

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén bao phim
ZLATKO-25

Viên nén bao phim
ZLATKO-50

Viên nén bao phim
ZLATKO-100

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc
Tờ thông tin sản phẩm này bao gồm hướng dẫn sử dụng cho thuốc có nhiều hàm lượng khác nhau

1. THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim **ZLATKO-25** chứa:

Thành phần hoạt chất

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

Thành phần 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:

Thành phần hoạt chất

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

Thành phần tá dược

Povidon, cellulose vi tinh thể (M101), 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 bao phim **ZLATKO-100** chứa:


Thành phần hoạt chất

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

Thành phần tá dược

Povidon, Cellulose vi tinh thể (M101), 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.

2. MÔ TẢ SẢN PHẨM

ZLATKO-25: Viên nén tròn, bao phim màu hồng, một mặt có dập logo , mặt kia có dập vạch ngang.

ZLATKO-50: Viên nén tròn, bao phim màu vàng cam, hai mặt trơn.

ZLATKO-100: Viên nén dài, bao phim màu vàng cam, hai mặt trơn.

3. CHỈ ĐỊNH

Sitagliptin được chỉ định đơn trị liệu để kiểm soát đái tháo đường tuýp 2 (không phụ thuộc insulin) cùng với chế độ ăn và luyện tập. Sitagliptin được dùng phối hợp với các thuốc uống chống đái tháo đường khác để kiểm soát đái tháo đường tuýp 2 trên những người

không kiểm soát được glucose huyết khi dùng đơn trị liệu thuốc chống đái tháo đường dạng uống.

Sitagliptin còn được dùng phối hợp với metformin và pioglitazon khi cặp phối hợp này không kiểm soát được glucose huyết. Sitagliptin cũng được phối hợp với insulin (kèm theo hoặc không kèm theo metformin) khi insulin không kiểm soát được glucose huyết.

4. LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG

Liều dùng:

Liều khuyến cáo của sitagliptin là 100 mg x 1 lần/ ngày. Khi dùng kết hợp với metformin và/ hoặc chất chủ vận PPAR γ , liều của metformin và/ hoặc chất chủ vận PPAR γ nên được duy trì và sử dụng sitagliptin kèm theo.

Khi dùng sitagliptin kết hợp với sulphonylure hoặc với insulin, nên cân nhắc giảm liều sulphonylure hoặc với insulin để giảm nguy cơ hạ đường huyết.

Liều dùng trên đối tượng đặc biệt:

Bệnh nhân suy thận

Khi cân nhắc sử dụng sitagliptin kết hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường khác, nên xem xét các điều kiện sau đây:

- Bệnh nhân suy thận nhẹ (60 mL/ phút \leq GFR < 90 mL/ phút): Không cần chỉnh liều.
- Bệnh nhân suy thận trung bình (45 mL/ phút \leq GFR < 60 mL/ phút): Không cần chỉnh liều.
- Bệnh nhân suy thận trung bình (30 mL/ phút \leq GFR < 45 mL/ phút): Liều của sitagliptin là 50 mg x 1 lần/ ngày.
- Bệnh nhân suy thận nặng (15 mL/ phút \leq GFR < 30 mL/ phút) hoặc suy thận giai đoạn cuối (ESRD) cần thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc: Liều của sitagliptin là 25 mg x 1 lần/ ngày. Điều trị có thể được thực hiện mà không cần phải quan tâm 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.

Bệnh nhân suy gan:

Không cần hiệu chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Chưa có các nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng, nên thận trọng khi sử dụng trên đối tượng này.

Trẻ em:

Tính an toàn và hiệu quả của sitagliptin ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập.

Người cao tuổi:

Không cần hiệu chỉnh liều theo độ tuổi.

Cách dùng:

Uống thuốc ngày một lần, có thể cùng với bữa ăn hoặc không.

Nếu quên thuốc, cần phải uống cùng với bữa ăn ngay khi nhớ ra, càng sớm càng tốt. Không nên uống hai liều trong cùng một ngày.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Cảnh báo chung

Không nên dùng sitagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1 hoặc để điều trị nhiễm toan ceton ở bệnh nhân đái tháo 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 dữ dội và kéo dài. Viêm tụy tự khỏi khi ngừng sitagliptin (có hoặc không có điều trị hỗ trợ),

nhưng rất hiếm trường hợp viêm tụy hoại tử hoặc viêm tụy xuất huyết và/ hoặc tử vong đã được báo cáo. Nếu nghi ngờ viêm tụy, nên ngừng sitagliptin và các thuốc khác nghi ngờ có khả năng gây viêm tụy; Nếu viêm tụy cấp được xác nhận, không nên dùng lại sitagliptin. Cần thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử viêm tụy.

Hạ đường huyết khi dùng liệu pháp kết hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường khác

Trong các nghiên cứu lâm sàng sử dụng sitagliptin đơn trị liệu hoặc kết hợp với các thuốc khác (như metformin và/ hoặc chất chủ vận PPAR γ), tỉ lệ bị hạ đường huyết tương tự ở nhóm sử dụng sitagliptin và nhóm sử dụng giả dược.

Hạ đường huyết đã được báo cáo khi sử dụng sitagliptin kết hợp với insulin và sulphonylure. Do đó, để giảm nguy cơ hạ đường huyết, nên xem xét giảm liều insulin hoặc sulphonylure.

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 có GFR < 45 mL/ phút, cũng như ở bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) cần thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc.

Khi xem xét sử dụng sitagliptin kết hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường khác, nên cân nhắc tình trạng suy thận của bệnh nhân.

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 tróc 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, 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.

Pemphigiod bong nước

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

Cảnh báo liên quan đến tá dược

ZLATKO-50 và ZLATKO-100 có chứa lactose monohydrat, bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, chứng thiếu hụt Lapp lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng thuốc này.

ZLATKO-50 và ZLATKO-100 có chứa màu sunset yellow có thể gây dị ứng.

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

Phụ nữ có thai

Chưa có đầy đủ dữ liệu về sử dụng sitagliptin ở phụ nữ mang thai. Nghiên cứu ở động vật cho thấy độc tính sinh sản ở liều cao. Nguy cơ ảnh hưởng đến con người vẫn chưa rõ. Do đó, không khuyến cáo sử dụng sitagliptin trong thai kỳ.

Phụ nữ cho con bú

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

8. 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 vận hành máy móc. Tuy nhiên, khi lái xe hoặc sử dụng 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 sử dụng sitagliptin kết hợp với sulphonylurea hoặc với insulin.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc:

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến sitagliptin

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

Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng enzym chính chịu trách nhiệm cho sự chuyển hóa hạn chế của sitagliptin là CYP3A4, với sự đóng góp từ CYP2C8. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, sự trao đổi chất, bao gồm qua CYP3A4, chỉ đóng một vai trò nhỏ trong việc thanh thải sitagliptin. Chuyển hóa có thể đóng vai trò quan trọng hơn trong việc loại bỏ sitagliptin trong trường hợp suy thận nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD). Vì lý do này, những chất ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ: ketoconazol, itraconazol, ritonavir, clarithromycin) có thể làm thay đổi dược động học của sitagliptin ở bệnh nhân suy thận nặng hoặc ESRD. Tác động của các chất ức chế CYP3A4 mạnh trong bối cảnh suy thận chưa được đánh giá trong một nghiên cứu lâm sàng.

Các nghiên cứu vận chuyển *in vitro* cho thấy sitagliptin là chất nền cho p-glycoprotein và chất vận chuyển anion hữu cơ (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 coi là thấp. Dùng đồng thời các chất ức chế OAT3 chưa được đánh giá *in vivo*.

Metformin: Sử dụng đồng thời, đa liều với liều 2 lần/ ngày 1.000 mg metformin và 50 mg sitagliptin không làm thay đổi có ý nghĩa dược động học của sitagliptin ở những bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2.

Ciclosporin: Một nghiên cứu được tiến hành để đánh giá ảnh hưởng của ciclosporin, một chất ức chế mạnh p-glycoprotein, trên dược động học của sitagliptin. Sử dụng đồng thời liều đơn 100 mg sitagliptin và 600 mg ciclosporin làm tăng AUC và C_{max} của sitagliptin khoảng 29% và 68%. Những thay đổi này trong dược động học sitagliptin không được coi là có ý nghĩa lâm sàng. Độ thanh thải thận của sitagliptin không bị thay đổi một cách có ý nghĩa. Do đó, các tương tác với các chất ức chế p-glycoprotein khác được dự đoán sẽ không có ý nghĩa.

Ảnh hưởng của sitagliptin đến các thuốc khác

Digoxin: Sitagliptin có tác dụng nhỏ đối với nồng độ digoxin trong huyết tương. Sau khi uống 0,25 mg digoxin đồng thời với 100 mg sitagliptin mỗi ngày trong 10 ngày, AUC trong huyết tương của digoxin được tăng trung bình 11% và C_{max} tăng trung bình 18%. Khuyến cáo không nên điều chỉnh liều digoxin. Tuy nhiên, bệnh nhân có nguy cơ độc tính digoxin nên được theo dõi khi sitagliptin và digoxin được dùng đồng thời.

Dữ liệu *in vitro* cho thấy rằng sitagliptin không ức chế hoặc cảm ứng các isoenzym CYP450. Trong các nghiên cứu lâm sàng, sitagliptin đã không thay đổi đáng kể dược động học của metformin, glyburid, simvastatin, rosiglitazon, warfarin hoặc thuốc tránh thai, cung cấp bằng chứng *in vivo* về xu hướng gây ra tương tác thấp với chất nền CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 và protein vận chuyển cation hữu cơ (OCT). Sitagliptin có thể là chất ức chế p-glycoprotein nhẹ trên *in vivo*.

Tương kỵ của thuốc: Không áp dụng.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tác dụng không mong muốn 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 sulphonylure (4,7% - 13,8%) và insulin (9,6%)

Tác dụng không mong muốn được trình bày dưới đây được sắp xếp theo hệ cơ quan và tần suất. Tần suất được xác định như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$); Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$) và chưa rõ tần suất (không thể xác định dựa vào các dữ liệu hiện có).

Rối loạn huyết học

Hiếm gặp: Giảm tiểu cầu.

Rối loạn miễn dịch

Chưa rõ tần suất: Phản ứng quá mẫn bao gồm đáp ứng phản vệ^{*,†}

Chuyển hóa và dinh dưỡng

Thường gặp: Hạ đường huyết[†]

Thần kinh

Thường gặp: Đau đầu

Ít gặp: Chóng mặt

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất

Chưa rõ tần suất: Bệnh phổi kẽ^{*}

Rối loạn dạ dày-ruột

Chưa rõ tần suất: Táo bón, nôn mửa^{*}, viêm tụy cấp^{*,†,‡}, viêm tụy xuất huyết hoặc hoại tử có thể dẫn đến tử vong hoặc không^{*,†}

Da và mô dưới da

Ít gặp: Ngứa^{*}

Chưa rõ tần suất: Phù mạch^{*,†}, phát ban^{*,†}, mày đay^{*,†}, viêm mao mạch^{*,†}, tình trạng tróc da bao gồm hội chứng Stevens-Johnson^{*,†}, Pemphigoid bong nước^{*}.

Cơ xương và mô liên kết

Chưa rõ tần suất: Đau khớp^{*}, đau cơ^{*}, đau lưng^{*}, bệnh khớp^{*}.

Thận và tiết niệu

Chưa rõ tần suất: Suy giảm chức năng thận^{*}, suy thận cấp^{*}.

Ghi chú:

* Tác dụng không mong muốn được xác định thông qua khảo sát sau khi đưa thuốc ra thị trường.

† Xem phần cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

‡ Xem phần nghiên cứu an toàn tim mạch TECOS phía dưới.

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc

Ngoài những tác dụng không mong muốn liên quan đến thuốc được mô tả ở trên, những tác dụng không mong muốn được báo cáo (bất kể có 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 tác dụng không mong muốn khác được báo cáo (bất kể 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 > 0,5% cao hơn ở nhóm sitagliptin so với nhóm chứng) bao gồm viêm xương khớp và đau cột độ.

Một số tác dụng không mong muốn đã được quan sát thấy thường xuyên hơn trong các nghiên cứu sử dụng kết hợp sitagliptin với các thuốc chống đái tháo đường khác so với các nghiên cứu về đơn trị liệu sitagliptin. Chúng bao gồm hạ đường huyết (tần suất rất phổ biến với sự kết hợp của 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 pioglitazon), táo bón (thường gặp với sự kết hợp của sulphonylurea và metformin), phù ngoại biên (thường gặp với pioglitazon hoặc phối hợp pioglitazon và metformin), buồn ngủ và tiêu chảy (ít gặp với metformin) và khô miệng (ít gặp với insulin (có hoặc không có metformin)).

Nghiên cứu an toàn tim mạch TECOS

Thử nghiệm đánh giá tác động tim mạch của sitagliptin (TECOS) bao gồm 7.332 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 7.339 bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Cả hai phương pháp điều trị đều được bổ sung vào việc chăm sóc thông thường nhằm đạt được mục tiêu đưa nồng độ HbA_{1c} và các yếu tố nguy cơ tim mạch về ngưỡng bình thường. Tỷ lệ của các tác dụng phụ nghiêm trọng ở bệnh nhân dùng sitagliptin tương tự như ở những bệnh nhân dùng giả dược.

Ở những người có ý định điều trị, trong số những bệnh nhân đang sử dụng insulin và/ hoặc sulfonylurea, tỷ lệ hạ đường huyết nặng là 2,7% ở những bệnh nhân được điều trị sitagliptin và 2,5% ở những bệnh nhân được điều trị bằng giả dược; Trong số những bệnh nhân không sử dụng insulin và/ hoặc sulfonylurea lúc ban đầu, tỷ lệ hạ đường huyết nặng là 1,0% ở những bệnh nhân điều trị sitagliptin và 0,7% ở những bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Tỷ lệ các trường hợp viêm tụy được xác nhận bằng xét nghiệm là 0,3% ở bệnh nhân điều trị sitagliptin và 0,2% ở những bệnh nhân được điều trị bằng giả dược.

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác, khuyến bệnh nhân thông báo các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Trong những thử nghiệm lâm sàng có đối chứng người khỏe mạnh, sitagliptin liều đơn đến 800 mg được sử dụng. Sự tăng trong khoảng QTc là 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 lâm sàng pha 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 trị liệu nâng đỡ, nếu cần.

Sitagliptin có thể được thẩm tách khá khiêm tốn. 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 loại bỏ được sitagliptin hay không.

12. DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Nhóm điều trị đái tháo đường, chất ức chế Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4).
Mã ATC: A10BH01.

Sitagliptin 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 glugacon 1 (glugacon-like peptide-1: GLD-1) và polypeptid kích thích tiết insulin và phụ thuộc vào glucose (glucose-dependent insulinotropic polypeptid: GIP), được phóng thích từ ruột suốt ngày và tăng nồng độ khi đáp ứng với bữa ăn. Các hormon incretin này là một phần của hệ thống tham gia vào sự điều hòa sinh lý tình trạng cân bằng glucose nội môi. Khi nồng độ glucose trong máu là bình thường hoặc cao, GLP-1 và GIP tăng tổng hợp và giải phóng insulin từ các tế bào beta tuyến tụy bằng các đường tín hiệu nội bào liên quan đến cAMP. Điều trị bằng GLP-1 hoặc với các chất ức chế DPP-4 trong các mô hình động vật bị bệnh đái tháo đường tuýp 2 đã được chứng minh là cải thiện sự 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 ở mô được tăng cường. Ngoài ra, GLP-1 làm giảm tiết glucagon từ tế bào alpha tuyến tụy. Giảm nồng độ glucagon, cùng với mức insulin cao hơn, dẫn đến giảm sản xuất glucose ở gan, dẫn đến giảm lượng đường trong máu. Ảnh hưởng của GLP-1 và GIP phụ thuộc vào đường huyết, do đó khi nồng độ glucose trong máu thấp, việc kích thích giải phóng insulin và ức chế tiết glucagon của GLP-1 không được quan sát thấy. Đối với cả GLP-1 và GIP, kích thích giải phóng insulin được tăng cường khi glucose tăng lên trên nồng độ bình thường. Hơn nữa, GLP-1 không làm giảm đáp ứng với glucagon khi nồng độ glucose xuống thấp. Hoạt tính của GLP-1 và GIP bị giới hạn bởi enzym DPP-4, enzym giúp thủy phân nhanh chóng các hormon incretin để tạo ra các sản phẩm không hoạt động.

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 HbA_{1c} và nồng độ glucose lúc đói và sau khi ăn. Cơ chế tác động phụ thuộc vào glucose này của sitagliptin 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 quá mức ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và ở người bình thường. Sitagliptin là một 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.

Trong một nghiên cứu kéo dài hai ngày ở các đối tượng khỏe mạnh, sử dụng sitagliptin đơn trị làm tăng nồng độ GLP-1 thể hoạt tính, trong khi metformin đơn trị tăng nồng độ GLP-1 hoạt tính và GLP-1 toàn phần với các mức độ tương tự. Đồng sử dụng sitagliptin và metformin có tác dụng hiệp đồng đối với tăng nồng độ GLP-1 thể hoạt tính. Sitagliptin làm tăng nồng độ GIP hoạt tính nhưng metformin thì không.

13. DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi dùng một liều 100 mg đường uống ở người khỏe mạnh, sitagliptin được hấp thu nhanh, thời gian để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max}) 1 - 4 giờ, AUC trung bình là 8,52 μ M.hr, C_{max} là 950 nM. 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 sitagliptin, nên có thể dùng sitagliptin 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 bền vững 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 [¹⁴C], 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.

Đối tượng đặc biệt

Dược động học của sitagliptin ở người bị đái tháo đường tuýp 2 giống như người khỏe mạnh.

Bệnh nhân suy thận

Khi so sánh với người khỏe mạnh, AUC của sitagliptin trong huyết tương tăng lên từ 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 trung bình ($GFR \geq 45$ đến < 60 mL/ phút). Sự tăng về độ lớn này không có ý nghĩa lâm sàng nên không cần thiết phải điều chỉnh liều.

AUC của sitagliptin tăng khoảng 2 lần ở bệnh nhân suy thận trung bình ($GFR \geq 30$ đến < 45 mL/ phút) và xấp xỉ 4 lần ở bệnh nhân suy thận nặng ($GFR < 30$ mL/ phút), bao gồm bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối cần thẩm phân máu. Sitagliptin được loại bỏ một cách khiêm tốn bằng cách thẩm phân máu (13,5% trong khoảng 3 - 4 giờ, bắt đầu 4 giờ sau khi dùng thuốc). Để đạt được nồng độ trong huyết tương của sitagliptin tương tự như ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, cần xem xét giảm liều ở những bệnh nhân có $GFR < 45$ mL/ phút.

Bệnh nhân suy gan

Không cần hiệu chỉnh liều đối với 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 Child-Pugh > 9). Tuy nhiên, sitagliptin bị đào thải chủ yếu qua thận, suy gan nặng có thể không ảnh hưởng đến dược động học của sitagliptin.

Người cao tuổi

Không cần hiệu chỉnh liều ở người cao tuổi. Tuổi tác không có ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của sitagliptin dựa trên các phân tích dữ liệu dược động học ở pha I và pha II. Người cao tuổi (65 - 80 tuổi) có nồng độ sitagliptin cao hơn khoảng 19% so với người trẻ tuổi.

Bệnh nhân trẻ em

Chưa có các nghiên cứu về sitagliptin trên trẻ em.

Các 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 có 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 trên phân tích dữ liệu dược động học pha I và pha II.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

ZLATKO-25: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

ZLATKO-50: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

ZLATKO-100: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

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

Điều kiện bảo quản: Để thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C, và ngoài tầm với của trẻ em.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Sản xuất tại:



**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

Điện thoại: 0274.3567.687 Fax: 0274.3567.688

17. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC: 14/04/2022

Tên sản phẩm:	ZLATKO-25 ZLATKO-50 ZLATKO-100
Mã số toa:	0327.T2 (Mã ZLATKO-100)
Kiểm soát sửa đổi:	- Sửa lỗi chính tả “typ” thành “túyp” - Sửa “Tel” thành “Điện thoại” đúng với Cục duyệt - Sửa ngày xem xét sửa đổi thành 14/04/2022
Nhân viên thiết kế:	