



## TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*

# SOLFLUTIN

*Để xa tầm tay của trẻ em*

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*

### CÔNG THỨC

Thành phần hoạt chất: Glipizid ..... 2,5 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrate, Microcrystalline cellulose PH101, tinh bột mỳ, croscarmellose sodium, aerosil, acid stearic, Polyvinyl pyrrolidon K30.....vừa đủ 1 viên.

**DẠNG BẢO CHẾ:** Viên nén, hình tròn, màu trắng ngà, thành và cạnh viên lảnh lặn.

### CHỈ ĐỊNH

SOLFLUTIN được chỉ định cho bệnh nhân đái tháo đường không phụ thuộc insulin (Typ 2), khi tăng glucose huyết không kiểm soát được bằng điều chỉnh chế độ ăn và tập luyện.

### LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

#### Liều dùng

Không có chế độ liều cố định để điều trị bệnh tiểu đường bằng glipizide hoặc bất kỳ thuốc hạ đường huyết nào khác. Ngoài việc theo dõi glucose trong nước tiểu thường xuyên, glucose huyết của bệnh nhân cũng phải được theo dõi định kỳ để xác định liều tối thiểu có hiệu quả cho bệnh nhân; để phát hiện thất bại điều trị tiên phát, tức là hạ glucose máu không đủ ở liều thuốc tối đa được khuyến cáo; và để phát hiện thất bại điều trị thứ phát, tức là mất khả năng hạ glucose huyết sau một thời gian điều trị hiệu quả ban đầu. Nồng độ hemoglobin glycosyl hóa cũng có thể có giá trị trong việc theo dõi đáp ứng của bệnh nhân với liệu pháp. Có thể sử dụng glipizide ngắn hạn trong thời gian mất kiểm soát tạm thời ở những bệnh nhân thường được kiểm soát tốt bằng chế độ ăn kiêng. Nhìn chung, nên dùng glipizide khoảng 30 phút trước bữa ăn để đạt được hiệu quả giảm đường huyết sau ăn cao nhất.

| Liều lượng      | Khuyến cáo                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Liều khởi đầu   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Liều khởi đầu được khuyến cáo là 5 mg x 1 lần/ngày, (tương đương 2 viên) dùng trước bữa sáng.</li><li>• Bệnh nhân cao tuổi hoặc những người mắc bệnh gan có thể bắt đầu dùng liều 2,5 mg x 1 lần/ngày (tương đương 1 viên).</li></ul>                        |
| Điều chỉnh liều | <ul style="list-style-type: none"><li>• Liều lượng nên được điều chỉnh theo từng bước tăng từ 2,5 đến 5 mg/ngày, tùy theo đáp ứng đường huyết. Cần có ít nhất vài ngày giữa các đợt điều chỉnh liều. Nếu đáp ứng với liều duy nhất không như mong muốn, việc chia liều có thể có hiệu quả.</li></ul> |

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | <ul style="list-style-type: none"><li>• Liều uống tối đa 1 lần/ngày khuyến cáo là 15 mg (*). Nếu tổng liều hàng ngày trên 15 mg thường được chia làm nhiều lần và uống trước bữa ăn có đủ calo. Tổng liều tối đa hàng ngày là 40mg (*).</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Liều duy trì | <p>Một số bệnh nhân dùng theo chế độ mỗi ngày một lần có thể kiểm soát hiệu quả lượng đường huyết, trong khi những bệnh nhân khác cho thấy đáp ứng tốt hơn khi chia liều.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tổng liều hàng ngày trên 15 mg thường được chia làm nhiều lần. (*)</li><li>• Tổng liều hàng ngày trên 30 mg đã được dùng an toàn trên cơ sở chia liều 2 lần/ngày cho những bệnh nhân dùng dài hạn. (*)</li></ul> <p>Ở những bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân suy nhược hoặc suy dinh dưỡng và bệnh nhân suy giảm chức năng thận hoặc gan, liều ban đầu và liều duy trì nên thận trọng để tránh phản ứng hạ đường huyết (xem mục THẬN TRỌNG).</p> |

**- Bệnh nhân đang dùng Insulin:**

Cũng giống như các thuốc hạ đường huyết nhóm sulfonylurea khác, nhiều bệnh nhân tiểu đường không phụ thuộc insulin đang dùng insulin ổn định có thể thay thế bằng glipizide an toàn. Khi bệnh nhân chuyển từ insulin sang glipizide, cần cân nhắc các hướng dẫn chung sau:

+ Đối với bệnh nhân có nhu cầu insulin hàng ngày là 20 đơn vị hoặc ít hơn, có thể ngừng insulin và bắt đầu liệu pháp glipizide với liều lượng thông thường. Cần có ít nhất vài ngày giữa các đợt điều chỉnh liều glipizide.

+ Đối với những bệnh nhân có nhu cầu insulin hàng ngày lớn hơn 20 đơn vị, cần phải giảm liều insulin 50% và bắt đầu liệu pháp glipizide với liều lượng thông thường. Việc giảm liều insulin sau đó tùy thuộc vào đáp ứng của từng bệnh nhân.

Cần có ít nhất vài ngày giữa các đợt điều chỉnh liều glipizide.

Trong thời gian ngừng insulin, bệnh nhân nên xét nghiệm mẫu nước tiểu để tìm đường và ceton ít nhất ba lần mỗi ngày. Khuyến bệnh nhân nên liên hệ với bác sĩ kê đơn ngay lập tức nếu các xét nghiệm này có bất thường. Trong một số trường hợp, đặc biệt là khi bệnh nhân đã dùng hơn 40 đơn vị insulin mỗi ngày, bệnh nhân có thể nên cân nhắc nhập viện trong thời gian chuyển sang dùng glipizide.

**- Bệnh nhân đang dùng các thuốc hạ đường huyết dạng uống khác:**

Giống như các thuốc hạ đường huyết nhóm sulfonylurea khác, không cần thời gian chuyển tiếp khi bệnh nhân chuyển sang dùng glipizide. Bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận (1 đến 2 tuần) về tình trạng hạ đường huyết khi chuyển từ sulfonylurea có thời gian bán hủy dài hơn (ví dụ: chlorpropamide) sang glipizide do tác dụng của thuốc có thể chồng nhau.

Khi dùng đồng thời colesevelam với glipizide, nồng độ tối đa trong huyết tương và mức phơi nhiễm với glipizide sẽ giảm. Do đó, nên dùng glipizide ít nhất 4 giờ trước khi dùng colesevelam.

- Trẻ em:

Dữ liệu an toàn và hiệu quả ở trẻ em chưa được biết, không khuyến cáo sử dụng cho đối tượng này.

- Người cao tuổi:

Chưa có đủ dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát để xác định liều số lượng đối tượng từ 65 tuổi trở lên tham gia nghiên cứu về glipizide có đủ để đánh giá sự khác biệt về đáp ứng thuốc so với người trẻ tuổi hay không. Các kinh nghiệm lâm sàng khác cho thấy không có sự khác biệt về đáp ứng thuốc giữa người cao tuổi và người trẻ.

Nhìn chung, việc lựa chọn liều dùng cho bệnh nhân cao tuổi cần thận trọng, thường bắt đầu từ liều thấp nhất trong phạm vi liều khuyến cáo, phản ánh tần suất cao hơn của suy giảm chức năng gan, thận hoặc tim, cũng như các bệnh lý hoặc điều trị thuốc đồng thời khác.

*(\*) Có thể sử dụng dạng bào chế khác nếu hàm lượng Glipizid trong viên Solflutin không phù hợp với liều dùng*

### Cách dùng

- **SOLFLUTIN** chỉ dùng bằng đường uống. Uống 1 lần/ngày vào khoảng 30 phút trước bữa ăn sáng để giảm tối đa nồng độ glucose trong máu sau khi ăn. Trong trường hợp khi liều hằng ngày vượt quá 15mg, cần phải chia nhỏ liều và uống trước các bữa ăn có đủ calo.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Bệnh nhân mẫn cảm với glipizide hoặc bất kì thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân đái tháo đường typ I, nhiễm toan ceton do đái tháo đường, có hoặc không có hôn mê. Các trường hợp này bệnh nhân phải được điều trị bằng insulin.

### CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

#### CẢNH BÁO

#### CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VỀ TĂNG NGUY CƠ TỬ VONG DO TIM MẠCH:

Việc sử dụng thuốc hạ đường huyết dạng uống được báo cáo là có liên quan đến việc tăng tỷ lệ tử vong do tim mạch so với điều trị chỉ bằng chế độ ăn kiêng hoặc chế độ ăn kiêng kết hợp với insulin. Cảnh báo này dựa trên nghiên cứu do Chương trình Đái tháo đường Nhóm Đại học (UGDP) thực hiện, một thử nghiệm lâm sàng triển vọng dài hạn được thiết kế để đánh giá hiệu quả của thuốc hạ đường huyết trong việc ngăn ngừa hoặc làm chậm các biến chứng mạch máu ở những bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin. Nghiên cứu bao gồm 823 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào một trong bốn nhóm điều trị (Diabetes, 19, supp. 2:747-830, 1970).

UGDP đã ghi nhận những bệnh nhân được điều trị trong 5 đến 8 năm bằng chế độ ăn kiêng kết hợp với liều cố định tolbutamide (1,5 gam mỗi ngày) có tỷ lệ tử vong do tim mạch cao gấp khoảng 2½ lần so với những bệnh nhân chỉ được điều trị bằng chế độ ăn kiêng. Không thấy có sự gia tăng đáng kể tổng tỷ lệ tử vong, nhưng việc sử dụng tolbutamide đã bị ngừng dựa trên sự gia tăng tỷ lệ tử vong do tim mạch, do đó hạn chế cơ hội nghiên cứu sự gia tăng tỷ lệ tử vong nói chung. Bất chấp tranh cãi liên quan đến việc giải thích những kết quả này,

những phát hiện của nghiên cứu UGDP cung cấp cơ sở đầy đủ cho cảnh báo này. Bệnh nhân cần được thông báo về những rủi ro và lợi ích tiềm ẩn của glipizide và các liệu pháp điều trị thay thế. Mặc dù chỉ có một loại thuốc trong nhóm sulfonylurea (tolbutamide) được đưa vào nghiên cứu này, nhưng về mặt an toàn, cần cần nhắc thận trọng khi cảnh báo này cũng có thể áp dụng cho các thuốc hạ đường huyết đường uống khác trong nhóm, xét đến sự tương đồng chặt chẽ về cơ chế tác dụng và cấu trúc hóa học của chúng.

## **THẬN TRỌNG**

### *Chung*

#### *Phình mạch máu:*

Chưa có nghiên cứu lâm sàng nào đưa ra bằng chứng kết luận về việc glipizide hoặc bất kỳ loại thuốc chống đái tháo đường nào khác làm giảm nguy cơ phình mạch máu.

#### *Bệnh thận và gan:*

Quá trình chuyển hóa và thải trừ glipizide có thể chậm lại ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận và/hoặc gan. Nếu xảy ra hạ đường huyết ở những bệnh nhân này, thì thường bị kéo dài, nên theo dõi chặt chẽ bệnh nhân.

#### *Hạ đường huyết:*

Tất cả các thuốc sulfonylurea đều có khả năng gây hạ đường huyết trầm trọng. Việc lựa chọn liều lượng và hướng dẫn phù hợp cho bệnh nhân là rất quan trọng để tránh các cơn hạ đường huyết. Suy thận hoặc gan có thể làm tăng nồng độ glipizide trong máu và suy gan có thể làm giảm khả năng tạo glycogen, cả hai yếu tố này đều làm tăng nguy cơ gây hạ đường huyết trầm trọng. Người cao tuổi, bệnh nhân suy nhược hoặc suy dinh dưỡng và những người bị suy tuyến thượng thận hoặc tuyến yên đều rất nhạy cảm với các thuốc gây hạ đường huyết.

Hạ đường huyết rất khó nhận ra ở người cao tuổi, người đang dùng thuốc chẹn beta-adrenergic. Hạ đường huyết cũng có nhiều khả năng xảy ra ở người nạp không đủ calo, người lao động nặng và kéo dài, người uống rượu hoặc khi sử dụng nhiều hơn một loại thuốc gây hạ đường huyết.

#### *Mất kiểm soát đường huyết:*

Khi bệnh nhân tiểu đường có chế độ điều trị ổn định bị các stress như sốt, chấn thương, nhiễm trùng hoặc phẫu thuật thì tình trạng mất kiểm soát đường huyết có thể xảy ra. Khi đó cần phải ngừng ngay glipizide và thay bằng insulin. Hiệu quả của bất kỳ loại thuốc hạ đường huyết nào, bao gồm cả glipizide trong việc hạ đường huyết xuống mức mong muốn, đều bị giảm sau một thời gian điều trị, có thể do bệnh nặng lên hoặc do giảm đáp ứng với thuốc. Hiện tượng này được gọi là thất bại điều trị thứ phát, để phân biệt với thất bại điều trị tiên phát ở người bệnh mà thuốc không có tác dụng ngay từ đầu. Cần điều chỉnh liều lượng và tuân thủ chế độ ăn uống trước khi phân loại bệnh nhân là thất bại điều trị thứ phát.

#### *Thiếu máu tan huyết:*

Điều trị bệnh nhân thiếu hụt glucose 6-phosphate dehydrogenase (G6PD) bằng thuốc sulfonylurea có thể dẫn đến thiếu máu tan huyết. Vì glipizide thuộc nhóm thuốc sulfonylurea nên cần thận trọng ở bệnh nhân thiếu hụt G6PD và nên cân nhắc dùng thuốc thay thế không phải sulfonylurea. Trong các báo cáo sau khi đưa ra thị trường, tình trạng

thiếu máu tan huyết cũng đã được ghi nhận ở những bệnh nhân không biết mình bị thiếu hụt G6PD.

*Xét nghiệm:*

Cần theo dõi glucose trong máu và nước tiểu định kỳ. Đánh giá hemoglobin glycosyl hóa có thể hữu ích.

*Thông tin cho bệnh nhân:*

Cần thông báo cho bệnh nhân về những rủi ro và lợi ích tiềm ẩn khi dùng glipizide và các liệu pháp điều trị thay thế khác. Họ cũng cần được thông báo về tầm quan trọng của việc tuân thủ chế độ ăn uống, chương trình tập thể dục thường xuyên đã hướng dẫn và xét nghiệm đường huyết và /hoặc nước tiểu thường xuyên.

Cần giải thích cho bệnh nhân và các thành viên gia đình về những rủi ro do hạ đường huyết, triệu chứng và cách điều trị, và cả xu hướng phát triển, thất bại điều trị tiên phát và thứ phát.

*Thông tin tư vấn của bác sĩ cho bệnh nhân:*

Khi bắt đầu điều trị bệnh tiểu đường tuýp 2, chế độ ăn uống nên được nhấn mạnh như là liệu pháp điều trị chính. Hạn chế calo và giảm cân là điều cần thiết ở bệnh nhân tiểu đường béo phì. Chỉ riêng chế độ ăn uống hợp lý có thể đã có hiệu quả trong việc kiểm soát đường huyết và các triệu chứng tăng đường huyết. Tầm quan trọng của hoạt động thể chất thường xuyên cũng cần được nhấn mạnh và các yếu tố nguy cơ tim mạch khi bị tiểu đường nên được đưa ra và thực hiện các biện pháp khác phục khi có thể. Việc sử dụng glipizide hoặc các thuốc điều trị tiểu đường khác phải được cả bác sĩ và bệnh nhân coi như là một liệu pháp điều trị bổ sung cho chế độ ăn uống chứ không phải là liệu pháp điều trị thay thế hoặc là cách để tránh hạn chế chế độ ăn uống. Hơn nữa, việc mất kiểm soát lượng đường huyết khi ăn kiêng có thể chỉ là tạm thời, do đó chỉ cần dùng glipizide hoặc các thuốc điều trị tiểu đường khác trong thời gian ngắn. Việc duy trì hoặc ngừng dùng glipizide hoặc các thuốc điều trị tiểu đường khác phải dựa trên đánh giá lâm sàng và xét nghiệm thường xuyên.

*Thận trọng sử dụng đối với nhóm bệnh nhân đặc biệt:*

*Trẻ em:* Tính an toàn và hiệu quả ở trẻ em chưa được xác định.

*Người cao tuổi:* Chưa có đủ dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát để xác định liều số lượng đối tượng từ 65 tuổi trở lên tham gia nghiên cứu về glipizide có đủ để đánh giá sự khác biệt về đáp ứng thuốc so với người trẻ tuổi hay không. Các kinh nghiệm lâm sàng khác cho thấy không có sự khác biệt về đáp ứng thuốc giữa người cao tuổi và người trẻ.

*Thận trọng liên quan đến tá dược*

Sản phẩm này có chứa thành phần lactose. Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi đơn vị phân liều, về cơ bản được xem như 'không chứa natri'.

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

**Phụ nữ có thai**

Glipizide chống chỉ định trong thai kỳ.

Glipizide đã được chứng minh có độc tính nhẹ trên thai nhi trong các nghiên cứu sinh sản ở chuột ở mọi mức liều (5 đến 50 mg/kg). Độc tính đối với thai nhi này cũng được ghi nhận tương tự như với các sulfonilurea khác, chẳng hạn như tolbutamide và tolazamide. Tác dụng này xảy ra trong thời kỳ chuẩn bị sinh và được cho là có liên quan trực tiếp đến tác dụng dược lý (hạ đường huyết) của glipizide. Trong các nghiên cứu trên chuột và thỏ, không phát hiện thấy tác dụng gây quái thai. Không có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt nào ở phụ nữ mang thai. Chỉ nên sử dụng glipizide trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.

Các nghiên cứu gần đây cho rằng nồng độ đường huyết bất thường trong thai kỳ làm tăng tỷ lệ dị tật thai nhi bẩm sinh, nên nhiều chuyên gia khuyến khích nên sử dụng insulin trong thai kỳ để duy trì mức đường huyết càng gần mức bình thường càng tốt.

#### **Phụ nữ cho con bú**

Không có dữ liệu về việc glipizide có được bài tiết vào sữa mẹ hay không, tuy nhiên một số loại thuốc sulfonilurea được biết là có bài tiết vào sữa mẹ. Vì có khả năng hạ đường huyết ở trẻ bú mẹ, nên cần cân nhắc quyết định ngừng cho con bú hay ngừng thuốc, có tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ. Nếu mẹ ngừng thuốc và chế độ ăn uống không đủ để kiểm soát đường huyết, nên cân nhắc dùng liệu pháp insulin.

#### **Ảnh hưởng khác**

*Khả năng gây ung thư, đột biến gen và giảm khả năng sinh sản:* Một nghiên cứu kéo dài 20 tháng trên chuột cống và 18 tháng trên chuột nhắt với liều gấp 75 lần liều tối đa cho người không cho thấy bằng chứng về khả năng gây ung thư liên quan đến thuốc. Các xét nghiệm về khả năng gây đột biến gen trên vi khuẩn và in vivo đều cho kết quả âm tính. Các nghiên cứu trên chuột cống ở cả hai giới tính với liều gấp 75 lần liều cho người không cho thấy ảnh hưởng nào đến khả năng sinh sản.

*Các tác dụng không gây quái thai:* Tình trạng hạ đường huyết nặng kéo dài (từ 4 đến 10 ngày) đã được báo cáo ở trẻ sơ sinh có mẹ đang dùng thuốc sulfonilurea tại thời điểm sinh. Tình trạng này được báo cáo thường xuyên hơn khi sử dụng các hoạt chất có thời gian bán thải kéo dài. Nếu glipizide được sử dụng trong thai kỳ, nên ngừng sử dụng thuốc ít nhất một tháng trước ngày dự kiến sinh.

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

Ảnh hưởng của glipizide đối với khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc chưa được nghiên cứu; tuy nhiên, không có bằng chứng nào cho thấy glipizide có thể ảnh hưởng đến những khả năng này. Bệnh nhân nên chú ý đến các triệu chứng hạ đường huyết và cẩn thận khi lái xe và sử dụng máy móc, đặc biệt là khi không đạt được sự ổn định tối ưu, ví dụ như trong quá trình thay đổi thuốc khác hoặc trong khi sử dụng không thường xuyên.

#### **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC**

##### **TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC**

Tác dụng hạ đường huyết của sulfonilurea có thể được tăng cường bởi một số loại thuốc bao gồm thuốc chống viêm không steroid, một số azole và các loại thuốc khác liên kết nhiều

với protein, salicylate, sulfonamid, chloramphenicol, probenecid, coumarin, chất ức chế monoamine oxidase, quinolone và thuốc chẹn beta adrenergic. Khi dùng những loại thuốc này cho bệnh nhân đang dùng glipizide, cần theo dõi chặt chẽ tình trạng hạ đường huyết của bệnh nhân. Khi ngừng dùng những loại thuốc này cho bệnh nhân đang dùng glipizide, cần theo dõi chặt chẽ tình trạng mất kiểm soát đường huyết của bệnh nhân. Các nghiên cứu liên kết *invitro* với protein huyết thanh của người chỉ ra rằng glipizide liên kết khác với tolbutamide và không tương tác với salicylate hoặc dicumarol. Tuy nhiên, trên lâm sàng cần thận khi sử dụng glipizide với những loại thuốc này.

Một số loại thuốc có xu hướng gây tăng đường huyết và có thể dẫn đến mất kiểm soát. Các loại thuốc này bao gồm thiazide và các thuốc lợi tiểu khác, corticosteroid, phenothiazin, các sản phẩm tuyến giáp, estrogen, thuốc tránh thai đường uống, phenytoin, acid nicotinic, thuốc cường giao cảm, thuốc chẹn kênh canxi và isoniazid. Khi dùng các loại thuốc này cho bệnh nhân đang dùng glipizide, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ để phát hiện tình trạng mất kiểm soát đường huyết. Khi ngừng dùng các loại thuốc này cho bệnh nhân đang dùng glipizide, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ để phát hiện tình trạng hạ đường huyết.

Một tương tác tiềm ẩn giữa miconazole đường uống và các thuốc hạ đường huyết đường uống dẫn đến hạ đường huyết nghiêm trọng đã được báo cáo. Không rõ tương tác này có xảy ra với các chế phẩm miconazole tiêm tĩnh mạch, tại chỗ hay đặt âm đạo hay không. Tác dụng của việc dùng đồng thời fluconazole và glipizide đã được chứng minh trong một nghiên cứu chéo có đối chứng giả được ở những người tình nguyện bình thường. Tất cả các đối tượng đều dùng riêng glipizide và sau đó điều trị bằng 100 mg fluconazole dưới dạng liều uống duy nhất hàng ngày trong 7 ngày. Tỷ lệ phần trăm tăng trung bình của AUC glipizide sau khi dùng fluconazole là 56,9% (khoảng dao động: từ 35 đến 81).

Trong các nghiên cứu đánh giá tác dụng của colesevelam đối với dược động học của glipizide ở những người tình nguyện khỏe mạnh, người ta đã quan sát thấy  $AUC_{0-\infty}$  và  $C_{max}$  của glipizide giảm lần lượt là 12% và 13% khi dùng colesevelam đồng thời với glipizide. Khi dùng glipizide 4 giờ trước khi dùng colesevelam, không có thay đổi đáng kể nào về  $AUC_{0-\infty}$  hoặc  $C_{max}$  của glipizide, lần lượt là -4% và 0%. Do đó, nên dùng glipizide ít nhất 4 giờ trước khi dùng colesevelam để đảm bảo rằng colesevelam không làm giảm sự hấp thu của glipizide.

### **TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC**

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

### **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**

Trong các nghiên cứu có kiểm soát của Hoa Kỳ và các nước khác, tần suất các phản ứng có hại nghiêm trọng được báo cáo là rất thấp. Trong số 702 bệnh nhân sử dụng thuốc, có khoảng 11,8% ghi nhận gặp các tác dụng không mong muốn và chỉ có 1,5% phải ngừng sử dụng glipizide.

### **Hạ đường huyết:**

Xem phần THẬN TRỌNG và QUÁ LIỀU.

### **Tiêu hóa:**

Rối loạn tiêu hóa là phản ứng phổ biến nhất. Các ghi nhận về tiêu hóa được báo cáo với tỷ lệ mắc bệnh gần đúng như sau: buồn nôn và tiêu chảy: 1/70; táo bón và đau dạ dày: 1/100. Phần lớn các tác dụng không mong muốn này có liên quan đến liều dùng, thoáng qua và giảm khi giảm liều hoặc dùng thuốc.

Vàng da ứ mật hiếm khi xảy ra với sulfonylurea: nên ngừng dùng glipizide nếu điều này xảy ra.

### **Da:**

Các phản ứng dị ứng trên da bao gồm ban đỏ, phát ban dạng sởi hoặc dạng sẩn, nổi mề đay, ngứa và chàm đã được ghi nhận ở khoảng 1/70 bệnh nhân.

Những phản ứng này có thể thoáng qua và có thể mất đi mặc dù vẫn tiếp tục sử dụng glipizide; nếu phản ứng trên da vẫn tiếp diễn, nên ngừng thuốc. Rối loạn chuyển hóa porphyrin da muộn và nhạy cảm với ánh sáng đã được ghi nhận với sulfonylurea.

### **Huyết học:**

Giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu tan huyết (xem mục THẬN TRỌNG), thiếu máu bất sản và giảm toàn thể huyết cầu đã được ghi nhận với sulfonylurea.

### **Chuyển hóa:**

Rối loạn chuyển hóa Porphyria gan và phản ứng giống disulfiram đã được báo cáo với sulfonylurea. Ở chuột đã dùng glipizide, không gây tích tụ acetaldehyde sau khi dùng ethanol. Kinh nghiệm lâm sàng cho đến nay cho thấy glipizide có tỷ lệ phản ứng giống disulfiram rất thấp.

### **Phản ứng nội tiết:**

Các trường hợp hạ natri máu và hội chứng tiết hormone chống bài niệu không phù hợp (SIADH) đã được ghi nhận với loại glipizide và các thuốc sulfonylurea khác.

### **Khác:**

Chóng mặt, buồn ngủ và đau đầu đã được ghi nhận ở khoảng 1/50 bệnh nhân được điều trị bằng glipizide. Chúng thường là tạm thời và hiếm khi cần phải ngừng điều trị.

### **Xét nghiệm cận lâm sàng:**

Mẫu bất thường về xét nghiệm cận lâm sàng được ghi nhận với glipizide tương tự như đối với các sulfonylurea khác. Đôi khi ghi nhận tình trạng tăng nhẹ đến trung bình của SGOT, LDH, phosphatase kiềm, BUN và creatinine. Một trường hợp vàng da đã được báo cáo.

Mối liên quan giữa những bất thường này với glipizide vẫn chưa chắc chắn và chúng hiếm khi liên quan đến các triệu chứng lâm sàng.

### **Hậu mãi:**

Các tác dụng phụ sau đây đã được báo cáo trong quá trình giám sát sau khi đưa ra thị trường:

Gan mật: Các dạng tổn thương gan ứ mật và tế bào gan kèm theo vàng da đã được ghi nhận nhưng hiếm khi liên quan đến glipizide; ngừng dùng glipizide nếu xảy ra điều này.

**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.**

### **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

Chưa có trường hợp nào được ghi nhận quá liều với glipizide. Độc tính cấp đường uống cực kỳ thấp ở tất cả các loài được thử nghiệm ( $LD_{50} > 4g/kg$ )

Quá liều của sulfonylurea bao gồm cả glipizide có thể gây ra hạ đường huyết. Các triệu chứng hạ đường huyết nhẹ mà không mất ý thức hoặc thần kinh nên được điều trị tích cực bằng glucose đường uống và điều chỉnh liều lượng thuốc và /hoặc ăn. Cần theo dõi chặt chẽ cho đến khi bác sĩ chắc chắn rằng bệnh nhân đã thoát khỏi nguy hiểm. Triệu chứng hạ đường huyết nghiêm trọng gồm hôn mê, co giật hoặc suy yếu thần kinh khác xảy ra không thường xuyên, cần nhập viện ngay lập tức. Nếu chẩn đoán hoặc nghi ngờ hôn mê do hạ đường huyết, bệnh nhân nên được tiêm tĩnh mạch nhanh dung dịch glucose cô đặc (50%). Tiếp theo truyền liên tục dung dịch glucose loãng hơn (10%) với tốc độ sao cho duy trì đường huyết ở mức trên 100 mg/dL (5,55 mmol /L).

Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ trong tối thiểu 24 đến 48 giờ và tùy thuộc vào tình trạng của bệnh nhân. Độ thanh thải glipizide huyết tương có thể kéo dài ở những người bị bệnh gan. Do glipizide liên kết mạnh với protein, nên thăm phân máu không có tác dụng.

### **DƯỢC LỰC HỌC**

Mã ATC: A10BB07

Nhóm thuốc: Thuốc hạ đường huyết nhóm Sulfonylureas.

### **Cơ chế tác dụng:**

- Cơ chế hoạt động chính của glipizide ở động vật thí nghiệm là kích thích tiết insulin từ các tế bào beta của tuyến tụy và do đó phụ thuộc vào các tế bào beta hoạt động của tuyến tụy. Ở người, glipizide làm giảm nồng độ glucose huyết chủ yếu bằng kích thích các tế bào beta tuyến tụy tiết insulin nội sinh. Cơ chế mà glipizide làm giảm lượng đường trong máu trong quá trình dùng thuốc lâu dài vẫn chưa được xác định rõ ràng. Ở người, Glipizide kích thích tiết insulin để đáp ứng với bữa ăn chắc chắn có tầm quan trọng lớn. Nồng độ insulin lúc đói không tăng ngay cả khi dùng glipizide trong thời gian dài, nhưng đáp ứng insulin sau bữa ăn vẫn tiếp tục được tăng cường sau ít nhất 6 tháng điều trị. Đáp ứng hướng insulin với bữa ăn xảy ra trong vòng 30 phút sau khi uống glipizide ở bệnh nhân tiểu đường, nhưng nồng độ insulin tăng không kéo dài quá thời gian chuyển hóa của bữa ăn. Các tác dụng ngoài tụy về cơ bản đã góp phần vào tác dụng làm giảm glucose huyết của các thuốc sulfonylurea đường uống.
- Kiểm soát lượng đường trong máu vẫn tiếp tục ở một số bệnh nhân trong vòng 24 giờ sau khi dùng một liều glipizide, mặc dù nồng độ trong huyết tương đã giảm xuống còn một phần nhỏ so với nồng độ đỉnh vào thời điểm đó (xem mục Dược động học).
- Một số bệnh nhân không đáp ứng ngay từ đầu hoặc dần mất khả năng đáp ứng với thuốc sulfonylurea, bao gồm glipizide. Ngoài ra, glipizide có thể có hiệu quả ở một số bệnh nhân không đáp ứng hoặc đã ngừng đáp ứng với các sulfonylurea khác.



**Các tác dụng khác:**

- Người ta đã chứng minh rằng liệu pháp glipizide có hiệu quả trong việc kiểm soát đường huyết mà không gây ra những thay đổi bất lợi với lipid máu ở người đái tháo đường typ 2 (không phụ thuộc insulin).
- Trong một nghiên cứu chéo có đối chứng giả được ở những người tình nguyện bình thường, glipizide không có tác dụng chống bài niệu và trên thực tế, dẫn đến tăng nhẹ độ thanh thải nước tự do.

**DƯỢC ĐỘNG HỌC**

**Hấp thu:** Hấp thu glipizide ở người qua đường tiêu hóa là đồng đều, nhanh và hầu như hoàn toàn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được 1 đến 3 giờ sau khi uống 1 liều đơn. Ở người bình thường, thời gian bán thải trong khoảng từ 2 đến 4 giờ cả đường uống và tiêm tĩnh mạch. Các chuyển hóa và thải trừ tương đương khi dùng đường uống và đường tiêm, chứng tỏ chuyển hóa lần đầu không đáng kể. Glipizide không tích lũy trong huyết tương khi dùng liều nhắc lại. Tổng lượng hấp thu và phân hủy của thuốc không bị ảnh hưởng khi uống cùng thức ăn, nhưng thức ăn làm hấp thu chậm lại khoảng 40 phút, vì vậy, glipizide có hiệu quả hơn khi nếu uống trước bữa ăn khoảng 30 phút.

**Phân bố:** Liên kết với protein huyết tương cả đường uống và đường tiêm 1 giờ sau khi dùng thuốc là 98% đến 99%. Thể tích phân bố của glipizide sau khi tiêm tĩnh mạch là 11 lít. Ở chuột, không phát hiện thấy glipizide hay chất chuyển hóa nào trong não hoặc tủy sống của chuột đực hay cái, cũng như ở thai nhi của chuột cái. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu khác, một lượng rất nhỏ phóng xạ đã được phát hiện trong bào thai của chuột đực cho uống thuốc có gắn phóng xạ.

**Chuyển hóa:**

Glipizid bị chuyển hóa mạnh, chủ yếu ở gan. Các chất chuyển hóa chính là các sản phẩm hydroxyl hóa không hoạt động và liên hợp phân cực.

**Thải trừ:**

Các chất chuyển hóa được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Khoảng < 10% glipizide không đổi được tìm thấy trong nước tiểu.

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 3 vi, 5 vi hoặc 10 vi x 10 viên nén.

**HẠN DÙNG:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

*Không dùng quá thời hạn ghi trên bao bì.*

**BẢO QUẢN:** Nơi khô mát, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

**TIÊU CHUẨN:** TCCS.

**Cơ sở sản xuất:**

**CÔNG TY CỔ PHẦN LIÊN DOANH DƯỢC PHẨM ÉLOGE FRANCE VIỆT NAM**

**Số 04, đường Tú Mỡ, Khu phát triển - Khu công nghiệp Quế Võ,**

**phường Phương Liễu, thị xã Quế Võ, tỉnh Bắc Ninh**

**Điện thoại/Fax: 0222.3617888**