

hiện với từng thành phần của SITOMET (sitagliptin phosphat monohydrat và Sulfonurylura khác).

Đánh giá tương tác thuốc in vivo

Sitagliptin không ức chế các isoenzym CYP là CYP3A4, 2C8 hoặc 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 hoặc 2D6 tại nồng độ thí nghiệm và không gây ảnh hưởng CYP3A4. Sitagliptin là một chất nền p-glycoprotein nhưng không ức chế vận chuyển qua kênh vận chuyển p-glycoprotein của digoxin. Dựa trên các kết quả này, sitagliptin được cho là không có khả năng gây ra các tương tác với các thuốc khác theo các con đường này.

Sitagliptin không gây kết mạnh với protein huyết tương. Vì vậy, khả năng sitagliptin có liên quan đến các tương tác thuốc – thuốc qua sự cạnh tranh gắn kết protein huyết tương và có ý nghĩa lâm sàng là rất thấp.

Đánh giá tương tác thuốc in vivo

Ảnh hưởng của sitagliptin lên các thuốc khác

Trong các nghiên cứu lâm sàng được mô tả dưới đây, sitagliptin không làm thay đổi có ý nghĩa dược động học của metformin, glimepirid, erlotinif, simvastatin, rosiglitazone, warfarin hoặc các thuốc tránh thai đường uống, các bằng chứng in vivo cho thấy sitagliptin ít có khả năng gây ra tương tác thuốc với các cơ chất của CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 và các protein vận chuyển canal ngược (OCT). Dùng nhiều liều sitagliptin làm tăng nhẹ nồng độ digoxin. Tuy nhiên, sự tăng nồng độ này ít có khả năng có ý nghĩa lâm sàng và được cho là không có cơ chế cụ thể.

Sulfonurylura: Dùng nhiều liều sitagliptin không làm thay đổi có ý nghĩa dược động học liều duy nhất của glimepirid (là cơ chất của CYP2C9). Các sulfonurylura khác (ví dụ: glipizid, tolbutamid và glimepirid) cũng thay đổi từ chỉ yếu qua CYP2C9 như glimepirid được cho là không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng với sitagliptin.

Erlotinif: Dùng sitagliptin liều duy nhất 100 mg không gây ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng lên sự tiếp xúc của cơ thể với erlotinif 150 mg. Các tỷ lệ trung bình của AUC_{0-24} (GMR) và không tin cậy 90% (thể hiện dưới dạng %) của AUC_{0-24} và C_{max} của erlotinif khi dùng cùng sitagliptin so với khi dùng erlotinif đơn độc là lần lượt 102,27% (99,72% - 104,89%) và 98,18% (91,29% - 105,70%).

Simvastatin: Dùng nhiều liều sitagliptin không làm thay đổi có ý nghĩa dược động học liều duy nhất của simvastatin (là cơ chất của CYP3A4). Vì vậy, sitagliptin không phải là chất ức chế chuyển hóa của CYP3A4.

Tolazolidinam: Dùng nhiều liều sitagliptin không làm thay đổi có ý nghĩa dược động học liều duy nhất của rosiglitazone. Vì vậy, sitagliptin không phải là chất ức chế sự chuyển hóa qua CYP2C8. Không có khả năng xảy ra tương tác với pioglitazone bởi vì pioglitazone không chuyển hóa chủ yếu qua CYP2C8 và CYP3A4.

Warfarin: Dùng sitagliptin với nhiều liều hàng ngày không làm thay đổi có ý nghĩa dược động học, khi đánh giá bằng đo lường các thông số đáng kể (quang S (-) hay R (+) của warfarin, hoặc dược lực học của warfarin khi dùng liều duy nhất (đánh giá bằng đo lường INR prothrombin). Do S (-) (+) warfarin được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9, các liều này cũng hỗ trợ kết luận rằng sitagliptin không phải chất ức chế CYP2C9.

Các thuốc tránh thai đường uống: Dùng đồng thời với sitagliptin không làm thay đổi có ý nghĩa dược động học của estrogen. Vì vậy, sitagliptin không phải là chất ức chế sự chuyển hóa của CYP2C8. Không có khả năng xảy ra tương tác với pioglitazone bởi vì pioglitazone không chuyển hóa chủ yếu qua CYP2C8 và CYP3A4.

Digoxin: Sitagliptin có ảnh hưởng nhỏ lên dược động học của digoxin. Sau khi uống 0,25 mg digoxin cùng với 100 mg sitagliptin mỗi ngày trong 10 ngày, nồng độ AUC và C_{max} trong huyết tương của digoxin tăng lần lượt 11% và 18%. Sự tăng này không được cho là có ý nghĩa lâm sàng.

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên sitagliptin

Dữ liệu lâm sàng mô tả bên dưới cho thấy sitagliptin không bị ảnh hưởng với các tương tác có ý nghĩa lâm sàng khi dùng chung với các thuốc:

Erlotinif: Không quan sát thấy sự thay đổi có ý nghĩa lâm sàng của sitagliptin sau khi dùng đồng thời liều duy nhất 100 mg sitagliptin với 15 mg erlotinif so với dùng sitagliptin đơn độc. (GMR và không tin cậy 90% (thể hiện dưới dạng %) của AUC_{0-24} và C_{max} của sitagliptin khi dùng cùng erlotinif so với khi dùng sitagliptin đơn độc là lần lượt 101,67% (98,48% - 105,04%) và 101,68% (91,68% - 112,80%).

Ciclosporin: Một nghiên cứu đã được tiến hành để đánh giá ảnh hưởng của ciclosporin (là chất ức chế mạnh p-glycoprotein) lên dược động học của sitagliptin. Uống đồng thời liều duy nhất 100 mg sitagliptin và liều duy nhất 600 mg ciclosporin làm tăng AUC và C_{max} của sitagliptin lần lượt khoảng 29% và 68%. Không có thay đổi trung bình nặng trong dược động học của sitagliptin được cho là không có ý nghĩa lâm sàng. Do thành phần của sitagliptin cũng không thay đổi có ý nghĩa. Vì vậy, sitagliptin được cho là không có tương tác có ý nghĩa với các chất ức chế p-glycoprotein khác.

Được dùng để quản trị: Các phân tích dược động học quản trị đã được tiến hành ở bệnh nhân đại tiểu đường type 2. Các thuốc sử dụng đồng thời không gây ra ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin. Các thuốc được đánh giá là các thuốc thường dùng phổ biến cho bệnh nhân đại tiểu đường type 2 bao gồm các thuốc hạ cholesterol (ví dụ: các statin, các fibrat, ezetimib), thuốc chống kết tập tiểu cầu (ví dụ: clopidogrel), thuốc chống tăng huyết áp (ví dụ: các thuốc natri ACE, các thuốc ức chế men ARB, các thuốc chẹn beta, các thuốc chẹn kênh calci, hydrochlorothiazid), các thuốc giảm đau và kháng viêm non-steroid (ví dụ: naproxen, diclofenac, celecoxib), thuốc chống trầm cảm (ví dụ: bupropion, fluoxetine, sertraline), kháng histamin (ví dụ: cetirizine), thuốc ức chế bơm proton (ví dụ: omeprazole, lansoprazole) và thuốc điều trị rối loạn chức năng cương dương (ví dụ: sildenafil).

Metformin hydrochlorid

Glimepirid: Trong 1 nghiên cứu tương tác thuốc với liều duy nhất ở bệnh nhân đại tiểu đường type 2, dùng metformin kết hợp glimepirid không gây bất kỳ thay đổi về dược động học hoặc dược lực học của metformin. AUC và C_{max} của glimepirid được ghi nhận giảm, tuy nhiên biến thiên rất lớn. Vì biến chất dùng chế độ liều dùng duy nhất trong ngày (đơn liều) của nghiên cứu này và nồng độ glimepirid trong máu không tương quan với các tác dụng dược lực học, nên ý nghĩa lâm sàng của tương tác này không chắc chắn.

Furosemid: Một nghiên cứu tương tác thuốc metformin – furosemid liều duy nhất ở các đối tượng khỏe mạnh đã chứng minh các thông số dược động học của cả hai thuốc đều không thay đổi dùng chung. Furosemid tác động lên metformin với sự tăng nồng độ C_{max} trong máu và huyết tương đến 22% và AUC trong máu đến 15%, mà không thay đổi đáng kể sự thanh thải metformin ở thận. Khi dùng với metformin, C_{max} và AUC của thuốc giảm lần lượt giảm đến 1% và 12% so với dùng đơn độc, và thời gian bán thải giảm 32%, mặc dù nồng độ bất kỳ thay đổi đáng kể sự thanh thải furosemid ở thận. Chưa có thông tin về tương tác thuốc giữa metformin và furosemid khi dùng chung dài hạn.

Nifedipin: Một nghiên cứu tương tác thuốc metformin – nifedipin liều duy nhất ở người tình nguyện khỏe mạnh đã chứng minh việc dùng thuốc chung với nifedipin đã làm tăng C_{max} của metformin trong huyết tương lên 20% và AUC lên 9%, và tăng lượng thuốc thải trừ trong nước tiểu. T_{max} và thời gian bán thải không bị ảnh hưởng. Nifedipin làm tăng hấp thu metformin. Metformin có tác dụng không đáng kể lên nifedipin.

Các thuốc làm thay đổi thanh thải metformin: Việc sử dụng đồng thời các thuốc mà có ảnh hưởng đến các hệ vận chuyển protein ở ống thận, là hệ có liên quan đến sự thải trừ ở thận của metformin (ví dụ các chất ức chế protein vận chuyển canal hậu co-2 [OCT2] hoặc chất ức chế bơm natri MATE [multidrug and toxin extrusion]) như ranolazine, vandetanib, dolasetragravir và cimetidin) có thể làm tăng sự tiếp xúc toàn thân với metformin và có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic. Cần nhắc về lợi ích và nguy cơ khi dùng đồng thời.

Các thuốc khác: Một số thuốc nhất định có những hướng gây tác dụng huyết và có thể gây mất kiểm soát đường huyết. Các thuốc này bao gồm nhóm thiazid và các thuốc lợi tiểu khác, corticosteroid, phenothiazin, các sản phẩm hormon tuyến giáp, estrogen, thuốc tránh thai đường uống, phenytoin, acid nicotinic, và thuốc chống gàu cảm, thuốc ức chế kênh calci và isoniazid. Khi dùng các thuốc này cùng với SITOMET, phải theo dõi bệnh nhân chặt chẽ để duy trì kiểm soát đường huyết phù hợp.

Được dùng học của metformin và propranolol, metformin và ibuprofen không bị ảnh hưởng khi dùng chung trong các nghiên cứu về tương tác thuốc với chế độ liều dùng duy nhất trong ngày, ở người tình nguyện khỏe mạnh.

Metformin gây kết không đáng kể với các protein huyết tương, vì do đó không có khả năng tương tác với các thuốc gắn kết cao với protein như là nhóm salicylat, sulfonamid, chloramphenicol và peniclinoid, khi so với các thuốc sulfonurylura vốn gắn kết mạnh với các protein huyết tương.

TÁC DỤNG KHÔNG MUỐN MUỐN

Thân loại liều xuất: liều thường gặp ($\geq 1/100$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($< 1/1000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($< 1/10000$ đến $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10000$), chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Do các phản ứng có hại sau được báo cáo từ người từ cơ mẫu không xác định nên nhận chứng không thể ước tính tần suất hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả của các phản ứng có hại này với việc dùng thuốc.

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Chưa rõ	Nhiễm trùng đường hô hấp trên, viêm mũi – họng.
Rối loạn hệ tiêu hóa	Chưa rõ	Đau đầu.
Rối loạn tiêu hóa	Chưa rõ	Viêm ruột cấp tính bao gồm viêm ruột co hoạt tử và xuất huyết ruột từ trong hoặc không gây tử vong, tiêu bón, nôn.
Rối loạn mô liên kết và cơ xương khớp	Chưa rõ	Đau khớp, đau cơ, đau ở các chi, đau lưng.
Rối loạn thần và mắt	Chưa rõ	Chức năng thần suy giảm theo báo cáo suy giảm thị lực cấp (đột biến mắt).
Hệ miễn dịch	Chưa rõ	Các phản ứng quá mẫn (bao gồm phát ban, phù mạch, phát ban, mày đay, viêm mạch ở da, ngứa, hồng ban, nổi mề đay) và các tình trạng da khác, bao gồm hội chứng Stevens – Johnson) đã được báo cáo khi sử dụng sitagliptin.

Báo cáo ADR

Việc báo cáo các phản ứng có hại được nghĩ ngờ của các thuốc khi lưu hành rất quan trọng, nó cho phép theo dõi liên tục tỷ lệ giữa lợi ích/rủi ro của thuốc. Các chuyển giá y sẽ được yêu cầu báo cáo bất kỳ phản ứng có hại nào được nghi ngờ thông qua hệ thống báo cáo quốc gia về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc (Trung tâm GI và ADR Quốc gia).

Thông báo đầy đủ cho báo thức dược sự những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUA LIỀU VÀ XUẤT TRỊ

Sitagliptin phosphat monohydrat

Trong những thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở đối tượng khỏe mạnh, các liều đơn sitagliptin lên đến 800 mg thường được dung nạp tốt. Trong 1 nghiên cứu dùng sitagliptin liều 800 mg, 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 dài hạn, 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 các khoảng thời gian lên đến 10 ngày và 400 mg/ngày trong các khoảng thời gian lên đến 28 ngày.

Trong trường hợp quá liều, nên áp dụng các biện pháp hỗ trợ thường dùng, như rửa dạ dày, chất chưa kịp hấp thu khỏi đường tiêu hóa, theo dõi trên lâm sàng (bao gồm lâm điện tim) và trị liệu nâng đỡ, nếu cần.

Sitagliptin được thanh thải một nửa ở trung bình. Trong các nghiên cứu lâm sàng, khoảng 13,5% liều dùng được loại bỏ sau 3 – 4 giờ uống phân mẫu. Có thể xem xét thẩm phân máu kéo dài nếu phụ thuộc trên lâm sàng, vẫn chưa biết rõ thẩm phân phúc mô có thể thanh thải được sitagliptin hay không.

Metformin hydrochlorid

Tình trạng sử dụng quá liều metformin hydrochlorid đã xảy ra, bao gồm uống các liều cao hơn 50g. Khoảng 10% trường hợp báo cáo hạ đường huyết, nhưng không xảy lập được một báo cáo nào với việc sử dụng metformin hydrochlorid. Nhiễm toan lactic được báo cáo chiếm gần 32% trường hợp dùng quá liều metformin (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc). Có thể thanh thải metformin với độ thanh thải đến 170 mL/phút trong một nghiên cứu huyết động học tốt. Do đó, thẩm phân máu có thể hữu ích giúp loại bỏ thuốc tích lũy khỏi cơ thể khi nghi ngờ sử dụng quá liều metformin.

ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý:

Mã ATC: A10BD07

SITOMET (sitagliptin phosphat/metformin HCl) kết hợp 2 thuốc làm hạ đường huyết với cơ chế bổ sung để làm tăng kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đại tiểu đường type 2: sitagliptin phosphat – một chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) và metformin hydrochlorid – một thuốc nhóm biguanid.

Cơ chế tác động

Sitagliptin phosphat monohydrat

Sitagliptin phosphat monohydrat là một thuốc điều trị tăng đường huyết đường uống thuộc nhóm ức chế enzym dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), giúp cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đại tiểu đường type 2 bằng cách làm tăng nồng độ của các hormon incretin có hoạt tính.

Các hormon incretin, bao gồm GLP-1, (glucagon-like peptide-1) và GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide), được bài tiết ở ruột suốt cả ngày và được tiêu hủy do tác dụng của một số enzyme. Các incretin là thành phần của hệ nội sinh, tham gia vào điều hòa sinh lý của ống tiêu hóa một số chức năng. Khi nồng độ đường huyết tăng bình thường hoặc tăng, GLP-1 và GIP làm tăng tổng hợp và phóng thích insulin từ tế bào beta tuyến tụy thông qua các chất trung gian tiểu tuyến từ tế bào α với sự tham gia của AMP vòng. Thử nghiệm với các chất ức chế GLP-1 hoặc DPP-4 trên mô hình động vật bị đại tiểu đường type 2 cho thấy đã cải thiện đáng kể về độ bão hòa với glucose và đã kích thích sinh tổng hợp và bài tiết insulin. Sự dung nạp glucose ở mô tăng khi nồng độ insulin cao hơn. Hơn nữa, GLP-1 làm giảm tiết glucagon từ tế bào α tuyến tụy. Nồng độ glucagon giảm, cũng với nồng độ insulin cao hơn đã làm giảm sản xuất glucose tại gan, kết quả là làm giảm nồng độ đường huyết. Tác dụng của GLP-1 và GIP phụ thuộc glucose, nghĩa là khi nồng độ glucose trong máu thấp, GLP-1 sẽ không kích thích tiết insulin và không ức chế tiết glucagon. CA GLP-1 và GIP đều chỉ được kích thích tiết insulin khi nồng độ đường huyết tăng trên mức bình thường. Hơn nữa, GLP-1 không làm giảm đáp ứng bình thường của glucagon đối với tình trạng hạ đường huyết. Hoạt tính của GLP-1 và GIP bị giới hạn bởi enzym DPP-4, enzym này sẽ nhanh chóng thủy phân các hormon incretin thành dạng hoạt tính. Sitagliptin sẽ ngăn cản sự thủy phân của hormon incretin bởi DPP-4, từ đó làm tăng nồng độ các dạng có hoạt tính của GLP-1 và GIP trong huyết tương. Bằng cách làm tăng nồng độ các incretin có hoạt tính, sitagliptin làm tăng tiết insulin và giảm nồng độ glucagon phụ thuộc glucose. Cơ chế tác động phụ thuộc glucose của sitagliptin khác với cơ chế tác dụng của các sulfonurylura, vốn là những chất làm tăng tiết insulin ngay cả khi nồng độ glucose thấp và có thể dẫn đến hạ đường huyết ở bệnh nhân đại tiểu đường type 2 và cả ở người bình thường. Ở bệnh nhân đại tiểu đường type 2 bị tăng đường huyết, những thay đổi về nồng độ insulin và glucagon sẽ dẫn đến giảm hemoglobin A1c (HbA1c) và làm giảm nồng độ glucose lúc đói và sau bữa ăn. Sitagliptin là một chất ức chế enzym DPP-4 ở nồng độ nanomolar (nM, 18nM) và không ức chế các enzym liên quan khác như DPP-8 hoặc DPP-9 ở nồng độ trị liệu. Sự ức chế DPP-8 hoặc DPP-9 có thể dẫn đến tăng nồng độ insulin và tăng nghiên cứu trên lâm sàng tăng tiến động vật và sự thay đổi chức năng miễn dịch ở người.

Ở bệnh nhân đại tiểu đường type 2, dùng các liều đơn sitagliptin đến đến ức chế hoạt tính enzym DPP-4 trong 24 giờ, gây tăng nồng độ GLP-1 và GIP có hoạt tính 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 tăng glucose sau khi nạp glucose đường uống hoặc sau bữa ăn.

Trong các nghiên cứu trên lâm sàng giai đoạn III kéo dài 18 – 24 tuần, điều trị sitagliptin 100 mg/ngày ở bệnh nhân đại tiểu đường type 2 làm cải thiện đáng kể chức năng tế bào beta, đánh giá qua một số chỉ số bao gồm HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), tỷ số proinsulin/insulin và đánh giá đáp ứng của tế bào beta từ thử nghiệm dung nạp bữa ăn với mức máu tăng thường xuyên. Trong các nghiên cứu giai đoạn II, hiệu lực huyết tương huyết khi dùng sitagliptin 50 mg ngày 2 lần trong tự nhiên bằng sitagliptin 100 mg ngày 1 lần.

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng placebo, mô đôi, mù đôi, được thực hiện bằng 4 giai đoạn ở các đối tượng người lớn khỏe mạnh đã đánh giá các tác dụng lên nồng độ huyết tương sau bữa ăn của GLP-1 toàn phần và GLP-1 có hoạt tính, cũng như nồng độ glucose sau khi uống sitagliptin kết hợp với metformin so với sau khi uống sitagliptin đơn độc, metformin đơn độc, hoặc placebo trong 2 ngày. Sự gia tăng nồng độ trung bình của GLP-1 có hoạt tính do 4 giờ sau bữa ăn thì nghiêm trọng gấp 2 lần sau khi dùng thuốc sitagliptin đơn độc hoặc metformin đơn độc, so với placebo. Sự dung đồng thời sitagliptin và metformin có tác dụng hiệp đồng đến nồng độ GLP-1 có hoạt tính, với nồng độ GLP-1 có hoạt tính tăng gấp x 4 lần so với dùng placebo. Sitagliptin đơn trị liệu chỉ làm tăng nồng độ GLP-1 có hoạt tính, phản ánh sự ức chế DPP-4, trong khi do metformin đơn trị liệu làm tăng nồng độ GLP-1 toàn phần và cả 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 có hoạt tính. Kết quả thí nghiệm cứu này cũng chứng minh sitagliptin, chứ không phải metformin, làm tăng nồng độ GIP có hoạt tính. Trong các nghiên cứu về đối tượng khỏe mạnh, sitagliptin không làm giảm tiết đường huyết hơn mức dự báo huyết động học gây hạ đường huyết, điều này gợi ý các tác động khác biệt sự sản xuất và hoạt động của insulin và các hoạt động ức chế glucagon của thuốc này hoàn toàn phụ thuộc vào glucose.

Được dùng để huyết áp

Trong 1 nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng placebo, nhóm bắt chéo trên 79 đối tượng huyết áp đang tăng 1 hoặc nhiều thuốc tăng huyết áp (bao gồm các thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc ức chế kênh 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 huyết áp tâm thu trung bình đo liên tục 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 1 nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng placebo, nhóm bắt chéo trên 79 đối tượng được phân ngẫu nhiên 1 liều đơn sitagliptin 100 mg (tần làm việc bình thường) hoặc placebo. Ở liều khuyến cáo 100 mg, không xảy ra tác động lên khoảng QTc khi thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương hoặc vào bất kỳ thời điểm khác trong nghiên cứu. Sau khi dùng liều 800 mg, mức độ tăng bất lợi về sự thay đổi trung bình khoảng QTc hiện chỉnh theo placebo so với mức biến đổi sau 3 giờ uống thuốc là 8,0 ms/giây. Sự gia tăng này không được xem có ý nghĩa lâm sàng. Ở liều 800 mg, nồng độ đỉnh của sitagliptin huyết tương cao hơn gần 11 lần so với nồng độ đỉnh của liều 100 mg. Ở bệnh nhân đại tiểu đường type 2 dùng sitagliptin 100 mg (N = 81) hoặc sitagliptin 800 mg (N = 63) mỗi ngày, khoảng QTc thay đổi không có ý nghĩa dựa theo độ liều ECG tại thời điểm đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương.

Metformin hydrochlorid

Metformin là một chất làm hạ đường huyết bằng cách cải thiện độ dung nạp glucose ở bệnh nhân đại tiểu đường type 2. Làm giảm nồng độ glucose lúc đói và sau bữa ăn. Cơ chế tác dụng của metformin khác với các thuốc uống trị tăng đường huyết khác. Metformin làm giảm sản xuất glucose tại gan, giảm hấp thu glucose ở ruột và cải thiện độ nhạy cảm với insulin bằng cách tăng thụ nạp và sử dụng glucose ở ngoại biên. Không giống các sulfonurylura, metformin không gây hạ đường huyết ở các bệnh nhân đại tiểu đường type 2 và người bình thường (người từ trong một số trường hợp đặc biệt, xem phần Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc) và không gây tăng insulin huyết. Khi điều trị với metformin, sự tiết insulin vẫn không đổi mặc dù nồng độ insulin lúc đói và đáp ứng insulin huyết tương một ngày thực tế có thể giảm.

ĐẶC TÍNH ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

SITOMET

Sau khi uống SITOMET cùng với bữa ăn sáng giàu chất béo, AUC , C_{max} và T_{max} của sitagliptin không thay đổi so với việc dùng thuốc khi đói. Sau khi uống SITOMET cùng với bữa ăn sáng giàu chất béo, AUC và C_{max} của metformin giảm tương ứng là 6% và 28%, và T_{max} đạt được chậm hơn khoảng 1,5 giờ so với dùng thuốc khi đói.

Sitagliptin phosphat

Sinh khả dụng tuyệt đối của sitagliptin khoảng 87%. Dược động học của sitagliptin không thay đổi khi dùng sitagliptin phosphat trong bữa ăn giàu chất béo.

Metformin hydrochlorid

Sinh khả dụng tuyệt đối của viên nén metformin hydrochlorid 500 mg khi đói khoảng 50 – 60%. Những nghiên cứu đồng vận nén metformin hydrochlorid lên đến 500 – 1500 mg, và 850 – 2550 mg, cho thấy lượng thuốc hấp thu không tăng tỷ lệ theo liều thuốc, điều này có thể làm hấp thu hơn là do thay đổi khả năng thải trừ thuốc. Thúc ăn làm giảm mức độ và giảm nhẹ tốc độ hấp thu metformin, được biểu thị qua nồng độ đỉnh trong bình trong huyết tương giảm 40% (C_{max}), diện tích dưới đường cong biểu thị nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian (AUC) giảm 25% và thời gian để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max}) phải kéo dài thêm 35 phút sau khi dùng viên nén metformin 850 mg duy nhất trong ngày uống với thức ăn, so với dùng thuốc cùng hàm lượng trong lúc đói. Ý nghĩa lâm sàng của những trị số này giảm rất chưa được biết rõ.

Phân bố

Sitagliptin phosphat

Thế tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định sau khi dùng 1 liều duy nhất sitagliptin 100 mg kết thúc lần cuối, ở đối tượng khỏe mạnh là khoảng 198 L. Tỷ lệ sitagliptin gắn kết toàn phần với các protein huyết tương thấp (38%).

Metformin hydrochlorid

Thế tích phân bố biểu kiến của metformin sau khi uống liều duy nhất metformin hydrochlorid viên 850 mg xấp xỉ 654 ± 358 L. Metformin gắn kết không đáng kể với protein huyết tương, trải lại xấp xỉ 4% tại tỷ lệ gắn protein hơn 90%. Metformin có thể được trong lòng cầu, rất có thể là phụ thuộc theo thời gian. Khi uống viên metformin hydrochlorid theo liều và chế độ phân liều thường dùng trên lâm sàng, nồng độ metformin huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong 24 – 48 giờ và tương đương 1 mg/mL. Trong các thí nghiệm lâm sàng có đối chứng, nồng độ metformin tối đa trong huyết tương vượt quá 5 mg/mL, ngay cả khi dùng liều tối đa.

Chuyển hóa

Sitagliptin phosphat monohydrat

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

Sau khi dùng 1 liều sitagliptin có đánh dấu ¹⁴C, khoảng 16% chất có tính phóng xạ là các chất chuyển hóa của sitagliptin. Sáu chất chuyển hóa được phát hiện có ý nghĩa và được cho là không tham gia vào hoạt tính ức chế DPP-4 trong huyết tương của sitagliptin. Những nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh enzym chủ yếu chịu trách nhiệm cho sự chuyển hóa có giới hạn của sitagliptin là CYP3A4, với sự góp phần của CYP2C8.

Metformin hydrochlorid

Các nghiên cứu trên động vật tiêm tĩnh mạch ở đối tượng khỏe mạnh cho thấy metformin được thải trừ trong nước tiểu ở dạng không đổi và không được chuyển hóa tại gan (không có chất chuyển hóa nào được tìm thấy ở người) cũng như không được bài tiết qua mật.

Thải trừ

Sitagliptin phosphat

Sau khi các đối tượng khỏe mạnh uống 1 liều sitagliptin có đánh dấu ¹⁴C, khoảng 100% chất có tính phóng xạ được thải trừ trong phân (13%) hoặc nước tiểu (87%) trong 1 tuần đầu tiên. Thời gian bán thải cuối cùng biểu kiến sau khi uống 1 liều sitagliptin 100 mg xấp xỉ 12,4 giờ và sự thanh thải của thuốc khoảng 350 mL/phút. Sitagliptin được đào thải chủ yếu qua thận với sự bài tiết chủ yếu ở dạng không đổi. Sitagliptin là 1 chất nền đối với chất vận chuyển anion hữu cơ ở 3 người (human organic anion transporter-3, hOAT-3), vốn là chất có thể liên quan đến sự thải trừ sitagliptin qua thận, vẫn chưa xác định được sự liên quan giữa các hOAT-3 trong vận chuyển sitagliptin. Sitagliptin cũng là 1 chất nền của p-glycoprotein, mà chất này cũng có thể liên quan đến quá trình thải sitagliptin qua thận. Tuy nhiên, ciclosporin (chất ức chế p-glycoprotein) không làm thay đổi sự thanh thải sitagliptin qua thận.

Metformin hydrochlorid

Sự thanh thải ở thận chiếm hơn gần gấp 3,5 lần so với thanh thải creatinin, chứng tỏ metformin được thải trừ chủ yếu qua sự bài tiết ở ống thận. Sau khi uống, khoảng 90% lượng thuốc hấp thu được thải trừ trong 24 giờ đầu tiên với thời gian bán thải tại huyết tương khoảng 6,2 giờ. Trong máu, thời gian bán thải khoảng 17,6 giờ, gợi ý bằng chứng có thể là một ngăn phân bố thuốc.

Được dùng học theo đặc trưng của bệnh nhân

Đại tiểu đường type 2

Sitagliptin phosphat

Nhìn chung, được dùng học của sitagliptin ở bệnh nhân đại tiểu đường type 2 tương tự như ở đối tượng khỏe mạnh.

Metformin hydrochlorid

Khi chức năng thận bình thường, được dùng học của metformin dùng 1 liều hoặc nhiều liều trong ngày ở bệnh nhân đại tiểu đường type 2 không khác biệt so với đối tượng bình thường, cũng như không có sự khác biệt metformin ở cả hai nhóm khi dùng liều điều trị thường dùng.

Suy thận

Sitagliptin phosphat monohydrat

AUC của sitagliptin huyết tương tăng khoảng 2 lần ở bệnh nhân suy thận trung bình ($eGFR < 30 - 45$ mL/phút/1,73 m²), và tăng khoảng 4 lần ở bệnh nhân suy thận nặng ($eGFR < 30$ mL/phút/1,73 m²) và ở bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) dùng được thẩm phân máu, khi so với đối tượng có chức năng thận bình thường.

Metformin hydrochlorid

Ở bệnh nhân suy thận, thời gian bán thải metformin ở huyết tương và máu kéo dài, sự thanh thải tại thận giảm (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Suy gan

Sitagliptin phosphat monohydrat

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

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

Metformin hydrochlorid

Chưa tiến hành nghiên cứu được dùng học của metformin ở bệnh nhân suy gan.

Giới tính

Sitagliptin phosphat monohydrat

Giới tính không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin dựa theo 1 phân tích tổng hợp từ các dữ liệu dược động học giai đoạn I và theo 1 phân tích dược động học quản trị từ dữ liệu lâm sàng giai đoạn I và II.

Metformin hydrochlorid

Các thông số dược động học của metformin không khác biệt đáng kể giới tính trong bình thường và bệnh nhân đại tiểu đường type 2 khi phân tích theo giới tính. Trong sự, tác dụng giảm đường huyết của metformin cũng so sánh tương đương giữa nam và nữ ở bệnh nhân đại tiểu đường type 2 trong các thí nghiệm lâm sàng có đối chứng.

Người cao tuổi

Sitagliptin phosphat monohydrat

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 quản trị 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.

Metformin hydrochlorid

Dữ liệu hạn chế từ các nghiên cứu dược động học metformin có đối chứng ở đối tượng cao tuổi khỏe mạnh cho thấy giảm thanh thải metformin tại huyết tương, thời gian bán thải kéo dài hơn và C_{max} tăng so với đối tượng trẻ tuổi. Từ các dữ liệu này, có khả năng sự thay đổi dược động học của metformin theo tuổi của họ là do thay đổi chức năng thận.

Trẻ em

Chưa tiến hành nghiên cứu ở bệnh nhân trẻ em.

Chứng tật

Sitagliptin phosphat monohydrat

Chứng tật không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin dựa theo 1 phân tích tổng hợp từ các dữ liệu dược động học giai đoạn I và theo phân tích dược động học quản trị từ dữ liệu lâm sàng giai đoạn I và II, bao gồm các đối tượng người da trắng, gốc Tây Ban Nha, da đen, Châu Á và các nhóm chủng tộc khác.

Metformin hydrochlorid

Không có nghiên cứu và các thông số dược động học của metformin theo chủng tộc. Trong các thí nghiệm lâm sàng với metformin có đối chứng ở bệnh nhân đại tiểu đường type 2, hiệu lực làm giảm đường huyết tương được nhau ở người da trắng (n = 249), da đen (n = 51) và gốc Tây Ban Nha (n = 24).

Chỉ số khối cơ thể (BMI)

Sitagliptin phosphat monohydrat Chỉ số khối cơ thể (BMI) không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin dựa theo 1 phân tích tổng hợp từ các dữ liệu dược động học giai đoạn I và theo 1 phân tích dược động học quản trị từ dữ liệu lâm sàng giai đoạn I và II.

QUY CÁCH DÙNG GÓI