

Rx **VISDAZUL 50mg/1000mg**

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



ĐỀ XA TÂM TAY TRẺ EM.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC (CHO 1 VIÊN):

Thành phần dược chất:

Vildagliptin 50,0 mg

Metformin hydroclorid 1000,0 mg

Thành phần tá dược: Hydroxypropyl cellulose, Cellulose vi tinh thể, Magnesi stearat, Vivacoat PM-1P-000, oxyd sắt đỏ, oxyd sắt vàng vừa đủ 1 viên.

DẠNG BẢO CHẾ:

Viên nén bao phim.

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

CHỈ ĐỊNH:

Dùng cho bệnh nhân đái tháo đường type 2:

Visdazul được chỉ định như một thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn và luyện tập để cải thiện sự kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân mà bệnh đái tháo đường không được kiểm soát đầy đủ khi dùng metformin hydroclorid hoặc vildagliptin đơn độc hoặc ở bệnh nhân đã được điều trị với sự phối hợp vildagliptin và metformin hydroclorid dưới dạng các viên riêng rẽ.

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

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

Visdazul cũng được chỉ định như điều trị khởi đầu cho bệnh nhân đái tháo đường type 2 mà bệnh đái tháo đường không được kiểm soát đầy đủ bằng chế độ ăn và luyện tập đơn thuần.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:

Cách dùng

- Dùng đường uống
- Visdazul nên được dùng vào bữa ăn để làm giảm tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa do metformin hydroclorid.
- Nếu bỏ lỡ một liều Visdazul, cần uống ngay khi bệnh nhân nhớ ra. Không nên uống một liều gấp đôi trong cùng một ngày.

Liều dùng

Liều khuyến cáo

Liều khởi đầu đối với bệnh nhân đang không sử dụng metformin là 500 mg, một lần/ngày, dùng đường uống. Nếu bệnh nhân không gặp phản ứng có hại đường tiêu hóa và cần phải tăng liều thì có thể dùng thêm 500 mg sau mỗi khoảng thời gian điều trị từ 1 đến 2 tuần. Liều dùng của



metformin cần được cân nhắc điều chỉnh trên từng bệnh nhân cụ thể dựa trên hiệu quả và độ dung nạp của bệnh nhân và không vượt quá liều tối đa được khuyến cáo là 2000 mg/ngày.

Khuyến cáo sử dụng thuốc trên bệnh nhân suy thận

Đánh giá chức năng thận trước khi khởi đầu điều trị với metformin và đánh giá định kỳ sau đó.

Chống chỉ định metformin trên bệnh nhân có eGFR dưới 30 mL/phút/1,73 m²

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

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

Ngừng sử dụng metformin nếu bệnh nhân có eGFR giảm xuống dưới 30 mL/phút/1,73 m² [xem mục Chống chỉ định, mục Cảnh báo và thận trọng].

Ngừng sử dụng metformin khi thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang chứa iod

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

Việc sử dụng thuốc điều trị tăng đường huyết trong kiểm soát bệnh đái tháo đường type 2 nên tùy thuộc vào từng bệnh nhân dựa vào hiệu quả và khả năng dung nạp. Khi dùng Vildazul không được vượt quá liều tối đa hàng ngày của vildagliptin là 100 mg.

Liều khởi đầu của Vildazul được khuyến cáo cần dựa vào tình trạng của bệnh nhân và/hoặc chế độ điều trị hiện tại bằng vildagliptin và/hoặc metformin hydroclorid. Vildazul nên dùng vào bữa ăn để làm giảm tác dụng phụ trên đường tiêu hóa liên quan tới metformin hydroclorid.

Liều khởi đầu đối với bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ khi dùng đơn trị liệu bằng vildagliptin

Dựa trên liều khởi đầu thông thường của metformin hydroclorid (500 mg, 2 lần/ngày hoặc 850 mg, 1 lần/ngày), Vildazul có thể được bắt đầu bằng viên có hàm lượng 50/500 mg, 2 lần/ngày và chế độ liều dần dần sau khi đánh giá sự đáp ứng đầy đủ với điều trị.

Liều khởi đầu đối với bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ khi dùng đơn trị liệu bằng metformin hydroclorid

Dựa trên liều metformin hydroclorid hiện tại của bệnh nhân, Vildazul có thể được bắt đầu bằng viên 50 mg/1000 mg, 2 lần/ngày.

Liều khởi đầu đối với bệnh nhân chuyển từ liệu pháp phối hợp bằng vildagliptin cộng metformin hydroclorid dưới dạng các viên riêng rẽ

Vildazul có thể được bắt đầu điều trị với liều 50/1000 mg dựa trên liều metformin và vildagliptin được dùng.

Liều khởi đầu đối với bệnh nhân chưa từng được điều trị

Ở bệnh nhân chưa từng được điều trị, bệnh nhân có thể bắt đầu bằng liều dùng 50 mg/500 mg, 1 lần/ngày và chuẩn độ liều dần dần đến liều tối đa là 50 mg/1000 mg, 2 lần/ngày sau khi đánh giá đáp ứng điều trị đầy đủ.

Bệnh nhân suy thận

Không được dùng Vildazul cho bệnh nhân suy thận hoặc rối loạn chức năng thận.

Bệnh nhân suy gan

Không khuyến cáo dùng Visdazul cho bệnh nhân có bằng chứng lâm sàng hoặc xét nghiệm về suy gan, kể cả bệnh nhân có ALT hoặc AST trước điều trị > 2,5 lần giới hạn trên ở mức độ bình thường.

Người cao tuổi

Vì metformin được bài tiết qua thận và người cao tuổi có khuynh hướng giảm chức năng thận, cần theo dõi thường xuyên chức năng thận ở bệnh nhân cao tuổi dùng Visdazul. Visdazul chỉ dùng cho bệnh nhân cao tuổi có chức năng thận bình thường.

Trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của Visdazul chưa được xác định. Vì vậy không khuyến cáo dùng Visdazul cho trẻ em dưới 18 tuổi.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn

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

Bệnh thận

Chống chỉ định dùng Visdazul cho bệnh nhân bị bệnh thận hoặc rối loạn chức năng thận (ví dụ được biểu hiện bởi nồng độ creatinin huyết thanh $\geq 1,5$ mg/dl (> 135 micromol/lít) ở nam và $\geq 1,4$ mg/dl (> 110 micromol/lít) ở nữ, hoặc độ thanh thải creatinin bất thường) là những trường hợp cũng có thể do các tình trạng như trụ tim mạch (sốc), nhồi máu cơ tim cấp và nhiễm khuẩn huyết, bệnh nhân suy thận nặng (eGFR dưới 30 mL/phút/1,73 m²).

Suy tim sung huyết

Chống chỉ định dùng Visdazul cho bệnh nhân bị suy tim sung huyết cần điều trị bằng thuốc.

Nhiễm toan ceton

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

Nghiên cứu về X - quang

Cần tạm ngừng sử dụng Visdazul cho bệnh nhân được nghiên cứu về X - quang bao gồm tiêm vào mạch máu chất cản quang chứa iod, vì dùng các sản phẩm này có thể dẫn đến thay đổi cấp tính chức năng thận.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

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

Vildagliptin

Suy gan

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

Theo dõi enzym gan

Các trường hợp về rối loạn chức năng gan (kể cả viêm gan) đã được báo cáo. Trong những trường hợp này, bệnh nhân thường không có triệu chứng, không có di chứng lâm sàng và các xét nghiệm chức năng gan trở về bình thường sau khi ngừng điều trị. Cần thực hiện các xét nghiệm chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị bằng Visdazul. Không khuyến cáo sử dụng Visdazul cho bệnh nhân có xét nghiệm ALT hoặc AST trước khi điều trị > 2,5 lần giới hạn trên của mức bình thường. Cần theo dõi các xét nghiệm chức năng gan trong khi điều trị bằng Visdazul ba tháng một lần trong

năm đầu và định kì sau đó. Những bệnh nhân bị tăng nồng độ transaminase cần được theo dõi với việc đánh giá lại chức năng gan lần thứ hai để khẳng định kết quả và sau đó phải thường xuyên xét nghiệm chức năng gan cho đến khi các trị số bất thường trở về bình thường. Nếu AST hoặc ALT tăng gấp 3 lần giới hạn trên của mức bình thường hoặc cao hơn và kéo dài, khuyến cáo ngừng điều trị bằng Visdazul. Nếu bệnh nhân bị vàng da hoặc có các biểu hiện khác cho thấy rối loạn chức năng gan, phải ngừng dùng Visdazul và liên hệ ngay với bác sĩ. Sau khi ngừng điều trị bằng Visdazul và các xét nghiệm chức năng gan đã trở về bình thường, không được dùng lại Visdazul. Không khuyến cáo dùng Visdazul cho bệnh nhân suy gan.

Suy tim

Vildagliptin thường không được khuyến cáo ở bệnh nhân suy tim độ III theo phân độ chức năng của Hội Tim mạch New York (NYHA) trừ khi lợi ích vượt quá nguy cơ tiềm ẩn: Một thử nghiệm lâm sàng về vildagliptin ở bệnh nhân suy tim độ I – III theo phân độ chức năng của NYHA cho thấy việc điều trị bằng vildagliptin không liên quan với sự thay đổi về chức năng của thất trái hoặc làm nặng thêm suy tim sung huyết (CHF) có từ trước so với giả dược. Tỷ lệ các phản ứng phụ về tim đã được báo cáo hơi cao hơn ở bệnh nhân suy tim độ III theo phân độ chức năng của NYHA được điều trị bằng vildagliptin so với giả dược, tuy nhiên sự mất cân bằng về nguy cơ ban đầu đối với tim mạch (CV) thiên về nhóm giả dược và số lượng nhỏ bệnh nhân ở phân nhóm suy tim độ III theo phân độ chức năng của NYHA và do đó không khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân này.

Metformin hydroclorid

Nhiễm toan lactic

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

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

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

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

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

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

Suy thận:

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

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

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

Bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên: Nguy cơ toan lactic liên quan đến metformin tăng lên theo tuổi của bệnh nhân bởi bệnh nhân cao tuổi có khả năng bị suy gan, suy thận, suy tim lớn hơn những bệnh nhân trẻ tuổi hơn. Cần đánh giá chức năng thận thường xuyên hơn đối với những bệnh nhân lớn tuổi.

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

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

Tình trạng giảm oxy hít vào: Quá trình theo dõi hậu mãi đã ghi nhận một số ca nhiễm toan lactic liên quan đến metformin xảy ra trong bệnh cảnh suy tim sung huyết cấp (đặc biệt khi có kèm theo giảm tưới máu và giảm oxy huyết). Trụy tim mạch (sốc), nhồi máu cơ tim cấp, nhiễm khuẩn huyết

và các bệnh lý khác liên quan đến giảm oxy huyết có mối liên quan với toan lactic và cũng có thể gây nitơ huyết trước thận. Khi những biến cố này xảy ra, ngừng metformin.

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

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

Nồng độ vitamin B12

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

Thay đổi tình trạng lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 trước đây đã được kiểm soát

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

Hạ đường huyết

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

Mất kiểm soát glucose huyết

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

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

Phụ nữ có thai

Những nghiên cứu về khả năng sinh sản đã được tiến hành dùng vildagliptin ở chuột cống với liều tạo ra mức tiếp xúc lên đến gấp 200 lần liều dùng cho người và cho thấy không có bằng chứng về suy giảm khả năng sinh sản hoặc sự phát triển phôi ở giai đoạn sớm do vildagliptin. Những nghiên cứu về sự phát triển phôi thai đã được tiến hành ở chuột cống và thỏ ở dạng phối hợp vildagliptin và metformin hydroclorid theo tỷ lệ 1:10 và không có bằng chứng về tính gây quái thai ở cả chuột và thỏ. Tuy nhiên, chưa có những nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt ở phụ nữ có thai, vì vậy không nên dùng Visdazul ở phụ nữ có thai trừ khi lợi ích vượt quá nguy cơ tiềm ẩn đối với thai. Các nghiên cứu trên động vật không phải luôn luôn dự đoán được đáp ứng trên người.

Vì các thông tin hiện nay gợi ý mạnh mẽ rằng nồng độ glucose huyết bất thường liên quan với một tỷ lệ dị tật bẩm sinh cao hơn cũng như tăng tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong sơ sinh, hầu hết các chuyên gia khuyến cáo nên dùng insulin đơn trị liệu trong thời kì mang thai để duy trì nồng độ glucose huyết càng gần với bình thường càng tốt.

Phụ nữ cho con bú

Chưa có nghiên cứu được tiến hành với các thành phần phối hợp trong Visdazul. Vì chưa rõ có phải vildagliptin và/hoặc metformin hydroclorid được bài tiết vào sữa mẹ hay không, do đó không nên dùng Visdazul đối với phụ nữ cho con bú.

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

Chưa có nghiên cứu được tiến hành về tác động trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Vì vậy những bệnh nhân có thể bị chóng mặt nên tránh lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

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

Vildagliptin

Vildagliptin có khả năng tương tác thuốc yếu. Vì vildagliptin không phải là một cơ chất của enzym CYP450, không ức chế và cũng không gây cảm ứng các enzym CYP450 nên không có khả năng tương tác với các thuốc dùng đồng thời là cơ chất, chất ức chế hoặc chất gây cảm ứng enzym này. Hơn nữa, vildagliptin không ảnh hưởng đến độ thanh thải chuyển hóa của các thuốc dùng đồng thời được chuyển hóa bởi CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 và CYP3A4/5. Các nghiên cứu về tương tác thuốc – thuốc đã được tiến hành với các thuốc thường được kê đơn đồng thời cho bệnh nhân đái tháo đường type 2 hoặc những thuốc có cửa sổ điều trị hẹp. Kết quả của những nghiên cứu này cho thấy không có tương tác nào có ý nghĩa lâm sàng với các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống khác (glibenclamid, pioglitazon, metformin hydroclorid), amlodipin, digoxin, ramipril, simvastatin, valsartan hoặc wafarin sau khi dùng đồng thời với vildagliptin.

Metformin hydroclorid

Furosemid

Furosemid làm tăng nồng độ cao nhất trong huyết tương (C_{max}) và diện tích dưới đường cong (AUC) của metformin trong máu mà không làm thay đổi độ thanh thải thận của metformin. Metformin làm giảm C_{max} và AUC của furosemid trong máu mà không làm thay đổi độ thanh thải thận của furosemid.

Nifedipin

Nifedipin làm tăng sự hấp thu, C_{max} , AUC của metformin và làm tăng thải trừ metformin trong nước tiểu. Metformin có ảnh hưởng tối thiểu trên nifedipin.

Glyburid

Glyburid không làm thay đổi các thông số dược lực học và dược động học của metformin. Đã quan sát thấy giảm C_{max} và AUC của glyburid trong máu nhưng rất thay đổi. Do đó, ý nghĩa lâm sàng của các kết quả này chưa rõ ràng.

Các thuốc cation

Các thuốc cation (như amilorid, digoxin, morphin, procainamid, quinidin, quinin, ranitidin, triamteren, trimethoprim hoặc vancomycin) là những thuốc được thải trừ qua ống thận, về mặt lý thuyết có khả năng tương tác với metformin do cạnh tranh với hệ thống vận chuyển thông thường ở ống thận. Vì vậy khi dùng đồng thời với cimetidin, đã quan sát thấy tăng nồng độ metformin trong huyết tương/máu 60% và tăng AUC 40%. Metformin không có ảnh hưởng trên dược động học của cimetidin. Mặc dù những tương tác như vậy vẫn chỉ là trên lý thuyết (ngoại trừ đối với cimetidin) nhưng khuyến cáo theo dõi cẩn thận bệnh nhân, liều dùng của metformin và các thuốc phối hợp này.

Các thuốc khác

Một số thuốc có khuynh hướng làm tăng đường huyết và có thể dẫn đến mất kiểm soát đường huyết. Những thuốc này bao gồm các thiazid và các thuốc lợi tiểu khác, corticosteroid, phenothiazin, sản phẩm tuyến giáp, estrogen, thuốc tránh thai dạng uống, phenytoin, acid nicotinic, thuốc có tác dụng giống thần kinh giao cảm, thuốc chẹn kênh calci và isoniazid. Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ đường huyết và điều chỉnh liều metformin khi dùng hoặc ngừng dùng những thuốc này cho bệnh nhân.

Có nguy cơ cao về nhiễm acid lactic khi ngộ độc rượu cấp (đặc biệt là trường hợp đói, suy dinh dưỡng hoặc suy gan) do hoạt chất metformin trong Visdazul. Tránh dùng rượu và các thuốc có cồn.

Tương kỵ của thuốc

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

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

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

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

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

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ hạ đường huyết ít gặp ở bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg, 1 lần/ngày phối hợp với metformin (0,9%), bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày phối

hợp với metformin (0,5%) và bệnh nhân dùng giả dược và metformin (0,4%). Không có báo cáo về các trường hợp hạ đường huyết nặng ở nhóm dùng vildagliptin.

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

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

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

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

Rối loạn hệ thần kinh:

Thường gặp: run, chóng mặt, nhức đầu.

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

Rối loạn hệ thần kinh:

Thường gặp: nhức đầu, ớn lạnh

Rối loạn tiêu hóa

Thường gặp: buồn nôn, bệnh trào ngược dạ dày thực quản

Ít gặp: tiêu chảy, đầy hơi.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Thường gặp: giảm glucose huyết

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

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: chóng mặt, run

Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc

Thường gặp: suy nhược

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Thường gặp: hạ đường huyết

Rối loạn da và mô dưới da

Thường gặp: tăng tiết mồ hôi

Vildagliptin

Các phản ứng phụ của vildagliptin khi dùng đơn trị liệu

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: chóng mặt

Ít gặp: nhức đầu

Rối loạn tiêu hóa

Ít gặp: táo bón

Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc

Ít gặp: phù ngoại biên

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

Kinh nghiệm hậu mãi

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

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

Metformin hydroclorid

Các phản ứng phụ đã biết đối với metformin

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

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

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: vị kim loại trong miệng

Rối loạn tiêu hóa

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

Rối loạn gan mật

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

Rối loạn da và mô dưới da

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

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

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

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

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Vildagliptin

Ở những người khỏe mạnh (7 – 14 người mỗi nhóm điều trị), vildagliptin được dùng ở các liều 25, 50, 100, 200, 400 và 600 mg, 1 lần/ngày trong 10 ngày liên tiếp. Các liều đến 200 mg đã được dung nạp tốt. Ở liều 400 mg, có 3 trường hợp đau cơ, các trường hợp riêng lẻ bị dị cảm nhẹ và thoáng qua, sốt, phù và tăng thoáng qua về nồng độ lipase (gấp 2 lần giới hạn trên của mức bình thường). Ở liều 600 mg, một người bị phù bàn chân và bàn tay và nồng độ creatinin phosphokinase (CPK) tăng cao, kèm theo tăng aspartat aminotransferase (AST), protein phản ứng C (CRP) và myoglobin. Thêm 3 người ở nhóm liều này có biểu hiện phù cả hai bàn chân, kèm theo dị cảm ở 2 trường hợp. Tất cả các triệu chứng và bất thường về xét nghiệm mất đi sau khi ngừng thuốc nghiên cứu.

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

Metformin hydroclorid

Quá liều metformin hydroclorid đã xảy ra do uống một lượng thuốc hơn 50 gam. Hạ đường huyết đã được báo cáo ở khoảng 10% trường hợp, nhưng chưa xác định mối quan hệ nhân quả với metformin hydroclorid. Đã báo cáo nhiễm acid lactic ở khoảng 32% trường hợp quá liều metformin hydroclorid. Metformin hydroclorid có thể loại bỏ bằng thẩm tách với độ thanh thải đến 170 ml/phút trong điều kiện huyết động học tốt. Vì vậy, thẩm tách máu có thể hữu ích để loại bỏ phần thuốc tích lũy ra khỏi bệnh nhân được nghi ngờ bị quá liều metformin hydroclorid. Trong trường hợp quá liều, cần tiến hành các biện pháp điều trị hỗ trợ thích hợp tùy theo dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân.

ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC:

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

Mã ATC: A10BD08

Metformin hydroclorid

Metformin hydroclorid là một chất làm hạ đường huyết bằng cách cải thiện độ dung nạp glucose ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, làm giảm cả nồng độ glucose máu cơ bản và sau bữa ăn. Cơ chế tác dụng của metformin hydroclorid khác với các thuốc điều trị tăng đường huyết khác.

Metformin hydroclorid làm giảm sản xuất glucose tại gan, giảm hấp thu glucose ở ruột và cải thiện độ nhạy cảm với insulin bằng cách tăng thu nạp và sử dụng glucose ngoại biên. Không giống các sulfonylure, metformin hydroclorid không gây tụt đường huyết ở cả bệnh nhân đái tháo đường type 2 và người bình thường và không gây tăng insulin huyết. Khi điều trị với metformin hydroclorid, sự tiết insulin vẫn không đổi trong khi nồng độ insulin lúc đói và đáp ứng insulin huyết tương suốt ngày thực tế có thể giảm.

Metformin hydroclorid kích thích sự tổng hợp glycogen trong tế bào bằng cách tác động trên enzym glycogen synthase và làm tăng khả năng vận chuyển của các nhóm chất vận chuyển glucose đặc hiệu qua màng (GLUT-1 và GLUT-4).

Ở người, metformin hydroclorid có ảnh hưởng thuận lợi trên sự chuyển hóa lipid không phụ thuộc vào tác động của nó trên đường huyết. Điều này đã được thể hiện ở liều điều trị trong các nghiên cứu lâm sàng trung hạn hoặc dài hạn có đối chứng: metformin hydroclorid làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần, cholesterol có lipoprotein tỷ trọng thấp (LDLc) và triglycerid.

Nghiên cứu ngẫu nhiên theo thời gian đã xác định lợi ích lâu dài của việc kiểm soát glucose huyết tích cực trong bệnh đái tháo đường type 2. Phân tích kết quả trên bệnh nhân thừa cân dùng metformin hydroclorid sau khi thất bại với điều trị bằng chế độ ăn đơn thuần cho thấy:

- Giảm có ý nghĩa nguy cơ tuyệt đối về bất kì biến chứng nào liên quan đến bệnh đái tháo đường ở nhóm dùng metformin hydroclorid so với nhóm điều trị bằng chế độ ăn thông thường và so với nhóm dùng sulfonylure phối hợp với insulin đơn trị liệu.
- Giảm có ý nghĩa nguy cơ tuyệt đối về tỷ lệ tử vong liên quan đến bệnh đái tháo đường ở nhóm dùng metformin hydroclorid so với nhóm điều trị bằng chế độ ăn thông thường.
- Giảm có ý nghĩa nguy cơ tuyệt đối về tỷ lệ nhồi máu cơ tim giữa nhóm dùng metformin hydroclorid so với nhóm điều trị bằng chế độ ăn thông thường.

Vildagliptin

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

Dùng vildagliptin dẫn đến ức chế nhanh và hoàn toàn hoạt tính của DPP-4. Ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, dùng vildagliptin dẫn đến ức chế hoạt tính enzym DPP-4 trong thời gian 24 giờ. Sự ức chế DPP-4 của vildagliptin làm tăng nồng độ các hormon incretin GLP-1 (glucagon – like peptid 1) và GIP (glucose – dependent insulinotropic polypeptid) nội sinh lúc đói và sau bữa ăn.

Vildagliptin làm tăng tính nhạy cảm của tế bào β đối với glucose bằng cách làm tăng nồng độ nội sinh của các hormon incretin này, dẫn đến cải thiện sự 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 chỉ điểm chức năng của tế bào β . Mức độ cải thiện chức năng tế bào β phụ thuộc vào mức độ suy giảm ban đầu. Ở người không bị đái tháo đường (đường huyết bình thường), vildagliptin không kích thích tiết insulin hoặc làm giảm nồng độ glucose huyết.

Vildagliptin làm tăng tính nhạy cảm của tế bào α đối với glucose bằng cách làm tăng nồng độ GLP-1 nội sinh, dẫn đến tiết glucagon phù hợp với mức glucose hơn. Sự giảm tiết glucagon không phù hợp trong bữa ăn đến lượt nó lại làm giảm sự kháng insulin.

Sự tăng cường tỷ lệ insulin/glucagon trong đường huyết do tăng nồng độ hormon 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 dùng vildagliptin. Ngoài ra đã quan sát thấy sự giảm lipid huyết sau bữa ăn không liên quan với tác dụng qua trung gian incretin của vildagliptin để cải thiện chức năng tiểu đảo tụy.

Nguy cơ tim mạch

Một phân tích tổng hợp về các biến cố tim mạch được xem xét độc lập và theo thời gian từ 25 nghiên cứu lâm sàng phase III trong thời gian lên đến hơn 2 năm đã được thực hiện. Phân tích này bao gồm 8956 bệnh nhân đái tháo đường type 2 được điều trị bằng vildagliptin và cho thấy việc điều trị bằng vildagliptin không liên quan tới sự tăng nguy cơ tim mạch. Tiêu chí tổng hợp về các biến cố tim mạch và mạch máu não (CCV) được xem xét [hội chứng mạch vành cấp (ACS), cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (với dấu hiệu nhồi máu trong chụp hình ảnh), tử vong do đột quy hoặc do tim mạch và mạch máu não] là tương tự đối với vildagliptin so với chất so sánh là hoạt chất và giả dược kết hợp [tỷ số nguy cơ Mantel-Haenszel là 0,84 (khoảng tin cậy 95%: 0,63 – 1,12)] hỗ trợ cho sự an toàn về tim mạch của vildagliptin. Tổng cộng, 99 trong số 8956 bệnh nhân đã báo cáo một biến cố ở nhóm dùng vildagliptin so với 91 trong số 6061 bệnh nhân ở nhóm dùng chất so sánh.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu

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

Vildagliptin

Sau khi uống lúc đói, vildagliptin được hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh trong huyết tương được quan sát thấy sau 1,75 giờ. Dùng cùng với thức ăn làm giảm nhẹ tốc độ hấp thu của vildagliptin, được đặc trưng bởi nồng độ đỉnh giảm 19% và sự chậm lại về thời gian đạt đến nồng độ đỉnh trong

huyết tương đến 2,5 giờ. Không có sự thay đổi về mức độ hấp thu và thức ăn không làm thay đổi về mức độ hấp thu và thức ăn không làm thay đổi mức tiếp xúc toàn bộ (AUC).

Metformin hydroclorid

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

Sự tuyến tính

Vildagliptin được hấp thu nhanh với sinh khả dụng tuyệt đối đường uống là 85%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của vildagliptin và diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương theo thời gian (AUC) tăng theo tỷ lệ xấp xỉ với liều dùng trong phạm vi điều trị.

Phân bố

Vildagliptin

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

Metformin hydroclorid

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

Chuyển hóa

Vildagliptin

Chuyển hóa là đường thải trừ chính của vildagliptin ở người, chiếm 69% liều dùng. Chất chuyển hóa chính LAY151 không có hoạt tính dược lí và là sản phẩm thủy phân của nhóm chức cyano chiếm 57% liều dùng, tiếp theo là sản phẩm thủy phân nhóm chức amid (4% liều dùng). DPP-4 đóng góp một phần vào sự thủy phân của vildagliptin như đã được chứng minh trong một nghiên cứu *in vivo* dùng chuột cống thiếu hụt DPP-4. Vildagliptin không bị chuyển hóa bởi enzim cytochrom P450 ở bất kì mức độ nào có thể định lượng được. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy vildagliptin không ức chế hoặc không gây cảm ứng các enzim cytochrom P450.

Metformin hydroclorid

Các nghiên cứu liều đơn tiêm tĩnh mạch ở đối tượng khỏe mạnh cho thấy metformin được đào thải trong nước tiểu ở dạng không đổi và không được chuyển hóa tại gan (không có chất chuyển hóa nào được tìm thấy ở người) cũng như không được bài tiết qua mật.

Bài tiết và thải trừ

Vildagliptin

Sau khi uống [^{14}C]-vildagliptin, khoảng 85% liều dùng được bài tiết vào nước tiểu và 15% liều dùng được tìm thấy ở phân. Vildagliptin dưới dạng không đổi được bài tiết qua thận chiếm 23%

liều dùng sau khi uống. Sau khi tiêm tĩnh mạch cho người khỏe mạnh, độ thanh thải toàn phần trong huyết tương của vildagliptin là 13 lít/giờ. Thời gian bán thải trung bình sau khi tiêm tĩnh mạch khoảng 2 giờ. Thời gian bán thải sau khi uống khoảng 3 giờ và không phụ thuộc vào liều dùng.

Metformin hydroclorid

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

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Giới tính

Vildagliptin

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

Metformin hydroclorid

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

Béo phì

Vildagliptin

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

Suy gan

Vildagliptin

Ảnh hưởng của suy chức năng gan trên dược động học của vildagliptin đã được nghiên cứu trên những bệnh nhân suy gan ở mức độ nhẹ, trung bình và nặng dựa vào thang điểm Child – Pugh (trong khoảng từ 6 là mức độ nhẹ đến 12 là mức độ nặng) so với người có chức năng gan bình thường. Mức tiếp xúc với vildagliptin (100mg) sau một liều duy nhất ở người bị suy gan nhẹ và trung bình giảm (theo thứ tự giảm 20% và 8%), trong khi mức tiếp xúc với vildagliptin ở người bị suy gan nặng tăng 22%. Sự thay đổi tối đa (tăng hoặc giảm) về mức tiếp xúc với vildagliptin khoảng 30% nhưng không được xem là có ý nghĩa lâm sàng. Không có mối tương quan giữa mức độ suy giảm chức năng gan và sự thay đổi về mức tiếp xúc với vildagliptin.

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

Metformin hydroclorid

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

Suy thận

Vildagliptin

Ở những người bị suy thận mức độ nhẹ, trung bình và nặng và các bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) đang thẩm tách máu, mức tiếp xúc toàn thân với vildagliptin tăng lên (C_{max} 8%

tăng lên 66%, AUC 32% tăng lên 134%) so với người có chức năng thận bình thường. Mức tiếp xúc với chất chuyển hóa không hoạt tính (LAY151) tăng khi mức độ suy thận tăng (AUC tăng 1,6 đến 6,7 lần). Những thay đổi về mức tiếp xúc với vildagliptin không tương quan với mức độ nặng của suy thận trong khi những thay đổi về mức tiếp xúc với chất chuyển hóa không hoạt tính lại có tương quan. Thời gian bán thải của vildagliptin không bị ảnh hưởng bởi suy thận. Không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ. Ở bệnh nhân suy thận trung bình, suy thận nặng hoặc bệnh nhân giai đoạn cuối (ESRD) đang thẩm tách máu, liều khuyến cáo của vildagliptin là 50 mg, 1 lần/ngày.

Metformin hydroclorid

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

Người cao tuổi

Vildagliptin

Ở những người cao tuổi khỏe mạnh (≥ 70 tuổi), mức tiếp xúc toàn bộ với vildagliptin (100 mg, 1 lần/ngày) tăng 32% với nồng độ đỉnh trong huyết tương tăng 18% so với người trẻ tuổi khỏe mạnh (18 – 40 tuổi). Những thay đổi này không được xem là có ý nghĩa lâm sàng. Sự ức chế DPP-4 của vildagliptin không bị ảnh hưởng do tuổi tác trong những nhóm tuổi được nghiên cứu.

Metformin hydroclorid

Dữ liệu còn hạn chế từ các nghiên cứu dược động học đối chứng của metformin hydroclorid trên người cao tuổi khỏe mạnh cho thấy độ thanh thải toàn phần trong huyết tương của metformin hydroclorid giảm, thời gian bán thải kéo dài và C_{max} tăng so với người trẻ tuổi khỏe mạnh. Từ những dữ liệu này, dường như là sự thay đổi về dược động học của metformin hydroclorid theo tuổi tác chủ yếu là do thay đổi chức năng thận. Không nên khởi đầu điều trị viên Visdazul cho bệnh nhân ≥ 80 tuổi trừ khi số đo độ thanh thải creatinin cho thấy chức năng thận không bị giảm.

Trẻ em

Chưa có dữ liệu về dược động học.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

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

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

Bảo quản: Nơi khô, dưới 30°C.

Hạn dùng: 18 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG I - PHARBACO

Trụ sở: 160 Tôn Đức Thắng - Hàng Bột- Đống Đa- Hà Nội

ĐT: 024 - 38454561; Fax: 024 - 38237460

Sản xuất tại: Thạch Lỗi- Thanh Xuân- Sóc Sơn- Hà Nội

