

Gan mật: viêm gan/vàng da.

Da và mô dưới da: phát ban, ngứa, rụng tóc.

Cơ xương và mô liên kết: bệnh cơ (bao gồm viêm cơ), tiêu cơ vân có hoặc không có suy thận cấp, đau cơ, chuột rút.

Toàn thân: suy nhược.

Xét nghiệm: tăng transaminase huyết thanh (alanin aminotransferase, aspartat aminotransferase, gama-glutamyl transpeptidase), tăng phosphatase kiềm; tăng mức CK trong huyết thanh.

Rất hiếm gặp

Tâm thần: mất ngủ.

Hệ thần kinh: suy giảm trí nhớ.

Gan mật: suy gan gây tử vong và không gây tử vong.

Chưa xác định được tần suất

Trầm cảm, bệnh phổi kẽ, bệnh dây chằng, bệnh cơ hoại tử do trung gian miễn dịch, rối loạn chức năng cương dương, tăng nồng độ HbA1c và glucose huyết thanh lúc đói, rối loạn giấc ngủ bao gồm ác mộng, rối loạn tinh dục, đái tháo đường.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Theo dõi sát các ADR để xử trí kịp thời và xem xét ngừng simvastatin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Nên bắt đầu điều trị với liều thấp nhất mà thuốc có tác dụng. Liều simvastatin mở rộng từ 5 đến 80 mg/ngày, uống một lần vào buổi tối. Có thể điều chỉnh liều theo nhu cầu và đáp ứng của từng người, nếu cần thiết.

Khi cần điều chỉnh liều lượng, cần tuân thủ khoảng cách ít nhất 4 tuần, tối đa là 80 mg/ngày và uống một lần duy nhất vào buổi tối.

Liều 80 mg chỉ khuyến cáo sử dụng cho những bệnh nhân có nguy cơ cao biến chứng tim mạch, những người không đạt được mục tiêu điều trị với liều thấp hơn và khi lợi ích mong đợi vượt trội nguy cơ.

Liều không vượt quá 10 mg/ngày nếu phối hợp với các fibrat ngoại trừ gemfibrozil và fenofibrat (xem Chống chỉ định và Tương tác thuốc), verapamil, diltiazem, dronedaron. Liều không vượt quá 20 mg/ngày nếu phối hợp với amiodaron, elbasvir, grazoprevir, amlodipin, ranolazin.

Dự phòng ở người có nguy cơ cao bị bệnh mạch vành hoặc đang có bệnh mạch vành

Liều khởi đầu thông thường là 40 mg/ngày, uống một lần vào buổi tối ở người có nguy cơ cao bệnh mạch vành (có hoặc không có tăng lipid huyết), như ở người bệnh đái tháo đường, người có tiền sử đột quỵ hoặc bệnh khác về mạch máu não, bệnh mạch ngoại biên hoặc đang có bệnh mạch vành. Vẫn cần theo chế độ dinh dưỡng và tập luyện thể lực khi dùng thuốc.

Rối loạn lipid huyết (nhưng không thuộc loại có nguy cơ nêu trên)

Liều khởi đầu thông thường là 10 - 20 mg/ngày, uống một lần vào buổi tối. Người cần giảm mạnh LDL-C (> 45%) có thể khởi đầu với liều 20 - 40 mg/ngày, uống một lần vào buổi tối. Người chỉ có tăng cholesterol huyết từ mức nhẹ tới trung bình có thể khởi đầu bằng liều hàng ngày 10 mg.

Tăng cholesterol huyết có tính gia đình đồng hợp tử

Dựa trên dữ liệu lâm sàng, liều khuyến cáo là 40 mg/ngày, uống một lần vào buổi tối. Liều 80 mg chỉ khuyến cáo khi có lợi ích vượt trội so với nguy cơ. Simvastatin còn dùng để hỗ trợ các biện pháp khác làm hạ lipid huyết (ví dụ như gạn tách LDL-C) cho những người bệnh này hoặc khi những biện pháp đó không thực hiện được.

Người suy gan: Chống chỉ định dùng simvastatin ở bệnh nhân bị bệnh gan thể hoạt động, bao gồm tăng nồng độ transaminase kéo

dài không rõ nguyên nhân.

Người suy thận: Không nhất thiết phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận do simvastatin ít đào thải qua thận. Cần thận trọng ở bệnh nhân suy thận nặng ($Cl_{cr} < 30$ ml/phút), cân nhắc kỹ trước khi cho liều lớn hơn 10 mg/ngày.

Người cao tuổi: Thận trọng khi sử dụng simvastatin ở người cao tuổi, có thể làm tăng nguy cơ bệnh cơ khi điều trị với liều 80 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Các thuốc chống chỉ định phối hợp:

Các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh: Các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 làm tăng nguy cơ bệnh lý cơ do làm giảm đào thải simvastatin. Chống chỉ định sử dụng kết hợp với các thuốc được cho là có tác dụng ức chế mạnh CYP3A4 (như itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, thuốc ức chế HIV-protease, boceprevir, telaprevir, nefazodon hoặc các thuốc có chứa cobicistat).

Gemfibrozil, cyclosporin hoặc danazol.

Các thuốc khác:

Các fibrat khác: Không được sử dụng gemfibrozil kết hợp với simvastatin do làm tăng nguy cơ bệnh lý cơ vân. Thận trọng kết hợp fibrat với simvastatin (kể cả fenofibrat) do cũng có nguy cơ bệnh lý cơ vân, mặc dù thấp hơn so với gemfibrozil.

Niacin (acid nicotinic) (≥ 1 g/ngày): Đã có trường hợp bị bệnh cơ/tiêu cơ vân khi dùng simvastatin kết hợp với niacin (≥ 1 g/ngày) để điều chỉnh lipid.

Colchicin: Đã có báo cáo bệnh lý cơ và tiêu cơ vân khi dùng kết hợp colchicin với simvastatin ở những bệnh nhân suy thận.

Các tương tác khác:

Nước ép bưởi chùm chứa một hoặc nhiều thành phần ức chế được CYP3A4, nên có thể làm tăng nồng độ các thuốc chuyển hóa qua CYP3A4.

Simvastatin có thể làm tăng nhẹ tác dụng của thuốc chống đông máu nhóm coumarin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Đã gặp một số trường hợp uống quá liều, liều uống cao nhất là 3,6 g. Tất cả người ngộ độc đều hồi phục không để lại di chứng.

Xử trí: Điều trị triệu chứng và sử dụng các biện pháp hỗ trợ thông thường, ví dụ loại bỏ thuốc chưa được hấp thu qua đường tiêu hóa, theo dõi lâm sàng và tiến hành điều trị hỗ trợ, khi cần.

Cập nhật lần cuối: 2018.

SITAGLIPTIN

Tên chung quốc tế: Sitagliptin.

Mã ATC: A10BH01.

Loại thuốc: Thuốc chống đái tháo đường, nhóm ức chế dipeptidyl peptidase-4.

Dạng thuốc và hàm lượng

Sitagliptin phosphat: viên nén, viên nén bao phim 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Sitagliptin phosphat trong phối hợp cố định: viên nén, viên bao phim 50 mg sitagliptin với 500 mg metformin hydroclorid, 50 mg sitagliptin với 850 mg metformin hydroclorid, 50 mg sitagliptin với 1 g metformin hydroclorid.

Dược lực học

Sitagliptin ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) là một enzym làm bất hoạt các hormon kích thích tiết insulin khi ăn (incretin

hormon), gồm có glucagon - like peptid-1 (GLP-1) và glucose - dependent insulintropic polypeptid (GIP).

GIP và GLP-1 kích thích tổng hợp và giải phóng insulin từ các tế bào beta tuyến tụy, phụ thuộc glucose (nghĩa là khi nồng độ glucose bình thường hoặc cao). GLP-1 còn làm giảm tiết glucagon từ các tế bào alpha tuyến tụy, phụ thuộc glucose, dẫn đến giảm sản xuất glucose tại gan. Trong điều kiện sinh lý bình thường, các incretin hormon được ruột non giải phóng suốt ngày và nồng độ tăng sau khi ăn; các hormon này nhanh chóng bị enzym DPP-4 bất hoạt.

In vitro, ở nồng độ tương ứng với liều điều trị, sitagliptin ức chế chọn lọc DPP-4, không ảnh hưởng đến DPP-8 và DPP-9. Thuốc làm tăng nồng độ GIP và GLP-1 trong tuần hoàn, phụ thuộc vào glucose. Sử dụng đồng thời sitagliptin và metformin có tác dụng hiệp đồng đến nồng độ GLP-1 có hoạt tính.

Sitagliptin có tác dụng hạ glucose huyết lúc đói và glucose huyết sau ăn ở người đái tháo đường typ 2. Sử dụng sitagliptin đơn trị thường không gây ra hạ đường huyết quá mức và không làm thay đổi đáng kể trọng lượng cơ thể.

Dược động học

Hấp thu: Sitagliptin hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc khoảng 87%. Tại trạng thái ổn định (thường đạt được trong vòng 3 ngày sau khởi đầu điều trị), thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong khoảng 3 giờ sau khi uống. Thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu. Thuốc bắt đầu tác dụng giảm nồng độ glucose huyết tương sau ăn trong khoảng 60 phút. Khả năng ức chế hoạt tính của DPP-4 khoảng 80%, kéo dài trong 12 giờ hoặc 24 giờ, tương ứng với liều uống sitagliptin ≥ 50 mg hoặc ≥ 100 mg.

Phân bố: Thể tích phân bố xấp xỉ 198 lít, tỷ lệ gắn với protein huyết tương khoảng 38%. Thuốc có phân bố vào sữa mẹ trên chuột cống trắng. Trên người, không rõ thuốc có vào được sữa mẹ hay không.

Chuyển hóa: Sitagliptin chuyển hóa giới hạn bởi hệ thống cytochrom, qua isoenzym CYP3A4 và CYP2C8 thành chất chuyển hóa không còn hoạt tính.

Thải trừ: Thuốc thải trừ chủ yếu qua nước tiểu khoảng 87% (đa số dưới dạng không đổi) và qua phân khoảng 13%. Sitagliptin bài tiết ở ống thận theo phương thức vận chuyển tích cực. Nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 12,4 giờ, độ thanh thải qua thận khoảng 350 ml.

Đối tượng đặc biệt:

Suy thận: Diện tích dưới đường cong (AUC) tăng, nửa đời thải trừ kéo dài.

Suy gan mức độ trung bình: Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương và AUC tăng nhưng không có ý nghĩa lâm sàng.

Người cao tuổi: Nồng độ thuốc trong huyết tương tăng không đáng kể so với người bình thường.

Chỉ định

Sitagliptin được chỉ định để để kiểm soát đái tháo đường typ 2 (không phụ thuộc insulin) cùng với chế độ ăn và luyện tập:

Điều trị đơn trị khi metformin không thể sử dụng do không dung nạp hoặc chống chỉ định.

Điều trị phối hợp với metformin và các thuốc chống đái tháo đường đường uống khác trên những người không kiểm soát được glucose huyết.

Điều trị phối hợp với insulin (kèm theo hoặc không kèm theo metformin) khi không kiểm soát được glucose huyết.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với sitagliptin.

Nhiễm toan ceton.

Thận trọng

Không nên sử dụng thuốc trên bệnh nhân đái tháo đường typ 1.

Viêm tụy cấp: Đã được báo cáo trên người sử dụng sitagliptin hoặc sitagliptin phối hợp với metformin. Chưa có nghiên cứu về sử dụng thuốc trên người có tiền sử viêm tụy và không rõ những đối tượng này khi dùng sitagliptin có gia tăng viêm tụy hay không. Khi dùng thuốc trên những người có tiền sử viêm tụy, cần thận trọng và giám sát chặt chẽ. Phải theo dõi các biểu hiện của viêm tụy như buồn nôn, nôn, chán ăn, đau bụng nặng kéo dài. Nếu nghi ngờ viêm tụy, phải ngừng dùng sitagliptin. Viêm tụy thường xảy ra trong vòng 30 ngày đầu điều trị. Yếu tố nguy cơ bao gồm: béo phì, tăng cholesterol, tăng triglycerid.

Suy giảm chức năng thận: Cần đánh giá chức năng thận trước và định kỳ khi điều trị bằng sitagliptin. Trên một số người bệnh đã xảy ra hiện tượng suy giảm chức năng thận, bao gồm cả suy thận cấp, cần phải thăm tách máu. Trong số những người bệnh này, một số đã bị suy thận và một số dùng liều sitagliptin không phù hợp. Sử dụng thận trọng trên những người bệnh suy thận vừa đến nặng và người suy thận giai đoạn cuối phải thăm tách máu hoặc thăm phân phúc mạc; phải hiệu chỉnh liều nếu cần.

Mất kiểm soát glucose huyết: Trong thời gian bị stress (sốt, nhiễm khuẩn, phẫu thuật) có thể mất kiểm soát glucose huyết, tạm ngừng sitagliptin và dùng insulin để kiểm soát glucose huyết. Áp dụng trị liệu bằng sitagliptin trở lại khi giai đoạn tăng glucose huyết cấp đã qua.

Phản ứng mẫn cảm bao gồm phản ứng phản vệ, phù mạch, phản ứng dị ứng da nghiêm trọng như hội chứng Stevens-Johnson. Mẫn cảm thường xảy ra trong vòng 3 tháng khởi đầu điều trị nhưng cũng có thể xuất hiện ở ngay liều đầu. Nếu xảy ra dấu hiệu/triệu chứng hoặc phản ứng mẫn cảm, phải ngừng thuốc ngay, đánh giá nguyên nhân, kiểm soát và điều trị phù hợp. Thận trọng trên bệnh nhân có tiền sử phù mạch do các thuốc ức chế DPP-4 khác.

Đau khớp nghiêm trọng đã được ghi nhận trên những người bệnh sử dụng thuốc ức chế DPP-4 sau khi thuốc được đưa ra thị trường. Các triệu chứng khởi phát có thể từ 1 ngày đến nhiều năm sau khi sử dụng thuốc. Sốt, ớn lạnh, phát ban và sưng kèm theo đau khớp ở một vài người bệnh do phản ứng của hệ thống miễn dịch. Người bệnh có thể phải nhập viện. Các triệu chứng khởi, mất sau khi ngừng thuốc 1 tháng. Các triệu chứng tái phát khi sử dụng lại cùng 1 thuốc hoặc thuốc ức chế DPP-4 khác đã được ghi nhận trên một vài người bệnh. Nên xem xét ngừng sử dụng các thuốc ức chế DPP-4 nếu gây đau khớp nghiêm trọng.

Phối hợp với các thuốc hạ glucose huyết khác: Thận trọng khi phối hợp sitagliptin với các thuốc thuộc dẫn chất sulfonylurê hoặc insulin vì có thể làm gia tăng nguy cơ hạ glucose huyết. Giám sát chặt chẽ glucose huyết, có thể hiệu chỉnh liều sulfonylurê hoặc insulin khi cần thiết.

Tính an toàn và hiệu lực của thuốc ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác định.

Thời kỳ mang thai

Chưa có đủ dữ liệu về việc sử dụng sitagliptin cho phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính đối với sự sinh sản ở liều cao của sitagliptin. Nguy cơ trên người chưa được rõ ràng. Do thiếu dữ liệu trên người, cần tránh sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Sitagliptin phân bố vào sữa mẹ trên động vật thí nghiệm. Trên người, chưa rõ thuốc có vào được sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, không nên dùng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú trừ khi đã cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)**Thường gặp**

Chuyển hóa: hạ đường huyết.

Thần kinh: đau đầu.

Hô hấp: viêm hầu - mũi - họng.

Ít gặp

Thần kinh: chóng mặt.

Tiêu hóa: táo bón.

Da: ngứa da.

Hiếm gặp

Hệ máu: giảm tiểu cầu.

Chưa xác định được tần suất

Da: Dị ứng bao gồm cả phản ứng phản vệ, bệnh phổi mô kẽ, nôn, viêm tụy cấp, viêm tụy hoại tử, phù mạch, phát ban, mày đay, viêm mạch dưới da, tróc vảy da bao gồm cả hội chứng Stevens-Johnson, bong nước.

Cơ - xương - khớp: đau khớp, đau cơ, đau lưng.

Tiết niệu: suy giảm chức năng thận, suy thận cấp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi nghi ngờ viêm tụy cấp: Biểu hiện đau vùng thượng vị, nôn, buồn nôn, cần làm các xét nghiệm thích hợp (amylase huyết thanh và nước tiểu, tỷ lệ thanh thải amylase/creatinin, điện giải đồ, calci huyết thanh, glucose và lipase), cần ngừng dùng sitagliptin và điều trị hỗ trợ kịp thời.

Khi có các biểu hiện hạ đường huyết quá mức: đói dữ dội, lo lắng, run, đổ mồ hôi, ớn lạnh, chóng mặt, mệt mỏi, nhịp tim nhanh, xây xẩm, mờ mắt, người bệnh cần ngừng dùng thuốc, sử dụng kẹo, nước đường... và có thể cần kiểm tra đường huyết để có điều trị thích hợp.

Khi có các biểu hiện dị ứng da, phù mắt, phù lưỡi, phù môi, cần ngừng dùng thuốc và điều trị hỗ trợ kịp thời.

Liều lượng và cách dùng**Cách dùng**

Liều dùng sitagliptin/metformin hydroclorid trong chế độ điều trị phối hợp cố định sitagliptin/metformin hydroclorid cần điều chỉnh theo từng người bệnh dựa trên chế độ điều trị đang áp dụng, đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp thuốc. Cần hết sức thận trọng khi thay đổi chế độ điều trị vì có thể gây ra thay đổi kiểm soát glucose huyết.

Khi dùng sitagliptin đơn trị liệu, uống thuốc ngày một lần, có thể cùng với bữa ăn hoặc không.

Khi dùng sitagliptin trong chế độ điều trị phối hợp cố định sitagliptin/metformin hydroclorid, uống thuốc phối hợp 2 lần/ngày cùng với bữa ăn, tăng liều từ từ để giảm thiểu ADR trên đường tiêu hóa của metformin hydroclorid.

Nếu quên thuốc, cần phải uống cùng với bữa ăn ngay khi nhớ ra, càng sớm càng tốt và bắt đầu lại lịch uống thuốc. Nếu nhớ ra liều dùng đã quên tại thời điểm liều kế tiếp thì bỏ qua liều đã quên và thực hiện tiếp theo đúng lịch uống thuốc đang có. Không được bù liều đã quên bằng cách nhân đôi liều.

Liều lượng

Người lớn:

Đơn trị liệu sitagliptin: Uống 100 mg, ngày một lần.

Chế độ điều trị phối hợp cố định sitagliptin/metformin hydroclorid:

Với người bệnh chưa sử dụng metformin, liều khởi đầu khi dùng phối hợp cố định là 50 mg sitagliptin và 500 mg metformin hydroclorid, uống 2 lần/ngày, tăng liều từ từ để giảm thiểu ADR trên đường tiêu hóa của metformin hydroclorid.

Với người bệnh chưa được kiểm soát thích đáng đường huyết bằng metformin đơn độc, liều khởi đầu thường dùng của dạng thuốc phối hợp cố định sitagliptin/metformin hydroclorid nên

cung cấp sitagliptin 50 mg, uống 2 lần/ngày (tổng liều 100 mg/ngày) cùng với liều metformin đang sử dụng.

Chế độ điều trị phối hợp sitagliptin và các thuốc chống đái tháo đường đường uống khác hoặc insulin:

Điều trị phối hợp với metformin hydroclorid: Sitagliptin 100 mg, ngày một lần.

Điều trị phối hợp với một sulfonylurê (có hoặc không kèm metformin): Sitagliptin 100 mg, ngày một lần. Có thể cần giảm liều sulfonylurê để giảm thiểu nguy cơ hạ glucose huyết.

Điều trị phối hợp với thiazolidindion (có hoặc không kèm metformin): Sitagliptin 100 mg, ngày một lần.

Điều trị phối hợp với insulin (có hoặc không có kèm metformin): Sitagliptin 100 mg, ngày một lần. Có thể cần giảm liều insulin để giảm thiểu nguy cơ hạ glucose huyết.

Liều giới hạn:

Sitagliptin đơn trị liệu: Liều tối đa 100 mg/ngày.

Phối hợp cố định với metformin hydroclorid: Liều tối đa sitagliptin 100 mg và 2 g metformin hydroclorid/ngày.

Liều dùng trên đối tượng đặc biệt:

Suy gan: Không cần hiệu chỉnh liều đối với người bệnh suy gan nhẹ đến trung bình (điểm Child - Pugh ≤ 9). Tính an toàn và hiệu lực của thuốc trên người bệnh suy gan nặng (điểm Child - Pugh > 9) chưa được thiết lập.

Suy thận:

Sitagliptin đơn trị liệu: Khuyến cáo hiệu chỉnh liều và sử dụng thận trọng trên người bệnh suy thận vừa đến nặng hoặc người bệnh suy thận giai đoạn cuối cần phải thẩm tách máu hoặc thẩm tách phúc mạc. Trên người bệnh suy thận mức độ trung bình (Cl_{cr} từ 30 ml/phút đến dưới 50 ml/phút, nồng độ creatinin huyết thanh trong khoảng trên 1,7 - 3 mg/dl đối với nam hoặc trên 1,5 - 2,5 mg/dl đối với nữ), liều sitagliptin khuyến cáo là 50 mg, ngày một lần. Trên người bệnh suy thận nặng (Cl_{cr} dưới 30 ml/phút, nồng độ creatinin huyết thanh trong khoảng trên 3 mg/dl đối với nam hoặc trên 2,5 mg/dl đối với nữ), liều sitagliptin khuyến cáo là 25 mg, ngày một lần. Người bệnh suy thận giai đoạn cuối cần phải thẩm tách máu hoặc thẩm tách phúc mạc, liều sitagliptin khuyến cáo là 25 mg, ngày một lần. Có thể dùng sitagliptin mà không cần để ý tới thời gian thẩm tách máu.

Chế độ điều trị phối hợp cố định sitagliptin/metformin hydroclorid: Người bệnh suy thận phải hiệu chỉnh liều dùng sitagliptin không nên chuyển sang chế độ điều trị phối hợp cố định sitagliptin/metformin hydroclorid.

Đối với người bệnh cao tuổi: Không cần hiệu chỉnh liều. Cần thận trọng khi lựa chọn liều dùng vì chức năng thận có thể giảm.

Trẻ em dưới 18 tuổi: Không khuyến cáo do chưa đủ bằng chứng, chứng minh hiệu quả và tính an toàn của thuốc.

Tương tác thuốc**Tác động của thuốc khác lên sitagliptin:**

Nghiên cứu *in vitro* cho thấy, enzym CYP3A4 và CYP2C8 có thể tham gia chuyển hóa một phần nhỏ sitagliptin và có vai trò khiêm tốn trong thanh thải sitagliptin. Ở người bệnh suy thận nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối, quá trình chuyển hóa sitagliptin qua CYP3A4 và CYP2C8 có thể tăng lên. Do đó các chất ức chế mạnh CYP3A4 (như ketoconazol, itraconazol, ritonavir, clarithromycin) có thể ảnh hưởng tới dược động học của sitagliptin ở người bệnh suy thận nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối. Tuy nhiên, ảnh hưởng của chất ức chế mạnh CYP3A4 trên người bệnh suy thận chưa được nghiên cứu trên lâm sàng.

Nghiên cứu *in vitro* cho thấy, sitagliptin là cơ chất của p-glycoprotein và OAT3 (organic anion transporter-3). Quá trình vận chuyển sitagliptin nhờ hệ OAT3 bị ức chế bởi probenecid, tuy nhiên tương

tác thuốc này ít có ý nghĩa trên lâm sàng.

Tác động của sitagliptin lên các thuốc khác:

Sitagliptin làm tăng nồng độ trong huyết tương của digoxin. Không cần hiệu chỉnh liều với digoxin. Tuy nhiên, cần thận trọng khi phối hợp trên người bệnh có nguy cơ ngộ độc digoxin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở những người tình nguyện khỏe mạnh, liều duy nhất lên đến 800 mg sitagliptin đã được sử dụng. Kéo dài nhẹ khoảng QTc được quan sát thấy trong một nghiên cứu sử dụng liều 800 mg, nhưng không có ý nghĩa lâm sàng. Không có dữ liệu về việc sử dụng liều cao hơn 800 mg.

Xử trí: Trong trường hợp quá liều sitagliptin, cần sử dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ như loại bỏ chất chưa được hấp thu từ đường tiêu hóa, theo dõi lâm sàng (bao gồm điện tâm đồ). Sitagliptin chỉ được thải trừ một lượng nhỏ sau lọc máu. Trong các nghiên cứu lâm sàng, khoảng 13,5% liều sitagliptin sử dụng được loại bỏ sau 3 đến 4 giờ lọc máu. Lọc máu kéo dài có thể được xem xét phụ thuộc vào tình trạng lâm sàng của người bệnh. Không rõ sitagliptin có thể được loại bỏ bằng thẩm phân phúc mạc hay không.

Cập nhật lần cuối: 2021.

SOFOSBUVIR

Tên chung quốc tế: Sofosbuvir.

Mã ATC: J05AP08.

Loại thuốc: Thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 200 mg, 400 mg.

Thuốc cốm: 150 mg, 200 mg.

Được lực học

Sofosbuvir là một chất ức chế pan-genotypic RNA polymerase phụ thuộc NS5B RNA của virus viêm gan C (HCV), chất này cần thiết cho sự sao chép của virus. Sofosbuvir là tiền chất nucleotid, sau khi uống sẽ trải qua quá trình chuyển hóa nội bào để tạo thành triphosphat tương tự uridin có hoạt tính được lý (GS-461203), chất này có thể được kết hợp vào HCV RNA bởi NS5B polymerase và hoạt động như một chất kết thúc chuỗi. Trong ống nghiệm, GS-461203 ức chế hoạt động polymerase của NS5B tái tổ hợp từ HCV kiểu gen 1b, 2a, 3a và 4a với giá trị nồng độ ức chế 50% (IC50) nằm trong khoảng từ 0,7 - 2,6 µM. GS-461203 (chất chuyển hóa có hoạt tính của sofosbuvir) không phải là chất ức chế DNA và RNA polymerase của người cũng như không phải là chất ức chế RNA polymerase của ty thể.

Được động học

Sofosbuvir là tiền chất nucleotid có phổ chuyển hóa rộng. Chất chuyển hóa có hoạt tính được hình thành trong tế bào gan và không được quan sát thấy trong huyết tương. Chất chuyển hóa chủ yếu là GS-331007, không có hoạt tính.

Hấp thu: Sau khi uống, sofosbuvir được hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khoảng 0,5 - 2 giờ, không phụ thuộc vào liều lượng. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của GS-331007 được quan sát thấy trong khoảng từ 2 - 4 giờ sau khi uống. Sử dụng sofosbuvir với bữa ăn giàu chất béo làm giảm tốc độ hấp thu. Mức độ tiếp xúc của GS-331007 không bị ảnh hưởng bởi bữa ăn giàu chất béo.

Phân bố: Sofosbuvir liên kết khoảng 85% protein huyết tương người (dữ liệu *ex vivo*) và liên kết độc lập với nồng độ thuốc từ khoảng 1 - 20 microgam/ml. GS-331007 rất ít liên kết với protein

huyết tương người. Sau một liều 400 mg duy nhất [14 C]-sofosbuvir ở những người khỏe mạnh, tỷ lệ giữa máu và huyết tương của 14 C-phóng xạ là khoảng 0,7.

Chuyển hóa: Sofosbuvir được chuyển hóa ở gan để tạo thành triphosphat tương tự nucleosid GS-461203 có hoạt tính. Con đường kích hoạt chuyển hóa bao gồm quá trình thủy phân tuần tự của gốc carboxyl ester được xúc tác bởi cathepsin A (CatA) hoặc carboxylesterase 1 (CES1) và phân cắt phosphoramidat bởi protein liên kết với nucleotid bộ ba histidin 1 (HINT1), tiếp theo là sự phosphoryl hóa bởi con đường sinh tổng hợp pyrimidin nucleotid. Dephosphoryl hóa dẫn đến sự hình thành chất chuyển hóa nucleosid GS-331007 không có hoạt tính kháng HCV *in vitro*. Sofosbuvir và GS-331007 không phải là cơ chất hoặc chất ức chế các enzym UGT1A1 hoặc CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 và CYP2D6. Sau một liều uống 400 mg duy nhất [14 C]-sofosbuvir, sofosbuvir và GS-331007 chiếm tương ứng khoảng 4% và lớn hơn 90% lượng thuốc trong cơ thể (tổng AUC được điều chỉnh theo trọng lượng phân tử của sofosbuvir và các chất chuyển hóa của nó).

Thải trừ: GS-331007 thải trừ chủ yếu qua thận. Phần lớn liều sofosbuvir được thải trừ trong nước tiểu là GS-331007 (78%) trong khi 3,5% được thải trừ dưới dạng sofosbuvir. Nửa đời thải trừ trung bình của sofosbuvir và GS-331007 lần lượt là 0,4 và 27 giờ.

Tuyến tính/không tuyến tính: Mức độ tuyến tính về liều lượng của sofosbuvir và chất chuyển hóa chính GS-331007 được đánh giá ở những người khỏe mạnh nhịn ăn. AUC của sofosbuvir và GS-331007 gần tỷ lệ với liều lượng trong phạm vi liều từ 200 mg đến 400 mg.

Đối tượng đặc biệt:

Người già: Tuổi không có ảnh hưởng lâm sàng liên quan đến việc tiếp xúc với sofosbuvir và GS-331007.

Giới tính và chủng tộc: Không có sự khác biệt về dược động học có liên quan về mặt lâm sàng do giới tính hoặc chủng tộc đã được xác định đối với sofosbuvir và GS-331007.

Suy gan: Xơ gan không có ảnh hưởng lâm sàng liên quan đến việc tiếp xúc với sofosbuvir và GS-331007. Không cần điều chỉnh liều sofosbuvir được khuyến cáo cho bệnh nhân suy gan nhẹ, trung bình và nặng.

Suy thận: GS-331007 được loại bỏ hiệu quả bằng thẩm tách máu với hệ số chiết xuất xấp xỉ 53%. Sau một liều sofosbuvir 400 mg duy nhất, thẩm phân máu trong 4 giờ đã loại bỏ 18% liều sofosbuvir được sử dụng.

Trẻ em: Dược động học ở trẻ em > 3 tuổi tương tự người lớn. Dược động học của sofosbuvir và GS-331007 chưa được thiết lập ở trẻ em < 3 tuổi.

Chỉ định

Người lớn: Sofosbuvir được chỉ định kết hợp với các thuốc khác để điều trị viêm gan C mạn tính có kiểu gen 1, 2, 3, hoặc 4 ở bệnh nhân người lớn không kèm theo xơ gan hoặc kèm theo xơ gan còn bù.

Trẻ em: Sofosbuvir được chỉ định kết hợp với thuốc khác để điều trị viêm gan C mạn tính kiểu gen 2 hoặc 3 ở bệnh nhân trẻ em từ 3 tuổi trở lên không kèm theo xơ gan hoặc kèm theo xơ gan còn bù.

Chống chỉ định

Quá mẫn với sofosbuvir.

Không sử dụng đồng thời sofosbuvir với các chất gây cảm ứng mạnh P-glycoprotein trong ruột như carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampicin và có St. John do có thể làm giảm tác dụng của sofosbuvir.