

Rx

Alvovilda 50mg

(Vildagliptin 50mg)



Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

1.1. Thành phần dược chất

Vildagliptin 50mg

1.2. Thành phần tá dược

Duralac H (anhydrous lactose), microcrystalline cellulose (Avicel PH 112), sodium starch glycolate (Type A), magnesium stearate.

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén.

Mô tả:

Viên nén màu trắng đến trắng ngà, hình tròn, phẳng với cạnh vát, một mặt có khắc chữ “GF1” và một mặt trơn.

3. CHỈ ĐỊNH

Vildagliptin được chỉ định điều trị đái tháo đường type 2 ở bệnh nhân người lớn:

- Đơn điều trị cho bệnh nhân không kiểm soát đầy đủ bằng chế độ ăn và luyện tập đơn thuần và không thể sử dụng metformin do có những chống chỉ định hoặc không dung nạp.

- Trong phối hợp 2 loại thuốc:

+ Với metformin ở những bệnh nhân không kiểm soát đường huyết đầy đủ khi dùng metformin đơn trị liệu ở liều tối đa dung nạp.

+ Với một sulphonylurea ở những bệnh nhân không kiểm soát đường huyết đầy đủ khi dùng sulphonylurea ở liều tối đa dung nạp và không thể sử dụng metformin do có những chống chỉ định hoặc không dung nạp.

+ Với thiazolidinedione ở những bệnh nhân không kiểm soát đường huyết đầy đủ và thích hợp sử dụng thiazolidinedione cho những bệnh nhân này.

- Trong phối hợp 3 loại thuốc: Với sulphonylurea và metformin khi chế độ ăn, luyện tập và điều trị kép bằng những thuốc này không đem lại sự kiểm soát đường huyết đầy đủ.

Vildagliptin cũng được chỉ định phối hợp với insulin (có hoặc không có dùng metformin) khi chế độ ăn, luyện tập và liều insulin ổn định không đem lại sự kiểm soát đường huyết đầy đủ.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng:

Người lớn

Trong đơn trị liệu và trong điều trị phối hợp với metformin, với thiazolidinedione, với metformin và sulphonylurea, hoặc với insulin (có hoặc không có metformin), liều khuyến cáo của vildagliptin là 100mg, dùng 1 liều 50mg vào buổi sáng và 1 liều 50mg vào buổi tối.

Khi được sử dụng kết hợp 2 loại thuốc với sulphonylurea, liều khuyến cáo của vildagliptin là 50 mg một lần mỗi ngày vào buổi sáng. Ở nhóm bệnh nhân này, vildagliptin 100 mg mỗi ngày không hiệu quả hơn vildagliptin 50 mg một lần mỗi ngày.

Khi điều trị phối với hai loại thuốc với sulphonylurea, có thể xem xét liều sulphonylurea thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết.

Liều lớn hơn 100mg không được khuyến cáo.

Nếu bệnh nhân quên 1 liều vildagliptin, nên uống ngay sau khi nhớ. Một liều gấp đôi không nên được sử dụng trong cùng 1 ngày.

Độ an toàn và hiệu quả của vildagliptin trong phác đồ phối hợp ba thuốc đường uống với metformin và thiazolidinedione chưa được thiết lập.

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Không cần hiệu chỉnh liều ở nhóm bệnh nhân này.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin ≥ 50 ml/phút). Ở bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), liều khuyến cáo của vildagliptin là 50mg, 1 lần/ngày.

Suy gan

Không khuyến cáo dùng vildagliptin cho bệnh nhân suy gan, kể cả bệnh nhân có alanin aminotransferase (ALT) hoặc aspartate aminotransferase (AST) trước điều trị > 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN).

Trẻ em

Không khuyến cáo sử dụng vildagliptin cho trẻ em và thanh thiếu niên (<18 tuổi). Độ an toàn và hiệu quả của vildagliptin đối với trẻ em (<18 tuổi) chưa được thiết lập.

Cách dùng

Dùng đường uống

Vildagliptin có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn (Xem mục Đặc tính dược lực học)

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định sử dụng cho bệnh nhân đã biết bị mẫn cảm với vildagliptin hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Tổng quát

Vildagliptin không phải một chất thay thế insulin trên bệnh nhân cần insulin. Không được dùng vildagliptin cho bệnh nhân đái tháo đường type 1 hoặc để điều trị nhiễm toan ceton do đái tháo đường.

Suy thận

Kinh nghiệm còn hạn chế ở bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) đang thẩm phân máu. Vì vậy cần thận trọng khi dùng vildagliptin ở những bệnh nhân này.

Suy gan

Không khuyến cáo dùng vildagliptin cho bệnh nhân suy gan, kể cả bệnh nhân có alanin aminotransferase (ALT) hoặc aspartate aminotransferase (AST) trước điều trị > 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN).

Theo dõi men gan

Các trường hợp hiếm gặp về rối loạn chức năng gan (kể cả viêm gan) đã được báo cáo. Trong các trường hợp này, bệnh nhân thường không có triệu chứng, không có di chứng lâm sàng và các xét nghiệm chức năng gan trở về bình thường sau khi ngừng điều trị. Cần thực hiện các xét nghiệm chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị bằng vildagliptin. Cần theo dõi các xét nghiệm chức năng gan trong khi điều trị bằng vildagliptin 3 tháng một lần trong năm đầu và định kỳ sau đó. Những bệnh nhân bị tăng nồng độ transaminase cần được theo dõi bằng cách đánh giá lại chức năng gan lần thứ hai để khẳng định kết quả và sau đó phải thường xuyên xét nghiệm chức năng gan cho đến khi các trị số bất thường trở về nồng độ bình thường. Nếu AST hoặc ALT tăng gấp 3 lần ULN (giới hạn trên của mức bình thường) hoặc cao hơn và kéo dài, khuyến cáo ngừng điều trị bằng vildagliptin. Nếu bệnh nhân bị vàng da hoặc có các biểu hiện khác cho thấy rối loạn chức năng gan và liên hệ với bác sĩ ngay. Sau khi ngừng điều trị bằng vildagliptin và các xét nghiệm chức năng gan đã trở về bình thường, không được dùng lại vildagliptin.

Suy tim

Một thử nghiệm lâm sàng với vildagliptin trên bệnh nhân có phân độ suy tim theo Hiệp hội tim New York (NYHA) từ I-III cho thấy điều trị với vildagliptin không liên quan đến sự thay đổi chức năng thất trái hoặc làm nặng thêm tình trạng suy tim sung huyết (CHF) trước đó, so với giả dược. Kinh nghiệm lâm sàng trên những bệnh nhân có suy tim độ III theo NYHA được điều trị với vildagliptin còn hạn chế và kết quả là không kết luận được.

Không có kinh nghiệm về việc sử dụng vildagliptin trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân suy tim độ IV theo phân độ chức năng của NYHA và do đó không khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân này.

Rối loạn da

Tổn thương da, bao gồm phỏng rộp và loét đã được báo cáo ở các chi của khi trong các nghiên cứu độc tính học phi lâm sàng. Mặc dù không quan sát thấy các tổn thương da với tỷ lệ tăng trong các thử nghiệm lâm sàng, kinh nghiệm còn hạn chế ở bệnh nhân bị biến chứng về da do đái tháo đường.

Hơn nữa, đã có báo cáo sau lưu hành về tổn thương da dạng bóng nước và tróc vảy. Vì vậy, để phù hợp với chăm sóc thường quy ở bệnh nhân đái tháo đường, khuyến cáo nên theo dõi các rối loạn da như phỏng rộp hoặc loét.

Viêm tụy cấp

Theo kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường, có 1 số trường hợp viêm tụy cấp được báo cáo tự phát. Bệnh nhân phải được thông báo về các triệu chứng đặc trưng của viêm tụy cấp như: đau bụng nhiều và kéo dài.

Nếu nghi ngờ viêm tụy, phải dừng dùng vildagliptin: nếu đã xác định viêm tụy cấp thì không được điều trị vildagliptin trở lại. Cần thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử viêm tụy cấp.

Hạ đường huyết

Sulphonylurea đã được biết gây hạ đường huyết. Bệnh nhân đang dùng vildagliptin phối hợp với sulphonylurea có thể có nguy cơ hạ đường huyết. Vì vậy có thể xem xét dùng một liều sulphonylurea thấp hơn để làm giảm nguy cơ hạ đường huyết.

Tá dược

Thuốc có chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng vildagliptin ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản ở liều cao. Những nguy cơ tiềm ẩn cho con người là không xác định. Do thiếu dữ liệu trên người, không nên sử dụng vildagliptin trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Vì chưa rõ vildagliptin có được bài tiết vào sữa mẹ hay không, các nghiên cứu trên động vật cho thấy sự bài tiết vildagliptin trong sữa, do đó không nên dùng vildagliptin đối với phụ nữ cho con bú.

Khả năng sinh sản

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng trên khả năng sinh sản ở người được thực hiện với vildagliptin.

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

Không có nghiên cứu nào về ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc đã được thực hiện. Những bệnh nhân bị chóng mặt do phản ứng có hại nên tránh lái xe hoặc sử dụng máy móc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác

Vildagliptin có nguy cơ tương tác thấp với các thuốc dùng chung. Vì vildagliptin không phải là một cơ chất của enzym cytochrom P (CYP) 450, không ức chế và cũng không gây cảm ứng các enzym CYP 450 nên không có khả năng tương tác với các thuốc dùng đồng thời là cơ chất, chất ức chế hoặc gây cảm ứng các enzym này.

Phối hợp với pioglitazone, metformin và glyburide

Kết quả từ các nghiên cứu được thực hiện với các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống này cho thấy không có tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng.

Digoxin (cơ chất Pgp), warfarin (cơ chất CYP2C9)

Các nghiên cứu lâm sàng được thực hiện trên các đối tượng khỏe mạnh không cho thấy có tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu được thiết lập trong nhóm đối tượng bệnh nhân.

Phối hợp với amlodipine, ramipril, valsartan hoặc simvastatin

Các nghiên cứu về tương tác thuốc – thuốc với amlodipine, ramipril, valsartan và simvastatin được thực hiện trên các đối tượng khỏe mạnh. Trong các nghiên cứu này, không có tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng được quan sát thấy khi dùng đồng thời với vildagliptin.

Phối hợp với các thuốc ức chế men chuyển

Có thể tăng nguy cơ phù mạch ở những bệnh nhân dùng đồng thời với các thuốc ức chế men chuyển.

Tương tự như các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống khác, tác dụng hạ đường huyết của vildagliptin có thể bị giảm bởi một số hoạt chất, bao gồm thiazid, corticosteroid, các sản phẩm tuyền giáp và thuốc cường giao cảm.

Tương kỵ

Không áp dụng.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Khái quát dữ liệu an toàn

Dữ liệu an toàn thu được từ tổng số 3784 bệnh nhân dùng vildagliptin với liều hằng ngày 50 mg (1 lần/ngày) hoặc 100mg (50mg, 2 lần/ngày hoặc 100mg, 1 lần/ngày) ở các thử nghiệm có đối chứng trong thời gian ít nhất 12 tuần. Trong số những bệnh nhân này, có 2264 bệnh nhân dùng vildagliptin đơn trị liệu và 1520 bệnh nhân dùng vildagliptin phối hợp với một thuốc khác. 2682 bệnh nhân được điều trị bằng vildagliptin 100 mg/ngày (50mg, 2 lần/ngày hoặc 100mg, 1 lần/ngày) và 1102 bệnh nhân được điều trị bằng vildagliptin 50 mg/ngày.

Đa số các phản ứng bất lợi trong những thử nghiệm này là nhẹ và thoáng qua, không cần phải ngừng điều trị. Không có sự liên quan giữa những phản ứng bất lợi này với tuổi, chủng tộc, thời gian dùng thuốc hoặc liều lượng hàng ngày.

Các trường hợp hiếm gặp về rối loạn chức năng gan (kể cả viêm gan) đã được báo cáo. Trong những trường hợp này, bệnh nhân thường không có triệu chứng, không có di chứng lâm sàng và các xét nghiệm chức năng gan trở về bình thường sau khi ngừng điều trị. Trong các dữ liệu của các thử nghiệm đơn trị liệu và điều trị bổ trợ có đối chứng trong thời gian đến 24 tuần, tỷ lệ tăng ALT hoặc AST ≥ 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) (theo phân loại hiện nay dựa vào ít nhất 2 lần đo liên tiếp hoặc lúc thăm khám cuối cùng trong quá trình điều trị) là 0,2% đối với vildagliptin 50mg, 1 lần/ngày, 0,3% đối với vildagliptin 50mg, 2 lần/ngày và 0,2% đối với tất cả các thuốc so sánh. Sự tăng các transaminase này thường không có triệu chứng, về bản chất không tiến triển và không đi kèm với ứ mật hoặc vàng da.

Những trường hợp phù mạch hiếm gặp đã được báo cáo khi dùng vildagliptin với một tỷ lệ tương tự như ở nhóm đối chứng. Tỷ lệ cao hơn về các trường hợp này đã được báo cáo khi dùng vildagliptin phối hợp với thuốc ức chế men chuyển angiotensin (thuốc ức chế ACE). Đa số các trường hợp đều ở mức độ nhẹ và thoáng qua khi tiếp tục điều trị bằng vildagliptin.

Bảng tóm tắt các phản ứng có hại được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10000$), chưa rõ (chưa ước tính được từ dữ liệu sẵn có). Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Phối hợp với metformin

Bảng 1. Các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng Vildagliptin 100mg/ngày phối hợp với metformin trong các nghiên cứu mù đôi (N=208).

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Thường gặp	Hạ đường huyết
Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Run
Thường gặp	Nhức đầu
Thường gặp	Chóng mặt
Ít gặp	Mệt mỏi
Rối loạn tiêu hóa	
Thường gặp	Buồn nôn

Mô tả các tác dụng không mong muốn được lựa chọn

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng phối hợp vildagliptin 100mg/ngày + metformin, không có báo cáo bệnh nhân ngừng thuốc do phản ứng bất lợi ở nhóm điều trị bằng vildagliptin 100mg/ngày + metformin hoặc nhóm giả dược + metformin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ hạ đường huyết thường gặp ở bệnh nhân dùng vildagliptin 100 mg/ngày phối hợp metformin (1%) và ít gặp ở bệnh nhân dùng giả dược + metformin (0,4%). Không có trường hợp hạ đường huyết nặng được báo cáo ở nhóm bệnh nhân dùng vildagliptin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, cân nặng không thay đổi so với ban đầu khi dùng vildagliptin 100 mg/ngày kết hợp metformin (+0,2 kg đối với vildagliptin và -1,0 kg đối với giả dược).

Các thử nghiệm lâm sàng trong thời gian lên đến 2 năm không cho thấy bất kỳ dấu hiệu nào thêm về tính an toàn hoặc các nguy cơ không biết trước nào khi vildagliptin được dùng bổ trợ cho metformin.

Phối hợp với một sulphonylurea

Bảng 2 Các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng vildagliptin 50mg, 1 lần/ngày phối hợp với một sulphonylurea trong các nghiên cứu mù đôi (N=170)

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	
Rất hiếm gặp	Viêm mũi họng
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Thường gặp	Hạ đường huyết
Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Run
Thường gặp	Nhức đầu
Thường gặp	Chóng mặt
Thường gặp	Suy nhược
Rối loạn tiêu hóa	
Ít gặp	Táo bón

Mô tả các tác dụng không mong muốn được lựa chọn

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng phối hợp vildagliptin 50mg + sulphonylurea, tỷ lệ chung về ngừng thuốc do tác dụng không mong muốn là 0,6% ở nhóm điều trị bằng vildagliptin 50mg + sulphonylurea so với 0% ở nhóm dùng giả dược + sulphonylurea.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ hạ đường huyết ở nhóm dùng vildagliptin 50mg, 1 lần/ngày cộng với glimepirid là 1,2% so với 0,6% ở nhóm dùng giả dược + glimepirid. Không có trường hợp hạ đường huyết nặng được báo cáo ở nhóm bệnh nhân dùng vildagliptin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, cân nặng không thay đổi so với ban đầu khi dùng vildagliptin 50 mg/ngày kết hợp glimepirid (-0,1 kg đối với vildagliptin và -0,4 kg đối với giả dược).

Phối hợp với một thiazolidinedion

Bảng 3 Các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng vildagliptin 100 mg/ngày phối hợp với một thiazolidinedion trong các nghiên cứu mù đôi (N=158)

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Thường gặp	Tăng cân
Ít gặp	Hạ đường huyết
Rối loạn hệ thần kinh	
Ít gặp	Nhức đầu
Ít gặp	Suy nhược
Rối loạn mạch	
Thường gặp	Phù ngoại biên

Mô tả các tác dụng không mong muốn được lựa chọn

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng phối hợp vildagliptin 100 mg/ngày với một thiazolidinedion, không có báo cáo bệnh nhân ngừng thuốc do tác dụng không mong muốn ở nhóm điều trị bằng vildagliptin 100 mg/ngày + thiazolidinedion hoặc giả dược + thiazolidinedion.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ hạ đường huyết ít gặp ở nhóm bệnh nhân dùng vildagliptin + pioglitazon (0,6%) nhưng thường gặp ở nhóm bệnh nhân dùng giả dược + pioglitazon (1,9%). Không có các trường hợp hạ đường huyết nặng được báo cáo ở nhóm bệnh nhân dùng vildagliptin.

Trong nghiên cứu hỗ trợ cho pioglitazon, sự tăng cân nặng tuyệt đối với giả dược là 1,4 kg và với vildagliptin là 2,7 kg.

Tỷ lệ phù ngoại biên khi dùng vildagliptin 100 mg/ngày cộng với liều tối đa của pioglitazon nền (45 mg, 1 lần/ngày) là 7% so với 2,5% đối với pioglitazon nền đơn độc.

Đơn trị liệu

Bảng 4 Các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng vildagliptin 100 mg/ngày dưới dạng đơn trị liệu trong các nghiên cứu mù đôi (N=1855)

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	
Rất hiếm gặp	Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên
Rất hiếm gặp	Viêm mũi họng
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Ít gặp	Hạ đường huyết
Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Chóng mặt
Ít gặp	Nhức đầu
Rối loạn mạch	
Ít gặp	Phù ngoại biên
Rối loạn tiêu hóa	
Ít gặp	Táo bón
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết	
Ít gặp	Đau khớp

Mô tả tác dụng không mong muốn được lựa chọn

Ngoài ra, trong các thử nghiệm đơn trị liệu có đối chứng với vildagliptin, tỷ lệ chung về ngừng thuốc do các tác dụng không mong muốn không cao hơn đối với bệnh nhân được điều trị bằng vildagliptin với liều 100 mg/ngày (0,3%) so với giả dược (0,6%) hoặc thuốc so sánh (0,5%).

Trong các nghiên cứu đơn trị liệu so sánh có đối chứng, hạ đường huyết được báo cáo ít gặp ở 0,4% bệnh nhân (7 trong số 1855) được điều trị bằng vildagliptin 100 mg/ngày so với 0,2% bệnh nhân (2 trong số 1082) ở nhóm được điều trị bằng một chất so sánh là hoạt chất thuốc hoặc giả dược và không có trường hợp nào nặng hoặc nghiêm trọng được báo cáo.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, cân nặng không thay đổi so với ban đầu khi dùng vildagliptin 100 mg/ngày dưới dạng đơn trị liệu (-0,3 kg đối với vildagliptin và -1,3kg đối với giả dược).

Các thử nghiệm lâm sàng trong thời gian đến 2 năm không cho thấy bất kỳ dấu hiệu nào thêm về tính an toàn hoặc các nguy cơ không biết trước nào khi dùng vildagliptin đơn trị liệu.

Phối hợp với metformin và một sulphonylurea

Bảng 5 Các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng vildagliptin 50mg, 2 lần/ngày phối hợp với metformin và một sulphonylurea (N=157)

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Thường gặp	Hạ đường huyết
Rối loạn hệ thần kinh	

Thường gặp	Chóng mặt, run
Rối loạn da và mô dưới da	
Thường gặp	Tăng tiết mồ hôi
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	
Thường gặp	Suy nhược

Mô tả tác dụng không mong muốn được lựa chọn

Không có báo cáo về ngừng thuốc do các tác dụng không mong muốn ở nhóm điều trị bằng vildagliptin + metformin + glimepirid so với 0,6% ở nhóm điều trị bằng giả dược + metformin + glimepirid.

Tỷ lệ hạ đường huyết thường gặp ở cả hai nhóm điều trị (5,1% đối với nhóm điều trị bằng vildagliptin + metformin + glimepirid so với 1,9% đối với nhóm điều trị bằng giả dược + metformin + glimepirid). Một trường hợp hạ đường huyết nặng đã được báo cáo ở nhóm dùng vildagliptin.

Vào cuối cuộc nghiên cứu, ảnh hưởng trên thể trọng trung bình là trung tính (+ 0,6 kg ở nhóm dùng vildagliptin và - 0,1 kg ở nhóm dùng giả dược).

Phối hợp với insulin

Bảng 6 Các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng vildagliptin 100 mg/ngày phối hợp với insulin (có hoặc không có metformin) trong các nghiên cứu mù đôi (N=371)

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Thường gặp	Hạ glucose máu
Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Nhức đầu, ớn lạnh
Rối loạn tiêu hóa	
Thường gặp	Buồn nôn, bệnh trào ngược dạ dày – thực quản
Ít gặp	Tiêu chảy, đầy hơi

Mô tả tác dụng không mong muốn được lựa chọn

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng sử dụng vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày phối hợp với insulin, có hoặc không có metformin dùng đồng thời, tỷ lệ chung về ngừng thuốc do các tác dụng không mong muốn là 0,3% ở nhóm điều trị bằng vildagliptin và không có trường hợp ngừng thuốc ở nhóm giả dược.

Tỷ lệ hạ đường huyết tương tự ở cả 2 nhóm điều trị (14% ở nhóm dùng vildagliptin so với 16,4% ở nhóm dùng giả dược). Hai bệnh nhân báo cáo có phản ứng hạ đường huyết nặng ở nhóm bệnh nhân dùng vildagliptin và 6 bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược.

Vào cuối cuộc nghiên cứu, ảnh hưởng trên thể trọng trung bình là trung tính (thay đổi + 0,6 kg so với ban đầu ở nhóm dùng vildagliptin và không thay đổi cân nặng ở nhóm dùng giả dược).

Kinh nghiệm sau lưu hành

Bảng 7 Các tác dụng không mong muốn được báo cáo từ kinh nghiệm sau lưu hành

Rối loạn tiêu hóa	
Chưa rõ	Viêm tụy
Rối loạn gan mật	
Chưa rõ	Viêm gan (có hồi phục khi ngừng thuốc) Xét nghiệm chức năng gan bất thường (có hồi phục khi ngừng thuốc)
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Chưa rõ	Đau cơ
Rối loạn da và mô dưới da	

Chưa rõ	Mề đay Các loại tổn thương da có bóng nước và tróc vảy, bao gồm bệnh da bọng nước tự miễn
---------	---

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Thông tin về quá liều với vildagliptin còn hạn chế.

Quá liều:

Thông tin về các triệu chứng có thể xảy ra khi quá liều được lấy từ một nghiên cứu về khả năng dung nạp liều tăng ở đối tượng người khỏe mạnh được dùng vildagliptin trong 10 ngày. Với liều 400mg, có 3 trường hợp đau cơ, các trường hợp riêng lẻ về dị cảm nhẹ và thoáng qua, sốt, phù và tăng thoáng qua về nồng độ lipase. Ở liều 600mg, một người bị phù bàn chân và bàn tay, đồng thời tăng nồng độ creatine phosphokinase (CPK), aspartate aminotransferase (AST), protein phản ứng C (CRP) và myoglobin. Thêm 3 người ở nhóm liều này có biểu hiện phù cả hai bàn chân, kèm theo dị cảm ở 2 trường hợp. Tất cả các triệu chứng và bất thường về xét nghiệm mất đi sau khi ngừng thuốc nghiên cứu.

Xử trí:

Trong trường hợp quá liều, cần sử dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ. Vildagliptin không thể được loại bỏ bằng cách thẩm tách, tuy nhiên chất chuyển hóa chính do thủy phân (LAY 151) có thể loại bỏ bằng thẩm tách máu.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị đái tháo đường, chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4).

Mã ATC: A10BH02

Vildagliptin, một chất thuộc nhóm tăng cường chức năng tiểu đảo tụy, là chất ức chế DPP-4 mạnh và chọn lọc.

Cơ chế tác dụng

Dùng vildagliptin dẫn đến ức chế nhanh và hoàn toàn hoạt tính của DPP-4, dẫn đến tăng nồng độ nội sinh lúc đói và sau ăn của các hormon incretin GLP-1 (peptide giống glucagon 1) và GIP (polypeptide insulinotropic phụ thuộc glucose).

Tác dụng dược lực học

Bằng cách làm tăng nồng độ nội sinh của các hormon incretin này, vildagliptin làm tăng tính nhạy cảm của tế bào beta đối với glucose, dẫn đến cải thiện sự tiết insulin phụ thuộc glucose. Điều trị với liều 50-100 mg/ngày cho bệnh nhân đái tháo đường type 2 cải thiện đáng kể các yếu tố chỉ điểm chức năng của tế bào beta bao gồm HOMA- β [Homeostasis Model Assessment (Đánh giá mô hình cân bằng nội mô) - β], tỷ lệ proinsulin trên insulin và các phép đo đáp ứng của tế bào beta từ khả năng dung nạp bữa ăn được lấy mẫu thường xuyên kiểm tra. Ở những người không bị đái tháo đường (đường huyết bình thường), vildagliptin không kích thích bài tiết insulin hoặc làm giảm nồng độ glucose huyết.

Bằng cách làm tăng nồng độ GLP-1 nội sinh vildagliptin làm tăng nhạy cảm của tế bào alpha đối với glucose, dẫn đến tiết glucagon phù hợp với mức glucose hơn.

Sự gia tăng tỷ lệ insulin/glucagon trong tăng đường huyết do tăng nồng độ hormon incretin làm giảm sản xuất glucose ở gan lúc đói và sau bữa ăn, dẫn đến giảm đường huyết.

Tác dụng đã biết về sự tăng nồng độ GLP-1 làm chậm rỗng dạ dày không được quan sát thấy khi điều trị bằng vildagliptin.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống lúc đói, vildagliptin được hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh trong huyết tương được quan sát thấy sau 1,7 giờ. Thức ăn làm chậm thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương đến 2,5 giờ, nhưng không làm thay đổi nồng độ tổng thể (AUC). Sử dụng vildagliptin cùng với thức ăn làm giảm C_{max} (19%). Tuy nhiên, mức độ thay đổi không có ý nghĩa trên lâm sàng, có thể sử dụng vildagliptin cùng với thức ăn. Sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc là 85%.

Phân bố

Vildagliptin gắn kết kém với protein huyết tương (9,3%) và phân bố bằng nhau giữa huyết tương và hồng cầu. Thể tích phân bố trung bình của vildagliptin ở trạng thái ổn định sau khi tiêm tĩnh mạch (Vss) là 71 lít gợi ý thuốc được phân bố ở ngoài mạch.

Chuyển hóa

Chuyển hóa là đường thải trừ chính của vildagliptin ở người, chiếm 69% liều dùng. Chất chuyển hóa chính LAY151 không có hoạt tính dược lý và là sản phẩm thủy phân của nhóm chức cyano chiếm 57% liều dùng, tiếp theo là glucuronid (BQS867) và các sản phẩm thủy phân nhóm chức amid (4% liều dùng). Dữ liệu *in vitro* trên microsome thận của con người cho thấy thận có thể là một trong những cơ quan chính góp phần vào quá trình thủy phân vildagliptin thành chất chuyển hóa không hoạt động chính của nó, LAY151. DPP-4 đóng góp một phần vào sự thủy phân của vildagliptin như đã được chứng minh trong một nghiên cứu *in vivo* dùng chuột cống thiếu hụt DPP-4. Vildagliptin không bị chuyển hóa bởi các enzym cytochrom P450 ở bất kỳ mức độ nào có thể định lượng được. Do đó thành thái chuyển hóa của vildagliptin không dự đoán trước được là sẽ bị ảnh hưởng bởi các thuốc ức chế hoặc cảm ứng CYP 450. Các nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh rằng vildagliptin không ức chế /cảm ứng enzym CYP 450. Do đó, vildagliptin không có khả năng ảnh hưởng đến thành thái chuyển hóa của các thuốc đồng chuyển hóa bởi CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 hoặc CYP 3A4/5.

Thải trừ

Sau khi uống [^{14}C]-vildagliptin, khoảng 85% liều dùng được bài tiết vào nước tiểu và 15% được tìm thấy ở phân. Vildagliptin dạng không đổi bài tiết qua thận chiếm 23% liều dùng sau khi uống. Sau khi tiêm tĩnh mạch cho người khỏe mạnh, độ thanh thải toàn phần trong huyết tương của vildagliptin là 41 lít/giờ và độ thanh thải thận của vildagliptin là 13 lít/giờ. Thời gian bán thải trung bình sau khi tiêm tĩnh mạch khoảng 2 giờ. Thời gian bán thải sau khi uống khoảng 3 giờ và không phụ thuộc vào liều dùng.

Tuyến tính/không tuyến tính

C_{max} của vildagliptin và diện tích dưới đường cong (AUC) nồng độ trong huyết tương theo thời gian gần như tăng tỉ lệ với liều dùng trong phạm vi liều điều trị.

Đối tượng đặc biệt

Giới tính

Không quan sát thấy sự khác nhau về dược động học của vildagliptin giữa các đối tượng nam và nữ với khác biệt về tuổi tác và chỉ số khối cơ thể (BMI). Sự ức chế DPP-4 của vildagliptin không bị ảnh hưởng bởi giới tính.

Người cao tuổi

Ở những người cao tuổi khỏe mạnh (≥ 70 tuổi), nồng độ tổng thể của vildagliptin (100mg, 1 lần/ngày) tăng 32%, với nồng độ đỉnh trong huyết tương tăng 18% so với người trẻ tuổi khỏe mạnh (18 – 40 tuổi). Những thay đổi này không xem là có ý nghĩa trên lâm sàng. Sự ức chế DPP-4 của vildagliptin không bị ảnh hưởng do tuổi tác trong những nhóm tuổi được nghiên cứu.

Suy gan

Ảnh hưởng của suy chức năng gan trên dược động học của vildagliptin đã được nghiên cứu trên những người bị suy gan ở mức độ nhẹ, trung bình và nặng dựa vào thanh điểm Child-Pugh (trong khoảng từ 6 là mức độ nhẹ đến 12 là mức độ nặng) so với người có chức năng gan bình thường. Nồng độ vildagliptin sau một liều duy nhất ở người bị suy gan nhẹ và trung bình giảm (20% và 8% theo thứ tự tương ứng), trong khi nồng độ vildagliptin ở người bị suy gan nặng tăng 22%. Sự thay đổi tối đa (tăng hoặc giảm) về nồng độ vildagliptin khoảng 30% nhưng không được xem là có ý nghĩa lâm sàng. Không có mối tương quan giữa mức độ suy chức năng gan và sự thay đổi về nồng độ vildagliptin.

Suy thận

Trong một nghiên cứu mở nhãn, đa liều được tiến hành để đánh giá dược động học ở liều điều trị thấp hơn của vildagliptin (50 mg x 1 lần/ngày) ở những bệnh nhân suy thận mạn tính với các mức độ khác nhau được xác định bởi độ thanh thải creatinin (nhẹ: 50 đến <80 ml/phút, trung bình: 30 đến <50 ml/phút và nặng: <30 ml/phút) so với người bình thường.

AUC của vildagliptin tăng trung bình 1,4; 1,7 và 2 lần ở các bệnh nhân suy thận nhẹ, vừa và nặng, theo thứ tự, so với người bình thường. AUC của các chất chuyển hóa LAY và BQS857 tăng 1,5; 3 và 7 lần ở bệnh nhân suy thận nhẹ, vừa và nặng. Dữ liệu hạn chế ở các bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) cho thấy nồng độ vildagliptin tương tự như nồng độ ở các bệnh nhân suy thận nặng. Nồng độ LAY151 ở các bệnh nhân ESRD cao hơn khoảng 2 đến 3 lần so với các bệnh nhân suy thận nặng.

Vildagliptin đã được loại bỏ đến một mức độ nhất định bằng chạy thận nhân tạo (3%) khi chạy thận nhân tạo trong 3 – 4 giờ, bắt đầu 4 giờ sau khi uống thuốc.

Chủng tộc

Không có bằng chứng cho thấy chủng tộc có ảnh hưởng đến dược động học của vildagliptin.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 6 vi x 10 viên.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

15.1. Điều kiện bảo quản

Bảo quản dưới 30°C.

15.2. Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

15.3. Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Intas Pharmaceuticals Limited

Địa chỉ: Plot No.- 457 - 458, Village-Matoda, Bavla Road, And Plot No: 191/218 P, Village: Chacharwadi, Ta: - Sanand, Dist.-Ahmedabad, Ấn Độ.