

Rx
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC SITA-MET TABLETS 50/1000 (Sitagliptin 50 mg, Metformin HCl 1000 mg)

Viên nén bao phim
Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Công thức cho 1 viên nén bao phim:

Thành phần hoạt chất:

Sitagliptin (dạng Sitagliptin phosphate monohydrate).....50 mg.
Metformin.....1000 mg.

Tá dược: Croscarmellose sodium, Avicel pH 102 (Microcrystalline cellulose), Kolli-don K-30 (Povidone), Magnesium stearate, Color Brilliant Blue Lake, Opadry clear OY-S 29019, Opadry White II SSG287725, nước de-ionized.....vd 1 viên.

DẠNG BAO CHẾ: Viên nén bao phim.

CHỈ ĐỊNH:

Điều trị đái tháo đường tuýp 2 ở người lớn:

- Được dùng như liệu pháp ban đầu để cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân không kiểm soát tốt được đường huyết với chế độ ăn kiêng và vận động thể lực;
- Được dùng cho bệnh nhân chưa kiểm soát được đường huyết thích đáng với đơn trị liệu metformin hoặc sitagliptin hoặc đã dùng liệu pháp kết hợp sitagliptin với metformin;
- Được dùng trong trị liệu kết hợp 3 thuốc với sulfonylurea ở bệnh nhân chưa kiểm soát thích đáng đường huyết với bất kỳ 2 trong số 3 thuốc metformin, sitagliptin hoặc sulfonylurea;
- Được dùng trong trị liệu kết hợp 3 thuốc với chất chủ vận PPAR γ (nhóm thuốc thiazolidinedione) ở bệnh nhân chưa kiểm soát thích đáng đường huyết với bất kỳ 2 trong số 3 thuốc metformin, sitagliptin hoặc chất chủ vận PPAR γ ;
- Được dùng trong liệu pháp kết hợp với insulin (trị liệu kết hợp 3 thuốc) 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 tuýp 2.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng:

Nên cá thể hóa liều điều trị Sita - Met 50/1000 Tablets trên cơ sở phác đồ hiện tại của bệnh nhân, hiệu quả và khả năng dung nạp của thuốc trong khi không vượt quá liều khuyến cáo, tối đa 100 mg sitagliptin/ngày.

- *Trị liệu ban đầu và với bệnh nhân không kiểm soát tốt đường huyết bằng đơn trị liệu metformin hoặc sitagliptin:* Khởi đầu Sita - Met 50/500 Tablets, ngày 2 lần. Có thể chỉnh liều Sita - Met 50/1000 Tablets (sitagliptin 50 mg/metformin HCl 1000 mg) ngày 2 lần. Không chuyển sang dùng ở bệnh nhân suy thận đang đơn trị liệu sitagliptin.

- *Với bệnh nhân chuyển từ phác đồ dùng chung sitagliptin với metformin:* khởi đầu Sita - Met 50/500 Tablets hoặc Sita - Met 50/1000 Tablets bằng liều sitagliptin và metformin đang dùng.

- *Bệnh nhân không kiểm soát tốt đường huyết bằng liệu pháp kết hợp 2 thuốc trong số 3 thuốc sitagliptin, metformin hoặc sulfonylurea/chất chủ vận PPAR γ /insulin:* khởi đầu Sita - Met 50/500 Tablets hoặc Sita - Met 50/1000 Tablets bằng liều sitagliptin 50 mg, ngày 2 lần.

- *Nên xem xét mức độ kiểm soát đường huyết và liều hiện dùng (nếu có) khi xác định liều khởi đầu của metformin, tăng liều từ từ để làm giảm tác dụng phụ đường tiêu hóa thường xảy ra khi dùng metformin.* Có thể cân nhắc liều sulfonylurea/insulin ở bệnh nhân hiện dùng hoặc bắt đầu dùng sulfonylurea/insulin nhằm làm giảm nguy cơ hạ đường huyết do sulfonylurea/insulin gây ra.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt:

- Bệnh nhân suy thận: Không nên dùng cho bệnh nhân suy thận nặng và trung bình (độ thanh thải < 60 ml/phút).
- Bệnh nhân suy gan: Không nên dùng cho bệnh nhân suy gan.
- Người già: Vì metformin và sitagliptin đào thải qua thận, vì vậy không nên dùng cho bệnh nhân lớn tuổi trên 75 tuổi, nên kiểm tra đều đặn chức năng thận ở bệnh nhân cao tuổi.
- Trẻ em: Không dùng cho trẻ em dưới 18 tuổi vì không có dữ liệu an toàn cho nhóm bệnh nhân này.

Cách dùng: Thường được dùng ngày 2 lần với bữa ăn để giảm tác dụng phụ đường tiêu hóa xảy ra khi dùng metformin.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Sita - Met Tablets 50/1000 chống chỉ định với những bệnh nhân:

- Mẫn cảm với sitagliptin phosphate monohydrate, metformin HCl, hoặc bất kỳ thành phần nào khác của thuốc.
- Bệnh thận, rối loạn chức năng thận.
- Nhiễm toan do chuyển hóa cấp mạn tính (bao gồm nhiễm acid ceton do đái tháo đường, có/không hôn mê).
- Ngưng điều trị tạm thời ở bệnh nhân được chụp X-quang có tiêm chất cản quang gần hoặc gần iode phospha.
- Bệnh lý cấp mạn tính có thể làm giảm oxy mô như suy tim, suy hô hấp, đang bị nhồi máu cơ tim, sốc.
- Suy gan.
- Ngộ độc rượu cấp, nghiện rượu.
- Phụ nữ cho con bú.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Không dùng Sita - Met Tablets 50/1000 cho bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1 hoặc để điều trị nhiễm acid ceton do đái tháo đường.

- *Viêm tụy:* Đã có các báo cáo về các tác dụng có hại của viêm tụy cấp. Nên 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 hồi phục sau khi ngưng dùng sitagliptin. Nếu nghi ngờ viêm tụy, nên ngưng dùng Sita - Met Tablets 50/1000 và các thuốc khác có thể liên quan.

- Nhiễm acid lactic:

- Nhiễm acid lactic là biến chứng chuyển hóa hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, có thể xảy ra do tích lũy metformin trong lúc điều trị với Sita - Met Tablets 50/1000.
- Nguy cơ nhiễm acid lactic tăng theo mức độ suy thận và tuổi tác bệnh nhân. Do đó, có thể giảm đáng kể nguy cơ nhiễm acid lactic bằng cách giảm sát thường xuyên chức năng thận ở bệnh nhân dùng metformin và dùng liều metformin tối thiểu có hiệu quả, đánh giá các yếu tố nguy cơ khác như bệnh đái tháo đường kiểm soát kém, ketosis, ăn chay kéo dài, uống rượu quá mức, suy gan và bất kỳ tình trạng nào liên quan đến tình trạng thiếu oxy. Ngoài ra, nên ngưng dùng metformin ngay khi có bất kỳ tình trạng liên quan đến giảm oxy máu, mất nước hoặc nhiễm khuẩn.
- *Giảm sức chức năng thận:* Metformin và sitagliptin được biết là đào thải chủ yếu qua thận. Nguy cơ tích lũy metformin và nhiễm acid lactic tăng theo mức độ suy thận. Do đó, không dùng Sita - Met Tablets 50/1000 cho bệnh nhân có creatinin huyết thanh cao hơn mức tối đa cho phép tương ứng với độ tuổi. Đối với bệnh nhân cao tuổi, nên cân nhắc khi tăng liều để xác định liều tối thiểu có hiệu quả kiểm soát đường huyết thích đáng, vì chức năng thận thường giảm khi càng cao tuổi. Nên kiểm tra đều đặn chức năng thận như sau:

- Ít nhất 1 năm 1 lần với bệnh nhân có chức năng gan thận bình thường.
- Ít nhất 2 lần hoặc 4 lần 1 năm cho những bệnh nhân mà có nồng độ tại mức hoặc cao hơn giới hạn trên của mức quy định và ở người cao tuổi.

- *Hạ đường huyết:* Sitagliptin kết hợp với metformin và sulfonylurea hoặc insulin có nguy cơ bị hạ đường huyết. Vì vậy cần phải giảm liều cho sulfonylurea hay insulin.

- *Phản ứng quá mẫn:* Đã có các báo cáo lưu hành về những phản ứng quá mẫn nghiêm trọng ở bệnh nhân dùng sitagliptin, một thành phần của thuốc. Các phản ứng này bao gồm phản ứng phản vệ, phù mạch và các bệnh lý về da kể cả hội chứng Stevens-Johnson. Vì các phản ứng này được báo cáo từ nguyên tử dẫn số chưa biết rõ cơ chế, 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 thuốc ngay, đánh giá các nguyên nhân tiềm năng khác và dùng trị liệu đái tháo đường khác thay thế.

- *Phản ứng quá mẫn:* Với Sita - Met Tablets 50/1000 chứa metformin HCl, nên ngưng dùng thuốc tạm thời trước 48 giờ khi tiến hành bất kỳ phẫu thuật (ngoại trừ các thủ thuật nhỏ không kèm theo hạn chế thu nạp nước và thuốc an) và chỉ dùng lại khi bệnh nhân có thể ăn, uống và đường miệng và chức năng thận đánh giá bình thường.

- *Chụp X-quang có tiêm chất cản quang gần iode phospha:* Các thủ thuật chụp X-quang có tiêm chất cản quang gần iode phospha có thể dẫn đến thay đổi chức năng thận cấp tính và thường liên kết với nhiễm acid lactic ở bệnh nhân dùng metformin. Do đó, nếu dự định tiến hành bất kỳ thủ thuật chụp X-quang nào, nên tạm thời ngưng dùng Sita - Met Tablets 50/1000 ngay lúc chụp hoặc trước khi tiến hành chụp, cho đến 48 giờ sau khi chụp và chỉ dùng lại thuốc sau khi đánh giá chức năng thận bình thường.

- *Thay đổi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân đã kiểm soát tốt bệnh đái tháo đường tuýp 2 trước đây:* Nếu bệnh nhân đã dùng đường tuýp 2 trước đây được kiểm soát tốt với Sita - Met Tablets 50/1000 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 acid ceton hoặc nhiễm acid lactic. Nên bao gồm đánh giá các chất điện giải và thể ceton trong huyết thanh, glucose máu và, nếu được chỉ định, pH máu, lactate, pyruvate và nồng độ metformin trong máu. Phải ngưng thuốc ngay và bắt đầu dùng các biện pháp chữa trị phù hợp khác nếu xảy ra tình trạng toan hóa do một trong hai dạng nhiễm acid này.

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

Thời kỳ mang thai:

- Không có dữ liệu về việc sử dụng sitagliptin ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu ở động vật đã cho thấy độc tính sinh sản ở liều cao sitagliptin.
- Dữ liệu cho thấy việc sử dụng metformin ở phụ nữ mang thai không liên quan đến tăng nguy cơ dị dạng bẩm sinh bị hạn chế. Các nghiên cứu trên động vật với metformin không chỉ ra những tác động có hại đối với thai kỳ, sự phát triển của phôi thai hoặc thai nhi, sự sinh sản hoặc phát triển sau khi sinh.
- Không nên được sử dụng trong khi mang thai. Nếu bệnh nhân muốn mang thai hoặc nếu mang thai xảy ra, điều trị bằng Sita - Met Tablets 50/1000 nên ngưng và chuyển sang điều trị bằng insulin càng sớm càng tốt.

Thời kỳ cho con bú:

- Chưa có nghiên cứu nào trên động vật cho con bú được tiến hành với các hoạt chất kết hợp của Sita - Met Tablets 50/1000. Trong các nghiên cứu được thực hiện với các hoạt chất riêng lẻ, cả sitagliptin và metformin đều được bài tiết trong sữa của chuột cho con bú. Metformin được bài tiết qua sữa mẹ với lượng nhỏ.
- Người ta không biết liệu sitagliptin có bài tiết trong sữa mẹ hay không. Do đó, thuốc không được sử dụng ở phụ nữ đang cho con bú.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÃNH, VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Chưa có thông tin về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC:

Tương tác thuốc:

Sitagliptin và metformin:

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

- Tuy các nghiên cứu về tương tác được động học giữa các thuốc với Sita - Met Tablets 50/1000 chưa được tiến hành, nhưng các nghiên cứu như thế đã được thực hiện với từng thành phần của thuốc, là sitagliptin và metformin.

- Tăng nguy cơ nhiễm acid lactic trong trường hợp nhiễm độc rượu cấp tính (đặc biệt trong trường hợp nhịn ăn, suy dinh dưỡng hoặc suy gan) do hoạt chất metformin của Sita - Met Tablets 50/1000. Nên tránh sử dụng rượu và các sản phẩm thuốc có chứa cồn.

- *Các thuốc cation:* Các thuốc cation (như cimetidine) được thải trừ qua sự bài tiết ống thận, nên trên lý thuyết có khả năng tương tác với metformin bằng cách cạnh tranh giành các hệ thống vận chuyển

phổ biến ở ống thận.

- Một nghiên cứu về tương tác thuốc metformin-cimetidine khi dùng chế độ đơn liều 400 mg/1 lần, ngày 2 lần, ở người tình nguyện khỏe mạnh bình thường, tăng 50% AUC metformin và nồng độ đỉnh bằng 81%. Vì vậy, cần theo dõi kỹ chặt chẽ nồng độ đường, điều chỉnh liều phù hợp và thay đổi liệu pháp điều trị đái tháo đường nên được xem xét khi phối hợp với các thuốc cation được thải trừ qua sự bài tiết ống thận.

- *Tiêm tĩnh mạch chất cản quang gần iode phospha:* Có thể dẫn đến suy giảm chức năng ở bệnh nhân dùng metformin và nguy cơ nhiễm acid lactic. Do đó, nếu dự định tiến hành bất kỳ thủ thuật chụp X-quang nào, nên tạm thời ngưng dùng thuốc ngay lúc chụp hoặc trước khi tiến hành chụp, cho đến 48 giờ sau khi chụp và chỉ dùng lại thuốc sau khi đánh giá chức năng thận bình thường.

Sự kết hợp của các thuốc khác với sitagliptin:

- Dữ liệu lâm sàng được mô tả dưới đây cho thấy nguy cơ cho các tương tác có ý nghĩa lâm sàng sau khi sử dụng phối hợp với các sản phẩm thuốc khác là thấp.

- *Ciclosporin:* Một nghiên cứu được tiến hành để đánh giá hiệu quả của ciclosporin, một chất ức chế mạnh p-glycoprotein, trên được động học của Sitagliptin. Sử dụng đồng thời một liều uống đơn 100 mg sitagliptin và một liều uống đơn 600 mg ciclosporin làm tăng AUC và C_{max} của sitagliptin khoảng 29% và 68%. Những thay đổi này trong được động học sitagliptin không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

- *Đào thải thận của sitagliptin không bị thay đổi một cách có ý nghĩa.* Do đó, các tương tác có ý nghĩa sẽ không được mong đợi với các chất ức chế p-glycoprotein khác.

- *Các nghiên cứu in vitro* cho thấy rằng enzyme chính chịu trách nhiệm cho sự chuyển hóa hóa học của sitagliptin là CYP3A4, với sự đóng góp từ CYP2C8. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, sự trao đổi chất, kể cả của CYP3A4, chỉ đóng một vai trò nhỏ trong độ thanh thải của sitagliptin. Chuyển hóa có thể đóng vai trò quan trọng hơn trong việc loại bỏ sitagliptin trong trường hợp suy thận nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD). Vì lý do này, có thể những chất ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, clarithromycin) có thể làm thay đổi được động học của sitagliptin ở những bệnh nhân suy thận nặng hoặc ESRD. Ảnh hưởng của các chất ức chế CYP3A4 mạnh trong quá trình suy thận chưa được đánh giá trong một nghiên cứu lâm sàng.

- *Các nghiên cứu vận chuyển in vitro* cho thấy sitagliptin là chất nền cho p-glycoprotein và chất vận chuyển anion hòa tan c-3 (OAT3). Vận chuyển qua trung gian OAT3 của sitagliptin bị ức chế in vitro bởi probenecid, mặc dù nguy cơ tương tác có ý nghĩa lâm sàng được coi là thấp. Dùng đồng thời các chất ức chế OAT3 chưa được đánh giá in vivo.

Ảnh hưởng của sitagliptin lên các thuốc khác: Dữ liệu *in vitro* cho thấy rằng sitagliptin không ức chế hoặc tạo ra isoenzymes CYP450. Trong các nghiên cứu lâm sàng, sitagliptin đã không thay đổi đáng kể dược động học của metformin, glyburide, simvastatin, rosiglitazone, warfarin, hoặc thuốc tránh thai, cũng cấp bằng chứng về xu hướng thấp gây ra tương tác với chất nền CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 và vận chuyển cation hữu cơ (OCT). Sitagliptin có tác dụng nhỏ đối với nồng độ digoxin trong huyết tương, và có thể là chất ức chế nhẹ p-glycoprotein *in vivo*. Sitagliptin có tác dụng nhỏ đối với nồng độ digoxin trong huyết tương. Sau khi uống 0,25 mg digoxin đồng thời với 100 mg sitagliptin mỗi ngày trong 10 ngày, AUC huyết tương của digoxin đã tăng trung bình 11% và C_{max} huyết tương trung bình 18%. Không nên điều chỉnh liều digoxin. Tuy nhiên, bệnh nhân có nguy cơ độc tính digoxin nên được theo dõi cho điều này khi sitagliptin và digoxin được dùng đồng thời.

Tương kỵ: Chưa có thông tin về tương kỵ của thuốc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

- Không có thử nghiệm lâm sàng được tiến hành với Sita - Met Tablets 50/1000. Phản ứng bất lợi nghiêm trọng bao gồm viêm tụy và phản ứng quá mẫn đã được báo cáo. Hạ đường huyết đã được báo cáo kết hợp với sulfonylurea (13,8%) và insulin (10,9%).
- Các tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây là thuật ngữ theo MedDRA và tần suất tuyệt đối. Tần suất được định nghĩa là: rất phổ biến ($\geq 1/10$); phổ biến ($\geq 1/100$ đến $<1/10$); không phổ biến ($\geq 1/1000$ đến $<1/100$); hiếm ($\geq 1/10000$ đến $<1/1000$); rất hiếm ($<1/10000$) và không được biết (không thể ước tính được từ dữ liệu có sẵn).

Tác dụng không mong muốn	Tần suất phản ứng bất lợi bằng phác đồ điều trị	Sitagliptin với metformin	Sitagliptin với metformin và sulfonylurea	Sitagliptin với metformin và một PPAR γ (rosiglitazone)	Sitagliptin với Metformin và Insulin
Thời điểm		24 tuần	24 tuần	18 tuần	24 tuần
Nhiễm khuẩn					
Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên				Phổ biến	
Nhiễm nấm ngoài da				Không phổ biến	
Rối loạn hệ thống miễn dịch					
Phản ứng quá mẫn bao gồm phản ứng phản vệ ¹	Tần suất không xác định				
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng					
Hạ đường huyết ²	Phổ biến	Rất phổ biến	Phổ biến	Rất phổ biến	
Rối loạn hệ thần kinh					
Đau đầu				Phổ biến	Không phổ biến
Buồn ngủ	Không phổ biến				
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất					
Ho				Phổ biến	
Bệnh phổi kẽ*	Tần suất không xác định				
Rối loạn tiêu hóa					
Tiểu chảy	Không phổ biến			Phổ biến	
Buồn nôn	Phổ biến				
Đầy hơi	Phổ biến				
Táo bón	Không phổ biến	Phổ biến			
Đau bụng trên	Không phổ biến				
Ôi mửa	Phổ biến	Tần suất không xác định	Phổ biến		Tần suất không xác định
Khô miệng					Không phổ biến
Viêm tụy cấp ³	Tần suất không xác định				
Viêm tụy gây tử vong và không gây tử vong và viêm tụy hoại tử ³	Tần suất không xác định				
Rối loạn da và mô dưới da					
Phù mạch ⁴	Tần suất không xác định				
Phát ban ⁵	Tần suất không xác định				
Mé đay ⁶	Tần suất không xác định				
Viêm mạch da ⁷	Tần suất không xác định				
Điều kiện da tróc vảy bao gồm hội chứng Stevens-Johnson *, †	Tần suất không xác định				
Rối loạn mô cơ xương và mô liên kết					
Đau khớp *	Tần suất không xác định				
Đau cơ *	Tần suất không xác định				
Đau nhiều *	Tần suất không xác định				
Đau lưng *	Tần suất không xác định				
Rối loạn thận và tiết niệu					
Suy giảm chức năng thận *	Tần suất không xác định				
Suy thận cấp *	Tần suất không xác định				
Rối loạn chung					
Phù ngoại biên				phổ biến ⁸	
Xem xét					
Đường huyết giảm	Không phổ biến				

¹54 tuổi

phản ứng có hại được xác định qua giám sát trong quá trình sản phẩm lưu hành

Thông tin bổ sung về các hoạt chất riêng lẻ của sự kết hợp liều cố định

QUA LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

- Chưa có dữ liệu báo cáo liên quan đến quá liều của Sita - Met Tablets 50/1000.

- Trong những thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở đối tượng khỏe mạnh, sitagliptin liều đơn đến 800 mg thường được dung nạp tốt. Trong một nghiên cứu dùng sitagliptin liều 800 mg, khoảng QTc tăng rất ít và không liên quan đến lâm sàng. 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 10 ngày và 400 mg/ngày đến 28 ngày.

- Trong trường hợp quá liều metformin (hoặc cùng tồn tại nguy cơ nhiễm acid lactic) có thể dẫn đến nhiễm acid lactic, nên chuyển cấp cứu đến bệnh viện để điều trị. Biện pháp tốt nhất vẫn là loại bỏ lactate và metformin bằng thẩm phân máu.

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

Trong trường hợp quá liều, việc sử dụng các biện pháp hỗ trợ thông thường là hợp lý. Ví dụ, loại bỏ các chất không được hấp thu khỏi đường tiêu hóa, sử dụng giám sát lâm sàng (bao gồm chụp điện tâm đồ) và điều trị hỗ trợ nếu cần.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

- Nhóm được lý: Thuốc được sử dụng trong bệnh đái tháo đường, kết hợp các thuốc hạ đường huyết glucose.

- Mã ATC: A10BD07.

- Sita - Met Tablets 50/1000 kết hợp hai thuốc làm hạ đường huyết với cơ chế bổ sung để làm tăng kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2: sitagliptin phosphate monohydrate, một chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) và metformin HCl, một thuốc nhóm biguanide.

- **Sitagliptin phosphate monohydrate:**

• Cơ chế tác dụng: Sitagliptin phosphate monohydrate là một thuốc trị tăng đường huyết đường uống thuộc nhóm ức chế enzyme dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), giúp cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 bằng cách làm tăng nồng độ của các hormon incretin có hoạt tính. Bằng cách ức chế DPP-4, sitagliptin làm tăng nồng độ 2 dạng incretin có hoạt tính, bao gồm peptide 1 giống glucagon (glucagon-like peptide-1-GLP-1) và polypeptide kích thích tiết insulin phụ thuộc glucose (glucose-dependent insulinotropic polypeptide-GIP). Các incretin là thành phần của hệ nội sinh, tham gia vào điều hòa sinh lý tình trạng ổn định glucose nội mô. Khi nồng độ glucose trong máu bình thường hoặc cao, GLP-1 và GIP tăng tổng hợp insulin và giải phóng từ các tế bào beta tuyến tụy. GLP-1 làm giảm tiết glucagon từ tế bào α tuyến tụy, dẫn tới việc làm giảm sản xuất glucose tại gan, kết quả là làm giảm nồng độ đường huyết.

• Khi lượng đường trong máu thấp, việc giải phóng insulin không được tăng cường và tiết glucagon không bị ức chế. Sitagliptin là một chất ức chế mạnh và rất chọn lọc với enzyme DPP-4 mà không ức chế các enzyme liên quan gần như DPP-8 hoặc DPP-9 ở nồng độ trị liệu. Sitagliptin có cấu trúc hóa học và tác dụng được lý khác với các chất tương tự GLP-1, insulin, sulfonylurea hoặc meglitinides, biguanide, chất kích thích thụ thể hoạt hóa gamma (PPAR γ) peroxisome, chất ức chế alpha-glucosidase và các chất tương tự amylin.

• Trong một nghiên cứu kéo dài hai ngày ở các đối tượng khỏe mạnh, riêng sitagliptin làm tăng nồng độ GLP-1 hoạt tính, trong khi metformin đơn độc tăng nồng độ GLP-1 hoạt tính và toàn phần tương đương với các nồng độ tương tự. Sự phối hợp sitagliptin và metformin có tác dụng phụ đối với nồng độ GLP-1 hoạt tính. Sitagliptin, nhưng không phải metformin, làm tăng nồng độ GIP hoạt tính.

• Hiệu quả và an toàn lâm sàng: Nhìn chung, sitagliptin cải thiện kiểm soát đường huyết khi được sử dụng đơn trị liệu hoặc kết hợp điều trị. Trong các thử nghiệm lâm sàng, sitagliptin được sử dụng đơn trị liệu cải thiện kiểm soát đường huyết với sự giảm đáng kể hemoglobin A1c (HbA1c) và làm giảm nồng độ glucose lúc đói và sau bữa ăn. Việc giảm đường huyết lúc đói (FPG) đã được quan sát thấy sau ba tuần, lần đầu tiên mà tại đó FPG được đo. Tỷ lệ hạ đường huyết quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin tương tự như giả dược. Trọng lượng cơ thể không tăng với liệu pháp sitagliptin, sitagliptin làm cải thiện đáng kể chức năng beta, đánh giá qua một số chỉ số bao gồm HOMA- β (Đánh giá mô hình ổn định nội mô- 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 thương xuyên.

- **Metformin HCl:**
- Metformin là một thuốc dài tháo đường nhóm biguanide chất làm hạ đường huyết bằng cách cải thiện độ dung nạp glucose ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2, làm giảm cả nồng độ glucose máu cơ bản và sau bữa ăn. Metformin không kích thích bài tiết insulin và do đó không tạo ra hạ đường huyết.
- Có 3 cơ chế tác động của metformin:
- Metformin làm giảm sản xuất glucose tại gan
- Cải thiện độ nhạy cảm với insulin bằng cách tăng thu nạp và sử dụng glucose ngoại biên
- Giảm hấp thu glucose ở ruột
- Không giống các sulfonylurea, metformin không gây tụt đường huyết ở cả bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và người bình thường (ngoại trừ trong một số trường hợp đặc biệt, xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*) và không gây tăng insulin huyết. Điều trị với metformin, sự tiết insulin vẫn không đổi trong khi nồng độ insulin lúc đói và đáp ứng insulin huyết tương suốt ngày thực tế có thể giảm.
- Tác dụng lên nồng độ GLP-1 thể hoạt động sau khi dùng sitagliptin cùng metformin đã tăng cộng lực, với nồng độ GLP-1 thể hoạt động tăng xấp xỉ 4 lần so với dùng placebo. Sitagliptin đơn trị liệu chỉ làm tăng nồng độ GLP-1 thể hoạt động, phản ánh sự ức chế DPP-4, trong khi đó metformin đơn độc làm tăng nồng độ GLP-1 toàn phần và thể hoạt động ở mức độ nhẹ nhau. Các dữ liệu này phù hợp với những cơ chế khác nhau về sự gia tăng nồng độ GLP-1 thể hoạt động. Kết quả từ những nghiên cứu cũng chứng minh sitagliptin, chứ không phải metformin, làm tăng nồng độ GIP thể hoạt động.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

- **Sitagliptin:**
- **Hấp thu:**
Trong một nghiên cứu ở người khỏe mạnh, với liều uống 100 mg, sitagliptin được hấp thu nhanh, nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max} , trung bình) đạt được sau 1 đến 4 giờ sau đó, AUC (trung bình) của sitagliptin là 8,52 μM /giờ, C_{max} là 950 nM. Sinh khả dụng tuyệt đối của sitagliptin khoảng 87%. Dược động học của sitagliptin không thay đổi khi uống sitagliptin trong bữa ăn có nhiều chất béo, sitagliptin có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.
AUC của sitagliptin tăng theo tỷ lệ theo liều lượng, Tỷ lệ liều lượng không được thiết lập cho C_{max} và C_{min} (C_{max} tăng theo tỷ lệ liều lớn hơn và C_{min} tăng theo tỷ lệ liều ít hơn).
- **Phân bố:** Thể tích phân phối trung bình ở trạng thái bền vững sau khi dùng 1 liều đơn sitagliptin 100 mg đường tĩnh mạch ở đối tượng khỏe mạnh là khoảng 198 lít. Tỷ lệ sitagliptin gắn kết thuận nghịch với các protein huyết tương thấp (38%).
- **Chuyển hóa:**
Sitagliptin được đào thải chủ yếu trong nước tiểu ở dạng không đổi và một phần nhỏ qua đường chuyển hóa. Gần 79% sitagliptin được thải trong nước tiểu ở dạng không thay đổi.
Sau khi uống 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 này được phát hiện ở nồng độ vết và được cho là không tham gia vào hoạt tính ức chế DPP-4 huyết tương của sitagliptin. Những nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh enzyme chủ yếu chịu trách nhiệm cho sự chuyển hóa có giới hạn của sitagliptin là CYP3A4, với sự góp phần của CYP2C8.
- **Dữ liệu *in vitro* cho thấy Sitagliptin không phải là chất ức chế CYP isoenzyme CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 hoặc 2B6, và không phải là chất cảm ứng CYP3A4 và CYP1A2.**
- **Thời trừ:**
Sau khi các đối tượng khỏe mạnh uống 1 liều sitagliptin [^{14}C], khoảng 100% chất có tính phóng xạ được thải trong phân (13%) hoặc nước tiểu (87%) trong 1 tuần dùng thuốc. Thời gian bán thải cuối cùng biểu kiến sau khi uống một liều sitagliptin 100 mg là xấp xỉ 12,4 giờ và sự thanh thải qua thận khoảng 350 mL/phút.
Sitagliptin được đào thải chủ yếu qua thận với sự bài tiết chủ động qua ống thận. Sitagliptin là một chất nền đối với chất chuyển chở anion hữu cơ 3 ở người (human organic anion transporter-3: hOAT-3), vốn là chất có thể tham gia vào sự thải trừ sitagliptin qua thận. Vẫn chưa xác định được sự liên quan lâm sàng của hOAT-3 trong vận chuyển sitagliptin. Sitagliptin cũng là một chất nền của p-glycoprotein, mà chất này cũng có thể tham gia vào quá trình đào thải sitagliptin qua thận. Tuy nhiên, cyclosporine, một chất ức chế p-glycoprotein không làm giảm sự thanh thải sitagliptin qua thận. Sitagliptin không phải là chất nền cho các chất vận chuyển OCT2 hoặc OAT1 hoặc PEPT1 / 2. *In vitro*, sitagliptin không ức chế OAT3 ($\text{IC}_{50} = 160 \mu\text{M}$) hoặc vận chuyển qua trung gian p-glycoprotein (lên tới 250 μM) ở nồng độ trong huyết tương có liên quan đến trị liệu. Trong một nghiên cứu lâm sàng, Sitagliptin có tác dụng nhỏ đối với nồng độ digoxin trong huyết tương cho thấy sitagliptin có thể là chất ức chế nhẹ p-glycoprotein.
- **Đặc điểm ở bệnh nhân:** Dược động học của sitagliptin nói chung là tương tự ở những đối tượng khỏe mạnh và ở những bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường tuýp 2.
- **Suy thận:** Bệnh nhân suy thận nặng thì không nên sử dụng Sita - Met 50/500 Tablets. AUC của sitagliptin huyết tương tăng khoảng 2 lần ở bệnh nhân suy thận trung bình, và tăng khoảng 4 lần ở bệnh nhân suy thận nặng và ở bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối đang được thẩm phân máu, khi so với đối tượng khỏe mạnh, bình thường ở nhóm chứng.
- **Suy gan:** Không điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan trung bình (điểm số Child-Pugh < 9). Không có kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân bị suy gan nặng (điểm số Child-Pugh > 9). Tuy nhiên, vì sitagliptin chủ yếu được đào thải qua thận, nên theo dự đoán, suy gan nặng không tác động lên dược động học của sitagliptin.
- **Người cao tuổi:** Tuổi tác không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin được theo dõi phân tích dược động học theo dân số 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.
- **Trẻ em:** Chưa tiến hành nghiên cứu ở bệnh nhân trẻ em.
- **Nhóm bệnh nhân khác:** Không cần điều chỉnh liều dựa trên giới tính, chủng tộc hoặc chỉ số khối cơ thể (BMI). Những đặc điểm này không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đối với dược động học của sitagliptin dựa trên phân tích tổng hợp dữ liệu dược động học giai đoạn I và trên phân tích dược động học dân số của dữ liệu giai đoạn I và giai đoạn II.

- Metformin HCl:

- **Hấp thu:**
Sau khi uống 1 liều metformin, t_{max} đạt được sau 2,5 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của viên nén metformin HCl 500 mg khoảng 50 – 60% ở người khỏe mạnh.
Sau 1 liều uống, tỷ lệ phân không hấp thu trong phân là 20 – 30%.
- **Metformin hấp thu chậm và không hoàn toàn ở đường tiêu hóa. Sự hấp thu của metformin không tăng tỷ lệ theo liều thuốc.**
Khi uống viên metformin HCl theo liều và chế độ phân liều thường dùng trên lâm sàng, nồng độ metformin huyết tương ở trạng thái bền vững đạt được trong 24 – 48 giờ và thường < 1 mcg/mL. Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát, nồng độ metformin trong huyết tương tối đa (C_{max}) không vượt quá 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, ngay cả ở liều lượng lớn nhất.
- **Thức ăn làm giảm mức độ và làm chậm 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:** Metformin gắn kết không đáng kể với protein huyết tương. Việc metformin ly tách khỏi hồng cầu, chủ yếu phụ thuộc vào thời gian. Thể tích phân bố biểu kiến của metformin khoảng 63 – 276 lít.
- **Chuyển hóa:** Metformin được đào thải trong nước tiểu ở dạng không đổi. Không có chất chuyển hóa nào được tìm thấy ở người.
- **Thời trừ:** Độ thanh thải thận của metformin ở thận là > 400 mL/phút, chứng tỏ metformin được thải trừ chủ yếu qua sự bài tiết ở ống thận. Sau một liều uống, thời gian bán thải tại huyết tương khoảng 6,5 giờ. Khi chức năng thận bị suy giảm, độ thanh thải thận giảm tương ứng với creatinin và do đó thời gian bán thải được kéo dài, dẫn đến tăng nồng độ metformin trong huyết tương.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 2 vỉ x 7 viên nén bao phim.

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

Điều kiện bảo quản: Nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 2 năm, kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Tiêu chuẩn cơ sở.



Sản xuất tại
CCL Pharmaceutical (Pvt.), Ltd.
62 Industrial Estate, Kot Lakhpat, Lahore, Pakistan



Đóng gói tại
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM AM VI
Lô B14-3,4, đường N13, KCN Đông Nam, xã Hòa Phú, huyện Củ Chi, TP.HCM, Việt Nam