

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

 Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

VIÊN NÉN

PRECATAG 2 mg

“Để xa tầm tay trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

THÀNH PHẦN

Hoạt chất: Repaglinid 2 mg

Tá dược: Vừa đủ 1 viên.

(Microcrystallin cellulose, dicalci phosphat, tinh bột bắp, PVP K30, poloxamer 188, meglumin, glycerin, natri croscarmellose, magnesi stearat, oxyd sắt đỏ).

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén.

Mô tả sản phẩm: Viên nén tròn màu hồng.

CHỈ ĐỊNH

Repaglinid được chỉ định điều trị ở người lớn bị đái tháo đường tuýp 2 khi mà chế độ ăn kiêng, giảm cân và tập thể dục không còn kiểm soát được sự tăng đường huyết. Repaglinid có thể được chỉ định dùng phối hợp với metformin ở người lớn bị đái tháo đường tuýp 2 khi dùng đơn trị liệu metformin không kiểm soát được đường huyết.

Khởi đầu điều trị như là sự hỗ trợ cùng với chế độ ăn kiêng và tập thể dục để giảm lượng đường trong máu liên quan đến bữa ăn.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Repaglinid được uống trước mỗi bữa ăn và được điều chỉnh liều theo từng cá nhân để tối ưu hóa việc kiểm soát đường huyết. Ngoài việc bệnh nhân tự theo dõi lượng đường trong máu hay trong nước tiểu, bác sĩ cần phải kiểm tra định kỳ lượng đường huyết của bệnh nhân để xác định liều điều trị tối thiểu có hiệu quả. Nồng độ HbA1C (hemoglobin bị glycosyl hóa) cũng có ảnh hưởng trong việc theo dõi đáp ứng điều trị của bệnh nhân. Cần theo dõi định kỳ để phát hiện thuốc không có tác dụng hạ đường huyết ngay từ đầu khi đã dùng đến liều khuyến cáo tối đa (thất bại nguyên phát) và để phát hiện thuốc không còn hiệu quả làm hạ đường huyết sau khoảng thời gian điều trị ban đầu có hiệu quả (thất bại thứ phát).

Ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 được kiểm soát tốt chế độ ăn kiêng, có thể dùng repaglinid thời gian ngắn trong khoảng thời kỳ mất kiểm soát tạm thời lượng đường huyết.

Liều khởi đầu

Bác sĩ sẽ đưa ra liều dùng tùy theo nhu cầu của từng bệnh nhân.

Liều khởi đầu khuyến cáo là 0,5 mg. Sau 1 - 2 tuần nên điều chỉnh lại liều dùng (dựa trên đáp ứng của lượng đường huyết).

Nếu repaglinid được dùng để thay thế cho các thuốc điều trị đái tháo đường khác, liều khởi đầu khuyến cáo là 1 mg.

Liều duy trì

Khuyến cáo dùng 1 liều đơn tối đa 4 mg, uống trước các bữa ăn chính.

Tổng liều tối đa hàng ngày không nên vượt quá 16 mg.

Người cao tuổi: Không có nghiên cứu lâm sàng nào được thực hiện ở bệnh nhân > 75 tuổi.

Bệnh nhân suy thận

Repaglinid không bị ảnh hưởng ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng thận.

Trong một liều repaglinid có 8% được bài tiết qua thận và tổng độ thanh thải trong huyết tương của thuốc giảm ở bệnh nhân suy thận. Thận trọng khi điều chỉnh liều ở những bệnh nhân đái tháo đường kèm suy thận vì ở những bệnh nhân này có sự tăng nhạy cảm đối với insulin.

Bệnh nhân suy gan: Không có nghiên cứu được thực hiện trên bệnh nhân suy gan.

Bệnh nhân suy nhược hoặc suy dinh dưỡng: Thận trọng khi đưa ra liều khởi đầu, liều duy trì và cần thận khi điều chỉnh liều ở bệnh nhân bị suy nhược hoặc suy dinh dưỡng để tránh các phản ứng hạ đường huyết.

Bệnh nhân đang điều trị với các thuốc hạ đường huyết khác

Bệnh nhân có thể trực tiếp chuyển sang dùng repaglinid từ các thuốc hạ đường huyết khác. Tuy nhiên, không có mối quan hệ liều lượng chính xác giữa các thuốc hạ đường huyết khác với repaglinid. Liều khởi đầu tối đa của repaglinid được khuyến cáo ở những bệnh nhân này là 1 mg, uống trước các bữa ăn chính.

Repaglinid có thể dùng phối hợp với metformin khi mà đơn trị liệu với metformin không thể kiểm soát được lượng đường huyết. Trong trường hợp này, nên duy trì liều của metformin như cũ và dùng đồng thời với repaglinid. Liều khởi đầu của repaglinid lúc này là 0,5 mg, uống trước bữa ăn chính. Điều chỉnh liều dựa trên đáp ứng của lượng đường huyết giống như dùng đơn trị liệu.

Trẻ em: Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của repaglinid ở trẻ em dưới 18 tuổi. Không có dữ liệu nghiên cứu sẵn có.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Uống trước bữa ăn 15 phút nhưng thời gian dùng thuốc cũng có thay đổi từ uống ngay trước bữa ăn cho đến 30 phút trước bữa ăn (trước 2, 3 hoặc 4 bữa ăn/ngày). Với các bệnh nhân bỏ bữa ăn (hoặc thêm một bữa ăn) nên được hướng dẫn để bỏ qua (hoặc thêm) một liều trước bữa ăn đó.

Trong trường hợp dùng đồng thời với các thuốc khác, xin xem thêm nội dung mục “*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*” và “*Tương tác thuốc*” để đánh giá liều dùng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với repaglinid hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1, âm tính với C-peptid.

Bệnh nhân đái tháo đường bị nhiễm toan ceton, có hoặc không có hôn mê.

Rối loạn chức năng gan nặng.

Sử dụng đồng thời với gemfibrozil.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Cảnh báo chung

Chỉ nên dùng repaglinid khi kiểm soát đường huyết kém và các triệu chứng của bệnh đái tháo đường vẫn còn tồn tại mặc dù đã cố gắng ăn kiêng, tập thể dục hợp lý và giảm cân.

Khi bệnh nhân đã sử dụng ổn định với bất kỳ loại thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống nào cũng có thể xảy ra mất kiểm soát đường huyết nếu bệnh nhân gặp phải tình trạng bị căng thẳng như sốt, chấn thương, nhiễm trùng hoặc phẫu thuật. Lúc này cần ngừng dùng repaglinid và tạm thời điều trị bằng insulin.

Hạ đường huyết

Giống như các thuốc kích thích tiết insulin khác, repaglinid có thể gây hạ đường huyết.

Phối hợp với các thuốc kích thích tiết insulin

Tác dụng hạ đường huyết của các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống giảm theo thời gian ở nhiều bệnh nhân. Điều này có thể là do sự tiến triển nghiêm trọng của bệnh đái tháo đường hoặc do cơ thể bệnh nhân đã bị giảm đáp ứng thuốc. Đây được gọi là thất bại thứ phát, để phân biệt với thất bại nguyên phát khi mà thuốc không có tác dụng đối với bệnh nhân ngay từ đầu. Nên đánh giá việc điều chỉnh liều, sự tuân thủ chế độ ăn kiêng và luyện tập trước khi phân loại bệnh nhân thuộc vào nhóm thất bại thứ phát.

Repaglinid hoạt động thông qua vị trí liên kết đặc trưng và có tác dụng ngăn lên tế bào beta. Chưa có nghiên cứu lâm sàng nào được thực hiện về việc điều trị repaglinid trên bệnh nhân thất bại thứ phát khi dùng các thuốc kích thích tiết insulin. Các nghiên cứu lâm sàng của dạng kết hợp repaglinid với các thuốc kích thích tiết insulin khác chưa được thực hiện.

Phối hợp với insulin NPH (Neutral Protamin Hagedorn) hay thiazolidinedion

Đã thực hiện nghiên cứu thử nghiệm điều trị kết hợp repaglinid với insulin NPH hoặc thiazolidinedion. Tuy nhiên, vẫn có tồn tại những rủi ro, nguy cơ khi so sánh với các liệu pháp phối hợp khác.

Phối hợp với metformin

Điều trị phối hợp với metformin đi kèm với tăng nguy cơ hạ đường huyết.

Hội chứng mạch vành cấp

Việc sử dụng repaglinid có thể làm tăng tỷ lệ mắc hội chứng mạch vành cấp (như nhồi máu cơ tim).

Điều trị đồng thời

Thận trọng hoặc tránh dùng repaglinid ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc có ảnh hưởng đến sự chuyển hóa của repaglinid. Nếu bắt buộc phải điều trị đồng thời, cần theo dõi đường huyết cẩn thận và theo dõi lâm sàng chặt chẽ.

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

Phụ nữ có thai

Chưa có nghiên cứu về dùng repaglinid ở phụ nữ có thai. Tránh dùng repaglinid cho phụ nữ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Chưa có nghiên cứu về dùng repaglinid ở phụ nữ cho con bú. Tránh dùng repaglinid cho phụ nữ cho con bú.

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

Repaglinid không có ảnh hưởng trực tiếp đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc nhưng có thể gây hạ đường huyết.

Bệnh nhân nên thực hiện các biện pháp phòng ngừa để tránh tình trạng hạ đường huyết có thể xảy ra trong khi lái xe. Điều này đặc biệt quan trọng đối với những người giảm hoặc không nhận thức được các dấu hiệu cảnh báo hạ đường huyết hoặc có tình trạng hạ đường huyết thường xuyên. Nên cân nhắc sự phù hợp của việc lái xe trong những trường hợp này.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc

Một số thuốc được biết là có ảnh hưởng đến sự chuyển hóa của repaglinid. Do đó bác sĩ nên cân nhắc vì các tương tác có thể xảy ra.

Dữ liệu thử nghiệm *in vitro* cho thấy repaglinid được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C8 và CYP3A4. Dữ liệu lâm sàng ở người tình nguyện khỏe mạnh đã chứng minh CYP2C8 là

enzym quan trọng nhất liên quan đến quá trình chuyển hóa repaglinid, CYP3A4 chỉ đóng vai trò thứ yếu, nhưng sự đóng góp tương đối của CYP3A4 có thể được tăng lên nếu CYP2C8 bị ức chế. Do đó, quá trình chuyển hóa và thải trừ repaglinid có thể bị thay đổi bởi các loại thuốc tác động đến các enzym cytochrom P450 bằng cách ức chế hoặc gây cảm ứng. Cần hết sức thận trọng khi dùng đồng thời repaglinid với các thuốc gây ức chế cả 2 enzym CYP2C8 và CYP3A4.

Dựa trên dữ liệu thử nghiệm *in vitro*, repaglinid như là một cơ chất cho hoạt động của gan (anion hữu cơ vận chuyển protein OATP1B1). Các thuốc ức chế OATP1B1 cũng có khả năng làm tăng nồng độ của repaglinid trong huyết tương, như đã được thấy ở ciclosporin.

Các chất sau đây có thể làm tăng và/hoặc kéo dài tác dụng hạ đường huyết của repaglinid: Gemfibrozil, clarithromycin, itraconazol, ketoconazol, trimethoprim, ciclosporin, các thuốc điều trị đái tháo đường khác, thuốc ức chế monoamin oxidase (MAOI), thuốc chẹn beta không chọn lọc, thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE), salicylat, NSAIDs, octreotid, rượu và các steroid đồng hóa.

Dùng đồng thời **gemfibrozil** (600 mg x 2 lần/ngày), một chất ức chế CYP2C8, và repaglinid (liều duy nhất 0,25 mg) làm tăng 8,1 lần diện tích dưới đường cong (AUC) và 2,4 lần nồng độ tối đa (C_{max}) của repaglinid ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Thời gian bán thải ($T_{1/2}$) của thuốc kéo dài từ 1,3 giờ lên 3,7 giờ, dẫn đến làm kéo dài tác dụng hạ đường huyết của repaglinid và nồng độ repaglinid trong huyết tương tại 7 giờ đã tăng lên 28,6 lần do gemfibrozil. Chống chỉ định dùng đồng thời gemfibrozil và repaglinid.

Dùng đồng thời **trimethoprim** (160 mg x 2 lần/ngày), một chất ức chế CYP2C8 trung bình, và repaglinid (liều duy nhất 0,25 mg) làm tăng AUC, C_{max} và $T_{1/2}$ của repaglinid (tương ứng là 1,6 lần, 1,4 lần và 1,2 lần) mà không ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê tới lượng đường huyết. Repaglinid được ghi nhận là kém có hiệu quả về mặt dược lực học khi dùng dưới liều điều trị. Do dữ liệu về độ an toàn của kết hợp này chưa được thiết lập với liều cao hơn 0,25 mg repaglinid và 320 mg trimethoprim, nên tránh dùng đồng thời trimethoprim với repaglinid. Nếu cần phải dùng đồng thời, cần phải kiểm tra chặt chẽ lượng đường huyết và theo dõi biểu hiện lâm sàng.

Rifampicin, một chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 và CYP2C8, tác động như một tác nhân gây cảm ứng và ức chế quá trình chuyển hóa repaglinid. Bảy ngày trước điều trị bằng rifampicin (600 mg), tiếp theo điều trị kết hợp với repaglinid (liều duy nhất 4 mg) ở ngày thứ 7 ngày, kết quả cho thấy AUC của repaglinid giảm 50% (do tác dụng phối hợp sự cảm ứng và sự ức chế). Khi dùng repaglinid 24 giờ sau khi dùng liều rifampicin cuối cùng, đã quan sát thấy AUC của repaglinid giảm 80% (do tác dụng của sự cảm ứng). Vì vậy, việc sử dụng đồng thời rifampicin và repaglinid có thể dẫn đến cần phải điều chỉnh liều repaglinid dựa trên việc theo dõi cẩn thận nồng độ đường huyết ở tất cả giai đoạn từ khi bắt đầu điều trị bằng rifampicin, sau khi dùng cùng với repaglinid, ngưng điều trị và đến khoảng 2 tuần sau khi ngưng điều trị với rifampicin, lúc này rifampicin không còn tác dụng gây cảm ứng. Không thể loại trừ được các thuốc gây cảm ứng khác, ví dụ: phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, St John's wort, có thể có tác dụng tương tự.

Ảnh hưởng của **ketoconazol**, tiền chất của thuốc ức chế mạnh và cạnh tranh CYP3A4 lên dược động học của repaglinid ở những người khỏe mạnh. Dùng phối hợp với 200 mg ketoconazol với repaglinid một liều duy nhất 4 mg làm tăng AUC, C_{max} của repaglinid lên 1,2 lần với nồng độ glucose trong máu thay đổi ít hơn 8%.

Dùng phối hợp 100 mg **itraconazol**, một chất ức chế CYP3A4, cũng đã được nghiên cứu ở người tình nguyện khỏe mạnh và làm tăng AUC của repaglinid lên 1,4 lần. Không có ảnh hưởng đáng kể tới lượng đường huyết ở những người tình nguyện khỏe mạnh được quan sát thấy.

Trong một nghiên cứu tương tác ở người tình nguyện khỏe mạnh, dùng kết hợp 250 mg **clarithromycin**, một chất ức chế CYP3A4 mạnh, làm tăng nhẹ AUC của repaglinid 1,4 lần,

6103
TY
IN
AM
EN
CHI M

C_{max} 1,7 lần, tăng AUC trung bình của insulin trong huyết thanh lên 1,5 lần và C_{max} lên 1,6 lần. Cơ chế chính xác của tương tác này chưa rõ ràng.

Trong một nghiên cứu được tiến hành ở những người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời repaglinid (liều duy nhất 0,25 mg) với **ciclosporin** (liều lặp lại 100 mg) làm tăng AUC và C_{max} của repaglinid tương ứng khoảng 2,5 lần và 1,8 lần. Do chưa thiết lập nghiên cứu tương tác với liều repaglinid cao hơn 0,25 mg, tránh dùng kết hợp ciclosporin với repaglinid. Nếu phải dùng đồng thời, cần kiểm tra chặt chẽ lượng đường huyết và theo dõi biểu hiện lâm sàng.

Trong một nghiên cứu tương tác thuốc trên những người tình nguyện khỏe mạnh, dùng phối hợp deferasirox (liều 30 mg/kg/ngày, trong 4 ngày), một thuốc ức chế CYP2C8 và CYP3A4 và repaglinid (liều đơn 0,5 mg) làm tăng sự phơi nhiễm toàn thân của repaglinid (AUC) gấp 2,3 lần (90% CI [2,03-2,63]), tăng C_{max} gấp 1,6 lần (90% CI [1,42-1,84]) và giảm đáng kể nồng độ glucose trong máu. Vì chưa nghiên cứu sự tương tác giữa repaglinid ở liều cao hơn 0,5 mg nên tránh điều trị đồng thời deferasirox với repaglinid. Nếu cần thiết phải phối hợp điều trị, nên thực hiện theo dõi lâm sàng và đo đường huyết cẩn thận.

Trong một nghiên cứu được thực hiện ở những người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời **clopidogrel** (liều nạp 300 mg), một chất ức chế CYP2C8, làm tăng (AUC 0-∞) của repaglinid lên 5,1 lần và tiếp tục dùng (75 mg/ngày) làm tăng (AUC 0-∞) của repaglinid lên 3,9 lần. Đã quan sát thấy nồng độ đường huyết giảm đáng kể. Do dữ liệu an toàn khi dùng đồng thời chưa được thuyết lập, tránh sử dụng đồng thời clopidogrel và repaglinid. Nếu cần thiết phải sử dụng đồng thời, cần phải kiểm tra chặt chẽ lượng đường huyết và theo dõi biểu hiện lâm sàng.

Các thuốc chặn beta có thể che lấp các triệu chứng hạ đường huyết.

Dùng đồng thời repaglinid với các cơ chất khác của CYP3A4 như cimetidin, nifedipin, estrogen hoặc simvastatin không làm thay đổi đáng kể các thông số dược động học của repaglinid.

Repaglinid không có ảnh hưởng lâm sàng liên quan đến các đặc tính dược động học của digoxin, theophyllin hoặc warfarin ở trạng thái ổn định khi thử nghiệm trên những người tình nguyện khỏe mạnh. Do đó, không điều chỉnh liều đối với những loại thuốc này khi dùng đồng thời với repaglinid.

Các thuốc sau đây có thể làm giảm tác dụng hạ đường huyết của repaglinid: **Thuốc tránh thai đường uống, rifampicin, barbiturat, carbamazepin, thiazid, corticosteroid, danazol, hormon tuyến giáp và các thuốc cường giao cảm**. Khi các thuốc này được dùng hoặc ngừng dùng ở bệnh nhân đang điều trị với repaglinid, bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ những thay đổi trong kiểm soát đường huyết.

Khi repaglinid được dùng chung với các thuốc chủ yếu bài tiết qua mật, tương tự như repaglinid thì cần xem xét bất kỳ khả năng tương tác thuốc có thể xảy ra.

Trẻ em: Chưa có nghiên cứu tương tác nào được thực hiện ở trẻ em và thanh thiếu niên.

Tương kỵ: Không áp dụng.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)

Các tác dụng không mong muốn xảy ra thường xảy ra nhất là: Thay đổi nồng độ glucose trong máu, cụ thể là hạ đường huyết. Sự xuất hiện những tác dụng không mong muốn này phụ thuộc vào những yếu tố cá nhân như thói quen ăn kiêng, liều dùng, chế độ tập thể dục và trạng thái căng thẳng.

Các tác dụng không mong muốn sau đây được báo cáo với các tần suất tương ứng: *Rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1.000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10.000 ≤ ADR < 1/1.000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10.000) và không biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).*

Rối loạn hệ thống cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn hệ miễn dịch	<i>Rất hiếm gặp</i>	Phản ứng dị ứng*.
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	<i>Thường gặp</i>	Hạ đường huyết.
	<i>Không biết</i>	Hôn mê và mất ý thức do hạ đường huyết.
Rối loạn mắt	<i>Rất hiếm gặp</i>	Rối loạn khúc xạ*.
Rối loạn tim	<i>Hiếm gặp</i>	Bệnh tim mạch.
Rối loạn tiêu hóa	<i>Thường gặp</i>	Đau bụng, tiêu chảy.
	<i>Rất hiếm gặp</i>	Nôn ói, táo bón.
	<i>Không biết</i>	Buồn nôn.
Rối loạn gan mật	<i>Rất hiếm gặp</i>	Chức năng gan bất thường, tăng men gan.
Rối loạn da và mô dưới da	<i>Không biết</i>	Quá mẫn*.

Mô tả các tác dụng không mong muốn được chọn lọc:

** Phản ứng dị ứng*

Phản ứng quá mẫn toàn thân (ví dụ như phản ứng phản vệ) hoặc các phản ứng miễn dịch như viêm mạch.

** Rối loạn khúc xạ*

Thay đổi về lượng đường huyết được biết là nguyên nhân gây ra rối loạn thị giác tạm thời, đặc biệt là trong giai đoạn đầu điều trị với repaglinid. Trong các thử nghiệm lâm sàng, không có trường hợp rối loạn thị giác nào dẫn đến phải ngừng dùng repaglinid.

** Chức năng gan bất thường, tăng men gan*

Các trường hợp tăng men gan đã được báo cáo trong suốt quá trình điều trị bằng repaglinid. Hầu hết các trường hợp thường nhẹ và thoáng qua, rất ít bệnh nhân phải ngừng điều trị do tăng men gan. Trong số hiếm các trường hợp, có xảy ra rối loạn chức năng gan nghiêm trọng.

** Phản ứng quá mẫn*

Có thể xảy ra các phản ứng quá mẫn trên da như ban đỏ, ngứa, phát ban và nổi mào đay. Không có lý do để nghi ngờ xảy ra dị ứng chéo với các thuốc nhóm sulfonylure do giữa các thuốc này có cấu trúc hóa học khác nhau.

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

Quá liều

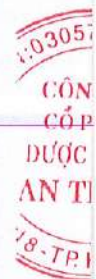
Repaglinid đã được dùng với liều tăng dần hàng tuần từ 4 - 20 mg, 4 lần/ngày trong khoảng thời gian 6 tuần. Không có bất kỳ lo ngại về tính an toàn nào. Do hạ đường huyết trong nghiên cứu này đã được ngăn chặn bằng cách tăng lượng calo ăn vào, quá liều có thể gây hạ đường huyết quá mức, tăng các triệu chứng hạ đường huyết (chóng mặt, đổ mồ hôi, run, đau đầu ...). Nếu xảy ra những triệu chứng này, nên dùng các chất thích hợp để điều chỉnh tình trạng hạ đường huyết (như carbohydrat uống). Trường hợp hạ đường huyết nặng hơn có kèm cơn động kinh, mất ý thức hoặc hôn mê nên dùng glucose qua đường tĩnh mạch.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc trị đái tháo đường, các thuốc giảm glucose huyết khác, trừ insulin.

Mã ATC: A10BX02



Cơ chế tác dụng

Repaglinid là một chất kích thích tiết insulin đường uống, tác dụng ngắn. Repaglinid làm giảm lượng đường huyết bằng cách kích thích tiết insulin từ tuyến tụy, một cơ chế phụ thuộc vào hoạt động của tế bào beta trong đảo tụy.

Khác với các chất kích thích tiết insulin khác, repaglinid làm đóng kênh kali phụ thuộc ATP ở màng tế bào beta thông qua một protein đích. Sự khử cực tế bào làm các kênh calci mở ra. Kết quả làm calci xâm nhập vào trong tế bào beta làm cho các tế bào beta tiết insulin.

Ảnh hưởng dược lực học

Ở những bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2, đáp ứng của insulin tới bữa ăn xảy ra trong vòng 30 phút sau khi uống một liều repaglinid. Vì thế tác dụng giảm nồng độ glucose trong máu được duy trì suốt bữa ăn. Mức insulin tăng cao không tồn tại kéo dài sau bữa ăn. Nồng độ repaglinid trong huyết tương giảm nhanh chóng và chỉ còn ở mức thấp sau 4 giờ.

An toàn và hiệu quả lâm sàng

Mức giảm đường huyết phụ thuộc vào liều dùng đã được chứng minh khi dùng repaglinid liều từ 0,5 - 4 mg ở những bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2.

Kết quả nghiên cứu lâm sàng cho thấy repaglinid được tối ưu hóa liều dùng có liên quan đến bữa ăn chính (liều dùng trước bữa ăn).

Thuốc thường được uống trong vòng 15 phút trước bữa ăn, nhưng thời gian có thể thay đổi từ ngay trước bữa ăn đến 30 phút trước bữa ăn.

Một nghiên cứu dịch tễ học đưa ra giả thuyết rằng nguy cơ của hội chứng mạch vành cấp tính ở bệnh nhân điều trị bằng repaglinid tăng so với bệnh nhân điều trị bằng sulfonylure.

Dược động học

Hấp thu

Repaglinid được hấp thu nhanh ở đường tiêu hóa, làm cho nồng độ thuốc trong huyết tương tăng nhanh. C_{max} đạt được trong vòng 1 giờ sau khi dùng. Sau khi đạt C_{max} , nồng độ repaglinid trong huyết tương giảm nhanh chóng.

Dược động học của repaglinid được đặc trưng bởi sinh khả dụng tuyệt đối đường uống trung bình là 63% (hệ số biến thiên là 11%).

Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về dược động học của repaglinid khi dùng thuốc trước 0 phút, 15 phút hoặc 30 phút trước bữa ăn hoặc ở trạng thái lúc đói.

Ở các thử nghiệm lâm sàng đã phát hiện có sự biến thiên lớn về nồng độ repaglinid trong huyết tương (xảy ra 60%) giữa từng bệnh nhân khác nhau. Sự biến thiên giữa từng bệnh nhân từ thấp đến trung bình là 35% vì vậy liều repaglinid nên được điều chỉnh theo đáp ứng lâm sàng để hiệu quả không bị ảnh hưởng bởi sự biến thiên nồng độ trên từng bệnh nhân.

Phân bố

Dược động học của repaglinid được đặc trưng bởi thể tích phân bố thấp, khoảng 30 lít (phù hợp với sự phân bố vào dịch nội bào) và liên kết mạnh với protein huyết tương ở người (trên 98%).

Thải trừ

Repaglinid được nhanh chóng thải trừ trong vòng 4 - 6 giờ từ máu. $T_{1/2}$ là khoảng 1 giờ.

Repaglinid hầu như được chuyển hóa hoàn toàn và không có chất chuyển hóa nào có hoạt tính liên quan tác dụng làm hạ đường huyết.

Các chất chuyển hóa của repaglinid được thải trừ chủ yếu qua mật. Một phần nhỏ (dưới 8%) của liều dùng sẽ đào thải qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa. Ít hơn 1% repaglinid được tìm thấy trong phân.

06103
TY
HÀ
PHẨM
HIÊN
IÒ CHỈ

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Tăng mức độ phơi nhiễm khi dùng repaglinid ở những bệnh nhân suy gan và người cao tuổi bị đái tháo đường tuýp 2. Sau khi uống liều 2 mg (bệnh nhân suy gan dùng 4 mg), AUC (độ lệch chuẩn SD) như sau: Ở người tình nguyện khỏe mạnh là 31,4 ng/ml.h trong 28,3 giờ, ở bệnh nhân suy gan là 304,9 ng/ml.h trong 228 giờ và ở người cao tuổi bị đái tháo đường tuýp 2 là 117,9 ng/ml.h trong 83,8 giờ.

Kết quả ở những bệnh nhân suy thận nặng (Cl_{cr} 20 - 39 ml/phút) sau khi dùng repaglinid với liều 2 mg/lần x 3 lần/ngày trong 5 ngày cho thấy AUC và $T_{1/2}$ tăng gấp 2 lần so với người có chức năng thận bình thường.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 2 vi, 3 vi, 5 vi, 10 vi x 10 viên.

Hộp 1 chai 30 viên, 60 viên, 100 viên.

BẢO QUẢN: Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: TCCS.

Sản xuất tại nhà máy

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM AN THIÊN

Lô C16, Đường Số 9, KCN Hiệp Phước, Huyện Nhà Bè, TP Hồ Chí Minh

TP. Hồ Chí Minh, ngày 27 tháng 07 năm 2022



Giám Đốc Nhà Máy *[Signature]*

ĐS. Nguyễn Hoàng Phương Thảo

