

	PHẦN I:	TÀI LIỆU HÀNH CHÍNH	Trang: 1/9
	4.	TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG	
APIGRANDIN 1			

Ngày *11* tháng *01* năm 2024

Cơ sở đăng ký và sản xuất thuốc

Tổng Giám Đốc



Ds. Phạm Bảo Anh



Hướng dẫn sử dụng thuốc

Rx **APIGRANDIN 1**

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

“Để xa tầm tay trẻ em”

“Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc”

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén chứa:

- Thành phần dược chất:

Repaglinide..... 1 mg

- Thành phần tá dược:

Microcrystalline cellulose 101, calcium hydrogen phosphate, maize starch, oxyd sắt vàng, poloxamer 188, crospovidone type B, povidone K30, magnesium stearate.

DẠNG BÀO CHẾ

- Viên nén.

- Viên nén tròn, màu vàng, một mặt trơn, một mặt có vạch ngang.

CHỈ ĐỊNH

APIGRANDIN 1 được chỉ định cho người lớn mắc bệnh đái tháo đường typ 2 (đái tháo đường không phụ thuộc insulin) mà tình trạng đường huyết cao không thể kiểm soát đầy đủ bằng chế độ ăn kiêng, giảm cân và tập thể dục. **APIGRANDIN 1** cũng được chỉ định để phối hợp với metformin ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 không kiểm soát được tình trạng đường huyết khi chỉ dùng metformin.

Nên bắt đầu dùng thuốc để điều trị hỗ trợ với chế độ ăn kiêng và tập thể dục nhằm hạ mức đường huyết có liên quan đến bữa ăn.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng:

- Thuốc dùng bằng đường uống.

- Nên uống thuốc trước các bữa ăn chính.

- Thuốc nên được dùng trong vòng 15 phút của bữa ăn nhưng thời gian có thể thay đổi từ ngay trước bữa ăn đến 30 phút trước bữa ăn (tức là ngay trước 2, 3 hoặc 4 bữa ăn một ngày). Bệnh nhân bỏ bữa (hoặc thêm bữa) thì nên được chỉ định bỏ (hoặc thêm) một liều thuốc cho bữa ăn đó.

- Nếu dùng đồng thời với các thuốc khác, xem thêm phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*, *Tương tác thuốc* để điều chỉnh liều nếu cần thiết.

Liều dùng:

Liều dùng nên được xác định theo từng đối tượng bệnh nhân để tối ưu hóa việc kiểm soát đường huyết.

Ngoài việc bệnh nhân tự theo dõi glucose trong máu và/ hoặc trong nước tiểu, đường huyết của bệnh nhân phải được theo dõi định kỳ để xác định liều tối thiểu có hiệu quả.

Nồng độ glycosyl hóa huyết sắc tố cũng có giá trị trong việc theo dõi đáp ứng đường huyết với điều trị. Cần theo dõi định kỳ để phát hiện hạ đường huyết không đầy đủ khi dùng liều khuyến cáo tối đa

(tức là thất bại nguyên phát) và phát hiện sự mất đáp ứng đường huyết đầy đủ sau một thời gian điều trị ban đầu có hiệu quả (tức là thất bại thứ phát).

Sử dụng repaglinide trong thời gian ngắn có thể là đủ trong giai đoạn mất kiểm soát thoáng qua ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 kiểm soát tốt bằng chế độ ăn kiêng.

Liều khởi đầu

Liều dùng nên theo chỉ dẫn của bác sĩ, tùy theo nhu cầu của từng bệnh nhân.

Liều khởi đầu khuyến nghị là 0,5 mg. Khoảng cách giữa các lần điều chỉnh liều là 1 đến 2 tuần (xác định mức liều điều chỉnh dựa trên cơ sở đáp ứng đường huyết).

Nếu bệnh nhân được chuyển từ một thuốc hạ đường huyết dạng uống khác sang repaglinide, liều khởi đầu khuyến nghị là 1 mg (1 viên).

Liều duy trì

Liều dùng tối đa là 4 mg/ lần (4 viên), uống cùng với các bữa ăn chính.

Tổng liều tối đa hàng ngày không quá 16 mg (16 viên).

Nhóm đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Chưa có nghiên cứu lâm sàng nào được tiến hành trên bệnh nhân > 75 tuổi.

Bệnh nhân suy thận

Repaglinide không bị ảnh hưởng bởi rối loạn chức năng thận (xem phần *Đặc tính dược động học*).

8% của một liều repaglinide được thải trừ qua thận và độ thanh thải toàn phần trong huyết tương giảm ở bệnh nhân suy thận. Vì độ nhạy cảm với insulin tăng lên ở những bệnh nhân đái tháo đường có suy thận, nên thận trọng khi điều chỉnh liều ở các bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy gan

Chưa có nghiên cứu lâm sàng nào được tiến hành ở những bệnh nhân suy gan.

Bệnh nhân bị suy nhược hoặc suy dinh dưỡng

Liều khởi đầu và liều duy trì cần được xác định thận trọng và điều chỉnh liều cẩn thận để tránh các phản ứng hạ đường huyết.

Bệnh nhân đang sử dụng các thuốc hạ đường huyết dạng uống khác

Bệnh nhân có thể chuyển trực tiếp từ các thuốc hạ đường huyết dạng uống khác sang sử dụng repaglinide. Tuy nhiên, không có mối quan hệ chính xác về liều dùng giữa repaglinide và các thuốc hạ đường huyết dạng uống khác. Liều khởi đầu tối đa được khuyến cáo cho bệnh nhân chuyển sang dùng repaglinide là 1 mg, uống trước các bữa ăn chính.

Repaglinide có thể dùng phối hợp với metformin, khi chỉ dùng metformin không đủ để kiểm soát nồng độ đường huyết. Trong trường hợp này, nên duy trì liều dùng của metformin và dùng đồng thời với repaglinide. Liều khởi đầu của repaglinide là 0,5 mg, uống trước các bữa ăn chính; điều chỉnh liều dùng tùy theo đáp ứng đường huyết như trong trường hợp đơn trị liệu.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của repaglinide ở trẻ dưới 18 tuổi chưa được xác định. Hiện chưa có dữ liệu.

Nếu quên uống một liều thuốc, người bệnh uống ngay khi nhớ. Tuy nhiên, nếu gần thời gian uống liều tiếp theo thì bỏ qua liều đã quên. Không uống gấp đôi liều để bù liều đã quên.

Tham khảo ý kiến bác sĩ trước khi dùng thuốc.

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với repaglinide hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân đái tháo đường typ 1 (đái tháo đường phụ thuộc insulin), C-peptide âm tính.
- Bệnh nhân đái tháo đường bị nhiễm acid-ceton có hôn mê hoặc không hôn mê.
- Suy gan nặng.
- Sử dụng đồng thời với gemfibrozil.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

- Chỉ nên kê đơn repaglinide nếu đường huyết và các triệu chứng của bệnh đái tháo đường không được kiểm soát đầy đủ mặc dù đã cố gắng ăn kiêng, tập thể dục và giảm cân.
- Khi bệnh nhân đã ổn định với bất cứ thuốc hạ đường huyết dạng uống nào mà gặp phải tình trạng sốt, chấn thương, nhiễm khuẩn hoặc phẫu thuật, sự mất kiểm soát đường huyết có thể xảy ra. Khi đó, có thể phải ngừng dùng repaglinide và điều trị tạm thời bằng insulin.

Hạ đường huyết

- Giống với các thuốc tăng tiết insulin khác, repaglinide có khả năng làm hạ đường huyết.

Phối hợp với các thuốc tăng tiết insulin

- Tác dụng hạ đường huyết của nhiều thuốc hạ đường huyết dạng uống bị giảm sau một thời gian dùng thuốc. Điều này có thể là do bệnh đái tháo đường diễn tiến nặng hoặc bệnh nhân giảm đáp ứng với thuốc. Hiện tượng này được gọi là thất bại thứ phát, phân biệt với thất bại nguyên phát là thuốc không có tác dụng với một bệnh nhân ngay lần đầu dùng thuốc. Nên điều chỉnh liều dùng và tuân thủ chế độ ăn kiêng và tập thể dục trước khi phân loại bệnh nhân là thất bại thứ phát.

- Repaglinide hoạt động thông qua một vị trí liên kết riêng biệt và tác động ngăn trên các tế bào beta. Sử dụng repaglinide trong trường hợp thất bại thứ phát đối với các chất tăng tiết insulin khác chưa được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng. Các thử nghiệm nghiên cứu về việc phối hợp repaglinide với các chất tăng tiết insulin khác và acarbose chưa được thực hiện.

Phối hợp với insulin tác dụng trung gian (insulin NPH) hoặc nhóm thiazolidinedion

- Các thử nghiệm về phác đồ phối hợp với insulin NPH hoặc thiazolidinedion đã được thực hiện. Tuy nhiên, hồ sơ lợi ích - nguy cơ vẫn được thiết lập khi so sánh với các phác đồ phối hợp khác.

Phối hợp với metformin

- Phối hợp điều trị với metformin có thể tăng nguy cơ hạ đường huyết.

Hội chứng mạch vành cấp

- Nguy cơ tăng tỉ lệ mắc hội chứng mạch vành cấp (như nhồi máu cơ tim) khi dùng repaglinide.

Sử dụng đồng thời

- Sử dụng thận trọng hoặc tránh sử dụng repaglinide ở các bệnh nhân đang sử dụng các thuốc ảnh hưởng đến chuyển hóa của repaglinide. Nếu việc sử dụng đồng thời là cần thiết, theo dõi đường huyết và lâm sàng chặt chẽ.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai:

Không có các nghiên cứu về sử dụng repaglinide ở phụ nữ có thai. Do đó, cần tránh dùng repaglinide trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ cho con bú:

Không có các nghiên cứu về sử dụng repaglinide ở phụ nữ cho con bú. Do đó, cần tránh dùng repaglinide ở phụ nữ cho con bú.

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

- Repaglinide không ảnh hưởng trực tiếp đến khả năng lái xe và vận hành máy móc nhưng có thể gây hạ đường huyết.
- Nên nhắc bệnh nhân thận trọng, tránh để hạ đường huyết khi đang lái xe. Điều này đặc biệt quan trọng ở những bệnh nhân đã giảm hoặc không có cảnh giác về các dấu hiệu cảnh báo hạ đường huyết, hoặc thường xuyên bị hạ đường huyết.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

❖ Tương tác thuốc:

- Một số loại thuốc được biết là có ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa repaglinide. Tương tác có thể xảy ra, do đó cần thông báo cho bác sĩ các thuốc đang sử dụng.
- Dữ liệu từ thử nghiệm *in vitro* cho thấy repaglinide được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C8 và cả CYP3A4. Dữ liệu lâm sàng ở người tình nguyện khỏe mạnh chứng minh CYP2C8 là enzyme quan trọng nhất trong chuyển hóa repaglinide, CYP3A4 chỉ đóng vai trò thứ yếu, nhưng vai trò của CYP3A4 có thể được tăng lên nếu CYP2C8 bị ức chế. Do đó, quá trình chuyển hóa và thải trừ của repaglinide có thể bị thay đổi bởi các loại thuốc tác động đến các enzym cytochrome P-450 bằng cách ức chế hoặc cảm ứng. Cần hết sức thận trọng khi dùng các thuốc gây ức chế cả 2 enzym CYP2C8 và 3A4 đồng thời với repaglinide.
- Trên cơ sở các dữ liệu *in vitro*, repaglinide như là một cơ chất cho sự hấp thu tích cực của gan (protein vận chuyển anion hữu cơ OATP1B1). Các thuốc ức chế OATP1B1 có thể cũng có khả năng làm tăng nồng độ của repaglinide trong huyết tương, như đã được thấy ở ciclosporin.
- Các chất sau đây có thể làm tăng và/ hoặc kéo dài tác dụng hạ đường huyết của repaglinide: Gemfibrozil, clarithromycin, itraconazol, ketoconazol, trimethoprim, ciclosporin, deferasirox, clopidogrel, các thuốc hạ đường huyết khác, thuốc ức chế monoamine oxidase (MAOI), thuốc chẹn beta không chọn lọc, chất ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE), các salicylat, NSAIDs, octreotide, rượu và các chất đồng hóa steroid.
- Sử dụng đồng thời gemfibrozil (600 mg hai lần mỗi ngày), một chất ức chế CYP2C8, và repaglinide (một liều duy nhất 0,25 mg) làm tăng 8,1 lần AUC và 2,4 lần Cmax của repaglinide ở người tình nguyện khỏe mạnh. Thời gian bán thải của thuốc kéo dài từ 1,3 giờ lên 3,7 giờ, dẫn đến kéo dài tác dụng hạ đường huyết của repaglinide, và nồng độ repaglinide trong huyết tương tại 7 giờ đã tăng lên 28,6 lần do gemfibrozil. Chống chỉ định dùng đồng thời gemfibrozil và repaglinide.
- Sử dụng đồng thời trimethoprim (160 mg hai lần mỗi ngày), 1 chất ức chế CYP2C8 trung bình, và repaglinide (1 liều duy nhất 0,25 mg) làm tăng AUC, Cmax và $t_{1/2}$ của repaglinide (tương ứng là 1,6 lần, 1,4 lần và 1,2 lần) mà không ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê tới lượng đường trong máu. Sự thiếu tác dụng được lực học này được quan sát thấy khi dùng liều repaglinide dưới liều điều trị. Do dữ liệu về độ an toàn của kết hợp này chưa được thiết lập với liều cao hơn 0,25 mg repaglinide và 320 mg trimethoprim, nên tránh dùng đồng thời trimethoprim với repaglinide. Nếu việc sử dụng đồng thời là cần thiết, theo dõi chặt chẽ mức đường huyết và các biểu hiện lâm sàng.
- Rifampicin, một chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 và CYP2C8, vừa đóng vai trò là chất cảm ứng vừa là chất ức chế chuyển hóa của repaglinide. Điều trị trước 7 ngày bằng rifampicin (600 mg), sau đó điều trị kết hợp với repaglinide (một liều duy nhất 4 mg) vào ngày thứ 7, kết quả cho thấy AUC giảm 50% (có cả tác dụng ức chế và cảm ứng). Khi dùng repaglinide 24 giờ sau khi dùng liều rifampicin cuối cùng, đã quan sát thấy AUC repaglinide giảm 80% (chỉ có tác dụng cảm ứng).
- Sử dụng đồng thời rifampicin và repaglinide cần phải điều chỉnh liều repaglinide dựa trên nồng độ đường huyết được theo dõi một cách cẩn thận ở cả thời điểm bắt đầu điều trị rifampicin (ức chế cấp tính), sau khi dùng thuốc (có cả tác dụng ức chế và cảm ứng), sau khi ngừng thuốc (chỉ có tác dụng cảm ứng) và khoảng hai tuần sau khi ngừng rifampicin, tác dụng cảm ứng của rifampicin không còn hiện diện. Không thể loại trừ khả năng của các chất gây cảm ứng khác, ví dụ: phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, St John's wort, có thể có tác dụng tương tự.

- Ảnh hưởng của ketoconazole, ức chế cạnh tranh mạnh với CYP3A4, đến dược động học của repaglinide đã được nghiên cứu ở người tình nguyện khỏe mạnh. Dùng phối hợp với 200 mg ketoconazole làm tăng (AUC, Cmax) của repaglinide lên 1,2 lần và nồng độ glucose trong máu thay đổi ít hơn 8% khi dùng đồng thời (một liều duy nhất repaglinide 4 mg). Dùng phối hợp 100 mg itraconazole, một chất ức chế CYP3A4, cũng đã được nghiên cứu ở người tình nguyện khỏe mạnh, làm tăng AUC lên 1,4 lần. Quan sát thấy không có ảnh hưởng đáng kể tới mức glucose ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Trong một nghiên cứu tương tác ở người tình nguyện khỏe mạnh, dùng kết hợp 250 mg clarithromycin, một chất ức chế CYP3A4 mạnh, gây tăng nhẹ AUC và Cmax của repaglinide lên lần lượt là 1,4 lần, 1,7 lần và tăng AUC trung bình của insulin trong huyết thanh lên 1,5 lần, Cmax lên 1,6 lần. Cơ chế chính xác của tương tác này chưa được biết rõ.
- Trong một nghiên cứu được tiến hành ở người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời repaglinide (một liều duy nhất 0,25 mg) với ciclosporin (liều lặp lại 100 mg), AUC và Cmax của repaglinide tăng tương ứng khoảng 2,5 lần và 1,8 lần. Do chưa thiết lập nghiên cứu tương tác với liều repaglinide cao hơn 0,25 mg nên tránh dùng kết hợp ciclosporin với repaglinide. Nếu việc sử dụng đồng thời là cần thiết, theo dõi chặt chẽ mức đường huyết và các biểu hiện lâm sàng.
- Trong một nghiên cứu được tiến hành ở người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời clopidogrel (liều dùng 300 mg), một chất ức chế CYP2C8, làm tăng phơi nhiễm với repaglinide ($AUC_{0-\infty}$) 5,1 lần và tiếp tục sử dụng (liều hàng ngày 75 mg), làm tăng phơi nhiễm với repaglinide ($AUC_{0-\infty}$) 3,9 lần, làm giảm đáng kể nồng độ đường huyết. Do dữ liệu an toàn về điều trị kết hợp chưa được thiết lập, nên tránh dùng kết hợp clopidogrel với repaglinide. Nếu việc sử dụng đồng thời là cần thiết, theo dõi chặt chẽ mức đường huyết và các biểu hiện lâm sàng.
- Các thuốc chẹn beta có thể che giấu các triệu chứng của hạ đường huyết.
- Dùng đồng thời cimetidine, nifedipine, estrogen, hoặc simvastatin với repaglinide, tất cả đều là cơ chất của CYP3A4, không làm thay đổi đáng kể các thông số dược động học của repaglinide.
- Về mặt lâm sàng, repaglinide không ảnh hưởng tới các tính chất dược động học của digoxin, theophylline hoặc warfarin ở trạng thái ổn định, khi dùng cho người tình nguyện khỏe mạnh. Do đó không cần điều chỉnh liều của những thuốc này khi dùng đồng thời với repaglinide.
- Các thuốc sau đây có thể làm giảm tác dụng hạ đường huyết của repaglinide: Thuốc tránh thai dùng đường uống, rifampicin, barbiturat, carbamazepin, thiazide, corticosteroid, danazol, hormone tuyến giáp, thuốc cường giao cảm. Khi sử dụng hoặc ngừng các loại thuốc này trên bệnh nhân đang sử dụng repaglinide, cần phải theo dõi chặt chẽ những thay đổi trong kiểm soát đường huyết của bệnh nhân.
- Khi repaglinide được sử dụng đồng thời với các thuốc khác được thải trừ chủ yếu qua mật giống như repaglinide, cần xem xét mọi tương tác có thể xảy ra.
- Trẻ em: Không có nghiên cứu về tương tác nào được thực hiện trên trẻ em và trẻ vị thành niên.
- ❖ **Tương kỵ thuốc:** Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

- Các phản ứng có hại được báo cáo thường xuyên nhất là những thay đổi về nồng độ đường huyết, như hạ đường huyết. Sự xuất hiện các phản ứng này phụ thuộc vào các yếu tố cá nhân như thói quen ăn kiêng, liều dùng, tập thể dục và căng thẳng.
- Các phản ứng có hại được phân nhóm theo tần suất như sau: rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1.000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10.000$) và chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có).

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Rối loạn hệ miễn dịch	Các phản ứng dị ứng*	Rất hiếm gặp

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Hạ đường huyết	Thường gặp
	Hôn mê, bất tỉnh do hạ đường huyết	Chưa rõ
Rối loạn thị giác	Rối loạn khúc xạ*	Rất hiếm gặp
Rối loạn tim mạch	Bệnh tim mạch	Hiếm gặp
Rối loạn tiêu hóa	Đau bụng, tiêu chảy	Thường gặp
	Nôn, táo bón	Rất hiếm gặp
	Buồn nôn	Chưa rõ
Rối loạn gan - mật	Chức năng gan bất thường, tăng enzym gan*	Rất hiếm gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Quá mẫn*	Chưa rõ

* xem mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc bên dưới

- Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc

Phản ứng dị ứng

- Các phản ứng quá mẫn toàn thân (như phản ứng phản vệ), hoặc phản ứng tự miễn như viêm mạch.

Rối loạn khúc xạ

- Thay đổi nồng độ glucose trong máu dẫn đến rối loạn thị giác thoáng qua, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị. Những rối loạn như vậy chỉ được báo cáo ở rất ít trường hợp sau khi bắt đầu điều trị bằng repaglinide. Không có trường hợp nào dẫn đến ngừng điều trị bằng repaglinide trong các thử nghiệm lâm sàng.

Chức năng gan bất thường, tăng enzym gan

- Đã có báo cáo về trường hợp tăng enzyme gan trong quá trình điều trị với repaglinide.
- Hầu hết các trường hợp này thường nhẹ và thoáng qua và rất ít bệnh nhân phải ngừng điều trị do tăng enzym gan. Rất hiếm các trường hợp có rối loạn chức năng gan nặng đã được báo cáo.

Quá mẫn

- Các phản ứng quá mẫn trên da có thể xuất hiện như ban đỏ, ngứa, phát ban và mày đay. Không có lý do để nghi ngờ có dị ứng chéo với các thuốc sulfonylurea do có sự khác biệt của cấu trúc hóa học.

Báo cáo các phản ứng có hại: Hãy báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại khi sử dụng thuốc, kể cả các tác dụng chưa được liệt kê, hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (báo cáo ADR online tại địa chỉ <http://baocaoadr.vn>).

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

- Repaglinide được dùng với liều tăng dần lên mỗi tuần từ 4 – 20 mg x 4 lần/ ngày trong 6 tuần. Không có vấn đề gì về tính an toàn của thuốc. Trong nghiên cứu này, vì tình trạng hạ đường huyết được tránh bằng cách tăng lượng calori ăn vào, sự quá liều tương đối có thể gây tăng tác dụng hạ đường huyết với các triệu chứng hạ đường huyết (chóng mặt, vã mồ hôi, run rẩy, nhức đầu,...). Nếu xảy ra các triệu chứng này cần có biện pháp thích hợp để điều chỉnh lượng đường huyết bị thấp (dùng carbohydrat đường uống). Tình trạng hạ đường huyết nặng bị co giật, mất ý thức hoặc hôn mê nên điều trị bằng cách tiêm truyền tĩnh mạch glucose.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

- **Nhóm tác dụng dược lý:** Thuốc chống đái tháo đường typ 2, dẫn xuất meglitinid.

- **Mã ATC:** A10BX02.

Cơ chế tác dụng

- Repaglinide là một thuốc có tác dụng gây hạ đường huyết đường uống, thời gian tác dụng ngắn, thuộc nhóm meglitinid, thuộc dẫn chất acid carbamoyl-methyl-benzoic, có tác dụng kích thích tế bào beta của tuyến tụy tiết insulin làm giảm glucose huyết.

- Cơ chế tác dụng của repaglinide là đóng kênh kali phụ thuộc ATP ở màng tế bào beta, làm cho tế bào beta bị khử cực, kênh calci mở ra, khiến cho ion calci xâm nhập vào trong tế bào, kích thích giải phóng insulin ra khỏi tế bào.

Tác dụng dược lý

- Ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2, đáp ứng của insulin tối bữa ăn xảy ra trong vòng 30 phút sau khi uống một liều repaglinide. Vì thế tác dụng hạ đường huyết được duy trì suốt bữa ăn.

- Mức insulin tăng cao không tồn tại kéo dài sau bữa ăn. Nồng độ repaglinide trong huyết tương giảm nhanh chóng và nồng độ thuốc trong huyết tương của bệnh nhân đái tháo đường typ 2 sau khi dùng 4 giờ thấp.

Hiệu quả lâm sàng và an toàn

- Hạ đường huyết phụ thuộc vào liều đã được chứng minh ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 khi dùng repaglinide với liều từ 0,5 – 4 mg.

- Kết quả nghiên cứu lâm sàng cho thấy repaglinide được tối ưu hóa liều dùng có liên quan đến bữa ăn chính (liều dùng trước bữa ăn).

- Thuốc thường được dùng trong vòng 15 phút của bữa ăn, nhưng thời gian có thể thay đổi từ ngay trước bữa ăn đến 30 phút trước bữa ăn.

- Một nghiên cứu dịch tễ học đưa ra giả thuyết rằng nguy cơ của hội chứng mạch vành cấp tính ở bệnh nhân điều trị bằng repaglinide tăng so với bệnh nhân điều trị bằng sulfonylurea.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu:

- Repaglinide được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, làm cho nồng độ thuốc trong huyết tương tăng nhanh. Nồng độ đỉnh đạt được trong vòng 1 giờ sau khi uống. Sau khi đạt mức tối đa, nồng độ thuốc trong huyết tương giảm nhanh. Dược động học repaglinide được đặc trưng bởi sinh khả dụng tuyệt đối trung bình là 63% (CV 11%).

- Không có khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về dược động học của repaglinide khi sử dụng thuốc tại các thời điểm 0, 15, 30 phút trước bữa ăn hoặc lúc đói.

- Sự biến thiên nồng độ repaglinide trong huyết tương cao giữa các cá thể (60%) đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng. Sự biến thiên giữa các cá thể từ thấp đến trung bình (35%) và do đó nên xác định lại đáp ứng lâm sàng của repaglinide để hiệu quả không bị ảnh hưởng bởi sự biến thiên giữa các cá thể.

Phân bố:

- Thể tích phân bố của repaglinide thấp, khoảng 30 lít (phù hợp với sự phân bố vào dịch nội bào) và liên kết mạnh với protein huyết tương (trên 98%).

Chuyển hóa và thải trừ:

- Repaglinide thải trừ nhanh trong vòng 4 – 6 giờ. Thời gian bán thải của repaglinide khoảng 1 giờ.

- Repaglinide được chuyển hóa gần như hoàn toàn và các chất chuyển hóa của repaglinide không có tác dụng hạ đường huyết.

- Repaglinide và các chất chuyển hóa được thải trừ chủ yếu qua mật. Một lượng nhỏ (dưới 8%) của liều dùng thải trừ qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa. Dưới 1% repaglinide được thải trừ qua phân.

Nhóm đối tượng đặc biệt

- Tồn lưu repaglinide tăng lên ở bệnh nhân suy gan và bệnh nhân cao tuổi mắc đái tháo đường typ 2. AUC (SD) sau khi dùng liều duy nhất 2 mg (4 mg ở bệnh nhân suy gan) là 31,4 ng/ml x giờ (28,3) ở người tình nguyện khỏe mạnh, 304,9 ng/ml x giờ (228,0) ở bệnh nhân suy gan và 117,9 ng/ml x giờ (83,8) ở bệnh nhân cao tuổi mắc đái tháo đường typ 2.
- Sau 5 ngày điều trị với repaglinide (2 mg x 3 lần/ ngày) ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 20 – 39 ml/ phút), kết quả cho thấy AUC và thời gian bán thải tăng gấp 2 lần so với người có chức năng thận bình thường.
- Trẻ em: Chưa có dữ liệu.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 3 vỉ x 10 viên, vỉ nhôm – nhôm.
- Hộp 10 vỉ x 10 viên, vỉ nhôm – nhôm.

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

- **Điều kiện bảo quản:** Để nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.
- **Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
- **Tiêu chuẩn chất lượng:** Tiêu chuẩn cơ sở (TCCS).

CƠ SỞ SẢN XUẤT

Công ty Cổ phần Dược APIMED

- Địa chỉ trụ sở: 263/9 Lý Thường Kiệt, Phường 15, Quận 11, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.
- Địa chỉ nhà máy: Đường N1, cụm công nghiệp Phú Thạnh - Vĩnh Thanh, xã Vĩnh Thanh, huyện Nhơn Trạch, tỉnh Đồng Nai, Việt Nam.

