



Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

SITOMET 50/500

SITOMET 50/850

SITOMET 50/1000

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN

➤ Mỗi viên nén bao phim **SITOMET 50/500** có chứa:

Thành phần hoạt chất: Metformin hydroclorid..... 500 mg
Sitagliptin..... 50 mg
(dưới dạng sitagliptin phosphat monohydrat)

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể (type 112), povidon K30, natri lauryl sulfat, natri stearyl fumarat, colloidal silicon dioxyd, HPMC 606, PEG 6000, talc, titan dioxyd, oxyd sắt đỏ.

➤ Mỗi viên nén bao phim **SITOMET 50/850** có chứa:

Thành phần hoạt chất: Metformin hydroclorid..... 850 mg
Sitagliptin..... 50 mg
(dưới dạng sitagliptin phosphat monohydrat)

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể (type 112), povidon K30, natri lauryl sulfat, natri stearyl fumarat, colloidal silicon dioxyd, HPMC 606, PEG 6000, talc, titan dioxyd, oxyd sắt đỏ, oxyd sắt đen.

➤ Mỗi viên nén bao phim **SITOMET 50/1000** có chứa:

Thành phần hoạt chất: Metformin hydroclorid..... 1000 mg
Sitagliptin..... 50 mg
(dưới dạng sitagliptin phosphat monohydrat)

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể (type 112), povidon K30, natri lauryl sulfat, natri stearyl fumarat, colloidal silicon dioxyd, HPMC 606, PEG 6000, talc, titan dioxyd, oxyd sắt đỏ, oxyd sắt đen.

DẠNG BÀO CHẾ:

Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm:

- **SITOMET 50/500:** Viên nén hình oval, bao phim màu hồng, hai mặt khum, trơn, cạnh và thành viên lạnh lặn.
- **SITOMET 50/850:** Viên nén hình oval, bao phim màu hồng, một mặt có chữ BOSTON, một mặt trơn, cạnh và thành viên lạnh lặn.
- **SITOMET 50/1000:** Viên nén hình oval, bao phim màu nâu đỏ, một mặt có chữ BOSTON, một mặt trơn, cạnh và thành viên lạnh lặn.

CHỈ ĐỊNH

SITOMET 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 type 2 phù hợp với trị liệu sitagliptin và metformin.

- SITOMET được dùng như liệu pháp ban đầu để cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 không kiểm soát tốt được đường huyết với chế độ ăn kiêng và vận động thể lực.
- SITOMET 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 type 2 đang dùng metformin hoặc sitagliptin đơn trị liệu hoặc bệnh nhân đã dùng liệu pháp kết hợp sitagliptin với metformin nhưng chưa kiểm soát được đường huyết thích đáng.
- SITOMET được dùng trong trị liệu kết hợp 3 thuốc với sulfonylurea, như là liệu pháp hỗ trợ chế độ ăn kiêng và vận động thể lực ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 chưa kiểm soát thích đáng đường huyết với bất kỳ 2 trong số 3 thuốc sau đây: metformin, sitagliptin hoặc sulfonylurea.
- SITOMET được dùng trong trị liệu kết hợp 3 thuốc với chất chủ vận PPAR γ (nhóm thuốc thiazolidindion) như là liệu pháp hỗ trợ chế độ ăn kiêng hoặc vận động thể lực ở bệnh nhân đái tháo đường type 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 .
- SITOMET 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 type 2.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng:

Lưu ý khi kê đơn

Nên cá thể hóa liều trị liệu SITOMET trên cơ sở phác đồ hiện tại của bệnh nhân, hiệu quả và khả năng dung nạp của thuốc và không vượt quá liều khuyến cáo tối đa hàng ngày là 100 mg sitagliptin và 2000 mg metformin. Hiện có sẵn các liều sau đây:

50 mg sitagliptin/500 mg metformin hydroclorid.

50 mg sitagliptin/850 mg metformin hydroclorid.

50 mg sitagliptin/1000 mg metformin hydroclorid.

Trị liệu ban đầu

Đối với bệnh nhân đái tháo đường type 2 không kiểm soát thích đáng tình trạng tăng đường huyết bằng chế độ ăn kiêng và vận động thể lực, liều khởi đầu SITOMET được khuyến cáo là 50 mg sitagliptin/500 mg metformin hydroclorid, ngày 2 lần. Nếu bệnh nhân không gặp phản ứng có hại đường tiêu hóa và cần phải tăng liều thì có thể điều chỉnh liều metformin thêm 500 mg sau mỗi khoảng thời gian từ 1 đến 2 tuần, liều có thể lên đến 50 mg sitagliptin/1000 mg metformin hydroclorid ngày 2 lần.

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

Đối với bệnh nhân không kiểm soát tốt đường huyết khi dùng metformin đơn trị liệu, liều khởi đầu thường dùng của SITOMET 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 không kiểm soát tốt đường huyết khi dùng sitagliptin đơn trị liệu, liều khởi đầu thường dùng của SITOMET là 50 mg sitagliptin/500 mg metformin hydroclorid ngày 2 lần. Có thể tăng liều lên đến 50 mg sitagliptin/1000 mg metformin ngày 2 lần. Không nên chuyển sang dùng SITOMET ở bệnh nhân đang dùng đơn trị liệu sitagliptin với liều điều chỉnh vì suy thận (xem phần *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 SITOMET 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 sulfonyleurea

Liều khởi đầu thường dùng của SITOMET 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 hiện dùng metformin (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 có hại đường tiêu hóa thường xảy ra khi dùng metformin. Có thể cần giảm liều sulfonyleurea ở bệnh nhân hiện dùng hoặc bắt đầu dùng sulfonyleurea nhằm làm giảm nguy cơ hạ đường huyết do sulfonyleurea gây ra (xem phần *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 thiazolidinedion)

Liều khởi đầu thường dùng của SITOMET 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 hiện dùng metformin (nếu có) khi xác định liều khởi đầu của thành phần metformin. Xem xét tăng liều từ từ để làm giảm các tác dụng có hại 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 SITOMET 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 hiện dùng của metformin (nếu có) khi xác định liều khởi đầu của thành phần metformin. Xem xét tăng liều từ từ để làm giảm các tác dụng có hại đường tiêu hóa thường xảy ra khi dùng metformin. Có thể giảm liều insulin ở bệnh nhân đang hoặc mới khởi đầu điều trị với insulin để giảm nguy cơ hạ đường huyết (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Chưa có nghiên cứu khảo sát cụ thể tính an toàn và hiệu lực của SITOMET ở bệnh nhân trước đây dùng các thuốc trị tăng đường huyết khác và đã chuyển sang dùng SITOMET. Nên thận trọng và có giám sát phù hợp khi có bất kỳ thay đổi trong trị liệu đái tháo đường vì có thể xảy ra những thay đổi trong kiểm soát đường huyết.

Sử dụng thuốc trên các đối tượng đặc biệt:

Trẻ em

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

Người cao tuổi

SITOMET

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 SITOMET khi tuổi càng cao. Nên thận trọng khi chọn liều và dựa trên sự giám sát chức năng thận cẩn thận và thường xuyên (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Sitagliptin phosphat

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 hydroclorid

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 kinh nghiệm 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.

Bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ ($eGFR \geq 60$ mL/phút/1,73 m²).

Cần đánh giá chức năng thận trước khi khởi đầu điều trị với SITOMET và sau đó đánh giá định kỳ ít nhất mỗi năm. Ở các bệnh nhân có nguy cơ tăng tiến triển suy thận và ở người cao tuổi, nên đánh giá chức năng thận thường xuyên hơn, ví dụ: mỗi 3 – 6 tháng

Liều tối đa hàng ngày của metformin nên được chia thành 2 – 3 liều mỗi ngày. Các yếu tố làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic nên được cân nhắc trước khi bắt đầu điều trị với metformin ở bệnh nhân có $eGFR < 60$ mL/phút/1,73 m².

Chống chỉ định SITOMET trên bệnh nhân có $eGFR$ dưới 30 mL/phút/1,73 m².

Không khuyến cáo khởi đầu điều trị với SITOMET ở bệnh nhân có $eGFR$ nằm trong khoảng 30 – 45 mL/phút/1,73 m² do các bệnh nhân này yêu cầu dùng sitagliptin với mức liều thấp hơn liều có sẵn trong phối hợp của SITOMET.

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.

Ngừng sử dụng SITOMET nếu bệnh nhân có $eGFR$ giảm xuống dưới 30 mL/phút/1,73 m² (xem phần *Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

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 – 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 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 phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Cách dùng:

SITOMET thường được dùng ngày 2 lần, uống nguyên viên cùng với bữa ăn, với liều tăng từ từ nhằm giảm các tác dụng có hại đường tiêu hóa thường xảy ra khi dùng metformin.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Suy thận nặng ($eGFR < 30$ mL/phút/1,73 m²) (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).
- Có tiền sử quá mẫn với sitagliptin, metformin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc (xem phần *Thành phần*)
- Bệnh lý cấp hoặc mạn tính có thể làm giảm oxy mô như suy tim, suy hô hấp, đang bị nhồi máu cơ tim hoặc shock
- Suy gan
- Ngộ độc rượu cấp, nghiện rượu.

- Phụ nữ cho con bú
- Gần hoặc tại thời điểm dùng thuốc các quang có chứa iod do có thể gây ra suy giảm cấp tính chức năng thận (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

SITOMET

Không dùng SITOMET 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 phần *Tác dụng không mong muốn*) 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 ngừng dùng sitagliptin 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 SITOMET ở bệnh nhân suy thận nặng với eGFR < 30 mL/phút/1,73 m² (xem phần *Cách dùng, liều dùng, Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Trước khi khởi đầu điều trị với SITOMET và sau đó ít nhất mỗi năm nên đánh giá và xác minh chức năng thận bình thường. Nên đánh giá chức năng thận thường xuyên hơn ở bệnh nhân được dự đoán sẽ rối loạn chức năng thận và ngưng dùng SITOMET nếu có bằng chứng suy thận.

Sitagliptin phosphat monohydrat

Hạ đường huyết: 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 pioglitazon), tỷ lệ các báo cáo hạ đường 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 và metformin kết hợp với insulin hoặc 1 thuốc nhóm sulfonylurea (xem phần *Tác dụng không mong muốn*). Do đó, để giảm nguy cơ hạ đường huyết do sulfonylurea hoặc do insulin, có thể xem xét giảm liều sulfonylurea hoặc insulin (xem phần *Cách dùng, liều dùng*).

Phản ứng quá mẫn: Đã có các báo cáo sau lưu hành về những phản ứng quá mẫn nghiêm trọng ở bệnh nhân dùng sitagliptin, một thành phần của SITOMET. Các phản ứng này bao gồm phản ứng phản vệ, phù mạch và các tình trạng 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 SITOMET, đánh giá các nguyên nhân tiềm năng khác và dùng trị liệu đái tháo đường khác thay thế (xem *Chống chỉ định* và *Tác dụng không mong muốn*).

Đau khớp: Đã có các báo cáo sau lưu hành về đau xương, có thể nghiêm trọng hơn ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế DPP-4. Sau khi bắt đầu điều trị, các triệu chứng có thể khởi phát nhanh hoặc có thể xảy ra sau đó với các khoảng thời gian lâu hơn. Nên cân nhắc ngưng dùng thuốc ở các bệnh nhân đã có tiền sử hoặc đang có đợt bùng phát các triệu chứng ở xương trong quá trình điều trị với các thuốc ức chế DPP-4.

Bóng nước pemphigoid: Đã có báo cáo sau lưu hành về các trường hợp bị bóng nước pemphigoid khi dùng thuốc ức chế DPP-4. Trong các trường hợp được báo cáo, bệnh nhân thường hồi phục khi điều trị ức chế hệ miễn dịch toàn thân hoặc tại chỗ và ngừng thuốc ức chế DPP-4. Khuyến cáo bệnh nhân báo cáo về sự phát triển của bóng nước hoặc trợt da trong khi dùng SITOMET. Nếu nghi ngờ xuất hiện bóng nước pemphigoid, nên ngừng dùng SITOMET và chuyển đến bác sĩ da liễu để được chẩn đoán và điều trị thích hợp.

Metformin hydroclorid

Nhiễm toan lactic:

Quá trình giám sát hậu mãi đã ghi nhận những ca nhiễm toan lactic liên quan đến metformin, bao gồm cả trường hợp tử vong, giảm thân nhiệt, tụt huyết áp, loạn nhịp chậm kéo dài. 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 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 (không có bằng chứng của keto niệu hoặc keto máu), tăng tỷ lệ lactat/pyruvat và nồng độ metformin huyết tương nói chung tăng $> 5 \mu\text{g/mL}$.

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 topiramát), từ 65 tuổi trở lên, có thực hiện chiếu chụp sử dụng thuốc cản quang, phẫu thuật và thực hiện các thủ thuật khác, tình trạng 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 phần *Cách dùng, Liều dùng; Chống chỉ định; Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Tương tác thuốc*).

Nếu nghi ngờ có nhiễm toan lactic liên quan đến metformin, nên 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 nhiễm toan lactic hoặc nghi ngờ có khả năng cao bị nhiễm toan lactic, khuyến cáo nhanh chóng lọc máu 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 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 nhiễm toan lactic và nếu những triệu chứng này xảy ra, cần ngừng thuốc và báo cáo những triệu chứng này cho bác sĩ.

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

Suy thận: Những ca nhiễm toan lactic liên quan đến metformin trong quá trình giám sát thuốc hậu mãi xảy ra chủ yếu trên những bệnh nhân bị suy thận nặng. Nguy cơ tích lũy metformin và nhiễm toan lactic liên quan đến metformin tăng lên theo mức độ nghiêm trọng của suy thận bởi metformin được thải trừ chủ yếu qua thận. Khuyến cáo lâm sàng dựa trên chức năng thận của bệnh nhân bao gồm (xem phần *Cách dùng, Liều dùng*)

- 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 $< 30 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$ (xem phần *Chống chỉ định*).
- Không khuyến cáo khởi đầu điều trị với metformin ở bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng $30 - 45 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$
- 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 $45 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$, đánh giá nguy cơ - lợi ích của 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 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 phần *Tương tác thuốc*). Vì vậy, cần nhắc theo dõi bệnh nhân thường xuyên hơn.

Bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên: Nguy cơ nhiễm 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: Tiêm thuốc cản quang 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 nhiễm 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 theo 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 lưu giữ thức ăn và dịch trong quá trình phẫu thuật hoặc thực hiện các thủ thuật khác có thể làm tăng nguy cơ giảm thể tích, tụt huyết áp và suy thận. Nên tạm thời ngừng sử dụng metformin 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). Trụy tim mạch (sốc), nhồi máu cơ tim cấp, nhiễm khuẩn huyết và các bệnh lý khác liên quan đến giảm oxy huyết có mối liên quan với nhiễm toan lactic và cũng có thể gây nitơ huyết trước thận. Khi những biến cố này xảy ra, ngừng sử dụng metformin.

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 metformin.

Suy gan: Bệnh nhân suy gan có thể tiến triển thành 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.

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 hạ đường huyết khác (như các sulfonylurea 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 giảm dưới mức bình thường ban đầu 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 SITOMET và kiểm tra, quản lý các thay đổi bất thường rõ rệt.

Các cá nhân (người thu nạp hoặc hấp thu không đủ vitamin B12 hoặc calci) 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 quy 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 SITOMET 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. Các đánh giá nên bao gồm các chất điện giải và thể ceton trong huyết thanh, glucose máu, và nếu được chỉ định, pH máu, lactat, pyruvat và nồng độ metformin trong máu. Phải ngưng SITOMET ngay và bắt đầu dùng các biện pháp chữa trị phù hợp khác nếu xảy ra tình trạng nhiễm toan do 1 trong 2 dạng nhiễm toan này.

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 SITOMET và tạm thời dùng insulin. Có thể dùng lại SITOMET sau khi đã qua khỏi đợt cấp tính này.

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

Khả năng sinh sản

Chưa có nghiên cứu nào được tiến hành với phối hợp metformin và sitagliptin để đánh giá ảnh hưởng của thuốc trên khả năng sinh sản.

Sitagliptin phosphat monohydrat

Không quan sát thấy tác dụng có hại lên khả năng sinh sản ở chuột đực và chuột cái khi dùng sitagliptin đường uống với các liều lên tới 1000 mg/kg (gấp khoảng 100 lần liều dùng ở người dựa trên liều khuyến cáo hàng ngày ở người trưởng thành là 100 mg/ngày) trước và trong quá trình giao phối.

Metformin hydrochlorid

Khả năng sinh sản ở chuột đực và chuột cái không bị ảnh hưởng khi dùng metformin với các liều cao lên tới 600 mg/kg/ngày (gấp khoảng 3 lần liều tối đa hàng ngày được khuyến cáo ở người dựa trên sự so sánh diện tích bề mặt cơ thể).

Phụ nữ có thai

SITOMET

Chưa có những nghiên cứu đầy đủ và đối chứng tốt ở phụ nữ có thai dùng SITOMET hoặc với từng thành phần của thuốc, nên chưa biết rõ tính an toàn của SITOMET ở phụ nữ có thai. Như các thuốc uống trị tăng đường huyết khác, không khuyến cáo sử dụng SITOMET trong thai kỳ.

Chưa tiến hành các nghiên cứu ở động vật với các thuốc cùng kết hợp trong SITOMET 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 phosphat monohydrat

Sitagliptin không có khả năng gây quái thai ở chuột cống khi dùng các liều uống lên đến 250 mg/kg hoặc ở thỏ với liều lên đến 125 mg/kg trong giai đoạn hình thành cơ quan (lần lượt cao hơn 32 và 22 lần nồng độ thuốc tiếp xúc ở người dựa theo liều khuyến cáo 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 khuyến

cáo hàng ngày ở người lớn là 100 mg/ngày). Khi chuột cống mẹ dùng liều uống 1000 mg/kg/ngày từ ngày thứ 6 trong thai kỳ tới ngày thứ 20 trong giai đoạn cho con bú, cân nặng trung bình của chuột con trước khi thôi bú và 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. Sitagliptin qua được hàng rào nhau thai ở chuột và thỏ.

Metformin hydroclorid

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 3 – 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.

Phụ nữ cho con bú

Chưa tiến hành các nghiên cứu ở động vật đang cho con bú với các thành phần thuốc kết hợp trong SITOMET. Những nghiên cứu thực hiện với từng hoạt chất cho thấy cả sitagliptin và metformin đều bài tiết vào sữa chuột cống mẹ. Tỷ lệ bài tiết sitagliptin trong sữa so với huyết tương là 4:1. Điều trị với sitagliptin ở chuột trong thời gian mang thai và cho con bú gây ra sự giảm tăng cân ở chuột con. Vẫn chưa biết rõ sitagliptin có bài tiết vào sữa người hay không, đã quan sát thấy sự bài tiết metformin vào sữa người. Do đó, không nên dùng SITOMET cho phụ nữ đang cho con bú.

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu về tác động của phối hợp metformin và sitagliptin trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên phối hợp này được dự đoán là không ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc

Sitagliptin và metformin

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

Tuy các nghiên cứu về tương tác dược động học giữa các thuốc với phối hợp metformin và sitagliptin chưa được tiến hành, nhưng đã có các nghiên cứu được thực hiện với từng thành phần của SITOMET (sitagliptin phosphat monohydrat và metformin hydroclorid).

Sitagliptin phosphat

Đánh giá tương tác thuốc in vitro

Sitagliptin không ức chế các isozym CYP là CYP3A4, 2C8 hoặc 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 hoặc 2B6 tại nồng độ trị liệu và không gây cảm ứng CYP3A4. Sitagliptin là một chất nền p-glycoprotein nhưng không ức chế vận chuyển qua trung gian p-glycoprotein của digoxin. Dựa trên các kết quả này, sitagliptin được cho là không có khả năng gây ra các tương tác với các thuốc chuyển hóa theo các con đường này.

Sitagliptin không gắn kết mạnh với protein huyết tương. Vì vậy, khả năng sitagliptin có liên quan đến các tương tác thuốc – thuốc qua sự cạnh tranh gắn kết protein huyết tương và có ý nghĩa lâm sàng là rất thấp.

Đánh giá tương tác thuốc in vivo

Ảnh hưởng của sitagliptin lên các thuốc khác

Trong các nghiên cứu lâm sàng được mô tả dưới đây, sitagliptin không làm thay đổi có ý nghĩa dược động học của metformin, glibenclamid, ertugliflozin, simvastatin, rosiglitazon, warfarin hoặc các thuốc tránh thai đường uống, các bằng chứng *in vivo* cho thấy sitagliptin ít có khả năng gây ra tương tác thuốc với các cơ chất của CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 và các protein vận chuyển cation hữu cơ (OCT). Dùng nhiều liều sitagliptin làm tăng nhẹ nồng độ digoxin. Tuy nhiên, sự tăng nồng độ này ít có khả năng có ý nghĩa lâm sàng và được cho là không có cơ chế cụ thể.

Sulfonylurea: Dùng nhiều liều sitagliptin không làm thay đổi có ý nghĩa dược động học liều duy nhất của glibenclamid (là cơ chất của CYP2C9). Các sulfonylurea khác (ví dụ: gliprizid, tolbutamid và glimepirid) cũng thải trừ chủ yếu qua CYP2C9 như glibenclamid được cho là không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng với sitagliptin.

Ertugliflozin: Dùng sitagliptin liều duy nhất 100 mg không gây ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng lên sự tiếp xúc của cơ thể với ertugliflozin 15 mg. Các tỷ lệ trung bình nhân (GMR) và khoảng tin cậy 90% (thể hiện dưới dạng %) của AUC_{inf} và C_{max} của ertugliflozin khi uống cùng sitagliptin so với khi dùng ertugliflozin đơn lẻ lần lượt là 102,27% (99,72%, 104,89%) và 98,18% (91,20%, 105,70%).

Simvastatin: Dùng nhiều liều sitagliptin không làm thay đổi có ý nghĩa dược động học liều duy nhất của simvastatin (là cơ chất của CYP3A4). Vì vậy, sitagliptin không phải là chất ức chế sự chuyển hóa qua CYP3A4.

Thiazolidindion: Dùng nhiều liều sitagliptin không làm thay đổi có ý nghĩa dược động học liều duy nhất của rosiglitazon. Vì vậy, sitagliptin không phải là chất ức chế sự chuyển hóa qua CYP2C8. Không có khả năng xảy ra tương tác với pioglitazon bởi vì pioglitazon được chuyển hóa chủ yếu qua CYP2C8 và CYP3A4.

Warfarin: Dùng sitagliptin với nhiều liều hàng ngày không làm thay đổi có ý nghĩa dược động học, khi đánh giá bằng đo lường các đồng phân đối quang S (-) hay R (+) của warfarin, hoặc dược lực học của warfarin khi dùng liều duy nhất (đánh giá bằng đo lường INR prothrombin). Do S (-) warfarin được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9, các dữ liệu này cũng hỗ trợ kết luận rằng sitagliptin không phải chất ức chế CYP2C9.

Các thuốc tránh thai đường uống: Dùng đồng thời với sitagliptin không làm thay đổi có ý nghĩa dược động học ở trạng thái ổn định của norethindron hoặc ethinyl estradiol.

Digoxin: Sitagliptin có ảnh hưởng nhỏ lên dược động học của digoxin. Sau khi uống 0,25 mg digoxin cùng với 100 mg sitagliptin mỗi ngày trong 10 ngày, nồng độ AUC và C_{max} trong huyết tương của digoxin tăng lần lượt 11% và 18%. Sự tăng này không được cho là có ý nghĩa lâm sàng.

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên sitagliptin

Dữ liệu lâm sàng mô tả bên dưới cho thấy sitagliptin không dễ bị ảnh hưởng với các tương tác có ý nghĩa lâm sàng khi dùng chung với các thuốc:

Ertugliflozin: Không quan sát thấy sự thay đổi có ý nghĩa lâm sàng của sitagliptin sau khi dùng đồng thời liều duy nhất 100 mg sitagliptin với 15 mg ertugliflozin so với dùng sitagliptin đơn lẻ. GMR và khoảng tin cậy 90% (thể hiện dưới dạng %) của AUC_{inf} và C_{max} của sitagliptin khi uống cùng ertugliflozin so với khi dùng sitagliptin đơn lẻ lần lượt là 101,67% (98,4%, 105,04%) và 101,68% (91,65%, 112,80%).

Ciclosporin: Một nghiên cứu đã được tiến hành để đánh giá ảnh hưởng của ciclosporin (là chất ức chế mạnh p-glycoprotein) lên dược động học của sitagliptin. Uống đồng thời liều duy nhất 100 mg sitagliptin và liều duy nhất 600 mg ciclosporin làm tăng AUC và C_{max} của sitagliptin lần lượt khoảng 29% và 68%. Những sự thay đổi trung bình này trong dược động học của sitagliptin được xem là không có ý nghĩa lâm sàng. Độ thanh thải thận của sitagliptin cũng không thay đổi

có ý nghĩa. Vì vậy, sitagliptin được cho là không có tương tác có ý nghĩa với các chất ức chế p-glycoprotein khác.

Dược động học quần thể: Các phân tích dược động học quần thể đã được tiến hành ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. Các thuốc sử dụng đồng thời không gây ra ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin. Các thuốc được đánh giá là các thuốc thường dùng phổ biến cho bệnh nhân đái tháo đường type 2 bao gồm các thuốc hạ cholesterol (ví dụ: các statin, các fibrat, ezetimib), thuốc chống kết tập tiểu cầu (ví dụ: clopidogrel), thuốc chống tăng huyết áp (ví dụ: các thuốc nhóm ACEI, các thuốc nhóm ARB, các thuốc chẹn beta, các thuốc chẹn kênh calci, hydrochlorothiazid), các thuốc giảm đau và kháng viêm non-steroid (ví dụ: naproxen, diclofenac, celecoxib), thuốc chống trầm cảm (ví dụ: bupropion, fluoxetin, sertralin), kháng histamin (ví dụ: cetirizin), thuốc ức chế bơm proton (ví dụ: omeprazol, lansoprazol) và thuốc điều trị rối loạn chức năng cương dương (ví dụ: sildenafil).

Metformin hydroclorid

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

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

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

Các thuốc làm giảm thanh thải metformin: Việc sử dụng đồng thời các thuốc mà có ảnh hưởng đến các hệ vận chuyển phổ biến ở ống thận, là hệ có liên quan đến sự thải trừ ở thận của metformin (ví dụ các thuốc ức chế protein vận chuyển cation hữu cơ – 2 [OCT2] hoặc thuốc ức chế bơm ngược MATE [multidrug an toxin extrusion] như ranolazin, vandetanib, dolutegravir và cimetidin) có thể làm tăng sự tiếp xúc toàn thân với metformin và có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic. Cần nhắc về lợi ích và nguy cơ khi dùng đồng thời.

Các thuốc khác: Một số 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 thiazid và các thuốc lợi tiểu khác, corticosteroid, phenothiazin, các sản phẩm hormon tuyến giáp, estrogen, thuốc tránh thai đường uống, phenytoin, acid nicotinic, các thuốc cường giao cảm, thuốc ức chế kênh calci và isoniazid. Khi dùng các thuốc này cùng với SITOMET, phải theo dõi bệnh nhân chặt chẽ để duy trì kiểm soát đường huyết phù hợp.

Dược 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 duy nhất trong ngày, 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 cao với protein như là nhóm salicylat, sulfonamid, chloramphenicol và probenecid, khi so với các thuốc sulfonylurea vốn gắn kết 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

Phân loại tần suất: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10000$), chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Do các phản ứng có hại sau được báo cáo tự nguyện từ cỡ mẫu không xác định nên nhìn chung không thể ước tính tần suất hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả của các phản ứng có hại này với việc dùng thuốc.

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Chưa rõ	Nhiễm trùng đường hô hấp trên, viêm mũi – họng.
Rối loạn hệ thần kinh	Chưa rõ	Đau đầu.
Rối loạn tiêu hóa	Chưa rõ	Viêm tụy cấp tính bao gồm viêm tụy có hoại tử và xuất huyết gây tử vong hoặc không gây tử vong, táo bón, nôn.
Rối loạn mô liên kết và cơ xương khớp	Chưa rõ	Đau khớp, đau cơ, đau ở các chi, đau lưng.
Rối loạn thận và tiết niệu	Chưa rõ	Chức năng thận suy giảm thêm bao gồm suy thận cấp (đôi khi yêu cầu lọc máu).
Hệ miễn dịch	Chưa rõ	Các phản ứng quá mẫn (bao gồm phản vệ, phù mạch, phát ban, mày đay, viêm mạch ở da, ngứa, bóng nước pemphigoid và các tình trạng da tróc vảy, bao gồm hội chứng Stenvens – Johnson) đã được báo cáo khi sử dụng sitagliptin.

Báo cáo ADR

Việc báo cáo các phản ứng có hại được nghi ngờ của thuốc sau khi lưu hành rất quan trọng, nó cho phép theo dõi liên tục tỷ lệ giữa lợi ích/ rủi ro của thuốc. Các chuyên gia y tế được yêu cầu báo cáo bất kỳ phản ứng có hại nào được nghi ngờ thông qua hệ thống báo cáo quốc gia về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc (Trung tâm DI & ADR Quốc gia).

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

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

Sitagliptin phosphat monohydrat

Trong những thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở đối tượng khỏe mạnh, các liều đơn sitagliptin lên đến 800 mg thường được dung nạp tốt. Trong 1 nghiên cứu dùng sitagliptin liều 800 mg, khoảng QT_c tăng rất ít và không liên quan đến lâm sàng. Chưa có kinh nghiệm sử dụng các liều cao hơn 800 mg ở người. Trong các nghiên cứu đa liều giai đoạn I, 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 các khoảng thời gian lên đến 10 ngày và 400 mg/ngày trong các khoảng thời gian lên 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 thu khỏi đường tiêu hóa, theo dõi trên lâm sàng (bao gồm làm điện tâm đồ) và trị liệu nâng đỡ, nếu cần.

Sitagliptin được thẩm tách mức độ trung bình. 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 hydroclorid

Tình trạng sử dụng quá liều metformin hydroclorid đã xảy ra, bao gồm uống các liều cao hơn 50g. Khoảng 10% trường hợp báo cáo hạ đường huyết, nhưng không xác lập được mối quan hệ nhân quả với việc sử dụng metformin hydroclorid. Nhiễm toan lactic được báo cáo chiếm gần 32% trường hợp dùng quá liều metformin (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). 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.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý:

Mã ATC: A10BD07

SITOMET (sitagliptin phosphat/metformin HCl) kết hợp 2 thuốc làm hạ đường huyết với cơ chế bổ sung để làm tăng kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2: sitagliptin phosphat – một chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) và metformin hydroclorid – một thuốc nhóm biguanid.

Cơ chế tác động

Sitagliptin phosphat monohydrat

Sitagliptin phosphat monohydrat là một thuốc điều trị tăng đường huyết đường uống thuộc nhóm ức chế enzym dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), giúp cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 bằng cách làm tăng nồng độ của các hormon incretin có hoạt tính.

Các hormon incretin, bao gồm GLP-1, (glucagon-like peptide-1) và GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptid), được bài 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 cân bằng nội môi glucose. Khi nồng độ đường huyết bình thường hoặc tăng, GLP-1 và GIP làm tăng tổng hợp và phóng thích insulin từ tế bào beta tuyến tụy 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-4 trên mô hình động vật bị đái tháo đường type 2 cho thấy đã cải thiện đáp ứng của tế bào β đối với glucose và đã kích thích sinh tổng hợp và bài 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 glucagon 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 enzym DPP-4, enzym 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. Cơ chế tác động phụ thuộc glucose của sitagliptin khác với cơ chế tác động của các sulfonylurea, vốn là những chất làm tăng tiết insulin ngay cả khi nồng độ glucose thấp và có thể dẫn đến hạ đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 và cả ở người bình thường. Ở bệnh nhân đái tháo đường type 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. Sitagliptin là một chất ức chế enzym DPP-4 ở nồng độ nanomolar (IC_{50} 18nM) và không ức chế các enzym liên quan gần như DPP-8 hoặc DPP-9 ở nồng độ trị liệu. Sự ức chế DPP-8 hoặc DPP-9 có liên quan đến độc tính trong mô hình nghiên cứu tiền lâm sàng trên động vật và sự thay đổi chức năng miễn dịch *in vitro*.

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

Trong các nghiên cứu lâm sàng giai đoạn III kéo dài 18 - 24 tuần, điều trị sitagliptin 100 mg/ngày ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 làm cải thiện đáng kể chức năng tế bào beta, đánh giá qua một số chỉ số bao gồm HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- 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 II, 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 có hoạt tính, 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 có hoạt tính đo 4 giờ sau bữa ăn thử nghiệm đã tăng gần 2 lần sau khi dùng hoặc sitagliptin đơn độc hoặc metformin đơn độc, so với placebo. Sử dụng đồng thời sitagliptin và metformin có tác dụng hiệp đồng đến nồng độ GLP-1 có hoạt tính, với nồng độ GLP-1 có hoạt tính tăng xấp xỉ 4 lần so với dùng placebo. Sitagliptin đơn trị liệu chỉ làm tăng nồng độ GLP-1 có hoạt tính, phản ánh sự ức chế DPP-4, trong khi đó metformin đơn trị liệu làm tăng nồng độ GLP-1 toàn phần và có hoạt tính 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 có hoạt tính. Kết quả từ nghiên cứu này cũng chứng minh sitagliptin, chứ không phải metformin, làm tăng nồng độ GIP có hoạt tính.

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 sản xuất và hoạt động của insulin và các hoạt động 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 bắt chéo ở bệnh nhân tăng huyết áp đang dùng 1 hoặc nhiều thuốc tăng huyết áp (bao gồm các thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc đối kháng angiotensin-II, ức chế kênh calci, 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

binh đo liên tục 24 giờ đến gần 2 mmHg, 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 bắt 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 type 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.

Metformin hydroclorid

Metformin là một chất làm hạ đường huyết bằng cách cải thiện độ dung nạp glucose ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, làm giảm cả nồng độ glucose máu cơ bản và sau 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 thu 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 type 2 và người bình thường (ngoại trừ trong một số trường hợp đặc biệt, xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc*) và không gây tăng insulin huyết. Khi điều trị với metformin, sự tiết insulin vẫn không đổi mặc dù nồng độ insulin lúc đói và đáp ứng insulin huyết tương suốt ngày thực tế có thể giảm.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

SITOMET

Sau khi uống SITOMET cùng với bữa ăn sáng giàu chất béo, AUC, C_{max} và T_{max} của sitagliptin không thay đổi so với dùng thuốc khi đói. Sau khi uống SITOMET 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 dùng thuốc khi đói.

Sitagliptin phosphat

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

Metformin hydroclorid

Sinh khả dụng tuyệt đối của viên nén metformin hydroclorid 500 mg khi đói khoảng 50 – 60%. Những nghiên cứu dùng viên nén metformin hydroclorid liều đơn 500 – 1500 mg, và 850 – 2550 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 thải trừ thuốc. Thức ăn làm giảm mức độ và 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.

Phân bố

Sitagliptin phosphat

Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định sau khi dùng 1 liều duy nhất sitagliptin 100 mg đường tĩnh mạch, ở đối tượng khỏe mạnh là khoảng 198 L. Tỷ lệ sitagliptin gắn kết thuận nghịch với các protein huyết tương thấp (38%).

Metformin hydroclorid

Thể tích phân bố biểu kiến của metformin sau khi uống liều duy nhất metformin hydroclorid 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 protein hơn 90%. Metformin có phân bố trong hồng cầu, rất có thể là phụ thuộc theo thời gian. Khi uống viên metformin hydroclorid theo liều và chế độ phân liều thường dùng trên lâm sàng, nồng độ metformin huyết tương ở trạng thái ổn định 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 phosphat monohydrat

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

Sau khi uống 1 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 trong huyết tương của sitagliptin. Những nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh enzym chủ yếu chịu trách nhiệm cho sự chuyển hóa có giới hạn của sitagliptin là CYP3A4, với sự góp phần của CYP2C8.

Metformin hydroclorid

Các nghiên cứu liều đơn tiêm tĩnh mạch ở đối tượng khỏe mạnh cho thấy metformin được thải trừ 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.

Thải trừ

Sitagliptin phosphat

Sau khi các đối tượng khỏe mạnh uống 1 liều sitagliptin có đánh dấu ^{14}C , khoảng 100% chất có tính phóng xạ được thải trừ trong phân (13%) hoặc nước tiểu (87%) trong 1 tuần dùng thuốc. Thời gian bán thải cuối cùng biểu kiến sau khi uống 1 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 vận chuyển anion hữu cơ 3 ở người (human organic anion transporter-3, hOAT-3), vốn là chất có thể liên quan đến sự thải trừ sitagliptin qua thận, vẫn chưa xác định được sự liên quan lâm sàng của hOAT-3 trong vận chuyển sitagliptin. Sitagliptin cũng là 1 chất nền của p-glycoprotein, mà chất này cũng có thể liên quan đến quá trình đào thải sitagliptin qua thận. Tuy nhiên, ciclosporin (chất ức chế p-glycoprotein) không làm giảm sự thanh thải sitagliptin qua thận.

Metformin hydroclorid

Sự thanh thải ở thận nhiều hơn gấp gần 3,5 lần so với thanh thải creatinin, chứng tỏ metformin được thải trừ chủ yếu qua sự bài tiết ở ống thận. Sau khi uống, khoảng 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 một ngăn phân bố thuốc.

Dược động học theo đặc trưng của bệnh nhân

Đái tháo đường type 2

Sitagliptin phosphat

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

Metformin hydroclorid

Khi chức năng thận bình thường, dược động học của metformin 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 phosphat monohydrat

AUC của sitagliptin huyết tương tăng khoảng 2 lần ở bệnh nhân suy thận trung bình (eGFR từ 30 – 45 mL/phút/1,73 m²), và tăng khoảng 4 lần ở bệnh nhân suy thận nặng (eGFR < 30 mL/phút/1,73 m²) và ở bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) đang được thẩm phân máu, khi so với đối tượng có chức năng thận bình thường.

Metformin hydroclorid

Ở bệnh nhân suy thận, thời gian bán thải metformin ở huyết tương và máu kéo dài, sự thanh thải tại thận giảm (xem phần *Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Suy gan

Sitagliptin phosphat monohydrat

Ở bệnh nhân suy gan trung bình (điểm Child–Pugh 7 – 9), giá trị trung bình AUC và C_{max} của sitagliptin tăng lần lượt khoảng 21% và 13%, so với các nhóm chứng tương ứng khỏe mạnh sau khi dùng 1 liều đơn sitagliptin 100 mg. Các khác biệt này được xem là không có ý nghĩa lâm sàng.

Không có kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân bị suy gan nặng (điểm 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 dược động học của sitagliptin.

Metformin hydroclorid

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

Giới tính

Sitagliptin phosphat monohydrat

Giới tính không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin dựa theo 1 phân tích tổng hợp từ các dữ liệu dược động học giai đoạn I và theo 1 phân tích dược động học quần thể từ dữ liệu lâm sàng giai đoạn I và II.

Metformin hydroclorid

Các thông số dược 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 so sánh tương đương giữa người nam và nữ bệnh đái tháo đường type 2 trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng.

Người cao tuổi

Sitagliptin phosphat monohydrat

Tuổi tác không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin dựa theo 1 phân tích dược động học quần thể từ dữ liệu giai đoạn I và giai đoạn II. Đối tượng cao tuổi (65 – 80 tuổi) có nồng độ sitagliptin huyết tương cao hơn 19% so với đối tượng trẻ tuổi hơn.

Metformin hydroclorid

Dữ liệu hạn chế từ các nghiên cứu dược động học 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, có khả năng sự thay đổi dược động học của metformin theo tuổi chủ yếu là do thay đổi chức năng thận.

Trẻ em

Chưa tiến hành nghiên cứu ở bệnh nhân trẻ em.

Chủng tộc

Sitagliptin phosphat monohydrat

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

Metformin hydroclorid

Không có nghiên cứu về các thông số dược 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 làm 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)

Sitagliptin phosphat monohydrat

Chỉ số khối cơ thể (BMI) không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin dựa theo 1 phân tích tổng hợp từ các dữ liệu dược động học giai đoạn I và theo 1 phân tích dược động học quần thể từ dữ liệu lâm sàng giai đoạn I và II.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Vi Al/Al. Hộp 03 vi x 10 viên nén bao phim kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.
- Vi Al/Al. Hộp 05 vi x 10 viên nén bao phim kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.
- Vi Al/Al. Hộp 10 vi x 10 viên nén bao phim kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Nơi khô, dưới 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá thời hạn sử dụng.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Cơ sở sản xuất thuốc: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM BOSTON VIỆT NAM

Địa chỉ: Tòa nhà số 2, Số 43, đường số 8, khu công nghiệp Việt Nam – Singapore, phường Bình Hòa, Thành phố Thuận An, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam.

Điện thoại: 02743 769 606

Fax: 02743 769 601

Email: rd.boston@bostonpharma.com.vn.

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Bình Dương, ngày 10 tháng 05 năm 2024

TỔNG GIÁM ĐỐC



LUONG ĐĂNG KHOA