

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

GLYCOMET – GP2

Đề xa tâm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC

Thành phần hoạt chất:

Mỗi viên nén bao phim giải phóng kéo dài chứa: Metformin hydroclorid 500 mg, Glimepirid 2 mg.

Thành phần tá dược: acid stearic, shellac (refined bleached), povidon (K30), silica keo khan (aerosil 200), magnesi stearat, talc, povidon (K30 micronised), tinh bột natri glycolat, opadry clear 03K29121.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim giải phóng kéo dài

Viên nén bao phim, hai lớp, hình thuôn dài, hai mặt lõm, một lớp có màu trắng ngà, một lớp có màu vàng, nhẵn hai mặt.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị đái tháo đường type 2 kết hợp với chế độ ăn kiêng và luyện tập thể dục:

- Trong trường hợp điều trị đơn độc với glimepirid hoặc metformin không kiểm soát được đường huyết.
- Thay thế cho việc sử dụng phối hợp rời từng thành phần glimepirid và metformin.

LIỀU LƯỢNG, CÁCH DÙNG

Nên bắt đầu điều trị với liều thấp nhất có tác dụng và sau đó điều chỉnh liều tùy thuộc vào khả năng dung nạp và hiệu quả của thuốc theo từng bệnh nhân. Phải thường xuyên theo dõi nồng độ đường huyết của bệnh nhân để điều chỉnh liều cho phù hợp, không nên vượt quá liều khuyến cáo tối đa (2000 mg/ngày cho metformin và 8 mg/ngày cho glimepirid).

Liều tối đa hằng ngày không nên vượt quá 2 viên Glycomet – GP2, ngày hai lần.

Nếu bệnh nhân đang sử dụng phối hợp glimepirid và metformin ở dạng viên uống riêng biệt chuyển sang dùng Glycomet – GP2 thì liều dùng Glycomet – GP2 dựa trên liều glimepirid và metformin đang sử dụng.

Nên uống Glycomet – GP2 một hoặc hai lần mỗi ngày theo sự chỉ định của thầy thuốc, ngay trước hoặc trong bữa ăn. Nên uống nguyên viên thuốc với một cốc nước đầy, không được nghiền hoặc nhai viên thuốc.

Nếu quên uống thuốc, tiếp tục uống Glycomet – GP2 trong bữa ăn kế tiếp, không nên uống liều gấp đôi để bù vào liều đã quên.

Liều khuyến cáo:

Liều khởi đầu đối với bệnh nhân đang không sử dụng metformin là 500 mg, một lần/ngày, dùng đường uống. Nếu bệnh nhân không gặp phản ứng có hại đường tiêu hóa và cần phải tăng liều thì có thể dùng thêm 500mg sau mỗi khoảng thời gian điều trị từ 1 đến 2 tuần. Liều dùng của metformin cần được cân nhắc điều chỉnh trên từng bệnh nhân cụ thể dựa trên hiệu quả và độ dung nạp của bệnh nhân và không vượt quá liều tối đa được khuyến cáo là 2000mg/ngày.

Khuyến cáo và sử dụng thuốc trên bệnh nhân suy thận:

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

Chống chỉ định metformin trên bệnh nhân có eGFR dưới 30mL/phút/1,73m².

Không khuyến cáo khởi đầu điều trị với metformin ở bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng 30-45 mL/phút/1,73m².

Ở bệnh nhân đang sử dụng metformin và có eGFR giảm xuống dưới 45 mL/phút/1,73m², đánh giá nguy cơ – lợi ích khi tiếp tục điều trị.

Ngừng sử dụng metformin nếu bệnh nhân có eGFR giảm xuống dưới 30 mL/phút/1,73m² [xem mục Chống chỉ định, mục Cảnh báo và thận trọng]

Ngừng sử dụng metformin khi thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang có chứa iod.

Trên những bệnh nhân có chứa eGFR nằm trong khoảng 30 - 60 mL/phút/1,73m², trên những bệnh nhân có tiền sử bệnh lý về gan, nghiện rượu hoặc suy tim, hoặc trên những bệnh nhân sẽ sử dụng thuốc cản quang chứa iod qua đường động mạch, ngừng metformin trước hoặc tại thời điểm thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang có chứa iod. Đánh giá lại chỉ số eGFR sau khi chiếu chụp 48 giờ, sử dụng metformin nếu chức năng thận ổn định [xem mục Cảnh báo và thận trọng]

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với glimepirid, metformin hay với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Nhiễm toan chuyển hóa cấp tính hay mạn tính (thể ceton mất bù), hôn mê hay tiền hôn mê do đái tháo đường.

Suy thận nặng (eGFR dưới 30 mL/phút/1,73 m²) [xem mục Cảnh báo và thận trọng]

Suy gan, ngộ độc rượu cấp tính.

Suy tim sung huyết, trụy tim mạch, nhồi máu cơ tim cấp tính.

Phải tạm thời ngừng sử dụng Glycomet – GP2 ở người chụp X quang có tiêm chất cản quang chứa iod vì chất này có thể ảnh hưởng cấp tính đến chức năng thận (48 giờ trước và sau khi chụp X quang).

Bệnh hô hấp nặng giảm oxy máu. Bệnh phổi thiếu oxy mạn tính.

Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với Metformin

Bệnh nhân toan chuyển hóa cấp tính hoặc mạn tính, bao gồm cả nhiễm toan ceton do tiểu đường.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Metformin hydroclorid

Nhiễm toan acid lactic

Quá trình giám sát hậu mãi đã ghi nhận những ca nhiễm toan 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 toan 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, lơ mơ và đau bụng. Nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin được đặc trưng bằng nồng độ lactat tăng lên trong máu (>5 mmol/L), khoảng trống anion (không có bằng chứng của keto niệu hoặc keto máu), tăng tỷ lệ lactat/pyruvat và nồng độ metformin huyết tương nói chung tăng $> 5\mu\text{g/mL}$.

Yếu tố nguy cơ của nhiễm toan 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 chiếu chụp sử dụng thuốc cản quang, phẫu thuật và thực hiện các thủ thuật khác, tình trạng giảm oxy hít vào (ví dụ suy tim sung huyết cấp), uống nhiều rượu và suy gan.

Nếu nghi ngờ có nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin, nên ngừng sử dụng metformin, nhanh chóng đưa bệnh nhân đến bệnh viện và tiến hành các biện pháp xử trí. Ở những bệnh nhân đã điều trị với metformin, đã được chẩn đoán nhiễm toan acid lactic hoặc nghi ngờ có khả năng cao bị nhiễm toan acid lactic, khuyến cáo nhanh chóng lọc máu để điều chỉnh tình trạng nhiễm toan và loại bỏ phần metformin đã bị tích lũy (metformin hydroclorid có thể thẩm tách được với độ thanh thải 170 mL/phút trong điều kiện huyết động lực tốt). Lọc 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 toan 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 toan lactic liên quan đến metformin, những khuyến cáo nhằm giúp giảm thiểu nguy cơ và xử trí tình trạng nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin, cụ thể như sau:

Suy thận: Những ca nhiễm toan 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 toan 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 dùng và cách dùng, Dược lý lâm sàng]:

- Trước khi khởi đầu điều trị với metformin cần ước tính mức độ lọc cầu thận (eGFR) của bệnh nhân.
- Chống chỉ định metformin trên bệnh nhân có eGFR dưới 30 mL/phút/1,73 m² [xem mục Chống chỉ định]
- Không khuyến cáo khởi đầu điều trị với metformin ở bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng 30 – 45 mL/phút/1,73 m².
- Thu thập dữ liệu về eGFR ít nhất 1 lần/năm ở tất cả các bệnh nhân sử dụng metformin. Ở bệnh nhân có khả năng tăng nguy cơ suy thận (ví dụ như người cao tuổi), chức năng thận nên được đánh giá thường xuyên hơn.
- Ở bệnh nhân đang sử dụng metformin và có eGFR giảm xuống dưới 45 mL/phút/1,73 m², đánh giá nguy cơ – lợi ích của việc tiếp tục phác đồ.

Tương tác thuốc: Sử dụng đồng thời metformin với một số thuốc có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến metformin: bệnh nhân 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. Vì vậy, cần nhắc theo dõi bệnh nhân thường xuyên hơn.

Bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên: Nguy cơ nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin tăng lên theo tuổi của bệnh nhân bởi bệnh nhân cao tuổi có khả năng bị suy gan, suy thận, suy tim lớn hơn những bệnh nhân trẻ tuổi hơn. Cần đánh giá chức năng thận thường xuyên hơn đối với những bệnh nhân lớn tuổi.

Thực hiện các xét nghiệm chẩn đoán có sử dụng thuốc cản quang: Tiêm thuốc cản quang 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 toan acid lactic. Ngừng sử dụng metformin trước hoặc tại thời điểm thực hiện chiếu chụp có sử dụng thuốc cản quang có chứa iod ở những bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng 30-60 mL/phút/1,73 m², những bệnh nhân có tiền sử suy gan, nghiện rượu, suy tim hoặc những bệnh nhân sẽ sử dụng thuốc cản quang chứa iod theo đường động mạch. Đánh giá lại eGFR 48h sau khi chiếu chụp và sử dụng lại metformin nếu chức năng thận ổn định.

Phẫu thuật hoặc các thủ thuật khác: Sự lưu giữ thức ăn và dịch trong quá trình phẫu thuật hoặc thực hiện các thủ thuật khác có thể làm tăng nguy cơ giảm thể tích, tụt huyết áp và suy thận. Nên tạm thời ngừng sử dụng metformin khi bệnh nhân bị giới hạn lượng thức ăn và dịch nạp vào.

Tình trạng giảm oxy hít vào: Quá trình theo dõi hậu mãi đã ghi nhận một số ca nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin xảy ra trong bệnh cảnh suy tim sung huyết cấp (đặc biệt khi có kèm theo giảm tưới máu và giảm oxy huyết). Trụy tim 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 toan lactic và cũng có thể gây nitor huyết trước thận. Khi những biến cố này xảy ra, ngừng metformin.

Uống rượu: Rượu có khả năng ảnh hưởng đến tác động của metformin lên chuyển hóa lactat và từ đó có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin. Cảnh báo bệnh nhân không uống rượu khi sử dụng metformin.

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

Glimepirid

Để đạt được sự kiểm soát đường huyết tối ưu, một chế độ ăn đúng đắn, tập thể dục thường xuyên và đúng mức, và nếu cần nên giảm cân, cũng quan trọng như việc uống glimepirid đều đặn. Các dấu hiệu lâm sàng của tăng đường huyết là đi tiểu nhiều, khát nước nhiều, khô miệng và khô da.

Khi bắt đầu điều trị, bệnh nhân phải được báo trước về những tác dụng và nguy cơ của glimepirid và vai trò của việc kết hợp với biện pháp ăn kiêng và tập thể dục; ngoài ra phải nhấn mạnh đến tầm quan trọng của việc hợp tác thích đáng.

Trong những tuần đầu điều trị, nguy cơ hạ đường huyết có thể gia tăng và cần được theo dõi đặc biệt cẩn thận. Các yếu tố tạo thuận lợi cho hạ đường huyết bao gồm:

- Bệnh nhân thiếu thien chí hoặc thiếu khả năng hợp tác (thường gặp ở bệnh nhân cao tuổi).
- Kém dinh dưỡng, giờ ăn thất thường hoặc bỏ bữa.
- Mất cân bằng giữa vận động thể lực và dung nạp carbohydrate.
- Thay đổi chế độ ăn.
- Uống rượu, nhất là khi cùng lúc với bỏ ăn.
- Suy chức năng thận.
- Suy chức năng gan nặng.
- Dùng glimepiride quá liều.

- Một số rối loạn mất bù ở hệ nội tiết ảnh hưởng đến chuyển hóa carbohydrat hoặc hạ đường huyết do cơ chế điều hòa nghịch ví dụ như một số rối loạn chức năng tuyến giáp và suy tuyến tiền yên hoặc suy vỏ thượng thận.

- Đồng thời dùng chung với một số thuốc khác.

Phải báo cho bác sỹ biết về những yếu tố ấy và những cơn hạ đường huyết, vì chúng cần được theo dõi thật cẩn thận.

Nếu có những yếu tố nguy cơ hạ đường huyết nói trên, cần chỉnh liều glimepirid hoặc toàn bộ liệu pháp.

Điều này cũng được áp dụng mỗi khi bị ốm trong thời gian điều trị hoặc lối sống của bệnh nhân có sự thay đổi.

Các triệu chứng hạ đường huyết phản ánh sự điều hòa nghịch adrenergic của cơ thể có thể nhẹ hơn hoặc không xảy ra trong trường hợp hạ đường huyết diễn ra từ từ trên người già, và trên bệnh nhân có một số loại bệnh thần kinh (bệnh thần kinh thực vật) hoặc trên bệnh nhân đang điều trị với thuốc chẹn beta, clonidin, reserpin, guanethidin, hoặc các thuốc ức chế giao cảm khác.

Hạ đường huyết hầu như luôn luôn có thể được kiểm soát tức thời bằng cách dùng đường, dưới dạng glucose, đường viên hay nước ngọt có đường. Bệnh nhân nên luôn luôn mang theo ít nhất là 20g glucose để dùng vào mục đích này (thức ăn hoặc thức uống có vị ngọt nhân tạo-như các thực phẩm ăn kiêng không có tác dụng kiểm soát hạ đường huyết).

Bệnh nhân có thể phải cần đến sự trợ giúp của người khác để tránh biến chứng. Với các sulfonylurea khác, người ta đã biết rằng tuy các biện pháp đối phó ban đầu thành công nhưng hạ đường huyết có thể tái diễn. Do đó, cần tiếp tục theo dõi sát. Ngoài ra, hạ đường huyết nặng cần được bác sỹ điều trị tức khắc và theo dõi, và trong một số trường hợp cần nhập viện.

Khi được điều trị bởi một bác sỹ khác (ví dụ khi vào viện sau một tai nạn, đau ốm vào ngày nghỉ), bệnh nhân phải báo cho bác sỹ biết về tình trạng đái tháo đường của mình và điều trị đã dùng trước đó.

Trong khi điều trị với glimepirid, phải thường xuyên kiểm tra nồng độ glucose trong máu lúc đói và trong nước tiểu, cũng như kiểm tra tỉ lệ hemoglobin glycosylat-hóa, thông thường là mỗi 3-6 tháng để đánh giá chính xác hơn việc kiểm soát đường huyết lâu dài.

Sử dụng ở trẻ em: Sự hiệu quả và an toàn trên bệnh nhân trẻ em chưa được thiết lập.

Sự tỉnh táo và các phản ứng có thể bị suy giảm do hạ hoặc tăng đường huyết, đặc biệt khi bắt đầu hoặc sau khi thay đổi điều trị, hoặc khi glimepirid không được dùng đều đặn. Sự suy giảm này có thể, ảnh hưởng khả năng vận hành xe hoặc máy móc.

Bệnh nhân thiếu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase (G6PD) điều trị với sulfonylurea có thể dẫn đến thiếu máu tán huyết. Vì glimepirid thuộc nhóm sulfonylurea, cần cân trọng khi sử dụng cho bệnh nhân thiếu G6PD và nên xem xét thay nhóm thuốc không thuộc nhóm sulfonylurea.

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

Metformin hydroclorid

Phụ nữ có thai

Đái tháo đường không kiểm soát trong thai kỳ làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh và chết chu sinh.

Dữ liệu còn hạn chế trong việc sử dụng metformin ở phụ nữ có thai không cho thấy tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh. Nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác dụng có hại có thể ảnh hưởng đến thai kỳ, phôi hoặc sự phát triển của thai, quá trình sinh nở và phát triển sau khi sinh.

Khi bệnh nhân có kế hoạch có thai và trong suốt thai kỳ, khuyến cáo không dùng metformin để điều trị đái tháo đường mà nên sử dụng insulin để duy trì mức đường huyết ở gần mức bình thường nhất có thể để giảm nguy cơ dị tật cho thai.

Phụ nữ cho con bú

Metformin được đào thải vào sữa người. Không có tác dụng không mong muốn nào được ghi nhận ở trẻ bú sữa mẹ. Tuy nhiên, do thông tin còn giới hạn, không khuyến cáo sử dụng metformin khi người mẹ đang trong thời kỳ cho con bú. Quyết định ngừng cho con bú hay không tùy theo lợi ích của việc cho con bú và nguy cơ các tác dụng không mong muốn ảnh hưởng trên trẻ.

Glimepirid

Phụ nữ có thai

Để tránh nguy cơ tác hại cho em bé, không được dùng glimepirid trong khi có thai, cần thiết phải đổi sang dùng insulin. Những bệnh nhân có ý định muốn có thai nên báo cho bác sỹ điều trị biết, và đổi sang dùng insulin.

Phụ nữ cho con bú

Glimepirid trong sữa mẹ có thể gây tác hại cho trẻ bú mẹ. Do đó, phụ nữ nuôi con bằng sữa mẹ không được dùng glimepirid và cần đổi sang dùng insulin hoặc ngưng nuôi con bằng sữa mẹ.

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

Không có nghiên cứu về ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc đã được thực hiện.

Khả năng tập trung và phản ứng của bệnh nhân có thể bị suy giảm do hạ đường huyết hoặc tăng đường huyết.

Bệnh nhân nên được khuyến cáo có biện pháp phòng ngừa để tránh hạ đường huyết trong khi lái xe. Điều này đặc biệt quan trọng đối với những người đã giảm hoặc không nhận thức được các triệu chứng cảnh báo của hạ đường huyết hoặc có các đợt hạ đường huyết thường xuyên. Vì vậy nên được xem xét cho dù đó là khuyến khích để lái xe hoặc vận hành máy móc trong những trường hợp này.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Metformin hydroclorid

Không sử dụng metformin cùng với:

Alcohol

Ngộ độc alcohol cấp làm tăng nguy cơ nhiễm toan acid lactic trong ngộ độc alcohol cấp, đặc biệt trong trường hợp:

- Đói hoặc thiếu dinh dưỡng
- Suy gan

Tránh dùng alcohol và thuốc chứa alcohol.

Chất cản quang chứa iod

Tiêm tĩnh mạch chất cản quang chứa iod có thể dẫn tới suy thận, kết quả là tích lũy metformin và nguy cơ nhiễm toan acid lactic.

Phải ngừng metformin hydroclorid trước hoặc tại thời điểm xét nghiệm và không dùng lại cho đến 48 giờ sau đó và dùng lại sau khi chức năng thận đã được đánh giá lại và cho kết quả bình thường.

Thận trọng khi dùng metformin cùng với:

Thuốc có hoạt tính tăng đường huyết nội tại (như glucocorticoid (dùng toàn thân và tại chỗ) và chất kích thích thần kinh giao cảm). Cần theo dõi đường huyết thường xuyên hơn, đặc biệt khi bắt đầu điều trị. Nếu cần thiết, điều chỉnh liều metformin trong quá trình sử dụng phối hợp và lúc ngừng thuốc phối hợp.

Thuốc lợi tiểu, đặc biệt thuốc lợi tiểu quai: Có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan acid lactic do có khả năng làm suy giảm chức năng thận.

Glimepirid

Glimepirid được chuyển hóa bởi cytochrom P450 2C9 (CYP2C9). Cần lưu ý khi glimepirid được dùng đồng thời với các chất cảm ứng (ví dụ: rifampicin) hay chất ức chế (ví dụ: fluconazol) của CYP2C9.

Tăng cường tác dụng hạ đường huyết, và vì vậy trong một số trường hợp có thể xảy ra hạ đường huyết khi dùng một trong những thuốc sau đây: insulin và các loại thuốc uống chống đái tháo đường khác, thuốc ức chế men chuyển, allopurinol, các steroid đồng hóa và hormon sinh dục nam,

chloramphenicol, các dẫn chất coumarin, cyclophosphamid, diso-pyramid, fenfluramin, fenyramidol, fibrat, fluoxetin, guanethidin, ifosfamid, thuốc ức chế MAO, miconazol, acid para-aminosalicylic, pentoxifyllin (thuốc tiêm liều cao), phenylbutazon, azapropazon, oxyphenbutazon, probenecid, các quinolon, salicylat, sulfinpyrazon, sulfonamid, tetracyclin, tritoqualin, trofosfamid.

Giảm tác dụng hạ đường huyết, và vì vậy có thể xảy ra tăng nồng độ đường huyết khi dùng một trong những thuốc sau đây: acetazolamid, barbiturat, corticosteroid, diazoxid, thuốc lợi tiểu, epinephrin (adrenalin) và các thuốc cường giao cảm khác, glucagon, thuốc nhuận trường (sau khi dùng kéo dài), acid nicotinic (liều cao), estrogen và progestogen, phenothiazin, phenytoin, rifampicin, hormon tuyến giáp.

Thuốc đối kháng thụ thể H_2 , clonidin và reserpin có thể dẫn đến việc tăng cường hoặc giảm thấp tác dụng hạ đường huyết.

Thuốc chẹn beta làm giảm dung nạp glucose. Trên bệnh nhân đái tháo đường, việc này có thể gây khó khăn cho việc kiểm soát chuyển hóa. Ngoài ra, thuốc chẹn beta có thể làm tăng xu hướng hạ đường huyết (do suy giảm tác dụng điều hòa nghịch).

Dưới ảnh hưởng của các thuốc ức chế giao cảm như chẹn beta, clonidin, guanethidin và reserpin, các dấu hiệu điều hòa nghịch adrenergic đối với hạ đường huyết có thể giảm đi hoặc không xảy ra. Uống rượu hoặc nghiện rượu có thể làm tăng cường hoặc làm suy yếu tác động hạ đường huyết của glimepirid một cách khó dự đoán. Glimepirid có thể làm mạnh lên hoặc yếu đi các dẫn chất coumarin.

Thuốc gắn acid mật: Colesevelam gắn kết với glimepirid và làm giảm hấp thu glimepirid từ dạ dày ruột. Không quan sát thấy tương tác khi dùng glimepirid tối thiểu trước 4 giờ dùng colesevelam. Vì vậy glimepirid nên dùng trước 4 giờ dùng colesevelam.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Metformin hydroclorid

Dữ liệu hậu mãi và trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, tác dụng không mong muốn được báo cáo ở những bệnh nhân đã điều trị bằng viên nén phóng thích kéo dài metformin hydroclorid tương tự về loại và mức độ nghiêm trọng so với bệnh nhân đã được điều trị bằng viên nén phóng thích ngay bằng metformin hydroclorid.

Trong suốt quá trình điều trị, tác dụng không mong muốn phổ biến nhất là buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng và mất cảm giác ngon miệng, nhưng tự biến mất trong hầu hết các trường hợp.

Các tác dụng không mong muốn sau có thể xuất hiện khi dùng viên nén phóng thích kéo dài metformin hydroclorid.

Tần suất được định nghĩa như sau: rất phổ biến ($\geq 1/10$); phổ biến ($\geq 1/100$, $< 1/10$); không phổ biến ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); hiếm ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); rất hiếm ($< 1/10.000$).

Trong mỗi nhóm tần suất, tác dụng không mong muốn được liệt kê theo thứ tự giảm dần của mức độ trầm trọng.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Rất hiếm: nhiễm toan acid lactic; giảm hấp thu vitamin B12 với giảm nồng độ trong huyết thanh khi sử dụng metformin thời gian dài. Cần nhắc nguyên nhân này nếu bệnh nhân có dấu hiệu thiếu máu hồng cầu to.

Rối loạn hệ thần kinh

Phổ biến: rối loạn vị giác.

Rối loạn tiêu hóa

Rất phổ biến: rối loạn tiêu hóa như buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng và mất cảm giác ngon miệng. Những tác dụng không mong muốn này xuất hiện thường xuyên nhất lúc bắt đầu điều trị và tự mất trong hầu hết các trường hợp. Tăng liều chậm có thể cải thiện khả năng dung nạp đường tiêu hóa.

Rối loạn gan mật

Rất hiếm: bất thường xét nghiệm chức năng gan hoặc viêm gan được xử trí bằng cách ngừng metformin.

Rối loạn da và mô dưới da

Rất hiếm: phản ứng da như ban đỏ, ngứa, mề đay.

Glimepirid

Các tác dụng không mong muốn sau đây từ các nghiên cứu lâm sàng dựa trên kinh nghiệm với glimepirid và các sulfonyleurea khác, được liệt kê dưới đây theo phân loại các cơ quan và theo trình tự tần suất giảm dần (rất phổ biến ($\geq 1/10$); phổ biến ($\geq 1/100$, $< 1/10$); không phổ biến ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); hiếm ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); rất hiếm ($< 1/10.000$), không rõ (không thể ước tính dựa trên dữ liệu hiện tại).

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 tán huyết, thiếu máu toàn dòng, thông thường hồi phục khi ngưng thuốc.

Không rõ: giảm tiểu cầu với số lượng tiểu cầu dưới 10.000/ μ L và xuất huyết giảm tiểu cầu.

Rối loạn miễn dịch

Rất hiếm: viêm mạch dị ứng, những phản ứng ấy 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, sulfonamide 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 Amaryl, 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, ưa gây 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, thờ ơ, 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.

Rối loạn về mắt

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 thế khúc xạ thay đổi tạm thời, thay đổi này độc lập với mức đường huyết.

Rối loạn 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 nhạy cảm với ánh sáng.

Các tác dụng không mong muốn khác

Rất hiếm: giảm nồng độ natri trong huyết thanh.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Metformin hydroclorid

Không nhận thấy hạ đường huyết khi sử dụng metformin với liều lên đến 85g, mặc dù có xảy ra nhiễm toan acid lactic ở những trường hợp này. Quá liều nặng hoặc kèm theo các yếu tố nguy cơ của metformin có thể dẫn đến nhiễm toan acid lactic. Nhiễm toan acid lactic là một trường hợp cấp cứu y khoa phải được điều trị tại bệnh viện. Phương thức hiệu quả nhất để loại bỏ lactat và metformin là thẩm tách máu.

Glimepirid

Dấu hiệu và triệu chứng: Sau khi uống thuốc quá liều, triệu chứng hạ đường huyết có thể xảy ra, kéo dài từ 12 đến 72 giờ, và có thể xuất hiện trở lại sau khi hồi phục lần đầu. Triệu chứng có thể không xuất hiện cho đến 24 giờ sau khi dùng thuốc. Theo dõi bệnh nhân trong bệnh viện được khuyến cáo. Hạ đường huyết thường đi kèm với các triệu chứng thần kinh như không yên, run tay chân, rối loạn thị giác, mất ngủ, hôn mê hoặc co giật. Quá liều do ngẫu nhiên hoặc cố ý đều có thể gây hạ đường huyết trầm trọng và kéo dài có thể đe dọa đến tính mạng.

Xử trí: Trong trường hợp quá liều glimepirid, phải thông báo bác sĩ ngay. Khi có dấu hiệu đầu tiên của hạ đường huyết, bệnh nhân phải lập tức dùng đường, tốt hơn là glucose trừ khi bác sĩ đã bắt đầu chăm sóc.

Bởi vì hạ đường huyết và dấu hiệu lâm sàng có thể quay lại sau khi có vẻ đã hồi phục lâm sàng (ngay cả sau vài ngày) cần phải theo dõi y khoa sát và liên tục và nhập viện lại khi cần. Đặc biệt, khi quá liều đáng kể hoặc có phản ứng trầm trọng ví dụ: hôn mê hoặc các rối loạn thần kinh khác, cần phải điều trị cấp cứu và nhập viện ngay.

Nếu nghi ngờ hay chẩn đoán hôn mê do hạ đường huyết, truyền tĩnh mạch dung dịch glucose 20% (người lớn: 40 đến 100 mL). Thay vào đó có thể xem xét tiêm tĩnh mạch, dưới da hoặc tiêm bắp glucagon (người lớn: 0,5 đến 1 mg). Ở trẻ em, glucose phải được tính liều cẩn thận và theo dõi đường huyết chặt chẽ để giảm thiểu nguy cơ tăng đường huyết trầm trọng.

Điều trị triệu chứng (ví dụ chống động kinh) khi cần. Sau khi điều trị thay thế glucose xong thường cần phải truyền tĩnh mạch dung dịch glucose nồng độ thấp hơn để đảm bảo hạ đường huyết không tái diễn. Đường huyết của bệnh nhân cần phải được theo dõi ít nhất 24 giờ. Trong những trường hợp nặng với tiến trình hạ đường huyết kéo dài, hoặc nguy cơ hạ đường huyết quay trở lại, tiếp tục theo dõi đường huyết trong vài ngày nữa. Nếu uống phải những liều lớn glimepirid cần phải giải độc tố (ví dụ bằng cách rửa dạ dày, dùng than hoạt tính).

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Metformin hydroclorid

Metformin là một thuốc có tác dụng chống tăng đường huyết thuộc nhóm biguanid, làm giảm cả đường huyết cơ bản và đường huyết sau ăn. Metformin không kích thích tiết insulin và do đó không gây hạ đường huyết.

Metformin có thể tác dụng qua 3 cơ chế:

- (1) giảm sản xuất đường ở gan bằng cách ức chế sinh tổng hợp glucose và phân giải glycogen.
- (2) Tăng tính nhạy cảm với insulin ở cơ, cải thiện khả năng bắt giữ và sử dụng glucose ở ngoại biên.
- (3) Và trì hoãn sự hấp thu glucose ở ruột.

Metformin kích thích tổng hợp glycogen ở nội bào bằng cách tác động trên enzym glycogen synthase.

Metformin tăng khả năng vận chuyển của tất cả các loại protein vận chuyển glucose màng (membrane glucose transporters – GLUT).

Trong các nghiên cứu lâm sàng, tác dụng khác ngoài tác dụng chống tăng đường huyết của metformin là ổn định cân nặng và giảm cân vừa phải.

Ở người, viên nén phóng thích ngay metformin có tác dụng có lợi trên sự chuyển hóa lipid độc lập với tác dụng trên đường huyết. Điều này được thể hiện ở liệu điều trị trong các nghiên cứu lâm sàng thời gian trung bình hoặc thời gian dài, có kiểm soát: viên nén phóng thích ngay metformin giảm mức cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol và triglycerid. Tác dụng tương tự chưa được xác định với công thức phóng thích kéo dài, có thể do dùng vào buổi tối, và có thể làm tăng triglycerid.

Glimepirid

Glimepirid là thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống thuộc nhóm sulfonylurea giúp hạ nồng độ đường trong máu. Cơ chế tác động chính của glimepirid tỏ ra phụ thuộc vào sự kích thích phóng thích insulin ở tế bào beta tuyến tụy. Glimepirid tác động phối hợp với glucose bằng cách tế bào beta tăng nhạy cảm với kích thích glucose giúp kích thích tiết insulin theo nhịp điệu của bữa ăn. Thêm vào đó, tác động ngoài tụy (giảm sản xuất glucose ở gan, tăng nhạy cảm insulin ở mô ngoại vi, tăng sử dụng glucose) cũng có vai trò giới hạn trong tác động của glimepirid.

Ở bệnh nhân đái tháo đường không nhện đói, tác động hạ đường huyết của glimepirid đơn liều kéo dài liên tục trong 24 giờ. Bằng chứng từ các nghiên cứu trong ống nghiệm và trên động vật gợi ý rằng glimepirid tiết glucagon ít hơn glibenclamid điều này có thể làm tăng việc giảm mức glucose kéo dài mà không tăng mức insulin máu. Ý nghĩa lâm sàng của những phát hiện này chưa được làm rõ. Nghiên cứu lâm sàng dài hạn, ngẫu nhiên, kiểm soát với giả dược đã chứng minh rằng liệu pháp

điều trị Amaryl cải thiện đáp ứng insulin/C-peptid sau bữa ăn và kiểm soát đường huyết tổng thể mà không tạo ra một cách có ý nghĩa lâm sàng việc tăng mức insulin/C-peptid khi đói.

Hiệu lực của Amaryl không bị ảnh hưởng bởi tuổi, giới tính hoặc cân nặng. Liệu pháp điều trị Amaryl hiệu quả trong kiểm soát đường huyết mà không làm thay đổi có hại trên lipoprotein máu của bệnh nhân. Đáp ứng sinh lý với tình huống cấp (ví dụ giảm tiết insulin) vẫn xảy ra trong quá trình điều trị với glimepirid.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Metformin hydroclorid

Hấp thu

Sau khi uống viên nén phóng thích kéo dài, sự hấp thu metformin được tri hoãn đáng kể so với viên nén phóng thích ngay với T_{max} là 7 giờ (T_{max} của viên phóng thích ngay là 2,5 giờ).

Ở trạng thái ổn định, C_{max} and AUC không tăng tỷ lệ với liều tương tự với viên nén phóng thích ngay. AUC sau khi uống liều đơn 2000 mg metformin dạng phóng thích kéo dài tương tự với kết quả thu được khi dùng 1000 mg dạng phóng thích ngay 2 lần/ngày.

Độ khác biệt C_{max} và AUC của metformin phóng thích kéo dài ở từng đối tượng có thể so sánh với viên nén phóng thích ngay metformin

Khi viên nén phóng thích kéo dài được uống trong trạng thái đói, AUC giảm khoảng 30% (cả C_{max} và T_{max} không bị ảnh hưởng)

Sự hấp thu metformin trung bình từ viên nén phóng thích kéo dài hầu như không bị thay đổi bởi thành phần của bữa ăn.

Chưa có sự tích lũy liều nào được ghi nhận sau khi dùng liều lặp lại lên đến 2000 mg metformin dạng phóng thích kéo dài.

Sau khi uống liều đơn 1500 mg viên nén phóng thích kéo dài metformin hydroclorid 750 mg, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương đạt 1193 ng/ml với trung vị thời gian là 5 giờ (trong khoảng 4 giờ đến 12 giờ)

Viên nén phóng thích kéo dài metformin 750 mg tương đương sinh học với viên nén phóng thích kéo dài 500 mg ở liều 1500 mg liên quan tới C_{max} và AUC ở bệnh nhân lúc no và đói.

Sau khi uống liều đơn 1 viên phóng thích kéo dài metformin 1000 mg ở trạng thái no, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương đạt 1214 ng/ml với trung vị thời gian là 5 giờ (trong khoảng 4 đến 10 giờ)

Viên nén phóng thích kéo dài metformin 1000 mg tương đương sinh học với viên nén phóng thích kéo dài metformin hydroclorid 500 mg ở liều 1000 mg liên quan tới C_{max} và AUC ở bệnh nhân lúc no và đói.

Khi viên nén phóng thích kéo dài 1000 mg được uống khi no, AUC tăng lên khoảng 77% ($C_{\max}$ tăng khoảng 26% và $T_{\max}$ tăng nhẹ khoảng 1 giờ)

Phân bố

Gắn kết của thuốc với protein huyết tương không đáng kể. Metformin được chia vào hồng cầu. Nồng độ đỉnh trong máu thấp hơn so với trong huyết tương và xuất hiện với khoảng thời gian hầu như xấp xỉ nhau. Tế bào hồng cầu hầu như đại diện cho ngăn phân bố thứ cấp. Thể tích phân bố trung bình dao động trong khoảng 63 – 276 L.

Chuyển hóa

Metformin được đào thải ở dạng không đổi trong nước tiểu. Không có chất chuyển hóa nào được xác định ở người.

Thải trừ

Độ thanh thải qua thận của metformin là > 400 ml/phút, cho thấy metformin được đào thải bởi lọc cầu thận và tiết qua ống thận. Sau khi uống, thời gian bán thải pha cuối biểu kiến là khoảng 6,5 giờ. Khi chức năng thận bị suy, độ thanh thải thận bị giảm tỷ lệ với creatinin và do đó thời gian bán thải kéo dài, dẫn đến tăng nồng độ metformin trong huyết tương.

Dược động học ở một số đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận: Dữ liệu có sẵn ở bệnh nhân suy thận mức độ trung bình còn hạn chế và không có sự đánh giá đáng tin cậy về sinh khả dụng của metformin ở nhóm đối tượng này khi so sánh với nhóm bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Vì vậy việc điều chỉnh liều nên dựa trên đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp thuốc của bệnh nhân.

Glimepirid

Dược động học của glimepirid tương tự nhau ở bệnh nhân nam và nữ, ở người trẻ cũng như người lớn tuổi (>65 tuổi). Mức dao động trong mỗi cá thể rất ít.

Hấp thu: Sau khi uống, glimepirid được hấp thu hoàn toàn. Nồng độ cực đại trong huyết thanh ($C_{\max}$) đạt được sau khi uống khoảng 2,5 giờ. Có một sự tương quan tuyến tính giữa liều dùng với $C_{\max}$ và AUC (diện tích dưới đường cong thời gian/nồng độ). Ăn uống không ảnh hưởng có ý nghĩa đến tỉ lệ hấp thu và không kéo dài sự hấp thu của glimepirid.

Phân bố: Sau liều tiêm tĩnh mạch ở người thường, glimepirid có thể tích phân bố là 8,8 lít (113 mL/kg) và độ thanh thải toàn bộ cơ thể là 48 mL/phút. Gắn với protein nhiều hơn 99%.

Glimepirid có khả năng bị loại bỏ rất ít bởi lọc máu do gắn kết với protein cao.

Các nghiên cứu đa liều với glimepirid ở các bệnh nhân đái tháo đường chứng minh đường cong thời gian-nồng độ huyết tương tương tự như trong nghiên cứu đơn liều cho thấy không có sự tích tụ thuốc trong mô.

Chuyển hóa và thải trừ: Thời gian bán hủy của glimepirid ở trạng thái ổn định là 5 đến 8 giờ sau khi uống. Tuy nhiên, kết quả của nghiên cứu dược động học trên bệnh nhân đái tháo đường týp 2 cho thấy các liều cao hơn có thể liên quan đến thời gian bán hủy dài hơn.

Glimepirid được chuyển hóa hoàn toàn bằng cách biến đổi sinh học oxi hóa. Chất chuyển hóa chính là cyclohexyl hydroxy methyl derivative (M1) và carboxyl derivative (M2). Các nghiên cứu trong ống nghiệm chỉ ra rằng cytochrome P450 2C9 là men chủ yếu liên quan đến biến đổi sinh học của glimepirid thành M1. M1 được thấy có khoảng 40% tác động dược lý của glimepirid. Nó được đào thải qua nước tiểu và cũng bằng cách chuyển hóa thêm thành M2 thông qua một hoặc vài men cytosolic. M1 có thời gian bán hủy sau cùng khoảng 3-6 giờ sau khi uống. Sự hình thành của M1 theo đường thẳng đến liều glimepirid 16mg. Động học của M2 chưa hoàn toàn sáng tỏ do nồng độ trong huyết thanh thấp. Thời gian bán hủy sau cùng của nó là 5-6 giờ sau khi uống.

Sau khi uống glimepirid, 35% liều được đào thải trong phân và 58% liều trong nước tiểu.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

BẢO QUẢN: Bảo quản dưới 30°C. Tránh ánh sáng và ẩm.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

TIÊU CHUẨN: Tiêu chuẩn cơ sở.

Sản xuất bởi:

USV PRIVATE LIMITED

Khasra No. 1342/1/2, Hilltop Industrial Area, Jharmajri, Baddi, Dist. Solan, Himachal Pradesh-173205, Ấn Độ.

