

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 08/6/10



XXXXX/XX-X/3962



Rx THUỐC BÁN THEO ĐƠN

Janumet[®] XR

50mg/1000mg

(sitagliptin giải phóng trực tiếp/metformin hydrochloride giải phóng kéo dài, viên nén bao phim)

Lo 14 viên nén bao phim, mỗi viên chứa 50 mg sitagliptin (dưới dạng phosphate monohydrate) giải phóng trực tiếp và 1000 mg metformin hydrochloride giải phóng kéo dài. Chỉ định, Liều lượng và Cách dùng, Chống chỉ định, Thận trọng và các thông tin khác: xin xem tờ hướng dẫn sử dụng đính kèm. Bảo quản dưới 30°C (86°F).

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Manufactured by/ Sản xuất bởi:

MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC

Pridco Industrial Park, State Road 183, Las Piedras,

Puerto Rico 00771

SDK/REG.: XX-XXXX-XX

NSX/MFG.
Số lô/LOT

HD/EXP.

18/97

Rx THUỐC BÁN THEO ĐƠN

**Janumet[®]XR**

50mg/1000mg



XXXXX/XX-X/3962

(sitagliptin giải phóng trực tiếp/metformin hydrochloride giải phóng kéo dài, viên nén bao phim)
Lọ 28 viên nén bao phim, mỗi viên chứa 50 mg sitagliptin (dưới dạng phosphate monohydrate) giải phóng trực tiếp và 1000 mg metformin hydrochloride giải phóng kéo dài.
Chi định, Liều lượng và Cách dùng, Chống chỉ định, Thận trọng và các thông tin khác: xin xem tờ hướng dẫn sử dụng đính kèm.
Bảo quản dưới 30°C (86°F).

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Manufactured by/ Sản xuất bởi:

MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC

Pridco Industrial Park, State Road 183-Las Piedras,
Puerto Rico 00771

Box of 28 tablets, each tablet contains sitagliptin 50 mg (as phosphate monohydrate) immediate-release and metformin hydrochloride 1000 mg extended-release.

For Dosage and Administration, Contraindications, Precautions/Warnings: see accompanying circular.

Store below 30°C (86°F).

Keep medicines out of reach of children.

ĐNNK: Công ty Cổ phần Dược liệu TW 2

24 Nguyễn Thị Nghĩa, Quận 1, Tp. Hồ Chí Minh

Packed by/ Đóng gói bởi:

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39, NL-2031 BN Haarlem,

The Netherlands (Hà Lan)



For Position Only

HD/EXP.

Số lô/LOT

NSX/MFG.

SDK/REG.: XX-XXXX-XX





Rx THUỐC BÁN THEO ĐƠN

0431A-VNM-2016-013479

PC-MK0431A-T-032016

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

JANUMET® XR

(sitagliptin giải phóng trực tiếp/metformin hydrochloride giải phóng kéo dài,
viên nén bao phim)

THÀNH PHẦN

JANUMET XR gồm phần nhân là metformin giải phóng kéo dài, được bao bởi một lớp sitagliptin giải phóng trực tiếp, và ngoài cùng được bao bởi một lớp phim polymer hòa tan để làm mất vị thuốc.

Hoạt chất chính

JANUMET XR được cung cấp ở dạng viên nén uống, chứa 64,25 mg sitagliptin phosphate monohydrate (tương đương với 50 mg sitagliptin dạng base tự do) và 500 mg metformin hydrochloride giải phóng kéo dài (JANUMET XR 50 mg/500 mg), hoặc 1000 mg metformin hydrochloride giải phóng kéo dài (JANUMET XR 50 mg/1000 mg). Ngoài ra, JANUMET XR còn được cung cấp ở dạng viên nén uống chứa 128,5 mg sitagliptin phosphate monohydrate (tương đương với 100 mg sitagliptin dạng base tự do) và 1000 mg metformin hydrochloride giải phóng kéo dài (JANUMET XR 100 mg/1000 mg).

Tá dược

Mỗi viên nén bao phim JANUMET XR chứa các tá dược sau: povidone, hypromellose, colloidal silicon dioxyd, natri stearyl fumarat, propyl gallat, polyethylene glycol, và cao lanh. Viên nén bao phim JANUMET XR 50 mg/500 mg còn chứa thêm tá dược microcrystalline cellulose. Ngoài ra, màng bao phim còn chứa các thành phần không hoạt tính sau: hypromellose, hydroxypropyl cellulose, titan dioxyd, FD&C Blue #2/Indigo Carmine Aluminum Lake và sáp carnauba. Viên nén bao phim JANUMET XR 50 mg/1000 mg còn chứa thành phần không hoạt tính là oxyd sắt vàng.

CHỈ ĐỊNH

JANUMET XR được dùng như liệu pháp hỗ trợ chế độ ăn kiêng và vận động thể lực để cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường tít 2 phù hợp với trị liệu sitagliptin và metformin giải phóng kéo dài.

Hạn chế quan trọng trong sử dụng

Không dùng JANUMET XR cho bệnh nhân đái tháo đường tít 1 hoặc để điều trị nhiễm axit xeton do đái tháo đường.

Chưa tiến hành nghiên cứu JANUMET XR trên bệnh nhân có tiền sử viêm tụy. Chưa biết liệu JANUMET XR có làm tăng nguy cơ tiến triển viêm tụy khi sử dụng ở bệnh nhân có tiền sử viêm tụy hay không. (Xem THẬN TRỌNG)

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Nhìn chung:

Nên cá thể hóa liều JANUMET XR trên cơ sở phác đồ hiện tại của bệnh nhân, hiệu quả và khả năng dung nạp của thuốc trong khi không vượt quá liều khuyến cáo tối đa hàng ngày là

100 mg sitagliptin và 2000 mg metformin. Liệu pháp phối hợp ngay từ đầu hoặc duy trì phối hợp thuốc nên được cá thể hóa và do bác sĩ điều trị quyết định.

Nên uống JANUMET XR ngày 1 lần cùng với bữa ăn, nên cùng bữa ăn tối. Nên tăng liều từ từ nhằm giảm các tác dụng phụ đường tiêu hóa thường xảy ra khi dùng metformin. Ngoài ra, uống JANUMET XR cùng với thức ăn làm tăng nồng độ metformin trong huyết tương. Không được bẻ, làm vỡ, nghiền nát hoặc nhai viên thuốc trước khi nuốt, để đảm bảo đặc tính giải phóng biến đổi của thuốc. Đã có một vài báo cáo về viên JANUMET XR tan không trọn vẹn được đào thải trong phân. Không rõ vật chất thấy trong phân có chứa hoạt chất hay không. Nếu bệnh nhân báo cáo lặp đi lặp lại việc thấy viên thuốc trong phân, bác sĩ điều trị nên đánh giá lại tình trạng kiểm soát đường huyết của bệnh nhân xem đã thỏa đáng chưa.

Liều khuyến cáo:

Nên dùng liều khởi đầu của JANUMET XR dựa theo phác đồ hiện tại của bệnh nhân.

JANUMET XR hiện có sẵn các liều sau đây:

50 mg sitagliptin/500 mg metformin hydrochloride giải phóng kéo dài

50 mg sitagliptin/1000 mg metformin hydrochloride giải phóng kéo dài

100 mg sitagliptin/1000 mg metformin hydrochloride giải phóng kéo dài

Đối với các bệnh nhân hiện không điều trị với metformin, tổng liều JANUMET XR mỗi ngày khởi đầu được khuyến cáo là 100 mg sitagliptin và 1000 mg metformin hydrochloride (HCl) dạng giải phóng kéo dài. Bệnh nhân chưa kiểm soát được đường huyết với liều metformin này có thể được tăng liều dần để giảm tác dụng phụ trên dạ dày-ruột của metformin, lên đến liều tối đa khuyến cáo là 2000 mg mỗi ngày.

Đối với bệnh nhân đang dùng viên 50 mg sitagliptin/500 mg metformin hydrochloride giải phóng kéo dài hoặc 50 mg sitagliptin/1000 mg metformin hydrochloride giải phóng kéo dài, nên uống 2 viên/lần/ngày. Viên 100 mg sitagliptin/1000 mg metformin hydrochloride giải phóng kéo dài nên uống 1 viên/ngày.

Đối với bệnh nhân không kiểm soát tốt đường huyết bằng đơn trị liệu metformin:

Đối với bệnh nhân dùng metformin đơn độc không kiểm soát thích đáng đường huyết, tổng liều khởi đầu khuyến cáo của JANUMET XR là 100 mg sitagliptin cùng với liều metformin đang sử dụng.

Đối với bệnh nhân không kiểm soát tốt đường huyết bằng đơn trị liệu sitagliptin:

Đối với bệnh nhân dùng sitagliptin đơn độc không kiểm soát thích đáng đường huyết, liều khởi đầu khuyến cáo của JANUMET XR là 100 mg sitagliptin và 1000 mg metformin hydrochloride. Có thể điều chỉnh liều metformin để đạt được mục tiêu kiểm soát đường huyết. Nên tăng liều từ từ để giảm thiểu các tác dụng phụ đường tiêu hóa có thể gặp khi dùng metformin. Không nên chuyển sang dùng JANUMET XR ở bệnh nhân đang dùng đơn trị liệu sitagliptin với liều điều chỉnh vì suy thận (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Đối với bệnh nhân chuyển trị liệu từ phác đồ dùng chung sitagliptin với metformin:

Đối với bệnh nhân chuyển từ phác đồ dùng chung sitagliptin với metformin, có thể khởi đầu JANUMET XR bằng liều sitagliptin và metformin đang dùng.

Đối với bệnh nhân không kiểm soát tốt bằng liệu pháp kết hợp 2 thuốc với bất kỳ 2 trong số 3 thuốc trị tăng đường huyết sau đây: sitagliptin, metformin hoặc sulfonylurea:

Liều khởi đầu thường dùng của JANUMET XR nên cung cấp tổng liều sitagliptin là 100 mg/ngày. Nên xem xét mức độ kiểm soát đường huyết và liều hiện dùng metformin (nếu có) khi xác định liều khởi đầu của thành phần metformin. Nên xem xét tăng liều từ từ để làm giảm các tác dụng phụ đường tiêu hóa thường xảy ra khi dùng metformin. Có thể cần giảm liều sulfonylurea ở bệnh nhân hiện dùng hoặc bắt đầu dùng sulfonylurea nhằm làm giảm nguy cơ hạ đường huyết do sulfonylurea gây ra (xem THẬN TRỌNG).

Đối với bệnh nhân không kiểm soát tốt bằng liệu pháp kết hợp 2 thuốc với bất kỳ 2 trong số 3 thuốc trị tăng đường huyết sau đây: sitagliptin, metformin hoặc chất chủ vận PPAR γ (nhóm thiazolidinediones):

Liều khởi đầu thường dùng của JANUMET XR nên cung cấp tổng liều sitagliptin là 100 mg/ngày. Phải xem xét mức độ kiểm soát đường huyết và liều hiện dùng metformin (nếu có) khi xác định liều khởi đầu của thành phần metformin. Xem xét tăng liều từ từ để làm giảm các tác dụng phụ đường tiêu hóa thường xảy ra khi dùng metformin.

Đối với bệnh nhân không kiểm soát tốt bằng liệu pháp kết hợp 2 thuốc với bất kỳ 2 trong số 3 thuốc trị tăng đường huyết sau đây: sitagliptin, metformin hoặc insulin:

Liều khởi đầu thường dùng của JANUMET XR nên cung cấp tổng liều sitagliptin là 100 mg/ngày. Phải xem xét mức độ kiểm soát đường huyết và liều hiện dùng metformin (nếu có) khi xác định liều khởi đầu của thành phần metformin. Xem xét tăng liều từ từ để làm giảm các tác dụng phụ đường tiêu hóa thường xảy ra khi dùng metformin. Có thể giảm liều insulin ở bệnh nhân đang hoặc mới khởi đầu điều trị với insulin để giảm nguy cơ hạ đường huyết (xem THẬN TRỌNG).

Chưa có nghiên cứu khảo sát cụ thể tính an toàn và hiệu lực của JANUMET XR ở bệnh nhân trước đây dùng các thuốc trị tăng đường huyết khác và đã chuyển sang dùng JANUMET XR. Nên thận trọng và có giám sát phù hợp khi có bất kỳ thay đổi trong trị liệu đái tháo đường vì có thể xảy ra những thay đổi trong kiểm soát đường huyết.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng JANUMET XR (sitagliptin phosphate/metformin HCl giải phóng kéo dài) ở bệnh nhân có :

1. Bệnh thận hoặc rối loạn chức năng thận, gợi ý qua creatinine huyết thanh $\geq 1,5$ mg/dL [nam], $\geq 1,4$ mg/dL [nữ], hoặc có hệ số thanh thải creatinine bất thường có thể do bệnh lý như trụ tim mạch (sốc), nhồi máu cơ tim cấp và nhiễm trùng huyết.
2. Được biết mắc cảm với sitagliptin phosphate, metformin hydrochloride hoặc bất kỳ thành phần khác của JANUMET XR (xem THẬN TRỌNG, Sitagliptin phosphate, Phản ứng quá mẫn và TÁC DỤNG PHỤ, Kinh nghiệm hậu mãi).
3. Nhiễm toan do chuyển hóa cấp tính hoặc mạn tính, bao gồm nhiễm axit xeton do đái tháo đường, có hoặc không có hôn mê.

Nên ngưng JANUMET XR tạm thời ở bệnh nhân được chụp X quang có tiêm tĩnh mạch chất cản quang gắn iode phóng xạ, vì sử dụng các chất như thế có thể gây thay đổi chức năng thận cấp tính (xem THẬN TRỌNG; Metformin hydrochloride).

THẬN TRỌNG

JANUMET XR

Không dùng JANUMET XR cho bệnh nhân đái tháo đường tít 1 hoặc để điều trị nhiễm axit xeton do đái tháo đường.

Viêm tụy: Đã có các báo cáo về viêm tụy cấp, bao gồm viêm tụy xuất huyết hoặc hoại tử gây tử vong và không gây tử vong (xem TÁC DỤNG PHỤ) ở bệnh nhân dùng sitagliptin. Nên cho bệnh nhân biết triệu chứng đặc trưng của viêm tụy cấp là đau bụng dữ dội và liên tục. Viêm tụy được ghi nhận hồi phục sau khi ngưng dùng sitagliptin. Nếu ngờ viêm tụy, nên ngưng dùng JANUMET XR và các thuốc khác có thể liên quan.

Giám sát chức năng thận: Metformin và sitagliptin được biết rõ đào thải chủ yếu qua thận. Nguy cơ tích lũy metformin và nhiễm axit lactic tăng theo mức độ suy thận. Do đó, không dùng JANUMET XR cho bệnh nhân có creatinine huyết thanh cao hơn mức tối đa cho phép tương ứng với độ tuổi. Đối với bệnh nhân có tuổi, nên cẩn thận khi tăng liều JANUMET XR

để xác định liều tối thiểu có hiệu quả kiểm soát đường huyết thích đáng, vì chức năng thận thường giảm khi càng cao tuổi. Nên kiểm tra đều đặn chức năng thận ở bệnh nhân cao tuổi, đặc biệt người ≥ 80 tuổi.

Trước khi bắt đầu điều trị với JANUMET XR và sau đó, ít nhất mỗi năm nên đánh giá và xác minh chức năng thận bình thường. Nên đánh giá chức năng thận thường xuyên hơn ở bệnh nhân được đoán trước sẽ rối loạn chức năng thận và ngưng dùng JANUMET XR nếu có bằng chứng suy thận.

Hạ đường huyết trong liệu pháp kết hợp với sulfonylurea (SU) hoặc với insulin: Giống như các thuốc trị tăng đường huyết khác, đã quan sát thấy hạ đường huyết khi dùng sitagliptin và metformin kết hợp với insulin hoặc 1 thuốc nhóm SU (xem TÁC DỤNG PHỤ). Do đó, để giảm nguy cơ hạ đường huyết do SU hoặc insulin, có thể xem xét giảm liều SU hoặc insulin (xem LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG).

Sitagliptin phosphate

Hạ đường huyết trong liệu pháp kết hợp với Sulfonylurea (SU) hoặc với insulin: Trong các thử nghiệm lâm sàng với sitagliptin đơn trị liệu và dùng kết hợp với các thuốc được biết rõ không gây hạ đường huyết (như metformin hoặc chất chủ vận PPAR γ (nhóm thiazolidinediones)), tỷ lệ các báo cáo hạ đường huyết khi dùng sitagliptin cũng tương tự như ở bệnh nhân dùng placebo. Giống như các thuốc trị tăng đường huyết khác, đã quan sát thấy hạ đường huyết khi dùng sitagliptin và metformin kết hợp với insulin hoặc 1 thuốc nhóm SU (xem TÁC DỤNG PHỤ). Do đó, để giảm nguy cơ hạ đường huyết do SU hoặc insulin, có thể xem xét giảm liều SU hoặc insulin (xem LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG).

Phản ứng quá mẫn: Đã có các báo cáo hậu mẫn về những phản ứng quá mẫn nghiêm trọng ở bệnh nhân dùng sitagliptin, 1 thành phần của JANUMET XR. 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 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 JANUMET XR, đánh giá các nguyên nhân tiềm năng khác và dùng trị liệu đái tháo đường khác thay thế. (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH và TÁC DỤNG PHỤ, *Kinh nghiệm hậu mẫn.*)

Metformin hydrochloride

Nhiễm axit lactic: Nhiễm axit lactic là biến chứng chuyển hóa hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, có thể xảy ra do tích lũy metformin trong lúc điều trị với JANUMET XR (*sitagliptin phosphate/metformin HCl giải phóng kéo dài*); có thể gây tử vong khoảng 50% trường hợp. Nhiễm axit lactic cũng có thể xảy ra cùng với một số các tình trạng sinh lý bệnh khác, bao gồm đái tháo đường và bất cứ lúc nào có tình trạng giảm tưới máu mô và giảm oxy trong máu. Nhiễm axit lactic có đặc điểm là tăng lactate trong máu (>5 mmol/L), giảm pH máu, rối loạn điện giải với tăng khoảng trống anion và tăng tỷ lệ lactate/pyruvate. Khi metformin được xem là nguyên nhân gây nhiễm axit lactic, thường tìm thấy nồng độ metformin trong huyết tương >5 $\mu\text{g/mL}$.

Tỷ lệ nhiễm axit lactic được báo cáo rất thấp ở bệnh nhân dùng metformin hydrochloride (xấp xỉ 0,03 trường hợp/1000 bệnh nhân-năm, với khoảng 0,015 trường hợp tử vong/1000 bệnh nhân-năm). Trong các thử nghiệm lâm sàng với hơn 20.000 bệnh nhân -năm dùng metformin, không có báo cáo nào về nhiễm axit lactic. Các trường hợp được báo cáo xảy ra chủ yếu ở bệnh nhân đái tháo đường bị suy thận đáng kể, bao gồm bệnh lý ở thận lần giảm tưới máu thận, thường khi có nhiều vấn đề về sức khỏe/phẫu thuật xảy ra cùng lúc và dùng nhiều loại thuốc cùng lúc. Bệnh nhân suy tim sung huyết cần điều trị bằng thuốc, đặc biệt là người suy tim sung huyết không ổn định hoặc cấp tính có nguy cơ giảm tưới máu và giảm oxy máu, đều tăng nguy cơ nhiễm axit lactic. Nguy cơ nhiễm axit lactic tăng theo mức độ suy thận và tuổi tác bệnh nhân. Do đó, có thể giảm đáng kể nguy cơ nhiễm axit lactic bằng cách giám sát

thường xuyên chức năng thận ở bệnh nhân dùng metformin và dùng liều metformin tối thiểu có hiệu quả. Cụ thể, nên giám sát cẩn thận chức năng thận khi dùng thuốc ở người cao tuổi. Không nên khởi đầu điều trị metformin ở bệnh nhân ≥ 80 tuổi trừ khi đo độ thanh thải creatinine cho thấy chức năng thận bình thường vì các bệnh nhân này dễ phát triển tình trạng nhiễm axit lactic hơn. Ngoài ra, nên ngưng dùng metformin ngay khi có bất kỳ tình trạng liên quan đến giảm oxy máu, mất nước, hoặc nhiễm trùng. Do suy chức năng gan có thể hạn chế đáng kể khả năng thải trừ lactate, nên thường tránh dùng metformin ở bệnh nhân có bằng chứng lâm sàng hoặc xét nghiệm về bệnh gan. Bệnh nhân nên cẩn thận tránh uống rượu quá mức khi đang dùng metformin, dù uống trong thời gian ngắn hoặc kéo dài, vì rượu có khả năng làm tăng tác động của metformin hydrochloride lên chuyển hóa lactate. Ngoài ra, nên ngưng dùng metformin tạm thời trước khi chụp X-quang có tiêm chất cản quang đường tĩnh mạch và trước khi được phẫu thuật.

Tình trạng bắt đầu nhiễm axit lactic thường không dễ phát hiện và chỉ kèm theo những triệu chứng không đặc hiệu như mệt mỏi, đau cơ, giảm hô hấp, tăng tình trạng buồn ngủ và đau bụng không đặc hiệu. Có thể kèm theo hạ thân nhiệt, hạ huyết áp và chậm nhịp tim còn chịu được với tình trạng toan hóa rõ rệt hơn. Bệnh nhân và bác sĩ phải biết tầm quan trọng của các triệu chứng này và nên hướng dẫn bệnh nhân thông báo cho bác sĩ ngay nếu chúng xảy ra. Nên ngưng dùng metformin cho đến khi giải quyết khỏi các tình trạng này. Có thể hữu ích khi đo nồng độ các chất điện giải, thể xeton trong huyết thanh, đường huyết, và nếu có chỉ định, đo pH máu, lactate máu, và thậm chí nồng độ metformin trong máu. Một khi bệnh nhân đã dùng ổn định bất kỳ liều nào của metformin, thì các triệu chứng ở đường tiêu hóa thường gặp khi khởi đầu trị liệu có khả năng không liên quan đến thuốc. Những triệu chứng đường tiêu hóa xảy ra về sau có thể do nhiễm axit lactic hoặc các bệnh nghiêm trọng khác.

Nồng độ lactate trong huyết tương tĩnh mạch lúc đói cao hơn mức tối đa cho phép nhưng dưới 5 mmol/L ở bệnh nhân dùng metformin không nhất thiết biểu thị tình trạng nhiễm axit lactic đang đe dọa sẽ đến mà có thể là do những cơ chế khác, như kiểm soát kém bệnh đái tháo đường hoặc béo phì, vận động thể lực nhiều, hoặc các vấn đề kỹ thuật khi lấy mẫu máu.

Nên nghĩ đến nhiễm axit lactic ở bất kỳ bệnh nhân đái tháo đường có tình trạng nhiễm axit chuyển hóa nhưng không có bằng chứng nhiễm axit lactic (xeton niệu và xeton máu).

Nhiễm axit lactic là tình trạng y khoa khẩn cấp, cần được điều trị tại bệnh viện. Cần ngưng dùng metformin ngay khi bệnh nhân bị nhiễm axit lactic và điều trị tức thì bằng các biện pháp nâng đỡ tổng quát. Vì có thể thẩm tách metformin hydrochloride (với độ thanh lọc đến 170 mL/phút trong điều kiện huyết động học tốt), nên khuyến cáo thẩm phân máu tức thì để điều chỉnh tình trạng axit hóa và để loại bỏ lượng metformin tích lũy. Việc điều trị như vậy thường làm mất các triệu chứng và bình phục tức thì (xem **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**).

Hạ đường huyết: Hạ đường huyết không xảy ra ở bệnh nhân dùng metformin đơn độc trong các trường hợp sử dụng thuốc như thường lệ, nhưng có thể xảy ra nếu thu nạp không đủ calori khi việc bổ sung calori không bù đắp được tình trạng hoạt động quá mức, hoặc trong lúc dùng đồng thời các thuốc giảm đường huyết khác (như các sulfonyleurea và insulin) hoặc dùng rượu (ethanol). Bệnh nhân cao tuổi, yếu sức hoặc suy dinh dưỡng và người thiếu năng tuyến thượng thận hoặc tuyến yên hoặc ngộ độc rượu, đặc biệt nhạy cảm với tác động hạ đường huyết. Có thể khó nhận biết tình trạng hạ đường huyết ở người cao tuổi và ở người đang dùng thuốc chẹn thụ thể β -adrenergic.

Sử dụng đồng thời các thuốc có thể ảnh hưởng đến chức năng thận hoặc sự thải trừ metformin: Nên dùng cẩn thận các thuốc dùng đồng thời có khả năng ảnh hưởng đến chức năng thận hoặc làm thay đổi đáng kể huyết động học hoặc có thể cản trở sự thải trừ metformin, như là các thuốc cation được đào thải qua sự bài tiết ở ống thận (xem **TƯƠNG TÁC THUỐC**, *Metformin hydrochloride*).

Chụp X quang có tiêm chất cản quang gắn iode phóng xạ (ví dụ chụp đường niệu có tiêm cản quang, chụp đường mật có tiêm cản quang, chụp động mạch và chụp cắt lớp điện toán với

chất cản quang tĩnh mạch): các thủ thuật chụp X quang có tiêm chất cản quang gắn iode phóng xạ có thể dẫn đến thay đổi chức năng thận cấp tính và thường liên kết với nhiễm axit lactic ở bệnh nhân dùng metformin (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH). Do đó, nếu dự định tiến hành bất kỳ thủ thuật chụp X quang nào, nên tạm thời ngưng dùng JANUMET XR ngay lúc chụp hoặc trước khi tiến hành chụp, cho đến 48 giờ sau khi chụp và chỉ dùng lại thuốc sau khi đánh giá chức năng thận bình thường.

Tình trạng giảm oxy: Trụy tim mạch (sốc) do bất kỳ nguyên nhân, suy tim sung huyết cấp, nhồi máu cơ tim cấp và các bệnh lý khác có đặc điểm giảm oxy máu thường liên kết với nhiễm axit lactic và cũng có thể gây nitơ huyết do nguyên nhân trước thận (tăng nồng độ các chất thải nitơ trong máu). Nên ngưng trị liệu JANUMET XR ngay nếu xảy ra các biến cố như thế.

Phẫu thuật: Nên ngưng dùng JANUMET XR tạm thời khi tiến hành bất kỳ phẫu thuật (ngoại trừ các thủ thuật nhỏ không kèm theo hạn chế thu nạp nước và thức ăn) và chỉ dùng trở lại khi bệnh nhân có thể ăn, uống qua đường miệng và chức năng thận đánh giá bình thường.

Uống rượu: Rượu đã được biết rõ có khả năng làm tăng tác động của metformin lên sự chuyển hóa lactate. Do đó, nên cảnh báo bệnh nhân không nên uống rượu nhiều trong thời gian ngắn (cấp tính) hoặc kéo dài (mãn tính) trong khi dùng JANUMET XR.

Suy chức năng gan: Do suy chức năng gan thường liên quan với một số trường hợp nhiễm axit lactic, nên thường tránh dùng JANUMET XR ở bệnh nhân có bằng chứng lâm sàng hoặc xét nghiệm về bệnh gan.

Nồng độ vitamin B₁₂: Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng dùng metformin 29 tuần, khoảng 7% bệnh nhân có nồng độ vitamin B₁₂ bình thường ban đầu đã giảm dưới mức bình thường nhưng không có biểu hiện lâm sàng. Tình trạng giảm vitamin B₁₂ có thể do cản trở hấp thu B₁₂ từ phức hợp yếu tố nội tại - B₁₂, tuy nhiên rất hiếm kết hợp với tình trạng thiếu máu và xem ra phục hồi nhanh khi ngưng dùng metformin hoặc thuốc bổ sung Vitamin B₁₂. Nên đánh giá các thông số huyết học mỗi năm ở bệnh nhân dùng JANUMET XR và kiểm tra, quản lý các thay đổi bất thường rõ rệt.

Các cá thể nào đó (người thu nạp hoặc hấp thu không đủ Vitamin B₁₂ hoặc canxi) có khả năng có nồng độ Vitamin B₁₂ dưới mức bình thường. Ở các bệnh nhân này, có thể hữu ích khi đo nồng độ Vitamin B₁₂ huyết thanh thường qui mỗi 2-3 năm.

Thay đổi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân đã kiểm soát tốt bệnh đái tháo đường tít 2 trước đây: nếu bệnh nhân đái tháo đường tít 2 trước đây được kiểm soát tốt với JANUMET XR lại có kết quả xét nghiệm bất thường hoặc có bệnh lý lâm sàng (đặc biệt bệnh không rõ ràng và khó xác định), nên đánh giá ngay để tìm bằng chứng nhiễm axit xeton hoặc nhiễm axit lactic. Nên bao gồm đánh giá các chất điện giải và thể xeton trong huyết thanh, glucose máu và, nếu được chỉ định, pH máu, lactate, pyruvate và nồng độ metformin trong máu. Phải ngưng JANUMET XR ngay và bắt đầu dùng các biện pháp chữa trị phù hợp khác nếu xảy ra tình trạng toan hóa do 1 trong 2 dạng nhiễm axit này.

Không kiểm soát được glucose máu: Khi bệnh nhân đang ổn định với phác đồ trị liệu đái tháo đường nào đó lại gặp stress như sốt, chấn thương, nhiễm trùng hoặc phẫu thuật, thì có thể xảy ra mất kiểm soát đường huyết tạm thời. Vào các thời điểm như thế, có thể cần phải ngưng dùng JANUMET XR và tạm thời dùng insulin. Có thể dùng lại JANUMET XR sau khi đã qua khỏi đợt cấp tính này.

SỬ DỤNG KHI MANG THAI

JANUMET XR

Vì không có những nghiên cứu đầy đủ và đối chứng tốt ở phụ nữ có thai dùng JANUMET XR hoặc với từng thành phần của thuốc, nên chưa biết rõ tính an toàn của JANUMET XR ở phụ nữ có thai. Như các thuốc uống trị tăng đường huyết khác, không khuyến cáo sử dụng JANUMET XR trong thai kỳ.

Chưa tiến hành các nghiên cứu ở động vật với các thuốc cùng kết hợp trong JANUMET XR để đánh giá tác động của thuốc lên sự sinh sản. Các dữ liệu sau đây dựa trên phát hiện của các nghiên cứu tiến hành riêng biệt với sitagliptin hoặc metformin.

Sitagliptin phosphate

Sitagliptin không có khả năng gây quái thai ở chuột cống khi dùng liều uống đến 250 mg/kg hoặc ở thỏ với liều đến 125 mg/kg trong giai đoạn hình thành cơ quan (cao hơn 32 -22 lần, theo thứ tự, nồng độ thuốc tiếp xúc ở người dựa theo liều đề nghị hàng ngày ở người lớn là 100 mg/ngày). Ở chuột cống, tăng nhẹ tỷ lệ biến dạng xương sườn thai nhi (không có xương sườn, xương sườn giảm sản và chuỗi hạt sườn) được ghi nhận khi chuột mẹ dùng liều uống 1000 mg/kg/ngày (khoảng 100 lần nồng độ thuốc tiếp xúc ở người dựa theo liều đề nghị hàng ngày ở người lớn là 100 mg/ngày). Khi chuột cống mẹ dùng liều uống 1000 mg/kg/ngày, cân nặng trung bình của chuột con cả 2 phái trước khi thôi bú và sự tăng cân của chuột đực con sau khi thôi bú đều giảm nhẹ. Tuy nhiên, những nghiên cứu về sự sinh sản ở động vật không phải lúc nào cũng dự đoán được đáp ứng ở người.

Metformin hydrochloride

Metformin không có khả năng gây quái thai ở chuột cống và thỏ khi dùng liều đến 600 mg/kg/ngày. Liều này tiêu biểu cho nồng độ tương đương với 2-6 lần liều khuyến cáo tối đa mỗi ngày ở người lớn là 2000 mg dựa trên so sánh diện tích bề mặt cơ thể đối với chuột cống và thỏ, theo thứ tự tương ứng. Nồng độ thuốc được tìm thấy ở bào thai chứng tỏ metformin đi qua hàng rào nhau thai một phần.

SỬ DỤNG KHI CHO CON BÚ

Chưa tiến hành các nghiên cứu ở động vật đang cho con bú với các thành phần thuốc kết hợp trong JANUMET XR. Những nghiên cứu thực hiện với từng loại thuốc cho thấy cả sitagliptin và metformin đều bài tiết vào sữa chuột cống mẹ. Vẫn chưa biết rõ sitagliptin có bài tiết vào sữa người hay không. Do đó, không nên dùng JANUMET XR cho phụ nữ đang nuôi con bú.

SỬ DỤNG Ở TRẺ EM

Chưa xác lập tính an toàn và hiệu lực của JANUMET XR ở bệnh nhân trẻ em dưới 18 tuổi.

SỬ DỤNG Ở NGƯỜI CAO TUỔI

JANUMET XR

Vì sitagliptin và metformin được đào thải chủ yếu qua thận và vì chức năng thận thường giảm khi cao tuổi, nên dùng cẩn thận JANUMET XR khi tuổi càng cao. Nên thận trọng khi chọn liều và nên dựa trên sự giám sát cẩn thận và thường xuyên chức năng thận (xem THẬN TRONG, *Giám sát chức năng thận*).

Sitagliptin phosphate

Trong các nghiên cứu lâm sàng, tính an toàn và hiệu quả của sitagliptin ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi) tương tự như ở bệnh nhân trẻ tuổi hơn (< 65 tuổi).

Metformin hydrochloride

Những nghiên cứu lâm sàng đối chứng với metformin có số lượng bệnh nhân cao tuổi không đủ để chứng minh họ có đáp ứng khác với bệnh nhân trẻ tuổi hơn hay không, mặc dù báo cáo từ kinh nghiệm thử nghiệm lâm sàng khác không tìm thấy được những khác biệt về đáp ứng điều trị giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi hơn. Metformin được biết rõ đào thải chủ yếu tại thận và vì nguy cơ có phản ứng bất lợi nghiêm trọng đối với thuốc xảy ra cao hơn ở bệnh nhân suy thận, do đó chỉ dùng metformin ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY

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

xe và vận hành máy.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Sitagliptin và metformin

Dùng cùng lúc phác đồ nhiều liều sitagliptin (50 mg, ngày 2 lần) và metformin (1000 mg, ngày 2 lần) không làm thay đổi có ý nghĩa dược động học của sitagliptin hoặc metformin ở người bệnh đái tháo đường týp 2.

Tuy các nghiên cứu về tương tác dược động học giữa các thuốc với JANUMET XR chưa được tiến hành, nhưng các nghiên cứu như thế đã được thực hiện với từng thành phần của JANUMET XR, là sitagliptin và metformin.

Sitagliptin phosphate

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

Những phân tích dược động học theo dân số được tiến hành ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2. Các thuốc dùng cùng lúc không gây tác dụng có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học sitagliptin. Các thuốc được đánh giá là thuốc dùng phổ biến ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 bao gồm thuốc trị tăng cholesterol máu (như statins, fibrates, ezetimibe), thuốc kháng tiểu cầu (như clopidogrel), thuốc trị tăng huyết áp (như thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin, thuốc chẹn thụ thể β , thuốc ức chế kênh canxi, hydrochlorothiazide), thuốc giảm đau và kháng viêm không steroid (như naproxen, diclofenac, celecoxib), trị trầm cảm (như bupropion, fluoxetine, sertraline), kháng histamine (như cetirizine), ức chế bơm proton (như omeprazole, lansoprazole), và các thuốc trị rối loạn cương dương (như sildenafil).

Diện tích dưới đường cong và trung bình nồng độ đỉnh của digoxin hơi tăng (AUC, 11% và C_{max} , 18%) khi dùng cùng sitagliptin. Mức độ tăng này không được xem có ý nghĩa lâm sàng. Nên giám sát bệnh nhân dùng digoxin cho thích hợp. AUC và C_{max} của sitagliptin, theo thứ tự, tăng khoảng 29% và 68%, ở đối tượng uống 1 liều đơn JANUVIA[®] 100 mg cùng với 1 liều đơn cyclosporine 600 mg dạng uống, vốn là chất chuẩn ức chế mạnh p-glycoprotein. Những thay đổi quan sát được về dược động học của sitagliptin được xem không có ý nghĩa lâm sàng.

Metformin hydrochloride

Glyburide: Trong 1 nghiên cứu tương tác thuốc với liều đơn ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2, dùng metformin kết hợp glyburide không gây bất kỳ thay đổi nào về dược động học hoặc dược lực học của metformin. AUC và C_{max} của glyburide được ghi nhận giảm, tuy nhiên biến thiên rất lớn. Vì bản chất dùng chế độ liều dùng duy nhất trong ngày (liều đơn) của nghiên cứu này và nồng độ glyburide trong máu không tương quan với các tác dụng dược lực học, nên ý nghĩa lâm sàng của tương tác này không chắc chắn.

Furosemide: Một nghiên cứu tương tác thuốc metformin-furosemide liều đơn ở đối tượng khỏe mạnh đã chứng minh các thông số dược động học của cả hai thuốc đều bị ảnh hưởng khi dùng chung. Furosemide làm tăng nồng độ metformin huyết tương và C_{max} máu đến 22% và AUC máu đến 15%, mà không thay đổi đáng kể sự thanh thải metformin ở thận. Khi dùng với metformin, C_{max} và AUC của furosemide, lần lượt giảm đến 31% và 12% so với dùng đơn độc, và thời gian bán thải giảm đến 32%, mà không có bất kỳ thay đổi đáng kể hệ số thanh thải furosemide ở thận. Chưa có thông tin về tương tác thuốc giữa metformin và furosemide khi dùng chung dài hạn.

Nifedipine: Một nghiên cứu tương tác thuốc metformin-nifedipine liều đơn ở người tình nguyện khỏe mạnh đã chứng minh việc dùng thuốc chung với nifedipine đã làm tăng C_{max} của

metformin trong huyết tương lên 20% và AUC lên 9%, và tăng lượng thuốc thải trong nước tiểu. T_{max} và thời gian bán thải không bị ảnh hưởng. Nifedipine dường như làm tăng hấp thu metformin. Metformin có tác dụng không đáng kể lên nifedipine.

Các thuốc cation: Các thuốc cation (như amiloride, digoxin, morphine, procainamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamterene, trimethoprim hoặc vancomycin) được thải trừ qua sự bài tiết ống thận, nên trên lý thuyết có khả năng tương tác với metformin bằng cách cạnh tranh giành các hệ thống vận chuyển phổ biến ở ống thận. Tương tác như vậy giữa metformin và cimetidine dạng uống đã được ghi nhận ở người tình nguyện khỏe mạnh bình thường trong các nghiên cứu về tương tác thuốc metformin-cimetidine khi dùng chế độ đơn liều lẫn đa liều, với tăng 60% nồng độ đỉnh của metformin trong huyết tương và nồng độ trong máu toàn phần và tăng 40% AUC metformin huyết tương và AUC metformin trong máu toàn phần. Trong nghiên cứu với chế độ đơn liều, thời gian bán thải của thuốc không thay đổi. Metformin không gây ảnh hưởng lên dược động học của cimetidine. Mặc dù các tương tác như thế vẫn được giả định là đúng (trừ tương tác ghi nhận với cimetidine), vẫn khuyến cáo giám sát bệnh nhân cẩn thận và chỉnh liều JANUMET XR và/hoặc thuốc gây tác động ở bệnh nhân đang dùng các thuốc cation đào thải qua hệ thống bài tiết của ống thận gần.

Các thuốc khác: Có những thuốc nhất định có khuynh hướng gây tăng đường huyết và có thể gây mất kiểm soát đường huyết. Các thuốc này bao gồm nhóm thiazides và các thuốc lợi tiểu khác, corticosteroids, phenothiazines, các sản phẩm hormone tuyến giáp, estrogens, viên uống ngừa thai, phenytoin, acid nicotinic, các thuốc cường giao cảm, thuốc ức chế kênh canxi và isoniazid. Khi dùng các thuốc này cùng với JANUMET XR, phải theo dõi bệnh nhân chặt chẽ để duy trì kiểm soát đường huyết phù hợp.

Dược động học của metformin và propranolol, và metformin với ibuprofen không bị ảnh hưởng khi dùng chung trong các nghiên cứu về tương tác thuốc với chế độ liều dùng duy nhất trong ngày ở người tình nguyện khỏe mạnh.

Metformin gắn kết không đáng kể với các protein huyết tương, và do đó không có khả năng tương tác với các thuốc gắn kết nhiều với protein như là nhóm salicylates, sulfonamides, chloramphenicol và probenecid, khi so với các thuốc sulfonyleurea vốn gắn kết mạnh với các protein huyết thanh.

TÁC DỤNG PHỤ

Trong các thử nghiệm lâm sàng đối chứng placebo ở bệnh nhân đái tháo đường tít 2, liệu pháp kết hợp sitagliptin và metformin thường được dung nạp tốt. Tần suất chung của các báo cáo tác dụng phụ ở bệnh nhân dùng liệu pháp kết hợp sitagliptin và metformin đều giống như ở bệnh nhân dùng placebo cùng metformin.

Liệu pháp kết hợp Sitagliptin và Metformin

Trị liệu khởi đầu

Trong 1 nghiên cứu đa biến số, đối chứng placebo kéo dài 24 tuần với trị liệu khởi đầu là sitagliptin 50 mg, ngày 2 lần kết hợp với metformin liều 500 hoặc 1000 mg, ngày 2 lần, các phản ứng bất lợi liên quan đến thuốc được báo cáo ở $\geq 1\%$ bệnh nhân dùng liệu pháp kết hợp (với tần suất cao hơn so với bệnh nhân dùng placebo) được trình bày ở Bảng 1.

Bảng 1	
Trị liệu khởi đầu Sitagliptin kết hợp Metformin:	
Các phản ứng bất lợi liên quan đến thuốc được báo cáo ở $\geq 1\%$ bệnh nhân dùng liệu pháp kết hợp (với tần suất cao hơn so với bệnh nhân dùng placebo)[†]	
	Số bệnh nhân (%)

	Placebo	Sitagliptin 100 mg ngày 1 lần	Metformin 500 hoặc 1000 mg ngày 2 lần ^{††}	Sitagliptin 50 mg ngày 2 lần + Metformin 500 hoặc 1000 mg ngày 2 lần ^{††}
	N = 176	N = 179	N = 364	N = 372
Tiêu chảy	2 (1,1)	0 (0,0)	12 (3,3)	13 (3,5)
Buồn nôn	1 (0,6)	0 (0,0)	9 (2,5)	6 (1,6)
Khó tiêu	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,1)	5 (1,3)
Đầy hơi	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,5)	5 (1,3)
Nôn	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	4 (1,1)
Nhức đầu	0 (0,0)	1 (0,6)	4 (1,1)	5 (1,3)
Hạ đường huyết	0 (0,0)	1 (0,6)	2 (0,5)	4 (1,1)

[†] Dân số dự định điều trị

^{††} Dữ liệu tổng hợp từ bệnh nhân dùng metformin liều thấp hơn và liều cao hơn

Bổ sung vào liệu pháp kết hợp với Metformin

Trong 1 nghiên cứu đối chứng placebo kéo dài 24 tuần với sitagliptin bổ sung vào phác đồ metformin, có 464 bệnh nhân đang dùng metformin được bổ sung sitagliptin 100 mg ngày 1 lần và 237 bệnh nhân dùng placebo với metformin. Phản ứng bất lợi liên quan đến thuốc được báo cáo với tần suất $\geq 1\%$ và cao hơn so với placebo ở bệnh nhân dùng sitagliptin và metformin chỉ là buồn nôn (1,1% ở nhóm dùng 100 mg sitagliptin với metformin và 0,4% ở nhóm dùng placebo với metformin).

Hạ đường huyết và các tác dụng bất lợi về đường tiêu hóa

Trong các nghiên cứu so sánh placebo với liệu pháp kết hợp sitagliptin và metformin, tần suất hạ đường huyết (bất kể đánh giá của bác sĩ nghiên cứu về nguyên nhân) được báo cáo ở bệnh nhân dùng sitagliptin kết hợp metformin đều tương tự như ở nhóm bệnh nhân dùng metformin với placebo. Tần suất các tác dụng bất lợi đã định trước về đường tiêu hóa ở bệnh nhân dùng sitagliptin kết hợp metformin cũng tương tự như ở bệnh nhân dùng metformin đơn độc. (Xem Bảng 2)

Bảng 2						
Báo cáo hạ đường huyết và tác dụng bất lợi đường tiêu hóa đã định trước (bất kể đánh giá của bác sĩ nghiên cứu về nguyên nhân) ở bệnh nhân dùng liệu pháp kết hợp[†]						
	Số bệnh nhân (%)					
	Nghiên cứu trị liệu khởi đầu Sitagliptin với Metformin				Nghiên cứu Sitagliptin bổ sung vào phác đồ Metformin	
	Placebo	Sitagliptin 100 mg ngày 1 lần	Metformin 500 hoặc 1000 mg ngày 2 lần^{††}	Sitagliptin 50 mg ngày 2 lần + Metformin 500 hoặc 1000 mg ngày 2 lần^{††}	Placebo và Metformin ≥ 1500 mg/ngày	Sitagliptin 100 mg ngày 1 lần và Metformin ≥ 1500 mg/ngày
	N = 176	N = 179	N = 364	N = 372	N = 237	N = 464
Hạ đường	1 (0,6)	1 (0,6)	3 (0,8)	6 (1,6)	5 (2,1)	6 (1,3)

huyết						
Tiêu chảy	7 (4,0)	5 (2,8)	28 (7,7)	28 (7,5)	6 (2,5)	11 (2,4)
Buồn nôn	2 (1,1)	2 (1,1)	20 (5,5)	18 (4,8)	2 (0,8)	6 (1,3)
Nôn	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,5)	8 (2,1)	2 (0,8)	5 (1,1)
Đau bụng †	4 (2,3)	6 (3,4)	14 (3,8)	11 (3,0)	9 (3,8)	10 (2,2)

† trong nghiên cứu trị liệu khởi đầu, đau bụng bao gồm cả khó chịu ở bụng.

†† Dữ liệu tổng hợp từ bệnh nhân dùng metformin liều thấp hơn và liều cao hơn.

Trong tất cả các nghiên cứu, các tác dụng bất lợi do hạ đường huyết được dựa trên tất cả các báo cáo về hạ đường huyết có triệu chứng, không cần đo nồng độ glucose cùng lúc.

Sitagliptin kết hợp với metformin và sulfonyleurea

Trong 1 nghiên cứu 24 tuần, đối chứng placebo với sitagliptin 100 mg/ngày bổ sung vào phác đồ đang dùng kết hợp glimepiride ≥ 4 mg/ngày với metformin ≥ 1500 mg/ngày, các phản ứng bất lợi liên quan đến thuốc được báo cáo ở $\geq 1\%$ bệnh nhân dùng sitagliptin (N=116) và xảy ra phổ biến hơn so với bệnh nhân dùng placebo (N=113) là hạ đường huyết (13,8% ở nhóm sitagliptin; 0,9% ở nhóm placebo) và táo bón (1,7% so với 0,0%).

Sitagliptin kết hợp với metformin và chất chủ vận PPAR γ

Trong 1 nghiên cứu đối chứng placebo với sitagliptin 100 mg/ngày bổ sung vào phác đồ đang dùng kết hợp metformin với rosiglitazone, các phản ứng bất lợi liên quan đến thuốc được báo cáo trong thời điểm đầu tiên vào tuần 18 ở $\geq 1\%$ bệnh nhân dùng sitagliptin (N=170) và xảy ra phổ biến hơn so với bệnh nhân dùng placebo (N=92) là: nhức đầu (sitagliptin: 2,4%; placebo: 0,0%), tiêu chảy (1,8% so với 1,1%), buồn nôn (1,2% so với 1,1%), hạ đường huyết (1,2% so với 0,0%) và nôn (1,2% so với 0,0%). Đến hết tuần 54, các phản ứng bất lợi liên quan đến thuốc được báo cáo ở $\geq 1\%$ bệnh nhân dùng sitagliptin và xảy ra phổ biến hơn so với bệnh nhân dùng placebo là: nhức đầu (2,4%; 0,0%), hạ đường huyết (2,4%; 0,0%), viêm đường hô hấp trên (1,8%; 0,0%), buồn nôn (1,2%; 1,1%), ho (1,2%; 0,0%), nấm da (1,2%; 0,0%), phù ngoại biên (1,2%; 0,0%) và nôn (1,2%; 0,0%).

Sitagliptin kết hợp với metformin và insulin

Trong 1 nghiên cứu 24 tuần có đối chứng placebo với sitagliptin 100 mg bổ sung vào phác đồ đang dùng kết hợp metformin liều ≥ 1500 mg/ngày và insulin liều cố định, phản ứng bất lợi liên quan đến thuốc được báo cáo ở $\geq 1\%$ bệnh nhân dùng sitagliptin (N=229), phổ biến hơn ở các bệnh nhân dùng placebo (N=233) là hạ đường huyết (sitagliptin, 10,9%; placebo, 5,2%). Trong một nghiên cứu kéo dài 24 tuần khác, bệnh nhân được thêm sitagliptin vào liệu pháp insulin tích cực (cùng hoặc không cùng metformin), phản ứng bất lợi liên quan đến thuốc được báo cáo ở $\geq 1\%$ bệnh nhân dùng sitagliptin và metformin, phổ biến hơn ở các bệnh nhân dùng placebo và metformin là nôn (sitagliptin và metformin, 1,1%; placebo và metformin, 0,4%).

Viêm tụy

Trong một phân tích tổng hợp từ 19 thử nghiệm lâm sàng thiết kế mù đôi với dữ liệu của 10.246 bệnh nhân được phân phối ngẫu nhiên dùng sitagliptin 100 mg/ngày (N=5429) hoặc thuốc so sánh tương ứng (thuốc có hoạt tính hoặc placebo) (N=4817), tần suất viêm tụy cấp không được xác minh là 0,1/100 bệnh nhân-năm ở mỗi nhóm (4 bệnh nhân có 1 tác dụng bất lợi trong số 4.708 bệnh nhân-năm đối với sitagliptin và 4 bệnh nhân có 1 tác dụng bất lợi trong số 3.942 bệnh nhân-năm đối với thuốc so sánh). Xem thêm nghiên cứu TECOS đánh giá tính an toàn trên tim mạch bên dưới. (xem THẬN TRỌNG, Viêm tụy).

Không quan sát thấy những thay đổi có ý nghĩa lâm sàng đến dấu hiệu sinh tồn hoặc đến ECG (bao gồm cả khoảng QTc) khi dùng kết hợp sitagliptin và metformin.

Các phản ứng bất lợi đã được báo cáo với Sitagliptin

Không có phản ứng bất lợi liên quan đến thuốc được báo cáo với tần suất $\geq 1\%$ ở bệnh nhân dùng sitagliptin.

Các phản ứng bất lợi đã được báo cáo với Metformin

Các phản ứng bất lợi được báo cáo (bất kể mối liên hệ nhân quả) lớn hơn 5% ở nhóm bệnh nhân được điều trị với metformin giải phóng kéo dài và thường gặp hơn so với nhóm sử dụng giả dược là tiêu chảy và buồn nôn/nôn.

Nghiên cứu TECOS đánh giá tính an toàn trên tim mạch

Nghiên cứu lâm sàng đánh giá tác động của sitagliptin trên tim mạch (TECOS) tiến hành trên 7.332 bệnh nhân điều trị với sitagliptin, 100 mg mỗi ngày (hoặc 50 mg mỗi ngày nếu tốc độ lọc cầu thận (eGFR) ≥ 30 và < 50 mL/phút/1,73 m²), và 7.339 bệnh nhân dùng placebo trong quần thể có ý định điều trị. Cả hai trị liệu được thêm vào chế độ chăm sóc thông thường nhằm kiểm soát mức HbA1c theo tiêu chuẩn khu vực và các yếu tố nguy cơ trên tim mạch. Dân số nghiên cứu bao gồm 2.004 bệnh nhân ≥ 75 tuổi (970 bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 1.034 bệnh nhân dùng giả dược). Tần suất các tác dụng phụ nghiêm trọng ở những bệnh nhân điều trị với sitagliptin tương tự như bệnh nhân dùng placebo. Đánh giá về các biến chứng liên quan đến bệnh đái tháo đường là tương đương giữa các nhóm bao gồm nhiễm trùng (18,4% ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 17,7% ở bệnh nhân dùng giả dược), và suy thận (1,4% ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 1,5% ở bệnh nhân dùng giả dược). Các tác dụng phụ ở bệnh nhân ≥ 75 tuổi nhìn chung tương tự với toàn bộ dân số nghiên cứu.

Trong quần thể có ý định điều trị, trong số những bệnh nhân đang sử dụng insulin và/hoặc một sulfonylurea, tỷ lệ hạ đường huyết nặng là 2,7% ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 2,5% ở bệnh nhân dùng placebo; trong số các bệnh nhân đang không sử dụng insulin và/hoặc một sulfonylurea, tỷ lệ hạ đường huyết nặng là 1,0% ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 0,7% ở bệnh nhân dùng placebo. Tần suất biến chứng viêm tụy đã được xác nhận là 0,3% ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 0,2% ở bệnh nhân dùng placebo. Tần suất biến chứng khối u ác tính đã được xác nhận là 3,7% ở bệnh nhân điều trị với sitagliptin và 4,0% ở bệnh nhân dùng placebo.

Kinh nghiệm hậu mãi

Các phản ứng bất lợi bổ sung sau đây được nhận biết trong quá trình sử dụng JANUMET XR hoặc sitagliptin, là một thành phần của JANUMET XR trên thị trường. Các phản ứng này được báo cáo khi sử dụng JANUMET XR hoặc sitagliptin một mình và/hoặc cùng các thuốc chống tăng đường huyết khác. 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 quá mẫn gồm phản ứng phản vệ, phù mạch, phát ban, mề đay, viêm mạch ở da và các bệnh lý gây tróc da bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (xem **CHÔNG CHỈ ĐỊNH** và **THẬN TRỌNG**, *Sitagliptin phosphate*, **Phản ứng quá mẫn**); viêm tụy cấp, bao gồm cả xuất huyết gây tử vong và không gây tử vong, hoại tử tụy (xem **THẬN TRỌNG**, *Viêm tụy*); suy giảm chức năng thận, bao gồm suy thận cấp (đôi khi cần được lọc máu); viêm đường hô hấp trên; viêm mũi-họng; táo bón; nôn; đau đầu; đau khớp; đau cơ; đau chi; đau lưng; ngứa; pemphigoid.

Các phát hiện về xét nghiệm

Sitagliptin phosphate

Tần suất các tác dụng bất lợi về kết quả xét nghiệm ở bệnh nhân dùng sitagliptin và metformin cũng giống như ở bệnh nhân dùng placebo với metformin. Trong khắp các nghiên cứu lâm sàng, lượng bạch cầu tăng nhẹ (tăng thêm xấp xỉ 200 tế bào bạch cầu/microL so với placebo; lượng bạch cầu trung bình ban đầu xấp xỉ 6600 tế bào/microL) do tăng bạch cầu trung tính. Điều này được phát hiện ở hầu hết nhưng không phải ở tất cả các nghiên cứu. Sự thay đổi thông số xét nghiệm này được xem là không liên quan đến lâm sàng.

Metformin hydrochloride

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với metformin dùng 29 tuần, khoảng 7% bệnh nhân có nồng độ vitamin B₁₂ bình thường ban đầu đã giảm dưới mức bình thường nhưng không có biểu hiện lâm sàng. Tình trạng giảm vitamin B₁₂ có thể do cản trở hấp thu B₁₂ từ phức hợp yếu tố nội tại - B₁₂, tuy nhiên rất hiếm kết hợp với tình trạng thiếu máu và xem ra phục hồi nhanh khi ngưng dùng metformin hoặc dùng thuốc bổ sung Vitamin B₁₂ (xem THẬN TRỌNG, *Metformin hydrochloride*).

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI DÙNG THUỐC.

QUÁ LIỀU

Sitagliptin phosphate

Trong những thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở đối tượng khỏe mạnh, sitagliptin liều đơn đến 800 mg thường được dung nạp tốt. Trong 1 nghiên cứu dùng sitagliptin liều 800 mg, khoảng QTc tăng rất ít và không liên quan đến lâm sàng (xem **DƯỢC LÝ LÂM SÀNG, Các đặc tính Dược lực học, Điện tim**). Chưa có kinh nghiệm sử dụng các liều cao hơn 800 mg ở người. Trong các nghiên cứu đa liều giai đoạn I, 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, điều hợp lý là 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 được thẩm tách vừa phải. Trong các 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.

Metformin hydrochloride

Tình trạng sử dụng quá liều metformin hydrochloride xảy ra, bao gồm uống các liều cao hơn 50 g. Khoảng 10% trường hợp báo cáo hạ đường huyết, nhưng không xác lập được mối quan hệ nhân quả với việc sử dụng metformin hydrochloride. Nhiễm axit lactic được báo cáo chiếm gần 32% trường hợp dùng quá liều metformin (xem THẬN TRỌNG, *Metformin hydrochloride*). Có thể thẩm tách metformin với độ thanh thải đến 170 mL/phút trong điều kiện huyết động học tốt. Do đó, thẩm phân máu có thể hữu ích giúp loại bỏ thuốc tích lũy khỏi cơ thể khi nghi ngờ sử dụng quá liều metformin.

DƯỢC LÝ LÂM SÀNG

Cơ chế tác động

JANUMET XR

JANUMET XR (sitagliptin phosphate/metformin HCl) kết hợp 2 thuốc làm hạ đường huyết với cơ chế bổ sung để làm tăng kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường tít 2: sitagliptin phosphate, một chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) và metformin hydrochloride, một thuốc nhóm biguanide.

Sitagliptin phosphate

Sitagliptin phosphate là một thuốc trị tăng đường huyết đường uống thuộc nhóm ức chế enzyme dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), giúp cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường tít 2 bằng cách làm tăng nồng độ của các hormon incretin có hoạt tính. Các hormon incretin, bao gồm peptide 1 giống glucagon (glucagon-like peptide-1 - GLP-1) và polypeptide kích thích tiết insulin phụ thuộc glucose (glucose-dependent insulinotropic

polypeptide - GIP), được bài tiết ở ruột suốt cả ngày và nồng độ tăng để đáp ứng với bữa ăn. Các incretin là thành phần của hệ nội sinh, tham gia vào điều hòa sinh lý tình trạng ổn định glucose nội môi.

Khi nồng độ đường huyết bình thường hoặc tăng, GLP-1 và GIP làm tăng tổng hợp và phóng thích insulin từ tế bào beta tuyến tụy thông qua các quá trình tạo tín hiệu trong tế bào với sự tham gia của AMP vòng. Thử nghiệm với các chất ức chế GLP-1 hoặc DPP-4 trên mô hình động vật bị đái tháo đường týp 2 cho thấy đã cải thiện đáp ứng của tế bào β đối với glucose và đã kích thích sinh tổng hợp và bài tiết insulin. Sự dung nạp glucose ở mô tăng khi nồng độ insulin cao hơn. Hơn nữa, GLP-1 làm giảm tiết glucagon từ tế bào α tuyến tụy. Nồng độ glucagon giảm, cùng với nồng độ insulin cao hơn đã làm giảm sản xuất glucose tại gan, kết quả là làm giảm nồng độ đường huyết. Tác động của GLP-1 và GIP phụ thuộc glucose, nghĩa là khi nồng độ glucose trong máu thấp, GLP-1 sẽ không kích thích tiết insulin và không ức chế tiết glucagon. Cả GLP-1 và GIP đều chỉ tăng kích thích tiết insulin khi nồng độ đường huyết tăng trên mức bình thường. Hơn nữa, GLP-1 không làm giảm đáp ứng bình thường của glucagon đối với tình trạng hạ đường huyết. Hoạt tính của GLP-1 và GIP bị giới hạn bởi enzyme DPP-4, enzyme này sẽ nhanh chóng thủy phân các hormon incretin thành dạng không hoạt tính. Sitagliptin sẽ ngăn cản sự thủy phân các hormon incretin bởi DPP-4, từ đó làm tăng nồng độ các dạng có hoạt tính của GLP-1 và GIP trong huyết tương. Bằng cách làm tăng nồng độ các incretin có hoạt tính, sitagliptin làm tăng tiết insulin và giảm nồng độ glucagon phụ thuộc glucose. Ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 bị tăng đường huyết, những thay đổi về nồng độ insulin và glucagon sẽ dẫn đến giảm hemoglobin A1c (HbA1c) và làm giảm nồng độ glucose lúc đói và sau bữa ăn. Cơ chế tác động phụ thuộc glucose của sitagliptin khác với cơ chế tác động của các sulfonylurea, vốn là những chất làm tăng tiết insulin ngay cả khi nồng độ glucose thấp và có thể dẫn đến tụt đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 và cả ở người bình thường. Sitagliptin là một chất ức chế mạnh và rất chọn lọc với enzyme DPP-4 mà không ức chế các enzyme liên quan gần như DPP-8 hoặc DPP-9 ở nồng độ trị liệu.

Metformin hydrochloride

Metformin là một chất làm hạ đường huyết bằng cách cải thiện độ dung nạp glucose ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2, làm giảm cả nồng độ glucose máu cơ bản và sau bữa ăn. Cơ chế tác động của metformin khác với các thuốc uống trị tăng đường huyết khác.

Metformin làm giảm sản xuất glucose tại gan, giảm hấp thu glucose ở ruột và cải thiện độ nhạy cảm với insulin bằng cách tăng thu nạp và sử dụng glucose ngoại biên. Không giống các sulfonylurea, metformin không gây tụt đường huyết ở cả bệnh nhân đái tháo đường týp 2 và người bình thường (ngoại trừ trong một số trường hợp đặc biệt, xem **THẬN TRỌNG**, *Metformin hydrochloride*) và không gây tăng insulin huyết. Điều trị với metformin, sự tiết insulin vẫn không đổi trong khi nồng độ insulin lúc đói và đáp ứng insulin huyết tương suốt ngày thực tế có thể giảm.

Các đặc tính Dược Động học

JANUMET XR

Kết quả của một nghiên cứu tương đương sinh học ở người khỏe mạnh đã chứng minh viên nén dạng kết hợp JANUMET XR (sitagliptin/metformin HCl giải phóng kéo dài) 50 mg/500 mg và 100 mg/1000 mg tương đương sinh học với việc sử dụng cùng lúc các liều sitagliptin (JANUVIA™) và metformin hydrochloride giải phóng kéo dài (GLUMETZA™) tương ứng ở dạng viên riêng biệt.

Tương đương sinh học giữa JANUMET XR 50 mg/500 mg và JANUMET XR 100 mg/1000 mg cũng đã được chứng minh.

Trong một nghiên cứu chéo ở người khỏe mạnh, AUC và C_{max} của sitagliptin và AUC của metformin sau khi dùng một liều đơn JANUMET XR 50 mg/500 mg và sau khi dùng liều đơn JANUMET 50 mg/500 mg là tương tự nhau. Sau khi dùng một liều đơn JANUMET XR 50 mg/500 mg, giá trị C_{max} trung bình của metformin thấp hơn 30% và giá trị T_{max} trung bình

đạt được 4 giờ sau đó, so sánh với giá trị tương ứng sau khi dùng một liều đơn JANUMET 50 mg/500 mg, phù hợp với đặc điểm giải phóng kéo dài của metformin trong công thức của JANUMET XR.

Sau 7 ngày, mỗi ngày một lần uống hai viên JANUMET XR 50 mg/1000 mg cùng với bữa ăn tối, dùng cho người lớn khỏe mạnh, trạng thái ổn định của sitagliptin và metformin lần lượt đạt được vào ngày thứ 4 và 5. Các giá trị T_{max} trung bình của sitagliptin và metformin đạt trạng thái ổn định tương ứng là khoảng 3 và 8 giờ sau khi uống thuốc. Các giá trị T_{max} trung bình của sitagliptin và metformin tương ứng là 3 và 3,5 giờ sau khi uống một viên thuốc duy nhất JANUMET.

Hấp thu

JANUMET XR

Sau khi uống JANUMET XR cùng với bữa sáng giàu chất béo, AUC của sitagliptin không bị thay đổi. Trung bình C_{max} giảm 17%, mặc dù T_{max} trung bình không thay đổi so với uống lúc đói. Sau khi uống JANUMET XR cùng với bữa sáng giàu chất béo, AUC của metformin tăng 62%, C_{max} của metformin giảm 9%, và T_{max} trung bình cho metformin đạt được 2 giờ sau đó so với uống lúc đói.

Sitagliptin phosphate

Sinh khả dụng tuyệt đối của sitagliptin khoảng 87%. Dược động học của sitagliptin không thay đổi khi uống sitagliptin phosphate trong bữa ăn có nhiều chất béo.

Metformin hydrochloride

Sinh khả dụng tuyệt đối của viên nén metformin hydrochloride 500 mg khi bụng đói khoảng 50-60%. Những nghiên cứu dùng viên nén metformin hydrochloride liều đơn 500 – 1500 mg, và 850 – 2550 mg, cho thấy lượng thuốc hấp thu không tăng tỷ lệ theo liều thuốc, điều này do giảm hấp thu hơn là do thay đổi khả năng đào thải thuốc. Thức ăn làm giảm mức độ và làm chậm tốc độ hấp thu metformin một chút, được biểu thị qua nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương giảm gần 40% (C_{max}), diện tích dưới đường cong biểu thị nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian (AUC) giảm 25% và thời gian để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max}) phải kéo dài thêm 35 phút sau khi dùng viên metformin 850 mg duy nhất trong ngày cùng với thức ăn, so với dùng thuốc cùng hàm lượng trong lúc đói. Ý nghĩa lâm sàng của những trị số suy giảm này chưa được biết rõ.

Bữa ăn ít chất béo và bữa ăn giàu chất béo làm tăng sự tiếp xúc hệ thống (đo bằng AUC) của viên thuốc Glumetza, lần lượt, khoảng 38% và 73%, tương đối so với tình trạng đói. Cả hai bữa ăn kéo dài thời gian T_{max} của metformin khoảng 3 giờ nhưng nồng độ đỉnh C_{max} không bị ảnh hưởng.

Phân phối

Sitagliptin phosphate

Thể tích phân phối trung bình ở trạng thái bền vững 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 thấp (38%).

Metformin hydrochloride

Thể tích phân phối biểu kiến của metformin sau khi uống liều duy nhất metformin hydrochloride viên 850 mg xấp xỉ 654 ± 358 L. Metformin gắn kết không đáng kể với protein huyết tương, trái lại sulfonylurea lại có tỷ lệ gắn kết protein là hơn 90%. Việc metformin ly tách khỏi hồng cầu, chủ yếu phụ thuộc vào thời gian. Khi uống viên metformin hydrochloride theo liều và chế độ phân liều thường dùng trên lâm sàng, nồng độ metformin huyết tương ở trạng thái bền vững đạt được trong 24-48 giờ và thường <1 mcg/mL. Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, nồng độ metformin tối đa trong huyết tương không vượt quá 5 mcg/mL, thậm chí khi dùng liều tối đa.

Chuyển hóa

Sitagliptin phosphate

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 trong nước tiểu ở dạng không thay đổi.

Sau khi uống 1 liều sitagliptin có đánh dấu [¹⁴C], 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 tham gia vào hoạt tính ức chế DPP-4 huyết tương của sitagliptin. Những nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh enzyme chủ yếu chịu trách nhiệm cho sự chuyển hóa có giới hạn của sitagliptin là CYP3A4, với sự góp phần của CYP2C8.

Metformin hydrochloride

Các nghiên cứu liều đơn tiêm tĩnh mạch ở đối tượng khỏe mạnh cho thấy metformin được đào thải trong nước tiểu ở dạng không đổi và không được chuyển hóa tại gan (không có chất chuyển hóa nào được tìm thấy ở người) cũng như không được bài tiết qua mật.

Đào thải

Sitagliptin phosphate

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 cuối cùng biểu kiến sau khi uống 1 liều sitagliptin 100 mg là 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 nền đối với chất chuyên 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 vận chuyển sitagliptin. Sitagliptin cũng là 1 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.

Metformin hydrochloride

Sự thanh thải ở thận nhiều hơn gần gấp 3,5 lần so với thanh thải creatinine, chứng tỏ metformin được thải trừ chủ yếu qua sự bài tiết ở ống thận. Sau khi uống, xấp xỉ 90% lượng thuốc hấp thu được đào thải qua thận trong 24 giờ đầu với thời gian bán thải tại huyết tương khoảng 6,2 giờ. Trong máu, thời gian bán thải khoảng 17,6 giờ, gợi ý hồng cầu có thể là ngăn phân phối thuốc.

Các đặc điểm của bệnh nhân

Đái tháo đường týp 2

Sitagliptin phosphate

Nhìn chung, dược động học của sitagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 tương tự như ở đối tượng khỏe mạnh.

Metformin hydrochloride

Khi chức năng thận bình thường, dược động học của metformin dùng 1 liều hoặc nhiều liều trong ngày ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 không khác biệt so với đối tượng bình thường, cũng như không có sự tích lũy metformin ở cả hai nhóm khi dùng liều điều trị thường dùng.

Suy thận

JANUMET XR

Không dùng JANUMET XR ở bệnh nhân suy thận (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Sitagliptin phosphate

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 có bệnh thận giai đoạn cuối đang được thẩm phân máu, khi so với đối tượng khỏe mạnh, bình thường ở nhóm chứng.

Metformin hydrochloride

Bệnh nhân suy thận (đánh giá qua hệ số thanh thải creatinine) có thời gian bán thải metformin kéo dài tại huyết tương và máu và sự thanh thải tại thận giảm tương xứng với mức độ giảm hệ số thanh thải creatinine.

Suy gan

Sitagliptin phosphate

Ở bệnh nhân suy gan trung bình (điểm số Child-Pugh 7 - 9), giá trị trung bình AUC và C_{max} của sitagliptin tăng, lần lượt xấp xỉ 21% và 13%, so với các nhóm chứng tương ứng khỏe mạnh sau khi dùng 1 liều đơn sitagliptin 100 mg. Các khác biệt này được xem không có ý nghĩa lâm sàng.

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 dược động học của sitagliptin.

Metformin hydrochloride

Chưa tiến hành nghiên cứu dược động học của metformin ở bệnh nhân suy gan.

Giới tính

Sitagliptin phosphate

Giới tính không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin dựa theo 1 phân tích tổng hợp từ các dữ liệu dược động học giai đoạn I và theo 1 phân tích dược động học dân số từ dữ liệu lâm sàng giai đoạn I và II.

Metformin hydrochloride

Các thông số dược động học của metformin không khác biệt đáng kể giữa đối tượng bình thường và bệnh nhân đái tháo đường tít 2 khi phân tích theo giới tính. Tương tự, tác dụng giảm đường huyết của metformin cũng so sánh tương đương giữa người nam và nữ bệnh đái tháo đường tít 2 trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng.

Người cao tuổi

Sitagliptin phosphate

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. Đối tượng cao tuổi (65-80 tuổi) có nồng độ sitagliptin huyết tương cao hơn 19% so với đối tượng trẻ tuổi hơn.

Metformin hydrochloride

Dữ liệu hạn chế từ các nghiên cứu dược động học metformin có đối chứng ở đối tượng cao tuổi khỏe mạnh cho thấy giảm thanh thải metformin tại huyết tương, thời gian bán thải kéo dài hơn và C_{max} tăng so với đối tượng trẻ tuổi. Từ các dữ liệu này, dường như sự thay đổi dược động học của metformin theo tuổi chủ yếu là do thay đổi chức năng thận (xem thông tin kê đơn **GLUCOPHAGE®**).

Không nên khởi đầu trị liệu JANUMET XR ở bệnh nhân ≥ 80 tuổi trừ khi đánh giá hệ số thanh thải creatinine cho thấy chức năng thận không suy giảm (xem **THẬN TRỌNG**, *Metformin hydrochloride*).

Trẻ em

Chưa tiến hành nghiên cứu JANUMET XR ở bệnh nhân trẻ em.

Chủng tộc

Sitagliptin phosphate

Chủng tộc không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin dựa theo 1 phân tích tổng hợp từ các dữ liệu dược động học giai đoạn I và theo 1 phân tích dược động học dân số từ dữ liệu lâm sàng giai đoạn I và II, bao gồm các đối tượng người da trắng, gốc Tây Ban Nha, da đen, châu Á và các nhóm chủng tộc khác.

Metformin hydrochloride

Không có nghiên cứu về các thông số dược động học của metformin theo chủng tộc. Trong các thử nghiệm lâm sàng với metformin có đối chứng ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2, hiệu lực làm giảm đường huyết tương đương nhau ở người da trắng (n=249), da đen (n= 51) và gốc Tây Ban Nha (n=24).

Chỉ số khối cơ thể (BMI)

Sitagliptin phosphate

Chỉ số khối cơ thể không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin dựa theo 1 phân tích tổng hợp từ các dữ liệu dược động học giai đoạn I và theo 1 phân tích dược động học dân số từ dữ liệu lâm sàng giai đoạn I và II.

Các đặc tính Dược Lực học

Sitagliptin phosphate

Tổng quát

Ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2, dùng các liều đơn sitagliptin dẫn đến ức chế hoạt tính enzyme DPP-4 trong 24 giờ, gây tăng nồng độ GLP-1 và GIP thể hoạt động trong máu đến 2-3 lần, tăng nồng độ insulin và C-peptide trong huyết tương, giảm nồng độ glucagon, giảm glucose lúc đói và giảm tăng glucose sau khi uống glucose hoặc sau bữa ăn.

Trong các nghiên cứu lâm sàng giai đoạn III kéo dài 18-24 tuần, trị liệu sitagliptin 100 mg/ngày ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 làm cải thiện đáng kể chức năng tế bào beta, đánh giá qua một số chỉ số bao gồm HOMA- β (Đánh giá mô hình ổn định nội môi - β), tỷ số proinsulin/insulin và đánh giá đáp ứng của tế bào beta từ xét nghiệm dung nạp bữa ăn với mẫu máu lấy thường xuyên. Trong các nghiên cứu giai đoạn II, hiệu lực giảm đường huyết khi dùng sitagliptin 50 mg ngày 2 lần tương tự như khi dùng sitagliptin liều 100 mg ngày 1 lần.

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng placebo, mù đôi, mù dạng thuốc, nhóm bắt chéo 4 giai đoạn ở các đối tượng người lớn khỏe mạnh đã đánh giá các tác dụng lên nồng độ huyết tương sau bữa ăn của GLP-1 toàn phần và GLP-1 thể hoạt động, cũng như nồng độ glucose sau khi uống sitagliptin kết hợp với metformin so với sau khi uống sitagliptin đơn độc, metformin đơn độc, hoặc placebo trong 2 ngày. Sự gia tăng nồng độ trung bình của GLP-1 thể hoạt động đo 4 giờ sau bữa ăn thử nghiệm đã tăng gần 2 lần sau khi dùng hoặc sitagliptin đơn độc hoặc metformin đơn độc, so với placebo. Tác dụng lên nồng độ GLP-1 thể hoạt động sau khi dùng sitagliptin cùng metformin đã tăng cộng lực, với nồng độ GLP-1 thể hoạt động tăng xấp xỉ 4 lần so với dùng placebo. Sitagliptin đơn trị liệu chỉ làm tăng nồng độ GLP-1 thể hoạt động, phản ánh sự ức chế DPP-4, trong khi đó metformin đơn độc làm tăng nồng độ GLP-1 toàn phần và thể hoạt động ở mức độ như nhau. Các dữ liệu này phù hợp với những cơ chế khác nhau về sự gia tăng nồng độ GLP-1 thể hoạt động. Kết quả từ nghiên cứu này cũng chứng minh sitagliptin, chứ không phải metformin, làm tăng nồng độ GIP thể hoạt động.

Trong các nghiên cứu ở các đối tượng khỏe mạnh, sitagliptin không làm giảm thấp đường huyết hơn mức độ bình thường hoặc gây hạ đường huyết, điều này gợi ý các tác động kích thích sự sản xuất và hoạt động của insulin và ức chế glucagon của thuốc này hoàn toàn phụ thuộc vào glucose.

Tác dụng lên huyết áp

Trong 1 nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng placebo, nhóm bắt chéo ở bệnh nhân tăng huyết áp đang dùng 1 hoặc nhiều thuốc trị tăng huyết áp (bao gồm các thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc đối kháng angiotensin-II, ức chế kênh canxi, chẹn beta và lợi tiểu), sitagliptin dùng chung với các thuốc này thường dung nạp tốt. Ở các bệnh nhân này, sitagliptin có tác dụng giảm huyết áp vừa phải; sitagliptin liều 100 mg/ngày làm giảm huyết áp tâm thu trung bình đo liên tục 24 giờ đến gần 2 mmHg, khi so với placebo. Tác dụng giảm huyết áp này không xảy ra ở đối tượng có huyết áp bình thường.

Điện tim

Trong 1 nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng placebo, nhóm bắt chéo trên 79 đối tượng khỏe mạnh dùng 1 liều đơn sitagliptin 100 mg, sitagliptin 800 mg (8 lần liều khuyến cáo) và placebo. Ở liều khuyến cáo 100 mg, không xảy ra tác động lên khoảng QTc khi thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương hoặc vào bất kỳ thời điểm khác trong nghiên cứu. Sau khi dùng liều 800 mg, mức độ tăng tối đa về sự thay đổi trung bình khoảng QTc hiệu chỉnh theo placebo so với mức ban đầu sau 3 giờ uống thuốc là 8,0 mili giây. Sự gia tăng nhỏ này không được xem có ý nghĩa lâm sàng. Ở liều 800 mg, nồng độ đỉnh của sitagliptin huyết tương cao hơn gần 11 lần so với nồng độ đỉnh của liều 100 mg.

Ở bệnh nhân đái tháo đường tít 2 dùng sitagliptin 100 mg (N=81) hoặc sitagliptin 200 mg (N=63) mỗi ngày, khoảng QTc thay đổi không có ý nghĩa dựa theo dữ liệu ECG tại thời điểm đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương.

BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30 °C (86 °F).

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

DẠNG TRÌNH BÀY

JANUMET XR 50 mg/500 mg: Lọ chứa 14 hoặc 28 viên.

JANUMET XR 50 mg/1000 mg: Lọ chứa 14 hoặc 28 viên.

JANUMET XR 100 mg/1000 mg: Lọ chứa 14 hoặc 28 viên.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG. NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN,
XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ.

ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM.

Sản xuất bởi

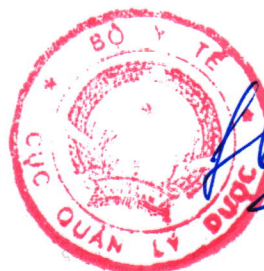
MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC

Pridco Industrial Park, State Road 183, Las Piedras, Puerto Rico 00771

Đóng gói bởi

Merck Sharp & Dohme BV

Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, The Netherlands (Hà Lan)



**TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG**

Phạm Thị Vân Hạnh