



BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 23/10/2019

Sitagliptin-5A FARMA

100 mg

Manufactured by:
ELOGE[®] FRANCE VIETNAM
PHARMACEUTICAL JOINT-STOCK COMPANY
Quê Võ Industrial zone, Phường Liễu
commune, Quê Võ district - Bắc Ninh province
Tel: +84 222.3617.888 / Fax: +84 222.3617.789

Rx THUỐC KÊ ĐƠN /
PRESCRIPTION ONLY MEDICINE

Sitagliptin-5A FARMA

Sitagliptin 100 mg tương đương
Sitagliptin phosphate monohydrat

100 mg

ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM
KEEP OUT OF THE REACH OF CHILDREN /
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
READ THE LEAFLET CAREFULLY BEFORE USING /

3 vi /
Blisters X 10 viên nén bao phim /
Film-coated tablets

Sitagliptin-5A FARMA

100 mg

Sản xuất tại:
ELOGE[®] FRANCE VIETNAM
Khu công nghiệp Quê Võ, xã Phường
Liễu, huyện Quê Võ, tỉnh Bắc Ninh
ĐT: 0222.3617.888 FAX: 0222.3617.789

CÔNG THỨC: Mỗi viên nén bao phim chứa:
Sitagliptin 100 mg
tương đương Sitagliptin phosphate monohydrat.
Tà được vữa đủ 1 viên.

**CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG & LIỀU DÙNG, CHỐNG
CHỈ ĐỊNH, TƯƠNG TÁC THUỐC, TÁC DỤNG PHỤ
... VÀ NHỮNG ĐIỀU CẦN LƯU Ý:**
Xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng bên trong hộp.

BẢO QUẢN:
Nơi khô ráo, thoáng mát, nhiệt độ dưới 30°C.
Tránh ánh sáng.

TIÊU CHUẨN / SPECIFICATION: TCCS
SDK / REG.NO:

COMPOSITION: Each film coated tablet contains:
Sitagliptin 100 mg
as Sitagliptin phosphate monohydrate.
Excipients q.s.1 tablet.

**INDICATIONS, DOSAGE AND METHOD OF ADMINISTRATION,
CONTRAINDICATIONS, INTERACTIONS, SIDE EFFECTS AND
OTHER PRECAUTIONS:** Read the leaflet inside

STORAGE:
Store in a cool, dry place. Keep under 30°C. Protect from light

Mã vạch

Sitagliptin-5A FARMA 100 mg

Lô SX/Lot:

NSX/MT Date:

HD/Exp.Date:

-5A FARMA
tương đương
1 monohydrat
CÔNG TY CỔ PHẦN LIÊN DOANH DƯỢC PHẨM
ELOGE FRANCE VIETNAM

100 mg

Sitagliptin-5A FARMA
Sitagliptin 100 mg as
Sitagliptin phosphate monohydrate.
ELOGE FRANCE VIETNAM
Pharmaceutical J.S.C.

100 mg

Sitagliptin-5A FARMA[®]
Sitagliptin 100 mg tương đương
Sitagliptin phosphate monohydrat
CÔNG TY CỔ PHẦN LIÊN DOANH DƯỢC PHẨM
ELOGE FRANCE VIETNAM

100 mg

FARMA
tương đương
1 monohydrat

100 mg

Sitagliptin-5A FARMA
Sitagliptin 100 mg as
Sitagliptin phosphate monohydrate

100 mg

Sitagliptin-5A FARMA
Sitagliptin 100 mg tương đương
Sitagliptin phosphate monohydrat

100 mg

MA
tương đương
1 monohydrat

100 mg

Sitagliptin-5A FARMA
Sitagliptin 100 mg as
Sitagliptin phosphate monohydrate
ELOGE FRANCE VIETNAM
Pharmaceutical J.S.C.

100 mg

Sitagliptin-5A FARMA
Sitagliptin 100 mg tương đương
Sitagliptin phosphate monohydrat
CÔNG TY CỔ PHẦN LIÊN DOANH DƯỢC PHẨM
ELOGE FRANCE VIETNAM

100 mg

Lô SX/Lot: HD/Exp.Date:

Sitagliptin-5A FARMA

100 mg

Rx THUỐC KÉ ĐƠN /
PRESCRIPTION ONLY MEDICINE

Sitagliptin-5A FARMA

*Sitagliptin 100 mg tương đương
Sitagliptin phosphat monohydrat*

ĐỂ XA TẦM TAY TRÉ EM
KEEP OUT OF THE REACH OF CHILDREN /
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
READ THE LEAFLET CAREFULLY BEFORE USING /



100 mg

Sitagliptin-5A FARMA

100 mg



4 vỉ /
Blisters **x** **7** viên nén bao phim /
Film-coated tablets

Sitagliptin-5A FARMA  **100 mg**

Sản xuất tại: CÔNG TY CỔ PHẦN LIÊN DOANH DƯỢC PHẨM **ÉLOGE® FRANCE VIỆT NAM**
 Khu công nghiệp Guê Vồ, xã Phương Liễu, huyện Guê Vồ, tỉnh Bắc Ninh
 ĐT: 0222.36.17.888 FAX: 0222.36.17.789

CÔNG THỨC: Mỗi viên nén bao phim chứa:
 Sitagliptin 100 mg
 tương đương Sitagliptin phosphate monohydrat.
 Tá dược vừa đủ 1 viên.

**CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG & LIỀU DÙNG, CHỐNG
 CHỈ ĐỊNH, TƯƠNG TÁC THUỐC, TÁC DỤNG PHỤ
 ... VÀ NHỮNG ĐIỀU CẦN LƯU Ý:**
 Xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng bên trong hộp.

BẢO QUẢN:
 Nơi khô ráo, thoáng mát, nhiệt độ dưới 30°C,
 Tránh ánh sáng.

TIÊU CHUẨN / SPECIFICATION: TCCS
SDK / REG.NO:

COMPOSITION: Each film coated tablet contains:
 Sitagliptin 100 mg
 as Sitagliptin phosphate monohydrate.
 Excipients q.s, 1 tablet.

**INDICATIONS, DOSAGE AND METHOD OF ADMINISTRATION,
 CONTRAINDICATIONS, INTERACTIONS, SIDE EFFECTS AND
 OTHER PRECAUTIONS:** *Read the leaflet inside*

STORAGE:
 Store in a cool, dry place. Keep under 30°C. Protect from light

Mã vạch

Sildenafil-5A FARMA 100 mg

Lot: 1071/SX

NSX/Mr Date:

HD/Exp. Date:

R_x Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ

Để xa tầm tay trẻ em

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén bao phim Sitagliptin-5A FARMA 50 mg

Viên nén bao phim Sitagliptin-5A FARMA 100 mg

THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén bao phim **Sitagliptin-5A FARMA 50 mg** chứa:

Thành phần hoạt chất: Sitagliptin (dưới dạng Sitagliptin phosphat monohydrat) 50 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, Cellulose vi tinh thể, Povidon, Natri starch glycolat, Silicon dioxyd, Magnesi stearat, Opadry AMB, Màu oxyd sắt vàng, Quinolin Yellow Lake.

Mỗi viên nén bao phim **Sitagliptin-5A FARMA 100 mg** chứa:

Thành phần hoạt chất: Sitagliptin (dưới dạng Sitagliptin phosphat monohydrat) 100 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, Cellulose vi tinh thể, Povidon, Natri starch glycolat, Silicon dioxyd, Magnesi stearat, Opadry AMB, Màu oxyd sắt vàng, Quinolin Yellow Lake.

DẠNG BÀO CHẾ

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

CHỈ ĐỊNH

Đơn trị liệu

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

Kết hợp với Metformin

Sitagliptin được chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 để cải thiện kiểm soát đường huyết bằng cách kết hợp với metformin như liệu pháp ban đầu hoặc khi metformin đơn trị liệu cùng chế độ ăn kiêng và vận động thể lực không kiểm soát được đường huyết thích đáng.

Kết hợp với một sulfamid hạ đường huyết

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

Kết hợp với chất chủ vận PPAR γ

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

Kết hợp với metformin và một sulfamid hạ đường huyết

Sitagliptin được chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 để cải thiện kiểm soát đường huyết

bằng cách kết hợp với metformin và một sulfamid hạ đường huyết khi hai loại thuốc này cùng chế độ ăn kiêng và vận động thể lực không kiểm soát được đường huyết thích đáng.

Kết hợp với Metformin và một chất chủ vận PPAR γ

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

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều sitagliptin khuyến cáo là 100 mg ngày 1 lần khi dùng như đơn trị liệu hoặc kết hợp với metformin, sulfamid hạ đường huyết, chất chủ vận PPAR γ (như thiazolidinediones), hoặc metformin cùng sulfamid hạ đường huyết hoặc có thể dùng metformin cùng chất chủ vận PPAR γ (bụng đói hoặc bụng no).

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

Bệnh nhân suy thận

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

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

Vì 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.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Tổng quát

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

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 suy thận trung bình và nặng, cũng như ở bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) cần thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc (xem Liều lượng và cách dùng, bệnh nhân suy thận). Hạ đường huyết khi dùng liều pháp kết hợp với sulfamid hạ đường huyết: 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 pioglitazon), 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 được dùng kết hợp với sulfamid hạ đường huyết là nhóm thuốc được biết rõ gây tình trạng hạ đường huyết, tỷ lệ báo cáo hạ đường huyết do sulfamid hạ đường huyết tăng hơn ở nhóm dùng sitagliptin kết hợp với sulfamid hạ đường huyết (SU), khi so với nhóm dùng placebo (xem Tác dụng ngoại ý). Do đó, để giảm nguy cơ hạ đường huyết do SU, có thể xem xét giảm liều SU (xem Liều lượng và cách dùng). Liều pháp kết hợp sitagliptin với insulin chưa được nghiên cứu đầy đủ.

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 năng khác và bắt đầu các trị liệu thay thế về bệnh đái tháo đường.

Sử dụng ở trẻ em: Chưa xác lập tính an toàn và hiệu lực của sitagliptin ở bệnh nhi dưới 18 tuổi.

Sử dụng ở người cao tuổi: Trong các nghiên cứu lâm sàng tính an toàn và hiệu lực của sitagliptin ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi) tương tự như ở bệnh nhân trẻ tuổi hơn (< 65 tuổi). Không cần chỉnh liều theo độ tuổi. Bệnh nhân cao tuổi có nhiều khả năng suy thận hơn; như các bệnh nhân khác, có thể cần chỉnh liều khi có suy thận đáng kể (xem Liều lượng và cách dùng, Bệnh nhân suy thận). Do thuốc có chứa tá dược lactose. Trên những bệnh nhân có tình trạng không dung nạp với galactose, ví dụ như galatoza huyết, thiếu men Lapp-lactose hoặc hấp thụ kém glucose-galactose do yếu tố di truyền, dù hiếm khi xảy ra, thì không nên sử dụng thuốc này.

SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Sitagliptin không có khả năng gây quái thai ở chuột cống khi dùng liều đến 250 mg/kg hoặc ở thỏ với liều đến 125 mg/kg trong giai đoạn hình thành các cơ quan (tương ứng đến 32 lần và 22 lần, lượng dung nạp ở người theo liều đề nghị hàng ngày ở người lớn là 100 mg/ngày). Ở chuột cống, tỷ lệ biến dạng xương sườn thai nhi (không có xương sườn, xương sườn giảm sản và chuỗi hạt sườn) tăng nhẹ được ghi nhận khi chuột mẹ dùng liều 1000 mg/kg/ngày (khoảng 100 lần lượng dung nạp ở người dựa theo liều đề nghị hàng ngày ở người lớn là 100 mg/ngày). Khi chuột mẹ dùng liều 1000 mg/kg/ngày, cân nặng trung bình của chuột con cả hai giống đực và cái trước khi thôi bú và sự tăng cân của chuột đực con su khi thôi bú đều giảm nhẹ. Tuy nhiên, những nghiên cứu về sự sinh sản ở động vật không phải lúc nào cũng dự đoán được đáp ứng ở người. Vì không có những nghiên cứu đầy đủ và đối chứng tốt ở phụ nữ có thai, nên chưa biết rõ tính an toàn của sitagliptin ở phụ nữ có thai. Như các thuốc uống trị tăng đường huyết khác, không khuyến cáo sử dụng sitagliptin trong thai kỳ.

Phụ nữ cho con bú

Sitagliptin được bài tiết vào sữa chuột cống mẹ. Vẫn chưa biết rõ sitagliptin có bài tiết vào sữa người hay không. Do đó, không nên dùng Sitagliptin cho phụ nữ đang cho con bú.

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

Không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, khi lái xe hoặc vận hành máy móc, cần phải chú ý đến tác dụng không mong muốn chóng mặt và buồn ngủ đã được báo cáo.

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

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC

Trong các nghiên cứu tương tác thuốc, sitagliptin không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên được động học của các thuốc sau đây: metformin, rosiglitazon, glyburid, simvastatin, warfarin, và

viên uống tránh thai. Dựa vào các dữ liệu này, sitagliptin không ức chế các isozym CYP là CYP3A4, 2C8, hoặc 2C9. Dựa vào dữ liệu in vitro, người ta cho rằng sitagliptin cũng không có tác dụng ức chế CYP2D6, 1A2, 2C19 hoặc 2B6 hoặc cảm ứng CYP3A4.

Dùng metformin liều lặp lại ngày 2 lần cùng với sitagliptin không làm thay đổi có ý nghĩa được động học của sitagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2. Các phân tích dược động học theo dân số đã được tiến hành ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 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 tuýp 2, bao gồm các thuốc trị tăng cholesterol máu (như statins, fibrates, ezetimib), thuốc kháng tiểu cầu (như clopidogrel), thuốc trị tăng huyết áp (như thuốc ức chế ACE, chẹn thụ thể angiotensin, chẹn beta, ức chế kênh canxi, hydrochlorothiazid), thuốc giảm đau và kháng viêm không steroid (như naproxen, diclofenac, celecoxib), thuốc trị trầm cảm (như bupropion, fluoxetine, sertraline), kháng histamin (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 C_{max}, 18%) khi dùng cùng sitagliptin, mức độ tăng này không được xem là có ý nghĩa lâm sàng. Nên giám sát bệnh nhân đang dùng digoxin cho thích hợp. Không khuyến cáo điều chỉnh liều digoxin hay sitagliptin.

Khi cho đối tượng này uống một liều đơn sitagliptin 100 mg cùng với một liều đơn cyclosporin 600 mg, vốn là chất ức chế mạnh p-glycoprotein, AUC và C_{max} của sitagliptin tăng xấp xỉ 29% và 68%. Những thay đổi này trong dược động học của sitagliptin được xem không có ý nghĩa lâm sàng. Không khuyến cáo chỉnh liều sitagliptin khi dùng chung với cyclosporin hoặc các chất ức chế p-glycoprotein khác (như ketoconazole).

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tác dụng không mong muốn nghiêm trọng bao gồm viêm tụy và phản ứng quá mẫn đã được báo cáo. Hạ đường huyết đã được báo cáo khi dùng kết hợp với sulphonylurea (4,7% -1%) và insulin (9,6%) (xem phần cảnh báo và thận trọng).

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn:

Tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây (Bảng 1) theo hệ cơ quan và tần suất xảy ra trên hệ cơ quan. Các tần số được định nghĩa là: rất phổ biến ($\geq 1/10$); phổ biến ($\geq 1/100$ đến $<1/10$); không phổ biến ($\geq 1/1.000$ đến $<1/100$); hiếm ($\geq 1/10.000$ đến $<1/1.000$); rất hiếm ($<1/10.000$) và không được biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Bảng 1. Tần suất của các tác dụng không mong muốn được xác định từ các nghiên cứu lâm sàng đối chứng giả được về đơn trị liệu bằng sitagliptin và kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường:

Phản ứng bất lợi	Tần suất phản ứng bất lợi
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết	
Giảm tiểu cầu	Hiếm
Rối loạn hệ thống miễn dịch	
Phản ứng quá mẫn bao gồm phản ứng phản vệ *, +	Tần suất không biết
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Hạ đường huyết +	phổ biến
Rối loạn hệ thần kinh	
Đau đầu	phổ biến
Chóng mặt	Không phổ biến
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Bệnh viêm phổi kẽ *	Tần suất không biết

Rối loạn tiêu hóa	
Táo bón	
Nôn *	Không phổ biến
Viêm tụy cấp *, +, ++	Tần suất không biết
Xuất huyết gây tử vong và không gây tử vong và hoại tử *, +	Tần suất không biết
Rối loạn da và mô dưới da	
Ngứa *	
Phù mạch *, +	Không phổ biến
Phát ban *, +	Tần suất không biết
Nổi mề đay *, +	Tần suất không biết
Viêm mạch máu da *, +	Tần suất không biết
Tình trạng bong tróc da bao gồm hội chứng Stevens-Johnson *, +	Tần suất không biết
Bọng nước <i>Pemphigoid</i> *	Tần suất không biết
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Đau khớp *	
Đau cơ *	Tần suất không biết
Đau lưng *	Tần suất không biết
Bệnh khớp *	Tần suất không biết
Rối loạn thận và tiết niệu	
Suy giảm chức năng thận *	Tần suất không biết
Suy thận cấp *	Tần suất không biết

“*” Tác dụng không mong muốn được xác định thông qua giám sát sau khi đưa ra thị trường.

“+” Xem phần cảnh báo và thận trọng

“++” Xem Nghiên cứu An toàn Tim mạch của TECOS bên dưới.

Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc:

Ngoài những tác dụng không mong muốn có liên quan đến thuốc được ghi nhận bằng kinh nghiệm ở trên, có các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo không có mối quan hệ nhân quả nào với thuốc và xảy ra ít nhất 5% và phổ biến hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin bao gồm nhiễm trùng đường hô hấp trên và viêm mũi họng. Thêm vào đó các tác dụng không mong muốn như viêm xương khớp và đau ở thái cực xảy ra thường xuyên hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin (không đạt mức 5%, nhưng xảy ra với tỷ lệ cao hơn 0,5% với sitagliptin so với nhóm đối chứng).

Một vài tác dụng không mong muốn đã được quan sát thường xuyên hơn trong các nghiên cứu về sử dụng kết hợp sitagliptin với các sản phẩm thuốc chống tiểu đường khác so với các nghiên cứu về đơn trị liệu bằng sitagliptin. Chúng bao gồm hạ đường huyết (tần số rất phổ biến với sự kết hợp của sulphonylurea và metformin), cúm (phổ biến với insulin (có hoặc không có metformin)), buồn nôn và nôn (phổ biến với metformin), đầy hơi (phổ biến với metformin hoặc pioglitazone), táo bón (thường gặp với sự kết hợp của sulphonylurea và metformin), phù ngoại biên (thường gặp với pioglitazone hoặc kết hợp pioglitazone và metformin), buồn ngủ và tiêu chảy (không phổ biến với metformin) và khô miệng (không phổ biến với insulin (không có metformin)).

Nghiên cứu an toàn tim mạch của TECOS:

Thử nghiệm đánh giá kết quả tim mạch với sitagliptin (TECOS) bao gồm 7332 bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin, 100 mg mỗi ngày (hoặc 50 mg mỗi ngày nếu eGFR cơ bản là ≥ 30 và < 50 mL / phút / $1,73 \text{ m}^2$) và 7339 bệnh nhân được điều trị bằng giả được dân số có ý định điều trị. Cả hai trường hợp đều được quan tâm đến mục tiêu HbA1c tiêu chuẩn và yếu tố nguy cơ tim mạch. Tỷ lệ chung của các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng xảy ra ở bệnh nhân dùng sitagliptin tương tự như ở bệnh nhân dùng giả được.

Trong dân số có ý định điều trị, trong số những bệnh nhân sử dụng insulin và / hoặc sulphonylurea lúc ban 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 được; Trong số những bệnh nhân không sử dụng insulin và / hoặc sulphonylurea lúc ban 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 giả dược. Tỷ lệ các trường hợp viêm tụy được xác nhận là 0,3% ở bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin và 0,2% ở bệnh nhân điều trị giả dược.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Trong những thử nghiệm lâm sàng có đối chứng người khỏe mạnh, sitagliptin liều đơn đến 800 mg được dung nạp tốt. Trong một nghiên cứu dùng liều 800 mg sitagliptin khoảng QTc tăng rất ít và không liên quan đến lâm sàng (xem Dược lực học, Điện tim). Chưa có kinh nghiệm sử dụng và không liên quan đến lâm sàng (xem Dược lực học, Điện tim). Chưa có kinh nghiệm sử dụng các liều cao hơn 800 mg ở người. Trong các nghiên cứu giai đoạn I về chế độ nhiều liều trong ngày, người ta không tìm thấy các phản ứng bất lợi trên lâm sàng liên quan đến liều khi dùng sitagliptin đến liều 600 mg/ngày trong 10 ngày và 400 mg/ngày đến 28 ngày. Trong trường hợp quá liều, nên áp dụng các biện pháp hỗ trợ thường dùng, như loại bỏ chất chưa kịp hấp 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.

DƯỢC LỰC HỌC, DƯỢC ĐỘNG HỌC:

DƯỢC LỰC HỌC

Tổng quát

Ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2, các liều đơn sitagliptin dẫn đến ức chế hoạt tính của DPP-4 trong 24 giờ, gây tăng nồng độ GLP-1 và GIP thể hoạt động trong máu đến 2-3 lần, tăng nồng độ insulin và C-peptide trong huyết tương, giảm nồng độ glucagon, giảm glucose lúc đói, và giảm dung nạp glucose sau khi uống glucose hoặc sau bữa ăn. Trong 1 nghiên cứu ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 không kiểm soát tốt với đơn trị liệu metformin, nồng độ glucose theo dõi suốt ngày đã giảm đáng kể ở bệnh nhân dùng liều pháp kết hợp sitagliptin 100 mg/ngày (50 mg x 2 lần/ngày) với metformin, so với bệnh nhân dùng placebo với metformin. Trong các nghiên cứu lâm sàng giai đoạn III kéo dài 18-24 tuần, trị liệu sitagliptin 100 mg/ngày ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 làm cải thiện đáng kể chức năng tế bào beta, đánh giá qua một số các dấu ấn, bao gồm chỉ số HOMA- β (mô hình toán học - HOMA- β), tỉ số proinsulin/insulin, và đánh giá đáp ứng của tế bào beta từ xét nghiệm dung nạp bữa ăn với mẫu máu lấy thường xuyên. Trong các nghiên cứu giai đoạn II, hiệu lực giảm đường huyết không tăng thêm khi dùng sitagliptin 50 mg ngày 2 lần so với liều 100 mg ngày 1 lần. Một nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng placebo, mù đôi, mù dạng thuốc, nhóm bắt chéo 4 giai đoạn ở các đối tượng người lớn khỏe mạnh đã đánh giá các tác dụng lên nồng độ huyết tương sau bữa ăn của GLP-1 toàn phần và GLP-1 thể hoạt động, cũng như nồng độ glucose sau khi uống sitagliptin kết hợp với metformin so với sau khi uống sitagliptin đơn độc, metformin đơn độc, hoặc placebo trong 2 ngày. Sự gia tăng nồng độ trung bình của GLP-1 thể hoạt động đo 4 giờ sau bữa ăn đã tăng gần 2 lần sau khi dùng hoặc sitagliptin đơn độc hoặc metformin đơn độc, so với placebo. Tác dụng lên nồng độ GLP-1 thể hoạt động sau khi dùng sitagliptin cùng với metformin đã tăng cộng lực, với nồng độ GLP-1 thể hoạt động tăng xấp xỉ 4 lần so với dùng placebo. Sitagliptin đơn trị liệu chỉ làm tăng nồng độ GLP-1 thể hoạt động, phản ánh sự ức chế DPP-4, trong khi đó metformin đơn độc làm tăng nồng độ GLP-1 toàn phần và thể hoạt động ở mức độ như nhau. Các dữ liệu này phù hợp với những cơ chế khác nhau về sự gia tăng nồng độ GLP-1 thể hoạt động. Kết quả từ nghiên cứu này chứng minh sitagliptin, chứ không phải metformin, làm tăng nồng độ GIP thể hoạt động. Trong nghiên cứu ở đối tượng khỏe mạnh, sitagliptin không làm giảm thấp đường huyết hơn mức độ bình thường hoặc gây hạ đường huyết,

điều này gợi ý các tác động kích thích tiết insulin và ức chế glucagon của thuốc này hoàn toàn phụ thuộc vào glucose.

Tác dụng lên huyết áp

Trong nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng placebo, nhóm bắt chéo ở bệnh nhân tăng huyết áp đang dùng một hoặc nhiều thuốc trị tăng huyết áp (bao gồm các thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc đối kháng angiotensin-II, ức chế kênh canxi, chẹn beta và lợi tiểu), sitagliptin dùng chung với các thuốc này thường dung nạp tốt. Ở các bệnh nhân này, sitagliptin có tác dụng giảm huyết áp vừa phải; sitagliptin liều 100 mg/ngày làm giảm mức huyết áp tâm thu trung bình đo di động suốt 24 giờ đến gần 2 mmHg, khi so với placebo. Tác dụng giảm huyết áp này không xảy ra ở đối tượng có huyết áp bình thường.

Điện tim

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng placebo, nhóm bắt chéo trên 79 đối tượng khỏe mạnh dùng một liều đơn sitagliptin 100 mg, sitagliptin 800 mg (8 lần liều khuyến cáo), và placebo. Ở liều khuyến cáo 100 mg, không xảy ra tác động trên khoảng QTc khi thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương, hoặc vào bất kỳ thời điểm khác nhau trong nghiên cứu. Sau khi dùng liều 800 mg, mức độ tăng tối đa về sự thay đổi trung bình khoảng QTc hiệu chỉnh theo placebo so với mức ban đầu sau 3 giờ uống thuốc là 8,0 msec. Sự gia tăng nhỏ này không được xem là có ý nghĩa lâm sàng. Ở liều 800 mg, nồng độ đỉnh của sitagliptin huyết tương cao hơn gần 11 lần so với nồng độ của liều 100 mg. Ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 dùng sitagliptin 100 mg (N=81) hoặc sitagliptin 200 mg (N=63) mỗi ngày, khoảng QTc thay đổi không có ý nghĩa dựa theo dữ liệu ECG tại thời điểm đạt nồng độ đỉnh thường gặp trong huyết tương.

Cơ chế tác dụng

Sitagliptin thuộc nhóm thuốc uống trị tăng đường huyết, gọi là chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) có tác dụng cải thiện đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 bằng cách làm tăng nồng độ các hormone incretin thể hoạt động. Các hormon incretin bao gồm peptide giống glucagon 1 (glucagon-like peptide-1: GLP-1) và polypeptide kích thích tiết insulin và phụ thuộc vào glucose (glucose-dependent insulintropic polypeptide: GIP), được phóng thích từ ruột suốt ngày, và tăng nồng độ đáp ứng với bữa ăn. Các hormone incretin này là thành phần của hệ thống nội sinh tham gia vào sự điều hòa sinh lý tình trạng cân bằng nội 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 các mô hình động vật bị đái tháo đường tuýp 2 đã làm cải thiện đáp ứng của tế bào beta đối với glucose và kích thích sinh tổng hợp và phóng thích insulin. Sự hấp thu và sử dụng glucose tại mô gia tăng khi nồng độ insulin cao hơn. Ngoài ra, GLP-1 làm giảm tiết glucagon từ tế bào alpha tuyến tụy. Nồng độ glucagon giảm cùng với nồng độ insulin trong máu cao hơn dẫn đến giảm sản xuất glucose tại gan, gây giảm nồng độ glucose trong máu. Các tác dụng này của GLP-1 và GIP phụ thuộc vào glucose, vì vậy khi nồng độ glucose trong máu thấp, sự kích thích phóng thích insulin gia tăng. Hơn nữa, GLP-1 không làm suy giảm đáp ứng bình thường của glucagon đối với tình trạng đường huyết thấp. Hoạt tính của GLP-1 và GIP bị hạn chế bởi enzyme DPP-4, nay là enzyme nhanh chóng thủy phân các hormone incretin thành các chất không hoạt tính. Sitagliptin ngăn ngừa DPP-4 thủy phân các hormone incretin, do đó làm tăng nồng độ các dạng hoạt tính của GLP-1 và GIP trong huyết tương. Bằng cách tăng nồng độ incretin dạng hoạt động, sitagliptin làm tăng phóng thích insulin và giảm nồng độ glucagon theo cách thức phụ thuộc vào glucose. Ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có tình trạng tăng đường huyết, sự thay đổi nồng độ insulin và glucagon này dẫn đến giảm

7 C
NH
AM
NCE
M
BẮC NINH

nồng độ hemoglobin A1c (HbA1c) và nồng độ glucose lúc đói và sau khi ăn. Cơ chế phụ thuộc vào glucose này của khác biệt với cơ chế tác dụng của các sulfamid hạ đường huyết; các sulfamid hạ đường huyết làm tăng tiết insulin ngay cả khi nồng độ glucose thấp và có thể dẫn đến hạ đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và ở đối tượng bình thường. Sitagliptin là 1 chất ức chế mạnh, chọn lọc cao trên enzyme DPP-4 và không ức chế các enzyme liên quan gần là DPP-8 hoặc DPP-9 ở các nồng độ điều trị.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học của sitagliptin được nghiên cứu sâu rộng ở đối tượng khỏe mạnh và ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2. Ở đối tượng khỏe mạnh uống dùng 1 liều 100mg, sitagliptin được hấp thu nhanh chóng đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (trung vị Tmax) sau 1-4 giờ sau khi uống thuốc. AUC của sitagliptin trong huyết tương gia tăng tương ứng theo liều dùng. Ở người tình nguyện khỏe mạnh khi uống 1 liều đơn 100 mg, AUC trung bình của sitagliptin trong huyết tương là 8,52 mcM/giờ, Cmax là 950 nM, và thời gian bán thải đo được (t1/2) là 12,4 giờ. AUC của sitagliptin huyết tương tăng xấp xỉ 14% sau khi dùng các liều 100 mg ở trạng thái bền vững so với liều đầu tiên. Hệ số tương quan về AUC của sitagliptin ở từng đối tượng và giữa các đối tượng đều nhỏ (5,8% so với 15,1%). Dược động học của sitagliptin nói chung đều giống nhau ở đối tượng khỏe mạnh và ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2.

Hấp thu

Sinh khả dụng tuyệt đối của sitagliptin khoảng 87%. Do uống thuốc trong bữa ăn có nhiều chất béo không ảnh hưởng đến tác động lên động dược học của sitagliptin dùng cùng lúc, nên có thể dùng sitagliptin cùng hoặc không cùng với thức ăn (lúc bụng no hoặc lúc bụng đói).

Phân phối

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

Chuyển hóa

Sitagliptin được đào thải chủ yếu trong nước tiểu ở dạng không thay đổi và một phần nhỏ qua đường chuyển hóa. Gần 79% sitagliptin được thải trong nước tiểu ở dạng không thay đổi. Sau khi uống 1 liều sitagliptin có đánh dấu [14C], khoảng 16% chất có tính phóng xạ là các chất chuyển hóa của sitagliptin. Sáu chất chuyển hóa này được phát hiện ở nồng độ vết và được cho là không liên quan đến hoạt tính ức chế DPP-4 huyết tương của sitagliptin. Những nghiên cứu in vitro đã chứng minh enzyme chủ yếu chịu trách nhiệm cho sự chuyển hóa hạn chế của sitagliptin là CYP3A4, với dự góp phần của CYP2C8.

Đào thải

Sau khi các đối tượng khỏe mạnh uống 1 liều sitagliptin [14C], khoảng 100% chất có tính phóng xạ được thải trong phân (13%) hoặc nước tiểu (87%) trong 1 tuần dùng thuốc. Thời gian bán thải đo được sau khi uống 1 liều sitagliptin 100 mg thì xấp xỉ 12,4 giờ và sự thanh thải qua thận khoảng 350 mL/phút. Sitagliptin được đào thải chủ yếu qua thận với sự bài tiết chủ động qua ống thận. Sitagliptin là 1 chất nền đối với chất chuyên chở anion hữu cơ 3 ở người (human organic anion transporter-3: hOAT-3), vốn là chất có thể tham gia vào sự thải trừ sitagliptin qua thận. Vẫn chưa xác định được sự liên quan lâm sàng của hOAT-3 trong sự vận chuyển sitagliptin. Sitagliptin cũng là chất nền của p-glycoprotein, mà chất này cũng có thể tham gia vào quá trình đào thải sitagliptin qua thận. Tuy nhiên, cyclosporin, một chất ức chế p-glycoprotein không làm giảm sự thanh thải sitagliptin qua thận.

Các đặc tính ở bệnh nhân

Suy thận: Một nghiên cứu mở liều đơn, nghiên cứu mở được tiến hành để đánh giá dược động học của sitagliptin (liều 50 mg) ở các bệnh nhân suy thận mạn tính với các mức độ khác nhau so với đối tượng khỏe mạnh, chức năng thận bình thường ở nhóm chứng. Nghiên cứu này gồm các bệnh nhân phân loại suy thận dựa vào hệ số thanh thải creatinine: nhẹ (50 đến < 80 mL/phút), trung bình (30 đến < 50 mL/phút), và nặng (< 30 mL/phút), cũng như các bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối cùng đang được thẩm phân máu. Hệ số thanh thải creatinine được đo qua sự thanh thải creatinine trong nước tiểu 24 giờ hoặc thanh thải creatinine huyết thanh theo công thức Cockcroft-Gault: $ClCr = [140 - \text{tuổi (năm)}] \times \text{thể trọng (kg)} \{ \times 0,85 \text{ đối với bệnh nhân nữ} \} / [72 \times \text{creatinine huyết thanh (mg/dL)}]$.

Bệnh nhân suy thận nhẹ không tăng nồng độ sitagliptin huyết tương có ý nghĩa lâm sàng, so với đối tượng khỏe mạnh, bình thường ở nhóm chứng. AUC của sitagliptin huyết tương đã tăng khoảng 2 lần ở bệnh nhân suy thận trung bình, và tăng khoảng 4 lần ở bệnh nhân suy thận nặng và ở bệnh nhân giai đoạn cuối đang được thẩm phân máu, khi so với đối tượng khỏe mạnh, bình thường ở nhóm chứng. 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 suy thận trung bình và nặng, cũng như ở các bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối cùng cần thẩm phân máu. (xem Liều lượng và cách dùng, Bệnh nhân suy thận).
Suy gan: Ở bệnh nhân suy gan trung bình (điểm số Child-Pugh 7-9), giá trị trung bình AUC và C_{max} của sitagliptin tăng, lần lượt, khoảng 21% và 13%, so với nhóm chứng tương ứng khỏe mạnh sau khi dùng 1 liều đơn sitagliptin 100 mg. Các khác biệt này được xem không có ý nghĩa lâm sàng. Không cần điều chỉnh liều sitagliptin đối với bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình. Không có kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân bị suy gan nặng (điểm số Child-Pugh > 9). Tuy nhiên, vì sitagliptin chủ yếu được đào thải qua thận, nên theo dự đoán suy gan nặng không tác động lên dược động học của sitagliptin.
Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều theo tuổi. Tuổi tác không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin dựa theo 1 phân tích dược động học theo dân số từ dữ liệu giai đoạn I và giai đoạn II. Đối tượng người cao tuổi (65-80 tuổi) có nồng độ sitagliptin huyết tương cao hơn 19% so với đối tượng trẻ tuổi hơn.

Trẻ em: Chưa có nghiên cứu sitagliptin tiến hành ở trẻ em.

Giới tính: Không cần điều chỉnh liều theo giới tính. Giới tính không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin dựa theo một phân tích tổng hợp từ các dữ liệu dược động học giai đoạn I và theo một phân tích dược động học dân số từ dữ liệu lâm sàng giai đoạn I và giai đoạn II.

Chủng tộc: Không cần điều chỉnh theo chủng tộc. Chủng tộc không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin dựa theo một phân tích tổng hợp từ các dữ liệu dược động học giai đoạn I và theo một phân tích dược động học dân số từ dữ liệu lâm sàng giai đoạn I và giai đoạn II, bao gồm các đối tượng người da trắng, Tây Ban Nha, da đen, da vàng Châu Á và các nhóm chủng tộc khác.

Chỉ số khối cơ thể (BMI): Không cần chỉnh liều theo BMI. Chỉ số khối cơ thể không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin dựa theo một phân tích tổng hợp từ các dữ liệu dược động học giai đoạn I và theo một phân tích dược động học dân số từ dữ liệu lâm sàng giai đoạn I và giai đoạn II.

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

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 4 vỉ x 7 viên / Hộp 3 vỉ x 10 viên

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG CỦA THUỐC

Hạn dùng: 36 tháng (kể từ ngày sản xuất).

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

TCCL: Tiêu chuẩn cơ sở

NHÀ SẢN XUẤT:

CÔNG TY CỔ PHẦN LIÊN DOANH DƯỢC PHẨM ÉLOGE FRANCE VIỆT NAM.

Địa chỉ: Khu Công Nghiệp Quế Võ, Xã Phương Liễu, Huyện Quế Võ, Tỉnh Bắc Ninh



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Chu Quốc Thịnh