

WPC-MK0431A-T-062023

B000001800-122024-JANUMET XR 100/1000

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx

JANUMET® XR

(sitagliptin giải phóng ngay/ metformin hydrochloride giải phóng chậm,
viên nén bao phim)

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Viên JANUMET XR gồm phần lõi là metformin giải phóng chậm, được bao bởi một lớp sitagliptin giải phóng ngay, và ngoài cùng được bao bởi một lớp phim polymer hòa tan để làm che vị thuốc.

Thành phần hoạt chất

JANUMET XR 100 mg/1000 mg: Viên nén bao phim giải phóng chậm chứa 100 mg sitagliptin (dưới dạng sitagliptin phosphate monohydrate) giải phóng ngay và 1000 mg metformin hydrochloride giải phóng chậm.

Thành phần tá dược

Mỗi viên nén bao phim JANUMET XR chứa các tá dược sau: povidone, hypromellose, colloidal silicon dioxyd, natri stearyl fumarate, propyl gallate, polyethylene glycol, và cao lạnh. Ngoài ra, màng bao phim còn chứa các tá dược sau: hypromellose, hydroxypropyl cellulose, titanium dioxyd, FD&C Blue #2/Indigo Carmine Aluminum Lake và sáp carnauba.

DẠNG BẢO CHẾ

JANUMET XR 100 mg/1000 mg: Viên nén bao phim màu xanh da trời, hình bầu dục, hai mặt lõm, một mặt khắc số "81" và mặt kia trơn.

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 týp 2 phù hợp với trị liệu sitagliptin và metformin giải phóng chậm.

Hạn chế quan trọng trong sử dụng

Không dùng JANUMET XR cho bệnh nhân đái tháo đường týp 1 hoặc để điều trị nhiễm acid ceton do đái tháo đường.

Chưa có 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 CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC)

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Tổng quát:

Nên cá thể hóa liều JANUMET XR trên cơ sở phác đồ hiện tại của bệnh nhân, tính hiệu quả và độ dung nạp của bệnh nhân 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 dần nhằm giảm các tác dụng phụ trên 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.

Liều khởi đầu đối với bệnh nhân đang không sử dụng metformin là 100 mg sitagliptin/1000 mg metformin, một lần/ngày, dùng đường uống. Nếu bệnh nhân chưa kiểm soát được đường huyết và không gặp tác dụng phụ trên đường tiêu hóa, có thể tăng liều metformin sau mỗi khoảng thời gian điều trị từ 1 đến 2 tuần. Liều dùng của metformin nên cá thể hóa 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.

Viên 100 mg sitagliptin/1000 mg metformin hydrochloride giải phóng chậm 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 thỏa 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 thỏa 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 trên đường tiêu hóa thường xảy ra khi dùng metformin. Không nên chuyển sang dùng JANUMET XR ở bệnh nhân suy thận đang dùng đơn trị liệu sitagliptin với liều điều chỉnh (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

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

Đối với bệnh nhân chuyển từ phác đồ dùng đồng thời 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 metformin hiện dùng (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 trên đường tiêu hóa thường xảy ra khi dùng metformin. Có thể cần dùng liều thấp của sulfonylurea ở bệnh nhân hiện dùng hoặc bắt đầu dùng sulfonylurea nhằm làm giảm nguy cơ hạ đường huyết do sulfonylurea (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

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 (ví dụ: nhóm thiazolidinediones):

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 metformin hiện dùng (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 trên 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. Nên xem xét mức độ kiểm soát đường huyết và liều metformin hiện dùng (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 trên đường tiêu hóa thường xảy ra khi dùng metformin. Có thể cần dùng liều thấp insulin ở bệnh nhân đang hoặc mới khởi đầu điều trị với insulin để giảm nguy cơ hạ đường huyết (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

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 điều trị tăng đường huyết khác và 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 týp 2 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 độ lọc cầu thận ước tính (eGFR) < 30 mL/phút/1,73 m². Ngừng sử dụng JANUMET XR nếu bệnh nhân có eGFR giảm xuống dưới 30 mL/phút/1,73 m² (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH và CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Không khuyến cáo khởi đầu điều trị với JANUMET XR ở bệnh nhân có eGFR ≥ 30 mL/phút/1,73 m² và < 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 khi thực hiện quy trình chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang chứa iod:

Trên những bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng từ ≥ 30 đến < 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 quy trình chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang chứa iod qua đường động mạch. Đánh giá lại chỉ số eGFR sau chiếu chụp 48 giờ, sử dụng lại JANUMET XR nếu chức năng thận có thể chấp nhận được (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Suy gan

Không dùng JANUMET XR cho bệnh nhân bị suy gan (xem ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

Người cao tuổi

Vì metformin và sitagliptin được đào thải chủ yếu qua thận, JANUMET XR nên được dùng thận trọng khi tuổi cao. Theo dõi chức năng thận là cần thiết để giúp dự phòng nhiễm toan

lactic liên quan đến metformin, đặc biệt ở người cao tuổi (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Trẻ em

JANUMET XR không có hiệu quả ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến 17 tuổi bị đái tháo đường týp 2. JANUMET XR chưa được nghiên cứu ở nhóm trẻ em dưới 10 tuổi.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

1. Suy thận nặng ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$) (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, Giám sát chức năng thận).
2. Được biết mắc cảm với sitagliptin phosphate, metformin hydrochloride hoặc bất kỳ thành phần khác của JANUMET XR (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, *Sitagliptin phosphate*, Phản ứng quá mẫn và TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC, *Kinh nghiệm hậu mẫn*).
3. Các tình trạng cấp tính có khả năng làm thay đổi chức năng thận như:
 - mất nước,
 - nhiễm khuẩn nặng,
 - sốc,
 - tiêm mạch các chất cản quang chứa iod (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC)
4. Nhiễm toan do chuyển hóa cấp tính hoặc mạn tính, như là nhiễm toan lactic, nhiễm toan ceton do đái tháo đường, có hoặc không có hôn mê.
5. Tiền hôn mê đái tháo đường
6. Bệnh lý cấp hoặc mạn tính có thể làm thiếu oxy mô như:
 - Suy tim hoặc suy hô hấp,
 - nhồi máu cơ tim mới xảy ra,
 - sốc.
7. Suy gan.
8. Ngộ độc rượu cấp, nghiện rượu.
9. Phụ nữ cho con bú.

Nên ngưng JANUMET XR tạm thời ở bệnh nhân được chụp X quang có tiêm mạch chất cản quang chứa iod, vì sử dụng các chất này có thể gây thay đổi chức năng thận cấp tính (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC; *Metformin hydrochloride*).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

JANUMET XR

Không dùng JANUMET XR cho bệnh nhân đái tháo đường týp 1 hoặc để điều trị nhiễm toan 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 KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC) 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 nghi 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 toan 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 CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH và CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, *Metformin hydrochloride*, *Nhiễm toan 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 dự đoán có 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 KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC). Do đó, để giảm nguy cơ hạ đường huyết do SU hoặc insulin, có thể xem xét dùng liều thấp SU hoặc insulin (xem CÁCH DÙNG, LIỀU 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 không được cho là gây hạ đường huyết (như metformin hoặc một 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 (giả dược). 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 KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC). Do đó, để giảm nguy cơ hạ đường huyết do SU hoặc do insulin, có thể xem xét dùng liều thấp SU hoặc insulin (xem CÁCH DÙNG, LIỀU 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 tình trạng bong tróc da kể cả hội chứng Stevens-Johnson. Vì các phản ứng này được báo cáo tự phát 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 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 ẩn khác và dùng trị liệu đái tháo đường khác thay thế. (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH và TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC, *Kinh nghiệm hậu mãi*.)

Bóng nước Pemphigoid: Đã có báo cáo hậu mãi về các trường hợp sử dụng thuốc ức chế DPP-4 bị bóng nước pemphigoid phải nhập viện điều trị. Trong các trường hợp được báo cáo, bệnh nhân thường được phục hồi bằng liệu pháp ức chế miễn dịch tại chỗ hoặc toàn thân và ngưng dùng thuốc ức chế DPP-4. Khuyến cáo bệnh nhân báo cáo về sự phát sinh 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 chuyên khoa da liễu để được chẩn đoán và điều trị thích hợp.

Metformin hydrochloride

Nhiễm toan lactic:

Quá trình giám sát hậu mãi đã ghi nhận những ca nhiễm toan lactic liên quan đến metformin, bao gồm cả trường hợp tử vong. Khởi phát của tình trạng nhiễm toan lactic thường không dễ phát hiện, đi kèm các triệu chứng không điển hình như giảm thân nhiệt, tụt huyết áp, loạn nhịp kéo dài, khó chịu, đau cơ, suy hô hấp, lơ mơ và đau bụng. Nhiễm toan lactic liên quan đến metformin được đặc trưng bằng nồng độ lactate tăng lên trong máu ($> 5 \text{ mmol/L}$), toan chuyển hóa tăng khoảng trống anion, tăng tỷ lệ lactate/pyruvate; nồng độ metformin huyết tương thường tăng $> 5 \text{ } \mu\text{g/mL}$.

Yếu tố nguy cơ của nhiễm toan 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 X-quang sử dụng thuốc cản quang chứa iod, phẫu thuật và thực hiện các thủ thuật khác, tình trạng giảm oxy mô (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 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 CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, 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, 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 hydrochloride có thể thẩm tách được với độ thanh thải 170 mL/phút trong điều kiện huyết động tốt). Lọc máu có thể làm đảo ngược triệu chứng và giúp hồi phục.

Hướng dẫn cho bệnh nhân và người nhà về các triệu chứng của nhiễm toan lactic và nếu những triệu chứng này xảy ra, cần ngừng dùng JANUMET XR và báo cáo những triệu chứng này cho bác sĩ.

Đối với mỗi yếu tố làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến metformin, những khuyến cáo nhằm giúp giảm thiểu nguy cơ và xử trí tình trạng nhiễm toan lactic liên quan đến metformin, cụ thể như sau:

Suy thận: Hầu hết các trường hợp nhiễm toan lactic liên quan đến metformin xảy ra chủ yếu trên những bệnh nhân bị suy thận nặng. Nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến metformin tăng lên theo mức độ của suy thận bởi metformin được thải trừ chủ yếu qua thận. Khuyến cáo lâm sàng dựa trên chức năng thận của bệnh nhân bao gồm [xem CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG, ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC]:

- Đánh giá chức năng thận trước khi khởi đầu điều trị với JANUMET XR.
- Chống chỉ định dùng JANUMET XR trên bệnh nhân có $eGFR < 30 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$ [xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH].
- Không khuyến cáo khởi đầu điều trị với JANUMET XR ở bệnh nhân có $eGFR \geq 30 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$ và $< 45 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$.
- Cần đánh giá $eGFR$ ít nhất 1 lần/năm ở tất cả các bệnh nhân sử dụng JANUMET XR. Ở bệnh nhân có khả năng tăng nguy cơ suy thận (ví dụ như người cao tuổi), chức năng thận nên được đánh giá thường xuyên hơn.
- Ở bệnh nhân đang sử dụng JANUMET XR và có $eGFR$ giảm xuống dưới $45 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$, đánh giá nguy cơ – lợi ích của việc tiếp tục phác đồ và giới hạn liều của sitagliptin đến 50 mg, ngày 1 lần.

Tương tác thuốc: Sử dụng đồng thời JANUMET XR với một số thuốc có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến metformin: bệnh nhân suy giảm chức năng thận dẫn tới những thay đổi đáng kể về mặt huyết động, ảnh hưởng tới cân bằng kiềm-toan hoặc làm tăng tích lũy metformin [xem TƯƠNG TÁC THUỐC]. Vì vậy, nên theo dõi bệnh nhân thường xuyên hơn.

Bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên: Nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến metformin tăng lên theo tuổi của bệnh nhân bởi bệnh nhân cao tuổi có khả năng bị suy gan, suy thận, suy tim

cao hơn những bệnh nhân trẻ tuổi. Cần đánh giá chức năng thận thường xuyên hơn đối với những bệnh nhân lớn tuổi.

Thực hiện các quy trình chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang chứa iod: Tiêm thuốc cản quang vào nội mạch ở những bệnh nhân đang điều trị metformin có thể dẫn tới suy giảm cấp tính chức năng thận và gây ra toan lactic. Ngừng tạm thời JANUMET XR trước hoặc tại thời điểm thực hiện chiếu chụp có sử dụng thuốc cản quang có chứa iod ở những bệnh nhân có $eGFR \geq 30$ đến < 60 mL/phút/1,73 m², những bệnh nhân có tiền sử suy gan, nghiện rượu, suy tim hoặc những bệnh nhân sẽ sử dụng thuốc cản quang chứa iod theo đường động mạch. Đánh giá lại $eGFR$ 48 giờ sau khi chiếu chụp và sử dụng lại JANUMET XR nếu chức năng thận cho phép.

Phẫu thuật hoặc các thủ thuật khác: Sự hạn chế lượng thức ăn và dịch nạp vào trong quá trình phẫu thuật hoặc thực hiện các thủ thuật khác có thể làm tăng nguy cơ giảm thể tích, tụt huyết áp và suy thận. Nên tạm thời ngừng sử dụng JANUMET XR khi bệnh nhân bị giới hạn lượng thức ăn và dịch nạp vào.

Tình trạng giảm oxy: Quá trình theo dõi hậu mãi đã ghi nhận một số ca nhiễm toan lactic liên quan đến metformin xảy ra trong bệnh cảnh suy tim sung huyết cấp (đặc biệt khi có kèm theo giảm tưới máu và giảm oxy huyết). Trụy tim mạch (sốc), nhồi máu cơ tim cấp, nhiễm khuẩn huyết và các tình trạng khác liên quan đến giảm oxy mô có liên quan với toan lactic và cũng có thể gây tăng nitơ huyết trước thận. Khi những biến cố này xảy ra, ngừng dùng JANUMET XR ngay lập tức.

Uống rượu: Rượu có khả năng ảnh hưởng đến tác động của metformin lên chuyển hóa lactate và từ đó có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến metformin. Cảnh báo bệnh nhân không uống rượu khi sử dụng JANUMET XR.

Suy gan: Bệnh nhân suy gan có thể dẫn đến nhiễm toan lactic liên quan đến metformin do suy giảm thải trừ lactate dẫn tới tăng nồng độ lactate trong máu. Vì vậy, tránh sử dụng JANUMET XR trên những bệnh nhân đã được chẩn đoán bệnh gan thông qua bằng chứng lâm sàng hoặc xét nghiệm.

Hạ đường huyết: Hạ đường huyết không xảy ra ở bệnh nhân dùng metformin đơn độc trong các trường hợp sử dụng thuốc thông thường, nhưng có thể xảy ra nếu thu nạp không đủ kalori khi hoạt động quá mức mà không được bù đắp bằng cách bổ sung kalori, hoặc trong lúc dùng đồng thời với các thuốc giảm đường huyết khác (như các sulfonyleurea và insulin) hoặc với rượu (ethanol). Bệnh nhân cao tuổi, yếu sức hoặc suy dinh dưỡng và người suy giảm chức năng tuyến thượng thận hoặc tuyến yên hoặc ngộ độc rượu, đặc biệt có nguy cơ cao 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.

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 có đánh giá, xử trí thích hợp đối với bất cứ các bất thường rõ rệt nào.

Một số cá nhân (là những người thu nạp hoặc hấp thu không đủ Vitamin B₁₂ hoặc canxi) có vẻ có xu hướng phát sinh 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 type 2 trước đây: nếu bệnh nhân đái tháo đường type 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 toan ceton hoặc nhiễm toan lactic. Nên bao gồm đánh giá các chất điện giải và thể ceton trong huyết thanh, glucose máu; và nếu có 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 toan này.

Không kiểm soát được glucose máu: Khi một bệnh nhân đã ổn định với phác đồ trị liệu đái tháo đường nào đó gặp phải các 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 Ở TRẺ EM

Độ an toàn và hiệu quả khi dùng thêm sitagliptin cho bệnh nhân trẻ em từ 10 đến 17 tuổi bị bệnh đái tháo đường type 2 và chưa được kiểm soát tốt đường huyết khi dùng metformin cùng hoặc không cùng với insulin đã được đánh giá trong 2 nghiên cứu kéo dài hơn 54 tuần. Việc phối hợp thêm sitagliptin (dưới dạng JANUMET hoặc JANUMET XR) đã được so sánh với thêm placebo cùng với metformin hoặc metformin XR.

Trong khi khả năng làm giảm HbA_{1c} vượt trội của JANUMET/JANUMET XR so với metformin đã được chứng minh ở tuần thứ 20 trong một phân tích gộp của hai nghiên cứu này, kết quả từ các nghiên cứu riêng lẻ không nhất quán. Hơn nữa, không quan sát thấy hiệu quả vượt trội của JANUMET/JANUMET XR so với metformin ở tuần thứ 54. Do vậy, những kết quả này không ủng hộ cho việc sử dụng JANUMET hoặc JANUMET XR cho đối tượng trẻ em (10 đến 17 tuổi) bị đái tháo đường type 2.

Dữ liệu về các tác dụng không mong muốn ở bệnh nhân trẻ em từ 10 đến 17 tuổi bị đái tháo đường týp 2 là tương đương như quan sát thấy ở người lớn.

JANUMET XR chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân trẻ em dưới 10 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 **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**, *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 có đối chứng của 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 kinh nghiệm lâm sàng khác được báo cáo không ghi nhận sự khác biệt về đáp ứng điều trị giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi hơn.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

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 lần lượt là 32 và 22 lần mức độ phơi nhiễm 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 mức độ phơi nhiễm 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, có giảm nhẹ trọng lượng cơ thể trung bình của chuột con cả 2 giống trước khi thôi bú và có tăng cân của chuột đực con sau khi thôi bú. 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 thể hiện một sự phơi nhiễm gấp 2 và 6 lần liều khuyến cáo tối đa mỗi ngày ở người lớn là 2.000 mg dựa trên sự so sánh diện tích bề mặt cơ thể lần lượt đối với chuột cống và thỏ. 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.

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

Chưa thực hiện các nghiên cứu về tác động của JANUMET XR lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, JANUMET XR không được dự kiến là ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc

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

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

Sử dụng đồng thời không được khuyến cáo:

Rượu bia

Ngộ độc rượu có liên quan đến tăng nguy cơ nhiễm toan lactic, đặc biệt trong trường hợp đói, suy dinh dưỡng hoặc suy gan.

Chất cản quang chứa iod

Phải ngừng sử dụng JANUMET XR trước hoặc tại thời điểm tiến hành quy trình chẩn đoán hình ảnh và không được dùng lại cho đến ít nhất 48 giờ sau đó, khi mà chức năng thận được đánh giá lại và cho thấy là ổn định (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH, CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Các kết hợp cần thận trọng khi sử dụng

Một số thuốc có thể gây ra tác dụng không mong muốn lên chức năng thận có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic, như các thuốc NSAIDs, bao gồm các thuốc ức chế chọn lọc cyclooxygenase (COX) II, các thuốc ức chế ACE, các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và thuốc lợi tiểu, đặc biệt là thuốc lợi tiểu quai. Khi bắt đầu hoặc sử dụng các thuốc này kết hợp với metformin, cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận.

Sử dụng đồng thời các thuốc gây cản trở các hệ thống vận chuyển ở ống thận chung có liên quan đến sự bài tiết qua thận của metformin (ví dụ: chất vận chuyển cation hữu cơ-2 [OCT2]/ các thuốc ức chế MATE (multidrug and toxin extrusion) như ranolazine, vandetanib, dolutegravir và cimetidine) có thể làm tăng phơi nhiễm toàn thân với metformin và làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic. Cần nhắc lợi ích và nguy cơ khi sử dụng đồng thời các thuốc này. Cần theo dõi chặt chẽ việc kiểm soát đường huyết, điều chỉnh liều theo khuyến cáo và nên cân nhắc các thay đổi trong điều trị đái tháo đường khi những thuốc này được sử dụng đồng thời.

Các glucocorticoid (dùng đường toàn thân và tại chỗ), các chất chủ vận beta-2 và thuốc lợi tiểu có hoạt tính tăng đường huyết nội tại. Nên thông báo cho bệnh nhân và tiến hành theo dõi đường huyết thường xuyên hơn, đặc biệt khi bắt đầu điều trị với các thuốc này. Nếu cần thiết, nên điều chỉnh liều của các thuốc chống tăng đường huyết trong quá trình điều trị với các thuốc khác và khi ngừng sử dụng chúng.

Thuốc ức chế men chuyển có thể làm giảm đường huyết. Nếu cần thiết, nên điều chỉnh liều của thuốc chống tăng đường huyết trong quá trình điều trị với các thuốc này và khi ngừng sử dụng chúng.

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên sitagliptin

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

Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng enzym chính chịu trách nhiệm cho sự chuyển hóa bị hạn chế của sitagliptin là CYP3A4, với sự đóng góp của CYP2C8. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, sự chuyển hóa, kể cả qua CYP3A4, chỉ đóng một vai trò nhỏ trong sự thanh thải của sitagliptin. Chuyển hóa có thể đóng vai trò quan trọng hơn đối với sự thải trừ sitagliptin ở bệnh nhân suy thận nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD). Vì lý do này, các chất ức chế mạnh CYP3A4 (ví dụ: ketoconazole, itraconazole, ritonavir,

clarithromycin) có thể làm thay đổi dược động học của sitagliptin ở bệnh nhân suy thận nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối ESRD). Tác dụng của các chất ức chế mạnh CYP3A4 trên bệnh nhân suy thận chưa được đánh giá trong nghiên cứu lâm sàng.

Các nghiên cứu chuyển vận *in vitro* cho thấy sitagliptin là chất nền cho p-glycoprotein và chất vận chuyển anion hữu cơ-3 (OAT3). Vận chuyển qua trung gian OAT3 của sitagliptin bị ức chế *in vitro* bởi probenecid, mặc dù nguy cơ tương tác có ý nghĩa lâm sàng được xem là thấp. Sử dụng thuốc phối hợp với các chất ức chế OAT3 chưa được đánh giá *in vivo*.

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

Ảnh hưởng của sitagliptin lên các thuốc khác

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

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

Tương kỵ

Không áp dụng.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt về hồ sơ an toàn của thuốc:

Chưa có các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành với viên JANUMET, tuy nhiên tương đương sinh học giữa JANUMET với việc sử dụng đồng thời sitagliptin với metformin đã được chứng minh (xem ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC). Các tác dụng không mong muốn nghiêm

trọng đã được báo cáo bao gồm viêm tụy và phản ứng quá mẫn. Đã có trường hợp hạ đường huyết được báo cáo khi sử dụng phối hợp với sulphonylurea (13,8%) và insulin (10,9%).

Sitagliptin và metformin

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn

Các tác dụng ngoại ý được liệt kê dưới đây được sắp xếp theo hệ cơ quan và tần suất theo Từ điển Y khoa cho các hoạt động thông thường (MedDRA) (Bảng 1). Tần suất được xác định như sau: Rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$) và chưa biết (không thể tiên đoán được từ dữ liệu hiện có).

Bảng 1. Tần suất các tác dụng không mong muốn được xác định từ các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với placebo của sitagliptin và metformin đơn trị liệu, và kinh nghiệm hậu mãi

Tác dụng không mong muốn	Tần suất tác dụng không mong muốn
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	
Nhiễm nấm da	Thường gặp
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Giảm tiểu cầu	Hiếm gặp
Rối loạn hệ miễn dịch	
Các phản ứng quá mẫn bao gồm phản ứng phản vệ ^{*,†}	Không rõ tần suất
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Hạ đường huyết [†]	Thường gặp
Rối loạn hệ thần kinh	
Buồn ngủ	Ít gặp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Ho	Thường gặp
Bệnh phổi mô kẽ [*]	Không rõ tần suất
Rối loạn tiêu hóa	
Tiêu chảy	Ít gặp
Buồn nôn	Thường gặp

Đầy hơi	Thường gặp
Táo bón	Ít gặp
Đau bụng	Thường gặp
Nôn	Thường gặp
Viêm tụy cấp ^{*,†,‡}	Không rõ tần suất
Viêm tụy xuất huyết và hoại tử gây tử vong và không gây tử vong ^{*,†}	Không rõ tần suất
Khó tiêu	Thường gặp
Rối loạn da và mô dưới da	
Ngứa [*]	Ít gặp
Phù mạch ^{*,†}	Không rõ tần suất
Phát ban ^{*,†}	Không rõ tần suất
Mày đay ^{*,†}	Không rõ tần suất
Viêm mao mạch ^{*,†}	Không rõ tần suất
Các bệnh lý gây tróc da kể cả hội chứng Stevens-Johnson ^{*,†}	Không rõ tần suất
Bóng nước pemphigoid [*]	Không rõ tần suất
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Đau khớp [*]	Không rõ tần suất
Đau cơ [*]	Không rõ tần suất
Đau ở chi [*]	Không rõ tần suất
Đau lưng [*]	Không rõ tần suất
Bệnh khớp [*]	Không rõ tần suất
Rối loạn thận và tiết niệu	
Suy giảm chức năng thận [*]	Không rõ tần suất
Chức năng thận xấu đi, bao gồm suy thận cấp (đôi khi cần lọc máu) [*]	Không rõ tần suất

^{*} Tác dụng không mong muốn được xác định qua giám sát hậu mãi.

[†] Xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC.

‡ Xem Nghiên cứu TECOS đánh giá tính an toàn trên tim mạch bên dưới.

Mô tả một số tác dụng không mong muốn chọn lọc

Một số tác dụng không mong muốn được quan sát thấy thường xuyên hơn trong các nghiên cứu sử dụng kết hợp sitagliptin và metformin với các thuốc điều trị đái tháo đường khác so với các nghiên cứu sử dụng sitagliptin và metformin đơn độc. Các tác dụng này bao gồm hạ đường huyết (tần suất rất thường gặp khi dùng kết hợp với sulphonylurea hoặc insulin), táo bón (thường gặp khi dùng với sulphonylurea), phù ngoại biên (thường gặp khi dùng với pioglitazone), đau đầu và khô miệng (ít gặp khi dùng với insulin).

Sitagliptin phosphate

Trong các nghiên cứu đơn trị liệu dùng sitagliptin 100 mg ngày một lần so sánh với placebo, các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo là đau đầu, hạ đường huyết, táo bón và chóng mặt.

Ở những bệnh nhân này, các tác dụng không mong muốn được báo cáo bất kể mối quan hệ nhân quả liên quan đến thuốc xảy ra ở ít nhất 5% bao gồm nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và viêm mũi họng. Ngoài ra, thoái hóa khớp và đau ở chi đã được báo cáo với tần suất ít gặp (tỷ lệ xảy ra với nhóm sử dụng sitagliptin cao hơn 0,5% so với nhóm đối chứng).

Metformin hydrochloride

Các triệu chứng tiêu hóa đã được báo cáo rất phổ biến trong các nghiên cứu lâm sàng và quá trình sử dụng hậu mãi của metformin. Các triệu chứng tiêu hóa như buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng và chán ăn xảy ra thường xuyên nhất trong thời gian bắt đầu điều trị và tự khỏi trong hầu hết các trường hợp.

Các phản ứng bất lợi khác liên quan đến metformin bao gồm miệng có vị kim loại (thường gặp); nhiễm toan lactic, rối loạn chức năng gan, viêm gan, mày đay, ban đỏ và ngứa (rất hiếm gặp). Điều trị lâu dài với metformin có liên quan đến việc giảm hấp thu vitamin B₁₂, điều này rất hiếm khi dẫn đến thiếu hụt vitamin B₁₂ có ý nghĩa lâm sàng (ví dụ, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ).

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Trong các thử nghiệm lâm sàng với JANUMET ở bệnh nhi đái tháo đường týp 2 từ 10 đến 17 tuổi, hồ sơ về các tác dụng không mong muốn thường tương tự với các tác dụng không mong muốn quan sát thấy ở người lớn. Ở những bệnh nhi đang dùng hoặc không dùng insulin nền, sitagliptin có liên quan đến việc tăng nguy cơ hạ đường huyết.

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 độ lọc

cầu thận $eGFR \geq 30$ và < 50 mL/phút/1,73 m²), và 7.339 bệnh nhân dùng placebo trong quần thể nghiên cứu phân bố ngẫu nhiên ban đầu.

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. Tần suất các biến cố ngoại ý nghiêm trọng ở những bệnh nhân điều trị với sitagliptin tương tự như bệnh nhân dùng placebo.

Trong quần thể nghiên cứu phân bố ngẫu nhiên ban đầu, trong số những bệnh nhân đang sử dụng insulin và/hoặc một sulfonylurea tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, 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.

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 nhẹ 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 khi dùng metformin trong 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 CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, *Metformin hydrochloride*).

Báo cáo các phản ứng bất lợi bị nghi ngờ

Việc báo cáo các phản ứng bất lợi bị nghi ngờ sau khi thuốc được cấp phép là rất quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe được yêu cầu báo cáo bất kỳ phản ứng bất lợi nào bị nghi ngờ thông qua hệ thống báo cáo quốc gia.

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ NHỮNG PHẢN ỨNG CÓ HẠI GẤP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

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, *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 thuốc chưa hấp thu khỏi đường tiêu hóa, theo dõi lâm sàng (bao gồm làm điện tâm đồ) và trị liệu hỗ trợ, 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 đã từng 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 toan lactic được báo cáo chiếm gần 32% trường hợp dùng quá liều metformin (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, *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

Nhóm dược lý: Thuốc dùng cho bệnh đái tháo đường, kết hợp với các thuốc hạ đường huyết dùng đường uống, mã ATC: A10BD07.

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 týp 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 insulintropic polypeptide - GIP), được bài tiết ở ruột suốt cả ngày và tăng nồng độ khi 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 con đường tín hiệu nội bào liên quan đến AMP vòng. Thử nghiệm với GLP-1 hoặc chất ức chế DPP-4 trên mô hình động vật bị đái tháo đường týp 2 cho thấy cải thiện đáp ứng của tế bào β đối với glucose và kích thích sinh tổng hợp và tiết insulin. Sự hấp thu 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 kích thích tăng 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 GLP-1 và GIP có hoạt tính 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 máu lúc đói và sau bữa ăn. Cơ chế tác động phụ thuộc glucose của sitagliptin khác biệt với cơ chế tác động của các sulfonylurea, vốn là những chất làm tăng tiết insulin ngay cả khi nồng độ glucose thấp, 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 có tính chọn lọc cao với enzyme DPP-4, và không ức chế các enzyme liên quan gần như DPP-8 hoặc DPP-9 ở nồng độ điều trị.

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 CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, *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 trong ngày thực tế có thể giảm.

Đặc tính dược động học

JANUMET XR

Kết quả của một nghiên cứu ở người khỏe mạnh đã chứng minh viên nén dạng kết hợp JANUMET XR (sitagliptin/metformin HCl giải phóng chậm) 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 chậm (GLUMETZA™¹) 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 trung vị T_{max} 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 chậm 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 trung vị T_{max} của sitagliptin và metformin đạt trạng thái ổn định tương ứng là khoảng 3 và 8 giờ sau khi uống thuốc. Các giá trị trung vị T_{max} 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 viên JANUMET XR cùng với bữa sáng giàu chất béo, AUC của sitagliptin không bị thay đổi. Trung bình C_{max} giảm 17%, mặc dù trung vị T_{max} không thay đổi theo tình trạng đói. Sau khi uống JANUMET XR cùng với bữa sáng giàu chất béo, AUC của metformin

¹ GLUMETZA là tên thương mại của Biovail Laboratories International S.r.l.

tăng 62%, $C_{\max}$ của metformin giảm 9%, và trung vị $T_{\max}$ đối với cho metformin đạt được 2 giờ sau đó liên quan tình trạng đói.

Sitagliptin phosphate

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

Metformin hydrochloride

Sinh khả dụng tuyệt đối của viên nén metformin hydrochloride 500 mg khi đói là 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 phơi nhiễm toàn thân (đo bằng AUC) của viên thuốc Glumetza, lần lượt, khoảng 38% và 73%, tương đối so với tình trạng đói. Cả hai loại bữa ăn kéo dài thời gian $T_{\max}$ của metformin khoảng 3 giờ nhưng nồng độ đỉnh $C_{\max}$ không bị ảnh hưởng.

Phân bố

Sitagliptin phosphate

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

Metformin hydrochloride

Thể tích phân bố 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 ngược với sulfonylurea có tỷ lệ gắn kết protein 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 ổn định 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.

Thải trừ

Sitagliptin phosphate

Sau khi các đối tượng khỏe mạnh uống 1 liều sitagliptin [^{14}C], khoảng 100% chất có hoạt tính phóng xạ đã uống được thải trong phân (13%) hoặc nước tiểu (87%) trong vòng 1 tuần. Thời gian bán thải cuối cùng biểu kiến sau khi uống 1 liều sitagliptin 100 mg là khoảng 12,4 giờ và mức 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 lớn 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 một 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

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 CẢNH BÁO VÀ THẬN TRONG KHI DÙNG THUỐC).

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 suy gan nặng không được dự kiến là 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 quần thể 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 bị bệnh đái tháo đường type 2 trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng.

Người cao tuổi

Sitagliptin phosphate

Tuổi tác không ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của sitagliptin dựa theo 1 phân tích dược động học quần thể 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 của metformin có đối chứng ở đối tượng cao tuổi khỏe mạnh cho thấy giảm thanh thải metformin huyết tương, thời gian bán thải kéo dài hơn và C_{max} tăng so với đối tượng trẻ tuổi khỏe mạnh. 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

Dược động học của sitagliptin (liều đơn 50 mg, 100 mg hoặc 200 mg) đã được nghiên cứu ở bệnh nhân trẻ em (từ 10-17 tuổi) bị bệnh đái tháo đường type 2. Ở nhóm bệnh nhân này, diện tích dưới đường cong (AUC) điều chỉnh liều của sitagliptin trong huyết tương thấp hơn khoảng 18% so với bệnh nhân người lớn bị bệnh đái tháo đường type 2 với liều 100 mg. Điều này không được xem là sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng dựa trên mối quan hệ dược động học/dược lực học (PK/PD) đồng nhất giữa liều 50 mg và 100 mg ở người lớn.

Chưa tiến hành nghiên cứu với sitagliptin ở bệnh nhân trẻ em < 10 tuổi.

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.

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 hạn chế tăng đường huyết 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 tính 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, mù đôi, giả đôi, đối chứng placebo, bắt chéo 4 giai đoạn 2 ngày ở các đối tượng người lớn khỏe mạnh, đã so sánh các tác dụng lên nồng độ huyết tương sau bữa ăn của GLP-1 toàn phần và GLP-1 hoạt tính, cũng như nồng độ glucose sau khi uống sitagliptin kết hợp với metformin với sau khi uống sitagliptin đơn độc, metformin đơn độc, hoặc placebo, mỗi thuốc được dùng trong 2 ngày. Sự gia tăng nồng độ trung bình của GLP-1 hoạt tính đo 4 giờ sau bữa ăn thử nghiệm đã tăng gần 2 lần sau khi dùng sitagliptin đơn độc hoặc metformin đơn độc, so với placebo. Tác dụng lên nồng độ GLP-1 hoạt tính sau khi dùng sitagliptin cùng metformin đã tăng cộng lực, với nồng độ GLP-1 hoạt tính tăng xấp xỉ 4 lần so với placebo. Sitagliptin đơn trị liệu chỉ làm tăng nồng độ GLP-1 hoạt tính, phản ánh sự ức chế DPP-4, trong khi đó metformin đơn độc làm tăng nồng độ GLP-1 toàn phần và hoạt tính 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 hoạt tính. Kết quả từ nghiên cứu này cũng chứng minh sitagliptin, chứ không phải metformin, làm tăng nồng độ GIP hoạt tính.

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, giải phóng và/hoặc hoạt động của insulin (insulinotropic) và ức chế glucagon của sitagliptin là phụ thuộc vào nồng độ glucose.

Tác dụng lên huyết áp

Trong 1 nghiên cứu ngẫu nhiên, bắt chéo, đối chứng placebo 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 không đáng kể; sitagliptin liều 100 mg/ngày làm giảm huyết áp tâm thu trung bình đo liên tục 24 giờ khoảng 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, bắt chéo, đối chứng placebo trên 79 đối tượng khỏe mạnh được 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 nào 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 là 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 type 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.

DỮ LIỆU TỪ CÁC THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG

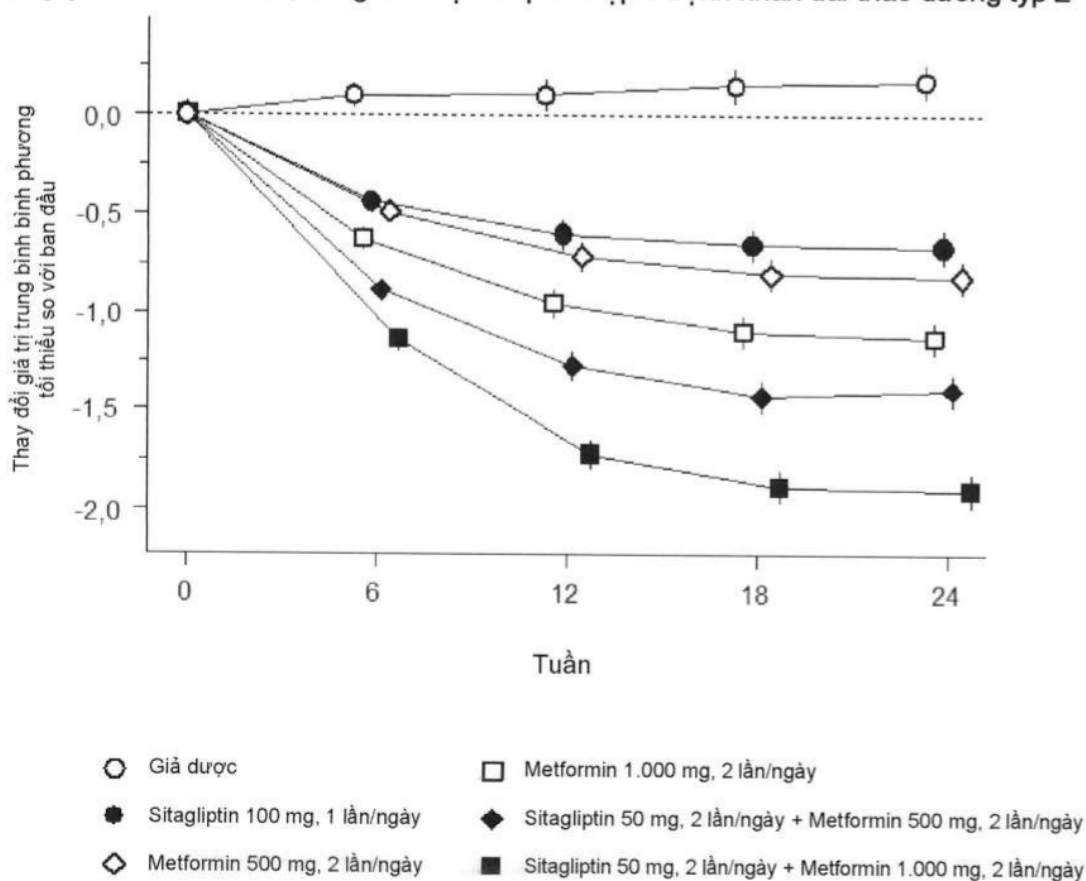
Trị liệu ban đầu với sitagliptin và metformin ở bệnh nhân đái tháo đường type 2

Tổng cộng có 1091 bệnh nhân đái tháo đường type 2 và chưa được kiểm soát thỏa đáng đường huyết bằng chế độ ăn kiêng và vận động thể lực tham gia vào một nghiên cứu trong 24 tuần, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược, được thiết kế để đánh giá độ an toàn và hiệu quả của điều trị ban đầu bằng phối hợp của sitagliptin và metformin. Một số lượng tương đương bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên để điều trị ban đầu bằng giả dược; 100 mg sitagliptin, 1 lần/ngày; 500 mg hoặc 1.000 mg metformin, 2 lần/ngày; hoặc 50 mg sitagliptin, 2 lần/ngày phối hợp với 500 mg hoặc 1.000 mg metformin, 2 lần/ngày.

Điều trị ban đầu bằng phối hợp của sitagliptin và metformin đã đem lại sự cải thiện đáng kể về HbA_{1c}, đường huyết lúc đói (FPG) và đường huyết 2 giờ sau bữa ăn (PPG) so với giả dược, metformin đơn độc và sitagliptin đơn độc ($p < 0,001$; Bảng 2, Hình 1). Sự cải thiện về FPG, với mức giảm FPG gần như tối đa, đã đạt được tại thời điểm 3 tuần (thời điểm đầu tiên được đánh giá sau khi bắt đầu điều trị) và được duy trì trong suốt nghiên cứu 24 tuần. Các đánh giá về chức năng tế bào beta, HOMA- β và tỷ lệ proinsulin/insulin cũng cho thấy sự cải thiện lớn hơn khi sử dụng đồng thời sitagliptin và metformin so với chỉ dùng đơn trị liệu. Ảnh hưởng đến lipid nói chung là trung tính. Sự giảm thể trọng ở các nhóm dùng sitagliptin phối

hợp với metformin tương tự như ở các nhóm dùng metformin đơn độc hoặc giả dược. Mức giảm trung bình so với ban đầu của HbA_{1c} khi so với giả dược thường cao hơn ở những bệnh nhân có giá trị HbA_{1c} lúc ban đầu cao hơn. Sự cải thiện về HbA_{1c} nhìn chung tương đồng ở các phân nhóm theo giới tính, tuổi, chủng tộc hoặc chỉ số khối cơ thể (BMI) ban đầu. Mức giảm trung bình so với ban đầu của HbA_{1c} ở những bệnh nhân không dùng thuốc hạ đường huyết tại thời điểm đưa vào nghiên cứu là: sitagliptin 100 mg, 1 lần/ngày, -1,06%; metformin 500 mg, 2 lần/ngày, -1,09%; metformin 1.000 mg, 2 lần/ngày -1,24%; sitagliptin 50 mg, 2 lần/ngày với metformin 500 mg, 2 lần/ngày -1,59%; sitagliptin 50 mg, 2 lần/ngày với metformin 1.000 mg, 2 lần/ngày -1,94%; và đối với những bệnh nhân dùng giả dược là -0,17%.

Hình 1: Thay đổi trung bình so với ban đầu về HbA_{1c} trong 24 tuần với điều trị ban đầu bằng Sitagliptin và Metformin, dùng đơn độc và phối hợp ở bệnh nhân đái tháo đường type 2[†]



[†] Tất cả bệnh nhân ở nhóm bệnh nhân được điều trị

Giá trị trung bình bình phương tối thiểu được điều chỉnh theo điều trị chống tăng đường huyết trước đó và giá trị ban đầu.

Bảng 2

Các thông số về đường huyết và thể trọng ở lần thăm khám cuối cùng (Nghiên cứu 24 tuần)
đối với Sitagliptin và Metformin, dùng đơn độc và phối hợp dưới dạng điều trị ban đầu†

	Giả dược	Sitaglipti n 100 mg, 1 lần/ngày	Metformin 500 mg, 2 lần/ngày	Sitagliptin 50 mg, 2 lần/ngày + Metformin 500 mg, 2 lần/ngày	Metformin 1.000 mg, 2 lần/ngày	Sitagliptin 50 mg, 2 lần/ngày + Metformin 1.000 mg, 2 lần/ngày
HbA _{1c} (%)	N = 165	N = 175	N = 178	N = 183	N = 177	N = 178
Ban đầu (giá trị trung bình)	8,68	8,87	8,90	8,79	8,68	8,76
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh†)	0,17	-0,66	-0,82	-1,40	-1,13	-1,90
Khác biệt so với giả dược (giá trị trung bình điều chỉnh†)	-	-0,83\$	-0,99\$	-1,57\$	-1,30\$	-2,07\$
Bệnh nhân (%) đạt được HbA _{1c} < 7%	15 (9,1)	35 (20,0)	41 (23,0)	79 (43,2)	68 (38,4)	118 (66,3)
FPG (mg/dl)	N = 169	N = 178	N = 179	N = 183	N = 179	N = 180
Ban đầu (giá trị trung bình)	196,3	201,4	205,2	203,9	197,0	196,7
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh†)	5,8	-17,5	-27,3	-47,1	-29,3	-63,9

chỉnh†)						
Khác biệt so với giả dược (giá trị trung bình điều chỉnh†)	-	-23,3 ^{\$}	-33,1 ^{\$}	-52,9 ^{\$}	-35,1 ^{\$}	-69,7 ^{\$}
PPG 2 giờ (mg/dl)	N = 129	N = 136	N = 141	N = 147	N = 138	N = 152
Ban đầu (giá trị trung bình)	276,8	285,4	292,7	291,8	283,4	286,9
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh†)	0,3	-51,9	-53,4	-92,5	-78,0	-116,6
Khác biệt so với giả dược (giá trị trung bình điều chỉnh†)	-	-52,2 ^{\$}	-53,7 ^{\$}	-92,8 ^{\$}	-78,3 ^{\$}	-116,9 ^{\$}
Thể trọng (kg)	N = 167	N = 175	N = 179	N = 184	N = 175	N = 178
Ban đầu (giá trị trung bình)	90,1	85,9	88,1	90,0	89,4	88,2
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh†)	-0,9	0,0	-0,9	-0,6	-1,1	-1,3
Khác biệt so với giả dược (giá trị trung bình điều chỉnh†)	-	0,9 ^{††}	0,1 [#]	0,4 [#]	-0,1 [#]	-0,3 [#]

chính†)						
---------	--	--	--	--	--	--

† Dân số tất cả bệnh nhân được điều trị (phân tích theo ý định điều trị).

‡ Giá trị trung bình bình phương tối thiểu được điều chỉnh theo tình trạng liệu pháp chống tăng đường huyết trước đó và giá trị ban đầu.

§ $p < 0,001$ so với giả được.

|| Dân số tất cả bệnh nhân theo như được điều trị (APaT), không bao gồm dữ liệu sau trị liệu cứu nguy đường huyết.

¶ $p = 0,005$ so với giả được.

Không có ý nghĩa thống kê ($p \geq 0,05$) so với giả được.

Ngoài ra, nghiên cứu này bao gồm những bệnh nhân ($N = 117$) có mức tăng đường huyết nặng hơn ($HbA_{1c} > 11\%$ hoặc glucose huyết > 280 mg/dl) đã được điều trị bằng sitagliptin nhấn mở ở liều 50 mg và metformin ở liều 1.000 mg, 2 lần/ngày. Ở nhóm bệnh nhân này, giá trị HbA_{1c} ban đầu là 11,15%, FPG là 314,4 mg/dl và PPG 2 giờ là 441,0 mg/dl. Sau 24 tuần, mức giảm so với ban đầu là -2,94% đối với HbA_{1c} , -126,7 mg/dl đối với FPG và -207,9 mg/dl đối với PPG 2 giờ đã được quan sát thấy. Trong nhóm nhấn mở này, thể trọng tăng nhẹ 1,3 kg đã được quan sát thấy lúc 24 tuần.

Nghiên cứu đối chứng với hoạt chất (Glipizide) khi phối hợp với Metformin

Sự duy trì hiệu quả lâu dài đã được đánh giá trong một thử nghiệm 52 tuần, mù đôi, đối chứng với glipizide trên những bệnh nhân đái tháo đường type 2 có đường huyết chưa được kiểm soát thỏa đáng khi dùng đơn trị liệu bằng metformin liều ≥ 1500 mg/ngày. Trong nghiên cứu này, các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để dùng bổ sung sitagliptin 100 mg/ngày ($N = 588$) hoặc glipizide ($N = 584$) trong 52 tuần. Những bệnh nhân dùng glipizide được cho dùng liều khởi đầu 5 mg/ngày và sau đó được điều chỉnh liều trong 18 tuần tiếp theo bởi nhà nghiên cứu để đạt FPG mục tiêu < 110 mg/dl, mà không bị hạ đường huyết đáng kể. Liều tối đa cho phép để tối ưu hóa sự kiểm soát đường huyết là 20 mg/ngày. Sau đó, liều glipizide được duy trì không đổi. Liều trung bình của glipizide sau thời gian chỉnh liều là 10,3 mg.

Cả hai điều trị đều mang đến sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về kiểm soát đường huyết so với ban đầu. Sau 52 tuần, mức giảm so với ban đầu về HbA_{1c} là -0,67% đối với sitagliptin 100 mg/ngày và -0,67% đối với glipizide, xác nhận hiệu quả tương đương của hai thuốc. Mức giảm FPG là -10,0 mg/dl đối với sitagliptin và -7,5 mg/dl đối với glipizide. Trong một phân tích hậu kiểm (post-hoc), những bệnh nhân có HbA_{1c} ban đầu cao hơn ($\geq 9\%$) ở cả hai nhóm có mức giảm lớn hơn so với ban đầu về HbA_{1c} (sitagliptin -1,68%; glipizide -1,76%). Trong nghiên cứu này, tỷ lệ proinsulin/insulin, một chỉ điểm về hiệu quả tổng hợp và phóng thích tiết insulin, đã được cải thiện với điều trị bằng sitagliptin và suy giảm với điều trị bằng glipizide. Tỷ lệ hạ đường huyết ở nhóm dùng sitagliptin (4,9%) thấp hơn có ý nghĩa so với

nhóm dùng glipizide (32,0%). Những bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin cho thấy mức giảm trung bình đáng kể so với ban đầu về thể trọng so với mức tăng cân đáng kể ở những bệnh nhân dùng glipizide (-1,5 kg so với +1,1 kg).

Metformin hydrochloride

Nghiên cứu tiến cứu ngẫu nhiên (UKPDS) đã chứng minh lợi ích lâu dài của việc kiểm soát tích cực glucose huyết trong bệnh đái tháo đường type 2. Phân tích kết quả đối với những bệnh nhân thừa cân được điều trị bằng metformin sau khi thất bại với chế độ ăn kiêng đơn thuần đã cho thấy:

- Giảm đáng kể nguy cơ tuyệt đối về bất kỳ biến chứng nào liên quan đến bệnh đái tháo đường ở nhóm dùng metformin (29,8 biến cố/1.000 bệnh nhân-năm) so với chế độ ăn kiêng đơn thuần (43,3 biến cố/1.000 bệnh nhân-năm), $p = 0,0023$, và so với các nhóm dùng kết hợp sulphonylurea và insulin đơn trị liệu (40,1 biến cố/1.000 bệnh nhân-năm), $p = 0,0034$.
- Giảm đáng kể nguy cơ tuyệt đối về tử vong liên quan đến bệnh đái tháo đường: metformin 7,5 biến cố/1.000 bệnh nhân-năm, chế độ ăn kiêng đơn thuần 12,7 biến cố/1.000 bệnh nhân-năm, $p = 0,017$.
- Giảm đáng kể nguy cơ tuyệt đối về tử vong tổng thể: metformin 13,5 biến cố/1.000 bệnh nhân-năm, so với chế độ ăn kiêng đơn thuần 20,6 biến cố/1.000 bệnh nhân-năm ($p = 0,011$), và so với các nhóm dùng kết hợp sulphonylurea và insulin đơn trị liệu 18,9 biến cố/1.000 bệnh nhân-năm ($p = 0,021$).
- Giảm đáng kể nguy cơ tuyệt đối về nhồi máu cơ tim: metformin 11 biến cố/1.000 bệnh nhân-năm, chế độ ăn kiêng đơn thuần 18 biến cố/1.000 bệnh nhân-năm ($p = 0,01$).

Liệu pháp bổ sung Sitagliptin ở những bệnh nhân đường huyết không được kiểm soát thỏa đáng khi dùng phối hợp Metformin và Glimepiride:

Tổng cộng có 441 bệnh nhân đái tháo đường type 2 tham gia vào một nghiên cứu 24 tuần, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược được thiết kế để đánh giá hiệu quả của sitagliptin 100 mg, 1 lần/ngày so với giả dược khi phối hợp với glimepiride (đơn độc hoặc phối hợp với metformin). Trong nghiên cứu này, có 220 bệnh nhân được sử dụng phối hợp glimepiride (≥ 4 mg/ngày) và metformin (≥ 1.500 mg/ngày); kết quả của các tiêu chí về đường huyết, bao gồm HbA_{1c} và FPG, được mô tả dưới đây.

Sự kết hợp của sitagliptin, glimepiride và metformin đã đem lại mức giảm đáng kể so với ban đầu về HbA_{1c} (-0,89%) và FPG (-20,7 mg/dl) so với giả dược (xem Bảng 3). Mức giảm trung bình so với ban đầu về HbA_{1c} so với giả dược thường cao hơn ở những bệnh nhân có giá trị HbA_{1c} ban đầu cao hơn. Những bệnh nhân được điều trị bằng sitagliptin có thể trọng tăng vừa phải so với những bệnh nhân dùng giả dược.

Bảng 3

Các thông số đường huyết và thể trọng ở lần thăm khám cuối cùng (Nghiên cứu 24 tuần) đối với Sitagliptin dưới dạng liệu pháp phối hợp bổ sung với Glimepiride và Metformin†

	Sitagliptin 100 mg + Glimepiride + Metformin	Giả dược + Glimepiride + Metformin
HbA _{1c} (%)	N = 115	N = 105
Ban đầu (giá trị trung bình)	8,27	8,28
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh‡)	-0,59	0,30
Khác biệt so với giả dược (giá trị trung bình điều chỉnh‡)	-0,89§	
Bệnh nhân (%) đạt được HbA _{1c} <7%	26 (22,6)	1 (1,0)
FPG (mg/dl)	N = 115	N = 109
Ban đầu (giá trị trung bình)	179,3	178,9
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh‡)	-7,8	12,9
Khác biệt so với giả dược (giá trị trung bình điều chỉnh‡)	-20,7§	
Thể trọng (kg)¶	N = 102	N = 74
Ban đầu (giá trị trung bình)	86,5	84,6
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh‡)	0,4	-0,7
Khác biệt so với giả dược (giá trị trung bình điều chỉnh‡)	1,1††	

† Dân số tất cả bệnh nhân được điều trị (phân tích theo ý định điều trị).

‡ Giá trị trung bình bình phương tối thiểu được điều chỉnh theo tình trạng liệu pháp chống tăng đường huyết trước đó và giá trị ban đầu.

§ p < 0,001 so với giả dược.

¶ Dân số tất cả bệnh nhân theo như được điều trị (APaT), không bao gồm dữ liệu sau trị liệu cứu nguy đường huyết.

†† p = 0,007 so với giả dược.

Liệu pháp bổ sung Sitagliptin ở những bệnh nhân đường huyết không được kiểm soát thỏa đáng khi dùng phối hợp Metformin và Insulin:

Tổng cộng có 641 bệnh nhân đái tháo đường týp 2 đã tham gia vào một nghiên cứu 24 tuần, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược, được thiết kế để đánh giá hiệu quả của sitagliptin 100 mg, 1 lần/ngày phối hợp với một liều insulin ổn định. Khoảng 75% bệnh nhân cũng đang dùng metformin. Những bệnh nhân đang sử dụng insulin trộn sẵn, insulin tác dụng kéo dài hoặc tác dụng trung bình (có hoặc không có metformin) được chọn ngẫu nhiên để dùng bổ sung 100 mg sitagliptin hoặc giả dược. Các tiêu chí về đường huyết đo được bao gồm HbA_{1c}, FPG và PPG 2 giờ.

Sự phối hợp của sitagliptin, metformin và insulin đã đem lại sự cải thiện đáng kể về HbA_{1c}, FPG và PPG 2 giờ so với giả dược (Bảng 4). Sự cải thiện về HbA_{1c} so với giả dược nhìn chung tương đồng ở các phân nhóm được xác định theo giới tính, tuổi, chủng tộc, chỉ số khối cơ thể (BMI) ban đầu, thời gian kể từ khi chẩn đoán bệnh đái tháo đường, sự hiện diện của hội chứng chuyển hóa hoặc chỉ số chuẩn về đề kháng insulin (HOMA-IR) hoặc sự tiết insulin (HOMA-β). Không có thay đổi có ý nghĩa so với ban đầu về thể trọng ở cả hai nhóm.

Bảng 4

Các thông số về đường huyết và thể trọng ở lần thăm khám cuối cùng (Nghiên cứu 24 tuần) đối với Sitagliptin bổ sung vào liệu pháp phối hợp Metformin và một liều Insulin ổn định†

	Sitagliptin 100 mg + Insulin + Metformin	Giả dược + Insulin + Metformin
HbA_{1c} (%)	N = 223	N = 229
Ban đầu (giá trị trung bình)	8,73	8,60
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh†)	-0,66	-0,13
Khác biệt so với giả dược (giá trị trung bình điều chỉnh‡ §)	-0,53	
Bệnh nhân (%) đạt được HbA _{1c} < 7%	32 (14,3)	12 (5,2)
FPG (mg/dl)	N = 225	N = 229
Ban đầu (giá trị trung bình)	173,5	175,6
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh†)	-22,2	-3,9

Khác biệt so với giả dược (giá trị trung bình điều chỉnh [†])	-18,3	
PPG 2 giờ (mg/dl)	N = 182	N = 189
Ban đầu (giá trị trung bình)	280,7	280,6
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh [†])	-39,0	1,5
Khác biệt so với giả dược (giá trị trung bình điều chỉnh [†])	-40,4	
Thể trọng (kg) [¶]	N = 201	N = 200
Ban đầu (giá trị trung bình)	87,9	88,0
Thay đổi so với ban đầu (giá trị trung bình điều chỉnh [†])	-0,1	0,0
Khác biệt so với giả dược (giá trị trung bình điều chỉnh [†])	-0,1 [#]	

[†] Dân số tất cả bệnh nhân được điều trị (phân tích theo ý định điều trị).

[‡] Giá trị trung bình bình phương tối thiểu được điều chỉnh theo sự sử dụng insulin ở lần thăm khám thứ 1 (insulin trộn sẵn so với không trộn sẵn [tác dụng trung bình hoặc tác dụng kéo dài]) và giá trị ban đầu.

[§] Điều trị theo tương tác phân tầng insulin không có ý nghĩa ($p > 0,10$).

^{||} $p < 0,001$ so với giả dược.

[¶] Dân số tất cả bệnh nhân theo như được điều trị (APaT), không bao gồm dữ liệu sau trị liệu cứu nguy đường huyết.

[#] Không có ý nghĩa thống kê ($p \geq 0,05$) so với giả dược.

Trong một nghiên cứu 24 tuần khác, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược, được thiết kế để đánh giá hiệu quả tiết kiệm insulin của sitagliptin dưới dạng liệu pháp phối hợp bổ sung, 660 bệnh nhân không được kiểm soát đường huyết thích đáng khi dùng insulin glargine có hoặc không có metformin (≥ 1.500 mg/ngày) đã được chọn ngẫu nhiên để dùng bổ sung 100 mg sitagliptin (N = 330) hoặc giả dược (N = 330), 1 lần/ngày trong khi tăng cường điều trị bằng insulin. Ở những bệnh nhân sử dụng metformin, HbA_{1c} ban đầu là 8,70% và liều insulin ban đầu là 37 IU/ngày. Các bệnh nhân được hướng dẫn điều chỉnh liều insulin glargine dựa trên giá trị glucose lúc đói của máu lấy từ đầu ngón tay. Các tiêu chí về đường huyết đo được bao gồm HbA_{1c} và FPG.

Trong số những bệnh nhân sử dụng metformin, vào tuần thứ 24, sự tăng liều insulin hàng ngày ở những bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin (19 IU/ngày, N = 285) ít hơn 21% so với những bệnh nhân điều trị bằng giả dược (24 IU/ngày, N = 283). Sự khác biệt về liều insulin (-5 IU/ngày) có ý nghĩa thống kê ($p = 0,007$). Mức giảm HbA_{1c} ở những bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin, metformin và insulin là -1,35% so với -0,90% ở những bệnh nhân điều trị bằng giả dược, metformin và insulin, sự khác biệt là -0,45% [khoảng tin cậy 95%: -0,62, -0,29]. Mức giảm FPG ở những bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin, metformin và insulin là -54,8 mg/dl so với -43,0 mg/dl ở những bệnh nhân điều trị bằng giả dược, metformin và insulin, sự khác biệt là -11,8 mg/dl [khoảng tin cậy 95%: -18,7, -4,9]. Tỷ lệ hạ đường huyết là 24,9% ở những bệnh nhân điều trị bằng sitagliptin, metformin và insulin và 37,8% ở những bệnh nhân điều trị bằng giả dược, metformin và insulin. Sự khác biệt về tỷ lệ hạ đường huyết (-12,9%) là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Liệu pháp bổ sung Sitagliptin ở những bệnh nhân trẻ em không được kiểm soát thỏa đáng khi dùng Metformin kèm hoặc không kèm Insulin:

Tổng cộng có 220 bệnh nhân trẻ em từ 10 đến 17 tuổi bị đái tháo đường type 2 và chưa được kiểm soát đường huyết thỏa đáng bằng metformin kèm hoặc không kèm insulin đã tham gia vào hai nghiên cứu song song, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng placebo trong hơn 54 tuần. Việc bổ sung sitagliptin 100 mg (dưới dạng JANUMET hoặc JANUMET XR) được so sánh với bổ sung placebo cùng với metformin hoặc metformin XR.

Khả năng làm giảm HbA_{1c} vượt trội của JANUMET/JANUMET XR so với metformin đã được chứng minh ở tuần thứ 20 trong một phân tích gộp của hai nghiên cứu này. Tỷ lệ giảm HbA_{1c} ở những bệnh nhân điều trị bằng JANUMET/JANUMET XR (N = 107) là -0,6% so với -0,1% ở những bệnh nhân điều trị bằng metformin (N = 113), khác biệt -0,5% (95% CI: -0,9, -0,1). Tuy nhiên, kết quả từ các nghiên cứu riêng lẻ không thống nhất, và hiệu quả của JANUMET/JANUMET XR so với metformin không được quan sát thấy ở tuần thứ 54. Những kết quả này không ủng hộ việc sử dụng JANUMET hoặc JANUMET XR cho đối tượng trẻ em (10 đến 17 tuổi) bị đái tháo đường type 2.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

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

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30 °C (86 °F).

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

TCCS

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

