

GLIMISON-2
GLIMISON-3
GLIMISON-4



Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin, vui lòng hỏi ý kiến bác sĩ.

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

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén **GLIMISON-2** chứa:

Thành phần được chất: Glimepirid 2 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, natri starch glycolat, povidon (PVP K-30), silicon dioxid dạng keo, cellulose vi tinh thể (Flocel-102), magie stearat, natri lauryl sulphat, màu vàng oxit sắt.

Mỗi viên nén **GLIMISON-3** chứa:

Thành phần được chất: Glimepirid 3 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, natri starch glycolat, povidon, silicon dioxyd dạng keo, bột cellulose vi tinh thể, magie stearat, natri lauryl sulphat, màu vàng oxit sắt, màu xanh chàm (Lake of Indigo Carmine).

Mỗi viên nén **GLIMISON-4** chứa:

Thành phần được chất: Glimepirid 4 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, natri starch glycolat, povidon (PVP K-30), silicon dioxyd dạng keo, cellulose vi tinh thể (Flocel-102), magie stearat, natri lauryl sulphat, màu xanh chàm (Lake of Indigo Carmine).

2. DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén

Mô tả dạng bào chế:

GLIMISON-2: Viên nén hình tròn, dẹt, màu vàng đến vàng nhạt, 1 mặt có khía, 1 mặt trơn.

Vạch khía trên viên thuốc chỉ nhằm mục đích tạo tính thẩm mỹ cho viên thuốc và không nhằm mục đích chia thành hai liều bằng nhau.

GLIMISON-3: Viên nén hình tròn, dẹt, màu xanh lá cây nhạt đến đậm, 1 mặt có khía, 1 mặt trơn.

Vạch khía trên viên thuốc chỉ nhằm mục đích tạo tính thẩm mỹ cho viên thuốc và không nhằm mục đích chia thành hai liều bằng nhau.

GLIMISON-4: Viên nén hình tròn, dẹt, màu xanh nước biển nhạt đến đậm, 1 mặt có khía, 1 mặt trơn.

Vạch khía trên viên thuốc chỉ nhằm mục đích tạo tính thẩm mỹ cho viên thuốc và không nhằm mục đích chia thành hai liều bằng nhau.

3. CHỈ ĐỊNH

Điều trị đái tháo đường tuýp 2 khi chế độ ăn kiêng, luyện tập và giảm cân đơn thuần không đem lại kết quả mong muốn.

4. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Cơ sở để điều trị thành công bệnh đái tháo đường là duy trì chế độ ăn kiêng tốt, luyện tập đều đặn, cũng như kiểm tra máu và nước tiểu định kỳ. Uống thuốc hoặc dùng insulin cũng không bù lại được nếu bệnh nhân không tuân thủ chế độ ăn uống được khuyến nghị.

Liều khởi đầu và liều duy trì được xác định dựa trên kết quả kiểm tra glucose trong máu và nước tiểu.

Hiện có sẵn các dạng bào chế có hàm lượng thích hợp để sử dụng với các khoảng liều khác nhau.

Chỉnh liều: Nếu cần có thể tăng liều. Khi tăng liều phải dựa trên mức độ kiểm soát glucose huyết, tăng liều theo từng bậc với khoảng cách từ 1 - 2 tuần giữa các bậc, với liều lên tới 2 mg glimepirid mỗi ngày (1 viên hàm lượng glimepirid 2 mg/viên), 3 mg glimepirid mỗi ngày (1 viên hàm lượng glimepirid 3 mg/viên), hoặc 4 mg glimepirid mỗi ngày (2 viên hàm lượng glimepirid 2 mg/viên, hoặc 1 viên hàm lượng glimepirid 4 mg/viên).

Liều lớn hơn 4 mg glimepirid/ngày chỉ đem lại hiệu quả cao hơn trong một số ít trường hợp.

Liều tối đa được khuyến cáo là 6 mg glimepirid/ngày (3 viên hàm lượng glimepirid 2 mg/viên, hoặc 2 viên hàm lượng glimepirid 3 mg/viên).

Phân phối liều dùng: Thông thường, mỗi ngày chỉ dùng một liều glimepirid là đủ. Khuyến cáo liều này nên được uống ngay trước hoặc trong bữa ăn sáng thật sự hoặc – nếu không thực hiện được – uống ngay trước hoặc trong bữa ăn chính đầu tiên. Nếu quên uống thuốc, không nên tăng liều kế tiếp để bù lại.

Chỉnh liều thứ phát: Trong quá trình điều trị, tình trạng đái tháo đường có thể được cải thiện do tăng nhạy cảm với insulin, nhu cầu glimepirid có thể giảm. Để tránh xảy ra tình trạng hạ glucose huyết, cần cân nhắc việc giảm liều hoặc ngừng thuốc kịp thời. Có thể cần phải thay đổi liều, nếu có những thay đổi về cân nặng, lối sống của bệnh nhân, hoặc các yếu tố khác có thể làm tăng nguy cơ hạ hoặc tăng glucose huyết.

Sử dụng phối hợp với metformin

Ở bệnh nhân dùng metformin với liều tối đa hàng ngày mà vẫn không đủ đáp ứng, có thể kết hợp với glimepirid nếu cần. Trong khi dùng liều duy trì metformin thì dùng thêm glimepirid với liều khởi đầu thấp, sau đó điều chỉnh liều tăng lên dựa vào mức độ đáp ứng với thuốc cho đến liều tối đa hàng ngày. Nên theo dõi y tế chặt chẽ khi dùng thuốc kết hợp.

Sử dụng phối hợp với insulin

Ở bệnh nhân dùng glimepirid với liều tối đa hàng ngày mà vẫn không đủ đáp ứng, có thể kết hợp với insulin nếu cần. Trong khi dùng liều duy trì glimepirid thì dùng thêm insulin với liều khởi đầu thấp, sau đó điều chỉnh liều tăng lên dựa vào mức độ đáp ứng với thuốc. Nên theo dõi y tế chặt chẽ khi dùng thuốc kết hợp.

Chuyển từ các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống khác sang glimepirid

Có thể chuyển từ các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống khác sang glimepirid. Để chuyển sang dùng glimepirid, phải cân nhắc hàm lượng và thời gian bán thải của các thuốc dùng trước đó. Trong một số trường hợp, đặc biệt là với các thuốc điều trị đái tháo đường có thời gian bán thải dài (ví dụ chlorpropamid), cần có thời gian nghỉ vài ngày để giảm nguy cơ hạ glucose huyết do tác dụng cộng hợp. Khi dùng glimepirid để thay thế cho những thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống khác dùng trước đó, nên dùng liều khởi đầu thấp nhất. Dựa vào đáp ứng với glimepirid, có thể tăng liều glimepirid lên từng bước theo đúng hướng dẫn trong phần “**Chỉnh liều**” ở trên.

Chuyển từ insulin sang glimepirid

Trong những trường hợp đặc biệt, khi bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 được điều trị bằng insulin, có thể chỉ định chuyển sang dùng glimepirid. Việc đổi thuốc phải được theo dõi y tế chặt chẽ.

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận

Xem mục **Chống chỉ định**.

Trẻ em

Chưa có dữ liệu về việc sử dụng glimepirid ở bệnh nhân dưới 8 tuổi. Đối với trẻ em từ 8 đến 17 tuổi, dữ liệu về đơn trị liệu với glimepirid còn hạn chế (xem mục **Đặc tính dược lực học** và **Đặc tính dược động học**).

Vì không đủ dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả ở trẻ em, không khuyến cáo dùng thuốc cho đối tượng này.

Cách dùng

Dùng bằng đường uống.

Uống nguyên cả viên thuốc với đủ nước. Khuyến cáo nên uống thuốc vào ngay trước hoặc trong bữa ăn sáng thật sự hoặc – nếu không thực hiện được – uống ngay trước hoặc trong bữa ăn chính đầu tiên. Nếu quên uống thuốc, không nên tăng liều kế tiếp để bù lại.

Khuyến cáo sử dụng sản phẩm có hàm lượng phù hợp với liều dùng. **Không bẻ viên thuốc để chia liều.**

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng glimepirid cho các bệnh nhân mắc các tình trạng sau:

- Quá mẫn với glimepirid, các sulfonyleurea hoặc các sulfonamid khác hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Đái tháo đường tuýp 1.
- Hôn mê do đái tháo đường.
- Nhiễm toan ceton.
- Rối loạn chức năng gan hoặc thận nặng. Trong trường hợp rối loạn chức năng gan hoặc thận nặng, cần chuyển sang sử dụng insulin.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Glimepirid phải dùng ngay trước hoặc trong bữa ăn.

Việc ăn uống không đúng giờ hoặc bỏ bữa có thể dẫn đến hạ glucose huyết khi dùng glimepirid. Các triệu chứng có thể có của hạ glucose huyết gồm: đau đầu, đói cồn cào, buồn nôn, nôn, mệt mỏi, buồn ngủ, rối loạn giấc ngủ, bồn chồn, hung hăng, giảm tập trung, giảm sự tỉnh táo và tốc độ phản ứng, trầm cảm, lú lẫn, rối loạn ngôn ngữ và thị giác, mất ngôn ngữ, run rẩy, liệt nhẹ, rối loạn giác quan, chóng mặt, mất sức, mất khả năng tự kiểm soát, mê sảng, co giật do não, ngủ gà và mất ý thức dẫn đến hôn mê, thờ ơ nông và nhịp tim chậm. Ngoài ra, có thể xảy ra các dấu hiệu của điều hòa ngược adrenergic như đỏ mề, da lạnh, lo âu, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, đánh trống ngực, cơn đau thắt ngực, loạn nhịp tim. Hình ảnh lâm sàng của cơn hạ glucose huyết nặng có thể giống như bị đột quỵ.

Các triệu chứng hầu như có thể được cải thiện ngay sau khi dùng carbohydrat (đường). Các chất làm ngọt nhân tạo không có hiệu quả.

Kinh nghiệm từ các sulfonyleurea khác cho thấy, mặc dù việc điều trị bước đầu thành công nhưng vẫn có thể bị hạ glucose huyết tái phát.

Hạ glucose huyết nặng hoặc kéo dài có thể tạm thời được kiểm soát bằng cách dùng đường, nhưng vẫn cần điều trị y tế ngay và đôi khi cần phải nhập viện.

Các yếu tố thuận lợi gây ra hạ glucose huyết bao gồm:

- + Bệnh nhân không muốn hoặc không đủ khả năng hợp tác điều trị (thường gặp ở bệnh nhân cao tuổi).
- + Suy dinh dưỡng, giờ ăn thất thường, bỏ bữa hoặc nhịn đói kéo dài.
- + Thay đổi chế độ ăn kiêng.
- + Không cân đối lượng carbohydrat với chế độ luyện tập.
- + Uống rượu, đặc biệt khi kết hợp bỏ bữa.
- + Suy giảm chức năng thận.
- + Rối loạn chức năng gan nặng.
- + Dùng quá liều glimepirid.
- + Rối loạn nội tiết mất bù ảnh hưởng đến sự chuyển hóa carbohydrat hoặc cơ chế điều hòa ngược của hạ glucose huyết (như rối loạn chức năng tuyến giáp và thùy trước tuyến yên hoặc suy vỏ thượng thận).
- + Dùng phối hợp với một số thuốc khác (xem mục *Tương tác thuốc*).

Cần kiểm tra định kỳ nồng độ glucose trong máu và nước tiểu khi điều trị bằng glimepirid. Ngoài ra cũng cần xác định tỷ lệ hemoglobin bị glycosyl hóa.

Cần kiểm tra gan và công thức máu định kỳ (đặc biệt là bạch cầu và tiểu cầu) trong quá trình điều trị bằng glimepirid.

Trong một số trường hợp stress (như tai nạn, phẫu thuật cấp, sốt nhiễm khuẩn, ...) có thể tạm thời chuyển sang dùng insulin.

Chưa có kinh nghiệm về việc sử dụng glimepirid ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan nặng hoặc bệnh nhân đang thẩm tách máu. Bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc thận nặng nên chuyển sang dùng insulin.

Việc điều trị bằng các sulfonyleurea cho bệnh nhân bị thiếu hụt G6PD có thể gây thiếu máu tan máu. Vì glimepirid là một sulfonyleurea, nên thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân thiếu hụt G6PD và nên xem xét thay thế bằng nhóm thuốc khác.

Cảnh báo tá dược:

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

Phụ nữ có thai

Mức glucose huyết bất thường trong thời gian mang thai có thể làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh và tử vong chu sinh. Vì vậy, phải kiểm soát chặt chẽ nồng độ glucose huyết trong thai kỳ để tránh nguy cơ gây quái thai. Có thể cần dùng insulin trong một vài trường hợp nhất định. Những bệnh nhân dự định mang thai phải thông báo cho bác sĩ.

Chưa có đủ dữ liệu về việc sử dụng glimepirid cho phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính trên hệ sinh sản, có khả năng liên quan đến tác dụng dược lý (hạ glucose huyết) của glimepirid.

Trong trường hợp đang điều trị với glimepirid, nếu bệnh nhân dự định có thai hoặc nếu phát hiện có thai thì nên chuyển sang điều trị bằng insulin càng sớm càng tốt.

Sự bài tiết thuốc vào sữa mẹ chưa được biết rõ. Glimepirid có bài tiết vào sữa chuột. Vì các sulfonylurea khác có bài tiết vào sữa mẹ và có nguy cơ gây hạ glucose huyết cho trẻ bú mẹ, không nên cho trẻ bú trong thời gian điều trị bằng glimepirid.

Không có dữ liệu về tác động lên khả năng sinh sản.

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc.

Khả năng tập trung và phản ứng của bệnh nhân có thể bị suy giảm do hạ glucose huyết hoặc tăng glucose huyết, hoặc giảm thị lực. Điều này có thể gây rủi ro trong những tình huống đặc biệt quan trọng (như khi lái xe hoặc vận hành máy móc).

Bệnh nhân nên thực hiện các biện pháp phòng ngừa để tránh bị hạ glucose huyết trong khi lái xe. Điều này đặc biệt quan trọng ở những người bị giảm hoặc không nhận thức được các triệu chứng cảnh báo của hạ glucose huyết hoặc thường xuyên bị hạ glucose huyết. Cần cân nhắc xem có nên lái xe hoặc vận hành máy móc trong những trường hợp này hay không.

Tương tác của thuốc

Dùng glimepirid đồng thời với một số thuốc khác có thể làm tăng hoặc giảm tác dụng hạ glucose huyết của glimepirid. Vì vậy, chỉ nên dùng thêm những thuốc khác theo hướng dẫn (hoặc khi có sự kê đơn) của bác sĩ.

Glimepirid được chuyển hóa bởi hệ cytochrom P450 2C9 (CYP2C9). Sự chuyển hóa của glimepirid bị ảnh hưởng nếu dùng đồng thời với các chất gây cảm ứng CYP2C9 (ví dụ rifampicin) hoặc các chất ức chế CYP2C9 (ví dụ fluconazol).

Kết quả thu được từ nghiên cứu *in vivo* trong y văn cho thấy diện tích dưới đường cong (AUC) của glimepirid tăng khoảng 2 lần khi dùng cùng fluconazol, một trong những chất ức chế CYP2C9 mạnh nhất.

Dựa vào kinh nghiệm với glimepirid và các sulfonylurea khác, những tương tác sau đây được đề cập.

Làm tăng tác dụng hạ glucose huyết, và vì vậy trong một số trường hợp có thể gây hạ glucose huyết khi dùng đồng thời với một trong các thuốc sau:

- Phenylbutazon, azapropazon và oxyfenbutazon.
- Insulin và thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống như metformin.
- Các salicylat và axit p-amino-salicylic.
- Các steroid đồng hóa và hormon sinh dục nam.
- Cloramphenicol, các sulfonamid tác dụng kéo dài, nhóm tetracyclin, kháng sinh quinolon và clarithromycin.
- Các thuốc chống đông máu dẫn xuất coumarin.

- Fenfluramin.
- Disopyramid.
- Các fibrat.
- Các thuốc ức chế ACE.
- Fluoxetin, các thuốc ức chế MAO.
- Allopurinol, probenecid, sulfinpyrazon.
- Các thuốc ức chế giao cảm.
- Cyclophosphamid, trophosphamid và iphosphamid.
- Miconazol, fluconazol.
- Pentoxifyllin (dùng thuốc tiêm liều cao).
- Tritoqualin.

Làm giảm tác dụng hạ glucose huyết, và vì vậy có thể gây tăng nồng độ glucose huyết khi dùng đồng thời với một trong các thuốc sau:

- Các oestrogen và progestogen.
- Các thuốc lợi tiểu thải muối, các thuốc lợi tiểu thiazid.
- Các thuốc kích thích tuyến giáp, các glucocorticoid.
- Các dẫn xuất phenothiazin, clorpromazin.
- Adrenalin và các thuốc cường giao cảm.
- Axit nicotinic (liều cao) và các dẫn xuất của axit nicotinic.
- Các thuốc nhuận tràng (dùng kéo dài).
- Phenytoin, diazoxid.
- Glucagon, các barbiturat và rifampicin.
- Acetazolamid.

Các thuốc đối kháng H_2 , thuốc chẹn beta, clonidin và reserpin có thể làm tăng hoặc giảm tác dụng hạ glucose huyết.

Dưới ảnh hưởng của các thuốc có tác dụng trên hệ giao cảm như thuốc chẹn beta, clonidin, guanethidin và reserpin, các dấu hiệu của điều hòa ngược adrenergic đối với hạ glucose huyết có thể bị giảm hoặc bị che lấp.

Uống rượu có thể làm tăng hoặc giảm tác dụng hạ glucose huyết của glimepirid mà không lường trước được.

Glimepirid có thể làm tăng hoặc giảm tác dụng của các dẫn xuất coumarin.

Colesevelam liên kết với glimepirid và làm giảm hấp thu glimepirid qua đường tiêu hóa. Không ghi nhận tương tác khi dùng glimepirid cách ít nhất 4 giờ trước khi dùng colesevelam. Do đó, nên dùng glimepirid ít nhất 4 giờ trước khi dùng colesevelam.

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

Các phản ứng có hại dưới đây được ghi nhận từ các nghiên cứu lâm sàng với glimepirid và các sulfonylurea khác, được liệt kê theo hệ cơ quan và theo thứ tự tần suất giảm dần: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$); chưa rõ tần suất (không thể ước tính dựa trên dữ liệu sẵn có).

Hệ cơ quan	Tần suất	Phản ứng
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Hiếm gặp	Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, mất bạch cầu hạt, giảm hồng cầu, thiếu máu tan máu, giảm toàn thể huyết cầu, thường hồi phục sau khi ngừng thuốc.
	Chưa rõ tần suất	Giảm tiểu cầu nặng với số lượng tiểu cầu giảm xuống dưới $10.000/\mu L$ và ban xuất huyết giảm tiểu cầu.
Rối loạn miễn dịch	Rất hiếm gặp	Viêm mạch hủy bạch cầu, phản ứng quá mẫn nhẹ có thể tiến triển nặng kèm theo khó thở, tụt huyết áp, đôi khi dẫn đến sốc.
	Chưa rõ tần suất	Có thể gây phản ứng dị ứng chéo với các sulfonylurea, sulfonamid hoặc các chất liên quan.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Hiếm gặp	Hạ glucose huyết. Các phản ứng hạ glucose huyết thường xảy ra tức thì, có thể bị nặng lên và đôi khi khó điều trị. Cũng giống các thuốc điều trị đái tháo đường khác, phản ứng hạ glucose huyết phụ thuộc vào đặc điểm từng bệnh nhân như thói quen ăn kiêng và liều dùng (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).
Rối loạn thị giác	Chưa rõ tần suất	Rối loạn thị giác tạm thời, thường xảy ra khi bắt đầu điều trị do thay đổi nồng độ glucose huyết.
Rối loạn tiêu hóa	Hiếm gặp	Rối loạn vị giác.
	Rất hiếm gặp	Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, chướng bụng, khó chịu ở bụng và đau bụng, hiếm khi dẫn đến việc phải ngừng thuốc.
Rối loạn gan - mật	Rất hiếm gặp	Chức năng gan bất thường (như ứ mật và vàng da), viêm gan và suy gan.
	Chưa rõ tần suất	Tăng enzym gan.
Rối loạn da và mô dưới da	Hiếm gặp	Rụng tóc.
	Chưa rõ tần suất	Phản ứng quá mẫn ở da có thể xảy ra như ngứa, phát ban, mày đay và nhạy cảm với ánh sáng.
Các xét nghiệm	Hiếm gặp	Tăng cân.
	Rất hiếm gặp	Giảm natri máu.

Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ sau khi cấp phép lưu hành sản phẩm thuốc là rất quan trọng. Việc này cho phép tiếp tục theo dõi sự cân bằng lợi ích/nguy cơ của sản phẩm thuốc. 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. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Phường Cửa Nam - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Sau khi uống thuốc quá liều, triệu chứng hạ glucose huyết có thể xảy ra, kéo dài từ 12 đến 72 giờ và có thể tái phát sau khi đã hồi phục ban đầu. Các triệu chứng có thể không xuất hiện trong vòng 24 giờ sau khi dùng thuốc. Khuyến cáo nên theo dõi bệnh nhân trong bệnh viện. Có thể xảy ra buồn nôn, nôn và đau thượng vị. Các triệu chứng hạ glucose huyết thường đi kèm với các triệu chứng thần kinh như bồn chồn, run rẩy, rối loạn thị giác, rối loạn khả năng phối hợp, buồn ngủ, hôn mê và co giật.

Xử trí

Điều trị chủ yếu bao gồm ngăn chặn sự hấp thu bằng cách gây nôn và sau đó uống nước lọc hoặc nước chanh với than hoạt tính (chất hấp phụ) và natri sulphat (thuốc nhuận tràng). Nếu quá liều một lượng lớn thuốc, phải rửa dạ dày, sau đó dùng than hoạt tính và natri sulphat. Trong trường hợp nhập viện do quá liều (nghiêm trọng), bệnh nhân phải được điều trị tại khoa chăm sóc đặc biệt. Bắt đầu truyền glucose càng sớm càng tốt, nếu cần có thể tiêm tĩnh mạch nhanh 50 mL dung dịch 50%, sau đó truyền dung dịch 10% và theo dõi chặt chẽ glucose huyết. Tiếp theo nên điều trị triệu chứng.

Bệnh nhi

Đặc biệt khi điều trị hạ glucose huyết do vô tình dùng glimepirid ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, phải dùng glucose với liều thận trọng để tránh làm tăng glucose huyết gây nguy hiểm. Nên theo dõi chặt chẽ nồng độ glucose huyết.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc hạ đường huyết đường uống: Sulfonamides, dẫn xuất urê.

Mã ATC: A10B B12.

Glimepirid là một chất có hoạt tính hạ glucose huyết dùng đường uống thuộc nhóm sulfonylurea. Thuốc được dùng để điều trị đái tháo đường không phụ thuộc insulin.

Cơ chế tác dụng

Glimepirid hoạt động chủ yếu bằng cách kích thích giải phóng insulin từ tế bào beta tuyến tụy.

Giống như các sulfonylurea khác, tác dụng này dựa trên sự gia tăng khả năng đáp ứng của tế bào beta tuyến tụy với kích thích sinh lý của glucose. Ngoài ra, glimepirid dường như có tác dụng ngoài tụy rõ rệt cũng như các sulfonylurea khác.

Giải phóng insulin

Các sulfonylurea điều hòa bài tiết insulin bằng cách gây đóng các kênh kali nhạy cảm với ATP trên màng tế bào beta. Việc đóng kênh kali gây ra sự khử cực của tế bào beta và kết quả là mở các kênh canxi - làm tăng dòng canxi vào tế bào. Điều này dẫn đến việc giải phóng insulin thông qua quá trình xuất bào. Glimepirid gắn kết với tỷ lệ cao vào protein màng tế bào beta, các protein này có liên quan đến kênh kali nhạy cảm với ATP nhưng ở vị trí gắn khác với các sulfonylurea thông thường.

Các tác dụng ngoài tụy

Các tác dụng ngoài tụy bao gồm cải thiện độ nhạy cảm của mô ngoại vi với insulin và giảm sự hấp thu insulin ở gan.

Sự hấp thu glucose từ máu vào các mô cơ và mô mỡ ngoại biên xảy ra thông qua các protein vận chuyển đặc biệt nằm trên màng tế bào. Việc vận chuyển glucose vào trong các mô này là bước hạn chế tốc độ trong quá trình sử dụng glucose. Glimepirid làm tăng rất nhanh số lượng phân tử vận chuyển glucose có hoạt tính trong màng huyết tương của tế bào cơ và mỡ, dẫn đến kích thích hấp thu glucose.

Glimepirid làm tăng hoạt tính của phospholipase C đặc hiệu với glycosyl-phosphatidylinositol, yếu tố có thể có mối tương quan với quá trình tổng hợp lipid và glycogen do thuốc gây ra trong các tế bào mỡ và cơ bị cô lập.

Glimepirid ức chế sản xuất glucose ở gan bằng cách làm tăng nồng độ nội bào của fructose-2,6-bisphosphat, do đó ức chế quá trình tạo glucose.

Tác dụng toàn thân

Ở người khỏe mạnh, liều uống tối thiểu có hiệu quả là khoảng 0,6 mg. Tác dụng của glimepirid phụ thuộc vào liều dùng và có thể lặp lại. Phản ứng sinh lý đối với hoạt động thể lực cấp tính, giảm tiết insulin, vẫn tồn tại khi dùng glimepirid.

Không có sự khác biệt đáng kể về tác dụng khi thuốc được dùng sau 30 phút hay ngay trước bữa ăn. Ở bệnh nhân đái tháo đường, có thể đạt được sự kiểm soát trao đổi chất tốt trong 24 giờ với một liều duy nhất mỗi ngày.

Mặc dù chất chuyển hóa hydroxy của glimepirid gây ra sự giảm nhẹ nhưng đáng kể lượng glucose trong huyết thanh ở người khỏe mạnh nhưng tác động này chỉ chiếm một phần nhỏ trong tổng tác dụng của thuốc.

Điều trị phối hợp với metformin

Một nghiên cứu cho thấy việc kiểm soát glucose huyết được cải thiện khi dùng liệu pháp kết hợp glimepirid so với sử dụng metformin đơn thuần ở bệnh nhân chưa được kiểm soát tốt với liều tối đa của metformin.

Điều trị phối hợp với insulin

Dữ liệu về liệu pháp phối hợp với insulin còn hạn chế. Ở những bệnh nhân chưa được kiểm soát tốt với liều tối đa của glimepirid, có thể bắt đầu điều trị đồng thời với insulin. Trong hai nghiên cứu, sự kết hợp này đã đạt được sự cải thiện tương tự trong việc kiểm soát chuyển hóa như dùng insulin đơn thuần; tuy nhiên, liều insulin trung bình thấp hơn được yêu cầu trong liệu pháp phối hợp.

Đối tượng đặc biệt

Trẻ em

Một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng bằng hoạt chất (Glimepirid lên đến 8 mg mỗi ngày hoặc metformin lên đến 2.000 mg mỗi ngày) trong thời gian 24 tuần được thực hiện ở 285 trẻ em (8-17 tuổi) mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2.

Cả glimepirid và metformin đều làm giảm đáng kể giá trị HbA1c so với ban đầu (Glimepirid -0,95 (sai số chuẩn 0,41); metformin -1,39 (sai số chuẩn 0,40)). Tuy nhiên, glimepirid không đạt được tiêu chí không thua kém metformin về mức thay đổi trung bình của HbA1c so với mức ban đầu. Sự khác biệt giữa các phương pháp điều trị là 0,44% nghiêng về metformin. Giới hạn trên (1,05) của khoảng tin cậy 95% về sự khác biệt không thấp hơn 0,3% ngưỡng không thua kém.

Sau khi điều trị bằng glimepirid, không có mối lo ngại mới nào về an toàn được ghi nhận ở trẻ em so với bệnh nhân người lớn mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2. Không có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả lâu dài ở trẻ em.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sinh khả dụng của glimepirid sau khi uống là hoàn toàn. Lượng thức ăn không có ảnh hưởng đáng kể đến sự hấp thu, chỉ có tỷ lệ hấp thu giảm nhẹ. Nồng độ tối đa trong huyết thanh (C_{max}) đạt được trong vòng 2,5 giờ sau khi uống (trung bình 0,3 $\mu\text{g/mL}$ khi dùng nhiều liều 4 mg/ngày) và có mối quan hệ tuyến tính giữa liều dùng với cả C_{max} và AUC (diện tích dưới đường cong thời gian/nồng độ).

Phân bố

Glimepirid có thể tích phân bố rất thấp (khoảng 8,8 lít), gần bằng khoảng phân bố của albumin, khả năng gắn kết với protein cao (> 99%) và độ thanh thải thấp (khoảng 48 mL/phút).

Ở động vật, glimepirid được bài tiết qua sữa. Glimepirid có thể đi qua nhau thai. Khả năng vượt qua hàng rào máu não thấp.

Chuyển hóa và thải trừ

Thời gian bán thải trung bình trong huyết thanh chiếm ưu thế, có liên quan đến nồng độ trong huyết thanh khi dùng đa liều, là khoảng 5 - 8 giờ. Sau khi dùng liều cao, thời gian bán thải dài hơn một chút đã được ghi nhận.

Sau một liều duy nhất glimepirid được đánh dấu phóng xạ, 58% hoạt chất phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và 35% trong phân. Không thấy có hoạt chất dưới dạng không đổi trong nước tiểu. Hai chất chuyển hóa có thể là từ chuyển hóa ở gan (enzym chính là CYP2C9) - được tìm thấy cả trong nước tiểu và phân: dẫn xuất hydroxy và dẫn xuất carboxy. Sau khi uống glimepirid, thời gian bán thải cuối cùng của các chất chuyển hóa này là 3 đến 6 giờ và 5 đến 6 giờ tương ứng.

So sánh dùng đơn liều và đa liều hàng ngày cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về dược động học và mức độ biến thiên giữa các cá thể là rất thấp. Không thấy sự tích lũy thuốc.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Dược động học tương tự nhau ở nam và nữ, cũng như ở bệnh nhân trẻ tuổi và cao tuổi (trên 65 tuổi).

Suy thận

Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin thấp, độ thanh thải glimepirid có xu hướng tăng lên và nồng độ trung bình trong huyết thanh giảm xuống, rất có thể là do thải trừ nhanh hơn do liên kết với protein thấp hơn. Sự thải trừ qua thận của cả hai chất chuyển hóa bị suy giảm. Nhìn chung, không có nguy cơ tích lũy thêm nào được giả định ở những bệnh nhân như vậy.

Dược động học ở 5 bệnh nhân không mắc bệnh đái tháo đường sau phẫu thuật ống mật tương tự như ở người khỏe mạnh.

Trẻ em

Một nghiên cứu của Fed điều tra về dược động học, độ an toàn và khả năng dung nạp của liều duy nhất 1 mg glimepirid ở 30 bệnh nhi (4 trẻ từ 10-12 tuổi và 26 trẻ từ 12-17 tuổi) mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2 cho thấy giá trị trung bình của $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} và $t_{1/2}$ tương tự như giá trị đã quan sát trước đây ở người lớn.

14. DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Các tác dụng tiền lâm sàng quan sát được xảy ra ở mức phơi nhiễm đủ vượt quá mức phơi nhiễm tối đa ở người cho thấy ít liên quan đến sử dụng lâm sàng hoặc do tác dụng dược lực học (hạ glucose huyết) của hợp chất. Phát hiện này dựa trên các nghiên cứu về an toàn dược lý thông thường, độc tính liều lặp lại, độc tính gen, khả năng gây ung thư và độc tính sinh sản. Trong trường hợp sau (bao gồm độc tính với phôi, gây quái thai và độc tính phát triển), các tác dụng phụ quan sát được được coi là thứ yếu so với tác dụng hạ glucose huyết do hợp chất gây ra ở chuột mẹ và ở con cái.

15. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên, vỉ Alu-Alu.

16. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

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

- 18. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: USP**

- ## 19. CƠ SỞ SẢN XUẤT:

UNISON PHARMACEUTICALS PVT. LTD.

Plot No - C/6, Steel Town, Opp Nova Petro, AT & Post - Moraiya, Tal - Sanand, City - Moraiya - 382 213, Dist.-Ahmedabad, Gujarat State, Ấn Độ.

