



# ZLATKO

(Viên nén bao phim Sitagliptin)

Tờ thông tin sản phẩm này bao gồm hướng dẫn sử dụng cho thuốc có nhiều hàm lượng khác nhau.

## THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén bao phim ZLATKO-25 chứa:

Sitagliptin (dưới dạng Sitagliptin phosphat monohydrat).....25 mg

Tá dược: Natri lauryl sulfat, mannitol, cellulose vi tinh thể (Avicel 101), croscarmellose natri, magnesi stearat, HPMC 615, PEG 6000, titan dioxyd, talc, màu oxyd sắt đỏ.

Mỗi viên nén bao phim ZLATKO-50 chứa:

Sitagliptin (dưới dạng Sitagliptin phosphat monohydrat).....50 mg

Tá dược: Povidon, cellulose vi tinh thể (Avicel 101), lactose monohydrat, natri starch glycolat, silicon dioxyd, magnesi stearat, HPMC 615, PEG 6000, titan dioxyd, talc, màu oxyd sắt đỏ, màu sunset yellow, màu oxyd sắt vàng.

Mỗi viên nén dài bao phim ZLATKO-100 chứa:

Sitagliptin (dưới dạng Sitagliptin phosphat monohydrat).....100 mg

Tá dược: Povidon, cellulose vi tinh thể (Avicel 101), lactose monohydrat, natri starch glycolat, silicon dioxyd, magnesi stearat, HPMC 615, PEG 6000, titan dioxyd, talc, màu oxyd sắt đỏ, màu sunset yellow, màu oxyd sắt vàng.

## Đặc tính dược lực học:

ZLATKO thuộc nhóm thuốc uống trị tăng đường huyết, gọi là chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) có tác dụng cải thiện đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 bằng cách làm tăng nồng độ các hormon incretin thể hoạt động.

Các hormon incretin bao gồm peptid giống glucagon-1 (glucagon-like peptide-1: GLP-1) và polypeptid kích thích tiết insulin và phụ thuộc vào glucose (glucose-dependent insulintropic polypeptide: GIP), được phóng thích từ ruột suốt ngày và tăng nồng độ đáp ứng với 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.

Sitagliptin ngăn ngừa DPP-4 thủy phân các hormon incretin, do đó làm tăng nồng độ các dạng hoạt tính của GLP-1 và GIP 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 tuýp 2 có tình trạng tăng đường huyết, sự thay đổi nồng độ insulin và glucagon này dẫn đến giảm nồng độ hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) và nồng độ glucose lúc đói và sau khi ăn. Cơ chế phụ thuộc vào glucose này của khác biệt với cơ chế tác dụng của các sulfamid hạ đường huyết; các sulfamid hạ đường huyết làm tăng tiết insulin ngay cả khi nồng độ glucose thấp và có thể dẫn đến hạ đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và ở đối tượng bình thường. Sitagliptin là 1 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.

## Đặc tính dược động học:

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

### Hấp thu:

Sinh khả dụng tuyệt đối của sitagliptin khoảng 87%. Do uống thuốc trong bữa ăn có nhiều chất béo không ảnh hưởng đến tác động lên động dược học của ZLATKO, nên có thể dùng ZLATKO cùng hoặc không cùng với thức ăn (lúc bụng no hoặc lúc bụng đói).

### 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 khoảng 198 lít. Tỷ lệ sitagliptin gắn kết thuận nghịch với các protein huyết tương thấp (38%).

### Chuyển hóa:

Sitagliptin được đào thải chủ yếu trong nước tiểu ở dạng không thay đổi và một phần nhỏ qua đường chuyển hóa. Gần 79% sitagliptin được thải trong nước tiểu ở dạng không thay đổi.

### Thải trừ:

Sau khi các đối tượng khỏe mạnh uống 1 liều sitagliptin [<sup>14</sup>C], khoảng 100% chất có tính phóng xạ được thải trong phân (13%) hoặc nước tiểu (87%) trong 1 tuần dùng thuốc. Thời gian bán thải đo được sau khi uống 1 liều sitagliptin 100 mg thì xấp xỉ 12,4 giờ và sự thanh thải qua thận khoảng 350 mL/phút.

### Người suy thận:

AUC của sitagliptin tăng ở bệnh nhân suy thận trung bình, nặng và ở bệnh nhân giai đoạn cuối đang được thẩm phân máu. Do đó nên dùng liều thấp hơn ở những bệnh nhân trên.

## CHỈ ĐỊNH:

Sitagliptin được chỉ định đơn trị liệu hoặc kết hợp với các thuốc khác như metformin, sulfamid hạ đường huyết, chất chủ vận PPAR $\gamma$  để cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2.

## LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG:

- Liều khuyến cáo là 100 mg/ ngày/ lần khi dùng như đơn trị liệu hoặc kết hợp với các thuốc trị tiểu đường khác (bụng đói hoặc bụng no).

- Khi dùng sitagliptin kết hợp với sulfamid hạ đường huyết, có thể xem xét dùng sulfamid hạ đường huyết liều thấp hơn nhằm giảm nguy cơ hạ đường huyết do sulfamid hạ đường huyết.

### Bệnh nhân suy thận:

- Suy thận nhẹ ( $Cl_{Cr} \geq 50$  mL/ phút): không cần chỉnh liều.

- Suy thận trung bình ( $30 \leq Cl_{Cr} < 50$  mL/ phút): 50 mg/ ngày/ lần.

- Suy thận nặng ( $Cl_{Cr} < 30$  mL/ phút), hoặc có bệnh thận giai đoạn cuối cần thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc: 25 mg ngày 1 lần. Có thể dùng sitagliptin bất kỳ lúc nào, không liên quan đến thời điểm thẩm phân máu.

Do có sự chỉnh liều dựa vào chức năng thận, nên đánh giá chức năng thận trước khi khởi đầu điều trị và sau đó kiểm tra định kỳ.

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Bệnh nhân quá mẫn với sitagliptin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

**LƯU Ý ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG:**

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

**Sử dụng ở bệnh nhân suy thận:** Sitagliptin được đào thải qua thận. Để đạt nồng độ sitagliptin trong huyết tương tương tự như ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, nên giảm liều thuốc ở bệnh nhân suy thận trung bình và nặng, cũng như ở bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) cần thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc.

**Hạ đường huyết khi dùng liệu pháp kết hợp với sulfamid hạ đường huyết:** Tỷ lệ báo cáo hạ đường huyết do sulfamid hạ đường huyết tăng hơn ở nhóm dùng sitagliptin kết hợp với sulfamid hạ đường huyết (SU), khi so với nhóm dùng. Do đó, để giảm nguy cơ hạ đường huyết do SU, có thể xem xét giảm liều SU.

**Phản ứng quá mẫn:** Đã có các báo cáo hậu mãi 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 bệnh lý troc da kể cả hội chứng Stevens-Johnson. Vì các phản ứng này được báo cáo tự nguyện từ dân số chưa biết rõ cỡ mẫu, nên thường không thể ước tính chắc chắn tần suất hoặc xác lập mối quan hệ nhân quả với việc sử dụng thuốc. Các phản ứng này bắt đầu xuất hiện trong 3 tháng đầu sau khi bắt đầu điều trị với sitagliptin, với vài báo cáo xảy ra sau liều đầu tiên. Nếu nghi ngờ có phản ứng quá mẫn, phải ngưng dùng sitagliptin, đánh giá các nguyên nhân tiềm năng khác và bắt đầu các trị liệu thay thế về bệnh đái tháo đường.

**Sử dụng ở trẻ em:** Chưa xác lập tính an toàn và hiệu lực của sitagliptin ở bệnh nhi dưới 18 tuổi.

**Sử dụng ở người cao tuổi:** Trong các nghiên cứu lâm sàng tính an toàn và hiệu lực của sitagliptin ở người cao tuổi ( $\geq 65$  tuổi) tương tự như ở bệnh nhân trẻ tuổi hơn ( $< 65$  tuổi). Không cần chỉnh liều theo độ tuổi. Bệnh nhân cao tuổi có nhiều khả năng suy thận hơn; Như các bệnh nhân khác, có thể cần chỉnh liều khi có suy thận đáng kể.

**Đề xa tâm tay trẻ em.**

**SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:**

**Phụ nữ có thai:**

Như các thuốc uống trị tăng đường huyết khác, không khuyến cáo sử dụng sitagliptin trong thai kỳ.

**Phụ nữ đang cho con bú:**

Sitagliptin được bài tiết vào sữa chuột cống mẹ. Vẫn chưa biết rõ sitagliptin có bài tiết vào sữa người hay không. Do đó, không nên dùng sitagliptin cho phụ nữ đang cho con bú.

**TÁC ĐỘNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:**

Thuốc có thể gây buồn ngủ và/ hoặc chóng mặt ở một số ít bệnh nhân do đó nên cẩn trọng với người phải lái xe và vận hành máy móc. Dùng thuốc trước khi ngủ sẽ làm giảm những tác động trên trong ngày.

**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:**

Tác dụng không mong muốn thường gặp là: nhức đầu, tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu, buồn nôn, nôn, nhiễm trùng đường hô hấp trên, viêm mũi họng, phù mạch, viêm da do nấm, hạ đường huyết.

Có khả năng gây tự vong: Sốc phản vệ và/ hoặc phản ứng da nặng như hội chứng Stevens-Johnson.

*Thông báo cho thấy thuốc những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*

**TƯƠNG TÁC THUỐC, CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC:**

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

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

Các phân tích dược động học theo dân số đã được tiến hành ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2. Những thuốc dùng đồng thời không gây tác dụng có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin: Những thuốc được đánh giá là thuốc dùng phổ biến ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2, bao gồm các thuốc trị tăng cholesterol máu (như statins, fibrat, ezetimib), thuốc kháng tiêu cầu (như clopidogrel), thuốc trị tăng huyết áp (như thuốc ức chế ACE, chẹn thụ thể angiotensin, chẹn beta, ức chế kênh calci, hydrochlorothiazid), thuốc giảm đau và kháng viêm không steroid (như naproxen, diclofenac, celecoxib), thuốc trị trầm cảm (như bupropion, fluoxetin, sertraline), kháng histamin (như cetirizin), ức chế bơm proton (như omeprazol, lansoprazol), và các thuốc trị rối loạn cương dương (như sildenafil).

Diện tích dưới đường cong và trung bình nồng độ đỉnh của digoxin tăng nhẹ (AUC, 11% và  $C_{max}$ , 18%) khi dùng cùng sitagliptin, mức độ tăng này không được xem là có ý nghĩa lâm sàng. Nên giám sát bệnh nhân đang dùng digoxin cho thích hợp. Không khuyến cáo điều chỉnh liều digoxin hay sitagliptin.

Khi cho đối tượng này uống một liều đơn sitagliptin 100 mg cùng với một liều đơn cyclosporin 600 mg, vốn là chất ức chế mạnh p-glycoprotein, AUC và  $C_{max}$  của sitagliptin tăng xấp xỉ 29% và 68%. Những thay đổi này trong dược động học của sitagliptin được xem không có ý nghĩa lâm sàng. Không khuyến cáo chỉnh liều sitagliptin khi dùng chung với cyclosporin hoặc các chất ức chế p-glycoprotein khác (như ketoconazol).

**QUÁ LIỀU - XỬ TRÍ:**

Trong những thử nghiệm lâm sàng có đối chứng người khỏe mạnh, sitagliptin liều đơn đến 800 mg được dung nạp tốt. Trong một nghiên cứu dùng 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 ở người. Trong các nghiên cứu giai đoạn I về chế độ nhiều liều trong ngày, người ta không tìm thấy các phản ứng bất lợi trên lâm sàng liên quan đến liều khi dùng sitagliptin đến liều 600 mg/ ngày trong 10 ngày và 400 mg/ ngày đến 28 ngày. Trong trường hợp quá liều, nên áp dụng các biện pháp hỗ trợ thường dùng, như loại bỏ chất chưa kịp hấp thu khỏi đường tiêu hóa, theo dõi trên lâm sàng (bao gồm làm điện tâm đồ) và điều trị hỗ trợ, nếu cần. Sitagliptin có thể được thẩm tách 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 biết rõ thẩm phân phúc mạc có thể thẩm tách được sitagliptin hay không.

**ĐÓNG GÓI:** Hộp 3 vi x 10 viên.

**BẢO QUẢN:** Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:** Tiêu chuẩn nhà sản xuất

**HẠN DÙNG:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Sản xuất tại:  **DAVIPHARM**

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ (DAVIPHARM)**

Lô M7A, Đường D17, Khu Công Nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa,

Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0274.3567.687 Fax: 0274.3567.688

TOA330BBB