

EU-Siptin 25mg (Viên nén bao phim sitagliptin 25mg)

EU-Siptin 50mg (Viên nén bao phim sitagliptin 50mg)

EU-Siptin 100mg (Viên nén bao phim sitagliptin 100mg)

CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC:

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

EU-Siptin 25mg

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Thành phần hoạt chất: Sitagliptin (dưới dạng sitagliptin hydrochloride monohydrate).....25mg

Thành phần tá dược: Calci hydrogen phosphate, microcrystallin cellulose, natri croscarmellose, silica colloidal khan, natri stearyl fumarat, magnesi stearat, ready-to-use film-coating agent (polyvinyl alcohol, titan dioxid, macrogol, talc, oxid sắt vàng, oxid sắt đỏ, oxid sắt đen).

EU-Siptin 50mg

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Thành phần hoạt chất: Sitagliptin (dưới dạng sitagliptin hydrochloride monohydrate).....50mg

Thành phần tá dược: Calci hydrogen phosphate, microcrystallin cellulose, natri croscarmellose, silica colloidal khan, natri stearyl fumarat, magnesi stearat, ready-to-use film-coating agent (polyvinyl alcohol, titan dioxid, macrogol, talc, oxid sắt vàng, oxid sắt đỏ).

EU-Siptin 100mg

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Thành phần hoạt chất: Sitagliptin (dưới dạng sitagliptin hydrochloride monohydrate)... 100mg

Thành phần tá dược: Calci hydrogen phosphate, microcrystallin cellulose, natri croscarmellose, silica colloidal khan, natri stearyl fumarat, magnesi stearat, ready-to-use film-coating agent (polyvinyl alcohol, titan dioxid, macrogol, talc, oxid sắt vàng, oxid sắt đỏ).

DẠNG BẢO CHẾ:

Viên nén bao phim.

Mô tả dạng bào chế :

EU-Siptin 25mg: Viên nén bao phim màu hồng, hình tròn.

EU-Siptin 50mg: Viên nén bao phim hình tròn, màu be nhạt, có khắc chữ « S » ở một mặt.

EU-Siptin 100mg: Viên nén bao phim hình tròn, màu be.

CHỈ ĐỊNH:

Đơn trị liệu:

Sitagliptin được dùng như liệu pháp hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng và vận động thể lực để cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2.

Kết hợp với metformin:

Sitagliptin được chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 để cải thiện kiểm soát đường huyết bằng cách kết hợp với metformin như liệu pháp ban đầu hoặc khi metformin đơn trị liệu cùng chế độ ăn kiêng và vận động thể lực không kiểm soát được đường huyết thích đáng.

Kết hợp với một sulfamid hạ đường huyết:

Sitagliptin được chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 để cải thiện kiểm soát đường huyết bằng cách kết hợp với sulfamid hạ đường huyết đơn trị liệu cùng chế độ ăn kiêng và vận động thể lực không kiểm soát được đường huyết thích đáng.

Kết hợp với chất chủ vận PPARγ:

Sitagliptin được chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 để cải thiện kiểm soát đường huyết bằng cách kết hợp với chất chủ vận PPAR γ (như nhóm thiazolidinediones) khi chất đồng vận PPAR γ đơn trị liệu cùng chế độ ăn kiêng và vận động thể lực không kiểm soát được đường huyết thích đáng.

Kết hợp với metformin và một sulfamid hạ đường huyết:

Sitagliptin được chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 để cải thiện kiểm soát đường huyết bằng cách kết hợp với metformin và một sulfamid hạ đường huyết khi hai loại thuốc này cùng chế độ ăn kiêng và vận động thể lực không kiểm soát được đường huyết thích đáng.

Kết hợp với metformin và một chất chủ vận PPAR γ :

Sitagliptin được chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 để cải thiện kiểm soát đường huyết bằng cách kết hợp với metformin và một chất chủ vận PPAR γ (như thiazolidinediones) khi hai loại thuốc này cùng chế độ ăn kiêng và vận động thể lực không kiểm soát được đường huyết thích đáng.

Kết hợp với insulin:

Sitagliptin được chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 như một liệu pháp hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng và vận động thể lực để cải thiện kiểm soát đường huyết khi dùng kết hợp với insulin (cùng hoặc không cùng metformin).

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:

Liều dùng:

Liều dùng sitagliptin khuyến cáo là 100mg, ngày 1 lần khi dùng như đơn trị liệu hoặc kết hợp với metformin, sulfamid hạ đường huyết, insulin (cùng hoặc không cùng metformin), chất chủ vận PPAR γ (như thiazolidinediones), hoặc metformin cùng sulfamid hạ đường huyết hoặc có thể dùng metformin cùng chất chủ vận PPAR γ .

Dùng sitagliptin kết hợp với sulfamid hạ đường huyết hoặc insulin, có thể xem xét dùng sulfamid hạ đường huyết hoặc insulin liều thấp hơn nhằm giảm nguy cơ hạ đường huyết (xem phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).

Đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

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

Đối với bệnh nhân suy thận nhẹ (tỷ lệ lọc cầu thận ước tính ($eGFR \geq 60$ mL/phút/1,73m² đến < 90 mL/phút/1,73m²) không cần điều chỉnh liều sitagliptin.

Đối với bệnh nhân suy thận trung bình ($eGFR \geq 45$ mL/phút/1,73m² đến < 60 mL/phút/1,73m²), không cần điều chỉnh liều sitagliptin.

Đối với bệnh nhân suy thận trung bình ($eGFR \geq 30$ mL/phút/1,73m² đến < 45 mL/phút/1,73m²), liều sitagliptin là 50mg ngày 1 lần.

Đối với bệnh nhân suy thận nặng ($eGFR \geq 15$ mL/phút/1,73m² đến < 30 mL/phút/1,73m²) hoặc có bệnh thận giai đoạn cuối ($eGFR < 15$ mL/phút/1,73m²), bao gồm các bệnh nhân cần thẩm tách máu hoặc thẩm phân phúc mạc, liều sitagliptin là 25 mg ngày 1 lần. Có thể dùng sitagliptin bất kỳ lúc nào, không liên quan đến thời điểm thẩm tách máu.

Người cao tuổi

Trong các nghiên cứu lâm sàng, tính an toàn và hiệu lực của sitagliptin ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi) tương tự như ở bệnh nhân trẻ tuổi hơn (< 65 tuổi). Không cần chỉnh liều theo độ tuổi. Bệnh nhân cao tuổi có nhiều khả năng suy thận hơn; như các bệnh nhân khác, có thể cần chỉnh liều khi có suy thận đáng kể.

Trẻ em

Chưa xác lập tính an toàn và hiệu lực của sitagliptin ở trẻ em dưới 18 tuổi.

Cách dùng:

Dùng đường uống. Có thể uống sitagliptin cùng hoặc không cùng với thức ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.



CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Tổng quát

Không nên dùng sitagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường type 1 hoặc để điều trị nhiễm acid ceton ở bệnh nhân đái tháo đường.

Viêm tụy

Đã có báo cáo về viêm tụy cấp, bao gồm viêm tụy xuất huyết hoặc hoại tử gây tử vong hoặc không gây tử vong (xem phần “*Tác dụng không mong muốn của thuốc*”) ở bệnh nhân dùng sitagliptin. Nên cho bệnh nhân biết triệu chứng đặc trưng của viêm tụy cấp là đau bụng dữ dội và liên tục. Viêm tụy được ghi nhận hồi phục sau khi ngưng dùng sitagliptin. Nếu nghi ngờ viêm tụy, nên ngưng dùng sitagliptin và các thuốc khác có thể liên quan.

Hạ đường huyết khi dùng liệu pháp kết hợp với các thuốc chống tăng đường huyết khác

Trong các thử nghiệm lâm sàng dùng sitagliptin theo đơn trị liệu và theo trị liệu kết hợp với các thuốc được biết rõ không gây hạ đường huyết (như metformin hoặc chất chủ vận PPAR γ), tỷ lệ các báo cáo hạ đường huyết khi dùng sitagliptin tương tự như ở bệnh nhân dùng giả dược. Giống như các thuốc điều trị hạ đường huyết khác, đã quan sát thấy khi dùng sitagliptin kết hợp với insulin hoặc sulfamid hạ đường huyết (xem phần “*Tác dụng không mong muốn của thuốc*”). Do đó, để giảm nguy cơ hạ đường huyết, có thể xem xét giảm liều sulfamid hạ đường huyết hoặc insulin (xem phần “*Liều dùng và cách dùng*”).

Sử dụng ở bệnh nhân suy thận

Sitagliptin được đào thải qua thận. Để đạt được nồng độ sitagliptin trong huyết tương tương tự như ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, nên giảm liều thuốc ở bệnh nhân có eGFR < 45 mL/phút/1,73m², cũng như ở bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) cần thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc (xem phần “*Liều dùng và cách dùng*”).

Phản ứng quá mẫn

Đã có các báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng ở bệnh nhân dùng sitagliptin. Các phản ứng này bao gồm phản ứng phản vệ, phù mạch và các bệnh lý tróc da kể cả hội chứng Stevens-Johnson. Vì các phản ứng này được báo cáo tự nguyện từ dân số chưa biết rõ cỡ mẫu, nên thường không thể ước tính chắc chắn tần suất hoặc xác lập mối quan hệ nhân quả với việc sử dụng thuốc. Các phản ứng này bắt đầu xuất hiện trong 3 tháng đầu sau khi bắt đầu điều trị bằng sitagliptin, với vài báo cáo xảy ra sau liều đầu tiên. Nếu nghi ngờ có phản ứng quá mẫn, phải ngưng dùng sitagliptin, đánh giá các nguyên nhân tiềm ẩn khác và bắt đầu các trị liệu thay thế về bệnh đái tháo đường (xem phần “*Chống chỉ định*” và “*Tác dụng không mong muốn khi dùng thuốc*”).

Bóng nước Pemphigoid

Đã có báo cáo hậu mãi về các trường hợp bị bóng nước pemphigoid phải nhập viện điều trị đối với thuốc ức chế DPP-4. Trong các trường hợp được báo cáo, bệnh nhân thường được phục hồi bằng liệu pháp ức chế miễn dịch cục bộ hoặc hệ thống và ngưng dùng thuốc ức chế DPP-4. Khuyến cáo bệnh nhân báo cáo về sự phát triển của bóng nước hoặc trợt da trong khi dùng sitagliptin. Nếu nghi ngờ bóng nước pemphigoid, nên ngưng dùng sitagliptin và chuyển đến bác sĩ da liễu để được chẩn đoán và điều trị thích hợp.

Natri

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

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

Phụ nữ có thai

Sitagliptin không có khả năng gây quái thai ở chuột cống khi dùng liều đến 250mg/kg hoặc ở thỏ với liều đến 125 mg/kg trong giai đoạn hình thành các cơ quan (tương ứng đến 32 lần và 22 lần, lượng dung nạp ở người dựa theo liều đề nghị hàng ngày ở người lớn là 100mg/ngày). Ở chuột cống, tỷ lệ biến dạng xương sườn thai nhi (không có xương sườn, xương sườn giảm sản và chuỗi hạt sườn) tăng nhẹ được ghi nhận khi chuột mẹ dùng liều 1.000 mg/kg/ngày (khoảng 100 lần lượng dung nạp ở người dựa theo liều đề nghị hàng ngày ở người lớn là 100mg/ngày). Khi chuột cống mẹ dùng liều uống 1.000mg/kg/ngày, cân nặng trung bình của chuột con cả 2 giống đực và cái trước khi thôi bú và sự tăng cân của chuột đực con sau khi thôi bú đều giảm



nhẹ. Tuy nhiên, những nghiên cứu về sự sinh sản ở động vật không phải lúc nào cũng dự đoán được đáp ứng ở người.

Vì không có những nghiên cứu đầy đủ và đối chứng tốt ở phụ nữ có thai, nên chưa biết rõ tính an toàn của sitagliptin ở phụ nữ có thai. Như các thuốc uống trị tăng đường huyết khác, không khuyến cáo sử dụng sitagliptin trong thai kỳ.

Phụ nữ đang cho con bú

Sitagliptin được bài tiết vào sữa chuột cống mẹ. Vẫn chưa biết rõ sitagliptin có bài tiết vào sữa người hay không. Do đó, không nên dùng sitagliptin cho phụ nữ đang cho con bú.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Chưa thực hiện các nghiên cứu về tác động của sitagliptin lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, người ta cho rằng sitagliptin không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC:

Trong các nghiên cứu tương tác thuốc, sitagliptin không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên được động học của các thuốc sau đây: metformin, rosiglitazon, glyburid, simvastatin, warfarin và viên uống tránh thai. Dựa vào các dữ liệu này, sitagliptin không ức chế các isozym CYP là CYP3A4, 2C8, hoặc 2C9. Dựa vào dữ liệu *in vitro*, người ta cho rằng sitagliptin cũng không có tác dụng ức chế CYP2D6, 1A2, 2C19 hoặc 2B6, hoặc cảm ứng CYP3A4.

Dùng metformin liều lặp lại ngày 2 lần cùng với sitagliptin không làm thay đổi có ý nghĩa được động học của sitagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2.

Các phân tích được động học theo dân số đã được tiến hành ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2. Những thuốc dùng đồng thời không gây tác dụng có ý nghĩa lâm sàng lên được động học của sitagliptin. Những thuốc được đánh giá là thuốc dùng phổ biến ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2, bao gồm các thuốc trị tăng cholesterol máu (như statin, fibrat, ezetimib), thuốc kháng tiểu cầu (như clopidogrel), thuốc trị tăng huyết áp (như thuốc ức chế men chuyển, chẹn thụ thể angiotensin, chẹn beta, ức chế kênh calci, hydrochlorothiazid), thuốc giảm đau và kháng viêm không steroid (như naproxen, diclofenac, celecoxib), thuốc trị trầm cảm (như bupropion, fluoxetin, sertralín), kháng histamin (như cetirizin), ức chế bơm proton (như omeprazol, lansoprazol), và các thuốc trị rối loạn cương dương (như sildenafil).

Diện tích dưới đường cong và trung bình nồng độ đỉnh của digoxin tăng nhẹ (AUC, 11% và C_{max} , 18%) khi dùng cùng sitagliptin, mức độ tăng này không được xem là có ý nghĩa lâm sàng.

Nên giám sát bệnh nhân đang dùng digoxin cho thích hợp. Không khuyến cáo điều chỉnh liều digoxin hay sitagliptin.

Khi cho đối tượng này uống một liều đơn sitagliptin 100 mg cùng với một liều đơn cyclosporin 600 mg, vốn là chất ức chế mạnh p-glycoprotein, AUC và C_{max} của sitagliptin tăng xấp xỉ 29% và 68 %. Những thay đổi này trong được động học của sitagliptin được xem không có ý nghĩa lâm sàng. Không khuyến cáo điều chỉnh liều sitagliptin khi dùng chung với cyclosporin hoặc các chất ức chế p-glycoprotein khác (như ketoconazol).

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Tóm tắt về tính an toàn của thuốc

Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng bao gồm viêm tụy và các phản ứng quá mẫn đã được báo cáo. Hạ đường huyết đã được báo cáo khi kết hợp với sulfamid hạ đường huyết (4,7%-13,8%) và insulin (9,6%) (xem phần "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*").

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây (Bảng 1) theo hệ cơ quan và tần suất. Tần suất được xác định như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$) và chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có).

Bảng 1. Tần suất các tác dụng không mong muốn được xác định từ các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng giả được về đơn trị liệu bằng sitagliptin và kinh nghiệm hậu mãi

010
C
XUẤT
PH
TÂN

Tác dụng không mong muốn	Tần suất tác dụng không mong muốn
Rối loạn hệ miễn dịch	
Các phản ứng quá mẫn bao gồm phản ứng phản vệ *, †	Chưa biết
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Hạ đường huyết †	Thường gặp
Rối loạn hệ thần kinh	
Đau đầu	Thường gặp
Chóng mặt	Ít gặp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Bệnh phổi kẽ*	Chưa biết
Rối loạn tiêu hóa	
Táo bón	Thường gặp
Nôn*	Chưa biết
Viêm tụy cấp*, †, ‡	Chưa biết
Viêm tụy xuất huyết và hoại tử gây tử vong và không gây tử vong*, †	Chưa biết
Rối loạn da và mô dưới da	
Ngứa*	Ít gặp
Phù mạch*, †	Chưa biết
Phát ban*, †	Chưa biết
Mày đay*, †	Chưa biết
Viêm mao mạch*, †	Chưa biết
Các bệnh lý gây tróc da kể cả hội chứng Stevens-Johnson*, †	Chưa biết
Bong nước pemphigoid*	Chưa biết
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Đau khớp*	Chưa biết
Đau cơ*	Chưa biết
Đau lưng*	Chưa biết
Rối loạn thận và tiết niệu	
Suy thận cấp*	Chưa biết

* Các tác dụng không mong muốn được xác định qua giám sát hậu mãi.

† Xem phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”.

‡ Xem nghiên cứu TECOS đánh giá tính an toàn trên tim mạch bên dưới.

Mô tả một số tác dụng không mong muốn chọn lọc

Ngoài các tác dụng không mong muốn liên quan đến thuốc được mô tả ở trên, các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo bất kể mối quan hệ nhân quả với thuốc và xảy ra ở ít nhất 5% và nhiều hơn ở bệnh nhân đang điều trị với sitagliptin bao gồm nhiễm trùng đường hô hấp trên và viêm mũi họng. Các tác dụng phụ bổ sung sau đây đã được báo cáo bất kể mối quan hệ nhân quả với thuốc và xảy ra thường xuyên hơn ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin (dưới 5%, nhưng tỷ lệ xảy ra với sitagliptin cao hơn 0,5% so với nhóm đối chứng) bao gồm viêm xương khớp và đau ở chi.

Một số tác dụng không mong muốn được quan sát thấy thường xuyên hơn ở các nghiên cứu sử dụng sitagliptin với các thuốc điều trị đái tháo đường khác hơn so với các nghiên cứu sử dụng sitagliptin đơn trị liệu. Bao gồm hạ đường huyết (tần suất rất thường gặp khi dùng kết hợp với

sulfamid hạ đường huyết và metformin), cúm (thường gặp khi dùng với insulin (có hoặc không có metformin), buồn nôn và nôn (thường gặp khi dùng với metformin), đầy hơi (thường gặp khi dùng với metformin hoặc pioglitazon), táo bón (thường gặp khi dùng kết hợp với sulfamid hạ đường huyết và metformin), phù ngoại biên (thường gặp khi dùng với pioglitazon hoặc phối hợp với pioglitazon và metformin), và tiêu chảy (ít gặp khi dùng với metformin).

Nghiên cứu TECOS đánh giá tính an toàn trên tim mạch

Nghiên cứu đánh giá kết cục trên tim mạch của sitagliptin trên tim mạch (TECOS) tiến hành trên 7.332 bệnh nhân điều trị với sitagliptin, 100 mg mỗi ngày (hoặc 50 mg mỗi ngày nếu tốc độ lọc cầu thận ≥ 30 và < 50 mL/phút/1,73 m²), và 7.339 bệnh nhân dùng giả dược trong quần thể có ý định điều trị. Cả hai trị liệu được thêm vào chế độ chăm sóc thông thường nhằm kiểm soát mức HbA_{1c} theo tiêu chuẩn khu vực và các yếu tố nguy cơ trên tim mạch. Dân số nghiên cứu bao gồm 2.004 bệnh nhân ≥ 75 tuổi (970 bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 1.034 bệnh nhân dùng giả dược). Tần suất các tác dụng phụ nghiêm trọng ở những bệnh nhân điều trị với sitagliptin tương tự như bệnh nhân dùng giả dược. Đánh giá về các biến chứng liên quan đến bệnh đái tháo đường xác định trước là tương đương giữa các nhóm bao gồm nhiễm trùng (18,4% ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 17,7% ở bệnh nhân dùng giả dược), và suy thận (1,4% ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 1,5% ở bệnh nhân dùng giả dược). Các tác dụng phụ ở bệnh nhân ≥ 75 tuổi nhìn chung tương tự với toàn bộ dân số nghiên cứu.

Trong quần thể có ý định điều trị, trong số những bệnh nhân đang sử dụng insulin và/hoặc một sulfamid hạ đường huyết, tỷ lệ hạ đường huyết nặng là 2,7% ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 2,5% ở bệnh nhân dùng giả dược; trong số các bệnh nhân đang không sử dụng insulin và/hoặc một sulfamid hạ đường huyết, tỷ lệ hạ đường huyết nặng là 1,0% ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 0,7% ở bệnh nhân dùng giả dược. Tần suất biến chứng viêm tụy đã được xác nhận là 0,3% ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 0,2% ở bệnh nhân dùng giả dược. Tần suất biến chứng khối u ác tính đã được xác nhận là 3,7% ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 4,0% ở bệnh nhân dùng giả dược.

Các phát hiện về xét nghiệm

Tần suất các tác dụng bất lợi về kết quả xét nghiệm ở bệnh nhân dùng sitagliptin 100 mg tương tự ở bệnh nhân dùng giả dược. Trong các nghiên cứu lâm sàng chéo (across clinical studies), lượng bạch cầu tăng nhẹ (khác biệt xấp xỉ 200 tế bào bạch cầu /microL so với giả dược; lượng bạch cầu trung bình ban đầu xấp xỉ 6.600 tế bào/microL) do tăng bạch cầu trung tính. Điều này được phát hiện ở hầu hết nhưng không phải ở tất cả các nghiên cứu. Sự thay đổi các thông số xét nghiệm này được xem không liên quan đến lâm sàng.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở những đối tượng khỏe mạnh, người ta dùng liều duy nhất lên tới 800 mg sitagliptin. Sự tăng tối thiểu khoảng QTc, không được coi là có ý nghĩa lâm sàng, đã được quan sát thấy trong một nghiên cứu ở liều 800 mg sitagliptin. Chưa có kinh nghiệm sử dụng liều trên 800 mg trong các nghiên cứu lâm sàng. Trong các nghiên cứu pha I đa liều, không quan sát thấy phản ứng bất lợi lâm sàng liên quan đến liều dùng với sitagliptin với liều lên tới 600 mg mỗi ngày trong thời gian lên tới 10 ngày và 400 mg mỗi ngày trong thời gian lên tới 28 ngày.

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

Sitagliptin có thể thẩm tách được ở mức độ vừa phải. Trong các nghiên cứu lâm sàng, khoảng 13,5% liều được loại bỏ sau đợt thẩm phân máu kéo dài 3 đến 4 giờ. Chạy thận nhân tạo kéo dài có thể được xem xét nếu phù hợp về mặt lâm sàng. Chưa rõ liệu sitagliptin có thể được thẩm tách bằng thẩm phân phúc mạc hay không.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị đái tháo đường, thuốc ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4)

Mã ATC: A10BH01

Cơ chế tác dụng:

Sitagliptin thuộc nhóm thuốc uống trị tăng đường huyết, gọi là chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) có tác dụng cải thiện đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 bằng cách làm tăng nồng độ các hormon incretin thể hoạt động. Các hormon incretin bao gồm peptid giống glucagon 1 (glucagon-like peptide-1: GLP-1) và polypeptid kích thích tiết insulin và phụ thuộc vào glucose (glucose-dependent insulintropic polypeptide: GIP), được phóng thích từ ruột suốt ngày, và tăng nồng độ đáp ứng với bữa ăn. Các hormon incretin này là thành phần của hệ thống nội sinh tham gia vào sự điều hòa sinh lý tình trạng cân bằng nội môi glucose. Khi nồng độ glucose bình thường hoặc tăng cao, GLP-1 và GIP làm tăng sự tổng hợp và phóng thích insulin từ các tế bào beta tuyến tụy qua các đường truyền tín hiệu nội bào liên kết với AMP vòng. Người ta đã chứng minh việc điều trị với các chất ức chế GLP-1 hoặc với DPP-4 các mô hình động vật bị đái tháo đường týp 2 đã làm cải thiện, đáp ứng của tế bào beta đối với glucose và kích thích sinh tổng hợp và phóng thích insulin. Sự hấp thu và sử dụng glucose tại mô gia tăng khi nồng độ insulin cao hơn. Ngoài ra, GLP-1 làm giảm tiết glucagon từ tế bào alpha tuyến tụy. Nồng độ glucagon giảm cùng với nồng độ insulin cao hơn dẫn đến giảm sản xuất glucose tại gan, gây giảm nồng độ glucose trong máu. Các tác dụng này của GLP-1 và GIP phụ thuộc vào glucose, vì vậy khi nồng độ glucose trong máu thấp, sự kích thích phóng thích insulin và ức chế tiết glucagon do GLP-1 không xảy ra. Đối với cả hai GLP-1 và GIP, khi nồng độ glucose cao hơn mức bình thường thì sự kích thích phóng thích insulin gia tăng. Hơn nữa, GLP-1 không làm suy giảm đáp ứng bình thường của glucagon đối với tình trạng đường huyết thấp. Hoạt tính của GLP-1 và GIP bị hạn chế bởi enzym DPP-4, đây là enzym nhanh chóng thủy phân các hormon incretin thành các chất không hoạt tính. Sitagliptin ngăn ngừa DPP-4 thủy phân các hormon incretin, do đó làm tăng nồng độ các dạng hoạt tính của GLP-1 và GIP trong huyết tương. Bằng cách tăng nồng độ incretin dạng hoạt động, sitagliptin làm tăng phóng thích insulin và giảm nồng độ glucagon theo cách thức phụ thuộc vào glucose, ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 có tình trạng tăng đường huyết, sự thay đổi nồng độ insulin và glucagon này dẫn đến giảm nồng độ hemoglobin Alc (HbAlc) và nồng độ glucose lúc đói và sau khi ăn. Cơ chế phụ thuộc vào glucose này khác biệt với cơ chế tác dụng của các sulfamid hạ đường huyết; các sulfamid hạ đường huyết 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 týp 2 và ở đối tượng bình thường. Sitagliptin là 1 chất ức chế mạnh, chọn lọc cao trên enzym DPP-4 và không ức chế các enzym liên quan gần là DPP-8 hoặc DPP-9 ở các nồng độ điều trị.

Dược lực học

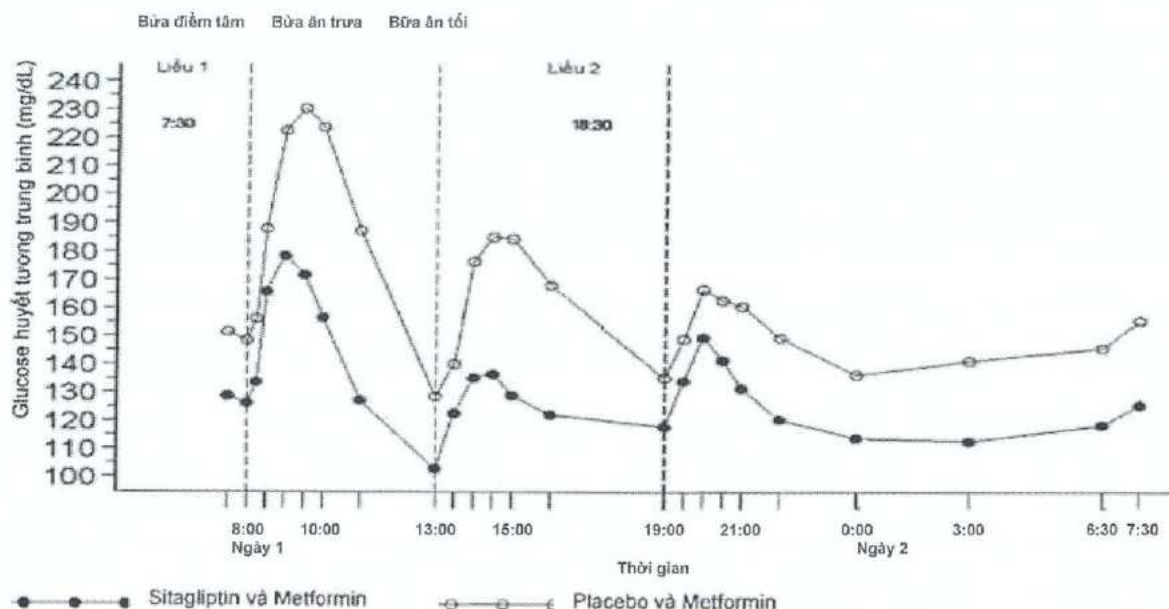
Tổng quát

Ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2, các liều đơn sitagliptin dẫn đến ức chế hoạt tính của DPP-4 trong 24 giờ, gây tăng nồng độ GLP-1 và GIP thể hoạt động trong máu đến 2-3 lần, tăng nồng độ insulin và C-peptid trong huyết tương, giảm nồng độ glucagon, giảm glucose lúc đói, và giảm dung nạp glucose sau khi uống glucose hoặc sau bữa ăn.

Trong 1 nghiên cứu ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 không kiểm soát tốt với đơn trị liệu metformin, nồng độ glucose theo dõi suốt ngày đã giảm đáng kể ở bệnh nhân dùng liệu pháp kết hợp sitagliptin 100 mg/ngày (50 mg x 2 lần/ngày) với metformin, so với bệnh nhân dùng giả dược với metformin (xem Hình 1).



Hình 1: Đặc điểm glucose huyết tương 24 giờ sau 4 tuần điều trị với Sitagliptin 50 mg ngày 2 lần cùng metformin hoặc placebo với metformin



Trong các nghiên cứu lâm sàng giai đoạn III kéo dài 18-24 tuần, trị liệu sitagliptin 100 mg/ngày ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 làm cải thiện đáng kể chức năng tế bào beta, đánh giá qua một số các dấu ấn, bao gồm chỉ số HOMA- β (mô hình toán học - HOMA- β), tỉ số proinsulin/insulin, và đánh giá đáp ứng của tế bào beta từ xét nghiệm dung nạp bữa ăn với mẫu máu lấy thường xuyên.

Trong các nghiên cứu giai đoạn II, hiệu lực giảm đường huyết không tăng thêm khi dùng sitagliptin 50 mg ngày 2 lần so với liều 100 mg ngày 1 lần.

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng giả dược, mù đôi, mù dạng thuốc, nghiên cứu bắt chéo 4 giai đoạn ở các đối tượng người lớn khỏe mạnh đã đánh giá các tác dụng lên nồng độ huyết tương sau bữa ăn của GLP-1 toàn phần và GLP-1 có hoạt tính, cũng như nồng độ glucose sau khi uống sitagliptin kết hợp với metformin so với sau khi uống sitagliptin đơn độc, metformin đơn độc, hoặc giả dược trong 2 ngày. Sự gia tăng nồng độ trung bình của GLP-1 có hoạt tính đo 4 giờ sau bữa ăn đã tăng gần 2 lần sau khi dùng hoặc sitagliptin đơn độc hoặc metformin đơn độc, so với giả dược. Tác dụng lên nồng độ GLP-1 có hoạt tính sau khi dùng sitagliptin cùng metformin đã tăng cộng lực, với nồng độ GLP-1 có hoạt tính tăng xấp xỉ 4 lần so với dùng giả dược. Sitagliptin đơn trị liệu chỉ làm tăng nồng độ GLP-1 có hoạt tính, phản ánh sự ức chế DPP-4, trong khi đó metformin đơn độc làm tăng nồng độ GLP-1 toàn phần và có hoạt tính ở mức độ như nhau. Các dữ liệu này phù hợp với những cơ chế khác nhau về sự gia tăng nồng độ GLP-1 có hoạt tính. Kết quả từ nghiên cứu này cũng chứng minh sitagliptin, chứ không phải metformin, làm tăng nồng độ GIP có hoạt tính.

Trong các nghiên cứu ở đối tượng khỏe mạnh, sitagliptin không làm giảm thấp đường huyết hơn mức độ bình thường hoặc gây hạ đường huyết, điều này gợi ý các tác động kích thích tiết insulin và ức chế glucagon của thuốc này hoàn toàn phụ thuộc vào glucose.

Tác dụng lên huyết áp

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng giả dược, nhóm bắt chéo ở bệnh nhân tăng huyết áp đang dùng một hoặc nhiều thuốc trị tăng huyết áp (bao gồm các thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc đối kháng angiotensin-II, ức chế kênh calci, chẹn beta và lợi tiểu), sitagliptin dùng chung với các thuốc này thường dung nạp tốt. Ở các bệnh nhân này, sitagliptin có tác dụng giảm huyết áp vừa phải; sitagliptin liều 100 mg/ngày làm giảm mức huyết áp tâm thu trung bình đo đi động suốt 24 giờ đến gần 2 mmHg, khi so với giả dược. Tác dụng giảm huyết áp này không xảy ra ở đối tượng có huyết áp bình thường.

Điện tim

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng giả dược, nhóm bắt chéo trên 79 đối tượng khỏe mạnh dùng một liều đơn sitagliptin 100 mg, sitagliptin 800 mg (8 lần liều khuyến cáo) và giả dược, ở liều khuyến cáo 100 mg, không xảy ra tác động lên khoảng QTc khi thuốc đạt nồng độ

đỉnh trong huyết tương, hoặc vào bất kỳ thời điểm khác trong nghiên cứu. Sau khi dùng liều 800 mg, mức độ tăng tối đa về sự thay đổi trung bình khoảng QTc hiệu chỉnh theo giả được so với mức ban đầu sau 3 giờ uống thuốc là 8,0 msec. Sự gia tăng nhỏ này không được xem có ý nghĩa lâm sàng. Ở liều 800 mg, nồng độ đỉnh của sitagliptin huyết tương cao hơn gần 11 lần so với nồng độ đỉnh của liều 100 mg.

Ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 dùng sitagliptin 100 mg (N=81) hoặc sitagliptin 200 mg (N=63) mỗi ngày, khoảng QTc thay đổi không có ý nghĩa dựa theo dữ liệu ECG tại thời điểm đạt nồng độ đỉnh thường gặp trong huyết tương.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Dược động học của sitagliptin được nghiên cứu sâu rộng ở đối tượng khỏe mạnh và ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. Ở đối tượng khỏe mạnh uống dùng 1 liều 100 mg, sitagliptin được hấp thu nhanh chóng đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (trung vị T_{max}) 1-4 giờ sau khi uống thuốc. AUC của sitagliptin trong huyết tương gia tăng tương ứng theo liều dùng. Ở người tình nguyện khỏe mạnh sau khi uống 1 liều đơn 100 mg, AUC trung bình của sitagliptin trong huyết tương là 8,52 $\mu\text{M} \cdot \text{giờ}$, C_{max} là 950 nM, và nửa đời thải trừ cuối cùng biểu kiến ($t_{1/2}$) là 12,4 giờ. AUC của sitagliptin huyết tương tăng xấp xỉ 14% sau khi dùng các liều 100 mg ở trạng thái bền vững so với dùng liều đầu tiên. Hệ số tương quan về AUC của sitagliptin ở từng đối tượng và giữa các đối tượng đều nhỏ (5,8% so với 15,1%). Dược động học của sitagliptin nói chung đều giống nhau ở đối tượng khỏe mạnh và ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.

Hấp thu

Sinh khả dụng tuyệt đối của sitagliptin khoảng 87%. Do uống thuốc trong bữa ăn nhiều chất béo không ảnh hưởng đến tác động lên dược động học của sitagliptin dùng cùng lúc, nên có thể dùng sitagliptin cùng hoặc không cùng với thức ăn (lúc bụng no hoặc bụng đói).

Phân phối

Thể tích phân phối trung bình ở trạng thái bền vững sau khi dùng 1 liều đơn sitagliptin 100 mg đường tĩnh mạch ở đối tượng khỏe mạnh thì khoảng 198 lít. Tỷ lệ sitagliptin gắn kết thuận nghịch với các protein huyết tương thì thấp (38%).

Chuyển hóa

Sitagliptin được đào thải chủ yếu trong nước tiểu ở dạng không thay đổi và một phần nhỏ qua đường chuyển hóa. Gần 79% sitagliptin được thải trong nước tiểu ở dạng không thay đổi.

Sau khi uống 1 liều sitagliptin có đánh dấu [^{14}C], khoảng 16% chất có tính phóng xạ là các chất chuyển hóa của sitagliptin. Sáu chất chuyển hóa này được phát hiện ở nồng độ vết và được cho là không liên quan đến hoạt tính ức chế DPP-4 huyết tương của sitagliptin. Những nghiên cứu *in-vitro* đã chứng minh enzym chủ yếu chịu trách nhiệm cho sự chuyển hóa hạn chế của sitagliptin là CYP3A4, với sự góp phần của CYP2C8.

Thải trừ

Sau khi các đối tượng khỏe mạnh uống 1 liều sitagliptin [^{14}C], khoảng 100% chất có tính phóng xạ được thải trong phân (13%) hoặc nước tiểu (87%) trong 1 tuần dùng thuốc. Nửa đời thải trừ cuối cùng biểu kiến sau khi uống 1 liều sitagliptin 100 mg thì xấp xỉ 12,4 giờ và sự thanh thải qua thận khoảng 350 mL/phút.

Sitagliptin được đào thải chủ yếu qua thận với sự bài tiết chủ động qua ống thận. Sitagliptin là 1 chất nền đối với chất chuyên chở anion hữu cơ 3 ở người (human organic anion transporter-3: hOAT-3), vốn là chất có thể tham gia vào sự thải trừ sitagliptin qua thận, vẫn chưa xác định được sự liên quan lâm sàng của hOAT-3 trong vận chuyển sitagliptin. Sitagliptin cũng là 1 chất nền của p-glycoprotein, mà chất này cũng có thể tham gia vào quá trình đào thải sitagliptin qua thận. Tuy nhiên, cyclosporin, một chất ức chế p-glycoprotein không làm giảm sự thanh thải sitagliptin qua thận.

Các đặc tính ở bệnh nhân

Suy thận: Một nghiên cứu liều đơn, nhãn mờ được tiến hành để đánh giá dược động học của sitagliptin (liều 50 mg) ở các bệnh nhân suy thận mãn tính với các mức độ khác nhau so với nhóm chứng khỏe mạnh bình thường. Nghiên cứu này gồm các bệnh nhân phân loại suy thận mức độ nhẹ, trung bình và nặng, cũng như các bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối đang thẩm tách máu. Ngoài ra, ảnh hưởng của suy thận trên dược động học của sitagliptin ở bệnh nhân bị

đái tháo đường týp 2 và suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng (bao gồm cả bệnh thận giai đoạn cuối) đã được đánh giá bằng các phân tích dược động học theo dân số.

So sánh với các đối tượng khỏe mạnh bình thường, AUC của sitagliptin trong huyết tương đã tăng khoảng 1,2 lần và 1,6 lần ở bệnh nhân suy thận nhẹ ($\text{eGFR} \geq 60 \text{ mL/phút/1,73m}^2$ đến $< 90 \text{ mL/phút/1,73m}^2$) và bệnh nhân suy thận trung bình ($\text{eGFR} \geq 45 \text{ mL/phút/1,73m}^2$ đến $< 60 \text{ mL/phút/1,73m}^2$), theo thứ tự tương ứng. Do sự gia tăng này không liên quan đến lâm sàng nên không cần thiết phải điều chỉnh liều ở những bệnh nhân này.

AUC của sitagliptin trong huyết tương đã tăng khoảng 2 lần ở bệnh nhân suy thận trung bình ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ mL/phút/1,73m}^2$ đến $< 45 \text{ mL/phút/1,73m}^2$), và tăng khoảng 4 lần ở bệnh nhân suy thận nặng ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/phút/1,73m}^2$), bao gồm bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối đang được thẩm phân máu. Sitagliptin được loại bỏ vừa phải qua thẩm phân máu (13,5% sau 3-4 giờ thẩm phân máu, bắt đầu thẩm phân sau khi uống thuốc được 4 giờ). Để đạt nồng độ sitagliptin trong huyết tương tương tự như ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, nên dùng liều thấp hơn ở bệnh nhân có $\text{eGFR} < 45 \text{ mL/phút/1,73m}^2$ (xem phần "*Liều dùng và cách dùng*", bệnh nhân suy thận).

Suy gan: Ở bệnh nhân suy gan trung bình (điểm số Child-Pugh 7 - 9), giá trị trung bình AUC và C_{max} của sitagliptin tăng, lần lượt, khoảng 21% và 13%, so với các nhóm chứng tương ứng khỏe mạnh sau khi dùng 1 liều đơn sitagliptin 100mg. Các khác biệt này được xem không có ý nghĩa lâm sàng. Không cần chỉnh liều sitagliptin đối với bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình.

Không có kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân bị suy gan nặng (điểm số Child-Pugh > 9). Tuy nhiên, vì sitagliptin chủ yếu được đào thải qua thận, nên theo dự đoán suy gan nặng không tác động lên dược động học của sitagliptin.

Người cao tuổi: Không cần chỉnh liều theo tuổi. Tuổi tác không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin dựa theo 1 phân tích dược động học theo dân số từ dữ liệu giai đoạn I và giai đoạn II. Đối tượng cao tuổi (65-80 tuổi) có nồng độ sitagliptin huyết tương cao hơn 19% so với đối tượng trẻ tuổi hơn.

Trẻ em: Chưa có nghiên cứu sitagliptin tiến hành ở trẻ em.

Giới tính: Không cần chỉnh liều theo giới tính. Giới tính không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin dựa theo 1 phân tích tổng hợp từ các dữ liệu dược động học giai đoạn I và theo 1 phân tích dược động học dân số từ dữ liệu lâm sàng giai đoạn I và II.

Chủng tộc: Không cần chỉnh liều theo chủng tộc. Chủng tộc không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin dựa theo 1 phân tích tổng hợp từ các dữ liệu dược động học giai đoạn I và theo 1 phân tích dược động học dân số từ dữ liệu lâm sàng giai đoạn I và II, bao gồm các đối tượng người da trắng, Tây Ban Nha, da đen, da vàng Châu Á và các nhóm chủng tộc khác.

Chỉ số khối cơ thể (BMI): Không cần chỉnh liều theo BMI. Chỉ số khối cơ thể không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin dựa theo 1 phân tích tổng hợp từ các dữ liệu dược động học giai đoạn I và theo 1 phân tích dược động học dân số từ dữ liệu lâm sàng giai đoạn I và II.

Đái tháo đường týp 2: Dược động học của sitagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 thường tương tự như ở đối tượng khỏe mạnh.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:

Nhà sản xuất

BẢO QUẢN:

Bảo quản dưới 30°C.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

EU-Siptin 25mg: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

EU-Siptin 50mg: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

EU-Siptin 100mg: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

HẠN DÙNG:

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Lot No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Sản xuất tại Tây Ban Nha bởi:

SAG MANUFACTURING, S.L.U

Carretera Nacional 1, Km 36 28750 San Agustín de Guadalix (Madrid) Espana/Spain.

