

Rx “Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc”

WINSI 25

Sitagliptin 25mg (dưới dạng sitagliptin phosphat monohydrat)

“Để xa tầm tay trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

Thành phần công thức thuốc: Mỗi viên nén bao phim chứa:

- Thành phần dược chất:

Sitagliptin 25mg (dưới dạng sitagliptin phosphat monohydrat)

- Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể, dibasic calci phosphat khan, povidon, natri croscarmellose, crospovidon, magnesi stearat, colloidal silicon dioxide, polyvinyl alcohol, polyethylen glycol 400, talc, titan dioxide, red iron oxid và yellow iron oxid.

Dạng bào chế:

Viên nén bao phim hình tròn màu hồng.

Chỉ định:

Viên nén bao phim WINSI 25 được chỉ định điều trị ở người lớn bị đái tháo đường tuýp 2 để cải thiện kiểm soát đường huyết:

Dùng với liệu pháp đơn trị liệu:

- Ở bệnh nhân kiểm soát không đầy đủ bằng chế độ ăn, luyện tập và ở bệnh nhân không phù hợp với liệu pháp metformin do chống chỉ định hoặc không dung nạp.

Dùng trong phác đồ 2 thuốc phối hợp đường uống cùng với:

- Metformin khi chế độ ăn, luyện tập cộng với metformin đơn thuần không kiểm soát đường huyết đầy đủ.
- Sulfonylurea khi chế độ ăn, luyện tập cộng với 1 sulfonylurea đơn thuần không kiểm soát đường huyết đầy đủ và bệnh nhân không phù hợp với liệu pháp metformin do chống chỉ định hoặc không dung nạp
- Chất chủ vận thụ thể peroxisome proliferator- γ (PPAR γ) (như thiazolidinedion) khi sử dụng chất chủ vận PPAR γ đơn độc không kiểm soát đường huyết đầy đủ.

Dùng phác đồ 3 thuốc phối hợp đường uống kết hợp với:

- Metformin và sulfonylurea khi dùng phác đồ 2 thuốc này cùng với chế độ ăn, luyện tập không kiểm soát đường huyết đầy đủ.
- Metformin và chất chủ vận PPAR γ khi dùng phác đồ 2 thuốc này cùng với chế độ ăn, luyện tập không kiểm soát đường huyết đầy đủ.

Sitagliptin cũng được chỉ định để bổ sung vào phác đồ insulin (cùng hoặc không cùng với metformin) khi chế độ ăn và luyện tập cùng với liều insulin ổn định không kiểm soát đường huyết đầy đủ.

Cách dùng, liều dùng

Liều dùng

Liều dùng là 100 mg sitagliptin mỗi ngày một lần. Khi được 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 phối hợp với sitagliptin.



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

Nếu quên dùng thuốc, nên uống ngay khi nhớ lại. Không nên dùng liều gấp đôi.

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Khi xem xét sử dụng sitagliptin kết hợp với một thuốc điều trị tiểu đường khác, cần kiểm tra tình trạng suy thận của bệnh nhân để sử dụng mức liều phù hợp.

Đối với bệnh nhân suy thận mức độ trung bình và nhẹ (mức lọc cầu thận [GFR] ≥ 45 đến < 90 ml/ phút), không cần điều chỉnh liều.

Đối với bệnh nhân suy thận mức độ trung bình có (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 bệnh nhân chạy thận nhân tạo hoặc lọc màng bụng, liều sitagliptin là 25 mg mỗi ngày một lần. Có thể dùng thuốc không phụ thuộc vào 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 sử dụng thuốc và định kỳ.

Bệnh nhân suy gan

Không cần chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ đến vừa. Sitagliptin chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị suy gan nặng và cần được xác nhận khi chăm sóc.

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

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều dựa trên tuổi.

Trẻ em

Sự an toàn và hiệu quả của sitagliptin ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Không có dữ liệu có sẵn.

Cách dùng

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

Chống chỉ định

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Chung

Sitagliptin không nên được sử dụng ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1 và điều trị nhiễm toan ở bệnh nhân đái tháo đường.

Viêm tụy cấp

Sử dụng các chất ức chế DPP-4 có liên quan đến nguy cơ tiến triển viêm tụy cấp. Bệnh nhân cần được tư vấn về các triệu chứng đặc trưng của viêm tụy cấp: đau bụng dữ dội dai dẳng. Quan sát thấy tình trạng viêm tụy được giải quyết sau khi ngừng sử dụng sitagliptin (có hoặc không điều trị hỗ trợ), nhưng các trường hợp rất hiếm gặp là viêm tụy hoại tử hoặc viêm tụy xuất huyết và/ hoặc tử vong đã được báo cáo. Nếu nghi ngờ viêm tụy, nên ngưng dùng sitagliptin và các sản

phẩm thuốc nghi ngờ khác; nếu chẩn đoán xác định là viêm tụy cấp, không nên bắt đầu lại sitagliptin. Cần thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử viêm tụy.

Tuyệt đối kỵ thuốc khi sử dụng kết hợp với các sản phẩm thuốc điều trị đái tháo đường khác

Trong các thử nghiệm lâm sàng của sitagliptin (dùng với liều pháp đơn trị liệu và là một phần của liệu pháp phối hợp với các thuốc được biết là không gây hạ đường huyết (ví dụ metformin và / hoặc chất chủ vận PPAR γ), tỷ lệ hạ đường huyết được báo cáo với sitagliptin tương tự với 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 cân nhắc sử dụng liều sulphonylurea hoặc insulin thấp hơn.

Suy thận

Sitagliptin được thải trừ qua thận. Để đạt được nồng độ sitagliptin trong huyết tương tương tự ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, nên dùng liều thấp hơn ở những bệnh nhân mắc GFR <45 ml/ phút, cũng như ở những bệnh nhân ESRD cần chạy thận nhân tạo hoặc lọc màng bụng.

Khi xem xét việc sử dụng sitagliptin kết hợp với một thuốc điều trị tiểu đường khác, cần kiểm tra tình trạng suy thận của bệnh nhân.

Phản ứng quá mẫn

Báo cáo hậu mại về các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng ở bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin đã được báo cáo. Những phản ứng này bao gồm sốc phản vệ, phù mạch và các tình trạng da bong vảy bao gồm hội chứng Stevens-Johnson. Các phản ứng này khởi phát trong vòng 3 tháng đầu sau khi bắt đầu điều trị, với một số báo cáo xảy ra sau liều đầu tiên. Nếu nghi ngờ phản ứng quá mẫn, nên ngừng sử dụng sitagliptin. Các nguyên nhân tiềm tàng khác cho biến cố này nên được đánh giá và bắt đầu điều trị thay thế cho đái tháo đường.

Bọng nước Pemphigoid

Đã có báo cáo hậu mại về bọng nước pemphigoid ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế DPP-4 bao gồm sitagliptin. Nếu nghi ngờ bọng nước pemphigoid, nên ngừng sử dụng sitagliptin.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ 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 sitagliptin trong sữa mẹ. Sitagliptin không nên được sử dụng trong thời gian cho con bú.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Sitagliptin không ảnh hưởng hoặc 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 tính đến triệu chứng chóng mặt và buồn ngủ đã được báo cáo.

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

Tương tác, tương kỵ của thuốc

Ảnh hưởng của thuốc khác trên sitagliptin

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

Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng enzym chủ yếu chịu trách nhiệm chuyển hóa sitagliptin là CYP3A4, và CYP2C8. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, sự chuyển hóa thông qua CYP3A4 chỉ là một phần nhỏ trong việc thanh thải sitagliptin. Chuyển hóa sitagliptin có thể đóng vai trò quan trọng ở bệnh nhân suy thận nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD). Vì lý do này, các chất ức chế CYP3A4 mạnh (như ketoconazol, itraconazol, ritonavir, clarithromycin) có thể làm thay đổi dược động học của sitagliptin ở bệnh nhân suy thận nặng hoặc ESRD. Tác dụng của thuốc ức chế CYP3A4 mạnh trong điều trị trên bệnh nhân suy thận chưa được đánh giá trong nghiên cứu lâm sàng.

Các nghiên cứu *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 *in vitro* đã bị ức chế bởi probenecid, mặc dù nguy cơ tương tác có ý nghĩa lâm sàng được coi là thấp. Sử dụng đồng thời các thuốc ức chế OAT3 chưa được đánh giá *in vivo*.

Metformin: Phối hợp liều hai lần mỗi ngày 1000 mg metformin với 50 mg sitagliptin không làm thay đổi có ý nghĩa dược động học của sitagliptin ở bệnh nhân tiểu đường tuýp 2.

Ciclosporin: Một nghiên cứu đã được thực hiện để đánh giá tác dụng của ciclosporin (một chất ức chế mạnh p-glycoprotein) trên dược động học của sitagliptin. Phối hợp với một liều đơn 100 mg sitagliptin và một liều duy nhất ciclosporin uống 600 mg đã làm tăng AUC và C_{max} của sitagliptin tương ứng khoảng 29% và 68%. Những thay đổi về dược động học của sitagliptin không được coi là có ý nghĩa lâm sàng. Sự thanh thải thận của sitagliptin thay đổi không có ý nghĩa. Do đó, các thay đổi dược động học được ước tính là không có ý nghĩa khi sử dụng cùng các chất ức chế p-glycoprotein khác.

Ảnh hưởng của sitagliptin đối với các sản phẩm 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 huyết tương của digoxin đã tăng trung bình 11% và C_{max} huyết tương trung bình là 18%. Không nên điều chỉnh liều digoxin. Tuy nhiên, bệnh nhân có nguy cơ nhiễm độc digoxin nên được theo dõi khi sitagliptin và digoxin được dùng đồng thời.

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 làm thay đổi dược động học không có ý nghĩa của metformin, glyburid, simvastatin, rosiglitazon, warfarin hoặc thuốc tránh thai đường uống, cung cấp bằng chứng *in vivo* về khả năng tương tác thấp với các cơ chất của CYP3A, CYP3 và chất vận chuyển cation hữu cơ. Sitagliptin có thể là chất ức chế nhẹ p-glycoprotein *in vivo*.

Tác dụng không mong muốn của thuốc

Tóm tắt dữ liệu an toàn

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 sử dụng đồng thời với sulfonylurea (4,7% -13,8%) và insulin (9,6%) (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)

Danh sách các phản ứng bất lợi

Phản ứng có hại được liệt kê trong Bảng 1 dưới đây theo hệ cơ quan và tần số. Các phản ứng được phân loại theo tần số (rất thường gặp $\geq 1 / 10$; thường gặp $\geq 1 / 100$ đến $< 1 / 10$; ít gặp $\geq 1 / 1000$ đến $< 1 / 100$; hiếm gặp $\geq 1 / 10000$ đến $< 1 / 1000$; rất hiếm gặp $< 1 / 10000$, không xác định (không thể ước tính được từ dữ liệu có sẵn).

Bảng 1: Tần số của các phản ứng bất lợi được xác định từ nghiên cứu lâm sàng có đối chứng giả dược của liệu pháp đơn độc sitagliptin và các kinh nghiệm hậu mại.

Phản ứng bất lợi	Tần suất phản ứng bất lợi
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 xác định
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 *	Không xác định
Rối loạn tiêu hóa	
Táo bón	Ít gặp
Nôn *	Không xác định
Viêm tụy cấp * †	Không xác định
Xuất huyết gây tử vong/ không gây tử vong và hoại tử *	Không xác định
Rối loạn da và mô dưới da	
Ngứa †	Không phổ biến
Phù mạch *	Không xác định
Phát ban *	Không xác định
Nổi mề đay *	Không xác định
Viêm mạch máu da *	Không xác định
Tình trạng da bong vảy bao gồm hội chứng Stevens-Johnson *	Không xác định
Bọng nước pemphigoid *	Không xác định
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Đau khớp *	Không xác định
Đau cơ *	Tần suất không biết

Đau lưng *	Tần suất không biết
Bệnh khớp *	Tần suất không biết
Rối loạn thận và tiết niệu	
Suy giảm chức năng thận *	Tần suất không biết
Suy thận cấp †	Tần suất không biết

* Phản ứng bất lợi được xác định trong giám sát hậu mại.

† Xem phần Cảnh báo và Thận trọng khi dùng thuốc.

‡ Xem Nghiên cứu An toàn tim mạch TECOS dưới đây.

Mô tả các phản ứng bất lợi được lựa chọn

Ngoài các phản ứng bất lợi liên quan đến thuốc được mô tả ở trên, các phản ứng bất lợi đã báo cáo có liên quan đến mối quan hệ nhân quả với thuốc và xảy ra ít nhất 5% ở những bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin bao gồm nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và viêm mũi họng. Các phản ứng bất lợi khác được báo cáo có liên quan đến mối quan hệ nhân quả với thuốc xảy ra với tần suất cao hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin (không đạt mức 5%, nhưng xảy ra với tỷ lệ cao hơn 0,5% của sitagliptin so với nhóm đối chứng) bao gồm viêm xương khớp và đau ở các 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 thuốc điều trị 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 khi sử dụng đồng thời với sulfonylurea và metformin), cúm (thường gặp với insulin (có hoặc không có metformin)), buồn nôn và nôn (thường gặp khi sử dụng đồng thời với metformin), đầy hơi (thường gặp khi sử dụng đồng thời với metformin hoặc pioglitazon), táo bón (thường gặp khi sử dụng đồng thời với sulfonylurea và metformin), phù ngoại biên (thường gặp khi sử dụng đồng thời với pioglitazon hoặc pioglitazon và metformin), buồn ngủ và tiêu chảy (ít gặp khi sử dụng đồng thời với metformin) và khô miệng (ít gặp khi sử dụng đồng thời với insulin (không có metformin)).

Nghiên cứu an toàn tim mạch TECOS

Thử nghiệm đánh giá kết quả tim mạch với sitagliptin (TECOS) bao gồm 7332 bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin, 100 mg mỗi ngày (hoặc 50 mg mỗi ngày nếu eGFR ban đầu là ≥ 30 và <50 ml/ phút/ $1,73$ m²) và 7339 bệnh nhân được điều trị bằng giả dược trong nhóm bệnh nhân dự định điều trị. Cả hai phương pháp điều trị đều được thêm vào mục tiêu chăm sóc thông thường với các mục tiêu chuẩn về nguy cơ tim mạch và HbA1c. Tỷ lệ gặp tác dụng phụ nghiêm trọng ở bệnh nhân dùng sitagliptin tương tự như ở bệnh nhân dùng giả dược.

Trong nhóm bệnh nhân dự định điều trị, trong số những bệnh nhân sử dụng insulin và/ hoặc sulfonylurea lúc ban đầu, tỷ lệ hạ đường huyết nặng là 2,7% ở bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin và 2,5% ở bệnh nhân điều trị bằng giả dược. Trong nhóm 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 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.

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

Quá liều và cách xử trí

Quá liều

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược trên những đối tượng khỏe mạnh, liều duy nhất lên tới 800 mg sitagliptin đã được sử dụng. Tăng tối thiểu khoảng QT, được coi là không 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 với liều tới 600 mg mỗi ngày trong thời gian tối đa 10 ngày và 400 mg mỗi ngày trong thời gian tối đa 28 ngày.

Cách xử trí

Trong trường hợp quá liều, cần sử dụng các biện pháp hỗ trợ thông thường như loại bỏ thuốc khỏi đường tiêu hóa, theo dõi lâm sàng (diện tâm đồ) và điều trị hỗ trợ nếu cần.

Sitagliptin ít bị thẩm thấu. Trong các nghiên cứu lâm sàng, khoảng 13,5% liều đã được loại bỏ trong thời gian chạy thận nhân tạo 3 đến 4 giờ. Chạy thận nhân tạo kéo dài có thể được xem xét nếu thích hợp trên lâm sàng. Không chắc chắn về việc sitagliptin có thể loại bỏ qua thẩm tách màng bụng.

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị đái tháo đường, nhóm thuốc ức chế DPP-4.

Mã ATC: A10BH01

Sitagliptin là thuốc điều trị đái tháo đường thuộc nhóm thuốc ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4). Sự cải thiện kiểm soát đường huyết quan sát được với sản phẩm thuốc này, qua cơ chế tăng cường hoạt động của hormon incretin. Các hormon incretin, bao gồm peptid giống glucagon-1 (GLP-1) và polypeptid insulinotropic phụ thuộc glucose (GIP), được tiết ra ở ruột và tăng bài tiết trong các bữa ăn. Các incretin là một phần của hệ thống nội sinh liên quan đến điều hòa sinh lý để cân bằng nội môi glucose. Khi nồng độ glucose trong máu bình thường hoặc tăng, GLP-1 và GIP làm tăng tổng hợp insulin và tăng giải phóng khỏi các tế bào beta đảo tụy bằng đường truyền tin hiệu nội bào liên quan đến AMP vòng. Điều trị bằng GLP-1 hoặc bằng thuốc ức chế DPP-4 trong mô hình động vật mắc bệnh tiểu đường loại 2 đã được chứng minh là cải thiện khả năng đáp ứng của tế bào beta với glucose, kích thích sinh tổng hợp và giải phóng insulin. Với nồng độ insulin cao hơn, tăng cường sự hấp thu glucose ở mô. Ngoài ra, GLP-1 làm giảm bài tiết glucagon từ các tế bào alpha tụy. Nồng độ glucagon giảm, cùng với nồng độ insulin cao hơn, dẫn đến giảm tạo glucose ở gan, dẫn đến giảm lượng đường trong máu. 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 bài tiết glucagon bằng GLP-1 không được quan sát. Đối với cả GLP-1 và GIP, việc 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 động của GLP-1 và GIP bị giới hạn bởi enzym DPP-4, nó nhanh chóng thủy phân các hormon incretin để tạo ra các sản phẩm không hoạt động. Sitagliptin ngăn chặn sự thủy phân của hormon incretin qua DPP-4, do đó làm tăng nồng độ trong huyết tương của các dạng hoạt động của GLP-1 và GIP. Bằng cách tăng cường nồng độ incretin có hoạt tính, sitagliptin làm tăng giải phóng insulin và giảm mức glucagon theo cách phụ thuộc glucose. Ở những bệnh nhân tiểu đường tuýp 2 bị tăng đường huyết, những thay đổi về nồng độ insulin và glucagon dẫn đến giảm HbA1c, giảm đường huyết lúc đói và giảm đường huyết sau ăn. Cơ chế

phụ thuộc glucose của sitagliptin khác với cơ chế của nhóm thuốc sulfonyleurea (làm tăng bài 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 những người bình thường). Sitagliptin là một chất ức chế mạnh và chọn lọc cao của enzym DPP-4 và không ức chế các enzym liên quan chặt chẽ DPP-8 hoặc DPP-9 ở nồng độ điều trị.

Trong một nghiên cứu kéo dài hai ngày trên đối tượng khỏe mạnh, sitagliptin đơn độc làm tăng nồng độ GLP-1 có hoạt tính, và metformin làm tăng hoạt tính và tổng nồng độ GLP-1 ở mức tương tự. Phối hợp sitagliptin và metformin có tác dụng hiệp đồng đối với nồng độ GLP-1 có hoạt tính. Sitagliptin làm tăng nồng độ GIP hoạt động.

Đặc tính dược động học

Hấp thu

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

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

Phân bố

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

Chuyển hóa

Sitagliptin chủ yếu được thải trừ dưới dạng không thay đổi trong nước tiểu, và ít bị chuyển hóa. Khoảng 79% sitagliptin được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu.

Sau khi uống sitagliptin gắn phóng xạ [^{14}C], khoảng 16% lượng phóng xạ đã được bài tiết dưới dạng các chất chuyển hóa của sitagliptin. Sáu chất chuyển hóa đã được phát hiện và dự kiến không có hoạt động ức chế DPP-4 trong huyết tương của sitagliptin. Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng enzym chính chịu trách nhiệm cho quá trình chuyển hóa hạn chế của sitagliptin là CYP3A4 cùng với CYP2C8.

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

Thải trừ

Sau khi dùng liều sitagliptin [^{14}C] trên các đối tượng khỏe mạnh, khoảng 100% lượng phóng xạ được sử dụng đã 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 một liều sitagliptin 100 mg là khoảng 12,4 giờ. Sitagliptin chỉ tích lũy khi sử dụng đa liều. Độ thanh thải thận là khoảng 350 ml/phút.

Thải trừ sitagliptin chủ yếu là bài tiết qua thận và liên quan đến bài tiết ở ống thận. Sitagliptin là cơ chất cho chất vận chuyển anion hữu cơ 3 ở người (hOAT-3), có thể liên quan đến việc thải trừ qua thận của sitagliptin. Sự liên quan lâm sàng của hOAT-3 trong vận chuyển sitagliptin chưa

được thiết lập. Sitagliptin cũng là cơ chất của p-glycoprotein, cũng có thể tham gia vào trung gian thải trừ qua thận của sitagliptin. 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 cho các chất vận chuyển OCT1, OAT2 hoặc PEPT 1/2. *In vitro*, sitagliptin không ức chế vận chuyển qua trung gian OAT3 (IC₅₀ = 160 μM) hoặc p-glycoprotein (lên đến 250 μM) ở nồng độ điều trị trong huyết tương. Trong một nghiên cứu lâm sàng sitagliptin có ảnh hưởng nhỏ đến nồng độ digoxin trong huyết tương, cho thấy sitagliptin có thể là chất ức chế yếu p-glycoprotein.

Đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Dược động học của sitagliptin tương tự trên đối tượng khỏe mạnh và ở bệnh nhân tiểu đường tuýp 2.

Suy thận

Trong một nghiên cứu đơn liều, nhân mờ được thực hiện để đánh giá dược động học của việc giảm liều sitagliptin (50 mg) ở những bệnh nhân bị suy thận mạn ở mức độ khác nhau so với nhóm đối chứng bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Nghiên cứu bao gồm những bệnh nhân bị suy thận nhẹ, trung bình và nặng, cũng như bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối ESRD có chạy thận nhân tạo. Ngoài ra, ảnh hưởng của suy thận đối với dược động học của sitagliptin ở bệnh nhân tiểu đường tuýp 2 và suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng (bao gồm ESRD) được đánh giá bằng phân tích dược động học dân số.

So với đối tượng có chức năng thận bình thường, AUC huyết tương của sitagliptin tăng khoảng 1,2 lần và 1,6 lần lần lượt ở bệnh nhân suy thận nhẹ (GFR ≥ 60 đến <90 ml/ phút) và bệnh nhân suy thận vừa (GFR ≥ 45 đến <60 ml/ phút). Bởi vì sự tăng AUC này không liên quan đến lâm sàng nên việc chỉnh liều là không cần thiết.

AUC huyết tương của sitagliptin tăng khoảng 2 lần ở bệnh nhân suy thận vừa (GFR ≥ 30 đến <45 ml/ phút) và khoảng 4 lần ở bệnh nhân suy thận nặng (GFR <30 ml/ phút), kể cả bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối ESRD có chạy thận nhân tạo. Sitagliptin đã được thải trừ kém 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 trên bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (điểm 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 có tác động không có ý nghĩa lâm sàng đối với dược động học của sitagliptin dựa trên phân tích dược động học dân số của dữ liệu pha I và pha II. Đối tượng người cao tuổi (65 đến 80 tuổi) có nồng độ sitagliptin trong huyết tương cao hơn khoảng 19% so với đối tượng trẻ tuổi.

Trẻ em

Không có nghiên cứu với sitagliptin được thực hiện ở bệnh nhân trẻ em.

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 có tác dụng không 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 dược động học dân số của dữ liệu pha I và pha II.

Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên

Điều kiện bảo quản: Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, thoáng mát, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 30°C

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: USP

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

Công ty cổ phần Dược Hà Tĩnh
167 Hà Huy Tập, TP. Hà Tĩnh, Việt Nam