



Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

SITAVITIN

Viên nén bao phim Sitagliptin 25 mg/50 mg/100 mg

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Đề xa tâm tay trẻ em

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

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất:

Viên nén bao phim Sitagliptin 25 mg:

Sitagliptin phosphate monohydrate tương đương Sitagliptin..... 25 mg

Viên nén bao phim Sitagliptin 50 mg:

Sitagliptin phosphate monohydrate tương đương Sitagliptin..... 50 mg

Viên nén bao phim Sitagliptin 100 mg:

Sitagliptin phosphate monohydrate tương đương Sitagliptin..... 100 mg

Tá dược vừa đủ: Cellulose vi tinh thể 102, calci dibasic phosphat khan, natri croscarmellose, natri stearyl fumarat, tá dược bao phim Opadry II pink (thành phần: polyvinyl alcohol, titan dioxit, talc, macrogol, FD&C red #40) và Opadry II yellow (thành phần: polyvinyl alcohol, titan dioxit, talc, macrogol, sắt oxit vàng không bức xạ).

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim Sitagliptin 25 mg: Viên nén bao phim màu hồng cam, bóng láng không bong hay dính chữ, hình tròn, hai mặt khum, một mặt được dập chìm chữ “HBP”, một mặt có vạch ngang, cạnh và thành viên lành lặn.

Viên nén bao phim Sitagliptin 50 mg: Viên nén bao phim màu hồng cam, bóng láng, không bong mặt, hình oval, hai mặt khum và trơn láng, cạnh và thành viên lành lặn.

Viên nén bao phim Sitagliptin 100 mg: Viên nén bao phim màu hồng cam, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình tròn, hai mặt khum, một mặt được dập chìm chữ “HERA”, một mặt có vạch ngang, cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH

Đối với bệnh nhân người lớn bị đái tháo đường type 2, sitagliptin được chỉ định để cải thiện kiểm soát đường huyết:

- Trong đơn trị liệu:

Ở những bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ bằng chế độ ăn kiêng và tập thể dục đơn thuần và đối với những người mà metformin không phù hợp do chống chỉ định hoặc không dung nạp thuốc.

- Trong liệu pháp đường uống kép kết hợp với:

+ Metformin khi chế độ ăn kiêng và tập thể dục cộng với metformin đơn trị liệu không kiểm soát đường huyết đầy đủ.

+ Một sulphonylurea khi chế độ ăn kiêng và tập thể dục cộng với liều dung nạp tối đa của sulphonylurea đơn thuần không kiểm soát đầy đủ đường huyết và khi metformin không phù hợp do chống chỉ định hoặc không dung nạp.

+ Một chất chủ vận kích hoạt thụ thể gamma sao chép trên nhân tế bào (PPAR γ) (thiazolidinedione) khi sử dụng chất chủ vận PPAR γ là phù hợp và khi chế độ ăn kiêng và tập thể dục cộng với chất chủ vận PPAR γ không kiểm soát đầy đủ được đường huyết.

- Trong liệu pháp bộ ba kết hợp với:

+ Một sulphonylurea và metformin khi chế độ ăn kiêng và tập thể dục cộng với liệu pháp kép với các thuốc này không kiểm soát đường huyết đầy đủ.

+ Một chất chủ vận PPAR γ và metformin khi sử dụng chất chủ vận PPAR γ là phù hợp và khi chế độ ăn uống và tập thể dục cộng với liệu pháp kép với các thuốc này không đủ để kiểm soát đường huyết.

Sitagliptin cũng được chỉ định như một liệu pháp hỗ trợ 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.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng:

Liều 100 mg sitagliptin mỗi ngày một lần. 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 đồng thời sitagliptin.

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

Nếu quên một liều sitagliptin, nên uống ngay khi nhớ ra. Không uống gấp đôi liều trong cùng một ngày.

Đối tượng đặc biệt:

Bệnh nhân suy thận:

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

Đối với bệnh nhân suy thận nhẹ ($60 \text{ mL/phút} \leq \text{tốc độ lọc cầu thận [GFR]} < 90 \text{ mL/phút}$), không cần điều chỉnh liều.

Đối với bệnh nhân suy thận vừa ($45 \text{ mL/phút} \leq \text{GFR} < 60 \text{ mL/phút}$), không cần điều chỉnh liều.

Đối với bệnh nhân suy thận vừa ($30 \text{ mL/phút} \leq \text{GFR} < 45 \text{ mL/phút}$), liều 50 mg sitagliptin mỗi ngày một lần.

Đối với bệnh nhân suy thận nặng ($15 \text{ mL/phút} \leq \text{GFR} < 30 \text{ mL/phút}$) hoặc bị suy thận mạn giai đoạn cuối (ESRD) ($\text{GFR} < 15 \text{ mL/phút}$), bao gồm cả những người cần chạy thận nhân tạo hoặc thẩm phân phúc mạc, liều 25 mg sitagliptin mỗi ngày một lần. Có thể thực hiện điều trị mà không liên quan đến thời gian lọc máu.

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

Bệnh nhân suy gan:

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Sitagliptin chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị suy gan nặng và cần được chăm sóc.

Tuy nhiên, vì sitagliptin chủ yếu được loại bỏ qua thận, nên suy gan nặng dự kiến sẽ không ảnh hưởng đến dược động học của sitagliptin.

Người cao tuổi:

Không cần điều chỉnh liều theo tuổi.

Trẻ em:

Không nên sử dụng sitagliptin 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.

Cách dùng:

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

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với dược chất hoặc bất kỳ thành phần/tá dược nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Tổng quan

Không nên sử dụng sitagliptin ở những bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường type 1 hoặc điều trị đái tháo đường nhiễm toan ceton.

Viêm tụy cấp

Sử dụng các chất ức chế DPP-4 có liên quan đến nguy cơ phát triển viêm tụy cấp. Cần thông báo cho bệnh nhân các triệu chứng đặc trưng của viêm tụy cấp như đau bụng nặng và dai dẳng. Tình trạng này thường giảm đi sau khi ngừng sử dụng sitagliptin (có hoặc không có điều trị hỗ trợ), nhưng các trường hợp rất hiếm gặp là viêm tụy hoại tử hoặc xuất huyết và/hoặc tử vong đã được báo cáo. Nếu nghi ngờ viêm tụy, nên ngừng sử dụng sitagliptin và các thuốc có khả năng nghi ngờ khác; nếu xác nhận viêm tụy cấp, không nên bắt đầu sử dụng lại sitagliptin. Cần thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử viêm tụy.

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

Trong các thử nghiệm lâm sàng của sitagliptin đơn trị liệu và một phần của liệu pháp kết hợp với các thuốc không được biết gây hạ đường huyết (ví dụ metformin và/hoặc chất chủ vận PPAR γ), báo cáo tỷ lệ hạ đường huyết với sitagliptin tương tự như tỷ lệ ở bệnh nhân dùng giả dược. Hạ đường huyết đã được ghi nhận khi sử dụng kết hợp sitagliptin với insulin hoặc sulphonylurea. Do đó, để giảm nguy cơ hạ đường huyết, có thể cân nhắc sử dụng liều sulphonylurea hoặc insulin thấp hơn.

Suy thận

Sitagliptin được đào thải qua thận. Để đạt được nồng độ sitagliptin huyết tương tương tự như ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, khuyến cáo giảm liều ở bệnh nhân có GFR < 45 ml/phút, cũng như bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối cần chạy thận nhân tạo hoặc thẩm phân phúc mạc.

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

Phản ứng quá mẫn

Đã có các báo cáo sau khi thuốc lưu hành về phản ứng quá mẫn nghiêm trọng ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin, bao gồm phản vệ, phù mạch và các trường hợp da tróc vảy bao gồm hội chứng Stevens – Johnson. Những phản ứng này khởi phát trong vòng 3 tháng đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị, một số xảy ra ngay sau liều đầu tiên. Nếu dự kiến

có phản ứng quá mẫn, nên ngừng sitagliptin. Các nguyên nhân có khả năng khác nên được đánh giá và bắt đầu biện pháp điều trị đái tháo đường thay thế.

Bọng nước dạng Pemphigoid

Đã có báo cáo sau khi thuốc lưu hành về bọng nước dạng Pemphigoid ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế DPP-4 bao gồm sitagliptin. Nên ngừng sitagliptin nếu nghi ngờ bị bọng nước dạng Pemphigoid.

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

Thời kỳ mang thai:

Không có dữ liệu đầy đủ về sử dụng sitagliptin ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản ở liều cao. Không rõ những nguy cơ tiềm ẩn cho con người. Do thiếu dữ liệu trên người, không nên sử dụng sitagliptin trong thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú:

Không biết liệu sitagliptin có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy sự bài tiết của sitagliptin trong sữa mẹ. Không nên sử dụng sitagliptin trong thời gian cho con bú.

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 sử dụng máy móc. Tuy nhiên, khi lái xe hoặc sử dụng máy móc, cần chú ý đến khả năng chóng mặt và buồn ngủ. Ngoài ra, bệnh nhân nên được cảnh báo về nguy cơ hạ đường huyết khi sử dụng kết hợp sitagliptin với sulphonylurea hoặc insulin.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên sitagliptin

Dữ liệu lâm sàng được mô tả dưới đây cho thấy nguy cơ tương tác có ý nghĩa lâm sàng của các thuốc điều trị kết hợp là thấp.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy enzym chính làm hạn chế chuyển hóa của sitagliptin là CYP3A4, với sự đóng góp của CYP2C8. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, sự chuyển hóa bao gồm thông qua CYP3A4, chỉ đóng vai trò nhỏ trong việc thanh thải sitagliptin. Sự chuyển hóa có thể đóng vai trò quan trọng hơn trong việc thải trừ sitagliptin trong trường hợp suy thận nặng hoặc suy thận mạn giai đoạn cuối (ESRD). Vì lý do này, các chất có khả năng ức chế mạnh CYP3A4 (ketoconazole, itraconazole, ritonavir, clarithromycin) có thể làm thay đổi dược động học của sitagliptin ở bệnh nhân suy thận nặng hoặc ESRD. Ảnh hưởng của các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 trong điều trị suy thận chưa được đánh giá trong một nghiên cứu lâm sàng.

Các nghiên cứu vận chuyển *in vitro* cho thấy sitagliptin là cơ chất của p-glycoprotein và chất vận chuyển anion hữu cơ 3 (OAT3). Vận chuyển qua trung gian OAT3 của sitagliptin bị ức chế *in vitro* bởi probenecid, mặc dù nguy cơ tương tác có ý nghĩa lâm sàng được xem là thấp. Sử dụng đồng thời các thuốc ức chế OAT3 chưa được đánh giá trên *in vivo*.

Metformin: Kết hợp đa liều 1.000 mg metformin x 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 type 2.

Ciclosporin: Một nghiên cứu đã được thực hiện để đánh giá ảnh hưởng của ciclosporin (một chất ức chế mạnh p-glycoprotein) trên dược động học của sitagliptin. Uống kết hợp một liều đơn 100 mg sitagliptin và một liều đơn ciclosporin 600 mg làm tăng diện tích dưới đường cong (AUC) và nồng độ đỉnh (C_{max}) của sitagliptin tương ứng khoảng 29% và 68%. Những thay đổi về dược động học của sitagliptin không được xem là có ý nghĩa lâm sàng. Sự thanh thải sitagliptin ở thận thay đổi không có ý nghĩa. Do đó, các tương tác có ý nghĩa hầu như không xảy ra với các chất ức chế p-glycoprotein khác.

Ảnh hưởng của sitagliptin đối với 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 của digoxin đã tăng trung bình 11% và nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương tăng 18%. Không nên 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 và cũng 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, glyburide, simvastatin, rosiglitazone, warfarin hoặc thuốc tránh thai đường uống, cung cấp bằng chứng *in vivo* về khả năng gây ra tương tác thấp với các cơ chất của CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 và chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT). Dữ liệu *in vivo* cho thấy sitagliptin có thể là chất ức chế nhẹ p-glycoprotein.

Tương kỵ

Chưa có thông tin về tương kỵ của thuốc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Các phản ứng bất lợi 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%).

Các phản ứng bất lợi

Các phản ứng bất lợi được liệt kê dưới đây sắp xếp theo hệ cơ quan và tần suất gặp phải: Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10\ 000 \leq ADR < 1/1000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10\ 000$), không rõ tần suất (không thể tính toán được từ dữ liệu có sẵn).

Thường gặp

Các rối loạn trên chuyển hóa và dinh dưỡng: hạ đường huyết.

Các rối loạn trên hệ thần kinh: đau đầu

Ít gặp

Các rối loạn trên hệ thần kinh: hoa mắt chóng mặt

Các rối loạn trên tiêu hóa: táo bón

Các rối loạn da và mô dưới da: ngứa

Hiếm gặp

Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết: giảm tiểu cầu

Không rõ tần suất

Các rối loạn về hệ thống miễn dịch: phản ứng quá mẫn bao gồm phản ứng phản vệ.

Các rối loạn trên ngực, hô hấp và trung thất: bệnh phổi kẽ.

Các rối loạn trên tiêu hóa: nôn, viêm tụy cấp, viêm tụy hoại tử và xuất huyết dẫn đến tử vong hoặc không tử vong.

Các rối loạn da và mô dưới da: phù mạch, phát ban, mày đay, viêm mạch máu của da, các trường hợp da tróc vảy bao gồm hội chứng Stevens – Johnson, bong nước dạng Pemphigoid.

Các rối loạn trên cơ xương khớp và mô liên kết: đau khớp, đau cơ, đau lưng, bệnh khớp.

Rối loạn trên thận và tiết niệu: suy giảm chức năng thận, suy thận cấp.

Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc

Ngoài các kinh nghiệm bất lợi liên quan đến thuốc được mô tả ở trên, các kinh nghiệm bất lợi đã báo cáo không liên quan đến mối quan hệ nhân quả với thuốc và xảy ra ít nhất 5% và phổ biến hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin bao gồm nhiễm trùng đường hô hấp trên và viêm mũi - họng. Các kinh nghiệm bất lợi khác được báo cáo không liên quan đến mối quan hệ nhân quả với thuốc xảy ra thường xuyên hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin (không đạt mức 5%, nhưng xảy ra với tỷ lệ cao hơn 0,5% với sitagliptin so với nhóm đối chứng) bao gồm viêm xương khớp và đau ở đầu ngón tay, chân.

Một số phản ứng bất lợi đã được ghi nhận thường xuyên hơn trong các nghiên cứu sử dụng kết hợp sitagliptin với các thuốc điều trị đái tháo đường khác so với các nghiên cứu đơn trị liệu sitagliptin. Chúng bao gồm hạ đường huyết (tần số rất thường gặp khi kết hợp 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)).

Trẻ em

Trong các thử nghiệm lâm sàng với sitagliptin ở trẻ em bị đái tháo đường type 2 trong độ tuổi từ 10 đến 17, hồ sơ của các phản ứng bất lợi tương đương với quan sát ở người lớn.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở những đối tượng khỏe mạnh, liều duy nhất lên tới 800 mg sitagliptin đã được sử dụng. Tăng tối thiểu khoảng QTc, không được xem là có liên quan đến lâm sàng, đã được quan sát trong một nghiên cứu với liều 800 mg sitagliptin. Không có kinh nghiệm với liều trên 800 mg trong các nghiên cứu lâm sàng. Trong các nghiên cứu đa liều pha I, không có phản ứng bất lợi lâm sàng liên quan đến liều được quan sát với sitagliptin liều 600 mg mỗi ngày trong thời gian tối đa 10 ngày và 400 mg mỗi ngày trong thời gian tối đa 28 ngày.

Trong trường hợp quá liều, sử dụng các biện pháp hỗ trợ thông thường là hợp lý, ví dụ, loại bỏ những chất không được hấp thu khỏi đường tiêu hóa, theo dõi lâm sàng (bao gồm đo điện tâm đồ) và điều trị hỗ trợ nếu cần.

Sitagliptin có thể được thẩm tách vừa phải. Trong các nghiên cứu lâm sàng, khoảng 13,5% liều đã được loại bỏ trong 3 đến 4 giờ chạy thận nhân tạo. Có thể xem xét chạy

thận nhân tạo kéo dài nếu phù hợp lâm sàng. Không biết liệu sitagliptin có thể thẩm tách được bằng thẩm phân phúc mạc hay không.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống đái tháo đường, nhóm ức chế dipeptidyl peptidase – 4.

Mã ATC: A10BH01.

Cơ chế hoạt động

Sitagliptin là thuốc chống đái tháo đường đường uống thuộc nhóm ức chế dipeptidyl peptidase – 4 (DPP – 4). Thuốc có thể cải thiện kiểm soát đường huyết gián tiếp bằng cách làm tăng nồng độ hormon incretin hoạt tính. Các hormon incretin, bao gồm peptid giống glucagon 1 (GLP-1) và polypeptid kích thích insulin phụ thuộc glucose (GIP), được ruột giải phóng suốt ngày, và nồng độ tăng sau khi ăn. Các incretin là một phần của hệ thống điều hoà sinh lý cân bằng glucose của cơ thể. Khi nồng độ glucose trong máu ở mức bình thường hoặc tăng, GLP-1 và GIP tăng tổng hợp và giải phóng insulin từ các tế bào beta tuyến tụy bằng con đường truyền tín hiệu nội bào liên quan đến AMP vòng. Điều trị bằng GLP-1 hoặc thuốc ức chế DPP-4 trong mô hình động vật bị bệnh đái tháo đường type 2 đã được chứng minh là cải thiện khả năng đáp ứng của tế bào beta với glucose và kích thích sinh tổng hợp và giải phóng insulin. Với nồng độ insulin cao hơn, sự hấp thu glucose của mô được tăng cường. Ngoài ra, GLP-1 làm giảm tiết glucagon từ các tế bào alpha tuyến tụy. Nồng độ glucagon giảm, cùng với nồng độ insulin cao hơn, dẫn đến giảm sản xuất glucose ở gan, dẫn đến giảm nồng độ đường huyết. Tác dụng của GLP-1 và GIP phụ thuộc vào glucose do đó khi nồng độ glucose trong máu thấp, kích thích giải phóng insulin và ức chế tiết glucagon bằng GLP-1 không được quan sát. Đối với cả GLP-1 và GIP, kích thích giải phóng insulin được tăng cường khi glucose tăng cao hơn nồng độ bình thường. Thêm nữa, GLP-1 không làm giảm đáp ứng glucagon bình thường đối với hạ đường huyết. Hoạt tính của GLP-1 và GIP bị hạn chế bởi enzym DPP-4, nhanh chóng thủy phân các hormon incretin để tạo ra các chất không hoạt tính. Sitagliptin ngăn chặn DPP-4 thủy phân hormon incretin, do đó làm tăng nồng độ huyết tương của GLP-1 và GIP dạng hoạt tính. Bằng cách tăng cường nồng độ incretin hoạt tính, sitagliptin làm tăng giải phóng insulin và giảm nồng độ glucagon theo cách phụ thuộc glucose. Ở những bệnh nhân bị đái tháo đường type 2 với tăng đường huyết, những thay đổi về nồng độ insulin và glucagon dẫn đến hạ HbA_{1c} và giảm nồng độ glucose trước và sau ăn. Cơ chế phụ thuộc glucose của sitagliptin khác với cơ chế của các sulphonylurea, 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 type 2 và ở những người bình thường. Sitagliptin là một chất ức chế mạnh và chọn lọc cao đối với enzym DPP-4 và không ức chế các enzym liên quan chặt chẽ DPP-8 hoặc DPP-9 ở nồng độ trị liệu.

Trong một nghiên cứu kéo dài hai ngày ở những đối tượng khỏe mạnh, sitagliptin đơn độc đã làm tăng nồng độ GLP-1 hoạt tính, trong khi đó metformin đơn độc làm tăng nồng độ GLP-1 hoạt tính và toàn phần đến mức tương tự. Phối hợp sitagliptin và metformin có tác dụng hiệp đồng đối với nồng độ GLP-1 hoạt tính. Sitagliptin làm tăng nồng độ GIP hoạt tính mà không phải metformin.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống liều 100 mg ở các đối tượng khỏe mạnh, sitagliptin được hấp thu nhanh chóng, với nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max} trung bình) đạt được sau 1 đến 4 giờ, AUC huyết tương trung bình của sitagliptin là $8,52 \mu M \cdot \text{giờ}$, C_{max} là 950 nM. Sinh khả dụng tuyệt đối của sitagliptin khoảng 87%. Vì sử dụng sitagliptin cùng bữa ăn giàu chất béo không ảnh hưởng đến dược động học nên sitagliptin có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

AUC huyết tương của sitagliptin tăng tỷ lệ theo liều. Tỷ lệ theo liều không được thiết lập cho C_{max} và $C_{24\text{giờ}}$ (C_{max} tăng lớn hơn và $C_{24\text{giờ}}$ tăng ít hơn so với tỷ lệ theo liều).

Phân bố

Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định sau liều 100 mg sitagliptin tiêm truyền tĩnh mạch cho các đối tượng khỏe mạnh khoảng 198 lít. Tỷ lệ sitagliptin liên kết thuận nghịch với protein huyết tương thấp (38%).

Chuyển hóa

Sitagliptin được thải trừ chủ yếu dưới dạng không đổi trong nước tiểu, và một phần nhỏ dưới dạng chuyển hóa. Khoảng 79% sitagliptin được thải trừ dưới dạng không đổi qua nước tiểu.

Sau khi uống sitagliptin được đánh dấu phóng xạ ^{14}C , khoảng 16% lượng phóng xạ đã được thải trừ dưới dạng các chất chuyển hóa của sitagliptin. Sáu chất chuyển hóa đã được phát hiện ở mức độ dấu vết và dự kiến sẽ không tham gia vào hoạt động ức chế DPP-4 huyết tương của sitagliptin. Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng enzyme chính chịu trách nhiệm hạn chế chuyển hóa sitagliptin là CYP3A4, với sự đóng góp 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 gây cảm ứng CYP3A4 và CYP1A2.

Thải trừ

Sau khi uống liều sitagliptin được đánh dấu phóng xạ ^{14}C ở các đối tượng khỏe mạnh, khoảng 100% lượng phóng xạ đã sử dụng được loại bỏ trong phân (13%) hoặc nước tiểu (87%) trong vòng một tuần dùng thuốc. Thời gian bán thải $t_{1/2}$ sau khi uống liều 100 mg sitagliptin khoảng 12,4 giờ. Sitagliptin chỉ tích lũy tối thiểu với nhiều liều. Độ thanh thải thận khoảng 350 mL/phút.

Sitagliptin thải trừ chủ yếu qua bài tiết ở thận và liên quan đến hoạt động bài tiết ở ống thận. Sitagliptin là một cơ chất của chất vận chuyển anion hữu cơ - 3 trên người (hOAT-3), có thể liên quan đến thải trừ của sitagliptin qua thận. Sự liên quan về mặt lâm sàng của hOAT-3 trong vận chuyển sitagliptin chưa được thiết lập. Sitagliptin cũng là một cơ chất của p-glycoprotein, cũng có thể tham gia gián tiếp đến thải trừ của sitagliptin qua thận. Tuy nhiên, ciclosporin, một chất ức chế p-glycoprotein, không làm giảm độ thanh thải của sitagliptin ở thận. Sitagliptin không phải là cơ chất của các chất vận chuyển OCT2 hoặc OAT1 hoặc PEPT1/2. Trong thử nghiệm *in vitro*, sitagliptin không ức chế các chất vận chuyển trung gian OAT3 ($IC_{50} = 160 \mu M$) hoặc p-glycoprotein (lên đến 250 μM) ở nồng độ trong huyết tương có liên quan đến trị liệu. Trong một nghiên cứu lâm

sàng, sitagliptin có ảnh hưởng nhỏ đến nồng độ digoxin huyết tương, cho thấy sitagliptin có thể là chất ức chế nhẹ p-glycoprotein.

Dược động học ở các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Dược động học của sitagliptin thường tương tự nhau giữa những người khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường type 2.

Suy thận

Một nghiên cứu nhân mở, đơn liều được thực hiện để đánh giá dược động học của việc giảm liều sitagliptin (50 mg) ở bệnh nhân suy thận mạn tính với mức độ khác nhau so với nhóm đối chứng khỏe mạnh bình thường. Nghiên cứu bao gồm những bệnh nhân bị suy thận nhẹ, trung bình và nặng, cũng như bệnh nhân bị ESRD đang chạy thận nhân tạo. Ngoài ra, ảnh hưởng của suy thận đối với dược động học của sitagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 và suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng (bao gồm ESRD) được đánh giá bằng phân tích dược động học tổng thể.

So với nhóm đối chứng sức khỏe bình thường, AUC huyết tương của sitagliptin tăng khoảng 1,2 lần ở bệnh nhân suy thận nhẹ ($GFR \geq 60$ đến < 90 mL/phút) và 1,6 lần ở bệnh nhân suy thận vừa ($GFR \geq 45$ đến < 60 mL/phút). Bởi vì sự gia tăng này không liên quan đến lâm sàng, nên không cần thiết điều chỉnh liều ở những bệnh nhân này.

AUC huyết tương của sitagliptin tăng khoảng 2 lần ở bệnh nhân suy thận vừa ($GFR \geq 30$ đến < 45 mL/phút) và khoảng 4 lần ở bệnh nhân suy thận nặng ($GFR < 30$ mL/phút), kể cả trong bệnh nhân mắc ESRD chạy thận nhân tạo. Sitagliptin đã được loại bỏ một cách khiêm tốn bằng thẩm tách máu (13,5% trong một lần chạy thận nhân tạo 3 đến 4 giờ bắt đầu sau 4 giờ sau khi uống). Để đạt được nồng độ sitagliptin trong huyết tương tương tự như ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, nên dùng liều thấp hơn ở những bệnh nhân có $GFR < 45$ mL/phút.

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 suy gan nặng (điểm số Child-Pugh > 9). Tuy nhiên, vì sitagliptin chủ yếu được thải trừ qua thận, nên suy gan nặng sẽ không ảnh hưởng đến dược động học của sitagliptin.

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều dựa trên tuổi. Tuổi không tác động có ý nghĩa lâm sàng đối với dược động học của sitagliptin dựa trên phân tích dược động học tổng thể của dữ liệu pha I và pha II. Người cao tuổi (65 đến 80 tuổi) có nồng độ sitagliptin trong huyết tương cao hơn khoảng 19 % so với người trẻ tuổi.

Trẻ em

Dược động học của sitagliptin (liều đơn 50 mg, 100 mg hoặc 200 mg) đã được nghiên cứu ở bệnh nhân nhi (10 đến 17 tuổi) bị bệnh đái tháo đường type 2. Ở nhóm này, AUC huyết tương sau khi điều chỉnh liều sitagliptin thấp hơn khoảng 18% so với bệnh nhân trưởng thành bị bệnh đái tháo đường type 2 với liều 100 mg. Đây không được xem là một sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng so với bệnh nhân trưởng thành dựa trên chỉ số PK/PD giữa liều 50 mg và 100 mg. Sitagliptin không được nghiên cứu ở trẻ em dưới 10 tuổi.

Đối tượng khác

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

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 2 vỉ x 14 viên

BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Nhà sản xuất.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Sản xuất tại:

Công ty TNHH Sinh dược phẩm HERA

Lô A17 Khu công nghiệp Tứ Hạ, phường Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.