

3/7/9L

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 06/10/2015

Handwritten signature

Voie orale/For oral use/Via oral

Galvus Met[®] 50 mg/850 mg
Vildagliptin/Metformin HCl
Vildagliptina/Metformina HCl

60 comprimés pelliculés/film-coated tablets/comprimidos con cubierta pelicular

95x65x13mm

Voie orale/For oral use/Via oral

Galvus Met[®] 50 mg/850 mg
Vildagliptin/Metformin HCl
Vildagliptina/Metformina HCL

60 comprimés pelliculés/film-coated tablets/comprimidos con cubierta pelicular

NOVARTIS

Galvus Met[®] 50 mg/850 mg
Vildagliptin/Metformin HCl
Vildagliptina/Metformina HCL

60 comprimés pelliculés/film-coated tablets/comprimidos con cubierta pelicular

Voie orale/For oral use/Via oral

Galvus Met[®] 50 mg/850 mg
Vildagliptin/Metformin HCl
Vildagliptina/Metformina HCL

60 comprimés pelliculés/film-coated tablets/comprimidos con cubierta pelicular

2086240
012 WEH

EMBALLAGE

NOVARTIS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
Keep out of the reach and sight of children.
Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.
Do not store above 30°C.
Store in the original package in order to protect from moisture.
No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

1 comprimé pelliculé/film-coated tablet/comprimido con cubierta pelicular
= 50 mg vildagliptin (vildagliptina)/850 mg metformin HCL (Metformina HCL)

Médicament soumis à prescription médicale/
Medicinal product subject to medical prescription/
Medicamento sujeto a prescripción médica.

NAFDAC Reg.-No. A4-6078

Manufactured by Novartis Pharma Produktions GmbH, Wehr, Germany for Novartis Pharma AG, Basle, Switzerland.
Fabricado por Novartis Pharma Produktions GmbH, Wehr, Alemania para Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza.



Handwritten signature

Nhân phụ
(được dán sau khi nhập khẩu)

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 BẢO CHẾ

Vildagliptin: (S)-1-[2-(3-Hydroxy-adamantan-1-ylamino)acetyl]pyrrolidine-2-carbonitrile

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

Có ba hàm lượng. Một viên nén Galvus Met chứa:

- 50 mg vildagliptin và 500 mg metformin hydrochlorid. Viên nén bao phim màu vàng nhạt, hình bầu dục, cạnh xiên, có khắc chữ "NVR" trên một mặt và chữ "LLO" trên mặt kia.
- 50 mg vildagliptin và 850 mg metformin hydrochlorid. Viên nén bao phim màu vàng, hình bầu dục, cạnh xiên, có khắc chữ "NVR" trên một mặt và chữ "SEH" trên mặt kia.
- 50 mg vildagliptin và 1.000 mg metformin hydrochlorid. Viên nén bao phim màu vàng đậm, hình bầu dục, cạnh xiên, có khắc chữ "NVR" trên một mặt và chữ "FLO" trên mặt kia.

Một số hàm lượng có thể không có sẵn ở tất cả các nước.

Về danh mục tá dược đầy đủ, xem phần TÁ DƯỢC.

CHỈ ĐỊNH

Đối với bệnh nhân đái tháo đường type 2 (T2DM):

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

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

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

ke

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

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

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

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

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

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

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

Dựa trên liều metformin hydrochlorid hiện tại của bệnh nhân, Galvus Met có thể được bắt đầu bằng viên có hàm lượng 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg hoặc 50 mg/1.000 mg, 2 lần/ngày.

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

Galvus Met có thể được bắt đầu bằng viên có hàm lượng 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg hoặc 50 mg/1.000 mg dựa trên liều vildagliptin hoặc metformin đã được dùng.

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

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

Sử dụng phối hợp với sulphonylurea (SU) hoặc với insulin

Liều Galvus Met nên cung cấp liều vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày (tổng liều 100 mg/ngày) và liều metformin tương tự với liều đã được dùng.

Bệnh nhân suy thận

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



Bệnh nhân suy gan

Không khuyến cáo dùng Galvus Met cho bệnh nhân có bằng chứng lâm sàng hoặc xét nghiệm về suy gan, kể cả bệnh nhân có ALT hoặc AST trước điều trị > 2,5 lần giới hạn trên của mức bình thường (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG).

Người cao tuổi

Vì metformin được bài tiết qua thận và người cao tuổi có khuynh hướng giảm chức năng thận, cần theo dõi thường xuyên chức năng thận ở bệnh nhân cao tuổi dùng Galvus Met. Galvus Met chỉ được dùng cho bệnh nhân cao tuổi có chức năng thận bình thường (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH và CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG).

Bệnh nhân trẻ em

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

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn

Chống chỉ định dùng Galvus Met cho bệnh nhân đã biết bị quá mẫn với vildagliptin hoặc metformin hydrochlorid hoặc với bất cứ tá dược nào của thuốc (xem phần TÁ DƯỢC).

Bệnh thận

Chống chỉ định dùng Galvus Met cho bệnh nhân bị bệnh thận hoặc rối loạn chức năng thận (ví dụ được biểu hiện bởi nồng độ creatinin huyết thanh $\geq 1,5$ mg/dl (> 135 micromol/lít) ở nam và $\geq 1,4$ mg/dl (> 110 micromol/lít) ở nữ, hoặc độ thanh thải creatinin bất thường) là những trường hợp cũng có thể do các tình trạng như trụ tim mạch (sốc), nhồi máu cơ tim cấp và nhiễm khuẩn huyết (xem phần LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG và phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG).

Suy tim sung huyết

Chống chỉ định dùng Galvus Met cho bệnh nhân bị suy tim sung huyết cần điều trị bằng thuốc (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG).

Nhiễm toan ceton do đái tháo đường

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

Nghiên cứu về X-quang



Cần tạm ngừng sử dụng Galvus Met ở bệnh nhân đang được nghiên cứu về X-quang bao gồm tiêm vào mạch máu chất cản quang chứa iod, vì dùng các sản phẩm này có thể dẫn đến thay đổi cấp tính chức năng thận (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG

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 trên bệnh nhân cần insulin. Không được dùng Galvus Met cho bệnh nhân đái tháo đường type 1 hoặc để điều trị nhiễm toan ceton do đái tháo đường.

Vildagliptin

Suy gan

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

Theo dõi enzym gan

Các trường hợp hiếm gặp về rối loạn chức năng gan (kể cả viêm gan) đã được báo cáo. Trong những trường hợp này, bệnh nhân thường không có triệu chứng, không có di chứng lâm sàng và các xét nghiệm chức năng gan trở về bình thường sau khi ngừng điều trị. Cần thực hiện các xét nghiệm chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị bằng Galvus Met. Không khuyến cáo dùng Galvus Met cho bệnh nhân có ALT hoặc AST trước điều trị > 2,5 lần giới hạn trên của mức bình thường. Cần theo dõi các xét nghiệm chức năng gan trong khi điều trị bằng Galvus Met 3 tháng một lần trong năm đầu và định kỳ sau đó. Những bệnh nhân bị tăng nồng độ transaminase cần được theo dõi với việc đánh giá lại chức năng gan lần thứ hai để khẳng định kết quả và sau đó phải thường xuyên xét nghiệm chức năng gan cho đến khi các trị số bất thường trở về 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 Galvus Met. Nếu bệnh nhân bị vàng da hoặc có các biểu hiện khác cho thấy rối loạn chức năng gan, phải ngừng dùng Galvus Met và liên hệ với bác sĩ ngay. Sau khi ngừng điều trị bằng Galvus Met và các xét nghiệm chức năng gan đã trở về bình thường, không được dùng lại Galvus Met.

Không khuyến cáo dùng Galvus Met cho bệnh nhân suy gan.

Suy tim

Vildagliptin thường không được khuyến cáo ở bệnh nhân suy tim độ III theo phân độ chức năng của Hội Tim New York (NYHA) trừ khi lợi ích vượt quá nguy cơ tiềm ẩn: Một thử nghiệm lâm sàng về vildagliptin ở những bệnh nhân suy tim độ I-III theo phân độ chức năng của NYHA cho thấy việc điều trị bằng vildagliptin không liên quan với sự thay đổi về chức năng thất trái hoặc làm nặng thêm suy tim sung huyết (CHF) có từ trước so với giả dược. Tỷ lệ các phản ứng phụ về tim đã được báo cáo hơi cao hơn ở bệnh nhân suy tim độ III theo

phân độ chức năng của NYHA được điều trị bằng vildagliptin so với giả dược, tuy nhiên sự mất cân bằng về nguy cơ ban đầu đối với tim mạch (CV) thiên về nhóm giả dược và số lượng nhỏ bệnh nhân ở phân nhóm suy tim độ III theo phân độ chức năng của NYHA làm ngăn cản kết luận chắc chắn (xem phần DƯỢC LỰC HỌC).

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

Metformin hydrochlorid

Nhiễm acid lactic

Nhiễm acid lactic là biến chứng về chuyển hóa rất hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, có thể xảy ra do sự tích lũy metformin. Các trường hợp đã được báo cáo về nhiễm acid lactic ở bệnh nhân dùng metformin xảy ra chủ yếu ở bệnh nhân đái tháo đường kèm suy thận đáng kể. Tỷ lệ nhiễm acid lactic có thể giảm và nên được làm giảm xuống bằng cách đánh giá thêm các yếu tố nguy cơ kèm theo khác như bệnh đái tháo đường được kiểm soát kém, nhiễm ceton, nhịn đói kéo dài, uống rượu quá nhiều, suy gan và bất kỳ các tình trạng nào liên quan với giảm oxy huyết (xem thêm các phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH và TƯƠNG TÁC THUỐC).

Chẩn đoán nhiễm acid lactic

Nhiễm acid lactic được đặc trưng bằng khó thở do nhiễm toan, đau bụng và hạ thân nhiệt, sau đó là hôn mê. Các kết quả xét nghiệm để chẩn đoán là giảm pH máu, nồng độ lactat trong huyết tương trên 5 mmol/lít, tăng khoảng trống anion và tỷ lệ lactat/pyruvat. Nếu nghi ngờ bị nhiễm toan chuyển hóa, phải ngừng dùng thuốc và đưa bệnh nhân nhập viện ngay lập tức (xem phần QUÁ LIỀU).

Theo dõi chức năng thận

Metformin hydrochlorid đã được biết thải trừ chủ yếu qua thận và nguy cơ tích lũy metformin hydrochlorid và nhiễm acid lactic tăng cùng với mức độ suy chức năng thận. Bệnh nhân có nồng độ creatinin trong huyết thanh cao hơn giới hạn trên của mức bình thường theo tuổi của mình không nên dùng Galvus Met. Do tuổi tác tăng lên đi kèm với giảm chức năng thận nên Galvus Met cần được chuẩn độ liều thận trọng ở người cao tuổi để xác định được liều tối thiểu cho hiệu quả kiểm soát đường huyết đầy đủ và cần theo dõi thường xuyên chức năng thận. Hơn nữa, cần đặc biệt thận trọng khi chức năng thận có thể trở nên suy giảm như khi bắt đầu dùng các thuốc trị tăng huyết áp, thuốc lợi tiểu hoặc bắt đầu điều trị bằng một thuốc chống viêm không steroid (NSAID). Cần đánh giá chức năng thận và xác nhận là bình thường trước khi bắt đầu dùng Galvus Met, sau đó đánh giá 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 nồng độ creatinin trong huyết thanh ở giới hạn trên của mức bình thường. Ngoài ra, cần đánh giá thường xuyên hơn những bệnh nhân được dự kiến bị rối loạn chức năng thận. Phải ngừng dùng Galvus Met nếu có bằng chứng về suy thận.

Dùng đồng thời với các thuốc có thể ảnh hưởng đến chức năng thận hoặc sự phân bố của metformin hydrochlorid

Cần thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc có thể ảnh hưởng đến chức năng thận, dẫn đến thay đổi huyết động học đáng kể hoặc ảnh hưởng đến sự phân bố của metformin hydrochlorid, như các thuốc cation là loại được thải trừ qua ống thận (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC).

Tiêm vào mạch máu các chất cản quang chứa iod

Cần tạm ngừng sử dụng Galvus Met ở bệnh nhân đang được nghiên cứu về X-quang bao gồm tiêm vào mạch máu chất cản quang chứa iod, vì dùng các sản phẩm này có thể dẫn đến thay đổi cấp tính chức năng thận và làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic. Ở những bệnh nhân này, cần tạm ngừng sử dụng Galvus Met vào lúc tiến hành hoặc trước khi tiến hành thủ thuật, sau đó ngừng dùng tiếp 48 giờ sau thủ thuật và chỉ dùng lại sau khi đánh giá lại chức năng thận và thấy là bình thường.

Tình trạng giảm oxy huyết

Trụy tim mạch (sốc), suy tim sung huyết cấp, nhồi máu cơ tim cấp và các tình trạng khác được đặc trưng bởi sự giảm oxy huyết có liên quan với nhiễm acid lactic và cũng có thể gây ra tăng ni tơ huyết trước thận. Nếu xảy ra các sự cố trên ở bệnh nhân đang dùng Galvus Met, cần phải ngừng thuốc ngay.

Thủ thuật phẫu thuật

Cần tạm ngừng sử dụng Galvus Met đối với bất kỳ thủ thuật phẫu thuật nào (trừ các tiểu phẫu 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 đã được biết làm tăng cường tác dụng của metformin hydrochlorid trên sự chuyển hóa lactate. Cần cảnh báo cho bệnh nhân không nên uống rượu nhiều trong khi dùng Galvus Met.

Suy chức năng gan

Vì suy chức năng gan có liên quan với một số trường hợp nhiễm acid lactic, đây là một nguy cơ liên quan với metformin hydrochlorid, nói chung nên tránh dùng Galvus Met cho bệnh nhân có bằng chứng lâm sàng hoặc xét nghiệm về bệnh gan.

Nồng độ vitamin B₁₂

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

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

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

Hạ đường huyết

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

Mất kiểm soát glucose huyết

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

TƯƠNG TÁC THUỐC

Galvus Met

Không quan sát thấy tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng khi dùng vildagliptin (100 mg, 1 lần/ngày) đồng thời với metformin hydrochlorid (1.000 mg, 1 lần/ngày). Tương tác thuốc đối với mỗi thành phần trong Galvus Met đã được nghiên cứu rộng rãi. Tuy nhiên, dùng đồng thời các hoạt chất này cho bệnh nhân trong các nghiên cứu lâm sàng và việc sử dụng rộng rãi trên lâm sàng không dẫn đến bất kỳ tương tác không mong muốn nào.

Trình bày dưới đây phản ánh thông tin hiện có về từng hoạt chất riêng rẽ (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 và cũng không gây cảm ứng các enzym CYP 450 nên không có khả năng tương tác với các thuốc dùng đồng thời là cơ chất, chất ức chế hoặc chất gây cảm ứng các enzym này.

Hơn nữa, vildagliptin không ảnh hưởng đến độ thanh thải chuyển hóa của các thuốc dùng đồng thời được chuyển hóa bởi CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 và CYP 3A4/5. Các nghiên cứu về tương tác thuốc-thuốc đã được tiến hành với các thuốc thường được kê đơn đồng thời cho bệnh nhân đái tháo đường type 2 hoặc những thuốc có cửa sổ điều trị hẹp. Kết quả của những nghiên cứu này cho thấy không có tương tác nào có

ý nghĩa lâm sàng với các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống khác (glibenclamid, pioglitazon, metformin hydrochlorid), amlodipin, digoxin, ramipril, simvastatin, valsartan hoặc warfarin sau khi dùng đồng thời với vildagliptin.

Metformin hydrochlorid

Tương tác sau đây đã được biết đối với thành phần metformin:

Furosemid

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

Nifedipin

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

Glyburid

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

Các thuốc cation

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

Các thuốc khác

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

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

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

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

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

Phụ nữ cho con bú

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

TÁC ĐỘNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Galvus Met

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

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

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

đối với tất cả chất so sánh. Sự tăng các transaminase này thường không có triệu chứng, về bản chất không tiến triển và không đi kèm với ứ mật hoặc vàng da.

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

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ hạ đường huyết ít gặp ở bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg, 1 lần/ngày phối hợp với metformin (0,9%), bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày phối hợp với metformin (0,5%) và bệnh nhân dùng giả dược và metformin (0,4%). Không có báo cáo về các trường hợp hạ đường huyết nặng ở nhóm dùng vildagliptin.

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

Các phản ứng phụ trên đường tiêu hóa bao gồm tiêu chảy và buồn nôn được ghi nhận rất thường xảy ra khi dùng metformin hydrochlorid. Trong chương trình thử nghiệm lâm sàng đơn trị liệu với vildagliptin (n = 2.264) trong đó vildagliptin được dùng 50 mg, 1 lần/ngày, 50 mg, 2 lần/ngày hoặc 100 mg, 1 lần/ngày, tỷ lệ tiêu 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% khi so với 2,9% về cả hai trường hợp ở nhóm dùng giả dược (n = 347), và tỷ lệ theo thứ tự là 26,2% và 10,3% ở nhóm dùng metformin hydrochlorid (n = 252).

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

Các phản ứng phụ đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng vildagliptin trong các thử nghiệm mù đôi dưới dạng hỗ trợ cho metformin và dưới dạng đơn trị liệu được liệt kê dưới đây, đối với mỗi chỉ định, theo nhóm hệ cơ quan và tần suất tuyệt đối. Các tần suất được quy ước như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100, < 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000, < 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$) kể cả các báo cáo riêng lẻ. Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nặng giảm dần.

Bảng 1: Các phản ứng phụ khác được báo cáo ở bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg, 1 lần/ngày (n = 233) hoặc 50 mg, 2 lần/ngày (n = 183) dưới dạng điều trị hỗ trợ cho metformin so với giả dược cộng metformin trong các nghiên cứu mù đôi

Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Run, chóng mặt, nhức đầu

Các thử nghiệm lâm sàng dài hạn hơn 2 năm không cho thấy bất kỳ dấu hiệu nào thêm về tính an toàn hoặc các nguy cơ không biết trước nào khi vildagliptin được dùng hỗ trợ cho metformin.

Khi vildagliptin được nghiên cứu như điều trị phối hợp ban đầu với metformin, không quan sát thấy dấu hiệu nào thêm về tính an toàn hoặc các nguy cơ không biết trước.

Phối hợp với insulin

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

Tỷ lệ hạ đường huyết tương tự ở cả hai nhóm điều trị (14,0% ở nhóm dùng vildagliptin so với 16,4% ở nhóm dùng giả dược). Hai bệnh nhân báo cáo có phản ứng hạ đường huyết nặng ở nhóm dùng vildagliptin và 6 bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược.

Vào cuối cuộc nghiên cứu, ảnh hưởng trên thể trọng trung bình là trung tính (thay đổi + 0,6 kg so với mức ban đầu ở nhóm dùng vildagliptin và không thay đổi cân nặng ở nhóm dùng giả dược).

Bảng 2: Các phản ứng phụ đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày phối hợp với insulin (có hoặc không có metformin (n=371))

Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Nhức đầu, ớn lạnh
Rối loạn tiêu hóa	
Thường gặp	Buồn nôn, bệnh trào ngược dạ dày-thực quản
Ít gặp	Tiêu chảy, đầy hơi
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Thường gặp	Giảm glucose huyết

Phối hợp với sulphonylurea (SU)

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

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

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

Bảng 3: Các phản ứng phụ đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày phối hợp với metformin và SU (n=157)

Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Chóng mặt, run
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	

Thường gặp	Suy nhược
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Thường gặp	Hạ đường huyết
Rối loạn da và mô dưới da	
Thường gặp	Tăng tiết mồ hôi

Vildagliptin

Các phản ứng phụ đối với thành phần vildagliptin trong các nghiên cứu mù đôi đơn trị liệu được trình bày ở Bảng 4.

Bảng 4: Các phản ứng phụ đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg, 1 lần/ngày (n=409) hoặc 50 mg, 2 lần/ngày (n=1.373) dưới dạng đơn trị liệu trong các nghiên cứu mù đôi

Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Chóng mặt
Ít gặp	Nhức đầu
Rối loạn tiêu hóa	
Ít gặp	Táo bón
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	
Ít gặp	Phù ngoại biên

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

Tỷ lệ chung về ngừng thuốc trong các thử nghiệm đơn trị liệu do phản ứng phụ không cao hơn đối với bệnh nhân điều trị bằng vildagliptin liều 50 mg, 1 lần/ngày (0,2%) hoặc vildagliptin liều 50 mg, 2 lần/ngày (0,1%) so với giả dược (0,6%) hoặc các chất so sánh là hoạt chất thuốc (0,5%).

Trong các nghiên cứu đơn trị liệu, hạ đường huyết được báo cáo ít gặp ở 0,5% bệnh nhân (2 trong số 409) được điều trị bằng vildagliptin 50 mg, 1 lần/ngày và 0,3% bệnh nhân (4 trong số 1.373) được điều trị bằng vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày so với 0,2% bệnh nhân (2 trong số 1.082) ở nhóm được điều trị bằng một chất so sánh là hoạt chất thuốc hoặc dùng giả dược và không có trường hợp nặng nào được báo cáo. Vildagliptin không ảnh hưởng đến cân nặng khi dùng đơn trị liệu.

Các thử nghiệm lâm sàng kéo dài đến 2 năm không cho thấy bất kỳ dấu hiệu nào thêm về tính an toàn hoặc các nguy cơ không biết trước nào khi dùng vildagliptin đơn trị liệu.

Kinh nghiệm hậu mãi

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

- Các trường hợp viêm gan hiếm gặp có thể hồi phục khi ngừng thuốc (xem thêm phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG).
- Tần suất không rõ*: nổi mề đay, viêm tụy, tróc vảy khu trú hoặc bóng nước.

* Vì những phản ứng này đã được báo cáo tự nguyện từ một nhóm dân số có quy mô không xác định, không thể ước tính đáng tin cậy về tần suất, vì vậy được phân loại là “không rõ”.

Metformin hydrochlorid

Các phản ứng phụ đã biết đối với thành phần metformin được tóm tắt trong Bảng 5.

Bảng 5: Các phản ứng phụ đã biết đối với metformin

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Rất hiếm gặp	Giảm hấp thu vitamin B ₁₂ *, nhiễm acid lactic
Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Vị kim loại trong miệng
Rối loạn tiêu hóa	
Rất thường gặp	Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, chán ăn
Rối loạn gan mật	
Rất hiếm gặp	Xét nghiệm chức năng gan bất thường, viêm gan**
Rối loạn da và mô dưới da	
Rất hiếm gặp	Phản ứng da như ban đỏ, ngứa, nổi mề đay

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

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

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

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

QUÁ LIỀU

Dấu hiệu và triệu chứng

Vildagliptin

Ở những người khỏe mạnh (7-14 người mỗi nhóm điều trị), vildagliptin được dùng ở các liều 25, 50, 100, 200, 400 và 600 mg, 1 lần/ngày trong 10 ngày liên tiếp. Các liều đến 200 mg đã được dung nạp tốt. Ở liều 400 mg, có 3 trường hợp đau cơ, các trường hợp riêng lẻ về dị cảm nhẹ và thoáng qua, sốt, phù và tăng thoáng qua về nồng độ lipase (gấp 2 lần giới hạn trên của mức bình thường). Ở liều 600 mg, một người bị phù bàn chân và bàn tay và nồng độ creatine phosphokinase (CPK) tăng cao, kèm theo tăng aspartate aminotransferase (AST), protein

phản ứng C (CRP) và myoglobin. Thêm ba người ở nhóm liều này có biểu hiện phù cả hai bàn chân, kèm theo dị cảm ở 2 trường hợp. Tất cả các triệu chứng và bất thường về xét nghiệm mất đi sau khi ngừng thuốc nghiên cứu.

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

Metformin hydrochlorid

Quá liều metformin hydrochlorid đã xảy ra do uống một lượng thuốc hơn 50 gam. Hạ đường huyết đã được báo cáo ở khoảng 10% trường hợp, nhưng chưa xác định mối quan hệ nhân quả với metformin hydrochlorid. Đã có báo cáo nhiễm acid lactic ở khoảng 32% trường hợp quá liều metformin hydrochlorid. Metformin hydrochlorid có thể được loại bỏ bằng thẩm tách với độ thanh thải đến 170 ml/phút trong điều kiện huyết động học tốt. Vì vậy thẩm tách máu có thể hữu ích để loại bỏ phần thuốc tích lũy ra khỏi bệnh nhân được nghi ngờ bị quá liều metformin hydrochlorid.

Trong trường hợp quá liều, cần tiến hành các biện pháp điều trị hỗ trợ thích hợp tùy theo dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân.

DƯỢC LỰC HỌC

Galvus Met

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

Hiệu quả và độ an toàn của các thành phần riêng rẽ đã được xác định trước đây và việc dùng kết hợp các thành phần riêng rẽ đã được đánh giá về độ an toàn và hiệu quả trong các nghiên cứu lâm sàng. Những nghiên cứu lâm sàng này đã xác định lợi ích cộng thêm của vildagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 không được kiểm soát đầy đủ khi điều trị bằng metformin hydrochlorid.

Trong một thử nghiệm mù đôi có đối chứng với giả dược ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 không kiểm soát được đường huyết đầy đủ khi dùng liều tối đa của metformin hydrochlorid đơn độc, việc cộng thêm vildagliptin (50 mg, 1 lần/ngày hoặc 100 mg chia liều) trong 24 tuần đã dẫn đến 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} lúc ban đầu trung bình (%) tính theo nhóm trong khoảng từ 8,3% (nhóm giả dược cộng metformin hydrochlorid) đến 8,4% (ở cả 2 nhóm vildagliptin cộng metformin hydrochlorid). Vildagliptin phối hợp với metformin hydrochlorid dẫn đến giảm thêm HbA_{1c} trung bình có ý nghĩa thống kê so với giả dược (khác biệt giữa hai nhóm là -0,7% đối với vildagliptin liều 50 mg và -1,1% đối với vildagliptin liều 100 mg). Tỷ lệ bệnh nhân đạt mức giảm HbA_{1c} mạnh và có ý nghĩa lâm sàng (được định nghĩa là giảm $\geq 0,7\%$ so với mức ban đầu) cao hơn có ý nghĩa thống kê ở cả 2 nhóm dùng vildagliptin cộng metformin hydrochlorid (theo thứ tự là 46% và 60%) so với nhóm metformin hydrochlorid cộng giả dược (20%). Những bệnh nhân dùng phối hợp vildagliptin và metformin hydrochlorid không thay đổi thể trọng có ý nghĩa so với mức ban đầu. Sau 24 tuần, có sự giảm cả huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương so với

mức ban đầu ở các nhóm điều trị bằng vildagliptin phối hợp với metformin hydrochlorid. Thay đổi trung bình so với mức ban đầu là -2,0/-0,8 mmHg ở các bệnh nhân dùng metformin hydrochlorid phối hợp với vildagliptin 50 mg, 1 lần/ngày; -3,5/-2,2 mmHg ở các bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày và -0,8/-0,1 mmHg ở nhóm dùng giả dược. Tỷ lệ tác dụng phụ trên đường tiêu hóa trong khoảng từ 10%- 15% ở các nhóm dùng vildagliptin cộng metformin hydrochlorid so với 18% ở nhóm dùng metformin hydrochlorid cộng giả dược.

Hiệu quả của vildagliptin phối hợp với metformin hydrochlorid đã được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng khác, mù đôi, có đối chứng với giả dược trong tổng thời gian 52 tuần (12 tuần nghiên cứu chính cộng 40 tuần nghiên cứu mở rộng) gồm 132 bệnh nhân đái tháo đường type 2 đang dùng các liều metformin hydrochlorid ổn định (1.500 đến 3.000 mg/ngày). Việc cộng thêm vildagliptin (50 mg, 1 lần/ngày) vào metformin hydrochlorid làm giảm thêm có ý nghĩa thống kê về HbA_{1c} trung bình (-0,6%) so với mức ban đầu so với giả dược cộng metformin hydrochlorid (+0,1%) vào cuối thời gian nghiên cứu 12 tuần (HbA_{1c} trung bình lúc ban đầu theo thứ tự là 7,7% và 7,9%). Trong số những bệnh nhân này, 71 người được tiếp tục điều trị hỗ trợ bằng vildagliptin hoặc giả dược thêm 40 tuần (nghiên cứu mở rộng, mù đôi, đối chứng với giả dược). Vào lúc 52 tuần, sự thay đổi trung bình về HbA_{1c} so với mức ban đầu lớn hơn có ý nghĩa thống kê và vẫn duy trì ở nhóm dùng vildagliptin (50 mg) cộng metformin hydrochlorid so với bệnh nhân tiếp tục dùng metformin hydrochlorid đơn độc (khác biệt giữa 2 nhóm là -1,1%) cho thấy hiệu quả kiểm soát đường huyết bền vững. Ngược lại, việc kiểm soát đường huyết ở nhóm dùng metformin hydrochlorid cộng giả dược kém hơn trong suốt quá trình nghiên cứu.

Trong một thử nghiệm 24 tuần (LAF2354), vildagliptin (50 mg, 2 lần/ngày) được so sánh với pioglitazon (30 mg, 1 lần/ngày) ở các bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ bằng metformin. Giảm HbA_{1c} trung bình so với mức ban đầu 8,4% là -0,9% ở nhóm dùng vildagliptin cộng metformin và -1,0% ở nhóm dùng pioglitazon cộng metformin. HbA_{1c} so với mức ban đầu > 9% thì giảm nhiều hơn (-1,5%) ở cả 2 nhóm điều trị. Ở bệnh nhân dùng pioglitazon cộng metformin, cân nặng tăng 1,9 kg. Ở bệnh nhân dùng vildagliptin cộng metformin, cân nặng tăng 0,3 kg. Trong một thử nghiệm mở rộng 28 tuần, mức giảm HbA_{1c} giữa 2 nhóm tương tự nhau và sự khác biệt về cân nặng còn tăng 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 được điều trị bằng metformin. Sau 1 năm, mức giảm HbA_{1c} trung bình -0,4% ở nhóm vildagliptin cộng metformin và giảm -0,5% ở nhóm glimepirid cộng metformin. Sự thay đổi thể trọng với vildagliptin là -0,2 kg so với glimepirid là +1,6 kg. Tỷ lệ hạ đường huyết ở nhóm vildagliptin thấp hơn có ý nghĩa (1,7%) so với nhóm glimepirid (16,2%). Kết thúc nghiên cứu (2 năm), trị số HbA_{1c} tương tự nhau so với lúc ban đầu ở cả 2 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 52 tuần (LAF237A2338), vildagliptin (50 mg, 2 lần/ngày) được so sánh với gliclazid (lên đến 320 mg/ngày) ở các bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ bằng metformin. Sau 1 năm, mức giảm HbA_{1c} trung bình là -0,81% đối với vildagliptin cộng metformin (mức HbA_{1c} ban đầu trung bình là 8,4%) và -0,85% đối với gliclazid cộng metformin (mức HbA_{1c} ban đầu trung bình là 8,5%). Sự thay đổi thể trọng đối với vildagliptin là +0,1 kg so với cân nặng tăng + 1,4 kg đối với gliclazid. Số bệnh nhân bị hạ đường huyết là như nhau ở cả hai nhóm điều trị, tuy nhiên số bệnh nhân bị hai hoặc nhiều biến cố hạ đường huyết ở nhóm dùng gliclazid cộng metformin (0,8%) cao hơn so với ở nhóm dùng vildagliptin cộng metformin (0,2%).

Trong một thử nghiệm 24 tuần (LMF237A2302), hiệu quả của sự kết hợp vildagliptin và metformin với liều cố định (chuẩn độ dần đến liều 50 mg/500 mg, 2 lần/ngày hoặc 50 mg/1.000 mg, 2 lần/ngày) là điều trị khởi đầu ở bệnh nhân chưa từng được điều trị đã được đánh giá. Mức giảm HbA_{1c} trung bình của liệu pháp điều trị phối hợp vildagliptin cộng metformin nhiều hơn có ý nghĩa thống kê so với mỗi đơn trị liệu. Vildagliptin/metformin 50 mg/1.000 mg, 2 lần/ngày làm giảm HbA_{1c} -1,82% và vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg, 2 lần/ngày làm giảm HbA_{1c} -1,61% so với mức HbA_{1c} ban đầu trung bình là 8,6%. Đã quan sát thấy mức giảm HbA_{1c} nhiều hơn ở các bệnh nhân có mức ban đầu $\geq 10\%$. Thặng trọng giảm ở tất cả các nhóm, với mức giảm trung bình -1,2 kg ở cả hai sự kết hợp vildagliptin và metformin. Tỷ lệ hạ đường huyết là tương tự nhau giữa các nhóm điều trị (0% với vildagliptin cộng metformin và 0,7% với mỗi đơn trị liệu).

Một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược 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 (U)/ngày), có metformin dùng đồng thời (N = 276) hoặc không có metformin dùng đồng thời (N = 173). Vildagliptin phối hợp với insulin làm giảm HbA_{1c} đáng kể so với giả dược: Trong nhóm nghiên cứu chung, mức giảm HbA_{1c} trung bình đã điều chỉnh so với mức ban đầu trung bình 8,8% so với giả dược là -0,72%. Ở các phân nhóm được điều trị bằng insulin có hoặc không có metformin dùng đồng thời, mức giảm HbA_{1c} trung bình đã điều chỉnh so với giả dược theo thứ tự là -0,63% và -0,84%. Tỷ lệ hạ đường huyết ở nhóm nghiên cứu chung là 8,4% ở nhóm dùng vildagliptin và 7,2% ở nhóm dùng giả dược. Thay đổi về thể trọng là +0,2 kg ở nhóm dùng vildagliptin và -0,7 kg ở nhóm dùng giả dược.

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược 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 metformin (≥ 1.500 mg/ngày) và glimepirid (≥ 4 mg/ngày). Vildagliptin phối hợp với metformin và glimepirid làm giảm HbA_{1c} đáng kể so với giả dược: mức giảm trung bình đã điều chỉnh so với mức HbA_{1c} ban đầu trung bình 8,8% so với giả dược là -0,76%.

Vildagliptin

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

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

Vildagliptin làm tăng tính nhạy cảm của tế bào beta đối với glucose bằng cách làm tăng nồng độ nội sinh của các hormon incretin này, dẫn đến cải thiện sự tiết insulin phụ thuộc glucose. Điều trị với liều 50-100 mg/ngày cho bệnh nhân đái tháo đường type 2 cải thiện đáng kể các yếu tố chỉ điểm chức năng của tế bào beta. Mức độ cải thiện chức năng tế bào beta phụ thuộc vào mức độ suy giảm ban đầu. Ở người không bị đái tháo đường (đường huyết bình thường), vildagliptin không kích thích tiết insulin hoặc làm giảm nồng độ glucose huyết.

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

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

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

Nói chung, vildagliptin cải thiện sự kiểm soát đường huyết khi dùng dưới dạng đơn trị liệu hoặc khi dùng phối hợp với metformin hydrochlorid như đã được đánh giá bởi sự giảm HbA_{1c} và giảm glucose huyết tương lúc đói có ý nghĩa lâm sàng vào lúc kết thúc nghiên cứu so với lúc ban đầu. Khi dùng dưới dạng đơn trị liệu hoặc phối hợp với metformin hydrochlorid trong thời gian nghiên cứu 52 tuần, những sự cải thiện này về cân bằng nội môi của glucose là lâu bền.

Một thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi trong 52 tuần đã được tiến hành ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 và suy tim sung huyết (độ I - III theo phân độ chức năng của Hội Tim New York - NYHA) để đánh giá ảnh hưởng của vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày (N=128) so với giả dược (N=126) trên chức năng tổng máu thất trái (LVEF). Vildagliptin không liên quan với sự thay đổi chức năng thất trái hoặc làm nặng thêm suy tim sung huyết (CHF) có từ trước. Các biến cố tim mạch đã được xem xét cân bằng về tổng thể. Các biến cố về tim hơi cao hơn ở bệnh nhân suy tim độ III theo phân độ chức năng của NYHA được điều trị bằng vildagliptin so với giả dược. Tuy nhiên có sự mất cân bằng về nguy cơ ban đầu đối với tim mạch thiên về giả dược và số lượng biến cố thấp làm ngăn cản kết luận chắc chắn. Vildagliptin làm giảm HbA_{1c} có ý nghĩa so với giả dược (sự khác biệt 0,6%) so với trị số ban đầu trung bình là 7,8%. Tỷ lệ hạ đường huyết ở nhóm nghiên cứu nói chung là 4,7% ở nhóm dùng vildagliptin và 5,6% ở nhóm dùng giả dược.

Nguy cơ tim mạch

Một phân tích tổng hợp về các biến cố tim mạch được xem xét độc lập và theo thời gian từ 25 nghiên cứu lâm sàng phase III trong thời gian lên đến hơn 2 năm đã được thực hiện. Phân tích này bao gồm 8956 bệnh nhân đái tháo đường type 2 được điều trị bằng vildagliptin và cho thấy việc điều trị bằng vildagliptin không liên quan với sự tăng nguy cơ tim mạch. Tiêu chí tổng hợp về các biến cố tim mạch và mạch máu não (CCV) được xem xét [hội chứng mạch vành cấp (ACS), cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (với dấu hiệu nhồi máu trong chụp hình

ảnh), tử vong do đột quỵ hoặc do tim mạch và mạch máu não] là tương tự đối với vildagliptin so với chất so sánh là hoạt chất và giả dược kết hợp [tỷ số nguy cơ Mantel-Haenszel là 0,84 (khoảng tin cậy 95%: 0,63-1,12)] hỗ trợ cho sự an toàn về tim mạch của vildagliptin. Tổng cộng, 99 trong số 8956 bệnh nhân đã báo cáo một biến cố ở nhóm dùng vildagliptin so với 91 trong số 6061 bệnh nhân ở nhóm dùng chất so sánh.

Metformin hydrochlorid

Metformin hydrochlorid cải thiện sự dung nạp glucose ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, làm giảm cả glucose huyết tương cơ bản và sau bữa ăn. Metformin hydrochlorid làm giảm sản xuất glucose ở gan, làm giảm hấp thu glucose ở ruột và cải thiện độ nhạy với insulin do làm tăng lượng glucose hấp thụ và sử dụng glucose ở ngoại biên. Không giống như các sulfonylurea, metformin hydrochlorid không gây hạ đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 hoặc người bình thường (trừ trường hợp đặc biệt) và không gây tăng insulin huyết. Khi điều trị bằng metformin hydrochlorid, sự tiết insulin vẫn không thay đổi, trong khi nồng độ insulin lúc đói và đáp ứng insulin huyết tương suốt ngày thực sự có thể giảm.

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

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

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

- giảm có ý nghĩa nguy cơ tuyệt đối về bất kỳ biến chứng nào liên quan đến bệnh đái tháo đường ở nhóm dùng metformin hydrochlorid (29,8 trường hợp/1.000 bệnh nhân-năm) so với nhóm điều trị bằng chế độ ăn đơn thuần (43,3 trường hợp/1.000 bệnh nhân-năm), $p = 0,0023$, so với nhóm dùng sulphonylurea phối hợp và nhóm dùng insulin đơn trị liệu (40,1 trường hợp/1.000 bệnh nhân-năm), $p = 0,0034$.
- giảm có ý nghĩa nguy cơ tuyệt đối về tỷ lệ tử vong liên quan đến bệnh đái tháo đường: metformin hydrochlorid 7,5 trường hợp/1.000 bệnh nhân-năm, chế độ ăn đơn thuần 12,7 trường hợp/1.000 bệnh nhân-năm, $p = 0,017$
- giảm có ý nghĩa nguy cơ tuyệt đối về tỷ lệ tử vong toàn bộ: metformin hydrochlorid 13,5 trường hợp/1.000 bệnh nhân-năm so với chế độ ăn đơn thuần 20,6 trường hợp/1.000 bệnh nhân-năm ($p = 0,011$), so với nhóm sulphonylurea phối hợp và nhóm insulin đơn trị liệu là 18,9 trường hợp/1.000 bệnh nhân-năm ($p = 0,021$).
- giảm có ý nghĩa nguy cơ tuyệt đối về tỷ lệ nhồi máu cơ tim: metformin hydrochlorid 11 trường hợp/1.000 bệnh nhân-năm; chế độ ăn đơn thuần 18 trường hợp/1.000 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 hàm lượng (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg và 50 mg/1.000 mg) so với phối hợp tự do 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 được phối hợp tự do.

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 dược động học của vildagliptin và metformin hydrochlorid khi dùng đơn độc cùng thức ăn.

Vildagliptin

Sau khi uống lúc đói, vildagliptin được hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh trong huyết tương được quan sát thấy sau 1,75 giờ. Dùng cùng với thức ăn làm giảm nhẹ tốc độ hấp thu của vildagliptin, được đặc trưng bởi nồng độ đỉnh giảm 19% và sự chậm lại về thời gian đạt đến nồng độ đỉnh trong huyết tương đến 2,5 giờ. Không có thay đổi về mức độ hấp thu và thức ăn không làm thay đổi mức tiếp xúc toàn bộ (AUC).

Metformin hydrochlorid

Sinh khả dụng tuyệt đối của viên nén metformin hydrochlorid 500 mg được dùng lúc đói khoảng 50-60%. Các nghiên cứu dùng liều uống duy nhất viên nén metformin hydrochlorid 500 mg đến 1.500 mg và 850 mg đến 2.550 mg cho thấy không có sự tỷ lệ với liều dùng khi tăng liều, điều này là do sự hấp thu giảm hơn là do sự thay đổi về thải trừ. Thức ăn làm giảm mức độ hấp thu và làm hơi chậm sự hấp thu metformin hydrochlorid như được biểu thị bởi nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) trung bình thấp hơn khoảng 40%, diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương theo thời gian (AUC) thấp hơn 25% và thời gian đạt đến nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max}) kéo dài 35 phút sau khi uống 1 viên metformin hydrochlorid 850 mg duy nhất cùng với thức ăn, so với khi uống 1 viên cùng hàm lượng lúc đói. Chưa rõ ý nghĩa lâm sàng của sự giảm này.

Sự tuyến tính

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

Phân bố

Vildagliptin

Vildagliptin gắn 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 (V_{ss}) là 71 lít cho thấy thuốc được phân bố ở ngoài mạch.

Metformin hydrochlorid

Thể tích phân bố biểu kiến (V/F) của metformin hydrochlorid sau khi uống liều duy nhất 850 mg trung bình là 654 ± 358 lít. Metformin hydrochlorid gắn kết không đáng kể với protein huyết tương, ngược lại với các sulfonylurea là chất gắn kết với protein hơn 90%. Metformin hydrochlorid phân bố vào hồng cầu gần như theo một hàm số của thời gian. Ở những liều thường dùng trên 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 24-48 giờ và thường < 1 microgam/ml. Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng của metformin hydrochlorid, nồng độ tối đa của metformin hydrochlorid trong huyết tương không vượt quá 5 microgam/ml, ngay cả ở liều tối đa.

Chuyển hóa

Vildagliptin

Chuyển hóa là đường thải trừ chính của vildagliptin ở người, chiếm 69% liều dùng. Chất chuyển hóa chính LAY151 không có hoạt tính dược lý và là sản phẩm thủy phân của nhóm chức cyano chiếm 57% liều dùng, tiếp theo là sản phẩm thủy phân nhóm chức amid (4% liều dùng). DPP-4 đóng góp một phần vào sự thủy phân của vildagliptin như đã được chứng minh trong một nghiên cứu *in vivo* dùng chuột công 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.

Bài tiết và thải trừ

Vildagliptin

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

Metformin hydrochlorid

Các nghiên cứu tiêm tĩnh mạch liều duy nhất cho người bình thường cho thấy metformin hydrochlorid được bài tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu và không trải qua sự chuyển hóa ở gan (không có chất chuyển hóa nào ở người được xác định) cũng không bài tiết qua mật. Độ thanh thải thận cao hơn khoảng 3,5 lần so với độ thanh thải creatinin, cho thấy sự bài tiết ở ống thận là đường thải trừ chính. Sau khi uống, khoảng 90% liều đã hấp thu được thải trừ qua thận trong vòng 24 giờ đầu, với thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 6,2 giờ. Trong máu, thời gian bán thải khoảng 17,6 giờ, cho thấy khối hồng cầu có thể là một khoang phân bố.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Giới tính

Vildagliptin

Không quan sát thấy sự khác nhau về dược động học của vildagliptin giữa các đối tượng nam và nữ với phạm vi đa dạng về tuổi tác và chỉ số khối cơ thể (BMI). Sự ức chế DPP-4 của vildagliptin không bị ảnh hưởng bởi 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 type 2 khi phân tích theo giới tính (nam = 19, nữ = 16). Tương tự, trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, tác dụng chống tăng đường huyết của metformin hydrochlorid là tương đương ở nam và nữ.

Béo phì

Vildagliptin

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

Suy gan

Vildagliptin

Ảnh hưởng của suy chức năng gan trên dược động học của vildagliptin đã được nghiên cứu trên những 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 (theo thứ tự giảm 20% và 8%), trong khi mức tiếp xúc với vildagliptin ở người bị suy gan nặng tăng 22%. Sự thay đổi tối đa (tăng hoặc giảm) về mức tiếp xúc với vildagliptin khoảng 30% nhưng không được xem là có ý nghĩa lâm sàng. Không có mối tương quan giữa mức độ suy chức năng gan và sự thay đổi về mức tiếp xúc với vildagliptin.

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

Metformin hydrochlorid

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

Suy thận

Vildagliptin

Ở những người bị suy thận mức độ nhẹ, trung bình và nặng và các bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) đang thẩm tách máu, mức tiếp xúc toàn thân với vildagliptin tăng lên (C_{max} 8% tăng lên 66%, AUC 32% tăng lên 134%) so với người có chức năng thận bình thường. Mức tiếp xúc với chất chuyển hóa không hoạt tính (LAY151) tăng khi mức độ suy thận tăng (AUC tăng 1,6 đến 6,7 lần). Những thay đổi về mức tiếp xúc với vildagliptin không tương quan với mức độ nặng của suy thận trong khi những thay đổi về mức tiếp xúc với chất chuyển hóa không hoạt tính lại có tương quan. Thời gian bán thải của vildagliptin không bị ảnh hưởng bởi suy thận. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ. Ở bệnh nhân suy thận trung bình, suy thận nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) đang thẩm tách máu, liều khuyến cáo của vildagliptin là 50 mg, 1 lần/ngày (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG).

Metformin hydrochlorid

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

Người cao tuổi

Vildagliptin

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

Metformin hydrochlorid

Dữ liệu còn hạn chế từ các nghiên cứu dược động học có đối chứng của metformin hydrochlorid trên người cao tuổi khỏe mạnh cho thấy độ thanh thải toàn phần trong huyết tương của metformin hydrochlorid giảm, thời gian bán thải kéo dài và C_{max} tăng so với người trẻ tuổi khỏe mạnh. Từ những dữ liệu này, dường như là sự thay đổi về dược động học của metformin hydrochlorid theo tuổi tác chủ yếu là do thay đổi chức năng thận.

Không nên khởi đầu điều trị bằng Galvus Met cho bệnh nhân ≥ 80 tuổi trừ khi số đo độ thanh thải creatinin cho thấy chức năng thận không bị giảm.

Trẻ em

Chưa có dữ liệu về dược động học.

Nhóm chủng tộc

Vildagliptin

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

Metformin hydrochlorid

Chưa có các nghiên cứu được tiến hành về các thông số dược động học của metformin hydrochlorid theo chủng tộc. Trong những nghiên cứu lâm sàng có đối chứng của metformin hydrochlorid trên bệnh nhân đái tháo đường type 2, tác dụng chống tăng đường huyết tương đương ở người da trắng (n = 249), người da đen (n = 51), người Tây Ban Nha và Bồ Đào Nha (n = 24).

CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Các nghiên cứu trên động vật trong thời gian đến 13 tuần đã được tiến hành với các chất phối hợp trong Galvus Met. Không có độc tính mới nào liên quan với dạng phối hợp được xác định. Những dữ liệu sau đây là kết quả từ các nghiên cứu được tiến hành với vildagliptin hoặc metformin riêng rẽ.

Vildagliptin

Một nghiên cứu về tính gây ung thư trong 2 năm đã được tiến hành trên chuột cống với liều uống 900 mg/kg (gấp khoảng 200 lần mức tiếp xúc ở người với liều khuyến cáo tối đa). Không quan sát thấy tăng tỷ lệ khối u do vildagliptin. Một nghiên cứu về tính gây ung thư trong 2 năm được tiến hành trên chuột nhắt với liều uống lên đến 1000 mg/kg (gấp khoảng 240 lần mức tiếp xúc ở người với liều tối đa được khuyến cáo). Tỷ lệ khối u vú tăng ở chuột nhắt cái khi mức tiếp xúc với vildagliptin gấp khoảng 150 lần mức tiếp xúc tối đa dự kiến ở người; tỷ lệ khối u không tăng khi mức tiếp xúc gấp khoảng 60 lần mức tiếp xúc tối đa ở người. Tỷ lệ sarcoma mạch máu tăng khi mức tiếp xúc với vildagliptin ở chuột nhắt đực gấp 42-240 lần mức tiếp xúc tối đa ở người và ở chuột nhắt cái gấp 150 lần mức tiếp xúc tối đa ở người. Không quan sát thấy tỷ lệ sarcoma mạch máu tăng có ý nghĩa khi mức tiếp xúc với vildagliptin ở chuột nhắt đực gấp khoảng 16 lần mức tiếp xúc tối đa ở người và ở chuột nhắt cái gấp khoảng 60 lần mức tiếp xúc tối đa ở người.

Vildagliptin không gây đột biến trong nhiều thử nghiệm gây đột biến kể cả thử nghiệm Ames gây đột biến đảo ngược ở vi khuẩn và thử nghiệm gây sai lệch nhiễm sắc thể lympho bào ở người. Thử nghiệm vi nhân ở tủy xương đường uống trên cả chuột cống và chuột nhắt không phát hiện tiềm năng gây gãy nhiễm sắc thể hoặc gây lệch bội với liều đến 2.000 mg/kg hoặc gấp khoảng 400 lần mức tiếp xúc tối đa ở người. Thử nghiệm comet trên gan chuột nhắt *in vivo* với liều tương tự cũng cho kết quả âm tính.

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 đoạn cuối (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), chỉ thấy các bóng nước. Những bóng nước này hồi phục 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 dược lý ở khi cao hơn có ý nghĩa so với người. Tổn thương da không hồi phục ở khi dùng liều 160 mg/kg/ngày trong một thời gian phục hồi 4 tuần. Không quan sát thấy tổn thương da ở các loài động vật khác hoặc ở người được điều trị bằng vildagliptin.

Metformin hydrochlorid

Các dữ liệu tiền lâm sàng về metformin không cho thấy mối nguy hiểm đặc biệt nào cho người dựa trên các nghiên cứu thường quy về dược lý an toàn, độc tính khi dùng liều lặp lại, độc tính gen, khả năng gây ung thư và độc tính đối với sinh sản.

Những nghiên cứu về tính gây ung thư khi dùng metformin hydrochlorid dài hạn đã được tiến hành trên chuột cống (thời gian dùng thuốc 104 tuần) và chuột nhắt (thời gian dùng thuốc 91 tuần) với các liều 900 mg/kg/ngày ở chuột cống và 1.500 mg/kg/ngày ở chuột nhắt. Những liều này đều gấp khoảng 4 lần liều tối đa hàng ngày khuyến cáo cho người là 2.000 mg dựa trên sự so sánh diện tích bề mặt cơ thể. Không thấy bằng chứng về tính gây ung thư với metformin hydrochlorid ở chuột nhắt đực hoặc cái. Tương tự, không quan sát thấy tiềm năng gây khối u khi dùng metformin hydrochlorid ở chuột cống đực. Tuy nhiên, có một tỷ lệ tăng polyp mô đệm của tử cung lành tính ở chuột cống cái được dùng liều 900 mg/kg/ngày.

Không có bằng chứng về tiềm năng gây đột biến của metformin hydrochlorid trong các thử nghiệm *in vitro* sau: thử nghiệm Ames (*S. typhimurium*) và thử nghiệm đột biến gen (tế bào u lympho chuột nhắt) hoặc thử nghiệm sai lệch nhiễm sắc thể (tế bào lympho người). Những kết quả trong thử nghiệm vi nhân *in vivo* ở chuột nhắt cũng âm tính.

TÁ DƯỢC

Oxid sắt màu đỏ, oxid sắt màu vàng, hypromellose, hydroxypropylcellulose, magnesi stearat, polyethylene glycol và talc.

Công thức dược phẩm có thể khác nhau giữa các nước.

TƯƠNG KÝ

Chưa được ghi nhận.

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 SỬ DỤNG VÀ THAO TÁC

Không có yêu cầu đặc biệt.

Lưu ý: Galvus Met Galvus phải để 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 Produktions GmbH
Öflinger Strasse 44, 79664 Wehr, Germany

Cho Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

Tờ hướng dẫn sử dụng cho quốc tế

Ngày phát hành thông tin: Tháng 12, 2012

® = nhãn hiệu đã đăng ký



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng



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