Sitomet 50/500

Ký bởi: Cục Quản lý Dược
Cơ quan: Bộ Y tế
Ngày ký: 08-11-2023 10:02:13 +07:00

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Số: 826 / QĐ-QLD

Hà Nội, ngày 08 tháng 11 năm 2023

TRƯỞNG PHÒNG KINH DOANH
Trương Quốc Hùng

QUYẾT ĐỊNH
Về việc ban hành danh mục 173 thuốc sản xuất trong nước được cấp giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam - Đợt 189

CỤC TRƯỞNG CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

Căn cứ Luật Dược số 105/2016/QH13 ngày 06/4/2016;

Căn cứ Nghị định số 95/2022/NĐ-CP ngày 15/11/2022 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;

Căn cứ Quyết định số 1969/QĐ-BYT ngày 26/4/2023 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Cục Quản lý Dược thuộc Bộ Y tế;

Căn cứ Thông tư số 08/2022/TT-BYT ngày 05/09/2022 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc;

Căn cứ kết luận của Hội đồng tư vấn cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc - Bộ Y tế;

Theo đề nghị của Trưởng phòng Đăng ký thuốc, Cục Quản lý Dược.

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1. Ban hành kèm theo Quyết định này danh mục 173 thuốc sản xuất trong nước được cấp giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam - Đợt 189, cụ thể:

1. Danh mục 164 thuốc sản xuất trong nước được cấp giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam hiệu lực 05 năm (*Phụ lục I kèm theo*).

2. Danh mục 09 thuốc sản xuất trong nước được cấp giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam hiệu lực 03 năm (*Phụ lục II kèm theo*).

Điều 2. Cơ sở sản xuất và cơ sở đăng ký thuốc có trách nhiệm:

1. Sản xuất thuốc theo đúng các hồ sơ, tài liệu đã đăng ký với Bộ Y tế và phải in số đăng ký được Bộ Y tế Việt Nam cấp lên nhãn thuốc.

2. Chỉ được sản xuất, đưa ra lưu hành các thuốc kiểm soát đặc biệt khi có Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược phạm vi kinh doanh thuốc phải kiểm soát đặc biệt phù hợp với phạm vi hoạt động của cơ sở đáp ứng quy định tại khoản 5 Điều 143 Nghị định số 54/2017/NĐ-CP ngày 08/5/2017 của Chính phủ quy định chi tiết một số điều và biện pháp thi hành Luật Dược.

3. Thực hiện việc cập nhật tiêu chuẩn chất lượng của thuốc theo quy định tại Thông tư số 11/2018/TT-BYT ngày 04/5/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc, Thông tư số 03/2020/TT-BYT ngày 22/01/2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế sửa đổi, bổ sung một số điều của Thông tư 11/2018/TT-BYT quy định về chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc.

4. Cập nhật nhãn thuốc, tờ hướng dẫn sử dụng thuốc theo quy định tại Thông tư số 01/2018/TT-BYT ngày 18/01/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định ghi nhãn thuốc, nguyên liệu làm thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng thuốc trong thời hạn 06 tháng kể từ ngày ký ban hành Quyết định này, theo hình thức thay đổi, bổ sung giấy đăng ký lưu hành thuốc quy định tại Thông tư số 08/2022/TT-BYT.

5. Phối hợp với các cơ sở điều trị để thực hiện theo đúng các quy định hiện hành về thuốc kê đơn, theo dõi an toàn, hiệu quả, tác dụng không mong muốn của thuốc trên người Việt Nam và tổng hợp, báo cáo theo quy định tại Điều 5 Thông tư số 08/2022/TT-BYT đối với các thuốc trong Phụ lục II ban hành kèm theo Quyết định này.

6. Cơ sở đăng ký thuốc phải bảo đảm duy trì điều kiện hoạt động trong thời gian hiệu lực của giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc. Trong trường hợp không còn đáp ứng đủ điều kiện hoạt động, cơ sở đăng ký phải có trách nhiệm thực hiện thay đổi cơ sở đăng ký theo quy định tại Thông tư số 08/2022/TT-BYT trong thời hạn 30 ngày kể từ ngày cơ sở đăng ký không còn đủ điều kiện hoạt động.

7. Cơ sở sản xuất thuốc phải bảo đảm các điều kiện hoạt động của cơ sở sản xuất trong thời hạn hiệu lực của giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc.

Điều 3. Quyết định này có hiệu lực kể từ ngày ký ban hành.

Điều 4. Giám đốc Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương và Giám đốc cơ sở sản xuất và cơ sở đăng ký có thuốc tại Điều 1 chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này./.

Nơi nhận:
- Như Điều 4;
- BT. Đào Hồng Lan (để b/c);
- TT. Đỗ Xuân Tuyên (để b/c);
- Cục Quân y - Bộ Quốc phòng, Cục Y tế - Bộ Công an;
- Cục Y tế GTVT - Bộ Giao thông vận tải;
- Tổng Cục Hải quan - Bộ Tài chính;
- Bảo hiểm xã hội Việt Nam,
- Bộ Y tế: Vụ PC, Cục QLYDCT, Cục QLKCB, Thanh tra Bộ, Văn phòng HĐTV cấp GĐKLH thuốc, NLLT;
- Viện KN thuốc TƯ, Viện KN thuốc TP. HCM;
- Tổng Công ty Dược Việt Nam - Công ty CP;
- Các Bệnh viện, Viện có giường bệnh trực thuộc Bộ Y tế;
- Trung tâm mua sắm tập trung thuốc quốc gia;
- Cục QLD: P.QLKDD, P.QLCLT, P.PCHN, P.QLGT; Website;
- Lưu: VT, ĐK (T) (02b).

CỤC TRƯỞNG

CỘNG HÒA X.H.C.N VIỆT NAM
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

Vũ Tuấn Cường

Phụ lục I

DANH MỤC 164 THUỐC SẢN XUẤT TRONG NƯỚC ĐƯỢC CẤP GIẤY ĐĂNG KÝ LƯU HÀNH TẠI VIỆT NAM HIỆU LỰC 05 NĂM - ĐỢT 189

(Kèm theo Quyết định số 826 /QĐ-QLD ngày 08 tháng 11 năm 2023 của Cục Quản lý Dược)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính - Hàm lượng	Dạng bào chế	Quy cách đóng gói	Tiêu chuẩn	Tuổi thọ (tháng)	Số đăng ký
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
1. Cơ sở đăng ký: Công ty cổ phần 5A Farma (Địa chỉ: 116/45 Tô Hiến Thành, Phường 15, Quận 10, Thành phố Hồ chí Minh, Việt Nam) **1.1. Cơ sở sản xuất: Công ty cổ phần liên doanh dược phẩm Éloge France Việt Nam** (Địa chỉ: Khu Công nghiệp Quế Võ, xã Phương Liễu, huyện Quế Võ, tỉnh Bắc Ninh, Việt Nam)							
1	Febuxostat-5a Farma 80mg	Febuxostat 80mg	Viên nén	Hộp 4 vỉ x 7 viên; Hộp 3 vỉ x 10 viên	NSX	36	893110448023
2. Cơ sở đăng ký: Công ty cổ Phần Dược Đại Nam (Địa chỉ: 270A Lý Thường Kiệt, Phường 14, Quận 10, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam) **2.1. Cơ sở sản xuất: Công ty cổ phần Dược Enlie** (Địa chỉ: Đường NA6, khu công nghiệp Mỹ Phước 2, Phường Mỹ Phước, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam)							
2	Reosrobin	Rebamipide 100mg	Thuốc cốm	Hộp 15 Gói; Hộp 21 Gói; Hộp 30 Gói; Hộp 42 Gói	NSX	36	893110448123
3	Zemfuva	Tiemonium methylsulfat 50mg	Viên nén bao phim	Hộp 02 vỉ x 10 viên; Hộp 03 vỉ x 10 viên; Hộp 05 vỉ x 10 viên; Hộp 10 vỉ x 10 viên	NSX	36	893110448223
3. Cơ sở đăng ký: Công ty cổ phần Dược Danapha (Địa chỉ: 253 Dũng Sĩ Thanh Khê, phường Thanh Khê Tây, quận Thanh Khê, TP. Đà Nẵng, Việt Nam) **3.1. Cơ sở sản xuất: Công ty cổ phần Dược Danapha** (Địa chỉ: 253 Dũng Sĩ Thanh Khê, phường Thanh Khê Tây, quận Thanh Khê, TP. Đà Nẵng, Việt Nam)							
4	Dabilet	Nebivolol (dưới dạng Nebivolol hydroclorid) 5mg	Viên nén	Hộp 3 vỉ x 10 viên; Hộp 5 vỉ x 10 viên; Hộp 10 vỉ x 10 viên	NSX	36	893110448323
5	Levomaz 25	Levomepromazin (dưới dạng levomepromazin maleat 33,78 mg) 25mg	Viên nén bao phim	Hộp 4 vỉ x 25 viên; Hộp 1 Lọ x 100 viên	NSX	36	893110448423
6	Ofloxacin Danapha	Ofloxacin 200mg	Viên nén bao phim	Hộp 1 vỉ x 10 viên; Hộp 2 vỉ x 10 viên; Hộp 3 vỉ x 10 viên; Hộp 5 vỉ x 10 viên ; Hộp 6 vỉ x 10 viên; Hộp 10 vỉ x 10 viên	NSX	36	893115448523
4. Cơ sở đăng ký: Công ty cổ phần Dược Hà Tĩnh (Địa chỉ: Số 167, đường Hà Huy Tập, phường Nam Hà, thành phố Hà Tĩnh, tỉnh Hà Tĩnh, Việt Nam) **4.1. Cơ sở sản xuất: Công ty cổ phần Dược Hà Tĩnh** (Địa chỉ: Số 167, đường Hà Huy Tập, phường Nam Hà, thành phố Hà Tĩnh, tỉnh Hà Tĩnh, Việt Nam)							
7	Acetylcystein 200mg	N-acetylcystein 200mg	Thuốc cốm	Hộp 10 gói, hộp 20 gói, hộp 30 gói	NSX	36	893100448623

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính - Hàm lượng	Dạng bào chế	Quy cách đóng gói	Tiêu chuẩn	Tuổi thọ (tháng)	Số đăng ký
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
18	A.T FDP	Fructose-1,6-diphosphate sodium (Fructose sodium diphosphate) 0,5g tương đương 0,375g Fructose-1,6-diphosphoric acid	Thuốc tiêm đông khô	Hộp 1 lọ + 1 ống nước cất pha tiêm 10ml; Hộp 3 lọ + 3 ống nước cất pha tiêm 10ml; Hộp 5 lọ + 5 ống nước cất pha tiêm 10ml	NSX	24	893110449723
19	A.T Nicardipine 25 mg/10 ml	Mỗi ống 10ml chứa: Nicardipine hydrochloride 25mg	Dung dịch tiêm	Hộp 5 ống, 10 ống, 20 ống x 10 ml	NSX	24	893110449823
20	Cap.Nesoumht 40 mg	Esomeprazole (dưới dạng esomeprazole magnesium pellets 22,5% w/w (MUPS)) 40mg	Viên nang cứng chứa vi hạt bao tan trong ruột	Hộp 2 vỉ x 10 viên; Hộp 3 vỉ x 10 viên; Hộp 5 vỉ x 10 viên; Hộp 10 vỉ x 10 viên; Hộp 1 chai 30 viên; Hộp 1 chai 60 viên; Hộp 1 chai 100 viên	NSX	24	893110449923
21	Epamiro 300	Iodine (dưới dạng Iopamidol 612mg) 300mg	Dung dịch tiêm	Hộp 1 lọ 50 ml; Hộp 1 lọ 100 ml	NSX	24	893110450023
22	Epamiro 370	Iodine (dưới dạng Iopamidol 755mg) 370mg	Dung dịch tiêm	Hộp 1 lọ 50 ml; Hộp 1 lọ 100 ml	NSX	24	893110450123
23	Molpadia 250 mg/25 mg	Levodopa 250mg, Carbidopa 25mg	Viên nén	Hộp 2 vỉ, 3 vỉ, 5 vỉ, 10 vỉ x 10 viên; Hộp 1 chai 30 viên, 60 viên, 100 viên	NSX	24	893110450223

9. Cơ sở đăng ký: Công ty Cổ phần Dược phẩm Boston Việt Nam (Địa chỉ: Số 43 đường số 8, khu công nghiệp Việt Nam - Singapore, Phường Bình Hòa, Thành phố Thuận An, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam)

9.1. Cơ sở sản xuất: Công ty Cổ phần Dược phẩm Boston Việt Nam (Địa chỉ: Số 43 đường số 8, khu công nghiệp Việt Nam - Singapore, Phường Bình Hòa, Thành phố Thuận An, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam)

24	Bosflon Plus	Diosmin 900mg; Hesperidin 100mg	Viên nén bao phim	Hộp 3 vỉ x 10 viên; Hộp 4 vỉ x 10 viên; Hộp 5 vỉ x 10 viên; Hộp 6 vỉ x 10 viên;	NSX	36	893100450323
25	Bosfuxim 250	Cefuroxim (dưới dạng cefuroxim axetil) 250mg	Viên nén bao phim	Hộp 1 vỉ x 10 viên; Hộp 2 vỉ x 10 viên; Hộp 5 vỉ x 10 viên; Hộp 10 vỉ x 10 viên	NSX	36	893110450423
26	Bosmovat	Mỗi g kem chứa; Clobetasol propionat (tương đương với 0,05% kl/kl clobetasol propionat) 0,5mg	Kem bôi da	Hộp 1 tuýp x 5 gam; Hộp 1 tuýp x 10 gam; Hộp 1 tuýp x 15 gam	NSX	36	893110450523

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính - Hàm lượng	Dạng bào chế	Quy cách đóng gói	Tiêu chuẩn	Tuổi thọ (tháng)	Số đăng ký
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
27	Bostussin Max	Mỗi 5ml dung dịch chứa: Paracetamol 160mg; Clorpheniramin maleat 1mg; Dextromethorphan hydrobromid 5mg; Phenylephrin hydroclorid 2,5mg	Dung dịch thuốc uống	Hộp 1 chai x 60 ml; Hộp 1 chai x 120 ml	NSX	36	893110450623
28	Carnidin 10	Cilnidipin 10mg	Viên nén bao phim.	Hộp 03 vỉ x 10 viên; Hộp 05 vỉ x 10 viên; Hộp 10 vỉ x 10 viên	NSX	36	893110450723
29	Carnidin 20	Cilnidipin 20mg	Viên nén bao phim	Hộp 3 vỉ x 10 viên; Hộp 5 vỉ x 10 viên; Hộp 10 vỉ x 10 viên	NSX	36	893110450823
30	Carnidin 5	Cilnidipin 5mg	Viên nén bao phim	Hộp 3 vỉ x 10 viên; Hộp 5 vỉ x 10 viên; Hộp 10 vỉ x 10 viên	NSX	36	893110450923
31	Sitomet 50/500	Metformin hydroclorid 500mg; Sitagliptin (dưới dạng sitagliptin phosphat monohydrat) 50mg	Viên nén bao phim	Hộp 03 vỉ x 10 viên; Hộp 05 vỉ x 10 viên; Hộp 10 vỉ x 10 viên	NSX	36	893110451023
32	Sitomet 50/850	Metformin hydroclorid 850mg; Sitagliptin (dưới dạng sitagliptin phosphat monohydrat) 50mg	Viên nén bao phim	Hộp 03 vỉ x 10 viên; Hộp 05 vỉ x 10 viên; Hộp 10 vỉ x 10 viên	NSX	36	893110451123
33	Sucafat 1	Sucralfat 1g/10ml	Hỗn dịch uống	Hộp 20 gói x 10 ml; Hộp 30 gói x 10 ml; Hộp 50 gói x 10 ml	NSX	36	893100451223

10. Cơ sở đăng ký: Công ty cổ phần Dược phẩm CPC1 Hà Nội (Địa chỉ: Cụm Công nghiệp Hà Bình Phương, xã Văn Bình, huyện Thường Tín, thành phố Hà Nội, Việt Nam)

10.1. Cơ sở sản xuất: Công ty cổ phần Dược phẩm CPC1 Hà Nội (Địa chỉ: Cụm Công nghiệp Hà Bình Phương, xã Văn Bình, huyện Thường Tín, thành phố Hà Nội, Việt Nam)

34	BFS-Calcium folinate 100	Mỗi ống 10ml chứa 108mg Calci folinat tương đương với Folinic acid 100mg	Dung dịch tiêm	Hộp 10 ống x 10ml; Hộp 20 ống x 10ml; Hộp 50 ống x 10ml	NSX	36	893110451323
35	BFS-Dexa 10mg	Dexamethason phosphat (dưới dạng dexamethason natri phosphat) 10mg/ml	Dung dịch tiêm	Hộp 10 ống x 1ml; Hộp 20 ống x 1ml; Hộp 50 ống x 1ml	DĐVN V	36	893110451423
36	Diclodat sup. 25mg	Natri diclofenac 25mg	Viên đặt trực tràng	Hộp 5 viên, Hộp 10 viên; Hộp 15 viên; Hộp 20 viên	NSX	36	893110451523

TRA CỨU GIÁ THUỐC

TẤT CẢ 893110451023

TÌM KIẾM

ĐẶT LẠI

Tra cứu nâng cao

NGÀY KÊ KHAI	TRẠNG THÁI	VĂN BẢN KIẾN NGHỊ	TÊN THUỐC	TÊN HC	NĐ/HL	SỐ GPLH/GPNK	DẠNG BÀO CHẾ	QUY CÁCH ĐÓNG GÓI	ĐVT	GIÁ BÁN BUÔN DỰ KIẾN (VNĐ) (VAT)	GIÁ BÁN LẺ DỰ KIẾN (THEO ĐỀ XUẤT CỦA DOANH NGHIỆP) (VNĐ) (VAT)	
23/11/2023			Sitomet 50/500	Metformin hydroclorid 500mg; Sitagliptin (dưới dạng sitagliptin phosphat monohydrat) 50mg	500mg; 50mg	893110451023	Viên nén bao phim	Hộp 03 vỉ x 10 viên; Hộp 05 vỉ x 10 viên; Hộp 10 vỉ x 10 viên	viên	8,800		Công ty Cổ phần Dược phẩ

1

15 Bản ghi mỗi trang Hiển thị từ 1 đến 1/1 bản ghi

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, silicon dioxyd, HPMC 606, PEG 6000 bột mịn, 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, silicon dioxyd, HPMC 606, PEG 6000 bột mịn, 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, silicon dioxyd, HPMC 606, PEG 6000 bột mịn, 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 lành lặn.
- **SITOMET 50/850**: Viên nén hình oval, bao phim màu hồng, hai mặt khum, một mặt có chữ BOSTON, một mặt trơn, cạnh và thành viên lành 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 lành 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 sitaglitin 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 PPARγ (nhóm thuốc thiazolidinedion) 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 PPARγ.
- 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 hydrochlorid.

50 mg sltagliptin/850 mg metformin hydrochlorid.

50 mg sltagliptin/1000 mg metformin hydrochlorid.

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 hydrochlorid, ngày 2 lần. Nếu bệnh nhân không gặp phản ứng có hại đường tiêu hóa và cần phải tăng liều thì có thể chỉnh liều đến 50 mg sitagliptin/1000 mg metformin hydrochlorid ngày 2 lần sau mỗi khoảng thời gian điều trị từ 1 đến 2 tuần.

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 hydrochlorid 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 sulfonylurea

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 sulfonylurea ở bệnh nhân hiện dùng hoặc bắt đầu dùng sulfonylurea nhằm làm giảm nguy cơ hạ đường huyết do sulfonylurea 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 PPARγ (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 hydrochlorid

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 chỉ liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ (eGFR ≥ 60 mL/phút/1,73 m^2).

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 m^2.

Chống chỉ định SITOMET trên bệnh nhân có eGFR dưới 30 mL/phút/1,73 m^2.

Không khuyến cáo khởi đầu điều trị với SITOMET ở bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng 30 – 45 mL/phút/1,73 m^2 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 m^2, 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 m^2 (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 m^2, 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

- Quá mẫn với sitagliptin, metformin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Đái tháo đường không phụ thuộc insulin và/hoặc đái thái đường không ổn định.
- Nhiễm toan chuyển hóa cấp tính hay mạn tính (bao gồm nhiễm toan ceton do đái tháo đường) kèm hôn mê hoặc không, tiền sử nhiễm toan ceton kèm hôn mê hoặc không.
- Bệnh nhân có tiền sử nhiễm toan lactic bất kể có yếu tố dự đoán trước hay không (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).
- Trong trường hợp bệnh nhân có tình trạng tổn thương thận nghiêm trọng (eGFR < 30 mL/phút/1,73 m^2), bệnh thận giai đoạn cuối, bệnh nhân đang lọc máu hoặc khi không biết rõ chức năng thận (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).
- Ngộ độc rượu cấp, nghiện rượu.
- Bệnh nhân đang bị rối loạn chức năng gan nghiêm trọng. Do tình trạng này có liên quan đến một số trường hợp nhiễm toan lactic, không nên dùng SITOMET cho những bệnh nhân có bằng chứng lâm sàng hoặc kết quả xét nghiệm chứng minh bệnh gan.

- Trong các trường hợp trụy tim mạch và các tình trạng bệnh liên quan đến hạ oxy máu như suy tim, suy hô hấp (là những tình trạng liên quan đến sự tăng acid lactic máu).
- Các tình trạng stress như nhiễm trùng nặng, chấn thương hay phẫu thuật và giai đoạn phục hồi sau đó.
- Bệnh nhân đang bị shock hoặc mất nước nghiêm trọng.
- Trong suốt thai kỳ và giai đoạn cho con bú (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).
- 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 m^2 (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 hydrochlorid

Nhiễm toan lactic: Nhiễm toan lactic là biến chứng chuyển hóa hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, có thể xảy ra do tích lũy metformin trong lúc điều trị với SITOMET (sitagliptin phosphat/metformin HCl) có thể gây tử vong khoảng 50% trường hợp. Nhiễm toan lactic cũng có thể xảy ra cùng với một số các tình trạng sinh lý bệnh khác, bao gồm đái tháo đường và bất cứ lúc nào có tình trạng giảm tưới máu mô và giảm oxy trong máu. Nhiễm toan lactic được đặc trưng bởi nồng độ lactat tăng lên trong máu (> 5 mmol/L), giảm pH máu, rối loạn điện giải với khoảng trống anion và tỷ lệ lactat/pyruvat tăng. Khi metformin được xem là nguyên nhân gây nhiễm toan lactic, thường tìm thấy nồng độ metformin trong huyết tương > 5 µg/mL.

Tỷ lệ nhiễm toan lactic được báo cáo rất thấp ở bệnh nhân dùng metformin hydrochlorid (xấp xỉ 0,03 trường hợp/1000 bệnh nhân – năm, với khoảng 0,015 trường hợp tử vong/1000 bệnh nhân – năm). Trong các thử nghiệm lâm sàng với hơn 20.000 bệnh nhân – năm dùng metformin không có báo cáo nào về nhiễm toan lactic. Các trường hợp được báo cáo xảy ra chủ yếu ở bệnh nhân đái tháo đường bị suy thận đáng kể, bao gồm bệnh lý ở thận lẫn giảm tưới máu thận, thường gặp khi có nhiều vấn đề về sức khỏe/phẫu thuật xảy ra cùng lúc và dùng đồng thời nhiều loại thuốc. Bệnh nhân suy tim sung huyết cần điều trị bằng thuốc, đặc biệt là người suy tim sung huyết không ổn định hoặc cấp tính có nguy cơ giảm tưới máu và giảm oxy máu, đều tăng nguy cơ nhiễm toan lactic.

Nguy cơ nhiễm toan lactic tăng theo mức độ suy thận và tuổi tác bệnh nhân. Do đó có thể giảm đáng kể nguy cơ nhiễm toan lactic bằng cách giám sát thường xuyên chức năng thận ở bệnh nhân dùng metformin và dùng liều metformin tối thiểu có hiệu quả. Đặc biệt, nên giám sát cẩn thận chức năng thận khi dùng thuốc ở người cao tuổi. Ngoài ra, nên ngưng dùng metformin ngay khi có bất kỳ tình trạng liên quan đến giảm oxy máu, mất nước hoặc nhiễm trùng hệ thống (sepsis). Do suy giảm chức năng gan có thể hạn chế đáng kể khả năng thải trừ lactat, nên thường tránh dùng metformin ở bệnh nhân có bằng chứng lâm sàng hoặc xét nghiệm về bệnh gan. Bệnh nhân nên cẩn thận tránh uống rượu quá mức khi đang dùng metformin, dù uống trong thời gian ngắn hoặc kéo dài, vì rượu có khả năng làm tăng tác động của metformin hydrochlorid lên chuyển hóa lactat. Ngoài ra, nên ngưng dùng metformin tạm thời trước khi tiêm chất cản quang đường tĩnh mạch và trước khi được phẫu thuật.

Tình trạng khởi đầu nhiễm toan lactic thường không dễ phát hiện và chỉ kèm theo những triệu chứng không đặc hiệu như mệt mỏi, đau cơ, giảm hô hấp, tăng tình trạng buồn ngủ và đau bụng không đặc hiệu. Có thể kèm theo hạ thân nhiệt, hạ huyết áp và loạn chậm nhịp tim kháng trị với tình trạng nhiễm toan rõ rệt hơn. Bệnh nhân và bác sĩ phải biết tầm quan trọng của các triệu chứng này và nên hướng dẫn bệnh nhân thông báo cho bác sĩ ngay nếu chúng xảy ra. Nên ngưng dùng metformin cho đến khi giải quyết khỏi các tình trạng này. Có thể hữu ích khi đo nồng độ các chất điện giải, thể ceton trong huyết thanh, đường huyết, và nếu có chỉ định, đo pH máu, lactat máu, và thậm chí nồng độ metformin trong máu. Một khi bệnh nhân đã dùng ổn định bất kỳ liều nào của metformin, thì các triệu chứng ở đường tiêu hóa thường gặp khi khởi đầu trị liệu có khả năng không liên quan đến thuốc. Những triệu chứng đường tiêu hóa xảy ra về sau có thể do nhiễm toan lactic hoặc các bệnh nghiêm trọng khác.

Nồng độ lactat trong huyết tương tĩnh mạch lúc đói cao hơn mức tối đa cho phép nhưng dưới 5 mmol/L ở bệnh nhân dùng metformin không nhất thiết biểu thị tình trạng nhiễm toan lactic sắp xảy ra mà có thể là do những cơ chế khác, như kiểm soát kém bệnh đái tháo đường hoặc béo phì, vận động thể lực nhiều, hoặc các vấn đề kỹ thuật khi lấy mẫu máu.

Nên nghĩ đến nhiễm toan lactic ở bất kỳ bệnh nhân đái tháo đường có tình trạng nhiễm toan chuyển hóa nhưng không có bằng chứng nhiễm toan ceton (ceton niệu và ceton máu).

Nhiễm toan lactic là tình trạng y khoa khẩn cấp, cần được điều trị tại bệnh viện, cần ngưng dùng metformin ngay khi bệnh nhân bị nhiễm toan lactic và điều trị ngay lập tức bằng các biện pháp nâng đỡ tổng quát. Vì có thể thẩm tách metformin hydrochlorid (với độ thanh lọc đến 170 mL/phút trong điều kiện huyết động học tốt), nên khuyến cáo thẩm phân máu ngay lập tức để điều chỉnh tình trạng nhiễm toan và để loại bỏ lượng metformin tích lũy. Việc điều trị như vậy thường làm mất các triệu chứng và hồi phục ngay lập tức (xem phần *Chống chỉ định*).

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 thiểu 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.

Sử dụng đồng thời các thuốc có thể ảnh hưởng đến chức năng thận hoặc sự thải trừ metformin: Các thuốc dùng đồng thời có khả năng ảnh hưởng đến chức năng thận hoặc làm thay đổi đáng kể huyết động học hoặc có thể cản trở sự thải trừ metformin, như là các thuốc cation được đào thải qua sự bài tiết ở ống thận (xem phần *Tương tác thuốc*).

Chẩn đoán hình ảnh có tiêm nội mạch chất cản quang chưa iod (ví dụ chụp đường niệu có tiêm cản quang, chụp đường mật có tiêm cản quang, chụp động mạch và chụp cắt lớp điện toán (CT) với chất cản quang tĩnh mạch): Tiêm chất cản quang chứa iod vào nội mạch ở những bệnh nhân đang dùng metformin có thể dẫn đến thay đổi chức năng thận cấp tính và gây ra nhiễm toan lactic. Do đó, ngưng metformin trước hoặc tại thời điểm 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 m^2, 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 theo đường động mạch. 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*).

Tình trạng giảm oxy: Trụy tim mạch (sốc) do bất kỳ nguyên nhân nào, suy tim sung huyết cấp, nhồi máu cơ tim cấp và các bệnh lý khác đặc trưng bởi tình trạng giảm oxy máu thường liên quan đến nhiễm toan lactic và cũng có thể gây azote trong máu do nguyên nhân trước thận (tăng nồng độ các chất thải nitơ trong máu). Nên ngưng trị liệu SITOMET ngay nếu xảy ra các biến cố như vậy.

Phẫu thuật: Nên ngưng dùng SITOMET tạm thời khi tiến hành bất kỳ phẫu thuật (ngoại trừ các thủ thuật nhỏ không kèm theo hạn chế thu nạp nước và thức ăn) và chỉ dùng trở lại khi bệnh nhân có thể ăn, uống qua đường miệng và chức năng thận được đánh giá bình thường.

Uống rượu: Rượu đã được biết rõ có khả năng làm tăng tác động của metformin lên sự chuyển hóa lactat. Do đó, nên cảnh báo bệnh nhân không nên uống rượu nhiều trong thời gian ngắn (cấp tính) hoặc kéo dài (mạn tính) trong khi dùng SITOMET.

Tổn thương chức năng gan: Do suy giảm chức năng gan thường liên quan với một số trường hợp nhiễm toan lactic, nên thường tránh dùng SITOMET ở bệnh nhân có bằng chứng lâm sàng hoặc xét nghiệm về bệnh gan.

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 hydroclorid

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 đoạn được đáp ứng ở người. Sitagliptin qua được hàng rào nhau thai ở chuột và thỏ.

Metformin hydrochlorid

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 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 vẫn 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 erugliflozin 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.

Thiazolidinedion: 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 sitaglitin 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, hydroclorothiazid), 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 hydrochlorid

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 glibencalmid được ghi nhận giảm, tuy nhiên biến thiên rất lớn. Vì bản chất dùng chế độ liều dùng 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 ang 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. Cân 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 dùng 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.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Phân loại tần suất: Rất thường gặp (≥ 1/10), thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10), ít gặp (≥ 1/1000 đến < 1/100), hiếm gặp (≥ 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 sỹ hoặc dược sỹ 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 hydrochlorid

Tình trạng sử dụng quá liều metformin hydrochlorid 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 hydrochlorid. 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/mettormin 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: sigtagliptin phosphat – một chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP–4) và metformin hydrochlorid – 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 qua 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-I 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 bình 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 hydrochlorid

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 hydrochlorid

Sinh khả dụng tuyệt đối của viên nén metformin hydrochlorid 500 mg khi đói khoảng 50 – 60%. Những nghiên cứu dùng viên nén metformin hydrochlorid 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 hydrochlorid

Thể tích phân bố biểu kiến của metformin sau khi uống liều duy nhất metformin hydrochlorid 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 hydrochlorid 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 hydrochlorid

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 hydrochlorid

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 hydrochlorid

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 m^2), và tăng khoảng 4 lần ở bệnh nhân suy thận nặng (eGFR < 30 mL/phút/1,73 m^2) 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 hydrochlorid

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 hydrochlorid

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 hydrochlorid

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 hydrochlorid

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 hydrochlorid

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

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

36 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: Số 43, Đường số 8, Khu công nghiệp Việt Nam – Singapore, phường Bình Hòa, thành phố Thuận An, Bình Dương.

ĐT: 02743 769 606, FAX: 02743 769 601

Bình Dương, ngày 13 tháng 03 năm 2023

TỔNG GIÁM ĐỐC

M.S.D.N: 3700844... CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM BOSTON TP. THUẬN AN - T. BÌNH DƯƠNG

LƯƠNG ĐĂNG KHOA