

**CÔNG TY
CỔ PHẦN**

US PHARMA USA

Sitagliptin 100 mg

Để xa tâm tay trẻ em

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Sitagliptin phosphat monohydrat.....	100,00 mg.
--------------------------------------	------------

- *Thành phần tá dược:* Microcrystalline Cellulose 102, Dicalcium phosphate anhydrous, Sodium croscarmellose, Magnesi stearate, Sodium stearyl fumarate, Opadry AMB II, Yellow iron oxyd, Red iron oxyd.

Mô tả sản phẩm: Viên nén tròn, bao phim màu nâu đỏ, hai mặt trơn, cạnh và thành viên lành lặn.

Đối với bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh đái tháo đường type 2, DIASITA 100 được chỉ định để cải thiện việc kiểm soát đường huyết.

- Ở những bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ bằng chế độ ăn uống và tập thể dục, và metformin không phù hợp do chống chỉ định hoặc không dung nạp.

- Metformin khi có thực hiện ăn kiêng và tập thể dục, và metformin đơn trị liệu không giúp kiểm soát đường huyết đầy đủ.

- Sulphonylurea khi có thực hiện ăn kiêng và tập thể dục, và liều dung nạp tối đa của một mình sulphonylurea không giúp kiểm soát đường huyết đầy đủ, và khi metformin không phù hợp do chống chỉ định hoặc không dung nạp.

- Chất chủ vận gamma (PPAR γ) thụ thể kích hoạt peroxisom proliferator (hay thiazolidinedion) khi thích hợp sử dụng chất chủ vận PPAR γ , cộng thêm việc thực hiện ăn kiêng, tập thể dục, và sử dụng một mình PPAR γ không giúp kiểm soát đường huyết đầy đủ.

- Sulphonylurea và metformin khi có thực hiện ăn kiêng và tập thể dục, và liệu pháp phối hợp hai thuốc không giúp kiểm soát đường huyết đầy đủ.

- Chất chủ vận PPAR γ và metformin khi thích hợp sử dụng PPAR γ , có ăn kiêng và tập thể dục, và liệu pháp phối hợp hai thuốc không giúp kiểm soát đường huyết đầy đủ.

DIASITA 100 cũng được chỉ định là chất bổ sung insulin (có hoặc không có metformin) khi có ăn kiêng và tập thể dục, và liều ổn định của insulin không giúp kiểm soát đường huyết đầy đủ.

Liều lượng:

Liều sử dụng là 100 mg sitagliptin một lần mỗi ngày. Khi sử dụng kết hợp với metformin và/hoặc chất chủ vận PPAR, nên duy trì liều lượng của metformin và/hoặc chất chủ vận PPAR γ , và dùng đồng thời DIASITA 100.

Khi DIASITA 100 kết hợp với sulphonylurea hoặc với insulin, có thể xem xét hạ liều của sulphonylurea hoặc insulin để giảm nguy cơ hạ đường huyết (xem phần 6).

Nếu bỏ lỡ một liều DIASITA 100, nên uống ngay khi phát hiện. Không nên uống gấp đôi liều trong cùng một ngày.

Đối tượng đặc biệt:

Suy thân

Khi cân nhắc sử dụng sitagliptin kết hợp với một thuốc chống đái tháo đường khác, cần kiểm tra các điều kiện sử dụng của nó cho bệnh nhân suy thận.

Đối với bệnh nhân suy thận nhẹ (mức lọc cầu thận [GFR] ≥ 60 đến < 90 mL/phút), không cần điều chỉnh liều.

Đối với bệnh nhân suy thận trung bình (GFR ≥ 45 đến < 60 mL/phút), không cần điều chỉnh liều.

Đối với bệnh nhân suy thận trung bình (GFR ≥ 30 đến < 45 mL/phút), liều sử dụng DIASITA 100 là 50 mg x 1 lần/ngày.

Đối với bệnh nhân suy thận nặng (GFR ≥ 15 đến < 30 mL/phút) hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) (GFR < 15 mL/phút), kể cả những người cần chạy thận nhân tạo hoặc thẩm phân phúc mạc, liều DIASITA 100 là 25 mg một lần mỗi ngày. Có thể tiến hành điều trị mà không cần quan tâm đến thời gian lọc máu.

Vì có sự điều chỉnh liều lượng dựa trên chức năng thận, nên đánh giá chức năng thận trước khi bắt đầu dùng DIASITA 100 và kiểm tra định kỳ sau đó.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. DIASITA 100 chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan nặng, nên thận trọng khi sử dụng (xem phần 13).

Tuy nhiên, bởi vì sitagliptin được thải trừ chủ yếu qua thận nên bệnh suy gan nặng sẽ không ảnh hưởng đến dược động học của sitagliptin.

Người già

Không cần điều chỉnh liều dựa trên độ tuổi.

Trẻ em

Không nên sử dụng sitagliptin cho trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến 17 tuổi vì không đủ hiệu quả. (Dữ liệu hiện có sẵn được mô tả trong các phần 10, 12, 13). Sitagliptin chưa được nghiên cứu ở bệnh nhi dưới 10 tuổi.

Cách dùng: DIASITA 100 có thể được uống cùng hoặc không cùng thức ăn.

5. Chống chỉ định

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong bảng thành phần.

6. Cảnh báo và thận trọng

Chung

Không nên sử dụng DIASITA 100 cho bệnh nhân đái tháo đường type 1 hoặc điều trị nhiễm toan ceton do đái tháo đường.

Viêm tụy cấp

Sử dụng chất ức chế DPP-4 có liên quan đến nguy cơ phát triển viêm tụy cấp tính. Bệnh nhân cần được thông báo về triệu chứng đặc trưng của viêm tụy cấp: đau bụng dữ dội, dai dẳng. Tình trạng viêm tụy được giải quyết sau khi ngừng sử dụng sitagliptin (có hoặc không có điều trị hỗ trợ), nhưng rất hiếm trường hợp viêm tụy hoại tử hoặc xuất huyết và/hoặc tử vong được báo cáo. Nếu nghi ngờ viêm tụy, nên ngừng dùng DIASITA 100 và các sản phẩm thuốc nghi ngờ khác; nếu xác nhận là viêm tụy cấp, không nên sử dụng lại DIASITA 100. Cần thận trọng đối với những bệnh nhân có tiền sử viêm tụy.

Hạ đường huyết khi sử dụng kết hợp các sản phẩm thuốc chống tăng đường huyết khác

Trong các thử nghiệm lâm sàng của DIASITA 100 dưới dạng đơn trị liệu và là một phần của liệu pháp kết hợp với các sản phẩm thuốc không được biết là gây hạ đường huyết (tức metformin và/hoặc chất chủ vận PPAR γ), tỷ lệ hạ đường huyết được báo cáo với sitagliptin tương tự như tỷ lệ ở bệnh nhân dùng giả dược. Hạ đường huyết đã được ghi nhận khi sử dụng sitagliptin kết hợp với insulin hoặc sulphonylurea. Do đó, để giảm nguy cơ hạ đường huyết, có thể cân nhắc sử dụng sulphonylurea hoặc insulin với liều thấp hơn (xem phần 4).

Suy thận

Sitagliptin được bài tiết qua thận. Để đạt được nồng độ sitagliptin trong huyết tương tương tự như ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, khuyến cáo dùng liều thấp hơn ở bệnh nhân có GFR < 45 mL/phút, cũng như ở bệnh nhân ESRD cần thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc (xem phần 4, 13).

Khi cân nhắc sử dụng sitagliptin kết hợp với một sản phẩm thuốc chống đái tháo đường khác, cần kiểm tra các điều kiện sử dụng của nó cho bệnh nhân suy thận.

Phản ứng quá mẫn

Các báo cáo sau lưu hành về phản ứng quá mẫn nghiêm trọng ở bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin đã được báo cáo. Những phản ứng này bao gồm sốc phản vệ, phù mạch và tình trạng trầy da tróc vảy bao gồm hội chứng Stevens-Johnson. Những phản ứng này khởi phát trong vòng 3 tháng đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị, với một số báo cáo xảy ra sau liều đầu tiên. Nếu nghi ngờ có phản ứng quá mẫn, nên ngừng dùng DIASITA 100. Các nguyên nhân tiềm ẩn khác của phản ứng này nên được đánh giá và bắt đầu phương pháp điều trị thay thế khác cho bệnh đái tháo đường.

Bong nước dạng pemphigus

Đã có những báo cáo sau lưu hành về pemphigoid bong nước ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế DPP-4 bao gồm cả sitagliptin. Nếu nghi ngờ pemphigoid bong nước, nên ngừng dùng DIASITA 100.

Cảnh báo tá dược

Sản phẩm thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên, nghĩa là về cơ bản là 'không có natri'.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai, cho con bú và khả năng sinh sản

Thai kỳ

Không có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng sitagliptin ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản ở liều cao, những nguy cơ tiềm ẩn cho con người là không xác định. Do thiếu dữ liệu trên người, không nên sử dụng DIASITA 100 trong thời kỳ mang thai.

Cho con bú

Người ta vẫn chưa biết liệu sitagliptin có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy sự bài tiết sitagliptin trong sữa mẹ. Không nên sử dụng DIASITA 100 trong thời kỳ cho con bú.

Khả năng sinh sản

Dữ liệu trên động vật không cho thấy ảnh hưởng của việc điều trị bằng sitagliptin đối với khả năng sinh sản của nam và nữ. Thiếu dữ liệu về con người.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

DIASITA 100 không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Tuy nhiên, khi lái xe hoặc sử dụng máy móc, cần lưu ý rằng tình trạng chóng mặt và buồn ngủ đã được báo cáo.

Ngoài ra, bệnh nhân cần được cảnh báo về nguy cơ hạ đường huyết khi sử dụng DIASITA 100 kết hợp với sulphonylurea hoặc với insulin.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Ảnh hưởng của các sản phẩm thuốc khác đối với sitagliptin

Dữ liệu lâm sàng được mô tả dưới đây cho thấy nguy cơ đối với các tương tác có ý nghĩa lâm sàng của các sản phẩm thuốc dùng chung là thấp.

Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng enzym chính chịu trách nhiệm chuyển hóa hạn chế của sitagliptin là CYP3A4, với sự đóng góp của CYP2C8. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, sự chuyển hóa, bao gồm cả qua CYP3A4, chỉ đóng một vai trò nhỏ trong việc thanh thải sitagliptin. Chuyển hóa có thể đóng một vai trò quan trọng hơn trong việc loại bỏ sitagliptin ở bệnh nhân suy thận nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD). Vì lý do này, có thể các chất ức chế CYP3A4 mạnh (như ketoconazol, itraconazol, ritonavir, clarithromycin) có thể làm thay đổi dược động học của sitagliptin ở bệnh nhân suy thận nặng hoặc ESRD. Tác dụng của các chất ức chế CYP3A4 mạnh trên bệnh nhân suy thận chưa được đánh giá qua nghiên cứu lâm sàng.

10. Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Các phản ứng không mong muốn nghiêm trọng bao gồm viêm tụy và phản ứng quá mẫn đã được báo cáo. Hạ đường huyết khi kết hợp với sulphonylurea (4,7% - 13,8%) và insulin (9,6%) đã được báo cáo (xem phần 6).

Bảng danh sách các phản ứng bất lợi

Các phản ứng có hại được liệt kê dưới đây (Bảng 1) theo phân loại hệ thống cơ quan và tần suất. Các tần suất được xác định là: *rất phổ biến* ($\geq 1/10$); *phổ biến* ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); *không phổ biến* ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); *hiếm* ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$); *rất hiếm* ($< 1/10000$) và *không xác định* (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Bảng 1. Tần suất các phản ứng không mong muốn được xác định từ các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với giả được về đơn trị liệu sitagliptin và các báo cáo sau lưu hành

Phản ứng không mong muốn	Tần suất phản ứng
Rối loạn hệ thống bạch huyết và máu	
Giảm tiểu cầu	Hiếm
Rối loạn hệ thống miễn dịch	
Phản ứng quá mẫn bao gồm phản ứng phản vệ ^{*,†}	Không xác định
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Hạ đường huyết [†]	Phổ biến
Rối loạn hệ thần kinh	
Đau đầu	Phổ biến
Chóng mặt	Không phổ biến
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	
Bệnh phổi kẽ [*]	Không xác định
Rối loạn tiêu hóa	
Táo bón	Không phổ biến
Nôn mửa [*]	Không xác định
Viêm tụy cấp ^{*,†,‡}	Không xác định
Viêm tụy cấp xuất huyết và hoại tử gây tử vong và không tử vong ^{*,†}	Không xác định
Rối loạn da và mô dưới da	
Ngứa	Không phổ biến
Phù mạch ^{*,†}	Không xác định
Phát ban ^{*,†}	Không xác định
Mày đay ^{*,†}	Không xác định
Viêm mạch da ^{*,†}	Không xác định
Tình trạng da tróc vảy bao gồm hội chứng Stevens-Johnson ^{*,†}	Không xác định
Pemphigoid bọng nước [*]	Không xác định
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Đau khớp [*]	Không xác định
Đau cơ [*]	Không xác định
Đau lưng [*]	Không xác định
Bệnh khớp [*]	Không xác định
Rối loạn thận và tiết niệu	
Suy giảm chức năng thận [*]	Không xác định
Suy thận cấp [*]	Không xác định

^{*} Các phản ứng có hại đã được xác định thông qua giám sát sau lưu hành.

[†] Xem phần 6.

[‡] Xem phần *Nghiên cứu về an toàn tim mạch của TECOS* bên dưới.

Mô tả các phản ứng không mong muốn được chọn

Ngoài các tác dụng không mong muốn liên quan đến thuốc được mô tả ở trên, các tác dụng ngoài ý muốn được báo cáo bất kể mối quan hệ nguyên nhân – kết quả với thuốc và xảy ra ở ít nhất 5% và phổ biến hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin, bao gồm nhiễm trùng đường hô hấp trên và viêm mũi họng. Các phản ứng không mong muốn khác được báo cáo bất kể mối quan hệ nguyên nhân – kết quả với thuốc xảy ra thường xuyên hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin (không đạt đến mức 5%, nhưng xảy ra với tỷ lệ mắc sitagliptin cao hơn 0,5% so với nhóm chứng) bao gồm viêm xương khớp và đau ở các chi.

Một số phản ứng không mong muốn được quan sát thấy thường xuyên hơn trong các nghiên cứu sử dụng kết hợp sitagliptin với các thuốc chống đái tháo đường khác so với các nghiên cứu về đơn trị liệu sitagliptin. Chúng bao gồm hạ đường huyết (tần suất rất phổ biến khi kết hợp với sulphonylurea và metformin), cúm (phổ biến với insulin (có hoặc không có metformin)), buồn nôn và nôn (thường gặp với metformin), đầy hơi (phổ biến với metformin hoặc pioglitazon), táo bón (phổ biến với sự kết hợp của sulphonylurea và metformin), phù ngoại vi (phổ biến với pioglitazon hoặc sự kết hợp của pioglitazon và metformin), buồn ngủ và tiêu chảy (không phổ biến với metformin), khô miệng (không phổ biến với insulin (có hoặc không có metformin)).

Trẻ em

Trong các thử nghiệm lâm sàng với sitagliptin ở bệnh nhi mắc bệnh đái tháo đường type 2 từ 10 đến 17 tuổi, hồ sơ về phản ứng không mong muốn tương đương với hồ sơ quan sát ở người lớn.

Nghiên cứu về an toàn tim mạch của TECOS

Thử nghiệm đánh giá kết quả tim mạch với sitagliptin (TECOS) bao gồm 7332 bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin, 100 mg mỗi ngày (hoặc 50 mg mỗi ngày nếu eGFR ban đầu là ≥ 30 và < 50 mL/phút/1,73 m²), và 7339 bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Cả hai phương pháp điều trị đã được thêm vào tiêu chuẩn chăm sóc thông thường cho các yếu tố nguy cơ HbA_{1c} và tim mạch. Tỷ lệ chung của các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng ở bệnh nhân dùng sitagliptin tương tự như ở bệnh nhân dùng giả dược.

Trong các đối tượng có ý định điều trị, trong số những bệnh nhân đang sử dụng insulin và/hoặc sulphonylurea lúc ban đầu, tỷ lệ hạ đường huyết nghiêm trọng là 2,7% ở những bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin và 2,5% ở những bệnh nhân được điều trị bằng giả dược, trong số những bệnh nhân không sử dụng insulin và/hoặc sulphonylurea ban đầu, tỷ lệ hạ đường huyết nghiêm trọng là 1,0% ở bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin và 0,7% ở bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Tỷ lệ các biến cố viêm tụy được xác nhận là 0,3% ở bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin và 0,2% ở bệnh nhân được điều trị bằng giả dược.

11. Quá liều và cách xử trí

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở những đối tượng khỏe mạnh, các liều duy nhất lên đến 800 mg sitagliptin đã được sử dụng. Tăng tối thiểu QTc, không được coi là có liên quan đến lâm sàng, đã được quan sát thấy trong một nghiên cứu với liều 800 mg sitagliptin. Không có kinh nghiệm về liều trên 800 mg trong các nghiên cứu lâm sàng. Trong các nghiên cứu đa liều ở Pha I, không có phản ứng không mong muốn lâm sàng nào liên quan đến liều được quan sát khi sử dụng sitagliptin với liều lên đến 600 mg mỗi ngày trong thời gian lên đến 10 ngày và 400 mg mỗi ngày trong thời gian lên đến 28 ngày.

Trong trường hợp quá liều, nên sử dụng các biện pháp hỗ trợ thông thường, ví dụ, loại bỏ chất không được hấp thụ khỏi đường tiêu hóa, theo dõi lâm sàng (bao gồm điện tâm đồ) và tiến hành liệu pháp hỗ trợ nếu cần thiết.

Sitagliptin có thể thẩm tách một cách vừa phải. Trong các nghiên cứu lâm sàng, khoảng 13,5% liều dùng được loại bỏ trong thời gian chạy thận nhân tạo kéo dài 3 đến 4 giờ. Chạy thận nhân tạo kéo dài có thể được xem xét nếu phù hợp về mặt lâm sàng. Người ta không biết liệu sitagliptin có thể thẩm tách bằng thẩm phân phúc mạc hay không.

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc dùng trong bệnh đái tháo đường, thuốc ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4).

Mã ATC: A10BH01.

Cơ chế hoạt động

DIASITA 100 thuộc nhóm thuốc chống tăng đường huyết dạng uống được gọi là chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4). Sự cải thiện trong kiểm soát đường huyết được quan sát thấy với thuốc này có thể được thay đổi bằng cách tăng cường mức độ hoạt động của các kích thích tố incretin. Các hormon incretin, bao gồm peptid-1 giống glucagon (GLP-1) và polypeptid insulinotropic phụ thuộc glucose (GIP), được ruột tiết ra suốt cả ngày và nồng độ được tăng lên theo bữa ăn. Các incretin là một phần của hệ thống nội sinh tham gia vào quá trình điều hòa sinh lý của cân bằng glucose nội môi. Khi nồng độ glucose trong máu ở mức bình thường hoặc tăng cao, GLP-1 và GIP làm tăng tổng hợp và giải phóng insulin từ tế bào beta tuyến tụy bằng các con đường truyền tín hiệu nội bào liên

quan đến AMP vòng. Điều trị bằng GLP-1 hoặc bằng chất ức chế DPP-4 trên mô hình động vật mắc bệnh đái tháo đường type 2 đã được chứng minh là cải thiện khả năng đáp ứng của tế bào beta với glucose và kích thích sinh tổng hợp và giải phóng insulin. Với mức insulin cao hơn, sự hấp thu glucose ở mô được tăng cường. Ngoài ra, GLP-1 làm giảm tiết glucagon từ các tế bào alpha tuyến tụy. Nồng độ glucagon giảm cùng với lượng insulin cao hơn dẫn đến giảm sản xuất glucose ở gan, dẫn đến giảm lượng glucose trong máu. Tác dụng của GLP-1 và GIP phụ thuộc vào glucose, do đó khi nồng độ glucose trong máu thấp, không quan sát thấy kích thích giải phóng insulin được tăng cường khi glucose tăng lên trên nồng độ bình thường. Hơn nữa, GLP-1 không làm giảm phản ứng bình thường của glucagon đối với hạ đường huyết. Hoạt động của GLP-1 và GIP bị hạn chế bởi enzyme DPP-4, enzyme này sẽ nhanh chóng thủy phân các hormon incretin để tạo ra các sản phẩm không hoạt động. Sitagliptin ngăn chặn quá trình thủy phân các hormon incretin bởi DPP-4, do đó làm tăng nồng độ của các dạng hoạt động của GLP-1 và GIP trong huyết tương. Bằng cách tăng cường mức độ incretin hoạt động, sitagliptin làm tăng giải phóng insulin và giảm glucagon theo cách phụ thuộc vào glucose. Ở những bệnh nhân đái tháo đường type 2 có tăng đường huyết, những thay đổi về mức insulin và glucagon dẫn đến hạ hemoglobin A do đó làm tăng nồng độ các dạng hoạt chất của GLP-1 và GIP trong huyết tương. Bằng cách tăng cường mức độ incretin hoạt động, sitagliptin làm tăng giải phóng insulin và giảm glucagon theo cách phụ thuộc vào glucose. Ở những bệnh nhân đái tháo đường type 2 có tăng đường huyết, những thay đổi về mức insulin và glucagon dẫn đến hạ hemoglobinA_{1c} (HbA_{1c}) và nồng độ đường huyết lúc đói và sau ăn thấp hơn. Cơ chế phụ thuộc glucose của sitagliptin khác với cơ chế của sulphonylurea, 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 người bình thường. Sitagliptin là một chất ức chế mạnh và có chọn lọc cao đối với enzyme DPP-4 và không ức chế các enzyme có liên quan chặt chẽ đến DPP-8 hoặc DPP-9 ở nồng độ điều trị.

Trong một nghiên cứu kéo dài hai ngày ở những đối tượng khỏe mạnh, chỉ riêng sitagliptin đã làm tăng nồng độ GLP-1, trong khi một mình metformin làm tăng nồng độ GLP-1 toàn phần ở mức tương tự. Sử dụng đồng thời sitagliptin và metformin có tác dụng không mong muốn lên nồng độ GLP-1. Sitagliptin, nhưng không phải metformin, làm tăng nồng độ GIP.

Hiệu quả lâm sàng và an toàn

Nhìn chung, sitagliptin cải thiện việc kiểm soát đường huyết khi được sử dụng dưới dạng đơn trị liệu hoặc kết hợp ở bệnh nhân người lớn mắc bệnh đái tháo đường type 2 (xem Bảng 2).

Hai nghiên cứu đã được thực hiện để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của đơn trị liệu sitagliptin. Điều trị bằng sitagliptin 100 mg một lần mỗi ngày dưới dạng đơn trị liệu giúp cải thiện đáng kể HbA_{1c}, glucose huyết tương lúc đói (FPG), và glucose sau ăn 2 giờ (PPG 2 giờ), so với giả dược trong hai nghiên cứu, một trong 18 tuần và một trong 24 tuần. Đã quan sát thấy sự cải thiện các dấu hiệu thay thế của chức năng tế bào beta, bao gồm HOMA-β (Đánh giá mô hình cân bằng nội môi-β), tỷ lệ proinsulin trên insulin và các phép đo phản ứng của tế bào beta từ thử nghiệm dung nạp bữa ăn được lấy mẫu thường xuyên. Tỷ lệ hạ đường huyết quan sát ở bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin tương tự như giả dược. Trọng lượng cơ thể không tăng so với ban đầu khi điều trị bằng sitagliptin trong cả hai nghiên cứu, so với mức giảm nhỏ ở những bệnh nhân dùng giả dược.

Sitagliptin 100 mg x 1 lần/ngày cung cấp những cải thiện đáng kể về các thông số đường huyết so với giả dược trong hai nghiên cứu kéo dài 24 tuần về sitagliptin dưới dạng liệu pháp bổ sung, một kết hợp với metformin và một kết hợp với pioglitazon. Sự thay đổi so với trọng lượng cơ thể ban đầu là tương tự đối với những bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin so với giả dược. Trong những nghiên cứu này, có một tỷ lệ tương tự về hạ đường huyết được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin hoặc giả dược.

Một nghiên cứu có đối chứng với giả dược kéo dài 24 tuần được thiết kế để đánh giá hiệu quả và tính an toàn của sitagliptin (100 mg x 1 lần/ngày) được thêm vào glimepirid hoặc glimepirid phối hợp metformin. Việc bổ sung sitagliptin vào một mình glimepirid hoặc glimepirid và metformin đã cải thiện đáng kể các thông số đường huyết. Bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin có trọng lượng cơ thể tăng khiêm tốn so với những người được dùng giả dược.

Một nghiên cứu có đối chứng với giả dược kéo dài 26 tuần được thiết kế để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của sitagliptin (100 mg x 1 lần/ngày) được thêm vào sự phối hợp của pioglitazon và metformin. Việc bổ sung sitagliptin vào pioglitazon và metformin đã cải thiện đáng kể các thông số đường huyết.

Sự thay đổi so với trọng lượng cơ thể ban đầu của những bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin so với giả được là tương tự nhau. Tỷ lệ hạ đường huyết cũng tương tự ở những bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin hoặc giả được.

Một nghiên cứu có đối chứng với giả được kéo dài 24 tuần được thiết kế để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của sitagliptin (100 mg x 1 lần/ngày) được thêm vào insulin (với liều lượng ổn định trong ít nhất 10 tuần) có hoặc không có metformin (ít nhất 1500 mg). Ở những bệnh nhân dùng insulin trộn sẵn, liều trung bình hàng ngày là 70,9 U/ngày. Ở những bệnh nhân dùng insulin không pha sẵn (tác dụng trung gian/tác dụng kéo dài), liều trung bình hàng ngày là 44,1 U/ngày. Việc bổ sung sitagliptin vào insulin đã giúp cải thiện đáng kể các thông số đường huyết. Không có sự thay đổi có ý nghĩa về trọng lượng cơ thể so với ban đầu ở cả hai nhóm.

Trong một nghiên cứu giai thừa có đối chứng với giả được kéo dài 24 tuần về liệu pháp ban đầu, sitagliptin 50 mg x 2 lần/ngày kết hợp với metformin (500 mg hoặc 1000 mg x 2 lần/ngày) đã cải thiện đáng kể các thông số đường huyết so với đơn trị liệu. Sự giảm trọng lượng cơ thể khi kết hợp sitagliptin và metformin tương tự như khi quan sát thấy với một mình metformin hoặc giả được; không có thay đổi so với ban đầu đối với bệnh nhân chỉ dùng sitagliptin. Tỷ lệ hạ đường huyết tương tự nhau giữa các nhóm điều trị.

Bảng 2: Kết quả HbA_{1c} trong các nghiên cứu liệu pháp kết hợp và đơn trị liệu có đối chứng với giả được *

Nghiên cứu	Trung bình HbA _{1c} ban đầu (%)	Thay đổi trung bình so với HbA _{1c} ban đầu (%) †	Thay đổi trung bình do hiệu chỉnh giả được trong HbA _{1c} (%) † (95% CI)
Nghiên cứu đơn trị liệu			
Sitagliptin 100 mg x 1 lần/ngày § (N = 193)	8,0	-0,5	-0,6 ‡ (-0,8, -0,4)
Sitagliptin 100 mg x 1 lần/ngày % (N = 229)	8,0	-0,6	-0,8 ‡ (-1,0, -0,6)
Nghiên cứu liệu pháp kết hợp			
Sitagliptin 100 mg mỗi ngày một lần được thêm vào liệu pháp metformin đang diễn ra % (N = 453)	8,0	-0,7	-0,7 ‡ (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg mỗi ngày một lần được thêm vào liệu pháp pioglitazon đang diễn ra % (N = 163)	8,1	-0,9	-0,7 ‡ (-0,9, -0,5)
Sitagliptin 100 mg mỗi ngày một lần được thêm vào liệu pháp glimepirid đang diễn ra % (N = 102)	8,4	-0,3	-0,6 ‡ (-0,8, -0,3)
Sitagliptin 100 mg ngày một lần được thêm vào liệu pháp glimepirid + metformin đang diễn ra % (N = 115)	8,3	-0,6	-0,9 ‡ (-1,1, -0,7)
Sitagliptin 100 mg mỗi ngày một lần được thêm vào liệu pháp pioglitazon + metformin đang diễn ra # (N = 152)	8,8	-1,2	-0,7 ‡ (-1,0, -0,5)
Liệu pháp ban đầu (hai lần mỗi ngày) % :	8,8	-1,4	-1,6 ‡ (-1,8, -1,3)

Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N = 183)			
Liệu pháp ban đầu (hai lần mỗi ngày) % :			
Sitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg (N = 178)	8,8	-1,9	-2,1 [†] (-2,3, -1,8)
Sitagliptin 100 mg mỗi ngày một lần được thêm vào liệu pháp insulin (+/- metformin) đang diễn ra % (N = 305)	8,7	-0,6 [¶]	-0,6 ^{‡,¶} (-0,7, -0,4)

* Tất cả đối tượng bệnh nhân điều trị (nghiên cứu phân tích có ý định điều trị).

[†] Bình phương tối thiểu trung bình được điều chỉnh theo tình trạng điều trị hạ đường huyết trước đó và giá trị ban đầu.

[‡] $p < 0,001$ so với giả được hoặc giả được + điều trị kết hợp.

[§] HbA_{1c} (%) ở tuần 18.

[%] HbA_{1c} (%) ở tuần thứ 24.

[#] HbA_{1c} (%) ở tuần 26.

[¶] Bình phương tối thiểu trung bình được điều chỉnh để sử dụng metformin ở Lược 1 (có/không), sử dụng insulin ở Lược 1 (trộn sẵn so với không trộn sẵn trước [tác dụng trung bình hoặc tác dụng kéo dài]), và giá trị ban đầu. Điều trị theo tương tác theo tầng (sử dụng metformin và insulin) không có ý nghĩa ($p > 0,10$).

Một nghiên cứu có kiểm soát (metformin) kéo dài 24 tuần được thiết kế để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của sitagliptin 100 mg x 1 lần/ngày (N = 528) so với metformin (N=522) ở những bệnh nhân không kiểm soát được đường huyết bằng chế độ ăn kiêng và tập thể dục và không điều trị chống tăng đường huyết (ngưng điều trị ít nhất 4 tháng). Liều trung bình của metformin là khoảng 1900 mg mỗi ngày. Giảm HbA_{1c} từ giá trị trung bình ban đầu 7,2% là -0,43% đối với sitagliptin và -0,57% đối với metformin (Phân tích giao thức). Tỷ lệ chung của các phản ứng không mong muốn trên hệ tiêu hóa được cho là có liên quan đến thuốc ở bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin là 2,7% so với 12,6% ở bệnh nhân điều trị bằng metformin. Tỷ lệ hạ đường huyết không khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị (sitagliptin, 1,3%; metformin, 1,9%). Trọng lượng cơ thể giảm so với ban đầu ở cả hai nhóm (sitagliptin, -0,6 kg; metformin, -1,9 kg).

Trong một nghiên cứu so sánh hiệu quả và độ an toàn của việc bổ sung sitagliptin 100 mg một lần mỗi ngày hoặc glipizid (một sulphonylurea) ở những bệnh nhân không kiểm soát được đường huyết khi dùng metformin đơn trị liệu, sitagliptin tương tự như glipizid trong việc giảm HbA_{1c}. Liều glipizid trung bình được sử dụng trong nhóm so sánh là 10 mg mỗi ngày với khoảng 40% bệnh nhân yêu cầu liều glipizid ≤ 5 mg/ngày trong suốt nghiên cứu. Tuy nhiên, nhiều bệnh nhân trong nhóm sitagliptin ngừng thuốc do kém hiệu quả hơn so với nhóm glipizid. Bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin cho thấy trọng lượng cơ thể giảm trung bình đáng kể so với mức tăng cân đáng kể ở bệnh nhân dùng glipizid (-1,5 so với +1,1 kg). Trong nghiên cứu này, tỷ lệ proinsulin trên insulin, một dấu hiệu đánh giá hiệu quả tổng hợp và giải phóng insulin, được cải thiện với sitagliptin và xấu đi khi điều trị bằng glipizid. Tỷ lệ hạ đường huyết ở nhóm sitagliptin (4,9%) thấp hơn đáng kể so với nhóm dùng glipizid (32,0%).

Một nghiên cứu có đối chứng với giả được kéo dài 24 tuần với 660 bệnh nhân được thiết kế để đánh giá hiệu quả tiết kiệm insulin và tính an toàn của sitagliptin (100 mg một lần mỗi ngày) được thêm vào insulin glargine có hoặc không có metformin (ít nhất 1500 mg) trong quá trình tăng cường điều trị bằng insulin. HbA_{1c} ban đầu là 8,74% và liều insulin ban đầu là 37 IU/ngày. Bệnh nhân được hướng dẫn để chuẩn độ liều insulin glargine của họ dựa trên giá trị đường huyết lúc đói bằng đầu ngón tay. Ở Tuần 24, sự gia tăng liều insulin hàng ngày là 19 IU/ngày ở những bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin và 24 IU/ngày ở những bệnh nhân được điều trị bằng giả được. Giảm HbA_{1c} ở bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin và insulin (có hoặc không có metformin), sự khác biệt là -0,45% [95% CI : -0,60, -

0,29]. Tỷ lệ hạ đường huyết là 25,2% ở bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin và insulin (có hoặc không có metformin) và 36,8% ở bệnh nhân được điều trị bằng giả dược và insulin (có hoặc không có metformin). Sự khác biệt chủ yếu là do tỷ lệ bệnh nhân trong nhóm giả dược trải qua 3 đợt hạ đường huyết trở lên cao hơn (9,4 so với 19,1%). Không có sự khác biệt về tỷ lệ hạ đường huyết nặng.

Một nghiên cứu so sánh sitagliptin ở mức 25 hoặc 50 mg x 1 lần/ngày với glipizid ở 2,5 đến 20 mg/ngày đã được tiến hành ở những bệnh nhân suy thận từ trung bình đến nặng. Nghiên cứu này bao gồm 423 bệnh nhân bị suy thận mạn tính (tốc độ lọc cầu thận ước tính < 50 mL/phút). Sau 54 tuần, mức giảm trung bình so với ban đầu trong HbA_{1c} là -0,76% với sitagliptin và -0,64% với glipizid (Phân tích giao thức). Trong nghiên cứu này, hiệu quả và độ an toàn của sitagliptin ở mức 25 hoặc 50 mg x 1 lần/ngày nói chung tương tự như được quan sát trong các nghiên cứu đơn trị liệu khác ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Tỷ lệ hạ đường huyết ở nhóm sitagliptin (6,2%) thấp hơn đáng kể so với nhóm dùng glipizid (17,0%). Cũng có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm về sự thay đổi so với trọng lượng cơ thể ban đầu (sitagliptin -0,6 kg ; glipizid +1,2 kg).

Một nghiên cứu khác so sánh sitagliptin 25 mg một lần mỗi ngày với glipizid 2,5 đến 20 mg/ngày được thực hiện trên 129 bệnh nhân ESRD đang chạy thận nhân tạo. Sau 54 tuần, mức giảm trung bình so với ban đầu ở HbA_{1c} là -0,72% với sitagliptin và -0,87% với glipizid. Trong nghiên cứu này, hiệu quả và độ an toàn của sitagliptin 25 mg x 1 lần/ngày nhìn chung tương tự như được quan sát trong các nghiên cứu đơn trị liệu khác ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Tỷ lệ hạ đường huyết không khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị (sitagliptin, 6,3%; glipizid, 10,8%).

Trong một nghiên cứu khác liên quan đến 91 bệnh nhân đái tháo đường type 2 và suy thận mạn tính (độ thanh thải creatinin < 50 mL/phút), tính an toàn và khả năng dung nạp của điều trị với sitagliptin 25 hoặc 50 mg x 1 lần/ngày nhìn chung tương tự như giả dược. Ngoài ra, sau 12 tuần, mức giảm trung bình của HbA_{1c} (sitagliptin -0,59% ; giả dược -0,18%) và FPG (sitagliptin -25,5 mg/dL; giả dược -3,0 mg/dL) nói chung tương tự như những gì quan sát thấy trong đơn trị liệu khác nghiên cứu ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường (xem phần 13).

TECOS là một nghiên cứu ngẫu nhiên trên 14671 bệnh nhân có ý định điều trị với HbA_{1c} ≥ 6,5 đến 8,0% mắc bệnh tim mạch và đã nhận sitagliptin (7332) 100 mg mỗi ngày (hoặc 50 mg mỗi ngày nếu eGFR ban đầu là ≥ 30 và < 50 mL/phút/1,73 m²) hoặc giả dược (7339) được thêm vào tiêu chuẩn chăm sóc thông thường đối với những yếu tố nguy cơ của HbA_{1c} và bệnh tim mạch. Những bệnh nhân có eGFR < 30 mL/phút/1,73 m² không được tham gia vào nghiên cứu. Đối tượng nghiên cứu bao gồm 2004 bệnh nhân ≥ 75 tuổi và 3324 bệnh nhân suy thận (eGFR < 60 mL/phút/1,73 m²).

Trong quá trình nghiên cứu, sự khác biệt trung bình tổng thể ước tính (SD) về HbA_{1c} giữa nhóm sitagliptin và giả dược là 0,29% (0,01), 95% CI (-0,32, -0,27); p < 0,001.

Chỉ tiêu chính về tim mạch là tổng hợp của sự xuất hiện đầu tiên của tử vong do tim mạch, nhồi máu không tử vong, đột quỵ không tử vong, hoặc nhập viện vì cơn đau thắt ngực không ổn định. Chỉ tiêu phụ về tim mạch bao gồm sự xuất hiện đầu tiên của tử vong do tim mạch, nhồi máu không tử vong, đột quỵ không tử vong; sự xuất hiện đầu tiên của các yếu tố riêng lẻ trong tổng hợp chính; mọi nguyên nhân tử vong, và nhập viện vì suy tim sung huyết.

Sau thời gian theo dõi trung bình 3 năm, sitagliptin, khi được bổ sung vào chế độ chăm sóc thông thường, không làm tăng nguy cơ mắc các biến cố tim mạch có hại lớn hoặc nguy cơ nhập viện vì suy tim so với chăm sóc thông thường mà không có sitagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 (Bảng 3).

Bảng 3. Tỷ lệ kết quả tim mạch tổng hợp và kết quả nghiên cứu phụ quan trọng

	Sitagliptin 100 mg		Giả dược		Tỷ lệ nguy cơ (95% CI)	Giá trị p [†]
	N (%)	Tỷ lệ mới mắc trên 100 bệnh nhân-năm*	N (%)	Tỷ lệ mới mắc trên 100 bệnh nhân-năm*		
Phân tích trong các đối tượng có ý định điều trị						
Số lượng bệnh nhân	7332		7339		0,98	< 0,001

Chỉ tiêu tổng hợp chính (Tỷ vong do tim mạch, nhồi máu không tử vong, đột quỵ không tử vong hoặc nhập viện vì đau thắt ngực không ổn định)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	(0,89–1,08)	
Chỉ tiêu tổng hợp phụ (Tỷ vong do tim mạch, nhồi máu không tử vong hoặc đột quỵ không tử vong)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	< 0,001
Kết quả nghiên cứu phụ						
Tỷ vong do tim mạch	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Tất cả nhồi máu cơ tim (gây tử vong và không gây tử vong)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Tất cả các trường hợp đột quỵ (gây tử vong và không gây tử vong)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Nhập viện vì đau thắt ngực không ổn định	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Tỷ vong do bất kỳ nguyên nhân nào	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Nhập viện vì suy tim [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Tỷ lệ mới mắc trên 100 bệnh nhân-năm được tính là $100 \times (\text{tổng số bệnh nhân có} \geq 1 \text{ sự kiện trong thời gian phơi nhiễm đủ điều kiện trên tổng số năm theo dõi})$.

[†] Dựa trên mô hình Cox được phân tầng theo khu vực. Đối với các chỉ tiêu tổng hợp, các giá trị p tương ứng với thử nghiệm không thấp kém hơn chứng tỏ rằng tỷ lệ nguy cơ nhỏ hơn 1,3. Đối với tất cả các chỉ tiêu đánh giá khác, các giá trị p tương ứng với phép thử về sự khác biệt trong tỷ lệ nguy cơ.

[‡] Phân tích của nhập viện vì suy tim được điều chỉnh theo tiền sử suy tim lúc ban đầu.

Trẻ em

Một nghiên cứu mù đôi kéo dài 54 tuần đã được thực hiện để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của sitagliptin 100 mg x 1 lần/ngày ở bệnh nhi (10 đến 17 tuổi) mắc bệnh đái tháo đường type 2 không điều trị bằng thuốc chống tăng đường huyết trong ít nhất 12 tuần (với HbA_{1c} 6,5% đến 10%) hoặc đang sử dụng liều insulin ổn định trong ít nhất 12 tuần (với HbA_{1c} 7% đến 10%). Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để dùng sitagliptin 100 mg một lần mỗi ngày hoặc giả dược trong 20 tuần.

HbA_{1c} ban đầu trung bình là 7,5%. Điều trị bằng sitagliptin 100 mg không cải thiện đáng kể HbA_{1c} sau 20 tuần. Mức giảm HbA_{1c} ở bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin (N = 95) là 0,0% so với 0,2% ở bệnh nhân được điều trị bằng giả dược (N = 95), khác biệt là -0,2% (95% CI: -0,7, 0,3). Xem phần 4.

13. Đặc tính dược động học

Hấp thu

Sau khi uống liều 100 mg cho người khỏe mạnh, sitagliptin được hấp thu nhanh chóng, với nồng độ đỉnh trong huyết tương ($T_{\max}$ trung bình) xảy ra từ 1 đến 4 giờ sau liều, AUC trung bình trong huyết tương của sitagliptin là 8,52 $\mu\text{M} \cdot \text{giờ}$, $C_{\max}$ là 950 nM. Sinh khả dụng tuyệt đối của sitagliptin là khoảng 87%. Vì việc dùng đồng thời một bữa ăn giàu chất béo với sitagliptin không ảnh hưởng đến dược động học, DIASITA 100 có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

AUC huyết tương của sitagliptin tăng tỷ lệ thuận với liều lượng. Tỷ lệ thuận với liều không được thiết lập cho $C_{\max}$ và C_{24h} ($C_{\max}$ tăng nhiều hơn và C_{24h} tăng ít hơn tỷ lệ thuận với liều).

Phân bố

Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định sau khi dùng một liều sitagliptin 100 mg tiêm tĩnh mạch cho người khỏe mạnh là khoảng 198 lít. Phần sitagliptin liên kết thuận nghịch với protein huyết tương là thấp (38%).

Chuyển hóa

Sitagliptin chủ yếu được thải trừ dưới dạng không đổi trong nước tiểu, và chuyển hóa là một con đường nhỏ. Khoảng 79% sitagliptin được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu.

Sau khi uống sitagliptin [^{14}C], khoảng 16% hoạt độ phóng xạ được bài tiết dưới dạng chất chuyển hóa của sitagliptin. Sáu chất chuyển hóa đã được phát hiện ở mức độ theo dõi và không được cho là sẽ đóng góp vào hoạt động ức chế DPP-4 trong huyết tương của sitagliptin. Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng enzym chính chịu trách nhiệm chuyển hóa giới hạn của sitagliptin là CYP3A4, với sự đóng góp của CYP2C8.

Dữ liệu *in vitro* cho thấy sitagliptin không phải là chất ức chế CYP isozym CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 hoặc 2B6, và không phải là chất cảm ứng CYP3A4 và CYP1A2.

Thải trừ

Sau khi dùng một liều sitagliptin [^{14}C] đường uống cho người khỏe mạnh, khoảng 100% hoạt độ phóng xạ được sử dụng đã được thải trừ qua phân (13%) hoặc nước tiểu (87%) trong vòng một tuần kể từ khi dùng thuốc. Thời điểm cuối $T_{1/2}$ sau khi uống 100 mg sitagliptin là khoảng 12,4 giờ. Sitagliptin chỉ tích lũy ở mức tối thiểu khi dùng nhiều lần. Độ thanh thải ở thận khoảng 350 mL/phút.

Sự đào thải sitagliptin xảy ra chủ yếu qua bài tiết ở thận và liên quan đến bài tiết tích cực ở ống thận. Sitagliptin là cơ chất cho chất vận chuyển anion hữu cơ ở người-3 (hOAT-3), có thể tham gia vào quá trình thải trừ sitagliptin ở thận. Sự liên quan lâm sàng của hOAT-3 trong vận chuyển sitagliptin chưa được xác định. Sitagliptin cũng là cơ chất của p-glycoprotein, chất này cũng có thể tham gia vào quá trình trung gian đào thải sitagliptin ở thận. Tuy nhiên, ciclosporin, một chất ức chế p-glycoprotein, không làm giảm độ thanh thải của sitagliptin ở thận. Sitagliptin không phải là cơ chất cho chất vận chuyển OCT2 hoặc OAT1 hoặc PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptin không ức chế sự vận chuyển qua trung gian OAT3 ($\text{IC}_{50} = 160 \mu\text{M}$) hoặc p-glycoprotein (lên đến $250 \mu\text{M}$) ở nồng độ huyết tương có liên quan đến điều trị. Trong một nghiên cứu lâm sàng, sitagliptin có ảnh hưởng nhỏ đến nồng độ digoxin trong huyết tương cho thấy sitagliptin có thể là chất ức chế nhẹ p-glycoprotein.

Các đặc điểm ở bệnh nhân

Được động học của sitagliptin nói chung là tương tự ở người khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường type 2.

Suy thận

Một nghiên cứu nhãn mở, liều duy nhất được thực hiện để đánh giá được động học của liều giảm sitagliptin (50 mg) ở những bệnh nhân suy thận mạn tính ở các mức độ khác nhau so với những đối tượng khỏe mạnh bình thường. Nghiên cứu bao gồm những bệnh nhân bị suy thận nhẹ, trung bình và nặng, cũng như những bệnh nhân ESRD đang chạy thận nhân tạo. Ngoài ra, ảnh hưởng của suy thận đối với được động học của sitagliptin ở bệnh nhân tiểu đường type 2 và suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng (bao gồm cả ESRD) được đánh giá bằng cách sử dụng phân tích được động học quần thể.

So với đối tượng kiểm soát khỏe mạnh bình thường, AUC huyết tương của sitagliptin tăng khoảng 1,2 lần ở bệnh nhân suy thận nhẹ ($\text{GFR} \geq 60$ đến < 90 mL/phút) và 1,6 lần ở bệnh nhân suy thận trung bình ($\text{GFR} \geq 45$ đến < 60 mL/phút). Vì sự gia tăng cường độ này không phù hợp về mặt lâm sàng, nên điều chỉnh liều lượng ở những bệnh nhân này là không cần thiết.

AUC huyết tương của sitagliptin đã tăng lên khoảng 2 lần ở bệnh nhân suy thận trung bình ($\text{GFR} \geq 30$ đến < 45 mL/phút), và khoảng 4 lần ở bệnh nhân suy thận nặng ($\text{GFR} < 30$ mL/phút), bao gồm bệnh nhân ESRD đang chạy thận nhân tạo. Sitagliptin bị loại bỏ một cách khiêm tốn bằng thẩm tách máu (13,5% trong thời gian chạy thận nhân tạo kéo dài 3 đến 4 giờ sau khi ăn uống). Để đạt được nồng độ sitagliptin trong huyết tương tương tự như ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, khuyến cáo dùng liều thấp hơn ở bệnh nhân có $\text{GFR} < 45$ mL/phút (xem phần 4).

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều DIASITA 100 cho bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (Child-Pugh ≤ 9). Không có kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh > 9). Tuy nhiên, vì

sitagliptin được thải trừ chủ yếu qua thận nên suy gan nặng sẽ không ảnh hưởng đến dược động học của sitagliptin.

Người già

Không cần điều chỉnh liều dựa trên tuổi. Tuổi tác không có tác động có ý nghĩa lâm sàng đến dược động học của sitagliptin dựa trên phân tích dược động học quần thể của dữ liệu Pha I và Pha II. Đối tượng cao tuổi (65 đến 80 tuổi) có nồng độ sitagliptin trong huyết tương cao hơn khoảng 19% so với đối tượng trẻ tuổi.

Trẻ em

Dược động học của sitagliptin (liều duy nhất 50 mg, 100 mg hoặc 200 mg) đã được nghiên cứu ở bệnh nhi (10 đến 17 tuổi) mắc bệnh đái tháo đường type 2. Trong đối tượng này, AUC điều chỉnh theo liều của sitagliptin trong huyết tương thấp hơn khoảng 18% so với bệnh nhân người lớn mắc bệnh tiểu đường type 2 với liều 100 mg. Đây không được coi là sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng so với bệnh nhân người lớn dựa trên mối quan hệ dược động/dược lực giữa liều 50 mg và 100 mg. Không có nghiên cứu nào với sitagliptin được thực hiện ở bệnh nhi < 10 tuổi.

Các đặc điểm khác của bệnh nhân

Không cần điều chỉnh liều dựa trên giới tính, chủng tộc hoặc chỉ số khối cơ thể (BMI). Những đặc điểm này không có ý nghĩa lâm sàng ảnh hưởng đến dược động học của sitagliptin dựa trên phân tích tổng hợp dữ liệu dược động học Pha I và phân tích dược động học quần thể của dữ liệu Pha I và Pha II.

14. Quy cách đóng gói:

Hộp 3 vỉ x 10 viên, Hộp 6 vỉ x 10 viên, Hộp 10 vỉ x 10 viên.

Chai 30 viên, Chai 60 viên, Chai 100 viên.

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

16. Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

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

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

CÔNG TY CỔ PHẦN US PHARMA USA

Lô B1-10, Đường D2, Khu công nghiệp Tây Bắc Củ Chi, ấp Bàu Tre 2, xã Tân An Hội, Huyện Củ Chi, Thành phố Hồ Chí Minh.

Mọi thắc mắc và thông tin chi tiết, xin liên hệ số điện thoại 028-37908860

