https://trungtamthuoc.com/

Viên nén bao phim **Sitagliptin-5A FARMA 50 mg**
Viên nén bao phim **Sitagliptin-5A FARMA 100 mg**

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ
Để xa tầm tay trẻ em

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim Sitagliptin-5A FARMA 50 mg chứa:
Thành phần hoạt chất: sitagliptin (dưới dạng sitagliptin phosphat monohydrat) 50 mg
Thành phần tá dược: lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể, povidon, natri starch glycolat, silicon dioxyd, magnesi stearat, opadry AMB, oxyd sắt vàng, quinolin yellow lake.
Mỗi viên nén bao phim Sitagliptin-5A FARMA 100 mg chứa:
Thành phần hoạt chất: sitagliptin (dưới dạng sitagliptin phosphat monohydrat) 100 mg
Thành phần tá dược: lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể, povidon, natri starch glycolat, silicon dioxyd, magnesi stearat, opadry AMB, oxyd sắt vàng, quinolin yellow lake.

DẠNG BÀO CHẾ

- **Sitagliptin-5A FARMA 50 mg:** Viên nén tròn bao phim màu vàng cam, hai mặt trơn.
- **Sitagliptin-5A FARMA 100 mg:** Viên nén tròn bao phim màu vàng cam, hai mặt trơn.

CHỈ ĐỊNH

Đơn trị liệu
Sitagliptin được dùng như liệu pháp hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng và vận động thể lực cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2.
Kết hợp với Metformin
Sitagliptin được chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường typ 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 typ 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 đồng vận PPARγ
Sitagliptin được chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 để cải thiện kiểm soát đường huyết bằng cách kết hợp với chất đồng vận PPARγ (như nhóm thiazolidinediones) như điều trị khởi đầu khi 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 sulfamide hạ đường huyết
Sitagliptin được chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường typ 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 đồng vận PPARγ
Sitagliptin được chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 để cải thiện kiểm soát đường huyết bằng cách kết hợp với metformin và một chất đồng 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.
Kết hợp với Insulin
Sitagliptin được chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường typ 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 với metformin).

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều sitagliptin khuyến cáo là 100 mg, ngày 1 lần khi dùng như đơn trị liệu hoặc kết hợp với metformin, sulfamide hạ đường huyết, insulin (cùng hoặc không cùng metformin), chất đồng vận PPARγ (như thiazolidinediones), hoặc metformin cùng sulfamide hạ đường huyết hoặc có thể dùng metformin cùng chất đồng vận PPARγ. Có thể uống sitagliptin cùng hoặc không cùng với thức ăn.
Khi dùng sitagliptin kết hợp với sulfamide hạ đường huyết hoặc insulin, có thể xem xét dùng sulfamide hạ đường huyết hoặc insulin liều thấp hơn nhằm giảm nguy cơ hạ đường huyết do sulfamide hạ đường huyết (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, *Hạ đường huyết khi kết hợp với sulfamide hạ đường huyết hoặc insulin*).

Bệnh nhân suy thận
Vì có sự chỉnh liều 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 (ước tính độ lọc cầu thận [eGFR] ≥ 60 mL/phút/1,73 m^2 đến < 90 mL/phút/1,73 m^2), không cần chỉnh liều sitagliptin.
Đối với bệnh nhân suy thận trung bình (eGFR ≥ 45 mL/phút/1,73 m^2 đến < 60 mL/phút/1,73 m^2), không cần chỉnh liều sitagliptin.
Đối với bệnh nhân suy thận trung bình (eGFR ≥ 30 mL/phút/1,73 m^2 đến < 45 mL/phút/1,73 m^2), liều sitagliptin là 50 mg ngày 1 lần.
Đối với bệnh nhân suy thận nặng (eGFR ≥ 15 mL/phút/1,73 m^2 đến < 30 mL/phút/1,73 m^2) hoặc có bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) (eGFR < 15 mL/phút/1,73 m^2), 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.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng sitagliptin ở bệnh nhân quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Tổng quát
Không nên dùng sitagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1 hoặc để điều trị nhiễm acid ceton ở bệnh nhân đái tháo đường.
Viêm tuỵ: Đã có báo cáo về viêm tuỵ cấp, bao gồm viêm tuỵ xuất huyết hoặc hoại tử gây tử vong và không 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 tuỵ cấp là đau bụng dữ dội và liên tục. Viêm tuỵ được ghi nhận hồi phục sau khi ngưng dùng sitagliptin. Nếu nghi ngờ viêm tuỵ, nên ngưng dùng sitagliptin 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 có eGFR < 45 mL/phút/1,73 m^2, cũng như ở bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) cần thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc (xem LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG, bệnh nhân suy thận).
Hạ đường huyết khi dùng liệu pháp kết hợp với sulfamid hạ đường huyết (SU) 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 (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 sulfamid hạ đường huyết (xem TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN). Do đó, để giảm nguy cơ hạ đường huyết do SU và insulin, có thể xem xét giảm liều SU hoặc insulin (xem LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG).
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 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.
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 tróc da trong khi dùng sitagliptin. Nếu nghi ngờ bóng nước pemphigoid, nên ngừng dùng sitagliptin và chuyển đến bác sỹ da liễu để được chẩn đoán và điều trị thích hợp.
Sử dụng ở trẻ em: Một nghiên cứu 54 tuần, mù đôi đã được thực hiện để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của sitagliptin ở bệnh nhân trẻ em (từ 10-17 tuổi) bị bệnh đái tháo đường typ 2 không phải đang điều trị chống tăng đường huyết trong ít nhất 12 tuần hoặc đang điều trị với một liều insulin ổn định trong ít nhất 12 tuần. Các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên và điều trị bằng sitagliptin 100mg (N=95) hoặc giả dược (N=95) 1 lần/ngày trong 20 tuần.
Điều trị bằng sitagliptin 100 mg không mang lại sự cải thiện đáng kể về HbA1c lúc 20 tuần.
Ở nhóm bệnh nhân trẻ em từ 10-17 tuổi bị bệnh đái tháo đường typ 2, dữ liệu về tác dụng phụ tương đương như được quan sát thấy ở người lớn.
Sitagliptin chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân trẻ em dưới 10 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*).
Do thuốc có chứa tá dược lactose. Trên những bệnh nhân có tình trạng không dung nạp với galactose, vì dụ như galatoza huyết, thiếu men Lapp-lactose hoặc hấp thụ kém glucose-galactose do yếu tố di truyền, dù hiếm khi xảy ra, thì không nên sử dụng thuốc này.

SỬ DỤNG 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 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 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 typ 2.
Các phân tích dược động học theo dân số đã được tiến hành ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2. 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 typ 2, bao gồm các thuốc trị tăng cholesterol máu (như statins, fibrates, ezetimib), thuốc kháng tiểu cầu (như clopidogrel), thuốc trị tăng huyết áp (như thuốc ức chế ACE, chẹn thụ thể angiotensin, chẹn beta, ức chế kênh canxi, hydrochlorothiazid), thuốc giảm đau và kháng viêm không steroid (như naproxen, diclofenac, celecoxib), thuốc trị trầm cảm (như bupropion, fluoxetin, sertralin), 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 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 chất ức chế p-glycoprotein khác (như ketoconazol).

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tác dụng không mong muốn 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 phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).
Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn:
Tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây (Bảng 1) theo hệ cơ quan và tần suất xảy ra trên hệ cơ quan. Các tần số được định nghĩa là: rất phổ biến (≥ 1/10); phổ biến (≥ 1/100 đến < 1/10); không phổ biến (≥ 1/1.000 đến < 1/100); hiếm (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000); rất hiếm (< 1/10.000) và không được biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).
Bảng 1. Tần suất của các tác dụng không mong muốn được xác định từ các nghiên cứu lâm sàng đối chứng giả dược về đơn trị liệu bằng sitagliptin và kinh nghiệm hậu mãi:

Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Rối loạn hệ miễn dịch	
Các phản ứng quá mẫn bao gồm phản ứng phản vệ *,+	Chưa xác định tần suất
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	
Hạ đường huyết +	Thường gặp
Rối loạn hệ thần kinh	
Đau đầu	Thường gặp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Bệnh phổi kẽ *	Chưa xác định tần suất
Rối loạn tiêu hoá	
Táo bón	Thường gặp
Nôn *	Chưa xác định tần suất
Viêm tuỵ cấp *,+, ++	Chưa xác định tần suất
Viêm tuỵ 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
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
Bỏng 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 thông qua giám sát hậu mãi.
"+" Xem phần cảnh báo và thận trọng
"++" Xem Nghiên cứu TECOS đánh giá tính an toàn trên tim mạch bên dưới.
Mô tả các 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 không mong muốn 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 kết hợp 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 pioglitazone hoặc phối hợp với pioglitazone 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 50 mg mỗi ngày nếu tốc độ lọc cầu thận ≥ 30 và < 50 mL/phút/1,73 m^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 placebo). 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 placebo), và suy thận (1,4% ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 1,5% ở bệnh nhân dùng placebo). Các tác dụng không mong muốn 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 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 một sulfonylurea, 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. 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. Nhóm bệnh nhân trẻ em: Trong một nghiên cứu lâm sàng với sitagliptin 100 mg ở bệnh nhân trẻ em từ 10-17 tuổi bị bệnh đái tháo đường typ 2, không có phản ứng bất lợi nào liên quan đến thuốc được báo cáo trong khoảng thời gian điều trị 54 tuần ở hơn 1 bệnh nhân trong nhóm dùng sitagliptin (N = 95) và phổ biến hơn so với ở những bệnh nhân trong nhóm dùng placebo (N = 90). Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng giữa nhóm dùng sitagliptin và nhóm dùng placebo cho đến tuần thứ 54 đối với các tiêu chí về an toàn trong xét nghiệm, các dấu hiệu sống, chỉ số về tình trạng béo phì hoặc các tiêu chí về tăng trưởng và phát triển.
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 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 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.
THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SỸ HOẶC DƯỢC SỸ NHỮNG PHẢN ỨNG CÓ HẠI GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC.

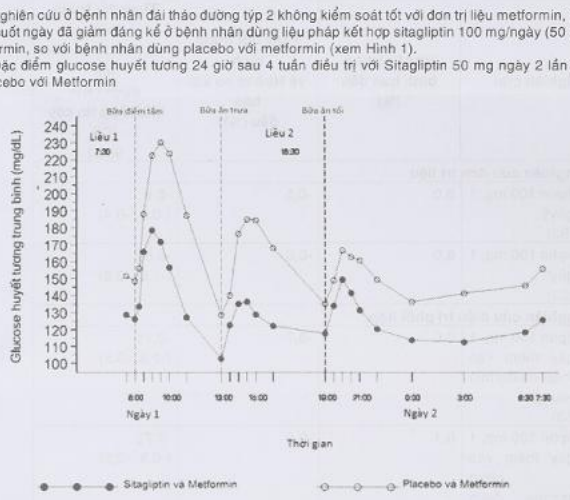
QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

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 thụ 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.

DƯỢC LỰC HỌC, DƯỢC ĐỘNG HỌC

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị đái tháo đường thuộc nhóm ức chế dipeptidyl peptidase 5 (DPP-4).
Mã ATC: A10B H01.
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 tuýp 2 bằng cách làm tăng nồng độ các hormone incretin thể hoạt động. Các hormon incretin bao gồm peptide giống glugacon 1 (glugacon-like peptide-1: GLD-1) và polypeptide kích thích tiết insulin và phụ thuộc vào glucose (glucose-dependent insulinotropic polypeptid: GID), 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 mô 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 tính 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 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 trong máu 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 thuộcvào 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 enzyme DPP-4, nay là enzyme 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 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 tuýp 2 và ở đối tượng bình thường. Sitagliptin là 1 chất ức chế mạnh, chọn lọc cao trên enzyme DPP-4 và không ức chế các enzyme liên quan gần là DPP-8 hoặc DPP-9 ở các nồng độ điều trị.
Tổng quát
Ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2, uống 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-peptide 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 typ 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 (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 tuýp 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 (Homeostasis Model Assessment-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, 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 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 do 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 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 cũng chứng minh sitagliptin, chứ không phải metformin, làm tăng nồng độ GIP thể hoạt động.

https://trungtamthuoc.com/

[illegible] pháp 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 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 canxi, 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 milì 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 typ 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.

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 typ 2. Ở đối tượng khỏe mạnh uống đúng 1 liều 100 mg, 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 ($t_{1/2}$) 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 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 typ 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 dược động dược học của sitagliptin dùng cùng lúc; nên có thể dùng sitagliptin cùng hoặc không cùng với thức ăn (lúc no hoặc lúc đói).

Phân phối

Thể tích phân phối trung bình ở trạng thái bền vững sau khi dùng 1 liều đơn sitagliptin 100 mg dường tĩnh mạch ở đối tượng khỏe mạnh là khoảng 198 lít. Tỷ lệ sitagliptin gắn 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 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.

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, 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 typ 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 (eGFR ≥ 60 mL/phút/1,73 m^2 đến < 90 mL/phút/1,73 m^2) và bệnh nhân suy thận trung bình (eGFR ≥ 45 mL/phút/1,73 m^2 đến < 60 mL/phút/1,73 m^2), 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 (eGFR ≥ 30 mL/phút/1,73 m^2 đến < 45 mL/phút/1,73 m^2), và tăng khoảng 4 lần ở bệnh nhân suy thận nặng (eGFR < 30 mL/phút/1,73 m^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 eGFR < 45 mL/phút/1,73 m^2. (xem LIỀU DÙNG, 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 1 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: 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 typ 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 bệnh đái tháo đường typ 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.

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

DỮ LIỆU TỪ CÁC THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG

Về tổng thể, sitagliptin đã cải thiện sự kiểm soát đường huyết khi được sử dụng dưới dạng đơn trị liệu hoặc điều trị phối hợp (xem Bảng 2). Hai nghiên cứu đã được tiến hành để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của sitagliptin đơn trị liệu. Điều trị bằng sitagliptin liều 100 mg, 1 lần/ngày dưới dạng đơn trị liệu đã đem lại sự cải thiện đáng kể về HbA1c, glucose huyết tương lúc đói (FPG) và glucose 2 giờ sau bữa ăn (2 giờ PPG) so với giả dược trong 2 nghiên cứu, một nghiên cứu trong thời gian 18 tuần và một nghiên cứu trong thời gian 24 tuần. Đã quan sát thấy sự cải thiện các chỉ tiêu thay thế về chức năng tế bào beta, bao gồm HOMA-β (Đánh giá mô hình hằng định nội mô-β), tỷ lệ proinsulin/insulin và các đánh giá về đáp ứng của tế bào beta từ thử nghiệm dung nạp bữa ăn được lấy mẫu thường xuyên. Tỷ lệ hạ đường huyết được quan sát thấy ở những bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin tương tự như với giả dược. Thể trọng không tăng so với ban đầu khi điều trị bằng sitagliptin trong cả hai nghiên cứu, so với mức giảm nhẹ ở bệnh nhân dùng giả dược.

Trong 2 nghiên cứu 24 tuần, liệu pháp bổ sung sitagliptin 100 mg, 1 lần/ngày đã đem lại sự cải thiện đáng kể về các thông số đường huyết khi so với giả dược, một nghiên cứu phối hợp với metformin và một nghiên cứu phối hợp với pioglitazone. Thay đổi so với ban đầu về thể trọng ở những bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin là tương tự khi so với giả dược. Trong các nghiên cứu này, báo cáo về các trường hợp hạ đường huyết là tương tự ở cả hai nhóm bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin hoặc giả dược.

Một nghiên cứu đối chứng với giả dược trong 24 tuần đã được thiết kế để đánh giá hiệu quả và tính an toàn của sitagliptin (100 mg, 1 lần/ngày) khi kết hợp với glimepiride đơn trị liệu hoặc glimepiride phối hợp với metformin. Việc bổ sung sitagliptin vào glimepiride đơn trị liệu hoặc glimepiride và metformin đã đem lại sự cải thiện đáng kể về các thông số đường huyết. Những bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin có thể trọng tăng vừa phải so với những bệnh nhân dùng giả dược.

Một nghiên cứu đối chứng với giả dược trong 26 tuần đã được thiết kế để đánh giá hiệu quả và tính an toàn của sitagliptin (100 mg, 1 lần/ngày) được thêm vào trị liệu phối hợp của pioglitazone và metformin. Việc bổ sung sitagliptin vào trị liệu phối hợp pioglitazone và metformin đã đem lại sự cải thiện đáng kể về các thông số đường huyết. Thay đổi về thể trọng so với ban đầu là tương tự nhau ở những bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin và giả dược. Tỷ lệ hạ đường huyết cũng tương tự nhau ở những bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin và giả dược.

Một nghiên cứu đối chứng với giả dược trong 24 tuần đã được thiết kế để đánh giá hiệu quả và tính an toàn của sitagliptin (100 mg, 1 lần/ngày) được thêm vào liệu pháp insulin (ở liều ổn định trong ít nhất 10 tuần) có hoặc không có metformin (ít nhất là 1.500 mg). Ở những bệnh nhân dùng insulin hỗn hợp, liều trung bình hàng ngày là 70,9 đơn vị (U)/ngày. Ở những bệnh nhân dùng insulin không trộn sẵn (tác dụng trung bình/ tác dụng kéo dài), liều trung bình hàng ngày là 44,3 U/ngày. Việc bổ sung sitagliptin vào liệu pháp insulin đã đem lại sự cải thiện đáng kể về các thông số đường huyết. Không có thay đổi có ý nghĩa so với ban đầu về thể trọng ở cả hai nhóm.

Trong một nghiên cứu về điều trị ban đầu đối chứng với giả dược kéo dài 24 tuần, sitagliptin 50 mg, 2 lần/ngày phối hợp với metformin (500 mg hoặc 1.000 mg, 2 lần/ngày) đã đem lại sự cải thiện đáng kể về các thông số đường huyết so với đơn trị liệu. Việc giảm thể trọng khi dùng phối hợp sitagliptin với metformin tương tự như đã quan sát thấy với metformin đơn độc hoặc giả dược; không có thay đổi so với ban đầu ở những bệnh nhân dùng sitagliptin đơn độc. Tỷ lệ hạ đường huyết tương tự nhau giữa các nhóm điều trị.

Bảng 2. Kết quả về HbA1c trong các nghiên cứu đơn trị liệu và điều trị phối hợp đối chứng với giả dược*

Nghiên cứu	HbA1c trung bình ban đầu (%)	Thay đổi trung bình về HbA1c so với ban đầu (%)†	Thay đổi trung bình về HbA1c so với giả dược (%)† (Khoảng tin cậy (CI) 95%)
Các nghiên cứu đơn trị liệu			
Sitagliptin 100 mg, 1 lần/ngày§ (N= 193)	8,0	-0,5	-0,6‡ (-0,8, -0,4)
Sitagliptin 100 mg, 1 lần/ngày# (N= 229)	8,0	-0,6	-0,8‡ (-1,0, -0,6)
Các nghiên cứu điều trị phối hợp			
Sitagliptin 100 mg, 1 lần/ngày thêm vào liệu pháp metformin đang dùng¶ (N=453)	8,0	-0,7	-0,7‡ (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg, 1 lần/ngày thêm vào liệu pháp pioglitazone đang dùng¶ (N=163)	8,1	-0,9	-0,7‡ (-0,9, -0,5)
Sitagliptin 100 mg, 1 lần/ngày thêm vào liệu pháp glimepiride đang dùng¶ (N=102)	8,4	-0,3	-0,6‡ (-0,8, -0,3)
Sitagliptin 100 mg, 1 lần/ngày thêm vào liệu pháp glimepiride + metformin đang dùng¶ (N=115)	8,3	-0,6	-0,9‡ (-1,1, -0,7)
Sitagliptin 100 mg, 1 lần/ngày thêm vào liệu pháp pioglitazone + metformin đang dùng¶ (N=152)	8,8	-1,2	-0,7‡ (-1,0, -0,5)
Trị liệu ban đầu (2 lần/ ngày)¶: Sitagliprin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6‡ (-1,8, -1,3)
Trị liệu ban đầu (2 lần/ngày)¶: Sitagliptin 50 mg + metformin 1000mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1‡ (-2,3, -1,8)
Sitagliptin 100 mg, 1 lần/ ngày thêm vào liệu pháp insulin đang dùng (+/- metformin)¶ (N=305)	8,7	-0,6¶	-0,6‡,¶ (-0,7, -0,4)

* Tất cả bệnh nhân ở nhóm dân số được điều trị (phân tích theo ý định điều trị).

† Giá trị trung bình bình phương tối thiểu được điều chỉnh theo tình trạng điều trị chống tăng đường huyết trước đó và giá trị ban đầu.

‡ p < 0,001 so với giả dược hoặc giả dược + điều trị phối hợp.

§ HbA1c (%) ở tuần thứ 18. II HbA1c (%) ở tuần thứ 24.

HbA1c (%) ở tuần thứ 26.

¶ Giá trị trung bình bình phương tối thiểu được điều chỉnh theo sự sử dụng metformin ở lần thăm khám thứ 1 (có/không), theo sự sử dụng insulin ở lần thăm khám thứ 1 (insulin trộn sẵn so với không trộn sẵn [tác dụng trung bình hoặc tác dụng kéo dài]) và giá trị ban đầu. Điều trị theo phân tầng (sử dụng metformin và insulin) tương tác là không có ý nghĩa (p > 0,10).

Một nghiên cứu đối chứng với hoạt chất (metformin) trong 24 tuần đã được thiết kế để đánh giá hiệu quả và tính an toàn của sitagliptin 100 mg, 1 lần/ngày (N=528) so với metformin (N=522) ở những bệnh nhân có đường huyết không được kiểm soát đầy đủ bằng chế độ ăn và tập luyện và những bệnh nhân không được điều trị chống tăng đường huyết (không điều trị ít nhất trong 4 tháng). Liều trung bình của metformin là khoảng 1.900 mg/ngày. Sự giảm HbA1c so với giá trị ban đầu trung bình 7,2% là -0,43% đối với sitagliptin và -0,57% đối với metformin (Phân tích theo đề cương). Tỷ lệ chung về các phản ứng bất lợi về tiêu hóa được xem là có liên quan đến thuốc ở những bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin là 2,7% so với 12,6% ở bệnh nhân điều trị bằng metformin. Tỷ lệ hạ đường huyết không khác biệt có ý nghĩa giữa các nhóm điều trị (sitagliptin 1,3%; metformin 1,9%). Thể trọng giảm so với ban đầu ở cả hai nhóm điều trị (sitagliptin -0,6 kg; metformin -1,9 kg).

Trong một nghiên cứu so sánh hiệu quả và tính an toàn của việc bổ sung sitagliptin 100 mg, 1 lần/ngày hoặc glipizide (một sulphonylurea) ở những bệnh nhân có đường huyết không được kiểm soát đầy đủ bằng metformin đơn trị liệu, sitagliptin tương tự như glipizide trong việc làm giảm HbA1c. Liều glipizide trung bình được sử dụng ở nhóm dùng thuốc so sánh là 10 mg/ngày với khoảng 40% bệnh nhân cần liều glipizide ≤ 5 mg/ngày trong suốt nghiên cứu. Tuy nhiên, số bệnh nhân ngừng trị liệu do thiếu hiệu quả ở nhóm dùng sitagliptin nhiều hơn so với nhóm dùng glipizide. Đã quan sát thấy sự giảm trung bình đáng kể về thể trọng so với ban đầu ở những bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin so với mức tăng cân đáng kể ở những bệnh nhân dùng glipizide (-1,5 so với +1,1 kg). Trong nghiên cứu này, tỷ lệ proinsulin/insulin, một chỉ số về hiệu quả của sự tổng hợp và phóng thích insulin, đã được cải thiện với điều trị bằng sitagliptin và suy giảm với điều trị bằng glipizide. Tỷ lệ hạ đường huyết ở nhóm dùng sitagliptin (4,9%) thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm dùng glipizide (32,0%).

Một nghiên cứu đối chứng với giả dược trong 24 tuần bao gồm 660 bệnh nhân đã được thiết kế để đánh giá hiệu quả giảm liều insulin và độ an toàn của sitagliptin (100 mg, 1 lần/ngày) khi thêm vào trị liệu với insulin glargine có hoặc không có metformin (ít nhất là 1.500 mg) trong khi tăng cường điều trị bằng insulin. HbA1c ban đầu là 8,74% và liều insulin ban đầu là 37 đơn vị quốc tế (IU)/ngày. Các bệnh nhân được hướng dẫn chuẩn độ liều insulin glargine dựa trên giá trị glucose lúc đói của máu lấy từ đầu ngón tay. Ở tuần thứ 24, liều insulin tăng hàng ngày là 19 IU/ngày ở những bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin và 24 IU/ngày ở những bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Mức giảm HbA1c ở những bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin và insulin (có hoặc không có metformin) là -1,31% so với -0,87% ở những bệnh nhân được điều trị bằng giả dược và insulin (có hoặc không có metformin), sự khác biệt là -0,45% [khoảng tin cậy 95%: -0,60, -0,29]. Tỷ lệ hạ đường huyết là 25,2% ở những bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin và insulin (có hoặc không có metformin) và 36,8% ở những bệnh nhân điều trị bằng giả dược và insulin (có hoặc không có metformin). Sự khác biệt chủ yếu là do tỷ lệ bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược đã bị 3 đợt hạ đường huyết trở lên cao hơn (9,4 so với 19,1%). Không có sự khác biệt về tỷ lệ hạ đường huyết nặng.

Một nghiên cứu so sánh sitagliptin liều 25 hoặc 50 mg, 1 lần/ngày với glipizide liều 2,5 đến 20 mg/ngày đã được thực hiện ở những bệnh nhân suy thận từ trung bình đến nặng. Nghiên cứu này bao gồm 423 bệnh nhân bị suy thận mạn tính (tốc độ lọc của cầu thận ước tính < 50 ml/phút). Sau 54 tuần, mức giảm trung bình của HbA1c so với ban đầu là -0,76% với sitagliptin và -0,64% với glipizide (Phân tích theo đề cương). Trong nghiên cứu này, hồ sơ về hiệu quả và độ an toàn của sitagliptin liều 25 hoặc 50 mg, 1 lần/ngày nhìn chung tương tự như đã quan sát thấy trong các nghiên cứu đơn trị liệu khác ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Tỷ lệ hạ đường huyết ở nhóm dùng sitagliptin (6,2%) thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm dùng glipizide (17,0%). Cũng có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm về sự thay đổi thể trọng so với ban đầu (sitagliptin -0,6 kg; glipizide +1,2 kg).

Một nghiên cứu khác so sánh sitagliptin liều 25 mg, 1 lần/ngày với glipizide liều 2,5 đến 20 mg/ngày đã được thực hiện ở 129 bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) đang được thẩm phân. Sau 54 tuần, mức giảm trung bình của HbA1c so với ban đầu là -0,72% với sitagliptin và -0,87% với glipizide. Trong nghiên cứu này, hồ sơ về hiệu quả và độ an toàn của sitagliptin liều 25 mg, 1 lần/ngày nhìn chung tương tự như đã quan sát thấy trong các nghiên cứu đơn trị liệu khác ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Tỷ lệ hạ đường huyết không khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị (sitagliptin 6,3%; glipizide 10,8%).

Trong một nghiên cứu khác bao gồm 91 bệnh nhân bị đái tháo đường typ 2 và suy thận mạn tính (độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút), độ an toàn và khả năng dung nạp của trị liệu bằng sitagliptin liều 25 hoặc 50 mg, 1 lần/ngày nhìn chung tương tự như với giả dược. Ngoài ra, sau 12 tuần, mức giảm trung bình của HbA1c (sitagliptin -0,59%; giả dược -0,18%) và FPG (sitagliptin -25,5 mg/dl; giả dược -3,0 mg/dl) nhìn chung tương tự như đã quan sát thấy trong các nghiên cứu đơn trị liệu khác ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

TECOS là một nghiên cứu ngẫu nhiên ở 14.671 bệnh nhân trong nhóm dân số có ý định điều trị có HbA1c ≥ 6,5-8,0% với bệnh tim mạch đã xác định, được dùng sitagliptin (7.332 bệnh nhân) 100 mg/ngày (hoặc 50 mg/ngày nếu tốc độ lọc của cầu thận ước tính (eGFR) ban đầu ≥ 30 và < 50 ml/phút/1,73 m^2) hoặc giả dược (7.339 bệnh nhân) được thêm vào điều trị thông thường với mục tiêu chuẩn theo vùng đối với HbA1c và các yếu tố nguy cơ tim mạch. Những bệnh nhân có eGFR < 30 ml/phút/1,73 m^2 không được đưa vào nghiên cứu. Nhóm bệnh nhân nghiên cứu bao gồm 2.004 bệnh nhân ≥ 75 tuổi và 3.324 bệnh nhân suy thận (eGFR < 60 ml/phút/1,73 m2). Trong quá trình nghiên cứu, giá được là 0,29% (0,01), khoảng tin cậy (CI) 95% (-0,32, -0,27); p < 0,001.

Tiêu chí chính về tim mạch là tổng hợp của sự xuất hiện đầu tiên về tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong, đột quỵ không tử vong, hoặc nhập viện do đau thắt ngực không ổn định. Tiêu chí thứ hai về tim mạch bao gồm sự xuất hiện đầu tiên về tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong, hoặc đột quỵ không tử vong; sự xuất hiện đầu tiên của các thành phần riêng lẻ của tiêu chí tổng hợp chính; tử vong do mọi nguyên nhân và nhập viện do suy tim sung huyết. Sau thời gian theo dõi trung bình 3 năm, sitagliptin, khi được thêm vào trị liệu thông thường, đã không làm tăng nguy cơ mắc các biến cố tim mạch nặng hoặc nguy cơ nhập viện do suy tim so với trị liệu thông thường mà không dùng sitagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 (Bảng 3).

Bảng 3. Tỷ lệ về tổng hợp các tác động trên tim mạch và các tác động then chốt thứ cấp

	Sitagliptin 100 mg		Giả dược		Tỷ số nguy cơ (Khoảng tin cậy 95%)	Giá trị p†
	N (%)	Tỷ lệ mắc/100 bệnh nhân-năm*	N (%)	Tỷ lệ mắc/100 bệnh nhân-năm*		
Phân tích ở nhóm dân số có ý định điều trị						
Số bệnh nhân	7.332		7.339			
Tiêu chí tổng hợp chính (Tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong, đột quỵ không tử vong, hoặc nhập viện do đau thắt ngực không ổn định	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89-1,08)	< 0,001
Tiêu chí tổng hợp phụ (Tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong, hoặc đột quỵ không tử vong)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3.6	0,99 (0,89-1,10)	< 0,001
Tác động thứ cấp						
Tử vong do tim mạch	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Tất cả các trường hợp nhồi máu cơ tim (tử vong và không tử vong)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81-1,11)	0,487
Tất cả trường hợp đột quỵ (tử vong và không tử vong)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79-1,19)	0,760
Nhập viện do đau thắt ngực không ổn định	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70-1,16)	0,419
Tử vong do mọi nguyên nhân	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90-1,14)	0,875
Nhập viện do suy tim‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83-1,20)	0,983

* Tỷ lệ mắc/100 bệnh nhân-năm được tính là 100 × (tổng số bệnh nhân có ≥ 1 biến cố trong thời gian sử dụng trên tổng số bệnh nhân-năm theo dõi).

† Dựa trên mô hình Cox phân tầng theo vùng. Đối với các tiêu chí tổng hợp, giá trị p tương ứng với một thử nghiệm không thấp kém hơn để cho thấy rằng tỷ số nguy cơ dưới 1,3. Đối với tất cả các tiêu chí khác, giá trị p tương ứng với một thử nghiệm sự khác biệt về tỷ số nguy cơ.

‡ Phân tích nhập viện do suy tim đã được điều chỉnh theo tiền sử suy tim lúc ban đầu.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 4 vỉ x 7 viên / Hộp 3 vỉ x 10 viên, vỉ Alu-Alu, kèm tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.
HẠN DÙNG: 36 tháng (kể từ ngày sản xuất).
BẢO QUẢN: Nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.
TIÊU CHUẨN: Nhà sản xuất.

éloge FRANCE VIETNAM
Cơ sở sản xuất:
CÔNG TY CỔ PHẦN LIÊN DOANH DƯỢC PHẨM ÉLOGE® FRANCE VIỆT NAM
Số 04, đường Tú Mỡ, Khu phát triển - khu Công nghiệp Quế Võ, phường Phương Liễu, tỉnh Bắc Ninh
ĐT: 0222.3617.888 FAX: 0222.3617.789