



Rx **Glucovance®** 500 mg/5 mg

Viên nén bao phim  
metformin hydrochlorid 500 mg glibenclamid 5 mg

**THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC  
ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM**

**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG  
NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ  
THÔNG BÁO CHO BÁC SĨ HAY DƯỢC SĨ NHỮNG TÁC DỤNG  
KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC**

Glucovance bao gồm hai thành phần điều trị đái tháo đường dạng uống: biguanide (metformin hydrochlorid) và sulphonylurea (glibenclamid).

**THÀNH PHẦN**

*Thành phần hoạt chất:*

Metformin hydrochlorid ..... 500 mg  
Glibenclamid ..... 5 mg

*Thành phần tá dược:* cellulose vi tinh thể, croscarmellose, polyvidone K30, magnesi stearat và Opadry 31-F-22700.

**DẠNG BẢO CHẾ**

Viên nén bao phim. Viên nén bao phim dài, hai mặt lồi, màu vàng, một mặt dập '5'.

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 02 vỉ x 15 viên = 30 viên nén bao phim.

**CHỈ ĐỊNH**

Điều trị đái tháo đường typ II ở người lớn

- dùng trong điều trị bước hai, khi chế độ ăn, tập thể dục và điều trị bước đầu với metformin hoặc glibenclamid không mang lại hiệu quả kiểm soát đường huyết thích hợp.
- dùng để thay thế phác đồ điều trị kết hợp trước đó với metformin và glibenclamid ở bệnh nhân có đường huyết ổn định và được kiểm soát tốt.

**LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG**

Đường uống. Chỉ dùng cho người lớn.

**Tổng quát:**

Cũng như tất cả các thuốc hạ đường huyết, liều dùng cho mỗi bệnh nhân phụ thuộc vào sự đáp ứng chuyển hóa của từng cá thể (đường huyết, HbA1c).

**Điều trị bước hai:**

**Người lớn có chức năng thận bình thường (độ lọc cầu thận ước lượng (eGFR)  $\geq$  90 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>)**

*Khởi đầu điều trị*

Liều khởi đầu là 1 viên Glucovance 500 mg/2,5 mg hoặc Glucovance 500 mg/5 mg ngày một lần. Để tránh hạ đường huyết, liều khởi đầu không được vượt quá liều hàng ngày của glibenclamid (hoặc liều tương đương của sulphonylurea khác) hoặc metformin đã dùng trước đó.

*Thay thế phác đồ điều trị kết hợp trước đó với metformin và glibenclamid*

Điều trị với sản phẩm kết hợp nên bắt đầu với liều tương đương liều của metformin và glibenclamid trước đây trên từng cá thể; liều lượng được tăng từ từ dựa trên kết quả xét nghiệm đường huyết.

**Điều chỉnh liều**

Liều lượng nên được điều chỉnh mỗi 2 tuần hoặc lâu hơn, lượng gia tăng không quá 1 viên, phụ thuộc vào kết quả xét nghiệm đường huyết. Sự tăng liều từ từ có thể giúp dung nạp ở dạ dày ruột và ngăn ngừa sự khởi phát cơn hạ đường huyết.

**Liều tối đa hàng ngày**

Liều tối đa được khuyến cáo là 2000 mg metformin hydrochlorid/20 mg glibenclamid mỗi ngày.

**Kết hợp với liệu pháp insulin:** Không có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng đồng thời thuốc này với liệu pháp insulin.

**Suy thận**

Đánh giá chức năng thận trước khi khởi đầu điều trị với các sản phẩm chứa metformin và đánh giá định kỳ sau đó.

Có thể xem xét giảm liều metformin tùy theo sự suy giảm chức năng thận trên bệnh nhân có eGFR trong khoảng 60-89 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>.

Glucovance có thể sử dụng trên bệnh nhân suy thận có eGFR trong khoảng 30-59 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup> chỉ trong trường hợp không có các điều kiện khác có thể làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic và theo sự chỉnh liều như sau: Liều hàng ngày tối đa là 1000 mg metformin và 10 mg glibenclamid.

**Không khuyến cáo khởi đầu điều trị ở bệnh nhân có eGFR trong khoảng 30-44 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>.**

**Chống chỉ định:** Glucovance trên bệnh nhân có eGFR dưới 30 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>.

**Người lớn tuổi**

Liều dùng của Glucovance nên được điều chỉnh dựa trên các thông số chức năng thận (bắt đầu với Glucovance 500 mg/2,5 mg); cần thường xuyên kiểm tra chức năng thận (xem mục *Thận trọng khi sử dụng*).

Bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên: liều khởi đầu và liều duy trì của glibenclamid phải được điều chỉnh cẩn thận để giảm nguy cơ hạ đường huyết. Nên bắt đầu điều trị với liều thấp nhất có sẵn và tăng dần liều nếu cần (xem mục *Thận trọng khi sử dụng*).

**Trẻ em**

Không khuyến dùng Glucovance cho trẻ em (xem mục *Dược lực học*).

**Cách dùng thuốc**

Số lần dùng thuốc phụ thuộc vào liều lượng của từng bệnh nhân:

- Một lần mỗi ngày, dùng vào bữa điểm tâm sáng, đối với liều dùng là 1 viên/ngày
- Hai lần một ngày, buổi sáng và tối, đối với liều dùng là 2 hoặc 4 viên/ngày
- Ba lần một ngày, vào buổi sáng, trưa và tối, đối với liều dùng là 3 viên/ngày.

Nên uống thuốc vào bữa ăn. Số lần dùng thuốc nên được điều chỉnh dựa trên thói quen ăn uống của từng bệnh nhân. Tuy nhiên, sau mỗi khi uống thuốc, phải dùng kèm một bữa ăn chứa carbohydrate cao đủ để ngăn ngừa sự khởi phát cơn hạ đường huyết.





Khi dùng chung Glucovance với thuốc gắn acid mật, khuyến cáo nên sử dụng Glucovance ít nhất 4 giờ trước khi dùng thuốc gắn acid mật để giảm thiểu nguy cơ giảm hấp thu (xem mục *Tương tác thuốc*).

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Dùng với metformin, glibenclamid hoặc với các sulfonyleurea khác hoặc sulfonamid hoặc với bất cứ tá dược nào trong thành phần của thuốc;
- Đái tháo đường týp I (đái tháo đường phụ thuộc insulin), tiền hôn mê đái tháo đường;
- Bất kỳ thể nào của nhiễm toan chuyển hóa cấp (như nhiễm acid lactic, nhiễm toan thể ceton do đái tháo đường);
- Suy thận nặng (độ lọc cầu thận ước lượng (eGFR) < 30 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>) (xem mục *Thận trọng khi sử dụng*);
- Các trường hợp cấp tính có khả năng làm biến đổi chức năng thận như: mất nước, nhiễm trùng nặng, sốt;
- Bệnh có thể gây nên tình trạng thiếu oxy mô (đặc biệt bệnh cấp tính, hoặc tình trạng nặng thêm của bệnh mạn tính) như suy tim mất bù, suy hô hấp, nhồi máu cơ tim gần đây, sốc;
- Suy gan; nhiễm độc rượu cấp tính, nghiện rượu;
- Loạn chuyển hóa porphyrin;
- Cho con bú;
- Kết hợp với miconazole (xem mục *Tương tác thuốc*).

#### THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

##### Nhiễm acid lactic

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

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

Các biện pháp giảm thiểu nguy cơ và xử trí nhiễm acid lactic liên quan đến metformin ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao được trình bày chi tiết trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc (xem mục *Liều lượng và cách sử dụng*, *Chống chỉ định*, *Thận trọng khi sử dụng*, *Tương tác thuốc*).

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

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

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

#### Suy thận

Những ca nhiễm acid lactic liên quan đến metformin trong quá trình giám sát thuốc hậu mãi xảy ra chủ yếu trên những bệnh nhân bị suy thận nặng. Nguy cơ tích lũy metformin và nhiễm acid lactic liên quan đến metformin tăng lên theo mức độ nghiêm trọng của suy thận bởi metformin được thải trừ chủ yếu qua thận. Khuyến cáo lâm sàng dựa trên chức năng thận của bệnh nhân bao gồm (xem mục *Liều lượng và cách sử dụng*):

- Trước khi khởi đầu điều trị với Glucovance cần đo mức độ lọc cầu thận ước tính (eGFR).
- Chống chỉ định Glucovance trên bệnh nhân có eGFR dưới 30 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup> (xem mục *Chống chỉ định*).
- Không khuyến cáo khởi đầu điều trị ở bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng 30-44 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>.
- Thu thập dữ liệu về eGFR ít nhất 1 lần/năm ở tất cả các bệnh nhân sử dụng Glucovance. Ở bệnh nhân có nguy cơ tiến triển suy thận (ví dụ như người cao tuổi), chức năng thận nên được đánh giá thường xuyên hơn.
- Ở bệnh nhân đang sử dụng Glucovance và có eGFR giảm xuống dưới 45 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>, đánh giá nguy cơ - lợi ích của việc tiếp tục phác đồ.

#### Tương tác thuốc

Sử dụng đồng thời Glucovance với một số thuốc có thể làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic liên quan đến metformin: những thuốc làm suy giảm chức năng thận dẫn tới những thay đổi đáng kể về mật huyết động, ảnh hưởng tới cân bằng acid-base hoặc làm tăng tích lũy metformin (xem mục *Tương tác thuốc*). Vì vậy cần cân nhắc theo dõi bệnh nhân thường xuyên hơn.

#### Bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên

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

#### Thực hiện các xét nghiệm chẩn đoán có sử dụng thuốc cản quang

Tiền thuốc cản quang có chứa iod vào nội mạch ở những bệnh nhân đang điều trị metformin có thể dẫn tới suy giảm cấp tính chức năng thận và gây ra nhiễm acid lactic. Ngừng sử dụng Glucovance trước hoặc tại thời điểm thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang có chứa iod ở những bệnh nhân có tiền sử suy gan, nghiện rượu, suy tim hoặc ở những bệnh nhân sẽ sử dụng thuốc cản quang chứa iod theo đường động mạch. Đánh giá lại eGFR 48 giờ sau khi thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh và sử dụng lại Glucovance nếu chức năng thận ổn định.

#### Phẫu thuật hoặc các thủ thuật khác

Phải ngưng Glucovance tại thời điểm tiến hành phẫu thuật có gây mê toàn thân, gây tê ngoài màng cứng hoặc tủy sống. Việc điều trị có thể bắt đầu lại không sớm hơn 48 giờ sau phẫu thuật hoặc sau khi bắt đầu lại sự nuôi dưỡng qua đường tiêu hóa và với điều kiện chức năng thận đã được đánh giá lại và cho thấy đã ổn định.

Sự ngưng sử dụng thức ăn và chất lỏng trong quá trình phẫu thuật hoặc thực hiện các thủ thuật khác có thể tăng nguy cơ giảm thể tích, tụt huyết áp và suy thận. Nên tạm thời ngưng sử dụng Glucovance khi bệnh nhân bị giới hạn lượng thức ăn và chất lỏng ăn vào.

#### Tình trạng thiếu oxy

Quá trình theo dõi hậu mãi đã ghi nhận một số ca nhiễm acid lactic liên quan đến metformin xảy ra trong bệnh cảnh suy tim sung huyết cấp (đặc biệt khi có kèm theo giảm tuổi máu và giảm oxy huyết). Truy tìm mạch (sốc), nhồi máu cơ tim cấp, nhiễm khuẩn huyết và các bệnh lý khác liên quan đến giảm oxy huyết có mối liên quan với nhiễm acid lactic và cũng có thể gây nitơ huyết trước thận. Khi những biến cố này xảy ra, ngừng Glucovance.



#### Uống rượu

Rượu có khả năng ảnh hưởng đến hiệu quả của metformin lên chuyển hóa lactate và từ đó có thể làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic liên quan đến metformin. Cảnh báo bệnh nhân không uống rượu khi sử dụng Glucovance.

#### Suy gan

Bệnh nhân suy gan có thể tiến triển nhiễm acid lactic liên quan đến metformin. Điều này có thể do suy giảm thải trừ lactate dẫn tới tăng nồng độ lactate trong máu. Vì vậy, tránh sử dụng Glucovance trên những bệnh nhân đã được chẩn đoán bệnh gan thông qua bằng chứng xét nghiệm hoặc lâm sàng.

#### Hạ đường huyết

Vì thành phần có chứa sulphonylurea, Glucovance có nguy cơ gây khởi phát cơn hạ đường huyết. Sau khi bắt đầu điều trị, một sự chỉnh liều lũy tiến có thể ngăn ngừa sự khởi phát cơn hạ đường huyết. Chỉ nên chỉ định điều trị nếu bệnh nhân tuân thủ một lịch trình bữa ăn đều đặn (bao gồm ăn sáng). Điều quan trọng là lượng carbohydrate đưa vào phải đều đặn vì nguy cơ hạ đường huyết tăng lên khi ăn muộn, khẩu phần carbohydrate không đầy đủ hoặc không cân đối. Hạ đường huyết có nhiều khả năng xảy ra trong trường hợp chế độ ăn uống hạn chế năng lượng, sau khi luyện tập thể dục cường độ cao hoặc kéo dài, khi uống rượu hoặc trong quá trình sử dụng một phối hợp của các tác nhân hạ đường huyết.

#### Chẩn đoán

Các triệu chứng hạ đường huyết là: đau đầu, đói, buồn nôn, nôn, cực kỳ mệt mỏi, rối loạn giấc ngủ, bồn chồn, hung hăng, giảm tập trung và phản ứng, trầm cảm, lẫn lộn, rối loạn ngôn ngữ, rối loạn thị giác, run rẩy, liệt và dị cảm, chóng mặt, mê sảng, cơ giật, ngủ gà, hôn mê, thờ ơ và nhịp tim chậm. Do sự điều hòa ngược gây ra bởi sự hạ đường huyết, có thể xuất hiện đổ mồ hôi, sợ hãi, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, hồi hộp, đau thắt ngực, loạn nhịp tim. Các triệu chứng sau có thể không có khi hạ đường huyết diễn tiến chậm, trong trường hợp bệnh thần kinh tự chủ hoặc khi bệnh nhân uống các thuốc chẹn beta, clonidine, reserpine, guanethidine hoặc chất kích thích giao cảm.

#### Xử lý khi hạ đường huyết

Các triệu chứng hạ đường huyết trung bình không gây mất ý thức hoặc không có các biểu hiện thần kinh nên được xử lý bằng cách uống đường ngay. Phải đảm bảo chỉnh liều và/hoặc thay đổi kiểu bữa ăn. Những phản ứng hạ đường huyết nghiêm trọng với hôn mê, cơ giật hoặc có dấu hiệu thần kinh khác cũng có thể xảy ra và cần điều trị cấp cứu y tế ngay bằng cách tiêm tĩnh mạch glucose một khi nguyên nhân được chẩn đoán hoặc nghi ngờ, trước khi nhanh chóng đưa bệnh nhân nhập viện.

Việc chọn lựa cẩn thận bệnh nhân, liều lượng và hướng dẫn đầy đủ cho bệnh nhân là quan trọng để giảm nguy cơ cơn hạ đường huyết. Nếu bệnh nhân gặp phải cơn hạ đường huyết lặp lại, nghiêm trọng hoặc kết hợp với sự không có ý thức về trạng thái, nên xem xét lựa chọn phương pháp điều trị đái tháo đường khác hơn là Glucovance.

#### Các yếu tố tạo điều kiện cho hạ đường huyết:

- dùng đồng thời với rượu, đặc biệt là kết hợp với nhện đối,
- bệnh nhân từ chối hoặc (đặc biệt ở bệnh nhân lớn tuổi) không có khả năng hợp tác,
- suy dinh dưỡng, ăn uống không đều, bỏ bữa, nhện đói hoặc chuyển sang chế độ ăn kiêng,
- mất cân bằng giữa tập luyện thể chất và lượng carbohydrate ăn vào,
- suy thận,
- suy gan nặng,
- quá liều Glucovance,
- các rối loạn nội tiết nào đó: suy tuyến giáp, suy tuyến yên và tuyến thượng thận,
- dùng đồng thời với một số loại thuốc khác (xem mục Tương tác thuốc).

#### Bệnh nhân lớn tuổi

Độ tuổi từ 65 tuổi trở lên đã được xác định là yếu tố nguy cơ cho hạ đường huyết ở bệnh nhân điều trị với sulphonylurea. Có thể khó nhận diện hạ đường huyết ở người lớn tuổi. Liều khởi đầu và liều duy trì của glibenclamid phải được điều chỉnh cẩn thận để giảm nguy cơ hạ đường huyết (xem mục Liều lượng và cách sử dụng).

#### Suy gan và suy thận

Được động học và/hoặc dược lực học của Glucovance có thể thay đổi ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận nặng. Nếu hạ đường huyết xảy ra ở những bệnh nhân này, nó có thể kéo dài, và phải tiến hành điều trị thích hợp.

#### Thông tin cho bệnh nhân

Phải giải thích cho bệnh nhân và người nhà của họ về nguy cơ hạ đường huyết, các triệu chứng và cách điều trị, cũng như các tình trạng có thể dẫn đến hạ đường huyết. Tương tự, phải nhắc đến nguy cơ nhiễm acid lactic trong trường hợp có các dấu hiệu không đặc hiệu như vọp bẻ có đi kèm với rối loạn tiêu hóa, đau bụng và suy nhược nặng, khó thở do nhiễm acid, hạ thân nhiệt và hôn mê.

Đặc biệt, bệnh nhân phải được thông báo về tầm quan trọng của việc tuân thủ chế độ ăn, theo một chương trình tập thể dục đều đặn và kiểm tra đường huyết thường xuyên.

#### Mất cân bằng đường huyết

Trong trường hợp phẫu thuật hoặc bất cứ nguyên nhân nào gây mất bù đái tháo đường, liệu pháp insulin tạm thời nên được dự kiến thay cho điều trị này.

Các triệu chứng của tăng đường huyết là: đi tiểu tăng, khát nước dữ dội và khô da.

#### Chức năng tim

Bệnh nhân suy tim dễ có nguy cơ giảm oxy và suy thận. Ở bệnh nhân suy tim mạn ổn định, Glucovance có thể được sử dụng nếu theo dõi đều đặn chức năng tim và thận.

Chống chỉ định metformin ở bệnh nhân suy tim cấp và không ổn định (xem mục Chống chỉ định).

#### Sử dụng đồng thời glibenclamid với các thuốc khác

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời glibenclamid với rượu, phenylbutazone hoặc danazol (xem mục Tương tác thuốc).

#### Các bệnh nhiễm trùng

Thông báo cho bác sĩ nếu bạn đang mắc các bệnh nhiễm trùng như cảm cúm, nhiễm trùng đường hô hấp hoặc nhiễm trùng đường tiểu.

#### Những lưu ý khác

Tất cả bệnh nhân nên tiếp tục chế độ ăn uống của họ, với sự phân bố đều đặn lượng carbohydrate ăn vào trong ngày. Những bệnh nhân quá cân nên tiếp tục chế độ ăn uống hạn chế năng lượng. Tập thể dục thường xuyên cũng cần thiết như uống Glucovance.

Các xét nghiệm thông thường để theo dõi bệnh đái tháo đường (glucose huyết, HbA1c) phải được thực hiện thường xuyên.

Điều trị cho bệnh nhân thiếu hụt G6PD với các sulphonylurea có thể dẫn đến thiếu máu tán huyết. Vì glibenclamid thuộc nhóm thuốc hóa học sulphonylurea, nên thận trọng khi sử dụng Glucovance ở bệnh nhân thiếu hụt G6PD và có thể cần nhắc việc thay thế bằng một thuốc khác không thuộc sulphonylurea.

Vì sản phẩm này có chứa lactose, chống chỉ định trong trường hợp galactose huyết bẩm sinh, hội chứng kém hấp thu glucose và galactose hoặc trong trường hợp thiếu lactase.

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

- Thông báo cho bác sĩ nếu bạn đang mang thai, bạn nghĩ bạn có thể hoặc đang có kế hoạch mang thai. Trong suốt thời kỳ mang thai, bệnh đái tháo đường nên được điều trị bằng insulin. Nếu bạn phát hiện bạn có thai khi đang dùng Glucovance, tham khảo ý kiến bác sĩ để họ có thể thay đổi sự điều trị của bạn.

- Không được dùng Glucovance nếu bạn đang cho con bú hoặc nếu bạn đang có kế hoạch cho con bú.

#### TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Bệnh nhân phải được cảnh báo về những triệu chứng hạ đường huyết và cần phải thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.



## TƯƠNG TÁC THUỐC

### Sự kết hợp chống chỉ định

#### Liên quan đến glibenclamid

- *Miconazole (dùng toàn thân, gel nhầy đường miệng)*: tăng tác dụng hạ đường huyết có thể khởi phát với các biểu hiện hạ đường huyết, hoặc ngay cả hôn mê (xem mục Chống chỉ định).

### Sự kết hợp không khuyến dùng

#### Liên quan đến sulfonylurea

- *Rượu*: tác dụng chống nghiện rượu (không dung nạp rượu), đặc biệt đối với chlorpropamid, glibenclamid, glipizid, tolbutamid.

Tăng phản ứng hạ đường huyết (ức chế phản ứng bồi hoàn), có thể dễ dàng khởi phát hôn mê hạ đường huyết (xem mục Thận trọng khi sử dụng).

Tránh sử dụng rượu hoặc các thuốc chứa cồn.

- *Phenylbutazone (dùng toàn thân)*: làm tăng tác dụng hạ đường huyết của sulfonylurea (thay thế sulfonylurea tại vị trí liên kết với protein và/hoặc làm giảm sự thải trừ của nó). Tốt hơn nên dùng các thuốc kháng viêm khác có tương tác ít hơn, hoặc cảnh báo cho bệnh nhân, và tăng cường tự kiểm tra; nếu cần thiết, điều chỉnh liều trong quá trình điều trị với thuốc kháng viêm và sau khi ngừng sử dụng.

#### Liên quan đến tất cả các thuốc điều trị đái tháo đường

- *Danazol*: Nếu sự kết hợp không thể tránh khỏi, cảnh báo cho bệnh nhân và tăng cường tự kiểm tra đường huyết. Có thể điều chỉnh liều thuốc điều trị đái tháo đường trong quá trình điều trị với danazol và sau khi ngừng sử dụng.

#### Liên quan đến metformin

- *Rượu*: Ngộ độc rượu có liên quan đến tăng nguy cơ nhiễm acid lactic, đặc biệt trong trường hợp nhịn đói, suy dinh dưỡng hoặc suy gan.

- *Các chất cản quang có chứa iốt*: Phải ngừng sử dụng Glucovance trước hoặc tại thời điểm làm xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh và không được sử dụng lại cho tới ít nhất 48 giờ sau đó, với điều kiện chức năng thận đã được đánh giá lại và cho thấy đã ổn định, xem các mục Liều lượng và cách sử dụng và Thận trọng khi sử dụng.

### Những kết hợp cần thận trọng

#### Liên quan đến tất cả các tác nhân trị đái tháo đường

- *Chlorpromazine*: Ở liều cao (100 mg chlorpromazine mỗi ngày), làm tăng đường huyết (làm giảm sự phóng thích insulin).

Thận trọng khi sử dụng: cảnh báo cho bệnh nhân và tăng cường tự kiểm tra đường huyết. Có thể điều chỉnh liều thuốc điều trị đái tháo đường khi điều trị với thuốc an thần và sau khi ngừng sử dụng.

- *Corticosteroids (glucocorticoid) và tetracosactide (dùng đường toàn thân và tại chỗ)*: làm tăng đường huyết, thỉnh thoảng đi kèm với chứng đa ceton (giảm sử dụng nạp carbohydrate với corticosteroid).

Thận trọng khi sử dụng: cảnh báo bệnh nhân và tăng cường tự kiểm tra đường huyết. Có thể điều chỉnh liều thuốc trị đái tháo đường khi điều trị với corticosteroid và sau khi ngừng sử dụng.

- *Chất chủ vận beta-2*: làm tăng đường huyết do chất chủ vận beta-2.

Thận trọng khi sử dụng: cảnh báo bệnh nhân, tăng cường kiểm tra đường huyết và có thể chuyển qua điều trị bằng insulin.

#### Liên quan đến metformin

- Một số thuốc có thể làm thay đổi chức năng thận theo hướng bất lợi, làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic, như thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), bao gồm các chất ức chế cyclo-oxygenase (COX) II chọn lọc, chất ức chế men chuyển, chất đối vận thụ thể angiotensin II và các thuốc lợi tiểu, đặc biệt các thuốc lợi tiểu quai. Khi bắt đầu sử dụng hoặc đang sử dụng những thuốc này kết hợp với metformin, cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận.

- *Các chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT)*: Metformin là cơ chất của cả hai chất vận chuyển OCT1 và OCT2. Sử dụng chung metformin với

- Các chất ức chế OCT1 (như verapamil) có thể làm giảm hiệu quả của metformin.

- Chất cảm ứng OCT1 (như rifampicin) có thể làm tăng hấp thu ở đường tiêu hóa và tăng hiệu quả của metformin.

- Các chất ức chế OCT2 (như cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimetoprim, vandetanib, isavuconazole) có thể làm giảm sự thải trừ metformin qua thận và do đó dẫn đến tăng nồng độ metformin trong huyết tương.

- Các chất ức chế cả OCT1 và OCT2 (như crizotinib, olaparib) có thể làm thay đổi hiệu quả và sự thải trừ qua thận của metformin.

Do đó, cần thận trọng khi dùng chung các thuốc này với metformin, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận, vì nồng độ metformin trong huyết tương có thể tăng. Nếu cần, có thể xem xét điều chỉnh liều metformin vì các chất ức chế/cảm ứng OCT có thể làm thay đổi hiệu quả của metformin.

#### Liên quan đến glibenclamid

- *Chất chặn beta*: Tất cả các chất chặn beta che giấu vài triệu chứng của hạ đường huyết: hồi hộp và chóng tim đập nhanh; hầu hết các chất chặn beta không chọn lọc trên tim làm gia tăng tỉ lệ mắc phải và mức độ trầm trọng của hạ đường huyết.

Cảnh báo bệnh nhân, tăng cường tự kiểm tra đường huyết, đặc biệt lúc bắt đầu điều trị.

- *Các thuốc ức chế men chuyển (captopril, enalapril)*: Các thuốc ức chế men chuyển có thể gây hạ đường huyết. Nếu cần thiết, điều chỉnh liều lượng Glucovance trong suốt thời gian điều trị với thuốc ức chế men chuyển và cho tới khi ngưng sử dụng.

- *Fluconazole*: Gia tăng thời gian bán thải của sulfonylurea, có thể khởi phát những biểu hiện hạ đường huyết.

Cảnh báo bệnh nhân và tăng cường tự kiểm tra đường huyết, có thể điều chỉnh liều lượng thuốc điều trị đái tháo đường trong thời gian điều trị với fluconazole và sau khi ngừng sử dụng thuốc này.

- *Bosentan*: Nguy cơ làm giảm tác dụng hạ đường huyết của glibenclamid vì bosentan làm giảm nồng độ huyết tương của glibenclamid. Gia tăng nguy cơ tăng men gan đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng đồng thời glibenclamid với bosentan.

Cảnh báo bệnh nhân, bắt đầu theo dõi đường huyết và các men gan và điều chỉnh liều lượng thuốc điều trị đái tháo đường nếu cần thiết.

- *Các thuốc gắn acid mật*: Khi dùng đồng thời với thuốc gắn acid mật, nồng độ trong huyết tương của glibenclamid giảm có thể dẫn đến hiệu quả giảm đường huyết kém. Không nhận thấy tác động này nếu uống glibenclamid vào một thời điểm nhất định trước khi uống các thuốc khác. Khuyến cáo nên sử dụng Glucovance ít nhất 4 giờ trước khi uống thuốc gắn acid mật.

### Các tương tác khác: Kết hợp cần phải cẩn nhắc

#### Liên quan tới glibenclamid

- *Desmopressin*: làm giảm tác dụng chống lợi tiểu của thuốc.

### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Các tác dụng ngoại ý sau có thể xảy ra khi điều trị với Glucovance. Các tần số được định nghĩa như sau: rất thường:  $\geq 1/10$ ; thường:  $\geq 1/100$  và  $< 1/10$ ; không thường:  $\geq 1/1000$  và  $< 1/100$ ; hiếm:  $\geq 1/10000$  và  $< 1/1000$ ; rất hiếm:  $< 1/10000$ .

#### Các xét nghiệm:

*Không thường*: tăng từ nhẹ đến trung bình nồng độ creatinin và ure huyết thanh.

*Rất hiếm*: giảm natri huyết

#### Rối loạn máu và hệ bạch huyết:

Các rối loạn này đều mất đi khi ngừng điều trị.

*Hiếm*: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

*Rất hiếm*: chứng mất bạch cầu hạt, thiếu máu tan huyết, bất sản tủy xương và giảm toàn thể huyết cầu

#### Rối loạn hệ thống thần kinh:

*Thường*: rối loạn vị giác.

#### Rối loạn mắt:

Các rối loạn thị giác thoáng qua có thể xảy ra lúc bắt đầu điều trị do giảm mức đường huyết.



**Rối loạn tiêu hóa:**

**Rất thường:** các rối loạn tiêu hóa như nôn, buồn nôn, tiêu chảy, đau bụng và chán ăn. Các tác dụng ngoại ý này xảy ra thường xuyên hơn trong giai đoạn bắt đầu điều trị và tự hồi phục trong hầu hết các trường hợp. Để ngăn ngừa, Glucovance được khuyến cáo dùng mỗi ngày 2 hoặc 3 lần. Sự tăng liều chậm cũng có thể cải thiện dung nạp ở đường tiêu hóa.

**Rối loạn da và mô dưới da:**

Có thể xảy ra tương tác chéo giữa sulphonamid và các dẫn xuất của nó.

**Hiếm:** các phản ứng trên da như ngứa, mẩn đỏ, ban sẩn.

**Rất hiếm:** viêm mạch dị ứng da hoặc nội tạng, ban đỏ đa hình, viêm da tróc mảnh, chứng nhạy với ánh sáng, mẩn đỏ tiến triển thành nặng.

**Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:**

Hạ đường huyết (xem mục **Thận trọng khi sử dụng**).

**Không thường:** các cơn rối loạn chuyển hóa porphyrin gan và loạn chuyển hóa porphyrin biểu hiện ở da

**Rất hiếm:** nhiễm acid lactic (xem mục **Thận trọng khi sử dụng**)

Giảm hấp thu vitamin B12 kèm theo sự giảm nồng độ trong huyết thanh khi dùng metformin lâu dài. Khuyến cáo xem xét đến nguyên nhân này nếu bệnh nhân bị thiếu máu hồng cầu khổng lồ.

Phản ứng tương tự disulfiram khi uống chung với rượu.

**Rối loạn gan mật:**

**Rất hiếm:** xét nghiệm chức năng gan bất thường hoặc viêm gan đôi khi phải ngưng điều trị.

**Thông báo cho bác sĩ hay dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.**

**QUÁ LIỀU**

Quá liều cũng có thể gây hạ đường huyết gấp đôi sự hiện diện của sulphonylurea (xem mục **Thận trọng khi sử dụng**).

Sử dụng quá liều hoặc sự tồn tại đồng thời những yếu tố nguy cơ có thể dẫn đến nhiễm acid lactic do sự hiện diện của metformin. Nhiễm acid lactic là trường hợp cấp cứu y khoa và phải được điều trị tại bệnh viện. Điều trị hữu hiệu nhất là lấy đi lactate và metformin bằng thẩm tách máu.

Sự thanh thải huyết tương của glibenclamid có thể kéo dài ở những bệnh nhân có bệnh về gan. Vì glibenclamid liên kết mạnh với protein, nó không bị loại trừ bằng thẩm tách.

**DƯỢC LỰC HỌC**

Nhóm dược lý: kết hợp giữa Biguanides và sulphonamid.

Mã ATC: A10BD02.

Metformin là một biguanide có tác dụng chống tăng đường huyết, làm giảm cả glucose huyết tương cơ bản và sau khi ăn. Metformin không kích thích sự tiết insulin và vì thế không gây hạ đường huyết.

Metformin có thể tác dụng qua 3 cơ chế:

- (1) Giảm sự tân tạo glucose ở gan bằng cách ức chế sự tân tạo glucose và sự hủy glycogen.
- (2) Ở cơ, gia tăng sự nhạy cảm của Insulin, gia tăng hấp thu và sử dụng glucose ở ngoại biên
- (3) Làm chậm hấp thu glucose ở ruột.

Metformin kích thích sự tổng hợp glycogen ở tế bào bằng cách tác động lên glycogen synthase. Metformin gia tăng khả năng vận chuyển của các loại vận chuyển glucose qua màng (GLUT).

Ở người, ngoài tác động trên đường huyết, metformin còn tác động có lợi cho sự chuyển hóa lipid. Điều này đã được chứng minh qua các nghiên cứu lâm sàng có nhóm chứng trung và dài hạn, ở các liều điều trị: metformin làm giảm mức cholesterol toàn phần, mức cholesterol tỉ trọng thấp (LDL cholesterol) và mức triglycerid. Cho đến nay, các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện với liệu pháp kết hợp giữa metformin và glibenclamid không cho thấy tác dụng có lợi này trên chuyển hóa lipid.

Glibenclamid là sulphonylurea thế hệ thứ 2 có thời gian bán thải trung bình; gây hạ đường huyết cấp bằng cách kích thích giải phóng insulin ở tuyến tụy, tác dụng này phụ thuộc vào sự hiện diện của tế bào beta chức năng ở đảo Langerhans.

Sự kích thích bài tiết insulin của glibenclamid nhằm đáp ứng với bữa ăn có tầm quan trọng lớn.

Việc sử dụng glibenclamid trong bệnh đái tháo đường gây ra sự gia tăng đáp ứng kích thích insulin sau bữa ăn. Sự gia tăng đáp ứng insulin sau bữa ăn và sự bài tiết C-peptide tồn tại sau khi điều trị ít nhất 6 tháng.

Metformin và glibenclamid có cơ chế và vị trí tác dụng khác nhau, nhưng tác dụng của chúng bổ sung cho nhau. Glibenclamid kích thích tuyến tụy bài tiết insulin, trong khi metformin làm giảm sự đề kháng của tế bào đối với insulin bằng cách tác động lên sự nhạy cảm insulin ngoại biên (cơ xương) và ở gan.

Kết quả thu được từ các thử nghiệm lâm sàng mù đôi, có nhóm chứng với các thuốc tham khảo trong điều trị đái tháo đường typ 2 không đáp ứng bằng đơn trị liệu với metformin hoặc glibenclamid kết hợp với chế độ ăn và tập thể dục, đã chứng tỏ rằng sự kết hợp có tác dụng hiệp lực trong việc điều hòa glucose.

**Bệnh nhi**

Nghiên cứu lâm sàng, mù đôi, có nhóm chứng trong 26 tuần thực hiện trên 167 bệnh nhi từ 9 đến 16 tuổi bị đái tháo đường typ 2 không đáp ứng với chế độ ăn và tập thể dục, có hoặc không có điều trị với thuốc điều trị đái tháo đường uống, dạng phối hợp cố định giữa 250 mg metformin hydrochlorid và 1,25 mg glibenclamid không cho hiệu quả hơn metformin hydrochlorid hoặc glibenclamid trong việc giảm HbA1c so với ban đầu. Vì thế, không nên sử dụng Glucovance cho bệnh nhi.

**DƯỢC ĐỘNG HỌC**

**Liên quan đến sự kết hợp**

Sinh khả dụng của metformin và glibenclamid dạng phối hợp tương tự khi dùng cùng lúc một viên glibenclamid và một viên metformin. Sinh khả dụng của metformin trong dạng phối hợp không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Sinh khả dụng của glibenclamid trong dạng phối hợp không bị ảnh hưởng bởi thức ăn nhưng tốc độ hấp thu của glibenclamid được gia tăng khi ăn.

**Liên quan đến metformin**

**Hấp thu**

Sau khi uống một liều metformin, nồng độ tối đa trong huyết tương (Cmax) đạt được sau 2,5 giờ (Tmax). Sinh khả dụng tuyệt đối của viên metformin 500 mg hoặc 850 mg khoảng 50-60% ở người khỏe mạnh. Sau khi uống thuốc, phần không hấp thu được tìm thấy trong phân là 20-30%. Sau khi uống thuốc, sự hấp thu của metformin là bảo hòa và không hoàn toàn. Người ta cho rằng dược động học của sự hấp thu metformin không tuyến tính. Ở những liều metformin thông thường và thời gian dùng thuốc đã định, nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 24 đến 48 giờ và thông thường ít hơn 1 µg/ml. Trong các thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng, nồng độ metformin trong huyết tương tối đa (Cmax) không vượt quá 5 µg/ml, ngay cả ở liều cao nhất.

**Phân bố**

Liên kết với protein huyết tương không đáng kể. Metformin phân chia vào hồng cầu. Nồng độ đỉnh trong máu thấp hơn trong huyết tương và xuất hiện với khoảng thời gian xấp xỉ nhau. Tế bào hồng cầu gắn như đại diện cho ngăn phân bố thứ cấp. Thể tích phân bố trung bình từ 63-276 l.

**Biến đổi sinh học**

Metformin được đào thải dưới dạng không đổi trong nước tiểu. Không có chất chuyển hóa nào được tìm thấy ở người.

**Đào thải**

Độ thanh thải ở thận của metformin là > 400 ml/phút, cho thấy rằng metformin được đào thải qua sự lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận. Sau khi uống thuốc, thời gian bán thải khá ngắn khoảng 6,5 giờ. Khi chức năng thận bị suy giảm, sự thanh thải ở thận giảm theo tỉ lệ của creatinin và vì thế thời gian bán thải kéo dài, dẫn đến gia tăng nồng độ metformin trong huyết tương.

**Liên quan đến glibenclamid**

**Hấp thu**

Glibenclamid được hấp thu đáng kể (> 95%) sau khi uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khoảng 4 giờ.

**Phân bố**

Glibenclamid liên kết mạnh với albumin huyết tương (99%), điều này có thể giải thích cho vài tương tác thuốc.

**Biến đổi sinh học**

Glibenclamid được chuyển hóa hoàn toàn ở gan thành 2 chất chuyển hóa. Suy tế bào gan làm giảm sự chuyển hóa của glibenclamid và làm chậm sự đào thải đáng kể.

**Đào thải**

Glibenclamid được bài tiết ở dạng chất chuyển hóa qua mật (60%) và nước tiểu (40%), sự đào thải hoàn toàn trong vòng 45 tới 72 giờ. Thời gian bán thải cuối từ 4 đến 11 giờ. Sự bài tiết của chất chuyển hóa ở mật gia tăng trong trường hợp suy thận, theo mức độ suy thận cho đến khi độ thanh thải của creatinin là 30 ml/phút. Vì vậy, sự đào thải glibenclamid không bị ảnh hưởng bởi suy thận miễn sao sự thanh thải creatinin vẫn còn giữ trên 30 ml/phút.

**Bệnh nhi**

Không có sự khác biệt về dược động học của glibenclamid và metformin giữa bệnh nhân trẻ em và người trưởng thành khỏe mạnh phù hợp về giới tính và cân nặng.

**BẢO QUẢN**

Nhiệt độ không quá 30°C

**ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM.**

**KHÔNG DÙNG CHO TRẺ EM.**

**HẠN DÙNG**

36 tháng kể từ ngày sản xuất

Không dùng thuốc quá hạn ghi trên nhãn.

**TIÊU CHUẨN**

Tiêu chuẩn cơ sở.

**SẢN XUẤT TẠI:**

Merck Santé s.a.s.

2 rue du Pressoir Vert, 45400 Semoy, Pháp.

**NGÀY CẬP NHẬT NỘI DUNG TỬ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC:** theo CCDS 5.0 ngày 06/07/2015 và CCDS 6.0 ngày 02/05/2016

