

38107 b1  
26.12.18  
322/165

BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT  
Lần đầu: 01/08/2019

**Bividia 50**  
(3v x 10v\_AL-AL)  
Box size: 127 x 52 x 25 mm  
Blister size: 122 x 47 mm

Sitagliptin phosphate monohydrat 64,24 mg  
(tương đương với sitagliptin 50 mg)  
**Bividia 50**

Rx. PRESCRIPTION ONLY

# Bividia 50

Sitagliptin phosphate monohydrate 64.24 mg  
(equivalent to **sitagliptin 50 mg**)

**BRV**  
Healthcare

Oral route  
Box 3 blisters x 10 film-coated tablets

**THÀNH PHẦN:** Sitagliptin phosphat monohydrat 64,24 mg (tương đương với sitagliptin 50 mg) và các tá dược vừa đủ 1 viên nén bao phim.  
**CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC:** Đọc tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.  
**BẢO QUẢN:** Nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.  
**TIÊU CHUẨN:** TCCS.  
**ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM.**  
**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.**

Nhà sản xuất: **CÔNG TY TNHH BRV HEALTHCARE**  
Khu A, số 18, đường số 09, Ấp 2A, Xã Tân Thạnh Tây, Huyện Củ Chi, TP. HCM.

WHO-GMP

Rx. THUỐC BÁN THEO ĐƠN

# Bividia 50

Sitagliptin phosphat monohydrat 64,24 mg  
(tương đương với **sitagliptin 50 mg**)

**BRV**  
Healthcare

Thuốc uống  
Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim

**COMPOSITION:** Sitagliptin phosphate monohydrate 64.24 mg (equivalent to sitagliptin 50 mg) and excipients sq. for 1 film-coated tablet.  
**INDICATIONS, ADMINISTRATION, CONTRAINDICATIONS AND FURTHER INFORMATION:** Refer to package insert.  
**STORAGE:** Temperature not exceeding 30°C, protect from light.  
**SPECIFICATION:** In-house.  
**KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN.**  
**READ PACKAGE INSERT CAREFULLY BEFORE USE.**

Manufacturer: **BRV HEALTHCARE Co., Ltd**  
Area A, No. 18, Street 09, Hamlet 2A, Tan Thanh Tay Village, Cu Chi District, HCMC.

WHO-GMP

SDK/Vsa:  
Số lô SX/Lot No.:  
NSX/Mid:  
HD/Exp:



*Handwritten signature*

*Handwritten signature*

Sitagliptin phosphat monohydrat 64,24 mg  
(trong đường với sitagliptin 50 mg)

# Bividia 50

**THÀNH PHẦN:** Sitagliptin phosphat monohydrat 64,24 mg (tương đương với sitagliptin 50 mg) và các tá dược vừa đủ 1 viên nén bao phim.  
**CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC:** Đọc tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.  
**BẢO QUẢN:** Nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.  
**TIÊU CHUẨN:** TCCS.  
**ĐỂ XA TẮM TRẺ EM, ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.**

**WHO - GMP**

Nhà sản xuất: **CÔNG TY TNHH BRV HEALTHCARE**  
Khu A, số 18, đường số 09, Ấp 2A, Xã Tân Thạnh Tây, Huyện Củ Chi, TP. HCM.

**Thuốc uống**  
Hộp 1 chai 60 viên nén bao phim



**Bividia 50**  
Sitagliptin phosphat monohydrat 64,24 mg  
(tương đương với sitagliptin 50 mg)

**COMPOSITION:** Sitagliptin phosphate monohydrate 64.24 mg (equivalent to sitagliptin 50 mg) and excipients sq. for 1 film-coated tablet.  
**INDICATIONS, ADMINISTRATION, CONTRAINDICATIONS AND FURTHER INFORMATION:** Refer to package insert.  
**STORAGE:** Temperature not exceeding 30°C, protected from light.  
**SPECIFICATION:** In-house.  
**KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN. READ PACKAGE INSERT CAREFULLY BEFORE USE.**

**WHO - GMP**

Manufacturer: **BRV HEALTHCARE Co., Ltd**  
Area A, No. 18, Street 09, Hamlet 2A, Tan Thanh Tay Village, Cu Chi District, HCMC.

**Bividia 50**  
(chai 60v)  
Box size: 75 x 57 x 57 mm  
Blister size: 132 x 35 mm

**Bividia 50**  
Sitagliptin phosphate monohydrate 64.24 mg  
(equivalent to sitagliptin 50 mg)

**Oral route**  
Box of 1 bottle of 60 film-coated tablets



**SDK/Visa:**  
Số lô SX/Lot No.:  
NSX/Mfd:  
HD/Exp:



**THÀNH PHẦN:** Sitagliptin phosphat monohydrat 64,24 mg (tương đương với sitagliptin 50 mg) và các tá dược vừa đủ 1 viên nén bao phim.  
**CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC:** Đọc tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.  
**BẢO QUẢN:** Nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.  
**TIÊU CHUẨN:** TCCS.  
**ĐỂ XA TẮM TRẺ EM, ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.**

**WHO - GMP**

Nhà sản xuất: **CÔNG TY TNHH BRV HEALTHCARE**  
Khu A, số 18, đường số 09, Ấp 2A, Xã Tân Thạnh Tây, Huyện Củ Chi, TP. HCM.

**Bividia 50**  
Sitagliptin phosphat monohydrat 64,24 mg  
(trong đường với sitagliptin 50 mg)

**Thuốc uống**  
Chai 60 viên nén bao phim



**COMPOSITION:** Sitagliptin phosphate monohydrate 64.24 mg (equivalent to sitagliptin 50 mg) and excipients sq. for 1 film-coated tablet.  
**INDICATIONS, ADMINISTRATION, CONTRAINDICATIONS AND FURTHER INFORMATION:** Refer to package insert.  
**STORAGE:** Temperature not exceeding 30°C, protected from light.  
**SPECIFICATION:** In-house.  
**KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN. READ PACKAGE INSERT CAREFULLY BEFORE USE.**

Manufacturer: **BRV HEALTHCARE Co., Ltd**  
Area A, No. 18, Street 09, Hamlet 2A, Tan Thanh Tay Village, Cu Chi District, HCMC.



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx

**BIVIDIA 25, 50, 100**

Viên nén bao phim

**THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.**

**ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM.**

**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.**

**THÀNH PHẦN:** Cho 1 viên

- Thành phần hoạt chất:

- **BIVIDIA 25:** Sitagliptin phosphat monohydrat 32,12 mg tương đương với **sitagliptin 25 mg.**
- **BIVIDIA 50:** Sitagliptin phosphat monohydrat 64,24 mg tương đương với **sitagliptin 50 mg.**
- **BIVIDIA 100:** Sitagliptin phosphat monohydrat 128,48 mg tương đương với **sitagliptin 100 mg.**

- Thành phần tá dược: Calci hydrophosphat, cellulose vi tinh thể 101, croscarmellose natri, magnesi stearat, hydroxypropyl methylcellulose 6cPs, polyethylen glycol 400, talc, titan dioxyd, sắt oxyd đỏ và màu quinolin yellow lake vừa đủ.

**DẠNG BẢO CHẾ:** Viên nén bao phim (viên nén tròn bao phim màu hồng, hai mặt trơn).

### CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ:

Thuốc được chỉ định để cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân người lớn bị đái tháo đường týp 2.

- Đơn trị liệu: Cho các bệnh nhân có đường huyết chưa được kiểm soát thích đáng bằng chế độ ăn kiêng và tập thể dục đơn thuần và người mà không phù hợp dùng metformin do chống chỉ định hoặc không dung nạp.

- Dùng liệu pháp đôi kết hợp với:

- + Metformin khi chế độ ăn kiêng và tập thể dục cộng với metformin đơn thuần không đủ kiểm soát đường huyết thích đáng.
- + Sulphonylurea khi chế độ ăn kiêng và tập thể dục cộng với liều tối đa sulphonylurea có thể dung nạp không đủ để kiểm soát đường huyết thích đáng và khi không phù hợp dùng metformin do chống chỉ định hoặc không dung nạp.
- + Một chất đồng vận PPAR $\gamma$  (như thiazolidinedion) khi sử dụng chất đồng vận PPAR $\gamma$  là thích hợp và khi chế độ ăn kiêng và tập thể dục cộng với chất đồng vận PPAR $\gamma$  đơn thuần không đủ để kiểm soát đường huyết thích đáng.

- Dùng liệu pháp bộ 3 kết hợp với:

- + Sulphonylurea và metformin khi chế độ ăn kiêng và tập thể dục cộng với dùng các thuốc này không đủ để kiểm soát đường huyết thích đáng.
- + Một chất đồng vận PPAR $\gamma$  và metformin khi sử dụng chất đồng vận PPAR $\gamma$  là thích hợp và khi chế độ ăn kiêng và tập thể dục cộng với dùng các thuốc này không đủ để kiểm soát đường huyết thích đáng.

- Thuốc cũng được chỉ định bổ sung cho insulin (có hoặc không có metformin) khi chế độ ăn kiêng và tập thể dục cộng với liều insulin ổn định không đủ để kiểm soát đường huyết thích đáng.

### LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

#### Liều lượng:

Liều dùng là 100 mg, một lần mỗi ngày. Khi dùng phối hợp với metformin và/hoặc chất đồng vận PPAR $\gamma$ , nên duy trì liều dùng của metformin và/hoặc chất đồng vận PPAR $\gamma$  và dùng đồng thời với thuốc này.

Khi dùng kết hợp với sulphonylurea hoặc với insulin, có thể xem xét dùng liều sulphonylurea hoặc insulin thấp hơn để giảm nguy cơ tụt đường huyết.

Nếu quên không uống một liều thuốc này, nên uống bù ngay khi nhớ ra. Không nên dùng hai liều thuốc trong cùng một ngày.

#### *Suy thận*

Khi xem xét sử dụng sitagliptin kết hợp với một loại thuốc chống đái tháo đường khác, nên kiểm tra các điều kiện sử dụng cho bệnh nhân suy thận.

- Đối với bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin  $\geq 50$  ml/phút): Không cần điều chỉnh liều.

- Đối với bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin  $\geq 30$  đến  $<50$  ml/phút): Liều dùng là 50 mg, 1 lần mỗi ngày.

- Đối với bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin  $<30$  ml/phút) hoặc bệnh thận giai đoạn cuối cần thăm tách máu hoặc thăm phân phúc mạc: Liều dùng là 25 mg, 1 lần mỗi ngày. Có thể dùng thuốc bất cứ lúc nào không cần quan tâm đến thời điểm thăm phân.

Do cần phải điều chỉnh liều dựa trên chức năng thận, nên đánh giá chức năng thận trước khi bắt đầu dùng thuốc này và kiểm tra định kỳ sau đó.

#### *Suy gan*

Không cần điều chỉnh liều cho các bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Thuốc chưa được nghiên cứu ở các bệnh nhân bị suy gan nặng và cần được chăm sóc cẩn thận.





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

*Người cao tuổi*

Không cần chỉnh liều theo tuổi tác.

*Trẻ em*

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

#### **Cách dùng**

Thuốc dùng qua đường uống, cùng hoặc không cùng thức ăn.

#### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH:**

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

#### **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG:**

##### **Tổng quát**

Không nên dùng thuốc cho bệnh nhân đái tháo đường tít 1 hoặc để điều trị nhiễm toan ceton trong bệnh đái tháo đường.

##### **Viêm tụy cấp**

Sử dụng các chất ức chế DPP-4 có liên quan đến nguy cơ bị viêm tụy cấp. Bệnh nhân cần được thông báo về triệu chứng đặc trưng của viêm tụy cấp: Đau bụng nặng, kéo dài. Đã có báo cáo là khởi viêm tụy sau khi ngưng thuốc (có hoặc không có điều trị hỗ trợ), nhưng có vài trường hợp hiếm hoi về viêm tụy hoại tử hoặc xuất huyết và/hoặc tử vong được báo cáo. Nếu nghi ngờ bị viêm tụy, nên ngưng dùng thuốc này và thuốc nghi ngờ có tiềm năng khác; nếu xác nhận là viêm tụy cấp thì không nên dùng lại thuốc này. Cần theo dõi cẩn thận ở các bệnh nhân có tiền sử viêm tụy.

##### **Hạ đường huyết khi dùng kết hợp với các loại thuốc chống tăng đường huyết khác**

Trong các thử nghiệm lâm sàng của thuốc này khi dùng đơn trị liệu và kết hợp với các thuốc khác được biết là không gây hạ đường huyết (như metformin và/hoặc một chất đồng vận PPAR $\gamma$ ), tỷ lệ hạ đường huyết được báo cáo với sitagliptin là tương tự như ở bệnh nhân dùng giả dược. Hạ đường huyết đã được quan sát thấy khi dùng sitagliptin kết hợp với insulin hoặc sulphonylurea. Vì vậy, để giảm nguy cơ tụt đường huyết, có thể xem xét dùng liều sulphonylurea hoặc insulin thấp hơn.

##### **Suy thận**

Sitagliptin được bài tiết qua thận. Để đạt được nồng độ sitagliptin trong huyết tương tương tự như các bệnh nhân có chức năng thận bình thường, nên giảm liều cho các bệnh nhân suy thận trung bình và nặng, cũng như ở những bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối cần thẩm tách máu hoặc thẩm phân phúc mạc.

Khi xem xét dùng kết hợp sitagliptin với một thuốc chống đái tháo đường khác, nên kiểm tra các điều kiện sử dụng cho bệnh nhân suy thận.

##### **Phản ứng quá mẫn**

Đã có các báo cáo sau khi tiếp thị về phản ứng quá mẫn nghiêm trọng ở bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin. Các phản ứng này bao gồm sốc phản vệ, phù mạch và các tình trạng tróc da bao gồm hội chứng Stevens-Johnson. Sự khởi phát của các phản ứng này xảy ra trong vòng 3 tháng đầu sau khi bắt đầu điều trị, có một số báo cáo xảy ra sau dùng liều đầu tiên. Nếu nghi ngờ phản ứng quá mẫn, cần ngưng dùng thuốc. Các nguyên nhân tiềm ẩn khác về việc này cần được đánh giá, và điều trị bệnh đái tháo đường bằng thuốc thay thế khác.

##### **Bóng giộp kiểu pemphigus**

Đã có báo cáo sau khi tiếp thị về bị bóng giộp kiểu pemphigus ở các bệnh nhân dùng chất ức chế DPP-4 bao gồm sitagliptin. Nếu nghi ngờ bị bóng giộp kiểu pemphigus thì phải ngưng dùng thuốc này.

#### **TRƯỜNG HỢP CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:**

##### **Phụ nữ có thai**

Chưa có đầy đủ dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng thuốc này cho phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy có độc tính về sinh sản ở liều cao. Các nguy cơ tiềm ẩn ở người là chưa rõ, do thiếu dữ liệu, không nên dùng thuốc này trong lúc mang thai

##### **Phụ nữ cho con bú**

Chưa biết rõ thuốc này có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên chuột cho thấy sitagliptin được bài tiết vào sữa mẹ. Không nên dùng thuốc này cho phụ nữ trong thời kỳ cho con bú.

#### **ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC:**

Thuốc ít gây ảnh hưởng trên khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Tuy nhiên cần phải thận trọng khi sử dụng vì thuốc có thể gây chóng mặt, mơ màng.

Hơn nữa, cần cảnh báo bệnh nhân về nguy cơ tụt đường huyết khi dùng thuốc này kết hợp với sulphonylurea hoặc insulin.

#### **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC:**

##### **Ảnh hưởng của các thuốc khác trên sitagliptin**

Dữ liệu lâm sàng được mô tả dưới đây cho thấy nguy cơ tương tác có ý nghĩa lâm sàng với các thuốc dùng cùng lúc là thấp.



Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy enzym chủ yếu chịu trách nhiệm cho sự chuyển hóa giới hạn của sitagliptin là CYP3A4, với sự góp sức của CYP2C8. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, sự chuyển hóa, bao gồm cả qua CYP3A4, chỉ đóng một vai trò nhỏ trong việc thanh thải sitagliptin. Sự chuyển hóa có thể đóng một vai trò quan trọng hơn trong việc thải trừ sitagliptin trong tình trạng suy thận nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối. Vì lý do này, có thể các chất ức chế CYP3A4 mạnh (như ketoconazol, itraconazol, ritonavir, clarithromycin) có thể làm thay đổi dược động học của sitagliptin ở các bệnh nhân suy thận nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối. Ảnh hưởng của các chất ức chế CYP3A4 mạnh trong tình trạng suy thận chưa được đánh giá trong nghiên cứu lâm sàng.

Các nghiên cứu vận chuyển *in vitro* cho thấy sitagliptin là cơ chất 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 ức chế trong *in vitro*, mặc dù nguy cơ tương tác lâm sàng có ý nghĩa được coi là thấp. Việc sử dụng đồng thời các chất ức chế OAT3 chưa được đánh giá trong *in vivo*.

**Metformin:** Dùng kết hợp metformin 1000 mg hai lần mỗi ngày với sitagliptin 50 mg không làm thay đổi có ý nghĩa dược động học của sitagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2.

**Ciclosporin:** Một nghiên cứu được tiến hành để đánh giá ảnh hưởng của ciclosporin, một chất ức chế mạnh của p-glycoprotein, trên dược động học của sitagliptin. Dùng cùng lúc bằng đường uống liều đơn 100 mg sitagliptin với liều đơn 600 mg ciclosporin làm tăng AUC và Cmax của sitagliptin lần lượt khoảng 29% và 68%. Những thay đổi này trong dược động học sitagliptin không được coi là có ý nghĩa lâm sàng. Việc thanh thải qua thận của sitagliptin không bị thay đổi có ý nghĩa. Do đó, các tương tác có ý nghĩa sẽ không thể xảy ra với các chất ức chế p-glycoprotein khác.

**Ảnh hưởng của sitagliptin đối với các thuốc khác**

**Digoxin:** Sitagliptin có ảnh hưởng ít đến nồng độ digoxin trong huyết tương. Sau khi dùng 0,25 mg digoxin kết hợp với 100 mg sitagliptin mỗi ngày trong 10 ngày, AUC trong huyết tương của digoxin tăng trung bình khoảng 11%, và Cmax trong huyết tương trung bình khoảng 18%. Không cần điều chỉnh liều dùng digoxin. Tuy nhiên, các bệnh nhân có nguy cơ ngộ độc digoxin cần phải được theo dõi khi dùng cùng lúc sitagliptin và digoxin.

Dữ liệu *in vitro* cho thấy sitagliptin không ức chế cũng không gây cảm ứng các isoenzym CYP450. Trong các nghiên cứu lâm sàng, sitagliptin không làm thay đổi có ý nghĩa dược động học của metformin, glyburid, simvastatin, rosiglitazon, warfarin, hoặc thuốc tránh thai đường uống, chứng tỏ trong *in vivo* thuốc có xu hướng gây tương tác thấp với các cơ chất của CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 và chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT). Trong *in vivo*, sitagliptin có thể là một chất ức chế p-glycoprotein nhẹ.

**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:**

Các tác dụng phụ sắp xếp theo phân loại và tần suất được liệt kê trong bảng sau:

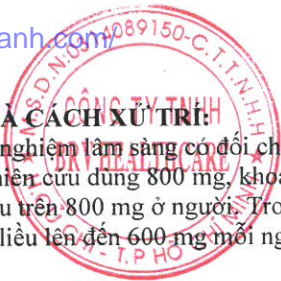
| Phân loại rối loạn            | Thường gặp<br>(≥ 1/100 - < 1/10) | Ít gặp<br>(≥ 1/1000 - < 1/100) | Tần suất chưa rõ  |
|-------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|---|
| Hệ miễn dịch                  |                                  |                                | Phản ứng quá mẫn bao gồm sốc phản vệ  |
| Chuyển hóa và dinh dưỡng      | Hạ đường huyết                   |                                |   |
| Hệ thần kinh                  | Đau đầu                          | Choáng váng                    |   |
| Hô hấp, vùng ngực, trung thất |                                  |                                | Viêm phổi kẽ.   |
| Đường tiêu hóa                |                                  | Táo bón                        | Nôn, viêm tụy cấp, viêm tụy hoại tử hoặc xuất huyết có tử vong hoặc không tử vong.  |
| Da và mô dưới da.             |                                  | Ngứa ngứa.                     | Phù mạch, phát ban, mề đay, Viêm mao mạch, các tình trạng trên da bao gồm hội chứng Steven- Johnson, bóng giộp kiểu pimphigus |
| Cơ xương và mô liên kết.      |                                  |                                | Đau khớp, đau cơ, đau lưng, bệnh khớp.  |
| Thận và đường tiết niệu.      |                                  |                                | Suy giảm chức năng thận, suy thận cấp.  |

**Hướng dẫn xử trí ADR:**

Nếu nghi ngờ viêm tụy cấp xảy ra, làm các xét nghiệm thích hợp (amylase huyết thanh và nước tiểu, tỷ lệ thanh thải amylase/creatinin, điện giải đồ, calci huyết thanh, glucose và lipase), cần ngừng dùng sitagliptin và điều trị hỗ trợ kịp thời.

**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:**

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở người khỏe mạnh, dùng liều đơn đến 800 mg sitagliptin được dung nạp tốt. Trong một nghiên cứu dùng 800 mg, khoảng cách QT tăng rất ít và được coi là không liên quan đến lâm sàng. Chưa có kinh nghiệm với liều trên 800 mg ở người. Trong các nghiên cứu đa liều giai đoạn I, không thấy tác dụng phụ liên quan liều dùng sitagliptin với liều lên đến 600 mg mỗi ngày trong thời gian lên đến 10 ngày và 400 mg mỗi ngày trong thời gian lên đến 28 ngày.

Trong trường hợp quá liều, nên áp dụng các biện pháp hỗ trợ thông thường, như loại bỏ thuốc chưa kịp hấp thu khỏi đường tiêu hóa, theo dõi trên lâm sàng (bao gồm đo điện tâm đồ) và điều trị nâng đỡ nếu cần.

Thẩm phân loại được rất ít sitagliptin. Trong các nghiên cứu lâm sàng cho thấy khoảng 13,5% liều dùng được loại sau 3-4 giờ thẩm phân máu. Có thể xem xét thẩm phân máu kéo dài nếu phù hợp về mặt lâm sàng. Chưa biết sitagliptin có bị loại bằng thẩm phân phúc mạc hay không.

**ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:** Mã ATC: C10B H01. Nhóm thuốc: Thuốc ức chế enzym dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), điều trị đái tháo đường.

**Cơ chế tác dụng**

Sitagliptin thuộc nhóm thuốc trị tăng đường huyết bằng đường uống, gọi là chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4). Thuốc có tác dụng cải thiện đường huyết qua trung gian 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 insulinotropic polypeptide: GIP), được phóng thích từ ruột trong suốt cả ngày, và nồng độ tăng đáp ứng theo bữa ăn. Các hormon incretin này là một phần của hệ thống nội sinh tham gia vào sự điều hòa sinh lý tình trạng cân bằng glucose nội môi. Khi nồng độ glucose bình thường hoặc tăng cao, GLP-1 và GIP tăng sự sinh tổng hợp và phóng thích insulin từ các tế bào beta tuyến tụy qua các đường truyền tín hiệu nội bào liên kết với AMP vòng. Người ta đã chứng minh việc điều trị với các chất ức chế GLP-1 hoặc DPP-4 các mô hình động vật bị đái tháo đường type 2 đã làm cải thiện đáp ứng của tế bào beta đối với glucose và kích thích sự sinh tổng hợp và phóng thích insulin. Khi nồng độ insulin cao hơn, sự hấp thu và sử dụng glucose tại mô cũng gia tăng. Ngoài ra, GLP-1 làm giảm tiết glucagon từ tế bào alpha tuyến tụy. Nồng độ glucagon thấp cùng với nồng độ insulin trong máu cao hơn dẫn đến giảm sản xuất glucose tại gan, đưa 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 và ức chế bài tiết glucagon bởi GLP-1 là không còn. Đối với cả GLP-1 và GIP, sự kích thích phóng thích insulin được tăng cường khi nồng độ glucose tăng trên mức bình thường. 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 hormon incretin thành các chất không hoạt tính. Sitagliptin ngăn chặn DPP-4 thủy phân các hormon incretin, qua 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 các bệnh nhân đái tháo đường type 2 có tình trạng tăng đường huyết, những 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 là khác với cơ chế tác dụng của các sulfonylurê, các chất này làm tăng tiết insulin ngay cả khi nồng độ glucose thấp và có thể dẫn đến tụt đường huyết ở các bệnh nhân đái tháo đường type 2 và ở đối tượng bình thường. Sitagliptin là 1 chất ức chế mạnh và chọn lọc cao trên enzym DPP-4 và không ức chế các enzym có liên quan mật thiết như DPP-8 hoặc DPP-9 ở các nồng độ điều trị.

Trong một nghiên cứu 2 ngày trên các đối tượng khỏe mạnh, sitagliptin một mình làm tăng nồng độ GLP-1 thể hoạt động, trong khi metformin một mình làm tăng nồng độ GLP-1 thể hoạt động và toàn phần ở mức độ bằng nhau. Dùng kết hợp sitagliptin và metformin có tác dụng cộng lực trên nồng độ GLP-1 thể hoạt động. Sitagliptin, còn metformin thì không làm tăng nồng độ GIP thể hoạt động.

**ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:**

**Hấp thu**

Ở đối tượng khỏe mạnh sau khi uống 1 liều 100 mg, sitagliptin được hấp thu nhanh chóng, nồng độ đỉnh trong huyết tương (trung vị 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. Sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 87%. Khi dùng chung với bữa ăn nhiều mỡ không ảnh hưởng đến dược động học, nên thuốc có thể dùng cùng hoặc không cùng bữa ăn.

AUC của sitagliptin trong huyết tương gia tăng tỷ lệ theo liều dùng. Sự tỷ lệ theo liều dùng chưa được thiết lập đối với C<sub>max</sub> và C<sub>24 giờ</sub> (C<sub>max</sub> tăng nhiều hơn tình trạng tỷ lệ liều và C<sub>24 giờ</sub> tăng ít hơn tình trạng tỷ lệ liều).

**Phân bố**

Thể tích phân phối trung bình ở trạng thái ổn định sau khi dùng 1 liều đơn sitagliptin 100 mg đường tĩnh mạch ở đối tượng khỏe mạnh là khoảng 198 lít. Tỷ lệ sitagliptin gắn kết thuận nghịch với các protein huyết tương là thấp (38%).

**Chuyển hóa**

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

Sau khi uống 1 liều sitagliptin có đánh dấu [<sup>14</sup>C], khoảng 16% chất có tính phóng xạ được bài tiết ở dạng các chất chuyển hóa của sitagliptin. Có 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. Các nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh enzym chủ yếu chịu trách nhiệm cho sự chuyển hóa hạn chế của thuốc là CYP3A4, với sự góp phần của CYP2C8.

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

**Đào thải**

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

Vertical red stamp on the right margin: 089150, Y T N H H, THCA, HỒ C



(13%) hoặc nước tiểu (87%) trong 1 tuần dùng thuốc. Thời gian bán thải đo được sau khi uống 1 liều sitagliptin 100 mg là khoảng 12,4 giờ. Thuốc chỉ tích lũy ít khi dùng đa liều. Sự thanh thải qua thận là khoảng 350 mL/phút. Sự đào thải sitagliptin chủ yếu qua thận với sự bài tiết chủ động qua ống thận. Sitagliptin là 1 cơ chất của chất vận chuyển anion hữu cơ 3 (hOAT-3) của người, chất này có thể tham gia vào sự thải trừ sitagliptin qua thận. Sự liên quan lâm sàng của hOAT-3 trong sự vận chuyển sitagliptin vẫn chưa được xác định. Sitagliptin cũng là cơ chất của p-glycoprotein, chất này cũng có thể tham gia vào quá trình đào thải sitagliptin qua thận. Tuy nhiên, ciclosporin, một chất ức chế p-glycoprotein không làm giảm sự thanh thải sitagliptin qua thận. Sitagliptin không phải là cơ chất của các chất vận chuyển OCT2 hoặc OCT1 hoặc PEPT ½. Trong *in vitro* sitagliptin không ức chế OAT3 (IC<sub>50</sub> = 160 µM) hoặc P-glycoprotein (lên đến 250 µM) vận chuyển trung gian ở các nồng độ trong huyết tương có liên quan điều trị. Trong một thử nghiệm lâm sàng sitagliptin có ảnh hưởng ít trên nồng độ của digoxin trong huyết tương cho thấy rằng sitagliptin có thể là chất ức chế p-glycoprotein nhẹ.

#### **Các đối tượng đặc biệt**

Dược động học của sitagliptin nói chung là giống nhau giữa những người khỏe mạnh và các bệnh nhân đái tháo đường type 2

#### **Suy thận**

Một nghiên cứu mở, liều đơn được tiến hành để đánh giá dược động học của thuốc (liều 50 mg) ở các bệnh nhân suy thận mạn tính với các mức độ khác nhau so với đối tượng khỏe mạnh có 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 đang được thẩm phân.

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

#### **Suy gan**

Không cần chỉnh liều cho các bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình (điểm Child-Pugh ≤ 9), Chưa có kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân bị suy gan nặng (điểm Child-Pugh > 9). Tuy nhiên, vì sitagliptin chủ yếu được đào thải qua thận, nên theo dự đoán suy gan nặng không ảnh hưởng đến dược 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 dược động học của sitagliptin dựa theo 1 phân tích dược động học theo dân số từ dữ liệu giai đoạn I và giai đoạn II. Các 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 dùng thuốc ở các đối tượng trẻ em.

#### **Khác**

Không cần điều chỉnh liều theo giới tính, chủng tộc, chỉ số khối lượng 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 dược động học theo dân số từ dữ liệu giai đoạn I và giai đoạn II

**QUI CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 3 vỉ x 10 viên (vỉ nhôm – nhôm hoặc nhôm – PVC), hộp 1 chai 60 viên (chai nhựa HDPE).

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

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

**TIÊU CHUẨN:** TCCS

**NHÀ SẢN XUẤT:** CÔNG TY TNHH BRV Healthcare

**Địa chỉ:** Khu A, số 18, Đường số 09, Ấp 2, Xã Tân Thạnh Tây, Huyện Củ Chi, TP. HCM.



**TU. CỤC TRƯỞNG**  
**P. TRƯỞNG PHÒNG**  
*Chu Quốc Chính*