

778/158



# MẪU ĐĂNG KÝ TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC MEYERSILIPTIN 50

Rx Thuốc bán theo đơn

Tiêu chuẩn: TCCS

## MEYERSILIPTIN 50

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng  
Để xa tầm tay trẻ em

Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

**Thành phần, hàm lượng của thuốc:**

- Sitagliptin phosphat 54,24 mg (tương đương Sitagliptin 50 mg)
- Tá dược: Cellactose 80, Avicel 101, Natri starch glycolat, Aerosil, Magnesi stearat, HPMC 606, HPMC 615, PEG 6000, Talc, Titan dioxyd, Quinolin yellow, Brown, Erythrosin red vừa đủ 1 viên.

**Mô tả sản phẩm:** Viên nén nhỏ hình tim, trên mỗi mặt có khắc chữ và vòng rãnh, bao phim màu nâu, bên trong màu trắng.

**Qui cách đóng gói:**

- Hộp 3 vỉ, mỗi vỉ 10 viên nén bao phim.
- Hộp 10 vỉ, mỗi vỉ 10 viên nén bao phim.

### HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

**Thuốc dùng cho bệnh gì:**

Meyersiliptin 50 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.

**Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng:**

**Cách dùng:** Meyersiliptin 50 có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn.

**Liều dùng:**

Liều sitagliptin khuyến cáo là 100 mg, ngày 1 lần khi dùng đơn trị liệu hoặc kết hợp với metformin, sulfamid hạ đường huyết, chất chủ vận PPAR $\gamma$  (như thiazolidinediones), hoặc metformin cùng sulfamid hạ đường huyết hoặc có thể dùng metformin cùng chất chủ vận PPAR $\gamma$  (bung đói hoặc bung no).

Khi dùng Meyersiliptin 50 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.

**Liều dùng trên đối tượng đặc biệt:**

**\* Bệnh nhân suy gan:**

Không cần hiệu chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Tinh an toàn và hiệu lực của thuốc trên bệnh nhân suy gan nặng chưa được thiết lập.

**\* Bệnh nhân suy thận:**

Đối với bệnh nhân suy thận nhẹ (hệ số thanh thải creatinin [CrCl]  $\geq$  50 ml/phút, gần tương đương với creatinin huyết thanh  $\leq$  1,7 mg/dl ở nam và  $\leq$  1,5 mg/dl ở nữ), không cần chỉnh liều Meyersiliptin 50.

Đối với bệnh nhân suy thận trung bình (CrCl  $\geq$  30 tới  $<$  50 ml/phút, gần tương ứng với creatinin huyết thanh  $>$  1,7 đến  $\leq$  3,0 mg/dl ở nam và  $>$  1,5 đến  $\leq$  2,5 mg/dl ở nữ), liều sitagliptin là 50 mg ngày 1 lần.

Đối với bệnh nhân suy thận nặng (CrCl  $<$  30 ml/phút, tương ứng với creatinin huyết thanh  $>$  3,0 mg/dl ở nam và  $>$  2,5 mg/dl ở nữ), hoặc có bệnh thận giai đoạn cuối cần thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc, liều sitagliptin là 25 mg ngày 1 lần. Có thể dùng sitagliptin bất kỳ lúc nào, không liên quan đến thời điểm thẩm phân máu.

**\* Người cao tuổi:** Không cần điều chỉnh liều. Cần thận trọng khi lựa chọn liều dùng vì chức năng thận có thể giảm.

**\* Trẻ em:** Chưa xác định tính an toàn và hiệu lực của sitagliptin ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi.

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

**Khi nào không nên dùng thuốc này:**

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

**Tác dụng không mong muốn:**

Phản ứng có hại nghiêm trọng bao gồm viêm tụy và phản ứng mẫn cảm đã được báo cáo. Hạ glucose huyết đã được báo cáo khi phối hợp với sulfonylurê (4,7% - 13,8%) và insulin (9,6%).

**Thường gặp, 1/100  $\leq$  ADR  $<$  1/10:**

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ đường huyết.

Hệ thần kinh: Đau đầu.

Ít gặp, 1/1.000  $\leq$  ADR  $<$  1/100

Hệ thần kinh: Chóng mặt.

Tiêu hóa: Táo bón.

Da và mô dưới da: Ngứa.

Không rõ tần suất

Hệ miễn dịch: Phản ứng mẫn cảm như phản vệ.

Hô hấp: Bệnh phổi kẽ.

Tiêu hóa: Nôn, viêm tụy.

Da và mô dưới da: Phù mạch, mày đay, phát ban, viêm tróc da, hội chứng Stevens-Johnson.

Cơ xương: Đau khớp, đau cơ, đau lưng, bệnh khớp.

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

**Thông báo cho Bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc**

**Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc này:**

**Ảnh hưởng của thuốc khác trên sitagliptin:**

Các thuốc ức chế hoặc cảm ứng CYP3A4 và 2C8 không ảnh hưởng đến chuyển hóa của sitagliptin.

**Metformin:** Dùng liều lặp tại 2 lần mỗi ngày 1.000 mg metformin cùng với 50 mg sitagliptin không làm thay đổi có ý nghĩa được động học của sitagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

**Cyclosporin:** Một nghiên cứu tiến hành để đánh giá hiệu quả của cyclosporin, một chất ức chế mạnh p-glycoprotein trên được động học của sitagliptin. Dùng 1 liều đơn 100 mg sitagliptin và 600 mg cyclosporin, AUC và Cmax 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. Các thành phần của sitagliptin không thay đổi có ý nghĩa. Do đó sitagliptin không có tương tác có ý nghĩa với các chất ức chế p-glycoprotein khác.

**Ảnh hưởng của sitagliptin trên thuốc khác:**

**Digoxin:** Sitagliptin làm tăng nhẹ nồng độ digoxin trong huyết tương. Sau khi tiêm đồng thời 0,25 mg digoxin với 100 mg sitagliptin mỗi ngày trong 10 ngày, AUC của digoxin tăng trung bình 11% và Cmax 18%. Không khuyến cáo điều chỉnh liều digoxin. Tuy nhiên, những bệnh nhân có nguy cơ ngộ độc digoxin nên được theo dõi khi sử dụng đồng thời sitagliptin và digoxin.

Trong nghiên cứu *in vitro* cho thấy sitagliptin không ức chế hoặc cảm ứng CYP $_{450}$ . Trong các nghiên cứu lâm sàng, sitagliptin không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của các thuốc sau đây: metformin, gliburid, simvastatin, rosigitazone, warfarin, hoặc viên uống tránh thai. Dựa vào dữ liệu *in vivo* có sự tương tác nhẹ với các chất nền như CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 và chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT). Sitagliptin có thể là 1 chất ức chế nhẹ p-glycoprotein trong *in vivo*.

**Cần làm gì khi một lần quên dùng thuốc:**

Khi một lần quên dùng thuốc, hãy uống thuốc ngay khi nhớ ra, càng sớm càng tốt và tiếp tục lại lịch uống thuốc bình thường. Tuy nhiên, nếu như gần đến thời gian uống liều kế tiếp, thì bỏ qua liều đã quên. Không được uống liều gấp đôi để bù cho một liều đã quên.

**Cần bảo quản thuốc này như thế nào:**

Bảo quản thuốc ở nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

**Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều:**

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.



### **Cần làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyển cáo:**

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 lâm điện tâm đồ), và trị liệu nâng đỡ, nếu cần.

Sitagliptin có thể được thẩm tách vừa phải. Trong nghiên cứu lâm sàng, khoảng 13,5% liều dùng được loại bỏ sau 3-4 giờ thẩm tách 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.

### **Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này:**

**Chung:** Sitagliptin không nên được sử dụng ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 1 hoặc để điều trị bệnh tiểu đường nhiễm ceton - acid.

- Viêm tụy cấp đã được báo cáo trên người sử dụng sitagliptin phối hợp metformin. Khi dùng thuốc cho người có tiền sử viêm tụy, cần thận trọng và giám sát chặt chẽ. Phải theo dõi các biểu hiện của viêm tụy như: Buồn nôn, nôn, chán ăn, đau bụng nặng kéo dài. Nếu nghi ngờ viêm tụy phải ngừng dùng sitagliptin. Viêm tụy thường xảy ra trong vòng 30 ngày đầu điều trị.

- Sử dụng ở bệnh nhân suy thận: Sitagliptin được đào thải qua thận. Để đạt nồng độ sitagliptin trong huyết tương tương đương 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.

- Trong thời gian bị stress (sốt, nhiễm khuẩn, phẫu thuật) có thể mất kiểm soát glucose huyết, tạm ngừng sitagliptin và dùng insulin để kiểm soát. Áp dụng trị liệu bằng sitagliptin trở lại khi giai đoạn tăng glucose huyết cấp đã qua.

- Phản ứng quá mẫn: Bao gồm phản ứng phần vệ, phù mạch và các bệnh lý tróc da kể cả hội chứng Stevens-Johnson. 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 định tính an toàn và hiệu lực của sitagliptin ở bệnh nhi dưới 18 tuổi.

#### **Thời kỳ mang thai:**

Tránh sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai.

#### **Phụ nữ cho con bú:**

Sitagliptin được bài tiết vào sữa trên động vật thí nghiệm. Vẫn chưa biết rõ sitagliptin có bài tiết vào sữa người hay không. Tuy nhiên, không nên dùng sitagliptin cho phụ nữ đang cho con bú trừ khi đã cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ.

#### **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.

**Tác động của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc:**

Chưa thực hiện các nghiên cứu về tác động của sitagliptin lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, người ta cho rằng sitagliptin không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

### **Khi nào cần tham vấn Bác sĩ, Dược sĩ:**

Nếu bạn cảm thấy bất thường trong khi dùng thuốc, nên liên lạc với bác sĩ của bạn.

**Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến Bác sĩ hoặc Dược sĩ.**

**Hạn dùng của thuốc:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

## **HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ**

### **Dược lực học:**

Meyersilipitin S0 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 typ 2 bằng cách làm tăng nồng độ các incretin hormon thể hoạt động. Các incretin hormon bao gồm glucagon-like peptid-1 (GLP-1) và glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), được phóng thích từ ruột suốt ngày, và tăng nồng độ đáp ứng với bữa ăn. Các incretin hormon này là thành phần của hệ thống nội sinh tham gia điều hòa sinh lý tình trạng cân bằng nội môi glucose. Khi nồng độ

glucose trong máu bình thường hoặc tăng cao, GLP-1 tăng sự tổng hợp và phóng thích insulin từ các tế bào tụy qua các đường truyền tín hiệu nội bào liên kết với A. Người ta đã chứng minh việc điều trị với GLP-1 hoặc các chế DPP-4 trên động vật thử nghiệm bị đái tháo đường typ 2 làm cải thiện đáp ứng của tế bào beta đối với glucose, 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, dẫn đến giảm nồng độ 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 gia tăng. Hơn nữa, GLP-1 không làm suy giảm đáp ứng bình thường của glucagon đối với tình trạng đường huyết thấp. Hoạt tính của GLP-1 và GIP bị hạn chế bởi enzym DPP-4, enzym này nhanh chóng thủy phân các incretin hormon thành các chất không hoạt tính. Sitagliptin ngăn ngừa DPP-4 thủy phân các incretin hormon, do đó làm tăng nồng độ các dạng có hoạt tính của GLP-1 và GIP trong huyết tương. Bằng cách tăng nồng độ incretin hormon 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 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 ở bệnh nhân đái tháo đường typ 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 cũng là DPP-8 hoặc DPP-9 ở các nồng độ điều trị.

### **Dược động học:**

#### **Hấp thu:**

Ở đối tượng khỏe mạnh uống dùng 1 liều 100mg, sitagliptin được hấp thu nhanh chóng đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (Tmax) sau khi uống thuốc 1-4 giờ. AUC của sitagliptin trong huyết tương gia tăng tương ứng theo liều dùng. Ở người tình nguyện khỏe mạnh khi uống 1 liều đơn 100 mg, AUC trung bình của sitagliptin trong huyết tương là 8,52 mcM/giờ, Cmax 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 tốc độ hấp thu của sitagliptin dùng cùng lúc, nên có thể dùng sitagliptin cùng hoặc không cùng với thức ăn.

#### **Phân bố:**

Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái bền vững sau khi dùng 1 liều đơn sitagliptin 100mg đường tình mạch ở đối tượng khỏe mạnh xấp xỉ 198 lít. Tỷ lệ sitagliptin gắn kết thuận nghịch với các protein huyết tương thì thấp (38%).

#### **Chuyển hóa:**

Sitagliptin được thải trừ chủ yếu trong nước tiểu ở dạng không thay đổi và một phần nhỏ dưới dạng đã chuyển hóa. Khoảng 79% sitagliptin được thải trong nước tiểu ở dạng không thay đổi.

Sau khi uống 1 liều sitagliptin có đánh dấu [ $^{14}$ C], khoảng 16% chất có tính phóng xạ là các chất chuyển hóa của sitagliptin. Sáu chất chuyển hóa này được phát hiện ở nồng độ 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 dự góp phần của CYP2C8.

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

#### **Thải trừ:**

Sau khi các đối tượng khỏe mạnh uống 1 liều sitagliptin [ $^{14}$ C], khoảng 100% chất có tính phóng xạ được thải trong phân (13%) hoặc nước tiểu (87%) trong vòng 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.

Sitagliptin được đào thải chủ yếu qua thận với sự bài tiết chủ động qua ống thận. Sitagliptin là 1 chất nhân đối với chất chuyển chở anion hữu cơ 3 ở người (human organic anion transporter-3: hOAT-3), vốn là chất có thể tham gia vào 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, mà chất này cũng có thể tham gia vào quá trình đào thải sitagliptin qua thận. Tuy nhiên, cyclosporine, một chất ức chế p-glycoprotein không làm giảm sự thanh thải sitagliptin qua thận.

**Các đặc tính ở bệnh nhân:**

Được động học của sitagliptin nói chung tương tự ở đối tượng khỏe mạnh và ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

**Suy thận:**

Một nghiên cứu mở liều đơn được tiến hành để đánh giá được động học của sitagliptin liều 50 mg ở các bệnh nhân suy thận mạn tính với các mức độ khác nhau so với đối tượng khỏe mạnh, chức năng thận bình thường ở nhóm chứng. Nghiên cứu này gồm các bệnh nhân phân loại suy thận dựa vào hệ số thanh thải creatinin: nhẹ (50 đến < 80 mL/phút), trung bình (30 đến < 50 mL/phút), và nặng (< 30 mL/phút), cũng như các bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối cũng đang được thẩm phân máu.

Bệnh nhân suy thận nhẹ không tăng nồng độ sitagliptin huyết tương có ý nghĩa lâm sàng so với đối tượng khỏe mạnh, bình thường ở nhóm chứng. AUC của sitagliptin huyết tương đã tăng khoảng 2 lần ở bệnh nhân suy thận trung bình, và tăng khoảng 4 lần ở bệnh nhân suy thận nặng và ở bệnh nhân giai đoạn cuối đang được thẩm phân máu, khi so với đối tượng khỏe mạnh, bình thường ở nhóm chứng.

Sitagliptin được loại bỏ vừa phải qua thẩm phân máu (13,5% sau 3-4 giờ thẩm phân máu, 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 suy thận trung bình và nặng, cũng như ở các bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối cần thẩm phân máu.

**Suy gan:**

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình (điểm số Child-Pugh  $\leq$  9). Không có kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân bị suy gan nặng (điểm số Child-Pugh > 9). Tuy nhiên, vì sitagliptin chủ yếu được đào thải qua thận, nên theo dự đoán suy gan nặng không tác động lên được 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 lên được động học của sitagliptin dựa theo 1 phân tích được động học theo dân số từ dữ liệu giai đoạn I và giai đoạn II. Đối tượng người cao tuổi (65-80 tuổi) có nồng độ sitagliptin huyết tương cao hơn 19% so với đối tượng trẻ tuổi hơn.

**Trẻ em:** Chưa có nghiên cứu về sitagliptin tiến hành ở trẻ em.

**Các đặc tính bệnh nhân khác:** Không cần điều chỉnh liều theo giới tính, chủng tộc, hoặc chỉ khối cơ thể (BMI). Những đặc tính này không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên được động học của sitagliptin dựa theo một phân tích tổng hợp từ các dữ liệu được động học giai đoạn I và theo một phân tích được động học dân số từ dữ liệu lâm sàng giai đoạn I và giai đoạn II.

**Chỉ định:**

Meyersliptin 50 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.

**Liều lượng và cách dùng:**

**Cách dùng:** Meyersliptin 50 có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn.

**Liều dùng:**

Liều sitagliptin khuyến cáo là 100 mg, ngày 1 lần khi dùng đơn trị liệu hoặc kết hợp với metformin, sulfamid hạ đường huyết, chất chủ vận PPAR $\gamma$  (như thiazolidinediones), hoặc metformin cùng sulfamid hạ đường huyết hoặc có thể dùng metformin cùng chất chủ vận PPAR $\gamma$  (bung đói hoặc bung no).

Khi dùng Meyersliptin 50 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.

**Liều dùng trên đối tượng đặc biệt:**

**\* Bệnh nhân suy gan:**

Không cần hiệu chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Tính an toàn và hiệu lực của thuốc trên bệnh nhân suy gan nặng chưa được thiết lập.

**\* Bệnh nhân suy thận:**

Đối với bệnh nhân suy thận nhẹ (hệ số thanh thải creatinin [CrCl]  $\geq$  50 mL/phút, gần tương đương với creatinin huyết thanh  $\leq$

1,7 mg/dl ở nam và  $\leq$  1,5 mg/dl ở nữ), không cần Meyersliptin 50.

Đối với bệnh nhân suy thận trung bình (CrCl  $\geq$  30 mL/phút, gần tương ứng với creatinin huyết thanh > 1,7 đến 2,5 mg/dl ở nam và > 1,5 đến  $\leq$  2,5 mg/dl ở nữ), liều sitagliptin là 50 mg ngày 1 lần.

Đối với bệnh nhân suy thận nặng (CrCl < 30 mL/phút, tương ứng với creatinin huyết thanh > 3,0 mg/dl ở nam và > 2,5 mg/dl ở nữ), hoặc có bệnh thận giai đoạn cuối cần thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc, liều sitagliptin là 25 mg ngày 1 lần. Có thể dùng sitagliptin bất kỳ lúc nào, không liên quan đến thời điểm thẩm phân máu.

**\* Người cao tuổi:** Không cần điều chỉnh liều. Cần thận trọng khi lựa chọn liều dùng vì chức năng thận có thể giảm.

**\* Trẻ em:** Chưa xác định tính an toàn và hiệu lực của sitagliptin ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi.

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

**Chống chỉ định:**

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

**Thận trọng:**

**Chung:** Sitagliptin không nên được sử dụng ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 1 hoặc để điều trị bệnh tiểu đường nhiễm ceton - acid.

- Viêm tụy cấp đã được báo cáo trên người sử dụng sitagliptin phối hợp metformin. Khi dùng thuốc cho người có tiền sử viêm tụy, cần thận trọng và giám sát chặt chẽ. Phải theo dõi các biểu hiện của viêm tụy như: Buồn nôn, nôn, chán ăn, đau bụng nặng kéo dài. Nếu nghi ngờ viêm tụy phải ngừng dùng sitagliptin. Viêm tụy thường xảy ra trong vòng 30 ngày đầu điều trị.

- 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.

- Trong thời gian bị stress (sốt, nhiễm khuẩn, phẫu thuật) có thể mất kiểm soát glucose huyết, tạm ngừng sitagliptin và dùng insulin để kiểm soát. Áp dụng trị liệu bằng sitagliptin trở lại khi giai đoạn tăng glucose huyết cấp đã qua.

- Phản ứng quá mẫn: Bao gồm phản ứng phản vệ, phù mạch và các bệnh lý khác đa kể cả hội chứng Stevens-Johnson. 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 ngừng 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 định tính an toàn và hiệu lực của sitagliptin ở bệnh nhi dưới 18 tuổi.

**Thời kỳ mang thai:**

Tránh sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai.

**Phụ nữ cho con bú:**

Sitagliptin được bài tiết vào sữa trên động vật thí nghiệm. Vẫn chưa biết rõ sitagliptin có bài tiết vào sữa người hay không. Tuy nhiên, không nên dùng sitagliptin cho phụ nữ đang cho con bú trừ khi đã cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ.

**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.

**Tác động của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc:**

Chưa thực hiện các nghiên cứu về tác động của sitagliptin lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, người ta cho rằng sitagliptin không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

**Tương tác thuốc:**

**Ảnh hưởng của thuốc khác trên sitagliptin:**

Các thuốc ức chế hoặc cảm ứng CYP3A4 và 2C8 không ảnh hưởng đến chuyển hóa của sitagliptin.

**Metformin:** Dùng liều lặp lại 2 lần mỗi ngày 1.000 mg metformin cùng với 50 mg sitagliptin không làm thay đổi có ý



ngĩa được động học của sitagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

**Cyclosporin:** Một nghiên cứu tiến hành để đánh giá hiệu quả của cyclosporin, một chất ức chế mạnh p-glycoprotein trên được động học của sitagliptin. Dùng 1 liều đơn 100 mg sitagliptin và 600 mg cyclosporin, AUC và Cmax của sitagliptin tăng xấp xỉ 29% và 68%. Những thay đổi này trong được động học của sitagliptin được xem không có ý nghĩa lâm sàng. Các thành thải thận của sitagliptin không thay đổi có ý nghĩa. Do đó sitagliptin không có tương tác có ý nghĩa với các chất ức chế p-glycoprotein khác.

**Ảnh hưởng của sitagliptin trên thuốc khác:**

**Digoxin:** Sitagliptin làm tăng nhẹ nồng độ digoxin trong huyết tương. Sau khi tiêm đồng thời 0,25 mg digoxin với 100 mg sitagliptin mỗi ngày trong 10 ngày, AUC của digoxin tăng trung bình 11% và Cmax 16%. Không khuyến cáo điều chỉnh liều digoxin. Tuy nhiên, những bệnh nhân có nguy cơ ngộ độc digoxin nên được theo dõi khi sử dụng đồng thời sitagliptin và digoxin.

Trong nghiên cứu *in vitro* cho thấy sitagliptin không ức chế hoặc cảm ứng CYP<sub>450</sub>. Trong các nghiên cứu lâm sàng, sitagliptin không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên được động học của các thuốc sau đây: metformin, gylburide, simvastatin, rosiglitazone, warfarin, hoặc viên uống tránh thai. Dựa vào dữ liệu *in vivo* có sự tương tác nhẹ với các chất nền như: CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 và chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT). Sitagliptin có thể là 1 chất ức chế nhẹ p-glycoprotein trong *in vivo*.

**Tác dụng không mong muốn:**

Phản ứng có hại nghiêm trọng bao gồm viêm tụy và phản ứng mẫn cảm đã được báo cáo. Hạ glucose huyết đã được báo cáo khi phối hợp với sulfonylurê (4,7% - 13,8%) và insulin (9,6%).

Thường gặp, 1/100 ≤ ADR < 1/10:

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ đường huyết.

Hệ thần kinh: Đau đầu.

Ít gặp, 1/1.000 ≤ ADR < 1/100

Hệ thần kinh: Chóng mặt.

Tiêu hóa: Táo bón.

Da và mô dưới da: Ngứa.

**Không rõ tần suất**

Hệ miễn dịch: Phản ứng mẫn cảm như phản vệ.

Hô hấp: Bệnh phổi kẽ.

Tiêu hóa: Nôn, viêm tụy.

Da và mô dưới da: Phù mạch, mày đay, phát ban, viêm tróc da, hội chứng Stevens-Johnson.

Cơ xương: Đau khớp, đau cơ, đau lưng, bệnh khớp.

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

Thông báo cho Bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

**Quá liều và cách xử trí:**

**Quá liều:**

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.

**Xử trí:**

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 lâm điện tâm đồ), và trị liệu nâng đỡ, nếu cần.

Sitagliptin có thể được thẩm tách 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.

Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc:



**CÔNG TY LIÊN DOANH MEYER-BPC**

Số 6A3 Quốc lộ 60, P. Phú Tân, thành phố Bến Tre, tỉnh Bến Tre-Việt Nam



**TỔNG GIÁM ĐỐC**

**Nguyễn Văn Nền**