



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



Rx Thuốc này chỉ dùng cho đơn thuốc

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC SITABOSTON 50

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim SITABOSTON 50 có chứa:

Thành phần hoạt chất: Sitagliptin.....50 mg

(Dưới dạng sitagliptin phosphat monohydrat)

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể (type 102), dicalci phosphat, natri croscarmellose, magnesi stearat, natri stearyl fumarat, oxyd sắt đỏ, oxyd sắt vàng, opadry AMB II white (polyvinyl alcohol, talc, titan dioxyd, glyceryl mono và dicaprylocaprat, natri lauryl sulfat).

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm:

Viên nén tròn, bao phim màu nâu nhạt, hai mặt khum, trơn.

CHỈ ĐỊNH

Đối với bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2, sitagliptin được chỉ định để cải thiện kiểm soát đường huyết:

Đơn trị liệu

Ở những bệnh nhân không kiểm soát được tình trạng bệnh chỉ bằng chế độ ăn kiêng và vận động thể lực và việc sử dụng metformin không phù hợp do chống chỉ định hoặc không dung nạp.

Liệu pháp kết hợp hai thuốc:

Kết hợp với metformin

Khi chế độ ăn kiêng và vận động thể lực kết hợp với đơn trị liệu bằng metformin không kiểm soát đường huyết thích đáng

Kết hợp với một sulphonylurea

Khi chế độ ăn kiêng và vận động thể lực cộng với liều tối đa dung nạp được của sulphonylurea đơn trị liệu không kiểm soát được đường huyết thích đáng và khi metformin không phù hợp do chống chỉ định hoặc không dung nạp.

Kết hợp với chất đồng vận PPAR γ (như các nhóm thiazolidinedione)

Được sử dụng khi dùng PPAR γ là phù hợp và khi chế độ ăn kiêng cùng vận động thể lực kết hợp với PPAR γ đơn trị liệu không kiểm soát đường huyết thích đáng.

Liệu pháp kết hợp ba thuốc:

Kết hợp với metformin và một sulphonylurea

Được sử dụng khi chế độ ăn kiêng và vận động thể lực kết hợp với hai loại thuốc này không kiểm soát đường huyết thích đáng.

Kết hợp với metformin và một chất đồng vận PPAR γ

Được sử dụng khi dùng PPAR γ là phù hợp và khi chế độ ăn kiêng và vận động thể lực kết hợp với hai loại thuốc này không kiểm soát đường huyết thích đáng.

Kết hợp với insulin

Sitagliptin cũng được chỉ định kết hợp với insulin (có hoặc không có metformin) khi chế độ ăn kiêng và vận động thể lực kết hợp với liều insulin ổn định không kiểm soát được đường huyết thích đáng.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Liều sitagliptin khuyến cáo là 100 mg một lần mỗi ngày. Khi dùng kết hợp với metformin và/ hoặc chất đồng vận PPAR γ , liều metformin và/ hoặc chất đồng vận PPAR γ nên được suy trị và dùng đồng thời sitagliptin.

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

Nếu quên uống một liều sitagliptin, bệnh nhân nên uống ngay khi nhớ ra. Không nên uống gấp đôi liều trong cùng một ngày.

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Khi cân nhắc sử dụng sitagliptin kết hợp với một thuốc điều trị đái tháo đường khác, cần kiểm tra điều kiện sử dụng thuốc này ở bệnh nhân suy thận.

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

Đối với bệnh nhân suy thận nhẹ (tốc độ lọc cầu thận (GFR) ≥ 60 mL/phút đến < 90 mL/phút), không cần chỉnh liều sitagliptin.

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

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

Đối với bệnh nhân suy thận nặng ($GFR \geq 15$ mL/phút đến < 30 mL/phút) hoặc có bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) ($GFR < 15$ mL/phút), 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.

Bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình, Sitagliptin chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan nặng và cần thận trọng khi dùng thuốc (xem *Đặc tính Dược động học*)

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

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều lượng theo độ tuổi

Trẻ em

Không nên sử dụng sitagliptin ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến 17 tuổi vì hiệu quả không đầy đủ. (xem *Tác dụng không mong muốn của thuốc*, *Đặc tính Dược động học* và *Đặc tính Dược lực học*)

Sitagliptin chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân trẻ em dưới 10 tuổi.

Cách dùng

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

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng sitagliptin ở bệnh nhân quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Tổng quát

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

Viêm tụy cấp

Việc sử dụng thuốc ức chế DPP-4 có liên quan đến nguy cơ phát triển viêm tụy cấp. Bệnh nhân cần được thông báo về triệu chứng đặc trưng của viêm tụy cấp: đau bụng dữ dội, dai dẳng. Viêm tụy đã được ghi nhận hồi phục 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 đã được báo cáo. Nếu nghi ngờ viêm tụy, nên ngừng sử dụng sitagliptin và các sản phẩm thuốc có khả năng nghi ngờ khác; nếu xác nhận viêm tụy cấp, không nên sử dụng lại sitagliptin. Cần thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử viêm tụy.

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 có bệnh nhân có $GFR < 45$

ml/phút, 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*).

Khi cân nhắc sử dụng sitagliptin kết hợp với một thuốc điều trị đái tháo đường khác, cần kiểm tra điều kiện sử dụng thuốc này ở bệnh nhân suy thận.

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

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 đồng vận PPAR γ (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 dùng sitagliptin kết hợp với insulin hoặc sulphonylurea (xem *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Do đó, để giảm nguy cơ hạ đường huyết do SU và insulin, có thể xem xét giảm liều SU hoặc insulin (xem *Liều dùng và cách dùng*).

Phản ứng quá mẫn

Đã có các báo cáo hậu mẫn 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 da kể cả hội chứng Stevens-Johnson. 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 tàng khác và bắt đầu các trị liệu thay thế về bệnh đái tháo đường. (xem *Chống chỉ định* và *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Bóng nước Pemphigoid

Đã có báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về bệnh bóng nước pemphigoid ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế DPP-4 bao gồm sitagliptin. Nếu nghi ngờ bóng nước pemphigoid, nên ngừng dùng sitagliptin.

Thận trọng tá dược

Thuốc có chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên nén bao phim, do đó, có thể nói thuốc này "không chứa natri".

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

Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng sitagliptin ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản ở liều cao. Rủi ro tiềm ẩn đối với con người vẫn chưa được biết. Do thiếu dữ liệu trên người, không nên sử dụng sitagliptin trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Hiện chưa rõ liệu sitagliptin có được bài tiết vào sữa mẹ ở người hay không. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy sitagliptin được bài tiết vào sữa mẹ. Không nên dùng sitagliptin trong thời gian 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 giống đực và cái. Còn thiếu dữ liệu nghiên cứu trên người.

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

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

Ngoài ra, bệnh nhân cần được cảnh báo về nguy cơ hạ đường huyết khi dùng sitagliptin kết hợp với sulphonylurea hoặc với insulin.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ THUỐC

Tương tác của thuốc

Tác dụng của các thuốc khác lên sitagliptin

Dữ liệu lâm sàng được mô tả dưới đây cho thấy nguy cơ tương tác có ý nghĩa lâm sàng do sử dụng đồng thời với các thuốc khác là thấp.

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

Các nghiên cứu vận chuyển *in vitro* cho thấy sitagliptin là chất nền cho p-glycoprotein và chất vận chuyển anion hữu cơ-3 (OAT3). Vận chuyển sitagliptin qua trung gian OAT3 bị ức chế *in vitro* bởi probenecid, mặc dù nguy cơ tương tác có ý nghĩa lâm sàng được coi là thấp. Việc dùng đồng thời các chất ức chế OAT3 chưa được đánh giá trong *in vivo*.

Metformin: Dùng đồng thời nhiều liều metformin 1.000 mg, 2 lần/ngày với 50 mg sitagliptin không làm thay đổi đáng kể dược động học của sitagliptin ở những bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2.

Ciclosporin: Một nghiên cứu đã được tiến hành để đánh giá tác dụng của ciclosporin, một chất ức chế mạnh p-glycoprotein, đối với dược động học của sitagliptin. Dùng đồng thời một liều uống duy nhất 100 mg sitagliptin và một liều uống duy nhất 600 mg ciclosporin làm tăng AUC và C_{max} của sitagliptin lần lượt khoảng 29% và 68%. Những thay đổi này về dược động học của sitagliptin không được xem là có ý nghĩa lâm sàng. Độ thanh thải thận của sitagliptin không bị thay đổi có ý nghĩa. Do đó, các tương tác có ý nghĩa với các chất ức chế p-glycoprotein khác có thể không xảy ra.

Tác động của sitagliptin lên các sản phẩm thuốc khác

Digoxin: Sitagliptin có tác động nhỏ đến nồng độ digoxin trong huyết tương. Sau khi dùng đồng thời 0,25 mg digoxin với 100 mg sitagliptin mỗi ngày trong 10 ngày, AUC huyết tương của digoxin tăng trung bình 11% và C_{max} huyết tương tăng trung bình 18%. Không khuyến cáo điều chỉnh liều digoxin. Tuy nhiên, bệnh nhân có nguy cơ ngộ độc digoxin nên được theo dõi tình trạng này khi dùng đồng thời sitagliptin và digoxin.

Dữ liệu *in vitro* cho thấy sitagliptin không ức chế hoặc gây cảm ứng isoenzym CYP450. Trong các nghiên cứu lâm sàng, sitagliptin không làm thay đổi đáng kể dược động học của metformin, glyburid, simvastatin, rosiglitazon, warfarin hoặc thuốc tránh thai đường uống, cung cấp bằng chứng *in vivo* về khả năng gây tương tác thấp với các chất nền của CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 và chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT). Dữ liệu *in vivo* cho thấy sitagliptin có thể là chất ức chế nhẹ p-glycoprotein.

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt về tính an toàn của thuốc

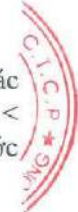
Các tác dụng phụ nghiêm trọng bao gồm viêm tụy và phản ứng quá mẫn đã được báo cáo. Hạ đường huyết đã được báo cáo khi dùng kết hợp với sulphonylurea (4,7% - 13,8%) và insulin (9,6%) (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Bảng liệt kê các tác dụng phụ

Các tác dụng phụ 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 ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), chưa rõ (không thể ước đoán được từ dữ liệu hiện có).

Bảng 1. Tần suất các tác dụng phụ 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 phụ	Tần suất tác dụng phụ
Rối loạn máu và bạch huyết	
Giảm tiểu cầu	Hiếm gặp
Rối loạn hệ miễn dịch	
Các phản ứng quá mẫn bao gồm phản ứng phản vệ ^{1,2}	Chưa rõ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	



Hạ đường huyết ²	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 ¹	Chưa rõ
Rối loạn tiêu hóa	
Táo bón	ít gặp
Nôn ¹	Chưa rõ
Viêm tụy cấp ^{1,2,3}	Chưa rõ
Viêm tụy xuất huyết và hoại tử gây tử vong và không tử vong ^{1,2}	Chưa rõ
Rối loạn da và mô dưới da	
Ngứa ¹	Ít gặp
Phù mạch ^{1,2}	Chưa rõ
Phát ban ^{1,2}	Chưa rõ
Mày đay ^{1,2}	Chưa rõ
Viêm mao mạch ^{1,2}	Chưa rõ
Các bệnh lý gây tróc da kể cả hội chứng Stevens-Johnson ^{1,2}	Chưa rõ
Bóng nước pemphigoid ¹	Chưa rõ

Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Đau khớp ¹	Chưa rõ
Đau nhức cơ ¹	Chưa rõ
Đau lưng ¹	Chưa rõ
Bệnh khớp ¹	Chưa rõ
Rối loạn thận và tiết niệu	
Suy giảm chức năng thận ¹	Chưa rõ
Suy thận cấp ¹	Chưa rõ

¹ Các tác dụng phụ được xác định qua giám sát hậu mãi.

² Xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*.

³ Xem nghiên cứu TECOS đánh giá tính an toàn trên tim mạch bên dưới.

Mô tả một số tác dụng phụ chọn lọc

Ngoài các tác dụng phụ liên quan đến thuốc được mô tả ở trên, các tác dụng phụ 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 tứ chi.

Một số tác dụng phụ 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 dùng kết hợp với sulphonylurea 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 pioglitazone), táo bón (thường gặp khi dùng kết hợp với sulphonylurea và metformin), phù ngoại biên (thường gặp khi dùng với pioglitazon hoặc phối hợp với pioglitazon và metformin), buồn ngủ và tiêu chảy (hiếm gặp khi dùng với metformin) và khô miệng (hiếm gặp khi dùng với insulin (có hoặc không có 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 50 mg mỗi ngày nếu tốc độ lọc cầu thận ≥ 30 và < 50 mL/phút/1,73 m²), 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 HbA_{1c} theo tiêu chuẩn khu vực và các yếu tố nguy cơ trên tim mạch.. Tần suất các tác dụng phụ nghiêm trọng ở những bệnh nhân điều trị với sitagliptin tương tự như bệnh nhân dùng placebo.

Trong quần thể có ý định điều trị, trong số những bệnh nhân đang sử dụng insulin và/hoặc sulfonyurea, tỷ 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 sulfonyurea, tỷ lệ hạ đường huyết nặng là 1,0% ở bệnh nhân điều trị với 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.

Nhóm bệnh nhân trẻ em:

Trong các thử nghiệm lâm sàng với sitagliptin ở trẻ em mắc đái tháo đường tuýp 2 từ 10 đến 17 tuổi, hồ sơ phản ứng có hại tương tự như ở người lớn.

Báo cáo ADR

Việc báo cáo các phản ứng nghi ngờ có hại của thuốc sau khi được lưu hành là rất quan trọng, điều này cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng giữa lợi ích/nguy cơ của thuốc. Các chuyên gia y tế cần phải báo cáo bất kỳ phản ứng nghi ngờ có hại nào qua hệ thống của Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (Trung tâm DI &ADR Quốc gia).

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. 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

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị đái tháo đường thuộc nhóm ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4).

Mã ATC: A10BH01.

Cơ chế tác động

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 tuýp 2 bằng cách làm tăng nồng độ các hormone incretin thể hoạt động. Các hormone incretin bao gồm peptid giống glucagon

37
C
DI
1/2

1 (glucagon-like peptide-1: GLP-1) và polypeptide kích thích tiết insulin và phụ thuộc vào glucose (glucose-dependent insulinitropic polypeptide: GIP), được phóng thích từ ruột suốt ngày, và tăng nồng độ đáp ứng với bữa ăn. Các hormone 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 GLP-1 hoặc với các chất ức chế DPP-4 các mô hình động vật bị đái tháo đường tuýp 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 hormone incretin thành các chất không hoạt tính. Sitagliptin ngăn ngừa DPP-4 thủy phân các hormone 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 tuýp 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 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 tuýp 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.

Trong một nghiên cứu kéo dài hai ngày ở những đối tượng khỏe mạnh, liều đơn Sitagliptin làm tăng nồng độ GLP-1 có hoạt tính, trong khi liều đơn metformin làm tăng nồng độ GLP-1 có hoạt tính và toàn phần ở mức độ tương tự. Việc dùng đồng thời sitagliptin và metformin có tác dụng hiệp đồng đối với nồng độ GLP-1 có hoạt tính. Sitagliptin làm tăng nồng độ GIP có hoạt tính mà không phải metformin.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống liều 100 mg cho đối tượng khỏe mạnh, sitagliptin được hấp thu nhanh chóng, với nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max} trung vị) đạt được sau 1 đến 4 giờ sau khi uống. AUC huyết tương trung bình của sitagliptin là 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{giờ}$, C_{max} là 950 nM. 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).

AUC huyết tương của sitagliptin tăng tỷ lệ theo liều. Tỷ lệ theo liều chưa được thiết lập cho C_{max} và $C_{24\text{ giờ}}$ (C_{max} tăng lớn hơn và $C_{24\text{ giờ}}$ tăng theo ít hơn so với tỷ lệ theo liều).

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 là 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. Khoảng 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 được thải trừ dưới dạng 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 enzyme chủ yếu chịu trách nhiệm cho sự chuyển hóa hạn chế của sitagliptin là CYP3A4, với sự góp phần của CYP2C8.

Dữ liệu nghiên cứu *in vitro* cho thấy sitagliptin không phải chất ức chế các isozyme CYP như CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 hay 2B6, và không phải là chất cảm ứng CYP3A4 và CYP1A2.

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 sau khi dùng thuốc. Nửa đời thải trừ cuối cùng biểu kiến sau khi uống 1 liều sitagliptin 100 mg xấp xỉ 12,4 giờ. Sitagliptin chỉ tích lũy ở mức tối thiểu khi dùng nhiều liều. Độ thanh thải qua thận là 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), có thể liên quan đến 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, ciclosporin, một chất ức chế p-glycoprotein không làm giảm sự thanh thải sitagliptin qua thận. Sitagliptin không phải là chất nền cho các chất vận chuyển OCT2 hoặc OAT1 hoặc PEPT1/2. Trong các nghiên cứu *in vitro*, sitagliptin không ức chế vận chuyển trung gian qua 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 tác dụng nhỏ đến nồng độ digoxin trong huyết tương, cho thấy sitagliptin có thể là chất ức chế nhẹ p-glycoprotein.

Các đặc tính ở bệnh nhân

Dược động học của sitagliptin nhìn chung tương tự nhau ở người khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2.

Suy thận:

Một nghiên cứu mở liều đơn, 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 nhóm chứng khỏe mạnh bình thường. Nghiên cứu này gồm các bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình và nặng, cũng như các bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối đang được thẩm phân máu. Ngoài ra, ảnh hưởng của suy thận trên dược động học của sitagliptin ở bệnh nhân bị đái tháo đường tuýp 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 với nhóm đối chứng 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 ($GFR \geq 60$ mL/phút đến < 90 mL/phút) và bệnh nhân suy thận trung bình ($GFR \geq 45$ mL/phút đến < 60 mL/phút) theo thứ tự tương ứng. Do sự gia tăng này không liên quan đến lâm sàng nên không cần điều chỉnh liều lượng ở những bệnh nhân này.

AUC của sitagliptin trong huyết tương đã tăng khoảng 2 lần ở bệnh nhân suy thận trung bình ($GFR \geq 30$ mL/phút đến < 45 mL/phút), và tăng khoảng 4 lần ở bệnh nhân suy thận nặng ($GFR < 30$ mL/phút), bao gồm bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) 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 $GFR < 45$ mL/phút (xem *Liều dùng và cách dùng*).

Suy gan:

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (điểm Child-Pugh ≤ 9)

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:

Dược động học của sitagliptin (liều đơn 50 mg, 100 mg hoặc 200 mg) đã được nghiên cứu ở bệnh nhân trẻ em (từ 10 - 17 tuổi) bị bệnh đái tháo đường tuýp 2. Ở nhóm bệnh nhân này, diện tích dưới đường cong (AUC) điều chỉnh liều của sitagliptin trong huyết tương thấp hơn khoảng 18% so với bệnh nhân người lớn bị đái tháo đường tuýp 2 với liều 100 mg. Điều này không được xem là sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng dựa trên mối quan hệ dược động học/dược lực học (PK/PD) đồng nhất giữa liều 50 mg và 100 mg ở người lớn.

Chưa tiến hành nghiên cứu với sitagliptin ở bệnh nhân trẻ em < 10 tuổi.

Các đặc điểm khác của bệnh nhân:

Không cần chỉnh liều theo giới tính, chủng tộc hoặc chỉ số khối cơ thể (BMI). Những đặc điểm này không có tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin dựa theo phân tích tổng hợp từ các dữ liệu dược động học giai đoạn I và theo phân tích dược động học dân số từ dữ liệu giai đoạn I và giai đoạn II.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Vì Al/Al. Hộp 01 vỉ x 14 viên nén bao phim kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

Vì Al/Al. Hộp 02 vỉ x 14 viên nén bao phim kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

Chai HDPE. Hộp 01 chai x 14 viên nén bao phim kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

Chai HDPE. Hộp 01 chai x 28 viên nén bao phim kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản nơi khô, dưới 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Hạn dùng sau khi mở nắp chai: 2 tháng (kể từ ngày mở nắp chai).

Không dùng thuốc quá thời hạn sử dụng.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC

Tiêu chuẩn cơ sở.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Cơ sở sản xuất: **CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM BOSTON VIỆT NAM.**

Địa chỉ: Tòa nhà số 2, số 43, đường số 8, khu công nghiệp Việt Nam – Singapore, phường Bình Hòa, thành phố Thuận An, tỉnh Bình Dương, Việt Nam.

Điện thoại: 02743 769 606

Fax: 02743 769 601

Email: rd.boston@bostonpharma.com.vn.

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Bình Dương, ngày 31 tháng 3 năm 2025



LƯƠNG ĐĂNG KHOA

