

Rx – Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



SITALEE 25

SITALEE 50

SITALEE 100

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

SITALEE 25: Mỗi viên có chứa:

Thành phần được chất: Sitagliptin (dưới dạng Sitagliptin phosphat monohydrat 32,12 mg)25 mg

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể PH-102, dibasic calci phosphat, croscarmellose natri, colloidal silica anhydrous, magnesi stearat, Opadry II Pink [85F540550] (Polyvinyl alcohol, titan dioxit, polyethylen glycol, talc, oxyd sắt vàng, oxyd sắt đỏ).

SITALEE 50: Mỗi viên có chứa:

Thành phần được chất: Sitagliptin (dưới dạng Sitagliptin phosphat monohydrat 64,24 mg)50 mg

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể PH-102, dibasic calci phosphat, croscarmellose natri, colloidal silica anhydrous, magnesi stearat, Opadry II Beige [85F570211] (Polyvinyl alcohol, titan dioxit, polyethylen glycol, talc, oxyd sắt vàng, oxyd sắt đỏ).

SITALEE 100: Mỗi viên có chứa:

Thành phần được chất: Sitagliptin (dưới dạng Sitagliptin phosphat monohydrat 128,48 mg) .. 100 mg

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể PH-102, dibasic calci phosphat, croscarmellose natri, colloidal silica anhydrous, magnesi stearat, Opadry II Beige [85F570147] (Polyvinyl alcohol, titan dioxit, polyethylen glycol, talc, oxyd sắt vàng, oxyd sắt đỏ).

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim.

SITALEE 25:

Viên nén bao phim hình tròn, màu hồng, hai mặt lõm và trơn.

SITALEE 50:

Viên nén bao phim hình tròn, màu be nhạt, hai mặt lõm và trơn.

SITALEE 100:

Viên nén bao phim hình tròn, màu be, hai mặt lõm và trơn.

CHỈ ĐỊNH

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

Liệu pháp đơn trị:

Ở những bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ chỉ bằng chế độ ăn kiêng và vận động thể lực và ở những bệnh nhân không phù hợp với metformin do chống chỉ định hoặc không dung nạp.

Liệu pháp kết hợp 2 thuốc trong phối hợp với:

- Metformin khi metformin đơn trị liệu cùng chế độ ăn kiêng và vận động thể lực không kiểm soát được đường huyết đầy đủ.

- Một *sulfonylurea* khi chế độ ăn kiêng và vận động thể lực cộng với liều dung nạp tối đa của *sulfonylurea* không kiểm soát được đường huyết đầy đủ và khi *metformin* không phù hợp do chống chỉ định hoặc không dung nạp.

- Một chất chủ vận *PPAR γ* (như nhóm *thiazolidinedion*) khi việc sử dụng một chất chủ vận *PPAR γ* là phù hợp và khi chế độ ăn kiêng và vận động thể lực cộng với chất chủ vận *PPAR γ* đơn trị liệu không kiểm soát được đường huyết đầy đủ.

Liệu pháp kết hợp 3 thuốc trong phối hợp với:

- Một *sulfonylurea* và *metformin* khi chế độ ăn kiêng và vận động thể lực cộng với liệu pháp kết hợp 2 thuốc trong phối hợp với các thuốc này không kiểm soát được đường huyết đầy đủ.

- Một chất chủ vận *PPAR γ* và *metformin* khi việc sử dụng một chất chủ vận *PPAR γ* là phù hợp và khi chế độ ăn kiêng và vận động thể lực cộng với liệu pháp kết hợp 2 thuốc trong phối hợp với các thuốc này không kiểm soát được đường huyết đầy đủ.

Sitagliptin cũng được chỉ định hỗ trợ cho insulin (có hoặc không có *metformin*) khi chế độ ăn kiêng và vận động thể lực cộng với liều insulin ổn định không kiểm soát được đường huyết đầy đủ.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Dùng đường uống, có thể uống thuốc cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Liều sitagliptin khuyến cáo là 100 mg ngày 1 lần khi dùng đơn trị liệu hoặc kết hợp.

Khi sử dụng kết hợp với *metformin* và/hoặc chất chủ vận *PPAR γ* , nên duy trì liều *metformin* và/hoặc chất chủ vận *PPAR γ* và dùng sitagliptin đồng thời.

Khi sử dụng sitagliptin kết hợp với một *sulfonylurea* hoặc với insulin, có thể xem xét giảm liều *sulfonylurea* hoặc insulin để giảm nguy cơ hạ đường huyết (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

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

Nhóm dân số đặc biệt:

Suy thận:

Khi cân nhắc sử dụng sitagliptin kết hợp với một thuốc điều trị đái tháo đường khác, cần kiểm tra các điều kiện sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy thận.

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

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

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

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

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

Suy gan:

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Sitagliptin chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan nặng và cần thận trọng.

Tuy nhiên, vì 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 được sử dụng ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến 17 tuổi vì không đủ tính hiệu quả. Sitagliptin chưa được nghiên cứu ở bệnh nhi dưới 10 tuổi.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng thuốc ở bệnh nhân quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc (xem phần *Cảnh báo và thận trọng* và *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

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

Viêm tụy cấp:

Sử dụng thuốc ức chế DPP-4 có liên quan đến nguy cơ phát triển viêm tụy cấp. Nên cho bệnh nhân biết triệu chứng đặc trưng của viêm tụy cấp là đau bụng dữ dội và liên tục. Viêm tụy được ghi nhận hồi phục sau khi ngưng dùng sitagliptin (có hoặc không có điều trị hỗ trợ), nhưng rất hiếm trường hợp viêm tụy hoại tử hoặc xuất huyết và/hoặc tử vong đã được báo cáo. Nếu nghi ngờ viêm tụy, nên ngưng dùng sitagliptin và các thuốc khác có thể liên quan; nếu xác nhận bị viêm tụy cấp, không nên sử dụng lại sitagliptin. Cần thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử viêm tụy.

Hạ đường huyết khi dùng kết hợp với các thuốc chống tăng 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 và/hoặc chất chủ vận PPAR γ), tỷ lệ các báo cáo hạ đường huyết khi dùng sitagliptin tương tự như ở bệnh nhân dùng giả dược. Giống như các thuốc trị tăng đường huyết khác, đã quan sát thấy hạ đường huyết khi dùng sitagliptin kết hợp với insulin hoặc sulfonylurea hạ đường huyết. Do đó, để giảm nguy cơ hạ đường huyết do sulfonylurea và insulin, có thể xem xét giảm liều sulfonylurea 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 có bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) cần thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc. Khi cân nhắc sử dụng sitagliptin kết hợp với một thuốc điều trị đái tháo đường khác, cần kiểm tra các điều kiện sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy thận.

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. Các phản ứng này bắt đầu xuất hiện trong 3 tháng đầu sau khi bắt đầu điều trị với sitagliptin, với vài báo cáo xảy ra sau liều đầu tiên. Nếu nghi ngờ có phản ứng quá mẫn, phải ngưng dùng sitagliptin, đánh giá các nguyên nhân tiềm tàng khác và bắt đầu các trị liệu thay thế về bệnh đái tháo đường.

Bóng nước Pemphigoid:

Đã có báo cáo hậu mẫn về các trường hợp bị bóng nước pemphigoid đối với thuốc ức chế DPP-4 bao gồm sitagliptin. Nếu nghi ngờ bóng nước pemphigoid, nên ngừng dùng sitagliptin và chuyển đến bác sĩ da liễu để được chẩn đoán và điều trị thích hợp.

Tá dược:

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

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

Phụ nữ có thai:

Không có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng sitagliptin ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản ở liều cao. Các nghiên cứu về độc tính sinh sản cho thấy tỷ lệ dị tật xương sườn của thai nhi (mất xương sườn, thiếu sản và xương gợn sóng) tăng nhẹ ở chuột ở mức phơi nhiễm toàn thân cao hơn 29 lần mức phơi nhiễm ở người. Ở thỏ, độc tính đối với con mẹ được thấy ở nồng độ cao hơn 29 lần so với mức phơi nhiễm ở người.

Những nguy cơ tiềm ẩn cho con người là không xác định. Do thiếu dữ liệu trên người, không khuyến cáo sử dụng sitagliptin trong thai kỳ.

Phụ nữ cho con bú:

Vẫn chưa biết rõ sitagliptin có bài tiết vào sữa người hay không. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy sitagliptin có bài tiết qua sữa. 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 tác động của sitagliptin đối với khả năng sinh sản của giống đực và giống cái. Thiếu dữ liệu trên người.

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 vận hành máy móc, cần lưu ý rằng có thể xảy ra tình trạng chóng mặt và buồn ngủ đã được báo cáo.

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

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc:

Tác dụng của các thuốc khác lên sitagliptin:

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

Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng enzym chính chịu trách nhiệm chuyển hóa hạn chế sitagliptin là CYP3A4, với sự đóng góp của CYP2C8. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, sự chuyển hóa, bao gồm cả qua CYP3A4, chỉ đóng một vai trò nhỏ trong việc thanh thải sitagliptin. Chuyển hóa có thể đóng vai trò quan trọng hơn trong việc thải trừ sitagliptin ở bệnh nhân suy thận nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD). Vì lý do này, các chất ức chế CYP3A4 mạnh (như ketoconazol, itraconazol, ritonavir, clarithromycin) có thể làm thay đổi dược động học của sitagliptin ở bệnh nhân suy thận nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối. Tác dụng của thuốc ức chế CYP3A4 mạnh trên bệnh nhân suy thận chưa được đánh giá trong một 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 xảy ra các tương tác có ý nghĩa lâm sàng được coi là thấp. Việc sử dụng đồng thời với các chất ức chế OAT3 chưa được đánh giá *in vivo*.

Metformin:

Dùng đồng thời nhiều liều metformin 1000 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 típ 2.

Ciclosporin:

Một nghiên cứu đã được tiến hành để đánh giá tác động của ciclosporin, một chất ức chế mạnh p-glycoprotein lên dược động học của sitagliptin. Dùng đồng thời một liều uống sitagliptin 100 mg và một liều uống ciclosporin 600 mg làm tăng AUC và C_{max} của sitagliptin lần lượt khoảng 29% và 68%. Những thay đổi về dược động học của sitagliptin 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.

Tác dụng của sitagliptin lên các thuốc khác:

Digoxin:

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

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, glyburid, simvastatin, rosiglitazon, warfarin hoặc thuốc tránh thai đường uống, dựa trên 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). Sitagliptin có thể là chất ức chế yếu p-glycoprotein *in vivo*.

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

Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng bao gồm viêm tụy và các phản ứng quá mẫn đã được báo cáo. Hạ đường huyết đã được báo cáo khi dùng kết hợp với sulfonylurea (4,7% - 13,8%) và insulin (9,6%) (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Các phản ứng bất lợi được liệt kê dưới đây theo hệ cơ quan và tần suất. Tần suất được xác định như sau: Rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$); rất hiếm gặp ($< 1/10000$) và chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có).

Tần suất các phản ứng bất lợi được xác định từ các nghiên cứu lâm sàng đơn trị liệu sitagliptin có đối chứng với giả dược và từ kinh nghiệm hậu mãi

Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Rối loạn máu và hệ bạch huyết Giảm tiểu cầu	Hiếm gặp
Rối loạn hệ miễn dịch Các phản ứng quá mẫn bao gồm phản ứng phản vệ ^{*,†}	Chưa biết
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng Hạ đường huyết [†]	Thường gặp
Rối loạn hệ thần kinh Đau đầu Chóng mặt	Thường gặp Ít gặp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất Bệnh phổi kẽ [*]	Chưa biết
Rối loạn tiêu hóa	

Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Táo bón Nôn mửa* Viêm tụy cấp*,++ Viêm tụy xuất huyết và hoại tử gây tử vong và không gây tử vong*,+	Ít gặp Chưa biết Chưa biết Chưa biết
Rối loạn da và mô dưới da Ngứa* Phù mạch*,+ Phát ban*,+ Mày đay*,+ Viêm mạch da*,+ Tình trạng da bong tróc bao gồm hội chứng Stevens-Johnson*,+ Bóng nước dạng pemphigoid*	Ít gặp Chưa biết Chưa biết Chưa biết Chưa biết Chưa biết Chưa biết
Rối loạn cơ xương và mô liên kết Đau khớp* Đau cơ* Đau lưng* Bệnh khớp*	Chưa biết Chưa biết Chưa biết Chưa biết
Rối loạn thận và tiết niệu Suy giảm chức năng thận* Suy thận cấp*	Chưa biết Chưa biết

* Các phản ứng bất lợi được xác định qua giám sát hậu mãi.

+ Xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*.

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

Mô tả một số tác dụng không mong muốn chọn lọc:

Ngoài các tác dụng không mong muốn liên quan đến thuốc được mô tả ở trên, các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo bất kể mối quan hệ nhân quả với thuốc và xảy ra ở ít nhất 5% và nhiều hơn ở bệnh nhân đang điều trị với sitagliptin bao gồm nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và viêm mũi họng. Các tác dụng không mong muốn bổ sung sau đây đã được báo cáo bất kể mối quan hệ nhân quả với thuốc và xảy ra thường xuyên hơn ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin (dưới 5%, nhưng tỷ lệ xảy ra với sitagliptin cao hơn 0,5% so với nhóm đối chứng) bao gồm viêm xương khớp và đau ở chi. Một số tác dụng không mong muốn được quan sát thấy thường xuyên hơn ở các nghiên cứu sử dụng sitagliptin với các thuốc điều trị đái tháo đường khác hơn so với các nghiên cứu sử dụng sitagliptin đơn trị liệu. Bao gồm hạ đường huyết (tần suất rất thường gặp khi dùng kết hợp với sulfonilurea và metformin), cúm (thường gặp khi dùng với insulin (có hoặc không có metformin), buồn nôn và nôn (thường gặp khi dùng với metformin), đầy hơi (thường gặp khi dùng với metformin hoặc pioglitazon), táo bón (thường gặp khi dùng kết hợp với sulfonilurea và metformin), phù ngoại biên (thường gặp khi dùng với pioglitazon hoặc phối hợp với pioglitazon và metformin) và tiêu chảy (ít gặp khi dùng với metformin).

Nghiên cứu TECOS đánh giá tính an toàn trên tim mạch:

Nghiên cứu đánh giá kết cục trên tim mạch của sitagliptin (TECOS) tiến hành trên 7332 bệnh nhân điều trị với sitagliptin, 100 mg mỗi ngày (hoặc 50 mg mỗi ngày nếu tốc độ lọc cầu thận ước tính $eGFR \geq 30$ và < 50 mL/phút/1,73m²) và 7339 bệnh nhân dùng giả dược trong quần thể có ý định điều trị. Cả hai trị liệu được thêm vào chế độ chăm sóc thông thường nhằm kiểm soát mức HbA1c theo tiêu chuẩn khu vực và các yếu tố nguy cơ trên tim mạch. Tần suất các tác dụng không

mong muốn nghiêm trọng ở những bệnh nhân điều trị với sitagliptin tương tự như bệnh nhân dùng giả dược.

Trong quần thể có ý định điều trị, trong số những bệnh nhân đang sử dụng insulin và/hoặc một sulfonilurea, tỷ lệ hạ đường huyết nặng là 2,7% ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 2,5% ở bệnh nhân dùng giả dược; trong số các bệnh nhân đang không sử dụng insulin và/hoặc một sulfonilurea, tỷ lệ hạ đường huyết nặng là 1,0% ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 0,7% ở bệnh nhân dùng giả dược. Tần suất biến chứng viêm tụy đã được xác nhận là 0,3% ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 0,2% ở bệnh nhân dùng giả dược.

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Trong những thử nghiệm lâm sàng trên người khỏe mạnh có đối chứng, 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, 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 thông thường 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 phân vừa phải. Trong các 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 loại bỏ được sitagliptin hay không.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống đái tháo đường, nhóm ức chế Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4)

Mã ATC: A10BH01

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 type 2 bằng cách làm tăng nồng độ các hormon incretin thể hoạt động. Các hormon incretin bao gồm peptid giống glucagon 1 (GLP-1) và polypeptid kích thích tiết insulin phụ thuộc vào glucose (GIP), được phóng thích từ ruột suốt ngày và tăng nồng độ đáp ứng với bữa ăn. Các hormon 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 ở các mô hình động vật bị đái tháo đường type 2 đã làm cải thiện đáp ứng của tế bào beta đối với glucose và kích thích sinh tổng hợp và phóng thích insulin. Sự hấp thu và sử dụng glucose tại mô gia tăng khi nồng độ insulin cao hơn. Ngoài ra, GLP-1 làm giảm tiết glucagon từ tế bào alpha tuyến tụy. Nồng độ glucagon giảm cùng với nồng độ insulin cao hơn dẫn đến giảm sản xuất glucose tại gan, gây giảm nồng độ glucose trong máu. Các tác dụng này của GLP-1 và GIP phụ thuộc vào glucose, vì vậy khi nồng độ glucose trong máu thấp, sự kích thích phóng thích insulin và ức chế tiết glucagon do GLP-1 không xảy ra. Đối với cả hai GLP-1 và GIP, khi nồng độ glucose cao hơn mức bình thường thì sự kích thích phóng thích insulin gia tăng. Hơn nữa, GLP-1 không làm suy giảm đáp ứng bình thường của glucagon đối với tình trạng đường huyết thấp. Hoạt tính của GLP-1 và GIP bị hạn chế bởi enzym DPP-4, đây là enzym nhanh chóng thủy phân các hormon incretin thành các chất không hoạt tính. Sitagliptin ngăn ngừa DPP-4 thủy

phân các hormon incretin, do đó làm tăng nồng độ các dạng hoạt động 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 típ 2 có tình trạng tăng đường huyết, sự thay đổi nồng độ insulin và glucagon này dẫn đến giảm nồng độ hemoglobin A1c (HbA1c) và nồng độ glucose lúc đói và sau khi ăn. Cơ chế phụ thuộc vào glucose này khác biệt với cơ chế tác dụng của các sulfonylurea hạ đường huyết; các sulfonylurea 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 típ 2 và ở đối tượng bình thường. Sitagliptin là một chất ức chế mạnh, chọn lọc cao trên enzym DPP-4 và không ức chế các enzym liên quan gần là DPP-8 hoặc DPP-9 ở các nồng độ điều trị.

Trong một nghiên cứu kéo dài hai ngày ở những đối tượng khỏe mạnh, sitagliptin đơn trị làm tăng nồng độ GLP-1 có hoạt tính, trong khi metformin đơn trị làm tăng nồng độ GLP-1 có hoạt tính và cả tổng nồng độ GLP-1 ở mức độ tương đương. Dùng đồng thời sitagliptin và metformin có tác dụng cộng hợp lên nồng độ GLP-1 có hoạt tính. Trong đó, sitagliptin chứ không phải metformin làm tăng nồng độ GIP có hoạt tính.

Trẻ em:

Một nghiên cứu mù đôi, kéo dài 54 tuần đã được thực hiện để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của sitagliptin 100 mg một lần mỗi ngày ở bệnh nhi (10 đến 17 tuổi) mắc bệnh đái tháo đường típ 2 không điều trị chống tăng đường huyết trong ít nhất 12 tuần (với HbA1c 6,5% - 10%) hoặc đang điều trị insulin ổn định trong ít nhất 12 tuần (với HbA1c 7% - 10%). Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng sitagliptin 100 mg một lần mỗi ngày hoặc giả dược trong 20 tuần.

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% (95% CI: - 0,7, 0,3). Xem phần *Cách dùng, liều dùng*.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu:

Ở đối tượng khỏe mạnh dùng 1 liều uống 100 mg, sitagliptin được hấp thu nhanh chóng đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max}) sau 1 - 4 giờ sau khi uống thuốc, AUC huyết tương trung bình của sitagliptin là 8,52 μ M/giờ, C_{max} là 950 nM. Sinh khả dụng tuyệt đối của sitagliptin khoảng 87%. Do uống thuốc trong bữa ăn có nhiều chất béo không ảnh hưởng lên dược động học của sitagliptin dùng cùng lúc, nên có thể dùng sitagliptin cùng hoặc không cùng với thức ăn (lúc bụng no hoặc bụng đói). AUC của sitagliptin trong huyết tương gia tăng tương ứng theo liều dùng. Tỷ lệ với liều chưa được thiết lập đối với C_{max} và C_{24h} (C_{max} tăng theo tỷ lệ lớn hơn với liều và C_{24h} giờ tăng ít hơn theo 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 đào thải chủ yếu trong nước tiểu ở dạng không đổi và một phần nhỏ qua đường chuyển hóa. Gần 79% sitagliptin được thải trong nước tiểu ở dạng không đổi.

Sau khi uống 1 liều sitagliptin có đánh dấu [^{14} C], khoảng 16% chất có tính phóng xạ là các chất chuyển hóa của sitagliptin. 6 chất chuyển hóa 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 enzym chủ yếu chịu trách nhiệm cho sự chuyển hóa hạn chế của sitagliptin là CYP3A4, với sự đóng góp của CYP2C8.

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

Thải trừ:

Sau khi các đối tượng khỏe mạnh uống 1 liều sitagliptin [^{14}C], 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 xấp xỉ 12,4 giờ. Sitagliptin chỉ tích lũy tối thiểu khi dùng nhiều liều. Độ 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 vận chuyển anion hữu cơ 3 ở người (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, 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. Sitagliptin không phải là chất nền cho các chất vận chuyển OCT2 hoặc OAT1 hoặc PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptin không ức chế sự vận chuyển qua trung gian OAT3 ($\text{IC}_{50} = 160 \mu\text{M}$) hoặc p-glycoprotein (lên đến $250 \mu\text{M}$) ở nồng độ trong huyết tương phù hợp cho mục đích điều trị. Trong một nghiên cứu lâm sàng, sitagliptin có ảnh hưởng nhỏ đến nồng độ digoxin trong huyết tương cho thấy sitagliptin có thể là chất ức chế yếu p-glycoprotein.

Các đặc tính ở bệnh nhân:

Dược động học của sitagliptin nhìn chung tương tự nhau ở người khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường type 2.

Suy thận:

Một nghiên cứu liều đơn, nhãn 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 nhóm chứng khỏe mạnh bình thường. Nghiên cứu này gồm các bệnh nhân phân loại suy thận mức độ nhẹ, trung bình và nặng, cũng như các bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối đang thẩm phân máu. Ngoài ra, ảnh hưởng của suy thận trên dược động học của sitagliptin ở bệnh nhân bị đái tháo đường type 2 và suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng (bao gồm cả bệnh thận giai đoạn cuối) đã được đánh giá bằng các phân tích dược động học theo dân số.

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

AUC của sitagliptin trong huyết tương đã tăng khoảng 2 lần ở bệnh nhân suy thận trung bình ($\text{GFR} \geq 30 \text{ mL/phút}$ đến $< 45 \text{ mL/phút}$) và tăng khoảng 4 lần ở bệnh nhân suy thận nặng ($\text{GFR} < 30 \text{ mL/phút}$), bao gồm bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối 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 $\text{GFR} < 45 \text{ mL/phút}$ (xem phần *Cách dùng, liều dùng*).

Suy gan:

Không cần điều chỉnh liều sitagliptin đối với bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (điểm số Child-Pugh ≤ 9). Không có kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân bị suy gan nặng (điểm số Child-Pugh > 9).

Tuy nhiên, vì sitagliptin 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:

Dược động học của sitagliptin (liều đơn 50 mg, 100 mg hoặc 200 mg) đã được nghiên cứu ở bệnh nhi (10 đến 17 tuổi) mắc bệnh đái tháo đường týp 2. Ở nhóm đối tượng này, AUC trong huyết tương điều chỉnh theo liều của sitagliptin thấp hơn khoảng 18% so với bệnh nhân người lớn mắc bệnh đái tháo đường týp 2 dùng liều 100 mg. Sự khác biệt không có ý nghĩa lâm sàng so với bệnh nhân người lớn dựa trên mối quan hệ PK/PD không đổi giữa liều 50 mg và 100 mg. Chưa có nghiên cứu nào về sitagliptin được thực hiện ở bệnh nhi < 10 tuổi.

Các đặc tính khác:

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

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

SITALEE 25

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

SITALEE 50

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

SITALEE 100

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C. Bảo quản trong bao bì gốc để tránh ẩm.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

NSX.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

LEE PHARMA LIMITED

Plot No.: V, Phase-II, VSEZ, Duvvada, Sabbavaram (M), Visakhapatnam District, Andhra Pradesh, 530049, Ấn Độ.

