

1. Thành phần:

Hoạt chất: Vildagliptin 50 mg
Metformin HCl 850 mg

Tá dược: Vừa đủ 1 viên
(Hydroxypropylcellulose, Magnesi stearate, Hypromellose 6 cps, Polyethylen glycol 6000, Talc, Titanium dioxide, Oxid sắt vàng).

2. Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm: Viên nén hình oval, bao phim màu vàng, hai mặt trơn, cạnh và thành viên lành lặn.

3. Chỉ định:

Stilaren được dùng cho bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 (T2DM - type 2 diabetes mellitus) trong những trường hợp:

- ✓ Thay thế metformin với những trường hợp bệnh nhân không kiểm soát được đường huyết khi dùng liều tối đa metformin hoặc trường hợp bệnh nhân đang dùng riêng lẻ vildagliptin và metformin.
- ✓ Phối hợp với sulphonylurea (SU) (liều pháp trị liệu ba thuốc) như một thuốc bổ trợ cho chế độ ăn và luyện tập khi metformin và sulphonylurea không kiểm soát hiệu quả đường huyết.
- ✓ Phối hợp với insulin như một thuốc bổ trợ cho chế độ ăn và luyện tập khi dùng insulin liều duy trì ổn định và metformin đơn trị không kiểm soát hiệu quả đường huyết.

4. Cách dùng - Liều dùng:

Liều lượng:

Người lớn với chức năng thận bình thường (GFR $\geq$ 90 mL/phút):

Liều dùng của Stilaren tùy thuộc vào từng bệnh nhân và dựa trên phác đồ hiện tại của họ, hiệu quả và dung nạp của thuốc trong khi không được vượt quá liều tối đa khuyến cáo của vildagliptin là 100 mg/ngày.

Liều khởi đầu của Stilaren được khuyến cáo là 50 mg/850 mg x 2 lần/ngày, một viên buổi sáng và một viên buổi tối.

Liều khởi đầu cho bệnh nhân không kiểm soát được đường huyết với liều tối đa dung nạp của metformin đơn trị liệu: Liều khởi đầu tính theo vildagliptin là 100 mg, ngày 2 lần. Liều metformin bằng với liều metformin đang sử dụng.

Liều khởi đầu cho bệnh nhân chuyển từ dùng phối hợp các viên vildagliptin và viên metformin riêng lẻ: Stilaren có thể được khởi đầu bằng với liều của vildagliptin và metformin đang dùng.

Sử dụng phối hợp với sulphonylurea (SU) hoặc với insulin: Liều Stilaren nên được dùng tương ứng liều vildagliptin 50 mg x 2 lần/ngày (tổng liều 100 mg) và liều metformin tương tự với liều đang dùng. Khi phối hợp Stilaren với một sulphonylurea, có thể cần giảm liều sulphonylurea để giảm rủi ro hạ đường huyết.

Sử dụng cho bệnh nhân không kiểm soát tốt đường huyết khi phối hợp insulin và metformin liều tối đa dung nạp: Liều Stilaren nên dùng tương ứng liều vildagliptin 50 mg x 2 lần/ngày (tổng liều 100 mg) và liều metformin tương tự như liều đang dùng. Tính an toàn và hiệu quả của vildagliptin và metformin trong liệu pháp ba thuốc kết hợp thiazolidinedion chưa được đánh giá.

Nhóm đối tượng đặc biệt:

Suy thận: Đánh giá chức năng thận trước khi khởi đầu điều trị với thuốc chứa metformin (như Stilaren) và ít nhất một lần mỗi năm sau đó. Ở những bệnh nhân có nguy cơ suy thận và ở người cao tuổi, chức năng thận nên được đánh giá thường xuyên hơn, ví dụ 3 - 6 tháng một lần.

Liều tối đa hàng ngày của metformin tốt nhất nên được chia thành 2 - 3 lần. Các yếu tố có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic (xem mục 6) nên được xem xét trước khi bắt đầu sử dụng metformin ở bệnh nhân có GFR $<$ 60 mL/phút.

Nếu không có sẵn hàm lượng Stilaren tương ứng, nên sử dụng các thuốc đơn thành phần thay vì thuốc phối hợp liều cố định.

GFR mL/phút	Metformin	Vildagliptin
60 - 89	Liều tối đa hàng ngày là 3000 mg Giảm liều có thể cần xem xét khi bệnh nhân suy giảm chức năng thận	Không cần hiệu chỉnh liều
45 - 59	Liều tối đa hàng ngày là 2000 mg Liều khởi đầu không vượt quá một nửa liều tối đa	Liều tối đa hàng ngày là 50 mg
30 - 44	Liều tối đa hàng ngày là 1000 mg Liều khởi đầu không vượt quá một nửa liều tối đa	
$<$ 30	Chống chỉ định	

Suy gan: Stilaren không được dùng cho bệnh nhân suy gan, kể cả những bệnh nhân có alanin aminotransferase (ALT) hoặc aspartat aminotransferase (AST) trước điều trị $>$ 3 lần ULN (xem mục 5, mục 6 và mục 10).

Người cao tuổi (từ 65 tuổi trở lên): Vì metformin thải trừ qua thận, trong khi người cao tuổi có khuynh hướng giảm chức năng thận, nên bệnh nhân cao tuổi dùng Stilaren cần được theo dõi định kỳ chức năng thận (xem mục 6 và mục 13).

Bệnh nhân dưới 18 tuổi: Tính an toàn và hiệu quả của Stilaren ở bệnh nhân dưới 18 tuổi chưa được xác định. Do đó, Stilaren không khuyến cáo dùng cho nhóm bệnh nhân này.

Cách dùng:

- Dùng đường uống.

- Stilaren nên được dùng vào bữa ăn để làm giảm tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa do metformin (xem mục 13).

5. Chống chỉ định:

5. Chống chỉ định:

- Quá mẫn với các hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc (xem mục 1).
- Bất kỳ loại nhiễm toan chuyển hóa cấp tính nào (như nhiễm toan lactic, nhiễm toan ceton do đái tháo đường).
- Tiền hôn mê do đái tháo đường.
- Suy thận nặng ($\text{GFR} < 30 \text{ mL/phút}$) (xem mục 6).
- Các tình trạng cấp tính có khả năng ảnh hưởng tới chức năng thận, chẳng hạn như: Mất nước, nhiễm khuẩn nặng, sốt, dùng thuốc cản quang chứa iod đường tĩnh mạch (xem mục 6).
- Bệnh cấp tính hoặc mạn tính có thể gây thiếu oxy mô, chẳng hạn như: Suy tim hoặc suy hô hấp, mới bị nhồi máu cơ tim, sốc.
- Suy gan (xem mục 4, mục 6 và mục 10).
- Ngộ độc rượu cấp tính, nghiện rượu.
- Cho con bú (xem mục 7).

6. Cảnh báo và thận trọng:

Thông tin chung: Stilaren không phải là một thuốc thay thế insulin dùng cho bệnh nhân cần insulin. Stilaren không nên dùng cho bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1.

Nhiễm toan lactic:

- Nhiễm toan lactic, một biến chứng chuyển hóa rất hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, thường xảy ra khi bệnh nhân bị suy thận cấp, hoặc bệnh tim phổi hoặc tình trạng nhiễm khuẩn. Sự tích tụ metformin xảy ra khi chức năng thận bị suy giảm và làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic.
- Trong trường hợp mất nước (tiêu chảy nặng hoặc nôn mửa, sốt hoặc giảm lượng nước uống vào), nên tạm ngừng metformin và liên hệ với chuyên gia y tế.
- Các thuốc có thể làm suy giảm chức năng thận cấp tính (như thuốc hạ huyết áp, thuốc lợi tiểu và NSAID) nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân được điều trị bằng metformin. Các yếu tố nguy cơ khác của nhiễm toan lactic bao gồm: uống nhiều rượu, suy gan, bệnh đái tháo đường chưa được kiểm soát tốt, nhiễm ceton, nhịn ăn kéo dài và bất kỳ tình trạng nào liên quan đến thiếu oxy, cũng như sử dụng đồng thời với các thuốc có thể gây nhiễm toan lactic (xem mục 5 và mục 9).
- Bệnh nhân và người chăm sóc phải được thông báo về nguy cơ nhiễm toan lactic. Nhiễm toan lactic được đặc trưng bởi khó thở, đau bụng, chuột rút, suy nhược và hạ thân nhiệt, sau đó là hôn mê. Trong trường hợp có các triệu chứng nghi ngờ, bệnh nhân nên ngừng dùng metformin và đi khám ngay. Các xét nghiệm chẩn đoán bao gồm giảm pH máu ($< 7,35$), tăng nồng độ lactate trong huyết tương ($> 5 \text{ mmol/L}$) và tăng khoảng trống anion cũng như tăng tỷ lệ lactate/pyruvate.

Sử dụng thuốc cản quang có iod: Sử dụng thuốc cản quang có iod tiêm tĩnh mạch có thể gây bệnh thận do thuốc cản quang, dẫn đến tích tụ metformin và tăng nguy cơ nhiễm toan lactic. Nên ngừng metformin trước hoặc tại thời điểm tiến hành chẩn đoán hình ảnh và không được dùng lại ít nhất 48 giờ sau đó, với điều kiện chức năng thận được xác định trở lại bình thường (xem mục 4 và mục 9).

Chức năng thận: Độ lọc cầu thận (GFR - Glomerular filtration rate) nên được đánh giá trước khi bắt đầu điều trị và thường xuyên sau đó (xem mục 4). Metformin chống chỉ định ở những bệnh nhân có $\text{GFR} < 30 \text{ mL/phút}$ và nên tạm ngừng sử dụng khi có các tình trạng làm thay đổi chức năng thận (xem mục 5).

Suy gan: Bệnh nhân suy gan, kể cả những người có ALT hoặc AST > 3 lần ULN trước điều trị, không nên điều trị bằng Stilaren (xem mục 4, mục 5 và mục 10).

Theo dõi men gan:

- Các trường hợp hiếm gặp về rối loạn chức năng gan (bao gồm cả viêm gan) đã được báo cáo với vildagliptin. Trong những trường hợp này, bệnh nhân thường không có triệu chứng, không có biến chứng lâm sàng và các xét nghiệm chức năng gan trở về bình thường sau khi ngừng điều trị.
- Xét nghiệm chức năng gan nên được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị với Stilaren để biết trị số men gan bình thường của bệnh nhân. Chức năng gan nên được theo dõi trong khi điều trị với Stilaren khoảng ba tháng trong năm đầu tiên và định kỳ sau đó. Những bệnh nhân mà transaminase tăng nên được đánh giá chức năng gan lần thứ hai để xác nhận kết quả và cần theo dõi bằng các xét nghiệm chức năng gan thường xuyên cho đến khi các trị số trở lại bình thường. Nếu AST hoặc ALT tăng ít nhất 3 lần ULN và kéo dài, nên ngừng điều trị bằng Stilaren. Bệnh nhân bị vàng da hoặc các triệu chứng nghi ngờ do rối loạn chức năng gan nên ngừng dùng Stilaren.
- Sau khi ngừng điều trị bằng Stilaren và xét nghiệm chức năng gan trở về bình thường, không nên bắt đầu lại điều trị bằng Stilaren.

Rối loạn trên da: Các tổn thương da, bao gồm phỏng rộp và loét đã được báo cáo khi sử dụng vildagliptin trên tử chi của khỉ trong các nghiên cứu độc tính tiền lâm sàng.

Mặc dù các tổn thương da không thấy xuất hiện trong các thử nghiệm lâm sàng, nhưng dữ liệu về biến chứng da trên bệnh nhân đái tháo đường còn hạn chế. Hơn nữa, đã có những báo cáo sau lưu hành về các tổn thương da như nổi mụn nước và tróc vảy. Do đó, nên theo dõi các rối loạn về da, chẳng hạn như phỏng rộp hoặc loét.

Viêm tụy cấp:

- Sử dụng vildagliptin có nguy cơ gây viêm tụy cấp. Bệnh nhân cần được thông báo về triệu chứng đặc trưng của viêm tụy cấp.
- Nếu nghi ngờ viêm tụy, nên ngừng sử dụng vildagliptin; nếu được chẩn đoán viêm tụy cấp, không nên sử dụng lại vildagliptin. Cần thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử viêm tụy cấp.

Hạ đường huyết: Sulphonylurea có tác dụng không mong muốn gây hạ đường huyết, cho nên bệnh nhân dùng vildagliptin kết hợp với sulphonylurea có nguy cơ hạ đường huyết. Do đó, có thể cần giảm liều sulphonylurea để giảm nguy cơ này.

Phẫu thuật: Phải ngừng metformin khi tiến hành phẫu thuật gây mê toàn thân, gây mê tủy sống hoặc gây mê ngoài màng cứng. Việc sử dụng thuốc có thể được bắt đầu lại ít nhất 48 giờ sau phẫu thuật hoặc sau cung cấp dinh dưỡng đường uống hậu phẫu và với điều kiện là chức năng thận bình thường.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai, cho con bú và khả năng sinh sản:

Phụ nữ mang thai: Hiện chưa có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng Stilaren ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu về việc dùng vildagliptin liều cao trên động vật cho thấy có độc tính sinh sản. Đối với metformin, các nghiên cứu trên động vật không cho thấy độc tính sinh sản. Các nghiên cứu trên động vật được thực hiện với phối hợp vildagliptin và metformin không cho thấy bằng chứng về khả năng gây quái thai, nhưng có tác dụng gây độc cho bào thai ở liều gây độc cho thai phụ. Nguy cơ tiềm ẩn cho con người là không xác định, do đó, Stilaren không nên được sử dụng trong thai kỳ.

Phụ nữ cho con bú: Các nghiên cứu trên động vật cho thấy metformin và vildagliptin được bài tiết vào sữa. Hiện chưa thể xác định vildagliptin có bài tiết vào sữa mẹ hay không, nhưng metformin được bài tiết vào sữa mẹ với lượng nhỏ. Do nguy cơ hạ đường huyết ở trẻ sơ sinh liên quan đến metformin và thiếu dữ liệu trên người với vildagliptin, không nên dùng Stilaren trong thời kỳ cho con bú (xem mục 5).

Khả năng sinh sản của nam và nữ: Hiện chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của phối hợp vildagliptin và metformin đến khả năng sinh sản trên người.

8. Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Hiện chưa có nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Bệnh nhân bị chóng mặt khi dùng thuốc nên tránh lái xe và vận hành máy móc.

9. Tương tác và tương kỵ của thuốc:

9.1. Tương tác thuốc: Hiện chưa có nghiên cứu về tương tác đối với Stilaren. Sau đây là các thông tin đã biết về tương tác đối với mỗi thành phần hoạt chất.

Vildagliptin:

- Vildagliptin ít gây tương tác thuốc. Vì vildagliptin không phải là một cơ chất của enzym cytochrom P (CYP) 450, không ức chế, cũng không gây cảm ứng các enzym CYP 450, nên không tương tác khi dùng phối hợp với các thuốc là cơ chất, chất ức chế hoặc chất cảm ứng các enzym này.

- Kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện với thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống gồm pioglitazon, metformin và glyburide kết hợp với vildagliptin cho thấy không có tương tác được động học có ảnh hưởng đến hiệu quả lâm sàng.

- Các nghiên cứu về tương tác thuốc - thuốc giữa vildagliptin với digoxin (cơ chất của P-glycoprotein) và warfarin (cơ chất của CYP2C9) ở người khỏe mạnh cho thấy không có tương tác được động học có ảnh hưởng đến hiệu quả lâm sàng.

- Các nghiên cứu về tương tác thuốc - thuốc với amlodipine, ramipril, valsartan và simvastatin được thực hiện trên người khỏe mạnh. Trong những nghiên cứu này, không có tương tác được động học có ảnh hưởng đến hiệu quả lâm sàng khi dùng chung với vildagliptin. Tuy nhiên, nghiên cứu này không được tiến hành trên nhóm bệnh nhân mục tiêu.

Kết hợp với thuốc ức chế men chuyển:

- Có thể tăng nguy cơ phù mạch ở những bệnh nhân dùng đồng thời Stilaren và thuốc ức chế men chuyển (xem mục 10).

- Cũng 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 thuốc khác như thiazid, corticosteroid, các hormon tuyến giáp và thuốc cường giao cảm.

Metformin:

Những phối hợp không khuyến cáo:

Rượu hoặc thức uống có cồn: Có nguy cơ cao về nhiễm toan lactic khi ngộ độc rượu, đặc biệt trong trường hợp đói, suy dinh dưỡng hoặc suy gan.

Thuốc cản quang chứa iod: Phải ngừng metformin trước hoặc tại thời điểm tiến hành xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh và không được dùng lại ít nhất 48 giờ sau đó, với điều kiện là chức năng thận được đánh giá bình thường (xem mục 4 và mục 6).

Thuốc cation: Các thuốc có bản chất cation thải trừ theo cơ chế bài tiết ở ống thận (ví dụ: cimetidine) có thể tương tác với metformin bằng cách cạnh tranh hệ thống vận chuyển chung ở ống thận, và vì vậy làm giảm thải trừ của metformin, dẫn tới làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic. Một nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy cimetidine dùng liều 400 mg hai lần mỗi ngày làm tăng 50% nồng độ metformin (AUC). Vì vậy, nên kiểm soát chặt chẽ đường huyết, điều chỉnh liều trong mức liều lượng khuyến cáo và thay đổi trong điều trị đái tháo đường khi dùng đồng thời với các thuốc cation thải trừ theo cơ chế bài tiết ở ống thận (xem mục 6).

Những phối hợp cần thận trọng khi dùng:

Những phối hợp cần thận trọng khi dùng:

- Một số thuốc ảnh hưởng đến chức năng thận có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic, ví dụ: NSAID (kể cả thuốc ức chế chọn lọc cyclo-oxygenase (COX) II), thuốc ức chế men chuyển, 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.

- Glucocorticoid, chất chủ vận β_2 và các thuốc lợi tiểu gây tăng đường huyết nội sinh. Bệnh nhân cần được thông báo và thực hiện theo dõi đường huyết thường xuyên hơn, đặc biệt khi bắt đầu điều trị. Liều lượng của Stilaren có thể cần được điều chỉnh khi phối hợp thuốc và khi ngưng thuốc.

- Các thuốc ức chế men chuyển (ACE) có thể làm hạ đường huyết. Do đó, có thể cần điều chỉnh liều lượng của thuốc điều trị đái tháo đường khi phối hợp thuốc và khi ngưng thuốc.

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

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Tóm tắt dữ liệu an toàn:

- Phần lớn các tác dụng không mong muốn của thuốc là nhẹ và thoáng qua, không cần ngưng điều trị. Không tìm thấy mối liên quan giữa các tác dụng không mong muốn và tuổi tác, chủng tộc, thời gian sử dụng thuốc hoặc liều lượng hàng ngày.

- Rất hiếm các trường hợp bị rối loạn chức năng gan (kể cả viêm gan) khi dùng vildagliptin. Trong những trường hợp này, bệnh nhân thường không có triệu chứng, cũng không có biến chứng lâm sàng và các xét nghiệm chức năng gan lại trở về bình thường sau khi ngưng điều trị.

- Dữ liệu của các nghiên cứu đơn trị liệu và điều trị kết hợp trong thời gian 24 tuần, tỷ lệ tăng ALT hoặc AST ≥ 3 ULN (theo phân loại hiện nay dựa vào ít nhất 2 lần xét nghiệm liên tiếp hoặc lúc thăm khám cuối cùng trong quá trình điều trị) là 0,2%; 0,3% và 0,2% theo thứ tự dùng vildagliptin liều 50 mg ngày một lần, vildagliptin 50 mg ngày 2 lần và tính chung tất cả các trường hợp. Sự tăng các transaminase này nói chung không có triệu chứng, không tiến triển tự nhiên và không kèm theo ứ mật hoặc vàng da.

- Một số hiếm trường hợp bị phù mạch đã được báo cáo khi dùng vildagliptin với tỷ lệ tương tự như nhóm đối chứng. Tỷ lệ này lớn hơn khi vildagliptin được sử dụng kết hợp với thuốc ức chế men chuyển. Phần lớn các biến cố ở mức độ nhẹ và không cần ngừng điều trị với vildagliptin.

Tóm tắt các phản ứng bất lợi từ các thử nghiệm lâm sàng:

Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở bệnh nhân dùng vildagliptin trong thử nghiệm mù đôi khi phối hợp với metformin và khi dùng đơn trị liệu được ghi dưới đây đối với mỗi chỉ định, theo hệ thống phân loại hệ cơ quan và theo tần suất tuyệt đối. Trong mỗi phân loại theo hệ cơ quan, các phản ứng bất lợi của thuốc được xếp hạng theo tần suất. Ngoài ra, các tần suất cho mỗi phản ứng bất lợi được dựa trên quy ước như sau (CIOMS III): 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 ($< 1/10.000$). Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Bảng 1: Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở bệnh nhân dùng vildagliptin 100 mg mỗi ngày phối hợp với metformin so với placebo và metformin trong nghiên cứu mù đôi (n = 208)

Chuyển hóa và dinh dưỡng	
Thường gặp	Hạ đường huyết
Hệ thần kinh	
Thường gặp	Run
Thường gặp	Đau đầu
Thường gặp	Chóng mặt
Ít gặp	Mệt mỏi
Hệ tiêu hóa	
Thường gặp	Buồn nôn

Mô tả các phản ứng bất lợi:

- Thử nghiệm lâm sàng có đối chứng dùng vildagliptin 100 mg mỗi ngày kết hợp với metformin, không có trường hợp ngừng thuốc do phản ứng bất lợi nào được báo cáo trong cả nhóm điều trị và nhóm đối chứng.

- Thử nghiệm lâm sàng cho thấy tỷ lệ hạ đường huyết là thường gặp ở bệnh nhân dùng vildagliptin kết hợp với metformin (1%) và ít gặp ở bệnh nhân dùng giả được kết hợp metformin (0,4%). Không có trường hợp hạ đường huyết nghiêm trọng nào được báo cáo trong nhóm vildagliptin.

- Thử nghiệm lâm sàng cho thấy cân nặng thay đổi không đáng kể so với ban đầu khi dùng vildagliptin 100 mg mỗi ngày phối hợp với metformin (+ 0,2 kg đối với nhóm dùng vildagliptin và - 1,0 kg với nhóm giả dược).

- Thử nghiệm lâm sàng kéo dài trên 2 năm không thấy có bất thường nào khác về an toàn và các nguy cơ không dự báo trước, khi vildagliptin được thêm vào phác đồ dùng metformin.

Phối hợp với sulphonylurea (SU):

Bảng 2: Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg ngày hai lần phối hợp với metformin và SU (n = 157)

Hệ thần kinh	
Thường gặp	Chóng mặt, run
Tình trạng toàn thân và tại chỗ	
Thường gặp	Suy nhược
Chuyển hóa và dinh dưỡng	
Thường gặp	Hạ đường huyết
Da và mô dưới da	
Thường gặp	Tăng tiết mồ hôi

Mô tả phản ứng bất lợi:

- Không có báo cáo về việc ngừng thuốc do phản ứng bất lợi ở nhóm điều trị bằng vildagliptin + metformin + glimepiride so với 0,6% ở nhóm dùng giả dược + metformin + glimepiride.

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

- Vào giai đoạn cuối của nghiên cứu, ảnh hưởng của thuốc trên thể trọng trung bình không đáng kể (thay đổi + 0,6 kg so với ban đầu ở nhóm dùng vildagliptin và - 0,1 kg ở nhóm dùng giả dược).

Phối hợp với insulin:

Bảng 3: Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở bệnh nhân dùng vildagliptin 100 mg mỗi ngày phối hợp với insulin (có hoặc không có metformin) trong nghiên cứu mù đôi (n = 371)

Hệ thần kinh	
Thường gặp	Nhức đầu, ớn lạnh
Hệ tiêu hóa	
Thường gặp	Buồn nôn, bệnh trào ngược dạ dày - thực quản
Ít gặp	Tiêu chảy, đầy hơi
Chuyển hóa và dinh dưỡng	
Thường gặp	Hạ đường huyết

Mô tả các phản ứng bất lợi:

- Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng sử dụng vildagliptin 50 mg x 2 lần/ngày phối hợp với insulin, có hoặc không có phối hợp với metformin, tỷ lệ ngừng thuốc do các phản ứng bất lợi 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 (14,0% ở nhóm dùng vildagliptin và 16,4% ở nhóm dùng giả dược). Hai bệnh nhân được báo cáo có tình trạng hạ đường huyết nặng ở nhóm dùng vildagliptin và sáu bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược.

- Vào cuối nghiên cứu, ảnh hưởng của thuốc trên thể trọng trung bình không đáng kể (thay đổi + 0,6 kg so với ban đầu ở nhóm dùng vildagliptin và không thay đổi ở nhóm dùng giả dược).

Vildagliptin:

Các phản ứng bất lợi của thành phần vildagliptin đơn trị liệu trong nghiên cứu mù đôi được trình bày ở Bảng 4.

Bảng 4: Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở bệnh nhân dùng vildagliptin 100 mg mỗi ngày đơn trị liệu trong nghiên cứu mù đôi (n = 1855)

Hệ thần kinh	
Thường gặp	Chóng mặt
Ít gặp	Nhức đầu
Chuyển hóa và dinh dưỡng	
Ít gặp	Hạ đường huyết
Nhiễm khuẩn	
Rất hiếm gặp	Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên
Rất hiếm gặp	Viêm mũi họng
Hệ tiêu hóa	
Ít gặp	Táo bón
Hệ mạch máu	
Ít gặp	Phù ngoại vi
Hệ cơ xương và mô liên kết	
Ít gặp	Đau khớp

Mô tả các phản ứng bất lợi:

- Tỷ lệ ngừng thuốc do phản ứng bất lợi không khác biệt trong thử nghiệm lâm sàng đơn trị liệu có đối chứng: 0,3% nhóm điều trị bằng vildagliptin với liều 100 mg/ngày so với giả dược (0,6%) hoặc thuốc so sánh (0,5%).

- Trong các nghiên cứu đơn trị liệu có đối chứng, tỷ lệ hạ đường huyết ít gặp, được báo cáo ở 0,4% (7 trong số 1.855) bệnh nhân được điều trị với vildagliptin 100 mg/ngày so với 0,2% (2 trong số 1.082) bệnh nhân trong nhóm được điều trị bằng thuốc so sánh hoặc giả dược, và không có phản ứng bất lợi nghiêm trọng được báo cáo.

- Trong các thử nghiệm lâm sàng, cân nặng thay đổi không đáng kể khi dùng vildagliptin liều 100 mg mỗi ngày (- 0,3 kg đối với vildagliptin và - 1,3 kg đối với giả dược).

- Những thử nghiệm lâm sàng kéo dài đến 2 năm không thấy có thêm bất thường về an toàn hoặc các nguy cơ không dự báo trước khi dùng vildagliptin đơn trị liệu.

Metformin: Các phản ứng bất lợi của thành phần metformin được tóm tắt trong Bảng 5.

Bảng 5: Các phản ứng bất lợi của metformin

Chuyển hóa và dinh dưỡng	
Rất hiếm gặp	Giảm hấp thu vitamin B ₁₂ *
Rất hiếm gặp	Nhiễm toan lactic
Hệ thần kinh	
Thường gặp	Vị kim loại
Hệ tiêu hóa	
Rất thường gặp	Đầy hơi, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, ăn mất ngon
Hệ gan mật	
Rất hiếm gặp	Xét nghiệm chức năng gan bất thường hoặc viêm gan**
Da và mô dưới da	
Rất hiếm gặp	Các phản ứng da như ban đỏ, ngứa, mề đay
*Hấp thu vitamin B ₁₂ giảm, dẫn đến hàm lượng trong huyết thanh giảm, rất hiếm gặp ở bệnh nhân dùng metformin kéo dài. Trường hợp bệnh cần như vậy, cần cân nhắc việc dùng thuốc nếu bệnh nhân bị thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ. **Những trường hợp đơn lẻ có bất thường khi xét nghiệm chức năng gan hoặc viêm gan sẽ mất khi ngừng metformin đã được báo cáo.	

Các tác dụng phụ trên đường tiêu hóa thường xảy ra, nhất là khi bắt đầu điều trị và tự mất đi ở hầu hết trường hợp. Để hạn chế các triệu chứng này, liều metformin nên được chia thành 2 lần dùng mỗi ngày trong hoặc sau bữa ăn. Việc tăng liều dần dần cũng có thể cải thiện khả năng dung nạp.

Các tác dụng bất lợi khác được báo cáo sau khi thuốc được lưu hành:

Bảng 6: Các phản ứng bất lợi được báo cáo sau khi lưu hành

Hệ tiêu hóa	
Không xác định	Viêm tụy
Hệ gan mật	
Không xác định	Viêm gan (có thể hồi phục khi ngưng thuốc) Xét nghiệm gan bất thường (có thể hồi phục khi ngưng thuốc)
Hệ cơ xương và mô liên kết	
Không xác định	Đau cơ
Da và mô dưới da	
Không xác định	Mề đay Da bong tróc và bong nước

Hướng dẫn xử trí ADR:

- Đánh giá mức độ nghiêm trọng của ADR để quyết định hướng xử trí lâm sàng phù hợp.
- Giảm liều hoặc ngưng thuốc trong điều kiện lâm sàng cho phép.
- Thực hiện các biện pháp điều trị triệu chứng, điều trị hỗ trợ, đảm bảo chức năng sống còn cho người bệnh.

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SỸ HOẶC DƯỢC SỸ NHỮNG PHẢN ỨNG CÓ HẠI GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC

11. Quá liều và xử trí:

Quá liều:

Vildagliptin:

- Thông tin về quá liều với vildagliptin còn hạn chế.
- Thông tin về quá liều có thể do vildagliptin được thu thập từ một nghiên cứu về khả năng dung nạp liều ở người khỏe mạnh dùng vildagliptin trong 10 ngày. Với liều 400 mg, có ba trường hợp đau cơ, và xuất hiện các trường hợp bị dị cảm nhẹ và thoáng qua, sốt, phù nề và tăng nồng độ lipase nhất thời. Ở liều 600 mg, một trường hợp bị phù nề bàn chân và bàn tay, đồng thời tăng nồng độ creatine phosphokinase (CPK), AST, protein phản ứng C (CRP: C-reactive protein) và myoglobin. Ba trường hợp khác bị phù chân, hai trường hợp bị dị cảm. Tất cả các triệu chứng và các bất thường xét nghiệm sẽ hết sau khi ngưng thuốc.

Metformin: Quá liều khi dùng một lượng lớn metformin (hoặc có nguy cơ nhiễm toan lactic) có thể dẫn đến nhiễm toan lactic, đây là một tình trạng nghiêm trọng và cần được điều trị tại bệnh viện.

Xử trí: Phương pháp hiệu quả nhất để loại bỏ metformin là chạy thận nhân tạo. Tuy nhiên, vildagliptin không thể được loại bỏ bằng thẩm phân máu, mặc dù chất chuyển hóa chính (LAY 151) có thể thẩm tách được. Nên điều trị hỗ trợ khi cần thiết.

12. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc hạ đường huyết dạng uống phối hợp, sử dụng trong điều trị bệnh đái tháo đường.

Mã ATC: A10BD08

Cơ chế tác dụng:

- Stilaren là một phối hợp 2 thuốc điều trị chống tăng đường huyết với cơ chế bổ trợ lẫn nhau giúp tăng kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2: Vildagliptin - thuộc nhóm tăng cường chức năng tiểu đảo tụy và Metformin - thuộc nhóm biguanide.

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

- Cơ chế tác động chính của metformin là làm giảm sản xuất glucose ở gan.

Dược lực học:

Vildagliptin:

- Vildagliptin tác động chủ yếu bằng cách ức chế DPP-4, enzyme chịu trách nhiệm cho sự phân hủy của các hormon incretin GLP-1 (glucagon-like peptide-1) và GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide).

- Việc sử dụng vildagliptin dẫn đến ức chế nhanh và hoàn toàn hoạt động của DPP-4, dẫn đến tăng nồng độ nội sinh của các hormon incretin GLP-1 và GIP lúc đói và sau ăn.

- Bằng cách tăng nồng độ nội sinh của các hormon incretin này, vildagliptin tăng độ nhạy của tế bào beta với glucose, dẫn đến cải thiện sự bài tiết insulin phụ thuộc vào glucose. Điều trị bằng vildagliptin 50 - 100 mg mỗi ngày ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 cho thấy cải thiện đáng kể chức năng tế bào beta bao gồm HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), tỷ lệ proinsulin/insulin và đáp ứng của tế bào beta. Ở những người đường huyết bình thường, vildagliptin không kích thích tiết insulin hoặc làm giảm đường huyết.

- Bằng cách tăng GLP-1 nội sinh, vildagliptin cũng làm tăng độ nhạy của tế bào alpha với glucose, tăng tiết glucagon.

- Tỷ lệ insulin/glucagon tăng khi đường huyết tăng do nồng độ hormon incretin tăng dẫn đến giảm sản xuất glucose ở gan lúc đói và sau ăn, dẫn đến hạ đường huyết.

- Tác dụng đã biết của việc tăng nồng độ GLP-1 là làm chậm tốc độ làm rỗng dạ dày không được ghi nhận khi điều trị bằng vildagliptin.

Metformin:

- Metformin là một biguanide có tác dụng hạ đường huyết ở trạng thái bình thường và sau ăn. Nó không kích thích tiết insulin và do đó không gây hạ đường huyết hoặc tăng cân.

- Metformin có tác dụng hạ đường huyết thông qua ba cơ chế:

- Giảm sản xuất glucose ở gan thông qua ức chế tân tạo glucose và ly giải glycogen.
- Ở cơ, làm tăng độ nhạy insulin, cải thiện sự hấp thu và sử dụng glucose ở ngoại vi.
- Làm chậm sự hấp thu glucose ở ruột.

- Metformin kích thích tổng hợp glycogen nội bào bằng cách tác động lên enzyme glycogen synthase và làm tăng khả năng vận chuyển của các chất vận chuyển glucose qua màng (GLUT-1 và GLUT-4).

- Ở người, ngoài tác dụng trên đường huyết, metformin còn có tác dụng tới chuyển hóa lipid. Điều này đã được chứng minh ở liều điều trị trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, trung hạn hoặc dài hạn: Metformin làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần, LDL - cholesterol và triglyceride trong máu. Nghiên cứu tiền cứu ngẫu nhiên UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) đã xác nhận lợi ích lâu dài của việc kiểm soát đường huyết ở bệnh đái tháo đường tuýp 2. Phân tích kết quả đối với những bệnh nhân thừa cân được điều trị bằng metformin sau khi ăn kiêng thất bại cho thấy:

- Giảm đáng kể nguy cơ biến chứng liên quan đến bệnh đái tháo đường ở nhóm metformin (29,8 trường hợp/1.000 bệnh nhân - năm) so với chỉ ăn kiêng (43,3 trường hợp/1.000 bệnh nhân - năm), $p = 0,0023$, và so với dùng sulphonylurea kết hợp insulin (40,1 trường hợp/1.000 bệnh nhân - năm), $p = 0,0034$.

- Giảm đáng kể nguy cơ tử vong liên quan đến đái tháo đường: Metformin 7,5 trường hợp/1.000 bệnh nhân - năm, chế độ ăn kiêng đơn thuần 12,7 trường hợp/1.000 bệnh nhân - năm, $p = 0,017$.

- Giảm đáng kể nguy cơ tử vong: Metformin 13,5 trường hợp/1.000 bệnh nhân - năm so với chế độ ăn kiêng 20,6 trường hợp/1.000 bệnh nhân - năm ($p = 0,011$), và so với phối hợp sulphonylurea và insulin 18,9 trường hợp/1.000 bệnh nhân - năm ($p = 0,021$).

- Giảm đáng kể nguy cơ nhồi máu cơ tim: Metformin 11 trường hợp/1.000 bệnh nhân - năm, chế độ ăn kiêng 18 trường hợp/1.000 bệnh nhân - năm ($p = 0,01$).

13. Đặc tính về dược động học:

13. Đặc tính về dược động học:

- Nghiên cứu tương đương sinh học của thuốc phát minh cho thấy dạng kết hợp vildagliptin/metformin ở các mức liều 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg và 50 mg/1000 mg tương đương với khi uống dạng viên từng thành phần riêng biệt.
- Thức ăn không ảnh hưởng đến mức độ và tốc độ hấp thu vildagliptin. Mức độ và tốc độ hấp thu metformin khi dùng phối hợp liều 50 mg/1000 mg giảm khi dùng chung với thức ăn, phản ánh bằng C_{max} giảm 26%, AUC giảm 7% và T_{max} chậm hơn (2,0 đến 4,0 giờ).
- Thông tin dưới đây trình bày về dược động học của từng thành phần của thuốc.

Vildagliptin:

Hấp thu: Sau khi uống ở trạng thái đói, vildagliptin hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh đạt được sau 1,7 giờ. Thức ăn làm giảm nhẹ thời gian đạt nồng độ đỉnh của thuốc (T_{max} 2,5 giờ), C_{max} giảm 19% nhưng không ảnh hưởng tới nồng độ thuốc trong máu (AUC). Sự thay đổi này không có ý nghĩa trên lâm sàng, do đó vildagliptin có thể dùng kèm thức ăn hoặc không. Sinh khả dụng tuyệt đối của vildagliptin là 85%.

Phân bố: Sự gắn kết với protein huyết tương của vildagliptin thấp (9,3%) và vildagliptin phân bố đồng đều 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_d) là 71 lít, cho thấy thuốc phân bố nhiều ở mô.

Chuyển hóa: Chuyển hóa là con đường thải trừ chủ yếu của vildagliptin ở người, chiếm 69% liều dùng. Chất chuyển hóa chính (LAY 151) không có hoạt tính dược lý và là sản phẩm thủy phân của gốc cyano, chiếm 57% liều dùng, tiếp theo là sản phẩm thủy phân amid (4%). DPP-4 cũng đóng góp một phần vào quá trình thủy phân vildagliptin dựa trên một nghiên cứu *in vivo* sử dụng chuột thiếu DPP-4. Vildagliptin không được chuyển hóa bởi các enzyme CYP 450 ở mức có thể định lượng, do đó, việc chuyển hóa của vildagliptin được dự đoán không bị ảnh hưởng bởi các loại thuốc ức chế và/hoặc cảm ứng CYP 450. Các nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh rằng vildagliptin không ức chế hay cảm ứng enzyme CYP 450. Do đó, vildagliptin không có khả năng ảnh hưởng đến sự chuyển hóa của các thuốc được 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, còn 15% được tìm thấy ở phân. Vildagliptin dạng không biến 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 và độ thanh thải thận của vildagliptin theo thứ tự là 41 lít/giờ và 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.

Sự tuyến tính: Nồng độ đỉnh của vildagliptin và diện tích dưới đường cong biểu thị nồng độ thuốc (AUC) tăng theo tỷ lệ xấp xỉ với liều dùng trong khoảng liều điều trị.

Đối tượng đặc biệt:

- Giới tính: Không có sự khác biệt trên lâm sàng về dược động học của vildagliptin giữa các đối tượng khỏe mạnh nam và nữ trong một phạm vi rộng về độ tuổi và chỉ số khối cơ thể (BMI). Sự ức chế DPP-4 bởi vildagliptin không bị ảnh hưởng bởi giới tính.

- Tuổi: Ở những người cao tuổi khỏe mạnh (≥ 70 tuổi), nồng độ thuốc trong máu của vildagliptin (100 mg x 1 lần/ngày) tăng 32%, với nồng độ đỉnh tăng 18% so với những người trẻ khỏe mạnh (18 - 40 tuổi). Tuy nhiên, những thay đổi này không ảnh hưởng đến lâm sàng. Sự ức chế DPP-4 bởi vildagliptin không bị ảnh hưởng bởi tuổi tác.

- Suy gan: Ở những bệnh nhân suy gan nhẹ, trung bình hoặc nặng (thang điểm Child - Pugh), không có thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng (tối đa khoảng 30%) khi sử dụng vildagliptin.

- Suy thận: Ở những bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng, sự hấp thu vildagliptin tăng lên (C_{max} 8 - 66%; AUC 32 - 134%) và độ thanh thải giảm so với những người có chức năng thận bình thường.

- chủng tộc: Dữ liệu thu được một cách hạn chế gợi ý rằng chủng tộc không có bất kỳ ảnh hưởng đáng kể nào đến dược động học của vildagliptin.

Metformin:

Hấp thu: Sau khi uống một liều metformin, nồng độ đỉnh (C_{max}) đạt được sau 2,5 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của viên nén metformin 500 mg khoảng 50 - 60% ở người khỏe mạnh. Sau khi uống, tỷ lệ thuốc không hấp thu được tìm thấy trong phân là 20 - 30%.

Sau khi uống, metformin hấp thu ở mức bão hòa và không hoàn toàn. Người ta cho rằng sự hấp thu metformin là không tuyến tính. Ở liều dùng và phác đồ thông thường, nồng độ thuốc trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 24 - 48 giờ và thường nhỏ hơn 1 $\mu g/mL$. Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát, nồng độ đỉnh metformin (C_{max}) không vượt quá 4 $\mu g/mL$, ngay cả ở liều tối đa.

Thức ăn làm chậm và giảm mức độ hấp thu metformin. Ở liều 850 mg, C_{max} giảm 40%, AUC giảm 25% và T_{max} kéo dài thêm 35 phút so với dùng thuốc khi đói. Ảnh hưởng lâm sàng của việc giảm này vẫn chưa được tìm hiểu rõ.

Phân bố: Metformin liên kết với protein huyết tương không đáng kể. Metformin phân bố vào hồng cầu. Thể tích phân bố trung bình (V_d) dao động trong khoảng 63 - 276 lít.

Chuyển hóa: Metformin được bài tiết qua nước tiểu ở dạng không đổi. Không có chất chuyển hóa được tìm thấy ở người.

Thải trừ: Metformin được thải trừ qua thận. Độ thanh thải của metformin qua thận $> 400 mL/phút$, chứng tỏ metformin được thải trừ qua quá trình lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận. Sau khi dùng liều uống, thời gian bán thải khoảng 6,5 giờ. Khi chức năng thận bị suy giảm, độ thanh thải của thận giảm tương ứng với độ thanh thải của creatinine và do đó thời gian bán thải kéo dài, dẫn đến tăng nồng độ metformin trong huyết tương.

14. Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

15. Điều kiện bảo quản, Hạn dùng, Tiêu chuẩn chất lượng:

Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.

16. Tên - Địa chỉ cơ sở sản xuất:

Công ty TNHH DRP Inter

Lô EB8, đường số 19A, Khu công nghiệp Hiệp Phước,
xã Hiệp Phước, huyện Nhà Bè, TP. HCM.