

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

TBSuger 2,5

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

1. Tên thuốc: **TBSuger 2,5**

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM.

*ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.
THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.*

3. Thành phần công thức thuốc:

Một viên nén bao phim TBSuger 2,5 chứa:

Thành phần dược chất: Saxagliptin (dưới dạng saxagliptin hydrochlorid dihydrat).....2,5 mg

Thành phần tá dược: Starch 1500, cellulose vi tinh thể 112, acid L - Tartaric, magnesi stearat, Aerosil R200, màu 17045 Red iron oxide 5KSP, Opadry White 03A18373.....vừa đủ 1 viên

4. Dạng bào chế: viên nén bao phim.

Mô tả dạng bào chế: viên nén bao phim hình tròn, hai mặt lõm, màu hồng, hai mặt viên nhẵn, cạnh viên lành lặn.

5. Chỉ định:

Saxagliptin được chỉ định cho những bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2, như một biện pháp hỗ trợ cho chế độ ăn uống và tập thể dục để cải thiện kiểm soát đường huyết:

* Đơn trị liệu khi metformin không phù hợp do không dung nạp hoặc chống chỉ định.

* Kết hợp với các thuốc khác để điều trị bệnh tiểu đường, bao gồm cả insulin, khi những thuốc này không cung cấp kiểm soát đường huyết đầy đủ. *(Xin xem thêm các phần Cảnh báo và thận trọng, Tương tác và Đặc tính dược lực học).*

6. Cách dùng, liều dùng:

* Liều dùng:

Liều khuyến cáo của Saxagliptin là 5mg/lần/ngày. Khi dùng kết hợp với insulin hay sulfonyleurea cần phải giảm liều của insulin hay sulfonyleurea để giảm nguy cơ hạ đường huyết.

Tính an toàn và hiệu quả của saxagliptin khi dùng liều pháp uống 3 thuốc kết hợp với metformin và thiazolidinedion chưa được thiết lập.

Người cao tuổi (trên 65 tuổi):

Không nên hiệu chỉnh liều chỉ dựa trên tuổi.

Bệnh nhân suy thận:

Không nên hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc bệnh nhân suy thận trung bình có GFR $\geq$ 45 mL/phút.

Nên giảm liều xuống còn 2,5mg/lần/ngày cho bệnh nhân suy thận vừa có GFR < 45 mL/phút và ở bệnh nhân suy thận nặng.

Không nên dùng thuốc cho bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối cần chạy thận nhân tạo.

Vì liều cần được giới hạn đến 2,5mg dựa trên chức năng thận, nên cần đánh giá chức năng thận trước khi bắt đầu điều trị, và để duy trì chế độ chăm sóc thường quy, chức năng thận nên được đánh giá định kỳ.

Bệnh nhân suy gan:

Không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình.

Saxagliptin nên thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân suy gan vừa, và không được khuyến cáo sử dụng trên bệnh nhân suy gan nặng.

Bệnh nhi nói chung:

Sự an toàn và hiệu quả của Saxagliptin cho bệnh nhi nhỏ hơn 18 tuổi chưa được xác lập, không có dữ liệu.

Lưu ý: Với các trường hợp liều dùng không phù hợp với dạng bào chế **Viên nén bao phim TBSuger 2,5** khuyến cáo lựa chọn dạng bào chế thích hợp với liều dùng.

*** Cách dùng:**

Saxagliptin có thể uống kèm hoặc không kèm với bữa ăn vào bất cứ thời điểm nào trong ngày. Không được tách hay bẻ rời các viên

Nếu bỏ lỡ một liều, nên dùng ngay khi bệnh nhân nhớ lại. Không nên dùng liều gấp đôi trong cùng một ngày.

7. Chống chỉ định:

Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất kì tá dược nào trong thành phần.

Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm phản ứng phản vệ, sốc phản vệ hoặc phù mạch với bất kì chất ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) nào.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

• Chung

Không nên dùng saxagliptin cho bệnh nhân đái tháo đường type 1 hoặc điều trị đái tháo đường nhiễm ceton acid.

Saxagliptin không phải là chất thay thế cho insulin ở bệnh nhân cần insulin.

• Viêm tụy cấp

Sử dụng các chất ức chế DPP-4 có liên quan đến nguy cơ phát triển viêm tụy cấp. Bệnh nhân cần được thông báo về các triệu chứng đặc trưng của viêm tụy cấp; đau dai dẳng, đau bụng trầm trọng. Nếu nghi ngờ bị viêm tụy, nên ngưng dùng saxagliptin. Nếu viêm tụy cấp được xác nhận, không nên bắt đầu dùng lại saxagliptin. Cần thận trọng khi dùng cho bệnh nhân có tiền sử viêm tụy.

• Suy thận:

Ở những bệnh nhân có GFR < 45 mL/phút, liều khuyến cáo là 2,5 mg mỗi ngày một lần. Saxagliptin không được khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) cần chạy thận nhân tạo. Cần đánh giá chức năng thận trước khi dùng thuốc, chăm sóc và đánh giá định kỳ sau đó.

• Suy gan:

Cần thận trọng khi dùng Saxagliptin cho bệnh nhân suy gan vừa và không dùng cho bệnh nhân suy gan nặng.

• Thận trọng khi sử dụng cùng với các thuốc hạ đường huyết khác: Cần phải dùng liều thấp hơn sulphonylurea hoặc insulin để giảm nguy cơ hạ đường huyết khi dùng phối hợp với saxagliptin.

• Phản ứng quá mẫn

Không dùng Saxagliptin cho những bệnh nhân đã có bất cứ phản ứng quá mẫn nghiêm trọng nào với thuốc ức chế peptidase dipeptidyl-4 (DPP-4).

Trong quá trình thử nghiệm sau khi đưa ra thị trường, bao gồm các báo cáo tự phát và các thử nghiệm lâm sàng, các phản ứng bất lợi sau đây đã được báo cáo khi sử dụng saxagliptin: phản ứng quá mẫn nghiêm trọng: phản ứng phản vệ, sốc phản vệ và phù mạch. Nếu nghi ngờ phản ứng quá mẫn nghiêm trọng với saxagliptin, nên ngừng sử dụng thuốc, đánh giá các nguyên nhân tiềm ẩn khác và dùng phương pháp điều trị thay thế cho bệnh tiểu đường.

• Rối loạn về da:

Tổn thương loét da và hoại tử đã được báo cáo ở tứ chi của khi trong các nghiên cứu độc tính phi lâm sàng. Tổn thương da không thấy tăng tỷ lệ tăng trong các thử nghiệm lâm sàng. Báo cáo đưa ra thị trường về phát ban đã được mô tả trong nhóm ức chế DPP-4. Phát ban cũng được ghi nhận là một

phản ứng bất lợi của Saxagliptin. Trong chăm sóc thường quy của bệnh nhân tiểu đường, nên theo dõi các chứng rối loạn về da như phỏng rộp, loét hoặc phát ban.

• **Bọng nước dạng pemphigoid:**

Các trường hợp sau khi thuốc lưu hành phải nhập viện đã được báo liên quan đến sử dụng nhóm ức chế DPP-4, bao gồm cả Saxagliptin. Trong các trường hợp được báo cáo, bệnh nhân thường đáp ứng với điều trị ức chế miễn dịch tại chỗ hoặc toàn thân và ngừng thuốc ức chế DPP-4. Nếu bệnh nhân bị phỏng rộp hoặc mòn da trong khi sử dụng saxagliptin và pemphigoid bị nghi ngờ, nên ngừng sử dụng thuốc và giới thiệu đến bác sĩ da liễu để chẩn đoán và điều trị thích hợp.

• **Suy tim:**

Cần thận trọng khi sử dụng Saxagliptin ở bệnh nhân đã biết các yếu tố nguy cơ nhập viện vì suy tim, như bệnh tim hay suy thận vừa và nặng. Bệnh nhân nên được thông báo về các triệu chứng điển hình của suy tim, và ngay lập tức báo cáo các triệu chứng như vậy.

• **Đau khớp**

Đau khớp, có thể nghiêm trọng, đã được báo cáo trong các báo cáo sau khi lưu hành các chất ức chế DPP-4. Bệnh nhân có giảm triệu chứng sau khi ngưng thuốc và một số triệu chứng tái phát có liên quan với việc dùng lại cùng một hoặc một thuốc ức chế DPP-4 khác. Xuất hiện triệu chứng sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc có thể rất nhanh hoặc có thể xảy ra sau một thời gian điều trị dài hơn. Nếu bệnh nhân có đau khớp nặng, tiếp tục điều trị bằng thuốc nên được đánh giá riêng.

• **Bệnh nhân suy giảm miễn dịch**

Các bệnh nhân suy giảm miễn dịch như bệnh nhân đã trải qua ghép tạng hoặc bệnh nhân được chẩn đoán là hội chứng suy giảm miễn dịch ở người chưa được nghiên cứu trong chương trình lâm sàng của saxagliptin. Do đó, hiệu quả và tính an toàn của saxagliptin ở những bệnh nhân này chưa được thiết lập.

• **Sử dụng với các thuốc cảm ứng CYP3A4 mạnh**

Sử dụng thuốc gây cảm ứng CYP3A4 như carbamazepine, dexamethasone, phenobarbital, phenytoin và rifampicin có thể làm giảm tác dụng hạ đường huyết của Saxagliptin.

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Đối với phụ nữ có thai:

Việc sử dụng saxagliptin chưa được nghiên cứu ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản ở liều cao. Những nguy cơ tiềm ẩn cho con người là không xác định. Không nên dùng saxagliptin trong thời kỳ mang thai trừ khi thật cần thiết.

Đối với phụ nữ cho con bú:

Chưa rõ liệu saxagliptin có bài tiết trong sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy bài tiết của saxagliptin và/hoặc chất chuyển hóa trong sữa. Nguy cơ đối với trẻ bú sữa mẹ không thể bị loại trừ. Cân nhắc việc ngưng dùng sữa mẹ hay ngừng điều trị cần tính đến lợi ích của việc cho con bú và lợi ích của việc điều trị cho người phụ nữ.

Khả năng sinh sản

Tác dụng của saxagliptin đối với khả năng sinh sản ở người chưa được nghiên cứu. Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản đã được quan sát thấy ở chuột đực và chuột cái với liều cao tạo ra dấu hiệu độc tính quá mức.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

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

Khi lái xe hoặc sử dụng máy móc, cần phải tính đến sự chóng mặt đã được báo cáo trong các nghiên cứu với saxagliptin. Ngoài ra, bệnh nhân nên được cảnh báo về nguy cơ hạ đường huyết khi sử dụng saxagliptin kết hợp với các thuốc chống tiểu đường khác có thể gây hạ đường huyết (ví dụ insulin, các sulphonylure).

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

• Tương tác thuốc:

Dữ liệu lâm sàng được mô tả dưới đây cho thấy nguy cơ tương tác có ý nghĩa lâm sàng với các sản phẩm thuốc dùng chung là thấp.

Sự chuyển hóa của Saxagliptin chủ yếu qua trung gian cytochrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Phối hợp thuốc giữa saxagliptin và các chất gây cảm ứng CYP3A4/5, ngoài rifampicin (như carbamazepine, dexamethasone, phenobarbital và phenytoin) chưa được nghiên cứu, và có thể làm giảm nồng độ saxagliptin trong huyết tương đồng thời tăng nồng độ chất chuyển hóa chính của nó. Kiểm soát đường huyết cần được đánh giá cẩn thận khi sử dụng saxagliptin đồng thời với một thuốc gây cảm ứng mạnh CYP3A4/5.

Việc sử dụng đồng thời saxagliptin với chất ức chế vừa CYP3A4/5 như diltiazem, làm tăng C_{max} và AUC của saxagliptin tương ứng lên 63% và 2,1 lần; và giá trị tương ứng các chất chuyển hóa có hoạt tính bị giảm lần lượt 44% và 34%.

Việc sử dụng đồng thời saxagliptin với chất ức chế mạnh CYP3A4/5 ketoconazol, làm tăng C_{max} và AUC của saxagliptin tương ứng lên 62% và 2,5 lần; và giá trị tương ứng các chất chuyển hóa có hoạt tính bị giảm lần lượt 95% and 88%.

Đồng thời sử dụng saxagliptin với thuốc cảm ứng mạnh CYP3A4/5 như rifampicin, làm giảm C_{max} và AUC của saxagliptin lần lượt là 53% và 76%. Sự tiếp xúc của chất chuyển hóa có hoạt tính và ức chế hoạt động DPP-4 trong huyết tương trong một khoảng thời gian không bị ảnh hưởng bởi rifampicin.

Trong các nghiên cứu in vitro, saxagliptin và chất chuyển hóa chính của nó không ức chế CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, hoặc 3A4, cũng không gây cảm ứng CYP1A2, 2B6, 2C9, hoặc 3A4. Trong các nghiên cứu thực hiện ở những người khỏe mạnh, dược động học của saxagliptin và chất chuyển hóa chính của nó đều không bị thay đổi có ý nghĩa bởi metformin, glibenclamid, pioglitazon, digoxin, simvastatin, omeprazol, các antacid hoặc famotidin. Ngoài ra, saxagliptin không làm thay đổi đáng kể dược động học của metformin, glibenclamide, pioglitazone, digoxin, simvastatin, các thành phần hoạt tính của thuốc tránh thai đường uống kết hợp (ethinyl estradiol và norgestimate), diltiazem hoặc ketoconazol.

Tác động của việc hút thuốc lá, chế độ ăn uống, các sản phẩm thảo dược và sử dụng rượu đối với dược động học của saxagliptin chưa được nghiên cứu cụ thể.

• 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.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở $\geq 5\%$ bệnh nhân điều trị với saxagliptin 5mg và thường gặp hơn ở bệnh nhân điều trị bằng placebo, hoặc đã được báo cáo ở $\geq 2\%$ bệnh nhân điều trị với saxagliptin 5mg và $\geq 1\%$ so với giả dược từ nhóm nghiên cứu gộp. Phân tích năm nghiên cứu về kiểm soát đường huyết, cộng với một nghiên cứu bổ sung có đối chứng bằng hoạt chất phối hợp ban đầu với metformin được trình bày trong bảng dưới đây.

Các phản ứng bất lợi được liệt kê theo hệ thống cơ quan và theo tần số:

Rất hay gặp ($\geq 1/10$); hay gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$); ít gặp ($\geq 1/1,000$ đến $<1/100$); hiếm ($\geq 1/10,000$ đến $<1/1,000$); rất hiếm ($<1/10,000$), không biết.

Hệ thống cơ quan Phản ứng phụ	Tần suất phản ứng bất lợi theo phác đồ điều trị				
	Saxagliptin đơn trị liệu	Saxagliptin kết hợp	Saxagliptin kết hợp 1	Saxagliptin kết hợp 1	Saxagliptin bổ trợ cho

		<i>metformin</i> (1)	<i>sulphonylurea</i> (glibenclamide)	<i>thia- zolidinedione</i>	<i>metformin kết hợp với sulphonylurea</i>
Nhiễm trùng và nhiễm khuẩn					
Nhiễm khuẩn hô hấp trên	Hay gặp	Hay gặp	Hay gặp	Hay gặp	
Nhiễm trùng đường tiểu	Hay gặp	Hay gặp	Hay gặp	Hay gặp	
Viêm dạ dày ruột	Hay gặp	Hay gặp	Hay gặp	Hay gặp	
Viêm xoang	Hay gặp	Hay gặp	Hay gặp	Hay gặp	
Viêm mũi họng		Hay gặp (2)			
Rối loạn hệ thống miễn dịch					
Phản ứng quá mẫn	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	
Sốc phản vệ	Hiếm	Hiếm	Hiếm	Hiếm	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng					
Hạ đường huyết			Rất hay gặp (3)		
Rối loạn lipid máu			Ít gặp		
Tăng Triglycerid máu			Ít gặp		
Rối loạn hệ thần kinh					
Chóng mặt	Hay gặp				Hay gặp
Đau đầu	Hay gặp	Hay gặp	Hay gặp	Hay gặp	
Rối loạn tiêu hóa					
Đau bụng	Hay gặp	Hay gặp	Hay gặp	Hay gặp	
Ỉa chảy (4)	Hay gặp	Hay gặp	Hay gặp	Hay gặp	
Khó tiêu		Hay gặp			
Đầy hơi					Hay gặp
Viêm dạ dày		Hay gặp			
Buồn nôn	Hay gặp	Hay gặp	Hay gặp	Hay gặp	
Nôn	Hay gặp	Hay gặp	Hay gặp	Hay gặp	
Viêm tụy	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	
Táo bón	Không biết	Không biết	Không biết	Không biết	Không biết
Da và mô dưới da					
Ban đỏ	Hay gặp	Hay gặp	Hay gặp		
Viêm da	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	
Ngứa	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	

Mày dầy	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	
Phù nề	Hiếm	Hiếm	Hiếm	Hiếm	
Rối loạn cơ xương và mô liên kết					
Đau khớp *		Ít gặp			
Đau cơ ⁽⁵⁾		Hay gặp			
Rối loạn hệ thống sinh dục					
Rối loạn cương dương		Ít gặp			
Rối loạn tổng thể					
Mệt mỏi	Hay gặp		Ít gặp		Hay gặp
Phù ngoại biên				Hay gặp	

(1) : Bao gồm cả trường hợp saxagliptin bổ trợ cho metformin hoặc kết hợp ban đầu với metformin

(2) : Chỉ gặp trong phối hợp ban đầu

(3) : không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh với placebo. Tỷ lệ xác định hạ đường huyết là ít gặp ở Saxagliptin 5mg (0,8%) và placebo (0,7%)

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

(5) : Khi saxagliptin chỉ kết hợp ban đầu với metformin thì tỷ lệ đau cơ là ít gặp

*: Phản ứng bất lợi được xác định thông qua giám sát sau khi đưa ra thị trường

• Hướng dẫn xử trí ADR:

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia.

13. Quá liều và cách xử trí:

Saxagliptin không có tác động có ý nghĩa lâm sàng lên khoảng QTc hoặc nhịp tim ở liều uống lên đến 400 mg mỗi ngày trong 2 tuần (gấp 80 lần liều khuyến cáo).

Xử trí: Trong trường hợp dùng thuốc quá liều, nên bắt đầu điều trị hỗ trợ thích hợp theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Saxagliptin và chất chuyển hóa chính của nó có thể được loại bỏ bằng cách thẩm phân máu (23% liều dùng trong 4 giờ).

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị bệnh tiểu đường (thuốc ức chế DPP-4).

Mã ATC: A10BH03

Saxagliptin là một chất ức chế DPP-4 mạnh (Ki: 1.3 nM), có chọn lọc, thuận nghịch, cạnh tranh. Ở các bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2, sử dụng saxagliptin sẽ ức chế hoạt tính enzyme DPP-4 trong 24 giờ. Sau khi sử dụng nghiệm pháp glucose qua đường uống hoặc sau bữa ăn, sự ức chế DPP-4 sẽ làm tăng 2-3 lần nồng độ hormone GLP-1 và GIP có hoạt tính trong máu, làm giảm nồng độ glucagon và tăng sự phóng thích insulin lệ thuộc glucose từ tế bào beta của tuyến tụy. Sự tăng nồng độ insulin và giảm nồng độ glucagons có liên quan đến việc làm giảm nồng độ glucose lúc đói và giảm glucose sau khi uống glucose hay sau bữa ăn. Saxagliptin cải thiện kiểm soát đường huyết bằng cách giảm nồng độ glucose lúc đói và sau ăn ở bệnh nhân tiểu đường tuýp 2.

Hiệu quả lâm sàng và an toàn:

Trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng, hơn 17.000 bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường tuýp 2 đã được điều trị bằng saxagliptin.

Kiểm soát đường huyết

Tổng số 4.148 bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường loại 2, bao gồm 3.021 bệnh nhân được điều trị bằng saxagliptin được phân ngẫu nhiên trong 6 nghiên cứu hiệu quả về an toàn lâm sàng và mù để kiểm tra tác dụng của saxagliptin đối với kiểm soát đường huyết. Điều trị bằng saxagliptin 5 mg mỗi ngày một lần có liên quan lâm sàng và cải thiện đáng kể về mặt thống kê trong hemoglobin A1c (HbA1c), đường huyết lúc đói (FPG) và glucose sau bữa ăn (PPG) so với giả dược đơn trị liệu kết hợp với metformin (liệu pháp ban đầu hoặc bổ sung), kết hợp với một sulphonylurea, và kết hợp với một thiazolidinedione. Không có sự thay đổi rõ ràng về trọng lượng cơ thể có liên quan đến Saxagliptin. Giảm HbA1c được thấy ở các nhóm phụ bao gồm giới tính, tuổi tác, chủng tộc, và chỉ số khối cơ thể cơ bản (BMI) và HbA1c ban đầu cao hơn có liên quan với sự thay đổi lớn hơn có ý nghĩa so với ban đầu với saxagliptin.

Saxagliptin đơn trị liệu

Hai nghiên cứu mù đôi, kiểm soát giả dược trong thời gian 24 tuần được tiến hành để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của liệu pháp đơn trị liệu saxagliptin ở bệnh nhân tiểu đường tuýp 2. Trong cả hai nghiên cứu, điều trị một lần mỗi ngày với saxagliptin cung cấp những cải thiện đáng kể trong HbA1c.

Saxagliptin bổ sung metformin

Một nghiên cứu kiểm soát giả dược saxagliptin kết hợp metformin trong thời gian 24 tuần được tiến hành để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của saxagliptin kết hợp với metformin ở những bệnh nhân có kiểm soát đường huyết không đầy đủ (HbA1c 7-10%) so với chỉ dùng metformin. Việc kết hợp thêm Saxagliptin cung cấp những cải thiện đáng kể trong HbA1c, FPG và PPG so với giả dược (chỉ dùng metformin). Những cải thiện trong HbA1c, PPG và FPG sau khi điều trị bằng saxagliptin 5 mg cộng với metformin được duy trì đến tuần 102. Sự thay đổi HbA1c đối với saxagliptin 5 mg cộng với metformin so với giả dược cộng metformin là -0,8 % ở tuần 102.

Saxagliptin bổ sung metformin so với sulphonylurea bổ sung metformin:

Một nghiên cứu 52 tuần đã được tiến hành để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của saxagliptin 5 mg kết hợp với metformin (428 bệnh nhân) so với sulphonylurea (glipizide, 5 mg chuẩn độ khi cần đến 20 mg, liều trung bình 15 mg) kết hợp với metformin (430 bệnh nhân) ở 858 bệnh nhân có kiểm soát đường huyết không đầy đủ (HbA1c 6,5% -10%) trên metformin đơn thuần.

Saxagliptin kết hợp với metformin như liệu pháp ban đầu

Một nghiên cứu kéo dài 24 tuần đã được tiến hành để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của saxagliptin 5 mg kết hợp với metformin như liệu pháp phối hợp ban đầu ở bệnh nhân chưa từng điều trị với kiểm soát đường huyết không đầy đủ (HbA1c 8-12%). Điều trị ban đầu với sự kết hợp của saxagliptin 5 mg cộng với metformin (n = 306) cung cấp những cải thiện đáng kể trong HbA1c, FPG và PPG so với saxagliptin (n = 317) hoặc metformin đơn thuần (n = 313) như điều trị ban đầu. Giảm HbA1c từ lúc bắt đầu đến tuần 24 đã được quan sát thấy trong tất cả các phân nhóm được đánh giá được xác định bởi HbA1c ban đầu, với mức giảm lớn hơn quan sát thấy ở bệnh nhân có HbA1c $\geq 10\%$ cơ bản. Những cải thiện trong HbA1c, PPG và FPG sau liệu pháp ban đầu với saxagliptin 5 mg cộng với metformin được duy trì đến tuần 76. Sự thay đổi HbA1c đối với saxagliptin 5 mg cộng so với metformin cộng với giả dược là -0,5 % ở tuần 76.

Liệu pháp phối hợp bổ sung Saxagliptin với insulin (có hoặc không có metformin)

Tổng cộng có 455 bệnh nhân tiểu đường loại 2 tham gia một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, mù đôi trong 24 tuần để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của saxagliptin kết hợp với liệu insulin ổn định (trung bình cơ sở: 54,2 đơn vị) ở bệnh nhân với kiểm soát đường huyết không đầy đủ (HbA1c $\geq 7,5\%$ và $\leq 11\%$) chỉ tính riêng insulin (n = 141) hoặc insulin kết hợp với liệu ổn định metformin. Saxagliptin 5 mg bổ sung insulin có hoặc không có metformin cung cấp cải thiện đáng kể sau 24 tuần

trong HbA1c và PPG so với giả được bổ sung insulin có hoặc không có metformin. Giảm HbA1c tương tự so với giả được đã đạt được đối với bệnh nhân dùng saxagliptin 5 mg bổ sung insulin có hoặc không có metformin. Những cải tiến từ HbA1c ban đầu được duy trì trong phần bổ sung saxagliptin vào nhóm insulin so với nhóm bổ sung giả được cho insulin có hoặc không có metformin ở tuần 52. Sự thay đổi HbA1c đối với nhóm saxagliptin so với giả được là -0,4% ở tuần 52.

Saxagliptin điều trị phối hợp bổ sung với thiazolidinedion

Một nghiên cứu có đối chứng với giả được trong 24 tuần được tiến hành để đánh giá hiệu quả và an toàn của saxagliptin phối hợp với một thiazolidinedion (TZD) trên bệnh nhân chưa kiểm soát đường huyết đầy đủ (HbA1C 7-10,5%) với đơn trị liệu TZD. Saxagliptin cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa chỉ số HbA1c, PPG và FPG so với giả được. Sự cải thiện HbA1c, PPG và FPG khi điều trị với saxagliptin 5mg được duy trì đến tuần 76. Sự thay đổi HbA1c của saxagliptin 5mg so với phối hợp TZD với giả được là -0,9% ở tuần thứ 76.

Saxagliptin phối hợp bổ sung với metformin và sulfonylure:

Tổng số 257 bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 tham gia với nghiên cứu 24 tuần, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả được nhằm đánh giá hiệu quả và an toàn của saxagliptin (5mg/ngày) phối hợp với metformin và sulfonylure (SU) trên bệnh nhân chưa kiểm soát đường huyết đầy đủ ($7\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$). Saxagliptin cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa chỉ số HbA1c và PPG so với giả được. Sự thay đổi HbA1c của saxagliptin so với giả được là -0,7% ở tuần thứ 24.

Bệnh nhân suy thận:

Một nghiên cứu 12 tuần, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả được được tiến hành để đánh giá hiệu quả và an toàn của saxagliptin 2,5 mg/lần/ngày so với giả được trên 170 bệnh nhân (85 bệnh nhân dùng saxagliptin và 85 bệnh nhân dùng giả được) đái tháo đường typ 2 (HbA1C 7-10%) và suy thận (trung bình (n=90), nặng (n = 41) hoặc suy thận giai đoạn cuối (n=39)). Trong nghiên cứu này, 98,2 % bệnh nhân dùng phương pháp điều trị chống tăng đường huyết khác nhau (75,3% dùng insulin và 31,2 dùng thuốc chống tăng đường huyết đường uống, một số dùng cả hai). Saxagliptin làm giảm có ý nghĩa HbA1C so với giả được, sự thay đổi HbA1C của saxagliptin là -0,9 ở tuần thứ 12 (sự thay đổi là -0,4 đối với giả được). Sự cải thiện chỉ số HbA1C khi điều trị với saxagliptin 2,5 được duy trì đến tuần 52, tuy nhiên số lượng bệnh nhân hoàn thành 52 tuần mà không điều chỉnh thuốc chống tăng đường huyết khác ít hơn. Tần suất các trường hợp hạ glucose trong máu được chẩn đoán xác định cao hơn ở nhóm dùng saxagliptin (9,4%) so với giả được (4,7%) mặc dù số lượng bệnh nhân xảy ra bất kỳ biến cố hạ đường huyết nào thì không khác biệt giữa hai nhóm. Không có tác dụng ngoại ý nào trên chức năng thận được xác định bằng độ lọc cầu thận ước tính hoặc độ thanh thải creatinin ở tuần thứ 12 và tuần thứ 52.

Người cao tuổi:

Trong nghiên cứu SAVOR, hiệu quả và an toàn trên các phân nhóm từ 65 đến 75 tuổi thống nhất với toàn bộ dân số chung của nghiên cứu.

Nghiên cứu kiểm soát đường huyết 52 tuần trên 720 bệnh nhân cao tuổi, tuổi trung bình là 72,6, 433 bệnh nhân (60,1%) < 75 tuổi, và 287 bệnh nhân (39,9%) ≥ 75 tuổi. Tiêu chí chính là tỷ lệ bệnh nhân đạt HbA1C mà không có hạ đường huyết nặng hoặc hạ đường huyết được chẩn đoán xác định. Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng không có sự khác biệt: saxagliptin 37,9% và 38,2% glimepirid đạt tiêu chí chính. Tỷ lệ bệnh nhân thấp hơn ở nhóm saxagliptin so với nhóm glimepirid đạt HbA1C mục tiêu 7,0%. Tỷ lệ bệnh nhân có xảy ra biến cố hạ đường huyết nặng hoặc biến cố hạ đường huyết được chẩn đoán xác định thấp hơn ở nhóm saxagliptin (1,1%) so với nhóm glymeperid (15,3%).

15. Đặc tính dược động học

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

Hấp thu:

Saxagliptin được hấp thu nhanh sau khi uống ở trạng thái đói, với nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) của saxagliptin và chất chuyển hóa chính của nó đạt được trong vòng tương ứng là 2 và 4 giờ (T_{max}). Các giá trị C_{max} và AUC của saxagliptin và chất chuyển hóa chính của nó tăng tương ứng với sự gia tăng liều saxagliptin, và tỷ lệ liều này được quan sát thấy ở liều tới 400 mg. Sau một liều uống đơn 5 mg saxagliptin cho các đối tượng khỏe mạnh, giá trị AUC trung bình của huyết tương đối với saxagliptin và chất chuyển hóa chính của nó tương ứng là 78 ng/ml và 214 ng/ml. Giá trị C_{max} huyết tương tương ứng là 24 ng/ml và 47 ng/ml. Hệ số biến thiên giữa các đối tượng đối với C_{max} và AUC của saxagliptin là dưới 12%.

Sự ức chế hoạt động DPP-4 huyết tương của saxagliptin trong ít nhất 24 giờ sau khi uống saxagliptin là do hiệu lực cao, ái lực cao, và mở rộng liên kết với vị trí hoạt động.

Tương tác với thức ăn

Thức ăn có ảnh hưởng ít đối với dược động học của saxagliptin ở các đối tượng khỏe mạnh. Khi uống saxagliptin cùng 1 bữa ăn nhiều chất béo không làm thay đổi C_{max} của saxagliptin và AUC tăng 27% so với việc uống thuốc lúc đói. Thời gian cho saxagliptin đạt C_{max} (T_{max}) đã tăng khoảng 0,5 giờ sau khi ăn so với lúc đói. Những thay đổi này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

Phân bố:

Sự gắn kết protein *in vitro* của saxagliptin và chất chuyển hóa chính trong huyết thanh người là không đáng kể. Do đó, những thay đổi về hàm lượng protein trong máu trong các bệnh khác nhau (như suy thận hoặc suy gan) sẽ không làm thay đổi tác dụng của saxagliptin.

Chuyển hóa:

Chuyển hóa của saxagliptin chủ yếu được thực hiện qua trung gian cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Chất chuyển hóa chính của saxagliptin cũng là một chất ức chế DPP-4 cạnh tranh, chọn lọc, thuận nghịch, mạnh bằng một nửa saxagliptin.

Thải trừ:

Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương ($T_{1/2}$) của saxagliptin và chất chuyển hóa chính của nó lần lượt là 2,5 giờ và 3,1 giờ, và giá trị $T_{1/2}$ trung bình để ức chế DPP-4 huyết tương là 26,9 giờ. Saxagliptin được thải trừ qua thận và gan. Sau khi dùng một liều 50 mg duy nhất ^{14}C -saxagliptin, 24%, 36% và 75% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng saxagliptin, chất chuyển hóa chính, và tổng hoạt tính phóng xạ. Độ thanh thải trung bình qua thận của Saxagliptin là 230ml/phút, cao hơn so với mức lọc cầu thận trung bình ước tính là 120ml/phút, cho thấy sự bài tiết tích cực qua thận. Tổng cộng 22% chất có hoạt tính phóng xạ đã dùng được tìm thấy trong phân, chứng tỏ có 1 phần saxagliptin bài tiết qua mật và/hoặc một phần không được hấp thu qua đường tiêu hóa.

Tuyến tính:

C_{max} và AUC của saxagliptin và chất chuyển hóa chính của nó tăng tỷ lệ thuận với liều saxagliptin. Không có sự tích lũy đáng kể của saxagliptin hoặc chất chuyển hóa chính của nó khi dùng liều lặp lại một lần mỗi ngày ở bất kỳ mức liều nào.

Đối tượng đặc biệt:

Suy thận:

Một nghiên cứu mở, liều đơn được tiến hành để đánh giá dược động học của saxagliptin liều uống 10 mg ở những đối tượng có mức độ suy thận mạn khác nhau so với các đối tượng có chức năng thận bình thường. Nghiên cứu bao gồm bệnh nhân suy thận phân loại trên độ thanh thải creatinin là: ở mức độ nhẹ (khoảng GFR ≥ 45 đến < 90 ml/phút), trung bình (khoảng GFR ≥ 30 đến < 45 ml/phút), hoặc nặng (khoảng GFR < 30 ml/phút), cũng như bệnh nhân ESRD chạy thận nhân tạo.

Mức độ suy thận không ảnh hưởng đến C_{max} của saxagliptin và chất chuyển hóa chính của nó. Ở những bệnh nhân suy thận nhẹ, giá trị AUC trung bình của saxagliptin và chất chuyển hóa chính của nó cao hơn 1,2 và 1,7 lần so với giá trị AUC trung bình ở những đối tượng có chức năng thận bình

thường. Vì mức độ tăng này không có ý nghĩa lâm sàng nên không khuyến cáo điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ. Ở những bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng hoặc ở những bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) đang chạy thận nhân tạo, giá trị AUC của saxagliptin và chất chuyển hóa chính của nó cao hơn tương ứng tới 2,1 và 4,5 lần so với giá trị AUC ở những người có chức năng thận bình thường.

Suy gan:

Ở những đối tượng nhẹ (Child-Pugh loại A), trung bình (Child-Pugh loại B), hoặc suy gan nặng (Child-Pugh loại C), mức phơi nhiễm với saxagliptin cao hơn tương ứng là 1,1, 1,4 và 1,8 lần, và mức phơi nhiễm với BMS-510849 lần lượt thấp hơn 22%, 7% và 33% so với mức phơi nhiễm ở những đối tượng khỏe mạnh.

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi):

Bệnh nhân cao tuổi (65 - 80 tuổi) có AUC saxagliptin cao hơn 60% so với bệnh nhân trẻ (18 - 40 tuổi). Điều này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng, do đó, không khuyến cáo điều chỉnh liều saxagliptin chỉ dựa trên tuổi bệnh nhân.

16. Quy cách đóng gói:

Hộp 10 vỉ (nhôm – nhôm) x 10 viên, có kèm theo hướng dẫn sử dụng.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C .

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng thuốc: TCCS

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:



PHARBACOTHAIBINH

Công ty cổ phần Dược phẩm Pharbaco Thái Bình

Trụ sở: Lô CN01 – Cụm công nghiệp An Ninh, Xã An Ninh, Huyện Tiền Hải, Tỉnh Thái Bình, Việt Nam

Sản xuất tại: Lô CN01 – Cụm công nghiệp An Ninh, Xã An Ninh, Huyện Tiền Hải, Tỉnh Thái Bình, Việt Nam

