

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.
CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ.
ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

- 1. Thành phần:** Mỗi viên nén chứa
Hoạt chất: Vildagliptin 50 mg
Tà dược: Vừa đủ 1 viên
(Lactose, Microcrystalline cellulose 102, Natri starch glycolate, Magnesi stearate)
2. Dạng bào chế: Viên nén
Mô tả sản phẩm: Viên nén hình tròn, màu trắng, hai mặt trơn, cạnh và thành viên lành lặn.
3. Chỉ định điều trị:
Vanadia được chỉ định điều trị đái tháo đường type 2 ở người lớn:
✓ ***Đơn trị liệu:*** Ở những bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ chỉ bằng chế độ ăn và tập luyện và với những trường hợp chống chỉ định hoặc không dung nạp metformin.
✓ ***Trong phối hợp hai loại thuốc:***
- Với *metformin*: Trường hợp bệnh nhân không đáp ứng với liều tối đa metformin.
- Với *sulfonylurea (SU)*: Trường hợp bệnh nhân không đáp ứng với liều tối đa SU và không sử dụng được metformin do chống chỉ định hoặc không dung nạp.
- Với một *thiazolidinedione (TZD)*: Trường hợp TZD đơn trị không mang lại hiệu quả điều trị hoặc việc sử dụng thiazolidinedione không chống chỉ định.
✓ ***Trong phối hợp ba loại thuốc:*** Với một sulfonylurea và metformin khi chế độ ăn, luyện tập và điều trị bằng hai 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 metformin) khi chế độ ăn, luyện tập và liều insulin ổn định không đem lại sự kiểm soát đường huyết đầy đủ.

4. Cách dùng - Liều dùng:

Liều dùng:

Người lớn

- Trong đơn trị liệu và trong điều trị phối hợp với metformin, với thiazolidinedione, với metformin và sulfonylurea, hoặc kết hợp với insulin (có hoặc không có metformin), liều được khuyến cáo của vildagliptin hàng ngày là 100 mg (2 viên). Uống vào buổi sáng và tối, mỗi lần 50 mg (1 viên).
- Trong điều trị phối hợp với hai loại thuốc có sulfonylurea, liều được khuyến cáo của vildagliptin là 50 mg (1 viên) x 1 lần/ngày, uống vào buổi sáng. Ở nhóm bệnh nhân này, vildagliptin 100 mg/ngày không hiệu quả hơn vildagliptin 50 mg x 1 lần/ngày.
- Trong điều trị phối hợp với sulfonylurea, có thể xem xét liều sulfonylurea thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết.
- Liều lớn hơn 100 mg không được khuyến cáo.
- Nếu bỏ lỡ một liều vildagliptin, nên uống ngay khi nhớ. Không nên dùng liều gấp đôi trong cùng một ngày.
- An toàn và hiệu quả của vildagliptin trong phối hợp vildagliptin với metformin và một TZD chưa được thiết lập.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Người cao tuổi (> 65 tuổi): Không cần điều chỉnh liều trên bệnh nhân cao tuổi.

Suy thận: Không cần điều chỉnh liều Vanadia ở bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinine ≥ 50 ml/phút). Ở bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), liều Vanadia được khuyến cáo là 50 mg (1 viên) x 1 lần/ngày.

Suy gan: Không dùng Vanadia cho bệnh nhân suy gan, kể cả bệnh nhân có ALT hoặc AST trước điều trị > 3 lần giới hạn trên của mức bình thường.

Trẻ em: Vanadia chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân trẻ em và thanh thiếu niên (< 18 tuổi), do đó không dùng Vanadia cho những bệnh nhân này.

Cách dùng: Thuốc dùng đường uống. Có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

5. Chống chỉ định: Quá mẫn với vildagliptin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Tổng quát: Vildagliptin không được chỉ định thay thế insulin trên bệnh nhân cần insulin. Không được dùng vildagliptin cho bệnh nhân đái tháo đường type 1 hoặc để điều trị nhiễm toan ceton do đái tháo đường.

Suy thận: Kinh nghiệm sử dụng còn hạn chế trên bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) đang thẩm phân máu. Cần thận trọng khi dùng Vanadia ở những bệnh nhân này.

Suy gan: Không dùng Vanadia cho bệnh nhân suy gan, kể cả bệnh nhân có ALT hoặc AST trước điều trị > 3 lần giới hạn trên của mức bình thường.

Theo dõi men gan:

- Một số hiếm trường hợp bị 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 xét nghiệm chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị bằng Vanadia để xác định chỉ số xét nghiệm ban đầu và theo dõi các xét nghiệm chức năng gan trong khi điều trị, 3 tháng một lần trong năm đầu và định kỳ sau đó. Nếu transaminase tăng, cần đánh giá thêm 1 chỉ số xét nghiệm chức năng gan nữa để khẳng định và định kỳ đánh giá lại các xét nghiệm chức năng gan cho tới khi các xét nghiệm này trở về bình thường. Ngừng điều trị bằng Vanadia nếu AST hoặc ALT tăng gấp 3 lần giới hạn trên của mức bình thường và kéo dài.
- Ngừng dùng Vanadia nếu bệnh nhân bị vàng da hoặc có các biểu hiện khác cho thấy rối loạn chức năng gan.
- Sau khi ngừng điều trị bằng Vanadia 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 ảnh hưởng đến chức năng thất trái hoặc làm nặng thêm tình trạng suy tim sung huyết (CHF) trước đó, so với giả được. Kinh nghiệm lâm sàng trên những bệnh nhân có suy tim độ III theo NYHA được điều trị với vildagliptin còn hạn chế và kết quả là không kết luận được.
- Không có kinh nghiệm về việc sử dụng vildagliptin trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân suy tim độ IV (theo NYHA) và do đó không sử dụng Vanadia ở những bệnh nhân này.

Rối loạn da:

- Tổn thương da, bao gồm phỏng rộp và loét đã được báo cáo ở các chi của khi trong các nghiên cứu độc học phi lâm sàng. Mặc dù không quan sát thấy các tổn thương da với tỷ lệ tăng trong các thử nghiệm lâm sàng, kinh nghiệm còn hạn chế ở bệnh nhân bị biến chứng về da do đái tháo đường.
- Đã có báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về tổn thương da dạng bóng nước và tróc vảy. Do đó, cần lưu ý theo dõi các rối loạn về da, như phỏng rộp hoặc loét trong việc chăm sóc định kỳ cho bệnh nhân đái tháo đường.

Viêm tụy cấp: Sử dụng vildagliptin làm tăng nguy cơ viêm tụy cấp. Bệnh nhân cần được thông báo về các triệu chứng đặc trưng của viêm tụy cấp.

Nếu nghi ngờ viêm tụy, nên ngưng vildagliptin; nếu xác định là viêm tụy cấp, không nên sử dụng lại vildagliptin. Cần thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử bệnh viêm tụy.

Hạ đường huyết: Các thuốc sulfonylurea có thể gây hạ đường huyết. Bệnh nhân dùng vildagliptin kết hợp với sulfonylurea có thể có nguy cơ hạ đường huyết. Vì vậy, cần giảm liều của sulfonylurea để giảm nguy cơ hạ đường huyết.

Thông tin về tá dược:

Vanadia có chứa lactose. Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose - galactose không nên dùng thuốc này.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Chưa biết liệu vildagliptin có bài tiết trong sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên động vật đã ghi nhận vildagliptin bài tiết vào trong sữa. Vildagliptin không nên sử dụng trong thời gian cho con bú.

Khả năng sinh sản:

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

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

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Vì vậy những bệnh nhân có thể bị chóng mặt khi dùng thuốc nên tránh lái xe hoặc vận hành máy móc.

9. Tương tác và tương kỵ của thuốc:

9.1. Tương tác thuốc:

- Vildagliptin ít có khả năng tương tác với các thuốc dùng kết hợp. 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.
- Kết hợp với pioglitazone, metformin và glyburide: Kết quả từ các nghiên cứu được tiến hành với các thuốc này cho thấy không có tương tác được động học có liên quan lâm sàng.
- Kết hợp với digoxin, warfarin: Các nghiên cứu lâm sàng được thực hiện với các đối tượng khỏe mạnh đã cho thấy không có tương tác được động học có ý nghĩa. Tuy nhiên, điều này chưa được thiết lập trên các đối tượng mục tiêu.
- Kết hợp với amlodipin, ramipril, valsartan, simvastatin: Nghiên cứu tương tác thuốc - thuốc ở các đối tượng khỏe mạnh đã được tiến hành với amlodipin, ramipril, valsartan và simvastatin. Trong những nghiên cứu này, không có tương tác được động học nào có ý nghĩa lâm sàng được quan sát thấy khi phối hợp với vildagliptin.
- Kết hợp với thuốc ức chế men chuyển: Tăng nguy cơ phù mạch khi sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển.
- Cũng như các sản phẩm thuốc trị đái tháo đường dạng uống khác, tác dụng hạ đường huyết của vildagliptin giảm bởi một số hoạt chất, bao gồm thiazide, corticosteroid, các sản phẩm tuyến giáp và thuốc kích thích giao cảm.

9.2. Tương kỵ của thuốc: Không áp dụng do chưa 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 (ADR):

Bảng danh sách các ADR: Các ADR đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng vildagliptin trong các nghiên cứu mù đôi dưới dạng đơn trị liệu và điều trị phối hợp được liệt kê dưới đây, đối với mỗi chỉ định, theo nhóm hệ cơ quan và tần suất tuyệt đối. Các tần suất được quy ước là: rất thường gặp (≥ 1/10); thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10); ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100); hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000); rất hiếm gặp (< 1/10.000), chưa biết (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 sau là 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):

<i>Chuyển hóa và dinh dưỡng</i>	
Thường gặp	Hạ đường huyết
<i>Hệ thần kinh</i>	
Thường gặp	Run, nhức đầu, chóng mặt
Ít gặp	Mệt mỏi
<i>Tiêu hóa</i>	
Thường gặp	Buồn nôn

Mô tả các phản ứng phụ chọn lọc:

- Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng phối hợp vildagliptin 100 mg/ngày + metformin, không ghi nhận bệnh nhân phải ngừng thuốc do ADR ở nhóm điều trị bằng vildagliptin 100 mg/ngày + metformin hoặc giả được + 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 được + metformin (0,4%). Không có các trường hợp hạ đường huyết nặng được báo cáo ở nhóm bệnh nhân dùng vildagliptin.
- Trong các thử nghiệm lâm sàng, cân nặng không thay đổi so với ban đầu khi dùng vildagliptin 100 mg/ngày cộng với metformin (+ 0,2 kg đối với vildagliptin và - 1,0 kg đối với giả được).
- Các thử nghiệm lâm sàng trong thời gian 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 dùng vildagliptin phối hợp với metformin.

Phối hợp với một sulfonylurea: Bảng sau là các phản phụ đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg phối hợp với một sulfonylurea trong các nghiên cứu mù đôi (N = 170).

<i>Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng</i>	
Rất hiếm gặp	Viêm mũi họng
<i>Chuyển hóa dinh dưỡng</i>	
Thường gặp	Hạ đường huyết
<i>Hệ thần kinh</i>	
Thường gặp	Run, chóng mặt, suy nhược
<i>Tiêu hóa</i>	
Ít gặp	Táo bón

Mô tả các phản ứng phụ chọn lọc:

- Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng phối hợp vildagliptin 50 mg + sulfonylurea, tỷ lệ chung về ngừng thuốc do phản ứng bất lợi là 0,6% ở nhóm điều trị bằng vildagliptin 50 mg + sulfonylurea so với 0% ở nhóm dùng giả được + sulfonylurea.
- Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ hạ đường huyết ở nhóm dùng vildagliptin 50 mg, 1 lần/ngày cộng với glimepiride là 1,2% so với 0,6% ở nhóm dùng giả được + glimepiride. 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 + glimepiride (- 0,1 kg đối với vildagliptin và - 0,4 kg đối với giả được).

Phối hợp với một thiazolidinedione: Bảng sau là các phản ứng phụ đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng vildagliptin 100 mg/ngày phối hợp với một thiazolidinedione trong các nghiên cứu mù đôi (N = 158).

<i>Chuyển hóa và dinh dưỡng</i>	
Thường gặp	Tăng cân
Ít gặp	Hạ đường huyết
<i>Hệ thần kinh</i>	
Ít gặp	Nhức đầu, suy nhược
<i>Mạch máu</i>	
Thường gặp	Phù ngoại biên

Mô tả các phản ứng phụ chọn lọc:

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

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

- Trong nghiên cứu kết hợp với pioglitazone, cân nặng tăng với nhóm dùng giả được là 1,4 kg và dùng vildagliptin 100 mg/ngày là 2,7 kg.

- Tỷ lệ phù ngoại biên khi dùng vildagliptin 100 mg/ngày kết hợp với liều tối đa của pioglitazone (45 mg, 1 lần/ngày) là 7% so với 2,5% đối với pioglitazone đơn trị.

Đơn trị liệu: Bảng sau là các phản ứng phụ 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).

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

Mô tả các phản ứng phụ 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 đôi với bệnh nhân được điều trị bằng vildagliptin với liều 100 mg/ngày (0,3%) so với giả được (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, tỷ lệ 0,4% bệnh nhân (7 trong số 1.855) được điều trị bằng vildagliptin 100mg/ngày so với 0,2% bệnh nhân (2 trong số 1.082) ở nhóm được điều trị bằng một thuốc so sánh hoặc giả được 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 được).

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

Phối hợp với metformin và một sulfonyleurea: Bảng sau là các phản ứng phụ đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày phối hợp với metformin và một sulfonyleurea (N = 157).

<i>Chuyển hóa và dinh dưỡng</i>	
Thường gặp	Hạ đường huyết
<i>Hệ thần kinh</i>	
Thường gặp	Chóng mặt, run
<i>Da và mô dưới da</i>	
Thường gặp	Tăng tiết mồ hôi
<i>Toàn thân và tại chỗ</i>	
Thường gặp	Suy nhược

Mô tả các phản ứng phụ chọn lọc:

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

- Tỷ lệ hạ đường huyết 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 được + metformin + glimepiride). Một trường hợp hạ đường huyết nặng đã được báo cáo ở nhóm dùng vildagliptin.

- Vào cuối nghiên cứu, cân nặng của bệnh nhân không ảnh hưởng đáng kể (+0,6 kg ở nhóm dùng vildagliptin và -0,1 kg ở nhóm dùng giả được).

Phối hợp với insulin: Bảng sau là các phản ứng phụ 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).

<i>Chuyển hóa và dinh dưỡng</i>	
Thường gặp	Giảm glucose huyết
<i>Hệ thần kinh</i>	
Thường gặp	Nhức đầu, ớn lạnh
<i>Tiêu hóa</i>	
Thường gặp	Buồn nôn, bệnh trào ngược dạ dày – thực quản
Ít gặp	Tiêu chảy, đầy hơi

Mô tả các phản ứng phụ 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 được.

- 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 được). Hai bệnh nhân báo cáo có phản ứng hạ đường huyết nặng ở nhóm dùng vildagliptin và 6 bệnh nhân ở nhóm dùng giả được.

- Vào cuối nghiên cứu, cân nặng của bệnh nhân không ảnh hưởng đáng kể (thay đổi + 0,6 kg so với ban đầu ở nhóm dùng vildagliptin và không thay đổi cân nặng ở nhóm dùng giả được).

Báo cáo sau lưu hành thuốc:

Bảng sau là các phản ứng phụ được báo cáo từ kinh nghiệm sau khi lưu hành thuốc:

<i>Rối loạn tiêu hóa</i>	
Không rõ	Viêm tụy
<i>Rối loạn gan mật</i>	
Không rõ	Viêm gan (hồi phục khi ngưng thuốc)
<i>Da và mô dưới da</i>	
Không rõ	Mề đay Các loại tổn thương da có bóng nước và tróc vảy

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:

Thông tin về quá liều của vildagliptin còn nhiều hạn chế.

Triệu chứng: Triệu chứng có khả năng xảy ra do quá liều được lấy từ nghiên cứu về khả năng dung nạp liều tăng dần ở những người khỏe mạnh, sử dụng vildagliptin trong 10 ngày liên tiếp. Với 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 lipase thoáng qua. Với 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 chân, kèm theo dị cảm ở 2 trường hợp. Tất cả các triệu chứng và bất thường về xét nghiệm mất đi sau khi ngừng thuốc nghiên cứu.

Xử trí: Trong trường hợp quá liều, nên áp dụng các biện pháp hỗ trợ. 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.

12. Đặc tính dược lực học:

Nhóm được lý: Nhóm thuốc dùng cho bệnh đái tháo đường, chất ức chế dipeptidyl-peptidase-4 (DPP - 4).

Mã ATC: A10BH02.

Cơ chế tác dụng:

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

Sự ức chế nhanh chóng và hoàn toàn DPP - 4 của vildagliptin làm tăng nồng độ các hormone incretin GLP - 1 (glucagon - like peptide 1) và GIP (glucose - dependent insulinotropic polypeptide) nội sinh lúc đói và sau bữa ăn.

Dược lực học:

Bằng cách làm tăng nồng độ nội sinh của các hormone incretin này, vildagliptin làm tăng tính nhạy cảm của tế bào beta đối với glucose, cải thiện sự bài 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 chi điểm chức năng của tế bào beta, bao gồm chỉ số HOMA-β, tỉ số proinsulin/insulin và đánh giá đáp ứng của tế bào beta từ xét nghiệm dung nạp bữa ăn với mẫu máu lấy thường xuyên. Ở những người không bị đái tháo đường (đường huyết bình thường), vildagliptin không kích thích tiết insulin hoặc 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 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.

13. Các đặc tính về dược động học:

Hấp thu: Sau khi uống lúc đói, vildagliptin được hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 1,7 giờ. Thức ăn làm tăng T_{max} lên 2,5 giờ nhưng không ảnh hưởng tới tổng lượng thuốc hấp thu vào máu (AUC). Uống cùng với thức ăn làm giảm C_{max} (19%). Tuy nhiên, ảnh hưởng này không đáng kể trên lâm sàng nên thuốc có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn. Sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc là 85%.

Phân bố: Vildagliptin gắn kết kém với protein huyết tương (9,3%) và phân bố bằng nhau giữa huyết tương và hồng cầu. Thể tích phân bố trung bình của vildagliptin ở trạng thái ổn định sau khi tiêm tĩnh mạch (V_d) là 71 lít, cho thấy 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 glucuronide (BQS867) và các sản phẩm thủy phân nhóm amid (4% liều dùng). Dữ liệu *in vitro* trên microsome takena của người cho thấy thận có thể là một trong những cơ quan chính góp phần vào quá trình thủy phân vildagliptin thành chất chuyển hóa không hoạt động chính của nó, LAY151. DPP - 4 đóng góp một phần vào sự thủy phân của vildagliptin như đã được chứng minh trong một nghiên cứu *in vivo* dùng chuột cống thiếu hụt DPP - 4. Vildagliptin không bị chuyển hóa bởi các enzym CYP450 ở nồng độ có thể định lượng được. Do đó, chuyển hoá của vildagliptin không bị ảnh hưởng với các thuốc ức chế và/hoặc cảm ứng CYP 450. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy là vildagliptin không ức chế hoặc gây cảm ứng các enzyme CYP 450. Vildagliptin không ảnh hưởng đến độ thanh thải chuyển hoá của các thuốc dùng đồng thời được chuyển hóa bởi CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP2D6, CYP 2E1 hoặc CYP 3A4/5.

Thải trừ: Sau khi uống [¹⁴C]-vildagliptin, khoảng 85% liều dùng được bài tiết vào nước tiểu và 15% được tìm thấy ở phân. Vildagliptin bài tiết qua thận dạng không biến đổi 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.

Sự tuyến tính: 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.

Được động học trên các đối tượng đặc biệt:

Giới tính: Không có sự khác nhau về dược động học của vildagliptin giữa các đối tượng nam và nữ ở tất cả độ tuổi và chỉ số khối cơ thể (BMI). Sự ức chế DPP - 4 của vildagliptin không bị ảnh hưởng bởi giới tính.

Người cao tuổi: Ở những người cao tuổi khỏe mạnh (≥ 70 tuổi), nồng độ thuốc trong máu của vildagliptin (100 mg x 1 lần/ngày) tăng 32% và 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 bởi tuổi.

Suy gan: Người ta đã nghiên cứu ảnh hưởng của chức năng gan tới dược động học của vildagliptin với 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. Nồng độ của vildagliptin (100 mg) trong máu sau khi uống một liều duy nhất ở người bị suy gan nhẹ và trung bình giảm (tương ứng 20% và 8%), trong khi nồng độ vildagliptin trong máu ở người bị suy gan nặng tăng 22%. Sự sai khác tối đa (tăng hoặc giảm) về nồng độ của vildagliptin trong máu khoảng 30% nhưng không được xem là có ý nghĩa lâm sàng. Không có mối tương quan giữa mức độ nghiêm trọng của bệnh gan và nồng độ thuốc trong máu của vildagliptin.

Suy thận:

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

AUC của vildagliptin tăng trung bình 1,4; 1,7 và 2 lần ở các bệnh nhân suy thận nhẹ, vừa và nặng theo thứ tự, so với người bình thường. AUC các chất chuyển hóa LAY151 và BQS867 tăng trung bình khoảng 1,5; 3 và 7 lần ở các bệnh nhân suy thận nhẹ, vừa và nặng theo thứ tự. Dữ liệu hạn chế ở các bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) cho thấy nồng độ thuốc trong máu của vildagliptin tương tự như ở các bệnh nhân suy thận nặng. Nồng độ LAY151 ở các bệnh nhân ESRD cao hơn khoảng 2 - 3 lần so với bệnh nhân suy thận nặng.

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

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

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

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: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

16. Tên—Địa chỉ cơ sở sản xuất :

Công ty TNHH DRP INTER

Lô E88, Đường số 19A, Khu công nghiệp Hiệp Phước - Xã Hiệp Phước,

Huyện Nhà Bè, Tp. Hồ Chí Minh.