

Rx

SITANAM 100

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

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

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

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

Thành phần tá dược: Microcrystalline cellulose, dibasic calcium phosphate anhydrous, croscarmellose sodium, magnesium stearate, sodium stearyl fumarate, colloidal silicon dioxide, Opadry II beige 85F570028 (Polyvinyl alcohol - part hydrolyzed, titanium dioxide, macrogol/PEG, talc, iron oxide yellow, FD&C Yellow #6/Sunset Yellow FCF Aluminum Lake).

2. DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim.

Mô tả đặc điểm thuốc:

Viên nén bao phim màu be, hình tròn, hai mặt lõm, có khắc chữ 'Z55' ở một mặt và nhẵn ở mặt còn lại.

3. CHỈ ĐỊNH

Thuốc được chỉ định để cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân người lớn bị đái tháo đường tuýp 2 như sau:

Đơn trị liệu:

- Cho các bệnh nhân có đường huyết chưa được kiểm soát thích hợp bằng chế độ ăn kiêng và tập thể dục đơn thuần và ở những người không phù hợp dùng metformin do chống chỉ định hoặc không dung nạp.

Dùng phác đồ 2 thuốc đường uống trong kết hợp với:

- Metformin khi chế độ ăn kiêng và tập thể dục cộng với metformin đơn thuần không đủ kiểm soát đường huyết thích đáng.

- Sulphonylurea khi chế độ ăn kiêng và tập thể dục cộng với liều tối đa sulphonylurea có thể dung nạp là không đủ để kiểm soát đường huyết và khi không thích hợp dùng metformin do chống chỉ định hoặc không dung nạp.

- Một chất chủ vận PPAR γ (như thiazolidinedion) khi sử dụng chất chủ vận PPAR γ là thích hợp và khi chế độ ăn kiêng và tập thể dục cộng với chất chủ vận PPAR γ đơn thuần không đủ để kiểm soát đường huyết thích đáng.

Dùng phác đồ 3 thuốc trong kết hợp với:

- Sulphonylurea và metformin khi chế độ ăn kiêng và tập thể dục cộng với dùng các thuốc này

không đủ để kiểm soát đường huyết thích đáng.

- Một chất chủ vận PPAR γ và metformin khi sử dụng chất chủ vận PPAR γ là thích hợp và khi chế độ ăn kiêng và tập thể dục cộng với dùng các thuốc này là không đủ để kiểm soát đường huyết.

Sitagliptin cũng được chỉ định để dùng thêm vào với insulin (có hoặc không có metformin) khi chế độ ăn kiêng và tập thể dục cộng với liều insulin ổn định không đủ để kiểm soát đường huyết thích đáng.

4. LIỀU DÙNG – CÁCH DÙNG

Liều dùng

Liều dùng là 100 mg, một lần mỗi ngày. Khi dùng phối hợp với metformin và/hoặc chất chủ vận PPAR γ , nên duy trì liều dùng của metformin và/hoặc chất chủ vận PPAR γ và dùng đồng thời với thuốc này.

Khi dùng kết hợp với sulphonylurea hoặc với insulin, có thể xem xét dùng liều sulphonylurea hoặc insulin thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết.

Nếu quên không uống một liều thuốc này, nên uống ngay khi nhớ ra. Không nên dùng hai liều thuốc trong cùng một ngày.

Dân số đặc biệt

Suy thận

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

- Đối với bệnh nhân suy thận nhẹ (độ 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.

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

- Đối với bệnh nhân suy thận nặng (GFR ≥ 15 đến < 30 mL/phút) hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) (GFR < 15 mL/phút) bao gồm các bệnh nhân phải thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc: Liều dùng là 25 mg, một lần mỗi ngày. Có thể dùng thuốc bất cứ lúc nào, không liên quan đến thời điểm thẩm phân.

Do cần phải điều chỉnh liều dựa trên chức năng thận, nên đánh giá chức năng thận trước khi bắt đầu dùng sitagliptin và kiểm tra định kỳ sau đó.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều cho các bệnh nhân suy gan nhẹ đến vừa. Thuốc chưa được nghiên cứu



ở các bệnh nhân bị suy gan nặng và cần được chăm sóc cẩn thận.

Tuy nhiên, vì sitagliptin chủ yếu được thải trừ qua thận, nên bệnh nhân suy gan nặng được dự đoán không ảnh hưởng đến dược động học của sitagliptin.

Bệnh nhân cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều dựa trên tuổi.

Trẻ em

Không nên dùng sitagliptin cho trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến 17 tuổi vì không đủ hiệu quả. Dữ liệu hiện có sẵn được mô tả trong các phần Tác dụng không mong muốn của thuốc, Đặc tính dược lực học và Đặc tính dược động học. Sitagliptin chưa được nghiên cứu ở trẻ em dưới 10 tuổi.

Cách dùng

Sitagliptin có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với sitagliptin hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc (xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tác dụng không mong muốn của thuốc).

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Thận trọng chung

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

Viêm tụy cấp

Sử dụng các chất ức chế DPP-4 có liên quan đến nguy cơ phát triển viêm tụy cấp. Bệnh nhân cần được thông báo về các triệu chứng đặc trưng của viêm tụy cấp: đau bụng nặng và dai dẳng. Tình trạng viêm tụy được giải quyết sau khi ngưng dùng sitagliptin (có hoặc không có điều trị hỗ trợ) đã được quan sát, nhưng rất ít trường hợp viêm tụy hoại tử hoặc xuất huyết và/hoặc tử vong được báo cáo. Nếu nghi ngờ bị viêm tụy, cần ngưng sử dụng sitagliptin và các thuốc nghi ngờ có khả năng khác; nếu xác định bị viêm tụy cấp, không nên điều trị lại với sitagliptin. Cần thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử viêm tụy.

Hạ đường huyết khi sử dụng kết hợp với các thuốc hạ đường huyết khác

Trong các thử nghiệm lâm sàng của sitagliptin khi dùng đơn trị liệu hay dùng phối hợp với các thuốc chưa biết có gây hạ đường huyết không (như metformin và/hoặc một chất chủ vận PPAR γ), tỷ lệ hạ đường huyết được báo cáo khi dùng sitagliptin là tương tự như tỷ lệ ở bệnh nhân dùng giả dược. Hạ đường huyết đã được quan sát thấy khi sitagliptin được sử dụng kết hợp với insulin hoặc sulphonylurea. Do đó, để giảm nguy cơ hạ đường huyết, có thể xem xét dùng liều sulphonylurea hoặc insulin thấp hơn.

Suy thận

Sitagliptin được bài tiết qua thận. Để đạt được nồng độ sitagliptin trong huyết tương tương tự như ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, nên dùng liều thấp hơn ở những bệnh nhân có GFR < 45 mL/phút, cũng như ở những bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối cần thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc.

Khi sử dụng sitagliptin kết hợp với một loại thuốc trị đái tháo đường, cần đánh giá tình trạng suy thận ở bệnh nhân.

Các phản ứng quá mẫn

Đã có các báo cáo sau khi lưu hành thuốc 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 tình trạng tróc da kể cả hội chứng Stevens-Johnson. Các phản ứng này thường khởi phát trong 3 tháng đầu sau khi bắt đầu điều trị, một vài trường hợp được báo cáo xuất hiện sau liều điều trị đầu tiên. Nếu nghi ngờ phản ứng quá mẫn, nên ngưng dùng sitagliptin. Các nguyên nhân tiềm năng khác nên được đánh giá và bắt đầu các điều trị đái tháo đường thay thế.

Bọng nước dạng pemphigoid

Đã có báo cáo sau khi lưu hành thuốc về bọng nước dạng pemphigoid đối với những bệnh nhân đang dùng các chất ức chế DPP-4 bao gồm sitagliptin. Nếu nghi ngờ bọng nước dạng pemphigoid, nên ngưng sử dụng sitagliptin.

Natri

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên, có nghĩa là về cơ bản là “không có natri”.

7. 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 có độc tính sinh sản ở liều cao. Nguy cơ tiềm ẩn ở người chưa được biết. Do thiếu dữ liệu ở người, không nên dùng sitagliptin trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Vẫn chưa biết rõ sitagliptin có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Nghiên cứu trên động vật cho thấy sitagliptin bài tiết vào sữa. Do đó, không nên dùng sitagliptin cho phụ nữ đang cho con bú.

Khả năng sinh sản

Nghiên cứu trên động vật không chỉ ra ảnh hưởng của điều trị bằng sitagliptin đến khả năng sinh sản của giống đực và giống cái. Không có dữ liệu nghiên cứu ở người.

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

Sitagliptin không có hoặc có ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, khi lái xe và vận hành máy móc cần lưu ý rằng đã có báo cáo về chóng mặt và buồn ngủ.

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

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác

Ảnh hưởng của thuốc khác đến sitagliptin

Dữ liệu lâm sàng mô tả dưới đây cho thấy nguy cơ tương tác có ý nghĩa lâm sàng khi dùng các thuốc đồng thời với sitagliptin là thấp.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy enzym chủ yếu chịu trách nhiệm cho sự chuyển hóa bị hạn chế của sitagliptin là CYP3A4, với sự đóng góp của CYP2C8. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, sự chuyển hóa, kể cả qua CYP3A4, chỉ đóng vai trò nhỏ trong sự thanh thải sitagliptin. Sự chuyển hóa có thể đóng vai trò quan trọng hơn trong việc thải trừ sitagliptin trong tình trạng 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 đối với bệnh nhân suy thận nặng hoặc ESRD. Ảnh hưởng của các chất ức chế CYP3A4 mạnh đối với bệnh nhân suy thận chưa được đánh giá trong nghiên cứu lâm sàng.

Nghiên cứu *in vitro* cho thấy sitagliptin là chất nền của p- glycoprotein và chất vận chuyển anion hữu cơ-3 (OAT3). Sự vận chuyển sitagliptin qua trung gian OAT3 bị ức chế bởi probenecid trong *in vitro*, mặc dù nguy cơ tương tác có ý nghĩa lâm sàng là thấp. Việc sử dụng đồng thời sitagliptin với các chất ức chế OAT3 chưa được đánh giá *in vivo*.

Metformin: Dùng đồng thời metformin 1000 mg hai lần mỗi ngày với sitagliptin 50 mg không làm thay đổi có ý nghĩa dược động học của sitagliptin ở những bệnh nhân bị đái tháo đường tuýp 2.

Ciclosporin: Một nghiên cứu được tiến hành để đánh giá ảnh hưởng của ciclosporin, một chất ức chế mạnh của p-glycoprotein, trên dược động học của sitagliptin. Uống đồng thời một liều 100 mg sitagliptin và 600 mg ciclosporin làm tăng AUC và C_{max} của sitagliptin lần lượt khoảng 29% và 68%. Những thay đổi về dược động học của sitagliptin được coi là không có ý nghĩa lâm sàng. Sự thanh thải qua thận của sitagliptin không bị thay đổi có ý nghĩa. Do đó, dự đoán không có sự tương tác có ý nghĩa giữa sitagliptin với các chất ức chế p-glycoprotein khác.

Ảnh hưởng của sitagliptin đến các thuốc khác

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

Dữ liệu *in vitro* cho thấy sitagliptin không ức chế hay 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, hay thuốc tránh thai đường uống, chứng tỏ *in vivo* sitagliptin có xu hướng tương tác thấp với các chất nền của CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 và các chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT). Sitagliptin có thể là một chất ức chế nhẹ của 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.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt về tính an toàn của thuốc

Các tác dụng không mong muốn 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 sulphonylurea (4,7%-13,8%) và insulin (9,6%).

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây (Bảng 1) 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 ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$) và chưa biết (không thể dự đoán được từ dữ liệu hiện có).

Bảng 1. Tần suất các tác dụng không mong muốn được xác định từ các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng giả dược của sitagliptin đơn trị liệu và kinh nghiệm sau lưu hành

Tác dụng không mong muốn	Tần suất của tác dụng không mong muốn
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	Thường gặp
Chóng mặt	Ít gặp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	
Bệnh phổi kẽ*	Chưa biết
Rối loạn tiêu hóa	
Táo bón	Ít gặp
Nôn*	Chưa biết
Viêm tụy cấp*, †	Chưa biết
Viêm tụy xuất huyết và hoại tử gây tử vong và không gây tử vong*, †	Chưa biết
Rối loạn da và mô dưới da	
Ngứa*	Ít gặp
Phù mạch*, †	Chưa biết
Phát ban*, †	Chưa biết
Mày đay*, †	Chưa biết
Viêm mao mạch*, †	Chưa biết
Các bệnh lý gây tróc da kể cả hội chứng Stevens-Johnson*, †	Chưa biết
Bọng nước dạng pemphigoid**	Chưa biết
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Đau khớp*	Chưa biết
Đau cơ*	Chưa biết
Đau lưng*	Chưa biết
Bệnh khớp**	Chưa biết
Rối loạn thận và tiết niệu	
Suy giảm chức năng thận*	Chưa biết
Suy thận cấp*	Chưa biết

*Tác dụng không mong muốn được xác định qua khảo sát sau lưu hành.

† Xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.

Mô tả một số tác dụng không mong muốn chọn lọc

S
HỒ
DIỆP
NH
ÍM

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 trùng đường hô hấp trên và viêm mũi họng. Các tác dụng không mong muốn khác 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 phối hợp sitagliptin với các thuốc điều trị đái tháo đường khác so với các nghiên cứu sử dụng sitagliptin đơn trị liệu. Các tác dụng này bao gồm hạ đường huyết (tần suất rất thường gặp khi dùng kết hợp với sulphonylurea 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 sulphonylurea và metformin), phù ngoại biên (thường gặp khi dùng với pioglitazon hoặc phối hợp với pioglitazon và metformin), buồn ngủ và tiêu chảy (ít gặp khi dùng với metformin), và khô miệng (ít gặp khi dùng với insulin (cùng hoặc không cùng với metformin).

Trẻ em

Trong các thử nghiệm lâm sàng với sitagliptin ở trẻ em mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2 từ 10 đến 17 tuổi, hồ sơ về các tác dụng không mong muốn có thể so sánh được với hồ sơ quan sát ở người lớn.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Trong những thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở người khỏe mạnh, dùng liều đơn sitagliptin đến 800 mg. Trong một nghiên cứu dùng một 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 trong các nghiên cứu lâm sàng. Trong các nghiên cứu đa liều pha I, 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 lên đến 10 ngày và 400 mg/ngày lên đến 28 ngày.

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

Sitagliptin có thể được thẩm phân ở mức độ 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 liệu sitagliptin có bị thẩm phân phức tạp hay không.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

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

Mã ATC: A10BH01.

Sitagliptin thuộc nhóm thuốc điều trị tăng đường huyết đường uống, gọi là chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4). Thuốc cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường có thể bằng cách làm tăng nồng độ các hormon incretin dạng có hoạt tính. Các hormon incretin bao gồm peptid giống glugacon 1 (glugacon-like peptide-1: GLP-1) và polypeptid kích thích tiết insulin phụ thuộc glucose (glucose-dependent insulinotropic polypeptide: GIP), được phóng thích từ ruột liên tục, và tăng nồng độ tương ứng theo 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 trên 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 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, làm giảm nồng độ glucose trong máu. Các tác dụng này của GLP-1 và GIP là 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 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 có hoạt tính. Sitagliptin ngăn ngừa DPP-4 thủy phân các hormon incretin, do đó làm tăng nồng độ các dạng có hoạt tính của GLP-1 và GIP trong huyết tương. Bằng cách tăng nồng độ incretin dạng có hoạt tính, 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 nồng độ hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) 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 sulphonylure; các sulphonylure 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 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 2 ngày trên các đối tượng khỏe mạnh, chỉ dùng sitagliptin làm tăng nồng độ GLP-1 dạng có hoạt tính, trong khi chỉ dùng metformin làm tăng nồng độ GLP-1 dạng có hoạt tính và toàn phần ở mức độ bằng nhau. Dùng kết hợp sitagliptin và metformin có tác dụng cộng lực trên nồng độ GLP-1 dạng có hoạt tính. Sitagliptin, nhưng không phải metformin, làm tăng nồng độ GIP dạng có hoạt tính.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Ở đối tượng khỏe mạnh uống 1 liều 100 mg, sitagliptin được hấp thu nhanh chóng đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (trung vị T_{max}) đạt được 1-4 giờ sau khi uống thuốc, AUC trung bình của sitagliptin trong huyết tương là 8,52 μM.giờ, C_{max} là 950 nM. Sinh khả dụng tuyệt đối của sitagliptin khoảng 87%. Do việc dùng sitagliptin cùng bữa ăn có nhiều chất béo không ảnh hưởng đến dược động học, nên có thể dùng sitagliptin cùng hoặc không cùng với thức ăn.

AUC huyết tương của sitagliptin tăng tỷ lệ với liều dùng. Sự tỷ lệ theo liều dùng chưa được thiết lập cho C_{max} và C_{24 giờ} (C_{max} tăng cao hơn, C_{24 giờ} tăng ít hơn đối với sự thay đổi 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 là 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. Khoảng 79% sitagliptin được thải trừ ở dạng không đổi trong nước tiểu.

Sau khi uống một liều sitagliptin có đánh dấu [¹⁴C], khoảng 16% chất có hoạt tính phóng xạ

được bài tiết 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 enzym chủ yếu chịu trách nhiệm cho sự chuyển hóa hạn chế của sitagliptin là CYP3A4, với sự góp phần của CYP2C8.

Dữ liệu *in vitro* cho thấy sitagliptin không phải là chất ức chế các isozym CYP như 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 một liều sitagliptin [^{14}C], khoảng 100% chất có hoạt tính phóng xạ được thải trừ trong phân (13%) hoặc nước tiểu (87%) trong một tuần sau khi dùng thuốc. Sau khi uống một liều sitagliptin 100 mg, thời gian bán thải cuối $t_{1/2}$ biểu kiến xấp xỉ 12,4 giờ. Sitagliptin chỉ tích lũy khi dùng nhiều liều. 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 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 chất nền của p-glycoprotein, mà chất này cũng có thể liên quan trung gian đến quá trình đào thải sitagliptin qua thận. Tuy nhiên, ciclosporin, một chất ức chế p-glycoprotein, không làm giảm sự thanh thải sitagliptin qua thận. Sitagliptin không phải là chất nền của các chất vận chuyển OCT2 hoặc OCT1 hoặc PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptin không ức chế OAT3 ($\text{IC}_{50} = 160 \mu\text{M}$) hoặc p-glycoprotein (lên đến $250 \mu\text{M}$) vận chuyển trung gian ở các nồng độ trong huyết tương có liên quan điều trị. Trong một thử nghiệm lâm sàng, sitagliptin có ảnh hưởng ít trên nồng độ của digoxin trong huyết tương cho thấy rằng sitagliptin có thể là chất ức chế p-glycoprotein nhẹ.

Các đặc tính ở bệnh nhân

Dược động học của sitagliptin nhìn chung giống nhau ở đối tượng khỏe mạnh và ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2.

Suy thận

Một nghiên cứu nhân mở, đơn liều được tiến hành để đánh giá dược động học của việc giảm liều sitagliptin (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 suy thận nhẹ, vừa và nặng, cũng như các bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối (ESRD) đang được thẩm phân máu. Ngoài ra, ảnh hưởng của suy thận lên dược động học của sitagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có suy thận nhẹ, vừa và nặng (kể cả ESRD) được đánh giá bằng cách sử dụng các phân tích dược động học dẫn số.

So với các đối tượng khỏe mạnh bình thường, AUC huyết tương của sitagliptin tăng lần lượt khoảng 1,2 lần và 1,6 lần ở bệnh nhân suy thận nhẹ ($60 \text{ mL/phút} \leq \text{GFR}$ (độ lọc cầu thận) $< 90 \text{ mL/phút}$) và suy thận vừa ($45 \text{ mL/phút} \leq \text{GFR} < 60 \text{ mL/phút}$). Do sự gia tăng ở mức độ này không có ý nghĩa trên lâm sàng nên không cần điều chỉnh liều trên các bệnh nhân này.

AUC của sitagliptin huyết tương tăng khoảng 2 lần ở bệnh nhân suy thận vừa ($30 \text{ mL/phút} \leq \text{GFR} < 45 \text{ mL/phút}$), tăng khoảng 4 lần ở bệnh nhân suy thận nặng ($\text{GFR} < 30 \text{ mL/phút}$) và ở bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối đang được thẩm phân máu. Sitagliptin được thải trừ ở mức độ vừa phải qua thẩm phân máu (13,5% sau một đợt thẩm phân máu 3-4 giờ, bắt đầu thẩm phân sau khi uống thuốc 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 $\text{GFR} < 45 \text{ mL/phút}$.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều sitagliptin ở bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc vừa (điểm Child-Pugh ≤ 9). Chưa có dữ liệu nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân bị suy gan nặng (điểm Child-Pugh > 9). Tuy nhiên, vì sitagliptin chủ yếu được đào thải qua thận nên dự đoán suy gan nặng không ảnh hưởng đến 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 một phân tích dược động học dân số từ dữ liệu pha I và pha II. Người cao tuổi (65-80 tuổi) có nồng độ sitagliptin huyết tương cao hơn 19% so với những người trẻ tuổi hơn.

Trẻ em

Dược động học của sitagliptin (liều đơn 50 mg, 100 mg hoặc 200 mg) đã được nghiên cứu ở trẻ em (10 đến 17 tuổi) bị đái tháo đường tuýp 2. Ở dân số này, AUC điều chỉnh theo liều của sitagliptin trong huyết tương thấp hơn khoảng 18% so với người lớn bị đái tháo đường tuýp 2 với liều 100 mg. Đây không được xem là sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng so với người lớn dựa trên mối quan hệ dược động/dược lực phẳng giữa liều 50 mg và 100 mg. Không có nghiên cứu nào với sitagliptin được thực hiện ở trẻ em < 10 tuổi.

Các đặc tính khác

Không cần điều chỉnh liều theo giới tính, chủng tộc, hoặc chỉ số khối cơ thể (BMI). Các đặc tính này 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 pha I và theo một phân tích dược động học dân số của dữ liệu lâm sàng pha I và pha II.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 10 vỉ x 10 viên.

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

Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: USP

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

ZYDUS LIFESCIENCES LIMITED

Kundaim Industrial Estate, Plot No. 203-213, Kundaim, Goa - 403 115, Ấn Độ.