

SỞ Y TẾ TỈNH HÀ TĨNH

Số:.....27774.....

ĐẾN Ngày 14/9/2026

Chuyên:.....

Số và ký hiệu HS

THƯ THÔNG BÁO

TỔ CHỨC HỘI THẢO GIỚI THIỆU THUỐC

Kính gửi: Sở Y Tế Hà Tĩnh

1. Tên cơ sở đề nghị xác nhận nội dung thông tin thuốc theo hình thức hội thảo giới thiệu thuốc qua phương tiện hội thảo giới thiệu thuốc: Công ty TNHH Novartis Việt Nam

2. Địa chỉ: Phòng 1001, lầu 10, Centec Tower, 72-74 Nguyễn Thị Minh Khai, Phường Xuân Hòa, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.

3. Số điện thoại: +84 28 3823 9090

Fax: +84 28 3823 9595

4. Họ, tên, số điện thoại của người liên hệ khi cần: Bùi Thị Dung SĐT: 0915134503P

5. Danh mục thuốc đề nghị xác nhận nội dung thông tin thuốc theo hình thức hội thảo giới thiệu thuốc qua phương tiện hội thảo giới thiệu thuốc:

Số TT	Tên thuốc	Số giấy đăng ký lưu hành thuốc/số giấy phép nhập khẩu thuốc
1	Galvus met 50/1000mg	400110771824

6. Thành phần tham dự: Các nhân viên y tế Trung tâm y tế Thành Sen

Địa chỉ: Đường Hải Thượng Lãn Ông phường Thành Sen tỉnh Hà Tĩnh

7. Địa điểm và thời gian dự kiến tổ chức:

- Địa điểm: Nhà hàng Eagle

Địa chỉ: 268 Trần Phú phường Thành Sen, tỉnh Hà Tĩnh

Thời gian: từ 19h00 đến 20h00 ngày 18/09/2026

8. Tài liệu kèm theo:

- Chương trình hội thảo;
- Thời gian và địa điểm tổ chức hội thảo giới thiệu thuốc;
- Các bài báo cáo sử dụng tại hội thảo;
- Thành phần tham dự hội thảo;

9. Cam kết của cơ sở:

Cơ sở đã nghiên cứu và cam kết tuân thủ đầy đủ các quy định của có liên quan trong lĩnh vực dược./.

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 08 tháng 9 năm 2026

Công ty TNHH Novartis Việt Nam



Lương Thị Hương Giang

Giám Đốc Danh Mục Kinh Doanh

DANH SÁCH HCPS THAM DỰ GROUP PRESENTATION

Trung Tâm y tế Thành Sen
Địa điểm tổ chức: Nhà hàng Eagle
Thời gian: 18/09/2026



STT	Họ và tên	Sản phẩm	Bệnh Viên/ TTYT/ Phòng Khám	Khoa Phòng	Chức Vụ
1	Dương Chí Lực	Galvus Met	TTYT Thành Sen	Nội chung	TK
2	Trương Quang Thắng	Galvus Met	TTYT Thành Sen	Nội chung	Bác sĩ
3	Nguyễn Thị Thu Hương	Galvus Met	TTYT Thành Sen	Nội chung	Bác sĩ
4	Phan Thị Mai	Galvus Met	TTYT Thành Sen	Nội chung	Bác sĩ
5	Nguyễn Thị Nga	Galvus Met	TTYT Thành Sen	Nội chung	Bác sĩ
6	Thái Thị Phương Mai	Galvus Met	TTYT Thành Sen	Nội chung	Bác sĩ
7	Nguyễn Hải Đăng	Galvus Met	TTYT Thành Sen	Nội chung	Bác sĩ
8	Trần Thị Hoa	Galvus Met	TTYT Thành Sen	Nội chung	Bác sĩ
9	Lê Thị Thuận	Galvus Met	TTYT Thành Sen	Nội chung	Bác sĩ
10	Hồ Thị Thảo	Galvus Met	TTYT Thành Sen	Khám bệnh	Bác sĩ
11	Nguyễn Văn Long	Galvus Met	TTYT Thành Sen	Khám bệnh	Bác sĩ
12	Trần Quang Khởi	Galvus Met	TTYT Thành Sen	Khám bệnh	Bác sĩ
13	Chu Thị Bích	Galvus Met	TTYT Thành Sen	Khám bệnh	Bác sĩ
14	Lê Thị Huyền Trang	Galvus Met	TTYT Thành Sen	Dược	Dược sĩ
15	Nguyễn Ngọc Thạch	Galvus Met	TTYT Thành Sen	Dược	Dược sĩ
16	Trần Quang Trung	Galvus Met	TTYT Thành Sen	Dược	Dược sĩ
17	Trương Thị Thủy	Galvus Met	TTYT Thành Sen	Dược	Dược sĩ
18	Lê Thị Thanh Huyền	Galvus Met	TTYT Thành Sen	Dược	Dược sĩ
19	Trần Thị Nguyệt	Galvus Met	TTYT Thành Sen	Dược	Dược sĩ
20	Phan Thị Thanh Hoa	Galvus Met	TTYT Thành Sen	Dược	Dược sĩ
21	Đậu Thị Thạch	Galvus Met	TTYT Thành Sen	Dược	Dược sĩ
22	Trần Thị Lan	Galvus Met	TTYT Thành Sen	Dược	Dược sĩ
23	Nguyễn Anh Tuấn	Galvus Met	TTYT Thành Sen	Dược	Dược sĩ
24	Nguyễn Thị Hà	Galvus Met	TTYT Thành Sen	Dược	Dược sĩ
25	Bùi Thị Dung	Galvus Met	Novartis	Novartis	Staff



LÝ LỊCH KHOA HỌC



A. Thông tin chung

1. Họ và tên: Bùi Thị Dung
2. Ngày tháng năm sinh: 07/08/1989 Số CCCD :038189041414
3. Số thẻ người giới thiệu thuốc: **42/NGTT/SDZ**
4. Giới tính: Nữ
5. Địa chỉ: Thôn Đực- Xã Kim Tân - tỉnh Thanh Hoá
6. Điện thoại: (DD) 0915134503
7. Email: bui_thi.dung@novartis.com
8. Chức vụ: Trình dược viên

9. Cơ quan/ đơn vị: Công ty TNHH Novartis Việt Nam

Tên người lãnh đạo cơ quan: Jesus Antonio Geronimo Syjuco -Tổng giám đốc

Điện thoại người lãnh đạo cơ quan :

Địa chỉ cơ quan: Lầu 10, Centec Tower, 72-74 Nguyễn Thị Minh Khai, Quận 3, Tp.

B. Trình độ đào tạo

1. Trình độ chuyên môn: Dược sỹ đại học, Đại học Dược Hà Nội
2. Năm nhận bằng: 2013
3. Chuyên ngành đào tạo: Dược sỹ
4. Quá trình công tác:

Năm	Chức vụ
08/2013 -9/2014	Nhân viên – công ty TNHH Zuellig pharma Việt Nam
11/2014 – 8/2017	Nhân viên đào tạo sản phẩm Novartis-công ty TNHH Zuellig pharma Việt Nam
9/2017-nay	Trình dược viên- công ty TNHH Novartis Việt Nam

Người viết lý lịch

Bùi Thị Dung



CHƯƠNG TRÌNH HỘI THẢO GIỚI THIỆU THUỐC



Chương trình: **Giới thiệu thông tin sản phẩm Galvus Met**

Thời gian: 19:00 – 20:00 ngày 18/9/2026

Địa điểm: Nhà hàng khách sạn Eagle

Đối tượng khách mời: Nhân viên y tế trung tâm y tế Thành Sen

Số người tham dự: 24 HCps +1 staff

NỘI DUNG :

19:00 – 19:10 Tiếp đón

19:10 – 19:40 **Giới thiệu thông tin sản phẩm Galvus Met**

Người trình bày: **DS. Bùi Thị Dung**

Medical Representative of Novartis social business

19:40 – 20:00 Thảo luận & hỏi đáp





Tài liệu thông tin thuốc

Tài liệu thông tin thuốc



Báo cáo viên: Dược sĩ Bùi Thị Dung



Tổ chức bởi: Công ty TNHH Novartis Việt Nam



Thời gian: Ngày 18/09/2026

Tài liệu có 44 trang. Thông tin chi tiết về sản phẩm xem ở trang 3-44.

Số Giấy xác nhận nội dung thông tin thuốc của Sở Y Tế ngày ... tháng ... năm 2024.

Thông tin kê toa Galvus Met 50mg/1000mg: 400110771824; Galvus Met 50mg/850mg: 400110771924;
Galvus Met 50mg/500mg : 400110348400

PI_Galvus Met_DE SI_CDS Aug23_V4.2_C

(Đã cập nhật theo công văn số 6603e/QLD-ĐK ngày 17 tháng 02 năm 2025 của Cục Quản lý Dược)

FA-11399056

1

1

Tài liệu thông tin thuốc



MỤC LỤC NỘI DUNG

NỘI DUNG	TRANG
▪ THÀNH PHẦN - CHỈ ĐỊNH - LIỀU LƯỢNG	3-7
▪ CHỐNG CHỈ ĐỊNH	8
▪ CẢNH BÁO & THẬN TRỌNG	9-14
▪ TƯƠNG TÁC – TƯƠNG KỊ CỦA THUỐC	15-18
▪ PHẢN ỨNG BẤT LỢI	19-26
▪ ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC	27-28
▪ ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC	29-35
▪ NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG	36-41
▪ THÔNG TIN KHÁC	42-44

2

2



Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

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

THÀNH PHẦN

Thành phần hoạt chất

Vildagliptin

Metformin hydrochlorid

Hiện có 3 hàm lượng. Một viên Galvus Met chứa:

- 50 mg vildagliptin và 500 mg metformin hydrochlorid
- 50 mg vildagliptin và 850 mg metformin hydrochlorid
- 50 mg vildagliptin và 1000 mg metformin hydrochlorid

Thành phần tá dược

Hydroxypropyl cellulose, hypromellose, oxid sắt vàng, oxid sắt đỏ, macrogol, magie stearat, talc và titan dioxid.



DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

- Galvus Met 50 mg/500 mg: Viên nén bao phim màu vàng sáng, hình trứng mép vát, một mặt có chữ “NVR” và mặt kia có chữ “LLO”.
- Galvus Met 50 mg/850 mg: Viên nén bao phim màu vàng, hình trứng mép vát, một mặt có chữ “NVR” và mặt kia có chữ “SEH”.
- Galvus Met 50 mg/1000 mg: Viên nén bao phim màu vàng sẫm, hình trứng mép vát, một mặt có chữ “NVR” và mặt kia có chữ “FLO”.

CHỈ ĐỊNH

Dùng cho bệnh nhân đái tháo đường tip 2 (T2DM):

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

Galvus Met được chỉ định phối hợp với sulfonyleurea (SU) (tức là liệu pháp phối hợp 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 sulfonyleurea.

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



LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Chế độ liều lượng

Việc sử dụng các thuốc trị tăng đường huyết trong điều trị đái tháo đường tip 2 nên tùy thuộc vào từng bệnh nhân dựa vào tính hiệu quả và dung nạp thuốc. Khi 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 nên dựa vào tình trạng và/hoặc chế độ hiện dùng vildagliptin và/hoặc metformin hydrochlorid của bệnh nhân.

Liều khuyến cáo

Liều dùng của thuốc chứa metformin (như Galvus Met) cần được cân nhắc điều chỉnh trên từng bệnh nhân cụ thể dựa trên hiệu quả và độ dung nạp của bệnh nhân và không vượt quá liều tối đa của metformin được khuyến cáo là 2000 mg/ngày.

Liều khởi đầu cho bệnh nhân không kiểm soát được đường huyết với vildagliptin đơn trị liệu

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

Liều khởi đầu cho bệnh nhân không kiểm soát được đường huyết với metformin hydrochlorid đơn trị liệu

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, 50 mg/850 mg hoặc 50 mg/1000 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, 50 mg/850 mg hoặc 50 mg/1000 mg dựa vào liều của vildagliptin hoặc metformin đang dùng.

5

5



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

Nhóm bệnh nhân mục tiêu

Người lớn từ 18 tuổi trở lên.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Đánh giá chức năng thận trước khi khởi đầu điều trị với thuốc chứa metformin (như Galvus Met) và đánh giá định kỳ sau đó.

Chống chỉ định dùng thuốc chứa metformin (như Galvus Met) trên bệnh nhân có eGFR dưới 30 mL/phút/1,73 m².

Không khuyến cáo khởi đầu điều trị với thuốc chứa metformin (như Galvus Met) ở bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng 30 – 45 mL/phút/1,73 m².

Ở bệnh nhân đang sử dụng thuốc chứa metformin (như Galvus Met) và có eGFR giảm xuống dưới 45 mL/phút/1,73 m², đánh giá nguy cơ – lợi ích khi tiếp tục điều trị.

Ngừng sử dụng thuốc chứa metformin (như Galvus Met) nếu bệnh nhân có eGFR giảm xuống dưới 30 mL/phút/1,73 m² (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH, mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Bệnh nhân suy gan

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

6

6

**Bệnh nhi (dưới 18 tuổi)**

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

Người cao tuổi (từ 65 tuổi trở lên)

Vì metformin thải trừ qua thận và người cao tuổi có khuynh hướng giảm chức năng thận, nên bệnh nhân cao tuổi dùng sản phẩm chứa metformin (như Galvus Met) cần được theo dõi định kỳ chức năng thận. **Liều của Galvus Met cho bệnh nhân cao tuổi phải được điều chỉnh dựa vào chức năng thận** (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH và mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Ngừng sử dụng thuốc chứa metformin (như Galvus Met) khi thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang chứa iod

Trên những bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng từ 30 – 60 mL/phút/1,73 m², trên những bệnh nhân có tiền sử **bệnh lý về gan, nghiện rượu hoặc suy tim, hoặc trên những bệnh nhân sẽ sử dụng thuốc cản quang chứa iod qua đường động mạch**, ngừng sử dụng thuốc chứa metformin (như Galvus Met) trước hoặc tại thời điểm thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang chứa iod. Đánh giá lại chỉ số eGFR sau khi chiếu chụp 48 giờ, sử dụng lại thuốc chứa metformin (như Galvus Met) nếu chức năng thận ổn định (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Cách dùng

Dùng đường uống.

Galvus Met nên được dùng vào bữa ăn để làm giảm tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa do metformin hydrochlorid.

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

7

7

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH****Quá mẫn cảm**

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 phần THÀNH PHẦN, mục Thành phần tá dược).

Bệnh nhân suy thận

Galvus Met chống chỉ định cho bệnh nhân suy thận nặng (eGFR < 30 mL/phút/1,73 m²) (xem mục LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG và mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

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 VÀ THẬN TRỌNG).

Nhiễm toan chuyển hóa

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

Các chống chỉ định khác: **suy gan**, ngộ độc cấp, nghiện rượu mạn tính, phụ nữ cho con bú, các tình trạng cấp tính có thể làm thay đổi chức năng thận (ví dụ như mất nước, nhiễm trùng nặng, sốc, viêm tĩnh mạch các thuốc cản quang chứa iod), các bệnh lý mạn tính có thể dẫn đến thiếu oxy mô (ví dụ như suy tim, suy hô hấp, nhồi máu cơ tim mới, sốc).

8

8



CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

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 típ 1** hoặc để điều trị nhiễm toan ceton do đái tháo đường.

Vildagliptin

Bệnh nhân 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 ULN (giới hạn trên của bình thường).

Theo dõi men (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. 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 các chức năng gan trở về bình thường. Nếu AST hoặc ALT tăng gấp 3 lần ULN (giới hạn trên của bình thường) hoặc 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 khám bác sĩ 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.

9

9



Suy tim

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

Không có kinh nghiệm sử dụng vildagliptin cho các bệnh nhân bị **suy tim độ IV** theo NYHA trong các nghiên cứu lâm sàng và vì vậy, vildagliptin **không được khuyến cáo** sử dụng cho nhóm bệnh nhân này.

Viêm tụy cấp

Việc sử dụng vildagliptin có liên quan tới nguy cơ phát triển viêm tụy cấp. Bệnh nhân cần được thông tin về các triệu chứng điển hình của viêm tụy cấp.

Nếu nghi ngờ viêm tụy, nên ngừng điều trị bằng vildagliptin; nếu đã xác định viêm tụy cấp, không nên điều trị lại bằng vildagliptin. Nên thận trọng với bệnh nhân có tiền sử viêm tụy cấp.

Metformin hydrochlorid

Nhiễm toan lactic

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

10

10

Tài liệu thông tin thuốc



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

Các biện pháp giảm thiểu nguy cơ và xử trí nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao được trình bày chi tiết trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc (mục **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC** và **Sử dụng thuốc trên những đối tượng đặc biệt**).

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

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

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

Suy thận: Những ca nhiễm toan lactic liên quan đến metformin trong quá trình giám sát thuốc hậu mãi xảy ra chủ yếu trên những bệnh nhân bị suy thận nặng. Nguy cơ tích lũy metformin và nhiễm toan lactic liên quan đến metformin tăng lên theo mức độ nghiêm trọng của suy thận bởi metformin được thải trừ chủ yếu qua thận. Khuyến cáo lâm sàng dựa trên chức năng thận của bệnh nhân bao gồm (xem mục **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG, ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**):

- Trước khi khởi đầu điều trị với các thuốc chứa metformin (như Galvus Met) cần ước tính mức độ lọc cầu thận (eGFR) của bệnh nhân.

11

11

Tài liệu thông tin thuốc



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

Tương tác thuốc:

Nên thận trọng khi bắt đầu sử dụng các thuốc có thể làm suy giảm chức năng thận cấp (như thuốc hạ huyết áp, lợi tiểu và NSAID) ở những bệnh nhân đang điều trị với các thuốc chứa metformin (như Galvus Met).

Sử dụng đồng thời các thuốc chứa metformin (như Galvus Met) với một số thuốc có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến metformin: bệnh nhân suy giảm chức năng thận dẫn tới những thay đổi đáng kể về mật huyết động, hoặc ức chế vận chuyển ở thận, ảnh hưởng tới cân bằng acid-base hoặc làm tăng tích lũy metformin (xem mục **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC**). Vì vậy, cần nhắc theo dõi bệnh nhân thường xuyên hơn.

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

12

12



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

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

Tình trạng giảm oxy mô: Quá trình theo dõi hậu mãi đã ghi nhận một số ca nhiễm toan lactic liên quan đến metformin xảy ra trong bệnh cảnh suy tim sung huyết cấp (đặc biệt khi có kèm theo giảm tưới máu và giảm oxy huyết). Trụy tim mạch (sốc), nhồi máu cơ tim cấp, nhiễm khuẩn huyết và các bệnh lý khác liên quan đến giảm oxy huyết có mối liên quan với toan lactic và cũng có thể gây nitor huyết trước thận. Khi những biến cố này xảy ra, ngừng các thuốc chứa metformin (như Galvus Met).

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

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



Hàm lượng vitamin B₁₂

Metformin có liên quan đến giảm nồng độ 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 các thuốc chứa metformin (như Galvus Met) và cần phải nghiên cứu và xử lý thích hợp khi có bất kỳ bất thường nào xảy ra. Một số người (ví dụ những người trong khẩu phần ăn hoặc hấp thu canxi hoặc vitamin B₁₂ không đầy đủ) có nguy cơ bị nồng độ vitamin B₁₂ dưới mức bình thường. Ở những bệnh nhân này, việc xác định lượng 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 típ 2 trước đây đã kiểm soát tốt

Một bệnh nhân đái tháo đường típ 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 toan ceton và/hoặc nhiễm toan lactic. Nếu xảy ra bất kỳ dạng nhiễm toan nào, phải ngừng ngay Galvus Met và có 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 khẩu phần ăn thiếu năng lượng, khi luyện tập tích cực mà không bổ sung năng lượng hoặc khi uống rượu. Ở bệnh nhân cao tuổi bị suy kiệt hoặc dinh dưỡng kém và bệnh nhân bị suy thượng thận hoặc 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 đường 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 đường huyết. Vào những thời gian này, có thể cần ngừng Galvus Met và thay thế tạm thời bằng insulin. Sau khi hồi phục khỏi giai đoạn cấp tính, có thể dùng Galvus Met trở lại.



TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Galvus Met

Chưa quan sát thấy 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 rộng rãi. 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 không gây ra bất kỳ tương tác không mong muốn nào.

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

Vildagliptin

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

Ngoài ra, vildagliptin không ảnh hưởng đến sự thanh thải về chuyển hóa 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. Các nghiên cứu tương tác thuốc-thuốc đã được tiến hành với các thuốc thông thường được kê đơn với các trị liệu thuốc cho bệnh nhân đái tháo đường tip 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 trị đái tháo đường dạng uống khác (glibenclamid, pioglitazon, metformin hydrochlorid), amlodipin, digoxin, ramipril, simvastatin, valsartan hoặc warfarin sau khi dùng phối hợp với vildagliptin.

15

15



Metformin hydrochlorid

Những phối hợp không khuyến cáo

Rượu

Nhiễm độc rượu có liên quan đến nguy cơ cao việc nhiễm toan lactic, đặc biệt là trong trường hợp đói, suy dinh dưỡng hoặc suy gan.

Các chất cản quang có iod

Phải ngừng dùng metformin trước hoặc trong quá trình chụp hình và không dùng lại sau ít nhất 48 giờ, khi chức năng thận đã được đánh giá lại và thấy là ổn định (xem mục LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG và CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Các thuốc làm giảm thải trừ metformin

Việc sử dụng đồng thời với các thuốc cản trở hệ thống vận chuyển ở ống thận có liên quan đến sự thải trừ metformin ở thận (ví dụ chất vận chuyển cation hữu cơ -2 [OCT2] / các chất ức chế loại trừ đa thuốc và độc tố [MATE] như ranolazine, vandetanib, dolutegravir và cimetidine) có thể làm tăng phơi nhiễm toàn thân với metformin.

Những phối hợp cần thận trọng khi dùng

Một số thuốc có thể làm ảnh hưởng bất lợi đến chức năng thận làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic, ví dụ NSAID, bao gồm các thuốc ức chế chọn lọc cyclo-oxygenase (COX) II, ức chế ACE, kháng thụ thể angiotensin II và thuốc lợi tiểu, đặc biệt là lợi tiểu quai. Khi bắt đầu hoặc đang sử dụng các thuốc trên đồng thời với metformin, cần phải theo dõi chặt chẽ chức năng thận.

Glucocorticoid, chất chủ vận β_2 và các thuốc lợi tiểu gây tăng đường huyết nội sinh. Bệnh nhân cần được thông báo và thực hiện việc theo dõi đường huyết thường xuyên hơn, đặc biệt khi bắt đầu điều trị. Liều lượng của Galvus Met có thể cần được điều chỉnh khi dùng đồng thời các thuốc trên và khi ngừng sử dụng chúng nếu cần thiết.

16

16



Các thuốc ức chế men chuyển (ACE) có thể làm giảm đường huyết. Khi cần thiết, nên điều chỉnh liều lượng của thuốc điều trị đái tháo đường khi dùng cùng hoặc khi ngừng dùng thuốc khác.

Tương tác khác

Một số thuốc có thể ảnh hưởng bất lợi đến chức năng thận, có thể làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic, ví dụ thuốc chống viêm không steroid (NSAID), bao gồm thuốc ức chế cyclo-oxygenase (COX) II chọn lọc, thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE), thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và thuốc lợi tiểu, đặc biệt là thuốc lợi tiểu quai. Khi bắt đầu hoặc sử dụng những thuốc này kết hợp với các thuốc chứa metformin (như Galvus Met), cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận. Một số thuốc có xu 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 đường uống, phenytoin, acid nicotinic, thuốc có tác dụng giống thần kinh giao cảm, thuốc chẹn kênh calci và isoniazid. Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ sự kiểm soát đường huyết và khuyến cáo điều chỉnh liều metformin khi dùng hoặc ngừng dùng những thuốc trên đối với những bệnh nhân này.

Có sự tăng nguy cơ nhiễm acid lactic trong ngộ độc rượu cấp tính do metformin (đặc biệt là trong trường hợp đói, suy dinh dưỡng hoặc suy gan). Tránh uống rượu và dùng các thuốc có chứa rượu (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Tính tương kỵ

Không áp dụng.

17

17



PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ, KHẢ NĂNG SINH SẢN

Phụ nữ có thai

Tóm tắt nguy cơ

Chưa có đủ kinh nghiệm sử dụng Galvus Met trên phụ nữ có thai. 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. **Không nên sử dụng Galvus Met trong thai kỳ trừ khi các tác dụng có lợi cao hơn nguy cơ đối với thai nhi.** Các nghiên cứu trên động vật không phải lúc nào cũng dự đoán được tác dụng trên người.

Phụ nữ cho con bú

Tóm tắt nguy cơ

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy cả metformin và vildagliptin đều bài tiết qua sữa. Ở người, chưa biết vildagliptin có bài tiết qua sữa mẹ hay không, tuy nhiên, metformin được bài tiết qua sữa mẹ với 1 lượng nhỏ. Vì nguy cơ tiềm tàng của hạ đường huyết sơ sinh liên quan đến metformin và thiếu dữ liệu sử dụng trên người của vildagliptin, không nên sử dụng Galvus Met trong thời kỳ cho con bú.

Khả năng sinh sản của nam và nữ

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng trên khả năng sinh sản ở người được thực hiện với Galvus Met. Các nghiên cứu về khả năng sinh sản được thực hiện với vildagliptin trên chuột ở các liều gấp 200 lần liều dùng ở người đã cho thấy không có bằng chứng về suy giảm khả năng sinh sản hay phát triển phôi sớm do vildagliptin. Khả năng sinh sản của chuột đực và chuột cái không bị ảnh hưởng bởi metformin khi dùng liều cao 600mg/kg/ngày, liều xấp xỉ gấp ba lần liều hàng ngày tối đa được khuyến cáo dùng cho người dựa trên so sánh về diện tích bề mặt cơ thể.

18

18



ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

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.

PHẢN ỨNG BẤT LỢI

Tóm tắt dữ liệu an toàn

Galvus Met

Dữ liệu trình bày ở đây có liên quan đến việc dùng phối hợp vildagliptin và metformin, theo cách kết hợp riêng rẽ hay dạng liều kết hợp cố định.

Rất hiếm trường hợp phù mạch đã được báo cáo là do vildagliptin, thường là ở tỉ lệ tương tự với lô đối chứng. Tỉ lệ này lớn hơn khi dùng vildagliptin phối hợp với thuốc ức chế men 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 nghiên cứu có đối chứng đơn trị liệu và điều trị hỗ trợ kéo dài tới 24 tuần, tỉ 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 vàng da.

Trong các nghiên cứu lâm sàng khi phối hợp vildagliptin + metformin, 0,4% bệnh nhân ngừng thuốc là do phản ứng bất lợi ở nhóm dùng vildagliptin 50 mg ngày một lần + metformin, không ngừng thuốc do phản ứng bất lợi đã được báo cáo ở nhóm dùng vildagliptin 50 mg ngày 2 lần + metformin hoặc nhóm dùng placebo + metformin.

19

19



Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỉ lệ hạ đường 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 hạ đường huyết được báo cáo ở nhóm dùng vildagliptin.

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

Các phản ứng bất lợi đường tiêu hóa như tiêu chảy và buồn nôn thường xảy ra khi mới dùng metformin hydrochlorid. Trong chương trình thử nghiệm lâm sàng vildagliptin đơn trị liệu (n = 2.264), ở đó, vildagliptin được dùng 50 mg ngày một lần, 50 mg ngày 2 lần hoặc 100 mg ngày một lần, tỉ lệ tiêu chảy theo thứ tự là 1,2%; 3,5% và 0,8% và tỉ 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 hóa 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.

Bảng tóm tắt các phản ứng bất lợi từ các nghiên cứu lâm sàng

Các phản ứng bất lợi 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, theo hệ thống phân loại nhóm cơ quan Med DRA và theo tần suất tuyệt đối. Trong mỗi phân loại theo hệ cơ quan, các phản ứng bất lợi của thuốc được xếp hạng theo tần suất. Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần. Ngoài ra, các tần suất cho mỗi phản ứng bất lợi được dựa trên quy ước như sau (CIOMS III): rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$); rất hiếm gặp ($< 1/10000$).

20

20



Bảng 1. Các phản ứng bất lợi 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 giả dược và metformin trong nghiên cứu mù đôi

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp	Người run, chóng mặt, nhức đầu
------------	--------------------------------

Nghiên cứu lâm sàng kéo dài trên 2 năm không thấy có biểu hiện thêm nào về an toàn và các nguy cơ không dự báo trước khi vildagliptin được thêm vào metformin. Khi Vildagliptin được nghiên cứu như một liệu pháp điều trị phối hợp ban đầu, không có thêm các dấu hiệu về an toàn hoặc các nguy cơ bất ngờ nào được quan sát.

Phối hợp với insulin

Trong các nghiên cứu 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 bất lợi 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).

21

21



Bảng 2. Các phản ứng bất lợi 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
------------	----------

Rối loạn tiêu hóa

Thường gặp	Buồn nôn, bệnh trào ngược dạ dày-thực quản
Ít gặp	Tiêu chảy, đầy hơi

Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc

Thường gặp	Ốn lạnh
------------	---------

Xét nghiệm

Thường gặp	Giảm đường huyết
------------	------------------

Phối hợp với sulphonylurea (SU)

Không có báo cáo về ngừng thuốc do các phản ứng bất lợi 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).

22

22



Bảng 3. Các phản ứng bất lợi 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 mô hôi

Vildagliptin

Các phản ứng bất lợi của thành phần vildagliptin đơn trị liệu trong nghiên cứu mù đôi được trình bày ở bảng 4.

Bảng 4. Phản ứng bất lợi 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 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 vi



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

Tỷ lệ chung phải ngừng thuốc trong các nghiên cứu đơn trị liệu do phản ứng bất lợi 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 giả dược (0,6%) hoặc các chất so sánh (0,5%).

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

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

Các phản ứng bất lợi từ các báo cáo tự phát và các trường hợp trong y văn – Kinh nghiệm hậu mãi (không rõ tần suất)

Các phản ứng bất lợi của thuốc sau đây bắt nguồn từ kinh nghiệm sau khi thuốc được lưu hành với Galvus Met, thông qua các báo cáo tự phát và các trường hợp trong y văn. Vì các phản ứng này được báo cáo tự nguyện từ quần thể không rõ cỡ mẫu, nên không ước tính theo tần suất, do vậy được phân loại là không rõ tần suất.

- Viêm gan có hồi phục khi ngừng thuốc (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG)
- Mày đay, sang thương da bong nước và tróc vảy, bao gồm bệnh da bong nước tự miễn
- Viêm mạch máu da
- Viêm tụy
- Đau khớp, đôi khi nghiêm trọng.
- Viêm túi mật

**Metformin hydrochlorid**

Các phản ứng bất lợi đã biết rõ của thành phần metformin được tóm tắt trong bảng 5.

Bảng 5. Các phản ứng bất lợi đã biết rõ của metformin

Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	
Rất thường gặp	Giảm ngon miệng
Rất hiếm gặp	Nhiễm acid lactic
Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Rối loạn vị giác
Rối loạn tiêu hoá	
Rất thường gặp	Đầy hơi, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng.
Rối loạn hệ gan mật	
Rất hiếm gặp	Viêm gan**
Rối loạn da và mô dưới da	
Rất hiếm gặp	Các phản ứng da như ban đỏ da, ngứa, mề đay
Xét nghiệm	
Rất hiếm gặp	Giảm hấp thu vitamin B12*, xét nghiệm chức năng gan bất thường

*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 tác dụng phụ trên đường tiêu hoá thường xảy ra, nhất là khi bắt đầu điều trị và tự nhiên mất đi ở hầu hết các trường hợp.

25

25

**QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ****Biểu hiện và triệu chứng****Vildagliptin**

Ở người khỏe mạnh (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 tay và chân 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 được 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 khẳng định được nguyên nhân do 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.

26

26



ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm được lý: Thuốc sử dụng cho bệnh đái tháo đường, kết hợp với các thuốc hạ đường huyết dạng uống khác.

Mã ATC: A10BD08.

Cơ chế tác động

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

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

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

Được lực học

Galvus Met

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 thêm lợi ích của vildagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường tip 2 không kiểm soát được tốt bằng metformin hydrochlorid đơn trị liệu (xem phần NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG).

27

27



Vildagliptin

Dùng vildagliptin gây ra ức chế nhanh và hoàn toàn hoạt tính DPP-4. Ở bệnh nhân đái tháo đường tip 2, dùng vildagliptin **ức chế được hoạt tính enzym DPP-4 trong thời gian 24 giờ.**

Bằng cách làm tăng hàm lượng nội sinh của các hormon incretin 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 tip 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 (đường huyết bình thường), vildagliptin không kích thích sự tiết insulin, không làm giảm hàm lượng đường 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 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 số insulin/glucagon trong tăng đường huyết do tăng hàm lượng hormon nội sinh làm giảm sản xuất glucose gan lúc đói và sau khi ăn, dẫn đến giảm đường huyết.

Tác dụng đã biết rõ khi tăng hàm lượng GLP-1 làm chậm sự làm trống dạ dày lại không quan sát được khi dùng vildagliptin. Ngoài ra, đã quan sát thấy sự giảm lipid huyết sau khi ăn, không liên quan đến hiệu lực qua trung gian incretin của vildagliptin nhằm cải thiện chức năng đảo tụy.

Metformin hydrochlorid

Metformin hydrochlorid cải thiện được sự dung nạp glucose ở bệnh nhân đái tháo đường tip 2, làm giảm cả đường huyết tương nền và cả sau khi ăn. Khác với các sulfonylurea, metformin hydrochlorid không gây hạ đường huyết ở cả bệnh nhân đái tháo đường tip 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.

Ở người, metformin hydrochlorid có tác dụng có lợi trên chuyển hoá lipid, độc lập với tác dụng của thuốc trên đường huyết. Điều này thấy rõ ở liều điều trị trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với thời gian vừa phải hoặc kéo dài: metformin hydrochlorid làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần, LDL-C và triglycerid.

28

28



ĐẶC TÍNH 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 được 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 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 tổng lượng thuốc trong máu nói chung (AUC).

29

29



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 1.500 mg, và 850 đến 2.550 mg chỉ rằng, không có sự tăng tỉ lệ của thuốc trong tuần hoàn khi 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 tương ứng trên lâm sàng của sự giảm này còn chưa biết rõ.

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 nghiên cứu 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.

30

30

**Biến đổi sinh học/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 phản ứng cyano chiếm 57% liều dùng, tiếp theo là sản phẩm thủy phân hoá 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 hóa 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.

Metformin Hydrochlorid

Metformin bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi. Không có chất chuyển hóa được tìm thấy ở người.

Thải trừ**Vildagliptin**

Sau khi uống [¹⁴C]-vildagliptin, khoảng 85% liều dùng bài tiết vào nước tiểu, còn 15% thấy ở phân. Vildagliptin đang 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. 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.

31

31

**Metformin hydrochlorid**

Những nghiên cứu tiêm tĩnh mạch liều một lần cho người bình thường cho thấy 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 ra 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 thời gian bán thải huyết tương khoảng 6,2 giờ. Trong máu, thời gian bán thải khoảng 17,6 giờ, chứng tỏ rằng khối hồng cầu có thể là một khoang phân bố.

Sự tuyến tính

Vildagliptin hấp thu nhanh với sinh khả dụng tuyệt đối 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 tỉ lệ xấp xỉ với liều dùng trong phạm vi liều điều trị.

Các đối tượng bệnh nhân 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 típ 2 khi phân tích theo giới tính (nam = 19, nữ = 16). Cũng tương tự, trong những nghiên cứu lâm sàng có đối chứng ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2, tác dụng chống tăng đường huyết của metformin hydrochlorid là như nhau ở nam và nữ.

32

32

**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**

Ảnh hưởng 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 nồng độ trong máu của 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 ULN (giới hạn trên của bình thường).

Metformin hydrochlorid

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

33

33

**Suy thận****Vildagliptin**

AUC của vildagliptin tăng trung bình 1,4; 1,7 và 2 lần ở các bệnh nhân suy thận nhẹ, vừa và nặng, theo thứ tự, so với người bình thường. AUC của các chất chuyển hóa LAY151 tăng 1,6; 3,2 và 7,3 lần và AUC của BQS867 tăng 1,4; 2,7 và 7,3 lần ở các bệnh nhân suy thận nhẹ, vừa và nặng, theo thứ tự, so với người tình nguyện khỏe mạnh. Dữ liệu hạn chế ở các bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) cho thấy mức tiếp xúc Vildagliptin tương tự như mức tiếp xúc ở các bệnh nhân suy thận nặng. Nồng độ LAY151 ở các bệnh nhân ESRD cao hơn khoảng 2-3 lần ở các bệnh nhân suy thận nặng.

Vildagliptin được loại bỏ bằng cách thẩm tách máu ở mức độ hạn chế (3% trong một lần thẩm tách máu kéo dài 3-4 giờ, bắt đầu sau 4 giờ kể từ khi dùng thuốc).

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 hơn và độ thanh thải thận giảm tỷ lệ với sự giảm của độ thanh thải creatinin.

Người cao tuổi (từ 65 tuổi trở lên)**Vildagliptin**

Ở những người cao tuổi khỏe 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 khỏe 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.

34

34



Metformin hydrochlorid

Có ít dữ liệu từ các nghiên cứu dược động học có đối chứng của metformin hydrochlorid ở 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 hơn và C_{max} tăng so với ở người trẻ khỏe mạnh. Những dữ liệu này dường như 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 đo lường độ thanh thải creatinin cho thấy chức năng thận không giảm.

Bệnh nhân trẻ em (dưới 18 tuổi)

Hiện không có số liệu về dược động học.

Nhóm chủng tộc

Vildagliptin

Không có bằng chứng là chủng 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 đối chứng của metformin hydrochlorid ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2, tác dụng chống tăng đường huyết như nhau ở người da trắng ($n = 249$), người da đen ($n = 51$) và người thuộc nhóm Latin như Tây Ban Nha & Bồ Đào Nha ($n = 24$).

35

35



NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Galvus Met

Trong một nghiên cứu mù đôi có đối chứng bằng placebo, ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 không kiểm soát được tốt tình trạng tăng đường huyết bằng liều tối đa metformin hydrochlorid dùng đơn độc, việc thêm vildagliptin (50 mg ngày một lần hoặc 100 mg chia làm 2 lần) trong 24 tuần, làm giảm HbA1c có ý nghĩa thống kê và làm tăng tỉ lệ bệnh nhân đạt mức giảm HbA1c ít nhất 0,7% khi so với bệnh nhân vẫn tiếp tục dùng metformin hydrochlorid đơn độc. Mức HbA1c trung bình (%) lúc ban đầu tính theo nhóm là 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 làm giảm HbA1c trung bình có ý nghĩa thống kê so với giả dược (hiệu số giữa hai nhóm là từ -0,7% đến -1,1% theo thứ tự ở nhóm thêm vildagliptin liều 50 mg và liều 100 mg). Tỉ lệ bệnh nhân đạt ý nghĩa lâm sàng và giảm mạnh HbA1c (theo quy ước là giảm $\geq 0,7\%$ so với lúc ban đầu) 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 ban đầu. Sau 24 tuần, cả huyết áp tâm thu và tâm trương ở các nhóm dùng vildagliptin và metformin hydrochlorid đều giảm so với lúc ban đầu. Huyết áp tâm thu và tâm trương trung bình giảm so với lúc ban đầu 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 giả dược. Tỉ lệ tác dụng ngoại ý trên đường tiêu hóa là 10% đến 15% ở các nhóm dùng vildagliptin cùng với metformin hydrochlorid so với 18% ở nhóm dùng metformin hydrochlorid cùng với giả dược.

Tác dụng của vildagliptin phối hợp với metformin hydrochlorid đã được đánh giá trong một nghiên cứu lâm sàng mù đôi, có đối chứng với placebo khác kéo dài tổng cộng 52 tuần (12 tuần nghiên cứu chính cộng 40 tuần nghiên cứu tăng cường) gồm 132 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 đang dùng các liều ổn định metformin hydrochlorid (1.500 đến 3.000 mg mỗi ngày). Thêm vildagliptin (50 mg ngày một lần) cùng với metformin hydrochlorid làm giảm HbA1c trung bình (-0,6%) so với lúc ban đầu có ý nghĩa thống kê so với placebo cộng metformin hydrochlorid (+0,1%) vào cuối thời gian nghiên cứu 12 tuần (HbA1c trung bình lúc ban đầu theo thứ tự là 7,7% và 7,9%).

36

36

Tài liệu thông tin thuốc



Trong số các bệnh nhân này, có 71 được tiếp tục điều trị với vildagliptin hoặc placebo thêm 40 tuần nữa (phương pháp mù đôi, có nhóm chứng là placebo). Vào tuần 52, HbA1c trung bình thay đổi so với ban đầu 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 đường huyết khá bền vững. Trái lại, việc kiểm soát đường huyết ở nhóm dùng metformin hydrochlorid cùng với placebo kém hơn trong suốt quá trình nghiên cứu.

Trong một nghiên cứu 24 tuần (LAF2354), vildagliptin (50 mg ngày 2 lần) đã được so sánh với pioglitazon (30 mg ngày 1 lần) ở các bệnh nhân kiểm soát không đạt yêu cầu bằng metformin. HbA1c trung bình so với lúc ban đầu là 8,4% giảm -0,9% ở nhóm dùng vildagliptin cùng với metformin, và -1,0% ở nhóm pioglitazon cùng với metformin. HbA1c lúc ban đầu > 9,0% thì mức giảm lớn hơn (-1,5%) ở cả 2 nhóm điều trị. Bệnh nhân dùng pioglitazon cùng với metformin, cân nặng tăng 1,9 kg. Bệnh nhân dùng vildagliptin cùng với metformin, cân nặng chỉ tăng 0,3 kg. Trong một thử nghiệm kéo dài 28 tuần, mức giảm HbA1c giữa 2 nhóm tương tự nhau và hiệu số cân nặng còn tăng nhiều hơn nữa.

Trong một nghiên cứu 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 HbA1c trung bình giảm -0,4% ở nhóm vildagliptin cùng với metformin và giảm -0,5% ở nhóm glimepirid cùng với metformin. Sự thay đổi cân nặng 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%). Vào lúc kết thúc nghiên cứu (2 năm), trị số HbA1c tương tự ở cả 2 nhóm điều trị (6,97% ở nhóm dùng vildagliptin và 6,95% ở nhóm dùng glimepirid), sự thay đổi về thể trọng và khác biệt về tỷ lệ hạ đường huyết vẫn được duy trì.

Trong nghiên cứu 52 tuần (LAF237A2338), vildagliptin (50 mg, 2 lần/ngày) được so sánh với gliclazid (lên tới 320 mg/ngày) ở các bệnh nhân không kiểm soát được bằng metformin. Sau 1 năm, mức giảm trung bình HbA1c là -0,81% đối với vildagliptin phối hợp với metformin (mức HbA1c trung bình ban đầu là 8,4%) và -0,85% đối với gliclazid phối hợp với metformin (mức HbA1c trung bình ban đầu là 8,5%); về ý nghĩa thống kê, vildagliptin không kém hơn (non-inferiority) gliclazid. Sự thay đổi trọng lượng cơ thể đối với vildagliptin là +0,1 kg so với trọng lượng tăng + 1,4 kg đối với gliclazid. Số lượng bệnh nhân bị các cơn hạ đường huyết là như nhau ở cả hai nhóm điều trị, tuy nhiên số bệnh nhân bị từ 2 biến cố hạ đường huyết trở lên của nhóm dùng gliclazid phối hợp với metformin (0,8%) cao hơn so với nhóm dùng vildagliptin phối hợp với metformin (0,2%).

37

37

Tài liệu thông tin thuốc



Trong nghiên cứu 24 tuần (LMF237A2302), đánh giá hiệu quả của sự phối hợp vildagliptin và metformin với liều cố định (chỉnh liều từng bước tới liều 50 mg/500 mg, 2 lần/ngày hoặc 50 mg/1.000 mg, 2 lần/ngày) khởi đầu điều trị ở bệnh nhân chưa dùng thuốc. Mức giảm trung bình HbA1c của liệu pháp điều trị phối hợp vildagliptin với metformin lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với đơn trị liệu. Vildagliptin/metformin 50 mg/1.000 mg, 2 lần/ngày giảm HbA1c -1,82% và vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg, 2 lần/ngày giảm HbA1c -1,61% so với mức HbA1c trung bình ban đầu 8,6%. Sự giảm HbA1c lớn hơn quan sát được ở các bệnh nhân có mức HbA1c ban đầu $\geq 10,0\%$. Trọng lượng cơ thể giảm ở tất cả các nhóm, với mức giảm trung bình 1,2 kg ở cả hai liều phối hợp của vildagliptin và metformin. Tỷ lệ hạ đường huyết là tương tự nhau giữa các nhóm điều trị (0% đối với phối hợp giữa vildagliptin và metformin và 0,7% với mỗi đơn trị liệu).

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm trong 5 năm (VERIFY) đã được thực hiện trên những bệnh nhân đái tháo đường típ 2 để đánh giá sự ổn định lâu dài của liệu pháp điều trị phối hợp sớm vildagliptin và metformin (N = 998) so với khởi đầu đơn trị với metformin theo điều trị tiêu chuẩn thường quy sau đó phối hợp với vildagliptin (nhóm điều trị nối tiếp) (N = 1003) ở những bệnh nhân mới được chẩn đoán đái tháo đường típ 2. Việc khởi trị bằng phác đồ điều trị phối hợp sớm giữa vildagliptin 50 mg 2 lần/ngày cùng với metformin đã đem lại sự giảm đáng kể có ý nghĩa thống kê và trên lâm sàng về nguy cơ tương đối đối với “thời gian ghi nhận thất bại với điều trị ban đầu” (giá trị HbA1c $\geq 7\%$) so với đơn trị liệu bằng metformin ở những bệnh nhân chưa từng điều trị đái tháo đường típ 2 trong thời gian nghiên cứu 5 năm. Tỷ lệ thất bại với điều trị ban đầu (giá trị HbA1c $\geq 7\%$) là 429 (43,6%) bệnh nhân trong nhóm điều trị phối hợp và 614 (62,1%) bệnh nhân trong nhóm điều trị nối tiếp (HR [95% CI]: 0,51 [0,45, 0,58]; p < 0,001). Sự giảm ổn định mức HbA1c được ghi nhận ở nhóm điều trị phối hợp so với nhóm điều trị nối tiếp trong suốt thời gian nghiên cứu. Phương pháp tiếp cận điều trị phối hợp sớm vildagliptin và metformin ở bệnh nhân mới được chẩn đoán đái tháo đường típ 2 đã làm cải thiện đáng kể và ổn định đường huyết lâu dài so với điều trị nối tiếp. Tỷ lệ các biến cố bất lợi (AE) là tương đương giữa các nhóm điều trị (lần lượt là 83,5% ở nhóm điều trị kết hợp sớm so với 83,2% ở nhóm điều trị nối tiếp). Tỷ lệ bệnh nhân mới được chẩn đoán bị hạ đường huyết trong toàn bộ nghiên cứu là thấp ở cả hai nhóm điều trị (1,1% ở nhóm phối hợp sớm và 0,6% ở nhóm điều trị nối tiếp). Cả hai nhóm điều trị đều được báo cáo các biến chứng trên mạch máu nhỏ hoặc mạch máu lớn với tỷ lệ bệnh nhân là tương đương nhau (30,5% bệnh nhân trong nhóm phối hợp sớm và 33,1% bệnh nhân trong nhóm điều trị nối tiếp). Tính an toàn và khả năng dung nạp tổng thể là tương tự giữa các phương pháp điều trị, không có phát hiện mới ngoài dự đoán về tính an toàn được báo cáo.

38

38



Một nghiên cứu 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 HbA1c đáng kể so với giả dược. Trong toàn bộ dân số nghiên cứu, mức giảm HbA1c 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 HbA1c trung bình đã điều chỉnh so với giả dược theo thứ tự là -0,63% và -0,84%. Tỷ lệ hạ đường huyết ở toàn bộ dân số nghiên cứu là 8,4% ở nhóm dùng vildagliptin và 7,2% ở nhóm dùng giả 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 HbA1c đáng kể so với giả dược: mức giảm trung bình đã điều chỉnh so với mức HbA1c ban đầu trung bình 8,8% so với giả dược là -0,76%.

Vildagliptin

Hơn 15.000 bệnh nhân đái tháo đường tip 2 đã tham gia vào nghiên cứu lâm sàng mù đôi, có nhóm chứng là giả dược hoặc chất có hoạt tính điều trị đái tháo đường trong hơn 2 năm điều trị. Trong các nghiên cứu này, vildagliptin đã được dùng cho trên 9.000 bệnh nhân với liều hàng ngày 50 mg ngày một lần, 50 mg ngày 2 lần hoặc 100 mg ngày 1 lần. Hơn 5.000 bệnh nhân nam và hơn 4.000 nữ đã dùng vildagliptin mỗi ngày 50 mg hoặc 100 mg. Hơn 1.900 bệnh nhân dùng vildagliptin mỗi ngày 50 mg hoặc 100 mg là bệnh nhân ≥ 65 tuổi. Trong các nghiên cứu này, vildagliptin được dùng đơn trị liệu cho bệnh nhân đái tháo đường tip 2 chưa dùng thuốc gì, hoặc dùng phối hợp cho bệnh nhân không kiểm soát được tốt bằng các thuốc điều trị đái tháo đường khác.



Nói chung, vildagliptin cải thiện được sự kiểm soát đường huyết khi dùng đơn trị liệu hoặc khi dùng phối hợp với metformin hydrochlorid dựa vào xác định mức giảm HbA1c có liên quan đến lâm sàng và đường huyết tương lúc đói khi kết thúc nghiên cứu so với lúc ban đầu. Khi dùng đơn trị liệu hoặc phối hợp với metformin hydrochlorid trong thời gian nghiên cứu 52 tuần, những cải thiện về cân bằng đường huyết nội môi khá bền vững.

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

Nguy cơ tim mạch

Một phân tích tổng hợp về các biến cố tim mạch được xem xét độc lập và tiến cứu từ 37 nghiên cứu lâm sàng đơn trị liệu và trị liệu phối hợp ở pha III và IV trong thời gian lên đến hơn 2 năm đã được thực hiện. Phân tích này bao gồm 9.599 bệnh nhân đái tháo đường tip 2 được điều trị bằng vildagliptin 50 mg 1 lần/ngày hoặc 50 mg 2 lần/ngày và đã 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 bất lợi chủ yếu (MACE) bao gồm nhồi máu cơ tim cấp, đột quỵ hoặc tử vong do tim mạch là tương tự đối với vildagliptin so với các thuốc so sánh kết hợp hoạt chất và giả được [tỷ số nguy cơ Mantel-Haenszel (M-H RR) là 0,82 (khoảng tin cậy 95%: 0,61 -1,11)] hỗ trợ cho tính an toàn trên tim mạch của vildagliptin. Một MACE xảy ra ở 83 trong số 9.599 (0,86%) bệnh nhân được điều trị bằng vildagliptin và ở 85 trong số 7.102 (1,20%) bệnh nhân được điều trị bằng thuốc so sánh. Đánh giá mỗi thành phần của MACE riêng lẻ cho thấy không có tăng nguy cơ (M-H RR tương tự). Biến cố suy tim (HF) xác định được định nghĩa là suy tim cần phải nhập viện hoặc suy tim mới khởi phát đã được báo cáo ở 41 (0,43%) bệnh nhân được điều trị bằng vildagliptin và 32 (0,45%) bệnh nhân được điều trị bằng thuốc so sánh, với M-H RR là 1,08 (khoảng tin cậy 95%: 0,68-1,70) cho thấy không có tăng nguy cơ suy tim ở những bệnh nhân được điều trị bằng vildagliptin.

Metformin hydrochlorid

Nghiên cứu ngẫu nhiên tiến cứu (UKPDS) đã cho thấy lợi ích lâu dài của việc tăng cường kiểm soát đường 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 nguy cơ tuyệt đối của bất kỳ biến chứng nào có liên quan đến đái tháo đường ở nhóm dùng metformin hydrochlorid (29,8 trường hợp/1.000 bệnh nhân-năm) so với điều chỉnh chế độ ăn đơn thuần (43,3 trường hợp/1.000 bệnh nhân-năm), $p = 0,0023$, và so với nhóm dùng sulfonyleurea phối hợp hoặc insulin đơn trị liệu (40,1 trường hợp/1000 bệnh nhân-năm), $p = 0,0034$.
- Giảm có ý nghĩa về nguy cơ tuyệt đối trên tỉ lệ tử vong có liên quan đến 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 về nguy cơ tuyệt đối tỉ lệ tử vong toàn bộ: metformin hydrochlorid là 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 sulfonyleurea 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 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 ($p = 0,01$).



DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG

Những nghiên cứu trên động vật kéo dài tới 13 tuần đã được tiến hành với các hoạt chất phối hợp của Galvus Met. Không có độc tính mới nào do dùng phối hợp này được xác định. Những kết quả sau được nghiên cứu với từng thuốc vildagliptin hoặc metformin riêng.

Vildagliptin

Tính gây ung thư và gây đột biến

Một nghiên cứu gây ung thư trong 2 năm đã được tiến hành ở chuột cống trắng với liều uống lên đến 900 mg/kg (khoảng 200 lần so với nồng độ thuốc trong máu ở người với liều khuyến cáo tối đa). Không thấy có tăng tỷ lệ khối u liên quan đến vildagliptin. Một nghiên cứu gây ung thư trong 2 năm được tiến hành ở chuột nhắt trắng với liều uống lên đến 1.000 mg/kg (khoảng 240 lần so với nồng độ thuốc trong máu ở người với liều khuyến cáo tối đa). Tỷ lệ u vú tăng ở chuột cái khi lượng vildagliptin cao gấp khoảng 150 lần so với nồng độ thuốc tối đa trong máu ở người; tỷ lệ khối u không tăng khi lượng thuốc khoảng 60 lần so với nồng độ thuốc tối đa trong máu ở người. Tỷ lệ sarcom mạch tăng khi nồng độ vildagliptin bằng 42 đến 240 lần ở chuột nhắt đực và 150 lần ở chuột nhắt cái so với nồng độ thuốc tối đa trong máu ở người. Không thấy tỷ lệ sarcom mạch tăng có ý nghĩa khi nồng độ vildagliptin gấp 16 lần ở chuột nhắt đực và 60 lần ở chuột nhắt cái so với nồng độ thuốc tối đa trong máu 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 của người. Thử nghiệm vi nhân tủy xương - xác định độc tính trên gen - khi uống thuốc ở cả chuột cống trắng và chuột nhắt trắng không phát hiện thấy ảnh hưởng trên khả năng gây đứt gãy gen hoặc lên số lượng nhiễm sắc thể với liều 2000 mg/kg hoặc nồng độ thuốc cao gấp 400 lần nồng độ thuốc tối đa trong máu ở người. Dùng cùng liều trong một thử nghiệm xác định tổn thương DNA (comet essay) trên gan chuột nhắt trắng *in vivo* cũng thấy âm tính.

**Tính an toàn dược lý học và độc tính liều lặp lại**

Nghiên cứu độc tính trong 13 tuần ở khi cynomolgus thấy có tổn thương da ở liều $\geq 5\text{ mg/kg/ngày}$. 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 $\geq 20\text{ mg/kg/ngày}$ (gấp 3 lần mức phơi nhiễm AUC ở người với liều 100 mg). Tổn thương hoại tử ở đuôi thấy ở liều $\geq 80\text{ mg/kg/ngày}$. Cần chú ý là, vildagliptin có hiệu lực về 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 , 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.

Tính gây ung thư

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 1.500 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.

Độc tính lên khả năng sinh sản

Tuy nhiên có một tỷ lệ tăng polyp thân tử cung lành tính ở chuột cống trắng cái dùng liều 900 mg/kg/ngày . Đây là một sang thương cơ quan sinh sản thường gặp tự phát ở chuột và sự liên quan của sang thương này với kết quả nghiên cứu độc tính và khả năng gây ung thư cho người là chưa chắc chắn.

**Tính gây đột biến**

Metformin hydrochlorid không gây biến chủng 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.

HẠN DÙNG

18 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

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

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

TCCS.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

Cơ sở sản xuất: Novartis Pharma Produktions GmbH (Öflinger Strasse 44, 79664 Wehr, Đức)

Cơ sở đóng gói và xuất xưởng: Lek Pharmaceuticals d.d., Poslovna enota PROIZVODNJA LENDAVA (Trimlini 2D, Lendava, 9220, Slovenia)

PI_Galvus Met_DE SI_CDS Aug23_V4.2_C

(Đã cập nhật theo công văn số 6603e/QLD-ĐK ngày 17 tháng 02 năm 2025 của Cục Quản lý Dược)