

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

VILASON-50

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC: Mỗi viên nén chứa:

Thành phần được chất: Vildagliptin 50 mg

Thành phần tá dược: Lactose khan, Natri starch glycolate, Microcrystalline cellulose (Avicel pH-112), magnesi stearat.

2. DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén

Mô tả sản phẩm: Viên nén có màu trắng đến trắng nhạt, hình tròn, dẹt, có vát cạnh, hai mặt nhẵn.

3. CHỈ ĐỊNH:

Vilason-50 được chỉ định như 1 chất hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng và luyện tập để điều trị bệnh đái tháo đường type 2 (T2DM) ở người lớn.

Đơn trị liệu: Dùng cho bệnh nhân không thể sử dụng metformin do có những chống chỉ định hoặc không dung nạp.

Điều trị kết hợp: Kết hợp với các thuốc khác để điều trị bệnh đái tháo đường, bao gồm cả insulin; khi những sản phẩm này không mang lại hiệu quả kiểm soát đường huyết đầy đủ.

4. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG:

Liều dùng:

Người lớn

- Trong đơn trị liệu và trong điều trị phối hợp với metformin, thiazolidinedion, với một metformin và một sulphonylurea hoặc với insulin (có hoặc không có Metformin), liều được khuyến cáo của vildagliptin là 100 mg mỗi ngày, chia thành hai liều 50 mg, uống vào buổi sáng và buổi tối.
- Khi được sử dụng kết hợp kép với sulphonylurea, liều khuyến cáo của vildagliptin là 50 mg, ngày/lần vào buổi sáng. Ở nhóm bệnh nhân này, vildagliptin 100 mg/ngày không hiệu quả hơn vildagliptin 50 mg/lần/ngày.
- Khi được sử dụng kết hợp với sulphonylurea, có thể xem xét liều sulphonylurea thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết.
- Liều cao hơn 100 mg không được khuyến khích.
- Liều 50 mg nên được uống một lần một ngày vào buổi sáng. Liều 100 mg nên được chia thành 2 liều 50mg, uống vào buổi sáng và buổi tối.
- Nếu bỏ lỡ một liều Vilason-50, cần uống ngay khi bệnh nhân nhớ ra. Không nên uống một liều gấp đôi trong cùng một ngày.

Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của vildagliptin trong liệu pháp kết hợp 3 với metformin và thiazolidinedion.

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin ≥ 50 ml/phút). Ở bệnh nhân suy thận vừa hoặc nặng hoặc bệnh thận mạn giai đoạn cuối (End stage renal disease - ESRD), liều khuyến cáo của Vilason-50 là 50 mg x 1 lần/ngày.

Bệnh nhân suy gan

Vilason-50 không được sử dụng cho bệnh nhân suy gan, bao gồm cả bệnh nhân có alanin aminotransferase (ALT) hoặc aspartate aminotransferase (AST) trước điều trị > 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN).

Bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi): Không cần điều chỉnh liều.

Bệnh nhi: Vilason-50 không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em và thanh thiếu niên (<18 tuổi). Tính an toàn và hiệu quả của Vilason-50 ở trẻ em và thanh thiếu niên (<18 tuổi) chưa được xác định.

Cách dùng:

- Dùng đường uống. Vilason-50 có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.
- Liều 50 mg nên được uống một lần một ngày vào buổi sáng. Liều 100 mg nên được chia thành 2 liều 50mg, uống vào buổi sáng và buổi tối.
- Nếu bỏ lỡ một liều Vilason-50, cần uống ngay khi bệnh nhân nhớ ra. Không nên uống một liều gấp đôi trong cùng một ngày.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với Vildagliptin hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Chung: Vilason-50 không thể thay thế cho insulin ở những bệnh nhân cần insulin. Vilason-50 không nên được sử dụng cho bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1 hoặc để điều trị nhiễm toan ceton do đái tháo đường.

Suy thận: Có ít kinh nghiệm ở bệnh nhân bị thận mãn giai đoạn cuối đang chạy thận nhân tạo. Do đó nên sử dụng Vilason-50 một cách thận trọng cho những bệnh nhân này.

Suy gan: Vilason-50 không được dùng 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

- Các trường hợp hiếm gặp về rối loạn chức năng gan (bao gồm cả viêm gan) đã được báo cáo. Trong những trường hợp này, bệnh nhân nhìn chung không có triệu chứng, không có di chứng lâm sàng và kết quả xét nghiệm chức năng gan trở lại bình thường sau khi ngừng điều trị. Các xét nghiệm chức năng gan nên được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị bằng Vilason-50. Chức năng gan nên được theo dõi trong khi điều trị với Vilason-50 cách nhau 3 tháng trong năm đầu tiên và định kỳ sau đó. Những bệnh nhân tăng nồng độ transaminase nên được theo dõi bằng đánh giá chức năng gan lần 2 để xác nhận kết quả và được theo dõi sau đó bằng các xét nghiệm chức năng gan thường xuyên cho đến khi các trị số bất thường trở lại bình thường. Nếu AST hoặc ALT tăng gấp 3 lần giới hạn trên của mức bình thường hoặc cao hơn và kéo dài, nên ngừng điều trị bằng Vilason-50.
- Bệnh nhân bị vàng da hoặc có các biểu hiện cho thấy rối loạn chức năng gan nên ngừng sử dụng Vilason-50. Sau khi ngừng điều trị và các xét nghiệm chức năng gan trở lại bình thường, không nên bắt đầu lại điều trị với vildagliptin.

Suy tim

- Một thử nghiệm lâm sàng về vildagliptin ở bệnh nhân có phân độ suy tim độ I-III theo Hiệp hội Tim mạch New York (NYHA) cho thấy điều trị bằng vildagliptin không liên quan đến sự thay đổi chức năng thất trái hoặc làm trầm trọng thêm bệnh suy tim sung huyết (CHF) từ trước, so với giả dược. Kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân suy tim độ III theo NYHA được điều trị bằng vildagliptin vẫn còn hạn chế và có kết quả không kết luận được.
- Không có kinh nghiệm sử dụng vildagliptin trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân suy tim độ IV theo NYHA, do đó không khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân này.

Rối loạn da: Tổn thương da, bao gồm phỏng rộp và loét ở các chi của khi đã được báo cáo trong các nghiên cứu độc học phi lâm sàng. Mặc dù không quan sát thấy các tổn thương da với tỷ lệ gia tăng trong các thử nghiệm lâm sàng, nhưng kinh nghiệm ở những bệnh nhân bị biến chứng da do đái tháo đường còn hạn chế. Hơn nữa, đã có những báo cáo sau tiếp thị về các tổn thương da bóng nước và tróc vảy. Do đó, để phù hợp với việc chăm sóc định kỳ cho bệnh nhân đái tháo đường, nên theo dõi các rối loạn về da, chẳng hạn như phỏng rộp hoặc loét.

Viêm tụy cấp: Sử dụng vildagliptin có liên quan đến 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 ngừng sử dụng vildagliptin; nếu viêm tụy cấp được xác nhận, không nên bắt đầu lại vildagliptin. Cần thận trọng đối với những bệnh nhân có tiền sử viêm tụy cấp.



Hạ đường huyết: Sulphonylurea được biết là gây hạ đường huyết. Bệnh nhân dùng vildagliptin kết hợp với sulphonylurea có thể có nguy cơ hạ đường huyết. Do đó, có thể xem xét dùng một liều sulphonylurea thấp để giảm nguy cơ hạ đường huyết.

Tá dược

- Thuốc này có chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.
- Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên, nghĩa là về cơ bản là “không có natri”.

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

Phụ nữ có thai

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

Cho con bú

Chưa biết liệu vildagliptin có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy có sự bài tiết vildagliptin trong sữa. Vildagliptin không nên được sử dụng trong thời kỳ cho con bú.

Khả năng sinh sản

Không có nghiên cứu nào về tác động lên khả năng sinh sản của con người đối với vildagliptin.

8. ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

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

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc:

Vildagliptin có khả năng tương tác thấp với các sản phẩm thuốc dùng chung. Vì vildagliptin không phải là cơ chất của enzym cytochrom P (CYP) 450 và không ức chế hoặc cảm ứng enzym CYP 450, nên nó không có khả năng tương tác với các hoạt chất là cơ chất, chất ức chế hoặc chất cảm ứng của các enzym này.

Phối hợp với pioglitazone, metformin và glyburide

Kết quả từ các nghiên cứu được thực hiện với các thuốc chống đái tháo đường uống này cho thấy không có tương tác dược động học có liên quan về mặt lâm sàng.

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

Các nghiên cứu lâm sàng được thực hiện với các đối tượng khỏe mạnh không cho thấy có tương tác dược động học có liên quan về mặt lâm sàng. Tuy nhiên, điều này đã không được thiết lập tại nhóm đối tượng đích.

Phối hợp với amlodipine, ramipril, valsartan hoặc simvastatin

Các nghiên cứu được thực hiện với các đối tượng khỏe mạnh không cho thấy có tương tác dược động học có liên quan về mặt lâm sàng nào được quan sát thấy sau khi dùng đồng thời vildagliptin.

Phối hợp với thuốc ức chế men chuyển

- Có thể tăng nguy cơ phù mạch ở những bệnh nhân dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển.
- Cũng như các sản phẩm thuốc trị đái tháo đường uống khác, tác dụng hạ đường huyết của vildagliptin có thể bị giảm bởi một số hoạt chất, bao gồm thiazid, corticosteroid, các thuốc về tuyến giáp và thuốc kích thích thần kinh giao cảm.

Tương kỵ: Không áp dụng

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Dữ liệu an toàn thu được từ tổng số 3.784 bệnh nhân dùng vildagliptin với liều hàng ngày 50 mg (1 lần/ngày) hoặc 100 mg (50 mg 2 lần/ngày hoặc 100 mg 1 lần/ngày) trong các thử nghiệm có đối chứng kéo dài ít nhất 12 tuần. Trong số những bệnh nhân này, 2.264 bệnh nhân dùng vildagliptin đơn trị liệu và 1.520 bệnh nhân được dùng vildagliptin kết hợp với một thuốc khác. 2.682 bệnh nhân được điều trị bằng vildagliptin 100 mg/ngày (50 mg x 2 lần/ngày hoặc 100 mg x 1 lần/ngày) và 1.102 bệnh nhân được điều trị bằng vildagliptin 50 mg x 1 lần/ngày.



Phần lớn các phản ứng có hại trong các thử nghiệm này là nhẹ và thoáng qua, không cần ngừng điều trị. Không tìm thấy mối liên quan giữa các phản ứng có hại và tuổi tác, dân tộc, thời gian dùng thuốc hoặc liều lượng hàng ngày.

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

Các trường hợp phù mạch hiếm gặp đã được báo cáo về vildagliptin với tỷ lệ tương tự như nhóm đối chứng. Một tỷ lệ lớn hơn các trường hợp được báo cáo khi sử dụng vildagliptin kết hợp với thuốc ức chế men chuyển angiotensin (Thuốc ức chế ACE). Phần lớn các trường hợp ở mức độ nhẹ và thoáng qua khi điều trị liên tục bằng vildagliptin.

Bảng danh sách các phản ứng bất lợi

Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở những bệnh nhân dùng vildagliptin trong các nghiên cứu mù đôi dưới dạng đơn trị liệu và điều trị kết hợp được liệt kê dưới đây cho từng chỉ định theo nhóm cơ quan hệ thống và tần suất tuyệt đối. Tần suất được xác định là rất phổ biến ($\geq 1/10$), phổ biến ($\geq 1/100$ đến $<1/10$), không phổ biến ($\geq 1/1.000$ đến $<1/100$), hiếm ($\geq 1/10.000$ đến $<1/1.000$), rất hiếm ($<1/10.000$), không biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn). Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

▪ Kết hợp với metformin

Bảng 1 Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở những bệnh nhân dùng vildagliptin (100 mg/ngày) kết hợp với metformin trong các nghiên cứu mù đôi (N = 208)

Hệ cơ quan	Tần suất	Phản ứng
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Phổ biến	Hạ đường huyết
Rối loạn hệ thần kinh	Phổ biến	Run, Đau đầu, Chóng mặt
	Không phổ biến	Mệt mỏi
Rối loạn tiêu hóa	Phổ biến	Buồn nôn

Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc:

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

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ hạ đường huyết thường gặp ở bệnh nhân dùng vildagliptin 100 mg/ngày kết hợp với metformin (1%) và không phổ biến ở bệnh nhân dùng giả dược + metformin (0,4%). Không có trường hợp hạ đường huyết nghiêm trọng nào được báo cáo trong nhóm vildagliptin.

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

Các thử nghiệm lâm sàng kéo dài hơn 2 năm không cho thấy bất kỳ dấu hiệu thêm vào tính an toàn hoặc rủi ro không biết trước được khi vildagliptin được dùng hỗ trợ cho metformin.

▪ Kết hợp với sulphonylurea

Bảng 2 Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở những bệnh nhân dùng vildagliptin (50 mg) kết hợp với sulphonylurea trong các nghiên cứu mù đôi (N = 170)

Hệ cơ quan	Tần suất	Phản ứng
Nhiễm trùng và nhiễm độc	Rất hiếm	Viêm mũi họng
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Phổ biến	Hạ đường huyết
Rối loạn hệ thần kinh	Phổ biến	Run, Đau đầu, Chóng mặt, Suy nhược
Rối loạn tiêu hóa	Không phổ biến	Táo bón

Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc:

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với sự kết hợp vildagliptin 50 mg + sulphonylurea, tỷ lệ chung về ngừng thuốc do phản ứng bất lợi là 0,6% ở nhóm điều trị vildagliptin 50 mg + sulphonylurea so với 0% ở nhóm điều trị giả dược + sulphonylurea.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ hạ đường huyết khi dùng vildagliptin 50 mg x 1 lần/ngày + glimepiride là 1,2% so với 0,6% đối với giả dược + glimepiride. Không có trường hợp hạ đường huyết nghiêm trọng nào được báo cáo ở nhóm dùng vildagliptin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, cân nặng không thay đổi so với ban đầu khi vildagliptin 50 mg/ngày được thêm vào glimepiride (-0,1 kg và -0,4 kg đối với vildagliptin và giả dược, tương ứng).

▪ **Kết hợp với thiazolidinedione**

Bảng 3 Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở những bệnh nhân dùng vildagliptin (100 mg/ngày) kết hợp với thiazolidinedion trong các nghiên cứu mù đôi (N = 158)

Hệ cơ quan	Tần suất	Phản ứng
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Phổ biến	Tăng cân
	Không phổ biến	Hạ đường huyết
Rối loạn hệ thần kinh	Phổ biến	Đau đầu
	Không phổ biến	Suy nhược
Rối loạn mạch máu	Phổ biến	Phù ngoại vi

Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc

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

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ hạ đường huyết ít gặp ở bệnh nhân dùng vildagliptin + pioglitazone (0,6%) nhưng phổ biến ở bệnh nhân dùng giả dược + pioglitazone (1,9%). Không có trường hợp hạ đường huyết nghiêm trọng nào được báo cáo trong nhóm vildagliptin.

Trong nghiên cứu kết hợp với pioglitazone, trọng lượng tăng tuyệt đối khi dùng giả dược, vildagliptin 100 mg/ngày lần lượt là 1,4 và 2,7 kg.

Tỷ lệ phù ngoại vi khi vildagliptin 100 mg/ngày được thêm vào liều tối đa của pioglitazone nền (45 mg/lần/ngày) là 7,0%, so với 2,5% đối với pioglitazone nền đơn thuần.

▪ **Đơn trị liệu**

Bảng 4 Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở những bệnh nhân dùng vildagliptin (100 mg/ngày) dưới dạng đơn trị liệu trong các nghiên cứu mù đôi (N = 1,855)

Hệ cơ quan	Tần suất	Phản ứng
Nhiễm khuẩn và nhiễm độc	Rất hiếm	Nhiễm trùng đường hô hấp trên Viêm mũi họng
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Không phổ biến	Hạ đường huyết
Rối loạn hệ thần kinh	Phổ biến	Chóng mặt
	Không phổ biến	Đau đầu
Rối loạn mạch máu	Không phổ biến	Phù ngoại vi
Rối loạn tiêu hóa	Không phổ biến	Táo bón
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Không phổ biến	Đau khớp

Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc

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

Trong các nghiên cứu đơn trị liệu so sánh có đối chứng, hạ đường huyết là không phổ biến, được báo cáo ở 0,4% (7 trên 1,855) bệnh nhân được điều trị bằng vildagliptin 100 mg/ngày so với 0,2% (2 trong số 1,082)

bệnh nhân trong nhóm được điều trị bằng thuốc so sánh tích cực hoặc giả dược, với không có sự kiện nghiêm trọng hoặc nghiêm trọng được báo cáo.

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

Các thử nghiệm lâm sàng kéo dài đến 2 năm không cho thấy bất kỳ tín hiệu an toàn bổ sung hoặc rủi ro không lường trước được với đơn trị liệu vildagliptin.

▪ Kết hợp với metformin và sulphonylurea

Bảng 5 Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở những bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg x 2 lần/ngày kết hợp với metformin và sulphonylurea (N = 157)

Hệ cơ quan	Tần suất	Phản ứng
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Phổ biến	Hạ đường huyết
Rối loạn hệ thần kinh	Phổ biến	Chóng mặt, run
Rối loạn da và mô dưới da	Phổ biến	Tăng tiết mồ hôi
Các rối loạn chung và tình trạng dùng thuốc tại chỗ	Phổ biến	Suy nhược

Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc

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

Tỷ lệ hạ đường huyết thường gặp ở cả 2 nhóm điều trị (5,1% đối với nhóm vildagliptin + metformin + glimepiride so với 1,9% đối với nhóm giả dược + metformin + glimepiride). Một trường hợp hạ đường huyết nghiêm trọng đã được báo cáo trong nhóm dùng vildagliptin.

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

▪ Kết hợp với insulin

Bảng 6 Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở những bệnh nhân dùng vildagliptin (100 mg/ngày) kết hợp với insulin (có hoặc không có metformin) trong các nghiên cứu mù đôi (N = 371)

Hệ cơ quan	Tần suất	Phản ứng
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Phổ biến	Giảm lượng đường trong máu
Rối loạn hệ thần kinh	Phổ biến	Nhức đầu, ớn lạnh
Rối loạn tiêu hóa	Phổ biến	Buồn nôn, bệnh trào ngược dạ dày-thực quản
	Không phổ biến	Tiêu chảy, đầy hơi

Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc

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

Tỷ lệ hạ đường huyết tương tự nhau ở cả hai nhóm điều trị (14,0% ở nhóm vildagliptin so với 16,4% ở nhóm giả dược). Hai bệnh nhân báo cáo các biến cố hạ đường huyết nghiêm trọng trong nhóm vildagliptin và 6 bệnh nhân trong nhóm giả dược.

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

▪ Kinh nghiệm sau khi thuốc ra thị trường

Bảng 7 Các phản ứng có hại sau khi thuốc ra thị trường

Hệ cơ quan	Tần suất	Phản ứng
Rối loạn tiêu hóa	Không biết	Viêm tụy
Rối loạn gan mật	Không biết	Viêm gan (có thể hồi phục khi ngưng sử dụng thuốc). Các xét nghiệm chức năng gan bất thường (có thể hồi phục khi ngưng sử dụng thuốc)
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Không biết	Đau cơ

351397
CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
ĐƯỢC SÁNG LẬP VÀ PHÁT TRIỂN
A.T.P

Rối loạn da và mô dưới da	Không biết	Mày đay Tổn thương da bong tróc và bóng nước, bao gồm pemphigoid bóng nước
---------------------------	------------	---

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi cấp phép lưu hành sản phẩm thuốc là quan trọng. Nó cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích/rủi ro của sản phẩm thuốc. Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe được yêu cầu báo cáo bất kỳ phản ứng bất lợi nào bị nghi ngờ.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ LÝ:

Thông tin liên quan đến quá liều với vildagliptin còn hạn chế.

Triệu chứng

Thông tin về các triệu chứng có khả năng xảy ra quá liều được lấy từ một nghiên cứu về khả năng dung nạp liều tăng ở những người khỏe mạnh được dùng vildagliptin trong 10 ngày. Ở liều 400 mg, có 3 trường hợp đau cơ, và các trường hợp riêng lẻ bị dị cảm nhẹ và thoáng qua, sốt, phù và tăng nồng độ lipase thoáng qua. Ở mức 600 mg, 1 đối tượng bị phù nề bàn chân và bàn tay, đồng thời tăng nồng độ creatine phosphokinase (CPK), aspartate aminotransferase (AST), protein phản ứng C (CRP) và mức myoglobin. 3 đối tượng khác bị phù nề bàn chân, 2 trường hợp bị tê liệt. Tất cả các triệu chứng và các bất thường về xét nghiệm mất đi sau khi ngừng sử dụng sản phẩm thuốc nghiên cứu.

Xử lý

Trong trường hợp quá liều, nên xử trí hỗ trợ. Vildagliptin không thể được loại bỏ bằng thẩm tách máu. Tuy nhiên, chất chuyển hóa chính do thủy phân (LAY 151) có thể được loại bỏ bằng thẩm tách máu.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc dùng trong bệnh tiểu đường, chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4)

Mã ATC: A10BH02

Cơ chế hoạt động

Việc sử dụng vildagliptin dẫn đến sự ức chế nhanh chóng và hoàn toàn hoạt tính của DPP-4, dẫn đến tăng nồng độ nội sinh trong lúc đói và sau ăn của các hormone incretin GLP-1 (peptide giống glucagon 1) và GIP (polypeptide insulin phụ thuộc vào glucose).

Tác dụng dược lực học

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

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

Tỷ lệ insulin/ glucagon tăng cao trong quá trình tăng đường huyết do nồng độ hormone incretin tăng lên dẫn đến giảm sản xuất glucose ở gan lúc đói và sau ăn, dẫn đến giảm glycaemia.

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

Các nghiên cứu lâm sàng

Hơn 15.000 bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường type 2 đã tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng mù đôi, có đối chứng với giả dược hoặc hóa chất trị đái tháo đường trong thời gian điều trị hơn 2 năm. Trong những nghiên cứu này, vildagliptin được dùng cho hơn 9.000 bệnh nhân với liều hàng ngày 50 mg x 1 lần/ngày, 50 mg x 2 lần/ngày hoặc 100 mg x 1 lần/ngày. Hơn 5.000 bệnh nhân nam và hơn 4.000 bệnh nhân nữ được dùng vildagliptin 50 mg 1 lần/ngày hoặc 100 mg/ngày. Hơn 1.900 bệnh nhân (≥ 65 tuổi) dùng vildagliptin 50 mg x 1 lần/ngày hoặc 100 mg/ngày. Trong những thử nghiệm này, vildagliptin được sử dụng đơn trị liệu ở những bệnh nhân đái tháo đường type 2 chưa từng điều trị hoặc dùng kết hợp ở những bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ bằng các sản phẩm thuốc trị đái tháo đường khác.

4958-2
CÔNG TY
PHÂN
HÀNH
HỒ CHÍ MINH

Nhìn chung, vildagliptin cải thiện việc kiểm soát đường huyết khi được dùng đơn trị liệu hoặc khi được sử dụng kết hợp với metformin, sulphonylurea và thiazolidinedione, được đo bằng mức giảm HbA_{1c} có liên quan về mặt lâm sàng so với ban đầu tại điểm kết thúc nghiên cứu.

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

Trong một thử nghiệm mù đôi có đối chứng kéo dài 52 tuần, vildagliptin (50 mg x 2 lần/ngày) làm giảm -1% HbA_{1c} ban đầu so với -1,6% đối với metformin (được chỉnh liều đến 2 g/ngày) không có sự khác biệt về mặt thống kê. Bệnh nhân được điều trị bằng vildagliptin báo cáo tỷ lệ phản ứng có hại trên đường tiêu hóa thấp hơn đáng kể so với những bệnh nhân được điều trị bằng metformin.

Trong một thử nghiệm mù đôi có đối chứng kéo dài 24 tuần, vildagliptin (50 mg x 2 lần/ngày) được so sánh với rosiglitazone (8 mg x 1 lần/ngày). Mức giảm trung bình là -1,20% với vildagliptin và -1,48% với rosiglitazone ở những bệnh nhân có HbA_{1c} ban đầu trung bình là 8,7%. Bệnh nhân dùng rosiglitazone tăng cân trung bình (+1,6 kg) trong khi những bệnh nhân dùng vildagliptin không tăng cân (-0,3 kg). Tỷ lệ phù ngoại vi ở nhóm vildagliptin thấp hơn ở nhóm rosiglitazone (tương ứng là 2,1% so với 4,1%).

Trong một thử nghiệm lâm sàng kéo dài 2 năm, vildagliptin (50 mg x 2 lần/ngày) được so sánh với gliclazide (lên đến 320 mg/ngày). Sau hai năm, mức giảm HbA_{1c} trung bình là -0,5% đối với vildagliptin và -0,6% đối với gliclazide, từ mức HbA_{1c} ban đầu trung bình là 8,6%. Thống kê không thua kém đã không đạt được. Vildagliptin có liên quan đến ít biến cố hạ đường huyết hơn (0,7%) so với gliclazide (1,7%).

Trong một thử nghiệm kéo dài 24 tuần, vildagliptin (50 mg x 2 lần/ngày) được so sánh với pioglitazone (30 mg x 1 lần/ngày) ở những bệnh nhân không được kiểm soát tốt với metformin (liều trung bình hàng ngày: 2020 mg). Mức giảm trung bình so với HbA_{1c} ban đầu là 8,4% là -0,9% khi dùng vildagliptin cộng metformin và -1,0% khi dùng pioglitazone cộng metformin. Đã quan sát thấy sự tăng cân trung bình là +1,9 kg ở những bệnh nhân được bổ sung pioglitazone vào metformin so với +0,3 kg ở những bệnh nhân được bổ sung vildagliptin vào metformin.

Trong một thử nghiệm lâm sàng kéo dài 2 năm, vildagliptin (50 mg x 2 lần/ngày) được so sánh với glimepiride (lên đến 6 mg / ngày - liều trung bình ở 2 tuổi: 4,6 mg) ở những bệnh nhân được điều trị bằng metformin (liều trung bình hàng ngày: 1894 mg). Sau 1 năm, mức giảm HbA_{1c} trung bình là -0,4% ở vildagliptin cộng metformin và -0,5% ở nhóm glimepiride cộng metformin, từ mức HbA_{1c} ban đầu trung bình là 7,3%. Thay đổi trọng lượng cơ thể với vildagliptin là -0,2 kg so với +1,6 kg với glimepiride. Tỷ lệ hạ đường huyết thấp hơn đáng kể ở nhóm vildagliptin (1,7%) so với nhóm glimepiride (16,2%). Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu (2 năm), HbA_{1c} tương tự ở cả hai nhóm điều trị và sự thay đổi trọng lượng cơ thể và sự khác biệt về hạ đường huyết được duy trì.

Trong một thử nghiệm kéo dài 52 tuần, vildagliptin (50 mg x 2 lần/ngày) được so sánh với gliclazide (liều trung bình hàng ngày: 229,5 mg) ở những bệnh nhân được kiểm soát không đầy đủ với metformin (liều metformin lúc ban đầu là 1928 mg/ngày). Sau 1 năm, mức giảm trung bình của HbA_{1c} là -0,81% với vildagliptin cộng metformin (HbA_{1c} trung bình 8,4%) và -0,85% khi dùng gliclazide cộng metformin (HbA_{1c} trung bình 8,5%); thống kê không thua kém đã đạt được (KTC 95% -0,11 - 0,20). Sự thay đổi trọng lượng cơ thể với vildagliptin là +0,1 kg so với mức tăng trọng lượng +1,4 kg với gliclazide.

Trong một thử nghiệm kéo dài 24 tuần, hiệu quả của sự kết hợp liều cố định của vildagliptin và metformin (được điều chỉnh đến liều 50 mg/500 mg 2 lần/ngày hoặc 50 mg/1000 mg 2 lần/ngày) khi điều trị ban đầu ở những bệnh nhân chưa sử dụng thuốc đã được đánh giá. Vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg x 2 lần/ngày làm giảm HbA_{1c} -1,82%, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg x 2 lần/ngày -1,61%, metformin 1000 mg x 2 lần/ngày -1,36% và vildagliptin 50 mg x 2 lần/ngày bằng cách -1,09% so với HbA_{1c} trung bình là 8,6%. Mức giảm HbA_{1c} quan sát được ở những bệnh nhân có mức cơ bản $\geq 10\%$ là lớn hơn.

Một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi có đối chứng với giả dược kéo dài 24 tuần được thực hiện để đánh giá hiệu quả điều trị của vildagliptin 50 mg x 1 lần/ngày so với giả dược ở 515 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 và suy thận trung bình (N = 294) hoặc suy thận nặng (N = 221). 68,8% và 80,5% bệnh nhân suy thận vừa và nặng được điều trị bằng insulin (liều trung bình hàng ngày tương ứng là 56 đơn vị và 51,6 đơn vị) lúc ban đầu. Ở những bệnh nhân suy thận trung bình, vildagliptin làm giảm đáng kể HbA_{1c} so với giả dược (chênh lệch -0,53%) so với mức cơ bản trung bình là 7,9%. Ở bệnh nhân suy thận nặng, vildagliptin làm giảm đáng kể HbA_{1c} so với giả dược (chênh lệch -0,56%) so với mức cơ bản trung bình là 7,7%.

Một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược kéo dài 24 tuần được thực hiện trên 318 bệnh nhân để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của vildagliptin (50 mg x 2 lần/ngày) kết hợp với metformin (≥ 1500 mg/ngày) và glimepiride (≥ 4 mg/ngày). Vildagliptin kết hợp với metformin và glimepiride làm

giảm đáng kể HbA_{1c} so với giả dược. Mức giảm trung bình điều chỉnh với giả dược từ HbA_{1c} ban đầu trung bình là 8,8% là -0,76%.

Một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược kéo dài 24 tuần được thực hiện trên 449 bệnh nhân để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của vildagliptin (50 mg x 2 lần/ngày) kết hợp với liều ổn định của insulin cơ bản hoặc trộn sẵn (liều trung bình hàng ngày 41 đơn vị), khi sử dụng đồng thời metformin (N = 276) hoặc không dùng đồng thời metformin (N = 173). Vildagliptin kết hợp với insulin làm giảm đáng kể HbA_{1c} so với giả dược. Trong toàn bộ dân số, mức giảm trung bình được điều chỉnh bằng giả dược so với HbA_{1c} ban đầu trung bình là 8,8% là -0,72%. Trong các phân nhóm được điều trị bằng insulin có hoặc không dùng đồng thời metformin, mức giảm HbA_{1c} trung bình được điều chỉnh bằng giả dược lần lượt là -0,63% và -0,84%. Tỷ lệ hạ đường huyết trong dân số chung là 8,4% và 7,2% ở nhóm vildagliptin và giả dược, tương ứng. Bệnh nhân dùng vildagliptin không tăng cân (+0,2 kg) trong khi những bệnh nhân dùng giả dược giảm cân (-0,7 kg).

Trong một nghiên cứu khác kéo dài 24 tuần ở những bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2 tiến triển hơn không được kiểm soát insulin đầy đủ (tác dụng ngắn và dài hơn, liều insulin trung bình 80 IU/ngày), mức giảm trung bình HbA_{1c} khi thêm vildagliptin (50 mg x 2 lần/ngày) với insulin cao hơn có ý nghĩa thống kê so với giả dược và insulin (0,5% so với 0,2%). Tỷ lệ hạ đường huyết ở nhóm vildagliptin thấp hơn ở nhóm giả dược (22,9% so với 29,6%).

Một thử nghiệm mù đôi đa trung tâm, ngẫu nhiên, kéo dài 52 tuần được thực hiện ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và suy tim sung huyết (độ I-III theo NYHA) để đánh giá tác dụng của vildagliptin 50 mg x 2 lần/ngày (N = 128) so với giả dược (N = 126) trên chức năng tổng máu thất trái (LVEF). Vildagliptin không liên quan đến sự thay đổi chức năng thất trái hoặc làm nặng thêm suy tim sung huyết (CHF) có từ trước. Các biến cố tim mạch được xem xét là cân bằng về tổng thể. Các biến cố về tim hơn nhẹ ở bệnh nhân suy tim độ III theo NYHA được điều trị bằng vildagliptin so với giả dược. Tuy nhiên, có sự mất cân bằng về nguy cơ tim mạch ban đầu thiên về giả dược và số lượng biến cố thấp, làm ngăn cản kết luận chắc chắn. Vildagliptin làm giảm đáng kể HbA_{1c} so với giả dược (chênh lệch 0,6%) so với trị số ban đầu trung bình là 7,8% ở tuần 16. Trong phân nhóm suy tim độ III theo NYHA, mức giảm HbA_{1c} so với giả dược thấp hơn (chênh lệch 0,3%) nhưng điều này kết luận bị giới hạn bởi số lượng bệnh nhân nhỏ (n = 44). Tỷ lệ hạ đường huyết trong dân số chung là 4,7% và 5,6% ở nhóm vildagliptin và giả dược, tương ứng.

Nguy cơ tim mạch

Một phân tích tổng hợp các biến cố tim mạch được điều trị độc lập và tiền cứu từ 37 nghiên cứu lâm sàng đơn trị liệu pha III và IV và điều trị kết hợp trong thời gian kéo dài hơn 2 năm (phối nhiệm trung bình 50 tuần đối với vildagliptin và 49 tuần đối với đối tượng so sánh) đã được thực hiện và cho thấy rằng vildagliptin điều trị không liên quan đến việc tăng nguy cơ tim mạch so với các thuốc so sánh. Điểm kết thúc tổng hợp của các biến cố tim mạch có hại chính được xét xử (MACE) bao gồm nhồi máu cơ tim cấp, đột quỵ hoặc tử vong do tim mạch là tương tự đối với vildagliptin so với so sánh hoạt động và giả dược kết hợp [Tỷ lệ nguy cơ Mantel-Haenszel (MH RR) 0,82 (KTC 95% 0,61-1,11)]. MACE xảy ra ở 83 trong số 9.599 (0,86%) bệnh nhân được điều trị bằng vildagliptin và ở 85 trên 7.102 (1,20%) bệnh nhân được điều trị bằng thuốc so sánh. Đánh giá từng thành phần MACE riêng lẻ cho thấy không có nguy cơ gia tăng (MH RR tương tự). Các biến cố suy tim được xác nhận (HF) được xác định là HF cần nhập viện hoặc khởi phát HF mới được báo cáo ở 41 (0,43%) bệnh nhân được điều trị bằng vildagliptin và 32 (0,45%) bệnh nhân được điều trị so sánh với MH RR 1,08 (KTC 95% 0,68-1,70).

Bảng 8 Các kết quả chính về hiệu quả của vildagliptin trong các thử nghiệm đơn trị liệu có đối chứng với giả dược và trong các thử nghiệm điều trị kết hợp bổ sung (quần thể ITT hiệu quả chính)

Các nghiên cứu kiểm soát giả dược đơn trị liệu	Đường cơ sở trung bình HbA _{1c} (%)	Thay đổi trung bình so với ban đầu trong HbA _{1c} (%) ở tuần thứ 24	Thay đổi trung bình do giả dược hiệu chỉnh trong HbA _{1c} (%) ở tuần thứ 24 (KTC 95%)
Nghiên cứu 2301: Vildagliptin 50 mg x 2 lần / ngày (N = 90)	8,6	-0,8	-0,5 * (-0,8, -0,1)
Nghiên cứu 2384: Vildagliptin 50 mg x 2 lần / ngày (N = 79)	8,4	-0,7	-0,7 * (-1,1, -0,4)

		* p <0,05 để so sánh với giả dược	
Nghiên cứu bổ sung / kết hợp			
Vildagliptin 50 mg x 2 lần/ngày + metformin (N = 143)	8,4	-0,9	-1,1 * (-1,4, -0,8)
Vildagliptin 50 mg/ngày + glimepiride (N = 132)	8,5	-0,6	-0,6 * (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg x 2 lần/ngày + pioglitazone (N = 136)	8,7	-1,0	-0,7 * (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg x 2 lần/ngày + metformin + glimepiride (N = 152)	8,8	-1,0	-0,8 * (-1,0, -0,5)
		* p <0,05 để so sánh với giả dược + so sánh	

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu

Sau khi uống ở trạng thái đói, vildagliptin được hấp thu nhanh chóng, với nồng độ đỉnh trong huyết tương quan sát được là 1,7 giờ. Thức ăn làm chậm thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương đến 2,5 giờ, nhưng không làm thay đổi mức phơi nhiễm tổng thể (AUC). Sử dụng vildagliptin cùng với thức ăn làm giảm C_{max} (19%). Tuy nhiên, mức độ thay đổi không đáng kể về mặt lâm sàng, vì vậy Vilason-50 có thể được dùng cùng thức ăn hoặc không. Sinh khả dụng tuyệt đối 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_{ss}) là 71 lít, cho thấy sự phân bố ngoài mạch.

Sự trao đổi chất

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 xyano, chiếm 57% liều dùng, tiếp theo là glucuronid (BQS867) và các sản phẩm thủy phân amide (4% liều). Dữ liệu in vitro trên microsome thận 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 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 enzym CYP 450 ở bất kỳ mức độ định lượng nào. Do đó, sự thanh thải chuyển hóa của vildagliptin không được dự đoán là sẽ bị ảnh hưởng bởi các thuốc đồng thời là chất ức chế và/hoặc cảm ứng CYP 450. Các nghiên cứu in vitro đã chứng minh rằng vildagliptin không ức chế/cảm ứng enzym CYP 450. Do đó, vildagliptin không có khả năng ảnh hưởng đến độ thanh thải chuyển hóa của các thuốc đồng chuyển hóa bởi CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 hoặc CYP 3A4/5.

Bài tiết:

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

Tuyến tính / Không tuyến tính

C_{max} đối với vildagliptin và diện tích dưới nồng độ trong huyết tương so với đường cong thời gian (AUC) tăng lên theo tỷ lệ tương ứng với liều lượng trong phạm vi liều điều trị.

Đối với nhóm bệnh nhân đặc biệt

Giới tính: Không quan sát thấy sự khác biệt có liên quan về mặt 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.

397496
CÔNG TY TNHH
DƯỢC PHẨM FAR I
7. P. HỒ

Người cao tuổi: Ở những người cao tuổi khỏe mạnh (≥ 70 tuổi), mức phơi nhiễm tổng thể của vildagliptin (100 mg x 1 lần / ngày) đã tăng 32%, với nồng độ đỉnh trong huyết tương tăng 18% so với những người trẻ khỏe mạnh (18-40 tuổi). Tuy nhiên, những thay đổi này không được coi là có liên quan về mặt lâm sàng. Sự ức chế DPP-4 bởi vildagliptin không bị ảnh hưởng bởi tuổi tác.

Bệnh nhân suy gan: Ảnh hưởng của suy giảm chức năng gan trên dược động học của vildagliptin đã được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan nhẹ, trung bình và nặng dựa trên điểm số Child-Pugh (từ 6 đối với nhẹ đến 12 đối với nặng) so với những người khỏe mạnh. Tiếp xúc với vildagliptin sau một liều duy nhất ở bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình đã giảm (tương ứng là 20% và 8%), trong khi phơi nhiễm với vildagliptin ở bệnh nhân suy gan nặng tăng 22%. Sự thay đổi tối đa (tăng hoặc giảm) khi tiếp xúc với vildagliptin là ~ 30%, không được coi là có liên quan về mặt lâm sàng. Không có mối tương quan giữa mức độ nghiêm trọng của bệnh gan và những thay đổi khi tiếp xúc với vildagliptin.

Bệnh nhân suy thận: Một thử nghiệm nhãn mờ, đa liều đã được tiến hành để đánh giá dược động học của liều điều trị thấp hơn của vildagliptin (50 mg x 1 lần/ngày) ở những bệnh nhân suy thận mãn tính ở các mức độ khác nhau được xác định bởi độ thanh thải creatinin (nhẹ: 50 đến <80 ml / tối thiểu, trung bình: 30 đến <50 ml phút và nặng: <30 ml/phút) so với đối tượng chứng khỏe mạnh bình thường.

Vildagliptin AUC tăng trung bình lần lượt là 1,4, 1,7 và 2 lần ở bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình và nặng so với người khỏe mạnh bình thường. AUC của các chất chuyển hóa LAY151 và BQS867 tăng trung bình khoảng 1,5, 3 lần và 7 lần tương ứng ở bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình và nặng. Dữ liệu hạn chế từ những bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) chỉ ra rằng phơi nhiễm vildagliptin tương tự như ở những bệnh nhân suy thận nặng. Nồng độ LAY151 cao hơn khoảng 2-3 lần so với ở bệnh nhân suy thận nặng.

Vildagliptin được loại bỏ bằng thẩm tách máu ở một mức độ hạn chế (3% trong một lần thẩm tách máu 3-4 giờ bắt đầu sau 4 giờ dùng liều).

Bệnh nhi: Chưa có dữ liệu về dược động học.

Nhóm chủng tộc: Dữ liệu hạn chế cho thấy chủng tộc không có bất kỳ ảnh hưởng lớn nào đến dược động học của vildagliptin.

14. DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Sự chậm trễ dẫn truyền xung động trong tim được quan sát thấy ở chó với liều không ảnh hưởng là 15 mg/kg (phơi nhiễm ở người gấp 7 lần dựa trên C_{max}).

Sự tích tụ của các đại thực bào phế nang có bọt trong phổi đã được quan sát thấy ở chuột cống và chuột nhắt. Liều không có tác dụng ở chuột là 25 mg/kg (phơi nhiễm ở người gấp 5 lần dựa trên AUC) và ở chuột là 750 mg/kg (phơi nhiễm ở người gấp 142 lần).

Các triệu chứng tiêu hóa, đặc biệt là phân mềm, phân nhầy, tiêu chảy và ở liều cao hơn, phân có máu đã được quan sát thấy ở chó. Mức không có ảnh hưởng đã không được thiết lập.

Vildagliptin không gây đột biến trong các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* thông thường để tìm độc tính gen. Một nghiên cứu về khả năng sinh sản và phát triển phôi sớm ở chuột không cho thấy bằng chứng nào về khả năng sinh sản, năng suất sinh sản hoặc sự phát triển phôi sớm do vildagliptin bị suy giảm. Độc tính trên phôi thai đã được đánh giá ở chuột và thỏ. Đã quan sát thấy sự gia tăng tỷ lệ xương sườn gợn sóng ở chuột liên quan đến các chỉ số trọng lượng cơ thể mẹ giảm, với liều không ảnh hưởng là 75 mg/kg (phơi nhiễm gấp 10 lần ở người). Ở thỏ, trọng lượng bào thai giảm và các biến thể về xương chi dấu hiệu của sự chậm phát triển chỉ được ghi nhận khi có độc tính nghiêm trọng đối với mẹ, với liều không ảnh hưởng là 50 mg/kg (phơi nhiễm gấp 9 lần ở người). Một nghiên cứu về sự phát triển trước và sau khi sinh đã được thực hiện trên chuột. Các phát hiện chỉ được quan sát liên quan đến độc tính ở mẹ ở mức ≥ 150 mg/kg và bao gồm giảm nhẹ trọng lượng cơ thể và giảm hoạt động vận động ở thế hệ F1.

Một nghiên cứu trong 2 năm về khả năng gây ung thư đã được thực hiện trên chuột ở liều uống lên đến 900 mg/kg (xấp xỉ 200 lần mức phơi nhiễm của con người ở liều khuyến cáo tối đa). Không quan sát thấy tăng tỉ lệ khối u do vildagliptin. Một nghiên cứu khác trong 2 năm về khả năng gây ung thư chuột nhắt với liều uống lên đến 1.000 mg/kg. Đã quan sát thấy sự gia tăng tỷ lệ mắc ung thư biểu mô tuyến vú và u máu khi dùng liều không ảnh hưởng là 500 mg/kg (mức phơi nhiễm ở người gấp 59 lần) và 100 mg/kg (mức độ phơi nhiễm ở người gấp 16 lần). Tỷ lệ gia tăng các khối u này ở chuột được coi là không đại diện cho nguy cơ đáng kể đối với con người do thiếu độc tính di truyền của vildagliptin và chất chuyển hóa chính của nó, sự

xuất hiện của các khối u chỉ ở một loài và tỷ lệ phơi nhiễm toàn thân cao tại đó các khối u được quan sát thấy .

Trong một nghiên cứu về chất độc kéo dài 13 tuần ở khỉ cynomolgus, các tổn thương da đã được ghi nhận ở liều ≥ 5 mg/kg/ngày. Chúng thường nằm ở các chi (tay, chân, tai và đuôi). Ở liều 5 mg/kg/ngày (xấp xỉ tương đương với mức phơi nhiễm AUC của con người ở liều 100 mg), chỉ quan sát thấy các vết phỏng rộp. Chúng có thể hồi phục mặc dù được tiếp tục điều trị và không liên quan đến các bất thường về mô bệnh học. Bong da, bong tróc da, đóng vảy và lở loét ở đuôi với những thay đổi tương quan về mô bệnh học được ghi nhận ở liều ≥ 20 mg/kg/ngày (xấp xỉ 3 lần phơi nhiễm AUC ở người ở liều 100 mg). Các tổn thương hoại tử ở đuôi được quan sát ở liều ≥ 80 mg/kg/ngày. Các tổn thương da không thể hồi phục ở những con khỉ được điều trị với liều 160 mg/kg/ngày trong thời gian phục hồi 4 tuần.

15. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén

16. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

17. HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

18. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: Tiêu chuẩn nhà sản xuất

19. CƠ SỞ SẢN XUẤT:

UNISON PHARMACEUTICALS PVT. LTD

Plot No - C/6, Steel Town, Opp Nova Petro, AT & Post - Moraiya, Tal - Sanand, City - Moraiya - 382 213, Dist.-Ahmedabad Gujarat State, Ấn Độ.

