

ONGLYZA® 2.5 mg, 5 mg
Saxagliptin
Viên nén bao phim

THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

Onglyza 2,5 mg
Mỗi viên nén bao phim chứa 2,79 mg saxagliptin hydrochloride (dạng khan) tương ứng với 2,5 mg saxagliptin
Onglyza 5 mg
Mỗi viên nén bao phim chứa 5,58 mg saxagliptin hydrochloride (dạng khan) tương ứng với 5 mg saxagliptin
Tá dược: Mỗi viên chứa 99 mg lactose monohydrate
Xem phần “Danh mục tá dược” để biết đầy đủ các loại tá dược sử dụng.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim
Viên Onglyza 2,5 mg bao phim có màu vàng nhạt đến vàng sáng, 2 mặt lõm, hình tròn, 1 mặt in số “2.5”, mặt kia in số “4214” bằng mực xanh.
Viên Onglyza 5 mg bao phim có màu hồng, 2 mặt lõm, hình tròn, 1 mặt in số “5”, mặt kia in số “4215” bằng mực xanh.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

Onglyza được chỉ định cho bệnh nhân đái tháo đường tít 2 từ 18 tuổi trở lên nhằm kiểm soát đường huyết trong:
Đơn trị liệu:
• Cho những bệnh nhân chưa kiểm soát tốt đường huyết chỉ với chế độ ăn kiêng và luyện tập và những bệnh nhân không thích hợp sử dụng metformin do chống chỉ định hoặc không dung nạp.
Phác đồ 2 thuốc phối hợp với:
• Metformin khi chỉ sử dụng metformin kết hợp với chế độ ăn kiêng và luyện tập không kiểm soát tốt đường huyết.
• Một thuốc sulfonylurê khi chỉ sử dụng sulfonylurê kết hợp với chế độ ăn kiêng và luyện tập không kiểm soát tốt đường huyết ở những bệnh nhân không thích hợp sử dụng metformin.
• Một thuốc thiazolidinedione khi chỉ sử dụng thiazolidinedione kết hợp với chế độ ăn kiêng và luyện tập không kiểm soát tốt đường huyết ở những bệnh nhân thích hợp sử dụng thiazolidinedione.
Phác đồ 3 thuốc phối hợp với:
• Metformin và sulfonylurê khi sử dụng phối hợp metformin và sulfonylurê kết hợp với chế độ ăn kiêng và luyện tập không kiểm soát tốt đường huyết.
Phác đồ điều trị phối hợp với insulin (cùng hoặc không cùng với metformin) khi chỉ sử dụng insulin kết hợp với chế độ ăn kiêng và luyện tập không kiểm soát tốt đường huyết.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng
Liều khuyến cáo của Onglyza là 5 mg, 1 lần/ ngày. Khi sử dụng Onglyza phối hợp với insulin hoặc 1 thuốc sulfonylurê, cần sử dụng liều thấp insulin hoặc sulfonylurê để hạn chế nguy cơ hạ đường huyết (xem phần “Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng”)
Hiệu quả và an toàn của saxagliptin khi phối hợp với metformin và 1 thuốc thiazolidinedione chưa được thiết lập.
Các đối tượng đặc biệt
Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)
Không khuyến cáo điều chỉnh liều chỉ theo độ tuổi (xem phần “Đặc tính dược lực học”, “Đặc tính dược động học”).
Suy thận
Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận nhẹ.
Nên giảm liều xuống còn 2,5 mg 1 lần/ngày cho bệnh nhân suy thận trung bình và suy thận nặng.
Không khuyến cáo sử dụng Onglyza cho bệnh nhân suy thận ở giai đoạn cuối cần phải lọc máu (xem phần “Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng”).
Do liều cần hạn chế ở mức 2,5 mg/ngày dựa trên chức năng thận, cần đánh giá chức năng thận trước khi bắt đầu điều trị và sau đó nên theo dõi chức năng thận định kỳ (xem phần “Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng”, “Đặc tính dược động học”).
Suy gan
Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (Xem phần “Đặc tính dược động học”). Nên thận trọng khi sử dụng saxagliptin cho bệnh nhân suy gan trung bình và không khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân suy gan nặng (xem phần “Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng”).

Trẻ em
An toàn và hiệu quả của Onglyza ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Hiện chưa có dữ liệu.
Cách dùng
Có thể uống thuốc vào bất kỳ lúc nào trong ngày, trong hoặc ngoài bữa ăn. Không được bẻ hoặc cắt viên thuốc.
Nếu quên uống thuốc, uống ngay sau khi nhớ. Không được uống gấp đôi liều trong cùng ngày.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với dược chất hay với bất kỳ thành phần tá dược nào trong phần “Danh mục tá dược” hoặc có tiền sử phản ứng quá mẫn nghiêm trọng với bất kỳ chất ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) nào như phản ứng phản vệ, sốc phản vệ và phù mạch (xem phần “Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng”, “Tác dụng không mong muốn”).

LƯU Ý ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Tổng quát
Không được sử dụng Onglyza cho bệnh nhân đái tháo đường tít 1 hoặc để điều trị đái tháo đường nhiễm ceto-acid.
Onglyza không phải là thuốc thay thế insulin cho bệnh nhân cần dùng insulin.

Viêm tụy cấp
Sử dụng các chất ức chế DPP4 có liên quan đến nguy cơ bị viêm tụy cấp. Nên thông báo cho bệnh nhân triệu chứng đặc trưng của viêm tụy cấp, đau bụng nặng, kéo dài. Nếu có nghi ngờ bị viêm tụy, nên ngừng sử dụng Onglyza, nếu xác định viêm tụy cấp, không nên bắt đầu sử dụng lại Onglyza. Nên thận trọng đối với bệnh nhân có tiền sử viêm tụy.
Theo kinh nghiệm khi saxagliptin lưu hành trên thị trường, đã có ghi nhận tự phát các phản ứng ngoại ý viêm tụy cấp.

Suy thận
Nên điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận ở mức trung bình hay suy thận nặng. Không khuyến cáo sử dụng saxagliptin cho bệnh nhân suy thận ở giai đoạn cuối cần phải lọc máu. Cần đánh giá chức năng thận trước khi bắt đầu điều trị với Onglyza và sau đó nên theo dõi chức năng thận định kỳ (xem phần “Liều dùng và cách dùng”, “Đặc tính dược động học”).

Suy gan
Thận trọng khi sử dụng saxagliptin cho bệnh nhân suy gan mức trung bình và không khuyến cáo sử dụng saxagliptin cho bệnh nhân suy gan nặng (xem phần “Liều dùng và cách dùng”).

Sử dụng với những thuốc gây hạ glucose trong máu
Sulfonylurê và insulin là những thuốc gây hạ glucose trong máu. Vì vậy, cần sử dụng liều thấp Sulfonylurê hoặc insulin để hạn chế nguy cơ hạ glucose trong máu khi sử dụng phối hợp với Onglyza.

Phản ứng quá mẫn
Không được sử dụng Onglyza cho bệnh nhân có tiền sử phản ứng quá mẫn nghiêm trọng với các thuốc ức chế DPP4 (xem phần “Chống chỉ định”).

Theo kinh nghiệm sau khi lưu hành thuốc trên thị trường bao gồm các báo cáo tự nguyện và thử nghiệm lâm sàng, những phản ứng ngoại ý sau đã được ghi nhận ở bệnh nhân sử dụng saxagliptin: phản ứng quá mẫn nghiêm trọng bao gồm phản ứng phản vệ, sốc phản vệ và phù mạch. Nếu nghi ngờ phản ứng quá mẫn nặng, ngưng Onglyza, đánh giá những nguyên nhân tiềm ẩn của biến cố, và tìm phương pháp điều trị thay thế cho bệnh nhân đái tháo đường (xem phần “Tác dụng không mong muốn”).

Rối loạn về da
Đã có các báo cáo về tổn thương loét da và hoại tử da ở các chi của khi trong thử nghiệm độc tính tiền lâm sàng. Không ghi nhận tỷ lệ tăng các tổn thương da trong các thử nghiệm lâm sàng. Đã có báo cáo phát ban khi sử dụng nhóm thuốc ức chế DPP4 sau khi thuốc lưu hành trên thị trường. Phát ban được ghi nhận là phản ứng ngoại ý khi sử dụng Onglyza (xem phần “Tác dụng không mong muốn”). Vì thế, phù hợp với việc chăm sóc bệnh nhân tiểu đường hàng ngày, nên theo dõi các rối loạn về da như phỏng rộp, loét hay phát ban.

Suy tim

Kinh nghiệm trên bệnh nhân suy tim độ III-IV theo phân loại NYHA còn hạn chế. Trong nghiên cứu SAVOR, đã ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân nhập viện do suy tim ở bệnh nhân sử dụng saxagliptin tăng nhẹ so với giả dược, mặc dù mối quan hệ nhân quả chưa được xác lập (xem phần “Đặc tính dược lực học”). Phân tích bổ sung đã không chỉ ra sự ảnh hưởng khác biệt giữa các phân độ NYHA. Thận trọng khi sử dụng Onglyza cho bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ nhập viện do suy tim như tiền sử suy tim hoặc suy thận mức độ trung bình đến nặng. Bệnh nhân nên được biết những triệu chứng suy tim đặc trưng và cảnh báo cáo ngay khi có những triệu chứng này.

Đau khớp

Đau khớp, có thể là đau khớp nặng, đã được ghi nhận ở nhóm thuốc ức chế DPP4 sau khi thuốc lưu hành trên thị trường (xem phần “Tác dụng không mong muốn”). Triệu chứng giảm sau khi ngưng thuốc và ở một số bệnh nhân thì triệu chứng tái phát khi dùng trở lại thuốc đã uống hoặc một thuốc nhóm ức chế DPP4 khác. Triệu chứng có thể khởi phát nhanh sau khi bắt đầu dùng thuốc hoặc sau thời gian điều trị lâu hơn. Nên đánh giá việc tiếp tục điều trị cho từng bệnh nhân.

Bệnh nhân suy giảm miễn dịch

Chương trình lâm sàng của Onglyza không tiến hành nghiên cứu trên bệnh nhân suy giảm miễn dịch như bệnh nhân ghép tạng, bệnh nhân có hội chứng suy giảm miễn dịch. Vì vậy, an toàn và hiệu quả của saxagliptin trên những bệnh nhân này chưa được thiết lập.

Sử dụng với các thuốc gây cảm ứng CYP 3A4

Sử dụng với các thuốc cảm ứng CYP 3A4 như carbamazepin, dexamethason, phernobarbital, phétoin và rifampicin có thể làm giảm tác dụng hạ đường huyết của Onglyza (xem phần “Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác”).

Lactose

Viên thuốc có chứa lactose monohydrat, Bệnh nhân có các rối loạn di truyền hiếm gặp như rối loạn dung nạp galactose, thiếu Lapp lactase hoặc bất thường hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng thuốc này.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC

Dữ liệu lâm sàng dưới đây cho thấy ít có nguy cơ xảy ra tương tác có ý nghĩa lâm sàng khi sử dụng chung với các thuốc. Saxagliptin chủ yếu chuyển hóa qua cytochrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5) Sử dụng đồng thời saxagliptin với các thuốc cảm ứng CYP3A4/5 khác ngoài rifampicin (như carbamazepin, dexamethason, phernobarbital, phenytoin chưa được nghiên cứu và có thể làm giảm nồng độ saxagliptin trong huyết tương và làm tăng nồng độ chất chuyển hóa chính của nó. Khi sử dụng phối hợp saxagliptin với một thuốc có hoạt lực cảm ứng CYP 3A4/5 nên theo dõi việc kiểm soát glucose trong máu cẩn thận. Sử dụng đồng thời saxagliptin với diltiazem là chất ức chế trung bình CYP3A4/5 làm tăng C_{max} và AUC của saxagliptin tương ứng là 63% và 2,1 lần và làm giảm C_{max} và AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính tương ứng là 44% và 34%. Sử dụng đồng thời saxagliptin với ketoconazole là chất gây ức chế mạnh CYP3A4/5 làm tăng C_{max} và AUC của saxagliptin tương ứng là 62% và 2,5 lần và làm giảm Cmax và AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính tương ứng là 95% và 88%. Sử dụng đồng thời saxagliptin với rifampicin là chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4/5 làm giảm Cmax và AUC của saxagliptin tương ứng là 53% và 76%. Rifampicin không ảnh hưởng đến nồng độ và thời gian tiếp xúc của chất chuyển hóa có hoạt tính và hoạt tính ức chế DPP4 huyết tương qua một khoảng liều (xem phần “Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng”). Trong nghiên cứu *in vitro*, saxagliptin và chất chuyển hóa chính không ức chế CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 hay 3A4 và không cảm ứng CYP1A2, 2B6, 2C9 hay 3A4. Trong nghiên cứu được tiến hành trên đối tượng khỏe mạnh, metformin, glibenclamid, pioglitazone, digoxin, simvastatin, omeprazole, thuốc kháng acid hay famotidine không làm thay đổi có ý nghĩa được động học của saxagliptin và chất chuyển hóa chính. Hơn nữa, saxagliptin không làm thay đổi có ý nghĩa được động học của metformin, glibenclamide, pioglitazone, digoxin, simvastatin, thành phần có hoạt tính của thuốc tránh thai phối hợp đường uống (ethinyl estradiol và norgestimate), diltiazem hay ketoconazole. Tác động của hút thuốc, ăn kiêng, các thuốc thảo dược và rượu trên được động học của saxagliptin chưa được nghiên cứu.

KHẢ NĂNG SINH SẢN, PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Chưa được nghiên cứu về sử dụng saxagliptin trên phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản ở liều cao. Nguy cơ tiềm ẩn trên người chưa được biết đến. Không nên sử dụng Onglyza trong thời kỳ mang thai trừ trường hợp cần thiết.

Cho con bú

Chưa biết được saxagliptin có bài tiết vào sữa ở người hay không. Nghiên cứu trên động vật cho thấy saxagliptin/chất chuyển hóa bài tiết vào sữa. Không thể bỏ qua nguy cơ trên trẻ nuôi bằng sữa. Quyết định ngừng cho con bú hay ngừng điều trị nên được cân nhắc bởi lợi ích giữa việc cho con bú và việc điều trị cho người mẹ.

Khả năng sinh sản

Chưa nghiên cứu tác động của saxagliptin đến khả năng sinh sản ở người. Tác động lên khả năng sinh sản được ghi nhận trên chuột đực và chuột cái ở liều cao với các dấu hiệu độc tính rõ ràng.

TÁC ĐỘNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Onglyza có thể có ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Khi lái xe hay vận hành máy móc, cần lưu ý rằng chóng mặt đã được ghi nhận trong các nghiên cứu dùng saxagliptin. Ngoài ra, bệnh nhân nên được cảnh báo về nguy cơ hạ glucose máu khi sử dụng phối hợp Onglyza với các thuốc điều trị đái tháo đường làm hạ glucose máu (như insulin, sulfonylurê).

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt dữ liệu an toàn

Phản ứng ngoại ý thường gặp nhất trong các nghiên cứu có đối chứng với giả dược được ghi nhận ở ≥5% bệnh nhân dùng Onglyza 5mg và thường gặp hơn ở bệnh nhân dùng giả dược là nhiễm trùng đường hô hấp trên (7,7%), nhiễm trùng đường tiết niệu (6,8%) và đau đầu (6,5%).

4148 bệnh nhân đái tháo đường týp 2, trong đó 3021 bệnh nhân dùng Onglyza được phân ngẫu nhiên vào 6 nghiên cứu lâm sàng về an toàn và hiệu quả, mù đôi và có đối chứng được tiến hành nhằm đánh giá hiệu quả kiểm soát đường huyết của saxagliptin. Các nghiên cứu mù đôi, có đối chứng, ngẫu nhiên (gồm cả nghiên cứu phát triển thuốc và nghiên cứu sau khi đưa thuốc ra thị trường) trên 17000 bệnh nhân đái tháo đường týp 2 được điều trị với Onglyza.

Trong phân tích gộp trên 1681 bệnh nhân đái tháo đường týp 2, trong đó 882 bệnh nhân điều trị với Onglyza 5mg, được lấy ngẫu nhiên từ 5 nghiên cứu lâm sàng về an toàn và hiệu quả, mù đôi và có đối chứng với giả dược được tiến hành nhằm đánh giá hiệu quả kiểm soát đường huyết của saxagliptin, tỷ lệ chung các biến cố ngoại ý ở bệnh nhân điều trị saxagliptin 5mg tương đương với giả dược. Ngừng điều trị do biến cố ngoại ý ở bệnh nhân dùng saxagliptin cao hơn so với nhóm dùng giả dược (3,3% so với 1,8%).

Bảng các phản ứng ngoại ý

Các phản ứng ngoại ý được ghi nhận ở ≥5% bệnh nhân được điều trị với saxagliptin 5mg và thường gặp hơn ở bệnh nhân dùng giả dược hay được ghi nhận ở ≥2% bệnh nhân điều trị với saxagliptin 5mg và ≥1% thường xuyên hơn so với giả dược từ phân tích gộp của 5 nghiên cứu về kiểm soát đường huyết, và 1 nghiên cứu phối hợp ngay từ đầu với metformin có đối chứng được thể hiện ở Bảng 1.

Các phản ứng ngoại ý được liệt kê theo tần xuất và hệ cơ quan. Tần xuất được xác định như sau: rất thường gặp (≥10), thường gặp (≥1/100 đến <10), ít gặp (≥1/1000 đến 1/100), hiếm gặp (≥1/10000 đến 1/1000), rất hiếm gặp (<1/10000), không xác định (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Bảng 1 Tần xuất các phản ứng ngoại ý theo hệ cơ quan từ các nghiên cứu lâm sàng và kinh nghiệm khi thuốc lưu hành trên thị trường

Hệ cơ quan Phản ứng ngoại ý	Tần xuất các phản ứng ngoại ý theo phác đồ điều trị				
	Đơn trị liệu saxagliptin	Saxagliptin phối hợp với metformin ¹	Saxagliptin phối hợp với một sulfonylurê (glibenclamide)	Saxagliptin phối hợp với một thiazolidinedione	Saxagliptin phối hợp với metformin và một sulfonylurê
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng trên da và phần phụ					
Nhiễm trùng đường hô hấp trên	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	
Nhiễm trùng đường tiết niệu	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	
Viêm dạ dày ruột	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	
Viêm xoang	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	
Viêm mũi hầu		Thường gặp ²			

Hệ cơ quan Phản ứng ngoại ý	Tần xuất các phản ứng ngoại ý theo phác đồ điều trị				
	Đơn trị liệu saxagliptin	Saxagliptin phối hợp với metformin ¹	Saxagliptin phối hợp với một sulfonylurê (glibenclamide)	Saxagliptin phối hợp với một thiazolidinedione	Saxagliptin phối hợp với metformin và một sulfonylurê
Rối loạn hệ miễn dịch					
Phản ứng quá mẫn ^{††}	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	
Phản ứng phản vệ bao gồm sốc phản vệ ^{††}	Hiếm gặp	Hiếm gặp	Hiếm gặp	Hiếm gặp	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng					
Hạ đường huyết			Rất thường gặp ³		
Rối loạn lipid máu			Ít gặp		
Tăng triglycerid máu			Ít gặp		
Rối loạn hệ thần kinh					
Chóng mặt	Thường gặp				Thường gặp
Đau đầu	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	
Rối loạn tiêu hóa					
Đau bụng [†]	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	
Tiêu chảy [†]	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	
Khó tiêu		Thường gặp			
Đầy hơi					Thường gặp
Viêm dạ dày		Thường gặp			
Buồn nôn [†]	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	
Nôn	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	
Viêm tụy [†]	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	
Táo bón [†]	Không xác định	Không xác định	Không xác định	Không xác định	Không xác định
Rối loạn về da và mô dưới da					
Phát ban [†]	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp		
Viêm da [†]	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	
Ngứa [†]	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	
Nổi mẩn [†]	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	
Phù mạch ^{††}	Hiếm gặp	Hiếm gặp	Hiếm gặp	Hiếm gặp	
Rối loạn cơ xương và mô liên kết					
Đau khớp [*]		Ít gặp			
Đau cơ ⁵		Thường gặp			
Rối loạn hệ sinh sản và vú					
Rối loạn cương dương		Ít gặp			
Rối loạn toàn thân và tình trạng vị trí dùng thuốc					
Mệt mỏi	Thường gặp		Ít gặp		Thường gặp
Phù ngoại vi				Thường gặp	

¹ Bao gồm cả saxagliptin trong phối hợp bổ sung với metformin và trong điều trị khởi đầu phối hợp với metformin

² Chỉ trong điều trị khởi đầu phối hợp

³ Không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với giả được. Tỷ lệ hạ đường huyết được chuẩn đoán xác định ít gặp ở nhóm Onglyza 5 mg (0,8%) và nhóm giả được (0,7%)

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

⁵ Khi điều trị khởi đầu phối hợp với metformin, ít gặp đau cơ

[†] Phản ứng ngoại ý được xác định qua báo cáo sau khi thuốc lưu hành trên thị trường

^{††} Xem phần “*Chống chỉ định*” và “*Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*”

^{*} Được báo cáo trong quá trình lưu hành thuốc trên thị trường (xem phần “*Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*”)

Kết quả nghiên cứu SAVOR

Nghiên cứu SAVOR gồm 8240 bệnh nhân dùng Onglyza 5 mg hoặc 2,5 mg 1 lần/ngày và 8173 bệnh nhân dùng giả được. Tỷ lệ chung các biến cố ngoại ý ở bệnh nhân dùng Onglyza trong nghiên cứu này tương đương với nhóm giả được (72,5% so với 72,2%).

Tỷ lệ biến cố viêm tụy xác định sau khi hiệu chỉnh là 0,3% ở cả 2 nhóm dùng Onglyza và dùng giả được trong dân số chủ định điều trị (ITT).

Tỷ lệ phản ứng quá mẫn là 1,1% ở cả 2 nhóm dùng Onglyza và dùng giả được.

Tỷ lệ chung biến cố hạ đường huyết được báo cáo (ghi trong nhật ký hàng ngày của bệnh nhân) là 17,1% ở nhóm dùng Onglyza và 14,8% ở nhóm dùng giả được. Tỷ lệ bệnh nhân gặp biến cố hạ glucose máu nghiêm trọng (định nghĩa là cần sự trợ giúp của người khác) cao hơn ở nhóm dùng saxagliptin so với nhóm dùng giả được (2,1% so với 1,6%). Tăng nguy cơ biến cố hạ glucose máu nói chung và hạ glucose máu nghiêm trọng được ghi nhận ở nhóm dùng saxagliptin xảy ra chủ yếu ở nhóm đã dùng SU lúc ban đầu, không xảy ra ở nhóm dùng insulin hay metformin đơn trị liệu lúc ban đầu. Nguy cơ gia tăng biến cố hạ glucose máu nói chung và hạ glucose máu nặng chủ yếu được ghi nhận ở những đối tượng có HbA1C<7% tại thời điểm ban đầu.

Chỉ số bạch cầu lympho giảm 0,5% ở nhóm bệnh nhân dùng Onglyza và 0,4% ở nhóm dùng giả được.

Tỷ lệ nhập viện do suy tim ở nhóm dùng saxagliptin (3,5%) cao hơn so với nhóm dùng giả được (2,8%) có ý nghĩa thống kê dạng dữ liệu định danh (nominal) ở nhóm giả được [HR=1,27; 95% CI 1,07, 1,51; P=0,007]. Xem phần “*Đặc tính dược lực học*”.

Mô tả các phản ứng ngoại ý chọn lọc

Hạ glucose trong máu

Phản ứng ngoại ý hạ glucose máu dựa trên tất cả các báo cáo về hạ glucose trong máu; không cần đo chỉ số glucose máu cùng lúc.

Khi điều trị phối hợp bổ sung với metformin và sulfonylurê, tỷ lệ chung các biến cố hạ glucose máu được ghi nhận là 10,1% ở nhóm dùng Onglyza 5mg và 6,3% ở nhóm dùng giả được.

Khi điều trị phối hợp bổ sung insulin (cùng hoặc không cùng với metformin), tỷ lệ chung biến cố hạ glucose máu được ghi nhận là 18,4% ở nhóm dùng Onglyza và 19,9% ở nhóm dùng giả được.

Các xét nghiệm lâm sàng

Qua các nghiên cứu lâm sàng, tỷ lệ biến cố ngoại ý ở nhóm bệnh nhân dùng saxagliptin 5mg tương đương với nhóm dùng giả được. Giảm nhẹ số lượng bạch cầu lympho tuyệt đối đã được ghi nhận. Trong phân tích gộp có đối chứng với giả được, với số lượng bạch cầu lympho ban đầu khoảng 2200 tế bào/μl, quan sát thấy có sự giảm tương đối bạch cầu lympho trung bình so với ban đầu là khoảng 100 tế bào/μl so với giả được. Số lượng bạch cầu lympho trung bình duy trì ổn định với liều điều trị hàng ngày kéo dài đến 102 tuần. Không có mối liên quan giữa việc giảm số lượng bạch cầu lympho với các phản ứng ngoại ý trên lâm sàng khác. Chưa rõ ý nghĩa lâm sàng của việc giảm số lượng bạch cầu lympho liên quan đến dùng giả được.

Báo cáo những phản ứng ngoại ý nghi ngờ

Báo cáo những phản ứng ngoại ý nghi ngờ sau khi thuốc cấp phép lưu hành trên thị trường là quan trọng. Để có thể giúp theo dõi liên tục sự cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ của thuốc. Cán bộ y tế được yêu cầu báo cáo bất kỳ phản ứng ngoại ý nào có nghi ngờ của thuốc.

QUÁ LIỀU

Onglyza không có ảnh hưởng có ý nghĩa-lâm sàng đến khoảng QTc hay nhịp tim ở liều uống đến 400 mg/ngày trong 2 tuần (80 lần liều khuyến cáo). Trong trường hợp quá liều, nên bắt đầu điều trị hỗ trợ thích hợp tùy theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Saxagliptin và chất chuyển hóa chính có thể được loại trừ qua lọc máu (23% liều trong 4 giờ).

ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Đặc tính dược lực học

Nhóm tác dụng trị liệu: Thuốc sử dụng trong đái tháo đường. Các chất ức chế Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4), mã ATC: A10BH03

Cơ chế tác dụng và tác động dược lực học

Saxagliptin là một chất ức chế DPP4 có hoạt lực ức chế mạnh (Ki: 1,3 nM), chọn lọc, thuận nghịch, cạnh tranh. Ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, sử dụng saxagliptin sẽ ức chế hoạt tính của enzym DPP4 trong 24 giờ. Sau khi sử dụng nghiệm pháp glucose qua đường uống, sự ức chế DPP-4 sẽ làm tăng 2-3 lần nồng độ của các hormon incretin có hoạt tính trong máu như glucagon-like peptide-1 (GLP-1) và glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP), làm giảm nồng độ glucagon và tăng đáp ứng của tế bào beta phụ thuộc glucose, mà kết quả là làm tăng nồng độ insulin và C-peptid. Sự tăng nồng độ insulin từ tế bào beta của tuyến tụy và giảm nồng độ glucagon từ tế bào alpha của tuyến tụy có liên quan đến việc làm giảm nồng độ glucose lúc đói và giảm glucose sau khi uống glucose hay sau bữa ăn. Saxagliptin cải thiện việc kiểm soát đường huyết bằng cách làm giảm nồng độ glucose lúc đói và sau ăn ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.

Hiệu quả và an toàn lâm sàng

Trong những thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, ngẫu nhiên, mù đôi (bao gồm thử nghiệm trong quá trình phát triển và sau khi thuốc lưu hành trên thị trường), hơn 17000 bệnh nhân đái tháo đường type 2 được điều trị với saxagliptin.

Kiểm soát đường huyết

Tổng số 4148 bệnh nhân đái tháo đường type 2, trong đó 3021 bệnh nhân dùng saxagliptin, được phân ngẫu nhiên vào 6 nghiên cứu mù đôi, có đối chứng hiệu quả lâm sàng và an toàn, được thực hiện để đánh giá hiệu quả kiểm soát đường huyết của saxagliptin. Điều trị với saxagliptin 5mg 1 lần/ngày cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa thống kê và có liên quan về mặt lâm sàng các chỉ số hemoglobin A1c (HbA1c), đường huyết đói (FPG) và đường huyết sau ăn (PPG) so với giả dược trong đơn trị liệu, trong phối hợp với metformin (điều trị khởi đầu hoặc bổ sung), trong phối hợp với một sulfonylurê và trong phối hợp với một thiazolidindione (xem Bảng 2). Không có sự thay đổi rõ ràng về cân nặng liên quan đến saxagliptin. Giảm HbA1c được ghi nhận ở tất cả các phân nhóm bệnh nhân bao gồm giới tính, tuổi, chủng tộc và chỉ số khối cơ thể (BMI) ban đầu và HbA1c lúc ban đầu cao hơn có liên quan đến thay đổi trung bình được hiệu chỉnh so với ban đầu nhiều hơn ở nhóm saxagliptin.

Saxagliptin đơn trị liệu

Hai nghiên cứu mù đôi, có đối chứng với giả dược trong 24 tuần được tiến hành để đánh giá hiệu quả và an toàn của saxagliptin đơn trị liệu trên bệnh nhân đái tháo đường type 2. Trong cả hai nghiên cứu, saxagliptin 1 lần/ngày cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa chỉ số HbA1c (xem Bảng 2). Kết quả của những nghiên cứu này được xác nhận với hai nghiên cứu đơn trị liệu theo khu vực (Châu Á) 24 tuần tiếp theo so sánh saxagliptin 5 mg với giả dược.

Saxagliptin điều trị phối hợp bổ sung với metformin

Một nghiên cứu điều trị phối hợp bổ sung với metformin có đối chứng với giả dược trong 24 tuần được tiến hành để đánh giá hiệu quả và an toàn của saxagliptin trong phối hợp với metformin trên bệnh nhân chưa kiểm soát đường huyết đầy đủ (HbA1c 7-10%) với đơn trị liệu metformin. Saxagliptin (n=186) cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa chỉ số HbA1c, FPG và PPG so với giả dược (n=175). Sự cải thiện HbA1c, PPG và FPG sau điều trị với saxagliptin 5 mg phối hợp với metformin được duy trì đến tuần thứ 102. Sự thay đổi HbA1c của saxagliptin 5 mg phối hợp với metformin (n=31) so sánh với giả dược phối hợp với metformin (n=15) là -0,8% ở tuần thứ 102.

Saxagliptin điều trị phối hợp bổ sung với metformin so với SU điều trị phối hợp bổ sung với metformin

Một nghiên cứu 52 tuần được tiến hành để đánh giá hiệu quả và an toàn của saxagliptin 5 mg trong phối hợp với metformin (428 bệnh nhân) so với một sulfonylurê (glypizid, 5 mg chỉnh liều khi cần đến 20 mg, liều trung bình 15 mg) trong phối hợp với metformin (430 bệnh nhân) trên 858 bệnh nhân chưa kiểm soát đường huyết đầy đủ (HbA1c 6,5%-10%) với đơn trị liệu metformin. Liều trung bình của metformin khoảng 1900 mcg ở mỗi nhóm điều trị. Sau 52 tuần, nhóm saxagliptin và nhóm glypizid cho thấy mức giảm trung bình HbA1c so với ban đầu tương đương nhau trong phân tích per-protocol (phân tích theo đề cương) (tương ứng là -0,7% và -0,8%, trung bình HbA1c ban đầu là 7,5% ở cả hai nhóm). Phân tích intent-to-treat (phân tích chủ định điều trị) cho kết quả phù hợp. FPG giảm nhẹ ở nhóm saxagliptin và có nhiều trường hợp ngưng thuốc (3,5% và 1,2%) do thiếu đánh giá hiệu quả dựa trên các tiêu chí FPG trong 24 tuần đầu của nghiên cứu. Saxagliptin cũng cho kết quả tỷ lệ bệnh nhân hạ đường huyết thấp hơn đáng kể, 3% (19 biến cố trên 13 bệnh nhân) so với 36,3% (750 biến cố trên 156 bệnh nhân) ở nhóm glypizid. Những bệnh nhân điều trị với saxagliptin giảm đáng kể cân nặng so với mức ban đầu so với tăng cân ở nhóm bệnh nhân sử dụng glypizid (-1,1 và +1,1 kg).

Saxagliptin điều trị phối hợp bổ sung với metformin so với sitagliptin điều trị phối hợp bổ sung với metformin

Một nghiên cứu 18 tuần được tiến hành để đánh giá hiệu quả và an toàn của saxagliptin 5 mg phối hợp với metformin (403 bệnh nhân), so với sitagliptin 100 mg phối hợp với metformin (398 bệnh nhân) trên 801 bệnh nhân chưa kiểm soát đường huyết đầy đủ với đơn trị liệu metformin. Sau 18 tuần, saxagliptin làm giảm HbA1c trung bình so với ban đầu không kém hơn sitagliptin trong cả phân tích per-protocol và phân tích đầy đủ. Mức giảm HbA1c so với ban đầu ở nhóm saxagliptin và nhóm sitagliptin trong phân tích per-protocol ban đầu tương ứng là -0,5% (trung bình và trung vị) và -0,6% (trung bình và trung vị). Trong các bộ phân tích đầy đủ xác định, mức giảm trung bình ở nhóm saxagliptin và nhóm sitagliptin tương ứng là -0,4% và -0,6%, với mức giảm trung vị là 0,5% cho cả hai nhóm.

Saxagliptin phối hợp với metformin trong điều trị khởi đầu

Một nghiên cứu 24 tuần được tiến hành để đánh giá hiệu quả và an toàn của saxagliptin 5 mg phối hợp với metformin trong điều trị phối hợp khởi đầu trên bệnh nhân chưa được điều trị và chưa kiểm soát đường huyết đầy đủ (HbA1c 8-12%). Điều trị khởi đầu với phối hợp saxagliptin 5 mg và metformin (n=306) cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa chỉ số HbA1c, FPG và PPG so với cả điều trị khởi đầu saxagliptin đơn trị liệu (n=317) và metformin đơn trị liệu (n=313). Mức giảm HbA1c từ ban đầu đến tuần thứ 24 được ghi nhận ở tất cả các phân nhóm đánh giá được xác định theo HbA1c ban đầu, với mức giảm nhiều hơn được ghi nhận ở những bệnh nhân có HbA1c ban đầu ≥ 10% (xem Bảng 2). Sự cải thiện chỉ số HbA1c, FPG, PPG trong điều trị khởi đầu với phối hợp saxagliptin 5 mg và metformin được duy trì đến tuần thứ 76. Mức thay đổi HbA1c của phối hợp saxagliptin 5 mg và metformin (n=177) so với phối hợp metformin và giả dược (n=147) là -0,5% ở tuần thứ 76.

Saxagliptin điều trị phối hợp bổ sung với glibenclamid

Một nghiên cứu điều trị phối hợp bổ sung có đối chứng với giả dược trong 24 tuần được thực hiện để đánh giá hiệu quả và an toàn của saxagliptin trong phối hợp với glibenclamid trên bệnh nhân chưa kiểm soát đường huyết đầy đủ (HbA1c 7,5-10%) với đơn trị liệu glibenclamid liều gần tối đa. Saxagliptin phối hợp với một sulfonylurê (glibenclamid 7,5 mg) liều trung bình, cố định được so sánh với chỉnh tăng liều glibenclamid (khoảng 92% bệnh nhân ở nhóm sử dụng giả dược phối hợp với glibenclamid được tăng liều đến tổng liều cuối cùng 15 mg/ngày). Saxagliptin (n=250) cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa chỉ số HbA1c, FPG và PPG so với chỉnh tăng liều glibenclamid (n=264). Sự cải thiện HbA1c và PPG khi điều trị với saxagliptin 5 mg được duy trì đến tuần 76. Mức thay đổi HbA1c của saxagliptin 5 mg (n=56) so với chỉnh tăng liều glibenclamid phối hợp với giả dược (n=27) là -0,7% ở tuần thứ 76.

Saxagliptin điều trị phối hợp bổ sung với insulin (cùng hoặc không cùng với metformin)

Tổng số 455 bệnh nhân đái tháo đường type 2 tham gia vào nghiên cứu 24 tuần, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả dược nhằm đánh giá hiệu quả và an toàn của saxagliptin phối hợp với insulin liều ổn định (trung bình ban đầu: 54,2 đơn vị) trên bệnh nhân không kiểm soát đường huyết đầy đủ (7,5% ≤ HbA1c ≤ 11%) với đơn trị liệu insulin (n=141) hoặc insulin phối hợp với metformin liều ổn định (n=314). Sau 24 tuần, saxagliptin 5 mg phối hợp bổ sung với insulin cùng hoặc không cùng với metformin cho thấy sự cải thiện đáng kể chỉ số HbA1c và PPG so với giả dược phối hợp với insulin cùng hoặc không cùng metformin. Khi so với giả dược, mức giảm HbA1c đạt được ở nhóm dùng saxagliptin phối hợp bổ sung với insulin tương đương với nhau dù có sử dụng với metformin hay không (-0,4% cho cả hai phân nhóm). Sự cải thiện HbA1c so với ban đầu được duy trì ở nhóm dùng saxagliptin phối hợp metformin so với nhóm dùng giả dược phối hợp insulin cùng hoặc không cùng metformin ở tuần thứ 52. Sự thay đổi HbA1c của nhóm dùng saxagliptin (n=244) so với giả dược (n=124) là -0,4% ở tuần thứ 52.

Saxagliptin điều trị phối hợp bổ sung với thiazolidinedion

Một nghiên cứu có đối chứng với giả dược trong 24 tuần được tiến hành để đánh giá hiệu quả và an toàn của saxagliptin phối hợp với một thiazolidinedion (TZD) trên bệnh nhân chưa kiểm soát đường huyết đầy đủ (HbA1c 7-10,5%) với đơn trị liệu TZD. Saxagliptin (n=183) cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa chỉ số HbA1c, PPG và FPG so với giả dược (n=180). Sự cải thiện HbA1c, PPG và FPG khi điều trị với saxagliptin 5 mg được duy trì đến tuần 76. Sự thay đổi HbA1c của saxagliptin 5 mg (n=82) so với phối hợp TZD và giả dược (n=53) là -0,9% ở tuần thứ 76.

Saxagliptin điều trị phối hợp bổ sung với metformin và sulfonylurê

Tổng số 257 bệnh nhân đái tháo đường type 2 tham gia vào nghiên cứu 24 tuần, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả dược nhằm đánh giá hiệu quả và an toàn của saxagliptin (5 mg 1 lần/ngày) phối hợp với metformin và sulfonylurê (SU) trên bệnh

nhân chưa kiểm soát đường huyết đầy đủ ($7\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$). Saxagliptin (n=172) cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa chỉ số HbA1c và PPG so với giả dược (n=128). Sự thay đổi HbA1c của saxagliptin so với giả dược là -0,7% ở tuần thứ 24.

Bệnh nhân suy thận

Một nghiên cứu 12 tuần, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược được tiến hành để đánh giá hiệu quả và an toàn của saxagliptin 2,5 mg 1 lần/ngày so với giả dược trên 170 bệnh nhân (85 bệnh nhân dùng saxagliptin và 85 bệnh nhân dùng giả dược) đái tháo đường type 2 (HbA1c 7-10%) và suy thận (trung bình [n=90], nặng [n=41] hoặc suy thận giai đoạn cuối (ESRD) [n=39]). Trong nghiên cứu này, 98,2% bệnh nhân dùng phương pháp điều trị chống tăng đường huyết khác nhau (75,3% dùng insulin và 31,2% dùng thuốc chống tăng đường huyết đường uống, một số dùng cả hai). Saxagliptin làm giảm có ý nghĩa HbA1c so với giả dược; sự thay đổi HbA1c của saxagliptin là -0,9% ở tuần thứ 12 (sự thay đổi HbA1c là -0,4% đối với giả dược). Sự cải thiện chỉ số HbA1c khi điều trị với saxagliptin 2,5 mg được duy trì đến tuần 52, tuy nhiên số lượng bệnh nhân hoàn thành 52 tuần mà không điều chỉnh thuốc chống tăng đường huyết khác ít hơn (26 bệnh nhân ở nhóm saxagliptin so với 34 bệnh nhân ở nhóm giả dược). Tần suất các trường hợp hạ glucose trong máu được chẩn đoán xác định cao hơn ở nhóm dùng saxagliptin (9,4%) so với giả dược (4,7%) mặc dù số lượng bệnh nhân xảy ra bất kỳ biến cố hạ đường huyết nào thì không khác biệt giữa hai nhóm. Không có tác dụng ngoại ý nào trên chức năng thận được xác định bằng độ lọc cầu thận ước tính hoặc độ thanh thải creatinin (CrCL) ở tuần thứ 12 và tuần thứ 52.

Bảng 2 Kết quả chính về hiệu quả của Onglyza 5 mg/ngày trong các thử nghiệm đơn trị liệu có đối chứng giả dược và các thử nghiệm điều trị phối hợp bổ sung

	HbA1c trung bình ban đầu (%)	Thay đổi trung bình ² HbA1c so với ban đầu (%) ở Tuần 24	Thay đổi trung bình HbA1c hiệu chỉnh với giả dược (%) ở Tuần 24 (95% CI)
NGHIÊN CỨU ĐƠN TRỊ LIỆU			
• Nghiên cứu CV181011 (n=103)	8,0	-0,6	-0,6 (-0,9, -0,4) ³
• Nghiên cứu CV181038 (n=69) (n=70)	7,9 7,9	-0,7 (sáng) -0,6 (tối)	-0,4 (-0,7, -0,1) ⁴ -0,4 (-0,6, -0,1) ⁵
NGHIÊN CỨU BỔ SUNG/PHỐI HỢP			
• Nghiên cứu CV181014: phối hợp bổ sung với metformin (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) ³
• Nghiên cứu CV181040: phối hợp bổ sung với SU ¹ (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9, -0,6) ³
• Nghiên cứu D1680L00006: phối hợp bổ sung với metformin và SU (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9, -0,5) ³
• Nghiên cứu CV181013: phối hợp bổ sung với TZD (n=183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8, -0,4) ³
• Nghiên cứu CV181039: phối hợp từ đầu với metformin ⁶			
Tổng dân số (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7, -0,4) ⁷
HbA1c ban đầu $\geq 10\%$ (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9, -0,3) ⁸
• Nghiên cứu CV181057: phối hợp bổ sung với insulin (+/- metformin) ⁶	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6, -0,2) ³
Tổng dân số (n=300)			

n=Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên (phân tích chủ định điều trị về hiệu quả chính) với dữ liệu có sẵn.

¹ Nhóm giả dược có điều chỉnh tăng liều của glibenclamid từ 7,5 đến 15 mg trong tổng liều hằng ngày.

² Thay đổi trung bình điều chỉnh từ ban đầu được hiệu chỉnh theo giá trị ban đầu (ANCOVA).

³ p<0,0001 so với giả dược.

⁴ p=0,0059 so với giả dược.

⁵ p=0,0157 so với giả dược.

⁶ Metformin được điều chỉnh tăng liều từ 500 đến 2000 mg một ngày theo khả năng dung nạp.

⁷ Thay đổi trung bình HbA1c khác nhau giữa nhóm saxagliptin + metformin và metformin đơn trị liệu (p<0,0001).

⁸ Thay đổi trung bình HbA1c khác nhau giữa nhóm saxagliptin + metformin và metformin đơn trị liệu.

Nghiên cứu đánh giá dự hậu tim mạch của saxagliptin trên bệnh nhân đái tháo đường- huyết khối trong nhồi máu cơ tim (SAVOR)

SAVOR là thử nghiệm về dự hậu tim mạch trên 16492 bệnh nhân với $6,5\% \leq \text{HbA1c} \leq 12\%$ (12959 bệnh nhân được xác định mắc bệnh tim mạch; chỉ 3533 bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ) được phân ngẫu nhiên vào nhóm saxagliptin (n=8280) hoặc giả dược (n=8212) được thêm vào điều trị nền cho HbA1c và những yếu tố nguy cơ tim mạch. Dân số nghiên cứu bao gồm những bệnh nhân ≥ 65 tuổi (n=8561) và ≥ 75 tuổi (n=2330), có chức năng thận bình thường hoặc suy thận nhẹ (n=13916) cũng như suy thận trung bình (n=2240) hoặc suy thận nặng (n=336).

Tiêu chí chính về an toàn (không kém hơn) và hiệu quả (vượt trội) là 1 tiêu chí tổ hợp gồm thời gian tái phát lần đầu tiên của bất kỳ biến cố tim mạch chính (MACE) sau đây: tử vong do tim mạch; nhồi máu cơ tim không tử vong, hoặc đột quỵ do thiếu máu không tử vong. Sau trung bình 2 năm theo dõi, thử nghiệm đạt tiêu chí chính về an toàn chứng minh saxagliptin không làm tăng nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 so với giả dược khi phối hợp với liệu pháp nền hiện tại.

Tiêu chí chính về hiệu quả không đạt.

Bảng 3 Tiêu chí chính và phụ theo các nhóm điều trị trong nghiên cứu SAVOR

Tiêu chí	Saxagliptin (N=8280)		Giả dược (N=8212)		Tỷ số rủi ro (95% CI) ¹
	Số bệnh nhân xảy ra biến cố n (%)	Tỷ lệ biến cố trên 100 bệnh nhân-năm	Số bệnh nhân xảy ra biến cố n (%)	Tỷ lệ biến cố trên 100 bệnh nhân-năm	
Tiêu chí tổ hợp chính: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89, 1,12) ^{2,3,4}
Tiêu chí tổ hợp phụ: MACE kết hợp	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94, 1,11) ¹
Tử vong do mọi nguyên nhân	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96, 1,27) ¹

* Dân số dự định điều trị

¹ Tỷ số rủi ro được hiệu chỉnh theo phân loại chức năng thận ban đầu và phân loại nguy cơ bệnh tim mạch ban đầu.

² Giá trị p <0,001 cho phân tích không kém hơn (dựa trên HR <1,3) so với giả dược.

³ Giá trị p = 0,99 cho phân tích vượt trội (dựa trên HR <1,0) so với giả dược.

⁴ Biến cố tích lũy nhất quán theo thời gian, và tỷ lệ biến cố của Onglyza và giả dược không khác biệt đáng kể theo thời gian.

⁵ Không kiểm định ý nghĩa thống kê.

Một thành phần của tiêu chí tổ hợp phụ, nhập viện do suy tim, xảy ra với tỷ lệ cao hơn ở nhóm saxagliptin (3,5%) so với nhóm giả dược (2,8%), với ý nghĩa thống kê nghiêng về phía giả dược [HR = 1,27; (95% CI 1,07, 1,51); P = 0,007]. Các yếu tố lâm sàng dự đoán tăng nguy cơ tương đối với điều trị saxagliptin không xác định được rõ ràng. Những bệnh nhân có nguy cơ nhập viện do suy tim cao hơn, không phân biệt nhóm điều trị, là những bệnh nhân có thể được xác định bằng những yếu tố nguy cơ suy tim đã biết như tiền sử suy tim hoặc suy chức năng thận lúc ban đầu. Tuy nhiên, những bệnh nhân dùng saxagliptin đã có tiền sử suy tim hoặc suy chức năng thận lúc ban đầu không tăng nguy cơ tương đối so với giả dược trên tiêu chí tổ hợp chính hoặc phụ hoặc trên tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân.

A1c thấp hơn ở nhóm saxagliptin so với giả dược trong phân tích thăm dò.

Người cao tuổi

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

GENERATION là nghiên cứu kiểm soát đường huyết 52 tuần trên 720 bệnh nhân cao tuổi, tuổi trung bình là 72,6; 433 bệnh nhân (60,1%) <75 tuổi, và 287 bệnh nhân (39,9%) ≥ 75 tuổi. Tiêu chí chính là tỷ lệ bệnh nhân đạt HbA1c <7% mà không có hạ đường huyết nặng hoặc hạ đường huyết được chẩn đoán xác định. Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng không có sự khác biệt: saxagliptin 37,9% (saxagliptin) và 38,2 % (glimepirid) đạt tiêu chí chính. Tỷ lệ bệnh nhân thấp hơn ở nhóm saxagliptin (44,7%) so với nhóm glimepirid (54,7%) đạt HbA1c mục tiêu 7,0%. Tỷ lệ bệnh nhân có xảy ra biến cố hạ đường huyết nặng hoặc biến cố hạ đường được chẩn đoán xác định thấp hơn ở nhóm saxagliptin (1,1%) so với nhóm glimepirid (15,3%).

Đặc tính dược động học

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

Hấp thu

Saxagliptin được hấp thu nhanh chóng sau khi uống thuốc khi đói, với nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) của saxagliptin và chất chuyển hóa chính đạt được tương ứng trong 2 và 4 giờ (T_{max}). C_{max} và AUC của saxagliptin và chất chuyển hóa chính tăng tỉ lệ theo liều lượng saxagliptin sử dụng, và tính tỷ lệ theo liều này được ghi nhận ở liều lên đến 400 mg. Sau khi uống 5 mg liều đơn saxagliptin ở người tình nguyện khỏe mạnh, trị số AUC trung bình trong huyết tương của saxagliptin và chất chuyển hóa chính lần lượt là 78 ng·giờ/ml và 214 ng·giờ/ml. Trị số C_{max} trong huyết tương tương ứng là 24 ng/ml và 47 ng/ml. Hệ số biến thiên thuộc nội cá thể cho C_{max} và AUC của saxagliptin dưới 12%.

Hoạt tính ức chế DPP4 huyết tương của saxagliptin trong tối thiểu 24 giờ sau khi uống saxagliptin là do nhờ vào hoạt lực cao, ái lực cao, khả năng gắn kết kéo dài với vị trí hoạt động.

Tương tác với thức ăn

Thức ăn có ảnh hưởng tương đối nhẹ đến dược động học của saxagliptin trên đối tượng tình nguyện khỏe mạnh. Dùng chung với thức ăn (bữa ăn giàu chất béo) không làm thay đổi C_{max} của saxagliptin và tăng 27% AUC so với uống thuốc khi đói. Thời gian saxagliptin đạt C_{max} (T_{max}) tăng lên khoảng nửa giờ sau khi ăn so với uống thuốc khi đói. Những thay đổi này không có ý nghĩa lâm sàng.

Phân bố

Nghiên cứu *in vitro* cho thấy khả năng gắn kết của saxagliptin và chất chuyển hóa chính với protein huyết thanh người không đáng kể. Vì thế, những thay đổi về hàm lượng protein máu trong các tình trạng bệnh khác nhau (ví dụ như suy thận hay suy gan) sẽ không ảnh hưởng đến sự phân bố của saxagliptin.

Chuyển hóa sinh học

Chuyển hóa sinh học của saxagliptin chủ yếu xảy ra qua hệ cytochrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Chất chuyển hóa chính của saxagliptin cũng có tác dụng ức chế DPP4 chọn lọc, thuận nghịch, cạnh tranh, có hoạt tính bằng một nửa saxagliptin.

Thải trừ

Thời gian bán thải trung bình ($T_{1/2}$) của saxagliptin và chất chuyển hóa chính trong huyết tương tương ứng là 2,5 giờ và 3,1 giờ, và trị số $T_{1/2}$ trung bình của hoạt tính ức chế DPP4 trong huyết tương là 26,9 giờ. Saxagliptin được đào thải qua cả 2 đường: thận và gan. Sau khi uống một liều đơn 14 C-saxagliptin 50 mg thì saxagliptin nguyên vẹn, dạng chuyển hóa có hoạt tính và tổng các hợp chất có hoạt tính phóng xạ được bài tiết qua nước tiểu với tỷ lệ lần lượt 24%, 36%, và 75% liều sử dụng. Thành phần trung bình qua thận của saxagliptin (~230 ml/phút) cao hơn so với tốc độ lọc trung bình qua cầu thận (~120 ml/phút), cho thấy có những cơ chế bài tiết chủ động ở thận. Khoảng 22% chất có hoạt tính phóng xạ hiện diện trong phân, chứng tỏ có 1 phần saxagliptin bài tiết qua mật và/hoặc một phần không được hấp thu qua đường tiêu hóa.

Tuyến tính

C_{max} và AUC của saxagliptin và chất chuyển hóa chính tăng tỉ lệ theo liều lượng saxagliptin sử dụng. Saxagliptin và chất chuyển hóa chính không tích lũy đáng kể được ghi nhận khi sử dụng lặp lại các liều 1 lần/ngày ở bất kỳ liều lượng nào. Không có sự lệ thuộc vào liều lượng và thời gian được ghi nhận trên sự thanh thải saxagliptin và chất chuyển hóa chính trong 14 ngày sử dụng liều saxagliptin 1 lần/ngày trong khoảng liều từ 2,5 mg đến 400 mg.

Nhóm đối tượng đặc biệt

Suy thận

Một nghiên cứu mở, sử dụng liều đơn saxagliptin đã được tiến hành để đánh giá dược động học của saxagliptin sau khi uống liều 10 mg, trên các đối tượng có suy giảm chức năng thận mạn tính so với đối tượng có chức năng thận bình thường. Nghiên cứu bao gồm những bệnh nhân suy thận được phân loại theo độ thanh thải creatinin (dựa trên công thức Cockcroft-Gault) ở mức độ nhẹ (>50 đến ≤ 80 ml/phút), trung bình (≥ 30 đến ≤ 50 ml/phút), hoặc nặng (<30 ml/phút), cũng như các bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối (ESRD) đang lọc máu.

Mức độ suy thận không ảnh hưởng đến C_{max} của saxagliptin hay chất chuyển hóa chính. Ở các đối tượng suy thận nhẹ, trị số AUC trung bình của saxagliptin và chất chuyển hóa chính cao hơn tương ứng 1,2 và 1,7 lần so với AUC của các đối tượng có chức năng thận bình thường. Do mức độ tăng này không liên quan đến ý nghĩa lâm sàng nên không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ. Ở các đối tượng suy thận ở mức độ trung bình hoặc nặng hoặc đối tượng suy thận giai đoạn cuối đang lọc máu, trị số AUC của saxagliptin và chất chuyển hóa chính tăng cao hơn tương ứng là 2,1 và 4,5 lần so với trị số AUC ở đối tượng có chức năng thận bình thường. Nên giảm liều Onglyza còn 2,5 mg 1 lần/ngày ở những bệnh nhân suy thận vừa và nặng (xem phần "Liều dùng và cách dùng", "Lưu ý đặc biệt và thận trọng sử dụng").

Suy gan

Ở những đối tượng suy giảm chức năng gan nhẹ (Child-Pugh Class A), trung bình (Child-Pugh Class B) hoặc nặng (Child-Pugh Class C), nồng độ và thời gian tiếp xúc của saxagliptin tương ứng cao hơn gấp 1,1, 1,4 và 1,8 lần, và nồng độ và thời gian tiếp xúc của BMS-510849 tương ứng thấp hơn 22%, 7% và 33% so với đối tượng khỏe mạnh.

Bệnh nhân cao tuổi (≥65 tuổi)

Bệnh nhân cao tuổi (65-80 tuổi) có AUC của saxagliptin cao hơn khoảng 60% so với bệnh nhân trẻ tuổi (18-40 tuổi). Điều này không có ý nghĩa về mặt lâm sàng, do đó, không khuyến cáo điều chỉnh liều theo độ tuổi.

CÁC CHI TIẾT VỀ DƯỢC PHẨM

Danh mục tá dược

Viên nhân

Lactose monohydrat
Cellulose vi tinh thể (E460i)
Croscarmellose natri (E468)
Magie stearat

Bao viên

Polyvinyl alcol
Macrogol 3350 (polyethylenglycol)
Titan dioxide (E171)
Talc (E553b)
Oxyd sắt vàng (E172) (viên 2,5 mg)
Oxyd sắt đỏ (E172) (viên 5mg)

Mực in

Shellec
Indigo carmin aluminium lake (E132)

TÍNH TƯƠNG KÝ

Không áp dụng.

HẠN DÙNG

3 năm kể từ ngày sản xuất.

THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT TRONG BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Onglyza 2,5 mg: hộp 2 vỉ x 14 viên nén bao phim
Onglyza 5mg: hộp 2 vỉ x 14 viên nén bao phim

NGÀY HIỆU ĐỈNH TOA THUỐC

19-01-2016

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN TRƯỚC KHI DÙNG

NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ HOẶC DƯỢC SỸ.

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN CỦA BÁC SỸ.

THÔNG BÁO CHO BÁC SỸ HOẶC DƯỢC SỸ NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI DÙNG THUỐC.

ĐỂ THUỐC NGOÀI TẦM TAY TRẺ EM.

Cơ sở sản xuất: Bristol-Myers Squibb, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, Mỹ.

Cơ sở đóng gói: Bristol-Myers Squibb S.r.l., Contrada Fontana del Ceraso, 03012 Anagni (FR), Ý.

Cơ sở đăng ký (MAH): AstraZeneca Singapore Pte., Ltd.

Onglyza is a trademark of Bristol-Myers Squibb company.

© 2015 Bristol-Myers Squibb and AstraZeneca.

Doc ID-002349772 version 7.0