

R_x - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Tabiliptin 50mg/1000mg

1. **TÊN THUỐC:** Tabiliptin 50mg/1000mg
2. **CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC:**

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến của bác sĩ.

3. **THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:**

Mỗi viên nén bao phim Tabiliptin 50mg/1000mg chứa:

Thành phần dược chất:

Vildagliptin.....50,0 mg

Metformin hydroclorid.....1000,0 mg

Thành phần tá dược:

Hydroxypropyl cellulose, Cellulose vi tinh thể, Magnesi stearat, Vivacoat PM-1P-000^(*), oxyd sắt đỏ, oxyd sắt vàng.....vừa đủ 1 viên.

() Thành phần của tá dược Vivacoat PM-1P-000 bao gồm: Hypromellose (HPMC) 6, Titanium dioxide, Talc, Hydroxypropylcellulose, Polyethylene glycol (PEG) 3350.*

4. **DẠNG BÀO CHẾ:** Viên nén bao phim.

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

5. **CHỈ ĐỊNH:**

Dùng cho bệnh nhân đái tháo đường týp 2 (T2DM):

Tabiliptin được chỉ định như một thuốc bổ trợ cho chế độ ăn và luyện tập để cải thiện sự kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 không kiểm soát được đường huyết đạt yêu cầu khi dùng metformin hydroclorid hoặc vildagliptin đơn độc hoặc những bệnh nhân đang điều trị phối hợp bằng các viên vildagliptin và viên metformin hydroclorid riêng rẽ.

Tabiliptin được chỉ định phối hợp với sulphonylure (SU) (liệu pháp ba thuốc) như một thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn và luyện tập ở bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ bằng metformin và sulphonylure.

Tabiliptin được chỉ định thêm vào với insulin như một thuốc bổ trợ cho chế độ ăn và luyện tập để cải thiện sự kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đã dùng những liều insulin và metformin ổn định dùng đơn độc không đem lại sự kiểm soát đường huyết đầy đủ.

6. **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:**

Cách dùng:

- Dùng đường uống.

- **Tabiliptin** nên được dùng vào bữa ăn để làm giảm tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa do metformin hydroclorid.

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

Liều dùng:

Việc sử dụng các thuốc trị tăng đường huyết trong điều trị đái tháo đường týp 2 nên tùy thuộc vào từng bệnh nhân dựa vào tính hiệu quả và dung nạp thuốc. Khi dùng **Tabiliptin** không được vượt quá liều tối đa hàng ngày của vildagliptin là 100mg.

Liều khởi đầu của **Tabiliptin** được khuyến cáo là nên dựa vào tình trạng và/hoặc chế độ hiện dùng vildagliptin và/hoặc metformin hydroclorid của bệnh nhân.

Liều khuyến cáo:

Liều dùng của thuốc chứa metformin (như **Tabiliptin**) cần được cân nhắc điều chỉnh trên từng bệnh nhân cụ thể dựa trên hiệu quả và độ dung nạp của bệnh nhân và không vượt quá liều tối đa của metformin được khuyến cáo là 2000 mg/ngày.

Liều khởi đầu cho bệnh nhân không kiểm soát được đường huyết với metformin hydroclorid đơn trị liệu:

Dựa vào liều metformin hydroclorid đang dùng cho bệnh nhân, **Tabiliptin** có thể khởi đầu bằng viên có hàm lượng 50 mg/1000 mg x 2 lần/ngày.

Liều khởi đầu cho bệnh nhân chuyển từ dùng phối hợp các viên vildagliptin và viên metformin hydroclorid riêng rẽ:

Tabiliptin có thể được khởi đầu bằng viên có hàm lượng 50 mg/1000 mg dựa trên liều metformin và vildagliptin đang dùng.

Sử dụng phối hợp với sulphonylurea (SU) hoặc với insulin:

Liều **Tabiliptin** nên cung cấp liều vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày (tổng liều 100 mg/ngày) và liều metformin tương tự với liều đã được dùng.

Nhóm bệnh nhân mục tiêu:

Người lớn từ 18 tuổi trở lên.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Bệnh nhân suy thận:

Đánh giá chức năng thận trước khi khởi đầu điều trị với thuốc có chứa metformin (như **Tabiliptin**) và đánh giá định kỳ sau đó.

Chống chỉ định dùng thuốc chứa metformin (như **Tabiliptin**) trên bệnh nhân có eGFR dưới 30 mL/phút/1,73 m²

Không khuyến cáo khởi đầu điều trị với thuốc chứa metformin (như **Tabiliptin**) ở bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng 30-45 mL/phút/1,73 m².

Ở bệnh nhân đang sử dụng thuốc chứa metformin (như **Tabiliptin**) và có eGFR giảm xuống dưới 45 mL/phút/1,73 m², đánh giá nguy cơ - lợi ích khi tiếp tục điều trị.

Ngừng sử dụng thuốc chứa metformin (như **Tabiliptin**) nếu bệnh nhân có eGFR giảm xuống dưới 30 mL/phút/1,73 m² (xem mục 7. **Chống chỉ định**, mục 8. **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Bệnh nhân suy gan:

Tabiliptin không được khuyến dùng cho bệnh nhân có biểu hiện suy gan trên lâm sàng hoặc trên xét nghiệm, kể cả bệnh nhân có ALT hoặc AST trước điều trị > 2,5 lần ULN (giới hạn trên của mức bình thường) (xem mục 8. **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Bệnh nhi (dưới 18 tuổi):

Tính an toàn và hiệu quả của **Tabiliptin** ở bệnh nhi chưa được xác định. Do đó, **Tabiliptin** không được khuyến cáo dùng cho bệnh nhi dưới 18 tuổi.

Người cao tuổi (từ 65 tuổi trở lên):

Vì metformin thải trừ qua thận và người cao tuổi có khuynh hướng giảm chức năng thận, nên bệnh nhân cao tuổi dùng sản phẩm có chứa metformin (như **Tabiliptin**) cần được theo dõi định kỳ chức năng thận. Liều của **Tabiliptin** cho bệnh nhân cao tuổi phải được điều chỉnh dựa vào chức năng thận (xem mục 7. **Chống chỉ định**, mục 8. **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Ngừng sử dụng thuốc chứa metformin (như Tabiliptin) khi thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang chứa iod:

Trên những bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng từ 30 - 60 mL/phút/1,73 m², trên những bệnh nhân có tiền sử bệnh lý về gan, nghiện rượu hoặc suy tim, hoặc trên những bệnh nhân sẽ sử dụng thuốc cản quang chứa iod qua đường động mạch, ngừng metformin trước hoặc tại thời điểm thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang chứa iod. Đánh giá lại chỉ số eGFR sau khi chiếu chụp 48 giờ sử dụng lại metformin nếu chức năng thận ổn định (xem mục 8. **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

7. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn cảm:

Chống chỉ định dùng **Tabiliptin** cho bệnh nhân đã có tiền sử quá mẫn với vildagliptin hoặc metformin hydroclorid hoặc với bất kì tá dược nào của thuốc.

Bệnh nhân suy thận:

Tabiliptin chống chỉ định cho bệnh nhân suy thận nặng (eGFR < 30 mL/phút/1,73 m²) (xem mục 6. **Liều dùng và cách dùng** và mục 8. **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**)

Suy tim sung huyết:

Chống chỉ định dùng **Tabiliptin** cho bệnh nhân bị suy tim sung huyết cần điều trị bằng thuốc (xem mục 8. **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Nhiễm toan chuyển hóa:

Chống chỉ định dùng **Tabiliptin** cho bệnh nhân nhiễm toan chuyển hóa cấp tính hoặc mạn tính, kể cả nhiễm acid lactic hoặc nhiễm toan ceton do đái tháo đường có kèm hôn mê hoặc không. Nhiễm toan ceton do đái tháo đường cần được điều trị bằng insulin.

Các chống chỉ định khác:

Suy gan, ngộ độc cấp, nghiện rượu mạn tính, phụ nữ cho con bú, các tình trạng cấp tính có thể làm thay đổi chức năng thận (ví dụ như mất nước, nhiễm trùng nặng, sốc, viêm tĩnh mạch các thuốc cản quang chứa iod), các bệnh lý mạn tính có thể dẫn đến thiếu oxy mô (ví dụ như suy tim, suy hô hấp, nhồi máu cơ tim mới, sốc).

8. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Tabiliptin không phải là một chất thay thế insulin để dùng cho bệnh nhân cần insulin. Không được dùng **Tabiliptin** cho bệnh nhân đái tháo đường type I hoặc để điều trị nhiễm toan ceton do đái tháo đường.

Vildagliptin:

Suy gan:

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

Theo dõi enzym gan:

Các trường hợp về rối loạn chức năng gan (kể cả viêm gan) đã được báo cáo là do vildagliptin. 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 **Tabiliptin**. Không khuyến cáo sử dụng **Tabiliptin** cho bệnh nhân có xét nghiệm ALT hoặc AST trước khi điều trị > 2,5 lần giới hạn trên của mức bình thường. Cần theo dõi các xét nghiệm chức năng gan trong khi điều trị bằng **Tabiliptin** ba tháng một lần trong năm đầu và định kì sau đó. Những bệnh nhân bị tăng nồng độ transaminase cần được theo dõi với việc 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 bình thường. Nếu AST hoặc ALT tăng gấp 3 lần giới hạn trên của mức bình thường hoặc cao hơn và kéo dài, khuyến cáo ngừng điều trị bằng **Tabiliptin**. Nếu bệnh nhân bị vàng da hoặc có các biểu hiện khác cho thấy rối loạn chức năng gan, phải ngừng dùng **Tabiliptin** và liên hệ ngay với bác sĩ. Sau khi ngừng điều trị bằng **Tabiliptin** và các xét nghiệm chức năng gan đã trở về bình thường, không được dùng lại **Tabiliptin**.

Không khuyến cáo dùng **Tabiliptin** cho bệnh nhân suy gan.

Suy tim:

Một nghiên cứu 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 sử dụng vildagliptin cho các bệnh nhân bị suy tim độ IV theo NYHA trong các nghiên cứu lâm sàng và vì vậy, vildagliptin không được khuyến cáo sử dụng cho nhóm bệnh nhân này.

Viêm tụy cấp:

Việc sử dụng vildagliptin có liên quan tới nguy cơ phát triển viêm tụy cấp. Bệnh nhân cần được thông tin về các triệu chứng điển hình của viêm tụy cấp.

Nếu nghi ngờ viêm tụy, nên ngừng điều trị bằng vildagliptin; nếu đã xác định viêm tụy cấp, không nên điều trị lại bằng vildagliptin. Nên thận trọng với bệnh nhân có tiền sử viêm tụy cấp.

Metformin hydroclorid:

Nhiễm toan lactic:

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

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

Các biện pháp giảm thiểu nguy cơ và xử trí nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao được trình bày chi tiết trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc (mục 4. **Liều dùng và cách dùng**, 7. **Chống chỉ định**, 8. **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**, 11. **Tương tác, tương kỵ thuốc** và **Sử dụng thuốc trên những đối tượng đặc biệt**).

Nếu nghi ngờ có toan lactic liên quan đến metformin, nên ngừng sử dụng metformin, nhanh chóng đưa bệnh nhân đến bệnh viện và tiến hành các biện pháp xử trí. Ở những bệnh nhân đã điều trị với metformin, đã được chẩn đoán toan lactic hoặc nghi ngờ có khả năng cao bị toan lactic, khuyến cáo nhanh chóng lọc máu để điều chỉnh tình trạng nhiễm toan và loại bỏ phần metformin đã bị tích lũy (metformin hydroclorid có thể thẩm tách được với độ thanh thải 170 mL/phút trong điều kiện huyết động lực tốt). Lọc máu có thể làm đảo ngược triệu chứng và hồi phục.

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

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

Suy thận:

Những ca nhiễm toan lactic liên quan đến metformin trong quá trình giám sát thuốc hậu mãi xảy ra chủ yếu trên những bệnh nhân bị suy thận nặng. Nguy cơ tích lũy metformin và nhiễm toan lactic liên quan đến metformin tăng lên theo mức độ nghiêm trọng của suy thận bởi metformin được thải trừ chủ yếu qua thận. Khuyến cáo lâm sàng dựa trên chức năng thận của bệnh nhân bao gồm (xem mục 4. **Liều dùng và cách dùng**, 14. **Đặc tính dược lực học**):

- Trước khi khởi đầu điều trị với các thuốc chứa metformin (như **Tabilipitin**) cần ước tính mức độ lọc cầu thận (eGFR) của bệnh nhân.
- Chống chỉ định các thuốc chứa metformin (như **Tabilipitin**) trên bệnh nhân có eGFR dưới 30 mL/phút/1,73 m² (xem mục 7. **Chống chỉ định**).
- Không khuyến cáo khởi đầu điều trị với các thuốc chứa metformin (như **Tabilipitin**) ở bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng 30 - 45 mL/phút/1,73 m².
- Thu thập dữ liệu về eGFR ít nhất 1 lần/năm ở tất cả các bệnh nhân sử dụng các thuốc chứa metformin (như **Tabilipitin**). Ở bệnh nhân có khả năng tăng nguy cơ suy thận (ví dụ như người cao tuổi), chức năng thận nên được đánh giá thường xuyên hơn.
- Ở bệnh nhân đang sử dụng các thuốc chứa metformin (như **Tabilipitin**) và có eGFR giảm xuống dưới 45 mL/phút/1,73 m², đánh giá nguy cơ - lợi ích của việc tiếp tục phác đồ.

Tương tác thuốc:

Nên thận trọng khi bắt đầu sử dụng các thuốc có thể làm suy giảm chức năng thận cấp (như thuốc hạ huyết áp, lợi tiểu và NSAID) ở những bệnh nhân đang điều trị với các thuốc chứa metformin (như **Tabilipitin**).

Sử dụng đồng thời các thuốc chứa metformin (như **Tabilipitin**) với một số thuốc có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến metformin: bệnh nhân suy giảm chức năng thận dẫn tới những thay đổi đáng kể về mặt huyết động, ảnh hưởng tới cân bằng acid-base hoặc làm tăng tích lũy metformin (xem mục 11. **Tương tác, tương kỵ thuốc**). Vì vậy, cần nhắc theo dõi bệnh nhân thường xuyên hơn.

Bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên:

Nguy cơ toan lactic liên quan đến metformin tăng lên theo tuổi của bệnh nhân bởi bệnh nhân cao tuổi có khả năng bị suy gan, suy thận, suy tim lớn hơn những bệnh nhân trẻ tuổi hơn. Cần đánh giá chức năng thận thường xuyên hơn đối với những bệnh nhân lớn tuổi.

Thực hiện các xét nghiệm chẩn đoán có sử dụng thuốc cản quang:

Tiêm thuốc cản quang vào nội mạch ở những bệnh nhân đang điều trị metformin có thể dẫn tới suy giảm cấp tính chức năng thận và gây ra toan lactic. Ngừng sử dụng metformin trước hoặc tại thời điểm thực hiện chiếu chụp có sử dụng thuốc cản quang có chứa iod ở những bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng 30-60 mL/phút/1,73 m², những bệnh nhân có tiền sử suy gan, nghiện rượu, suy tim hoặc những bệnh nhân sẽ sử dụng thuốc cản quang chứa iod theo đường động mạch. Đánh giá lại eGFR 48h sau khi chiếu chụp và sử dụng lại metformin nếu chức năng thận ổn định.

Phẫu thuật hoặc các thủ thuật khác:

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

Tình trạng giảm oxy mô:

Quá trình theo dõi hậu mãi đã ghi nhận một số ca nhiễm toan lactic liên quan đến metformin xảy ra trong bệnh cảnh suy tim sung huyết cấp (đặc biệt khi có kèm theo giảm tưới máu và giảm oxy huyết). Trụy tim mạch (sốc), nhồi máu cơ tim cấp, nhiễm khuẩn huyết và các bệnh lý khác liên quan đến giảm oxy huyết có mối liên quan với toan lactic và cũng có thể gây nito huyết trước thận. Khi những biến cố này xảy ra, ngừng metformin.

Uống rượu:

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

Suy gan:

Bệnh nhân suy gan có thể tiến triển thành toan lactic liên quan đến metformin do suy giảm thải trừ lactat dẫn tới tăng nồng độ lactat trong máu. Vì vậy, tránh sử dụng các thuốc chứa metformin (như **Tabiliptin**) trên những bệnh nhân đã được chẩn đoán bệnh gan thông qua bằng chứng xét nghiệm hoặc lâm sàng.

Hàm lượng vitamin B12:

Thành phần metformin trong **Tabiliptin** có liên quan đến giảm nồng độ vitamin B12 trong huyết thanh và không có biểu hiện lâm sàng ở khoảng 7% bệnh nhân. Sự giảm này rất ít khi liên quan với thiếu máu và dường như hồi phục nhanh khi ngừng metformin hydroclorid và/hoặc bổ sung vitamin B12. Cần đo các thông số huyết học ít nhất trên cơ sở hàng năm đối với bệnh nhân dùng **Tabiliptin** và cần phải nghiên cứu và xử lý thích hợp khi có bất kì bất thường rõ ràng nào xảy ra. Một số người (ví dụ những người có lượng hấp thu hoặc sự hấp thu calci hay vitamin B12 không đầy đủ) dường như dễ bị nồng độ vitamin B12 dưới mức bình thường. Ở những bệnh nhân này, đo nồng độ vitamin B12 trong huyết thanh thường xuyên, tối thiểu là 2-3 năm một lần có thể hữu ích.

Thay đổi tình trạng lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 trước đây đã kiểm soát tốt:

Một bệnh nhân đái tháo đường týp 2 trước đây đã được kiểm soát tốt bằng **Tabiliptin**, nay có các xét nghiệm bất thường hoặc biểu hiện bệnh trên lâm sàng (nhất là các bệnh biểu hiện mơ hồ, không rõ) cần được đánh giá tức thì về nhiễm toan ceton và/hoặc nhiễm acid lactic. Nếu nhiễm toan nào trong 2 dạng xảy ra, phải ngừng ngay **Tabiliptin** và tiến hành biện pháp xử lý thích hợp.

Hạ đường huyết:

Hạ đường huyết thường không xảy ra ở bệnh nhân dùng **Tabiliptin** đơn độc, nhưng có thể xảy ra khi lượng calo hấp thụ bị thiếu, khi luyện tập gắng sức mà không được bù đắp bằng bổ sung calo hoặc khi dùng ethanol. Bệnh nhân cao tuổi, suy nhược hoặc suy dinh dưỡng và bệnh nhân bị suy thượng thận, suy tuyến yên hoặc nhiễm độc rượu dễ bị hạ đường huyết. Hạ đường huyết có thể khó nhận biết ở người cao tuổi và người dùng thuốc chẹn beta - andrenergic.

Mất kiểm soát đường huyết:

Khi một bệnh nhân đã ổn định với bất kì chế độ điều trị đái tháo đường nào mà bị stress như sốt, chấn thương, nhiễm khuẩn, phẫu thuật,... có thể xảy ra mất kiểm soát đường huyết tạm thời. Những lúc như vậy, có thể cần phải ngừng **Tabiliptin** và tạm thời sử dụng insulin. Sau khi cơn cấp tính đã được giải quyết, có thể sử dụng **Tabiliptin** trở lại.

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

Phụ nữ có thai:

Tóm tắt nguy cơ:

Chưa có đủ kinh nghiệm sử dụng **Tabiliptin** trên phụ nữ có thai. Những nghiên cứu phát triển phôi thai (quái thai) đã được tiến hành ở chuột cống trắng và thỏ với sự phối hợp vildagliptin và metformin hydroclorid theo tỷ lệ 1:10 và không thấy gây quái thai ở cả chuột và thỏ. Không nên sử dụng **Tabiliptin** trong thai kỳ trừ khi các tác dụng có lợi cao hơn nguy cơ đối với thai nhi. Các nghiên cứu trên động vật không phải lúc nào cũng dự đoán được tác dụng trên người.

Phụ nữ cho con bú:

Tóm tắt nguy cơ:

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy cả metformin và vildagliptin đều bài tiết qua sữa. Ở người, chưa biết vildagliptin có bài tiết qua sữa mẹ hay không, tuy nhiên, metformin được bài tiết qua sữa mẹ với 1 lượng nhỏ. Vì nguy cơ tiềm tàng của hạ đường huyết sơ sinh liên quan đến metformin và thiếu dữ liệu sử dụng trên người của vildagliptin, không nên sử dụng **Tabiliptin** trong thời kỳ cho con bú.

Khả năng sinh sản của nam và nữ:

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng trên khả năng sinh sản ở người được thực hiện với **Tabiliptin**. Các nghiên cứu về khả năng sinh sản được thực hiện với vildagliptin trên chuột ở các liều gấp 200 lần liều dùng ở người đã cho thấy không có bằng chứng về suy giảm khả năng sinh sản hay phát triển phôi sớm do vildagliptin. Khả năng sinh sản của chuột đực và chuột cái không bị ảnh hưởng bởi metformin khi dùng liều cao 600mg/kg/ngày, liều xấp xỉ gấp ba lần liều hàng ngày tối đa được khuyến cáo dùng cho người dựa trên so sánh về diện tích bề mặt cơ thể.

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

Chưa có nghiên cứu được tiến hành về tác động trên khả năng lái xe và vận hành máy. Bệnh nhân dùng thuốc có thể bị hoa mắt chóng mặt, do đó, nên tránh lái xe và vận hành máy.

11. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:

Không thấy có tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng khi dùng vildagliptin (100 mg, 1 lần/ngày) đồng thời với metformin hydroclorid (1000 mg, 1 lần/ngày). Tương tác thuốc đối với mỗi thành phần trong **Tabiliptin** đã được nghiên cứu rộng rãi. Tuy nhiên, dùng đồng thời các hoạt chất này cho bệnh nhân trong các nghiên cứu lâm sàng và việc sử dụng rộng rãi trên lâm sàng không dẫn đến bất kì tương tác không mong muốn nào.

Vildagliptin:

Vildagliptin ít gây tương tác thuốc. Vì vildagliptin không phải là một cơ chất của enzym CYP450, không ức chế và cũng không gây cảm ứng các enzym CYP450 nên không có khả năng tương tác với các thuốc dùng đồng thời là cơ chất, chất ức chế hoặc chất gây cảm ứng enzym này.

Hơn nữa, vildagliptin không ảnh hưởng đến độ thanh thải chuyển hóa của các thuốc dùng đồng thời được chuyển hóa bởi CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 và CYP3A4/5. 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 (glibenclamid, pioglitazon, metformin hydroclorid), amlodipin, digoxin, ramipril, simvastatin, valsartan hoặc wafarin sau khi dùng đồng thời với vildagliptin.

Metformin hydroclorid:

Những phối hợp không khuyến cáo:

Rượu:

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

Các chất cản quang có iod:

Phải ngừng dùng metformin trước hoặc trong quá trình chụp hình và không dùng lại sau ít nhất 48 giờ, khi chức năng thận đã được đánh giá lại và thấy là ổn định (xem mục 4. **Liều dùng và cách dùng** và 8. **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**)

Các thuốc làm giảm thải trừ metformin:

Việc sử dụng đồng thời với các thuốc cản trở hệ thống vận chuyển ở ống thận có liên quan đến sự thải trừ metformin ở thận (ví dụ chất vận chuyển cation hữu cơ -2 [OCT2] / các chất ức chế loại trừ đa thuốc và độc tố [MATE] như ranolazine, vandetanib, dolutegravir và cimetidine) có thể làm tăng phơi nhiễm toàn thân với metformin.

Những phối hợp cần thận trọng khi dùng:

Một số thuốc có thể làm ảnh hưởng bất lợi đến chức năng thận làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic, ví dụ NSAID, bao gồm các thuốc ức chế chọn lọc cyclo-oxygenase (COX) II, ức chế ACE, kháng thụ thể angiotensin II và thuốc lợi tiểu, đặc biệt là lợi tiểu quai. Khi bắt đầu hoặc đang sử dụng các thuốc trên đồng thời 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 việc theo dõi đường huyết thường xuyên hơn, đặc biệt khi bắt đầu điều trị. Liều lượng của **Tabiliptin** có thể cần được điều chỉnh khi dùng đồng thời các thuốc trên và khi ngừng sử dụng chúng nếu cần thiết.

Các thuốc ức chế men chuyển (ACE) có thể làm giảm đường huyết. Khi cần thiết, nên điều chỉnh liều lượng của thuốc điều trị đái tháo đường khi dùng cùng hoặc khi ngừng dùng thuốc khác.

Tương tác khác:

Một số thuốc có thể ảnh hưởng bất lợi đến chức năng thận, có thể làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic, ví dụ thuốc chống viêm không steroid (NSAID), bao gồm thuốc ức chế cyclo-oxygenase (COX) II chọn lọc, thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE), thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và thuốc lợi tiểu, đặc biệt là thuốc lợi tiểu quai. Khi bắt đầu hoặc sử dụng những thuốc này kết hợp với các thuốc chứa metformin (như **Tabiliptin**), cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận. Một số thuốc có xu hướng làm tăng đường huyết và có thể dẫn đến mất kiểm soát đường huyết. Những thuốc này bao gồm các thiazid và các thuốc lợi tiểu khác, corticosteroid, phenothiazin, sản phẩm tuyến giáp, estrogen, thuốc tránh thai đường uống, phenytoin, acid

nicotinic, thuốc có tác dụng giống thần kinh giao cảm, thuốc chẹn kênh calci và isoniazid. Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ sự kiểm soát đường huyết và khuyến cáo điều chỉnh liều metformin khi dùng hoặc ngừng dùng những thuốc trên đối với những bệnh nhân này.

Có sự tăng nguy cơ nhiễm acid lactic trong ngộ độc rượu cấp tính do metformin (đặc biệt là trong trường hợp đói, suy dinh dưỡng hoặc suy gan). Tránh uống rượu và dùng các thuốc có chứa rượu (xem mục 8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

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.

12. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Các dữ liệu được trình bày ở đây liên quan với việc sử dụng vildagliptin và metformin dưới dạng phối hợp tự do hoặc phối hợp liều cố định.

Những trường hợp phù mạch hiếm gặp đã được báo cáo khi dùng vildagliptin với một tỷ lệ tương tự như ở nhóm chứng. Tỷ lệ cao hơn về các trường hợp này đã được báo cáo khi dùng vildagliptin phối hợp với thuốc ức chế enzym angiotensin (ACEI). Đa số các trường hợp đều có mức độ nhẹ và qua đi trong quá trình điều trị bằng vildagliptin.

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 (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/ngày, 0,3% đối với vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày và 0,2% đối với tất cả chất 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.

Trong các thử nghiệm lâm sàng với dạng phối hợp vildagliptin + metformin, 0,4% bệnh nhân ngừng thuốc là do phản ứng phụ ở nhóm điều trị bằng vildagliptin 50 mg, 1 lần/ngày + metformin và không ngừng thuốc do phản ứng phụ đã được báo cáo ở nhóm điều trị bằng vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày + metformin hoặc nhóm điều trị bằng giả dược + metformin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ hạ đường huyết ít gặp ở bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg, 1 lần/ngày phối hợp với metformin (0,9%), bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày phối hợp với metformin (0,5%) và bệnh nhân dùng giả dược và metformin (0,4%). Không có báo cáo về các trường hợp hạ đường huyết nặng ở nhóm dùng vildagliptin.

Vildagliptin không ảnh hưởng đến cân nặng khi dùng với phối hợp với metformin.

Các phản ứng phụ trên đường tiêu hóa bao gồm tiêu chảy và buồn nôn được ghi nhận rất thường xuyên xảy ra khi dùng metformin hydroclorid. Nhìn chung các triệu chứng tiêu hóa đã được báo cáo là 13,2% (50 mg, 1 lần/ngày hoặc 2 lần/ngày) ở bệnh nhân điều trị phối hợp vildagliptin và metformin hydroclorid so với 18,1% bệnh nhân điều trị bằng metformin đơn độc.

Các phản ứng phụ được liệt kê theo mỗi chỉ định và theo nhóm hệ cơ quan với tần suất như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$) kể cả các báo cáo riêng lẻ.

Các phản ứng phụ được báo cáo ở bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg, 1 lần/ngày hoặc 50 mg, 2 lần/ngày dưới dạng điều trị bổ trợ cho metformin so với giả dược cộng với metformin trong các nghiên cứu mù đôi.

Rối loạn hệ thần kinh:

Thường gặp: run, chóng mặt, nhức đầu.

Trên bệnh nhân sử dụng vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày phối hợp với insulin có hoặc không có metformin

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.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Thường gặp: giảm glucose huyết.

Các phản ứng phụ đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày phối hợp với metformin và sulfonylure (SU)

Rối loạn hệ thần kinh:

Thường gặp: chóng mặt, run.

Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc:

Thường gặp: suy nhược.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Thường gặp: hạ đường huyết.

Rối loạn da và mô dưới da:

Thường gặp: tăng tiết mồ hôi.

Vildagliptin

Các phản ứng phụ của vildagliptin khi dùng đơn trị liệu

Rối loạn hệ thần kinh:

Thường gặp: chóng mặt.

Ít gặp: nhức đầu.

Rối loạn tiêu hóa:

Ít gặp: táo bón.

Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc:

Ít gặp: phù ngoại biên.

Không có các phản ứng phụ được báo cáo khi dùng vildagliptin đơn trị liệu được quan sát thấy ở tỷ lệ cao hơn có ý nghĩa lâm sàng khi dùng vildagliptin đồng thời với metformin.

Kinh nghiệm hậu mãi:

Trong kinh nghiệm hậu mãi, các phản ứng phụ bổ sung của thuốc sau đây được báo cáo:

- Các trường hợp viêm gan hiếm gặp có thể hồi phục khi ngừng thuốc
- Tần suất không rõ: nổi mề đay, viêm tụy, tróc vảy khu trú hoặc bóng nước

Metformin hydroclorid:

Các phản ứng phụ đã biết đối với metformin

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Rất hiếm gặp: giảm hấp thu vitamin B12 *, nhiễm acid lactic.

Rối loạn hệ thần kinh:

Thường gặp: vị kim loại trong miệng.

Rối loạn tiêu hóa:

Rất thường gặp: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, chán ăn.

Rối loạn gan mật:

Rất hiếm gặp: xét nghiệm chức năng gan bất thường, viêm gan **.

Rối loạn da và mô dưới da:

Rất hiếm gặp: phản ứng da như ban đỏ, ngứa, nổi mề đay.

* Giảm hấp thu vitamin B12 và giảm nồng độ trong huyết thanh rất hiếm gặp đã được quan sát thấy ở bệnh nhân điều trị dài hạn bằng metformin và nói chung không có ý nghĩa lâm sàng. Khuyến cáo xem xét bệnh căn này nếu bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ.

** Những trường hợp riêng lẻ về xét nghiệm chức năng gan bất thường hoặc viêm gan, mất đi khi ngừng metformin đã được báo cáo.

Các tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa thường xảy ra nhất khi bắt đầu điều trị và qua đi tự nhiên trong hầu hết trường hợp. Để phòng ngừa các tác dụng không mong muốn này, khuyến cáo chia liều metformin thành 2 lần trong ngày và uống thuốc trong hoặc sau bữa ăn. Tăng liều chậm cũng có thể cải thiện được sự dung nạp qua đường tiêu hóa.

Hướng dẫn cách xử trí ADR:

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia.

13. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Vildagliptin:

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 bị 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 creatinin phosphokinase (CPK) tăng cao, kèm theo tăng aspartat 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.

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

Metformin hydroclorid:

Quá liều metformin hydroclorid đã xảy ra do uống một lượng thuốc hơn 50 gam. Hạ đường huyết đã được báo cáo ở khoảng 10% trường hợp, nhưng chưa xác định mối quan hệ nhân quả với metformin hydroclorid. Đã báo cáo nhiễm acid lactic ở khoảng 32% trường hợp quá liều metformin hydroclorid. Metformin hydroclorid có thể loại bỏ bằng thẩm tách với độ thanh thải đến 170

ml/phút trong điều kiện huyết động học tốt. Vì vậy, thăm tách máu có thể hữu ích để loại bỏ phần thuốc tích lũy ra khỏi bệnh nhân được nghi ngờ bị quá liều metformin hydroclorid. Trong trường hợp quá liều, cần tiến hành các biện pháp điều trị hỗ trợ thích hợp tùy theo dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân.

14. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị đái tháo đường type 2 phối hợp: chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) và thuốc nhóm biguanid.

Mã ATC: A10BD08.

Cơ chế tác động:

Tabiliptin phối hợp hai thuốc chống tăng đường huyết có cơ chế tác dụng khác nhau nhằm cải thiện việc kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2: vildagliptin, một chất thuộc loại ức chế DPP-4 (dipeptidyl-peptidase-4) và metformin hydroclorid là một chất thuộc nhóm biguanid.

Vildagliptin, một chất thuộc nhóm tăng cường chức năng tiểu 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 insulintropic polypeptide) nội sinh lúc đói và sau bữa ăn.

Metformin hydroclorid làm giảm sản xuất glucose ở gan, giảm hấp thu glucose ở ruột và cải thiện được sự nhạy với insulin do làm tăng sự thu nạp và sử dụng glucose ở ngoại vi. Metformin hydroclorid kích thích sự tổng hợp glycogen trong tế bào nhờ tác động trên men tổng hợp glycogen và làm tăng khả năng vận chuyển các chất mang glucose qua màng đặc hiệu (GLUT-1 và GLUT-4).

Dược lực học:

Tabiliptin:

Hiệu lực và tính an toàn của từng thành phần đã được xác định trước đây và việc dùng phối hợp mỗi thành phần đã được đánh giá về hiệu lực và tính an toàn trong nghiên cứu lâm sàng. Những nghiên cứu lâm sàng này đã xác nhận thêm lợi ích của vildagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 không kiểm soát được tốt bằng metformin hydroclorid đơn trị liệu.

Vildagliptin:

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

Bằng cách làm tăng hàm lượng nội sinh của các hormone incretin này, vildagliptin làm tăng tính nhạy cảm của tế bào beta đối với glucose, nên cải thiện được sự tiết insulin phụ thuộc glucose. Điều trị mỗi ngày 50 – 100 mg cho bệnh nhân đái tháo đường type 2, cải thiện được có ý nghĩa chức năng tế bào beta. Mức độ cải thiện chức năng tế bào beta phụ thuộc vào mức độ tổn thương ban đầu. Ở người không bị đái tháo đường (đường huyết bình thường), vildagliptin không kích thích sự tiết insulin, không làm giảm hàm lượng đường huyết.

Bằng cách tăng hàm lượng GLP-1 nội sinh, vildagliptin làm tăng tính nhạy cảm của tế bào alpha đối với glucose, gây ra sự tiết glucagon phù hợp với mức glucose hơn. Sự giảm tiết glucagon không phù hợp trong bữa ăn, đến lượt nó, lại làm giảm sự kháng insulin.

Sự tăng cường tỷ số insulin/glucagon trong tăng đường huyết do tăng hàm lượng hormone nội sinh làm giảm sản xuất glucose gan lúc đói và sau khi ăn, dẫn đến giảm đường huyết.

Tác dụng đã biết rõ khi tăng hàm lượng GLP-1 làm chậm sự làm trống dạ dày lại không quan sát được khi dùng vildagliptin. Ngoài ra, đã quan sát thấy sự giảm lipid huyết sau khi ăn, không liên quan đến hiệu lực qua trung gian incretin của vildagliptin nhằm cải thiện chức năng đảo tụy.

Metformin hydroclorid:

Metformin hydroclorid cải thiện được sự dung nạp glucose ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, làm giảm cả đường huyết tương nền và cả sau khi ăn. Khác với các sulfonyleurea, metformin hydroclorid không gây hạ đường huyết ở cả bệnh nhân đái tháo đường type 2, cả người bình thường (trừ những tình huống đặc biệt) và không gây tăng insulin huyết. Khi điều trị bằng metformin hydroclorid, sự tiết insulin vẫn không thay đổi, trong khi hàm lượng insulin lúc đói và đáp ứng insulin huyết tương trong ngày thực tế có giảm.

Ở người, metformin hydroclorid có tác dụng có lợi trên chuyển hóa lipid, độc lập với tác dụng của thuốc trên đường huyết. Điều này thấy rõ ở liều điều trị trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với thời gian vừa phải hoặc kéo dài: metformin hydroclorid làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần, LDL-C và triglycerid.

15. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu:

Thức ăn không làm ảnh hưởng đến mức độ và tốc độ hấp thu của vildagliptin trong viên. C_{max} và AUC của metformin trong viên giảm theo thứ tự 26% và 7% khi dùng cùng thức ăn. Sự hấp thu của metformin hydroclorid cũng bị chậm, được phản ánh bởi T_{max} (2,0 đến 4,0 giờ) khi dùng cùng thức ăn. Những thay đổi về C_{max} và AUC cũng như vậy, nhưng thấp hơn khi metformin hydroclorid dùng đơn độc cùng thức ăn. Tác dụng của thức ăn lên dược động học của cả hai thành phần vildagliptin và thành phần metformin hydroclorid trong viên tương tự như dược động học của vildagliptin và metformin hydroclorid khi dùng đơn độc cùng thức ăn.

Vildagliptin:

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 sự chậm lại về thời gian đạt đến nồng độ đỉnh trong huyết tương đến 2,5 giờ. Không có sự thay đổi về mức độ hấp thu và thức ăn không làm thay đổi về mức độ hấp thu và thức ăn không làm thay đổi mức tiếp xúc toàn bộ (AUC).

Metformin hydroclorid:

Sinh khả dụng tuyệt đối của viên nén metformin hydroclorid 500 mg khi bụng đói khoảng 50 - 60%. Những nghiên cứu dùng viên nén metformin hydroclorid liều đơn 500 - 1500 mg, và 850 - 2550 mg, cho thấy lượng thuốc hấp thu không tăng tỷ lệ theo liều thuốc, điều này do giảm hấp thu hơn là do thay đổi khả năng đào thải thuốc. Thức ăn làm giảm mức độ và làm chậm tốc độ hấp thu metformin một chút, được biểu thị qua nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương giảm gần 40% (C_{max}), diện tích dưới đường cong biểu thị nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian (AUC) giảm 25% và thời gian để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max}) phải kéo dài thêm 35 phút sau khi dùng viên metformin 850 mg duy nhất trong ngày cùng với thức ăn, so với dùng thuốc cùng hàm lượng trong lúc đói. Ý nghĩa lâm sàng của những trị số suy giảm này chưa được biết rõ.

Phân bố:

Vildagliptin:

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

Metformin hydroclorid:

Thể tích phân bố biểu kiến của metformin sau khi uống liều duy nhất metformin hydroclorid viên 850 mg xấp xỉ 654 ± 358 lít. Metformin liên kết với protein không đáng kể, trái lại sulfonylure lại có tỷ lệ liên kết protein là hơn 90%. Việc metformin ly tách khỏi hồng cầu chủ yếu phụ thuộc vào thời gian. Khi uống viên metformin hydroclorid theo liều và chế độ phân liều thường dùng trên lâm sàng, nồng độ metformin huyết tương ở trạng thái bền vững đạt được trong 24 - 48 giờ và thường < 1 mcg/ml. Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, nồng độ metformin tối đa trong huyết tương không vượt quá 5 mcg/ml, ngay cả khi dùng liều tối đa.

Chuyển hóa:

Vildagliptin:

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 enzim cytochrom P450 ở bất kì mức độ nào có thể định lượng được. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy vildagliptin không ức chế hoặc không gây cảm ứng các enzim cytochrom P450.

Metformin hydroclorid:

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

Bài tiết và thải trừ:

Vildagliptin:

Sau khi uống [^{14}C]-vildagliptin, khoảng 85% liều dùng được bài tiết vào nước tiểu và 15% liều dùng được tìm thấy ở phân. Vildagliptin dưới dạng không đổi được 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 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.

Metformin hydroclorid:

Các nghiên cứu tiêm tĩnh mạch liều duy nhất cho người bình thường cho thấy metformin hydroclorid được bài tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu và không trải qua sự chuyển hóa ở gan (không có chất chuyển hóa nào ở người được xác định) cũng không bài tiết qua mật. Độ thanh thải thận cao hơn khoảng 3,5 lần so với độ thanh thải creatinin, cho thấy sự bài tiết ở ống thận trong vòng 24 giờ đầu, với thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 6,2 giờ. Trong máu, thời gian bán thải khoảng 17,6 giờ, cho thấy khối hồng cầu có thể là một khoang phân bố.

Sự tuyến tính:

Vildagliptin hấp thu nhanh với sinh khả dụng tuyệt đối 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) tăng theo tỉ lệ xấp xỉ với liều dùng trong phạm vi liều điều trị.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Giới tính:

Vildagliptin:

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

Metformin hydroclorid:

Các thông số được động học của metformin hydroclorid không khác nhau có ý nghĩa giữa người bình thường và bệnh nhân bị đái tháo đường type 2 khi phân tích theo giới tính (nam = 19, nữ = 16). Tương tự, trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, tác dụng chống tăng đường huyết của metformin hydroclorid là tương đương ở nam và ở nữ.

Béo phì:

Vildagliptin:

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

Suy gan:

Vildagliptin:

Ảnh hưởng của suy chức năng gan trên được động học của vildagliptin đã được nghiên cứu trên những bệnh nhân 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 (100mg) sau một liều duy nhất ở người bị suy gan nhẹ và trung bình giảm (theo thứ tự giảm 20% và 8%), 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 giảm chức năng gan và sự thay đổi về mức tiếp xúc với vildagliptin.

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

Metformin hydroclorid:

Chưa có nghiên cứu được tiến hành về được động học của metformin hydroclorid ở người bị suy gan.

Suy thận:

Vildagliptin:

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 ở các bệnh nhân suy thận nặng.

Vildagliptin được loại bỏ bằng cách thẩm tách máu ở mức độ hạn chế (3% trong một lần thẩm tách máu kéo dài 3-4 giờ, bắt đầu sau 4 giờ kể từ khi dùng thuốc).

Metformin hydroclorid:

Ở bệnh nhân chức năng thận giảm (dựa vào độ thanh thải creatinin), thời gian bán thải trong máu và trong huyết tương của metformin hydroclorid kéo dài và độ thanh thải thận giảm tỷ lệ với sự giảm về độ thanh thải creatinin.

Người cao tuổi (từ 65 tuổi trở lên):

Vildagliptin:

Ở những người cao tuổi khỏe mạnh (≥ 70 tuổi), mức tiếp xúc 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.

Metformin hydroclorid:

Dữ liệu còn hạn chế từ các nghiên cứu dược động học đối chứng của metformin hydroclorid trên người cao tuổi khỏe mạnh cho thấy độ thanh thải toàn phần trong huyết tương của metformin hydroclorid giảm, thời gian bán thải kéo dài và C_{max} tăng so với người trẻ tuổi khỏe mạnh. Từ những dữ liệu này, dường như là sự thay đổi về dược động học của metformin hydroclorid theo tuổi tác chủ yếu là do thay đổi chức năng thận.

Không nên khởi đầu điều trị viên **Tabiliptin** cho bệnh nhân ≥ 80 tuổi trừ khi số đo độ thanh thải creatinin cho thấy chức năng thận không bị giảm.

Trẻ em (dưới 18 tuổi):

Chưa có dữ liệu về dược động học.

Chủng tộc:

Vildagliptin:

Không có bằng chứng là chủng tộc khác nhau lại có ảnh hưởng đến dược động học của vildagliptin.

Metformin hydroclorid:

Chưa tiến hành những nghiên cứu về các thông số dược động học của metformin hydroclorid theo chủng tộc. Trong những nghiên cứu lâm sàng có đối chứng của metformin hydroclorid ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, tác dụng chống tăng đường huyết như nhau ở người da trắng ($n = 249$), người da đen ($n = 51$) và người thuộc nhóm Latin như Tây Ban Nha và Bồ Đào Nha ($n = 24$).

16. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 6 vỉ nhôm/nhôm x 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

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

Bảo quản: Nơi khô, dưới 30°C .

Hạn dùng: 18 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

Sản xuất tại:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM PHARBACO THÁI BÌNH

Địa chỉ: Lô CN01 – Cụm công nghiệp An Ninh, xã Tiên Hải, tỉnh Hưng Yên.

Được chuyển giao công nghệ từ:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG I – PHARBACO

Địa chỉ: Số 160 phố Tôn Đức Thắng, phường Ô Chợ Dừa, thành phố Hà Nội.