

đỉnh là các trường hợp suy tim cán nhập viện hoặc suy tim khởi phát mới được báo cáo trong 41 bệnh nhân điều trị vildagliptin (0,43%) và 32 bệnh nhân điều trị với thuốc so sánh (0,45%) với M-H RR 1,08 (KTC 95% 0,68-1,70).

Bảng 2: Kết quả về hiệu quả chính của vildagliptin trong các thử nghiệm đơn trị liệu có đối chứng với giả được và thử nghiệm trị liệu phối hợp bổ trợ (dân số dự định điều trị (ITT) về hiệu quả chính).

Các nghiên cứu đơn trị liệu có đối chứng với giả được	HbA1c trung bình ban đầu (%)	Thay đổi trung bình về HbA1c so với mức ban đầu (%) ở tuần thứ 24	Mức giảm HbA1c trung bình đã hiệu chỉnh so với giả được (%) ở tuần thứ 24, (khoảng tin cậy 95%)
Nghiên cứu 2301:Vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8; -0,1)
Nghiên cứu 2384:Vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
		* p <0,05 so với giả được	
Nghiên cứu bổ trợ/phối hợp			
Vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày + metformin (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Vildagliptin 50 mg, 1 lần/ngày + glimepiride (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày + pioglitazone (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày + metformin + glimepiride (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
		* p <0,05 so với giả được + thuốc so sánh	

ĐẶC TÍNH ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống lúc đói, vildagliptin được hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh trong huyết tương được quan sát thấy sau 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 độ tiếp xúc toàn bộ (AUC). Dùng vildagliptin cùng với thức ăn làm giảm nồng độ Cmax (19%). Tuy nhiên, mức độ thay đổi này không có ý nghĩa về mặt lâm sàng, vì vậy vildagliptin có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn. Sinh khả dụng tuyệt đối là 85%.

Phân bố

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

Chuyển hóa

Chuyển hóa là đường thải trừ chính của vildagliptin ở người, chiếm 69% liều dùng. Chất chuyển hóa chính LAY151 không có hoạt tính dược lý và là sản phẩm thủy phân của nhóm chức cyano chiếm 57% liều dùng, tiếp theo là glucuronid (BQS867) và sản phẩm thủy phân nhóm chức amid (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 chính LAY151 không có hoạt tính. DPP-4 đóng góp một phần vào sự thủy phân của vildagliptin như đã được chứng minh trong một nghiên cứu *in vivo* dùng chuột cống thiếu hụt DPP-4. Vildagliptin không bị chuyển hóa bởi các enzym cytochrom P450 ở bất kỳ mức độ nào có thể định lượng được. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy vildagliptin không ức chế hoặc gây cảm ứng các enzym cytochrom P450. 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.

Thải trừ

Sau khi uống [¹⁴C] vildagliptin, khoảng 85% liều dùng được bài tiết vào nước tiểu và 15% được tìm thấy ở phân. Vildagliptin dạng không đổi 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 41 lít/giờ và độ thanh thải thận của vildagliptin là 13 lít/giờ. Thời gian bán thải trung bình sau khi tiêm tĩnh mạch khoảng 2 giờ. Thời gian bán thải sau khi uống khoảng 3 giờ và không phụ thuộc vào liều dùng.

Tuyến tính/ Không tuyến tính

Nồng độ đỉnh trong huyết tương của vildagliptin và diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương theo thời gian (AUC) tăng theo tỉ lệ xấp xỉ với liều dùng trong phạm vi liều điều trị.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Giới tính

Không quan sát thấy sự khác nhau về được động học của vildagliptin giữa nam và nữ trong một phạm vi rộng về độ tuổi và chỉ số khối cơ thể (BMI). Sự ức chế DPP-4 của vildagliptin không bị ảnh hưởng bởi giới tính.

Suy gan

Ảnh hưởng của sự suy giảm chức năng gan trên được động học của vildagliptin đã được nghiên cứu trên những người bị suy gan ở mức độ nhẹ, trung bình và nặng dựa vào thang điểm Child-Pugh (trong khoảng từ 6 là mức độ nhẹ đến 12 là mức độ nặng) so với người có chức năng gan bình thường. Mức tiếp xúc với vildagliptin (100 mg) sau một liều duy nhất ở người bị suy gan nhẹ và trung bình giảm (20% và 8% theo thứ tự tương ứng), 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.

Suy thận

Một thử nghiệm nhậm mô, đa liều đã được thực hiện để đánh giá được động học của vildagliptin ở liều điều trị thấp hơn (50 mg x 1 lần/ngày) trên 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 người 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 lần lượt khoảng 1,5, 3 và 7 lần 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 ở một mức độ nhỏ bằng thẩm tách máu (3% trong một lần thẩm tách máu 3-4 giờ bắt đầu sau 4 giờ dùng liều).

Người cao tuổi

Những người cao tuổi khỏe mạnh (≥ 70 tuổi), mức phơi nhiễm 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.

Chủng tộc

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

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Sự chậm dần truyền xung động trong tim đã được quan sát thấy ở chó với liều không có tác dụng là 15 mg/kg (gấp 7 lần mức phơi nhiễm ở người dựa trên Cmax). Sự tích tụ các đại thực bào phệ nang dạng bọt trong phổi đã được quan sát thấy ở chuột cống và chuột nhắt. Liều không có tác dụng ở chuột cống là 25 mg/kg (gấp 5 lần mức phơi nhiễm ở người dựa trên AUC) và ở chuột nhắt là 750 mg/kg (gấp 142 lần mức phơi nhiễm ở người).

Các triệu chứng về đường tiêu hóa, đặc biệt là phân mềm, phản nẩy, tiêu chảy và có máu trong phân ở liều cao hơn đã quan sát được ở chó. Chưa xác định được mức liều không có tác dụng.

Vildagliptin không gây đột biến trong các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* thường quy về độc tính gen.

Một nghiên cứu về khả năng sinh sản và sự phát triển phôi thai sớm ở chuột cống cho thấy không có bằng chứng nào về suy giảm khả năng sinh sản, năng suất sinh sản hoặc sự phát triển phôi sớm do vildagliptin. Độc tính với phôi thai đã được đánh giá ở chuột và thỏ. Sự gia tăng tỷ lệ bị xương sườn lượn sóng đã được quan sát thấy ở chuột cống có liên quan đến việc giảm các thông số về trọng lượng cơ thể của chuột mẹ, với liều không có tác dụng là 75 mg/kg (gấp 10 lần mức phơi nhiễm ở người). Ở thỏ, trọng lượng bào thai giảm và các biến đổi về xương cho thấy sự chậm phát triển chỉ được ghi nhận khi có hiện tượng nhiễm độc nghiêm trọng ở mẹ, với liều không có tác dụng là 50 mg/kg (gấp 9 lần mức độ phơi nhiễm ở người). Một nghiên cứu về sự phát triển trước và sau khi sinh đã được thực hiện trên chuột cống. Những phát hiện chỉ được quan sát thấy có liên quan đến độc tính ở mẹ với mức liều ≥ 150 mg/kg và bao gồm giảm trọng lượng cơ thể thoáng qua và giảm khả năng vận động ở thế F1.

Một nghiên cứu về khả năng gây ung thư trong 2 năm đã được tiến hành ở chuột cống với liều uống lên đến 900 mg/kg (khoảng 200 lần so với nồng độ thuốc trong máu ở người với liều khuyến cáo tối đa). Không thấy có tăng tỷ lệ khối u liên quan đến vildagliptin. Một nghiên cứu về khả năng gây ung thư trong 2 năm được tiến hành ở chuột nhắt trắng với liều uống lên đến 1.000 mg/kg (khoảng 240 lần so với nồng độ thuốc trong máu ở người với liều khuyến cáo tối đa). Đã quan sát thấy sự gia tăng tỷ lệ mắc ung thư biểu mô tuyến vú và ung thư hắc tố với liều không có tác dụng tương ứng là 500 mg/kg (gấp 59 lần mức phơi nhiễm ở người) và 100 mg/kg (gấp 16 lần mức phơi nhiễm ở người). Sự gia tăng tỷ lệ mắc các khối u này ở chuột được coi là không gây nguy cơ đáng kể cho con người do vildagliptin và chất chuyển hóa chính không có độc tính di truyền, các khối u chỉ xuất hiện ở một loài và chỉ quan sát được các khối u khi tỷ lệ phơi nhiễm toàn thân cao.

Trong một nghiên cứu 13 tuần về độc tính trên khỉ cynomolgus, đã ghi nhận tổn thương da ở liều > 5 mg/kg/ngày. Những tổn thương này nằm cố định ở các chi (bàn tay, bàn chân, tai và đuôi). Ở liều 5 mg/kg/ngày (tương đương xấp xỉ với mức tiếp xúc ở người dựa trên AUC với liều 100 mg), chi thấy các bóng nước. Những bóng nước này khi phức được mặc dù tiếp tục điều trị và không đi kèm với những bất thường về mô bệnh học. Ở liều > 20 mg/kg/ngày (khoảng 3 lần mức tiếp xúc ở người dựa trên AUC với liều 100 mg), đã ghi nhận bong da; lột da, vảy da, lở loét ở đuôi với những thay đổi về mô bệnh học tương ứng. Tổn thương hoại tử ở đuôi được quan sát thấy ở liều > 80 mg/kg/ngày. Cần lưu ý là vildagliptin có hiệu lực được lý ở khỉ cao hơn có ý nghĩa so với người. Tổn thương da không hồi phục ở khỉ dùng liều 160 mg/kg/ngày trong một thời gian phục hồi 4 tuần.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 8 vỉ x 7 viên, vi Alu/Alu

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

Điều kiện bảo quản: Bảo quản nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Nhà sản xuất

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

LABORATORIOS CINFA, S.A.

Ctra. Olaz-Chipi, 10, Poligono Industrial Areta, 31620 Huarte-Navarra, Tây Ban Nha

Vai trò: Sản xuất, kiểm soát lô và xuất xưởng lô.

LABORATORIOS CINFA, S.A.

Travesía de Roncesvalles, 1, 31699 Olloko (Navarra), Tây Ban Nha

Vai trò: Đóng gói sơ cấp và thứ cấp

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC SULITAC 50 MG

CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC

- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*
- Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.*
- Đề xa tầm tay trẻ em.*
- Không dùng thuốc quá hạn in trên bao bì.*

TÊN THUỐC: SULITAC 50 MG
THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC <i>Thành phần hoạt chất:</i> Mỗi viên nén chứa 50 mg vildagliptin. <i>Thành phần tá dược:</i> Microcrystalline cellulose, lactose anhydrous, sodium starch glycolate (type A), silica colloidal anhydrous (E551), sodium stearyl fumarate, low-substituted hydroxypropyl cellulose.
DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén Mô tả: Viên nén màu trắng, hình trụ, hai mặt phẳng, vát cạnh, một mặt có khắc chữ “L”.
CHỈ ĐỊNH Vildagliptin 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 đái tháo đường type 2 (T2DM). - Đơn trị liệu cho bệnh nhân không kiểm soát đầy đủ bằng chế độ ăn và tập luyện đơn thuần và không thể sử dụng metformin do có những chống chỉ định hoặc không dung nạp. - Trong phối hợp hai loại thuốc: - Với metformin ở bệnh nhân không kiểm soát đường huyết đầy đủ khi dùng metformin đơn trị liệu ở liều tối đa dung nạp. - Với một sulphonylurea (SU) khi chế độ ăn, luyện tập và sulphonylurea đơn độc không đem lại sự kiểm soát đường huyết đầy đủ. - Với một thiazolidinedione (TZD) khi chế độ ăn, luyện tập và thiazolidinedione không đem lại sự kiểm soát đường huyết đầy đủ. - Trong phối hợp ba loại thuốc: - Với một sulphonylurea và metformin khi chế độ ăn, luyện tập và điều trị kếp bằng những thuốc này không đem lại sự kiểm soát đường huyết đầy đủ. Vildagliptin cũng được chỉ định phối hợp với insulin (có hoặc không có metformin) khi chế độ ăn, luyện tập và liều insulin ổn định không đem lại sự kiểm soát đường huyết đầy đủ.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Nhóm bệnh nhân mục tiêu:

Người lớn từ 18 tuổi trở lên

Liều dùng:

Kiểm soát việc điều trị đái tháo đường nên tùy theo từng bệnh nhân.

Liều được khuyến cáo của vildagliptin là 50 mg một hoặc hai lần mỗi ngày.

Trong đơn trị liệu và trong điều trị phối hợp với metformin, với một TZD hoặc với insulin (có hoặc không có metformin), liều được khuyến cáo của vildagliptin là 50 mg hoặc 100 mg mỗi ngày.

Trong điều trị phối hợp hai loại thuốc với một sulphonylurea, liều được khuyến cáo của vildagliptin là 50 mg một lần một ngày. Ở nhóm bệnh nhân này, vildagliptin 100 mg/ngày không hiệu quả hơn vildagliptin 50 mg, một lần một ngày. Khi sử dụng kết hợp với một sulphonylurea, liều thấp hơn của sulphonylurea có thể được xem xét để giảm nguy cơ hạ đường huyết.

Trong điều trị phối hợp 3 loại thuốc với metformin và một SU, liều được khuyến cáo của vildagliptin là 100 mg mỗi ngày.

Nếu sự kiểm soát đường huyết chặt chẽ hơn cần đến liều dùng trên liều vildagliptin tối đa hằng ngày được khuyến cáo, có thể xem xét bổ sung các thuốc điều trị đái tháo đường khác như metformin, một sulphonylurea, một thiazolidinedione hoặc insulin.

Liều lớn hơn 100 mg không được khuyến cáo.

Độ an toàn và hiệu quả của vildagliptin trong phác đồ phối hợp ba thuốc đường uống với metformin và một dẫn chất thiazolidinedione chưa được thiết lập.

Đối tượng đặc biệt

Suy thận:

Không cần điều chỉnh liều vildagliptin ở bệnh nhân suy thận nhẹ. Ở bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), liều vildagliptin được khuyến cáo là 50 mg, 1 lần/ngày (xem “Đặc tính được động học, mục Các nhóm bệnh nhân đặc biệt”).

Suy gan:

Không khuyến cáo dùng vildagliptin cho bệnh nhân suy gan, kể cả bệnh nhân có ALT hoặc AST trước điều trị > 2,5 lần giới hạn trên của mức bình thường (xem “Đặc tính được động học, mục Các nhóm bệnh nhân đặc biệt”).

Bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi):

Ở những bệnh nhân ≥ 65 tuổi và > 75 tuổi được điều trị bằng vildagliptin, không quan sát thấy sự khác biệt về độ an toàn tổng thể, sự dung nạp hoặc hiệu quả giữa nhóm bệnh nhân cao tuổi này với những bệnh nhân trẻ tuổi hơn. Do đó không cần điều chỉnh liều trên bệnh nhân cao tuổi (xem “Đặc tính được động học, mục Các nhóm bệnh nhân đặc biệt”).

Bệnh nhân trẻ em (dưới 18 tuổi):

Vildagliptin chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân dưới 18 tuổi, do đó không khuyến cáo dùng vildagliptin cho bệnh nhân trẻ em (xem “Đặc tính được động học, mục Các nhóm bệnh nhân đặc biệt”).

Cách dùng:

Thuốc dùng đường uống.

Vildagliptin 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 50 mg, uống vào buổi sáng và buổi tối.

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

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với vildagliptin hoặc với bất cứ tá dược nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Tổng quát

Vildagliptin không phải là một chất thay thế insulin trên bệnh nhân cần insulin. Không được dùng vildagliptin cho bệnh nhân đái tháo đường type 1 hoặc để điều trị nhiễm toan ceton do đái tháo đường.

Suy thận

Kinh nghiệm sử dụng trên bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối đang thẩm phân máu còn hạn chế. Cần thận trọng khi sử dụng vildagliptin cho những đối tượng bệnh nhân này.

Suy gan

Không khuyến cáo dùng vildagliptin 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 enzym gan

Rất hiếm trường hợp rối loạn chức năng gan (kể cả viêm gan) được báo cáo là do vildagliptin. Trong những trường hợp này, bệnh nhân thường không có triệu chứng và không để lại di chứng lâm sàng. 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 khởi đầu điều trị bằng vildagliptin. Cần theo dõi các xét nghiệm chức năng gan trong khi điều trị bằng vildagliptin cứ 3 tháng một lần trong năm đầu và định kỳ sau đó.

Những bệnh nhân bị tăng hàm lượng transaminase cần được theo dõi bằng cách 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 nồng độ 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 vildagliptin. Nếu bệnh nhân bị vàng da hoặc có các biểu hiện khác cho thấy rối loạn chức năng gan, phải ngừng dùng vildagliptin và liên hệ với bác sĩ ngay. Sau khi ngừng điều trị bằng vildagliptin và các xét nghiệm chức năng gan đã trở về bình thường, không được dùng lại vildagliptin.

Suy tim

Một nghiên cứu lâm sàng với vildagliptin trên bệnh nhân có phân độ suy tim theo Hiệp hội tim New York (NYHA) từ **I-III** cho thấy điều trị với vildagliptin không liên quan đến sự thay đổi chức năng thất trái hoặc làm nặng thêm tình trạng suy tim sung huyết (CHF) trước đó, so với giả được. Kinh nghiệm lâm sàng trên những bệnh nhân có suy tim độ **III** theo NYHA được điều trị với vildagliptin còn hạn chế và kết quả là không kết luận được (xem “Đặc tính được lực học”).

Không có kinh nghiệm về việc sử dụng vildagliptin ở bệnh nhân suy tim độ **IV** theo phân độ chức năng của NYHA trong các thử nghiệm lâm sàng và vì vậy, không khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân này.

Rối loạn da

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

Viêm tụy cấp

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

Tá dược

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

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. Tuy nhiên, không xác định được những nguy cơ tiềm ẩn cho con người. Do đó, không nên sử dụng vildagliptin trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

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

Khả năng sinh sản

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của vildagliptin lên khả năng sinh sản của con người được thực hiện.

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

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của vildagliptin đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc đã được thực hiện. Vì vậy, những bệnh nhân có thể bị chóng mặt nên tránh lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC

Vildagliptin ít gây tương tác thuốc. Vì vildagliptin không phải là một cơ chất của enzym cytochrom P(CYP) 450, không ức chế hoặc không gây cảm ứng các enzym CYP 450, nên không tương tác khi dùng phối hợp với các thuốc là cơ chất, chất ức chế hoặc chất gây cảm ứng các enzym này.

Phối hợp với pioglitazone, metformin và glyburide

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

Digoxin (cơ chất của Pgp), warfarin (cơ chất của CYP2C9)

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

Phối 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.

Phối hợp với thuốc ức chế men chuyển

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

Tương kỵ

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 CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Dữ liệu an toàn thu được từ tổng số 5451 bệnh nhân dùng vildagliptin với liều hàng ngày 100 mg (50 mg, 2 lần mỗi ngày) trong các thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả được trong thời gian ít nhất 12 tuần. Trong đó, 4622 bệnh nhân được dùng vildagliptin đơn trị liệu và 829 bệnh nhân dùng giả được.

Phần lớn các phản ứng có hại trong các thử nghiệm này đều nhẹ và thoáng qua, không cần ngừng điều trị. Không tìm thấy mối liên quan nào giữa các phản ứng có hại và tuổi tác, chủng tộc, thời gian dùng thuốc hoặc liều dùng hàng ngày. Hạ đường huyết đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng vildagliptin đồng thời với sulphonylurea và insulin. Nguy cơ viêm tụy cấp tính đã được báo cáo khi sử dụng vildagliptin (xem "Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc").

Bảng liệt kê các phản ứng có hại

Các phản ứng có hại được báo cáo trên những bệnh nhân dùng vildagliptin trong các nghiên cứu mù đôi, dưới dạng đơn trị liệu và điều trị phối hợp được liệt kê dưới đây, đối với mỗi chỉ định, theo hệ thống phân loại nhóm cơ quan và theo tần suất tuyệt đối. Các tần suất được quy ước như sau:

Rất thường gặp (≥ 1/10), thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10), ít gặp (≥ 1/1000 đến < 1/100), hiếm gặp (≥1/10000 đến < 1/1000), rất hiếm (< 1/10000), chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn). Với mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

Bảng 1: Các phản ứng có hại được báo cáo trên những bệnh nhân dùng vildagliptin dưới dạng đơn trị liệu và điều trị phối hợp trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát và từ kinh nghiệm hậu mãi

Phân loại hệ cơ quan- Phản ứng có hại	Tần suất
<i>Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng</i>	
Viêm mũi họng	Rất thường gặp
Nhiễm trùng đường hô hấp trên	Thường gặp
<i>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</i>	
Hạ đường huyết	Ít gặp
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>	
Chóng mặt	Thường gặp
Đau đầu	Thường gặp
Run	Thường gặp
<i>Rối loạn mắt</i>	
Nhìn mờ	Thường gặp
<i>Rối loạn hệ tiêu hóa</i>	
Táo bón	Thường gặp
Buồn nôn	Thường gặp
Bệnh trào ngược dạ dày thực quản	Thường gặp
Tiêu chảy	Thường gặp
Đau bụng, bao gồm cả đau bụng trên	Thường gặp
Nôn	Thường gặp
Đầy hơi	Ít gặp
Viêm tụy	Hiếm gặp
<i>Rối loạn gan mật</i>	
Viêm gan	Chưa biết*
<i>Rối loạn da và mô liên kết</i>	
Tăng tiết mồ hôi	Thường gặp
Phát ban	Thường gặp
Ngứa	Thường gặp
Viêm da	Thường gặp
Mé dầy	Ít gặp
Tổn thương da bong nước và tróc vảy, bao gồm bệnh da bong nước tự miễn pemphigoid	Chưa biết*
Viêm mao mạch	Chưa biết*
<i>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</i>	
Đau khớp	Thường gặp
Đau cơ	Thường gặp
<i>Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú</i>	
Rối loạn cương dương	Ít gặp
<i>Rối loạn chung và tại chỗ dùng thuốc</i>	
Suy nhược	Thường gặp
Phù ngoại vi	Thường gặp
Mệt mỏi	Ít gặp
Ốn lạnh	Ít gặp
<i>Xét nghiệm</i>	
Xét nghiệm chức năng gan bất thường	Ít gặp

Tăng cân	Ít gặp
*Dựa trên kinh nghiệm hậu mãi	

Mô tả các phản ứng có hại chọn lọc:

Suy gan

Rất hiếm các trường hợp bị rối loạn chức năng gan (kể cả viêm gan) được báo cáo. Trong những trường hợp này, bệnh nhân thường không có triệu chứng, cũng không có di chứng lâm sàng và chức năng gan trở lại bình thường sau khi ngừng điều trị. Kết quả từ các thử nghiệm đơn trị liệu và điều trị bổ trợ trong thời gian 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%; 0,3% và 0,2% theo thứ tự dùng vildagliptin liều 50 mg ngày một lần, vildagliptin 50 mg ngày hai lần và đối với tất cả các thuốc so sánh. Sự tăng các transaminase này nói chung không có triệu chứng, về bản chất không tiến triển và không kèm ứ mật và vàng da.

Phù mạch

Rất hiếm trường hợp phù mạch được báo cáo là do vildagliptin, thường là ở tỷ lệ tương tự như nhóm đối chứng. Tỷ lệ này lớn hơn khi dùng vildagliptin phối hợp với thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE-inhibitor). Đa số các trường hợp đều nhẹ và mất đi trong quá trình điều trị với vildagliptin.

Hạ đường huyết

Ít gặp các trường hợp hạ đường huyết khi dùng vildagliptin đơn trị liệu (0,4%) trong các thử nghiệm đơn trị liệu so sánh với thuốc đối chứng hoặc giả được (0,2%). Không có trường hợp hạ đường huyết nặng hoặc nghiêm trọng nào được ghi nhận. Khi dùng phối hợp với metformin, hạ đường huyết xảy ra ở 1% bệnh nhân điều trị bằng vildagliptin và 0,4% bệnh nhân điều trị bằng giả được. Khi phối hợp với pioglitazone, hạ đường huyết xảy ra ở 0,6% bệnh nhân điều trị bằng vildagliptin và ở 1,9% bệnh nhân điều trị bằng giả được. Khi phối hợp với sulphonylurea, tình trạng hạ đường huyết xảy ra ở 1,2% bệnh nhân điều trị bằng vildagliptin và ở 0,6% bệnh nhân điều trị bằng giả được. Khi phối hợp với sulphonylurea và metformin, hạ đường huyết xảy ra ở 5,1% bệnh nhân điều trị bằng vildagliptin và 1,9% bệnh nhân điều trị bằng giả được. Ở bệnh nhân dùng vildagliptin phối hợp với insulin, tỷ lệ hạ đường huyết ở nhóm dùng vildagliptin là 14% và nhóm dùng giả được là 16%.

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

QUẢ LIỆU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Thông tin về quả liều vildagliptin còn hạn chế.

Triệu chứng

Thông tin về các triệu chứng có thể xảy ra khi quả liều được lấy từ một nghiên cứu về khả năng dung nạp khi tăng liều ở những người khỏe mạnh được dùng vildagliptin trong 10 ngày. Với liều 400 mg, có ba trường hợp đau cơ và một số trường hợp dị cảm nhẹ và thoáng qua, sốt, phù nề và tăng nồng độ lipase thoáng qua. Ở liều 600 mg, một người bị phù bàn chân và bàn tay, đồng thời tăng nồng độ creatine phosphokinase (CPK), aspartate aminotransferase (AST), protein phản ứng C (CRP) và mức myoglobin. Ba người khác ở nhóm liều này có biểu hiện phù cả hai bàn chân, kèm theo loạn cảm giác ở 2 trường hợp Tất cả các triệu chứng và các bất thường trong xét nghiệm mất đi sau khi ngừng thuốc nghiên cứu.

Xử trí

Vildagliptin không thể được loại bỏ bằng thẩm tách máu. Tuy nhiên, chất chuyển hóa chính do thủy phân (LAY 151) có thể loại bỏ bằng thẩm tách máu.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị đái tháo đường, các chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4).

Mã ATC: A10BH02

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

Cơ chế tác dụng

Dùng vildagliptin dẫn đến ức chế nhanh và hoàn toàn hoạt tính của DPP-4, làm tăng nồng độ của các hormone incretin GLP-1 (glucagon-like peptide1) và GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) nội sinh lúc đói và sau bữa ăn.

Tác dụng dược lý

Bằng cách làm tăng nồng độ nội sinh của các hormon incretin này, vildagliptin làm tăng tính nhạy cảm của tế bào beta đối với glucose, 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 beta bao gồm HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), tỷ lệ proinsulin/insulin và đánh giá đáp ứng của tế bào beta từ nghiệm pháp dung nạp bữa ăn được lấy mẫu thường xuyên. Ở người không bị đái tháo đường (đường huyết bình thường), vildagliptin không kích thích sự tiết insulin, không làm giảm nồng độ glucose huyết. Bằng cách làm tăng nồng độ GLP-1 nội sinh, vildagliptin làm tăng tính nhạy cảm của tế bào alpha đối với glucose, dẫn đến tiết glucagon phù hợp với mức glucose hơn.

Sự gia tăng tỷ lệ insulin/glucagon trong tăng đường huyết do tăng nồng độ 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 điều trị bằng vildagliptin.

Hiệu quả và an toàn lâm sàng

Hơn 15000 bệnh nhân đái tháo đường type 2 đã tham gia vào thử nghiệm lâm sàng mù đôi, có nhóm đối chứng là giả được hoặc chất có hoạt tính điều trị đái tháo đường trong thời gian đến hơn 2 năm. Trong các nghiên cứu này, vildagliptin đã được dùng cho hơn 9000 bệnh nhân với liều hàng ngày 50 mg ngày một lần, 50 mg ngày 2 lần hoặc 100 mg ngày 1 lần. Hơn 5000 bệnh nhân nam và 4000 bệnh nhân nữ đã dùng vildagliptin, mỗi ngày 50 mg hoặc 100 mg. Hơn 1900 bệnh nhân dùng vildagliptin mỗi ngày 50 mg hoặc 100 mg là bệnh nhân ≥ 65 tuổi. Trong các thử nghiệm này, vildagliptin được dùng đơn trị liệu cho bệnh nhân đái tháo đường type 2 chưa dùng thuốc gì hoặc dùng phối hợp cho bệnh nhân không kiểm soát tốt bằng các thuốc điều trị đái tháo đường khác.

Nói chung, vildagliptin cải thiện được sự kiểm soát đường huyết khi dùng đơn trị liệu hoặc khi dùng phối hợp với metformin, với một sulfonylurea, với một thiazolidinedione, được đánh giá bởi sự giảm HbA1c so với mức ban đầu trên lâm sàng vào lúc kết thúc nghiên cứu.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, mức độ giảm HbA1c với vildagliptin nhiều hơn ở những bệnh nhân có HbA1c 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 HbA1c ban đầu -1% so với -1,6% đối với metformin (được chỉnh liều đến 2 g/ngày), về ý nghĩa thống kê, vildagliptin không kém hơn (non-inferiority) metformin. Những bệnh nhân được điều trị bằng vildagliptin đã 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 HbA1c là -1,20% với vildagliptin và -1,48% với rosiglitazone ở những bệnh nhân có HbA1c ban đầu trung bình là 8,7%. Bệnh nhân dùng rosiglitazone có cân nặng tăng 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 glidazide (liều đến 320 mg/ngày). Sau hai năm, mức giảm HbA1c trung bình là -0,5% đối với vildagliptin và -0,6% đối với glidazide, từ HbA1c ban đầu trung bình là 8,6%. Thống kê không thua kém (non-inferiarity) đã không đạt được. Vildagliptin ít liên quan đến các trường hợp hạ đường huyết hơn (0,7%) so với glidazide (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 đầy đủ bằng metformin (liều trung bình hàng ngày: 2020 mg). HbA1c trung bình giảm -0,9% so với lúc ban đầu 8,4% ở nhóm vildagliptin cộng metformin và -1,0% ở nhóm pioglitazone cộng metformin. Đã quan sát thấy sự tăng cân trung bình là +1,9 kg ở những bệnh nhân được dùng pioglitazone cộng metformin so với + 0,3 kg ở những bệnh nhân được dùng vildagliptin cộng metformin.

Trong một thử nghiệm lâm sàng kéo dài 2 năm, vildagliptin (50 mg x 2 lần/ngày) được so sánh với glimepiride (liều đến 6 mg/ngày - liều trung bình ở năm 2 là 4,6 mg) ở những bệnh nhân được điều trị bằng metformin (liều trung bình hàng ngày: 1894 mg). Sau 1 năm, HbA1c trung bình giảm -0,4% so với lúc ban đầu 7,3% khi dùng vildagliptin cộng metformin và giảm -0,5% khi dùng glimepiride cộng metformin. Sự thay đổi cân nặng có 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), trị số HbA1c tương tự ở cả hai nhóm điều trị, sự thay đổi về thể trọng và khác biệt về tỷ lệ hạ đường huyết vẫn được duy trì.

Trong một thử nghiệm kéo dài 52 tuần, vildagliptin (50 mg x 2 lần/ngày) được so sánh với glidazide (liều trung bình hàng ngày: 229,5 mg) ở những bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ bằng metformin (liều metformin ban đầu là 1928 mg/ngày). Sau 1 năm, HbA1c trung bình giảm -0,81% khi dùng vildagliptin cộng metformin (HbA1c trung bình ban đầu là 8,4%) và giảm -0,85% khi dùng glidazide cộng metformin (HbA1c trung bình ban đầu là 8,5%), về ý nghĩa thống kê, vildagliptin không thua kém (non-inferiority) glidazide. Sự thay đổi cân nặng cơ thể với vildagliptin là +0,1 kg so với tăng +1,4 kg với glidazide.

Trong thử nghiệm 24 tuần, đánh giá hiệu quả của sự kết hợp vildagliptin và metformin với liều cố định (chỉnh liều dần từ liều 50 mg/500 mg, 2 lần/ngày hoặc 50 mg/1000 mg, 2 lần/ngày) khởi đầu điều trị ở bệnh nhân chưa dùng thuốc. Mức giảm trung bình HbA1c của liệu pháp điều trị kết hợp vildagliptin với metformin lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với đơn trị liệu. Vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg, 2 lần/ngày giảm HbA1c -1,82% và Vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg, 2 lần/ngày giảm HbA1c -1,61% so với mức HbA1c trung bình ban đầu 8,6%. Sự giảm HbA1c lớn hơn quan sát được ở các bệnh nhân có mức HbA1c ban đầu ≥ 10,0%.

Một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả được trong 24 tuần đã được tiến hành ở 515 bệnh nhân đái tháo đường type 2, có suy thận mức độ trung bình (N=294) hoặc suy thận nặng (N=221) để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của vildagliptin (50 mg, 2 lần/ngày). 68,8% bệnh nhân suy thận trung bình và 80,5% bệnh nhân suy thận nặng được điều trị với insulin tại thời điểm ban đầu (liều trung bình hàng ngày đối với từng đối tượng bệnh nhân tương ứng là 56 đơn vị và 51,6 đơn vị). Ở những bệnh nhân suy thận trung bình, vildagliptin làm giảm HbA1c rõ rệt so với giả được (sự khác biệt là -0,53%) so với HbA1c trung bình ban đầu là 7,9%. Ở những bệnh nhân suy thận nặng, vildagliptin làm giảm HbA1c rõ rệt so với giả được (sự khác biệt là -0,56%) so với HbA1c trung bình ban đầu là 7,7%.

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả được trong 24 tuần đã được tiến hành ở 318 bệnh nhân để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của vildagliptin (50 mg, 2 lần/ngày) phối hợp với giả được (≥ 1.500 mg/ngày) và glimepirid (≥ 4 mg/ngày). Vildagliptin phối hợp với metformin và glimepirid làm giảm HbA1c đáng kể so với giả được: mức giảm trung bình đã điều chỉnh so với mức HbA1c ban đầu trung bình là 8,8% so với giả được là -0,76%.

Một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả được trong 24 tuần đã được tiến hành ở 449 bệnh nhân để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của vildagliptin (50 mg, 2 lần/ngày) phối hợp với một liều ổn định của insulin nền hoặc insulin trộn sẵn (liều trung bình 41 đơn vị (IU)/ngày), có metformin dùng đồng thời (N = 276) hoặc không có metformin dùng đồng thời (N = 173). Vildagliptin phối hợp với insulin làm giảm HbA1c đáng kể so với giả được: Trong toàn bộ dân số nghiên cứu, mức giảm HbA1c trung bình đã hiệu chỉnh với giả được là -0,72% so với mức ban đầu trung bình 8,8%. Ở các phân nhóm được điều trị bằng insulin có hoặc không có metformin dùng đồng thời, mức giảm HbA1c trung bình đã được hiệu chỉnh với giả được theo thứ tự là -0,63% và -0,84%. Tỷ lệ hạ đường huyết ở toàn bộ dân số nghiên cứu là 8,4% ở nhóm dùng vildagliptin và 7,2% ở nhóm dùng giả được. Thay đổi về thể trọng là +0,2 kg ở nhóm dùng vildagliptin và -0,7 kg ở nhóm dùng giả được.

Trong một nghiên cứu khác kéo dài 24 tuần ở những bệnh nhân đái tháo đường type 2 tiến triển không được kiểm soát đầy đủ bằng insulin (tác dụng ngắn và tác dụng dài, liều insulin trung bình: 80 IU/ngày), về ý nghĩa thống kê, mức giảm trung bình của HbA1c khi dùng vildagliptin (50 mg x 2 lần/ngày) cộng insulin lớn hơn so với giả được cộng insulin (0,5% so với 0,2%). Tỷ lệ hạ đường huyết ở nhóm vildagliptin thấp hơn ở nhóm giả được (22,9% so với 29,6%).

Một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, đa trung tâm được thực hiện trong 52 tuần ở những bệnh nhân đái tháo đường type 2 và suy tim sung huyết (độ I -III theo NYHA) để đánh giá ảnh hưởng của vildagliptin 50mg 2 lần/ngày (N = 128) đối với chức năng tổng máu của thất trái so với nhóm dùng giả được (N = 126). Vildagliptin không liên quan đến sự thay đổi chức năng thất trái hay lâm xấu hơn tình trạng suy tim sung huyết có trước đó. Các biến cố tim mạch đã được xem xét thì cân bằng về tổng thể. Có sự tăng nhẹ so biến cố tim mạch ở những bệnh nhân bị suy tim độ III theo NYHA sử dụng vildagliptin so với nhóm dùng giả được. Tuy nhiên, do có sự thiếu cân bằng về nguy cơ tim mạch ban đầu nghiêng về phía có lợi cho nhóm dùng giả được và số các biến cố xảy ra thấp, nên khó đến đến kết luận chắc chắn. Vildagliptin làm giảm đáng kể HbA1c so với giả được (khác biệt 0,6%) từ giá trị HbA1c trung bình ban đầu là 7,8%. TI lệ hạ đường huyết trong dân số nghiên cứu nói chung lần lượt là 4,7% nhóm dùng vildagliptin và 5,6% nhóm dùng giả được.

Một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, đa trung tâm kéo dài 5 năm (VERIFY) đã được thực hiện ở những bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường type 2 để đánh giá hiệu quả của liệu pháp phối hợp sớm với vildagliptin và metformin (N = 998) so với điều trị tiêu chuẩn khởi đầu bằng metformin đơn trị liệu, sau đó kết hợp với vildagliptin (nhóm điều trị theo tuần tự) (N = 1.003) ở bệnh nhân mới được chẩn đoán mắc bệnh đái tháo đường type 2. Phác đồ kết hợp vildagliptin 50 mg, hai lần mỗi ngày cộng với metformin đã mang lại kết quả có ý nghĩa về mặt thống kê và trên lâm sàng trong việc giảm nguy cơ tương đối về "thời gian đến khi thất bại điều trị khởi đầu" (HbA1c ≥7%) so với metformin đơn trị liệu ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 chưa từng được điều trị, trong thời gian nghiên cứu 5 năm (HR [khoảng tin cậy 95%]: 0,51 [0,45, 0,58]; p<0,001). Tỷ lệ thất bại với điều trị khởi đầu (giá trị HbA1c ≥7%) là 429 bệnh nhân (43,6%) ở nhóm điều trị phối hợp và 614 bệnh nhân (62,1%) ở nhóm điều trị theo tuần tự.

Nguy cơ tim mạch

Một phân tích tổng hợp, tiền cứu và độc lập về các biến cố tim mạch được xác định từ 37 nghiên cứu lâm sàng pha 3 và pha 4 dưới dạng đơn trị liệu hoặc phối hợp, thực hiện trong khoảng thời gian đến 2 năm (thời gian phơi nhiễm trung bình là 50 tuần đối với nhóm dùng vildagliptin và 49 tuần đối với thuốc so sánh) được tiến hành và chỉ ra việc điều trị bằng vildagliptin không có liên quan đến sự gia tăng nguy cơ tim mạch so với thuốc so sánh.

Tiêu chí tổng hợp của các biến cố tim mạch chính (MACE) được xem xét bao gồm nhồi máu cơ tim cấp, đột quỵ hoặc tử vong do biến cố tim mạch là tương tự giữa nhóm vildagliptin so với các thuốc so sánh là hoạt chất và giả được kết hợp [Tỷ số nguy cơ Mantel-Haenszel (M-H RR) là 0,82 (khoảng tin cậy 95%; 0,61-1,1)], hai lần mỗi ngày cộng với metformin đã mang lại kết quả có ý nghĩa về mặt thống kê và trên lâm sàng trong việc giảm nguy cơ tương đối về "thời gian đến khi thất bại điều trị bằng thuốc so sánh. Đánh giá từng biến cố tim mạch chính (MACE) cho thấy không có sự gia tăng nguy cơ (M-H RR tương tự nhau). Các biến cố suy tim được xác