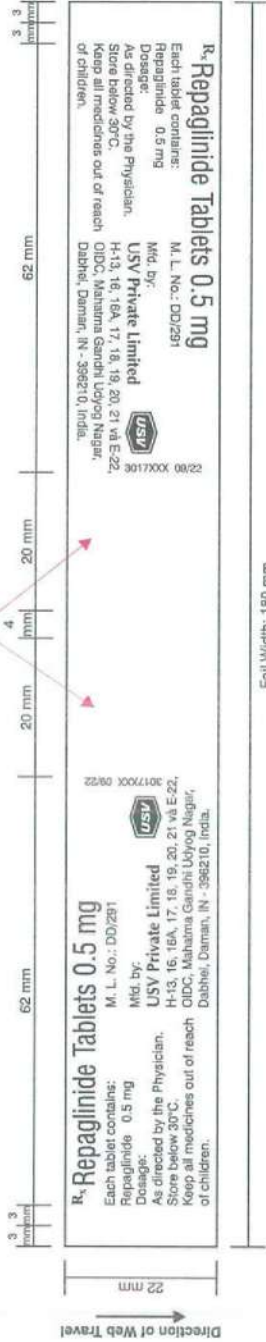




Batch No., Mfg. Date, Exp Date will be Overprinted at the time of production.



<b>USV Private Limited</b>	<b>Market/Country :</b> Vietnam	<b>Co-ordinator Name :</b> Sachin	<b>Software :</b> Corel Draw
<b>SAP Code :</b> 3017XXX	<b>Item type :</b> Foil	<b>Date :</b> 15/09/2022	<b>Version :</b> 2021
<b>Product Name :</b> Repaglinide Tablets 0.5 mg	<b>Artist Name :</b> Ajay		
<b>Actual Size :</b> Blister Size: 85 mm x 33 mm (L x H)	<b>Reference SAP Code :</b> -----		
<b>Print Repeat :</b> 22 mm	<b>Layout No. :</b> BFBQS-C7925/3		
<b>CMYK/Pantone :</b> Black	<b>Reason :</b> New Development.		
<b>Path :</b> \\govardhi\fileva-documents\ARTWORK\Venaa - Final Artworks in CDRI\Current_08_2010\Formulation\Export\Vietnam.			
<b>NOTE TO THE PRINTER:</b> Processor / Printer shall not make any correction / changes / deviation in the approved artwork. If any discrepancy observed in the artwork, Printer / Processor shall return the artwork to USV.			

Prepared by RA-Artwork	Checked by RA-Artwork	Checked by CQA	Checked by Legal	Checked by Other Dept. (if required)	Approved by RA-Artwork
---------------------------	--------------------------	-------------------	---------------------	---	---------------------------



*(Handwritten signature)*

LINE

## **R<sub>x</sub> REPAGLINIDE TABLETS 0.5 MG**

(Viên nén repaglinid 0,5 mg)

## **R<sub>x</sub> REPAGLINIDE TABLETS 2 MG**

(Viên nén repaglinid 2 mg)

*Để xa tầm tay trẻ em*

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*

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

### **1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC**

#### **Repaglinide Tablets 0.5 mg:**

Mỗi viên nén có chứa:

*Thành phần hoạt chất:* Repaglinid 0,5 mg.

*Thành phần tá dược:* Calci hydrogen phosphat khan (calipharm A), cellulose microcrystallin (avicel PH 101), polacrilin kali (indion 294); titanium dioxid, poloxamer 407 (lutrol F 127), meglumine, maize starch (extra white), povidon (kollidon 30); glycerol (85%); magnesi stearat.

#### **Repaglinide Tablets 2 mg:**

Mỗi viên nén có chứa:

*Thành phần hoạt chất:* Repaglinid 2 mg

*Thành phần tá dược:* Calci hydrogen phosphat khan (calipharm A), cellulose microcrystallin (avicel PH 101), polacrilin kali (indion 294), iron oxid red (ferric oxid red), poloxamer 407 (lutrol F 127), meglumine, maize starch (extra white), povidon (kollidon 30), glycerol (85%), magnesi stearat.

### **2. DẠNG BÀO CHẾ**

#### **Repaglinide Tablets 0.5 mg:**

Viên nén màu trắng đến trắng ngà, hình tròn, phẳng, viền vát, hai mặt trơn.

#### **Repaglinide Tablets 2 mg:**

Viên nén màu hồng, hình tròn, phẳng, viền vát, hai mặt trơn.

### **3. CHỈ ĐỊNH**

Thuốc được chỉ định điều trị hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng và tập thể dục nhằm cải thiện kiểm soát đường huyết ở người lớn bị đái tháo đường typ 2.



#### 4. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

##### **Cách dùng**

Không có liều repaglinid cố định để điều trị bệnh đái tháo đường typ 2. Nồng độ đường huyết được theo dõi định kỳ để xác định liều tối thiểu có hiệu quả; nhằm phát hiện nguyên nhân thất bại tiên phát như liều khuyến cáo tối đa là không đủ giảm đường huyết và nguyên nhân thất bại thứ phát như mất đáp ứng giảm đường huyết sau giai đoạn điều trị ban đầu có hiệu quả. Cần đánh giá nồng độ HbA1C trong việc theo dõi đáp ứng lâu dài của bệnh nhân với điều trị.

Đối với bệnh nhân kiểm soát tốt bằng chế độ ăn kiêng, repaglinid được dùng trong thời gian ngắn ở những giai đoạn mất kiểm soát tạm thời.

Thuốc được dùng đường uống. Uống trước mỗi bữa ăn trong vòng 15 phút, tuy nhiên có thể dao động từ trước bữa ăn 30 phút đến ngay trước bữa ăn.

##### **Liều dùng**

##### **Người lớn**

##### **Liều khởi đầu**

Đối với bệnh nhân chưa từng điều trị trước đây hoặc có HbA1C < 8%: Liều khởi đầu được khuyến cáo là 0,5 mg trước bữa ăn.

Đối với bệnh nhân đã từng điều trị với các thuốc hạ đường huyết và có HbA1C  $\geq$  8%: Liều khởi đầu là 1 - 2 mg trước bữa ăn.

Bệnh nhân nên được khuyến cáo lựa chọn viên có hàm lượng phù hợp với liều dùng.

##### **Điều chỉnh liều**

Điều chỉnh liều được xác định bằng đáp ứng đường huyết, thường là đường huyết lúc đói. Xét nghiệm nồng độ đường huyết sau bữa ăn có thể có ích về mặt lâm sàng ở những bệnh nhân có lượng đường huyết lúc đói đạt yêu cầu nhưng HbA1c không được kiểm soát. Liều trước bữa ăn nên được tăng gấp đôi là 4 mg cho đến khi mức đường huyết đạt yêu cầu. Đánh giá đáp ứng sau mỗi lần điều chỉnh liều ít nhất mỗi tuần. Khoảng liều được khuyến cáo từ 0,5 mg đến 4 mg. Repaglinid có thể dùng trước bữa ăn 2, 3, hoặc 4 lần/ngày tùy thuộc vào bữa ăn của bệnh nhân. Liều tối đa là 16 mg/ngày.

##### **Theo dõi bệnh nhân**

Hiệu quả điều trị lâu dài cần được theo dõi bằng cách định lượng HbA1c mỗi 3 tháng. Việc không tuân thủ liều lượng có thể làm giảm hoặc tăng đường huyết. Bệnh nhân không tuân thủ chế độ ăn kiêng và dùng thuốc không có đáp ứng đầy đủ với phác đồ điều trị bao gồm cả tụt đường huyết. Khi tụt đường huyết xảy ra ở bệnh nhân dùng phối hợp repaglinid và thiazolidinedion hoặc repaglinid và metformin, liều repaglinid cần được giảm.

##### **Bệnh nhân đang dùng thuốc đái tháo đường đường uống khác**

Khi repaglinid được sử dụng thay thế các thuốc đái tháo đường đường uống khác, có thể sử dụng ngay sau ngày kết thúc điều trị với thuốc đái tháo đường dạng uống đó. Bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận vì có khả năng tụt đường huyết. Khi chuyển từ các thuốc

sulfonylurea có thời gian bán thải dài hơn (ví dụ, clorpropamid) sang dùng repaglinid, nên theo dõi cẩn thận trong một tuần hoặc lâu hơn.

#### **Liệu pháp kết hợp**

Nếu repaglinid không đủ để kiểm soát đường huyết, có thể phối hợp thêm metformin hoặc thiazolidinedion. Nếu đơn trị liệu bằng metformin hoặc thiazolidinedion không đủ để kiểm soát, có thể dùng thêm repaglinid. Liều khởi đầu và liều điều chỉnh cho liệu pháp phối hợp có repaglinid cũng tương tự như khi đơn trị liệu bằng repaglinid. Liều của mỗi loại thuốc nên được điều chỉnh thận trọng để xác định liều tối thiểu cần thiết để đạt được hiệu quả mong muốn. Nếu không có thể dẫn đến tăng tỷ lệ xuất hiện các cơn tụt đường huyết. Nên theo dõi các chỉ số FPG và HbA<sub>1c</sub> để đảm bảo rằng bệnh nhân không bị phơi nhiễm thuốc quá mức hoặc tăng khả năng điều trị thất bại thứ phát.

### **5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Chống chỉ định dùng repaglinid ở bệnh nhân:

- Nhiễm toan ceton do đái tháo đường, có hoặc không kèm hôn mê. Tình trạng này nên được điều trị bằng insulin.
- Đái tháo đường typ 1, C-peptide âm tính.
- Sử dụng đồng thời với gemfibrozil.
- Rối loạn chức năng gan nghiêm trọng.
- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

### **6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

#### **Tổng quát**

Repaglinid không được chỉ định để sử dụng kết hợp với insulin NPH.

#### **Biến chứng mạch máu lớn**

Chưa có nghiên cứu lâm sàng nào đưa ra bằng chứng kết luận về tác dụng giảm nguy cơ về mạch máu lớn khi dùng repaglinid hoặc bất kỳ loại thuốc chống đái tháo đường nào khác.

#### **Tụt đường huyết**

Tất cả các thuốc uống hạ đường huyết bao gồm repaglinid đều có khả năng gây tụt đường huyết. Việc cân nhắc về tình trạng bệnh lý, liều lượng, và hướng dẫn cho người bệnh là việc quan trọng để tránh việc tụt đường huyết. Suy gan có thể làm tăng nồng độ repaglinid trong máu và giảm khả năng tạo glucose, cả hai điều này đều dẫn đến tăng nguy cơ tụt đường huyết nghiêm trọng. Ở bệnh nhân cao tuổi, suy nhược hoặc suy dinh dưỡng, những bệnh nhân bị suy tuyến thượng thận, suy tuyến yên, suy gan hoặc suy thận nặng có thể nhạy cảm với tác dụng hạ đường huyết của thuốc.

Tụt đường huyết có thể khó nhận biết ở người cao tuổi và những người dùng thuốc chẹn beta - adrenergic. Tụt đường huyết có nhiều khả năng xảy ra khi lượng calo đưa vào cơ thể



bị thiếu hụt, sau khi hoạt động thể lực nặng hoặc kéo dài, uống rượu hoặc dùng đồng thời nhiều loại thuốc hạ đường huyết.

Tụt đường huyết xảy ra với tần suất cao hơn ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 mà trước đây chưa từng được điều trị với các thuốc uống hạ đường huyết hoặc bệnh nhân có HbA1c dưới 8%. Repaglinid nên được dùng với thức ăn để giảm nguy cơ tụt đường huyết.

#### **Mất kiểm soát đường huyết**

Khi bệnh nhân đã ổn định với một phác đồ điều trị bệnh đái tháo đường khi gặp những tình trạng căng thẳng như sốt, chấn thương, nhiễm khuẩn hoặc phẫu thuật mất kiểm soát đường huyết có thể xảy ra. Khi đó, có thể cần phải ngừng repaglinid và điều trị thay thế bằng insulin. Hiệu quả của bất kỳ loại thuốc hạ đường huyết nào trong việc giảm lượng đường huyết đến mức mong muốn thường giảm ở nhiều bệnh nhân sau một thời gian điều trị, điều này có thể là do sự tiến triển nặng hơn của bệnh đái tháo đường hoặc giảm đáp ứng với thuốc. Hiện tượng này được gọi là thất bại thứ phát, để phân biệt với thất bại tiên phát nghĩa là thuốc không có hiệu quả ở một bệnh nhân khi dùng thuốc lần đầu tiên. Điều chỉnh liều phù hợp và tuân thủ chế độ ăn kiêng nên được đánh giá trước khi cho rằng đó là thất bại thứ phát.

#### **Thông tin cho bệnh nhân**

Bệnh nhân cần được thông báo về những nguy cơ và lợi ích của repaglinid và các phương pháp điều trị thay thế. Họ cũng cần được thông báo về tầm quan trọng của việc tuân thủ các hướng dẫn về chế độ ăn uống, chế độ tập luyện thường xuyên, việc kiểm tra đường huyết và HbA1c. Các nguy cơ của tụt đường huyết, các triệu chứng và cách điều trị cũng như các tình trạng dẫn đến sự tăng triệu chứng, sử dụng đồng thời các thuốc hạ đường huyết khác nên được giải thích cho bệnh nhân và người nhà. Thất bại thứ phát và thất bại tiên phát cũng cần được giải thích.

***Bệnh nhân nên được hướng dẫn dùng repaglinid trước bữa ăn (2, 3, hoặc 4 lần một ngày trước khi ăn).*** Thuốc thường được uống trước mỗi bữa ăn trong vòng 15 phút nhưng thời gian có thể thay đổi từ trước bữa ăn 30 phút đến ngay trước bữa ăn. ***Bệnh nhân bỏ bữa (hoặc thêm bữa phụ) nên được hướng dẫn bỏ (hoặc thêm) liều cho bữa ăn đó.***

#### **Các xét nghiệm**

Việc đáp ứng với tất cả các liệu pháp điều trị bệnh đái tháo đường nên được theo dõi bằng cách đo định kỳ nồng độ đường huyết lúc đói và HbA1c về mức bình thường. Trong quá trình điều chỉnh liều, có thể dùng đường huyết lúc đói để xác định đáp ứng điều trị. Sau đó, cần theo dõi cả nồng độ đường huyết lúc đói và HbA1c. Nồng độ HbA1c có thể đặc biệt hữu ích để đánh giá việc kiểm soát đường huyết lâu dài. Xét nghiệm mức đường huyết sau ăn có thể hữu ích về mặt lâm sàng ở những bệnh nhân có mức đường huyết trước bữa ăn đạt yêu cầu nhưng HbA1c không được kiểm soát.

#### **Cảnh báo tá dược glycerol**

Nếu hàm lượng glycerol vượt quá 10g mỗi liều có thể gây đau đầu, rối loạn tiêu hoá nhẹ và tiêu chảy.

36 / C  
CH  
T  
M  
/ II  
/ 10 /

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

### Phụ nữ có thai

Thuộc phân loại C sử dụng cho phụ nữ mang thai

Hiện không đủ nghiên cứu và kiểm soát đầy đủ và đối chứng tốt trên phụ nữ có thai. Chưa rõ liệu repaglinid có thể gây hại cho thai. Chỉ nên dùng repaglinid cho phụ nữ có thai khi lợi ích vượt trội so với nguy cơ đối với thai nhi.

### Phụ nữ cho con bú

Trong nghiên cứu trên chuột cống, nồng độ repaglinid được phát hiện trong sữa của chuột mẹ và mức đường huyết thấp hơn đã được quan sát ở chuột con. Các nghiên cứu chéo đã chỉ ra rằng những thay đổi về xương có thể xảy ra trên những chuột con bú sữa mà chuột mẹ đang điều trị với repaglinid, mặc dù khả năng xảy ra thấp hơn so với khi điều trị trong thai kỳ.

Tuy không rõ repaglinid có được bài tiết vào sữa mẹ ở người hay không nhưng một số thuốc đường uống được bài tiết vào sữa mẹ. Do có thể xảy ra tình trạng tụt đường huyết ở trẻ sơ sinh và những ảnh hưởng trên động vật bú sữa mẹ, cần cân nhắc ngừng repaglinid hoặc ngừng cho con bú. Nếu ngừng sử dụng repaglinid và chế độ ăn kiêng không đủ để kiểm soát lượng đường huyết, nên cân nhắc sử dụng liệu pháp insulin.

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

Repaglinid không ảnh hưởng trực tiếp đến khả năng lái xe và vận hành máy móc nhưng có thể gây tụt đường huyết.

Bệnh nhân nên được khuyến sử dụng các biện pháp phòng ngừa để tránh xảy ra tình trạng tụt đường huyết trong khi lái xe. Điều này đặc biệt quan trọng đối với những người khó hoặc không nhận biết được các dấu hiệu của tụt đường huyết hoặc thường xuyên bị tụt đường huyết. Việc lái xe nên được cân nhắc trong những trường hợp này.

## 9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

### Tương tác của thuốc

Dữ liệu *in vitro* cho thấy repaglinid được chuyển hóa bởi các enzym cytochrom P450: CYP2C8 và CYP3A4. Do đó, chuyển hóa của repaglinid có thể bị thay đổi bởi các thuốc ảnh hưởng đến hệ enzym cytochrom P450 thông qua cảm ứng và ức chế. Vì vậy, nên thận trọng khi dùng các thuốc ức chế/ cảm ứng CYP2C8 và CYP3A4 trong khi đang điều trị với repaglinid. Ảnh hưởng có thể là đáng kể nếu cả hai enzym đều bị ức chế dẫn đến tăng đáng kể nồng độ repaglinid trong huyết tương. Các thuốc đã biết là ức chế CYP3A4 bao gồm các thuốc chống nấm như ketoconazol, itraconazol và các chất kháng khuẩn như erythromycin. Các thuốc đã biết là ức chế CYP2C8 bao gồm các thuốc như trimethoprim,



gemfibrozil và montelukast. Các thuốc cảm ứng hệ enzym CYP3A4 và/hoặc CYP2C8 bao gồm rifampin, barbiturat và carbamazepin.

Repaglinid được xem như là chất nền cho chất vận chuyển hấp thu tích cực ở gan (protein vận chuyển anion hữu cơ OATP1B1). Thuốc ức chế OATP1B1 (ví dụ như cyclosporin) cũng có thể có khả năng làm tăng nồng độ repaglinid trong huyết tương.

Dữ liệu nghiên cứu *in vivo* đánh giá sử dụng phối hợp repaglinid và chất ức chế enzym cytochrom P450 CYP3A4 như clarithromycin cho thấy nồng độ repaglinid trong huyết tương tăng đáng kể có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Nồng độ repaglinid trong huyết tương tăng cũng đã được quan sát trong một nghiên cứu đánh giá sử dụng cùng lúc repaglinid với trimethoprim- chất ức chế enzym cytochrom P450 CYP2C8. Sự tăng nồng độ repaglinid trong huyết tương có thể dẫn đến phải điều chỉnh liều repaglinid.

Gemfibrozil làm tăng đáng kể sự phơi nhiễm repaglinid. Vì vậy, người bệnh không nên dùng repaglinid với gemfibrozil.

Hiệu quả hạ đường huyết của các thuốc làm giảm đường huyết đường uống có thể được tăng bởi một số thuốc bao gồm các thuốc kháng viêm không steroid và các thuốc liên kết với protein huyết tương cao như salicylat, sulfonamid, cyclosporin, cloramphenicol, coumarin, probenecid, thuốc ức chế monoamin oxidase và thuốc chẹn thụ thể beta adrenergic. Khi dùng kết hợp những thuốc này, bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận khả năng tụt đường huyết. Khi ngưng sử dụng những thuốc này ở bệnh nhân đang dùng thuốc hạ đường huyết đường uống, bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ nguy cơ mất kiểm soát đường huyết.

Một số loại thuốc có xu hướng gây ra tăng đường huyết và có thể dẫn đến mất kiểm soát đường huyết. Các thuốc này bao gồm các thiazid và các thuốc lợi tiểu khác, corticosteroid, phenothiazin, thuốc cường giáp, estrogen, thuốc uống tránh thai, phenytoin, acid nicotinic, thuốc cường giao cảm, thuốc chẹn kênh calci và isoniazid. Khi dùng những thuốc này ở bệnh nhân đang dùng các thuốc hạ đường huyết đường uống, nên theo dõi khả năng mất kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân. Khi ngưng sử dụng những thuốc này ở bệnh nhân đang dùng các thuốc hạ đường huyết đường uống, bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận tình trạng tụt đường huyết.

#### **Tương kỵ của thuốc**

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

### **10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**

Phản ứng có hại thường gặp nhất được báo cáo là thay đổi nồng độ đường huyết như tụt đường huyết. Sự xuất hiện của các phản ứng như thế phụ thuộc vào mỗi cá nhân: thói quen ăn kiêng, liều dùng, tập thể dục và tâm lý căng thẳng.

Bảng tóm tắt các phản ứng có hại được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp (ADR  $\geq$  1/10), thường gặp (1/100  $\leq$  ADR < 1/10), ít gặp (1/1000  $\leq$  ADR < 1/100), hiếm gặp (1/1000  $\leq$  ADR < 1/10000) và rất hiếm gặp (ADR < 1/10000) và không rõ (chưa có số liệu).

173  
T  
V H  
JON  
PH  
TI  
1-1



Rối loạn hệ miễn dịch	Phản ứng dị ứng*	Rất hiếm gặp
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Tụt đường huyết	Thường gặp
	Hôn mê, ngất do tụt đường huyết	Không rõ
Rối loạn mắt	Rối loạn khúc xạ *	Rất hiếm gặp
Rối loạn tim	Bệnh tim mạch	Hiếm gặp
Rối loạn tiêu hóa	Đau bụng, tiêu chảy	Thường gặp
	Nôn mửa, táo bón	Rất hiếm gặp
	Buồn nôn	Không rõ
Rối loạn gan-mật	Chức năng gan bất thường, tăng men gan *	Rất hiếm gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Quá mẫn *	Không rõ

\* xem phần Mô tả các phản ứng có hại dưới đây

### Mô tả các phản ứng có hại

**Phản ứng dị ứng:** Các phản ứng quá mẫn chung (ví dụ như phản ứng phản vệ) hoặc các phản ứng miễn dịch như viêm mạch.

**Rối loạn khúc xạ:** Sự thay đổi nồng độ đường trong máu được biết là gây rối loạn thị giác tạm thời, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị. Rất hiếm gặp những trường hợp này sau khi bắt đầu điều trị với repaglinid trong đó không có trường hợp nào dẫn đến việc ngưng dùng repaglinid trong các thử nghiệm lâm sàng.

**Chức năng gan bất thường, tăng men gan:** Các trường hợp tăng men gan đã được báo cáo trong quá trình điều trị với repaglinid. Hầu hết các trường hợp đều nhẹ và thoáng qua và có rất ít bệnh nhân ngưng điều trị do men gan tăng. Trong những trường hợp rất hiếm gặp, rối loạn chức năng gan nặng đã được báo cáo.

**Quá mẫn:** Phản ứng quá mẫn trên da có thể xảy ra như đỏ da, ngứa, phát ban, nổi mề đay. Không có cơ sở nghi ngờ dị ứng chéo với sulphonylurea do sự khác biệt trong cấu trúc hóa học.

### 11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Trong một thử nghiệm lâm sàng, bệnh nhân được điều trị với repaglinid liều tăng lên đến 80 mg/ngày trong 14 ngày. Có một số phản ứng có hại ngoài tác dụng làm giảm mức đường huyết. Tụt đường huyết không xảy ra khi uống các liều này trong các bữa ăn. Các triệu chứng tụt đường huyết mà không mất ý thức hay gây độc thần kinh nên được điều trị tích cực bằng cách uống ngay glucose và điều chỉnh liều dùng thuốc và/hoặc chế độ ăn. Theo dõi chặt chẽ cho đến khi bác sĩ đảm bảo rằng bệnh nhân không còn nguy hiểm. Bệnh nhân nên được theo dõi ít nhất 24 đến 48 giờ, vì tụt đường huyết có thể tái phát sau khi đã hồi phục lâm sàng. Chưa có bằng chứng rằng repaglinid được loại bỏ bằng phương pháp thẩm tách máu.

3-C  
UH  
GI  
M  
N  
P

Tụt đường huyết nghiêm trọng kèm hôn mê, co giật hoặc suy nhược thần kinh ít khi xảy ra, cần phải cấp cứu và đưa ngay vào bệnh viện. Nếu bệnh nhân được chẩn đoán hay nghi ngờ bị hôn mê do tụt đường huyết, tiêm tĩnh mạch nhanh dung dịch glucose (nồng độ 50%). Sau đó tiếp tục tiêm truyền dung dịch glucose loãng hơn (nồng độ 10%) với tốc độ có thể duy trì nồng độ đường huyết ở mức trên 100 mg/dl.

## 12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

**Nhóm dược lý:** Thuốc trị đái tháo đường

**Mã ATC:** A10BX02.

### **Cơ chế tác dụng:**

Repaglinid làm giảm mức glucose huyết bằng cách kích thích tiết insulin từ tuyến tụy. Tác dụng này phụ thuộc vào chức năng của tế bào beta của đảo tụy.

Sự phóng thích insulin phụ thuộc vào glucose và giảm khi nồng độ glucose ở mức thấp.

Repaglinid đóng các kênh kali phụ thuộc ATP ở màng tế bào beta bằng cách gắn kết tại các vị trí chuyên biệt. Sự đóng kênh kali gây khử cực tế bào beta, dẫn đến mở các kênh calci. Kết quả của sự tăng dòng calci gây tiết insulin. Cơ chế kênh ion có tính chọn lọc mô cao với ái lực thấp ở cơ tim và cơ xương.

## 13. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

**Hấp thu:** Sau khi uống, repaglinid được hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Sau khi uống liều đơn và đa liều ở người khỏe mạnh hoặc ở người bệnh, nồng độ đỉnh trong huyết tương của thuốc ( $C_{max}$ ) đạt được trong vòng 1 giờ ( $T_{max}$ ). Repaglinid được loại bỏ nhanh chóng khỏi máu với thời gian bán thải là khoảng 1 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình là 56%. Khi dùng repaglinid với thức ăn,  $T_{max}$  trung bình không thay đổi nhưng  $C_{max}$  trung bình và AUC giảm lần lượt là 20% và 12,4%.

**Phân bố:** Thể tích phân bố là 30 L. Tỷ lệ gắn kết với protein và gắn kết với albumin huyết thanh lớn hơn 98%.

**Chuyển hóa:** Repaglinid được chuyển hóa hoàn toàn bằng quá trình oxy hóa chuyển đổi sinh học và liên hợp trực tiếp với acid glucuronic sau khi tiêm tĩnh mạch hoặc uống. Các chất chuyển hóa chính là acid dicarboxylic oxy hoá (M2), amin thơm (M1) và acyl glucuronid (M7). Hệ enzym cytochrom P450, đặc biệt là CYP2C8 và CYP3A4, đã được chứng minh là có liên quan đến việc quá trình N - dealkyl hóa repaglinid thành M2 và tiếp tục oxy hóa thành M1. Các chất chuyển hóa của repaglinid đều không có tác dụng hạ đường huyết.

**Thải trừ:** Trong 96 giờ kể từ khi uống repaglinid liều đơn, khoảng 90% đồng vị phóng xạ được đánh dấu được tìm thấy trong phân và khoảng 8% trong nước tiểu. Chỉ có 0,1% được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng chất mẹ. Chất chuyển hoá chính (M2) chiếm 60% liều dùng. Dưới 2% chất mẹ được tìm thấy trong phân.

**Đối tượng đặc biệt:**



*Người cao tuổi:* Những người tình nguyện khỏe mạnh được điều trị bằng chế độ liều 2 mg/lần, ngày 3 lần uống trước mỗi bữa ăn.

Không có sự khác biệt đáng kể về dược động học của repaglinid giữa nhóm bệnh nhân <65 tuổi và nhóm bệnh nhân ≥65 tuổi có số lượng tương đương.

*Trẻ em:* Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện trên bệnh nhi.

*Giới tính:* So sánh dược động học ở nam và nữ cho thấy AUC trên phạm vi liều 0,5 mg đến 4 mg cao hơn từ 15% đến 70% ở phụ nữ mắc bệnh đái tháo đường typ 2. Sự khác biệt này không được phản ánh trong tần suất các đợt tụt đường huyết (nam: 16%; nữ: 17%) hoặc các biến cố bất lợi khác. Về giới tính, không có thay đổi trong liều lượng khuyến cáo chung được chỉ định vì liều lượng cho từng bệnh nhân nên được cá nhân hóa để đạt được đáp ứng lâm sàng tối ưu.

*Chủng tộc:* Chưa có nghiên cứu dược động học nào được thực hiện để đánh giá tác động của chủng tộc, nhưng trong một nghiên cứu kéo dài 1 năm tại Hoa Kỳ trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2, tác dụng hạ đường huyết tương đương giữa người da trắng (n = 297) và người Mỹ gốc Phi (n = 33). Trong một nghiên cứu về phản ứng với liều lượng của Hoa Kỳ, không có sự khác biệt rõ ràng về mức phơi nhiễm (AUC) giữa người da trắng (n = 74) và người gốc Tây Ban Nha (n = 33).

#### 14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

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

**a. Điều kiện bảo quản:**

Bảo quản dưới 30°C.

**b. Hạn dùng:**

**Repaglinide Tablets 0.5 mg**

36 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng.

**Repaglinide Tablets 2 mg**

24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng.

**c. Tiêu chuẩn chất lượng:**

TCCS.

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

Cơ sở sản xuất: USV Private Limited

Địa chỉ: H-13, 16, 16A, 17, 18, 19, 20, 21 và E-22, O IDC, Mahatma Gandhi Udyog Nagar, Dabhel, Daman, IN - 396210, India (Ấn Độ).



TL. CỤC TRƯỞNG  
KT. TRƯỞNG PHÒNG ĐĂNG KÝ THUỐC  
PHÓ TRƯỞNG PHÒNG  
*Lê Tuấn Hoàn*

