

Rx: On prescription only/ Thuốc kê đơn.

GMP - WHO

## Viên nén QUAFARYL 2 mg, 4 mg

1. Tên thuốc: **QUAFARYL 2 mg, 4 mg.**

2. Các khuyến cáo đặc biệt:

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ.

Đề xa tâm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ.

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

3. Thành phần, hàm lượng của thuốc: Mỗi viên nén Quafaryl 2 mg hoặc 4 mg chứa:

Thành phần dược chất: Glimepirid .....2 mg (Quafaryl 2 mg)

Glimepirid .....4 mg (Quafaryl 4 mg)

Thành phần tá dược: Lactose, avicel pH 101, DST, PVP K30, natri lauryl sulfat, magnesi stearat, green-S-lake (Quafaryl 2 mg), brilliant blue lake (Quafaryl 4 mg).

4. Dạng bào chế:

- Viên nén Quafaryl 2 mg: Viên nén màu xanh nhạt, một mặt có vạch ngang ở giữa bề đôi được, cạnh và thành viên lạnh lặn.

- Viên nén Quafaryl 4 mg: Viên nén màu xanh đậm, một mặt có vạch ngang ở giữa bề đôi được, cạnh và thành viên lạnh lặn.

5. Chỉ định:

Quafaryl được chỉ định cùng với chế độ ăn kiêng và tập thể dục để giảm đường huyết trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 ở người lớn mà việc ăn kiêng và tập thể dục đơn thuần không thể kiểm soát được tình trạng tăng đường huyết.

Quafaryl có thể sử dụng chung với metformin khi ăn kiêng, tập thể dục, và dùng Quafaryl hoặc metformin đơn thuần không kiểm soát được đường huyết một cách thỏa đáng.

Quafaryl còn được chỉ định sử dụng phối hợp với insulin để giảm đường huyết trên bệnh nhân không thể kiểm soát tình trạng tăng đường huyết khi ăn kiêng và tập thể dục kết hợp với việc uống thuốc giảm đường huyết. Sử dụng phối hợp glimepirid với insulin có thể làm tăng khả năng hạ đường huyết.

6. Cách dùng, liều dùng:

Trên nguyên tắc, liều dùng Quafaryl tùy thuộc vào nồng độ đường huyết mong muốn. Phải dùng liều glimepirid thấp nhất đủ để đạt được sự kiểm soát chuyên hóa mong muốn. Việc điều trị với Quafaryl phải được bác sĩ khởi trị và theo dõi. Quafaryl cần được uống đúng thời điểm trong ngày và đúng liều đã được kê đơn. Nếu lỡ quên uống thuốc, không được tùy tiện tăng liều dùng sau đó để bù lại.

Các biện pháp đối phó với những sơ suất như thế (đặc biệt là khi quên uống thuốc và bỏ bữa ăn) hoặc trường hợp không thể dùng liều thuốc đúng thời gian đã kê đơn, cần được bàn bạc thống nhất trước giữa bác sĩ và bệnh nhân. Bác sĩ cần được thông báo ngay nếu đã uống liều quá cao hoặc dùng thừa một liều.

Liều ban đầu và duy trì được xác định dựa trên kết quả kiểm tra glucose thường xuyên trong máu và nước tiểu. Việc theo dõi glucose trong máu và nước tiểu còn để phát hiện những trường hợp thất bại điều trị tiên phát hoặc thứ phát.

**Chỉnh liều:** Nếu cần có thể tăng liều. Khi tăng liều phải căn cứ vào việc theo dõi đường huyết đều đặn và nên tăng từ từ, tức cách khoảng 1-2 tuần, và thực hiện từng bước như sau: 2 mg - 3 mg - 4 mg - 6 mg và trong một số trường hợp hạn hữu là 8 mg. Liều dùng hàng ngày trên 6 mg chỉ hiệu quả hơn ở một số rất ít bệnh nhân.

**Phân phối liều dùng:** Thời điểm uống thuốc và phân phối liều dùng do bác sĩ quyết định, có tính đến lối sống hiện thời của bệnh nhân. Bình thường, mỗi ngày chỉ dùng 1 liều Quafaryl là đủ. Liều này cần được uống ngay trước bữa ăn sáng hoặc nếu không ăn sáng thì uống ngay trước bữa ăn chính đầu tiên trong ngày. Điều quan trọng là không được bỏ bữa ăn sau khi uống Quafaryl.

**Chỉnh liều thứ phát:** Khi việc kiểm soát đái tháo đường được cải thiện, sự nhạy cảm với insulin gia tăng; do đó nhu cầu glimepirid có thể giảm khi tiếp tục điều trị. Để tránh giảm đường huyết quá mức (hạ đường huyết), cần xem xét giảm liều hoặc ngưng dùng Quafaryl đúng lúc.

Cũng cần xem xét chỉnh liều mỗi khi cân nặng hoặc lối sống của bệnh nhân thay đổi, hoặc có các yếu tố khác làm tăng tính gây hạ đường huyết hoặc nồng độ đường huyết tăng quá cao (tăng đường huyết) (xem mục "Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc này").

**Thời gian điều trị:** Điều trị với Quafaryl thường là một điều trị lâu dài.

**Đổi từ thuốc đái tháo đường đường uống khác sang dùng Quafaryl:** Không có sự tương quan liều lượng chính xác giữa Quafaryl và các thuốc chống hạ đường huyết khác. Khi dùng Quafaryl để thay thế cho những thuốc đó, nên dùng liều khởi đầu thấp nhất, ngay cả những bệnh nhân đang dùng thuốc hạ đường huyết đường uống khác với liều tối đa. Khi tăng liều Quafaryl cần theo đúng những hướng dẫn trong phần "chỉnh liều". Nên xem xét hoạt lực và thời gian tác động của thuốc hạ đường huyết được dùng trước đó. Có thể cần tạm ngưng điều trị để tránh những hiệu ứng cộng lực có thể làm tăng nguy cơ hạ đường huyết.

**Sử dụng phối hợp với metformin:** Khi không thể kiểm soát nồng độ đường huyết một cách đầy đủ với liều tối đa hàng ngày của Quafaryl hoặc thuốc chống đái tháo đường chứa metformin dùng đơn độc, có thể dùng chung 2 thuốc này. Trong trường hợp đó, liều lượng thuốc đã dùng vẫn không thay đổi. Bắt đầu điều trị với thuốc thêm vào bằng liều thấp, tùy theo mức đường huyết mong muốn. Nên bắt đầu điều trị phối hợp dưới sự giám sát y khoa chặt chẽ.

**Sử dụng phối hợp với insulin:** Khi không thể kiểm soát đường huyết đầy đủ với liều Quafaryl tối đa hàng ngày, có thể đồng thời dùng chung với insulin. Trong trường hợp này, liều Quafaryl hiện dùng vẫn không thay đổi. Bắt đầu điều trị insulin với liều thấp, sau đó tăng dần từng bước tùy theo mức đường huyết mong muốn. Nên bắt đầu điều trị phối hợp dưới sự giám sát y khoa chặt chẽ.

Nên theo dõi hiệu quả lâu dài bằng cách đo nồng độ HbA<sub>1c</sub>, ví dụ mỗi 3 - 6 tháng một lần.

Có thể sử dụng Quafaryl ngắn hạn trong những giai đoạn mất kiểm soát tạm thời trên bệnh nhân được kiểm soát tốt với chế độ ăn kiêng và tập thể dục.

- Có ít thông tin hiện hành về sử dụng Quafaryl trên bệnh nhân suy thận. Bệnh nhân suy thận có thể nhạy cảm hơn với tác dụng hạ đường huyết của Quafaryl.

- Trường hợp suy gan, thận (glimepirid được đào thải ở thận, sau khi chuyển hóa ở gan), liều khởi đầu của thuốc phải đề dặt để tránh các phản ứng hạ đường huyết quá mức. Liều ban đầu chỉ dùng 1 mg/lần mỗi ngày. Liều có thể tăng lên nếu nồng độ đường huyết lúc đói vẫn cao. Với Cl<sub>cr</sub> < 22 ml/phút, thường chỉ dùng 1 mg/lần mỗi ngày, không cần phải tăng hơn. Với suy gan chưa được nghiên cứu.

Chưa thu thập được kinh nghiệm sử dụng Quafaryl trên bệnh nhân suy gan nặng và bệnh nhân được thẩm phân. Trên những bệnh nhân suy thận nặng hoặc suy gan nặng, nên đổi sang dùng insulin, nhất là để đạt được sự kiểm soát chuyển hóa tối ưu.

Viên nén Quafaryl nên uống không được nhai với một lượng nước vừa đủ (khoảng ½ ly).

## 7. Chống chỉ định:

Quafaryl không được sử dụng trong các trường hợp sau:

- Bệnh đái tháo đường lệ thuộc insulin (typ 1).
- Trên bệnh nhân dị ứng với glimepirid, với các sulfonylure khác, với các sulfamid khác hoặc bất cứ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Nhiễm khuẩn nặng, chấn thương nặng, phẫu thuật lớn.
- Hôn mê do đái tháo đường.
- Suy thận hoặc suy gan nặng.
- Tình trạng nhiễm toan keto do đái tháo đường.

Không dùng Quafaryl cho phụ nữ đái tháo đường typ 2 đang có thai vì có thể có hại cho thai nhi, phải chuyển sang dùng insulin cho bệnh nhân.

Để ngăn ngừa khả năng Quafaryl có thể qua sữa mẹ, không dùng Quafaryl cho phụ nữ đái tháo đường typ 2 đang cho con bú, phải chuyển sang dùng insulin nếu cần hoặc phải ngưng cho con bú.

Trong một số tình trạng stress hạn hữu (ví dụ chấn thương, phẫu thuật, nhiễm khuẩn kèm sốt), việc kiểm soát đường huyết có thể khó khăn hơn, và cần phải tạm thời đổi sang dùng insulin.

## 8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc này:

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

Khi bắt đầu điều trị, bệnh nhân phải được báo trước về những tác dụng, nguy cơ của Quafaryl 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 thiện chí (thường gặp ở bệnh nhân cao tuổi) hoặc thiếu khả năng hợp tác.
- Kém dinh dưỡng, giờ ăn thất thường hoặc bỏ bữa.

- Mất cân bằng giữa vận động thể lực và thu nạp carbohydrate.
  - Thay đổi chế độ ăn.
  - Uống rượu, nhất là khi cùng lúc với bỏ ăn.
  - Suy giảm chức năng gan.
  - Dùng Quafaryl quá liều.
  - Một số rối loạn mắt bù ở hệ nội tiết ảnh hưởng đến chuyển hóa carbohydrate 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).
  - Dùng đồng thời với một số thuốc khác (xem mục “tương tác, tương kỵ của thuốc”).
- Phải báo cáo cho bác sĩ biết những yếu tố nguy cơ 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 Quafaryl 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 (xem mục “tác dụng không mong muốn”) 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 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 có thể được kiểm soát tức thời bằng cách dùng đường, dưới dạng glucose, đường viên hay nước ngọt có đường. Bệnh nhân nên mang theo ít nhất là 20 g 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 giúp đỡ của người khác để tránh biến chứng. Với các sulfonylurea khác, người ta đã biết rằng các biện pháp đối phó ban đầu thành công nhưng hạ đường huyết có thể tái diễn. Do đó, cần tiếp tục theo dõi chặt chẽ. Ngoài ra, hạ đường huyết nặng cần được bác sĩ điều trị tức thời và theo dõi, trong một số trường hợp cần nhập viện.

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

Trong khi điều trị với Quafaryl, phải thường xuyên kiểm tra nồng độ glucose trong máu lúc đói và trong nước tiểu, kiểm soát tỷ lệ hemoglobin glucosylat-hóa, thông thường là 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 tinh 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 không dùng Quafaryl đều đặn. Sự suy giảm này có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành 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 thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân thiếu G6PD và nên xem xét thay nhóm thuốc không thuộc nhóm sulfonylurea.

- Trong thành phần tá dược có lactose nên cẩn thận trọng ở những bệnh nhân không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

#### 9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai và cho con bú:

- *Thời kỳ mang thai:* Để tránh nguy cơ tác hại cho thai nhi, không được dùng Quafaryl trong khi có thai, cần thiết phải đổi sang dùng insulin. Những bệnh nhân có ý định có thai nên báo cho bác sĩ điều trị biết và đổi sang dùng insulin.

- *Thời kỳ cho con bú:* Glimepirid vào được sữa mẹ và có thể gây tác hại cho trẻ bú mẹ. Do đó, phụ nữ cho con bú bằng sữa mẹ không được dùng Quafaryl và cần đổi sang dùng insulin hoặc ngưng nuôi con bằng sữa mẹ.

#### 10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Cần thận trọng sử dụng thuốc cho người lái xe và vận hành máy móc vì thuốc có thể gây giảm tinh táo và phản ứng do hạ đường huyết, đặc biệt là khi bắt đầu dùng Quafaryl, thay đổi liệu pháp điều trị hay khi dùng Quafaryl không đều đặn.

#### 11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Bệnh nhân dùng hoặc ngưng một số thuốc khác trong khi đang điều trị với Quafaryl có thể có những thay đổi trong tác dụng kiểm soát đường huyết.

Dựa vào những thông tin đã biết với các sulfonylurea khác, phải xét đến những tương tác sau đây:

Glimepirid được chuyển hóa bởi cytochrom P<sub>450</sub> 2C9 (CYP2C9). Cần lưu ý khi glimepirid được dùng đồng thời với các chất cảm ứng (rifampicin) hay chất ức chế (fluconazol) của CYP2C9.

**Tăng cường tác dụng hạ đường huyết:** 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

0137  
 NG  
 PH  
 IC PL  
 NG  
 71-T

chuyển, allopurinol, các steroid đồng hóa và hormon sinh dục nam, chloramphenicol, các dẫn chất coumarin, cyclophosphamid, diso-pyramid, fenfluramin, fenylamidol, fibrat, fluoxetin, guanethidin, ifosfamid, thuốc ức chế MAO, miconazol, acid para-aminosalicylic, pentoxifyllin (thuốc tiêm liều cao), phenylbutazon, azapropazon, oxyphenbutazon, probenecid, các quinolon, salicylat, sulfipyrazon, sulfonamid, tetracyclin, tritoqualin, trofosfamid.

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

Thuốc đối kháng thụ thể H<sub>2</sub>, 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 thuốc một cách khó dự đoán. Glimепirid 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.

**12. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR):**

Các phản ứng bất lợi sau đây được nghiên cứu lâm sàng dựa trên kinh nghiệm với glimepirid và các sulfonylurea khác, được liệt kê dưới đây theo phân loại các cơ quan và theo trình tự tần suất giảm dần.

Thường gặp 1/100 < ADR < 1/10	Ít gặp 1/1000 < ADR < 1/100	Hiếm gặp 1/10.000 < ADR < 1/1000	Rất hiếm gặp ADR < 1/10.000	Khác
<b>Rối loạn máu và hệ bạch huyết</b>				
		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.		Giảm tiểu cầu với số lượng tiểu cầu dưới 10.000/ $\mu$ l và xuất huyết giảm tiểu cầu.
<b>Rối loạn hệ thống miễn dịch</b>				
			Viêm mạch dị ứng, những phản ứng này có thể nhẹ nhưng cũng có thể trở nên nặng hơn và đi kèm với khó thở, hạ huyết áp, đôi khi dẫn đến sốc.	Phản ứng dị ứng chéo với sulfonylurea, sulfonamides hoặc các chất liên quan khác có thể xảy ra.
<b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</b>				
		Hạ đường huyết: do hệ quả của tác động giảm đường huyết của glimepirid nên hạ đường huyết có thể xảy ra và kéo dài. Các triệu chứng hạ đường huyết bao gồm như: đầu, cảm giác đói, buồn nôn, nôn, uể oải, buồn ngủ, rối loạn giấc		

02  
TY  
AN  
TÁ  
BÍ  
QU

		ngủ, bồn chồn, 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, co giật, ngủ gà và mất trí giác dẫn đến hôn mê, thờ nông, nhịp tim chậm. Ngoài ra, có thể có các dấu hiệu điều hòa nghịch giao cảm như vã mồ hôi, da lạnh, 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.		
<b>Rối loạn thị giác</b>				
				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.
<b>Rối loạn tiêu hóa</b>				
		Buồn nôn, nôn, cảm giác tức bụng, đầy bụng vùng thượng vị. Đau bụng và tiêu chảy. Rối loạn gan mật.	Rối loạn chức năng gan (kèm ứ mật và vàng da) và viêm gan, dẫn đến suy gan.	Nồng độ enzym gan có thể tăng.
<b>Rối loạn da và các mô dưới da</b>				
				Tăng mức độ nhạy cảm ở da như mẫn ngứa, mề đay, phát ban và da tăng mẫn cảm với ánh sáng.

3-C  
M  
NH  
ANG

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

- Một số tác dụng ngoại ý (hạ đường huyết nặng, thay đổi về công thức 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, không nên tiếp tục dùng thuốc mà không có sự hướng dẫn của bác sĩ.

- Ngoài những tác dụng bất lợi trên, những tai biến dưới đây đã được báo cáo với các sulfonyleurea:

- + Rối loạn chuyển hóa porphyrin biểu hiện mụn 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 sulfonyleurea này có thể làm tăng phản ứng ngoại biên của ADH và/hoặc tăng phóng thích ADH.

**\* Hướng dẫn cách xử trí ADR:**

Thông thường các ADR nói trên sẽ giảm dần và tự hết trong quá trình điều trị. Trong trường hợp xảy ra quá nặng thì phải ngừng thuốc.

**13. Quá liều và cách xử trí:**

**\* Quá liều:** 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 khi 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 run tay chân, rối loạn thị giác, mất ngủ, hôn mê, 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 tính mạng.

**\* Xử trí:** Trong trường hợp quá liều glimepirid, phải thông báo cho 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. Hạ đường huyết và dấu hiệu lâm sàng có thể quay lại sau khi hồi phục lâm sàng (sau vài ngày), cần phải theo dõi y khoa liên tục và nhập viện lại khi cần. Đặc biệt, khi quá liều đáng kể hoặc có phản ứng trầm trọng như hôn mê và 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: 40-100 ml). Thay vào đó có thể xem xét tiêm tĩnh mạch, dưới da hoặc tiêm bắp glucagon (người lớn: 0,5 -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 chóng mặt) 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 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).

**14. Đặc tính dược lực học:**

- **Nhóm dược lý:** Thuốc chống đái tháo đường, dẫn chất sulfonyleurea; Mã ATC: A10B B12.

Glimepirid là thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống thuộc nhóm sulfonyleurea giúp hạ nồng độ đường trong máu. Cơ chế tác dụng 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 cho thấy rằng glimepirid gây 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 glimepirid 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 thuốc glimepirid không bị ảnh hưởng bởi tuổi, giới tính hoặc cân nặng. Liệu pháp điều trị glimepirid 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.

#### 15. Đặc tính dược động học:

Dược động học của glimepirid tương tự nhau trên bệnh nhân nam và nữ, ở người trẻ cũng như người lớn tuổi (> 65 tuổi). Mức giao động trong mỗi cá thể giao động 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 tỷ lệ hấp thu và không kéo dài sự hấp thu glimepirid.

- **Phân bố:** Glimepirid có thể tích phân bố rất thấp (khoảng 8,8 lít) và độ thanh thải toàn bộ cơ thể là 48 ml/phút. Liên kết nhiều với protein huyết tương (> 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 5-8 giờ sau khi uống. Tuy nhiên, kết quả của nghiên cứu dược động học trên bệnh nhân đái tháo đường typ 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 hydroxyl methyl derivative (M1) và carboxyl derivative (M2). Các nghiên cứu trong ống nghiệm chỉ ra rằng cytochrom P<sub>450</sub> 2C9 là enzym 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 enzym 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 16 mg. Dược 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.

- **Đối với bệnh nhân suy thận:** Nghiên cứu nhãn mờ, đơn liều thực hiện trên 15 bệnh nhân suy thận, glimepirid (3 mg) được kê toa cho 3 nhóm bệnh nhân có nồng độ thanh thải creatinin trung bình ( $CrCl$ ) khác nhau: (Nhóm I,  $CrCl=77,7$  mL/phút,  $n=5$ ); (Nhóm II,  $CrCl=27,4$  mL/phút,  $n=3$ ); (Nhóm III,  $CrCl=9,4$  mL/phút,  $n=7$ ). Glimepirid được dung nạp tốt ở cả 3 nhóm. Các kết quả thể hiện rằng mức glimepirid 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 glimepirid 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 giảm (44,4%; 21,9% và 9,3% đối với nhóm I đến nhóm III).

Kết quả từ nghiên cứu chỉnh liều (nhiều liều) được thực hiện trên 16 bệnh nhân suy thận dùng các liều từ 1 đến 8 mg mỗi ngày trong 3 tháng, nhất quán với kết quả dùng đơn liều. Tất cả bệnh nhân có  $CrCl < 22$  ml/phút, đường máu được kiểm soát đầy đủ với đơn liều, chỉ 1 mg/ngày. Kết quả từ nghiên cứu này gợi ý liều khởi đầu 1 mg glimepirid 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 (xem mục "Chống chỉ định, Liều dùng và cách dùng"). Chưa rõ glimepirid có bị thẩm tách hay không.

- **Đối với bệnh nhân suy gan:** Tác động của suy gan trên sự thanh thải của glimepirid chưa được kiểm tra tổng thể.

#### \* **Dữ liệu an toàn ngoài lâm sàng:**

- **Độc tính mãn:** Giá trị glucose huyết thanh giảm và tế bào beta tụy bị mất hạt được quan sát thấy ở chó săn dùng 320 mg glimepirid/kg/ngày trong 12 tháng (xấp xỉ 1.000 lần liều khuyến cáo cho người dựa vào diện tích bề mặt). Không có bằng chứng về sự hình thành khối u ở bất kỳ cơ quan nào. Một chó đực và một chó cái bị đực thùy tinh thể dưới nang 2 bên. Các nghiên cứu khác chỉ ra rằng glimepirid dường như không thúc đẩy hình thành đực thùy tinh thể. Đánh giá khả năng có cùng gen đực thùy tinh thể với glimepirid ở một số loại chuột bị đực thùy tinh thể và đái tháo đường là âm tính và không có tác động ngoại ý của glimepirid trên chuyển hóa thùy tinh thể mất bò.

- **Tính sinh ung:** Thử nghiệm trong phòng xét nghiệm không cho thấy tiềm năng gây độc gen và biến đổi gen của glimepirid. Trong nghiên cứu 2 năm về khả năng sinh ung ở chuột cho dùng glimepirid cùng với chế độ ăn với liều tới 813mg/kg/ngày, có sự gia tăng tỷ lệ mắc của tăng sản tế bào tiểu đảo tụy và u tuyến tế bào tiểu đảo; vấn đề này liên quan đến kết quả kích thích mãn tính tế bào beta tụy. Trong nghiên cứu 30 tháng về khả năng sinh ung ở chuột cho dùng glimepirid cùng với chế độ ăn với liều 345 mg/kg/ngày, có sự gia tăng tỉ lệ mắc u

tuyến tế bào tiêu đảo tụy. Tuy nhiên không có mối liên hệ với liều dùng ở cả 2 giới. Không có u ác tính ở chuột cống hoặc chuột nhắt.

- Độc tính trên khả năng sinh sản: Sulfonylurea có thể đi qua tuần hoàn thai và gây hạ đường huyết trẻ sơ sinh. Ở chuột, cho dùng glimepirid liều cao (khoảng 82 mg/kg) trong lúc có thai có thể gây biến dạng chi. Ở thỏ, tác động trên thai kỳ có đặc tính là tăng tỷ lệ sảy thai/hấp thu lại toàn bộ và dị dạng. Giảm số lượng bào thai tương tự không thấy ở chuột mặc dù tìm thấy tật thiếu mắt chiếm một tỷ lệ bào thai có thể là chỉ điểm của tác động liên quan đến trị liệu như là dị dạng mắt được tìm thấy ở nghiên cứu trên thỏ. Kết cục thai kỳ ngoài ý ở chuột và thỏ có thể do các tác động dược động học của glimepirid ở liều quá cao và không có riêng biệt với hoạt chất nào. Glimepirid không có tác động nhận thấy được trên sự nuôi lớn, phát triển sinh lý, chức năng, hành vi học tập hoặc khả năng sinh sản của con cháu. Nghiên cứu trên chuột cho thấy glimepirid được bài tiết qua sữa. Cho dùng liều cao có thể gây hạ đường huyết ở chuột con bú sữa mẹ. Cho dùng glimepirid (120-206 mg/kg) trong thời gian cho con bú gây dị dạng chi ở chó con mới trưởng thành từ 4 ngày bú mẹ về sau.

16. Quy cách đóng gói: Hộp 02 vi, 03 vi, 10 vi x 10 viên; Lọ 01 túi x 100 viên; Lọ 01 túi x 200 viên; Lọ 01 túi x 500 viên.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng và tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

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

\* Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

\* Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

Công ty CP Dược phẩm Quảng Bình

Số 46, Đường Hữu Nghị - Phường Bắc lý - TP. Đồng Hới - Tỉnh Quảng Bình.

Ngày 20 tháng 01 năm 2022

CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM QUẢNG BÌNH

Tổng giám đốc



PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC  
ĐS Nguyễn Thị Mai