

Rx

## EUGLIM 4

### Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*

*Để xa tầm tay trẻ em.*

*Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*

### 1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén không bao chứa:

**Thành phần hoạt chất:** Glimepirid 4 mg.

**Thành phần tá dược:** Lactose monohydrat, natri starch glycolat loại A, povidon K-25, microcrystalin cellulose 101, magnesi stearat.

### 2. DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén không bao.

**Mô tả đặc điểm thuốc:** Viên nén không bao, hình thuôn dài, mặt phẳng, cạnh vát với một vạch chia giữa ở cả hai mặt.

### 3. CHỈ ĐỊNH

Glimepirid được chỉ định để điều trị đái tháo đường tuýp 2, khi chế độ ăn, tập thể dục và giảm cân là không đủ.

### 4. LIỀU DÙNG – CÁCH DÙNG

Sử dụng đường uống.

Cơ sở để điều trị đái tháo đường thành công là một chế độ ăn tốt, tập thể dục thường xuyên, cũng như kiểm tra định kỳ máu và nước tiểu. Các thuốc điều trị đường uống hoặc insulin không thể bù lại được nếu bệnh nhân không tiếp tục chế độ ăn được khuyến cáo.

#### Liều dùng

Liều được xác định dựa vào các kết quả xét nghiệm đường trong máu và nước tiểu.

Liều khởi đầu là 1 mg glimepirid mỗi ngày. Nếu đạt được kiểm soát tốt, nên tiếp tục liều này như liều duy trì.

Đối với các phác đồ liều khác nhau cần có những hàm lượng thích hợp.

Nếu sự kiểm soát đường huyết không đạt được, nên tăng liều từng bước, mỗi lần cách nhau từ 1 đến 2 tuần lên liều 2, 3 hoặc 4 mg/ngày.

Liều glimepirid cao hơn 4 mg/ngày chỉ cho các kết quả tốt hơn trong các trường hợp đặc biệt.

Liều tối đa được khuyến cáo là 6 mg/ngày.

Ở những bệnh nhân mà đường huyết không kiểm soát thỏa đáng khi điều trị với liều metformin tối đa mỗi ngày, có thể bắt đầu điều trị đồng thời với glimepirid. Trong khi duy trì liều metformin, glimepirid được bắt đầu với liều thấp, và sau đó được tăng dần đến liều tối đa mỗi ngày phụ thuộc vào mức độ kiểm soát chuyển hoá mong muốn. Điều trị kết hợp nên được bắt đầu dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Ở những bệnh nhân mà đường huyết không kiểm soát thỏa đáng với liều glimepirid tối đa mỗi ngày, điều trị đồng thời với insulin có thể được bắt đầu nếu cần. Trong khi duy trì liều glimepirid, điều trị với insulin được bắt đầu ở 1 liều thấp và tăng liều dần đến mức độ kiểm soát chuyển hóa mong muốn. Điều trị kết hợp nên được bắt đầu dưới sự theo dõi y tế chặt chẽ.

Thông thường liều glimepirid 1 lần/ngày là đủ. Khuyến cáo nên sử dụng liều này ngay trước

hoặc trong bữa ăn sáng hoặc ngay trước hoặc trong khi bữa ăn chính đầu tiên. Nếu quên 1 liều, không nên tăng liều tiếp theo để bù lại liều đã quên.

Nếu bệnh nhân có phản ứng hạ đường huyết với liều glibenclamide 1 mg/ngày, điều này cho thấy bệnh nhân có thể kiểm soát đường huyết chỉ bằng chế độ ăn.

Trong quá trình điều trị, sự cải thiện trong kiểm soát tình trạng đái tháo đường liên quan đến sự nhạy cảm insulin cao hơn, nhu cầu glibenclamide có thể giảm. Do đó để tránh hạ đường huyết, cần xem xét kịp thời việc giảm liều hoặc ngừng điều trị. Thay đổi liều có thể cần thiết nếu có các thay đổi về cân nặng hoặc lối sống của bệnh nhân, hoặc các yếu tố làm tăng nguy cơ hạ hoặc tăng đường huyết.

#### ***Chuyển đổi từ các thuốc hạ đường huyết đường uống khác sang glibenclamide***

Nhìn chung có thể chuyển đổi từ các thuốc hạ đường huyết đường uống khác sang glibenclamide. Phải xem xét hàm lượng và thời gian bán thải của các thuốc trước khi chuyển sang glibenclamide. Trong một số trường hợp, đặc biệt với các thuốc điều trị đái tháo đường có thời gian bán thải dài (như chlorpropamide), khuyến cáo ngừng điều trị vài ngày để giảm thiểu nguy cơ các phản ứng hạ đường huyết do tác dụng cộng hợp.

Liều khởi đầu được khuyến cáo là 1 mg glibenclamide/ngày. Dựa vào đáp ứng của bệnh nhân, liều glibenclamide có thể được tăng theo từng bước, như được chỉ định trước đó.

#### ***Chuyển đổi từ insulin sang glibenclamide***

Trong một số trường hợp đặc biệt, khi các bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 được điều trị bằng insulin, có thể được chỉ định chuyển sang glibenclamide. Sự chuyển đổi nên được thực hiện dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

#### **Đối tượng đặc biệt**

##### ***Trẻ em***

Không có dữ liệu có sẵn về việc sử dụng glibenclamide ở những bệnh nhân dưới 8 tuổi. Đối với những trẻ từ 8 đến 17 tuổi, dữ liệu đơn trị với glibenclamide còn hạn chế.

Dữ liệu có sẵn về an toàn và hiệu quả là chưa đủ ở trẻ em và do đó không khuyến cáo sử dụng.

##### **Cách dùng**

Nên sử dụng thuốc với một ít nước. Không được nhai.

#### **5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Glibenclamide chống chỉ định ở những bệnh nhân có các tình trạng sau:

- Quá mẫn với glibenclamide, các sulfonyleurea hoặc sulfonamid khác hoặc với bất kì tá dược nào.
- Đái tháo đường phụ thuộc insulin.
- Hôn mê do đái tháo đường.
- Nhiễm toan ceton.
- Rối loạn chức năng gan hoặc thận nặng.

Trong trường hợp rối loạn chức năng gan và thận nặng, cần chuyển sang insulin.

#### **6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

Glibenclamide phải được sử dụng ngay trước hoặc trong khi ăn.

Khi ăn không đúng giờ hoặc bỏ bữa, điều trị với glibenclamide có thể dẫn đến hạ đường huyết. Các triệu chứng có thể có của hạ đường huyết bao gồm: đau đầu, đói cồn cào, buồn nôn, nôn, mệt mỏi, buồn ngủ, rối loạn giấc ngủ, bồn chồn, kích động, suy giảm tập trung, suy giảm tinh táo và thời gian phản ứng, trầm cảm, nhầm lẫn, rối loạn ngôn ngữ và thị giác, mất ngôn ngữ,

run rẩy, liệt, rối loạn cảm giác, chóng mặt, bất lực, mất tự chủ, mê sảng, co giật não, ngủ gà và dẫn đến mất ý thức, bao gồm hôn mê, hô hấp nông và nhịp tim chậm. Ngoài ra, các dấu hiệu của sự điều chỉnh ngược adrenergic, có thể biểu hiện: đổ mồ hôi, mồ hôi lạnh, lo lắng, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, đánh trống ngực, đau thắt ngực và rối loạn nhịp tim.

Hình ảnh lâm sàng của một cơn hạ đường huyết nghiêm trọng có thể giống với cơn đột quỵ.

Các triệu chứng hầu như luôn có thể được kiểm soát kịp thời bằng cách sử dụng carbohydrat (đường) ngay lập tức. Các chất làm ngọt nhân tạo không có hiệu quả.

Như đã biết với các sulfonylurea khác, mặc dù các biện pháp kiểm soát thành công ban đầu, hạ đường huyết vẫn có thể tái phát.

Hạ đường huyết nặng hoặc kéo dài, chỉ được kiểm soát tạm thời bởi lượng đường thông thường, cần điều trị y tế ngay lập tức và đôi khi phải nhập viện.

Các yếu tố dễ dẫn đến hạ đường huyết bao gồm:

- Không sẵn sàng hoặc (thường ở bệnh nhân cao tuổi) bệnh nhân không có khả năng hợp tác;
- Thiếu dinh dưỡng, bữa ăn không đều đặn hoặc bỏ bữa ăn hoặc nhịn ăn;
- Thay đổi chế độ ăn;
- Không cân bằng giữa hoạt động thể chất và lượng carbohydrat sử dụng;
- Sử dụng rượu, đặc biệt khi kết hợp với bỏ bữa ăn;
- Suy giảm chức năng thận;
- Suy gan nặng;
- Quá liều glimepirid;
- Một số rối loạn không bù trừ của hệ nội tiết ảnh hưởng đến sự chuyển hoá carbohydrat hoặc điều hòa chống lại hạ đường huyết (như trong các rối loạn chức năng tuyến giáp và suy giảm thùy trước tuyến yên hoặc tuyến thượng thận);
- Sử dụng đồng thời các sản phẩm thuốc khác.

Trong quá trình điều trị với glimepirid, cần theo dõi thường xuyên nồng độ glucose trong máu và nước tiểu. Ngoài ra, cũng khuyến cáo xác định tỷ lệ hemoglobin glycosyl hóa.

Trong những trường hợp stress (như tai nạn, phẫu thuật cấp tính, nhiễm khuẩn cùng với sốt...) có thể tạm thời chuyển sang insulin.

Không có kinh nghiệm liên quan đến việc sử dụng glimepirid ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng hoặc những bệnh nhân thẩm phân. Ở những bệnh nhân suy thận hoặc gan nặng có thể chuyển sang insulin.

Điều trị cho những bệnh nhân thiếu hụt G6PD bằng các thuốc sulfonylurea có thể dẫn đến thiếu máu tán huyết. Do glimepirid thuộc nhóm thuốc sulfonylurea, thận trọng khi sử dụng cho những bệnh nhân thiếu hụt G6PD và nên xem xét thay thế bằng 1 thuốc không phải sulfonylurea.

Viên nén glimepirid có chứa lactose monohydrat. Những bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose galactose không nên sử dụng thuốc này.

## **7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

**Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai**

*Nguy cơ liên quan đến đái tháo đường*

Nồng độ glucose máu bất thường trong thai kỳ liên quan đến 1 tỷ lệ cao hơn các bất thường bẩm sinh và tử vong chu sinh. Do đó, nồng độ glucose máu phải được theo dõi chặt chẽ trong thai kỳ để tránh nguy cơ gây quái thai. Việc sử dụng insulin là cần thiết trong những trường

hợp này. Bệnh nhân có ý định mang thai nên thông báo cho bác sỹ.

#### **Nguy cơ liên quan đến glimepirid**

Không có đủ dữ liệu từ việc sử dụng glimepirid ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu động vật đã chứng minh độc tính sinh sản dường như liên quan đến tác động dược lý (hạ đường huyết) của glimepirid.

Kết quả, không nên sử dụng glimepirid trong suốt thai kỳ. Trong trường hợp điều trị với glimepirid, nếu bệnh nhân dự định mang thai hoặc nếu phát hiện mang thai, nên chuyển sang điều trị bằng insulin càng sớm càng tốt.

#### **Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú**

Chưa rõ sự bài tiết vào sữa người, glimepirid được tiết vào sữa chuột. Cũng như các sulfonyleurea khác được tiết trong sữa người và do nguy cơ hạ đường huyết ở trẻ đang bú mẹ, không nên cho con bú khi điều trị với glimepirid.

### **8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc được thực hiện. Khả năng tập trung và phản ứng của bệnh nhân có thể bị suy giảm do kết quả của tình trạng hạ đường huyết hoặc tăng đường huyết, như suy giảm thị lực. Điều này có thể tạo thành nguy cơ trong các tình huống mà các khả năng này là đặc biệt quan trọng (như lái xe hoặc vận hành máy móc).

Bệnh nhân nên được khuyến cáo thận trọng để tránh hạ đường huyết trong khi lái xe. Điều này đặc biệt quan trọng ở những người giảm hoặc không nhận thức được các triệu chứng cảnh báo hạ đường huyết hoặc thường xuyên bị hạ đường huyết. Cần xem xét liệu có nên lái xe hoặc vận hành máy móc trong những trường hợp này không.

### **9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC**

#### **Tương tác**

Nếu glimepirid được sử dụng đồng thời với các thuốc nhất định, tăng và giảm tác động hạ đường huyết không mong muốn của glimepirid đều có thể xảy ra. Vì lý do này, các thuốc khác chỉ nên được sử dụng với sự hướng dẫn (hoặc theo toa) của bác sỹ.

Glimepirid được chuyển hoá qua cytochrom P450 2C9 (CYP2C9). Sự chuyển hoá của thuốc được biết là bị ảnh hưởng bởi việc sử dụng đồng thời các chất cảm ứng CYP2C9 (như rifampicin) hoặc các chất ức chế (như fluconazol).

Các kết quả từ 1 nghiên cứu tương tác *in vivo* được báo cáo trong y văn cho thấy AUC của glimepirid tăng khoảng 2 lần bởi fluconazol, 1 trong các thuốc ức chế mạnh nhất CYP2C9.

Dựa vào kinh nghiệm với glimepirid và các sulfonyleurea khác, các tương tác sau phải được đề cập đến.

Làm tăng tác dụng hạ đường huyết và do đó trong một số trường hợp hạ đường huyết có thể xảy ra khi 1 trong các thuốc sau được sử dụng, như:

- Phenylbutazon, azapropazon và oxyfenbutazon,
- Insulin và các thuốc đái tháo đường đường uống như metformin,
- Các salicylat và acid p-amoni-salicylic,
- Các steroid đồng hoá và các hormon sinh dục nam,
- Chloramphenicol, các sulfonamid tác động kéo dài nhất định, tetracyclin, kháng sinh quinolon và clarithromycin,
- Các thuốc chống đông coumarin,
- Fenfluramin,

- Disopyramid,
- Fibrat,
- Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin,
- Fluoxetin, thuốc ức chế MAO,
- Allopurinol, propenecid sulfinpyrazon,
- Thuốc ức chế giao cảm,
- Cyclophosphamid, trophosphamid và iphosphamid,
- Miconazol, fluconazol,
- Pentoxifyllin (truyền tĩnh mạch liều cao),
- Tritoqualin.

Làm giảm tác dụng hạ đường huyết và do đó tăng nồng độ glucose máu có thể xảy ra khi 1 trong các thuốc sau được sử dụng như:

- Oestrogen và progestogen,
- Thuốc lợi niệu thải trừ muối, các thuốc lợi tiểu thiazide,
- Các tác nhân kích thích tuyến giáp, glucocorticoid,
- Các dẫn xuất phenothiazid, chlorpromazine,
- Adrenalin và các thuốc kích thích giao cảm,
- Acid nicotinic (liều cao) và các dẫn xuất acid nicotinic,
- Thuốc nhuận tràng (sử dụng dài hạn),
- Phenytoin, diazoxid,
- Glucagon, barbiturat và rifampicin,
- Acetazolamid.

Các thuốc đối kháng H<sub>2</sub>, chẹn beta, clonidin và reserpin có thể dẫn đến làm tăng hoặc làm giảm tác dụng hạ đường huyết.

Dưới sự ảnh hưởng của các thuốc ức chế giao cảm như chẹn beta, clonidin, guanethidin và reserpin, các dấu hiệu của sự đối kháng adrenergic với hạ đường huyết có thể giảm hoặc không xuất hiện.

Sử dụng rượu có thể làm tăng hoặc làm giảm tác dụng hạ đường huyết của glimepirid không thể dự đoán được.

Glimepirid có thể làm tăng hoặc làm giảm tác dụng của các dẫn xuất coumarin.

Colesevelam gắn kết với glimepirid và làm giảm sự hấp thu glimepirid từ hệ tiêu hoá. Không có tương tác nào được ghi nhận khi glimepirid được sử dụng ít nhất 4 giờ trước colesevelam. Do đó, glimepirid nên được sử dụng ít nhất 4 giờ trước colesevelam.

## 10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn sau từ các nghiên cứu lâm sàng là dựa vào kinh nghiệm đối với glimepirid và các sulfonylurea khác, được liệt kê bên dưới theo hệ cơ quan và theo thứ tự giảm dần tần suất mắc (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:  $< 1/10000$ , chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

### Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Hiếm gặp: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, mất bạch cầu hạt, giảm hồng cầu, thiếu máu tan huyết và giảm 3 dòng tế bào máu, nhìn chung có thể hồi phục khi ngừng thuốc.

Chưa biết: Giảm tiểu cầu nghiêm trọng với số lượng tiểu cầu ít hơn  $10000/\mu\text{L}$  và xuất huyết

giảm tiêu cầu.

#### **Rối loạn hệ miễn dịch**

Rất hiếm gặp: Viêm mạch bạch cầu, phản ứng quá mẫn nhẹ có thể phát triển thành phản ứng nghiêm trọng cùng khó thở, hạ huyết áp và đôi khi sốc.

Chưa biết: Dị ứng chéo với các sulphonylurea, sulphonamid hoặc có thể là các chất liên quan.

#### **Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng**

Hiếm gặp: Hạ đường huyết.

Các phản ứng hạ đường huyết này hầu như xảy ra ngay, có thể nghiêm trọng và không dễ dàng điều trị. Sự hiện diện của các phản ứng này phụ thuộc, như với các điều trị hạ đường huyết khác, vào các yếu tố ở từng bệnh nhân như chế độ ăn và liều.

#### **Rối loạn mắt**

Chưa biết: Rối loạn thị lực, thoáng qua, có thể xảy ra đặc biệt khi bắt đầu điều trị, do các thay đổi nồng độ glucose máu.

#### **Rối loạn dạ dày ruột**

Rất hiếm gặp: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, trướng bụng, khó chịu bụng và đau bụng, hiếm khi dẫn đến ngừng điều trị.

#### **Rối loạn gan mật**

Rất hiếm gặp: Bất thường chức năng gan (như ứ mật và vàng da), viêm gan và suy gan.

Chưa biết: Tăng enzym gan.

#### **Rối loạn da và mô dưới da**

Chưa biết: Phản ứng quá mẫn da có thể xảy ra như ngứa, phát ban, nổi mề đay và nhạy cảm ánh sáng.

#### **Cận lâm sàng**

Rất hiếm: Giảm natri máu.

### **11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

#### **Triệu chứng**

Sau khi uống, hạ đường huyết do quá liều có thể xảy ra, kéo dài từ 12 đến 72 giờ và có thể tái phát sau khi phục hồi. Các triệu chứng có thể không thể hiện cho đến 24 giờ sau khi uống. Khuyến cáo theo dõi trong bệnh viện. Buồn nôn, nôn và đau vùng thượng vị có thể xảy ra. Hạ đường huyết nhìn chung có thể kèm theo các triệu chứng thần kinh như bồn chồn, run rẩy, rối loạn thị giác, các vấn đề phối hợp, buồn ngủ, hôn mê và co giật.

#### **Cách xử trí**

Điều trị chủ yếu bao gồm ngăn chặn sự hấp thu bằng cách gây nôn và uống nước, nước chanh với than hoạt tính (chất hấp phụ) và natri-sulphat (thuốc nhuận tràng). Nếu lượng lớn đã được uống, chỉ định rửa dạ dày, sau đó sử dụng than hoạt tính và natri-sulphat. Trong trường hợp (nghiêm trọng) quá liều cần được nhập viện và điều trị tại khoa chăm sóc đặc biệt. Bắt đầu sử dụng glucose càng sớm càng tốt, nếu cần bằng cách tiêm bolus tĩnh mạch 50 mL dung dịch 50%, sau đó truyền dung dịch 10% và theo dõi chặt chẽ glucose máu. Các điều trị tiếp theo nên điều trị triệu chứng.

Đặc biệt khi điều trị hạ đường huyết do vô tình uống glimepirid ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, liều glucose sử dụng phải được kiểm soát chặt chẽ để tránh khả năng gây tăng đường huyết nguy hiểm. Nên theo dõi nồng độ glucose máu chặt chẽ.

### **12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**

Nhóm dược lý: Thuốc hạ đường huyết, ngoại trừ insulin: các dẫn xuất sulfonamid urea.

Mã ATC: A10BB12.

Glimepirid là 1 hoạt chất hạ đường huyết đường uống thuộc nhóm sulfonylurea. Có thể được sử dụng trong bệnh đái tháo đường (tuýp 2) không phụ thuộc insulin.

Glimepirid chủ yếu kích thích sự phóng thích insulin từ các tế bào beta tuyến tụy. Cũng như các sulfonylurea khác tác dụng này dựa trên sự gia tăng khả năng đáp ứng của các tế bào beta tuyến tụy với kích thích glucose sinh lý. Ngoài ra, glimepirid dường như có tác dụng ngoài tuyến tụy rõ rệt như đối với các sulfonylurea khác.

#### **Phóng thích insulin**

Các sulfonylurea điều tiết sự bài tiết insulin bằng cách đóng kênh kali nhạy cảm với ATP ở màng tế bào beta. Đóng kênh kali gây ra khử cực tế bào beta và dẫn đến mở kênh calci bằng cách tăng dòng calci vào trong tế bào. Điều này dẫn đến giải phóng insulin thông qua việc xuất bào.

Glimepirid liên kết với tỷ lệ trao đổi cao với protein màng tế bào beta liên quan đến kênh kali nhạy cảm ATP nhưng khác với vị trí gắn thông thường của các sulfonylurea.

#### **Hoạt tính ngoài tuyến tụy**

Các tác dụng ngoài tuyến tụy như cải thiện sự nhạy cảm của mô ngoại vi với insulin và giảm sự hấp thu insulin của gan.

Sự hấp thu glucose từ máu vào cơ ngoại vi và các mô mỡ xảy ra thông qua các protein vận chuyển đặc biệt, nằm ở màng tế bào. Sự vận chuyển glucose trong các mô này là bước giới hạn tốc độ sử dụng glucose. Glimepirid làm tăng rất nhanh số lượng phân tử vận chuyển glucose hoạt động trong màng tế bào cơ và mỡ, dẫn đến kích thích hấp thu glucose.

Glimepirid làm tăng hoạt tính của phospholipase C đặc hiệu lycosyl-phosphatidylinositol, có thể tương quan với quá trình tạo lipid và tạo glucose do thuốc trong các tế bào mỡ và cơ phân lập.

Glimepirid ức chế sự sản xuất glucose ở gan bằng cách làm tăng nồng độ nội bào của fructose-2,6-bisphosphat, dẫn đến ức chế quá trình tân tạo glucose.

#### **Tổng quát**

Ở những người khỏe mạnh, liều tối thiểu đường uống có hiệu quả là khoảng 0,6 mg. Tác dụng của glimepirid phụ thuộc vào liều và có thể tái lập. Đáp ứng sinh lý với vận động mạnh, giảm sự bài tiết insulin, vẫn hiện diện với glimepirid.

Không có sự khác biệt đáng kể về hiệu quả khi thuốc được sử dụng trước 30 phút hoặc ngay trước bữa ăn. Ở những người bị đái tháo đường, kiểm soát chuyển hoá tốt trong 24 giờ có thể đạt được với 1 liều đơn mỗi ngày.

Mặc dù chất chuyển hoá hydroxy của glimepirid gây nên một sự giảm nhẹ nhưng đáng kể glucose huyết thanh ở những người khỏe mạnh, đây chỉ là một phần nhỏ trong tổng tác dụng của thuốc.

#### **Điều trị kết hợp với metformin**

Kiểm soát chuyển hoá được cải thiện khi điều trị đồng thời với glimepirid so với metformin đơn trị liệu ở những bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ với liều tối đa mỗi ngày của metformin đã được chứng minh trong 1 nghiên cứu.

#### **Điều trị đồng thời với insulin**

Dữ liệu điều trị kết hợp với insulin là hạn chế. Ở những bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ với liều tối đa glimepirid, có thể bắt đầu điều trị đồng thời với insulin. Trong 2 nghiên cứu, kết hợp đạt được sự cải thiện trong kiểm soát chuyển hoá như insulin đơn trị liệu; tuy nhiên,

cần 1 liều insulin trung bình thấp hơn trong điều trị kết hợp.

### **Nhóm đối tượng đặc biệt**

#### **Trẻ em**

Một thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát (glimepirid liều 8 mg/ngày hoặc metformin liều 2.000 mg/ngày) trong thời gian 24 tuần đã được thực hiện ở 285 trẻ (8 – 17 tuổi) bị đái tháo đường tuýp 2.

Cả glimepirid và metformin cho thấy 1 sự giảm đáng kể HbA<sub>1c</sub> từ đường cơ sở (glimepirid – 0,95 (se 0,41); metformin – 1,39 (se 0,40)). Tuy nhiên, glimepirid không đạt được tiêu chí trong so sánh không kém hơn so với metformin về sự thay đổi trung bình so với đường cơ sở của HbA<sub>1c</sub>. Sự khác biệt giữa hai điều trị là hơn 0,44% cho metformin. Giới hạn trên (1,05) của khoảng tin cậy 95% cho sự khác biệt là không dưới 0,3% tỷ lệ không kém hơn.

Sau khi điều trị với glimepirid, không có vấn đề an toàn mới được ghi nhận cho trẻ em so với người trưởng thành bị đái tháo đường tuýp 2. Không có dữ liệu hiệu quả và an toàn dài hạn ở trẻ em.

### **13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

#### **Hấp thu**

Sinh khả dụng của glimepirid sau khi sử dụng đường uống là hoàn toàn. Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu, chỉ có tỷ lệ hấp thu bị giảm nhẹ. Nồng độ huyết thanh tối đa (C<sub>max</sub>) đạt được khoảng 2,5 giờ sau khi uống (trung bình 0,3 µg/mL khi sử dụng nhiều liều 4 mg/ngày) và có mối quan hệ tuyến tính giữa liều với C<sub>max</sub> và AUC (diện tích dưới đường cong nồng độ thời gian).

#### **Phân bố**

Glimepirid có thể tích phân bố rất thấp (khoảng 8,8 L), gần bằng không gian phân bố của albumin, gắn kết với protein mạnh (> 99%) và thải trừ chậm (khoảng 48 mL/phút).

Ở động vật, glimepirid được đào thải trong sữa. Glimepirid được chuyển đến nhau thai. Qua hàng rào máu não thấp.

#### **Chuyển hoá và thải trừ**

Thời gian bán thải huyết thanh chiếm ưu thế, có liên quan đến nồng độ huyết thanh khi sử dụng nhiều liều, là khoảng 5 đến 8 giờ. Sau nhiều liều cao, thời gian bán thải hơi dài hơn đã được ghi nhận.

Sau 1 liều đơn của glimepirid đánh dấu phóng xạ, 58% phóng xạ được phục hồi trong nước tiểu, và 35% trong phân. Không có hoạt chất không đổi được phát hiện trong nước tiểu. Hai chất chuyển hoá chủ yếu bởi gan (enzym chủ yếu là CYP2C9) được phát hiện trong cả nước tiểu và phân: dẫn xuất hydroxy và dẫn xuất carboxy. Sau khi sử dụng glimepirid đường uống, thời gian bán thải cuối của các chất chuyển hoá này là tương ứng 3 đến 6 giờ và 5 đến 6 giờ.

So sánh liều 1 lần/ngày và nhiều lần/ngày cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về dược động học, và các thay đổi trong mỗi cá nhân là rất thấp. Không có sự tích lũy liên quan.

#### **Nhóm dân số đặc biệt**

Dược động học là tương tự ở nam và nữ, cũng như ở người trẻ tuổi và người cao tuổi (trên 65 tuổi). Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin thấp, có xu hướng độ thanh thải glimepirid tăng và nồng độ trong huyết thanh trung bình giảm, rất có thể là do sự đào thải nhanh hơn vì liên kết với protein thấp.

Sự đào thải ở thận của các chất chuyển hoá bị suy giảm. Nhìn chung không có nguy cơ tích lũy ở những bệnh nhân này.

**Trẻ em**

Một nghiên cứu đánh giá dược động học trên ảnh hưởng của thức ăn, an toàn và khả năng dung nạp của liều đơn 1 mg glimepirid ở 30 trẻ em (4 trẻ từ 10 – 12 tuổi và 26 trẻ từ 12 – 17 tuổi) bị đái tháo đường tuýp 2 cho thấy  $AUC_{(0-cuối)}$ ,  $C_{max}$  và  $t_{1/2}$  trung bình là tương tự với các nghi nhận được trước đó ở người trưởng thành.

**14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 10 vỉ x 10 viên.

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

**Bảo quản:** Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

**Hạn dùng:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

**Tiêu chuẩn:** USP.

**16. TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC**

**ZYDUS LIFESCIENCES LIMITED**

Kundaim Industrial Estate, Plot No. 203-213, Kundaim, Goa-403 115, Ấn Độ.

