

Rx THUỐC BÁN THEO ĐƠN

0431A-VNM-2017-016513

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 dioxide, 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 tá dược sau: hypromellose, hydroxypropyl cellulose, titan dioxide, 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 tá dược 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 type 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 type 1 hoặc để điều trị nhiễm acid ceton 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 đặc điểm 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 đủ 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

Liều khởi đầu đối với bệnh nhân đang không sử dụng metformin là 500 mg, một lần/ngày, dùng đường uống. Nếu bệnh nhân không gặp phản ứng có hại đường tiêu hóa và cần phải tăng liều thì có thể dùng thêm 500 mg metformin sau mỗi khoảng thời gian điều trị từ 1 đến 2 tuần. Liều dùng của metformin cần được cân nhắc điều chỉnh trên từng bệnh nhân cụ thể dựa trên hiệu quả và độ dung nạp của bệnh nhân và không vượt quá liều tối đa được khuyến cáo là 2000 mg/ngày.

Đối với bệnh nhân đang dùng ít nhất 1000 mg metformin 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 sulfonyleurea:

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 sulfonyleurea ở bệnh nhân hiện dùng hoặc bắt đầu dùng sulfonyleurea nhằm làm giảm nguy cơ hạ đường huyết do sulfonyleurea 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.

Khuyến cáo sử dụng thuốc trên bệnh nhân suy thận:

Đánh giá chức năng thận trước khi khởi đầu điều trị với JANUMET XR và đánh giá định kỳ sau đó.

Chống chỉ định dùng JANUMET XR trên bệnh nhân có ứ đọng độ lọc cầu thận (eGFR) dưới 30 mL/phút/1,73 m².

Không khuyến cáo khởi đầu điều trị với JANUMET XR ở bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng 30 – 45 mL/phút/1,73 m².

Ở bệnh nhân đang sử dụng JANUMET XR và có eGFR giảm xuống dưới 45 mL/phút/1,73 m², đánh giá nguy cơ – lợi ích khi tiếp tục điều trị và giới hạn liều của sitagliptin đến 50 mg, ngày 1 lần. Ngừng sử dụng JANUMET XR nếu bệnh nhân có eGFR giảm xuống dưới 30 mL/phút/1,73 m² (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH và THẬN TRỌNG).

Ngừng sử dụng JANUMET XR khi thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang chứa iod:

Trên những bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng từ 30 – 60 mL/phút/1,73 m², trên những bệnh nhân có tiền sử bệnh lý về gan, nghiện rượu hoặc suy tim, hoặc trên những bệnh nhân sẽ sử dụng thuốc cản quang chứa iod qua đường động mạch, ngừng JANUMET XR trước hoặc tại thời điểm thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang chứa iod. Đánh giá lại chỉ số eGFR sau khi chiếu chụp 48 giờ, sử dụng lại JANUMET XR nếu chức năng thận ổn định (xem THẬN TRỌNG).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

1. Suy thận nặng (eGFR < 30 mL/phút/1,73 m²) (xem THẬN TRỌNG, Metformin hydrochloride, Suy thận).
 2. Tiền sử quá mẫn 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 mẫn).
 3. Nhiễm toan chuyển hóa cấp tính hoặc mạn tính, bao gồm cả nhiễm toan ceton do tiểu đường, có hoặc không có hôn mê.
- Nên ngừng 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 type 1 hoặc để điều trị nhiễm acid ceton 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 acid lactic tăng theo mức độ suy thận. Chống chỉ định dùng JANUMET XR trên bệnh nhân suy thận nặng, bệnh nhân có eGFR < 30 mL/phút/1,73 m² (xem LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ THẬN TRỌNG, Metformin hydrochloride, Nhiễm acid lactic).

Trước khi bắt đầu điều trị với JANUMET XR và sau đó, ít nhất hàng năm nên đánh giá chức năng thận. 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 do 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.)

Bóng nước Pemphigoid: Đã có báo cáo hậu mẫn về các trường hợp bị bóng nước pemphigoid phải nhập viện điều trị đối với thuốc ức chế DPP-4.

Trong các trường hợp được báo cáo, bệnh nhân thường được phục hồi bằng liệu pháp ức chế miễn dịch cục bộ hoặc hệ thống và ngưng dùng thuốc ức chế DPP-4. Khuyến cáo bệnh nhân báo cáo về sự phát triển của bóng nước hoặc trợt da trong khi dùng JANUMET XR. Nếu nghi ngờ bóng nước pemphigoid, nên ngưng dùng JANUMET XR và chuyển đến bác sĩ da liễu để được chẩn đoán và điều trị thích hợp.

Metformin hydrochloride

Nhiễm toan lactic:

Quá trình giám sát hậu mẫn đã ghi nhận những ca nhiễm toan lactic liên quan đến metformin, bao gồm cả trường hợp tử vong, giảm thân nhiệt, tụt huyết áp, loạn nhịp chậm kéo dài. Khởi phát của tình trạng nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin thường không dễ phát hiện, kèm theo các triệu chứng không điển hình như giảm thân nhiệt, tụt huyết áp, loạn nhịp chậm kéo dài, khó chịu, đau cơ, suy hô hấp, lơ mơ và đau bụng. Nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin được đặc trưng bằng nồng độ lactat tăng lên trong máu (> 5 mmol/L), khoảng trống anion (không có bằng chứng của keto niệu hoặc keto máu), tăng tỷ lệ lactat/pyruvate; nồng độ metformin huyết tương nói chung tăng > 5 μ g/mL.

Yếu tố nguy cơ của nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin bao gồm suy thận, sử dụng đồng thời với một số thuốc nhất định (ví dụ các chất ức chế carbonic anhydrase như topiramate), từ 65 tuổi trở lên, có thực hiện chiếu chụp sử dụng thuốc cản quang, phẫu thuật và thực hiện các thủ thuật khác, tình trạng giảm oxy hít vào (ví dụ suy tim sung huyết cấp), uống nhiều rượu và suy gan.

Các biện pháp giảm thiểu nguy cơ và xử trí nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao được trình bày chi tiết trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc (mục LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, THẬN TRỌNG, TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ SỬ DỤNG THUỐC TRÊN NHỮNG ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT).

Nếu nghi ngờ có toan lactic liên quan đến metformin, nên ngưng sử dụng JANUMET XR, nhanh chóng đưa bệnh nhân đến bệnh viện và tiến hành các biện pháp xử trí. Ở những bệnh nhân đã điều trị với metformin, đã được chẩn đoán toan lactic hoặc nghi ngờ có khả năng cao bị toan lactic, khuyến cáo nhanh chóng lọc máu để điều chỉnh tình trạng nhiễm toan và loại bỏ phần metformin đã bị tích lũy (metformin hydrochlorid có thể thẩm

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 HbA_{1c} 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 mĩ

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 CHỐNG 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); bóng nước pemphigoid (xem THẬN TRỌNG, *Bóng nước pemphigoid*); viêm đường hô hấp trên; viêm mũi-họng; táo bón; nôn; đau đầu; đau khớp; đau cơ; đau chi; đau lưng; ngứa.

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 acid 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 type 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 type 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 type 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 type 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 type 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 type 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 type 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 sulfonyleurea 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 [14 C], khoảng 16% chất có tính phóng xạ là các chất chuyển hóa của sitagliptin. Sáu chất chuyển hóa được phát hiện ở nồng độ vết và được cho là không 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 [14 C], khoảng 100% chất có tính phóng xạ được thải trong phân (13%) hoặc nước tiểu (87%) trong 1 tuần dùng thuốc. Thời gian bán thải 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 type 2

Sitagliptin phosphate

Nhìn chung, dược động học của sitagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường type 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 type 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

Sitagliptin phosphate

AUC của sitagliptin huyết tương đã tăng khoảng 2 lần ở bệnh nhân suy thận trung bình có eGFR nằm trong khoảng từ 30 đến < 45 mL/phút/1,73 m², và tăng khoảng 4 lần ở bệnh nhân suy thận nặng (eGFR < 30 mL/phút/1,73 m²) bao gồm bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) đang được thẩm phân máu, khi so với đối tượng có chức năng thận bình thường.

Metformin hydrochloride

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận có thời gian bán thải metformin tại huyết tương và máu kéo dài và sự thanh thải tại thận giảm (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH và THẬN TRỌNG).

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 type 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 type 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®**).

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 type 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 typ 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 typ 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 typ 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 TẦM TAY TRẺ EM.

Sản xuất bởi

MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC

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

Đóng gói bởi

Merck Sharp & Dohme BV

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

