

 **NOVARTIS**
Galvus Met®
Vildagliptin/Metformin HCl
Vildagliptina/Metformina HCL
50 mg/500 mg

 **NOVARTIS**
Galvus Met®
Vildagliptin/Metformin HCl
Vildagliptina/Metformina HCL
50 mg/500 mg

 **NOVARTIS**
Galvus Met®
Vildagliptin/Metformin HCl
Vildagliptina/Metformina HCL
50 mg/500 mg

 **NOVARTIS**
Galvus Met®
Vildagliptin/Metformin HCl
Vildagliptina/Metformina HCL
50 mg/500 mg

 **NOVARTIS**
Galvus Met®
Vildagliptin/Metformin HCl
Vildagliptina/Metformina HCL
50 mg/500 mg

 **NOVARTIS**
Galvus Met®
Vildagliptin/Metformin HCl
Vildagliptina/Metformina HCL
50 mg/500 mg

 **NOVARTIS**
Galvus Met®
Vildagliptin/Metformin HCl
Vildagliptina/Metformina HCL
50 mg/500 mg

 **NOVARTIS**
Galvus Met®
Vildagliptin/Metformin HCl
Vildagliptina/Metformina HCL
50 mg/500 mg

 **NOVARTIS**
Galvus Met®
Vildagliptin/Metformin HCl
Vildagliptina/Metformina HCL
50 mg/500 mg

 **NOVARTIS**
Galvus Met®
Vildagliptin/Metformin HCl
Vildagliptina/Metformina HCL
50 mg/500 mg

90.0 mm
←
Laufrichtung Folie



LOUIS-GEORGES LASSONNERY
Chief Representative
The Representative Office of
Novartis Pharma Services AG in HCMC



Rx - Thuốc bán theo đơn

Galvus Met®

THÀNH PHẦN VÀ DẠNG THUỐC

Vildagliptin: (S)-1-[2-(3-Hydroxy-adamantan-1-ylamino)acetyl]pyrrolidin-2-carbonitril

Metformin hydrochlorid: Imidodicarbinimidic, N,N-dimethyl-, monohydrochlorid

Ba loại hàm lượng hiện có. Một viên Galvus Met chứa:

- 50 mg vildagliptin và 500 mg metformin hydrochlorid. Viên bao phim màu vàng sáng, hình trứng mép vát, một mặt có chữ "NVR" và mặt kia có chữ "LLO".

Có thể không có một số hàm lượng ở một nước nào đó.

Danh mục đầy đủ của các tá dược, xin xem phần CÁC TÁ DƯỢC.

CHỈ ĐỊNH

Galvus Met được chỉ định như một thuốc bổ trợ cho chế độ ăn và luyện tập để cải thiện glucose huyết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 không kiểm soát được glucose huyết đạt yêu cầu khi dùng metformin hydrochlorid hoặc những bệnh nhân đang điều trị phối hợp bằng các viên vildagliptin và viên metformin hydrochlorid riêng rẽ.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Việc điều trị tăng glucose huyết của đái tháo đường type 2 phải tùy thuộc vào từng bệnh nhân dựa vào tính hiệu quả và dung nạp thuốc. Dùng Galvus Met không được vượt quá liều tối đa hàng ngày của vildagliptin là 100 mg.

Liều khởi đầu của Galvus Met được khuyến cáo là dựa vào chế độ hiện dùng vildagliptin và/hoặc metformin hydrochlorid của bệnh nhân. Galvus Met nên dùng vào bữa ăn để làm giảm tai biến tiêu hóa do metformin hydrochlorid.

Liều khởi đầu cho bệnh nhân đang dùng metformin hydrochlorid đơn trị liệu mà không kiểm soát được glucose huyết đạt yêu cầu

Dựa vào liều metformin hydrochlorid đang dùng cho bệnh nhân, Galvus Met có thể khởi đầu bằng viên có hàm lượng 50 mg/500 mg ngày 2 lần.

Liều khởi đầu cho bệnh nhân chuyển từ dùng phối hợp các viên vildagliptin và viên metformin hydrochlorid riêng rẽ

Galvus Met có thể được khởi đầu bằng viên có hàm lượng 50 mg/500 mg dựa vào liều của vildagliptin hoặc metformin đang dùng.

Bệnh nhân suy thận

Galvus Met không được dùng cho bệnh nhân suy thận hoặc rối loạn chức năng thận, ví dụ hàm lượng creatinin huyết thanh $\geq 1,5$ mg/dl (> 135 micromol/lit) ở nam và $\geq 1,4$ mg/dl (> 110 micromol/lit) ở nữ (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH và CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG).

Bệnh nhân suy gan

Galvus Met không được dùng cho bệnh nhân suy gan có biểu hiện lâm sàng hoặc xét nghiệm, kể cả các bệnh nhân có ALT hoặc AST trước điều trị $> 2,5$ lần giới hạn trên của bình thường (xem mục CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG).

Người cao tuổi

Vì metformin thải trừ qua thận và người cao tuổi có khuynh hướng giảm chức năng thận, nên bệnh nhân cao tuổi dùng Galvus Met cần được theo dõi định kỳ chức năng thận. Galvus Met chỉ được dùng cho bệnh nhân cao tuổi có chức năng thận bình thường (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH và mục CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG).

Bệnh nhi

Tính an toàn và hiệu lực của Galvus Met ở bệnh nhi chưa được xác định. Do đó, Galvus Met không khuyến cáo dùng cho bệnh nhi dưới 18 tuổi.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn

Galvus Met chống chỉ định cho bệnh nhân bị quá mẫn cảm với vildagliptin hoặc metformin hydrochlorid hoặc với bất cứ tá dược nào của thuốc (xem mục CÁC TÁ DƯỢC).

Bệnh thận

Galvus Met chống chỉ định cho bệnh nhân bị bệnh thận hoặc rối loạn chức năng thận, ví dụ hàm lượng creatinin trong huyết thanh $\geq 1,5$ mg/dl (> 135 micromol/lit) ở nam và $\geq 1,4$ mg/dl (> 110 micromol/lit) ở nữ, hoặc độ thanh thải creatinin bất thường. Các điều kiện trên cũng có thể là do trụy tim mạch (sốc), nhồi máu cơ tim cấp và nhiễm khuẩn huyết (xem mục LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG và mục CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG).

Suy tim sung huyết

Galvus Met chống chỉ định cho bệnh nhân bị suy tim sung huyết cần điều trị bằng thuốc (xem mục CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG).

Nhiễm acid ceton do đái tháo đường

Galvus Met chống chỉ định cho bệnh nhân nhiễm acid chuyển hoá cấp tính hoặc mạn tính, kể cả nhiễm acid ceton do đái tháo đường có kèm hôn mê hoặc không. Nhiễm acid ceton do đái tháo đường cần được điều trị bằng insulin.

Nghiên cứu dùng tia xạ

Galvus Met cần ngừng dùng tạm thời cho bệnh nhân được nghiên cứu dùng tia xạ, như tiêm vào trong mạch chất cản quang có iod, vì dùng các sản phẩm này có thể làm thay đổi cấp tính chức năng thận (xem mục CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG).

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của thầy thuốc.

Galvus Met

Galvus Met không phải là một chất thay thế insulin để dùng cho bệnh nhân cần insulin. Galvus Met không được dùng cho bệnh nhân đái tháo đường type 1 hoặc để điều trị nhiễm acid ceton do đái tháo đường.

Vildagliptin

Suy gan

Vildagliptin không khuyến cáo dùng cho bệnh nhân bị suy gan, kể cả bệnh nhân có ALT hoặc AST trước điều trị > 2,5 lần giới hạn trên của 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. Nếu xảy ra, bệnh nhân thường không có triệu chứng và không để lại di chứng lâm sàng. Các xét nghiệm chức năng gan sẽ trở về bình thường sau khi ngừng thuốc. Các xét nghiệm chức năng gan cần được tiến hành trước khi tiến hành điều trị bằng Galvus Met. Galvus Met không khuyến cáo dùng cho bệnh nhân có ALT hoặc AST > 2,5 lần giới hạn trên của bình thường. Các xét nghiệm chức năng gan cần được theo dõi trong khi điều trị bằng Galvus Met cứ 3 tháng một lần trong năm đầu và định kỳ sau đó. Những bệnh nhân bị tăng hàm lượng transaminase cần được 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 chức năng gan trở về bình thường. Nếu AST hoặc ALT tăng gấp 3 lần giới hạn trên của bình thường hoặc lớn hơn và kéo dài, cần ngừng dùng Galvus Met. Nếu bệnh nhân bị vàng da hoặc có các biểu hiện khác nghi là do rối loạn chức năng gan, cần ngừng dùng Galvus Met và đến thầy thuốc khám ngay. Sau khi ngừng điều trị bằng Galvus Met và các xét nghiệm chức năng gan đã về bình thường cũng không được dùng lại Galvus Met.

Galvus Met không được khuyến cáo dùng cho bệnh nhân bị suy gan.

Viêm tụy

Theo số liệu hậu mãi, đã có các báo cáo tự phát tác dụng ngoại ý là viêm tụy cấp. Bệnh nhân cần được thông tin về các triệu chứng điển hình của viêm tụy cấp như đau bụng nhiều và kéo dài.

Đã ghi nhận việc hồi phục tình trạng viêm tụy sau khi ngừng vildagliptin. Do vậy nếu nghi ngờ bệnh nhân bị viêm tụy, nên ngừng điều trị bằng vildagliptin và các thuốc khác nghi ngờ có khả năng gây viêm tụy.

Metformin hydrochlorid

Nhiễm acid lactic

Nhiễm acid lactic là tai biến chuyển hoá rất hiếm xảy ra, nhưng rất nặng, có thể là do tích lũy metformin. Các trường hợp báo cáo về nhiễm acid lactic ở bệnh nhân dùng metformin xảy ra chủ yếu ở bệnh nhân đái tháo đường kèm suy thận. Tỷ lệ nhiễm acid lactic cũng cần đánh giá, có thể do các yếu tố nguy cơ kèm theo khác như kiểm soát đái tháo đường kém, nhiễm ceton, đói kéo dài, uống rượu quá nhiều, suy gan và các trường hợp bệnh lý giảm oxy không khí hít vào (xem các mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH và TƯƠNG TÁC THUỐC).

Chẩn đoán nhiễm acid lactic

Nhiễm acid lactic được đặc trưng bằng khó thở do nhiễm acid, đau bụng và hạ thân nhiệt, sau đó là hôn mê. Các kết quả xét nghiệm để chẩn đoán là giảm pH huyết, hàm lượng lactat trong huyết tương trên 5 mmol/lit, tăng bất thường các anion và tỷ số lactat/pyruvat. Nếu nghi ngờ bị tăng acid chuyển hoá, phải ngừng thuốc và chuyển ngay bệnh nhân đến bệnh viện (xem mục QUÁ LIỀU).

Theo dõi chức năng thận

Metformin hydrochlorid thải trừ chủ yếu qua thận, nên nguy cơ tích lũy metformin hydrochlorid và nhiễm acid lactic tăng cùng với mức tổn thương chức năng thận. Bệnh nhân có hàm lượng creatinin trong huyết thanh lớn hơn giới hạn trên của bình thường theo tuổi của mình không nên dùng Galvus Met. Do tuổi càng cao, chức năng thận càng giảm, nên Galvus Met cần được điều chỉnh liều thận trọng ở người cao tuổi để xác định được liều tối thiểu cho hiệu lực đạt glucose huyết thích hợp, và chức năng thận cần được theo dõi thường xuyên. Cũng như vậy, cần đặc biệt chú ý các trường hợp chức năng thận dễ bị tổn thương như khi bắt đầu dùng các thuốc chống tăng huyết áp, các thuốc lợi niệu hoặc khi bắt đầu dùng một thuốc kháng viêm không steroid. Chức năng thận cần được kiểm tra và đánh giá là bình thường trước khi bắt đầu dùng Galvus Met; sau đó, ít nhất một lần một năm ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường và ít nhất 2 đến 4 lần một năm ở bệnh nhân có hàm lượng creatinin trong huyết thanh ở giới hạn trên của bình thường. Ngoài ra, các bệnh nhân dự đoán có khả năng bị rối loạn chức năng thận, cần phải đánh giá chức năng thận thường xuyên hơn. Cần ngừng dùng Galvus Met nếu thấy có tổn thương thận.

Dùng đồng thời các thuốc có thể ảnh hưởng đến chức năng thận hoặc đến tính chất của metformin hydrochlorid

Cần thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc có thể ảnh hưởng đến chức năng thận, làm thay đổi có ý nghĩa huyết động học hoặc ảnh hưởng đến tính chất của metformin hydrochlorid, như các thuốc cation là loại cũng thải trừ qua ống thận (xem mục TƯƠNG TÁC THUỐC).

Tiêm vào trong mạch các thuốc cản quang có iod

Galvus Met cần ngừng dùng tạm thời cho bệnh nhân được nghiên cứu bằng tia xạ, như tiêm vào trong mạch chất cản quang có iod, vì dùng các sản phẩm này có thể làm thay đổi cấp tính chức năng thận và làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic. Ở những bệnh nhân này, Galvus Met cần ngừng dùng tạm thời vào lúc tiến hành hoặc trước khi tiến hành, sau đó, ngừng dùng tiếp 48 giờ tính từ khi tiến hành và chỉ dùng lại sau khi chức năng thận đã được đánh giá lại và thấy là bình thường.

Tình trạng thiếu oxy

Trụy tim mạch (sốc), suy tim sung huyết cấp, nhồi máu cơ tim cấp và các trường hợp giảm oxy huyết khác kèm theo nhiễm acid lactic và cũng có thể gây ra ni tơ huyết ngoài



thận. Nếu xảy ra các sự cố trên ở bệnh nhân đang dùng Galvus Met, cần phải ngừng thuốc ngay.

Phẫu thuật

Cần ngừng dùng tạm thời Galvus Met khi cần phẫu thuật (trừ các phẫu thuật nhỏ không cần hạn chế ăn uống) và chỉ được dùng lại khi bệnh nhân ăn uống trở lại và chức năng thận đã được đánh giá là bình thường.

Uống rượu

Rượu tăng cường tác dụng của metformin hydrochlorid trên chuyển hoá lactat. Cần cảnh báo cho bệnh nhân không nên uống rượu nhiều trong khi dùng Galvus Met.

Tổn thương chức năng gan

Vì tổn thương chức năng gan trong một số trường hợp có thể bị nhiễm acid lactic, một nguy cơ do dùng metformin hydrochlorid, do đó, nói chung nên tránh dùng cho bệnh nhân có bằng chứng lâm sàng hoặc xét nghiệm là bị bệnh gan.

Hàm lượng vitamin B₁₂

Thành phần metformin trong Galvus Met làm giảm hàm lượng vitamin B₁₂ trong huyết thanh mà không có biểu hiện lâm sàng ở khoảng 7% bệnh nhân. Việc giảm như vậy rất ít khi gây ra thiếu máu và phục hồi nhanh khi ngừng metformin hydrochlorid và/hoặc bổ sung vitamin B₁₂. Cần xác định các thông số huyết học ít nhất một lần một năm đối với các bệnh nhân dùng Galvus Met và cần phải nghiên cứu và xử lý thích đáng khi có bất kỳ bất thường nào xảy ra. Một số người (ví dụ người ăn hoặc hấp thu calci hoặc vitamin B₁₂ không đầy đủ) có nguy cơ bị hàm lượng vitamin dưới mức bình thường. Ở những bệnh nhân này, việc xác định vitamin B₁₂ trong huyết thanh tối thiểu 2 – 3 năm một lần có thể có ích.

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

Một bệnh nhân đái tháo đường type 2 trước đây đã được kiểm soát tốt bằng Galvus Met, nay lại thấy các xét nghiệm bất thường hoặc có biểu hiện bệnh trên lâm sàng (kể cả biểu hiện bệnh cảnh không rõ ràng) cần phải đánh giá ngay về nhiễm acid ceton hoặc nhiễm acid lactic. Nếu xảy ra bất kỳ dạng nhiễm acid nào, phải ngừng ngay Galvus Met và có biện pháp xử lý thích hợp.

Tụt glucose huyết

Tụt glucose huyết thường không xảy ra ở bệnh nhân dùng Galvus Met đơn độc, nhưng có thể xảy ra khi ăn thiếu calo, khi luyện tập tích cực mà không bổ sung calo hoặc khi uống rượu. Ở bệnh nhân cao tuổi bị suy kiệt hoặc dinh dưỡng kém và bệnh nhân bị suy thượng thận hoặc tuyến yên hoặc nhiễm độc rượu dễ bị tụt glucose huyết. Tụt glucose huyết có thể khó nhận biết ở người cao tuổi và người dùng thuốc phong bế adrenalin-beta.

Mất kiểm soát glucose huyết

Khi một bệnh nhân đã ổn định với một phác đồ điều trị đái tháo đường nào đó mà bị stress như sốt, chấn thương, nhiễm khuẩn, phẫu thuật..., có thể xảy ra tạm thời mất kiểm soát glucose huyết. Vào những thời gian này, có thể cần ngừng Galvus Met và thay thế tạm thời bằng insulin. Sau khi stress đã được giải quyết, có thể dùng Galvus Met trở lại.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Galvus Met

Không có tương tác dược động học có ảnh hưởng đến lâm sàng khi dùng vildagliptin (100 mg ngày một lần) với metformin hydrochlorid (1000 mg ngày một lần). Tương tác thuốc đối với mỗi thành phần trong Galvus Met đã được nghiên cứu nhiều. Tuy nhiên, dùng đồng thời các hoạt chất này cho bệnh nhân trong các nghiên cứu lâm sàng và trong khi dùng rộng rãi trên lâm sàng đã không thấy có tương tác không mong muốn nào.

Sau đây trình bày thông tin hiện có về mỗi hoạt chất (vildagliptin và metformin).

Vildagliptin

Vildagliptin có khả năng tương tác thuốc yếu. Vì vildagliptin không phải là một cơ chất của enzym cytochrom P (CYP) 450, không ức chế, cũng 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.

Ngoài ra, vildagliptin không ảnh hưởng đến sự thanh thải khi dùng phối hợp với các thuốc bị chuyển hoá bởi CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 và CYP 3A4/5. Nghiên cứu tương tác thuốc-thuốc đã được tiến hành khi cùng kê đơn với các trị liệu thuốc cho bệnh nhân đái tháo đường týp 2 hoặc trị liệu thuốc có cửa sổ điều trị hẹp. Kết quả của những nghiên cứu này cho thấy, không có tương tác về mặt lâm sàng với các thuốc chống đái tháo đường dùng uống khác (glibenclamid, pioglitazon, metformin hydrochlorid), amlodipin, digoxin, ramipril, simvastatin, valsartan hoặc warfarin sau khi dùng phối hợp với vildagliptin.

Metformin hydrochlorid

Thành phần metformin được biết là có tương tác sau:

Furosemid

Furosemid làm tăng C_{max} và AUC trong máu của metformin mà không làm thay đổi độ thanh thải thận của metformin. Metformin làm giảm C_{max} , AUC trong máu của furosemid mà không làm thay đổi độ thanh thải thận của furosemid.

Nifedipin

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

Glyburid

Glyburid không làm thay đổi các thông số dược động học và dược lực học của metformin. Đã thấy C_{max} và AUC trong máu của glyburid giảm, 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 vận chuyển ở ống thận. Chẳng hạn, cimetidin làm tăng nồng độ metformin trong huyết tương/máu 60% và làm tăng AUC 40%. Metformin không có ảnh hưởng trên dược động học của cimetidin. Mặc dù những tương tác như vậy chỉ có tính lý thuyết (trừ cimetidin), nhưng

cần theo dõi cẩn thận bệnh nhân cũng như liều dùng của metformin và các thuốc phối hợp.

Các thuốc khác

Một số thuốc có khuynh hướng làm tăng glucose huyết dẫn đến không còn kiểm soát được glucose huyết, như các thiazid và các thuốc lợi niệu khác, các corticosteroid, phenothiazin, các sản phẩm tuyến giáp, estrogen, thuốc tránh thai uống, phenytoin, acid nicotinic, thuốc cường giao cảm, thuốc phong bế kênh calci và izoniazid. Cần theo dõi chặt chẽ glucose huyết và điều chỉnh liều metformin khi dùng hoặc ngừng dùng các thuốc này cho bệnh nhân.

Có một nguy cơ cao về nhiễm acid lactic khi nhiễm độc rượu cấp (đặc biệt là trong trường hợp đói, suy dinh dưỡng hoặc suy gan) là do hoạt chất metformin trong Galvus Met. Tránh dùng rượu và các sản phẩm thuốc có rượu (xem mục CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG).

NGƯỜI CÓ THAI VÀ NGƯỜI NUÔI CON BÚ

Người có thai

Những nghiên cứu về khả năng sinh sản đã được tiến hành dùng vildagliptin ở chuột cống trắng với liều gấp 200 lần liều dùng cho người, không thấy tổn thương trên khả năng sinh sản và sự phát triển thai ở giai đoạn sớm do vildagliptin. Những nghiên cứu phát triển phôi thai (quái thai) đã được tiến hành ở chuột cống trắng và thỏ với sự phối hợp vildagliptin và metformin hydrochlorid theo tỷ lệ 1:10 và không thấy gây quái thai ở cả chuột và thỏ. Tuy nhiên, chưa có những nghiên cứu thích đáng và có kiểm chứng ở người có thai, và do đó, Galvus Met không nên dùng trong thời kỳ mang thai trừ khi cần nhắc thấy lợi ích lớn hơn khả năng nguy cơ cho thai. Những nghiên cứu trên động vật không phải bao giờ cũng đúng như đáp ứng trên người.

Các thông tin hiện nay cho rằng hàm lượng glucose huyết bất thường trong khi mang thai thường gây ra tỷ lệ dị dạng bẩm sinh cũng như tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ chết sơ sinh cao hơn, nên hầu hết các chuyên gia khuyến cáo rằng nên dùng insulin đơn trị liệu trong thời kỳ mang thai để duy trì hàm lượng glucose huyết càng gần với bình thường càng tốt.

Người nuôi con bú

Chưa tiến hành nghiên cứu các thành phần phối hợp trong Galvus Met. Vì chưa biết vildagliptin và/hoặc metformin hydrochlorid có tiết được vào sữa mẹ không, do đó, Galvus Met không nên dùng cho phụ nữ nuôi con bú.

TÁC DỤNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY

Chưa tiến hành nghiên cứu tác dụng trên khả năng lái xe và vận hành máy. Bệnh nhân dùng thuốc có thể bị hoa mắt chóng mặt, do đó, nên tránh lái xe và vận hành máy.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Galvus Met

Chưa tiến hành thử lâm sàng với Galvus Met. Tuy nhiên, đã chứng minh được có sự tương đương sinh học của Galvus Met với việc dùng phối hợp vildagliptin và metformin (xem mục DƯỢC ĐỘNG HỌC). Kết quả trình bày ở đây có liên quan đến việc dùng phối

hợp vildagliptin và metformin, ở đây vildagliptin được thêm vào metformin. Chưa có nghiên cứu thêm metformin vào vildagliptin.

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

Rất hiếm các trường hợp bị rối loạn chức năng gan (kể cả viêm gan) khi dùng vildagliptin. Trong những trường hợp này, bệnh nhân thường không có triệu chứng, cũng không có di chứng lâm sàng và các xét nghiệm chức năng gan lại trở về bình thường sau khi ngừng điều trị. Kết quả của các thử nghiệm đơn trị liệu và điều trị phối hợp trong thời gian 24 tuần, tỷ lệ tăng ALT hoặc AST ≥ 3 lần giới hạn trên của 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 50mg ngày một lần, vildagliptin 50 mg ngày 2 lần và tính chung tất cả các trường hợp. Sự tăng các transaminase này nói chung không có triệu chứng, không tiến triển tự nhiên và không kèm với ứ mật hoặc hoàng đản.

Trong các thử nghiệm lâm sàng khi phối hợp vildagliptin + metformin, 0,4% bệnh nhân ngừng thuốc là do tai biến ở nhóm dùng vildagliptin 50 mg ngày một lần + metformin, chứ không phải ngừng thuốc là do tai biến được báo cáo ở nhóm dùng vildagliptin 50 mg ngày 2 lần hoặc nhóm dùng placebo + metformin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ tụt glucose huyết ít gặp ở bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg ngày 1 lần phối hợp với metformin (0,9%), bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg ngày 2 lần phối hợp với metformin (0,5%) và bệnh nhân dùng placebo và metformin (0,4%). Không có các trường hợp tụt glucose huyết được báo cáo ở nhóm dùng vildagliptin.

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

Các tai biến đường tiêu hoá như ỉa chảy và buồn nôn thường xảy ra khi dùng metformin hydrochlorid. Trong chương trình thử nghiệm lâm sàng vildagliptin đơn trị liệu (n = 2264), ở đó, vildagliptin được dùng 50 mg ngày một lần, 50 mg ngày 2 lần hoặc 100 mg ngày một lần, tỷ lệ ỉa chảy theo thứ tự là 1,2%; 3,5% và 0,8% và tỷ lệ buồn nôn theo thứ tự là 1,7%; 3,7% và 1,7% so với 2,9% ở cả 2 nhóm dùng placebo (n = 347); còn ở nhóm dùng metformin hydrochlorid theo thứ tự là 26,2% và 10,3% (n = 252).

Nhìn chung, các triệu chứng tiêu hoá được báo cáo là 13,2% (50 mg ngày một lần hoặc ngày 2 lần) ở bệnh nhân điều trị phối hợp vildagliptin và metformin hydrochlorid so với 18,1% bệnh nhân điều trị bằng metformin hydrochlorid đơn trị liệu.

Các tai biến được báo cáo ở bệnh nhân dùng vildagliptin trong thử nghiệm mù đôi khi dùng phối hợp với metformin và khi dùng đơn trị liệu được ghi ở dưới đây. Đối với mỗi chỉ định, ghi theo loại cơ quan và hệ bị ảnh hưởng và tần số tuyệt đối. Các tần số được quy ước 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 lâm riêng. Với mỗi nhóm tần số, tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự giảm dần.

Bảng 1: Các tai biến khác được báo cáo ở bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg ngày một lần (n = 233) hoặc 50 mg ngày 2 lần (n = 183) khi điều trị

phối hợp với metformin so với placebo và metformin trong nghiên cứu mù đôi

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp

Người run, hoa mắt chóng mặt, nhức đầu

Thử nghiệm lâm sàng kéo dài trên 2 năm không thấy có biểu hiện thêm nào về an toàn và các nguy cơ báo trước, khi vildagliptin được thêm vào metformin.

Vildagliptin

Các tai biến của thành phần vildagliptin đơn trị liệu trong nghiên cứu mù đôi được trình bày ở bảng 2.

Bảng 2: Tai biến ở các bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg ngày một lần (n=409) hoặc 50 mg ngày 2 lần (n=1373) đơn trị liệu trong nghiên cứu mù đôi

Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Hoa mắt chóng mặt
Ít gặp	Nhức đầu
Rối loạn tiêu hoá	
Ít gặp	Táo bón
Rối loạn toàn thân và nơi dùng thuốc	
Ít gặp	Phù ngoại vi

Không thấy các tai biến do dùng vildagliptin đơn trị liệu với tỷ lệ cao hơn về mặt lâm sàng khi dùng vildagliptin đồng thời với metformin.

Tỷ lệ chung phải ngừng thuốc trong các thử nghiệm đơn trị liệu do tai biến không lớn hơn đối với bệnh nhân điều trị bằng vildagliptin liều 50 mg ngày một lần (0,2%) hoặc vildagliptin liều 50 mg ngày 2 lần (0,1%) so với placebo (0,6%) hoặc các chất so sánh (0,5%).

Trong những nghiên cứu đơn trị liệu, tụt glucose huyết ít gặp, chỉ 0,5% (2 trong 409) bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg ngày một lần và 0,3% (4 trong 1373) bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg ngày 2 lần, so với 0,2% (2 trong 1082) bệnh nhân ở nhóm dùng một chất so sánh có hoạt tính hoặc dùng placebo và không có trường hợp nào nặng được báo cáo. Vildagliptin không ảnh hưởng đến cân nặng khi dùng đơn trị liệu.

Những thử nghiệm lâm sàng kéo dài đến 2 năm không thấy có những biểu hiện nào thêm hoặc các nguy cơ báo trước với vildagliptin đơn trị liệu.

Kinh nghiệm sau lưu hành thuốc

Trong quá trình lưu hành thuốc, tai biến đã được báo cáo (tần số chưa biết) là mày đay.

Metformin hydrochlorid

Các tai biến đã biết rõ của thành phần metformin được tóm tắt trong bảng 3

Bảng 3: Các tai biến đã biết rõ của metformin

Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	
Rất hiếm gặp	Giảm hấp thu vitamin B12*, nhiễm acid lactic

Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Vị kim loại (ở miệng)
Rối loạn tiêu hoá	
Rất thường gặp	Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng, chán ăn
Rối loạn hệ gan mật	
Rất hiếm gặp	Các xét nghiệm chức năng gan bất thường, viêm gan**
Rối loạn da và mô dưới da	
Rất hiếm gặp	Các phản ứng da như ban đỏ da, ngứa, mề đay

*Hấp thu vitamin B12 giảm, dẫn đến hàm lượng trong huyết thanh giảm, rất hiếm gặp ở bệnh nhân dùng metformin kéo dài và nói chung không có ý nghĩa lâm sàng. Trường hợp bệnh cần như vậy, cần cân nhắc việc dùng thuốc nếu bệnh nhân bị thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ.

**Những trường hợp đơn lẻ có bất thường khi xét nghiệm chức năng gan hoặc viêm gan sẽ mất khi ngừng metformin đã được báo cáo.

Các tai biến tiêu hoá xảy ra thường gặp, nhất là khi bắt đầu điều trị và tự nhiên mất đi ở hầu hết các trường hợp. Để tránh tai biến cần chia liều metformin làm 2 lần trong ngày và uống thuốc trong hoặc sau khi ăn. Tăng liều chậm cũng có thể cải thiện được sự dung nạp qua đường tiêu hoá.

Thông báo cho bác sĩ về những tác dụng phụ gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU

Biểu hiện và triệu chứng

Vildagliptin

Ở người khoẻ (7 đến 14 người cho một nhóm điều trị), vildagliptin được dùng ngày một lần các liều 25, 50, 100, 200, 400 và 600 mg trong 10 ngày liên tiếp. Các liều đến 200 mg dung nạp tốt. Ở liều 400 mg, có 3 trường hợp đau cơ, có trường hợp loạn cảm giác nhẹ và thoáng qua, sốt, phù, và tăng thoáng qua hàm lượng lipase (gấp 2 lần giới hạn trên của bình thường). Ở liều 600 mg, một người bị phù chân và tay, và hàm lượng creatin phosphokinase (CPK) tăng cao, kèm theo tăng aspartat aminotransferase (AST), protein phản ứng-C, và myoglobin. Ba người nữa ở nhóm liều này bị phù cả hai chân, kèm theo loạn cảm giác 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 thẩm tách khỏi máu được, tuy nhiên, chất chuyển hoá chính do thủy phân (LAY151) có thể loại bỏ bằng thẩm tách máu.

Metformin hydrochlorid

Quá liều metformin hydrochlorid đã xảy ra do uống một lượng thuốc hơn 50 gam. Tụt glucose huyết đã được báo cáo ở khoảng 10% trường hợp, nhưng chưa xác định nguyên nhân là do phối hợp với metformin hydrochlorid. Nhiễm acid lactic đã được báo cáo ở khoảng 32% trường hợp quá liều metformin hydrochlorid. Metformin hydrochlorid có thể thẩm tách máu được với độ thanh thải trên 170 ml/phút trong điều kiện huyết động học tốt. Do đó, thẩm tách máu có thể có ích để loại bỏ phần thuốc tích lũy khỏi bệnh nhân nghi là quá liều metformin hydrochlorid.

Trong trường hợp quá liều, các biện pháp hỗ trợ thích hợp cần được tiến hành tùy theo biểu hiện và triệu chứng của bệnh nhân.

DƯỢC LÝC HỌC

Galvus Met

Galvus Met phối hợp hai thuốc chống tăng glucose huyết có cơ chế tác dụng khác nhau nhằm cải thiện việc kiểm soát glucose huyết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2: vildagliptin, một chất thuộc loại ức chế DPP-4 (dipeptidyl-peptidase-4) và metformin hydrochlorid là một chất thuộc nhóm biguanide.

Chưa có những nghiên cứu hiệu lực lâm sàng của Galvus Met. Tuy nhiên, hiệu lực và tính an toàn của từng thành phần đã được xác định trước đây và việc dùng phối hợp mỗi thành phần đã được đánh giá về hiệu lực và tính an toàn trong nghiên cứu lâm sàng. Những nghiên cứu lâm sàng này đã xác nhận lợi ích của vildagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 không kiểm soát được tốt bằng metformin hydrochlorid đơn trị liệu.

Trong một thử nghiệm mù đôi có kiểm tra bằng placebo, ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 không kiểm soát được tốt tăng glucose huyết bằng liều tối đa metformin hydrochlorid dùng đơn độc, việc thêm vildagliptin (50 mg ngày một lần hoặc 100 mg chia 2 lần) trong 24 tuần, làm giảm HbA_{1c} có ý nghĩa thống kê và làm tăng tỷ lệ bệnh nhân đạt mức giảm HbA_{1c} ít nhất 0,7% khi so với bệnh nhân vẫn tiếp tục dùng metformin hydrochlorid đơn độc. HbA_{1c} trung bình (%) lúc xuất phát tính theo nhóm là 8,3% (nhóm placebo cộng metformin hydrochlorid) đến 8,4% (ở cả 2 nhóm vildagliptin cộng metformin hydrochlorid). Vildagliptin phối hợp với metformin hydrochlorid làm giảm HbA_{1c} trung bình có ý nghĩa thống kê so với placebo (hiệu số giữa hai nhóm là -0,7% ở nhóm thêm vildagliptin liều 50 mg và -1,1% liều 100 mg). Tỷ lệ bệnh nhân đạt ý nghĩa lâm sàng và giảm mạnh HbA_{1c} (theo quy ước là giảm $\geq 0,7\%$ so với lúc xuất phát) cao hơn có ý nghĩa thống kê ở cả 2 nhóm dùng vildagliptin cộng metformin hydrochlorid (theo thứ tự 46% và 60%) so với nhóm metformin hydrochlorid cộng placebo (20%). Cân nặng của các bệnh nhân dùng phối hợp vildagliptin và metformin hydrochlorid không thay đổi có ý nghĩa so với lúc xuất phát. Sau 24 tuần, cả huyết áp tâm thu và tâm trương ở các nhóm dùng vildagliptin và metformin hydrochlorid đều giảm so với lúc xuất phát. Huyết áp tâm thu và tâm trương trung bình giảm so với lúc xuất phát là -2,0/-0,8 mmHg; -3,5/-2,2 mmHg và -0,8/-0,1 mmHg theo thứ tự ở các bệnh nhân dùng metformin hydrochlorid phối hợp với vildagliptin 50 mg ngày một lần, vildagliptin 50 mg ngày 2 lần và placebo. Tỷ lệ tai biến tiêu hoá là 10% đến 15% ở các nhóm dùng vildagliptin cộng metformin hydrochlorid so với 18% ở nhóm dùng metformin hydrochlorid cộng placebo.

Tác dụng của vildagliptin phối hợp với metformin hydrochlorid đã được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng mù đôi, có kiểm tra bằng placebo khác trong tổng thời gian 52 tuần (12 tuần nghiên cứu chính cộng 40 tuần nghiên cứu tăng cường) gồm 132 bệnh nhân đái tháo đường type 2 đang dùng các liều ổn định metformin hydrochlorid (1500 đến 3000 mg mỗi ngày). Thêm vildagliptin (50 mg ngày một lần) cùng với metformin hydrochlorid làm giảm HbA_{1c} trung bình (-0,6%) so với lúc xuất phát có ý nghĩa thống kê so với placebo cộng metformin hydrochlorid (+0,1%) vào cuối thời gian nghiên cứu 12 tuần (HbA_{1c} trung bình lúc xuất phát theo thứ tự là 7,7% và 7,9%). Trong số các bệnh nhân này, 71 được tiếp tục điều trị với vildagliptin hoặc placebo thêm 40 tuần nữa (phương pháp mù đôi, có kiểm tra bằng placebo). Vào tuần 52, HbA_{1c} trung bình thay đổi so với xuất phát lớn hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm vẫn duy trì dùng vildagliptin (50

mg) cộng metformin hydrochlorid so với bệnh nhân tiếp tục dùng metformin hydrochlorid đơn độc (hiệu số giữa 2 nhóm là -1,1%) cho thấy hiệu quả kiểm soát glucose huyết khá bền vững. Trái lại, việc kiểm soát glucose huyết ở nhóm dùng metformin hydrochlorid cộng placebo kém hơn trong suốt quá trình nghiên cứu.

Trong một thử nghiệm 24 tuần (LAF2354), vildagliptin (50 mg ngày 2 lần) đã được so sánh với pioglitazon (30 mg ngày 4 lần) ở các bệnh nhân kiểm soát không đạt yêu cầu bằng metformin. HbA_{1c} trung bình so với lúc xuất phát là 8,4% giảm -0,9% ở nhóm dùng vildagliptin cộng metformin, và -1,0% ở nhóm pioglitazon cộng metformin. HbA_{1c} lúc xuất phát > 9,0% thì mức giảm lớn hơn (-1,5%) ở cả 2 nhóm điều trị. Bệnh nhân dùng pioglitazon cộng metformin, cân nặng tăng 1,9 kg. Bệnh nhân dùng vildagliptin cộng metformin, cân nặng chỉ tăng 0,3 kg. Trong một thử nghiệm kéo dài 28 tuần, mức giảm HbA_{1c} giữa 2 nhóm tương tự nhau và hiệu số cân nặng còn tăng nhiều hơn nữa.

Trong một thử nghiệm kéo dài trên 2 năm (LAF2308), vildagliptin (100 mg/ngày) đã được so sánh với glimepirid (liều đến 6 mg/ngày) ở bệnh nhân điều trị metformin. Sau 1 năm HbA_{1c} trung bình giảm -0,4% ở nhóm vildagliptin cộng metformin và giảm -0,5% ở nhóm glimepirid cộng metformin. Sự thay đổi cân nặng với vildagliptin là -0,2 kg so với glimepirid là +1,6 kg. Tỷ lệ tụt glucose huyết ở nhóm vildagliptin thấp hơn có ý nghĩa (1,7%) so với nhóm glimepirid (16,2%). Vào thời điểm kết thúc nghiên cứu (2 năm), trị số HbA_{1c} tương tự nhau so với lúc xuất phát ở cả 2 nhóm điều trị, còn sự thay đổi về cân nặng và tỷ lệ tụt glucose huyết vẫn giữ như sau 1 năm.

Vildagliptin

Vildagliptin, một chất thuộc loại tăng cường đảo tụy, là một chất ức chế dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) mạnh và chọn lọc, nên cải thiện được việc kiểm soát glucose huyết.

Dùng vildagliptin gây ra ức chế nhanh và hoàn toàn hoạt tính DPP-4. Ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2, dùng vildagliptin ức chế được hoạt tính enzym DPP-4 trong thời gian 24 giờ. Sự ức chế DPP-4 của vildagliptin làm tăng hàm lượng các hormon nội tiết GLP-1 (glucagon-like peptide 1) và GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide) nội sinh lúc đói và sau khi ăn.

Bằng cách làm tăng hàm lượng nội sinh của các hormon nội tiết này, vildagliptin làm tăng tính nhạy cảm của tế bào beta đối với glucose, nên cải thiện được sự tiết insulin phụ thuộc glucose. Điều trị mỗi ngày 50 – 100 mg cho bệnh nhân đái tháo đường týp 2, cải thiện được có ý nghĩa chức năng tế bào beta. Mức độ cải thiện chức năng tế bào beta phụ thuộc vào mức độ tổn thương ban đầu. Ở người không bị đái tháo đường (glucose huyết bình thường), vildagliptin không kích thích sự tiết insulin, không làm giảm hàm lượng glucose huyết.

Bằng cách tăng hàm lượng GLP-1 nội sinh, vildagliptin làm tăng tính nhạy cảm của tế bào alpha đối với glucose, gây ra sự tiết glucagon phù hợp với glucose nhiều hơn. Sự giảm tiết glucagon không phù hợp trong bữa ăn, đến lượt nó, lại làm giảm sự kháng insulin.

Sự tăng cường tỷ số insulin/glucagon trong tăng glucose huyết do tăng hàm lượng hormon nội sinh làm giảm sản xuất glucose gan lúc đói và sau khi ăn, dẫn đến giảm glucose huyết.

Tác dụng đã biết rõ khi tăng hàm lượng GLP-1 làm chậm sự tháo rỗng dạ dày lại không thấy khi dùng vildagliptin. Ngoài ra, giảm lipid huyết sau khi ăn, thực ra không liên quan

đến hiệu lực qua trung gian nội tiết của vildagliptin nhằm cải thiện chức năng đảo tụy thì lại thấy vildagliptin có tác dụng.

Hơn 15 000 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 đã tham gia vào thử nghiệm lâm sàng mù đôi, có kiểm tra bằng placebo và chất có hoạt tính chống đái tháo đường trong hơn 2 năm điều trị. Trong các nghiên cứu này, vildagliptin đã được dùng cho trên 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 hơn 4000 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 típ 2 chưa dùng thuốc gì, hoặc dùng phối hợp cho bệnh nhân không kiểm soát được tốt bằng các thuốc chống đái tháo đường khác.

Nói chung, vildagliptin cải thiện được sự kiểm soát glucose huyết khi dùng đơn trị liệu hoặc khi dùng phối hợp với metformin hydrochlorid dựa vào xác định mức giảm HbA_{1c} có liên quan đến lâm sàng và glucose huyết tương lúc đói khi kết thúc nghiên cứu so với lúc xuất phát. Khi dùng đơn trị liệu hoặc phối hợp với metformin hydrochlorid trong thời gian nghiên cứu 52 tuần, những cải thiện về nội cân bằng glucose khá bền vững.

Metformin hydrochlorid

Metformin hydrochlorid cải thiện được sự dung nạp glucose ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2, làm giảm cả glucose huyết tương nền cả sau khi ăn. Metformin hydrochlorid làm giảm sự sản xuất glucose ở gan, làm giảm hấp thu glucose ở ruột và cải thiện được sự nhạy với insulin do làm tăng sự thu nạp và sử dụng glucose ở ngoại vi. Khác với các sulfonylurea, metformin hydrochlorid không gây tụt glucose huyết ở cả bệnh nhân đái tháo đường típ 2, cả người bình thường (trừ những tình huống đặc biệt) và không gây tăng insulin huyết. Khi điều trị bằng metformin hydrochlorid, sự tiết insulin vẫn không thay đổi, trong khi hàm lượng insulin lúc đói và đáp ứng insulin huyết tương trong ngày thực tế có thể giảm.

Metformin hydrochlorid kích thích sự tổng hợp glycogen trong tế bào nhờ tác động trên enzym tổng hợp glycogen và làm tăng khả năng vận chuyển các chất mang glucose qua màng đặc hiệu (GLUT-1 và GLUT-4).

Ở người, không phụ thuộc vào tác dụng của nó trên glucose huyết, metformin hydrochlorid có tác dụng làm thuận lợi trên chuyển hoá lipid. Điều này thấy rõ ở liều điều trị trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm tra với thời gian vừa phải hoặc kéo dài: metformin hydrochlorid làm giảm hàm lượng cholesterol toàn phần, LDL và triglycerid.

Nghiên cứu ngẫu nhiên về triển vọng cho thấy lợi ích lâu dài của việc tăng cường kiểm soát glucose huyết trong đái tháo đường típ 2. Phân tích kết quả trên bệnh nhân thừa cân dùng metformin hydrochlorid sau khi thất bại do điều chỉnh đơn thuần bằng chế độ ăn cho thấy:

- Giảm có ý nghĩa về số nguy cơ tuyệt đối do biến chứng có liên quan đến đái tháo đường ở nhóm dùng metformin hydrochlorid (29,8 trường hợp/1000 bệnh nhân-năm) so với điều chỉnh chế độ ăn đơn thuần (43,3 trường hợp/1000 bệnh nhân-năm), $p = 0,0023$, và so với nhóm dùng sulphonylurea phối hợp hoặc insulin đơn trị liệu (40,1 trường hợp/1000 bệnh nhân-năm), $p = 0,0034$.
- Giảm có ý nghĩa về số nguy cơ chết có liên quan đến đái tháo đường: metformin hydrochlorid 7,5 trường hợp/1000 bệnh nhân-năm, chế độ ăn đơn thuần 12,7 trường hợp/1000 bệnh nhân-năm, $p = 0,017$

- Giảm có ý nghĩa về số nguy cơ chết chung: metformin hydrochlorid là 13,5 trường hợp/1000 bệnh nhân-năm so với chế độ ăn đơn thuần 20,6 trường hợp/1000 bệnh nhân-năm ($p = 0,011$); so với nhóm sulphonylurea phối hợp và nhóm insulin đơn trị liệu là 18,9 trường hợp/1000 bệnh nhân-năm ($p = 0,021$).
- Giảm có ý nghĩa về số nguy cơ nhồi máu cơ tim: metformin hydrochlorid 11 trường hợp/1000 bệnh nhân-năm; chế độ ăn đơn thuần 18 trường hợp/1000 bệnh nhân-năm ($p = 0,01$).

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Galvus Met

Trong nghiên cứu tương đương sinh học của Galvus Met ở 3 mức liều (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg và 50 mg/1000 mg) so với phối hợp riêng các viên vildagliptin và viên metformin hydrochlorid ở các liều tương ứng, diện tích dưới đường cong (AUC) và nồng độ tối đa (C_{max}) của cả hai thành phần vildagliptin và metformin hydrochlorid trong viên Galvus Met đều được chứng minh là tương đương sinh học với các viên riêng phối hợp với nhau.

Thức ăn không ảnh hưởng đến mức độ và tốc độ hấp thu của vildagliptin trong Galvus Met. C_{max} và AUC của thành phần metformin hydrochlorid trong Galvus Met giảm theo thứ tự 26% và 7% khi dùng cùng thức ăn. Sự hấp thu của metformin hydrochlorid 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 hydrochlorid dùng đơn độc cùng thức ăn. Tác dụng của thức ăn trên dược động học của cả hai thành phần vildagliptin và thành phần metformin hydrochlorid trong Galvus Met tương tự như được động học của vildagliptin và metformin hydrochlorid khi dùng đơn độc cùng thức ăn.

Vildagliptin

Sau khi uống ở trạng thái đói, vildagliptin hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 1,75 giờ. Dùng cùng với thức ăn, tốc độ hấp thu của vildagliptin hơi giảm, được đặc trưng bởi nồng độ đỉnh giảm 19% và thời gian đạt đến nồng độ đỉnh trong huyết tương chậm lại thành 2,5 giờ. Không có thay đổi về mức độ hấp thu và thức ăn không làm thay đổi sự phơi nhiễm chung (AUC).

Metformin hydrochlorid

Sinh khả dụng tuyệt đối của một viên metformin hydrochlorid 500 mg được dùng khi đói khoảng 50 – 60%. Những nghiên cứu dùng liều uống một lần của viên metformin hydrochlorid 500 mg đến 1500 mg, và 850 đến 2550 mg chỉ rằng, không có sự tương xứng của thuốc trong tuần hoàn so với tăng liều; đó là do sự hấp thu giảm hơn là do sự thay đổi về thải trừ. Thức ăn làm giảm mức độ và làm chậm đôi chút sự hấp thu của metformin hydrochlorid, được biểu thị bởi nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương (C_{max}) thấp hơn khoảng 40%, diện tích dưới đường cong biểu thị nồng độ trong huyết tương theo thời gian (AUC) thấp hơn 25% và thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max}) kéo dài hơn 35 phút sau khi uống metformin hydrochlorid một viên 850 mg một lần cùng thức ăn, so với uống một viên cùng hàm lượng khi đói. Sự thích ứng về lâm sàng của việc giảm này còn chưa biết rõ.

Sự tuyến tính

Vildagliptin hấp thu nhanh với một sinh khả dụng tuyệt đối khi 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 liều điều trị.

Phân bố

Vildagliptin

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

Metformin hydrochlorid

Thể tích phân bố biểu kiến (V/F) của metformin hydrochlorid sau khi uống liều một lần 850 mg trung bình là 654 ± 358 lít. Metformin hydrochlorid liên kết không đáng kể với protein huyết tương, khác với các sulfonylurea liên kết với protein hơn 90%. Metformin hydrochlorid phân bố vào hồng cầu gần như theo một hàm số của thời gian. Ở những liều lâm sàng và phác đồ liều thường dùng của metformin hydrochlorid, nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 24 đến 48 giờ và thường là < 1 microgam/ml. Trong những thử nghiệm lâm sàng có kiểm tra của metformin hydrochlorid, hàm lượng tối đa của metformin hydrochlorid trong huyết tương không vượt quá 5 microgam/ml, thậm chí cả ở liều tối đa.

Chuyển hoá

Vildagliptin

Chuyển hoá là con đường thải trừ chính của vildagliptin ở người, tính ra đến 69% liều dùng. Chất chuyển hoá chính, LAY151, không còn hoạt tính về mặt dược lý học và là sản phẩm thủy phân của phân hoá chức cyano tính ra là 57% liều dùng, tiếp theo là sản phẩm thủy phân hoá chức amid (4% liều dùng). DPP-4 đóng góp một phần vào sự thủy phân của vildagliptin đã được chứng minh trong một nghiên cứu *in vivo* dùng chuột cống trắng thiếu DPP-4. Vildagliptin không bị chuyển hoá bởi các enzym cytochrom P450 ở mức có thể định lượng được. Những nghiên cứu *in vitro* chứng tỏ rằng vildagliptin không ức chế mà cũng không gây cảm ứng các enzym cytochrom P450.

Bài tiết và thải trừ

Vildagliptin

Sau khi uống [^{14}C]-vildagliptin, khoảng 85% liều dùng bài tiết vào nước tiểu, còn 15% thấy ở phân. Vildagliptin dạng không biến đổi bài tiết qua thận là 23% liều dùng sau khi uống. Sau khi tiêm tĩnh mạch cho người khỏe, độ thanh thải toàn phần trong huyết tương và độ thanh thải thận của vildagliptin theo thứ tự là 41 lít/giờ và 13 lít/giờ. Nửa đời thải trừ trung bình sau khi tiêm tĩnh mạch khoảng 2 giờ. Nửa đời thải trừ sau khi uống khoảng 3 giờ và không phụ thuộc vào liều dùng.

Metformin hydrochlorid

Những nghiên cứu tiêm tĩnh mạch liều một lần cho người bình thường chỉ rằng metformin hydrochlorid bài tiết ở dạng không bị biến đổi vào nước tiểu và không bị chuyển hoá ở gan (không xác định được chất chuyển hoá nào ở người) cũng không bài

tiết vào mật. Độ thanh thải thận khoảng 3,5 lần lớn hơn độ thanh thải creatinin, điều đó chỉ rằng sự bài tiết ống thận là con đường thải trừ chủ yếu. Sau khi uống, khoảng 90% liều đã hấp thu bị thải trừ qua thận trong vòng 24 giờ đầu, với nửa đời thải trừ khỏi huyết tương khoảng 6,2 giờ. Trong máu, nửa đời thải trừ khoảng 17,6 giờ, chứng tỏ rằng khối hồng cầu có thể là một khoang phân bố.

Các quần thể đặc biệt

Giới tính

Vildagliptin

Không có sự khác nhau về dược động học của vildagliptin giữa nam và nữ ở một phạm vi nào đó về tuổi và chỉ số khối lượng cơ thể (BMI). Sự ức chế DPP-4 của vildagliptin không bị ảnh hưởng do giới tính.

Metformin hydrochlorid

Các thông số dược động học của metformin hydrochlorid không khác nhau có ý nghĩa giữa người bình thường và bệnh nhân bị đái tháo đường týp 2 khi phân tích theo giới tính (nam = 19, nữ = 16). Cũng tương tự, trong những nghiên cứu lâm sàng có kiểm tra ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2, tác dụng chống tăng glucose huyết của metformin hydrochlorid là như nhau ở nam và nữ.

Người béo phì

Vildagliptin

BMI không có ảnh hưởng gì đến các thông số dược động học của vildagliptin. Sự ức chế DPP-4 của vildagliptin không bị ảnh hưởng bởi BMI

Người suy gan

Vildagliptin

Tác dụng của suy chức năng gan trên dược động học của vildagliptin đã được nghiên cứu trên người có tổn thương gan ở mức nhẹ, vừa và nặng dựa vào điểm Child-Pugh (từ 6 là nhẹ đến 12 là nặng) so với người có chức năng gan bình thường. Sự phơi nhiễm với vildagliptin (100 mg) sau một liều duy nhất ở người bị tổn thương gan nhẹ và vừa giảm (theo thứ tự giảm 20% và 8%), trong khi sự phơi nhiễm với vildagliptin ở người bị tổn thương thận nặng tăng 22%. Sự thay đổi tối đa (tăng hoặc giảm) trong phơi nhiễm với vildagliptin khoảng 30%, nhưng không có liên quan đến lâm sàng. Không có mối tương quan giữa mức độ nặng nhẹ của tổn thương gan và sự thay đổi trong phơi nhiễm với vildagliptin.

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

Metformin hydrochlorid

Chưa tiến hành nghiên cứu dược động học của metformin hydrochlorid ở người bị suy gan.

Suy thận

Vildagliptin

Ở người suy thận mức độ nhẹ, vừa và nặng và các bệnh nhân bị bệnh thận ESRD đang phải thẩm tách máu, sự phơi nhiễm toàn thân với vildagliptin tăng lên (C_{max} 8% lên 66%,

AUC 32% lên 134%) so với người có chức năng thận bình thường. Sự phơi nhiễm với chất chuyển hoá không hoạt tính (LAY151) tăng khi mức suy thận càng nặng (AUC tăng 1,6 đến 6,7 lần). Những thay đổi trong phơi nhiễm với vildagliptin không tương quan với mức độ tổn thương thận, trong khi những thay đổi trong phơi nhiễm với chất chuyển hoá không hoạt tính lại có tương quan. Nửa đời thải trừ của vildagliptin không bị ảnh hưởng bởi suy thận. Dựa vào đánh giá tính an toàn, tính dung nạp và tính hiệu lực của vildagliptin ở bệnh nhân thử lâm sàng có tốc độ lọc của cầu thận (GFR) < 60 ml/phút, không cần phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ. Không khuyến cáo dùng vildagliptin cho bệnh nhân suy thận vừa hoặc nặng hoặc bệnh nhân suy thận phải thẩm tách máu (xem mục CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG).

Metformin hydrochlorid

Ở bệnh nhân có chức năng thận giảm (dựa vào đo độ thanh thải creatinin), nửa đời trong máu và trong huyết tương của metformin hydrochlorid kéo dài hơn và độ thanh thải thận giảm tỷ lệ với sự giảm của độ thanh thải creatinin.

Người cao tuổi

Vildagliptin

Ở những người cao tuổi khoẻ mạnh (≥ 70 tuổi), sự phơi nhiễm chung với vildagliptin (100 mg ngày một lần) tăng 32% với nồng độ đỉnh trong huyết tương tăng 18% so với người trẻ khoẻ mạnh (18 đến 40 tuổi). Những thay đổi này không có liên quan đến lâm sàng. Sự ức chế DPP-4 của vildagliptin không bị ảnh hưởng do tuổi tác trong những nhóm tuổi được nghiên cứu.

Metformin hydrochlorid

Những kết quả còn ít từ các nghiên cứu dược động học có kiểm tra của metformin hydrochlorid ở người cao tuổi khoẻ mạnh, cho thấy độ thanh thải toàn phần trong huyết tương của metformin hydrochloride giảm, nửa đời kéo dài hơn và C_{max} tăng so với ở người trẻ khoẻ mạnh. Những kết quả này chứng tỏ rằng, thay đổi về dược động học của metformin hydrochlorid do tuổi tác chủ yếu là do thay đổi chức năng thận.

Không nên dùng Galvus Met điều trị cho bệnh nhân ≥ 80 tuổi, trừ khi xác định độ thanh thải creatinin cho thấy chức năng thận không giảm.

Trẻ em

Hiện không có số liệu về dược động học.



Nhóm dân tộc

Vildagliptin

Không có bằng chứng là dân tộc khác nhau lại có ảnh hưởng đến dược động học của vildagliptin.

Metformin hydrochlorid

Chưa tiến hành những nghiên cứu về các thông số dược động học của metformin hydrochlorid theo chủng tộc. Trong những nghiên cứu lâm sàng có kiểm tra của metformin hydrochlorid ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2, tác dụng chống tăng glucose huyết như nhau ở người da trắng (n = 249), người da đen (n = 51) và người nói tiếng Tây Ban Nha (n = 24).

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Những nghiên cứu trên động vật thời gian 13 tuần đã được tiến hành với các chất phối hợp trong Galvus Met. Không xác định được độc tính nào mới do dùng phối hợp. Những kết quả sau được nghiên cứu với từng thuốc vildagliptin hoặc metformin riêng.

Vildagliptin

Một nghiên cứu gây ung thư trong 2 năm đã được tiến hành ở chuột cống trắng với liều uống 900 mg/kg (khoảng 200 lần sự phơi nhiễm ở người với liều khuyến cáo tối đa). Không thấy có sự tăng tỷ lệ u là do vildagliptin. Một nghiên cứu gây ung thư trong 2 năm được tiến hành ở chuột nhắt trắng với liều uống 1000 mg/kg (khoảng 240 lần sự phơi nhiễm ở người với liều khuyến cáo tối đa). Tỷ lệ u vú tăng ở chuột cái khi mức phơi nhiễm với vildagliptin gấp khoảng 150 lần mức phơi nhiễm tối đa ở người; tỷ lệ u không tăng khi mức phơi nhiễm khoảng 60 lần mức phơi nhiễm tối đa ở người. Tỷ lệ u mạch tăng khi mức phơi nhiễm với vildagliptin bằng 42 đến 240 lần ở chuột nhắt đực và 150 lần ở chuột nhắt cái so với mức phơi nhiễm tối đa ở người. Không thấy tỷ lệ u mạch tăng có ý nghĩa khi mức phơi nhiễm với vildagliptin gấp 16 lần ở chuột nhắt đực và 60 lần ở chuột nhắt cái so với mức phơi nhiễm tối đa ở người.

Vildagliptin không gây biến chứng trong nhiều thử nghiệm gây biến chứng kể cả thử nghiệm biến chứng Ames dùng vi khuẩn và thử nghiệm gây sai lệch nhiễm sắc thể lympho bào của người. Thử nghiệm vi nhân tủy xương khi uống thuốc ở cả chuột cống trắng và chuột nhắt trắng không phát hiện thấy ảnh hưởng trên khả năng tháo mở sợi DNA hoặc số lượng nhiễm sắc thể. với liều 2000 mg/kg hoặc mức phơi nhiễm gấp 400 lần mức phơi nhiễm tối đa ở người. Dùng cùng liều trong một thử nghiệm trên gan chuột nhắt trắng *in vivo* cũng thấy âm tính.

Nghiên cứu độc tính trong 13 tuần ở khỉ cynomolgus thấy có tổn thương da ở liều ≥ 5 mg/kg/ngày. Tổn thương thường ở các đầu chi (chân trước, chân sau, tai và đuôi). Ở liều 5 mg/kg/ngày (tương đương với mức phơi nhiễm AUC ở người với liều 100 mg), chỉ thấy các mụn nước. Các mụn này mất dần mặc dù vẫn tiếp tục điều trị và không để lại những bất thường về mô bệnh học. Vảy da, tróc da, nốt sần da, viêm đuôi làm thay đổi mô bệnh học đã thấy ở liều ≥ 20 mg/kg/ngày (gấp 3 lần mức phơi nhiễm AUC ở người với liều 100 mg). Tổn thương hoại tử ở đuôi thấy ở liều ≥ 80 mg/kg/ngày. Cần chú ý là, vildagliptin có hiệu lực về dược 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, sau một thời gian để phục hồi 4 tuần. Tổn thương da không thấy ở các loài động vật khác hoặc ở người khi dùng vildagliptin.

Metformin hydrochlorid

Số liệu tiền lâm sàng của metformin không thấy có nguy hiểm đặc biệt nào cho người dựa vào những nghiên cứu thường qui về tính an toàn dược lý học, độc tính khi dùng liều lặp lại, độc tính gen, khả năng gây ung thư và độc tính trên sinh sản.

Những nghiên cứu gây ung thư thời gian dài của metformin hydrochlorid đã được tiến hành ở chuột cống trắng (thời gian 104 tuần) và chuột nhắt trắng (91 tuần) ở liều theo thứ tự là 900 mg/kg/ngày và 1500 mg/kg/ngày. Những liều này đều gấp khoảng 4 lần liều tối đa hàng ngày khuyến cáo cho người tính trên diện tích bề mặt cơ thể. Không thấy metformin hydrochlorid gây ung thư cho chuột nhắt trắng đực và cái. Tương tự, không thấy metformin hydrochlorid gây u ở chuột cống trắng đực. Tuy nhiên có một tỷ lệ tăng polip thân tử cung lành tính ở chuột cống trắng cái dùng liều 900 mg/kg/ngày.

Metformin hydrochloride không gây biến chứng trong các thử nghiệm *in vitro* sau: thử nghiệm Ames (*S. typhimurium*) và thử nghiệm đột biến gen (tế bào u lympho chuột nhắt trắng) hoặc thử nghiệm sai lệch nhiễm sắc thể (lympho bào người). Những kết quả trong thử nghiệm vi nhân *in vivo* ở chuột nhắt trắng cũng âm tính.

CÁC TÁ DƯỢC

Sắt oxyd đỏ, sắt oxyd vàng, hypromellose, hydroxypropylcellulose, magnesi stearat, polyethylen glycol và talc.

TƯƠNG KỶ

Chưa thấy.

HẠN DÙNG

18 tháng kể từ ngày sản xuất.

BẢO QUẢN

Không bảo quản trên 30°C. Giữ thuốc trong bao bì gốc để tránh ẩm.

Galvus Met không được dùng sau ngày ghi ở chỗ "EXP" trên bao gói.

HƯỚNG DẪN DÙNG VÀ THAO TÁC

Không đòi hỏi gì đặc biệt.

Ghi chú: Galvus Met cần để ở nơi xa tầm tay và tầm nhìn của trẻ em.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 6 vỉ x 10 viên nén

NHÀ SẢN XUẤT

Novartis Pharma Stein AG

Schaffhauserstrasse CH-4332

Stein, Switzerland.

Cho Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

Tờ hướng dẫn sử dụng cho quốc tế

Ngày phát hành thông tin: Tháng 3, 2009_Bổ sung thông tin cảnh báo viêm tụy cấp (tháng 3, 2013)

® = nhãn hiệu đã đăng ký



Handwritten signature in blue ink.


LOUIS-GEORGES LASSONNE
Chief Representative
The Representative Office of
Novartis Pharma Services AG in HC


Handwritten signature in blue ink.
PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh

Handwritten mark in red ink.