https://trungtamthuoc.com/

Rx- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

1. TÊN THUỐC: SITAMED 50

2. CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC

Không dùng quá liều chỉ định

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

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

3. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Thành phần hoạt chất: Mỗi viên nén bao phim chứa:

Sitagliptin (dạng Sitagliptin phosphat): 50 mg

Thành phần tá dược: Avicel 102, Dicalci phosphat, Disolcel (croscarmellos natri), Magnesi stearate, HPMC E15, PEG 6000, Talc, Titan dioxyd, Sắt đỏ oxyd, Sắt vàng oxyd, Ethanol 96%, Nước tinh khiết.

4. DẠNG BÀO CHẾ:

Viên nén bao phim hình trụ tròn, màu cam, thành và cạnh viên lành lặn.

5. CHỈ ĐỊNH:

SITAMED 50 được chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 để cải thiện kiểm soát đường huyết

Đơn trị liệu

SITAMED 50 được chỉ định ở những bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ bằng chế độ ăn kiêng và tập thể dục đơn thuần, và ở những bệnh nhân không dung nạp hoặc chống chỉ định với metformin.

Kết hợp với Metformin

SITAMED 50 được chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường týp 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 hợp.

Kết hợp với một sulfamid hạ đường huyết

SITAMED 50 được chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 để cải thiện kiểm soát đường huyết bằng cách kết hợp với sulfamid hạ đường huyết đơn trị liệu cùng chế độ ăn kiêng và vận động thể lực không kiểm soát được đường huyết thích hợp.

Kết hợp với chất chủ vận PPARγ

SITAMED 50 được chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 để cải thiện kiểm soát đường huyết bằng cách kết hợp với chất chủ vận PPARγ (như nhóm thiazolidinediones) khi chất đồng vận PPARγ đơn trị liệu cùng chế độ ăn kiêng và vận động thể lực không kiểm soát được đường huyết thích hợp.

https://trungtamthuoc.com/

Kết hợp với Metformin và một sulfamide hạ đường huyết

SITAMED 50 được chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 để cải thiện kiểm soát đường huyết bằng cách kết hợp với metformin và một sulfamide hạ đường huyết khi hai loại thuốc này cùng chế độ ăn kiêng và vận động thể lực không kiểm soát được đường huyết thích hợp.

Kết hợp với Metformin và một chất chủ vận PPARγ

SITAMED 50 được chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 để cải thiện kiểm soát đường huyết bằng cách kết hợp với metformin và một chất chủ vận *PPARγ* (như thiazolidinediones) khi hai loại thuốc này cùng chế độ ăn kiêng và vận động thể lực không kiểm soát được đường huyết thích hợp.

Kết hợp với Insulin

SITAMED 50 được chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 như một liệu pháp hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng và vận động thể lực để cải thiện kiểm soát đường huyết khi dùng kết hợp với insulin (cùng hoặc không cùng metformin).

6. LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:

Có thể uống Sitamed 50 cùng hoặc không cùng với bữa ăn.

Liều sitagliptin khuyến cáo là 100 mg một lần mỗi ngày khi dùng như đơn trị liệu hoặc kết hợp với metformin, sulfamide hạ đường huyết, insulin (cùng hoặc không cùng metformin), chất chủ vận PPARγ (như thiazolidinediones), hoặc metformin cùng sulfamide hạ đường huyết hoặc có thể dùng metformin cùng chất chủ vận PPARγ.

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 sitagliptin được sử dụng kết hợp với sulphonylurea hoặc với insulin: Cần xem xét giảm liều sulphonylurea hoặc insulin để 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.

Liều dùng trên đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận:

Khuyến cáo hiệu chỉnh liều và sử dụng thận trọng trên bệnh nhân suy thận vừa đến nặng hoặc người bệnh suy thận giai đoạn cuối cần phải thẩm tách máu hoặc thẩm tách phúc mạc.

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

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

https://trungtamthuoc.com/

Đối với bệnh nhân suy thận vừa (GFR ≥ 30 đến <45 mL / phút), liều Sitagliptin là 50 mg mỗi ngày một lần.

Đối với bệnh nhân suy thận nặng (GFR ≥ 15 đến <30 mL / phút) hoặc bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) (GFR <15 mL / phút), bao gồm cả những người cần chạy thận nhân tạo hoặc lọc màng bụng, liều Sitagliptin là 25 mg mỗi ngày một lần. Điều trị có thể được thực hiện mà không liên quan đến thời gian lọc máu.

Bệnh nhân suy gan:

Không cần hiệu chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Tính an toàn và hiệu lực của thuốc trên bệnh nhân suy gan nặng chưa được thiết lập.

Sitagliptin chủ yếu được loại bỏ qua thận, nên suy gan nặng sẽ không ảnh hưởng đến dược động học của sitagliptin.

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 hiệu chỉnh liều theo độ tuổi. Bệnh nhân cao tuổi có nhiều khả năng suy thận hơn; như các bệnh nhân khác, có thể cần điều chỉnh liều khi có suy thận.

Trẻ em:

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

7. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Mẫn cảm với sitagliptin và bất kỳ thành phần nào của thuốc.

8. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

- Phải thận trọng khi dùng thuốc ức chế ACE ban đầu cho người đang dùng thuốc lợi tiểu vì có thể bị tụt huyết áp.

- Người có bệnh mạch máu ngoại biên hoặc xơ vữa động mạch toàn thể do có nguy cơ bị bệnh mạch thận không có biểu hiện (nguy cơ gây suy thận tiến triển, nặng).

-Có nguy cơ mất bạch cầu hạt khi dùng thuốc ức chế ACE cho người bị bệnh collagen mạch máu. Phải theo dõi số lượng bạch cầu. Người bị hẹp động mạch chủ nặng (nguy cơ giảm huyết áp nặng) hoặc bị bệnh cơ tim phì đại.

- Người có bệnh sử phù mạch di truyền hoặc vô căn, phản ứng phản vệ (trong khi thẩm phân dùng màng polyacrylonitril hoặc trích rút lipoprotein tỷ trọng thấp dùng dextran sulfat, phải ngừng thuốc ức chế ACE).

- *Suy thận*: Enalapril phải được dùng cẩn thận ở những bệnh nhân suy thận những người cần phải giảm liều hoặc tăng khoảng thời gian giữa 2 lần dùng thuốc. Suy thận do enalapril gặp chủ yếu ở những

https://trungtamthuoc.com/

bệnh nhân suy tim trầm trọng hoặc mắc bệnh thận kể cả hẹp động mạch thận. Nếu phát hiện kịp thời và điều trị thích hợp, suy thận do enalapril thường hồi phục.

- *Hẹp động mạch thận*: Đối với người nghi bị hẹp động mạch thận, cần phải định lượng creatinin máu trước khi bắt đầu điều trị.

- *Điều trị bằng thuốc hạ lipid LDL máu/ liệu pháp khử mẫn cảm:* Trong rất hiếm trường hợp gặp sốc phản vệ đe dọa tính mạng (tụt huyết áp, khó thở, nổi mẩn) khi điều trị hạ lipid LDL bằng dextransulphat hoặc điều trị khử mẫn cảm bằng nọc côn trùng cánh màng cho những bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển. Trong những trường hợp này nên tạm thay thế enalapril bằng các thuốc chống cao huyết áp khác (không thuộc nhóm ức chế men chuyển) trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc hạ lipid LDL máu/ liệu pháp khử mẫn cảm bằng nọc côn trùng cánh màng.

- *Cường Aldosteron tiên phát*: Những bệnh nhân cường aldosteron tiên phát thường không đáp ứng với thuốc chống cao huyết áp thuộc nhóm ức chế men chuyển angiotensin. Vì thế không nên dùng enalapril maleat.

- *Protein niệu*: Riêng ở những bệnh nhân suy thận hoặc dùng liều tương đối cao enalapril maleat, rất hiếm gặp protein niệu. Ở những bệnh nhân mà protein niệu lâm sàng thỏa đáng (> 1g/ngày), chỉ nên dùng enalapril maleat sau khi đã lượng giá cẩn thận nguy cơ và lợi ích đồng thời giám sát thường xuyên các tham số xét nghiệm và lâm sàng.

- *Người cao tuổi*: Vài bệnh nhân cao tuổi đáp ứng điều trị với thuốc ức chế men chuyển mạnh hơn bệnh nhân trẻ. Ở những bệnh nhân > 70 tuổi nên dùng liều thấp (2,5mg enalapril maleat) và giám sát huyết áp và/hoặc các tham số xét nghiệm tiêu biểu trong pha khởi đầu điều trị.

- *Phù thần kinh mạch*: Phù thần kinh mạch ở mặt, tứ chi, môi, lưỡi, thanh môn và/ hoặc họng hiếm gặp ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, kể cả enalapril maleat. Những tác dụng phụ này có thể gặp bất cứ lúc nào trong khi điều trị. Trong những trường hợp này, phải ngừng enalapril maleat kịp thời và giám sát bệnh nhân.

- *Hẹp động mạch chủ/ phì đại cơ tim*: Các thuốc ức chế men chuyển phải được dùng thận trọng cho những bệnh nhân tắc đường ra của thất trái. Nếu sự tắc này được chứng minh bằng huyết động học, chống chỉ định enalapril maleat.

- Thuốc này chứa Lactose. Các bệnh nhân với các bệnh lý di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, thiếu enzym Lapp lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

9. SỬ DỤNG CHO NGƯỜI MANG THAI VÀ CHO CON BÚ:

Phụ nữ có thai:

Sitagliptin không có khả năng gây quái thai ở chuột cống khi dùng liều lên đến 250mg/kg hoặc ở thỏ liều lên đến 125mg/kg trong giai đoạn hình thành các cơ quan (tương ứng lên đến 32 lần và 22 lần, lượng dung nạp ở người dựa theo liều đề nghị hàng ngày ở người lớn là 100mg/ngày). Ở chuột cống,

https://trungtamthuoc.com/

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 1000mg/kg/ngày (khoảng 100 lần lượng dung nạp ở người dựa theo liều đề nghị hàng ngày ở người lớn là 100mg/ngày). Khi chuột cống mẹ dùng liều uống 1000mg/kg/ngày, cân nặng trung bình của chuột con cả 2 giống đực và cái trước khi thôi bú và sự tăng cân của chuột đực con sau khi thôi bú đều giảm nhẹ. Tuy nhiên, những nghiên cứu về sự sinh sản ở động vật không phải lúc nào cũng dự đoán được đáp ứng ở người.

Vì không có những nghiên cứu đầy đủ và đối chứng tốt ở phụ nữ có thai, nên chưa biết rõ tính an toàn của SITAMED 50 ở phụ nữ có thai. Như các thuốc uống trị tăng đường huyết khác, không khuyến cáo sử dụng SITAMED 50 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 SITAMED 50 cho phụ nữ đang cho con bú.

10. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC KHI VẬN HÀNH MÁY MÓC TÀU XE:

Chưa thực hiện các nghiên cứu về tác động của sitagliptin lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, người ta cho rằng sitagliptin không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

11. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC:

Tương tác:

Trong các nghiên cứu tương tác thuốc, sitagliptin không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của các thuốc sau đây: metformin, rosiglitazone, glyburide, simvastatin, warfarin và viên uống tránh thai. Dựa vào các dữ liệu này, sitagliptin không ức chế các isozyme CYP là CYP3A4, 2C8, hoặc 2C9. Dựa vào dữ liệu *in vitro*, người ta cho rằng sitagliptin cũng không có tác dụng ức chế CYP2D6, 1A2, 2C19 hoặc 2B6, hoặc cảm ứng CYP3A4.

Dùng metformin liều lặp lại ngày 2 lần cùng với sitagliptin không làm thay đổi có ý nghĩa dược động học của sitagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2.

Các phân tích dược động học theo dân số đã được tiến hành ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2. Những thuốc dùng đồng thời không gây tác dụng có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin. Những thuốc được đánh giá là thuốc dùng phổ biến ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2, bao gồm các thuốc trị tăng cholesterol máu (như statins, fibrates, ezetimibe), thuốc kháng tiểu cầu (như clopidogrel), thuốc trị tăng huyết áp (như thuốc ức chế ACE, chẹn thụ thể angiotensin, chẹn beta, ức chế kênh canxi, hydrochlorothiazide), thuốc giảm đau và kháng viêm không steroid (như naproxen, diclofenac, celecoxib), thuốc trị trầm cảm (như bupropion, fluoxetine, sertraline), kháng histamine (như cetirizine), ức chế bơm proton (như omeprazole, lansoprazole), và các thuốc trị rối loạn cương dương (như sildenafil). Diện tích dưới đường cong và trung bình nồng độ đỉnh của digoxin tăng nhẹ

https://trungtamthuoc.com/

(AUC, 11% và Cmax, 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 SITAMED 50. 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 điều chỉnh liều SITAMED 50 khi dùng chung với cyclosporine hoặc các chất ức chế p-glycoprotein khác (như ketoconazole).

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

12. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR):

Các tác dụng ngoại ý dưới đây được phân loại theo hệ cơ quan và tần suất thường gặp theo quy ước sau đây:

Rất thường gặp: > 1/10

Thường gặp: > 1/100, < 1/10

Ít gặp: > 1/1.000, < 1/100

Hiếm gặp: > 1/10.000, < 1/1.000

Rất hiếm gặp: < 1/10.000

Chưa biết: không thể đánh giá từ dữ liệu sẵn có

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Phản ứng phụ 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 sulphonylurea (4,7% -13,8%) và insulin (9,6%) (xem phần 4.4).

Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi

Các tác dụng ngoại ý dưới đây được phân loại theo hệ cơ quan và tần suất thường gặp theo quy ước sau đây:

Rất thường gặp: > 1/10

Thường gặp: > 1/100, < 1/10

Ít gặp: > 1/1.000, < 1/100

Hiếm gặp: > 1/10.000, < 1/1.000

Rất hiếm gặp: < 1/10.000

Không biết (

Bảng 1. Tần suất của các phản ứng bất lợi được xác định từ các nghiên cứu lâm sàng đối chứng giả dược về đơn trị liệu sitagliptin và kinh nghiệm sau tiếp thị

Phản ứng bất lợi	Tần suất phản ứng bất lợi

https://trungtamthuoc.com/

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 biết
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
hạ đường huyết	Thường gặp
Rối loạn hệ thần kinh	
đau đầu	Thường gặp
chóng mặt	Không phổ biến
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	
bệnh phổi kẽ	Không biết
Rối loạn tiêu hóa	
táo bón	Không biết
nôn	Không biết
viêm tụy cấp	Không biết
xuất huyết gây tử vong và không gây tử vong và viêm tụy hoại tử	Không biết
Rối loạn da và mô dưới da	
ngứa	Không phổ biến
phù mạch	Không biết
phát ban	Không biết
nổi mề đay	Không biết
viêm mạch máu da	Không biết
tình trạng da bong tróc bao gồm hội chứng Stevens-Johnson	Không biết
Bệnh pemphigoid	Không biết
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
đau khớp	Không biết
đau cơ	Không biết

https://trungtamthuoc.com/

đau lưng	Không biết
bệnh khớp	Không biết
Rối loạn thận và tiết niệu	
suy giảm chức năng thận	Không biết
suy thận cấp	Không biết

Mô tả các phản ứng bất lợi được lựa chọn

Ngoài các tác dụng phụ liên quan đến thuốc được mô tả ở trên, các tác dụng phụ đã được báo cáo bất kể mối quan hệ nhân quả với thuốc và xảy ra ở ít nhất 5% và nhiều hơn ở bệnh nhân đang điều trị với sitagliptin bao gồm nhiễm trùng đường hô hấp trên và viêm mũi họng. Các tác dụng phụ bổ sung sau đây đã được báo cáo bất kể mối quan hệ nhân quả với thuốc và xảy ra thường xuyên hơn ở bệnh nhân điều trị với sitaglipin (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 phản ứng bất lợi 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 (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 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 (ít gặp với metformin) và khô miệng (ít gặp với insulin (có hoặc không có metformin).

Nhóm bệnh nhân nhi

Trong các thử nghiệm lâm sàng với sitagliptin ở bệnh nhân nhi bị đái tháo đường týp 2 từ 10 đến 17 tuổi, hồ sơ của các phản ứng bất lợi có thể so sánh với các phản ứng quan sát ở người lớn.

Nghiên cứu an toàn tim mạch của TECOS

Thử nghiệm đánh giá kết quả tim mạch với Sitagliptin (TECOS) trên 7.332 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 m^2) và 7.339 bệnh nhân được điều trị bằng giả dược trong quần thể có ý định điều trị. Cả hai phương pháp điều trị đều được thêm vào mục tiêu chăm sóc thông thường nhắm vào các tiêu chuẩn khu vực đối với các yếu tố rủi ro CV và HbA_{1c}. Tỷ lệ mắc chung của các tác dụng phụ nghiêm trọng ở bệnh nhân dùng sitagliptin tương tự như ở bệnh nhân dùng giả dược.

Trong nhóm quần thể có ý định điều trị, trong số những bệnh nhân sử dụng insulin và/ hoặc sulfonylurea ở mức cơ bản, tỷ lệ hạ đường huyết nặng là 2,7% ở bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin và

https://trungtamthuoc.com/

2,5% ở bệnh nhân điều trị bằng giả dược; Trong số những bệnh nhân không sử dụng insulin và / hoặc sulfonylurea 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 mắc 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.

Các phát hiện về xét nghiệm:

Tần suất các tác dụng bất lợi về kết quả xét nghiệm ở bệnh nhân dùng sitagliptin tương tự ở bệnh nhân dùng placebo. Trong các nghiên cứu lâm sàng chéo, lượng bạch cầu tăng nhẹ (khác biệt xấp xỉ 200 tế bào bạch cầu /microL so với placebo; lượng bạch cầu trung bình ban đầu xấp xỉ 6.600 tế bào/microL) do tăng bạch cầu trung tính. Điều này được phát hiện ở hầu hết nhưng không phải ở tất cả các nghiên cứu. Sự thay đổi các thông số xét nghiệm này được xem không liên quan đến lâm sàng.

Thông báo cho bác sĩ, dược sĩ những tác dụng phụ gặp phải trong quá trình điều trị.

13. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Trong những thử nghiệm lâm sàng có đối chứng người khỏe mạnh, sitagliptin liều đơn đến 800mg được dung nạp tốt. Trong một nghiên cứu dùng liều 800mg 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 các liều cao hơn 800mg 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 600mg/ngày trong 10 ngày và 400mg/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.

14. DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm trị liệu: thuốc điều trị tiểu đường, chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), mã ATC: A10BH01

Cơ chế tác động:

Sitagliptin thuộc nhóm thuốc uống trị tăng đường huyết, gọi là chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) có tác dụng cải thiện đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 bằng cách làm tăng nồng độ các hormone incretin thể hoạt động. Các hormone 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 insulinotropic polypeptide: GIP), được phóng thích từ ruột suốt ngày, và tăng

https://trungtamthuoc.com/

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 and 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 với DPP-4 các mô hình động vật bị đái tháo đường týp 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 enzyme DPP-4, đây 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 GIPtrong 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 týp 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 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 týp 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 lực học:

Tổng quát:

Ở bệnh nhân đái tháo đường týp 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 týp 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 liệu pháp kết hợp sitagliptin 100mg/ngày (50mg x 2 lần/ngày) với metformin, so với bệnh nhân dùng placebo với metformin.

https://trungtamthuoc.com/

Trong các nghiên cứu lâm sàng giai đoạn III kéo dài 18 - 24 tuần, trị liệu sitagliptin 100mg/ngày ở bệnh nhân đái tháo đường týp 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 50mg ngày 2 lần so với liều 100mg 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 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 cũng chứng minh sitagliptin, chứ không phải metformin, làm tăng nồng độ GIP thể hoạt động.

Trong các 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 một 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 100mg/ngày làm giảm mức huyết áp tâm thu trung bình đo di động suốt 24 giờ đến gần 2mmHg, 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 100mg, sitagliptin 800mg (8 lần liều khuyến cáo) và placebo, ở liều khuyến cáo 100mg, không xảy ra tác động lên khoảng QTc khi thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương, hoặc vào bất kỳ thời điểm khác trong nghiên cứu. Sau khi dùng liều 800mg, mức độ tăng tối đa

https://trungtamthuoc.com/

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 800mg, nồng độ đỉnh của Sitagliptin huyết tương cao hơn gần 11 lần so với nồng độ đỉnh của liều 100mg.

Ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 dùng sitagliptin 100mg (N = 81) hoặc sitagliptin 200mg (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.

15. 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 týp 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 T_{max}) 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 sau khi uống 1 liều đơn 100mg, AUC trung bình của sitagliptin trong huyết tương là 8,52 µM•giờ, Cmax là 950 nM, và nửa đời thải trừ cuối cùng biểu kiến ($t_{1/2}$) là 12.4 giờ. AUC của sitagliptin huyết tương tăng xấp xỉ 14% sau khi dùng các liều 100mg ở trạng thái bền vững so với dùng 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 týp 2.

Hấp thu:

Sinh khả dụng tuyệt đối của sitagliptin khoảng 87%. Do uống thuốc trong bữa ăn nhiều chất béo không ảnh hưởng đến tác động lên dược động học của sitagliptin dùng cùng lúc, nên có thể dùng SITAMED 50 cùng hoặc không cùng với thức ăn (lúc bụng no hoặc 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 [^{14}C], 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 sự góp phần của CYP2C8.

Thải trừ:

https://trungtamthuoc.com/

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. Nửa đời thải trừ cuối cùng biểu kiến sau khi uống 1 liều sitagliptin 100mg thì xấp xỉ 12.4 giờ và sự thanh thải qua thận khoảng 350mL/phút.

Sitagliptin được đào thải chủ yếu qua thận với sự bài tiết chủ động qua ống thận. Sitagliptin là 1 chất nền đối với chất chuyên chở anion hữu cơ 3 ở người (human organic anion transporter-3: hOAT-3), vốn là chất có thể tham gia vào sự thải trừ Sitagliptin qua thận, vẫn chưa xác định được sự liên quan lâm sàng của hOAT-3 trong vận chuyển sitagliptin. Sitagliptin cũng là 1 chất nền của p-glycoprotein, mà chất này cũng có thể tham gia vào quá trình đào thải sitagliptin qua thận. Tuy nhiên, cyclosporine, 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 50mg) ở các bệnh nhân suy thận mãn 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 phân theo dựa vào hệ số thanh thải creatinine: nhẹ (50 - < 80mL/phút), trung bình (30 - < 50mL/phút) và nặng (< 30mL/phút), cũng như các bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối đang được thẩm phân máu. Hệ số thanh thải creatinine được đo qua sự thanh thải creatinine trong nước tiểu 24 giờ hoặc được tính từ nồng độ creatinine huyết thanh theo công thức Cockcroft-Gault:

$$\text{CrCl} = \frac{[140 - \text{tuổi (năm)}] \times \text{thể trọng (kg)} \{\times 0.85 \text{ đối với bệnh nhân nữ}\}}{[72 \times \text{creatine huyết thanh } (mg/dL)]}$$

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 có bệnh thận 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 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 các nhóm chứng tương ứng khỏe mạnh sau khi dùng 1 liều đơn sitagliptin 100mg. Các khác biệt này được xem không có ý nghĩa lâm sàng. Không cần chỉnh liều sitagliptin đối với bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình.

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRƯỜNG THỌ

https://trungtamthuoc.com/

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 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 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 chỉnh liều theo giới tính. Giới tính không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin dựa theo 1 phân tích tổng hợp từ các dữ liệu dược động học giai đoạn I và theo 1 phân tích dược động học dân số từ dữ liệu lâm sàng giai đoạn I và II.

Chủng tộc: Không cần chỉnh liều theo chủng tộc. Chủng tộc không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin dựa theo 1 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 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 1 phân tích tổng hợp từ các dữ liệu dược động học giai đoạn I và theo 1 phân tích dược động học dân số từ dữ liệu lâm sàng giai đoạn I và II.

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

16. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên, hộp 10 vỉ x 10 viên

17. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30^0C, tránh ánh sáng.

Tiêu chuẩn áp dụng: TCCS.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT:

Nhà sản xuất: Công ty Cổ phần Dược phẩm Trường Thọ

Trụ sở: Số 93 Linh Lang - Ba Đình - Hà Nội

Địa chỉ: Chi nhánh công ty cổ phần dược phẩm Trường Thọ

Lô M1, Đường N3, Khu Công nghiệp Hòa Xá, Phường Lộc Hòa, Thành phố Nam Định.