https://trungtamthuoc.com/

LIFESCIENCES LIMITED
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH
RV ẤN ĐỘ

Rx

OPESITA 100

Sitagliptin (dưới dạng sitagliptin phosphate monohydrate) 100 mg

RV Pharmaceuticals
WHO-GMP

CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần dược chất: Sitagliptin (dưới dạng sitagliptin phosphate monohydrate) 100 mg.

Thành phần tá dược: Dibasic calcium phosphate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, sodium stearyl fumarate, magnesium stearate, opadry beige (85F570015).

Thành phần của Opadry Beige (85F570015): polyvinyl alcohol, titanium dioxide, macrogol/peg, talc, iron oxide yellow, iron oxide red.

DẠNG BÀO CHẾ

Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả đặc điểm thuốc: Viên nén bao phim hình tròn, màu be, hai mặt viên trơn và lồi, cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH

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

Đơn trị liệu

Ở những bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ chỉ bằng chế độ ăn kiêng và tập thể dục, và metformin không phù hợp do chống chỉ định hoặc không dung nạp.

Liệu pháp kết hợp 2 thuốc

Kết hợp với metformin: khi chế độ ăn kiêng và tập thể dục kết hợp với metformin đơn trị liệu không kiểm soát được đường huyết đầy đủ.

Kết hợp với một sulfamid hạ đường huyết: khi chế độ ăn kiêng và tập thể dục kết hợp với liều tối đa dung nạp được của sulfamid đơn trị liệu không kiểm soát được đường huyết đầy đủ và khi bệnh nhân có chống chỉ định hoặc không dung nạp với metformin.

https://trungtamthuoc.com/

Kết hợp với chất chủ vận PPARγ (như nhóm thiazolidinedion): khi thích hợp sử dụng chất chủ vận PPARγ và khi chế độ ăn kiêng và tập thể dục kết hợp với chất chủ vận PPARγ đơn trị liệu không kiểm soát được đường huyết đầy đủ.

Liệu pháp kết hợp 3 thuốc

Kết hợp với metformin và một sulfamid hạ đường huyết: khi chế độ ăn kiêng và tập thể dục kết hợp với hai loại thuốc này không kiểm soát được đường huyết đầy đủ.

Kết hợp với metformin và một chất chủ vận PPARγ: khi thích hợp sử dụng chất chủ vận PPARγ và khi chế độ ăn kiêng và tập thể dục kết hợp với hai loại thuốc này không kiểm soát được đường huyết đầy đủ.

Kết hợp với Insulin

Sitagliptin cũng được chỉ định để bổ sung vào chế độ điều trị với insulin (cùng hoặc không cùng metformin) khi chế độ ăn kiêng và tập thể dục kết hợp với liều ổn định của insulin không kiểm soát được đường huyết đầy đủ.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Liều sitagliptin khuyến cáo là 100 mg, ngày 1 lần.

Nên duy trì liều của metformin và/hoặc chất chủ vận PPARγ khi dùng phối hợp với sitagliptin.

Khi dùng sitagliptin kết hợp với sulfamid hạ đường huyết hoặc với insulin, có thể xem xét dùng liều thấp hơn của sulfamid hạ đường huyết hoặc insulin nhằm giảm nguy cơ hạ đường huyết.

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

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Khi xem xét việc sử dụng sitagliptin kết hợp với một thuốc điều trị đái tháo đường khác, cần kiểm tra tình trạng sử dụng thuốc này ở bệnh nhân suy thận.

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

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

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

Đối với bệnh nhân suy thận nặng (GFR ≥ 15 đến < 30 mL/phút), hoặc mắc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) (GFR < 15mL/phút), bao gồm những bệnh nhân cần thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc

https://trungtamthuoc.com/

mạc, liều sitagliptin là 25 mg ngày 1 lần. Có thể dùng sitagliptin bất kỳ lúc nào, không liên quan đến thời điểm thẩm phân máu.

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

Bệnh nhân suy gan

Không cần chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan từ nhẹ đến trung bình. Chưa có nghiên cứu sử dụng sitagliptin trên bệnh nhân suy gan nặng.

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

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều theo tuổi.

Trẻ em

Sitagliptin không khuyến cáo sử dụng cho trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến 17 tuổi do không mang lại hiệu quả. Dữ liệu nghiên cứu được mô tả trong phần Tác dụng không mong muốn, Dược lực học và Dược động học. Sitagliptin chưa được nghiên cứu ở trẻ em dưới 10 tuổi.

Cách dùng

Sitagliptin có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Cảnh báo và thận trọng chung: Không nên dùng sitagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1 hoặc để điều trị nhiễm acid ceton ở bệnh nhân đái tháo đường.

Viêm tụy cấp: Việc sử dụng thuốc ức chế DPP-4 có liên quan đến nguy cơ phát triển viêm tụy cấp. Bệnh nhân cần được thông báo về triệu chứng đặc trưng của viêm tụy cấp như: đau bụng dai dẳng, dữ dội. Viêm tụy đã được cải thiện sau khi ngừng dùng sitagliptin (có hoặc không có điều trị hỗ trợ), nhưng rất hiếm trường hợp báo cáo bị viêm tụy hoại tử hoặc xuất huyết và/hoặc tử vong. Nếu nghi ngờ viêm tụy, nên ngừng sử dụng sitagliptin và các thuốc có khả năng bị nghi ngờ khác; nếu viêm tụy cấp được xác nhận, không nên sử dụng lại sitagliptin.

Cần thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử viêm tụy.

Hạ đường huyết khi dùng liệu pháp kết hợp với thuốc hạ đường huyết khác: Trong các thử nghiệm lâm sàng với sitagliptin theo đơn trị liệu và theo trị liệu kết hợp với các thuốc được biết rõ không gây hạ đường huyết (như metformin hoặc chất chủ vận PPARγ), tỷ lệ các báo cáo hạ đường huyết khi dùng sitagliptin tương tự như ở bệnh nhân dùng placebo.

https://trungtamthuoc.com/

Hạ đường huyết đã được quan sát thấy khi dùng sitagliptin kết hợp với insulin hoặc sulfamid hạ đường huyết (SU). Do đó, để giảm nguy cơ hạ đường huyết, có thể cân nhắc giảm liều SU hoặc insulin.

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 GFR < 45 mL/phút, cũng như ở bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) cần thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc.

Khi xem xét việc sử dụng sitagliptin kết hợp với một thuốc điều trị đái tháo đường khác, nên kiểm tra điều kiện sử dụng ở bệnh nhân suy thận.

Phản ứng quá mẫn: Đã có các báo cáo sau khi lưu hành thuốc trên thị trường về những phản ứng quá mẫn nghiêm trọng ở bệnh nhân dùng sitagliptin. Các phản ứng này bao gồm phản ứng phản vệ, phù mạch và các bệnh lý tróc da kể cả hội chứng Stevens-Johnson. Các phản ứng này bắt đầu xuất hiện trong 3 tháng đầu sau khi bắt đầu điều trị với sitagliptin, một 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 ẩn khác và bắt đầu các trị liệu thay thế cho bệnh đái tháo đường.

Bọng nước pemphigus: Đã có báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về bọng nước pemphigoid ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế DPP-4 bao gồm cả sitagliptin. Nếu nghi ngờ có bọng nước pemphigoid, nên ngừng sử dụng sitagliptin.

Natri: Sản phẩm thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên, nghĩa là về cơ bản là không chứa natri.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Không có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng sitagliptin ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật khi dùng liều cao cho thấy độc tính sinh sản. Do thiếu dữ liệu trên người, nguy cơ tiềm ẩn cho con người là không xác định. Do đó, không khuyến cáo sử dụng sitagliptin trong thời kỳ mang thai.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy sitagliptin được bài tiết qua sữa. 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.

Khả năng sinh sản

Dữ liệu trên động vật không cho thấy ảnh hưởng của việc điều trị bằng sitagliptin đối với khả năng sinh sản của cả nam và nữ. Dữ liệu trên người còn thiếu.

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

Sitagliptin không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, khi lái xe hoặc sử dụng máy móc, cần lưu ý rằng các triệu chứng như chóng mặt và buồn ngủ

https://trungtamthuoc.com/

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

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Tương tác

Ảnh hưởng của thuốc khác lên sitagliptin

Dữ liệu lâm sàng mô tả bên dưới cho thấy nguy cơ thấp xảy ra các tương tác có ý nghĩa lâm sàng khi sử dụng đồng thời nhiều thuốc.

Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng enzym chuyển hóa chính của sitagliptin là CYP3A4, cùng với sự tham gia của CYP2C8. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, quá trình chuyển hóa thuốc, bao gồm cả CYP3A4, chỉ đóng một vai trò nhỏ trong sự thanh thải sitagliptin. Sự chuyển hóa đóng một vai trò quan trọng trong việc đào thải sitagliptin ở bệnh nhân suy thận nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD). Do đó, các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (như ketoconazol, itraconazol, ritonavir, clarithromycin) có thể làm thay đổi dược động học của sitagliptin ở bệnh nhân suy thận nặng hoặc ESRD. Ảnh hưởng của thuốc ức chế CYP3A4 mạnh trên bệnh nhân suy thận chưa được đánh giá trong 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). Sự 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 *in vivo*.

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

Ciclosporin: Một nghiên cứu được tiến hành để đánh giá tác động của ciclosporin, một chất ức chế mạnh p-glycoprotein, lên dược động học của sitagliptin. Khi uống 1 liều đơn sitagliptin 100 mg cùng với một liều đơn ciclosporin 600 mg, AUC và C_{max} của sitagliptin tăng lần lượt khoảng 29% và 68%. Những thay đổi này trong dược động học của sitagliptin được xem không có ý nghĩa lâm sàng. Độ thanh thải qua thận của sitagliptin không bị thay đổi đáng kể. Do đó, các tương tác có ý nghĩa sẽ không xảy ra với các chất ức chế p-glycoprotein khác.

Ảnh hưởng của sitagliptin lên thuốc khác

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

https://trungtamthuoc.com/

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

Tương kỵ

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 hồ sơ an toàn

Các phản ứng bất lợi 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 SU (4,7% -13,8%) và insulin (9,6%).

Bảng tóm tắt các tác dụng không mong muốn

Các phản ứng có hại được liệt kê theo nhóm cơ quan hệ thống cơ thể (Bảng 1). Tần suất được xác định là rất thường gặp (≥ 1/10); thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10); ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100); hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000); rất hiếm gặp (< 1/10.000) và không xác định (Không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Bảng 1. Tần suất các phản ứng có hại được xác định từ các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với giả dược về đơn trị liệu bằng sitagliptin và kinh nghiệm sau khi lưu hành thuốc trên thị trường

Phản ứng có hại	Tần suất
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết	
Giảm tiểu cầu	Hiếm gặp
Rối loạn hệ thống miễn dịch	
Phản ứng quá mẫn bao gồm phản ứng phản vệ [*,†]	Không xác định
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, ngực và trung thất	
Bệnh phổi kẽ[*]	Không xác định

https://trungtamthuoc.com/

Rối loạn tiêu hóa	
Táo bón	Ít gặp
Nôn*	Không xác định
Viêm tụy cấp*,†,‡	Không xác định
Viêm tụy xuất huyết và hoại tử gây tử vong và không gây tử vong*,†	Không xác định
Rối loạn da và mô dưới da	
Ngứa*	Ít gặp
Phù mạch*,†	Không xác định
Phát ban*,†	Không xác định
Mề đay*,†	Không xác định
Viêm mao mạch da*,†	Không xác định
Tình trạng da bong tróc bao gồm hội chứng Stevens-Johnson*,†	Không xác định
Pemphigoid bọng nước*	Không xác định
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Đau khớp*	Không xác định
Đau cơ*	Không xác định
Đau lưng*	Không xác định
Bệnh khớp*	Không xác định
Rối loạn thận và tiết niệu	
Suy giảm chức năng thận*	Không xác định
Suy thận cấp*	Không xác định

* Các phản ứng có hại được xác định thông qua giám sát sau khi lưu hành thuốc trên thị trường.

† Xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.

‡ Xem Nghiên cứu An toàn Tim mạch của TECOS bên dưới.

Mô tả các phản ứng có hại

Ngoài các tác dụng phụ liên quan đến thuốc được mô tả ở trên, các tác dụng phụ được báo cáo bất kể mối quan hệ nhân quả với thuốc và xảy ra ít nhất 5% và thường gặp hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin bao gồm nhiễm trùng đường hô hấp trên và viêm mũi họng.

Các tác dụng phụ khác được báo cáo bất kể mối quan hệ nhân quả với thuốc xảy ra thường xuyên hơn ở những bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin (không đạt mức 5%, nhưng xảy ra với tỷ lệ cao hơn > 0,5% khi dùng sitagliptin so với nhóm đối chứng) bao gồm viêm xương khớp và đau tứ chi.

Một số phản ứng bất lợi được quan sát thấy thường xuyên hơn trong các nghiên cứu sử dụng kết hợp sitagliptin với các thuốc chống đái tháo đường khác so với các nghiên cứu đơn trị liệu sitagliptin.

https://trungtamthuoc.com/

Chúng bao gồm hạ đường huyết (tần suất rất thường gặp khi phối hợp SU và metformin), cúm (thường gặp với insulin (có hoặc không có metformin)), buồn nôn và nôn (thường gặp với metformin), đầy hơi (thường gặp với metformin hoặc pioglitazone), táo bón (thường gặp khi kết hợp SU và metformin), phù ngoại biên (thường gặp với pioglitazone hoặc kết hợp pioglitazone và metformin), buồn ngủ và tiêu chảy (ít gặp với metformin) và khô miệng (ít gặp với insulin (có hoặc không có metformin)).

Trẻ em

Trong các thử nghiệm lâm sàng với sitagliptin ở bệnh nhi từ 10 đến 17 tuổi mắc đái tháo đường tuýp 2, đặc điểm các phản ứng có hại tương đương với đặc điểm quan sát được ở người lớn.

Nghiên cứu An toàn Tim mạch TECOS

Thử nghiệm đánh giá kết quả tim mạch với sitagliptin (TECOS) bao gồm 7.332 bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin, 100 mg mỗi ngày (hoặc 50 mg mỗi ngày nếu eGFR ban đầu ≥ 30 và < 50 mL/phút/1,73 m^2) và 7.339 bệnh nhân được điều trị bằng giả dược trong số bệnh nhân có ý định điều trị. Cả hai phương pháp điều trị đều được bổ sung vào chương trình chăm sóc thông thường nhắm mục tiêu khu vực tiêu chuẩn (usual care targeting regional standards) về các yếu tố nguy cơ HbA1c và tim mạch. Tỷ lệ chung của các tác dụng phụ nghiêm trọng ở bệnh nhân dùng sitagliptin tương tự như ở bệnh nhân dùng giả dược.

Ở nhóm có ý định điều trị, trong số những bệnh nhân sử dụng insulin và/hoặc sulfonylurea lúc đầu, tỷ lệ hạ đường huyết nặng là 2,7% ở bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin và 2,5% ở bệnh nhân điều trị bằng giả dược; trong số những bệnh nhân không sử dụng insulin và/hoặc sulfonylurea lúc đầu, tỷ lệ hạ đường huyết nặng là 1,0% ở bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin và 0,7% ở bệnh nhân điều trị bằng giả dược. Tỷ lệ biến cố viêm tụy được xác nhận bằng xét nghiệm là 0,3% ở bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin và 0,2% ở bệnh nhân điều trị bằng giả dược.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông – Hoàn Kiếm – Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

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

https://trungtamthuoc.com/

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

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

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị bệnh đái tháo đường, ức chế Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4).

Mã ATC: A10BH01.

Cơ chế tác dụng

Sitagliptin thuốc dạng uống dùng để điều trị bệnh đái tháo đường, thuộc nhóm ức chế enzym dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4). Quan sát thấy sự cải thiện kiểm soát đường huyết của sitagliptin có thể được thực hiện bằng cách tăng cường mức độ hoạt động của các hormone incretin. Các hormone incretin, bao gồm peptide-1 giống glucagon (GLP-1) và polypeptide insulinotropic phụ thuộc glucose (GIP), được ruột giải phóng cả ngày và nồng độ tăng lên khi đáp ứng với bữa ăn. Các hormon incretin này là thành phần của hệ thống nội sinh tham gia điều hòa sinh lý tình trạng cân bằng nội môi glucose. Khi nồng độ glucose trong máu bình thường hoặc tăng cao, GLP-1 và GIP làm tăng tổng hợp và giải phóng insulin từ tế bào beta tụy bằng các con đường truyền tín hiệu nội bào liên quan đến tuần hoàn AMP. Điều trị bằng thuốc ức chế GLP-1 hoặc DPP-4 trên mô hình động vật mắc bệnh tiểu đường tuýp 2 đã được chứng minh là cải thiện khả năng đáp ứng của tế bào beta với glucose và kích thích sinh tổng hợp và giải phóng insulin. Với mức insulin cao hơn, sự hấp thu glucose ở mô được tăng cường. Ngoài ra, GLP-1 làm giảm bài tiết glucagon từ tế bào alpha tụy. Nồng độ glucagon giảm cùng với nồng độ insulin tăng làm giảm sản xuất glucose ở gan, dẫn đến giảm lượng đường trong máu. Ảnh hưởng của GLP-1 và GIP phụ thuộc vào glucose nên khi nồng độ glucose trong máu thấp, GLP-1 không kích thích giải phóng insulin và ức chế bài tiết glucagon. Đối với cả GLP-1 và GIP, việc kích thích giải phóng insulin được tăng cường khi glucose tăng trên mức nồng độ bình thường. Hơn nữa, GLP-1 không làm suy giảm phản ứng bình thường của glucagon đối với tình trạng hạ đường huyết. Hoạt động của GLP-1 và GIP bị hạn chế bởi enzyme DPP-4, enzyme này nhanh chóng thủy phân các hormone incretin để tạo ra các sản phẩm không hoạt tính. Sitagliptin ngăn chặn sự thủy phân hormone incretin bởi DPP-4, do đó làm tăng nồng độ trong huyết tương của các dạng hoạt động của GLP-1 và GIP. Bằng cách tăng nồng độ incretin có hoạt tính, sitagliptin làm tăng giải phóng insulin và giảm nồng độ glucagon theo cách phụ thuộc glucose. Ở những bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2 bị tăng đường huyết, những thay đổi về nồng độ insulin và glucagon này dẫn đến giảm nồng độ

https://trungtamthuoc.com/

hemoglobin A1c (HbA1c) và giảm nồng độ glucose lúc đói và sau bữa ăn. Cơ chế phụ thuộc glucose của sitagliptin khác với cơ chế của sulphonylurea là 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 người bình thường. Sitagliptin là một chất ức chế mạnh và có tính chọn lọc cao đối với enzyme DPP-4 và không ức chế các enzyme có liên quan chặt chẽ với DPP-8 hoặc DPP-9 ở nồng độ điều trị.

Trong một nghiên cứu kéo dài hai ngày ở những đối tượng khỏe mạnh, đơn trị liệu sitagliptin đã làm tăng nồng độ GLP-1 có hoạt tính, trong khi metformin đơn trị liệu làm tăng nồng độ GLP-1 có hoạt tính và tổng nồng độ GLP-1 đến mức tương tự.

Dùng đồng thời sitagliptin và metformin có tác dụng đến nồng độ GLP-1 có hoạt tính. Sitagliptin làm tăng nồng độ GIP hoạt tính, không phải metformin.

Hiệu quả và an toàn trên lâm sàng

Nhìn chung, sitagliptin cải thiện việc kiểm soát đường huyết khi sử dụng đơn trị liệu hoặc điều trị kết hợp ở bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2 (xem Bảng 2).

Hai nghiên cứu đã được tiến hành để đánh giá hiệu quả và an toàn của liệu pháp đơn trị liệu bằng sitagliptin. Điều trị bằng sitagliptin 100 mg, 1 lần/ngày dưới dạng đơn trị liệu giúp cải thiện đáng kể chỉ số HbA1c, đường huyết lúc đói (FPG) và đường huyết 2 giờ sau bữa ăn (PPG), so sánh với giả dược trong hai nghiên cứu, một nghiên cứu kéo dài 18 tuần và một nghiên cứu kéo dài 24 tuần. Quan sát thấy sự cải thiện các marker thay thế chức năng tế bào beta, bao gồm HOMA-β (Mô hình đánh giá cân bằng nội môi-β), tỷ lệ proinsulin trên insulin, và đo lường mức độ đáp ứng của tế bào beta từ thử nghiệm dung nạp bữa ăn được lấy mẫu thường xuyên. Tỷ lệ hạ đường huyết quan sát được ở bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin là tương tự như giả dược.

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 dùng giả dược.

Sitagliptin 100 mg, 1 lần/ngày giúp cải thiện đáng kể về các thông số đường huyết so với giả dược trong hai nghiên cứu kéo dài 24 tuần sử dụng liệu pháp kết hợp, 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 bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin so với giả dược. Những nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ hạ đường huyết tương tự với nghiên cứu ở bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin hoặc giả dược.

Một nghiên cứu kéo dài 24 tuần có đối chứng giả dược nhằm đánh giá hiệu quả và an toàn của sitagliptin (100 mg, 1 lần/ngày) phối hợp với glimepiride đơn trị liệu hoặc glimepiride kết hợp với metformin. Việc kết hợp sitagliptin với glimepiride hoặc với glimepiride và metformin mang lại sự cải thiện đáng kể về các thông số đường huyết. Bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin có trọng lượng cơ thể tăng nhẹ so với nhóm dùng giả dược.

https://trungtamthuoc.com/

Một nghiên cứu kéo dài 26 tuần có đối chứng giả dược nhằm đánh giá hiệu quả và an toàn của sitagliptin (100 mg, 1 lần/ngày) phối hợp với pioglitazone và metformin. Việc bổ sung sitagliptin vào pioglitazone và metformin giúp cải thiện đáng kể các thông số đường huyết. Sự thay đổi về trọng lượng cơ thể so với ban đầu là tương tự ở bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin so với giả dược. Tỷ lệ hạ đường huyết cũng tương tự ở bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin hoặc giả dược.

Một nghiên cứu kéo dài 24 tuần có đối chứng giả dược nhằm đánh giá hiệu quả và an toàn của sitagliptin (100 mg, 1 lần/ngày) phối hợp với insulin (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 bình/kéo dài), liều trung bình hàng ngày là 44,3 U/ngày. Việc phối hợp sitagliptin với insulin giúp cải thiện đáng kể các thông số đường huyết. Ở cả hai nhóm không có sự thay đổi có ý nghĩa nào về trọng lượng cơ thể so với ban đầu.

Trong một nghiên cứu có đối chứng giả dược kéo dài 24 tuần của liệu pháp ban đầu, sitagliptin 50 mg 2 lần/ngày kết hợp với metformin (500 mg hoặc 1.000 mg 2 lần/ngày) mang lại sự cải thiện đáng kể về các thông số đường huyết so với đơn trị liệu. Sự giảm trọng lượng cơ thể khi dùng phối hợp sitagliptin và metformin tương tự như khi dùng metformin đơn trị liệu hoặc giả dược; không có thay đổi nào so với ban đầu đối với bệnh nhân chỉ dùng sitagliptin. Tỷ lệ hạ đường huyết là tương tự giữa các nhóm điều trị.

Bảng 2. Kết quả HbA1C của các nghiên cứu về liệu pháp đơn trị liệu và liệu pháp phối hợp có đối chứng với giả dược*

Nghiên cứu	Trung bình HbA1C ban đầu (%)	Trung bình thay đổi HbA1C so với ban đầu (%)†	Trung bình thay đổi HbA1c đối chứng giả dược (%)† (95% CI)
Nghiên cứu đơn trị liệu			
Sitagliptin 100 mg 1 lần/ngày§ (N= 193)	8,0	-0,5	-0,6‡ (-0,8; -0,4)
Sitagliptin 100 mg 1 lần/ngày□ (N= 229)	8,0	-0,6	-0,8‡ (-1,0; -0,6)
Liệu pháp kết hợp			
Bổ sung sitagliptin 100 mg 1 lần/ngày vào liệu pháp	8,0	-0,7	-0,7‡ (-0,8; -0,5)

https://trungtamthuoc.com/

metformin đang sử dụng□ (N=453)			
Bổ sung sitagliptin 100 mg 1 lần/ngày vào liệu pháp pioglitazone đang sử dụng□ (N=163)	8,1	0,9	-0,7‡ (-0,9; -0,5)
Bổ sung sitagliptin 100 mg 1 lần/ngày vào liệu pháp glimepiride đang sử dụng□ (N=102)	8,4	-0,3	-0,6‡ (-0,8; -0,3)
Bổ sung sitagliptin 100 mg 1 lần/ngày vào liệu pháp glimepiride + metformin đang sử dụng□ (N=115)	8,3	-0,6	-0,9‡ (-1,1; -0,7)
Bổ sung sitagliptin 100 mg 1 lần/ngày vào liệu pháp pioglitazone + metformin đang sử dụng# (N=152)	8,8	-1,2	-0,7‡ (-1,0; -0,5)
Điều trị ban đầu (2 lần/ngày)%: Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6‡ (-1,8; -1,3)
Điều trị ban đầu (2 lần/ngày)%: Sitagliptin 50 mg + metformin 1.000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1‡ (-2,3; -1,8)
Bổ sung sitagliptin 100 mg 1 lần/ngày vào liệu pháp insulin (+/- metformin) đang sử dụng (N=305)	8,7	-0,6¶	-0,6‡,¶ (-0,7; -0,4)

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

† Bình phương tối thiểu được điều chỉnh theo tình trạng điều trị hạ đường huyết trước đó và giá trị ban đầu.

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

§ HbA1c (%) ở tuần 18.

https://trungtamthuoc.com/

□ HbA1c (%) ở tuần 24.

HbA1c (%) ở tuần 26.

¶ Bình phương tối thiểu được điều chỉnh cho việc 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 kéo dài]) và giá trị ban đầu. Điều trị bằng tương tác theo tầng (sử dụng metformin và insulin) là không đáng kể (p > 0,10).

Một nghiên cứu có đối chứng với metformin kéo dài 24 tuần nhằm đánh giá hiệu quả và an toàn của sitagliptin 100 mg, 1 lần/ngày (N=528) so với metformin (N=522) ở bệnh nhân không kiểm soát được đường huyết đầy đủ bằng chế độ ăn kiêng và tập thể dục và những bệnh nhân không điều trị thuốc hạ đường huyết (ngưng điều trị ít nhất 4 tháng). Liều metformin trung bình là khoảng 1.900 mg/ngày. Mức giảm HbA1c so với giá trị trung bình ban đầu của 7,2% bệnh nhân là -0,43% khi dùng sitagliptin và -0,57 % khi dùng metformin (Theo đề cương phân tích). Tỷ lệ chung của các phản ứng có hại trên đường tiêu hóa được xem xét do 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 an toàn của việc bổ sung sitagliptin 100 mg 1 lần/ngày hoặc glipizide (một loại sulphonylurea) ở những bệnh nhân chưa kiểm soát tốt đường huyết khi dùng đơn trị liệu metformin, sitagliptin tương tự như glipizide trong việc làm giảm HbA1c. Liều trung bình glipizide được sử dụng trong nhóm so sánh là 10 mg/ngày, với khoảng 40% bệnh nhân cần dùng liều glipizide ≤ 5 mg/ngày trong suốt nghiên cứu. Tuy nhiên, nhiều bệnh nhân ở nhóm sitagliptin ngừng sử dụng do thiếu hiệu quả so với nhóm glipizide. Bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin giảm đáng kể trọng lượng cơ thể trung bình với mức ban đầu so với mức tăng cân đáng kể ở bệnh nhân dùng glipizide (-1,5 so với +1,1 kg). Trong nghiên cứu này, tỷ lệ proinsulin trên insulin, một marker đánh giá hiệu quả tổng hợp và giải phóng insulin, cải thiện khi dùng 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 kéo dài 24 tuần có đối chứng giả dược bao gồm 660 bệnh nhân, được thiết kế để đánh giá tính an toàn và hiệu quả trên insulin của sitagliptin (100 mg, 1 lần/ngày) phối hợp với insulin glargine có hoặc không có metformin (ít nhất 1.500 mg) trong quá trình điều trị tăng cường insulin. HbA1c ban đầu là 8,74% và liều insulin ban đầu là 37 IU/ngày. Bệnh nhân được hướng dẫn điều chỉnh liều insulin glargine dựa trên giá trị đường huyết lúc đói bằng fingerstick. Ở Tuần 24, mức tăng liều

https://trungtamthuoc.com/

insulin hàng ngày là 19 IU/ngày ở bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin và 24 IU/ngày ở bệnh nhân điều trị bằng giả dược. Mức giảm HbA1c ở bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin và insulin (có hoặc không có metformin) là -1,31% so với -0,87% ở bệnh nhân điều trị bằng giả dược và insulin (có hoặc không có metformin), chênh lệch -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 điều trị bằng giả dược và insulin (có hoặc không có metformin). Sự khác biệt chủ yếu là do tỷ lệ bệnh nhân ở nhóm giả dược trải qua 3 hoặc hơn 3 đợt hạ đường huyết (9,4 so với 19,1%). Không có sự khác biệt về tỷ lệ hạ đường huyết nặng.

Một nghiên cứu so sánh sitagliptin ở liều 25 hoặc 50 mg 1 lần/ngày với glipizide ở liều 2,5 đến 20 mg/ngày, được tiến hành ở những bệnh nhân suy thận từ trung bình đến nặng. Nghiên cứu này bao gồm 423 bệnh nhân bị suy thận mạn tính (tốc độ lọc cầu thận ước tính < 50 mL/phút). Sau 54 tuần, mức giảm HbA1c trung bình so với ban đầu là -0,76% với sitagliptin và -0,64% với glipizide (Theo đề cương phân tích). Trong nghiên cứu này, đặc điểm hiệu quả và an toàn của sitagliptin ở Liều 25 hoặc 50 mg, 1 lần/ngày nhìn chung tương tự như kết quả 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 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 trọng lượng cơ thể so với ban đầu (sitagliptin: -0,6 kg; glipizide: +1,2 kg).

Một nghiên cứu khác so sánh sitagliptin ở liều 25 mg 1 lần/ngày với glipizide ở liều 2,5 đến 20 mg/ngày được tiến hành ở 129 bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) phải chạy thận nhân tạo. Sau 54 tuần, mức giảm HbA1c trung bình so với ban đầu là -0,72% với sitagliptin và -0,87% với glipizide. Trong nghiên cứu này, đặc điểm hiệu quả và an toàn của sitagliptin ở liều 25 mg 1 lần/ngày nhìn chung tương tự như đặc điểm 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 gồm 91 bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và suy thận mạn tính (độ thanh thải creatinin < 50 mL/phút), độ an toàn và khả năng dung nạp khi điều trị bằng sitagliptin ở liều 25 hoặc 50 mg, 1 lần/ngày nhìn chung tương tự như giả dược. Ngoài ra, sau 12 tuần, mức giảm HbA1c trung bình (sitagliptin: -0,59%; giả dược: -0,18%) và FPG (sitagliptin: -25,5 mg/dL; giả dược: -3,0 mg/dL) nhìn chung tương tự như những gì được quan sát thấy trong các nghiên cứu đơn trị liệu khác ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

TECOS là một nghiên cứu ngẫu nhiên trên 14.671 bệnh nhân mắc bệnh tim mạch thuộc nhóm có ý định điều trị, có chỉ số HbA1c ≥ 6,5 đến 8,0% sẽ được dùng sitagliptin (7.332) 100 mg/ngày (hoặc 50 mg/ngày nếu eGFR ban đầu ≥ 30 và < 50 mL/phút/1,73 m^2) hoặc giả dược (7.339) được thêm vào vào

https://trungtamthuoc.com/

chương trình chăm sóc thông thường nhắm mục tiêu khu vực tiêu chuẩn (usual care targeting regional standards) về các yếu tố nguy cơ HbA1c và tim mạch. Những bệnh nhân có eGFR < 30 mL/phút/1,73 m^2 không được đưa vào nghiên cứu. Nhóm nghiên cứu bao gồm 2.004 bệnh nhân ≥ 75 tuổi và 3.324 bệnh nhân suy thận (eGFR < 60 mL/phút/1,73 m^2).

Trong suốt quá trình nghiên cứu, trung bình sự khác biệt ước tính tổng thể (SD) về HbA1c giữa nhóm sitagliptin và nhóm giả dược là 0,29 % (0,01), 95 % CI (-0,32, -0,27); p < 0,001.

Điểm kết thúc chính của nghiên cứu tim mạch này là sự kết hợp của trường hợp tử vong đầu tiên 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. Điểm kết thúc thứ cấp của nghiên cứu tim mạch bao gồm trường hợp tử vong đầu tiên do tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong hoặc đột quỵ không tử vong; các trường hợp đầu tiên liệt kê ở phần Điểm kết thúc chính; mọi nguyên nhân tử vong; và nhập viện vì suy tim sung huyết.

Sau thời gian theo dõi trung bình 3 năm, khi bổ sung sitagliptin vào chế độ chăm sóc thông thường (usual care), không làm tăng nguy cơ xảy ra các biến cố tim mạch nặng hoặc nguy cơ nhập viện vì suy tim so với chăm sóc thông thường không dùng sitagliptin ở bệnh nhân tiểu đường tuýp 2 (Bảng 3).

Bảng 3. Tỷ lệ kết quả tim mạch tổng hợp và kết quả phụ chính

	Sitagliptin 100 mg		Giả dược		Tỷ lệ nguy hiểm (95% CI)	Giá trị p †
	N (%)	Tỷ lệ mắc bệnh trên 100 bệnh nhân/năm*	N (%)	Tỷ lệ mắc bệnh trên 100 bệnh nhân/năm*		
Phân tích trên bệnh nhân có ý định điều trị						
Số lượng bệnh nhân	7.332		7.339			
Tổng hợp điểm cuối chính (Primary Composite Endpoint) (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
Tổng hợp điểm cuối thứ cấp (Secondary	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	< 0,001

https://trungtamthuoc.com/

Composite Endpoint) (Tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong, hoặc đột quỵ không tử vong)						
Kết quả thứ cấp						
Tử vong do tim mạch	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Tất cả các trường hợp nhồi máu cơ tim (tử vong và không tử vong)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Tất cả các trường hợp đột quỵ (tử vong và không tử vong)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Nhập viện 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 mắc bệnh trên 100 bệnh nhân/năm được tính bằng 100 × (tổng số bệnh nhân mắc ≥ 1 biến cố trong thời gian phơi nhiễm trên tổng số bệnh nhân/năm).

† Dựa trên mô hình Cox được phân tầng theo khu vực. Đối với các tổng hợp điểm cuối, giá trị p tương ứng với thử nghiệm không thấp hơn (non-inferiority test) nhằm chứng tỏ rằng tỷ lệ nguy hiểm nhỏ hơn 1,3. Đối với tất cả các điểm cuối khác, giá trị p tương ứng với thử nghiệm về sự khác biệt của tỷ lệ nguy hiểm.

‡ Điều chỉnh phân tích nhập viện vì suy tim dựa trên 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 an toàn của sitagliptin 100 mg 1 lần/ngày ở bệnh nhi (10 đến 17 tuổi) mắc bệnh tiểu đường tuýp 2 không dùng thuốc hạ đường huyết trong ít nhất 12 tuần (với HbA1c 6,5% đến 10%) hoặc đang dùng liều insulin ổn định trong ít nhất 12 tuần (với HbA1c 7% đến 10%). Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng sitagliptin 100 mg, 1 lần/ngày hoặc giả dược trong 20 tuần.

https://trungtamthuoc.com/

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

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

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

AUC huyết tương của sitagliptin tăng tỷ lệ với liều dùng. Tỷ lệ với liều không được thiết lập đối với C_{max} và C_{24} giờ (C_{max} tăng lớn hơn tỷ lệ với liều và C_{24} giờ tăng ít hơn tỷ lệ với liều).

Phân bố

Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định sau khi dùng 1 liều đơn sitagliptin 100 mg đường tĩnh mạch ở đối tượng khỏe mạnh là khoảng 198 lít. Tỷ lệ sitagliptin gắn kết thuận nghịch với các protein huyết tương thấp (38%).

Chuyển hóa

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

Sau khi uống 1 liều sitagliptin có đánh dấu [^{14}C], khoảng 16% chất phóng xạ được thải trừ ở dạng chất chuyển hóa của sitagliptin. Sáu chất chuyển hóa này được phát hiện ở nồng độ vết và được cho là không liên quan đến hoạt tính ức chế DPP-4 huyết tương của sitagliptin. Những nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh enzyme chủ yếu chịu trách nhiệm chuyển hóa một phần nhỏ sitagliptin là CYP3A4, với sự góp phần 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 1 liều sitagliptin [^{14}C] ở các đối tượng khỏe mạnh, khoảng 100% chất phóng xạ được thải trừ qua phân (13%) hoặc nước tiểu (87%) trong 1 tuần dùng thuốc. Thời gian bán thải đo được sau khi uống 1 liều sitagliptin 100 mg xấp xỉ 12,4 giờ. Sitagliptin chỉ tích lũy tối thiểu khi dùng đa liều. Sự thanh thải qua thận khoảng 350 mL/phút.

Sitagliptin được đào thải chủ yếu qua thận với sự bài tiết chủ động ở ống thận. Sitagliptin là một chất

https://trungtamthuoc.com/

nền đối với chất vận chuyển anion hữu cơ 3 ở người (human organic anion transporter-3, hOAT-3), điều này có thể liên quan đến việc thải trừ sitagliptin ở thận. Chưa xác định được mối quan hệ trên lâm sàng của hOAT-3 trong sự vận chuyển sitagliptin. Sitagliptin cũng là chất nền của p-glycoprotein, chất này cũng có thể tham gia vào quá trình trung gian đào thải sitagliptin qua thận. Tuy nhiên, cyclosporin, một chất ức chế p-glycoprotein không làm giảm sự thanh thải sitagliptin qua thận. Sitagliptin không là chất nền của các chất vận chuyển: OCT2, OAT1 hoặc PEPT1/2. Trong các thử nghiệm *in vitro*, sitagliptin không ức chế chất vận chuyển trung gian như OAT3 (IC_{50}= 160 μM) hoặc p-glycoprotein (nồng độ lên tới 250 μM) tại nồng độ tương ứng với nồng độ điều trị trong huyết tương. Các nghiên cứu trên lâm sàng cho thấy sitagliptin có tác động nhỏ lên nồng độ huyết tưởng của digoxin, cho thấy sitagliptin có thể là chất ức chế yếu p-glycoprotein.

Các đối tượng đặc biệt

Đặc tính dược động học của sitagliptin trên người khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 là tương tự nhau.

Bệnh nhân suy thận

Một nghiên cứu nhãn mở, liều đơn, được thực hiện để đánh giá dược động học của sitagliptin liều giảm (50 mg) ở các bệnh nhân suy thận mạn tính với các mức độ khác nhau so với nhóm chứng khỏe mạnh. Nghiên cứu bao gồm: bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình và nặng; bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) đang được thẩm phân máu. Ngoài ra, ảnh hưởng của suy thận trên dược động học của sitagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 mắc suy thận nhẹ, trung bình và nặng (bao gồm ESRD) đã được đánh giá bằng các phân tích dược động học dân số.

So với nhóm đối chứng khỏe mạnh, AUC của sitagliptin trong huyết tương đã tăng khoảng 1,2 và 1,6 lần tương ứng ở bệnh nhân suy thận nhẹ (GFR ≥ 60 mL/phút đến < 90 mL/phút) và ở bệnh nhân suy thận trung bình (GFR ≥ 45 mL/phút đến < 60 mL/phút). Do mức độ gia tăng này không liên quan đến lâm sàng nên không cần chỉnh liều ở các bệnh nhân.

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

Bệnh nhân suy gan

Không cần thiết phải chỉnh liều sitagliptin trên bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (điểm Child-Pugh < 9). Hiện chưa có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng sitagliptin trên bệnh nhân suy gan

https://trungtamthuoc.com/

nặng (điểm Child-Pugh > 9). Tuy nhiên, vì sitagliptin chủ yếu được đào thải qua thận, nên tình trạng suy gan nặng được cho là không ảnh hưởng đến dược động học của sitagliptin.

Bệnh nhân cao tuổi

Không cần chỉnh liều theo tuổi. Yếu tố tuổi tác không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đối với dược động học của sitagliptin dựa trên các phân tích dược động học dân số trong thử nghiệm lâm sàng pha 1 và pha 2. Những người cao tuổi (65-80 tuổi) có nồng độ sitagliptin trong huyết tương cao hơn khoản 19% so với những người trẻ tuổi hơn.

Trẻ em

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

Các đặc điểm khác của bệnh nhân

Không cần phải chỉnh liều theo giới tính, chủng tộc hoặc chỉ số BMI. Những đặc điểm này không có ảnh hưởng 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 phân tích dược động học dân số của dữ liệu Giai đoạn I và Giai đoạn II.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

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 chất lượng của thuốc: TCCS.

Không dùng thuốc khi đã hết hạn sử dụng ghi trên bao bì

TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Sản xuất tại: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM OPV

Địa chỉ: Số 27, Đường 3A, Khu Công Nghiệp Biên Hòa II, Phường An Bình, Tp. Biên Hòa, Tỉnh Đồng Nai, Việt Nam.

THEO HỢP ĐỒNG GIA CÔNG VỚI:

RV LIFESCIENCES LIMITED

Plot No. H19, M.I.D.C., Waluj, Aurangabad 431133, Maharashtra State, Ấn Độ.

https://trungtamthuoc.com/