

Rx-Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

M-SITACURE 50 TABLET

M-SITACURE 100 TABLET

“Để xa tầm tay trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim M- Sitacure 50 Tablet chứa:

Thành phần hoạt chất:

Sitagliptin (dưới dạng Sitagliptin phosphat monohydrat) 50 mg

Thành phần tá dược:

Cellulose vi tinh thể (PH 102), Canxi phosphat khan, Natri Croscarmellose, Natri Stearyl Fumarat, Magie stearat, Insta moistshield Aqua II (Trắng), Opadry OY-B-37203 (Tan).

Mỗi viên nén bao phim M- Sitacure 100 Tablet chứa:

Thành phần hoạt chất:

Sitagliptin (dưới dạng Sitagliptin phosphat monohydrate) 100 mg

Thành phần tá dược:

Cellulose vi tinh thể (PH 102), Canxi phosphat khan, Natri Croscarmellose, Natri Stearyl Fumarat, Magie stearat, Insta moistshield Aqua II (Trắng), Opadry OY-B-37203 (Tan), Opadry II 85G52259.

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

Mô tả dạng bào chế:

Viên nén bao phim M- Sitacure 50 Tablet: Viên nén bao phim hai mặt lõm, hình tròn, màu hồng nhạt, có khắc chữ “ACME” một mặt và rãnh chia viên mặt còn lại.

Viên nén bao phim M- Sitacure 100 Tablet: Viên nén bao phim hai mặt lõm, hình tròn, màu vàng, có khắc chữ “ACME” một mặt.

3. CHỈ ĐỊNH

Đơn trị liệu

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

Kết hợp với Metformin

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

Kết hợp với chất chủ vận PPAR γ

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

Kết hợp với Metformin và một sulfamide hạ đường huyết

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

Kết hợp với Metformin và một chất chủ vận PPAR γ

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

Kết hợp với Insulin

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

4. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Liều sitagliptin khuyến cáo là 100mg, 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 chủ vận PPAR γ (như thiazolidinediones), hoặc metformin cùng sulfamide hạ đường huyết hoặc có thể dùng metformin cùng chất chủ vận PPAR γ .

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 mục 6).

Bệnh nhân suy thận

Đối với bệnh nhân suy thận nhẹ (hệ số thanh thải creatinin [CrCl] \geq 50 mL/phút, gần tương ứng với creatinin huyết thanh \leq 1,7 mg/dL ở nam và \leq 1,5 mg/dL ở nữ), không cần chỉnh liều sitagliptin.

Đối với bệnh nhân suy thận trung bình (30 mL/phút \leq [CrCl] < 50 mL/phút, gần tương ứng với creatinin huyết thanh > 1,7 mg/dL đến \leq 3,0 mg/dL ở nam và > 1,5 mg/dL đến \leq 2,5 mg/dL ở nữ), liều sitagliptin là 50mg ngày 1 lần.

Đối với bệnh nhân suy thận nặng ([CrCl] < 30 mL/phút, tương ứng với creatinin huyết thanh > 3,0 mg/dL ở nam và > 2,5 mg/dL ở nữ), hoặc có bệnh thận giai đoạn cuối cần thẩm tách máu hoặc thẩm phân phúc mạc, liều sitagliptin là 25mg ngày 1 lần. Có thể dùng sitagliptin bất kỳ lúc nào, không liên quan đến thời điểm thẩm tách máu.

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

Cách dùng

Dùng đường uống, cùng hoặc không cùng thức ăn.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với sitagliptin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc (xem thêm mục 6 và 10).

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Cảnh báo chung

Sitagliptin không nên sử dụng cho bệnh nhân đái tháo đường type 1 hoặc điều trị nhiễm toan ceton do tiểu đường.

Viêm tụy cấp

Sử dụng chất ức chế DPP-4 có liên quan đến nguy cơ phát triển viêm tụy cấp tính với các triệu chứng: đau bụng dữ dội, dai dẳng. Tình trạng viêm tụy giảm sau khi ngừng sử dụng sitagliptin (có hoặc không điều trị hỗ trợ), rất hiếm trường hợp viêm tụy hoại tử hoặc xuất huyết, tử vong được báo cáo. Nếu nghi ngờ viêm tụy, nên ngừng dùng sitagliptin và các sản phẩm thuốc khác có khả năng gây viêm tụy. Cần thận trọng đối với bệnh nhân có tiền sử viêm tụy.

Hạ đường huyết khi sử dụng kết hợp các thuốc chống tăng đường huyết khác

Trong các thử nghiệm lâm sàng dùng sitagliptin dưới dạng đơn trị liệu hoặc như một phần của liệu pháp phối hợp với các sản phẩm thuốc chưa được phát hiện có nguy cơ hạ đường huyết (metformin và/hoặc chất chủ vận PPAR γ), tỷ lệ hạ đường huyết được báo cáo ở nhóm dùng sitagliptin tương tự như tỷ lệ ở nhóm dùng giả dược. Hạ đường huyết đã được ghi nhận khi sử dụng sitagliptin kết hợp với insulin hoặc sulphonylurea. Do đó để giảm nguy cơ hạ đường huyết, cần nhắc sử dụng sulphonylurea hoặc insulin liều thấp hơn (xem mục 4).

Suy thận

Sitagliptin được đào thải qua thận. Do đó khuyến cáo dùng liều sitagliptin thấp hơn ở bệnh nhân có GFR <45 mL / phút, cũng như ở bệnh nhân ESRD cần thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc (xem mục 4 và 13).

Khi xem xét việc sử dụng sitagliptin kết hợp với một sản phẩm thuốc chống đái tháo đường khác, cần kiểm tra các cảnh báo cho bệnh nhân suy thận.

Phản ứng quá mẫn

Một số phản ứng quá mẫn nghiêm trọng ở bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin đã được báo cáo, bao gồm: sốc phản vệ, phù mạch và da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson. Những phản ứng này khởi phát trong vòng 3 tháng đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị, một số báo cáo xảy ra sau liều đầu tiên. Nếu nghi ngờ phản ứng quá mẫn, nên ngừng sử dụng sitagliptin. Cần đánh giá các nguy cơ gây phản ứng quá mẫn tiềm ẩn khác và nếu cần thiết, có thể sử dụng liệu pháp thay thế để điều trị đái tháo đường.

Bọng nước dạng pemphigus

Đã có một số báo cáo về pemphigoid bọng nước ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế DPP-4 bao gồm cả sitagliptin. Nếu nghi ngờ mắc pemphigoid bọng nước, nên ngừng sử dụng sitagliptin.

Cảnh báo liên quan đến tá dược



Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như 'không chứa natri'.

7. 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 cho thấy độc tính sinh sản ở liều cao. Nguy cơ tiềm ẩn đối với phụ nữ có thai là chưa xác định. Do đó, không nên sử dụng sitagliptin trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Chưa có dữ liệu cho thấy sitagliptin được bài tiết vào sữa mẹ. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy có bài tiết sitagliptin trong sữa mẹ. Không nên sử dụng sitagliptin cho phụ nữ cho con bú.

Khả năng sinh sản

Dữ liệu trên động vật không cho thấy ảnh hưởng của sitagliptin đối với khả năng sinh sản của nam giới và nữ giới. Chưa có các dữ liệu trên người.

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

Sitagliptin ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Tuy nhiên, khi lái xe hoặc sử dụng máy móc, có thể chóng mặt và buồn ngủ.

Ngoài ra, bệnh nhân nên được cảnh báo về nguy cơ tụt đường huyết khi sử dụng sitagliptin kết hợp với sulphonylurea hoặc với insulin.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của các thuốc khác đối với sitagliptin

Dữ liệu lâm sàng được mô tả dưới đây cho thấy nguy cơ tương tác có ý nghĩa lâm sàng do các sản phẩm thuốc dùng đồng thời là thấp.

Các nghiên cứu in vitro chỉ ra rằng, CYP3A4 là enzym chính chịu trách nhiệm chuyển hóa sitagliptin, ngoài ra còn có CYP2C8. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, quá trình chuyển hóa, kể cả qua CYP3A4, chỉ đóng một vai trò nhỏ trong quá trình thanh thải sitagliptin. Chuyển hóa có thể đóng vai trò quan trọng hơn trong việc thải trừ sitagliptin ở bệnh nhân suy thận nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD). Vì lý do này, các chất ức chế mạnh CYP3A4 (như ketoconazole, itraconazole, ritonavir, clarithromycin) có thể làm thay đổi dược động học của sitagliptin ở bệnh nhân suy thận nặng hoặc ESRD. Ảnh hưởng của các chất ức chế mạnh CYP3A4 trên bệnh nhân suy thận chưa được đánh giá trong các nghiên cứu lâm sàng.

Các nghiên cứu 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 sử dụng đồng thời các chất ức chế OAT3 chưa được đánh giá trên in vivo.

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

Ciclosporin: Một nghiên cứu được tiến hành để đánh giá ảnh hưởng của ciclosporin, một chất ức chế mạnh p-glycoprotein, lên dược động học của sitagliptin. Sử dụng đồng thời một liều duy

nhất 100 mg sitagliptin đường uống và một liều ciclosporin 600 mg đường uống làm tăng AUC và Cmax của sitagliptin tương ứng khoảng 29% và 68%. Những thay đổi về dược động học của sitagliptin không được coi là có ý nghĩa lâm sàng. Độ thanh thải trên thận của sitagliptin không bị thay đổi có ý nghĩa. Do đó, các tương tác có ý nghĩa sẽ không xảy ra với các chất ức chế p-glycoprotein khác.

Tương tác của sitagliptin đối với các thuốc khác

Digoxin: Sitagliptin có ảnh hưởng nhỏ đến nồng độ digoxin trong huyết tương. Sau khi dùng 0,25 mg digoxin đồng thời với 100 mg sitagliptin mỗi ngày trong 10 ngày, AUC huyết tương của digoxin tăng trung bình 11% và Cmax huyết tương trung bình 18%. Không nên điều chỉnh liều digoxin. Tuy nhiên, những bệnh nhân có nguy cơ nhiễm độc digoxin nên được theo dõi khi sử dụng đồng thời sitagliptin và digoxin.

Dữ liệu in vitro cho thấy sitagliptin không ức chế/cảm ứng các isoenzym CYP450. Trong các nghiên cứu lâm sàng, sitagliptin không làm thay đổi đáng kể dược động học của metformin, glyburide, simvastatin, rosiglitazone, warfarin hoặc thuốc tránh thai. Dựa vào các dữ liệu này, sitagliptin không ức chế các isozyme CYP là CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 và chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT). Sitagliptin có thể là chất ức chế nhẹ p-glycoprotein in vivo.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn:

Các phản ứng có hại nghiêm trọng bao gồm viêm tụy và phản ứng quá mẫn đã được báo cáo. Hạ đường huyết đã được báo cáo khi kết hợp với sulphonylurea (4,7% -13,8%) và insulin (9,6%) (xem mục 6)

Bảng tóm tắt các phản ứng phụ

Các tác dụng không mong muốn thể hiện trong bảng dưới đây được liệt kê theo các nhóm và tần suất 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 ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$); rất hiếm gặp ($< 1/10000$) và không biết (không thể ước lượng tần suất từ dữ liệu sẵn có)

| Tác dụng không mong muốn | Tần suất |
|--|-----------------|
| Rối loạn hệ thống bạch huyết và máu | |
| Giảm tiểu cầu | Hiếm gặp |
| Rối loạn hệ thống miễn dịch | |
| Phản ứng quá mẫn bao gồm phản ứng phản vệ | Không biết |
| Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng | |
| Hạ đường huyết | Thường gặp |
| Rối loạn hệ thần kinh | |
| Đau đầu | Thường gặp |
| Chóng mặt | Ít gặp |

| | |
|---|------------|
| Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất | |
| Bệnh phổi kẽ | Không biết |
| Rối loạn tiêu hóa | |
| Táo bón | Ít gặp |
| Nôn mửa, viêm tụy cấp, viêm tụy xuất huyết và hoại tử | Không biết |
| Rối loạn da và mô dưới da | |
| Ngứa | Ít gặp |
| Phù mạch, phát ban, mày đay, viêm mạch da, tình trạng da tróc vảy bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, pemphigoid bong nước | Không biết |
| Rối loạn cơ xương và mô liên kết | |
| Đau khớp, đau cơ, đau lưng, bệnh khớp | Không biết |
| Rối loạn thận và tiết niệu | |
| Suy giảm chức năng thận, suy thận cấp | Không biết |

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

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Trong những thử nghiệm lâm sàng có đối chứng người khỏe mạnh, sitagliptin liều đơn đến 800mg được dung nạp tốt. Trong một nghiên cứu dùng liều 800mg sitagliptin, khoảng QTc tăng rất ít và không liên quan đến lâm sàng (xem mục 12). Chưa có kinh nghiệm sử dụng các liều cao hơn 800mg 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 600mg/ngày trong 10 ngày và 400mg/ngày đến 28 ngày.

Cách xử trí:

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.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Mã ATC: A10BH01.

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị tiểu đường, thuốc ức chế Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4).

Cơ chế tác dụng

Sitagliptin thuộc nhóm thuốc uống trị tăng đường huyết, gọi là chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) có tác dụng cải thiện đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 bằng cách làm tăng nồng độ các hormone incretin thể hoạt động. Các hormone incretin bao gồm peptide giống

glucagon 1 (glucagon-like peptide-1: GLP-1) và polypeptide kích thích tiết insulin và phụ thuộc vào glucose (glucose-dependent insulintropic polypeptide: GIP), được giải phóng từ ruột cả 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 and GIP làm tăng sự tổng hợp và phóng thích insulin từ các tế bào beta tuyến tụy qua các đường truyền tín hiệu nội bào liên kết với AMP vòng. Người ta đã chứng minh việc điều trị với các chất ức chế GLP-1 hoặc với DPP-4 các mô hình động vật bị đái tháo đường týp 2 đã làm cải thiện đáp ứng của tế bào beta đối với glucose và kích thích sinh tổng hợp và phóng thích insulin. Sự hấp thu và sử dụng glucose tại mô gia tăng khi nồng độ insulin cao hơn. Ngoài ra, GLP-1 làm giảm tiết glucagon từ tế bào alpha tuyến tụy. Nồng độ glucagon giảm cùng với nồng độ insulin cao hơn dẫn đến giảm sản xuất glucose tại gan, gây giảm nồng độ glucose trong máu. Các tác dụng này của GLP-1 và GIP phụ thuộc vào glucose, vì vậy khi nồng độ glucose trong máu thấp, sự kích thích phóng thích insulin và ức chế tiết glucagon do GLP-1 không xảy ra. Đối với cả hai GLP-1 và GIP, khi nồng độ glucose cao hơn mức bình thường thì sự kích thích phóng thích insulin gia tăng. Hơn nữa, GLP-1 không làm suy giảm đáp ứng bình thường của glucagon đối với tình trạng đường huyết thấp. Hoạt tính của GLP-1 và GIP bị hạn chế bởi enzyme DPP-4, đây 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 týp 2 có tình trạng tăng đường huyết, sự thay đổi nồng độ insulin và glucagon này dẫn đến giảm nồng độ hemoglobin A1c (HbA1c) và nồng độ glucose lúc đói và sau khi ăn. Cơ chế phụ thuộc vào glucose này khác biệt với cơ chế tác dụng của các sulfamid hạ đường huyết; các sulfamid hạ đường huyết làm tăng tiết insulin ngay cả khi nồng độ glucose thấp và có thể dẫn đến hạ đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 và ở đối tượng bình thường. Sitagliptin là 1 chất ức chế mạnh, chọn lọc cao trên enzyme DPP-4 và không ức chế các enzyme 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, sitagliptin đơn độc làm tăng nồng độ các dạng hoạt tính của GLP-1, trong khi metformin đơn độc làm tăng nồng độ các dạng hoạt tính của GLP-1 và GLP-1 toàn phần ở nồng độ tương tự. Sử dụng đồng thời sitagliptin và metformin có tác dụng hiệp đồng đối với nồng độ GLP-1 hoạt động. Sitagliptin, không sử dụng cùng metformin, làm tăng nồng độ GIP hoạt động.

Trẻ em

Một nghiên cứu mù đôi, kéo dài 54 tuần đã được thực hiện để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của sitagliptin 100 mg x 1 lần/ ngày ở bệnh nhi (10 đến 17 tuổi) mắc bệnh đái tháo đường týp 2 không điều trị bằng thuốc chống tăng đường huyết trong ít nhất 12 tuần trước đó (HbA1c từ 6,5% đến 10%) hoặc đang dùng liều insulin ổn định trong ít nhất 12 tuần (HbA1c từ 7% đến

10%). Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để dùng sitagliptin 100 mg một lần mỗi ngày hoặc giả dược trong 20 tuần.

HbA1c ban đầu trung bình là 7,5%. Điều trị bằng sitagliptin 100 mg không cải thiện đáng kể HbA1c sau 20 tuần. Mức giảm HbA1c ở những bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin (N=95) là 0,0% so với 0,2% ở những bệnh nhân được điều trị bằng giả dược (N=95) (KTC 95%: -0,7, 0,3).

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống liều 100 mg cho người khỏe mạnh, sitagliptin được hấp thu nhanh chóng, với nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max} trung bình) sau 1 đến 4 giờ, AUC trung bình trong huyết tương của sitagliptin là 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, C_{max} là 950 nM. Sinh khả dụng tuyệt đối của sitagliptin là khoảng 87%. Vì vậy việc dùng đồng thời sitagliptin với thức ăn giàu chất béo không ảnh hưởng đến dược động học, sitagliptin có thể được dùng cùng hoặc không với thức ăn.

AUC huyết tương của sitagliptin tăng tỷ lệ thuận với liều dùng. Tỷ lệ liều lượng không được thiết lập cho C_{max} và C_{24hr} (C_{max} tăng nhiều hơn tỷ lệ thuận với liều lượng, C_{24hr} tăng ít hơn theo tỷ lệ thuận với liều dùng)

Phân bố

Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định sau khi tiêm tĩnh mạch một liều sitagliptin 100 mg cho người khỏe mạnh là khoảng 198 lít. Tỷ lệ sitagliptin liên kết với protein huyết tương thấp (38%).

Chuyển hóa

Sitagliptin chủ yếu được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng chưa chuyển hóa. Khoảng 79% sitagliptin dưới dạng chưa chuyển hóa được bài tiết qua nước tiểu.

Nghiên cứu với đồng vị phóng xạ [^{14}C] sitagliptin, khoảng 16% được bài tiết dưới dạng chất chuyển hóa của sitagliptin. Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng enzym chính chịu trách nhiệm chuyển hóa của sitagliptin là CYP3A4, với sự đóng góp của CYP2C8.

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

Thải trừ

Sau khi uống một liều sitagliptin [^{14}C], 100% hoạt độ phóng xạ đã được thải trừ qua phân (13%) hoặc nước tiểu (87%) trong vòng một tuần. Thời gian bán thải $t_{1/2}$ sau khi uống 100 mg sitagliptin là khoảng 12,4 giờ. Độ thanh thải ở thận khoảng 350 mL / phút.

Sự thải trừ sitagliptin xảy ra chủ yếu qua bài tiết ở thận và bao gồm bài tiết tích cực ở ống thận. Sitagliptin là chất nền cho chất vận chuyển anion hữu cơ ở người-3 (hOAT-3), có thể tham gia vào quá trình thải trừ sitagliptin ở thận. Sự liên quan lâm sàng của hOAT-3 trong vận chuyển sitagliptin chưa được xác định. Sitagliptin cũng là chất nền của p-glycoprotein, chất này cũng có thể tham gia vào quá trình trung gian đào thải sitagliptin ở thận. Tuy nhiên, ciclosporin, một chất ức chế p-glycoprotein, không làm giảm độ thanh thải của sitagliptin ở thận. Sitagliptin không phải là chất nền cho chất vận chuyển OCT2 hoặc OAT1 hoặc PEPT1 / 2. Nghiên cứu trên *in*

vitro, sitagliptin không ức chế sự vận chuyển qua trung gian OAT3 ($IC_{50} = 160 \mu M$) hoặc p-glycoprotein (lên đến $250 \mu M$) ở nồng độ huyết tương có liên quan đến điều trị. Trong một nghiên cứu lâm sàng, sitagliptin có ảnh hưởng nhỏ đến nồng độ digoxin trong huyết tương cho thấy sitagliptin có thể là chất ức chế nhẹ p-glycoprotein.

Bệnh nhân suy thận

Một nghiên cứu nhân mở liều đơn, nghiên cứu mở được tiến hành để đánh giá dược động học của sitagliptin (liều 50mg) ở các bệnh nhân suy thận mãn tính với các mức độ khác nhau so với đối tượng khỏe mạnh. Nghiên cứu này gồm các bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình và nặng, cũng như các bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) đang được thẩm phân máu. Ngoài ra nghiên cứu này cũng đánh giá ảnh hưởng của suy thận (nhẹ, trung bình, nặng và bệnh thận giai đoạn cuối) đối với dược động học của sitagliptin trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2 bằng cách sử dụng các phân tích dược động học dân số.

So với các đối tượng khỏe mạnh, AUC huyết tương của sitagliptin tăng lần lượt khoảng 1,2 lần và 1,6 lần tương ứng ở bệnh nhân suy thận nhẹ ($GFR \geq 60$ đến <90 mL / phút) và bệnh nhân suy thận trung bình ($GFR \geq 45$ đến <60 mL / phút). Vì sự gia tăng này không ảnh hưởng về mặt lâm sàng nên không cần điều chỉnh liều lượng ở những bệnh nhân này.

AUC huyết tương của sitagliptin tăng lên khoảng 2 lần ở bệnh nhân suy thận ($GFR \geq 30$ đến <45 mL / phút), và khoảng 4 lần ở bệnh nhân suy thận nặng ($GFR <30$ mL / phút), bao gồm bệnh nhân ESRD đang chạy thận nhân tạo. Sitagliptin bị thải trừ một phần bằng thẩm tách máu (13,5% trong thời gian chạy thận nhân tạo kéo dài 3 đến 4 giờ, bắt đầu sau 4 giờ uống thuốc). Để đạt được nồng độ sitagliptin trong huyết tương tương tự như ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, khuyến cáo dùng liều thấp hơn ở những bệnh nhân có $GFR < 45$ mL / phút (xem mục 4).

Bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều sitagliptin cho bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (điểm Child-Pugh ≤ 9). Chưa có dữ liệu lâm sàng ở bệnh nhân suy gan nặng (điểm Child-Pugh > 9). Tuy nhiên sitagliptin được thải trừ chủ yếu qua thận nên suy gan nặng sẽ không ảnh hưởng đến dược động học của sitagliptin.

Người cao tuổi

Tuổi tác không có tác động có ý nghĩa lâm sàng đến dược động học của sitagliptin. Đối tượng cao tuổi (65 đến 80 tuổi) có nồng độ sitagliptin trong huyết tương cao hơn khoảng 19% so với đối tượng trẻ tuổi. Không cần điều chỉnh liều đối với người cao tuổi.

Trẻ em

Dược động học của sitagliptin (liều duy nhất 50 mg, 100 mg hoặc 200 mg) được nghiên cứu ở bệnh nhi (10 đến 17 tuổi) mắc bệnh đái tháo đường típ 2. Trong nhóm tuổi này, AUC điều chỉnh theo liều của sitagliptin trong huyết tương thấp hơn khoảng 18% so với người lớn mắc bệnh tiểu đường típ 2 với liều 100 mg. Đây không được coi là sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng so với người lớn dựa trên mối quan hệ dược động/dược lực không thay đổi giữa liều 50 mg và 100 mg. Chưa có nghiên cứu sitagliptin được thực hiện ở bệnh nhi <10 tuổi.

Các đối tượng khác

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

15. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 vi x 10 viên; Hộp 3 vi x 10 viên

16. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

17. HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

18. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: USP.

19. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

THE ACME LABORATORIES LTD.

Địa chỉ: Dhulivita, Dhamrai, Dhaka, Bangladesh.

