



Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

GLUPIRID 4

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén chứa:

Thành phần hoạt chất: Glimepiride 4 mg

Thành phần tá dược: Betadex, Polysorbate 80, Sodium starch glycolate, Microcrystalline cellulose 102, Yellow iron oxide, Magnesium stearate, Lactose monohydrate.

2. DẠNG BẢO CHẾ CỦA THUỐC

Viên nén.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén tròn màu vàng, hai mặt phẳng.

3. CHỈ ĐỊNH

Điều trị bệnh đái tháo đường tuýp 2, khi chế độ ăn kiêng, tập thể dục và giảm cân không đủ hiệu quả.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Cơ sở để điều trị thành công bệnh đái tháo đường là chế độ ăn uống hợp lý, hoạt động thể chất thường xuyên, cũng như kiểm tra định kỳ đường huyết và đường niệu. Thuốc điều trị đái tháo đường đường uống hoặc insulin không thể phát huy hết hiệu quả nếu bệnh nhân không tuân thủ chế độ ăn uống được khuyến nghị.

Liều dùng được xác định dựa trên kết quả xét nghiệm glucose trong máu và nước tiểu.

Liều khởi đầu là 1 mg glimepiride mỗi ngày. Nếu kiểm soát đường huyết tốt, liều này nên được duy trì trong quá trình điều trị.

Đối với các liều dùng khác nhau sẽ có các hàm lượng phù hợp có sẵn.

Nếu việc kiểm soát đường huyết không đạt yêu cầu, nên tăng liều, dựa trên mức độ kiểm soát đường huyết, theo cách tăng liều từng bước với khoảng cách giữa các lần tăng liều khoảng 1 đến 2 tuần, lên đến 2 mg, 3 mg hoặc 4 mg glimepiride mỗi ngày.

Liều dùng hơn 4 mg glimepiride mỗi ngày chỉ mang lại hiệu quả tốt hơn trong một số trường hợp ngoại lệ. Liều tối đa được khuyến cáo là 6 mg glimepiride mỗi ngày.

Ở những bệnh nhân không được kiểm soát đường huyết đầy đủ bằng liều tối đa hàng ngày của metformin, có thể bắt đầu điều trị đồng thời bằng glimepiride.

Trong khi duy trì liều metformin, glimepiride được khởi đầu với liều thấp, sau đó tăng dần tùy thuộc vào mức độ kiểm soát chuyển hóa mong muốn lên đến liều tối đa hàng ngày. Việc phối hợp điều trị nên được bắt đầu dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.



Gửi những bệnh nhân không được kiểm soát đường huyết đầy đủ với liều tối đa hàng ngày của glimepiride, có thể bắt đầu dùng insulin đồng thời nếu cần thiết. Trong khi duy trì liều glimepiride, insulin được khởi đầu ở liều thấp và tăng dần tùy thuộc vào mức độ kiểm soát chuyển hóa mong muốn. Việc phối hợp điều trị nên được bắt đầu dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Nếu bệnh nhân có phản ứng hạ đường huyết khi dùng 1 mg glimepiride mỗi ngày, điều này cho thấy họ có thể kiểm soát được đường huyết chỉ bằng chế độ ăn.

Trong quá trình điều trị, khi khả năng kiểm soát đường huyết được cải thiện do tăng độ nhạy insulin, nhu cầu về glimepiride có thể giảm. Do đó, để tránh hạ đường huyết, cần cân nhắc giảm liều hoặc ngừng điều trị kịp thời. Cũng có thể cần thay đổi liều nếu có thay đổi về cân nặng hoặc lối sống của bệnh nhân hoặc các yếu tố khác làm tăng nguy cơ hạ hoặc tăng đường huyết.

Chuyển từ các thuốc hạ đường huyết uống khác sang glimepiride

Nói chung, có thể chuyển từ các thuốc hạ đường huyết uống khác sang glimepiride. Khi chuyển sang glimepiride, cần lưu ý đến hàm lượng và thời gian bán thải của thuốc trước đó. Trong một số trường hợp, đặc biệt là thuốc điều trị đái tháo đường có thời gian bán thải dài (ví dụ chlorpropamide), nên áp dụng giai đoạn thải trừ thuốc trong vài ngày để giảm thiểu nguy cơ hạ đường huyết quá mức do tác dụng cộng hợp.

Liều khởi đầu khuyến cáo là 1 mg glimepiride mỗi ngày. Dựa trên đáp ứng của từng bệnh nhân, liều glimepiride có thể tăng dần theo từng bước, như đã chỉ định trước đó.

Chuyển từ insulin sang glimepiride

Trong một số trường hợp ngoại lệ, khi bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 đang được điều trị bằng insulin, có thể chỉ định chuyển sang glimepiride. Việc chuyển đổi này nên được thực hiện dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Liều dùng trên nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy thận hoặc suy gan

Xem mục Chống chỉ định.

Trẻ em

Không có dữ liệu nào về việc sử dụng glimepiride ở bệnh nhân dưới 8 tuổi.

Đối với trẻ em từ 8 đến 17 tuổi, dữ liệu về glimepiride dùng đơn trị còn hạn chế.

Dữ liệu hiện có về tính an toàn và hiệu quả ở trẻ em chưa đủ nên không khuyến khích sử dụng ở trẻ em.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Thông thường, chỉ cần một liều glimepiride mỗi ngày là đủ. Nên dùng thuốc ngay trước hoặc trong bữa sáng đầy đủ dưỡng chất hoặc nếu bệnh nhân không ăn sáng, nên dùng ngay trước hoặc trong bữa ăn chính đầu tiên trong ngày.

Nếu quên dùng một liều, không được uống bù bằng cách tăng liều tiếp theo.

Viên thuốc phải được nuốt nguyên với một ít nước, không được nhai.

Nên sử dụng viên thuốc có hàm lượng 1 mg, 2 mg, 3 mg hoặc 4 mg theo đúng liều được kê đơn, không tự ý bẻ, nghiền hoặc chia nhỏ viên thuốc. Trường hợp cần điều chỉnh liều, tham khảo ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ để lựa chọn dạng thuốc thích hợp.



3. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không dùng với glimepiride, các sulfonyleurea hoặc các sulfonamide khác hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Đái tháo đường phụ thuộc insulin (đái tháo đường typ 1).

Nhiễm toan ceton do đái tháo đường.

Hôn mê do đái tháo đường.

Suy thận nặng hoặc suy gan nặng (trong những trường hợp này, khuyến cáo dùng insulin).

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Glimepiride phải dùng ngay trước hoặc trong bữa ăn.

Việc ăn uống không đúng giờ hoặc bỏ bữa có thể dẫn đến hạ glucose huyết khi dùng glimepiride. Các triệu chứng có thể có của hạ glucose huyết gồm: Đau đầu, đói cồn cào, buồn nôn, nôn, mệt mỏi, buồn ngủ, rối loạn giấc ngủ, bồn chồn, hưng hăng, giảm tập trung, giảm sự tỉnh táo và tốc độ phản ứng, trầm cảm, lú lẫn, rối loạn ngôn ngữ và thị giác, mất ngôn ngữ, run rẩy, liệt nhẹ, rối loạn giác quan, chóng mặt, mất sức, mất khả năng tự kiểm soát, mê sảng, co giật do não, ngù gà và mất ý thức dẫn đến hôn mê, thờ ơ nông và nhịp tim chậm. Ngoài ra, có thể xảy ra các dấu hiệu của điều hòa ngược adrenergic như đổ mồ hôi, da lạnh, lo âu, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, đánh trống ngực, cơn đau thắt ngực, loạn nhịp tim.

Hình ảnh lâm sàng của cơn hạ glucose huyết nặng có thể giống như bị đột quỵ.

Các triệu chứng hầu như có thể được cải thiện ngay sau khi dùng carbohydrate (đường). Các chất làm ngọt nhân tạo không có hiệu quả.

Kinh nghiệm từ các sulfonyleurea khác cho thấy, mặc dù việc điều trị bước đầu thành công nhưng vẫn có thể bị hạ glucose huyết tái phát.

Hạ glucose huyết nặng hoặc kéo dài có thể tạm thời được kiểm soát bằng cách dùng đường, nhưng vẫn cần điều trị y tế ngay và đôi khi cần phải nhập viện.

Các yếu tố thuận lợi gây ra hạ glucose huyết bao gồm:

- Bệnh nhân không muốn hoặc không đủ khả năng hợp tác điều trị (thường gặp ở bệnh nhân cao tuổi).
- Dinh dưỡng kém, giờ ăn thất thường, bỏ bữa hoặc nhịn đói kéo dài.
- Thay đổi chế độ ăn kiêng.
- Không cân đối lượng carbohydrate với chế độ luyện tập.
- Uống nhiều rượu, đặc biệt khi kết hợp bỏ bữa.
- Suy giảm chức năng thận.
- Rối loạn chức năng gan nặng.
- Dùng quá liều glimepiride.
- Rối loạn nội tiết mất bù liên quan đến sự chuyển hóa carbohydrate hoặc cơ chế điều hòa ngược của hạ glucose huyết (như rối loạn chức năng tuyến giáp và trục trước tuyến yên hoặc suy vỏ thượng thận).
- Dùng phối hợp với một số thuốc khác.

Cần kiểm tra định kỳ nồng độ glucose trong máu và nước tiểu khi điều trị bằng glimepiride.

Ngoài ra cũng cần xác định tỷ lệ glycosylated haemoglobin (HbA1c).



Cần kiểm tra gan và công thức máu định kỳ (đặc biệt là bạch cầu và tiểu cầu) trong khi dùng glimepiride.

Trong một số trường hợp stress (như tai nạn, phẫu thuật cấp, sốt nhiễm khuẩn...) có thể tạm thời chuyển sang dùng insulin.

Chưa có kinh nghiệm về việc sử dụng glimepiride ở bệnh nhân suy gan nặng hoặc bệnh nhân đang thẩm tách máu. Bệnh nhân suy chức năng gan hoặc thận nặng nên chuyển sang dùng insulin.

Việc điều trị bằng các sulfonyleurea cho bệnh nhân bị thiếu G6PD có thể gây thiếu máu tan máu. Vì glimepiride thuộc nhóm này, nên thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân thiếu G6PD và nên xem xét thay thế bằng nhóm thuốc khác.

Thuốc có chứa lactose monohydrate, chính vì vậy với những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp với galactose, thiếu men tiêu hóa lactose (lapp lactase) hoặc mắc hội chứng rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

Thời kỳ mang thai

Nguy cơ liên quan đến đái tháo đường

Mức glucose huyết bất thường trong thời gian mang thai có thể làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh và tử vong chu sinh. Vì vậy, phải kiểm soát chặt chẽ nồng độ glucose huyết trong thai kỳ để tránh nguy cơ gây quái thai. Có thể cần dùng insulin trong một vài trường hợp nhất định. Những bệnh nhân dự định mang thai phải thông báo cho bác sĩ.

Nguy cơ liên quan đến glimepiride

Chưa có đủ dữ liệu về việc dùng glimepiride cho phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy có độc tính trên khả năng sinh sản liên quan đến tác dụng dược lý (giảm glucose huyết) của glimepiride.

Do vậy, không nên dùng glimepiride trong toàn bộ thời gian mang thai. Khi đang điều trị với glimepiride mà bệnh nhân muốn có thai hoặc phát hiện có thai, nên chuyển sang dùng insulin càng sớm càng tốt.

Thời kỳ cho con bú

Sự bài tiết thuốc vào sữa mẹ chưa được biết. Glimepiride có bài tiết vào sữa chuột. Vì các sulfonyleurea khác có bài tiết vào sữa mẹ và có nguy cơ gây hạ glucose huyết cho trẻ bú mẹ, không nên cho trẻ bú trong khi dùng glimepiride.

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

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc.

Khả năng tập trung và phản ứng của bệnh nhân có thể bị suy giảm do hạ glucose huyết hoặc tăng glucose huyết, ví dụ như giảm thị lực. Điều này có thể gây rủi ro trong những tình huống đặc biệt quan trọng (như khi lái xe hoặc vận hành máy móc).

Bệnh nhân nên thận trọng để tránh bị hạ glucose huyết trong khi lái xe. Điều này đặc biệt quan trọng khi bệnh nhân bị giảm hoặc không nhận thức được các triệu chứng cảnh báo của hạ glucose huyết hoặc thường xuyên bị hạ glucose huyết. Cần cân nhắc xem có nên lái xe hoặc vận hành máy móc trong những trường hợp này hay không.



9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Dùng đồng thời glimepiride với các thuốc khác có thể dẫn đến tăng hoặc giảm tác dụng của glimepiride. Vì vậy, khi dùng thêm một thuốc khác, cần có ý kiến của thầy thuốc. Glimepiride được chuyển hóa ở gan bởi cytochrom P450 (CYP2C9). Chuyển hóa của nó sẽ bị biến đổi trong trường hợp phối hợp với các chất cảm ứng CYP2C9 (ví dụ rifampicin) hoặc với các chất ức chế (ví dụ fluconazol). Không có chống chỉ định dùng phối hợp.

Các tương tác sau đây cần lưu ý:

Làm tăng tác dụng hạ glucose huyết và vì vậy có thể gây giảm nồng độ glucose huyết khi dùng đồng thời với một trong các thuốc sau:

- Phenylbutazon, azapropazon và oxyfenbutazon.
- Insulin và thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống như metformin.
- Các salicylat và p-aminosalicylic.
- Các steroid đồng hóa và hormon sinh dục nam.
- Chloramphenicol, các sulfonamid tác dụng kéo dài, nhóm tetracyclin, kháng sinh quinolon và clarithromycin.
- Các thuốc chống đông máu dẫn xuất coumarin.
- Fenfluramin.
- Disopyramid.
- Các fibrat.
- Các thuốc ức chế ACE.
- Fluoxetin, các thuốc ức chế MAO.
- Allopurinol, probenecid, sulfinpyrazon.
- Các thuốc ức chế giao cảm.
- Cyclophosphamid, trophosphamid và các iphosphamid.
- Miconazol, fluconazol.
- Pentoxifyllin (dùng thuốc tiêm liều cao).
- Tritoqualin.

Làm giảm tác dụng hạ glucose huyết và vì vậy có thể gây tăng nồng độ glucose huyết khi dùng đồng thời với một trong các thuốc sau:

- Các oestrogen và progestogen.
- Các thuốc lợi tiểu thải muối, các thuốc lợi tiểu thiazid.
- Các thuốc kích thích tuyến giáp, các glucocorticoid.
- Các dẫn xuất phenothiazin, clorpromazin.
- Adrenalin và các thuốc cường giao cảm.
- Acid nicotinic (liều cao) và các dẫn xuất của acid nicotinic.
- Các thuốc nhuận tràng (dùng kéo dài).
- Phenytoin, diazoxid.



Glucagon, các barbiturat và rifampicin.

Antozolamid.

Các thuốc chẹn thụ thể H_2 , thuốc chẹn beta, clonidin và reserpin có thể làm tăng hoặc giảm tác dụng hạ glucose huyết.

Dưới ảnh hưởng của các thuốc có tác dụng trên hệ giao cảm như thuốc chẹn beta, clonidin, guanethidin và reserpin, các dấu hiệu của điều hòa ngược adrenergic đối với hạ glucose huyết có thể bị giảm hoặc bị che lấp.

Colesevelam gắn với glimepiride và làm giảm hấp thu glimepiride qua đường tiêu hóa. Không ghi nhận tương tác khi dùng glimepiride cách ít nhất 4 giờ trước khi dùng colesevelam. Do đó, nên uống glimepiride ít nhất 4 giờ trước khi dùng colesevelam.

Uống rượu hoặc nghiện rượu có thể làm tăng cường hoặc làm suy yếu tác dụng hạ đường huyết của thuốc một cách khó đoán. Glimepiride có thể làm mạnh lên hoặc yếu đi tác dụng của các dẫn chất coumarin.

Tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tác dụng không mong muốn (ADR): Tần suất tác dụng không mong muốn ước tính được phân loại theo quy ước sau đây: Thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), chưa biết (không ước tính được từ dữ liệu sẵn có).

Rối loạn Máu và hệ bạch huyết:

Hiếm: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, mất bạch cầu hạt, giảm hồng cầu, thiếu máu huyết tán, thiếu máu toàn dòng, thông thường hồi phục khi ngưng thuốc.

Không rõ: Giảm tiểu cầu với số lượng tiểu cầu dưới $10.000/\mu l$ và xuất huyết giảm tiểu cầu.

Rối loạn miễn dịch:

Rất hiếm: Viêm mạch dị ứng, những phản ứng có thể nhẹ nhưng cũng có thể trở nên nặng hơn và đi kèm với khó thở, tụt huyết áp, đôi khi dẫn đến sốc.

Không rõ: Phản ứng dị ứng chéo với sulphonylurea, sulfonamides hoặc các chất liên quan khác có thể xảy ra.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Hiếm: Hạ đường huyết

Do hệ quả của tác động giảm đường huyết của glimepiride, hạ đường huyết có thể xảy ra và cũng có thể kéo dài.

Các triệu chứng có thể có của hạ đường huyết bao gồm như: đầu, đói cồn cào, buồn nôn, ói mửa, uể oải, buồn ngủ, rối loạn giấc ngủ, bồn chồn, ứa gầy gổ, kém tập trung, kích động và phản ứng, trầm cảm, lú lẫn, nói khó hoặc không nói được, rối loạn thị giác, run chân tay, dị cảm, rối loạn giác quan, choáng váng, không tự lực được, mất tự chủ, sáng, co giật, ngủ gà và mất tri giác dẫn đến hôn mê, thở nông, nhịp tim chậm. Ngoài ra, có thể có các dấu hiệu điều hòa nghịch giao cảm như vã mồ hôi, da lạnh và ẩm ướt, lo sợ, tim đập nhanh, tăng huyết áp, hồi hộp, đau thắt ngực, và loạn nhịp tim. Bệnh cảnh lâm sàng của cơn hạ đường huyết nặng có thể giống như đột quỵ. Triệu chứng hạ đường huyết hầu như luôn luôn mất dần khi chữa trị tình trạng hạ đường huyết.



Không rõ: Có thể giảm thị lực tạm thời, nhất là khi bắt đầu điều trị, do thay đổi nồng độ đường huyết.
Nguyên nhân là do giữ nước vì thể khức xạ thay đổi tạm thời, thay đổi này độc lập với mức đường huyết.

Đường tiêu hóa

Rất hiếm: Buồn nôn, ói mửa, cảm giác tức hoặc đầy bụng ở vùng thượng vị, đau bụng, và tiêu chảy.

Rối loạn gan - mật.

Rất hiếm: Rối loạn chức năng gan (kèm ứ mật và vàng da) và viêm gan, dẫn đến suy gan.

Không rõ: Nồng độ men gan có thể tăng.

Rối loạn da và mô dưới da:

Không rõ: Phản ứng do tăng mức độ nhạy cảm ở da như mẩn ngứa, mề đay hoặc phát ban và da tăng mẫn cảm với ánh nắng.

Các tác dụng không mong muốn khác: Giảm nồng độ natri trong huyết thanh.

Vì một số tác dụng không mong muốn (ví dụ hạ đường huyết nặng, thay đổi về máu, phản ứng dị ứng hoặc giả dị ứng nặng hoặc suy gan) trong một vài trường hợp trở nên nguy hiểm đến tính mạng, nên cần thiết báo ngay cho bác sĩ mỗi khi xảy ra các phản ứng đột ngột hoặc nặng, và không nên tiếp tục dùng thuốc mà không có sự hướng dẫn của bác sĩ.

Ngoài những tác dụng bất lợi của thuốc được nêu trên đây, những tai biến dưới đây đã được báo cáo với các sulfonylurea:

- Rối loạn chuyển hóa porphyrin biểu hiện muện trên da.
- Phản ứng rối loạn chuyển hóa porphyrin ở gan.
- Phản ứng giống disulfiram.
- Hội chứng phân tiết hormon kháng lợi niệu (ADH) không thích hợp.

Có gợi ý cho rằng những sulfonylurea này có thể làm tăng phản ứng ngoại biên của ADH và/hoặc tăng phóng thích ADH.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc 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 (ADR) Quốc gia.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng: Quá liều dẫn đến hiện tượng hạ glucose huyết (<60 mg/dl tương đương 3,3 mmol/lit) nhức đầu, người mệt lả, run rẩy, vã mồ hôi, da lạnh, lo lắng, nhịp tim nhanh, huyết áp giảm, hồi hộp, bứt rứt, tức ngực, loạn nhịp tim, đói cồn cào, buồn nôn, nôn, buồn ngủ, giảm tập trung, giảm linh hoạt, giảm phản ứng, rối loạn lời nói, rối loạn cảm giác, liệt nhẹ, chóng mặt, rối loạn thị giác, ngủ gà, trầm cảm, lú lẫn, mất tri giác dẫn đến hôn mê. Khi hôn mê, thở nông, nhịp tim chậm. Bệnh cảnh lâm sàng của cơn hạ glucose huyết nặng có thể giống như một cơn đột quỵ. Có thể tới 24 giờ sau khi uống, triệu chứng mới xuất hiện. Trong trường hợp khác, triệu chứng xuất hiện ngay sau khi dùng quá liều, kéo dài 12 - 72 giờ và có thể quay trở lại sau một đợt hồi phục ban đầu.



Xử trí: Triệu chứng hạ đường huyết nhẹ, không có triệu chứng mất nhận thức hoặc rối loạn thần kinh, điều trị ngay lập tức bằng glucose đường uống và điều chỉnh liều và/hoặc bữa ăn. Cần theo dõi chặt chẽ cho đến khi bác sĩ kết luận bệnh nhân đã qua giai đoạn nguy hiểm.

Điều trị chủ yếu bao gồm ngăn chặn sự hấp thu bằng cách gây nôn và sau đó uống nước lọc hoặc nước chanh với than hoạt tính (chất hấp phụ) và natri sulfat (thuốc nhuận tràng). Khi có các triệu chứng hạ đường huyết nặng kèm theo hôn mê, co giật, rối loạn thần kinh... cần nhập viện ngay lập tức. Nếu có hôn mê, cần tiêm tĩnh mạch nhanh dung dịch glucose đặc 50 %, sau đó truyền liên tục dung dịch glucose 10 % với tốc độ đủ để duy trì đường huyết > 100 mg/dl. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ trong vòng ít nhất 24 - 48 giờ bởi hạ đường huyết có thể quay trở lại sau những biểu hiện hồi phục.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị đái tháo đường, thuốc hạ glucose huyết không bao gồm insulin, nhóm sulfonylurea.

Mã ATC: A10BB12

Glimepiride là một thuốc chống đái tháo đường typ 2 (không phụ thuộc insulin) nhóm sulfonylurea. Tác dụng chủ yếu của glimepiride là kích thích tế bào beta tuyến tụy giải phóng insulin, vì vậy thuốc chỉ có tác dụng khi tụy còn hoạt động (còn khả năng giải phóng insulin).

Giải phóng insulin

Các sulfonylurea điều hòa bài tiết insulin bằng cách gây đóng các kênh kali nhạy cảm với ATP trên màng tế bào beta của đảo tụy. Việc đóng kênh kali thúc đẩy sự khử cực của tế bào beta và dẫn đến mở các kênh calci, làm tăng dòng calci vào trong tế bào. Điều này dẫn đến giải phóng insulin theo cơ chế xuất bào.

Glimepiride gắn kết với tỷ lệ cao vào protein màng tế bào beta, các protein này có liên quan đến kênh kali nhạy cảm với ATP nhưng ở vị trí gắn khác với các sulfonylurea thông thường.

Các tác dụng ngoài tụy

Các tác dụng ngoài tụy bao gồm cải thiện tính nhạy cảm của mô ngoại vi với insulin và làm giảm hấp thu insulin ở gan.

Quá trình hấp thu glucose từ máu vào mô cơ và mô mỡ ở ngoại biên xảy ra thông qua các protein vận chuyển đặc biệt nằm trên màng tế bào. Sự vận chuyển glucose vào trong các mô này là bước hạn chế tốc độ trong quá trình sử dụng glucose. Glimepiride tăng rất nhanh số lượng phân tử vận chuyển chủ động glucose trên màng bào tương của các tế bào cơ và mỡ, dẫn đến sự hấp thu glucose được kích thích.

Glimepiride làm tăng hoạt tính của phospholipase C đặc hiệu với glycosyl-phosphatidylinositol, yếu tố có thể có mối tương quan với quá trình tổng hợp lipid và glycogen do thuốc trên các tế bào mỡ và cơ được ly trích.

Glimepiride ức chế tân tạo glucose ở gan bằng cách làm tăng nồng độ nội bào của fructose-2,6-bisphosphat, một chất ức chế quá trình tân tạo glucose.

Tác dụng toàn thân

Ở người khỏe mạnh, liều tối thiểu có tác dụng khi dùng đường uống là khoảng 0,6 mg. Hiệu quả của glimepiride phụ thuộc liều và có thể lặp lại được. Trong đáp ứng sinh lý với hoạt động thể lực cấp, sự giảm bài tiết insulin vẫn duy trì khi sử dụng glimepiride.

Không ghi nhận sự khác biệt đáng kể về tác dụng của glimepiride khi thuốc được dùng trước 30 phút hoặc ngay trước bữa ăn. Ở bệnh nhân đái tháo đường, khả năng kiểm soát glucose huyết tốt trong 24 giờ có thể đạt được với liều 1 lần/ngày.



Mặc dù chất chuyển hóa hydroxy của glimepiride làm glucose huyết giảm nhẹ nhưng đáng kể trên người khỏe mạnh, tác động này chỉ chiếm một phần nhỏ trong tổng tác dụng của thuốc.

Điều trị kết hợp với metformin

Một nghiên cứu cho thấy việc kiểm soát glucose huyết được cải thiện khi dùng liều pháp kết hợp glimepiride so với sử dụng đơn thuần metformin ở bệnh nhân chưa được kiểm soát tốt với liều tối đa của metformin.

Điều trị kết hợp với insulin

Dữ liệu về liều pháp phối hợp với insulin còn hạn chế. Ở bệnh nhân chưa được kiểm soát tốt với liều tối đa của glimepiride, có thể bắt đầu điều trị đồng thời với insulin. Trong hai nghiên cứu, liều pháp phối hợp đã đạt sự cải thiện trong việc kiểm soát chuyển hóa tương tự như dùng insulin đơn thuần; tuy vậy, liều insulin trung bình thấp hơn được dùng trong liều pháp phối hợp.

Đối tượng đặc biệt

Trẻ em

Một thử nghiệm lâm sàng kéo dài 24 tuần, có đối chứng hoạt chất (glimepiride lên tới 8 mg/ngày hoặc metformin lên tới 2.000 mg/ngày) đã được thực hiện trên 285 trẻ em (8 - 17 tuổi) bị đái tháo đường typ 2.

Cả glimepiride và metformin đều làm giảm đáng kể giá trị HbA1c so với ban đầu (glimepiride -0,95 (sai số chuẩn 0,41); metformin -1,39 (sai số chuẩn 0,40)). Tuy nhiên, glimepiride không đạt được tiêu chuẩn không thua kém metformin về mức thay đổi trung bình của HbA1c So với ban đầu. Sự khác biệt giữa hai nhóm là 0,44 % với ưu thế nghiêng về nhóm metformin. Giới hạn trên (1,05) của khoảng tin cậy 95 % về sự khác biệt không thấp hơn 0,3 % ngưỡng không thua kém.

Trong quá trình điều trị bằng glimepiride, không có các vấn đề an toàn mới được ghi nhận trên trẻ em khi so với bệnh nhân người lớn bị đái tháo đường typ 2. Hiện chưa có thông tin về hiệu quả và tính an toàn dài hạn trên trẻ em.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sinh khả dụng của glimepiride sau khi uống là hoàn toàn. Thức ăn không ảnh hưởng tới sự hấp thu, nó chỉ làm giảm nhẹ tốc độ hấp thu. Nồng độ tối đa trong huyết thanh (C_{max}) đạt được trong vòng 2,5 giờ sau khi uống (trung bình 0,3 mcg/ml khi dùng đa liều 4 mg/ngày) và có mối quan hệ tuyến tính giữa liều dùng với cả hai giá trị C_{max} và AUC (diện tích dưới đường cong).

Phân bố

Glimepiride có thể tích phân bố rất thấp (khoảng 8,8 L), gần bằng với khoảng phân bố albumin, gắn kết cao với protein (> 99 %), và độ thanh thải thấp (khoảng 48 ml/phút).

Ở động vật, glimepiride được bài tiết qua sữa. Glimepiride có thể đi qua nhau thai. Đi qua hàng rào máu não với tỷ lệ thấp.

Chuyển hóa và thải trừ

Thời gian bán thải trung bình trong huyết thanh, chủ yếu liên quan đến nồng độ trong huyết thanh sau khi dùng đa liều, là khoảng 5 - 8 giờ. Sau khi dùng liều cao, thời gian bán thải kéo dài hơn một chút.

Sau khi dùng glimepiride liều đơn được đánh dấu phóng xạ, 58 % hoạt chất phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu, và 35 % trong phân. Không thấy có hoạt chất dưới dạng không đổi trong



được tiêu. Hai chất chuyển hóa có thể là từ chuyển hóa ở gan (enzym chính là CYP2C9) được tìm thấy cả trong nước tiểu và phân: Dẫn xuất hydroxy và dẫn xuất carboxy. Sau khi uống glimepiride, thời gian bán thải pha cuối của các chất chuyển hóa này lần lượt là 3 - 6 giờ và 5 - 6 giờ.

Sơ sánh dùng đơn liều và đa liều hàng ngày cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về đặc điểm dược động học và tính biến thiên giữa các cá thể là rất thấp. Không thấy sự tích lũy thuốc.

Đối tượng đặc biệt

Suy thận: Nghiên cứu nhãn mở, đơn liều thực hiện trên 15 bệnh nhân suy thận, glimepiride (3 mg) được kê toa cho 3 nhóm bệnh nhân có độ thanh thải creatinine trung bình (Cl_{cr}) khác nhau; (Nhóm I, $Cl_{cr} = 77,7$ mL/phút, $n = 5$), (Nhóm II, $Cl_{cr} = 27,4$ mL/phút, $n = 3$), (Nhóm III, $Cl_{cr} = 9,4$ mL/phút, $n = 7$). Glimepiride được dung nạp tốt ở cả 3 nhóm. Các kết quả thể hiện rằng mức glimepirid trong huyết thanh giảm khi chức năng thận giảm. Tuy nhiên, mức M1 và M2 trong huyết thanh (giá trị dưới đường cong AUC trung bình) tăng 2,3 và 8,6 lần từ Nhóm I đến Nhóm II. Thời gian bán hủy sau cùng ($t_{1/2}$) đối với glimepiride không thay đổi, trong khi các thời gian bán hủy đối với M1 và M2 tăng khi chức năng thận giảm. Bài tiết qua nước tiểu trung bình của M1 cộng M2 theo phần trăm liều, tuy nhiên, giảm (44,4 %, 21,9 %, và 9,3 % đối với Nhóm I đến III)

Kết quả từ nghiên cứu chỉnh liều nhiều liều thực hiện trên 16 bệnh nhân suy thận dùng các liều từ 1 - 8 mg mỗi ngày trong 3 tháng nhất quán với kết quả dùng đơn liều. Tất cả bệnh nhân có $Cl_{cr} < 22$ mL/phút, đường máu được kiểm soát đầy đủ với đơn liều, chỉ 1 mg mỗi ngày. Kết quả từ nghiên cứu này gợi ý liều khởi đầu 1 mg glimepiride có thể cho bệnh nhân đái tháo đường typ 2 kèm bệnh thận, và liều có thể điều chỉnh dựa vào mức đường huyết đói.

Không rõ là glimepiride có bị thẩm tách hay không.

Suy gan: tác động của suy gan trên sự thanh thải glimepirid chưa được kiểm tra tổng thể.

Trẻ em

Một nghiên cứu đánh giá về dược động học, tính an toàn và khả năng dung nạp của một liều duy nhất glimepiride 1 mg sau khi ăn, thực hiện trên 30 bệnh nhi đái tháo đường typ 2 (4 trẻ từ 10 - 12 tuổi và 26 trẻ từ 12 - 17 tuổi) cho thấy giá trị trung bình của $AUC_{(0-cuối)}$, nồng độ đỉnh (C_{max}) và thời gian bán thải ($t_{1/2}$) tương tự như khi quan sát trên người lớn.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 3 vỉ Alu/Alu $\times$ 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 5 vỉ Alu/Alu $\times$ 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 10 vỉ Alu/Alu $\times$ 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

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

Điều kiện bảo quản: Để ở nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30 °C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: DĐVN

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

Công ty TNHH MTV Dược phẩm LA TERRE FRANCE

Lô B3-1, góc đường D4-N1, khu công nghiệp Hựu Thạnh, Xã Hựu Thạnh, Huyện Đức Hòa, Tỉnh Long An, Việt Nam.