

# SitaAPC 25

Sitagliptin 25 mg

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc  
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng  
Đề xa tâm tay trẻ em

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

**1. Thành phần:** Mỗi viên nén bao phim chứa:


Thành phần hoạt chất:

Sitagliptin ..... 25 mg

(Dưới dạng Sitagliptin phosphat monohydrat)

Thành phần tá dược:

Microcrystalline cellulose, Calci hydrogenphosphat dihydrat, Natri crosmellose, Natri stearyl fumarat, Magnesi stearat, Red iron oxyd, Opadry II white.

**2. Mô tả sản phẩm:** Viên nén tròn, bao phim màu hồng nhạt, hai mặt khum, một mặt có logo  dập trên viên, một mặt trơn.

**3. Quy cách đóng gói:** Vi 10 viên/vi. Hộp 1 vi, 3 vi hoặc 10 vi.

**4. Hạn dùng của thuốc:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

**5. Điều kiện bảo quản:** Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng trực tiếp và nơi ẩm ướt.

**6. Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:** USP.

**7. Tính chất**

**Dược lực học**

Mã ATC: A10BH01

**Cơ chế tác dụng:**

Sitagliptin thuộc nhóm thuốc trị tăng đường huyết đường uống, gọi là chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4). Thuốc có tác dụng cải thiện đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 bằng cách làm tăng nồng độ các hormon incretin thể hoạt động. Các hormon incretin bao gồm peptid-1 giống glucagon (glucagon-like peptide-1, GLP-1) và polypeptid kích thích tiết insulin phụ thuộc glucose (glucose-dependent insulintropic polypeptide: GIP) thì được phóng thích từ ruột suốt ngày và nồng độ tăng tương ứng với chế độ 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 trong máu 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 quan đến AMP vòng. Việc điều trị với các chất ức chế GLP-1 hoặc DPP-4 trên động vật bị tiểu đường typ 2 đã được chứng minh 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 và sử dụng 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 trong máu cao hơn dẫn đến giảm sản xuất glucose tại gan, kết quả dẫn đến giảm nồng độ glucose trong máu. Các tác dụng này của GLP-1 và GIP phụ thuộc vào glucose, nghĩa là khi nồng độ glucose trong máu thấp, sự kích thích giải phóng insulin và ức chế sự bài tiết glucagon bởi GLP-1 thì không quan sát được. Đối với GLP-1 và GIP, sự kích thích phóng thích insulin tăng khi nồng độ glucose tăng trên mức bình thường. Hơn nữa, GLP-1 không làm giảm đáp ứng bình thường của glucagon với hạ đường huyết. Hoạt tính của GLP-1 và GIP bị hạn chế bởi enzym DPP-4, enzym này nhanh chóng thủy phân các hormon incretin thành các chất không hoạt tính. Sitagliptin ngăn ngừa DPP-4 thủy phân các hormon incretin bằng cách làm tăng nồng độ các dạng hoạt tính của GLP-1 và GIP trong huyết tương. Bằng cách tăng nồng độ các incretin dạng hoạt động, sitagliptin làm tăng phóng thích insulin và giảm nồng độ glucagon theo cơ chế phụ thuộc vào glucose. Ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có tình trạng tăng đường huyết, các thay đổi này của 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 tác dụng phụ thuộc vào glucose này của sitagliptin khác biệt với cơ chế tác dụng của các sulphonylurea, 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 typ 2 và ở người bình thường. Sitagliptin là 1 chất ức chế mạnh và chọn lọc cao trên enzym DPP-4 và không ức chế các enzym gần giống như DPP-8 hoặc DPP-9 ở các nồng độ điều trị.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Sau khi uống liều 100 mg ở người khỏe mạnh, sitagliptin nhanh chóng được hấp thu, với nồng độ đỉnh trong huyết tương (T<sub>max</sub>) đạt được sau 1 - 4 giờ sau khi uống thuốc, AUC trung bình của sitagliptin trong huyết tương là 8,52 µM · giờ, C<sub>max</sub> là 950 nM. Khả dụng sinh học tuyệt đối của sitagliptin khoảng 87%. Uống sitagliptin trong bữa ăn nhiều chất béo không ảnh hưởng đến dược động học của thuốc. Vì vậy, sitagliptin có thể được dùng cùng bữa ăn hoặc không.

AUC huyết tương của sitagliptin tăng tỷ lệ với liều dùng. Tính tỉ lệ liều dùng không được thành lập cho C<sub>max</sub> và C<sub>24h</sub> (C<sub>max</sub> tăng cao hơn, C<sub>24h</sub> tăng ít hơn đối với sự thay đổi liều).

**Phân bố:** Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định sau khi tiêm tĩnh mạch liều đơn 100 mg sitagliptin ở người khỏe mạnh là khoảng 198 lít. Tỷ lệ sitagliptin liên kết với protein huyết tương thấp (38%).

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

Sau khi uống 1 liều sitagliptin có đánh dấu [<sup>14</sup>C], khoảng 16% chất có tính phóng xạ là các chất chuyển hóa của sitagliptin. Sáu chất chuyển hóa được phát hiện ở nồng độ vết và được cho là không có hoạt tính ức chế DPP-4 huyết tương của sitagliptin. Những nghiên cứu *in vitro* đã cho thấy enzym chủ yếu chịu trách nhiệm cho sự chuyển hóa hạn chế của sitagliptin là CYP3A4, với sự hỗ trợ 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 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 trong đời sau khi uống 1 liều sitagliptin 100 mg khoảng 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 của chất vận chuyển anion hữu cơ 3 ở người (human organic anion transporter-3: hOAT-3). hOAT-3 là chất có thể liên quan đến sự thải trừ sitagliptin qua thận. Vẫn chưa xác định được sự liên quan lâm sàng của hOAT-3 trong sự vận chuyển sitagliptin. Sitagliptin cũng là chất nền của p-glycoprotein. p-glycoprotein cũng có thể liên quan trung gian đến quá trình đào thải sitagliptin qua thận. Tuy nhiên, cyclosporin, một chất ức chế p-glycoprotein không làm giảm sự thanh thải của sitagliptin qua thận. Sitagliptin không phải là chất nền cho các chất vận chuyển OCT2 hoặc OAT1 hoặc PEP1/2. Trong *in vitro*, sitagliptin không ức chế các chất trung gian vận chuyển OAT3 (IC<sub>50</sub> = 160 µM) hoặc p-glycoprotein (lên đến 250 µM) ở nồng độ huyết tương liên quan đến việc điều trị. 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 nhẹ p-glycoprotein.

**Các đối tượng đặc biệt:**

Dược động học của sitagliptin nhìn chung giống nhau ở những người khỏe mạnh và ở những bệnh nhân tiểu đường typ 2.

**Bệnh nhân suy thận:**

Một nghiên cứu mở nhãn, đơn liều được tiến hành để đánh giá dược động học của việc giảm liều sitagliptin (50 mg) ở những bệnh nhân suy thận mạn tính với các mức độ khác nhau so với đối tượng khỏe mạnh bình thường. Nghiên cứu này gồm các bệnh nhân suy thận nhẹ, vừa và nặng, cũng như suy thận giai đoạn cuối phải thẩm phân máu (ESRD). Ngoài ra, ảnh hưởng của suy thận lên dược động học của sitagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có suy thận nhẹ, vừa và nặng (kể cả ESRD) cũng được đánh giá bằng cách sử dụng các phân tích dược động học dân 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 (Độ lọc cầu thận (glomerular filtration rate: GFR): 60 ≤ GFR < 90 mL/phút) và suy thận vừa (45 ≤ GFR < 60 mL/phút). Do sự gia tăng 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 gấp khoảng 2 lần ở bệnh nhân suy thận trung bình, tăng gấp khoảng 4 lần ở bệnh nhân suy thận nặng và ở bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối đang được thẩm phân máu, khi so với đối tượng khỏe mạnh. 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 được 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 GFR < 45 mL/phút.

**Bệnh nhân suy gan:**

Không cần điều chỉnh liều sitagliptin ở bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình (Child-Pugh ≤ 9). Chưa có dữ liệu nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân bị suy gan nặng (Child-Pugh > 9). Tuy nhiên, vì sitagliptin chủ yếu được đào thải qua thận, nên dự đoán suy gan nặng không tác động lên dược động học của sitagliptin.

**Bệnh nhân 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 phân tích dược động học Pha I và Pha II. Ở những người cao tuổi (65 - 80 tuổi), nồng độ sitagliptin huyết tương cao hơn 19% so với những người trẻ tuổi.

**Trẻ em:**

Chưa có nghiên cứu về việc sử dụng sitagliptin ở trẻ em.

**Các đối tượng 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 từ dữ liệu lâm sàng Pha I và Pha II.

**8. Chỉ định**

Người lớn: Đối với bệnh nhân đái tháo đường typ 2, SitaAPC 25 được chỉ định để cải thiện kiểm soát đường huyết như sau:

**Đơn trị liệu**

Ở những bệnh nhân không thể kiểm soát đường huyết thích đáng với chế độ ăn kiêng và luyện tập đơn thuần, và đối với những người không thích hợp dùng cùng metformin do chống chỉ định hoặc không dung nạp.

**Kết hợp với một thuốc dùng đường uống khác**

- Kết hợp với metformin khi chế độ ăn kiêng và luyện tập cùng với dùng metformin đơn trị liệu không thể kiểm soát đường huyết thích đáng.
- Kết hợp với sulphonylurea khi chế độ ăn kiêng và luyện tập cùng với dùng liều dung nạp được tối đa của sulphonylurea đơn trị liệu không thể kiểm soát đường huyết thích đáng và khi metformin không phù hợp do chống chỉ định hay không dung nạp.
- Kết hợp với một chất chủ vận thể gamma được hoạt hóa bởi yếu tố tăng trưởng peroxisome (peroxisome proliferator-activated receptor gamma: PPAR $\gamma$ ) (như thiazolidinedione) khi sử dụng chất chủ vận PPAR $\gamma$  là thích hợp và khi chế độ ăn kiêng và luyện tập cùng với dùng chất chủ vận PPAR $\gamma$  đơn trị liệu không kiểm soát được đường huyết thích đáng.

**Kết hợp với 2 thuốc dùng đường uống khác**

- Kết hợp với metformin và một sulphonylurea khi chế độ ăn kiêng và luyện tập cùng với 2 loại thuốc này không kiểm soát được đường huyết thích đáng.
  - Kết hợp với chất chủ vận PPAR $\gamma$  và metformin khi việc sử dụng chất chủ vận PPAR $\gamma$  là thích hợp và khi chế độ ăn kiêng và luyện tập cùng với 2 loại thuốc này không kiểm soát được đường huyết thích đáng.
- SitaAPC 25 cũng được chỉ định để dùng thêm vào với insulin (cùng với metformin hoặc không) khi chế độ ăn kiêng và luyện tập cùng với liều insulin ổn định không kiểm soát được đường huyết thích đáng.

**9. Liều dùng - cách dùng**

### Liều dùng:

Liều khuyến cáo là 100 mg sitagliptin (4 viên SitaAPC 25) 1 lần/ ngày. Khi sử dụng kết hợp sitagliptin với metformin và/ hoặc một chất chủ vận PPAR $\gamma$ , liều dùng của metformin và/ hoặc chất chủ vận PPAR $\gamma$  nên được duy trì.

Khi sử dụng SitaAPC 25 kết hợp với sulphonylurea hoặc với insulin, liều thấp hơn của sulphonylurea hoặc insulin có thể được xem xét để giảm nguy cơ hạ đường huyết.

Nếu bệnh nhân quên dùng SitaAPC 25, nên uống ngay khi bệnh nhân nhớ ra. Không nên dùng liều gấp đôi trong cùng một ngày.

### Các đối tượng đặc biệt:

#### Bệnh nhân suy thận

– Khi sử dụng sitagliptin kết hợp với một loại thuốc trị tiểu đường khác nên kiểm tra mức độ suy thận của bệnh nhân để có liều dùng thích hợp.

– Đối với bệnh nhân suy thận nhẹ ( $60 \leq \text{GFR} < 90$  mL/ phút), không cần chỉnh liều.

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

– Đối với bệnh nhân suy thận vừa có  $30 \leq \text{GFR} < 45$  mL/ phút, liều dùng khuyến cáo là 50 mg sitagliptin (2 viên SitaAPC 25), 1 lần/ ngày.

– Đối với bệnh nhân suy thận nặng ( $15 \leq \text{GFR} < 30$  mL/ phút, hoặc ESRD bao gồm các bệnh nhân phải thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc, liều dùng khuyến cáo là 25 mg sitagliptin (1 viên SitaAPC 25), 1 lần/ ngày. Có thể dùng sitagliptin bất kỳ lúc nào, không liên quan đến thời điểm thẩm phân.

– Vì sự chỉnh liều dựa vào chức năng thận, khuyến cáo nên đánh giá chức năng thận trước khi khởi đầu điều trị với SitaAPC 25 và kiểm tra định kỳ sau đó.

#### Bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Sitagliptin không được nghiên cứu đối với bệnh nhân 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 được động học của sitagliptin.

#### Bệnh nhân cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều.

#### Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của sitagliptin đối với trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập.

**Cách dùng:** SitaAPC 25 có thể uống cùng với thức ăn hoặc không.

### 10. Chống chỉ định

Quá mẫn cảm sitagliptin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

### 11. Thận trọng

#### Thận trọng chung

SitaAPC 25 không được sử dụng với những bệnh nhân tiểu đường typ 1 hoặc để điều trị nhiễm toan ceton trong bệnh tiểu 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 ghi nhận ngay sau khi ngưng dùng sitagliptin (có hoặc không điều trị hỗ trợ) đã được quan sát, nhưng rất ít trường hợp viêm tụy hoại tử hoặc xuất huyết và/hoặc tử vong đã được báo cáo. Nếu nghi ngờ bị viêm tụy, sitagliptin và các thuốc có khả năng nghi ngờ khác cần được ngưng sử dụng; nếu viêm tụy cấp được xác định, 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 $\gamma$ ), 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 thấp hơn cho sulphonylurea hoặc insulin.

#### Bệnh nhân 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  $\text{GFR} < 45$  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 tiểu đường, cần đánh giá mức độ 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, SitaAPC 25 nên được ngưng dùng. Các nguyên nhân tiềm năng khác nên được đánh giá và nên bắt đầu các trị liệu dải 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, SitaAPC 25 nên được ngưng sử dụng.

### 12. Sử dụng thuốc cho 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 năng ở người chưa được biết. Do thiếu dữ liệu ở người, SitaAPC 25 không nên được dùng trong thời kỳ mang thai.

#### 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.

### 13. Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Vẫn chưa biết rõ sitagliptin có bài tiết vào sữa người hay không. Nghiên cứu trên động vật cho thấy, sitagliptin được bài tiết vào sữa. Do đó, không nên dùng SitaAPC 25 cho phụ nữ đang cho con bú.

### 14. Ảnh hưởng khả năng lái xe và vận hành máy móc

SitaAPC 25 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 chóng mặt và buồn ngủ đã được báo cáo.

Ngoài ra, bệnh nhân nên được cảnh báo về nguy cơ hạ đường huyết khi dùng SitaAPC 25 kết hợp với sulphonylurea hoặc với insulin.

### 15. Tương tác thuốc

#### Ảnh hưởng của thuốc khác đến sitagliptin

Dữ liệu lâm sàng cho thấy nguy cơ tương tác có ý nghĩa lâm sàng khi dùng các thuốc đồng thời với sitagliptin thì 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 một vai trò nhỏ trong sự thanh thải sitagliptin. Sự chuyển hóa có thể đóng một vai trò quan trọng hơn trong việc loại bỏ 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 được 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 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 nghiên cứu trên *in vivo*.

**Metformin:** Dùng đồng thời 2 lần mỗi ngày của metformin 1.000 mg với sitagliptin 50 mg không làm thay đổi có ý nghĩa được động học của sitagliptin ở những bệnh nhân bị tiểu đường typ 2

**Ciclosporin:** Một nghiên cứu được tiến hành để đánh giá ảnh hưởng của ciclosporin, một chất ức chế mạnh của p-glycoprotein, trên được động học của sitagliptin. Dùng đồng thời một liều 100 mg sitagliptin và 600 mg liều ciclosporin làm tăng AUC và  $C_{\text{max}}$  của sitagliptin là khoảng 29% và 68%, tương ứng. Những thay đổi về được động học của sitagliptin được coi là không có ý nghĩa lâm sàng. Độ thanh thải của sitagliptin không 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  $C_{\text{max}}$  huyết tương trung bình 18%. Không cần điều chỉnh liều digoxin. Tuy nhiên, những 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 hay cảm ứng các isoenzym CYP450. Trong các nghiên cứu lâm sàng, sitagliptin không làm thay đổi có ý nghĩa được động học của metformin, glyburid, simvastatin, rosiglitazon, warfarin, hay thuốc tránh thai đường uống. Dựa vào dữ liệu *in vivo* sitagliptin có ức chế thấp 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 trong *in vivo*.

### 16. Tác dụng không mong muốn

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

#### Thường gặp ( $1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$ )

– Chuyển hóa và dinh dưỡng: hạ đường huyết.

– Hệ thần kinh: nhức đầu.

#### Không thường gặp ( $1/1.000 \leq \text{ADR} < 1/100$ )

– Hệ thần kinh: chóng mặt.

– Hệ tiêu hóa: táo bón.

– Da và mô dưới da: ngứa.

#### Không biết rõ tần suất

– Hệ miễn dịch: phản ứng quá mẫn bao gồm phù thanh quản.

– Hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất: bệnh viêm phổi kẽ.

– Hệ tiêu hóa: nôn ói, viêm tụy cấp, viêm tụy xuất huyết và hoại tử gây tử vong hoặc không.

– Da và mô dưới da: phù mạch, ngứa, nổi mề đay, viêm mạch máu da, tình trạng bong tróc da bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, mụn nước.

– Cơ xương và mô liên kết: đau khớp, đau cơ, đau lưng, bệnh khớp.

– Thận và tiết niệu: giảm chức năng thận, suy thận cấp.

### 17. 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. QTC tăng rất ít và không liên quan đến liều dùng. Chưa có dữ liệu thực tế khi sử dụng các liều cao hơn 800 mg ở người. Trong các nghiên cứu đa liều Pha I, không thấy các phản ứng bất lợi có ý nghĩa lâm sàng liên quan liều dùng sitagliptin 600 mg/ ngày trong 10 ngày và 400 mg/ ngày đến 28 ngày.

Trong trường hợp quá liều, nên áp dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ, như loại bỏ thuốc chưa 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. Vẫn chưa biết rõ thẩm phân phúc mạc có thể thẩm tách được sitagliptin hay không.

Cơ sở sản xuất và Cơ sở phân phối:

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM AMPHARCO U.S.A**

Khu Công Nghiệp Nhơn Trạch 3, Thị trấn Hiệp Phước, Huyện Nhơn Trạch, Tỉnh Đồng Nai

Điện thoại: 02513-566202

**AMPHARCO U.S.A**

PM200258-0023