



NOVARTIS

★ Rx - Thuốc bán theo đơn

Galvus Met®

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

MÔ TẢ VÀ THÀNH PHẦN

Dạng bào chế

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

Hoạt chất

Vildagliptin

Metformin hydrochloride

Một viên Galvus Met chứa :

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

Phần hoạt chất

Vildagliptin và metformin

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

Tá dược

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

CHỈ ĐỊNH

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

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều lượng

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

Liều khởi đầu của Galvus Met được khuyến cáo là dựa vào chế độ hiện dùng vildagliptin và/hoặc metformin hydrochlorid của bệnh nhân.

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

Dựa vào liều metformin hydrochlorid đang dùng cho bệnh nhân, Galvus Met có thể khởi đầu bằng viên có hàm lượng 50 mg/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/850 mg hoặc 50 mg/1000 mg dựa vào liều của vildagliptin hoặc metformin đang dùng.

Nhóm bệnh nhân mục tiêu

Người lớn từ 18 tuổi trở lên.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Galvus Met không được dùng cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận, ví dụ hàm lượng 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 mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH và CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Bệnh nhân suy gan

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

Người cao tuổi

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

Bệnh nhi

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

Cách dùng

Dùng đường uống

Galvus Met nên được dùng vào bữa ăn để làm giảm tác dụng phụ trên đường tiêu hóa do metformin hydrochloride.

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.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn

Galvus Met chống chỉ định cho bệnh nhân bị quá mẫn cảm với vildagliptin hoặc metformin hydrochlorid hoặc với bất cứ tá dược nào của thuốc (xem phần MÔ TẢ VÀ THÀNH PHẦN, mục Tá dược).

Suy thận

Galvus Met chống chỉ định cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận, ví dụ hàm lượng creatinin trong 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. Các điều kiện trên cũng có thể là do truy tim mạch (sốc), nhồi máu cơ tim cấp và nhiễm khuẩn huyết (xem 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 acid ceton do đái tháo đường

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

Nghiên cứu dùng tia xạ

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

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

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

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

Galvus Met

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

Vildagliptin

Suy gan

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

Theo dõi enzym gan

Rất hiếm trường hợp rối loạn chức năng gan (kể cả viêm gan) được báo cáo là do vildagliptin. Nếu xảy ra, bệnh nhân thường không có triệu chứng và không để lại di chứng lâm sàng. Các xét nghiệm chức năng gan sẽ trở về bình thường sau khi ngừng thuốc. Các xét nghiệm chức năng gan cần được tiến hành trước khi bắt đầu 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 chức năng gan trở về bình thường. Nếu AST hoặc ALT tăng gấp 3 lần giới hạn trên của bình thường hoặc lớn hơn và kéo dài, cần ngừng dùng Galvus Met. Nếu bệnh nhân bị vàng da hoặc có các biểu hiện khác nghi là do rối loạn chức năng gan, cần ngừng dùng Galvus Met và đến bác sĩ khám ngay. Sau khi ngừng điều trị bằng Galvus Met và các xét nghiệm chức năng gan đã về bình thường cũng không được dùng lại Galvus Met.

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

Suy tim

Một thử nghiệm 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 CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG).

Vildagliptin chưa được sử dụng 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.

Metformin hydrochlorid

Nhiễm acid lactic

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

Chẩn đoán nhiễm acid lactic

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

Theo dõi chức năng thận

Metformin hydrochlorid thải trừ chủ yếu qua thận, nên nguy cơ tích lũy metformin hydrochlorid và nhiễm acid lactic tăng cùng với mức tổn thương chức năng thận. Bệnh nhân có hàm lượng creatinin trong huyết thanh lớn hơn giới hạn trên của bình thường theo tuổi của mình không nên dùng Galvus Met. Do tuổi càng cao, chức năng thận càng giảm, nên Galvus Met cần được điều chỉnh liều thận trọng ở người cao tuổi để xác định được liều tối

thiếu cho hiệu lực kiểm soát đường huyết thích hợp, và chức năng thận cần được theo dõi thường xuyên. Cũng như vậy, cần đặc biệt chú ý các trường hợp chức năng thận dễ bị tổn thương như khi bắt đầu dùng các thuốc chống tăng huyết áp, các thuốc lợi tiểu hoặc khi bắt đầu dùng một thuốc kháng viêm không steroid. Chức năng thận cần được kiểm tra và đánh giá là bình thường trước khi bắt đầu dùng Galvus Met; sau đó, ít nhất một lần một năm ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường và ít nhất 2 đến 4 lần một năm ở bệnh nhân có hàm lượng creatinin trong huyết thanh ở giới hạn trên của bình thường. Ngoài ra, các bệnh nhân dự đoán có khả năng bị rối loạn chức năng thận, cần phải đánh giá chức năng thận thường xuyên hơn. Cần ngừng dùng Galvus Met nếu thấy có tổn thương thận.

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

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

Tiêm vào trong mạch các thuốc cản quang có iod

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

Tình trạng thiếu oxy

Trụy tim mạch (sốc), suy tim sung huyết cấp, nhồi máu cơ tim cấp và các trường hợp giảm nồng độ oxy máu khác đi kèm với nhiễm acid lactic và cũng có thể gây ra tăng ni tơ máu trước thận. Nếu xảy ra các sự cố trên ở bệnh nhân đang dùng Galvus Met, cần phải ngừng thuốc ngay.

Phẫu thuật

Cần ngừng dùng tạm thời Galvus Met khi cần phẫu thuật (trừ các 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 tăng cường tác dụng của metformin hydrochlorid trên chuyển hoá lactat. Cần cảnh báo cho bệnh nhân không nên uống rượu nhiều trong khi dùng Galvus Met.

Tổn thương chức năng gan

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

Nồng độ vitamin B₁₂

Thành phần metformin trong Galvus Met làm 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 Galvus Met và cần phải nghiên cứu và xử lý phù hợp khi có bất kỳ bất thường nào xảy ra. Một số người (ví dụ người ăn hoặc hấp thu calci hoặc vitamin B₁₂ không đầy đủ) có nguy cơ bị nồng độ vitamin B₁₂ dưới mức bình thường. Ở những bệnh nhân này, việc xác định vitamin B₁₂ trong huyết thanh tối thiểu 2 – 3 năm một lần có thể có ích.

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

Một bệnh nhân đái tháo đường týp 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 nhanh chóng đánh giá xem có nhiễm ceton acid hoặc nhiễm acid lactic hay không. Nếu xảy ra bất kỳ dạng nhiễm acid 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 ăn thiếu calo, khi luyện tập tích cực mà không bổ sung calo hoặc khi uống rượu. Ở bệnh nhân cao tuổi bị suy kiệt hoặc dinh dưỡng kém và bệnh nhân bị suy thượng thận hoặc tuyến yên hoặc nhiễm độc rượu dễ bị 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, v.v..., có thể xảy ra tạm thời mất kiểm soát đường huyết. Trong thời gian này, có thể cần ngừng Galvus Met và điều trị thay thế tạm thời bằng insulin. Sau khi stress đã được giải quyết, có thể dùng Galvus Met trở lại.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Galvus Met

Không có tương tác dược động học có ảnh hưởng đến lâm sàng khi dùng vildagliptin (100 mg ngày một lần) đồng thời 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 đã không thấy có tương tác không mong muốn nào.

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

Vildagliptin

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

Ngoài ra, vildagliptin không ảnh hưởng đến sự thanh thải khi dùng phối hợp với các thuốc bị chuyển hoá bởi CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 và CYP 3A4/5. Nghiên cứu tương tác thuốc-thuốc đã được tiến hành với các thuốc thông thường được kê đơn với các trị liệu thuốc cho bệnh nhân đái tháo đường týp 2 hoặc trị liệu thuốc có cửa sổ điều trị hẹp. Kết quả của những nghiên cứu này cho thấy, không có tương

tác về mặt lâm sàng với các thuốc 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.

Metformin hydrochlorid

Thành phần metformin được biết là có tương tác sau:

Furosemid

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

Nifedipin

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

Glyburid

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

Các thuốc cation

Các thuốc cation (như amilorid, digoxin, morphin, procainamid, quinidin, quinin, ranitidin, triamteren, trimethoprim hoặc vancomycin) là những thuốc được thải trừ qua ống thận; về mặt lý thuyết, có khả năng tương tác với metformin do cạnh tranh với hệ vận chuyển ở ống thận. Chẳng hạn, cimetidin làm tăng nồng độ metformin trong huyết tương/máu 60% và làm tăng AUC 40%. Metformin không có ảnh hưởng trên dược động học của cimetidin. Mặc dù những tương tác như vậy chỉ có tính lý thuyết (trừ cimetidin), nhưng cần theo dõi cẩn thận bệnh nhân cũng như liều dùng của metformin và các thuốc phối hợp.

Các thuốc khác

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

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

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

Phụ nữ có thai

Những nghiên cứu phát triển phôi thai (quái thai) đã được tiến hành ở chuột cống 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. Chưa có đủ kinh nghiệm sử dụng Galvus Met trên phụ nữ có thai. Vì vậy Galvus Met không nên dùng trong thời kỳ mang thai trừ khi cân nhắc thấy lợi ích lớn hơn khả năng nguy cơ cho thai. Những nghiên cứu trên động vật không phải bao giờ cũng dự đoán được đáp ứng trên người.

Phụ nữ cho con bú

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

Khả năng sinh sản

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. Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng trên khả năng sinh sản ở người được thực hiện với Galvus Met.

TÁC DỤNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY

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

PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC

Khái quát dữ liệu an toàn

Galvus Met

Kết quả trình bày ở đây có liên quan đến việc dùng phối hợp vildagliptin và metformin, theo cách kết hợp riêng rẽ hay cố định trong cùng 1 viên thuốc.

Rất hiếm trường hợp phù mạch đã được báo cáo là do vildagliptin, thường là ở tỷ lệ tương tự với lô đối chứng. Tỷ lệ này lớn hơn khi dùng vildagliptin phối hợp với thuốc ức chế enzym 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 đi chứng lâm sàng và các xét nghiệm chức năng gan lại trở về bình thường sau khi ngừng điều trị. Dữ liệu của các thử nghiệm đơn trị liệu và điều trị phối hợp có kiểm chứng trong thời gian 24 tuần, tỷ lệ tăng ALT hoặc AST ≥ 3 lần giới hạn trên của bình thường (theo phân loại hiện nay dựa vào ít nhất 2 lần đo liên tiếp hoặc lúc thăm khám cuối cùng trong quá trình điều trị) là 0,2%; 0,3% và 0,2% theo thứ tự dùng vildagliptin liều 50mg ngày một lần, vildagliptin 50 mg ngày 2 lần và tính chung tất cả các trường hợp. Sự tăng các transaminase này nói chung không có triệu chứng, không tiến triển tự nhiên và không kèm với ứ mật hoặc vàng da.

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

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ 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 nặng được báo cáo ở nhóm dùng vildagliptin.

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

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

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

Tóm tắt các phản ứng bất lợi từ các thử nghiệm lâm sàng

Các phản ứng phụ 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 ($< 1/10000$).

Bảng 1: Các phản ứng phụ khác được báo cáo ở bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg ngày một lần (n = 233) hoặc 50 mg ngày 2 lần (n = 183) khi điều trị phối hợp với metformin so với placebo và metformin trong nghiên cứu mù đôi

Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Người run, hoa mắt chóng mặt, nhức đầu

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

Vildagliptin

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

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

Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Hoa mắt chóng mặt
Ít gặp	Nhức đầu
Rối loạn tiêu hoá	

Ít gặp	Táo bón
Rối loạn toàn thân và nơi dùng thuốc	
Ít gặp	Phù ngoại vi

Không thấy các phản ứng phụ 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 thử nghiệm đơn trị liệu do phản ứng phụ không lớn hơn đối với bệnh nhân điều trị bằng vildagliptin liều 50 mg ngày một lần (0,2%) hoặc vildagliptin liều 50 mg ngày 2 lần (0,1%) so với placebo (0,6%) hoặc các chất so sánh (0,5%).

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

Những thử nghiệm lâm sàng kéo dài đến 2 năm không thấy có những biểu hiện về tính an toàn nào thêm hoặc các nguy cơ 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 hậu mãi 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 ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG)
- Mày đay, viêm tụy, tróc da hoặc phỏng rộp tại chỗ.

Metformin hydrochlorid

Các phản ứng bất lợi đã biết rõ của thành phần metformin được tóm tắt trong bảng 3

Bảng 3: 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	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, mày 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 hết ở hầu hết các trường hợp. Để tránh tác dụng phụ này, cần chia liều metformin làm 2 lần trong ngày và uống thuốc trong hoặc sau khi ăn. Tăng liều chậm cũng có thể cải thiện được sự dung nạp qua đường tiêu hoá.

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

QUÁ LIỀU

Biểu hiện và triệu chứng

Vildagliptin

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

Metformin hydrochlorid

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

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

DƯỢC LÝ LÂM SÀNG

Dược lực học (PD)

Cơ chế tác dụng (MOA)

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 týp 2: vildagliptin, một chất thuộc loại ức chế DPP-4 (dipeptidyl-peptidase-4) và metformin hydrochlorid là một chất thuộc nhóm biguanide.

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 hormone incretin GLP-1 (glucagon-like peptide 1) và GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) nội sinh lúc đói và sau bữa ăn.

Metformin hydrochloride 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 enzym tổng hợp glycogen và làm tăng khả năng vận chuyển các chất mang glucose qua màng đặc hiệu (GLUT-1 và GLUT-4).

Tác dụng

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

Vildagliptin

Dùng vildagliptin gây ra ức chế nhanh và hoàn toàn hoạt tính DPP-4. Ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2, dùng vildagliptin ức chế được hoạt tính enzym DPP-4 trong thời gian 24 giờ. Bằng cách làm tăng hàm lượng nội sinh của các hormon này, vildagliptin làm tăng tính nhạy cảm của tế bào beta đối với glucose, nên cải thiện được sự tiết insulin phụ thuộc glucose. Điều trị mỗi ngày 50 – 100 mg cho bệnh nhân đái tháo đường týp 2, cải thiện được có ý nghĩa chức năng tế bào beta. Mức độ cải thiện chức năng tế bào beta phụ thuộc vào mức độ tổn thương ban đầu. Ở người không bị đái tháo đường (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 ở 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 trống dạ dày lại không quan sát được khi dùng vildagliptin. Ngoài ra, 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 thì lại thấy vildagliptin có tác dụng.

Metformin hydrochlorid

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

hydrochlorid không gây hạ đường huyết ở cả bệnh nhân đái tháo đường type 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, không phụ thuộc vào tác dụng của nó trên đường huyết, metformin hydrochlorid có tác dụng thuận lợi trên chuyển hoá lipid. Điều này thấy rõ ở liều điều trị trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với thời gian vừa phải hoặc dài hạn: metformin hydrochlorid làm giảm hàm lượng cholesterol toàn phần, LDL cholesterol và triglycerid.

Dược động học (PK)

Hấp thu

Galvus Met

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

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

Metformin hydrochlorid

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

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 sulfonyleurea liên kết với protein hơn 90%. Metformin hydrochlorid phân bố vào hồng cầu gần như theo một hàm số của thời gian. Ở những liều lâm sàng và phác đồ liều thường dùng của metformin hydrochlorid, nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 24 đến 48 giờ và thường là < 1 microgam/ml. Trong những thử nghiệm lâm sàng có đối chứng 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.

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 phần hoá chức cyano tính ra là 57% liều dùng, tiếp theo là sản phẩm thủy phân hoá chức amid (4% liều dùng). DPP-4 đóng góp một phần vào sự thủy phân của vildagliptin đã được chứng minh trong một nghiên cứu *in vivo* dùng chuột cống trắng thiếu DPP-4. Vildagliptin không bị chuyển hoá bởi các enzym cytochrom P450 ở mức có thể định lượng được. Những nghiên cứu *in vitro* chứng tỏ rằng vildagliptin không ức chế mà cũng không gây cảm ứng các enzym cytochrom P450.

Thải trừ Vildagliptin

Sau khi uống [14 C]-vildagliptin, khoảng 85% liều dùng bài tiết vào nước tiểu, còn 15% thấy ở phân. Vildagliptin dạng không biến đổi bài tiết qua thận là 23% liều dùng sau khi uống. Sau khi tiêm tĩnh mạch cho người khoẻ, 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.

Metformin hydrochlorid

Những nghiên cứu tiêm tĩnh mạch liều một lần cho người bình thường chỉ rằng metformin hydrochlorid bài tiết ở dạng không bị biến đổi vào nước tiểu và không bị chuyển hoá ở gan (không xác định được chất chuyển hoá nào ở người) cũng không bài tiết vào mật. Độ thanh thải thận khoảng 3,5 lần lớn hơn độ thanh thải creatinin, điều đó chỉ rằng sự bài tiết ống thận là con đường thải trừ chủ yếu. Sau khi uống, khoảng 90% liều đã hấp thu bị thải trừ qua thận trong vòng 24 giờ đầu, với 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 quần thể đặc biệt

Giới tính

Vildagliptin

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

Metformin hydrochlorid

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

Người béo phì

Vildagliptin

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

Người suy gan

Vildagliptin

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

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

Metformin hydrochlorid

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

Suy thận

Vildagliptin

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

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.

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 hydrochloride 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 khởi đầu cho bệnh nhân ≥ 80 tuổi, trừ khi xác định độ thanh thải creatinin cho thấy chức năng thận không giảm.

Bệnh nhân trẻ em

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 type 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 ($n = 24$).

CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Galvus Met

Trong một thử nghiệm mù đôi có kiểm tra bằng placebo, ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 không kiểm soát được tốt tăng glucose huyết bằng liều tối đa metformin hydrochlorid dùng

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

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

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

Trong một thử nghiệm kéo dài trên 2 năm (LAF2308), vildagliptin (100 mg/ngày) đã được so sánh với glimepirid (liều đến 6 mg/ngày) ở bệnh nhân điều trị metformin. Sau 1 năm HbA_{1c} trung bình giảm -0,4% ở nhóm vildagliptin cộng metformin và giảm -0,5% ở nhóm glimepirid cộng metformin. Sự thay đổi cân nặng với vildagliptin là -0,2 kg so với glimepirid là +1,6 kg. Tỷ lệ 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 HbA_{1c} tương tự ở cả 2

nhóm điều trị (6,97% ở nhóm dùng Vildagliptin và 6,95% ở nhóm dùng Glimepiride) , sự thay đổi về thể trọng và khác biệt về tỷ lệ hạ đường huyết vẫn được duy trì.

Trong thử nghiệm 52 tuần (LAF237A2338), vildagliptin (50 mg, 2 lần/ngày) được so sánh với gliclazide (lên tới 320 mg/ngày) ở các bệnh nhân không kiểm soát được bằng metformin. Sau 1 năm, mức giảm trung bình HbA_{1c} là -0,81% đối với vildagliptin kết hợp với metformin (mức HbA_{1c} trung bình ban đầu là 8,4%) và -0,85% đối với gliclazide kết hợp với metformin (mức HbA_{1c} trung bình ban đầu là 8,5%); về ý nghĩa thống kê, vildagliptin không kém hơn (non-inferiority) gliclazide. Sự thay đổi trọng lượng cơ thể đối với vildagliptin là +0,1 kg so với trọng lượng tăng + 1,4 kg đối với gliclazide. 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 gliclazide kết hợp với metformin (0,8%) cao hơn so với nhóm dùng vildagliptin kết hợp với metformin (0,2%).

Trong thử nghiệm 24 tuần (LMF237A2302), hiệu quả của sự kết hợp vildagliptin và metformin với liều cố định (chuẩn độ 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 được đánh giá. Mức giảm trung bình HbA_{1c} của liệu pháp điều trị kết hợp vildagliptin với metformin lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với đơn trị liệu. Vildagliptin/metformin 50 mg/1.000 mg, 2 lần/ngày giảm HbA_{1c} xuống -1,82% và vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg, 2 lần/ngày giảm HbA_{1c} xuống -1,61% so với mức HbA_{1c} trung bình ban đầu 8,6%. Sự giảm HbA_{1c} lớn hơn quan sát được ở các bệnh nhân có mức HbA_{1c} ban đầu >10,0%. Trọng lượng cơ thể giảm ở tất cả các nhóm, với mức giảm trung bình 1,2 kg ở cả hai liều kết hợp của vildagliptin và metformin. Tỷ lệ hạ đường huyết là tương tự nhau giữa các nhóm điều trị (0% đối với kết hợp giữa vildagliptin và metformin và 0,7% với mỗi đơn trị liệu).

Vildagliptin

Hơn 15 000 bệnh nhân đái tháo đường type 2 đã tham gia vào thử nghiệm lâm sàng mù đôi, có kiểm tra bằng placebo và chất có hoạt tính chống đái tháo đường trong hơn 2 năm điều trị. Trong các nghiên cứu này, vildagliptin đã được dùng cho trên 9000 bệnh nhân với liều hàng ngày 50 mg ngày một lần, 50 mg ngày 2 lần hoặc 100 mg ngày 1 lần. Hơn 5000 bệnh nhân nam và hơn 4000 nữ đã dùng vildagliptin mỗi ngày 50 mg hoặc 100 mg. Hơn 1900 bệnh nhân dùng vildagliptin mỗi ngày 50 mg hoặc 100 mg là bệnh nhân ≥ 65 tuổi. Trong các thử nghiệm này, vildagliptin được dùng đơn trị liệu cho bệnh nhân đái tháo đường type 2 chưa dùng thuốc gì, hoặc dùng phối hợp cho bệnh nhân không kiểm soát được tốt bằng các thuốc chống đái tháo đường khác.

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

Một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, đa trung tâm được thực hiện trong 52 tuần ở những bệnh nhân đái tháo đường type 2 và suy tim sung huyết (độ I – III theo NYHA) để đánh giá ảnh hưởng của vildagliptin 50mg 2 lần/ngày (N = 128) đối với chức năng tổng máu của thất trái so với nhóm dùng giả 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 được xem xét 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, tiền cứu và độc lập về các biến cố tim mạch được xác định từ 25 nghiên cứu lâm sàng pha 3 thực hiện trong khoảng thời gian đến 2 năm được tiến hành. Phân tích này liên quan đến 8956 bệnh nhân đái tháo đường type 2 được điều trị bằng vildagliptin và chỉ ra việc điều trị bằng vildagliptin không có liên quan đến sự gia tăng nguy cơ tim mạch. Tiêu chí kết hợp của các biến cố tim mạch – não (CCV) được xem xét (như hội chứng mạch vành cấp (ACS), đột quỵ hoặc tử vong do biến cố tim mạch-não thì tương tự giữa nhóm vildagliptin so với các thuốc so sánh kết hợp hoạt chất và giả dược hỗ trợ cho việc nghiên cứu an toàn của vildagliptin về tim mạch (tỉ số nguy cơ Mantel-Haenszel là 0,84 (độ tin cậy 95% khoảng 0,63 – 1,12)). Tổng cộng có 99 bệnh nhân trong số 8956 bệnh nhân trong nhóm sử dụng vildagliptin đã báo cáo một biến cố so với 91 trong số 6061 bệnh nhân thuộc nhóm đối chứng.

Metformin hydrochloride

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

- Giảm có ý nghĩa về số nguy cơ tuyệt đối do biến chứng có liên quan đến đái tháo đường ở nhóm dùng metformin hydrochlorid (29,8 trường hợp/1000 bệnh nhân-năm) so với điều chỉnh chế độ ăn đơn thuần (43,3 trường hợp/1000 bệnh nhân-năm), $p = 0,0023$, và so với nhóm dùng sulphonylurea phối hợp hoặc insulin đơn trị liệu (40,1 trường hợp/1000 bệnh nhân-năm), $p = 0,0034$.
- Giảm có ý nghĩa về số nguy cơ chết có liên quan đến đái tháo đường: metformin hydrochlorid 7,5 trường hợp/1000 bệnh nhân-năm, chế độ ăn đơn thuần 12,7 trường hợp/1000 bệnh nhân-năm, $p = 0,017$
- Giảm có ý nghĩa về số nguy cơ chết chung: metformin hydrochlorid là 13,5 trường hợp/1000 bệnh nhân-năm so với chế độ ăn đơn thuần 20,6 trường hợp/1000 bệnh nhân-năm ($p = 0,011$); so với nhóm sulphonylurea phối hợp và nhóm insulin đơn trị liệu là 18,9 trường hợp/1000 bệnh nhân-năm ($p = 0,021$).
- Giảm có ý nghĩa về số nguy cơ nhồi máu cơ tim: metformin hydrochlorid 11 trường hợp/1000 bệnh nhân-năm; chế độ ăn đơn thuần 18 trường hợp/1000 bệnh nhân-năm ($p = 0,01$).

DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG

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

Vildagliptin

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

Vildagliptin không gây 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 tuỷ xương - xác định độc tính trên gien- khi uống thuốc ở cả chuột cống trắng và chuột nhắt trắng không phát hiện thấy ảnh hưởng trên khả năng gây đứt gãy gien hoặc lên số lượng nhiễm sắc thể. với liều 2000 mg/kg hoặc mức phơi nhiễm gấp 400 lần mức phơi nhiễm tối đa ở người. Dùng cùng liều trong một thử nghiệm xác định tổn thương DNA (comet essay) trên gan chuột nhắt trắng *in vivo* cũng thấy âm tính.

Nghiên cứu độc tính trong 13 tuần ở khỉ cynomolgus thấy có tổn thương da ở liều ≥ 5 mg/kg/ngày. Tổn thương thường ở các đầu chi (chân trước, chân sau, tai và đuôi). Ở liều 5 mg/kg/ngày (tương đương với mức phơi nhiễm AUC ở người với liều 100 mg), chỉ thấy các mụn nước. Các mụn này mất dần mặc dù vẫn tiếp tục điều trị và không để lại những bất thường về mô bệnh học. Vảy da, tróc da, nốt sần da, viêm đuôi làm thay đổi mô bệnh học đã thấy ở liều ≥ 20 mg/kg/ngày (gấp 3 lần mức phơi nhiễm AUC ở người với liều 100 mg). Tổn thương hoại tử ở đuôi thấy ở liều ≥ 80 mg/kg/ngày. Cần chú ý là, vildagliptin có hiệu lực về dược lý ở khỉ cao hơn có ý nghĩa so với người. Tổn thương da không hồi phục ở khỉ dùng liều 160 mg/kg/ngày, sau một thời gian để phục hồi 4 tuần. Tổn thương da không thấy ở các loài động vật khác hoặc ở người khi dùng vildagliptin.

Metformin hydrochlorid

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

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

hydrochlorid gây u ở chuột cống trắng đực. Tuy nhiên có một tỷ lệ tăng polip thân tử cung lành tính ở chuột cống trắng cái dùng liều 900 mg/kg/ngày.

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

TƯƠNG KỶ

Chưa thấy.

HẠN DÙNG

18 tháng kể từ ngày sản xuất.

BẢO QUẢN

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

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

HƯỚNG DẪN DÙNG VÀ THAO TÁC

Không đòi hỏi gì đặc biệt.

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

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 6 vỉ x 10 viên nén.

NHÀ SẢN XUẤT

Novartis Pharma Stein AG

Schaffhauserstrasse , 4332 Stein, Thụy Sĩ.

Cho Novartis Pharma AG, Basel, Thụy Sĩ

Tờ hướng dẫn sử dụng cho quốc tế

Ngày phát hành thông tin: Tháng 12 năm 2013

® = nhãn hiệu đã đăng ký



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Việt Hùng