

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

VILDAREDDYS

(Vildagliptin 50 mg)

Đề xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén chứa:

Hoạt chất: Vildagliptin 50 mg

Tá dược: Cellulose microcrystalline (type 102), croscarmellose sodium, lactose, magnesium stearate thực vật.

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén

Mô tả: Viên nén có cạnh vát (mép lượn), bề mặt phẳng, tròn, màu trắng đến vàng nhạt, có khắc chìm "50" trên một mặt.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

Vildagliptin được chỉ định trong điều trị đái tháo đường tuýp 2 ở người lớn:

Đơn trị liệu:

- ở những bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ bằng chế độ ăn uống và tập thể dục đơn thuần và metformin không phù hợp do chống chỉ định hoặc không dung nạp.

Liệu pháp kép đường uống kết hợp với

- Metformin: ở những bệnh nhân không kiểm soát được đường huyết đầy đủ mặc dù đã dung nạp tối đa liều đơn trị liệu với metformin,
- Sulphonylurea: ở những bệnh nhân không kiểm soát được đường huyết đầy đủ mặc dù đã dung nạp tối đa liều sulphonylurea và không thể sử dụng metformin do chống chỉ định hoặc không dung nạp,
- Thiazolidinedione: ở những bệnh nhân không kiểm soát được đường huyết đầy đủ và việc sử dụng thiazolidinedione thích hợp cho những bệnh nhân này.

Liệu pháp ba thuốc đường uống kết hợp với

- Sulphonylurea và metformin: khi chế độ ăn kiêng và tập thể dục cộng với sử dụng đồng thời hai thuốc này không giúp kiểm soát đường huyết đầy đủ.

Vildagliptin cũng được chỉ định sử dụng kết hợp với insulin (có hoặc không có metformin) khi chế độ ăn kiêng và tập thể dục cộng với liều insulin ổn định không giúp kiểm soát đường huyết đầy đủ.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều lượng

Người lớn

Khi được sử dụng đơn trị liệu, kết hợp với metformin hay thiazolidinedione, kết hợp với metformin và sulphonylurea, hoặc kết hợp với insulin (có hoặc không có metformin), liều vildagliptin khuyến cáo hàng ngày là 100 mg, dùng một liều 50 mg vào buổi sáng và một liều 50 mg vào buổi tối.

Khi được sử dụng kết hợp với sulphonylurea, liều khuyến cáo của vildagliptin là 50 mg x 1 lần/ngày vào buổi sáng. Ở nhóm bệnh nhân này, vildagliptin 100 mg mỗi ngày không hiệu quả hơn vildagliptin 50 mg x 1 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.

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

Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của vildagliptin khi điều trị ba thuốc kết hợp đường uống với metformin và thiazolidinedione.

Thông tin bổ sung ở các nhóm đối tượng đặc biệt

Người già (≥ 65 tuổi)



Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

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 trung bình hoặc nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), liều khuyến cáo của vildagliptin là 50 mg x 1 lần/ngày.

Suy gan

Không nên sử dụng vildagliptin cho bệnh nhân suy gan, kể cả bệnh nhân có alanin aminotransferase (ALT) hoặc aspartate aminotransferase (AST) trước khi điều trị > 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN).

Trẻ em

Vildagliptin không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em và thanh thiếu niên (<18 tuổi). Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của vildagliptin ở trẻ em và thanh thiếu niên (<18 tuổi). Không có sẵn dữ liệu.

Cách dùng

Dùng đường uống

Vildagliptin có thể được dùng cùng hoặc không cùng với bữa ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào.

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Thận trọng chung

Vildagliptin không thể thay thế insulin ở những bệnh nhân cần insulin. Vildagliptin 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 ESRD đang chạy thận nhân tạo. Vì vậy, nên thận trọng khi dùng vildagliptin cho những bệnh nhân này.

Suy gan

Không nên dùng vildagliptin cho bệnh nhân suy gan, kể cả bệnh nhân có ALT hoặc AST > 3 lần ULN trước điều trị.

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 vildagliptin để biết giá trị cơ bản của bệnh nhân. Chức năng gan nên được theo dõi trong khi điều trị với vildagliptin mỗi ba tháng trong năm đầu tiên và định kỳ sau đó. Những bệnh nhân có nồng độ transaminase tăng nên được theo dõi đánh giá chức năng gan lần thứ hai để xác nhận kết quả và được theo dõi sau đó bằng các xét nghiệm chức năng gan thường xuyên cho đến khi (các) bất thường trở lại bình thường. Nếu sự gia tăng AST hoặc ALT từ 3 lần ULN trở lên vẫn kéo dài, nên ngừng điều trị vildagliptin.

Những bệnh nhân bị vàng da hoặc các dấu hiệu khác liên quan đến rối loạn chức năng gan nên ngừng sử dụng vildagliptin.

Sau khi ngừng điều trị với vildagliptin và bình thường hóa các giá trị xét nghiệm chức năng gan, không nên bắt đầu điều trị lại bằng vildagliptin.

Suy tim

Một thử nghiệm lâm sàng về vildagliptin ở bệnh nhân suy tim độ I-III NYHA (New York Heart Association) 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 NYHA được điều trị bằng vildagliptin vẫn còn hạn chế và kết quả chưa kết luận được.

Chưa có kinh nghiệm sử dụng vildagliptin trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân suy tim độ IV NYHA và do đó không khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân này.

Rối loạn da

Các tổn thương da, bao gồm phỏng rộp và loét đã được báo cáo ở tứ chi của khi trong các nghiên cứu độc học phi lâm sàng. Mặc dù các tổn thương da không được quan sát thấy với tỷ lệ gia tăng trong các thử nghiệm lâm sàng, nhưng do kinh nghiệm ở những bệnh nhân bị biến chứng da do đái tháo đường còn hạn chế. Hơn nữa, đã có những báo cáo hậu mãi về các tổn thương da như nổi bóng nước và tróc vảy. Do đó, để phù hợp với việc chăm sóc thường xuyên 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 nguy cơ phát triển viêm tụy cấp tính. 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 sử dụng lại vildagliptin. Cần thận trọng đối với những bệnh nhân có tiền sử viêm tụy cấp.

Hạ đường huyết

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

Tá được

Các viên nén 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 sản phẩm thuốc này.

Sản phẩm thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên, nghĩa là về cơ bản là "không có natri".

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Vildagliptin có khả năng tương tác thấp với các 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.

Kết hợp với pioglitazone, metformin và glyburide

Kết quả từ các nghiên cứu được thực hiện với các thuốc chống đái tháo đường 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, tương tác dược động học chưa được thiết lập ở các đối tượng mục tiêu.

Kết hợp với amlodipine, ramipril, valsartan hoặc simvastatin

Các nghiên cứu về tương tác thuốc - thuốc ở những đối tượng khỏe mạnh được thực hiện với amlodipine, ramipril, valsartan và simvastatin. Trong các nghiên cứu này, không có tương tác dược động học có liên quan về mặt lâm sàng nào được quan sát thấy sau khi dùng đồng thời với vildagliptin.

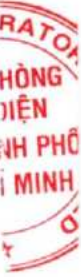
Kết hợp với thuốc ức chế men chuyển

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

KHẢ NĂNG SINH SẢN, MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

Mang 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 cho con người là không xác định. Do thiếu dữ liệu trên người, không nên sử dụng vildagliptin trong thời kỳ mang thai.



Cho con bú

Người ta chưa biết liệu vildagliptin có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy sự bài tiết vildagliptin trong sữa. Không nên dùng vildagliptin trong thời kỳ cho con bú.

Khả năng sinh sản

Không có nghiên cứu nào về ảnh hưởng của vildagliptin đối với khả năng sinh sản của con người đã được thực hiện.

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ 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 bất lợi nên tránh lái xe hoặc vận hành máy móc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Dữ liệu an toàn thu được từ tổng số 3.784 bệnh nhân sử dụng vildagliptin với liều hàng ngày 50 mg (1 lần/ngày) hoặc 100 mg (50 mg x 2 lần/ngày hoặc 100 mg x 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 được 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 mỗi 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 bất lợi 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 bất lợi với tuổi tác, chủng tộc, thời gian tiếp xúc 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 nhìn chung không có triệu chứng, không có di chứng lâm sàng và chức năng gan trở lại bình thường sau khi ngừng điều trị. Trong dữ liệu từ các thử nghiệm liệu pháp bổ sung và đơn trị liệu có đối chứng trong thời gian lên đến 24 tuần, tỷ lệ tăng ALT hoặc AST $\geq 3 \times$ ULN (được phân loại tại thời điểm hiện tại trong ít nhất 2 lần đo liên tiếp hoặc tại lần khám điều trị cuối cùng) là 0,2 %, 0,3% và 0,2% tương ứng đối với vildagliptin 50 mg x 1 lần/ngày, vildagliptin 50 mg x 2 lần/ngày và tất cả các chất so sánh. Sự gia tăng transaminase này nhìn chung không có triệu chứng, không tiến triển về bản chất và không liên quan đến ứ mật hoặc vàng da.

Các trường hợp phù mạch hiếm gặp đã được báo cáo về vildagliptin với tỷ lệ tương tự như ở 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. Phần lớn các biến cố ở mức độ nhẹ và được giải quyết khi tiếp tục điều trị 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 các liệu pháp bổ sung 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 rõ (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 mỗi ngày kết hợp với metformin trong các nghiên cứu mù đôi (N = 208)

Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	
Phổ biến	Hạ đường huyết
Rối loạn hệ thần kinh	
Phổ biến	Run rẩy
Phổ biến	Đau đầu



Phổ biến	Chóng mặt
Không phổ biến	Mệt mỏi
Rối loạn tiêu hoá	
Phổ biến	Buồn nôn

Mô tả các phản ứng bất lợi đã chọn

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

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ hạ đường huyết phổ biến ở bệnh nhân dùng vildagliptin 100 mg mỗi ngày + 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 mỗi ngày + metformin (tương ứng là + 0,2 kg và -1,0 kg đối với nhóm vildagliptin và nhóm giả dược).

Các thử nghiệm lâm sàng kéo dài hơn 2 năm không cho thấy bất kỳ tín hiệu an toàn bổ sung hoặc rủi ro không lường trước được khi vildagliptin được dùng chung với 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)

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh	
Rất hiếm	Viêm mũi họng
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	
Phổ biến	Hạ đường huyết
Rối loạn hệ thần kinh	
Phổ biến	Run rẩy
Phổ biến	Đau đầu
Phổ biến	Chóng mặt
Phổ biến	Suy nhược
Rối loạn tiêu hoá	
Không phổ biến	Táo bón

Mô tả các phản ứng bất lợi đã chọn

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, sự kết hợp vildagliptin 50 mg + sulphonylurea, tỷ lệ ngừng thuốc toàn phần do phản ứng bất lợi là 0,6% ở nhóm 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 ở nhóm vildagliptin 50 mg x 1 lần/ngày + glimepiride là 1,2% so với 0,6% đối với nhóm giả dược + glimepiride. 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 vildagliptin 50 mg mỗi ngày + glimepiride (tương ứng -0,1 kg và -0,4 kg đối với vildagliptin và giả dược).

Kết hợp với thiazolidinedione

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

Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	
Phổ biến	Tăng cân
Không phổ biến	Hạ đường huyết
Rối loạn hệ thần kinh	
Không phổ biến	Đau đầu
Không phổ biến	Suy nhược
Rối loạn mạch	
Phổ biến	Phù ngoại vi

Mô tả các phản ứng bất lợi đã chọn

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, sự kết hợp vildagliptin 100 mg mỗi ngày + thiazolidinedione, không có trường hợp phải ngừng thuốc do phản ứng bất lợi nào được báo cáo trong nhóm điều trị vildagliptin 100 mg mỗi ngày + thiazolidinedione hoặc giả dược + thiazolidinedione.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ hạ đường huyết không phổ biến 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 bổ sung pioglitazone, trọng lượng tuyệt đối tăng khi dùng giả dược hoặc vildagliptin 100 mg mỗi ngày lần lượt là 1,4 và 2,7 kg.

Tỷ lệ phù ngoại vi khi vildagliptin 100 mg mỗi ngày được thêm vào liệu tối đa của pioglitazone (45 mg x 1 lần/ngày) là 7,0%, so với 2,5% ở nhóm chỉ dùng pioglitazone.

Đơn trị liệu

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

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh	
Rất hiếm	Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên
Rất hiếm	Viêm mũi họng
Rối loạn chuyển hoá 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	
Không phổ biến	Phù ngoại vi
Rối loạn tiêu hoá	
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 đã chọn

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

Trong các nghiên cứu so sánh đơn trị liệu, 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 mỗi ngày so với 0,2% (2 trong số 1.082) bệnh nhân trong nhóm được điều trị bằng hoạt chất so sánh hoặc giả dược, và không có biến cố nghiêm trọng hoặc nặng nào 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 đối với nhóm dùng vildagliptin và -1,3 kg đối với nhóm giả dược).

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)

Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	
Phổ biến	Hạ đường huyết
Rối loạn hệ thần kinh	
Phổ biến	Chóng mặt, run rẩy
Rối loạn da và mô dưới da	
Phổ biến	Tăng tiết mồ hôi
Rối loạn chung và tình trạng tại đường dùng thuốc	
Phổ biến	Suy nhược

Mô tả các phản ứng bất lợi đã chọn

Không có trường hợp ngưng dùng thuốc do phản ứng bất lợi được báo cáo trong nhóm điều trị vildagliptin + metformin + glimepiride so với 0,6% ở nhóm điều trị giả dược + metformin + glimepiride.

Tỷ lệ hạ đường huyết phổ biến ở cả hai 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 vildagliptin.

Vào cuối nghiên cứu, ảnh hưởng đến trọng lượng cơ thể trung bình là không rõ rệt (+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 mỗi ngày kết hợp với insulin (có hoặc không có metformin) trong các nghiên cứu mù đôi (N = 371)

Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	
Phổ biến	Hạ đường huyết
Rối loạn hệ thần kinh	
Phổ biến	Đau đầu, ớn lạnh
Rối loạn tiêu hoá	
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 đã chọn

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 ngưng dùng thuốc toàn phần do phản ứng bất lợi là 0,3% ở nhóm điều trị bằng vildagliptin và không có trường hợp ngưng dùng thuốc nào 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). Có hai bệnh nhân trong nhóm vildagliptin và 6 bệnh nhân trong nhóm giả dược báo cáo biến cố hạ đường huyết nghiêm trọng.

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

Kinh nghiệm hậu mãi

Bảng 7 Các phản ứng bất lợi được ghi nhận sau khi đưa thuốc ra thị trường

Rối loạn tiêu hoá	
Không rõ	Viêm tụy
Rối loạn gan mật	
Không rõ	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 da và mô dưới da	
Không rõ	Mày đay Tổn thương da bong tróc và bóng nước, bao gồm bóng nước pemphigoid
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Không rõ	Đau cơ

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU

Thông tin về quá liều với vildagliptin còn hạn chế.

Triệu chứng

Thông tin về các triệu chứng có khả năng xảy ra khi 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 ba 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, một đối tượng bị phù nề bàn chân và bàn tay, đồng thời tăng nồng độ creatine phosphokinase (CPK), aspartate aminotransferase (AST), protein C-reactive (CRP) và nồng độ myoglobin. Ba đối tượng khác bị phù nề bàn chân, trong đó hai trường hợp bị dị cảm. Tất cả các triệu chứng và các xét nghiệm bất thường được giải quyết sau khi ngừng sử dụng thuốc nghiên cứu mà không cần điều trị.

Điều trị

Trong trường hợp quá liều, nên điều trị nâng đỡ. Vildagliptin không thể được loại bỏ bằng thẩm phân máu. Tuy nhiên, chất chuyển hóa thủy phân chính (LAY 151) có thể được loại bỏ bằng thẩm phân máu.

ĐẶC ĐIỂM DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc dùng trong bệnh đái tháo đường, thuốc ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), mã ATC: A10BH02



Vildagliptin, thuộc nhóm chất tăng cường tiêu đảo tụy, là một chất ức chế DPP-4 mạnh và có chọn lọc.

Cơ chế hoạt động

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

Tác dụng dược lực học

Bằng cách tăng nồng độ nội sinh của các hormone incretin này, vildagliptin tăng cường độ 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 mỗi ngày ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 giúp cải thiện đáng kể các dấu hiệu chức năng của tế bào beta bao gồm HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), tỷ lệ proinsulin trên insulin và các phép đo khả năng đáp ứng của tế bào beta từ xét nghiệm khả năng dung nạp bữa ăn được lấy mẫu thường xuyên. Ở những người không bị đái tháo đường (đường huyết bình thường), vildagliptin không kích thích tiết insulin hoặc làm giảm lượng đường.

Bằng cách tăng mức GLP-1 nội sinh, vildagliptin cũng tăng cường độ 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 glucose huyết.

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

ĐẶC ĐIỂM 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 tiếp xúc toàn phần (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, do đó, vildagliptin có thể được dùng cùng hoặc không cùng thức ăn. 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 có sự phân bố ngoài mạch.

Chuyển hoá

Chuyển hóa là con đường thải trừ chủ yếu của vildagliptin ở người, chiếm 69% liều dùng. Chất chuyển hóa chính (LAY 151) không có hoạt tính dược lý và là sản phẩm thủy phân của gốc cyano, chiếm 57% liều dùng, tiếp theo là glucuronid (BQS867) và các sản phẩm thủy phân amide (4% liều dùng). 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, độ thanh thải chuyển hóa của vildagliptin được dự đoán là sẽ không bị ảnh hưởng bởi các thuốc dùng chung 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 dùng chung được chuyển hóa bởi CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 hoặc CYP 3A4 / 5.

Thải trừ

Sau khi uống vildagliptin [^{14}C], khoảng 85% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu và 15% liều dùng được bài tiết qua 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/giờ. 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} và diện tích dưới đường cong (AUC) của vildagliptin tăng một cách tương ứng xấp xỉ với liều lượng trong phạm vi liều điều trị.

Đặc điểm ở các nhóm bệnh nhân cụ thể

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 nam và nữ khỏe mạnh 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.

Người già

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

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 điểm là nhẹ đến 12 điểm là nặng) so với những người khỏe mạnh. Nồng độ vildagliptin sau một liều duy nhất ở bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình giảm (tương ứng là 20% và 8%), trong khi nồng độ vildagliptin ở bệnh nhân suy gan nặng tăng 22%. Sự thay đổi tối đa (tăng hoặc giảm) của nồng độ 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 nồng độ vildagliptin.

Suy thận

Một thử nghiệm mở nhãn, đa liều đã được thực hiện 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 mạn tính ở các mức độ khác nhau được xác định bởi độ thanh thải creatinin (nhẹ: 50 đến <80 mL/phút, trung bình: 30 đến <50 mL/phút và nặng: <30 mL/phút) so với nhóm chứng khỏe mạnh bình thường.

AUC của vildagliptin 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 nồng độ 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 phân máu ở một mức độ hạn chế (3% trong một lần thẩm tách máu 3-4 giờ bắt đầu sau 4 giờ dùng thuốc).

Chủng tộc

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

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vi x 10 viên.

BẢO QUẢN: Bảo quản dưới 30°C.

HẠN DÙNG: 36 tháng

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Tiêu chuẩn cơ sở

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT

Pharmathen International SA

Industrial Park Sapes Rodopi Prefecture, Block No. 5, Rodopi, 69300, Hy Lạp.

