



Viên nén bao phim

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
Không dùng thuốc quá liều chỉ định.
Không dùng thuốc quá hạn dùng ghi trên bao bì.
Đề xa tầm tay trẻ em.

Độc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ.

THÀNH PHẦN

- **Dược chất:**
Sitagliptin 50 mg (*thực dạng sitagliptin phosphate monohydrat*).
- **Tá dược:** Cellulose vi tinh thể 101, natri lauryl sulfat, povidon K30, magnesit stearat, HPMC 615, HPMC 606, titanium dioxide, PEG 6000, oxyd sắt đỏ.

MỘT SỐ SẢN PHẨM

Viên nén hình oval, bao phim màu đỏ, hai mặt lõm và có khắc vạch ngang, cạnh và thành viên lạnh lặn. Có thể bị đôi viên thuốc để uống hoặc để chua liều (nếu cần thiết).

CHỈ ĐỊNH

- *Người lớn:* Sitamibe-M 50/1000 được chỉ định để cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường tyy 2.
- Sitamibe-M 50/1000 được chỉ định như liệu pháp hỗ trợ chế độ ăn kiêng và tập thể dục để cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đang dùng metformin đơn trị liệu với liều dùng nạp tối đa hoặc bệnh nhân đã dùng liệu pháp kết hợp sitagliptin và metformin nhưng chưa kiểm soát tốt đường huyết.
- Sitamibe-M 50/1000 được chỉ định kết hợp với một sulfonylure (trong phác đồ 3 thuốc) như liệu pháp hỗ trợ chế độ ăn kiêng và tập thể dục ở bệnh nhân chưa kiểm soát tốt đường huyết với liều dùng nạp tối đa của metformin và một sulfonylure.
- Sitamibe-M 50/1000 được chỉ định trong phác đồ 3 thuốc kết hợp với một chất chủ vận thụ thể gamma được hoạt hóa bằng chất tăng sinh peroxisom (PPAR γ) (nhóm thuốc thiazolidinedione) như liệu pháp hỗ trợ chế độ ăn kiêng và tập thể dục ở bệnh nhân chưa kiểm soát tốt đường huyết với liều dùng nạp tối đa của metformin và một chất chủ vận PPAR γ .
- Sitamibe-M 50/1000 cũng được chỉ định kết hợp với insulin (trong phác đồ 3 thuốc) như liệu pháp hỗ trợ chế độ ăn kiêng và tập thể dục để cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân chưa kiểm soát tốt đường huyết với liều duy trì của insulin và metformin đơn trị liệu.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều lượng

- Liều dùng Sitamibe-M 50/1000 nên được cá thể hóa trên từng bệnh nhân dựa theo phác đồ hiện tại, hiệu quả và khả năng dung nạp thuốc của bệnh nhân nhưng không vượt quá liều khuyến cáo tối đa là 100 mg sitagliptin/ngày.
- *Người lớn với chức năng thận bình thường (độ lọc cầu thận GFR \geq 90 ml/phút):*

 - *Bệnh nhân chưa kiểm soát tốt đường huyết với liều dùng nạp tối đa metformin đơn trị liệu:* Liều khởi đầu thông thường là 50 mg sitagliptin x 2 lần/ngày (100 mg sitagliptin/ngày) và liều metformin bằng với liều đã sử dụng. Khi kết hợp Sitamibe-M 50/1000 với một sulfonylure, cần giảm liều sulfonylure để giảm nguy cơ hạ đường huyết.
 - *Bệnh nhân chưa kiểm soát tốt đường huyết với liều pháp 2 thuốc kết hợp metformin với liều dùng nạp tối đa và một chất chủ vận PPAR γ :* Liều khởi đầu thông thường là 50 mg sitagliptin x 2 lần/ngày (100 mg sitagliptin/ngày) và liều metformin bằng với liều đã sử dụng.
 - *Bệnh nhân chưa kiểm soát tốt đường huyết với liều pháp 2 thuốc kết hợp insulin và metformin với liều dùng nạp tối đa:* Liều khởi đầu thông thường là 50 mg sitagliptin x 2 lần/ngày (100 mg sitagliptin/ngày) và liều metformin bằng với liều đã sử dụng. Khi kết hợp Sitamibe-M 50/1000 với insulin, cần giảm liều insulin để tránh nguy cơ hạ đường huyết.

- *Bệnh nhân cần tiếp tục chế độ ăn kiêng được khuyến cáo cung cấp đủ lượng carbohydrate hấp thụ trong ngày.*
- *Liều lượng ở một số đối tượng lâm sàng đặc biệt:*

 - *Suy thận:*
Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ (GFR \geq 60 ml/phút). Độ lọc cầu thận (GFR) cần được đánh giá trước khi bắt đầu điều trị với các thuốc có chứa metformin và ít nhất 1 lần/năm sau đó. Ở những bệnh nhân tăng nguy cơ tiến triển

suy thận và người cao tuổi, cần đánh giá chức năng thận thường xuyên hơn (mỗi 3-6 tháng).

- + Liều tối đa hàng ngày của metformin nên được chia thành 2 - 3 lần/ngày. Xem xét các yếu tố lâm sàng nguy cơ nhiễm acid lactic trước khi khởi đầu điều trị với metformin ở bệnh nhân có chỉ số GFR < 60 ml/phút.
- + Trường hợp không có đủ mức liều của Sitamibe-M, nên sử dụng các thuốc đơn lẻ thay vì kết hợp cố định liều.
GFR = 60 - 89 ml/phút: Liều tối đa của sitagliptin là 100 mg/ngày. Liều tối đa của metformin là 3000 mg/ngày, xem xét giảm liều ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.
GFR = 45 - 59 ml/phút: Liều tối đa của sitagliptin là 100 mg/ngày. Liều tối đa của metformin là 2000 mg/ngày, liều khởi đầu tối đa là 1000 mg.
GFR = 30 - 44 ml/phút: Liều tối đa của sitagliptin là 50 mg/ngày. Liều tối đa của metformin là 1000 mg/ngày, liều khởi đầu tối đa là 500 mg. Bệnh nhân đang sử dụng metformin và có GFR giảm xuống dưới 45 ml/phút, đánh giá nguy cơ - lợi ích khi tiếp tục điều trị.
GFR < 30 ml/phút: Liều tối đa của sitagliptin là 25 mg/ngày. Chống chỉ định với metformin.
- *Suy gan:* Không dùng thuốc cho bệnh nhân suy gan.
- *Người cao tuổi:* Vì metformin và sitagliptin đều được thải trừ qua thận, sử dụng thuốc thận trọng ở người cao tuổi. Cần theo dõi chức năng thận để phòng ngừa nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin, đặc biệt ở người cao tuổi.
- *Thẻ em:* An toàn và hiệu quả thuốc ở trẻ em và thanh thiếu niên < 18 tuổi chưa được xác định. Chưa có dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả.
- *Ngưng sử dụng thuốc khi thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang chứa iod:* Trên những bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng từ 30 - 60 ml/phút/1,73 m², bệnh nhân có tiền sử bệnh lý về gan, nghiên cứu quá độ suy tim, hoặc trên những bệnh nhân sẽ sử dụng thuốc cản quang chứa iod qua đường động mạch, ngưng thuốc 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 thuốc nếu chức năng thận ổn định (*xem mục THẬN TRONG VÀ CẢNH BÁO*).

Cách dùng

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

CHÔNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với metformin, sitagliptin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Nhiễm toan chuyển hóa cấp tính (bao gồm nhiễm toan acid lactic, nhiễm toan ceton do đái tháo đường).
- Trên nền mề do đái tháo đường.
- Suy thận nặng (GFR < 30 ml/phút).
- Các tình trạng cấp tính có nguy cơ làm thay đổi chức năng thận như: mất nước, nhiễm khuẩn nặng, sốt, tăng trong lòng mạch chất cản quang chứa iod.
- Bệnh cấp tính hoặc mạn tính có thể dẫn tới giảm oxy ở mô như: suy tim, suy hô hấp, mới bị nhồi máu cơ tim gần đây, sốc.
- Suy gan.
- Nhiễm độc rượu cấp tính, nghiện rượu.
- Phụ nữ cho con bú.

THẬN TRONG VÀ CẢNH BÁO

Không nên dùng thuốc cho bệnh nhân đái tháo đường tyy 1 và không được dùng thuốc để điều trị nhiễm toan ceton do đái tháo đường.
Viêm tụy cấp:
Sử dụng chất ức chế DPP-4 liên quan đến viêm tụy cấp. Bệnh nhân cần được thông báo về các triệu chứng đặc trưng của viêm tụy cấp bao gồm: đau bụng dữ dội và kéo dài. Tình trạng này sẽ hết khi ngưng dùng sitagliptin (có hoặc không có điều trị hỗ trợ), nhưng một số trường hợp viêm tụy cấp có thể tái phát hoặc xuất huyết và/hoặc tử vong đã được báo cáo. Nếu nghi ngờ viêm tụy, ngưng sử dụng sitagliptin và các thuốc có thể liên quan khác, đồng thời không nên sử dụng lại sitagliptin khi được xác định là viêm tụy cấp. Cần thận trọng với bệnh nhân có tiền sử viêm tụy.
Nhiễm toan acid lactic:
Quá trình giảm sắt hầu mai đã ghi nhận những ca nhiễm acid lactic liên quan đến metformin, bao gồm cả trường hợp tử vong, giảm thân nhiệt, tụt huyết áp, loạn nhịp chậm kéo dài. Nhiễm acid lactic, một biến chứng chuyển hóa rất hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, thường xảy ra khi suy giảm chức năng thận cấp tính hoặc bệnh tim mạch hoặc nhiễm trùng huyết. Sự tích lũy metformin xảy ra khi suy giảm chức năng thận cấp tính và làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic. Khởi phát của tình trạng

nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin thường không dễ phát hiện, kèm theo các triệu chứng không điển hình như khó chịu, đau cơ, suy hô hấp, lơ mơ và đau bụng. Nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin được đặc trưng bằng nồng độ lactat trong máu tăng (> 5 mmol/l), tăng khoảng trống anion (không có bằng chứng ceto niệu hoặc ceto máu), tăng tỷ lệ lactat/pyruvat và nồng độ metformin huyết tương nói chung tăng > 5 μ g/ml.

Trong trường hợp mất nước (tiêu chảy hoặc nôn mửa mức độ nặng, sốt hoặc giảm lượng nước uống), khuyến cáo ngưng sử dụng metformin tạm thời và liên hệ với bác sỹ. Các thuốc có thể làm suy giảm chức năng thận (thuốc chống tăng huyết áp, thuốc lợi tiểu và NSAID) nên được bắt đầu thận trọng ở bệnh nhân đã được điều trị với metformin. Các yếu tố nguy cơ gây nhiễm acid lactic khác bao gồm uống quá nhiều rượu, suy gan, đái tháo đường không được kiểm soát đầy đủ, nhiễm toan ceton, nhìn ăn kéo dài, \geq 65 tuổi, có thực hiện phẫu thuật sử dụng thuốc cản quang, phẫu thuật và thực hiện các thủ thuật khác, tình trạng giảm oxy hít vào (suy tim sung huyết cấp) cũng như sử dụng đồng thời các thuốc có thể gây nhiễm acid lactic. Các biện pháp giảm thiểu nguy cơ và xử trí nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao được trình bày chi tiết trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc (*xem mục LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG, CHÔNG CHỈ ĐỊNH, THẬN TRONG VÀ CẢNH BÁO, TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỬA THUỐC*).

Nếu nghi ngờ bị nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin, nên ngưng sử dụng metformin, nhanh chóng đưa bệnh nhân đến bệnh viện và tiến hành các biện pháp xử trí. Ở những bệnh nhân đã điều trị với metformin đã được chẩn đoán hoặc nghi ngờ có khả năng cao nhiễm toan acid lactic, khuyến cáo nhanh chóng lọc máu để điều chỉnh tình trạng nhiễm toan và loại bỏ phần metformin đã bị tích lũy (metformin hydrochlorid có thể thẩm tách được với độ thanh thải 170 ml/phút trong điều kiện huyết động học tốt). Lọc máu có thể làm đảo ngược triệu chứng và hội phực. Bác sỹ hướng dẫn cho bệnh nhân và người nhà về các triệu chứng của nhiễm toan acid lactic và nêu những triệu chứng này xảy ra, cần ngưng thuốc và báo cáo những triệu chứng này cho bác sỹ.

Đối với một số ít làm tăng nguy cơ nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin, những khuyến cáo nhằm giúp giảm thiểu nguy cơ và xử trí tình trạng nhiễm toan acid lactic liên quan đến nhiễm toan acid lactic, cụ thể như sau:
Suy thận: Những ca nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin trong quá trình giám sát thuốc hầu như xảy ra chủ yếu trên những bệnh nhân suy thận nặng. Nguy cơ tích lũy metformin và nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin tăng theo mức độ nghiêm trọng của suy thận vì metformin được thải trừ chủ yếu qua thận. Khuyến cáo làm sáng tỏ trên chức năng thận của bệnh nhân bao gồm:
+ Thử thấp đứ hiệu về eGFR ít nhất 1 lần/năm ở tất cả bệnh nhân sử dụng metformin.
+ Ở bệnh nhân có khả năng tăng nguy cơ suy thận (người cao tuổi), chức năng thận nên được đánh giá thường xuyên hơn.
+ Ở bệnh nhân đang sử dụng metformin và có eGFR giảm xuống < 45 ml/phút/1,73 m², đánh giá nguy cơ - lợi ích của việc tiếp tục phác đồ.
+ *Tương tác thuốc:* Sử dụng đồng thời metformin với một số thuốc có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin: bệnh nhân sử dụng chức năng thận dẫn tới những thay đổi đáng kể về mật huyết động, ảnh hưởng tới cân bằng acid - base hoặc làm tăng tích lũy metformin. Vì vậy, cần nhắc theo dõi bệnh nhân thường xuyên hơn.

Bệnh nhân \geq 65 tuổi: Nguy cơ nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin tăng theo tuổi vì bệnh nhân cao tuổi có khả năng bị suy gan, suy thận, suy tim cao hơn những bệnh nhân trẻ tuổi. Cần đánh giá chức năng thận thường xuyên hơn đối với bệnh nhân lớn tuổi.
Thực hiện các xét nghiệm chẩn đoán có sử dụng thuốc cản quang: Thêm thuốc cản quang vào nội mạch ở những bệnh nhân đang điều trị với metformin có thể dẫn tới suy thận cấp tính và gây nhiễm toan acid lactic. Ngưng sử dụng metformin trước hoặc tại thời điểm thực hiện chiếu chụp có sử dụng thuốc cản quang có chứa iod ở những bệnh nhân có eGFR = 30 - 60 ml/phút/1,73 m², nhưng bệnh nhân có tiền sử suy gan, nghiện rượu, suy tim hoặc những bệnh nhân sẽ sử dụng thuốc cản quang chứa iod theo đường động mạch. Đánh giá lại eGFR 48 giờ sau khi chiếu chụp và sử dụng lại metformin nếu chức năng thận ổn định.

Phân phối hoặc các thụ thể khác: Sự lưu giữ thực ăn và dịch trong quá trình phẫu thuật hoặc thực hiện các thủ thuật khác có thể làm tăng nguy cơ giảm thể tích, tụt huyết áp và suy thận. Nên tuân thủ hướng dẫn sử dụng metformin khi bệnh nhân bị giới hạn lượng thực ăn và dịch nạp vào. Ngưng sử dụng metformin tại thời điểm phẫu thuật gây mê toàn thân, gây tê tủy sống hoặc ngoài màng cứng. Có thể dùng thuốc trợ lại ít nhất 48 giờ sau phẫu thuật hoặc sau khi bắt đầu lại sự nuôi dưỡng qua đường tiêu hóa với điều kiện chức năng thận đã được đánh giá lại và ổn định.

Tình trạng giảm oxy hít vào: Quá trình theo dõi nhà máy đã ghi nhận một số ca nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin xảy ra trong bệnh cảnh suy tim sung huyết cấp (đặc biệt khi có kèm theo giảm tưới máu và giảm oxy huyết). Tryc tìm mạch (sốc), nhồi máu cơ tim cấp, nhiễm khuẩn huyết và các bệnh lý khác liên quan đến giảm oxy huyết có mối liên quan với nhiễm toan acid lactic và cũng có thể

gây mất huyết trước thán. Khi những biến cố này xảy ra, ngưng metformin.
Uống rượu: Rượu có khả năng ảnh hưởng đến tác động của metformin lên chuyển hóa lactat và từ đó có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin. Cảnh báo bệnh nhân không uống rượu khi sử dụng metformin.
Suy gan: Bệnh nhân suy gan có thể tiến triển thành nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin do suy giảm thải trừ lactat dẫn tới tăng nồng độ lactat trong máu. Vì vậy tránh sử dụng metformin trên những bệnh nhân đã được chẩn đoán bệnh gan thông qua bằng chứng xét nghiệm hoặc lâm sàng.
Hạt nhân tăng trưởng:
Bệnh nhân sử dụng thuốc kết hợp với một sulfonylure hoặc insulin có nguy cơ hạ đường huyết. Vì vậy, cần xem xét giảm liều sulfonylure hoặc insulin.

Phản ứng quá mẫn:
Các báo cáo hậu mẫn về các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng ở bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin đã được báo cáo, bao gồm: sốc phản vệ, phù mạch, các tình trạng bong tróc da, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson. Phản ứng quá mẫn khởi phát trong vòng 3 tháng đầu sau khi bắt đầu điều trị, một số báo cáo là bắt đầu ngay sau liều điều trị đầu tiên. Nếu nghi ngờ phản ứng quá mẫn, cần ngưng thuốc ngay, đánh giá các nguyên nhân tiềm tàng khác và sử dụng liệu pháp điều trị thay thế (*xem mục TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN*).

Bệnh da bong nước (pemphigoid):
Đã có báo cáo hậu mẫn về bệnh da bong nước (pemphigoid) ở bệnh nhân đang thuốc ức chế DPP-4, bao gồm sitagliptin. Nếu nghi ngờ mắc da bong nước (pemphigoid), ngưng thuốc ngay.
Thay đổi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân đái tháo đường tyy 2 đã được kiểm soát trước đó:
Nếu bệnh nhân đái tháo đường tyy 2 đã được kiểm soát tốt trước đó với Sitamibe-M 50/1000 lại có kết quả xét nghiệm bất thường hoặc bệnh lý lâm sàng (đặc biệt bệnh không rõ ràng và khó xác định), nên đánh giá kỹ thời để tìm bằng chứng nhiễm toan ceton hoặc nhiễm toan acid lactic. Nên đánh giá các chất điện giải và thể ceton trong huyết thanh, đường huyết, và nua chn, pH máu, lactat, pyruvat và nồng độ metformin trong máu. Phải ngưng thuốc ngay và bắt đầu các biện pháp điều trị phù hợp khác nếu xảy ra tình trạng nhiễm toan ở một trong hai dạng xảy ra.

SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ mang thai

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

Phụ nữ cho con bú

Chưa có nghiên cứu trên động vật cho con bú được tiến hành với kết hợp thuốc sitagliptin và metformin. Trong các nghiên cứu trên chuột công bố với từng được chất cho thấy cả sitagliptin và metformin đều bài tiết qua sữa. Ở người, metformin được bài tiết vào sữa mẹ với lượng nhỏ. Chưa có thông tin về việc sitagliptin có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Vì vậy, không được sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú.
ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC ĐỐI VỚI CÔNG VIỆC
Thuốc không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc vì có nguy cơ mất và buồn ngủ đã được báo cáo với sitagliptin. Ngoài ra, bệnh nhân cần được cảnh báo về nguy cơ hạ đường huyết khi dùng thuốc kết hợp với một sulphonylure hoặc với insulin.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỬA THUỐC

Tương tác của thuốc

- Kết hợp đa liều sitagliptin (50 mg x 2 lần/ngày) và metformin (1000 mg x 2 lần/ngày) không làm thay đổi có ý nghĩa được động học của sitagliptin hoặc metformin ở bệnh nhân đái tháo đường tyy 2.
- Nghiên cứu về tương tác được động học của thuốc chứa được thực hiện, các nghiên cứu chỉ được thực hiện trên các thuốc chất riêng lẻ: sitagliptin và metformin.
- *Kết hợp không được khuyến cáo:*
Rượu: Nhiễm độc rượu làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic, đặc biệt trong các trường hợp nhn ăn, suy dinh dưỡng hoặc suy gan.
- *Chất cản quang có chứa iod:* Phải ngưng thuốc trước hoặc tại thời điểm thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh. Đánh giá lại chức năng thận 48 giờ sau khi chiếu chụp và sử dụng lại thuốc nếu chức năng thận ổn định.
- *Kết hợp cần thận trọng:*
Một số thuốc có thể ảnh hưởng không tốt đến chức năng thận, làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic, như thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), bao gồm các chất ức chế chọn lọc cyclo-oxygenase (COX) II, thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và thuốc lợi tiểu, đặc biệt là thuốc lợi tiểu quaa. Khi bắt đầu hoặc đang sử dụng các thuốc này kết hợp với metformin, cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận.

Thuốc cần thiếp vào hệ thống vận chuyển ở ống thận liên quan đến sự thay thế *metformin ở thận (như chất vận chuyển cationic hữu cơ-2 (OCT-2)/ chất ức chế bài xuất chất độc và đa thuốc (MATE) như ranolazine, vandetanib, dolisugravir, và cimetidine)*. Sự dùng thuốc kết hợp với các thuốc này có thể làm tăng phơi nhiễm metformin toàn thân, tăng nguy cơ nhiễm toan acid lactic. Cần xem xét lợi ích và nguy cơ trước khi kết hợp. Theo dõi và kiểm soát chặt chẽ đường huyết, điều chỉnh liều trong khoảng liều khuyến cáo và xem xét thay đổi liều pháp điều trị dài hạn đường khi kết hợp với các thuốc này.

Glucocorticoid (dùng tại chỗ hoặc toàn thân), chất chủ vận beta-2, và các thuốc trị tiểu đường khác (như insulin, các thuốc hạ đường huyết nội tại. Bệnh nhân cần được thông báo và theo dõi đường huyết thường xuyên, đặc biệt khi bắt đầu điều trị với các thuốc này. Nếu cần thiết, nên điều chỉnh liều thuốc chống tăng đường huyết trong quá trình điều trị với các thuốc này và khi ngưng điều trị.

Thuốc ức chế men chuyển: Có thể làm giảm đường huyết. Nếu cần thiết, nên điều chỉnh liều các thuốc chống tăng đường huyết trong quá trình điều trị với các thuốc này và khi ngưng điều trị.

Ảnh hưởng của thuốc kết hợp lên sitagliptin:

Dữ liệu lâm sàng và *in vitro* được mô tả dưới đây cho thấy nguy cơ tương tác có ý nghĩa lâm sàng khi kết hợp với các thuốc khác là thấp. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy enzym chủ yếu chuyển hóa sitagliptin là CYP3A4, với sự hỗ trợ của CYP2C8. Ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, chuyển hóa qua CYP3A4 đóng vai trò nhỏ trong việc thanh thải sitagliptin. Chuyển hóa có thể đóng vai trò quan trọng trong việc thải trừ sitagliptin ở bệnh nhân suy thận nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối. Vì vậy, các chất ức chế mạnh CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, ritonavir, clarithromycin) có thể ảnh hưởng đến được động học của sitagliptin ở bệnh nhân suy thận nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối. Tác dụng của các chất ức chế mạnh CYP3A4 trong suy thận chưa được đánh giá trên nghiên cứu lâm sàng.

In vitro, sitagliptin là chất nền cho P-glycoprotein và chất vận chuyển anion hữu cơ-3 (OAT3). Probencicid ức chế vận chuyển sitagliptin qua trung gian OAT3 *in vitro*, mặc dù nguy cơ tương tác có ý nghĩa lâm sàng thấp. Việc kết hợp với các chất ức chế OAT3 chưa được đánh giá trên *in vitro*.

Ciclosporin: Trong một nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của ciclosporin (một chất ức chế P-glycoprotein mạnh) đối với được động học của sitagliptin cho thấy: dùng đồng thời liều duy nhất sitagliptin 100 mg và ciclosporin 600 mg đường uống làm tăng AUC và C_{max} của sitagliptin tương ứng khoảng 29% và 68%. Những thay đổi về được động học này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng. Độ thanh thải thận của sitagliptin thay đổi không có ý nghĩa. Do đó, các tương tác với các chất ức chế P-glycoprotein khác không có ý nghĩa lâm sàng.

Ảnh hưởng của sitagliptin lên các thuốc khác:

Digoxin: Sitagliptin ít ảnh hưởng đến nồng độ digoxin trong huyết tương. Sau khi dùng đồng thời 0,25 mg digoxin với 100 mg sitagliptin mỗi ngày trong 10 ngày, giá trị AUC huyết tương của digoxin tăng bình bình 11%, và C_{max} trung bình tăng 18%. Không nên điều chỉnh liều digoxin. Tuy nhiên, bệnh nhân có nguy cơ nhiễm độc digoxin nên được theo dõi khi dùng đồng thời với sitagliptin.

Dữ liệu *in vitro* cho thấy sitagliptin không ức chế hoặc cảm ứng hệ enzym CYP450. Trong các nghiên cứu lâm sàng, sitagliptin ảnh hưởng không có ý nghĩa đến được động học của metformin, glyburid, simvastatin, rosiglitazone, warfarin, hoặc thuốc tránh thai đường uống, cung cấp các bằng chứng trên *in vitro* cho thấy khả năng gây ra tương tác thấp với các chất nền của CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 và các chất vận chuyển cationic hữu cơ. Sitagliptin có thể ức chế nhẹ P-glycoprotein trên *in vitro*.

Tương kỵ của thuốc

Không áp dụng.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các phản ứng có hại nghiêm trọng đã được báo cáo bao gồm viêm tụy và phản ứng quá mẫn. Hạ đường huyết đã được báo cáo khi kết hợp với sulfonylure (13,8%) và insulin (10,9%).

Sitagliptin và metformin:

Các tác dụng không mong muốn được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1.000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10.000 ≤ ADR < 1/1.000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10.000) và không rõ tần suất (tần suất không được tính được từ dữ liệu sẵn có).

Màu và hệ bạch huyết: Giám tiêu cứu (hiếm gặp).

Hệ miễn dịch: Phản ứng quá mẫn, bao gồm phản ứng phản vệ (không rõ tần suất).

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ đường huyết (thường gặp).

Thận kinh: Buồn ngủ (ít gặp).

Hô hấp: Bệnh phổi kẽ (không rõ tần suất).

Thận khác: Buồn nôn, nôn, đầy hơi (thường gặp). Tiêu chảy, táo bón, đau bụng trên (ít gặp). Viêm tụy cấp, viêm tụy hoại tử, xuất huyết có thể gây tử vong (không rõ tần suất).

Da và mô dưới da: Ngứa (ít gặp). Phù mạch, phát ban, nổi mề đay, viêm mạch máu da, viêm tắc da bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, bệnh da bong nước (pemphigoid) (không rõ tần suất).

Cơ xương: Đau khớp, đau cơ, đau tay chi, đau lưng, bệnh khớp (không rõ tần suất). **Thận và tiết niệu:** Suy giảm chức năng thận, suy thận cấp (không rõ tần suất).

Mô tả một số tác dụng không mong muốn:

Một số phản ứng bất lợi đã được quan sát thường xuyên hơn trong các nghiên cứu khi sử dụng kết hợp sitagliptin và metformin với các sản phẩm thuốc điều trị dài hạn đường khác so với các nghiên cứu về sitagliptin và metformin đơn trị liệu, bao gồm: hạ đường huyết (rất thường gặp với sulfonylure hoặc insulin), táo bón (thường gặp với sulfonylure), phù ngoại biên (thường gặp với pioglitazone), đau đầu và khô miệng (ít gặp với insulin).

Sitagliptin:

Trong các nghiên cứu đơn trị liệu dùng sitagliptin 100 mg/lần/ngày so với giả dược, các phản ứng bất lợi được báo cáo là đau đầu, hạ đường huyết, táo bón và chóng mặt. Tiêu chảy, đau bụng và chán ăn xảy ra thường xuyên nhất khi khởi đầu điều trị và tự hết trong hầu hết các trường hợp.

Các tác dụng không mong muốn khác liên quan đến metformin bao gồm: vi kim loại (thường gặp); nhiễm toan acid lactic; rối loạn chức năng gan, viêm gan, nổi mề đay, buồn nôn và ngứa (rất hiếm gặp). Điều trị lâu dài với metformin có liên quan đến giảm hấp thu Vitamin B12, hiếm khi dẫn đến tình trạng thiếu vitamin B12 có ý nghĩa lâm sàng (như thiếu máu nguyên hồng cầu không lồ).

Hướng dẫn xử trí tác dụng không mong muốn:
Ngưng thuốc và liên hệ với bác sĩ ngay lập tức nếu xuất hiện các triệu chứng của nhiễm toan acid lactic (nôn, đau bụng, chuột rút, mệt mỏi, khó thở, giảm thân nhiệt và nhịp tim), vì nguy cơ dẫn đến hôn mê.
Nếu gặp phải bất kỳ tác dụng không mong muốn nào, kể cả những tác dụng không mong muốn không được liệt kê ở mục này, hãy thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ.

QUẢ LIỆU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Sitagliptin: Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát ở người khỏe mạnh dùng liều duy nhất 800 mg sitagliptin, sự tăng tối thiểu khoảng QT hiệu chỉnh (QTc) nhưng không có ý nghĩa trên lâm sàng đã được quan sát thấy. Chưa có kinh nghiệm với liều trên 800 mg trong các nghiên cứu lâm sàng. Trong nghiên cứu đa liều pha I, không có phản ứng bất lợi liên quan đến sitagliptin với mức liều lên đến 600 mg/ngày trong 10 ngày và 400 mg/ngày trong 28 ngày.

Metformin: Quả liều nặng metformin (hoặc có kèm theo các yếu tố nguy cơ nhiễm toan acid lactic) có thể dẫn đến nhiễm toan acid lactic là một trường hợp cấp cứu y khoa phải được điều trị tại bệnh viện.
Cách xử trí
Sitagliptin: Trong nghiên cứu lâm sàng, khoảng 13,5% mức liều đã được loại bỏ nhờ thẩm tách máu trong 3 – 4 giờ. Thẩm tách máu kéo dài có thể xem xét nếu phù hợp. Chưa rõ sitagliptin có thể loại bỏ qua thẩm phân phúc mạc hay không.
Metformin: Phương pháp hiệu quả nhất để loại bỏ lactat và metformin là thẩm tách máu.

Trong trường hợp quá liều, sử dụng các biện pháp hỗ trợ thông thường như loại bỏ lượng được chứa không được hấp thu trong đường tiêu hóa, theo dõi bệnh nhân trên lâm sàng (bao gồm điện tâm đồ) và điều trị hỗ trợ nếu cần.

DUYỆC LỰU CHỌC

Phân loại được lý: Thuốc điều trị dài hạn đường; kết hợp các thuốc hạ đường huyết đường uống.

MAATC: A10BD07.

Cơ chế tác dụng

Simenb-*M 50/1000* kết hợp hai thuốc chống tăng đường huyết với cơ chế tác dụng bổ sung để cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân dài hạn đường tụy 2: metformin phosphat – một chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) và sitagliptin hydrochlorid – một thuốc nhóm biguanid.

Sitagliptin:

Sitagliptin thuộc nhóm thuốc trị tăng đường huyết đường uống có tác dụng ức chế mạnh và chọn lọc cao với enzym dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) trong điều trị dài hạn đường tụy 2. Chất ức chế DPP-4 có tác dụng làm tăng nồng độ các hormon incretin. Thông qua ức chế enzym DPP-4, sitagliptin làm tăng nồng độ của 2 hormon incretin có hoạt tính: peptid giống glucagon-1 (*glucagon-like peptide-1: GLP-1*) và polypeptid kích thích tiết insulin phụ thuộc glucose (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide: GIP*). Các hormon incretin là thành phần của hệ thống nội sinh tham gia vào điều hòa sinh lý cân bằng nội mô glucose. Khi nồng độ glucose trong máu ở mức bình thường hoặc tăng cao, GLP-1 và GIP làm tăng tổng hợp và phóng thích insulin từ tế bào beta tuyến tụy. GLP-1 cũng làm giảm tiết glucagon từ tế bào alpha tuyến tụy dẫn đến giảm sản xuất glucose tại gan. Khi glucose trong máu thấp, GLP-1 không kích thích tiết insulin và không ức chế bài tiết glucagon. Sitagliptin là một chất ức chế mạnh và chọn lọc cao enzym DPP-4 và không ức chế các enzym DPP-8 hoặc DPP-9 ở nồng độ điều trị. Sitagliptin khác cấu trúc hóa học và tác dụng dược lý với các chất tương tự GLP-1, insulin, sulfonylure hoặc các meglitinid, biguanid, chất chủ vận PPARγ, chất ức chế alpha

Trong một nghiên cứu kéo dài 2 ngày trên người khỏe mạnh, dùng sitagliptin đơn trị liệu làm tăng nồng độ GLP-1 có hoạt tính, trong khi đó dùng metformin đơn trị liệu làm tăng cả GLP-1 có hoạt tính và tổng số GLP-1 đến mức tương ứng. Kết hợp sitagliptin và metformin giúp tăng thêm nồng độ GLP-1 có hoạt tính. Sitagliptin làm tăng nồng độ GIP có hoạt tính còn metformin thì không.

Metformin:

Metformin là một biguanid có tác dụng chống tăng đường huyết, làm giảm nồng độ glucose trong huyết tương khi đói và sau khi ăn. Metformin không kích thích giải phóng insulin và do đó không gây ra tác dụng hạ đường huyết.

+ Giảm sản xuất glucose ở gan bằng cách ức chế sản tạo đường và phân hủy glycogen.

+ Tại cơ, gia tăng sự nhạy cảm của insulin, cải thiện sự hấp thu và sử dụng glucose ở ngoại biên.

+ Làm chậm hấp thu glucose ở ruột.

+ Metformin kích thích tổng hợp glycogen ở tế bào bằng cách tác động lên enzym glycoxin synthase.
Metformin gia tăng khả năng vận chuyển của tất cả các chất vận chuyển glucose qua màng (GLUT-1 và GLUT-4).

DUYỆC ĐỘNG HỌC

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

Sitagliptin:

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

Giá trị AUC của sitagliptin tương tự liên dùng: Tuy nhiên tình liên không áp dụng cho giá trị C_{max} và C_{min} (C_{min} tăng theo tỷ lệ liên cao hơn và C_{max} tăng theo tỷ lệ liên thấp hơn).

Phân bố: Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định sau khi dùng sitagliptin liều 100 mg đường tĩnh mạch trên người khỏe mạnh là khoảng 198 lít. Tỷ lệ sitagliptin gắn kết thuận nghịch với protein huyết tương thấp (38%).
Chuyển hóa: Sitagliptin được đào thải chủ yếu trong nước tiểu ở dạng không biến đổi và một phần nhỏ qua con đường chuyển hóa. Gần 79% sitagliptin được đào thải trong nước tiểu ở dạng không thay đổi.
Sau khi uống 1 liều sitagliptin có đánh dấu C¹⁴, khoảng 16% chất có tính phóng xạ được bài tiết dưới dạng các chất chuyển hóa của sitagliptin. Sáu chất chuyển hóa được phát hiện ở nồng độ vết và được cho là không liên quan đến hoạt tính ức chế DPP-4 huyết tương của sitagliptin. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy enzym chủ yếu chịu trách nhiệm cho sự chuyển hóa hạn chế của sitagliptin là CYP3A4, với sự góp phần của CYP2C8.

Dữ liệu *in vitro* cho thấy sitagliptin không ức chế các enzym CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 hoặc 2B6 và không hoạt hóa các enzym CYP3A4, CYP1A2.
Thải trừ: Ở người khỏe mạnh, sau khi uống sitagliptin có đánh dấu C¹⁴, khoảng 100% chất có tính phóng xạ được thải trừ trong phân (13%) hoặc trong nước tiểu (87%) trong vòng 1 tuần sau khi dùng thuốc. Thời gian bán thải sau khi uống liều sitagliptin 100 mg khoảng 12,4 giờ. Sitagliptin chỉ tích lũy một lượng tối thiểu khi dùng đa liều. Độ thanh thải thận khoảng 350 ml/phút.
Sitagliptin được đào thải chủ yếu qua thận với sự bài tiết chủ động qua ống thận. Sitagliptin là chất nền cho chất vận chuyển anion hữu cơ 3 ở người (*Human organic anion transporter-3: hOAT-3*), là chất có thể tham gia thải trừ sitagliptin qua thận. Sự liên quan lâm sàng của hOAT-3 trong việc vận chuyển sitagliptin chưa được thiết lập. Sitagliptin cũng là chất nền của P-glycoprotein (chất có thể tham gia vào quá trình đào thải sitagliptin qua thận). Tuy nhiên cyclosporin, một chất ức chế P-glycoprotein, không làm giảm độ thanh thải của sitagliptin qua thận. Sitagliptin không phải là chất nền cho chất vận chuyển OCT2 hoặc OAT1 hoặc PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptin không ức chế sự vận chuyển qua trung gian OAT3 (nồng độ ức chế IC50 là 160 μM) hoặc P-glycoprotein (nồng độ ức chế IC50 lên đến 250 μM) ở nồng độ điều trị trong huyết tương. Trong một nghiên cứu lâm sàng chỉ ra sitagliptin có ảnh hưởng nhỏ đến nồng độ của digoxin trong huyết tương, cho thấy sitagliptin có thể gây ức chế nhẹ P-glycoprotein.

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

Dược động học của sitagliptin nhìn chung giống nhau ở người khỏe mạnh và bệnh nhân dài hạn đường tụy 2.
Suy thận: Một nghiên cứu mô, liều đơn đã được tiến hành để đánh giá được động học của sitagliptin (liều 50 mg) ở bệnh nhân suy thận mạn tính với các mức độ khác nhau, so với người khỏe mạnh. Nghiên cứu bao gồm các bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình và nặng, cũng như các bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối cần thẩm tách máu. Ngoài ra, những ảnh hưởng của suy thận trên được động học của sitagliptin ở bệnh nhân dài hạn đường tụy 2 và suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng (bao gồm cả bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối) được đánh giá bằng các phân tích được động học quần thể.

So với người khỏe mạnh, giá trị AUC huyết tương của sitagliptin tăng khoảng 1,2 lần ở bệnh nhân suy thận nhẹ (60 ≤ GFR < 90 ml/phút) và 1,6 lần ở bệnh nhân suy thận trung bình (45 ≤ GFR < 60 ml/phút). Giá trị AUC tăng không có ý nghĩa lâm sàng trên không khi thiết phải điều chỉnh liều ở những bệnh nhân này.

Giá trị AUC huyết tương của sitagliptin tăng khoảng 2 lần ở bệnh nhân suy thận trung bình (30 ≤ GFR < 45 ml/phút), và tăng khoảng 4 lần ở bệnh nhân suy thận nặng (GFR < 30 ml/phút), kể cả các bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối cần thẩm tách máu. Thẩm tách máu giúp loại bỏ 13,5% sitagliptin sau 3 – 4 giờ thẩm tách kể từ thời điểm 4 giờ sau khi uống thuốc. Ở bệnh nhân suy thận có GFR < 45 ml/phút, để đạt được nồng độ sitagliptin trong huyết tương tương tự bệnh nhân có chức năng thận bình thường, nên dùng liều thấp hơn (*xem mục LIỆU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG*).

Suy gan: Không cần điều chỉnh liều với bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (điểm số Child-Pugh ≤ 9). Không có kinh nghiệm trên lâm sàng đối với bệnh nhân suy gan nặng (điểm số Child-Pugh > 9). Tuy nhiên, do sitagliptin chủ yếu được thải trừ qua thận, do đó suy gan nặng không ảnh hưởng đến được động học của sitagliptin.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều theo tuổi. Tuổi không có tác động có ý nghĩa lâm sàng lên được động học của sitagliptin dựa trên dữ liệu phân tích được động học dựa số pha I và pha II. Người cao tuổi (65 – 80 tuổi) có nồng độ sitagliptin trong huyết tương cao hơn xấp xỉ 19% so với những người trẻ hơn.
Trẻ em: Chưa có nghiên cứu với sitagliptin được thực hiện trên trẻ em.

Các đối tượng đặc biệt khác: Không cần thiết điều chỉnh liều sitagliptin theo giới tính, chủng tộc, hoặc chỉ số khối cơ thể (BMI). Những đặc điểm này tác động không có ý nghĩa lâm sàng lên được động học của sitagliptin dựa trên phân tích tổng hợp dữ liệu được động học pha I và phân tích được động học quần thể của pha I và pha II.

Metformin:

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

Sau khi uống, sự hấp thu metformin bão hòa và không hoàn toàn. Người ta cho rằng được động học hấp thu metformin là không tuyến tính. Ở liều metformin và chế độ dùng thuốc thông thường, nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 24 – 48 giờ và thường dưới 1 μg/ml. Trong thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, C_{max} không vượt quá 5 μg/ml, ngay ở liều tối đa.
Thức ăn làm giảm mức độ và tốc độ hấp thu metformin. Sau khi dùng liều 850 mg, C_{max} trong huyết tương giảm 40%, AUC giảm 25% và T_{max} kéo dài thêm 35 phút. Y nghĩa lâm sàng của những trị số suy giảm này chưa được biết rõ.

Phân bố: Metformin liên kết với protein huyết tương không đáng kể. Metformin cũng phân bố vào trong hồng cầu. Nồng độ đỉnh trong máu thấp hơn trong huyết tương và xuất hiện vào trong hồng cầu. Thời gian bán rã ngắn. Tế bào hồng cầu có thể đại diện cho ngăn phân bố thứ cấp. Thể tích phân bố (V_d) trung bình từ 63 – 276 l.
Chuyển hóa: Metformin được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu. Không có chất chuyển hóa nào được tìm thấy ở người.

Thải trừ: Độ thanh thải qua thận của metformin > 400 ml/phút, cho thấy metformin được đào thải qua lọc cầu thận và bài tiết ở ống thận. Sau khi uống thuốc, thời gian bán thải biểu kiến là khoảng 6,5 giờ.
Khi chức năng thận bị suy giảm, độ thanh thải thận giảm theo tỷ lệ với độ thanh thải của creatinin và vì thế kéo dài thời gian bán thải của metformin, dẫn đến tăng nồng độ metformin trong huyết tương.

QUY CÁCH DÙNG GÓI

- Hộp 03 vỉ x 05 viên nén bao phim. VI Bám A/VI.
- Hộp 05 vỉ x 05 viên nén bao phim. VI Bám A/VI.
- Hộp 10 vỉ x 05 viên nén bao phim. VI Bám A/VI.

BẢO QUẢN

Nơi khô, dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

24 tháng (kể từ ngày sản xuất).

TÊN CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tên chuẩn cơ sở.



Cơ sở sản xuất

CÔNG TY TNHH LIÊN DOANH

HASAN - DERMAPHARM

Lô B, Đường số 2, KCN Đông An, Bình Dương, Việt Nam