https://trungtamthuoc.com/

MẪU NHÃN THUỐC GLIGLUTIN 100

HỘP 3 VỈ X 10 VIÊN NÉN BAO PHIM

Hà Nội, ngày 11 tháng 11 năm 2021

GLIGLUTIN 100

TIÊU CHUẨN: TCCS
SĐK:

NSX:
Số lô SX:
HD:

PHARBACO

Cơ sở sản xuất:
CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG I - PHARBACO
Trụ sở: Số 160 Tôn Đức Thắng - Hàng Bột - Đống Đa - Hà Nội
Sản xuất tại: Thạch Lỗi - Thanh Xuân - Sóc Sơn - Hà Nội

℞ *Thuốc kê đơn*

GMP WHO

GLIGLUTIN 100

Sitagliptin (dưới dạng Sitagliptin phosphat monohydrat) 100mg

THUỐC UỐNG

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim

PHARBACO

GLIGLUTIN 100

THÀNH PHẦN:
Hoạt chất, hàm lượng: Sitagliptin 100mg
(dưới dạng Sitagliptin phosphat monohydrat)

Chỉ định, Chống chỉ định, Cách dùng - liều dùng,
Các thông tin khác:
Xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng

Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.
Bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C.

ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

GLIGLUTIN 100

℞ *Prescription drug*

WHO GMP

GLIGLUTIN 100

Sitagliptin (as Sitagliptin phosphate monohydrate) 100mg

ORAL ROUTE

Box of 3 blisters x 10 film-coated tablets

PHARBACO

C 10, M 90

C75 M68 Y67 K 90

MẪU NHÃN VỈ THUỐC VIÊN NÉN BAO PHIM GLIGLUTIN 100



https://trungtamthuoc.com/

Rx

GLIGLUTIN 100

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.
THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC (CHO 1 VIÊN):

Thành phần dược chất: Sitagliptin (dưới dạng Sitagliptin phosphat monohydrat) .....100,0 mg
Thành phần tá dược: Prosolv SMCC 90, dicalci phosphat, natri starch glycolat, magnesi stearat, talc, Opadry AMB II White, oxyd sắt vàng, oxyd sắt đỏ.

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim.
Mô tả sản phẩm: Viên nén bao phim màu vàng nâu, hình trụ, đường kính 10 mm, cạnh và thành viên lành lặn.

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 sulphonylure (SU)
Sitagliptin được chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 để cải thiện kiểm soát đường huyết bằng cách kết hợp với sulphonylure 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 PPARγ (như nhóm thiazolidinediones) khi chất đồng vận PPARγ 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 sulphonylure
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 sulphonylure 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 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 metformin và một chất chủ vận PPARγ (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.

https://trungtamthuoc.com/

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:

Liều sitagliptin khuyến cáo là 100 mg, ngày 1 lần khi dùng như đơn trị liệu hoặc kết hợp với metformin, sulphonylure, chất chủ vận PPARγ (như thiazolidinediones), hoặc metformin cùng sulphonylure hoặc có thể dùng metformin cùng chất chủ vận PPARγ (bụng đói hoặc bụng no). Khi dùng sitagliptin kết hợp với sulphonylure, có thể xem xét dùng sulphonylure liều thấp hơn nhằm giảm nguy cơ hạ đường huyết do sulphonylure (*xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Hạ đường huyết khi kết hợp với sulphonylure hoặc insulin*).

Bệnh nhân suy thận

Đối với bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin $Cl_{Cr} \geq 50$ mL/phút, gần tương đương với creatinin huyết thanh ≤ 1,7 mg/dL ở nam và ≤ 1,5 mg/dL ở nữ), không cần chỉnh liều sitagliptin.

Đối với bệnh nhân suy thận trung bình ($Cl_{Cr} \geq 30$ tới < 50 mL/phút, gần tương ứng với creatinin huyết thanh > 1,7 đến ≤ 3,0 mg/dL ở nam và > 1,5 đến ≤ 2,5 mg/dL ở nữ), liều sitagliptin là 50 mg, ngày 1 lần.

Đối với bệnh nhân suy thận nặng (Cl_{Cr} < 30 mL/phút, tương ứng với creatinin huyết thanh > 3,0 mg/dL ở nam và > 2,5 mg/dL ở nữ), hoặc có bệnh thận giai đoạn cuối cần thẩm phân 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 phân máu.

Vì có sự chỉnh liều dựa vào chức năng thận, theo khuyến cáo nên đánh giá chức năng thận trước khi khởi đầu điều trị và sau đó kiểm tra định kỳ.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Chống chỉ định dùng GLIGLUTIN 100 ở bệnh nhân quá mẫn với sitagliptin hoặc với bất kì thành phần nào của thuốc (Xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*, *Phản ứng quá mẫn* và *Tác dụng không mong muốn, Kinh nghiệm hậu mãi*).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Tổng quát:

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

Viêm tụy: Đã có các báo cáo về viêm tụy cấp, bao gồm viêm tụy xuất huyết hoặc hoại tử gây tử vong (xem *Tác dụng không mong muốn*) 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 ngừng dùng GLIGLUTIN 100 và các thuốc khác có thể liên quan.

Sử dụng ở bệnh nhân suy thận: Sitagliptin được đào thải qua thận. Để đạt 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 suy thận trung bình và nặng, cũng như ở bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) cần thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc (*xem Liều dùng và cách dùng, Bệnh nhân suy thận*).

Hạ đường huyết khi dùng liệu pháp kết hợp với sulphonylure hoặc insulin: Trong các thử nghiệm lâm sàng với 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 PPARγ (như thiazolidinediones)), tỷ lệ các báo cáo hạ đường huyết khi dùng sitagliptin tương tự như ở bệnh nhân dùng placebo. Giống như các thuốc trị tăng đường huyết khác, đã quan sát thấy hạ đường huyết khi sử dụng sitagliptin kết hợp với insulin hoặc sulphonylure (*xem Tác dụng không mong muốn*). Do đó, để giảm nguy cơ hạ đường huyết do sulphonylure và insulin, có thể xem xét giảm liều sulphonylure hoặc insulin.

Phản ứng quá mẫn: Đã có các báo cáo hậu mãi về những 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

https://trungtamthuoc.com/

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 với 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 năng khác và bắt đầu các trị liệu thay thế về bệnh đái tháo đường (*xem Chống chỉ định và Tác dụng không mong muốn, Kinh nghiệm hậu mãi*).

Sử dụng ở trẻ em: Chưa xác lập tính an toàn và hiệu lực của sitagliptin ở bệnh nhi dưới 18 tuổi.

Sử dụng ở 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 (*xem Liều lượng và cách dùng, Bệnh nhân suy thận*).

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 250 mg/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 theo liều đề nghị hàng ngày ở người lớn là 100 mg/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 1000 mg/kg/ngày (khoảng 100 lần lượng dung nạp ở người dựa theo liều đề nghị hàng ngày ở người lớn là 100 mg/ngày). Khi chuột mẹ dùng liều 1000 mg/kg/ngày, cân nặng trung bình của chuột con (cả hai 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 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, 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 lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC:

Trong các nghiên cứu tương tác thuốc, sitagliptin không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược 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 dược động học của sitagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2.

Các phân tích dược động học theo dân số đã được tiến hành ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2.

https://trungtamthuoc.com/

Những thuốc dùng đồng thời không gây tác dụng có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin. Những thuốc được đánh giá là thuốc dùng phổ biến ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2, bao gồm các thuốc điều trị tăng cholesterol máu (như statins, fibrates, ezetimib), thuốc kháng tiểu cầu (như clopidogrel), thuốc điều trị tăng huyết áp (như thuốc ức chế ACE, chẹn thụ thể angiotensin, chẹn beta, ức chế kênh calci, hydrochlorothiazid), thuốc giảm đau và kháng viêm không steroid (như naproxen, diclofenac, celecoxib), thuốc điều trị trầm cảm (như bupropion, fluoxetin, sertralin), kháng histamin (như cetirizin), ức chế bơm proton (như omeprazol, lansoprazol), và các thuốc điều 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 dược động học của sitagliptin được xem không có ý nghĩa lâm sàng. Không khuyến cáo chỉnh liều sitagliptin khi dùng chung với cyclosporin hoặc các chất ức chế p-glycoprotein khác (như ketoconazol).

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Tóm tắt về tính an toàn của thuốc

Các tác dụng phụ nghiêm trọng bao gồm viêm tụy và các phản ứng quá mẫn đã được báo cáo. Hạ đường huyết đã được báo cáo khi dùng kết hợp với sulphonylure (4,7% - 13,8%) và insulin (9,6%).

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 xác định được như sau: Rất thường gặp (≥ 1/10); thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10); ít gặp (≥ 1/1000 đến < 1/100); hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1000); rất hiếm gặp (< 1/10.000) và chưa biết (không thể tiên đoán được 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 placebo với sitagliptin đơn trị liệu và kinh nghiệm hậu mãi.

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 xác định tần suất
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Hạ đường huyết[†]	Thường gặp
Rối loạn hệ thần kinh	
Đau đầu	Thường gặp
Rối loạn tiêu hóa	
Táo bón	Thường gặp
Nôn[*]	Chưa xác định tần suất
Viêm tụy cấp[*,†,‡]	Chưa xác định tần suất
Viêm tụy xuất huyết và hoại tử gây tử vong và không gây tử vong[*,†]	Chưa xác định tần suất
Rối loạn da và mô dưới da	
Ngứa[*]	Ít gặp

https://trungtamthuoc.com/

Phù mạch*,†	Chưa xác định tần suất
Phát ban*,†	Chưa xác định tần suất
Mày đay*,†	Chưa xác định tần suất
Viêm mao mạch*,†	Chưa xác định tần suất
Các bệnh lý gây tróc da kể cả hội chứng Stevens-Johnson*,†	Chưa xác định tần suất
Bóng nước pemphigoid*	Chưa xác định tần suất
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Đau khớp*	Chưa xác định tần suất
Đau cơ*	Chưa xác định tần suất
Đau lưng*	Chưa xác định tần suất
Rối loạn thận và tiết niệu	
Suy thận cấp*	Chưa xác định tần suất

* Tác dụng không mong muốn được xác định qua giám sát hậu mãi

† Xem thận trọng

+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 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 tỉ 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 được quan sát thấy thường xuyên 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 sử dụng phối hợp với sulfonylure 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 sulfonylure 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 lâm sàng đánh giá tác động của sitagliptin trên tim mạch (TECOS) tiến hành trên 7.332 bệnh nhân điều trị với sitagliptin, 100 mg mỗi ngày (hoặc 50mg mỗi ngày nếu mức lọc cầu thận ≥ 30 và < 50 ml/phút/1,73m^2), và 7.339 bệnh nhân dùng placebo 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 HbA1C 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 không mong muốn nghiêm trọng ở những bệnh nhân điều trị với sitagliptin tương tự như bệnh nhân dùng placebo. Đánh giá về các biến chứng liên quan đến bệnh đái tháo đường 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 không mong muốn ở bệnh nhân ≥ 75 tuổi nhìn chung tương tự với toàn bộ dân số nghiên cứu.

https://trungtamthuoc.com/

Trong quần thể có ý định điều trị, trong số những bệnh nhân đang điều trị insulin và/hoặc một sulfonylure, tỉ lệ hạ đường huyết nặng là 2,7% ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 2,5% ở bệnh nhân dùng placebo; trong số các bệnh nhân đang không sử dụng insulin và/hoặc một sulfonylure, tỷ lệ hạ đường huyết nặng là 1,0% ở bệnh nhân điều trị sitagliptin và 0,7% ở bệnh nhân dùng placebo. 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 placebo. 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 placebo.

Các phát hiện về xét nghiệm

Tần suất các tác dụng bất lợi về kết quả xét nghiệm ở bệnh nhân dùng sitagliptin100 mg tương tự ở bệnh nhân dùng placebo. 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 placebo; lượng bạch cầu trung tính 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.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Trong những thử nghiệm lâm sàng có đối chứng người khỏe mạnh, sitagliptin liều đơn đến 800 mg được dung nạp tốt. Trong một nghiên cứu dùng liều 800 mg sitagliptin, khoảng QTc tăng rất ít và không liên quan đến lâm sàng (*xem Dược lực học, Điện tim*). Chưa có kinh nghiệm sử dụng các liều cao hơn 800 mg ở người. Trong các nghiên cứu giai đoạn I về chế độ nhiều liều trong ngày, người ta không tìm thấy các phản ứng bất lợi trên lâm sàng liên quan đến liều khi dùng sitagliptin đến liều 600 mg/ngày trong 10 ngày và 400 mg/ngày đến 28 ngày.

Trong trường hợp quá liều, nên áp dụng các biện pháp hỗ trợ thường dùng, như loại bỏ chất chưa kịp hấp thu khỏi đường tiêu hóa, theo dõi trên lâm sàng (bao gồm làm điện tâm đồ), và trị liệu nâng đỡ, nếu cần. Sitagliptin có thể được thẩm tách vừa phải. Trong nghiên cứu lâm sàng, khoảng 13,5% liều dùng được loại bỏ sau 3 - 4 giờ thẩm phân máu. Có thể xem xét thẩm phân máu kéo dài nếu phù hợp trên lâm sàng. Vẫn chưa biết rõ thẩm phân phúc mạc có thể thẩm tách được sitagliptin hay không.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Cơ chế tác dụng

Sitagliptin thuộc nhóm thuốc điều trị tăng đường huyết dùng đường uống, 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 glugacon 1 (glugacon-like peptid-1: GLP-1) và polypeptid kích thích tiết insulin và phụ thuộc vào glucose (glucose-dependent insulinotropic polypeptid: 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 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 trong máu cao hơn dẫn đến giảm sản xuất glucose tại gan, gây giảm nồng

https://trungtamthuoc.com/

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 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, nay 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 A1c (HbA1c) và nồng độ glucose lúc đói và sau khi ăn. Cơ chế phụ thuộc vào glucose này của khác biệt với cơ chế tác dụng của các sulphonylure; các sulphonylure 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 một 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.

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

Trong 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.

https://trungtamthuoc.com/

Tác dụng lên huyết áp:

Trong nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng placebo, 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 di động suốt 24 giờ đến gần 2 mmHg, khi so với placebo. Tác dụng giảm huyết áp này không xảy ra ở đối tượng có huyết áp bình thường.

Điện tim:

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng placebo, 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 placebo. Ở liều khuyến cáo 100 mg, không xảy ra tác động trên khoảng QTc khi thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương, hoặc vào bất kỳ thời điểm khác nhau trong nghiên cứu. Sau khi dùng liều 800 mg, mức độ tăng tối đa về sự thay đổi trung bình khoảng QTc hiệu chỉnh theo placebo so với mức ban đầu sau 3 giờ uống thuốc là 8,0 mili giây. Sự gia tăng nhỏ này không được xem là 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 của liều 100 mg. Ở bệnh nhân đái tháo đường týp 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 týp 2. Ở đối tượng khỏe mạnh uống 1 liều 100mg, sitagliptin được hấp thu nhanh chóng đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (trung vị T_{max}) sau 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 khi uống 1 liều đơn 100 mg, AUC trung bình của sitagliptin trong huyết tương là 8,52 µM/giờ, C_{max} là 950 nM, và thời gian bán thải đo được ($t_{½}$) 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 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 týp 2.

Hấp thu:

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

Phân bố:

Thể tích phân bố 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 liên kết thuận nghịch với các protein huyết tương 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*

https://trungtamthuoc.com/

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. Thời gian bán thải đo được 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 sự vận chuyển sitagliptin. Sitagliptin cũng là 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 mở liều đơn, nghiên cứu mở được tiến hành để đánh giá dược động học của sitagliptin (liều 50 mg) ở các bệnh nhân suy thận mạn tính với các mức độ khác nhau so với đối tượng khỏe mạnh, chức năng thận bình thường ở nhóm chứng. Nghiên cứu này gồm các bệnh nhân phân loại suy thận dựa vào hệ số thanh thải creatinin: nhẹ (50 đến < 80 mL/phút), trung bình (30 đến < 50 mL/phút), và nặng (< 30 mL/phút), cũng như các bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối cùng đang được thẩm phân máu. Hệ số thanh thải creatinin được đo qua sự thanh thải creatinin trong nước tiểu 24 giờ hoặc thanh thải creatinin huyết thanh theo công thức Cockcroft-Gault:

$$Cl_{cr} = \frac{[140 - \text{tuổi (năm)}] \times \text{thể trọng (kg)} \{\times 0,85 \text{ đối với bệnh nhân nữ}\}}{[72 \times \text{creatinin huyết thanh (mg/dL)}]}$$

Bệnh nhân suy thận nhẹ không tăng nồng độ sitagliptin huyết tương có ý nghĩa lâm sàng, so với đối tượng khỏe mạnh, bình thường ở nhóm chứng. AUC của sitagliptin huyết tương đã tăng khoảng 2 lần ở bệnh nhân suy thận trung bình, và tăng khoảng 4 lần ở bệnh nhân suy thận nặng và ở bệnh nhân giai đoạn cuối đang được thẩm phân máu, khi so với đối tượng khỏe mạnh, bình thường ở nhóm chứng. 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 suy thận trung bình và nặng, cũng như ở các bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối cùng cần thẩm phân máu. (*xem 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 nhóm chứng tương ứng khỏe mạnh sau khi dùng 1 liều đơn sitagliptin 100 mg. Các khác biệt này được xem không có ý nghĩa lâm sàng. Không cần điều 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 điều chỉnh liều theo tuổi. Tuổi tác không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin dựa theo một phân tích dược động học theo dân số từ dữ liệu giai đoạn I và giai đoạn II. Đối tượng người 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.

https://trungtamthuoc.com/

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

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

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

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

Bảo quản: Nơi khô, dưới 30^0C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG I - PHARBACO

Trụ sở: Số 160 Tôn Đức Thắng - Hàng Bột - Đống Đa - Hà Nội

ĐT: 024 - 38454561; Fax: 024 - 38237460

Sản xuất tại: Thạch Lỗi - Thanh Xuân - Sóc Sơn - Hà Nội