



Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

STINCE-LTF 50

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Sitagliptin 50 mg (dưới dạng Sitagliptin phosphate monohydrate)

Thành phần tá dược: Microcrystalline cellulose 101, Povidone K30, Croscarmellose sodium, Colloidal silicon dioxide, Magnesium stearate, Sodium stearyl fumarate, Dibasic calcium phosphate dihydrate, Kollicoat® Protect, Polyethylene glycol 6000, Titanium dioxide, Red iron oxide, Yellow iron oxide

2. DẠNG BÀO CHẾ CỦA THUỐC

Viên nén bao phim.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim hình trụ tròn, màu vàng cam, cạnh và thành viên lảnh lảnh.

3. CHỈ ĐỊNH

Đơn trị liệu

Sitagliptin được dùng như liệu pháp hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng và vận động thể lực để cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

Kết hợp với metformin

Sitagliptin được chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường typ 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 đáng.

Kết hợp với một sulfamid hạ đường huyết

Sitagliptin được chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường typ 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 đáng.

Kết hợp với chất chủ vận PPAR γ

Sitagliptin được chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 để cải thiện kiểm soát đường huyết bằng cách kết hợp với chất chủ vận PPAR γ (như nhóm các thiazolidione) khi đồng vận PPAR γ đơn trị liệu cùng chế độ ăn kiêng và vận động thể lực không kiểm soát được đường huyết thích đáng.

Kết hợp với metformin và một sulfamid hạ đường huyết

Sitagliptin được chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 để cải thiện kiểm soát đường huyết bằng cách kết hợp với metformin và một sulfamid 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 đáng.

Kết hợp với metformin và một chất chủ vận PPAR γ

Sitagliptin được chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 để cải thiện kiểm soát đường huyết bằng cách kết hợp với metformin và một PPAR γ (như các thiazolidione) khi hai loại thuốc này cùng chế độ ăn kiêng và vận động thể lực không kiểm soát được đường huyết thích đáng.



Kết hợp với insulin

Sitagliptin được chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường typ 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).

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng:

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

Khi sitagliptin được sử dụng kết hợp với sulphonylurea hoặc với insulin, có thể cân nhắc giảm liều sulphonylurea hoặc insulin để giảm nguy cơ hạ đường huyết quá mức.

Nếu quên uống một liều sitagliptin, bệnh nhân nên uống ngay khi nhớ ra. Không nên uống gấp đôi liều trong cùng một ngày để bù cho liều đã quên.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

Khi cân nhắc sử dụng sitagliptin kết hợp với một thuốc chống đái tháo đường khác, cần xem xét điều kiện sử dụng thuốc này ở 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 trung bình (GFR ≥ 45 đến < 60 mL/phút): không cần điều chỉnh liều.

Đối với bệnh nhân suy thận trung bình (GFR ≥ 30 đến < 45 mL/phút): liều sitagliptin 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 cả những bệnh nhân cần thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc, liều dùng sitagliptin là 25 mg một lần mỗi ngày.

Có thể tiến hành điều trị mà không cần quan tâm đến thời điểm chạy thận.

Do liều dùng được điều chỉnh 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 cho bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Sitagliptin chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan nặng do đó cần thận trọng khi sử dụng cho nhóm bệnh nhân này.

Tuy nhiên, vì sitagliptin chủ yếu được thải trừ qua thận nên suy gan nặng được cho là không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của sitagliptin.

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều lượng theo độ tuổi.

Trẻ em

Không nên sử dụng sitagliptin cho trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến 17 tuổi vì hiệu quả điều trị chưa được chứng minh đầy đủ.

Dữ liệu hiện có 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:



Januvia có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

Trong trường hợp liều cần dùng khác với hàm lượng có sẵn, nên sử dụng chế phẩm khác có hàm lượng thích hợp theo hướng dẫn của bác sĩ hoặc dược sĩ.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Tổng quát

Không nên sử dụng sitagliptin cho bệnh nhân đái tháo đường typ 1 hoặc để điều trị nhiễm toan ceton do đái tháo đường.

Viêm tụy cấp

Việc sử dụng thuốc ức chế DPP-4 có liên quan đến nguy cơ phát triển viêm tụy cấp. Cần thông báo cho bệnh nhân biết về triệu chứng đặc trưng của viêm tụy cấp: đau bụng dữ dội, dai dẳng. Viêm tụy đã được quan sát thấy khởi sau khi ngừng sitagliptin (có hoặc không kèm điều trị hỗ trợ), nhưng cũng đã có báo cáo trường hợp rất hiếm gặp là viêm tụy hoại tử hoặc xuất huyết và/hoặc tử vong. Nếu nghi ngờ viêm tụy, nên ngừng sitagliptin và các thuốc có khả năng nghi ngờ khác; nếu xác định là viêm tụy cấp, không nên dùng lại sitagliptin.

Cần thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử viêm tụy.

Hạ đường huyết quá mức khi dùng kết hợp với các thuốc điều trị tăng đường huyết khác

Trong các thử nghiệm lâm sàng sử dụng sitagliptin dưới dạng đơn trị hoặc phối hợp với các thuốc không được biết là gây hạ đường huyết (ví dụ: metformin và/hoặc chất chủ vận PPAR γ), tỷ lệ hạ đường huyết được ghi nhận với sitagliptin tương tự như tỷ lệ ở những bệnh nhân dùng giả dược. Hạ đường huyết quá mức đã được quan sát thấy khi sitagliptin được sử dụng kết hợp với insulin hoặc sulphonylure. Do đó, để giảm nguy cơ hạ đường huyết quá mức, có thể cân nhắc giảm liều sulphonylure hoặc insulin.

Suy giảm chức năng thận

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

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

Phản ứng quá mẫn

Đã có báo cáo sau khi thuốc lưu hành thị trường về phản ứng quá mẫn nghiêm trọng ở những bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin.

Những phản ứng này bao gồm phản vệ, phù mạch và các tình trạng da bong tróc bao gồm hội chứng Stevens-Johnson. Các phản ứng này khởi phát trong vòng 3 tháng đầu sau khi bắt đầu điều trị, một số trường hợp xảy ra ngay sau liều đầu tiên. Nếu nghi ngờ có phản ứng quá mẫn, nên ngừng dùng sitagliptin. Cần đánh giá các nguyên nhân tiềm ẩn khác gây ra biến cố này và bắt đầu điều trị thay thế cho bệnh đái tháo đường.

Bọng nước dạng pemphigoid



Đã có các báo cáo sau lưu hành về tình trạng bong nước dạng pemphigoid ở bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế DPP-4, bao gồm cả sitagliptin. Nếu nghi ngờ bong nước dạng pemphigoid, cần ngừng sử dụng sitagliptin.

Liên quan tá dược

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

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

Thời kỳ mang thai

Không có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng thuốc trên phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy có độc tính sinh sản ở liều cao. Rủi ro tiềm ẩn đối với con người vẫn chưa được biết. Do thiếu dữ liệu ở người, không nên dùng sitagliptin trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Người ta không biết liệu sitagliptin có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra rằng sitagliptin được bài tiết vào sữa mẹ. Không nên sử dụng sitagliptin trong thời kỳ cho con bú.

Thời kỳ sinh sản

Dữ liệu trên động vật không cho thấy tác dụng của việc điều trị bằng sitagliptin đối với khả năng sinh sản của nam và nữ. Dữ liệu trên người còn thiếu.

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

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc.

Tuy nhiên, người bệnh dùng thuốc có thể xuất hiện tình trạng chóng mặt, buồn ngủ hoặc hạ đường huyết bất thường, mặc dù không nghiêm trọng nhưng vẫn cần thận trọng khi lái xe, vận hành máy móc.

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

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Tác động của các thuốc khác lên sitagliptin

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

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy enzyme chính chịu trách nhiệm cho quá trình chuyển hóa hạn chế của sitagliptin là CYP3A4, với sự đóng góp của CYP2C8. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, quá trình chuyển hóa, bao gồm qua CYP3A4, chỉ đóng một vai trò nhỏ trong quá trình thanh thải sitagliptin. Quá trình chuyển hóa có thể đóng vai trò quan trọng hơn trong quá trình 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 những bệnh nhân suy thận nặng hoặc ESRD. Tác dụng 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). Vận chuyển sitagliptin qua trung gian OAT3 *in vitro* bị ức chế bởi probenecid mặc dù nguy cơ tương tác có ý nghĩa lâm sàng được xem là thấp. Việc sử dụng đồng thời với các chất ức chế OAT3 chưa được đánh giá trên *in vivo*.

Metformin: Dùng đồng thời nhiều liều metformin 1000 mg 2 lần mỗi ngày với 50 mg sitagliptin không làm thay đổi đáng kể dược động học của sitagliptin ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2.



Ciclosporin: Một nghiên cứu đã được thực hiện 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 duy nhất 100 mg sitagliptin và một liều duy nhất 600 mg ciclosporin làm tăng AUC và C_{max} của sitagliptin lần lượt khoảng 29 % và 68 %. Những thay đổi này về dược động học của sitagliptin không được xem là có ý nghĩa lâm sàng. Độ thanh thải thận của sitagliptin không bị thay đổi có ý nghĩa. Do đó, không dự kiến xảy ra tương tác có ý nghĩa lâm sàng với các chất ức chế P-glycoprotein khác.

Tác động của sitagliptin đối với các thuốc khác

Digoxin: Sitagliptin có ảnh hưởng nhẹ 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 huyết tương của digoxin tăng trung bình 11 % và C_{max} huyết tương tăng trung bình 18 %. Không khuyến cáo điều chỉnh liều của digoxin. Tuy nhiên, những bệnh nhân có nguy cơ ngộ độc digoxin nên được theo dõi tình trạng này khi dùng đồng thời sitagliptin và digoxin.

Dữ liệu *in vitro* cho thấy sitagliptin không ức chế hoặc gây cảm ứng isoenzyme CYP450. Trong các nghiên cứu lâm sàng, sitagliptin không làm thay đổi đáng kể 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 tương tác thấp với các chất nền của CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 và chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT). Sitagliptin có thể là chất ức chế nhẹ 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 thông tin an toàn

Các phản ứng có hại nghiêm trọng bao gồm viêm tụy và phản ứng quá mẫn đã được báo cáo. Hạ đường huyết được báo cáo khi kết hợp với sulphonylurea (4,7 % - 13,8 %) và insulin (9,6 %)

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tần suất được phân loại 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 ($1/10.000$ đến $\leq 1/1.000$), rất hiếm gặp ($\leq 1/10.000$), chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Thường gặp

Chuyển hóa: hạ đường huyết

Thần kinh: đau đầu - họng.

Hô hấp: viêm hầu - mũi

Ít gặp

Thần kinh: chóng mặt.

Tiêu hóa: táo bón.

Da: Ngứa da.

Hiếm gặp

Hệ máu: giảm tiểu cầu.

Chưa xác định được tần suất

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



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

Chức năng: suy giảm chức năng thận, suy thận cấp.

Mô tả một số tác dụng phụ chọn lọc

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 đối 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 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 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 phụ được quan sát thấy thường xuyên 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 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 pioglitazone), táo bón (thường gặp khi dùng kết hợp với sulphonylurea và metformin), phù ngoại biên (thường gặp khi dùng với pioglitazone hoặc phối hợp với pioglitazone và metformin), buồn ngủ và tiêu chảy (ít gặp khi dùng với metformin) và khô miệng (ít gặp khi dùng với insulin (có hoặc không có metformin)).

Nghiên cứu TECOS đánh giá tính an toàn trên tim mạch

Nghiên cứu lâm sàng đánh giá tác động của sitagliptin trên tim mạch (TECOS) tiến hành trên 7.332 bệnh nhân điều trị với sitagliptin, 100 mg mỗi ngày (hoặc 50 mg mỗi ngày nếu tốc độ lọc cầu thận ≥ 30 và < 50 mL/phút/1,73 m²), và 7.339 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. Dân số nghiên cứu bao gồm 2.004 bệnh nhân ≥ 75 tuổi (970 bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 1.034 bệnh nhân dùng giả dược). Tần suất các tác dụng phụ nghiêm trọng ở những bệnh nhân điều trị với sitagliptin tương tự như bệnh nhân dùng giả dược. Đánh giá về các biến chứng liên quan đến bệnh đái tháo đường là tương đương giữa các nhóm bao gồm nhiễm trùng (18,4 % ở bệnh nhân điều trị với thuốc và 17,7 % ở bệnh nhân dùng giả dược), và suy thận (1,4 % ở bệnh nhân điều trị với thuốc và 1,5 % ở bệnh nhân dùng giả dược). Các tác dụng phụ ở bệnh nhân ≥ 75 tuổi nhìn chung tương tự với toàn bộ dân số nghiên cứu.

Trong quần thể có ý định điều trị, trong số những bệnh nhân đang sử dụng insulin và/hoặc một sulfonylurea, 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 sulphonylurea, 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. Tần suất biến chứng khối u ác tính đã được xác nhận là 3,7 % ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 4,0 % ở bệnh nhân dùng 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 100 mg tương tự ở bệnh nhân dùng giả dược. Trong các nghiên cứu lâm sàng chéo (across clinical studies), lượng bạch cầu tăng nhẹ (khác biệt xấp xỉ 200 tế bào bạch cầu/microL so với giả dược; 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.

Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia.



11. QUẢ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng: Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở những người tình nguyện khỏe mạnh, liều duy nhất lên đến 800 mg sitagliptin đã được sử dụng. Kéo dài nhẹ khoảng QTc được quan sát thấy trong một nghiên cứu sử dụng liều 800 mg, nhưng không có ý nghĩa lâm sàng. Không có dữ liệu về việc sử dụng liều cao hơn 800 mg. Trong các nghiên cứu đa liều ở giai đoạn I, không có phản ứng bất lợi trên lâm sàng liên quan đến liều khi sử dụng sitagliptin đến 600 mg/ngày trong thời gian đến 10 ngày và 400 mg/ngày trong thời gian đến 28 ngày.

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

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc sử dụng trong bệnh đái tháo đường, chất ức chế Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4)

Mã ATC: A10BH01

Cơ chế tác dụng

Sitagliptin là một thuốc thuộc nhóm chống tăng đường huyết đường uống được gọi là chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4). Kiểm soát đường huyết được cải thiện bằng cách làm tăng nồng độ các hormone incretin thể hoạt động. Các hormone incretin, bao gồm peptid giống glucagon 1 (GLP-1) và polypeptid kích thích tiết insulin phụ thuộc glucose (GIP), được phóng thích từ ruột suốt ngày, và nồng độ tăng lên theo bữa ăn. Các incretin là một phần của hệ thống nội sinh tham gia vào quá trình điều hòa sinh lý của cân bằng nội môi glucose. Khi nồng độ glucose trong máu ở mức bình thường hoặc tăng cao, GLP-1 và GIP làm tăng tổng hợp và phóng thích insulin từ các tế bào beta tụy qua đường tín hiệu nội bào liên quan đến AMP vòng. Điều trị bằng GLP-1 hoặc bằng chất ức chế DPP-4 trên mô hình động vật bị đái tháo đường typ 2 đã làm cải thiện khả năng đáp ứng của tế bào beta 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 các tế bào alpha tuyến tụy. Nồng độ glucagon giảm cùng với lượng insulin cao hơn dẫn đến giảm sản xuất glucose ở gan, dẫn đến giảm lượng 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 giảm phản 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, enzyme này 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 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 typ 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 glucose của sitagliptin khác với cơ chế của sulfonyleurea, sulfonyleurea làm tăng tiết insulin ngay cả khi nồng độ glucose thấp và có thể dẫn đến hạ đường huyết ở bệnh nhân tiểu đường loại 2 và ở người bình thường. Sitagliptin là chất ức chế mạnh và có tính chọn lọc cao đối với enzyme DPP-4 và không ức chế các enzyme có liên quan chặt chẽ khác như DPP-8 hoặc DPP-9 ở nồng độ điều trị.



Trong một nghiên cứu kéo dài hai ngày ở những người khỏe mạnh, sitagliptin đơn trị làm tăng nồng độ GLP-1 hoạt tính, trong khi metformin đơn trị làm tăng cả nồng độ GLP-1 hoạt tính và tổng GLP-1 ở mức độ tương đương. Việc dùng đồng thời sitagliptin và metformin cho thấy tác dụng cộng hợp trong việc làm tăng nồng độ GLP-1 hoạt tính. Sitagliptin, nhưng không phải metformin, làm tăng nồng độ GLP hoạt tính.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

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

AUC huyết tương của sitagliptin tăng tỷ lệ với liều lượng. Tỷ lệ giữa liều lượng và C_{max} và C_{24} giờ chưa được thiết lập (C_{max} tăng tỷ lệ với liều lượng và C_{24} giờ tăng ít hơn so với liều lượng).

Phân bố

Thể tích phân phối trung bình ở trạng thái ổn định sau khi dùng một 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 chủ yếu được thải trừ dưới dạng không đổi trong nước tiểu và một phần nhỏ qua đường chuyển hóa. Khoảng 79 % sitagliptin được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu.

Sau một liều uống sitagliptin, khoảng 16 % chất có tính phóng xạ là các chất chuyển hóa của sitagliptin. Sáu chất chuyển hóa được phát hiện ở dạng 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 isozyme CYP: 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, khoảng 100 % chất có tính phóng xạ được thải trừ trong phân (13 %) hoặc nước tiểu (87 %) trong 1 tuần dùng thuốc. Thời gian bán thải cuối cùng biểu kiến sau khi uống 1 liều sitagliptin 100 mg thì xấp xỉ 12,4 giờ và 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 (hOAT-3), đó cũng là chất có thể tham gia vào sự thải trừ sitagliptin qua thận.

Chưa xác định được sự liên quan lâm sàng của hOAT-3 trong vận chuyển sitagliptin. Sitagliptin cũng là chất nền của p-glycoprotein, chất này cũng có thể tham gia vào quá trình trung gian đào thải sitagliptin qua thận. Tuy nhiên, cyclosporin, một chất ức chế p-glycoprotein không làm giảm độ thanh thải sitagliptin qua thận.

Dược động học ở nhóm bệnh nhân đặc biệt

Nói chung, dược động học của sitagliptin ở người khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường typ 2 là tương tự nhau.

Suy thận



Một nghiên cứu mở đơn liều được thực hiện để đánh giá dược động học của liều thấp sitagliptin (50 mg) ở những bệnh nhân suy thận mạn tính với các mức độ khác nhau so với đối tượng khỏe mạnh. Nghiên cứu bao gồm bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình và nặng, cũng như bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối (ESDR) 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 typ 2 và suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng (bao gồm cả ESRD) được đánh giá bằng cách sử dụng phân tích dược động học dân số.

So với đối tượng khỏe mạnh, AUC huyết tương của sitagliptin tăng khoảng 1,2 lần và 1,6 lần tương ứng ở bệnh nhân suy thận nhẹ ($\text{GFR} \geq 60$ đến < 90 mL/phút) và bệnh nhân suy thận trung bình ($\text{GFR} \geq 45$ đến < 60 mL/phút). Vì sự gia tăng này không có ý nghĩa về mặt lâm sàng nên không cần điều chỉnh liều lượng ở những bệnh nhân này.

AUC huyết tương của sitagliptin tăng khoảng 2 lần ở bệnh nhân suy thận trung bình ($\text{GFR} \geq 30$ đến < 45 mL/phút), và khoảng 4 lần ở bệnh nhân suy thận nặng ($\text{GFR} < 30$ mL/phút), bao gồm bệnh nhân bệnh nhân giai đoạn cuối (ESRD) đang chạy thận nhân tạo. Sitagliptin bị loại bỏ vừa phải bằng thẩm phân máu (13,5 % sau 3 đến 4 giờ chạy thận nhân tạo, kể từ sau khi uống thuốc sau 4 giờ). 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 bệnh nhân có $\text{GFR} < 45$ mL/phút.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều sitagliptin cho bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (điểm Child-Pugh ≤ 9). Chưa có kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân suy gan nặng (điểm Child-Pugh > 9). Tuy nhiên, vì sitagliptin được thải trừ chủ yếu qua thận nên 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 đến dược động học của sitagliptin dựa trên phân tích dược động học dân số từ dữ liệu giai đoạn I và giai đoạn II. Đối tượng cao tuổi (65 đến 80 tuổi) có nồng độ sitagliptin trong huyết tương cao hơn khoảng 19 % so với đối tượng trẻ tuổi hơn.

Trẻ em

Dược động học của sitagliptin (liều duy nhất 50 mg, 100 mg hoặc 200 mg) đã được nghiên cứu ở bệnh nhi (10 đến 17 tuổi) mắc bệnh đái tháo đường typ 2. Ở nhóm bệnh nhân này, AUC của sitagliptin đã hiệu chỉnh theo liều thấp hơn khoảng 18 % so với người trưởng thành mắc đái tháo đường typ 2 khi dùng liều 100 mg. So với bệnh nhân là người trưởng thành, sự khác biệt này được xem là không có ý nghĩa lâm sàng dựa trên mối tương quan dược động học và dược lực học (PK/PD) ít thay đổi trong khoảng liều từ 50 mg đến 100 mg. Chưa có nghiên cứu về sitagliptin được thực hiện ở bệnh nhi dưới 10 tuổi.

Các nhóm bệnh nhân 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 đến dược động học của sitagliptin, dựa trên phân tích tổng hợp dữ liệu dược động học giai đoạn I và trên phân tích dược động học trên các nhóm bệnh nhân của dữ liệu giai đoạn I và giai đoạn II.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 3 vỉ Alu/ Alu x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 6 vỉ Alu/ Alu x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 10 vỉ Alu/ Alu x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.



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

Điều kiện bảo quản: Để ở nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30 °C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: USP

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Công ty TNHH MTV Dược phẩm LA TERRE FRANCE

Lô B3-1, góc đường D4-N1, khu công nghiệp Hựu Thạnh, Xã Hựu Thạnh, Huyện Đức Hòa, Tỉnh Long An, Việt Nam.