huyết.
- Sitamibe-M 50/850 được chỉ định kết hợp với một sulfonylure (ví dụ 1 thuốc) như liệu pháp bổ trợ chế độ ăn kiêng và tập thể dục ở bệnh nhân chưa kiểm soát đường huyết với liều dùng mức tối đa của metformin và một sulfonylure.
- Sitamibe-M 50/850 được chỉ định trong phác đồ 3 thuốc kết hợp với một nhóm thuốc thứ ba gamma được hoạt hóa bởi chất tăng sinh peroxisom (PPAR) (ví dụ thuốc thiazolidinedion) như liệu pháp bổ trợ chế độ ăn kiêng và tập thể dục ở bệnh nhân chưa kiểm soát đường huyết với liều dùng mức tối đa của metformin và một chất chủ vận PPARγ.
- Sitamibe-M cũng được chỉ định kết hợp với insulin (trong phác đồ 3 thuốc) như liệu pháp hỗ trợ chế độ ăn kiêng và tập thể dục để cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân chưa kiểm soát đường huyết với liều dự tri của insulin và metformin đơn trị liệu.

LIỀU LƯỢNG, CÁCH DÙNG

Liều lượng

Liều dùng Sitamibe-M 50/850 nên được cá thể hóa dựa trên phác đồ hiện tại, hiệu quả và liều lượng dùng sitagliptin của bệnh nhân nhưng không vượt quá liều khuyến cáo tối đa là 100 mg sitagliptin/ngày.

- Liều dùng của thuốc chứa metformin cần được điều chỉnh theo từng bệnh nhân sao cho đạt được hiệu quả và độ dung nạp của bệnh nhân và không vượt quá liều tối đa của metformin được khuyến cáo là 2000 mg/ngày.

Người lớn với chức năng thận bình thường (độ lọc cầu thận GFR ≥ 90 mL/phút):

- Bệnh nhân chưa kiểm soát tốt đường huyết với liều dùng tối đa của metformin đơn trị liệu: Liều khởi đầu thông thường là 50 mg sitagliptin x 2 lần/ngày (100 mg sitagliptin/ngày) cùng với liều metformin đang sử dụng.
- Bệnh nhân chuyển từ phác đồ kết hợp metformin và sitagliptin: Liều khởi đầu Sitamibe-M 50/850 bằng với liều sitagliptin và metformin đang dùng.
- Bệnh nhân chưa kiểm soát tốt đường huyết với liệu pháp 2 thuốc kết hợp metformin với liều dùng mức tối đa và một sulfonylure: Liều khởi đầu thông thường là 50 mg sitagliptin x 2 lần/ngày (100 mg sitagliptin/ngày) và liều metformin tương với liều đã sử dụng. Khi kết hợp Sitamibe-M 50/850 với một sulfonylure, cần giảm liều sulfonylure để giảm nguy cơ hạ đường huyết.
- Bệnh nhân chưa kiểm soát tốt đường huyết với liệu pháp 3 thuốc kết hợp metformin với liều dùng mức tối đa và một chất chủ vận PPARγ: Liều khởi đầu thông thường là 50 mg sitagliptin x 2 lần/ngày (100 mg sitagliptin/ngày) và liều metformin tương với liều đã sử dụng.
- Bệnh nhân chưa kiểm soát tốt đường huyết với liệu pháp 2 thuốc kết hợp insulin và metformin với liều dùng mức tối đa: Liều khởi đầu thông thường là 50 mg sitagliptin x 2 lần/ngày (100 mg sitagliptin/ngày) và liều metformin tương với liều đã sử dụng. Khi kết hợp Sitamibe-M 50/850 với insulin, cần giảm liều insulin để tránh nguy cơ hạ đường huyết.
- Bệnh nhân nên tiếp tục chế độ ăn kiêng được khuyến cáo cùng cấp đa lượng carbohydrat bữa trong ngày.

Liều lượng ở một số đối tượng bệnh nhân đặc biệt:

...Suy thận:

- Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ (GFR ≥ 60 mL/phút). Độ lọc cầu thận (GFR) cần được đánh giá trước khi bắt đầu điều trị với các thuốc có chứa metformin và ít nhất 1 lần/năm sau đó. Ở những bệnh nhân tăng nguy cơ tiến triển suy thận và người cao tuổi, cần đánh giá chức năng thận thường xuyên hơn (mỗi 3 - 6 tháng).
- Liều tối đa hàng ngày của metformin nên được chia thành 2 - 3 lần/ngày. Xem xét các yếu tố làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic trước khi khởi đầu điều trị với metformin ở bệnh nhân có eGFR < 60 ml/phút.
- Trường hợp không có dạng mạnh liều của Sitamibe-M, nên sử dụng các thuốc đơn lẻ thay vì kết hợp cố định liều:

  GFR = 60 - 89 ml/phút: Liều tối đa của sitagliptin là 100 mg/ngày.

  GFR = 45 - 59 ml/phút: Liều tối đa của sitagliptin là 100 mg/ngày.

  GFR = 30 - 44 ml/phút: Liều tối đa của sitagliptin là 50 mg/ngày.

  GFR < 30 ml/phút: Liều tối đa của sitagliptin là 25 mg/ngày.
- Đánh giá chức năng thận trước khi khởi đầu điều trị với thuốc chứa metformin (như Sitamibe-M 50/850) và đánh giá định kỳ sau đó.
- Chống chỉ định dùng thuốc chứa metformin (như Sitamibe-M 50/850) trên bệnh nhân có eGFR dưới 30 mL/phút/1,73 m².
- Không khuyến cáo khởi đầu điều trị với metformin ở bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng 30-45 mL/phút/1,73 m².
- 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 các trước khi tiếp tục dùng thuốc.
- Ngừng 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).

- Suy gan: Không dùng thuốc cho bệnh nhân suy gan (xem phần DẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).
- Người cao tuổi: Vì metformin và sitagliptin đều được thải trừ qua thận, sử dụng thuốc thận trọng ở người cao tuổi. Cần theo dõi chức năng thận để phòng ngừa nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin, đặc biệt ở người cao tuổi.
- Trẻ em: Không dùng cho trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 - 17 tuổi vì không đủ bằng chứng về hiệu quả. Sitagliptin/Metformin chưa được nghiên cứu ở bệnh nhi dưới 10 tuổi.

  Ngừng sử dụng metformin khi thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang chứa iod.
- Trên những bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng từ 30 - tới mL/phút/1,73 m² trên những bệnh nhân có nhu cầu 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 metformin 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 metformin nếu chức năng thận ổn định [xem mục Cảnh báo và thận trọng].

Cách dùng

- Uống thuốc 2 lần/ngày, cùng với bữa ăn để giảm các tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa liên quan đến metformin.
- Không nên tự ý ngừng thuốc khi chưa có sự đồng ý của bác sỹ. Nếu ngừng thuốc, đường huyết có thể tăng lại. Nên tiếp tục sử dụng thuốc theo như bác sỹ đã kê đơn để tiếp tục kiểm soát đường huyết.
- Nếu bệnh nhân quên dùng thuốc, uống ngay sau khi nhớ ra. Nếu thời điểm như ra gần với thời điểm uống liều tiếp theo, hãy bỏ qua liều đã quên và tiếp tục uống liều tiếp theo như thường lệ. Không uống liều gấp đôi để bù cho liều đã quên.
- Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.
- Không nên cắt hai thuốc vào nước thải hay rác sinh hoạt. Hỏi ý kiến dược sỹ cách bỏ thuốc không dùng nữa. Những biện pháp này sẽ giúp bảo vệ môi trường.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn cảm với metformin, sitagliptin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Nhiễm toan chuyển hóa cấp tính như toan lactic, nhiễm toan ceton do đái tháo đường hoặc tiền hôn mê do đái tháo đường.
- Tiền hôn mê do đái tháo đường.
- Bệnh nhân suy thận nặng (eGFR < 30 ml/phút/1,73 m²) (xem mục Cảnh báo và thận trọng).
- Các tình trạng cấp tính có nguy cơ làm thay đổi chức năng thận như: mất nước, nhiễm khuẩn nặng, sốc, tiêm trong lòng mạch chất cản quang chứa iod.
- Bệnh cấp tính hoặc mạn tính có thể dẫn tới giảm oxy mô như: suy tim, suy hô hấp, mạch ký mới nhồi máu cơ tim gần đây, sốc.
- Suy gan.
- Nhiễm độc rượu cấp tính, nghiện rượu.
- Phụ nữ cho con bú.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Không nên dùng thuốc cho bệnh nhân đái tháo đường týp 1 và không được dùng thuốc để điều trị nhiễm toan ceton do đái tháo đường.

Viêm tụy cấp:

Sử dụng chất ức chế DPP-4 liên quan đến nguy cơ tiến triển bệnh viêm tụy cấp. Bệnh nhân cần được thông báo về các triệu chứng đặc trưng của viêm tụy cấp bao gồm: đau bụng dữ dội và kéo dài. Tình trạng này sẽ hết khi ngừng dùng sitagliptin (có hoặc không có điều trị hỗ trợ), nhưng một số trường hợp hiếm gặp viêm tụy hoại tử hoặc xuất huyết và/ hoặc tử vong đã được báo cáo. Nếu nghi ngờ viêm tụy, ngừng sử dụng sitagliptin và các thuốc có thể gây nguyên nhân, đồng thời không nên sử dụng lại sitagliptin khi được xác định là viêm tụy cấp. Cần thận trọng với bệnh nhân có tiền sử viêm tụy.

Nhiễm toan acid lactic:

- Nhiễm acid lactic, một biến chứng chuyển hóa rất hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, thường xảy ra khi suy giảm chức năng thận cấp tính hoặc bệnh tim mạch hoặc nhiễm trùng huyết. Sự tích lũy metformin xảy ra khi suy giảm chức năng thận cấp tính và làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic.
- Quá trình giám sát hiệu suất đã ghi nhận những ca nhiễm acid lactic liên quan đến metformin, bao gồm cả trường hợp tử vong, giảm thân nhiệt, tụt huyết áp, hợp nhịp chậm kháng dai. Khi phát của tình trạng nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin thường không dễ phát hiện, kèm theo các triệu chứng không đặc hiệu như khó chịu, chuột rút, suy hô hấp, buồn và đau bụng. Nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin được đặc trưng bằng nồng độ lactat trong máu tăng (> 5 mmol/l), tăng khoảng trống anion (không có bằng chứng của tiết lactat niệu), tăng tỷ lệ lactat/pyruvat và nồng độ metformin huyết tương tới ngưỡng (lớn > 5 µg/ml.
- Trong trường hợp mất nước (tiêu chảy hoặc nôn mửa, sốt hoặc giảm lượng nước uống), khuyến cáo ngừng sử dụng metformin tạm thời và liên hệ với bác sỹ.
- Các thuốc có thể làm suy giảm chức năng thận (thuốc chống tăng huyết áp, thuốc lợi tiểu và NSAID) nên được bắt đầu thận trọng ở bệnh nhân đã được điều trị với metformin. Các yếu tố nguy cơ gây nhiễm acid lactic khác bao gồm uống quá nhiều rượu, suy gan, đái tháo đường không được kiểm soát đầy đủ, nhiễm toan ceton, nhịn ăn kéo dài, suy thận, ≥ 65 tuổi, có mọi hiện chiếm chụp sử dụng thuốc cản quang, phẫu thuật và theo thận các thủ thuật khác, tình trạng giảm oxy hô vào tuy tim mạch huyết mạch cũng như sử dụng đồng thời các thuốc có thể gây nhiễm acid lactic (ví dụ các chất ức chế carbonic anhydrase như topiramat).
- Các biện pháp giảm thiểu nguy cơ và sự cố nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin ở những bệnh nhân có nguy cơ cao được trình bày chi tiết trong tờ hướng dẫn sử dụng mục LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO KHI DÙNG THUỐC, TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC).
- Nếu nghi ngờ bị nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin, cần ngừng sử dụng metformin, 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 hoặc nghi ngờ có khi riêng của nhiễm toàn acid lactic, khuyến cáo nhanh chóng tạo môi để điều chỉnh tình trạng nhiễm toan và loại bỏ phần metformin đã bị tích lũy (metformin hydroclorid có thể thẩm tách được với độ thanh thải 170 ml/phút trong điều kiện huyết động học tốt). Lọc máu có thể lợi ích đáng kể trong những trường hợp này.
- Hướng dẫn cho bệnh nhân và người nhà về các triệu chứng của nhiễm toan acid lactic và nếu những triệu chứng này xảy ra, cần ngừng thuốc và báo cáo những triệu chứng này cho bác sỹ.
- Đối với mỗi yếu tố làm tăng nguy cơ nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin, những khuyến cáo nhằm giảm thiểu nguy cơ và sự xử lý tình trạng nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin, cụ thể như sau:

Suy thận: Những ca nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin trong quá trình giám sát thuốc lưu mới xảy ra cho yếu tiên về bệnh thận suy thận nặng. Ngoài ra tích lũy metformin và nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin tăng theo mức độ nghiêm trọng của suy thận vì metformin được thải trừ chủ yếu qua thận. Khuyến cáo khuyến cáo dựa trên chức năng thận của bệnh nhân như sau:

- Trước khi khởi đầu điều trị với metformin cần ước tính mức độ lọc cầu thận (eGFR) của bệnh nhân.
- + Chống chỉ định metformin trên bệnh nhân có eGFR dưới 30 mL/phút/1,73 m² (xem mục Chống chỉ định).
- Không khuyến cáo khởi đầu điều trị với metformin ở bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng 30 - 45 mL/phút/1,73 m².
- Thu thập dữ liệu về eGFR ít nhất 1 lần/năm ở tất cả các bệnh nhân sử dụng metformin, 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.
- 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 các việc tiếp tục phác đồ.
- ***Tương tác thuốc:*** Sử dụng đồng thời metformin với một số thuốc có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến metformin: bệnh nhân suy giảm chức năng thận đáng kể thay đổi đáng kể về nồi huyết động, nhiễm toàn cấp cân bằng acid-base hoặc làm tăng tích lũy metformin (xem mục Tương tác thuốc). Vì vậy, cần nhắc theo dõi bệnh nhân khi những bệnh.
- ***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 làm những bệnh nhân cơ 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:*** Tiêm thuốc cản quang vào tội 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 metformin trước hoặc tại thời điểm thực hiện chiếu chụp có sử dụng thuốc cản quang có chứa iod ở những bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng 30-60 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 qua đường động mạch. Đánh giá lại eGFR 48h sau khi chiếu chụp và sử dụng lại metformin nếu chức năng thận ổn định.
- ***Phẫu thuật hoặc các thủ thuật khác:*** Sự gia giữ thức ăn và dịch trong quá trình phẫu thuật hoặc thực hiện các thủ thuật khác có thể làm tăng nguy cơ giảm thể tích, tụt huyết áp và suy thận. Nên tạm thời ngừng sử dụng metformin khi bệnh nhân bị giới hạn lượng thức ăn và dịch nạp vào. Ngừng sử dụng metformin tại thời điểm phẫu thuật gây mê toàn thân, gây tê tủy sống, hoặc ngoài màng cứng. Có thể dùng thuốc trở lại ít nhất 48 giờ sau phẫu thuật hoặc sau khi bắt đầu lại sự ăn uống đường qua đường tiêu hóa và chức năng thận đã được đánh giá lại và ổn định.
- ***Tình trạng giảm oxy hô vào:*** Quá trình thay đổi bệnh nặng đi ghi nhận một số có chiều 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 tuyệt). Suy tim mạch (sốc, nhồi máu cơ tim cấp), nhiễm khuẩn huyết và các bệnh lý khác liên quan đến giảm oxy huyết có mối liên quan với toan lactic và cũng có thể gây nên tiền nitơ huyết. Khi những biến cố này xảy ra, ngừng metformin.
- ***Uống rượu:*** Rượu có khả năng tăng cường tác dụng của metformin lên chuyển hóa lactat và tăng nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến metformin. Cảnh báo bệnh nhân không uống rượu khi sử dụng metformin.
- ***Suy gan:*** Bệnh nhân suy gan có thể nhiễm nhiễm 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 metformin trên những bệnh nhân đã được chẩn đoán bệnh gan thông qua bằng chứng xét nghiệm hoặc lâm sàng.

Tiếp thường huyết:

- Bệnh nhân sử dụng thuốc kết hợp với một sulfonylure hoặc insulin có nguy cơ hạ đường huyết. Vì vậy, xét xem có giảm liều sulfonylure hoặc insulin.

Phản ứng quá mẫn:

- Các báo cáo hậu mãi về các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng ở bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin đã được báo cáo, bao gồm: sốc phản vệ, phát mạch, các tích trọng hoạng mức độ, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson. Phản ứng quá mẫn xảy ra trong vòng 3 tháng đầu sau khi bắt đầu điều trị, một số báo cáo là khi đầu ngay sau liều điều trị đầu tiên. Nếu nghi ngờ phản ứng quá mẫn, cần ngừng thuốc ngay, đánh giá các nguyên nhân tiềm năng khác và sử dụng liệu pháp điều trị thay thế (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN).

Bệnh da bọng nước (pemphigoid):

- Đã có báo cáo hậu mãi về bệnh da bọng nước (pemphigoid) ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế DPP-4, bao gồm sitagliptin. Nếu nghi ngờ mắc da bọng nước (pemphigoid), cần ngừng thuốc ngay.

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

- Nếu bệnh nhân đái tháo đường týp 2 đã được kiểm soát tốt trước đó với Sitamibe-M 50/850 hai có kết quả xét nghiệm bất thường hoặc bệnh lý lâm sàng (đặc biệt bệnh không rõ ràng và khó xác định), nên đánh giá kịp thời để tìm tổng chứng nhiễm toan ceton hoặc nhiễm toan acid lactic. Nên đánh giá các chất điện giải và thể ceton trong huyết thanh, đường huyết, và nồng độ, pH máu, lactat, pyruvat và nồng độ metformin trong máu. Phải ngừng thuốc ngay và bắt đầu các biện pháp điều trị phù hợp khác nếu xảy ra tình trạng nhiễm toan ở một trong hai dạng này.

Thiếu hụt vitamin B12

- Metformin có thể làm giảm nồng độ vit B12 trong huyết thanh. Nguy cơ giảm nồng độ B12 tăng lên khi tăng liều metformin, thời gian điều trị và/ hoặc bệnh nhân có yếu tố nguy cơ gây thiếu hụt vitamin B12. Trong trường hợp nghi ngờ thiếu hụt vitamin B12 (thiếu máu, bệnh thần kinh), cần theo dõi nồng độ vitamin B12 trong huyết thanh. Việc theo dõi vitamin B12 định kỳ có thể xử trí ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ thiếu vitamin B12. Tiếp tục sử dụng metformin nếu dung nạp tốt và không có chống chỉ định, điều trị tình trạng thiếu vitamin B12 theo hướng dẫn hiện hành.

Natri

- Sản phẩm này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trên mỗi viên, về cơ bản được xem như không có natri.

SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

- Chưa có đủ dữ liệu về việc sử dụng sitagliptin ở phụ nữ mang thai. Dữ liệu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản khi sử dụng liều cao.
- Các dữ liệu còn hạn chế trong việc sử dụng metformin ở phụ nữ mang thai cho thấy không làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh. Các nghiên cứu trên động vật không chứng minh thấy các tác dụng có hại đối với thai kỳ, sự phát triển của phôi hoặc thai nhi, quá trình sinh đẻ hay sự phát triển sau sinh.
- Không nên sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai. Nếu bệnh nhân mang nhiễm trong thai hoặc phát hiện mang thai, phải ngừng thuốc và chuyển sang điều trị với insulin càng sớm càng tốt.

Phụ nữ cho con bú

- Chưa có nghiên cứu trên động vật cho con bú được tiến hành với kết hợp thuốc sitagliptin và metformin. Trong các nghiên cứu trên chuột cống, với từng được chất chuyển sitagliptin và metformin đều bài tiết qua sữa. Ở người, metformin được bài tiết vào sữa mẹ với lượng nhỏ. Chưa có thông tin về việc sitagliptin có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Vì vậy, không được sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú.

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

Thuốc không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc và chống mặt và buồn ngủ đã được báo cáo với sitagliptin. Người ra, bệnh nhân cần được xem xét tư vấn có hạ đường huyết khi dùng thuốc kết hợp với một sulfonylure hoặc với insulin.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

- Kết hợp đa liều sitagliptin (50 mg x 2 lần/ngày) và metformin (1000 mg x 2 lần/ngày) không làm thay đổi có ý nghĩa dược động học của sitagliptin hoặc metformin ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2.
- Nghiên cứu về tương tác dược động học của thuốc chưa được thực hiện, các nghiên cứu chỉ được thực hiện trên các dược chất riêng lẻ sitagliptin và metformin.

Kết hợp không được khuyến cáo:

- Rượu: Nhiễm độc rượu làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic, đặc biệt trong các trường hợp nhịn

M.S.D.N: 3701634666 - C.T.T.N.H.H. CÔNG TY TNHH LIÊN DOANH HASAN - DERMAPHARM TP. THUẬN AN - T. BÌNH DƯƠNG
TỔNG GIÁM ĐỐC
DS. Trần Đình Hường

https://trungtamthuoc.com/

ăn, suy dinh dưỡng hoặc suy gan.
- Chất cản quang có chứa iod: Phải ngừng thuốc trước hoặc tại thời điểm được tiến hành nghiệm pháp chẩn đoán hình ảnh. Đánh giá lại chức năng thận 48 giờ sau khi chẩn đoán và sử dụng lại thuốc nếu chức năng thận ổn định.

Khi kết hợp cần thận trọng:
- Một số thuốc có thể ảnh hưởng không tốt đến chức năng thận, làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic, như thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), bao gồm các chất ức chế chọn lọc cyclo-oxygenase (COX) II, thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và thuốc lợi tiểu, đặc biệt là thuốc lợi tiểu quai. Khi bắt đầu hoặc dùng sử dụng các thuốc này kết hợp với metformin, cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận.
- Thuốc cản quang tác động vận chuyển ở ống thận gần gần như toàn bộ thải trừ metformin ở thận (như chất vận chuyển cation hữu cơ-2 (OCT-2)= chất ức chế bơi xuất chất độc và đa thuốc (MATE) như cimetidin, vancomycin, dolutegravir, và cimetidine. Sử dụng thuốc kết hợp với các thuốc này có thể làm tăng gấp nhiều metformin toàn thân, tăng nguy cơ nhiễm acid lactic. Cần xem xét lợi ích và nguy cơ trước khi kết hợp. Theo dõi và kiểm soát chặt chẽ đường huyết, điều chỉnh liều trong khoảng liều khuyến cáo và xem xét thay đổi liệu pháp điều trị đái tháo đường khi kết hợp với các thuốc này.
- Glucocorticoid (đường tại chỗ hoặc toàn thân), chất chủ vận beta-2, và các thuốc tại tiểu Có hoạt tính làm tăng đường huyết nội tại. Bệnh nhân cần được thông báo và theo dõi đường huyết thường xuyên, đặc biệt khi bắt đầu điều trị với các thuốc này. Nếu cần thiết nên điều chỉnh liều thuốc chống tăng đường huyết trong quá trình điều trị với các thuốc này và khi ngừng điều trị.
- Thuốc ức chế men chuyển: Có thể làm giảm đường huyết. Nếu cần thiết, nên điều chỉnh liều các thuốc chống tăng đường huyết trong quá trình điều trị với các thuốc này và khi ngừng điều trị.

Ảnh hưởng của thuốc kết hợp lên sitagliptin:
- Dữ liệu lâm sàng có in vitro được mô tả dưới đây cho thấy nguy cơ tương tác có ý nghĩa lâm sàng khi kết hợp với các thuốc khác là thấp.
- Các nghiên cứu in vitro cho thấy enzym chủ yếu chuyển hóa sitagliptin là CYP3A4, với sự hỗ trợ của CYP2C8. Dữ liệu trên cả chất nâng thận bình thường, chuyển hóa qua CYP3A4 đóng vai trò nhỏ trong việc thanh thải sitagliptin. Chuyển hóa có thể đóng vai trò quan trọng trong việc thải trừ sitagliptin ở bệnh nhân suy thận nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối. Vì vậy, các chất ức chế mạnh CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, ritonavir, clarithromycin) có thể ảnh hưởng đến dược động học của sitagliptin ở bệnh nhân suy thận nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối. Tác dụng của các chất ức chế mạnh CYP3A4 trong suy thận chưa được đánh giá trên nghiên cứu lâm sàng.
- *In vitro*, sitagliptin là chất nền của p-glycoprotein và chất vận chuyển cation hữu cơ-3 (OAT3). Probenecid ức chế vận chuyển sitagliptin qua trung gian OAT3 *in vitro*, một điều ngày có tương tác có ý nghĩa lâm sàng thấp. Việc kết hợp với các chất ức chế OAT3 chưa được đánh giá trên *in vivo*.
- Ciclosporin: Trong một nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của ciclosporin (một chất ức chế p-glycoprotein mạnh) đối với dược động học của sitagliptin cho thấy: dùng đồng thời liều duy nhất sitagliptin 100 mg và ciclosporin 600 mg đường uống làm tăng AUC và C_{max} của sitagliptin tương ứng khoảng 29% và 68%. Những thay đổi về dược động học này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng. Độ thanh thải thận của sitagliptin thay đổi không có ý nghĩa. Do đó, các tương tác với các chất ức chế p-glycoprotein khác không có ý nghĩa lâm sàng.

Ảnh hưởng của sitagliptin lên các thuốc khác:
- Digoxin: Sitagliptin ít ảnh hưởng đến nồng độ digoxin trong huyết tương. Sau khi dùng đồng thời 0,25 mg digoxin với 100 mg sitagliptin mỗi ngày trong 10 ngày, giá trị AUC huyết tương của digoxin tăng trung bình 11%, và C_{max} tăng trung bình 18%. Không nên điều chỉnh liều digoxin. Tuy nhiên, bệnh nhân có nguy cơ nhiễm độc digoxin nên được theo dõi khi dùng đồng thời với sitagliptin.
- Dữ liệu *in vitro* cho thấy sitagliptin không ức chế hoặc cảm ứng hệ enzym CYP450. Trong các nghiên cứu lâm sàng, sitagliptin ảnh hưởng không có ý nghĩa đến dược động học của metformin, glyburid, warfarin, ramipril, warfarin, hoặc thuốc tránh thai đường uống, cung cấp các bằng chứng trên *in vivo* cho thấy khả năng gây ra tương tác thấp với các chất nền của CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 và các chất vận chuyển cation hữu cơ. Sitagliptin có thể ức chế nhẹ p-glycoprotein trên *in vitro*.

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
- Các phản ứng có hại nghiêm trọng đã được báo cáo bao gồm viêm tụy và phản ứng quá mẫn. Hạ đường huyết đã được báo cáo khi kết hợp với sulfonylurea (13,8%) và insulin (8,9%).

Sitagliptin và metformin:
- Các phản ứng có hại được liệt kê dưới đây được thuật ngữ ưu tiên của MedDRA theo thứ tự cơ quan hệ thống và tần suất tuyệt đối. Tần suất được định nghĩa như sau: rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1.000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10.000 ≤ ADR < 1/1.000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10.000) và không rõ tần suất (tần suất không ước tính được từ dữ liệu sẵn có).
- Rối loạn máu và hệ bạch huyết: Giảm tiểu cầu (hiếm gặp).
- Rối loạn hệ miễn dịch: Phản ứng quá mẫn, bao gồm phản ứng phản vệ[*] (không rõ tần suất).
- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ đường huyết[*], giảm thiểu hấp thu vitamin B12[*] (thường gặp).
- Rối loạn hệ thần kinh: Hoảng sợ (ít gặp).
- Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: Bệnh phổi kẽ[*] (không rõ tần suất).
- Rối loạn tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đầy hơi (thường gặp). Tiêu chảy, táo bón, đau bụng trên (ít gặp). Viêm tụy cấp[*], viêm tụy hoại tử, xuất huyết không hoặc có thể gây tử vong[*] (không rõ tần suất).
- Rối loạn da và mô dưới da: Ngứa[*] (ít gặp). Phát ban[*], phát ban[*], nổi mề đay[*], viêm mạch máu da[*], viêm mạch máu da bao gồm hội chứng Stevens-Johnson[*], bệnh da bọng nước (bullous pemphigoid)[*] (không rõ tần suất).
- Rối loạn cơ xương và mô liên kết: Đau khớp[*], đau cơ[*], đau tứ chi[*], đau lưng[*], bệnh khớp (không rõ tần suất).
- Rối loạn thận và tiết niệu: Suy giảm chức năng thận[*], suy thận cấp[*] (không rõ tần suất).

[*]: *Các phản ứng có hại đã được ghi nhận thông qua hoạt động theo dõi sau khi thuốc sản lưu hành.*

[**]: *Xem phần Cảnh báo, thận trọng khi dùng thuốc*

Mô tả một số tác dụng không mong muốn:
- Một số phản ứng bất lợi đã được quan sát thường xuyên hơn trong các nghiên cứu khi sử dụng kết hợp sitagliptin và metformin với các sản phẩm thuốc điều trị đái tháo đường khác so với các nghiên cứu về sitagliptin và metformin đơn trị liệu, bao gồm, hạ đường huyết (rất thường gặp với sulfonylurea hoặc insulin), tác hiệu (thường gặp với sulfonylurea), phát ngứa hiệu (thường gặp với pioglitazone), đau đầu và khó chịu ở dạ dày với insulin).

Sitagliptin:
- Trong các nghiên cứu đơn trị liệu dùng sitagliptin 100 mg/lần ngày so với giả dược, các phản ứng bất lợi được báo cáo là đau đầu, hạ đường huyết, táo bón và chóng mặt.
- Trong số những bệnh nhân này, các tác dụng không mong muốn được báo cáo là kết quả quan hệ nhân quả với thể phẩm thuốc này có ít nhất 5% bao gồm nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và viêm mũi họng. Người ra, viêm tụy khớp và đau ở tứ chi được báo cáo với tần suất ít gặp (xảy ra từ 0,5% so với nhóm đối chứng).

Metformin:
- Các triệu chứng nổi tiêu hóa đã được báo cáo với tần suất rất thường gặp trong các nghiên cứu lâm sàng và hầu hết khi sử dụng metformin, bao gồm: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng và chán ăn xảy ra thường xuyên nhất khi khởi đầu điều trị và sự hết trong hầu hết các trường hợp.
- Các tác dụng không mong muốn khác liên quan đến metformin bao gồm: vị kim loại (thường gặp); nhiễm toan acid lactic, rối loạn chức năng gan, viêm gan, nổi mề đay, ban đỏ và ngứa (rất hiếm gặp).

Rối loạn chung:
- Trong các nghiên cứu lâm sàng sử dụng metformin và sitagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 kéo dài 10 đến 17 tuần, các phản ứng bất lợi tương tự như ở người khỏe. Ở bệnh nhân dùng đồng thời không dùng insulin nền, sitagliptin có liên quan đến tăng nguy cơ hạ đường huyết.

Thông báo ngày cho bác sĩ hoặc dược sĩ về bất cứ tác dụng không mong muốn nào trên khi sử dụng thuốc này. Báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc Quốc Gia.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều
- Sitagliptin: Trong các thử nghiệm lâm sàng và kiểm soát ở người khỏe mạnh dùng liều duy nhất 800 mg sitagliptin, sự thay đổi khoảng QT hiệu chỉnh (QTc) không có ý nghĩa trên lâm sàng đã được quan sát thấy. Chưa có kinh nghiệm với liều trên 800 mg trong các nghiên cứu lâm sàng. Trong nghiên cứu dò liều pha I, không có phản ứng bất lợi liên quan đến sitagliptin với mức liều đến 800 mg ngày trong 10 ngày và 400 mg ngày trong 28 ngày.
- Metformin: Quá liều uống metformin (hoặc có kèm theo các yếu tố nguy cơ nhiễm acid lactic) có thể dẫn đến nhiễm acid lactic là một trường hợp cấp cứu y khoa phải được điều trị tại bệnh viện.

Cách xử trí
- Sitagliptin: Trong nghiên cứu lâm sàng, khoảng 13,5% mức liều đã được loại bỏ nhờ thẩm tách máu trong 3 – 4 giờ. Thẩm tách máu kéo dài có thể xem xét nếu phù hợp. Chưa có sitagliptin có thể loại bỏ qua thẩm phân phúc mạc hay không.
- Metformin: Phương pháp hiệu quả nhất để loại bỏ lactat và metformin là thẩm tách máu.
- Trong trường hợp quá liều, sử dụng các biện pháp hỗ trợ thông thường như loại bỏ lượng được chất không được hấp thu trong đường tiêu hóa, theo dõi bệnh nhân trên lâm sàng (bao gồm điện tâm đồ) và điều trị hỗ trợ nếu cần.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Phân loại dược lý: Thuốc điều trị đái tháo đường, kết hợp các thuốc hạ đường huyết đường uống.

Mã ATC: A10BD07.

Cơ chế tác dụng
- Sitagliptin-MSD/HASAN kết hợp hai thuốc chống tăng đường huyết với cơ chế tác dụng bổ sung để cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2: sitagliptin phosphat – một chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) và metformin hydroclorid – một thuốc nhóm biguanid.

Sitagliptin:
- Sitagliptin thuộc nhóm thuốc tổ tăng đường huyết đường uống có tác dụng ức chế mạnh và chọn lọc cao với enzym dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) trong điều trị đái tháo đường typ 2. Chất ức chế DPP-4 thuộc nhóm các chất hoạt động như chất tăng cường incretin. Thông qua ức chế enzym DPP-4, sitagliptin làm tăng nồng độ của 2 hormon incretin có hoạt tính, peptid giống glucagon-1 (glucagon-like peptide-1; GLP-1) và polypeptid kích thích tiết insulin phụ thuộc glucose (glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GIP). Các hormon incretin là thành phần của hệ thống nội sinh tham gia vào điều hòa sinh lý cân bằng nội môi glucose. Khi nồng độ glucose trong máu ở mức bình thường hoặc tăng cao, GLP-1 và GIP làm tăng tổng hợp và phóng thích insulin từ tế bào beta tuyến tụy. GLP-1 cũng làm giảm tiết glucagon từ tế bào alpha tuyến tụy dẫn đến giảm sản xuất glucose tại gan. Khi glucose trong máu thấp, GLP-1 không kích thích tiết insulin và không ức chế bài tiết glucagon. Sitagliptin là một chất ức chế mạnh và chọn lọc cao enzym DPP-4 và không ức chế các enzym liên quan chặt chẽ DPP-8 hoặc DPP-9 ở nồng độ điều trị. Sitagliptin khác cấu trúc hóa học và tác dụng dược lý với các chất tương tự GLP-1, incretin, sulfonylure hoặc các meglitinid, biguanid, chất cho vận PPARγ, chất ức chế alpha glucosidase và chất tương tự amylin.
- Trong một nghiên cứu kéo dài 2 ngày trên người khỏe mạnh, dùng sitagliptin làm tăng nồng độ GLP-1 có hoạt tính, trong khi đó dùng metformin đơn thì, hiệu làm tăng nồng độ GLP-1 có hoạt tính và tăng nồng độ GLP-1 dẫn một tương ứng. Kết hợp sitagliptin và metformin có giới tăng thêm nồng độ GLP-1 có hoạt tính. Sitagliptin làm tăng nồng độ GIP có hoạt tính nhưng metformin thì không.

Metformin:
- Metformin là một biguanid có tác dụng chống tăng đường huyết, làm giảm nồng độ glucose trong huyết tương lúc đói và sau khi ăn. Metformin không kích thích giải phóng insulin và do đó không gây ra tác dụng hạ đường huyết.
- Metformin hoạt động thông qua 3 cơ chế:
- Giảm sản xuất glucose ở gan bằng cách ức chế tân tạo đường và phân hủy glycogen.
- Tại cơ, giảm tăng sự nhạy cảm của insulin, cải thiện sự hấp thu và sử dụng glucose ở ngoại biên.
- Làm chậm hấp thu glucose ở ruột.
- Metformin kích thích tổng hợp glycogen ở tế bào bằng cách tác động lên enzym glycogen synthase.
- Metformin gia tăng khả năng vận chuyển của tất cả các chất vận chuyển glucose qua màng (GLUT) và GLUT-4).

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC
- Một nghiên cứu tương đương sinh học ở những đối tượng khỏe mạnh đã chứng minh rằng viên kết hợp sitagliptin và metformin hydrochlorid tương đương sinh học với việc sử dụng kết hợp sitagliptin phosphat và metformin hydroclorid dưới dạng viên riêng lẻ.

Sitagliptin:
- *Hấp thu:* Ở người khỏe mạnh, sau khi uống liều 100 mg, sitagliptin được hấp thu nhanh chóng (nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max}) trong khoảng 1 – 4 giờ sau khi uống). AUC huyết tương trung bình của sitagliptin trong huyết tương là 8,52 µM. giờ, giá trị C_{max} là 950 nM. Sinh khả dụng tuyệt đối của sitagliptin khoảng 87%. Bữa ăn giàu chất béo không ảnh hưởng đến dược động học của sitagliptin, vì vậy có thể dùng thuốc cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Giá trị AUC huyết tương của sitagliptin tăng tuyến tính với liều dùng. Tuyến tính liều không áp dụng cho giá trị C_{max} và C_{2h} (C_{max} tăng theo tỷ lệ liều cao hơn và C_{2h} tăng theo tỷ lệ liều thấp hơn).
- *Phân bố:* Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định sau khi dùng sitagliptin liều 100 mg đường tĩnh mạch tiến người khỏe mạnh là khoảng 198 lít. Tỷ lệ sitagliptin gắn kết thuận nghịch với protein huyết tương thấp (38%).
- *Chuyển hóa:* Sitagliptin được đào thải chủ yếu trong nước tiểu ở dạng không đổi và một phần nhỏ qua con đường chuyển hóa. Gần 79% sitagliptin được đào thải trong nước tiểu ở dạng không thay đổi.

Sau khi uống 14C-sitagliptin có đánh dấu C^{14}, khoảng 16% chất có tính phóng xạ được bài tiết dưới dạng các chất chuyển hóa của sitagliptin. Sáu chất chuyển hóa được phát hiện ở nồng độ vết và được cho là không góp phần đáng kể vào hoạt tính ức chế DPP-4 huyết tương của sitagliptin. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy enzym chủ yếu chịu trách nhiệm cho sự chuyển hóa hạn chế của sitagliptin là CYP3A4, với sự góp phần của CYP2C8.

Dữ liệu *in vitro* cho thấy sitagliptin không ức chế các enzym CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 hoặc 2B6 và không làm bất hoạt các enzym CYP3A4, CYP1A2.
- *Thải trừ:* Ở người khỏe mạnh, sau khi uống sitagliptin có đánh dấu C14, khoảng 100% chất có tính phóng xạ được thải trừ trong phân (13% thuốc trong nước tiểu (87%) trong vòng 1 tuần sau khi dùng thuốc. Thời gian bán thải sau khi uống liều sitagliptin 100 mg khoảng 12,4 giờ. Sitagliptin chỉ tích lũy một lượng tối thiểu khi dùng đa liều. Độ thanh thải thận khoảng 350 ml/phút.

Sitagliptin được đào thải chủ yếu qua thận với sự hỗ trợ tích cực động qua ống thận. Sitagliptin là chất nền cho chất vận chuyển anion hữu cơ 3 ở người (human organic anion transporter-3; hOAT-3), là chất có thể tham gia thải trừ sitagliptin qua thận. Sự liên quan lâm sàng của hOAT-3 trong việc vận chuyển sitagliptin chưa được thiết lập. Sitagliptin cũng là chất nền của p-glycoprotein, có thể tham gia vào quá trình đào thải sitagliptin qua thận). Tuy nhiên cyclosporin, một chất ức chế p-glycoprotein, không làm giảm độ thanh thải của sitagliptin qua thận. Sitagliptin không phải là chất nền cho các chất vận chuyển OCT2 hoặc OAT hoặc PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptin không ức chế sự vận chuyển qua màng giúp OAT3 (nồng độ ức chế IC50 là 160 µM) hoặc p-glycoprotein (nồng độ ức chế IC50 lớn đến 250 µM) ở nồng độ điều trị trong huyết tương. Trong một nghiên cứu lâm sàng chỉ ra sitagliptin có ảnh hưởng nhỏ đến nồng độ của digoxin trong huyết tương, cho thấy sitagliptin có thể gây ức chế nhẹ p-glycoprotein.

Dược động học trên các đối tượng lâm sàng đặc biệt:

Dược động học của sitagliptin nhìn chung giống nhau ở người khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường typ 2.
- *Suy thận:* Một nghiên cứu mở, liều đơn đã được tiến hành để đánh giá được động học của sitagliptin (liều 50 mg) ở bệnh nhân suy thận mạn tính với các mức độ khác nhau, so với người khỏe mạnh. Nghiên cứu bao gồm các bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình và nặng, cũng như các bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối cần thẩm tách máu. Ngoài ra, chẳng có mối tương quan suy thận trên được động học của sitagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng (bao gồm cả bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối) được đánh giá bằng các phân tích dược động học quần thể của pha I và pha II.
- So với người khỏe mạnh, giá trị AUC huyết tương của sitagliptin tăng khoảng 1,2 lần ở bệnh nhân suy thận nhẹ (80 ≤ GFR < 90 ml/phút) và 1,6 lần ở bệnh nhân suy thận trung bình (45 ≤ GFR < 60 mL/phút). Giá trị AUC tăng không có ý nghĩa lâm sàng nên không cần thiết phải điều chỉnh liều ở những bệnh nhân này.
- Giá trị AUC huyết tương của sitagliptin tăng khoảng 2 lần ở bệnh nhân suy thận trung bình (30 ≤ GFR < 45 mL/phút), và tăng khoảng 4 lần ở bệnh nhân suy thận nặng (GFR < 30 mL/phút), kể cả các bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối thẩm tách máu. Thẩm tách máu giúp loại bỏ 13,5% sitagliptin sau 3 – 4 giờ thẩm tích bắt đầu 4 giờ sau khi uống thuốc.
- *Suy gan:* Không cần điều chỉnh liều với bệnh nhân suy gan ứng được trong bệnh (điểm số Child-Pugh < 9). Không có kinh nghiệm trên lâm sàng đối với bệnh nhân suy gan nặng (điểm số Child-Pugh > 9). Tuy nhiên, do sitagliptin chủ yếu được thải trừ qua thận, dù độ suy gan nặng không ảnh hưởng đến dược động học của sitagliptin.
- *Người cao tuổi:* Không cần điều chỉnh liều theo tuổi. Tuổi không có tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin qua trên đối tiêu phân tích dược động học dân số pha I và pha II. Người cao tuổi (65 – 80 tuổi) có nồng độ sitagliptin trong huyết tương cao hơn xấp xỉ 19% so với những người trẻ hơn.
- *Trẻ em:* Dược động học của sitagliptin (liều duy nhất 50 mg, 100 mg, 200 mg) đã được nghiên cứu ở trẻ em 10 – 17 tuổi mắc bệnh đái tháo đường typ 2. Ở nhóm bệnh nhân này, AUC trung huyết tương thay đổi theo liều của sitagliptin, thấp hơn khoảng 18% so với bệnh nhân trưởng thành dùng liều 100 mg. Chưa có nghiên cứu dược động học trên trẻ em dưới 10 tuổi.
- *Các đối tượng đặc biệt khác:* Không cần thiết điều chỉnh liều sitagliptin theo giới tính, chủng tộc, hoặc chỉ số khối cơ thể (BMI). Những đặc điểm này sử dụng không có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin dựa trên phân tích tổng hợp dữ liệu được động học pha I và phân tích dược động học quần thể của pha I và pha II.

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

Sau khi uống, sự hấp thu metformin từ hấu hóa và không hoàn toàn. Người ta cho rằng được động học hấp thu metformin là không tuyến tính. Ở liều metformin và chế độ dùng thuốc thông thường, nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 24 – 48 giờ và thường dưới 1 µg/ml. Trong thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, C_{max} không vượt quá 5 µg/ml, ngay cả liều tối đa.

Thức ăn làm giảm nước độ và tốc độ hấp thu metformin. Sau khi dùng liều 850 mg, Cmax trong huyết tương giảm 40%, AUC giảm 25% và T_{max} kéo dài thêm 35 phút. Ý nghĩa lâm sàng của những sự suy giảm này chưa được biết rõ.
- *Phân bố:* Metformin hầu kết với protein huyết tương không đáng kể. Metformin cũng phân bố vào trong hồng cầu. Nồng độ đỉnh trong máu thấp hơn trong huyết tương và xuất hiện với khoảng thời gian xấp xỉ nhau. Tỷ lệ hồng cầu có thể đại diện cho nghĩ phân bố thứ cấp. Thể tích phân bố (V) trung bình từ 63 – 276L.
- *Chuyển hóa:* Metformin được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu. Không có chất chuyển hóa nào được tìm thấy ở người.
- *Thải trừ:* Độ thanh thải qua thận của metformin > 400 ml/ phút, cho thấy metformin được đào thải qua lọc cầu thận và bài tiết ở ống thận. Sau khi uống thuốc, thời gian bán thải biểu kiến là khoảng 6,5 giờ.

Khi chức năng thận bị suy giảm, độ thanh thải thận giảm theo tỷ lệ với độ thanh thải của creatinin và vì thế kéo dài thời gian bán thải của metformin, dẫn đến tăng nồng độ metformin trong huyết tương.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 03-05-10 vỉ x 10 viên nén bao phim. Vỉ bấm Al-Al.

BẢO QUẢN

Nơi khô, dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

24 tháng (kể từ ngày sản xuất).

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

HASAN

Cơ sở sản xuất:
CÔNG TY TNHH LIÊN DOANH HASAN - DERMAPHARM
Lô B, Đường số 2, KCN Đồng An, Bình Hòa, Thuận An, Bình Dương, Việt Nam