

R. Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

MAYSIGLU 25MG
MAYSIGLU 50MG
Sitagliptin



Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thành phần công thức thuốc: Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần dược chất:

Maysiglu 25mg: 25mg Sitagliptin

Maysiglu 50mg: 50mg Sitagliptin

Thành phần tá dược: Cellulose, Microcrystalline; Calcium Hydrogen Phosphate; Croscarmellose Sodium; Sodium Stearyl Fumarate; Magnesium Stearate; Coating mixture (Polyvinyl alcohol, Macrogol 3350, Titanium Dioxide, E171, Talc); Ferric Oxide Red, E172; Ferric Oxide Yellow, E172.

Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Maysiglu 25 mg: Viên nén bao phim màu hồng, tròn, hai mặt hơi lồi, có khắc dấu K25 trên một mặt của viên.

Maysiglu 50 mg: Viên nén bao phim màu cam nhạt, hình tròn, hai mặt lồi, có vạch chia trên một mặt của viên. Viên được khắc dấu K ở một bên và số 50 ở phía bên kia của mặt có vạch chia. Vạch chia có thể dùng để chia viên thuốc thành 2 phần bằng nhau.

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 type 2.

Kết hợp với metformin

Sitagliptin được chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 để cải thiện kiểm soát đường huyết bằng cách kết hợp với metformin như điều trị khởi 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 týp 2 để cải thiện kiểm soát đường huyết bằng cách kết hợp với sulfamid hạ đường huyết 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 chất chủ vận PPAR γ

Sitagliptin được chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 để cải thiện kiểm soát đường huyết bằng cách kết hợp với chất đồng vận PPAR γ (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 týp 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 týp 2 để cải thiện kiểm soát đường huyết bằng cách kết hợp với metformin và một chất đồng 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 týp 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).

Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng:

Có thể uống sitagliptin cùng hoặc không cùng với thức ăn.

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 đồng vận PPAR γ (như thiazolidinediones), hoặc metformin cùng sulfamide hạ đường huyết hoặc có thể dùng metformin cùng chất đồng 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 Cảnh báo và Thận trọng khi dùng thuốc).

Bệnh nhân suy thận

Vì có sự điều 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/1,73m² đến < 90 mL/phút/1,73m², không cần chỉnh liều sitagliptin.

Đối với bệnh nhân suy thận trung bình (eGFR ≥ 45 mL/phút/1,73m² đến < 60 mL/phút/1,73m²), không cần chỉnh liều sitagliptin.

Đối với bệnh nhân suy thận trung bình (GFR ≥ 30 mL/phút/1,73m² đến < 45 mL/phút/1,73m²), liều sitagliptin là 50mg ngày 1 lần.

Đối với bệnh nhân suy thận nặng (GFR ≥ 15 mL/phút/1,73m² đến < 30 mL/phút/1,73m²) hoặc có bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) (GFR < 15 mL/phút/1,73m²), bao gồm các bệnh nhân 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.

Chống chỉ định:

Chống chỉ định dùng sitagliptin ở bệnh nhân quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc (xem phần Cảnh báo và thận trọng & Tác dụng không mong muốn).

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Tổng quát

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

Viêm tụy

Đã có các báo cáo về viêm tụy cấp, bao gồm viêm tụy xuất huyết hoặc hoại tử gây tử vong và không gây tử vong (xem mục Tác dụng không mong muốn của thuốc) ở bệnh nhân dùng sitagliptin. Nên cho bệnh nhân biết triệu chứng đặc trưng của viêm tụy cấp là đau bụng dữ dội và liên tục. Viêm tụy được ghi nhận hồi phục sau khi ngưng dùng sitagliptin. Nếu nghi ngờ viêm tụy, nên 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/1,73m², cũng như ở bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) cần thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc (xem Cách dùng, liều dùng).

Khi xem xét việc sử dụng sitagliptin kết hợp với thuốc chống đái tháo đường khác, cần kiểm tra các điều kiện sử dụng của thuốc đối với bệnh nhân suy thận.

Hạ đường huyết khi dùng liệu pháp kết hợp sulfamide 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 PPAR γ (thiazolidinediones)), tỷ lệ các báo cáo hạ đường huyết khi dùng sitagliptin tương tự như ở bệnh nhân dùng placebo. Giống như các thuốc trị tăng đường huyết khác, đã quan sát thấy hạ đường huyết khi dùng sitagliptin kết hợp với insulin hoặc sulfamide hạ đường huyết. Do đó, để giảm nguy cơ hạ đường huyết do sulphonylurea và insulin, có thể xem xét giảm liều sulphonylurea hoặc insulin (xem phần Cách dùng, liều dùng).

Phản ứng quá mẫn

Đã có các báo cáo hậu mẫn về những phản ứng quá mẫn nghiêm trọng ở bệnh nhân dùng sitagliptin. Các phản ứng này bao gồm phản ứng phản vệ, phù mạch và các bệnh lý tróc da kể cả hội chứng Stevens-Johnson. 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 tàng khác và bắt đầu các trị liệu thay thế về bệnh đái tháo đường.

Bóng nước Pemphigoid

Đã có báo cáo hậu mẫn về các trường hợp bị bóng nước pemphigoid phải nhập viện điều trị đối với thuốc ức chế DPP-4, gồm cả sitagliptin. 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 trợt da trong khi dùng sitagliptin. Nếu nghi ngờ bóng nước pemphigoid, nên ngưng dùng sitagliptin và chuyển đến bác sĩ 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 type 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 100 mg (N = 95) hoặc giả được (N = 95) 1 lần/ngày trong 20 tuần.

Điều trị bằng sitagliptin 100 mg không mang lại sự cải thiện đáng kể về HbA_{1c} lúc 20 tuần. Ở những bệnh nhân trẻ em từ 10-17 tuổi bị bệnh đái tháo đường type 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 Cách dùng, liều dùng).

Natri

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên, về cơ bản là 'không có natri'.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Thời kỳ mang 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 dựa 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 cống mẹ dùng liều uống 1000 mg/kg/ngày, cân nặng trung bình của chuột con cả 2 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.

Thời kỳ 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, tương kỵ của thuốc:

Trong các nghiên cứu tương tác thuốc, sitagliptin không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của các thuốc sau đây: metformin, rosiglitazone, glyburide, simvastatin, warfarin và viên uống tránh thai. Dựa vào các dữ liệu này, sitagliptin không ức chế các

isozyme 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 được động học của sitagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.

Các phân tích được động học theo dân số đã được tiến hành ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. Những thuốc dùng đồng thời không gây tác dụng có ý nghĩa lâm sàng lên được động học của sitagliptin. Những thuốc được đánh giá là thuốc dùng phổ biến ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, bao gồm các thuốc trị tăng cholesterol máu (như statins, fibrates, ezetimibe), thuốc kháng tiểu cầu (như clopidogrel), thuốc trị tăng huyết áp (như thuốc ức chế men chuyển, chẹn thụ thể angiotensin, chẹn beta, ức chế kênh calci, hydrochlorothiazide), thuốc giảm đau và kháng viêm không steroid (như naproxen, diclofenac, celecoxib), thuốc trị trầm cảm (như bupropion, fluoxetine, sertraline), kháng histamine (như cetirizine), ức chế bơm proton (như omeprazole, lansoprazole), 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 Cmax, 18%) khi dùng cùng sitagliptin, mức độ tăng này không được xem là có 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 100mg cùng với một liều đơn cyclosporin 600mg, vốn là chất ức chế mạnh p-glycoprotein, AUC và Cmax của sitagliptin tăng xấp xỉ 29% và 68 %. Những thay đổi này trong được động học của sitagliptin được xem không có ý nghĩa lâm sàng. Không khuyến cáo điều chỉnh liều sitagliptin khi dùng chung với cyclosporine hoặc các chất ức chế p-glycoprotein khác (như ketoconazole).

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

Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Tóm tắt về tính an toàn của thuốc

Các tác dụng phụ nghiêm trọng bao gồm viêm tụy và các 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 mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Bảng liệt kê các tác dụng phụ

Các tác dụng phụ được liệt kê dưới đây (Bảng 1) theo hệ cơ quan và tần suất. Tần suất được xác định như sau: Rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$) và chưa biết (không thể tiên đoán được từ dữ liệu hiện có).

Bảng 1: Tần suất các tác dụng phụ được xác định từ các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng placebo với sitagliptin đơn trị liệu và kinh nghiệm hậu mãi

Tác dụng phụ	Tần suất tác dụng phụ
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Giảm tiểu cầu	Hiếm gặp
Rối loạn hệ miễn dịch	
Các phản ứng quá mẫn bao gồm phản ứng phản vệ ^{*,*}	Chưa 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 [*]	Chưa biết
Rối loạn tiêu hóa	
Táo bón	Thường gặp
Nôn [*]	Chưa biết
Viêm tụy cấp ^{*,+,,+}	Chưa biết
Viêm tụy xuất huyết và hoại tử gây tử vong và không gây tử vong ^{*,*}	Chưa biết
Rối loạn da và mô dưới da	
Ngứa [*]	Ít gặp
Phù mạch ^{*,*}	Chưa biết
Phát ban ^{*,*}	Chưa biết
Mây đay ^{*,*}	Chưa biết
Viêm mao mạch ^{*,*}	Chưa biết
Các bệnh lý gây tróc da kể cả hội chứng Stevens-Johnson ^{*,*}	Chưa biết
Bong nước pemphigoid [*]	Chưa biết
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Đau khớp [*]	Chưa biết
Đau cơ [*]	Chưa biết
Đau lưng [*]	Chưa biết
Rối loạn thận và tiết niệu	
Suy thận cấp [*]	Chưa biết
Suy giảm chức năng thận [*]	Chưa biết

^{*}Tác dụng phụ được xác định qua giám sát hậu mãi.

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

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

Mô tả một số tác dụng phụ chọn lọc

Ngoài các tác dụng phụ liên quan đến thuốc được mô tả ở trên, các tác dụng phụ đã được báo cáo bất kể mối quan hệ nhân quả với thuốc và xảy ra ở ít nhất 5% và nhiều hơn ở bệnh nhân đang điều trị với sitagliptin bao gồm nhiễm trùng đường hô hấp trên và viêm mũi họng. Các tác dụng phụ bổ sung sau đây đã được báo cáo bất kể mối quan hệ nhân quả với thuốc và xảy ra thường xuyên hơn ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin (dưới 5%, nhưng tỷ lệ xảy ra với sitagliptin cao hơn 0,5% so với nhóm đối chứng) bao gồm viêm xương khớp và đau ở chi.

Một số tác dụng phụ được quan sát thấy thường xuyên hơn ở các nghiên cứu sử dụng sitagliptin với các thuốc điều trị đái tháo đường khác hơn so với các nghiên cứu sử dụng sitagliptin đơn trị liệu bao gồm hạ đường huyết (tần suất rất thường gặp khi dùng kết hợp với sulphonylurea và metformin), cúm (thường gặp khi dùng với insulin (có hoặc không có metformin), buồn nôn và nôn (thường gặp khi dùng với metformin), đầy hơi (thường gặp khi dùng với metformin hoặc pioglitazone), táo bón (thường gặp khi dùng kết hợp với sulphonylurea và metformin), phù ngoại biên (thường gặp khi dùng với pioglitazone hoặc phối hợp với pioglitazone và metformin), buồn ngủ và tiểu chảy (ít gặp khi dùng với metformin), và khô miệng (không phổ biến với insulin (có hoặc không có metformin)).

Trẻ em

Trong một nghiên cứu lâm sàng với sitagliptin 100mg ở bệnh nhân trẻ em từ 10 đến 17 tuổi mắc bệnh đái tháo đường tuýp 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.

Nghiên cứu TECOS đánh giá tính an toàn trên tim mạch

Nghiên cứu đánh giá kết quả trên tim mạch của sitagliptin (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/1,73m²), và 7.339 bệnh nhân dùng placebo trong quần thể có ý định điều trị. Cả hai trị liệu được thêm vào chế độ chăm sóc thông thường nhằm kiểm soát mức HbA_{1c} theo tiêu chuẩn khu vực và các yếu tố nguy cơ trên tim mạch. Dân số nghiên cứu bao gồm 2.004 bệnh nhân ≥ 75 tuổi (970 bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 1.034 bệnh nhân dùng giả dược). Tần suất các tác dụng phụ 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 xác định trước là tương đương giữa các nhóm bao gồm nhiễm trùng

(18,4% ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 17,7% ở bệnh nhân dùng giả dược), và suy thận (1,4% ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 1,5% ở bệnh nhân dùng giả dược). Các tác dụng phụ 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 sulphonylurea, 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 sulphonylurea, 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.

Các phát hiện về xét nghiệm

Tần suất các tác dụng bất lợi về kết quả xét nghiệm ở bệnh nhân dùng sitagliptin 100mg tương tự ở bệnh nhân dùng placebo. Trong các nghiên cứu lâm sàng chéo (across clinical studies), lượng bạch cầu tăng nhẹ (khác biệt xấp xỉ 200 tế bào bạch cầu/microL so với placebo; lượng bạch cầu trung tính. 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.

Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ sau khi được phép lưu hành rất quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục đánh giá cân bằng lợi ích và nguy cơ của thuốc. Yêu cầu các chuyên gia y tế báo cáo bất kỳ phản ứng có hại nghi ngờ nào về hệ thống báo cáo quốc gia.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc, hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia.

Quá liều và cách xử trí:

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

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

Sitagliptin có thể được thẩm tách vừa phải. Trong nghiên cứu lâm sàng, khoảng 13,5% liều dùng được loại bỏ sau 3-4 giờ thẩm phân máu. Có thể xem xét thẩm phân máu kéo dài nếu phù hợp trên lâm sàng. Vẫn chưa biết rõ thẩm phân phúc mạc có thể thẩm tách được sitagliptin hay không.

Đặc tính dược lực học:

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

Mã ATC: A10BH01.

Cơ chế tác động

Sitagliptin thuộc nhóm thuốc uống trị tăng đường huyết, gọi là chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) có tác dụng cải thiện đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 bằng cách làm tăng nồng độ các hormone incretin thể hoạt động. Các hormone incretin bao gồm peptide 1 giống glucagon (glucagon-like peptide-1: GLP-1) và polypeptide kích thích tiết insulin và phụ thuộc vào glucose (glucose-dependent insulintropic polypeptide: GIP), được phóng thích từ ruột suốt 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 và GIP làm tăng sự tổng hợp và phóng thích insulin từ các tế bào beta tuyến tụy qua các đường truyền tín hiệu nội bào liên kết với AMP vòng. Người ta đã chứng minh việc điều trị với các chất ức chế GLP-1 hoặc DPP-4 trên mô hình động vật bị đái tháo đường tuýp 2 đã làm cải thiện đáp ứng của tế bào beta đối với glucose và kích thích sinh tổng hợp và phóng thích insulin. Sự hấp thu và sử dụng glucose tại mô gia tăng khi nồng độ insulin cao hơn. Ngoài ra, GLP-1 làm giảm tiết glucagon từ tế bào alpha tuyến tụy. Nồng độ glucagon giảm cùng với nồng độ insulin cao hơn dẫn đến giảm sản xuất glucose tại gan, gây giảm nồng độ glucose trong máu. Các tác dụng này của GLP-1 và GIP phụ thuộc vào glucose, vì vậy khi nồng độ glucose trong máu thấp, sự kích thích phóng thích insulin và ức chế tiết glucagon do GLP-1 không xảy ra. Đối với cả hai GLP-1 và GIP, khi nồng độ glucose cao hơn mức bình thường thì sự kích thích phóng thích insulin gia tăng. Hơn nữa, GLP-1 không làm suy giảm đáp ứng bình thường của glucagon đối với tình trạng đường huyết thấp. Hoạt tính của GLP-1 và GIP bị hạn chế bởi enzym DPP-4, enzym này thủy phân nhanh chóng 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 hoạt tính, sitagliptin làm tăng phóng thích insulin và giảm nồng độ glucagon theo cách thức phụ thuộc vào glucose. Ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có tình trạng tăng đường huyết, sự thay đổi nồng độ insulin và glucagon này dẫn đến giảm nồng độ hemoglobin A1c (HbA1c) và nồng độ glucose lúc đói

và sau khi ăn. Cơ chế phụ thuộc vào glucose này khác biệt với cơ chế tác dụng của các sulfamide hạ đường huyết; các sulfamide 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 một chất ức chế mạnh, chọn lọc cao trên enzym DPP-4 và không ức chế các enzym liên quan chặt chẽ là DPP-8 hoặc DPP-9 ở các nồng độ điều trị.

Trong một nghiên cứu kéo dài hai ngày ở những người khỏe mạnh, chỉ riêng sitagliptin đã làm tăng nồng độ GLP-1 thể hoạt động, trong khi metformin đơn lẻ làm tăng nồng độ GLP-1 thể hoạt động và toàn phần ở mức tương tự. Sử dụng đồng thời sitagliptin và metformin có tác dụng phụ đối với nồng độ GLP-1 thể hoạt động. Sitagliptin, nhưng không phải metformin, làm tăng nồng độ GIP thể hoạt động.

Hiệu quả và an toàn lâm sàng

Nhìn chung, sitagliptin cải thiện khả năng kiểm soát đường huyết khi dùng đơn trị liệu hoặc kết hợp ở bệnh nhân người lớn mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2 (xem Bảng 1).

Hai nghiên cứu đã được thực hiện để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của sitagliptin đơn trị liệu. Điều trị bằng sitagliptin 100 mg một lần mỗi ngày dưới dạng đơn trị liệu mang lại những cải thiện đáng kể về HbA_{1c}, đường huyết lúc đói (FPG) và đường huyết sau ăn 2 giờ (PPG 2 giờ), được so sánh với giả được trong hai nghiên cứu, một trong 18 tuần và một trong 24 tuần. Cải thiện dấu hiệu thay thế của chức năng tế bào beta, bao gồm HOMA- β (Đánh giá mô hình cân bằng nội môi- β), tỷ lệ tiền insulin trên insulin và đo lường khả năng đáp ứng của tế bào beta từ thử nghiệm dung nạp bữa ăn được lấy mẫu thường xuyên đã được quan sát. Tỷ lệ hạ đường huyết quan sát được ở bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin tương tự như nhóm dùng giả được. Trọng lượng cơ thể không tăng so với ban đầu khi điều trị bằng sitagliptin trong cả hai nghiên cứu, so với mức giảm nhẹ ở bệnh nhân nội trú dùng giả được.

Liều dùng sitagliptin 100 mg một lần mỗi ngày giúp cải thiện đáng kể các thông số đường huyết so với giả được trong hai nghiên cứu kéo dài 24 tuần về sitagliptin dưới dạng bổ sung, một nghiên cứu kết hợp với metformin và một nghiên cứu kết hợp với pioglitazone. Sự thay đổi về trọng lượng cơ thể so với ban đầu là tương tự ở những bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin so với giả được. Trong những nghiên cứu này, tỷ lệ hạ đường huyết tương tự được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin hoặc giả được.

Một nghiên cứu có đối chứng giả được kéo dài 24 tuần được thiết kế để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của sitagliptin (100 mg một lần mỗi ngày) được thêm vào glimepiride đơn độc hoặc glimepiride kết hợp với metformin. Việc bổ sung sitagliptin vào glimepiride đơn độc hoặc glimepiride và metformin giúp cải thiện đáng kể các thông số đường huyết. Bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin có trọng lượng cơ thể tăng nhẹ so với những bệnh nhân dùng giả được. Một nghiên cứu có đối chứng giả được kéo dài 26 tuần được thiết kế để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của sitagliptin (100 mg một lần mỗi ngày) được thêm vào phối hợp pioglitazone và

metformin. Việc bổ sung sitagliptin vào pioglitazone và metformin mang lại những cải thiện đáng kể về các thông số đường huyết. Thay đổi so với ban đầu về trọng lượng cơ thể là tương tự đối với những bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin so với giả được. Tỷ lệ hạ đường huyết cũng tương tự ở những bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin hoặc giả được.

Một nghiên cứu có đối chứng giả được kéo dài 26 tuần được thiết kế để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của sitagliptin (100 mg một lần mỗi ngày) được thêm vào phối hợp pioglitazone và metformin. Việc bổ sung sitagliptin vào pioglitazone và metformin mang lại những cải thiện đáng kể về các thông số đường huyết. Thay đổi so với ban đầu về trọng lượng cơ thể là tương tự đối với những bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin so với giả được. Tỷ lệ hạ đường huyết cũng tương tự ở những bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin hoặc giả được.

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

Trong một nghiên cứu giai thừa có đối chứng với giả được kéo dài 24 tuần về liệu pháp ban đầu, sitagliptin 50 mg hai lần mỗi ngày kết hợp với metformin (500 mg hoặc 1.000 mg hai lần mỗi ngày) mang lại sự cải thiện đáng kể các thông số đường huyết so với đơn trị liệu. Trọng lượng cơ thể giảm khi dùng kết hợp sitagliptin và metformin tương tự như khi dùng riêng metformin hoặc giả được; không có thay đổi so với ban đầu đối với bệnh nhân chỉ dùng sitagliptin. Tỷ lệ hạ đường huyết tương tự giữa các nhóm điều trị.

Bảng 1: Kết quả HbA_{1c} trong các nghiên cứu đơn trị liệu và trị liệu phối hợp có đối chứng với giả được*

Nghiên cứu	Đường cơ sở trung bình HbA _{1c} (%)	Thay đổi đường cơ sở trung bình HbA _{1c} (%) ^a	Hiệu chỉnh giả được thay đổi trung bình HbA _{1c} (%) ^a
Nghiên cứu đơn trị liệu			
Sitagliptin 100 mg một lần mỗi ngày ^b (N=193)	8,0	-0,5	-0,6 ^{***} (-0,8; -0,4)
Sitagliptin 100 mg một lần mỗi ngày ^b (N=229)	8,0	-0,6	-0,8 ^{***} (-1,0; -0,6)
Nghiên cứu trị liệu kết hợp			

Sitagliptin 100 mg một lần mỗi ngày bổ sung với liệu pháp metformin đang dùng ^{5a} (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 ⁺⁺ (-0,8; -0,5)
Sitagliptin 100 mg một lần mỗi ngày bổ sung với liệu pháp pioglitazone đang dùng ^{5b} (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 ⁺⁺ (-0,9; -0,5)
Sitagliptin 100 mg một lần mỗi ngày bổ sung với liệu pháp glimepiride đang dùng ^{5b} (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 ⁺⁺ (-0,8; -0,3)
Sitagliptin 100 mg một lần mỗi ngày bổ sung với liệu pháp glimepiride + metformin đang dùng ^{5b} (N=115)	8,4	-0,6	-0,9 ⁺⁺ (-1,1; -0,7)
Sitagliptin 100 mg một lần mỗi ngày bổ sung với liệu pháp insulin (+/- metformin) đang dùng ^{5b} (N=305)	8,7	-0,6 ^b	-0,6 ^{++,*} (-0,7; -0,4)

* Tất cả bệnh nhân được điều trị (một phân tích có ý định điều trị).

^a Bình phương nhỏ nhất có nghĩa là được điều chỉnh theo tình trạng điều trị hạ đường huyết trước đó và giá trị cơ bản.

⁺⁺ $p < 0,001$ so với giả được hoặc giả được + điều trị kết hợp.

⁵ HbA_{1c} (%) vào tuần 18.

^{5b} HbA_{1c} (%) vào tuần 24.

^a Bình phương nhỏ nhất có nghĩa là được điều chỉnh để sử dụng metformin ở lần khám 1 (có/không), sử dụng insulin ở lần khám 1 (trộn sẵn so với không trộn sẵn (tác dụng trung bình hoặc tác dụng kéo dài)) và giá trị cơ sở. Tương tác điều trị theo tầng (sử dụng metformin và insulin) không có ý nghĩa ($p > 0,10$).

Một nghiên cứu có đối chứng với hoạt chất (metformin) kéo dài 24 tuần được thiết kế để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của sitagliptin 100 mg một lần mỗi ngày (N=528) so với metformin (N=522) ở những bệnh nhân không kiểm soát đường huyết đầy đủ bằng chế độ ăn kiêng và tập thể dục và bệnh nhân không điều trị tăng đường huyết (ngừng điều trị ít nhất 4 tháng). Liều trung bình của metformin là khoảng 1.900 mg mỗi ngày. Mức giảm HbA_{1c} so với giá trị cơ bản trung bình là 7,2 % là -0,43 % đối với sitagliptin và -0,57 % đối với metformin (Phân tích theo phác đồ). Tỷ lệ chung của các phản ứng bất lợi trên đường tiêu hóa được coi là có liên quan đến thuốc ở 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 đáng kể giữa các nhóm điều trị (sitagliptin, 1,3%; metformin, 1,9%). Trọng lượng cơ thể giảm so với ban đầu ở cả hai nhóm (sitagliptin, -0,6 kg; metformin -1,9 kg).

Trong một nghiên cứu so sánh hiệu quả và độ an toàn của việc bổ sung sitagliptin 100 mg một lần mỗi ngày hoặc glipizide (một sulphonylurea) ở bệnh nhân kiểm soát đường huyết không đầy đủ khi dùng đơn trị liệu metformin, sitagliptin tương tự như glipizide trong việc giảm HbA_{1c}. Liều glipizide trung bình được sử dụng trong nhóm so sánh là 10 mg/ngày với khoảng 40 % bệnh nhân cần liều glipizide ≤ 5 mg/ngày trong suốt nghiên cứu. Tuy nhiên, nhiều bệnh nhân trong nhóm sitagliptin ngừng điều trị do thiếu hiệu quả hơn so với nhóm glipizide. Bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin cho thấy trọng lượng cơ thể giảm trung bình đáng kể so với ban đầu so với tăng cân đáng kể ở bệnh nhân dùng glipizide (-1,5 so với +1,1 kg). Trong nghiên cứu này, tỷ lệ tiền insulin trên insulin, một dấu hiệu đánh giá hiệu quả tổng hợp và giải phóng insulin, được cải thiện khi điều trị bằng sitagliptin và xấu đi khi điều trị bằng glipizide. Tỷ lệ hạ đường huyết ở nhóm sitagliptin (4,9 %) thấp hơn đáng kể so với nhóm glipizide (32,0 %).

Một nghiên cứu có đối chứng với giả được kéo dài 24 tuần trên 660 bệnh nhân được thiết kế để đánh giá tính an toàn và hiệu quả tiết kiệm insulin của sitagliptin (100 mg một lần mỗi ngày) được thêm vào insulin glargine có hoặc không có metformin (ít nhất 1.500 mg) trong quá trình điều trị bằng insulin tăng cường. HbA_{1c} ban đầu là 8,74 % và liều insulin ban đầu là 37 IU/ngày. Bệnh nhân được hướng dẫn chuẩn độ liều insulin glargine của họ dựa trên các giá trị đường huyết lúc đói trên đầu ngón tay. Vào tuần 24, liều insulin hàng ngày tăng lên là 19 IU/ngày ở bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin và 24 IU/ngày ở bệnh nhân điều trị bằng giả được. Mức giảm HbA_{1c} 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 được và insulin (có hoặc không có metformin), sự khác biệt là -0,45 % [95 % CI: -0,60,-0,29]. Tỷ lệ hạ đường huyết là 25,2% ở bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin và insulin (có hoặc không có metformin) và 36,8% ở bệnh nhân được điều trị bằng giả được và insulin (có hoặc không có metformin). Sự khác biệt chủ yếu là do tỷ lệ bệnh nhân trong nhóm giả được trải qua 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 nghiêm trọng.

Một nghiên cứu so sánh sitagliptin liều 25 hoặc 50 mg một lần mỗi ngày với glipizide liều 2,5 đến 20 mg/ngày được thực hiện ở bệnh nhân suy thận từ trung bình đến nặng. Nghiên cứu này bao gồm 423 bệnh nhân bị suy thận mãn tính (tốc độ lọc cầu thận ước tính < 50 mL/phút). Sau 54 tuần, mức giảm HbA_{1c} trung bình so với ban đầu là -0,76 % với sitagliptin và -0,64 % với glipizide (Phân tích theo phác đồ). Trong nghiên cứu này, đặc tính hiệu quả và an toàn của sitagliptin liều 25 hoặc 50 mg một lần mỗi ngày nhìn chung tương tự như đã quan sát thấy trong các nghiên cứu đơn trị liệu khác ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Tỷ lệ hạ

đường huyết ở nhóm sitagliptin (6,2 %) thấp hơn đáng kể so với nhóm glipizide (17,0 %). Cũng có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm về sự thay đổi so với cân nặng ban đầu (sitagliptin -0,6 kg; glipizide +1,2 kg).

Một nghiên cứu khác so sánh sitagliptin liều 25 mg một lần mỗi ngày với glipizide liều 2,5 đến 20 mg/ngày được tiến hành trên 129 bệnh nhân ESRD đang chạy thận nhân tạo. Sau 54 tuần, mức giảm HbA_{1c} trung bình so với ban đầu là -0,72 % với sitagliptin và -0,87 % với glipizide. Trong nghiên cứu này, đặc tính hiệu quả và an toàn của sitagliptin 25 mg một lần mỗi ngày nhìn chung tương tự như đã quan sát được trong các nghiên cứu đơn trị liệu khác ở 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 đái tháo đường tuýp 2 và suy thận mãn tính (độ thanh thải creatinin < 50 mL/phút), tính an toàn và khả năng dung nạp của điều trị bằng sitagliptin 25 hoặc 50 mg một lần mỗi ngày nhìn chung tương tự như giả được. Ngoài ra, sau 12 tuần, mức giảm HbA_{1c} trung bình (sitagliptin -0,59 %; giả được -0,18 %) và FPG (sitagliptin -25,5 mg/dL; giả được -3,0 mg/dL) nhìn chung tương tự như mức giảm được quan sát thấy trong các nghiên cứu đơn trị liệu khác bệnh nhân nội trú có chức năng thận bình thường (xem mục Đặc tính được động học).

TECOS là một nghiên cứu ngẫu nhiên trên 14.671 bệnh nhân trong quần thể dự định điều trị có HbA_{1c} ≥ 6,5 đến 8,0% mắc bệnh tim mạch đã xác định được dùng sitagliptin (7.332) 100 mg mỗi ngày (hoặc 50 mg mỗi ngày nếu eGFR ban đầu ≥ 30 và < 50 mL/phút/1,73m²) hoặc giả được (7.339) được thêm vào các tiêu chuẩn khu vực nhằm mục tiêu chăm sóc thông thường đối với các yếu tố rủi ro HbA_{1c} và CV. Bệnh nhân có eGFR < 30 mL/phút/1,73m² không được ghi danh vào nghiên cứu. Dân số nghiên cứu bao gồm 2.004 bệnh nhân ≥ 75 tuổi và 3.324 bệnh nhân suy thận (eGFR < 60 mL/phút/1,73m²).

Trong suốt quá trình nghiên cứu, sự khác biệt trung bình ước tính tổng thể (SD) về HbA_{1c} giữa nhóm sitagliptin và nhóm giả được là 0,29 % (0,01), 95 % CI (-0,32, -0,27); p < 0,001.

Tiêu chí đánh giá chính về tim mạch là tổng hợp của lần xuất hiện đầu tiên của tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong, đột quỵ không tử vong hoặc nhập viện vì đau thắt ngực không ổn định. Các tiêu chí phụ về tim mạch bao gồm lần đầu tiên xảy ra tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong hoặc đột quỵ không gây tử vong; sự xuất hiện đầu tiên của các thành phần riêng lẻ của hỗn hợp chính; mọi nguyên nhân tử vong; và nhập viện vì suy tim sung huyết.

Sau thời gian theo dõi trung bình là 3 năm, sitagliptin, khi được bổ sung vào chế độ chăm sóc thông thường, không làm tăng nguy cơ mắc các biến cố tim mạch nghiêm trọng hoặc nguy cơ nhập viện vì suy tim so với việc chăm sóc thông thường mà không có sitagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 (Bảng 2).

Bảng 2: Tỷ lệ giữa chỉ số hỗn hợp lâm sàng tim mạch chính và chỉ tiêu lâm sàng phụ

	Sitagliptin 100 mg		Giả dược		Tỷ lệ rủi ro (95% CI)	Giá trị- p [*]
	N (%)	Tỷ lệ mới mắc trên 100 bệnh nhân- năm*	N (%)	Tỷ lệ mới mắc trên 100 bệnh nhân- năm*		
Phân tích trong quần thể có ý định điều trị						
Số lượng bệnh nhân	7.332		7.339			
Chỉ tiêu chính (Tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong, đột quỵ không tử vong hoặc nhập viện vì đau thắt ngực không ổn định)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Chỉ tiêu 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
Tổng các biến cố tim mạch						
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 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 đột quỵ (gây tử vong và không gây tử vong)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Nhập viện vì 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 vì suy tim [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Tỷ lệ mới mắc trên 100 bệnh nhân-năm được tính bằng $100 \times (\text{tổng số bệnh nhân có} \geq 1 \text{ biến cố trong thời gian phơi nhiễm đủ điều kiện trên tổng số bệnh nhân-năm theo dõi})$.

† Dựa trên mô hình Cox được phân tầng theo khu vực. Đối với các điểm tổng hợp, các giá trị p tương ứng với một thử nghiệm về tính không thua kém nhằm tìm cách chỉ ra rằng tỷ lệ rủi ro nhỏ hơn 1,3. Đối với tất cả các điểm cuối khác, giá trị p tương ứng với phép thử về sự khác biệt trong tỷ lệ rủi ro.

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

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, 1 lần/ngày trên bệnh nhi (10 đến 17 tuổi) mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2 không điều trị bằng thuốc chống tăng đường huyết trong ít nhất 12 tuần (với HbA_{1c} từ 6,5% đến 10%) hoặc đang dùng liều insulin ổn định trong ít nhất 12 tuần (với HbA_{1c} từ 7% đến 10%). Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để dùng sitagliptin 100 mg một lần mỗi ngày hoặc giả được trong 20 tuần.

HbA_{1c} ban đầu trung bình là 7,5%. Điều trị bằng sitagliptin 100 mg không cải thiện đáng kể HbA_{1c} sau 20 tuần. Mức giảm HbA_{1c} 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 được (N=95), sự khác biệt là -0,2% (95% CI: -0,7, 0,3). Xem mục Cách dùng, liều dùng.

Đặc tính dược động học:

Hấp thu:

Sau khi uống một liều 100 mg ở các đối tượng khỏe mạnh, sitagliptin được hấp thu nhanh chóng và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max} trung bình) sau 1 - 4 giờ sau khi uống thuốc, AUC huyết tương trung bình của sitagliptin là 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{giờ}$, C_{max} là 950 nM. Sinh khả dụng tuyệt đối của sitagliptin là khoảng 87 %. Do uống thuốc trong bữa ăn có nhiều chất béo không ảnh hưởng đến dược động học của sitagliptin dùng cùng lúc nên sitagliptin có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn (lúc bụng no hoặc bụng đói).

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_{24h} (C_{max} tăng nhiều hơn theo tỷ lệ liều và C_{24h} tăng ít hơn theo tỷ lệ liều lượng).

Phân bố:

Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái bền vững sau khi dùng một liều đơn sitagliptin 100 mg đường tĩnh mạch ở đối tượng khỏe mạnh khoảng 198 lít. Tỷ lệ sitagliptin gắn kết thuận nghịch với protein huyết tương thấp (38 %).

Chuyển hóa:

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

Sau một liều uống [^{14}C] sitagliptin, khoảng 16% chất có hoạt tính phóng xạ được bài tiết dưới dạng các chất chuyển hóa của sitagliptin. Sáu chất chuyển hóa được phát hiện ở mức vết và không được cho là góp phần vào hoạt tính ức chế DPP-4 huyết tương của sitagliptin. Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng enzym chủ yếu chịu trách nhiệm cho sự chuyển hóa hạn chế sitagliptin là CYP3A4, với sự góp phần của CYP2C8.

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

Thải trừ:

Sau khi các đối tượng khỏe mạnh uống 1 liều sitagliptin [^{14}C], khoảng 100 % chất có hoạt tính phóng xạ được thải trừ trong phân (13 %) hoặc nước tiểu (87 %) trong một tuần dùng thuốc. Nửa đời thải trừ cuối cùng biểu kiến sau khi uống 1 liều sitagliptin 100 mg thì xấp xỉ 12,4 giờ. Sitagliptin chỉ tích lũy rất ít khi dùng nhiều liều. Độ thanh thải qua thận là khoảng 350 mL/phút.

Sitagliptin được đào thải chủ yếu qua thận với sự bài tiết chủ động qua ống thận. Sitagliptin là 1 chất nền đối với chất chuyên chở anion hữu cơ 3 ở người (human organic anion transporter-3: hOAT-3), 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 vận chuyển sitagliptin. Sitagliptin cũng là một chất nền của p-glycoprotein, mà chất này cũng có thể tham gia vào quá trình đào thải sitagliptin qua thận. Tuy nhiên, ciclosporin, một chất ức chế p-glycoprotein, không làm giảm sự thanh thải sitagliptin qua thận. Sitagliptin không phải là cơ chất cho chất vận chuyển OCT2 hoặc OAT1 hoặc PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptin không ức chế vận chuyển qua trung gian OAT3 ($\text{IC}_{50}=160\text{ }\mu\text{M}$) hoặc p-glycoprotein (lên đến $250\text{ }\mu\text{M}$) ở các nồng độ trong huyết tương phù hợp về mặt 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.

Các đặc tính ở bệnh nhân:

Được động học của sitagliptin nói chung đều giống nhau ở đối tượng khỏe mạnh và ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2.

Bệnh nhân suy thận

Một nghiên cứu liều đơn, nhãn mở được tiến hành để đánh giá được động học của việc giảm liều sitagliptin (liều 50 mg) ở những bệnh nhân suy thận mạn tính ở các mức độ khác nhau so với nhóm đối chứng khỏe mạnh bình thường. Nghiên cứu này gồm các bệnh nhân suy thận mức độ nhẹ, trung bình và nặng, cũng như các bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối đang

thăm tách máu. Ngoài ra, ảnh hưởng của suy thận trên dược động học của sitagliptin ở bệnh nhân bị đái tháo đường tuýp 2 và suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng (bao gồm cả bệnh thận giai đoạn cuối) đã được đánh giá bằng các phân tích dược động học theo dân số.

So với các đối tượng khỏe mạnh bình thường, AUC của sitagliptin trong huyết tương đã tăng khoảng 1,2 lần và 1,6 lần ở bệnh nhân suy thận nhẹ ($GFR \geq 60$ đến < 90 mL/phút) và bệnh nhân suy thận trung bình ($GFR \geq 45$ đến < 60 mL/phút), theo thứ tự tương ứng. Do sự gia tăng này không liên quan đến lâm sàng, nên không cần thiết phải điều chỉnh liều lượng ở những bệnh nhân này.

AUC của sitagliptin trong huyết tương đã tăng khoảng 2 lần ở bệnh nhân suy thận trung bình ($GFR \geq 30$ đến < 45 mL/phút) và tăng khoảng 4 lần ở bệnh nhân suy thận nặng ($GFR < 30$ mL/phút), bao gồm bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối đang được thăm phân máu. Sitagliptin được loại bỏ vừa phải qua thăm phân máu (13,5% sau 3 - 4 giờ thăm phân máu, bắt đầu thăm phân sau khi uống thuốc được 4 giờ). Để đạt được nồng độ sitagliptin trong huyết tương tương tự như ở bệnh nhân nội trú có chức năng thận bình thường, nên dùng liều thấp hơn ở bệnh nhân có $GFR < 45$ mL/phút (xem mục Cách dùng, liều dùng).

Bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều sitagliptin ở bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (điểm số Child-Pugh ≤ 9). Không có kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân bị suy gan nặng (điểm số Child-Pugh > 9). Tuy nhiên, vì sitagliptin được thải trừ chủ yếu 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 trẻ em (10 đến 17 tuổi) bị đái tháo đường tuýp 2. Ở quần thể này, AUC điều chỉnh theo liều của sitagliptin trong huyết tương thấp hơn khoảng 18% so với bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh tiểu đường tuýp 2 khi dùng liều 100mg. Đây không được coi là sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng so với bệnh nhân người lớn dựa trên mối quan hệ PK/PD phẳng giữa liều 50mg và 100 mg. Chưa có nghiên cứu nào về sitagliptin được thực hiện ở bệnh nhi < 10 tuổi.

Các đặc điểm khác của bệnh nhân

Không cần điều chỉnh liều theo giới tính, chủng tộc hoặc chỉ số khối cơ thể (BMI). Những đặc điểm này có ảnh hưởng có ý nghĩa về mặt lâm sàng đối với dược động học của sitagliptin dựa

trên phân tích tổng hợp dữ liệu được động học Giai đoạn I và trên phân tích dân số về dữ liệu được động học Giai đoạn I và Giai đoạn II.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Độc tính trên thận và gan được quan sát thấy ở loài gặm nhấm ở giá trị phơi nhiễm toàn thân gấp 58 lần mức phơi nhiễm ở người, trong khi mức không ảnh hưởng được tìm thấy ở mức 19 lần so với mức phơi nhiễm ở người. Các bất thường về răng của được quan sát thấy ở chuột ở mức độ phơi nhiễm cao gấp 67 lần mức độ phơi nhiễm lâm sàng; mức độ không ảnh hưởng cho phát hiện này là 58 lần dựa trên nghiên cứu chuột kéo dài 14 tuần. Sự liên quan của những phát hiện này đối với con người là không rõ. Các dấu hiệu thể chất thoáng qua liên quan đến điều trị, một số trong đó gợi ý nhiễm độc thần kinh, chẳng hạn như thờ bẳng miệng, tiết nước bọt, nôn ra bọt trắng, mất điều hòa, run rẩy, giảm hoạt động và/hoặc tư thế khom người đã được quan sát thấy ở chó ở mức phơi nhiễm gấp khoảng 23 lần so với mức phơi nhiễm lâm sàng cấp độ. Ngoài ra, thoái hóa cơ xương từ rất nhẹ đến nhẹ cũng được quan sát về mặt mô học ở các liều dẫn đến mức phơi nhiễm toàn thân xấp xỉ 23 lần mức phơi nhiễm ở người. Mức không ảnh hưởng đối với những phát hiện này được tìm thấy ở mức phơi nhiễm gấp 6 lần mức phơi nhiễm lâm sàng.

Sitagliptin chưa được chứng minh là gây độc gen trong các nghiên cứu tiền lâm sàng. Sitagliptin không gây ung thư ở chuột. Ở chuột, tỷ lệ mắc u tuyến gan và ung thư biểu mô tăng lên ở mức phơi nhiễm toàn thân gấp 58 lần mức phơi nhiễm ở người. Vì nhiễm độc gan đã được chứng minh là có tương quan với việc gây ra tân sinh gan ở chuột cống, nên tỷ lệ mắc khối u gan tăng lên ở chuột cống này có thể là thứ phát sau nhiễm độc gan mạn tính ở liều cao này. Do giới hạn an toàn cao (gấp 19 lần ở mức không ảnh hưởng này), những thay đổi khối u này không được coi là có liên quan đến tình trạng ở người.

Không quan sát thấy tác dụng bất lợi nào đối với khả năng sinh sản ở chuột cống đực và cái dùng sitagliptin trước và trong suốt quá trình giao phối. Trong một nghiên cứu về sự phát triển trước/sau khi sinh được thực hiện trên chuột cống, sitagliptin không cho thấy tác dụng phụ nào.

Các nghiên cứu về độc tính sinh sản cho thấy tỷ lệ dị tật xương sườn của thai nhi tăng nhẹ (không có, thiếu sản và gợn sóng) liên quan đến điều trị ở thế hệ con của chuột ở mức phơi nhiễm toàn thân cao hơn 29 lần so với mức phơi nhiễm ở người. Độc tính cho mẹ đã được nhìn thấy ở thỏ với mức độ phơi nhiễm cao hơn 29 lần so với con người. Do biên độ an toàn cao, những phát hiện này không gợi ý rủi ro liên quan đến sinh sản của con người. Sitagliptin được bài tiết một lượng không đáng kể vào sữa của chuột đang cho con bú (tỷ lệ sữa/huyết tương : 4:1).

Quy cách đóng gói:

Hộp 2 vỉ x 14 viên nén bao phim.

Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Điều kiện bảo quản : Bảo quản nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: TCCS.

Cơ sở sản xuất:

KRKA, D.D., NOVO MESTO

Šmarješka cesta 6,

8501 Novo mesto, SLOVENIA

Cơ sở đăng ký thuốc:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM

TENAMYD

Lô Y01-02A đường Tân Thuận, khu công nghiệp/khu chế xuất Tân Thuận, phường Tân Thuận Đông, quận 7, thành phố Hồ Chí Minh.

