

Hướng dẫn sử dụng thuốc tại Việt Nam

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



REIWA VILDA

Vildagliptin

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thành phần:

Mỗi viên nén chứa:

Hoạt chất: Vildagliptin 50mg.

Tá dược: Lactose anhydrous, sodium starch glycolate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose M112.

Dạng bào chế: Viên nén.

Mô tả: Viên nén màu trắng đến trắng ngà, hình tròn, phẳng với cạnh vát, 2 mặt tron.

Chỉ định:

Vildagliptin được chỉ định như một thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn và luyện tập để cải thiện sự kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 (T2DM).

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

Trong phối hợp hai loại thuốc

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

Với một sulphonylurea (SU) khi chế độ ăn, luyện tập và sulphonylurea đơn độc không đem lại sự kiểm soát đường huyết đầy đủ.

Với một thiazolidinedion (TZD) khi chế độ ăn, luyện tập và thiazolidinedion không đem lại sự kiểm soát đường huyết đầy đủ.

Trong phối hợp ba loại thuốc

Với một 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.

Liều dùng, cách dùng:

Nhóm bệnh nhân mục tiêu:

Người lớn từ 18 tuổi trở lên.

Liều dùng:

Kiểm soát việc điều trị đái tháo đường nên tùy theo từng bệnh nhân.

Liều được khuyến cáo của vildagliptin là 50 mg một hoặc hai lần mỗi ngày.

Trong đơn trị liệu và trong điều trị phối hợp với metformin, với một thiazolidinedione (TZD) hoặc với insulin (có hoặc không có metformin), liều được khuyến cáo của vildagliptin là 50 mg hoặc 100 mg mỗi ngày.

Trong điều trị phối hợp hai loại thuốc với một sulphonylurea, liều được khuyến cáo của vildagliptin là 50 mg một lần một ngày. Ở nhóm bệnh nhân này, vildagliptin 100 mg/ngày không hiệu quả hơn vildagliptin 50 mg, 1 lần/ngày. Khi sử dụng kết hợp với một sulphonylurea liều thấp hơn của sulphonylurea có thể được xem xét để giảm nguy cơ hạ đường huyết.

Trong điều trị phối hợp 3 loại thuốc với metformin và một SU, liều được khuyến cáo của vildagliptin là 100 mg mỗi ngày.

Nếu sự kiểm soát đường huyết chặt chẽ hơn cần đến liều dùng trên liều vildagliptin tối đa hàng ngày được khuyến cáo, có thể xem xét bổ sung các thuốc điều trị đái tháo đường khác như metformin, một sulphonylurea, một thiazolidinedione hoặc insulin.

Liều lớn hơn 100 mg không được khuyến cáo.

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

Đối tượng đặc biệt

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều vildagliptin ở bệnh nhân suy thận nhẹ. Ở bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), liều vildagliptin được khuyến cáo là 50 mg, 1 lần/ngày (xem phần *Đặc tính dược động học*).

Suy gan

Không khuyến cáo dùng vildagliptin cho bệnh nhân suy gan, kể cả bệnh nhân có ALT hoặc AST trước điều trị > 2,5 lần giới hạn trên của mức bình thường (xem phần *Đặc tính dược động học*).

Bệnh nhân trẻ em (dưới 18 tuổi)

Vildagliptin chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân dưới 18 tuổi, do đó không khuyến cáo dùng vildagliptin cho bệnh nhân trẻ em (xem phần *Đặc tính dược động học*).

Bệnh nhân cao tuổi (trên 65 tuổi)

Ở những bệnh nhân ≥ 65 tuổi và ≥ 75 tuổi được điều trị bằng vildagliptin, không quan sát thấy sự khác biệt về độ an toàn tổng thể, sự dung nạp hoặc hiệu quả giữa nhóm bệnh nhân cao tuổi này với những bệnh nhân trẻ tuổi hơn. Do đó không cần điều chỉnh liều trên bệnh nhân cao tuổi (xem phần *Đặc tính dược động học*).

Cách dùng

Dùng đường uống.

Vildagliptin có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn (xem phần *Đặc tính dược động học*).

Liều 50 mg nên được uống một lần một ngày vào buổi sáng. Liều 100 mg nên được chia thành 2 liều 50 mg, uống vào buổi sáng và buổi tối.

Nếu bỏ lỡ một liều vildagliptin, cần uống ngay khi bệnh nhân nhớ ra. Không nên uống một liều gấp đôi trong cùng một ngày.

Chống chỉ định:

Chống chỉ định dùng vildagliptin cho bệnh nhân đã biết bị quá mẫn với vildagliptin hoặc với bất cứ tá dược nào của thuốc.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Tổng quát

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

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy gan

Theo dõi enzyme men gan

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. 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 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, phải ngừng dùng vildagliptin 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 (xem phần *Đặc tính dược lực học*)

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.

Suy thận

Kinh nghiệm còn hạn chế ở bệnh nhân bị thận giai đoạn cuối (ESRD) đang thẩm phân máu. Vì vậy cần thận trọng khi dùng vildagliptin 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 học phi lâm sàng. Mặc dù không quan sát thấy các tổn thương da với tỷ lệ tăng trong các thử nghiệm lâm sàng, có kinh nghiệm còn hạn chế ở bệnh nhân bị biến chứng về da do đái tháo đường.

Hơn nữa, đã có báo cáo hậu mãi 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 ngừng 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

Sulphonylureas 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.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Phụ nữ có thai

Tóm tắt rủi ro



Chưa có đủ kinh nghiệm sử dụng vildagliptin trên phụ nữ có thai. Vildagliptin không gây quái thai trên cả chuột cống và thỏ. Không nên dùng vildagliptin trong thời kỳ mang thai trừ khi lợi ích mang lại cho người mẹ cao hơn nguy cơ tiềm ẩn đối với thai.

Phụ nữ cho con bú:

Tóm tắt rủi ro

Vì chưa rõ có phải vildagliptin được bài tiết vào sữa mẹ hay không, do đó không nên dùng vildagliptin đối với phụ nữ cho con bú.

Nữ giới và nam giới có khả năng sinh sản

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

Ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Chưa ghi nhận được báo cáo phản ứng bất lợi hoặc chưa có nghiên cứu nào về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng vận hành máy móc, lái tàu xe, người làm việc trên cao và các trường hợp khác. Vì vậy những bệnh nhân có thể bị chóng mặt nên tránh lái xe hoặc vận hành máy móc.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác của thuốc:

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

Hơn nữa, vildagliptin không ảnh hưởng đến độ thanh thải chuyển hóa của các thuốc dùng đồng thời được chuyển hóa với CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 và CYP 3A4/5. Các nghiên cứu về tương tác thuốc – thuốc đã được tiến hành với các thuốc thường được kê đơn đồng thời cho bệnh nhân đái tháo đường type 2 hoặc những thuốc có cửa sổ điều trị hẹp. Kết quả của những nghiên cứu này cho thấy không có tương tác nào có ý nghĩa lâm sàng với các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống khác (glibenclamide, pioglitazone, metformin), amlodipine, digoxin, ramipril, simvastatin, valsartan hoặc warfarin sau khi dùng đồng thời với vildagliptin.

Kết hợp với các chất ức chế men chuyển (ACE)

Có thể có tăng nguy cơ của phù mạch ở bệnh nhân dùng kết hợp với chất ức chế ACE.

Tương kỵ của thuốc:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Khái quát dữ liệu an toàn

Dữ liệu an toàn thu được từ tổng số 3.784 bệnh nhân dùng vildagliptin với liều hằng ngày 50 mg (1 lần/ngày) hoặc 100 mg (50 mg, 2 lần/ngày hoặc 100 mg, 1 lần/ngày) ở các thử nghiệm có đối chứng trong thời gian ít nhất 12 tuần. Trong số những bệnh nhân này, có 2.264 bệnh nhân dùng vildagliptin đơn trị liệu và 1.520 bệnh nhân dùng vildagliptin phối hợp với một thuốc khác. 2.682 bệnh nhân được điều trị bằng vildagliptin 100 mg/ngày (50 mg, 2 lần/ngày hoặc 100 mg, 1 lần/ngày) và 1.102 bệnh nhân được điều trị bằng vildagliptin 50 mg, 1 lần/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 hỗ trợ có đối chứng trong thời gian đến 24 tuần, tỉ 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 50 mg, 1 lần/ngày, 0,3% đối với vildagliptin 50 mg, 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 enzyme chuyển angiotensin (thuốc ức chế ACE). Đa số các trường hợp đều có mức độ nhẹ và qua đi khi tiếp tục điều trị bằng vildagliptin.

Bảng danh sách các phản ứng bất lợi

Các phản ứng bất lợi đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng vildagliptin trong các nghiên cứu mù đôi dưới dạng đơn trị liệu và điều trị hỗ trợ được liệt kê dưới đây, đối với mỗi chỉ định, theo MedDRA nhóm hệ cơ quan và theo tần suất tuyệt đối. Các tần suất được quy ước là: 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 ($< 1/10.000$), không rõ (không thể ước tính từ các dữ liệu hiện 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 phản ứng phụ đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng vildagliptin 100 mg/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 phản ứng bất lợi chọn lọc

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng phối hợp vildagliptin 100 mg/ngày + metformin, không có báo cáo bệnh nhân ngừng thuốc do phản ứng bất lợi ở nhóm điều trị bằng vildagliptin 100 mg/ngày + metformin hoặc 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 với metformin (1%) và ít gặp ở bệnh nhân dùng giả dược + metformin (0,4%). Không có các trường hợp hạ đường huyết nặng được báo cáo ở 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 cộng với 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 hơn 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 hỗ trợ cho metformin.

Phối hợp với một sulphonylurea

Bảng 2: Các phản ứng bất lợi đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg, 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	Đau đầu
Thường gặp	Chóng mặt
Thường gặp	Suy nhược
Rối loạn tiêu hóa	
Ít gặp	Táo bón

Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng phối hợp vildagliptin 50 mg + sulphonylurea, tỷ lệ chung về ngừng thuốc do phản ứng bất lợi là 0,6% ở nhóm điều trị bằng vildagliptin 50 mg + 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 50 mg, 1 lần/ngày cộng với glimepirid là 1,2% so với 0,6% ở nhóm dùng giả dược + glimepirid. Không có các trường hợp hạ đường huyết nặng được báo cáo ở nhóm dùng vildagliptin.

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

Phối hợp với một thiazolidinedion

Bảng 3: Các phản ứng bất lợi 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 phản ứng bất lợi chọn lọc

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 so phản ứng bất lợi 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 100 mg/ngày 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 pioglitazone nền đơn độc.

Đơn trị liệu

Bảng 4: Các phản ứng bất lợi đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng vildagliptin 100 mg/ngày dưới dạng đơn trị liệu trong các nghiên cứu mù đôi (N = 1.855)

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	
Rất hiếm gặp	Nhiễm trùng 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 các phản ứng bất lợi chọn lọc

Ngoài ra, trong các thử nghiệm đơn trị liệu có đối chứng với vildagliptin, tỷ lệ chung về ngừng thuốc do các phản ứng bất lợi 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 1.855) được điều trị bằng vildagliptin 100 mg/ngày so với 0,2% bệnh nhân (2 trong số 1.082) 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 - 1,3 kg 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 phản ứng bất lợi đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg, 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 các phản ứng bất lợi chọn lọc

Không có báo cáo về ngừng thuốc do các phản ứng bất lợi 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 phản ứng bất lợi 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	Giảm glucose huyết
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 các phản ứng bất lợi chọn lọc

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 phản ứng phụ 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 hai 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 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 hậu mãi

Bảng 7: Các phản ứng bất lợi được báo cáo từ kinh nghiệm hậu mãi

Rối loạn tiêu hóa	
Không rõ	Viêm tụy
Rối loạn gan mật	
Không rõ	Viêm gan (có hồi phục khi ngừng thuốc) Xét nghiệm chức năng gan bất thường (có hồi phục khi ngừng thuốc)
Rối loạn da và mô dưới da	
Không rõ	Mề đay Các loại tổn thương da có bóng nước và tróc vảy, bao gồm bệnh da bong nước tự miễn
Cơ xương khớp và rối loạn mô liên kết	
Chưa rõ	Đau cơ

Báo cáo về các phản ứng bất lợi nghi ngờ

Việc báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi được cấp giấy phép lưu hành sản phẩm là quan trọng. Điều này cho phép theo dõi liên tục cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ của thuốc.

Thông báo cho bác sĩ và dược sĩ về những tác dụng phụ gặp phải khi sử dụng thuốc.

Quá liều và cách xử trí:

Quá liều:

Dấu hiệu và triệu chứng

Ở những người khỏe mạnh (7 – 14 người mỗi nhóm điều trị), vildagliptin được dùng ở các liều 25, 50, 100, 200, 400 và 600 mg, 1 lần/ngày trong 10 ngày liên tiếp. Các liều đến 200 mg đã được dung nạp tốt. Ở liều 400 mg, 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 (gấp 2 lần giới hạn trên của mức bình thường). Ở liều 600 mg, một người bị phù bàn chân và bàn tay và nồng độ creatinine phosphokinase (CPK) tăng cao, kèm theo tăng aspartate aminotransferase (AST), protein phản ứng C (CRP) và myoglobin. Thêm ba 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.

Cách xử trí:

Vildagliptin không thể được loại bỏ bằng thẩm tách, tuy nhiên chất chuyển hóa chính do thủy phân (LAY151) có thể loại bỏ bằng thẩm tách máu.

Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: chất ức chế dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4).

Mã ATC: A10BH02

Cơ chế tác động:

Vildagliptin, một chất thuốc nhóm thuốc tăng cường chức năng tiêu đảo tụy, là chất ức chế dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) mạnh và chọn lọc nên cải thiện được sự kiểm soát đường huyết. Sự ức chế DPP-4 của vildagliptin làm tăng nồng độ các hormone incretin GLP-1 (glucagon-like peptide 1) và GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) nội dung lúc đói và sau bữa ăn.

Dược lực học (PD)

Dùng vildagliptin dẫn đến ức chế nhanh và hoàn toàn hoạt tính của DPP-4. Ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, dùng vildagliptin dẫn đến ức chế hoạt tính enzyme DPP-4 trong thời gian 24 giờ.

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. Mức độ cải thiện chức năng tế bào beta phụ thuộc vào mức độ suy giảm ban đầu; ở người không bị đái tháo đường (đường huyết bình thường), vildagliptin không kích thích tiết insulin hoặc không làm giảm nồng độ glucose huyết.

Bằng cách làm tăng nồng độ GLP-1 nội sinh vildagliptin làm tăng tính nhạy cảm của tế bào alpha đối với glucose, dẫn đến tiết glucagon phù hợp với mức glucose hơn. Sự giảm tiết glucagon không phù hợp trong bữa ăn dẫn đến làm giảm sự đề kháng insulin.

Sự gia tăng tỷ lệ insulin/glucagon trong tăng đường huyết do tăng nồng độ hormone 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. Ngoài ra, đã quan sát thấy sự giảm lipid huyết sau bữa ăn không liên quan với tác dụng qua trung gian incretin của vildagliptin để cải thiện chức năng tiêu đảo tụy.

Tóm tắt kết quả chính từ các thử nghiệm lâm sàng

Hơn 15.000 bệnh nhân đái tháo đường type 2 đã tham gia vào thử nghiệm lâm sàng mù đôi, có đối chứng với giả dược hoặc với hoạt chất trị đái tháo đường tiến hành trong thời gian đến hơn 2 năm. Trong các nghiên cứu này, vildagliptin đã được dùng cho hơn 9.000 bệnh nhân với liều 50 mg, 1 lần/ngày; 50 mg, 2 lần/ngày hoặc 100 mg, 1 lần/ngày. Hơn 5.000 bệnh nhân nam và hơn 4.000 bệnh nhân nữ đã dùng vildagliptin 50 mg, 1 lần/ngày hoặc 100 mg/ngày. Hơn 1.900 bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg, 1 lần/ngày hoặc 100 mg/ngày là bệnh nhân ≥ 65 tuổi. Trong các thử nghiệm này, vildagliptin được dùng dưới dạng đơn trị liệu cho bệnh nhân đái tháo đường type 2 chưa từng được điều trị hoặc dùng phối hợp cho bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ bằng các thuốc trị đái tháo đường khác.

Nói chung, vildagliptin cải thiện sự kiểm soát đường huyết khi dùng dưới dạng đơn trị liệu hoặc khi dùng phối hợp với metformin, với một sulphonylurea, với một thiazolidinedione, với insulin hoặc trong phối hợp ba thuốc với metformin và một sulphonylurea như đã được đánh giá bởi sự giảm HbA_{1c} so với mức ban đầu trên lâm sàng vào lúc kết thúc nghiên cứu (xem *Bảng 8*).

Trong các thử nghiệm lâm sàng, mức độ giảm HbA_{1c} với vildagliptin nhiều hơn ở những bệnh nhân có HbA_{1c} lúc ban đầu cao hơn.

Trong một thử nghiệm 52 tuần (LAF2309), vildagliptin (100 mg/ngày) làm giảm HbA_{1c} ban đầu -1% so với -1,4% đối với metformin (được chỉnh liều đến 2 g/ngày). Những bệnh nhân được điều trị bằng

Vildagliptin đã báo cáo tỷ lệ phản ứng phụ về đường tiêu hóa ít hơn đáng kể so với những bệnh nhân được điều trị bằng metformin.

Trong một thử nghiệm 24 tuần (LAF2327), vildagliptin (100 mg/ngày) được so sánh với rosiglitazon (8 mg, 1 lần/ngày). Mức giảm trung bình là - 1,1% đối với vildagliptin và - 1,3% đối với rosiglitazon ở những bệnh nhân có mức HbA_{1c} ban đầu trung bình là 8,7%. Bệnh nhân dùng rosiglitazon có cân nặng tăng trung bình (+ 1,6 kg) trong khi nhóm điều trị bằng vildagliptin không tăng cân (- 0,3 kg). Tỷ lệ phụ ngoại biên ở nhóm vildagliptin thấp hơn so với nhóm rosiglitazon (2,1% ở nhóm vildagliptin so với 4,1% ở nhóm rosiglitazon).

Trong một thử nghiệm 24 tuần (LAF2354), vildagliptin (50 mg, 2 lần/ngày) được so sánh với pioglitazon (30 mg, 1 lần/ngày) ở các bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ bằng metformin. Giảm HbA_{1c} trung bình là - 0,9% so với mức ban đầu 8,4% ở nhóm dùng vildagliptin cộng metformin và giảm - 1,0% ở nhóm dùng pioglitazon cộng metformin. Với HbA_{1c} ban đầu > 9%, mức HbA_{1c} giảm được nhiều hơn (- 1,5%) ở cả 2 nhóm điều trị. Ở bệnh nhân dùng pioglitazon cộng metformin, cân nặng tăng 1,9 kg. Ở bệnh nhân dùng vildagliptin cộng metformin, cân nặng tăng 0,3 kg. Trong một thử nghiệm mở rộng 28 tuần, mức giảm HbA_{1c} giữa 2 nhóm tương tự nhau và sự khác biệt về cân nặng còn tăng hơn nữa.

Trong một thử nghiệm kéo dài trên 2 năm (LAF2308), vildagliptin (100 mg/ngày) đã được so sánh với glimepirid (liều đến 6 mg/ngày) ở bệnh nhân được điều trị bằng metformin. Sau một năm, mức giảm HbA_{1c} trung bình là - 0,4% ở nhóm vildagliptin cộng metformin và giảm - 0,5% ở nhóm glimepirid cộng metformin. Sự thay đổi thể trọng với vildagliptin là - 0,2 kg so với glimepirid là + 1,6 kg. Tỷ lệ hạ đường huyết ở nhóm vildagliptin thấp hơn có ý nghĩa (1,7%) so với nhóm glimepirid (16,2%). Vào lúc kết thúc nghiên cứu (2 năm), trị số HbA_{1c} trung bình tương tự ở cả 2 nhóm điều trị (6,97% ở nhóm dùng vildagliptin và 6,95% ở nhóm dùng glimepirid), sự thay đổi về thể trọng và khác biệt về tỷ lệ hạ đường huyết vẫn được duy trì.

Trong một thử nghiệm dài hạn 2 năm (LAF2310), vildagliptin (50 mg, 2 lần/ngày) được so sánh với gliclazid (liều đến 320 mg/ngày). Sau 2 năm, mức giảm trung bình HbA_{1c} là - 0,5% đối với vildagliptin và - 0,6% đối với gliclazid. Vildagliptin có mức tăng cân ít hơn (0,75 kg) và các trường hợp hạ đường huyết ít hơn (0,7%) so với gliclazid (1,6 kg về tăng cân và 1,7% về các trường hợp hạ đường huyết).

Trong một thử nghiệm 52 tuần (LAF237A2338), vildagliptin (50 mg, 2 lần/ngày) được so sánh với gliclazid (liều đến 320 mg/ngày) ở các bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ bằng metformin. Sau một năm, mức giảm HbA_{1c} trung bình là - 0,81% đối với vildagliptin cộng metformin (mức HbA_{1c} ban đầu trung bình là 8,4%) và - 0,85% đối với gliclazid cộng metformin (mức HbA_{1c} ban đầu trung bình là 8,5%), vildagliptin đạt được tiêu chí không kém hơn gliclazid về mặt thống kê. Sự thay đổi thể trọng đối với vildagliptin là + 0,1 kg so với cân nặng tăng + 1,4 kg đối với gliclazid. Số bệnh nhân bị hạ đường huyết là như nhau ở cả hai nhóm điều trị, tuy nhiên số bệnh nhân bị hai hoặc nhiều biến cố hạ đường huyết ở nhóm dùng gliclazid cộng metformin (0,8%) cao hơn so với ở nhóm dùng vildagliptin cộng metformin (0,2%).

Trong một thử nghiệm 24 tuần (LMF237A2302), hiệu quả của sự kết hợp vildagliptin và metformin với liều cố định (chỉnh liều dần đến liều 50 mg/500 mg, 2 lần/ngày hoặc 50 mg/1.000 mg, 2 lần/ngày) trong điều trị khởi đầu ở bệnh nhân chưa dùng thuốc đã được đánh giá. Mức giảm HbA_{1c} trung bình của liệu pháp điều trị phối hợp vildagliptin cộng metformin nhiều hơn có ý nghĩa thống kê so với mỗi đơn trị liệu từng thành phần. Vildagliptin/metformin 50 mg/1.000 mg, 2 lần/ngày làm giảm HbA_{1c} xuống - 1,82% và vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg, 2 lần/ngày làm giảm HbA_{1c} xuống - 1,61% so với mức HbA_{1c} ban đầu trung bình là 8,6%. Đã quan sát thấy mức giảm HbA_{1c} nhiều hơn ở các bệnh nhân có mức ban đầu HbA_{1c} ≥ 10%. Thể trọng giảm ở tất cả các nhóm, với mức giảm trung bình - 1,2 kg ở cả hai mức liều phối hợp của vildagliptin và metformin. Tỷ lệ hạ đường huyết là tương tự nhau giữa các nhóm điều trị (0% với vildagliptin cộng metformin và 0,7% với mỗi đơn trị liệu của từng thành phần).

Trong một thử nghiệm mù đôi có đối chứng với giả dược trong 24 tuần, vildagliptin (50 mg, 1 lần/ngày) đã làm giảm HbA_{1c} - 0,74% so với mức HbA_{1c} ban đầu trung bình là 7,9% ở bệnh nhân suy thận trung bình và giảm - 0,88% so với mức HbA_{1c} ban đầu trung bình là 7,7% ở bệnh nhân suy thận

nặng, vildagliptin làm giảm HbA_{1c} đáng kể khi so với nhóm giả dược (mức giảm ở bệnh nhân suy thận trung bình là - 0,21% và ở bệnh nhân suy thận nặng là - 0,32% so với trị số HbA_{1c} ban đầu trung bình tương tự nhau).

Một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược trong 24 tuần đã được tiến hành ở 449 bệnh nhân để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của vildagliptin (50 mg, 2 lần/ngày) phối hợp với một liều ổn định của insulin nền hoặc insulin trộn sẵn (liều trung bình 41 đơn vị (U)/ngày), có metformin dùng đồng thời (N = 276) hoặc không có metformin dùng đồng thời (N = 173). Vildagliptin phối hợp với insulin làm giảm HbA_{1c} trung bình đã được hiệu chỉnh với giả dược là - 0,72% so với mức HbA_{1c} ban đầu trung bình là 8,8% (p < 0,001). Ở các phân nhóm được điều trị bằng insulin có hoặc không có metformin dùng đồng thời, mức giảm HbA_{1c} trung bình đã được hiệu chỉnh với giả dược theo thứ tự là - 0,63% và - 0,84%. Tỷ lệ hạ đường huyết ở toàn thể dân số nghiên cứu là: 8,4% ở nhóm dùng vildagliptin và 7,2% ở nhóm dùng giả dược. Trong phân nhóm có dùng metformin đồng thời, tỉ lệ hạ đường huyết là 7,2% ở nhóm vildagliptin so với 8,0% ở nhóm placebo. Thể trọng của bệnh nhân ở nhóm dùng vildagliptin hầu như không thay đổi trong thời gian nghiên cứu.

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược trong 24 tuần đã được tiến hành ở 318 bệnh nhân để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của vildagliptin (50 mg, 2 lần/ngày) phối hợp với metformin (≥ 1.500 mg/ngày) và glimepirid (≥ 4 mg/ngày). Vildagliptin phối hợp với metformin và glimepirid làm giảm HbA_{1c} đáng kể so với giả dược: mức giảm HbA_{1c} trung bình đã hiệu chỉnh với giả dược là - 0,76% so với mức HbA_{1c} ban đầu trung bình là 8,8%.

Bảng 8: Kết quả về hiệu quả chính của vildagliptin trong các thử nghiệm đơn trị liệu có đối chứng với giả dược và thử nghiệm trị liệu phối hợp hỗ trợ (dân số dự định điều trị (ITT) về hiệu quả chính)

Các nghiên cứu đơn trị liệu có đối chứng với giả dược	HbA _{1c} ban đầu trung bình (%)	Thay đổi trung bình về HbA _{1c} so với mức ban đầu (%) ở tuần 24	Mức giảm HbA _{1c} trung bình đã hiệu chỉnh so với giả dược (%) ở tuần 24 (khoảng tin cậy (CI) 95%)
Nghiên cứu 2301: Vildagliptin 50 mg, 1 lần/ngày (N = 104)	8,2	- 0,8	- 0,5* (- 0,8; - 0,1)
Nghiên cứu 2301: Vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày (N = 90)	8,6	- 0,8	- 0,5* (- 0,8; - 0,1)
Nghiên cứu 2384: Vildagliptin 50 mg, 1 lần/ngày (N = 84)	8,3	- 0,5	- 0,5* (- 0,9; - 0,1)
Nghiên cứu 2384: Vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày (N = 79)	8,4	- 0,7	- 0,7* (- 1,1; - 0,4)
		* p < 0,05 so với giả dược	
Các nghiên cứu hỗ trợ/phối hợp			
Nghiên cứu 2303: Vildagliptin 50 mg, 1 lần/ngày + metformin (N = 143)	8,4	- 0,5	- 0,7* (- 1,0; - 0,5)
Nghiên cứu 2303: Vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày	8,4	- 0,9	- 1,1* (- 1,4; - 0,8)

lần/ngày + metformin (N = 143)			
Nghiên cứu 2305: Vildagliptin 50 mg/ngày + glimepirid (N = 132)	8,5	- 0,6	- 0,6* (- 0,9; - 0,4)
Nghiên cứu 2304: Vildagliptin 50 mg/ngày + pioglitazon (N = 124)	8,6	- 0,8	- 0,5* (- 0,7, - 0,2)
Nghiên cứu 2304: Vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày + pioglitazon (N = 136)	8,7	- 1,0	- 0,7* (- 0,9; - 0,4)
Nghiên cứu 2311: Vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày + insulin (N = 125)	8,5	- 0,5	- 0,3* (- 0,5; - 0,0)
Nghiên cứu 23135: Vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày + insulin	8,8	- 0,8	- 0,7* (-0,9; - 0,5)
Nghiên cứu 23152: Vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày + metformin + glimepirid (N = 152)	8,8	- 1,0	- 0,8* (- 1,0; - 0,5)
		* P < 0,05 khi so sánh với giả dược + trị liệu nền	

Một thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi trong 52 tuần đã được tiến hành ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 và suy tim sung huyết (CHF) (độ I – III theo phân độ chức năng của Hội Tim New York – NYHA) để đánh giá ảnh hưởng của vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày (N = 128) so với giả dược (N = 126) trên chức năng tổng máu thất trái (LVEF). Vildagliptin không liên quan với sự thay đổi chức năng thất trái hoặc làm nặng thêm suy tim sung huyết (CHF) có từ trước. Các biến cố tim mạch đã được xem xét cân bằng về tổng thể. Các biến cố về tim hơi nhẹ ở bệnh nhân suy tim độ III theo phân độ chức năng của NYHA được điều trị bằng vildagliptin so với giả dược. Tuy nhiên có sự mất cân bằng về nguy cơ tim mạch ban đầu thiên về giả dược và số lượng các biến cố thấp làm ngăn cản kết luận chắc chắn. Vildagliptin làm giảm HbA_{1c} có ý nghĩa so với giả dược (sự khác biệt 0,6%) so với trị số ban đầu trung bình là 7,8%. Tỷ lệ hạ đường huyết ở toàn thể dân số nghiên cứu nói chung là 4,7% ở nhóm dùng vildagliptin và 5,6% ở nhóm dùng giả dược.

Nguy cơ tim mạch

Một phân tích tổng hợp (meta-analysis) về các biến cố tim mạch được phán quyết tiền cứu từ 37 nghiên cứu lâm sàng phase III và IV đơn trị liệu và điều trị phối hợp trong thời gian lên đến hơn 2 năm đã được thực hiện. Phân tích này bao gồm 9.599 bệnh nhân đái tháo đường type 2 được điều trị bằng vildagliptin 50 mg ngày một lần hoặc 50 mg hai lần mỗi ngày và cho thấy việc điều trị bằng vildagliptin không liên quan với sự tăng nguy cơ tim mạch. Tiêu chí tổng hợp về các biến cố bất lợi chủ yếu về tim mạch (MACE) được phán quyết bao gồm cả nhồi máu cơ tim cấp tính, đột quy hoặc tử vong do tim mạch là tương tự đối với vildagliptin so với chất so sánh là hoạt chất và giả dược kết hợp [tỷ số nguy cơ Mantel-Haenszel (- H RR) là 0,82 (khoảng tin cậy 95%: 0,61 – 1,11)] hỗ trợ cho tính an toàn trên tim mạch của vildagliptin.

Một biến cố bất lợi chủ yếu về tim mạch (MACE) xảy ra trên 83 trong số 9.599 (0,86%) bệnh nhân điều trị bằng vildagliptin và trên 85 bệnh nhân trong số 7.102 (1,20%) nhóm bệnh nhân điều trị bằng

thuốc so sánh. Đánh giá từng biến cố bất lợi chủ yếu về tim mạch (MACE) cho thấy không có sự gia tăng nguy cơ (M-H RR tương tự nhau).

Biến cố suy tim (HF) được xác định là suy tim cần nhập viện hoặc suy tim mới khởi phát được báo cáo trong 41 (0,43%) bệnh nhân được điều trị bằng vildagliptin và 32 (0,45%) bệnh nhân được điều trị bằng thuốc so sánh, với MH RR 1,08 (95% CI 0,68 – 1,70) cho thấy không có tăng nguy cơ suy tim ở những bệnh nhân được điều trị bằng vildagliptin.

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 1,75 giờ. Dùng cùng với thức ăn làm giảm nhẹ tốc độ hấp thu của vildagliptin, được đặc trưng bởi nồng độ đỉnh giảm 19% và có sự chậm lại về thời gian đạt đến nồng độ đỉnh trong huyết tương đến 2,5 giờ. Không có thay đổi về mức độ hấp thu và thức ăn không làm thay đổi mức tiếp xúc toàn bộ (AUC).

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 (V_{ss}) 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 sản phẩm thủy phân nhóm chức amid (4% liều dùng). 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 enzyme cytochrom P450 ở bất kỳ mức độ nào có thể được định lượng được. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy vildagliptin không ức chế hoặc gây cảm ứng các enzyme cytochrom P450.

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

Vildagliptin được hấp thu nhanh với sinh khả dụng tuyệt đối đường uống là 85%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của vildagliptin và diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương theo thời gian (AUC) 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.

Béo phì

BMI không cho thấy bất kỳ ảnh hưởng nào đến các thông số dược động học của vildagliptin. Sự ức chế DPP-4 của vildagliptin không bị ảnh hưởng bởi BMI.

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 thang 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. Mức tiếp xúc với vildagliptin (100 mg) 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 mức tiếp xúc với vildagliptin ở người bị suy gan nặng tăng 22%. Sự thay đổi tối đa (tăng hoặc giảm) về mức tiếp xúc với 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 mức tiếp xúc vildagliptin.

Không khuyến cáo dùng vildagliptin cho bệnh nhân bị suy gan kể cả bệnh nhân có ALT hoặc AST trước điều trị > 2,5 ULN (lần giới hạn trên của mức bình thường).

Suy thận

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 LAY151 tăng 1,6; 3,2 và 7,3 lần và AUC của BQS867 tăng 1,4; 2,7 và 7,3 lần ở các bệnh nhân suy thận nhẹ, vừa và nặng, theo thứ tự, so với người tình nguyện khỏe mạnh. Dữ liệu hạn chế ở các bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) cho thấy mức tiếp xúc vildagliptin tương tự như mức tiếp xúc ở các bệnh nhân suy thận nặng. Nồng độ LAY151 ở các bệnh nhân ESRD cao hơn khoảng 2 – 3 lần so với các bệnh nhân suy thận nặng. Khuyến cáo chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận trung bình hoặc suy thận nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) (xem phần *Liều dùng và cách dùng*).

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).

Người cao tuổi (trên 65 tuổi)

Ở những người cao tuổi khỏe mạnh (≥ 70 tuổi), mức phơi nhiễm toàn bộ với vildagliptin (100 mg, 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 được xem là có ý nghĩa lâm sàng. Sự ức chế DPP-4 của vildagliptin không bị ảnh hưởng do tuổi tác trong những nhóm tuổi được nghiên cứu.

Trẻ em (dưới 18 tuổi)

Chưa có dữ liệu về dược động học.

Chủng tộc

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

Các dữ liệu an toàn phi lâm sàng:

Tính gây ung thư và đột biến gen

Một nghiên cứu trong 2 năm về khả năng gây ung thư đã được tiến hành trên chuột cống với liều uống lên đến 900 mg/kg (gấp khoảng 200 lần mức tiếp xúc ở người với liều khuyến cáo tối đa). Không quan sát thấy tăng tỉ lệ khối u do vildagliptin. Một nghiên cứu trong 2 năm về khả năng gây ung thư được tiến hành trên chuột nhắt với liều uống lên đến 1000 mg/kg (gấp khoảng 240 lần mức tiếp xúc ở người với liều tối đa được khuyến cáo). Tỉ lệ khối u vú tăng ở chuột nhắt cái khi mức tiếp xúc với vildagliptin gấp khoảng 150 lần mức tiếp xúc tối đa với vildagliptin dự kiến ở người, tỉ lệ khối u không tăng khi mức tiếp xúc gấp khoảng 60 lần mức tiếp xúc tối đa ở người. Tỉ lệ sarcoma mạch máu tăng khi tiếp xúc với vildagliptin ở chuột nhắt đực gấp 42 – 240 lần mức tiếp xúc tối đa ở người và ở chuột nhắt cái gấp 150 lần mức tiếp xúc tối đa ở người. Không quan sát thấy tỉ lệ sarcoma mạch máu tăng có ý nghĩa khi mức tiếp xúc với vildagliptin ở chuột nhắt đực gấp khoảng 16 lần mức tiếp xúc tối đa ở người và ở chuột nhắt cái gấp khoảng 60 lần mức tiếp xúc tối đa ở người.

An toàn dược và độc tính liều lặp lại

Vildagliptin không gây đột biến trong nhiều thử nghiệm gây đột biến kể cả thử nghiệm Ames gây đột biến đảo ngược ở vi khuẩn và thử nghiệm gây sai lệch nhiễm sắc thể lympho bào ở người. Thử nghiệm vi nhân ở tủy xương đường uống trên cả chuột cống và chuột nhắt không phát hiện tiềm năng gây gây

nhiệm, sắc, thể hoặc gây lệch bội với liều đến 2.000 mg/kg hoặc gấp khoảng 400 lần mức tiếp xúc tối đa ở người. Thử nghiệm comet trên gan chuột nhắt *in vivo* với liều tương tự cũng cho kết quả âm tính.

Trong một nghiên cứu 13 tuần về độc tính trên khi cynomolgus, đã ghi nhận tổn thương da ở liều ≥ 5 mg/kg/ngày. Những tổn thương này nằm cố định ở các đoạn cuối (bàn tay, bàn chân, tai và đuôi). Ở liều 5 mg/kg/ngày (tương đương xấp xỉ với mức tiếp xúc ở người dựa trên AUC với liều 100 mg), chỉ thấy các bóng nước. Những bóng nước này hồi phục được mặc dù tiếp tục điều trị và không đi kèm với những bất thường về mô bệnh học. Ở liều ≥ 20 mg/kg/ngày (khoảng 3 lần mức tiếp xúc ở người dựa trên AUC với liều 100 mg), đã ghi nhận bong da, lột da, vảy da, lở loét ở đuôi với những thay đổi về mô bệnh học tương ứng. Tổn thương hoại tử ở đuôi được quan sát thấy ở liều ≥ 80 mg/kg/ngày. Cần lưu ý là vildagliptin có hiệu lực dược lý ở khi cao hơn có ý nghĩa so với người. Tổn thương da không hồi phục ở khi dùng liều 160 mg/kg/ngày trong một thời gian phục hồi 4 tuần. Không quan sát thấy tổn thương da ở các loài động vật khác hoặc ở người được điều trị bằng vildagliptin.

Quy cách đóng gói: Hộp 3 vi x 10 viên; 6 vi x 10 viên; 9 vi x 10 viên.

Điều kiện bảo quản: Bảo quản nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC HẬU GIANG – CHI NHÁNH NHÀ MÁY DƯỢC PHẨM DHG
TẠI HẬU GIANG**

Lô B2-B3, khu công nghiệp Tân Phú Thạnh – Giai đoạn 1, xã Tân Phú Thạnh, huyện Châu Thành A, tỉnh Hậu Giang, Việt Nam.