

**Rx**

## CoMiaryl 2mg/500mg Viên nén bao phim

**Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.**

**Không dùng thuốc quá liều chỉ định.**

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

**Đề xa tầm tay trẻ em.**

**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**

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

**Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ.**

**THÀNH PHẦN**

- Dược chất: Glimepirid 2 mg và metformin hydroclorid 500 mg.
- Tá dược: Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể 101, natri starch glycolat, crospovidon, povidon K30, magnesi stearat, HPMC 615, HPMC 606, PEG 6000, talc, titan dioxyd.

**MÔ TẢ SẢN PHẨM**

Viên nén hình caplet, bao phim màu trắng, hai mặt lõm, một mặt có khắc vạch ngang, cạnh và thành viên lành lặn. Có thể bề đôi viên nếu cần thiết.

**CHỈ ĐỊNH**

Điều trị đái tháo đường tuýp 2 kết hợp với chế độ ăn kiêng và luyện tập thể dục thay thế cho việc sử dụng phối hợp rời từng thành phần glimepirid và metformin ở mức liều tương ứng.

**LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**

**Liều lượng**

- Liều CoMiaryl 2mg/500mg tùy thuộc vào mức đường huyết mục tiêu và phải là mức liều thấp nhất đủ để kiểm soát đường huyết theo mức mong muốn.
- Trong quá trình điều trị bằng CoMiaryl 2mg/500mg, cần theo dõi nồng độ glucose trong máu và nước tiểu cũng như chỉ số HbA1c thường xuyên.
- Kiểm soát bệnh đái tháo đường có thể tự cải thiện liên quan đến độ nhạy cảm với insulin cao hơn, nhu cầu về glimepirid có thể giảm trong quá trình điều trị. Do đó để tránh tụt đường huyết, xem xét giảm liều hoặc ngừng điều trị với CoMiaryl 2 mg/500 mg kịp thời.
- Bệnh nhân đang sử dụng phối hợp glimepirid và metformin ở dạng viên uống riêng biệt chuyển sang dùng CoMiaryl 2mg/500mg thì liều dùng CoMiaryl 2mg/500mg phải tương ứng với liều glimepirid và metformin đang sử dụng (1 viên tương ứng với 2 mg glimepirid và 500 mg metformin hydroclorid).
- Liều tối đa một lần uống là 2 viên CoMiaryl 2mg/500mg (4 mg glimepirid và 1000 mg metformin hydroclorid).
- Liều tối đa hàng ngày không nên vượt quá 4 viên CoMiaryl 2mg/500mg (8 mg glimepirid và 2000 mg metformin hydroclorid). Liều glimepirid hàng ngày vượt quá 6 mg chỉ có tác dụng hơn đối với một số ít bệnh nhân.
- Liều dùng hàng ngày nên được điều chỉnh dựa trên sự kiểm soát đường huyết, chỉ tăng ½–1 viên Coariaryl 2 mg/500 mg.
- Liều lượng ở một số đối tượng lâm sàng đặc biệt:***
- Suy thận:* Cần đánh giá chỉ số GFR (đổ lọc cầu thận) trước khi sử dụng CoMiaryl 2mg/500mg và hàng năm sau đó. Đối với bệnh nhân tăng nguy cơ suy thận tiến triển nặng hơn hoặc người cao tuổi, chức năng thận cần được đánh giá thường xuyên hơn (ví dụ 3 – 6 tháng một lần). Liều tối đa mỗi ngày nên được chia thành 2 – 3 liều nhỏ để sử dụng. Các yếu tố có thể làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic nên được đánh giá trước khi bắt đầu sử dụng metformin ở bệnh nhân có chỉ số GFR < 60 ml/phút.

GFR (ml/phút)	Metformin	Glimepirid
60 – 89	Liều tối đa hàng ngày là 3000 mg. Có thể cần giảm liều theo mức suy giảm chức năng thận.	Liều tối đa hàng ngày khuyến cáo là 8 mg
45 – 59	Liều tối đa hàng ngày là 2000 mg. Liều khởi đầu bằng ½ liều tối đa.	
30 – 44	Liều tối đa hàng ngày là 1000 mg. Liều khởi đầu bằng ½ liều tối đa.	
< 30	Chống chỉ định	Chuyển sang insulin

- Trẻ em:* Không đủ dữ liệu nên không khuyến cáo sử dụng.

**Cách dùng**

- Nên uống CoMiaryl 2mg/500mg ngay trước hoặc trong bữa sáng hoặc bữa ăn chính đầu tiên.
- Nếu quên dùng thuốc, không được dùng gấp đôi liều để bù cho liều đã quên. Cần thảo luận và thống nhất với bác sỹ về biện pháp xử lý khi quên dùng thuốc, bỏ bữa hoặc các trường hợp không thể dùng thuốc vào thời điểm đã được chỉ định.
- Điều trị bằng CoMiaryl 2 mg/500 mg là một liệu pháp dài hạn. Không được tự ý ngừng thuốc mà không có chỉ dẫn của bác sỹ.
- Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.
- Không nên vứt bỏ thuốc vào nước thải hay rác sinh hoạt. Hỏi ý kiến dược sỹ cách bỏ thuốc không sử dụng nữa. Biện pháp này sẽ giúp bảo vệ môi trường.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn với glimepirid, các sulfonylurê hay sulfonamid khác, metformin hoặc bất kỳ thành phần nào khác của thuốc.
- Phụ nữ mang thai và cho con bú.
- Đái tháo đường tuýp 1, nhiễm acid chuyển hóa cấp tính hoặc mạn tính (nhiễm acid lactic, nhiễm toan ceton do đái tháo đường, tiền hôn mê đái tháo đường, hôn mê đái tháo đường).
- Suy thận nặng (GFR < 30 ml/phút), suy gan (phải chuyển sang dùng insulin).
- Các tình trạng cấp tính làm thay đổi chức năng thận bao gồm: mất nước, nhiễm trùng nặng, sốt và tiêm các chất cản quang chứa iod vào nội mạch (xem phần "*Thận trọng và cảnh báo* ").
- Bệnh cấp tính hoặc mạn tính có thể gây thiếu oxy cho mô bao gồm: suy tim hoặc suy hô hấp, tiền sử nhồi máu cơ tim gần đây, sốc.
- Nhiễm độc rượu cấp tính, nghiện rượu.

**THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO**

- Đối với glimepirid*
- Trong một số trường hợp đặc biệt (ví dụ chấn thương, phẫu thuật, nhiễm trùng kèm sốt), hiệu quả kiểm soát đường huyết có thể bị giảm và việc chuyển đổi sang insulin tạm thời để kiểm soát trao đổi chất tốt hơn là cần thiết.
- Trong những tuần đầu điều trị, nguy cơ hạ đường huyết có thể tăng lên và cần theo dõi cẩn thận. Hình ảnh lâm sàng của cơn hạ đường huyết nghiêm trọng có thể giống với cơn đột quỵ. Các yếu tố làm tăng nguy cơ hạ đường huyết bao gồm: không sẵn sàng hoặc không có khả năng hợp tác (phổ biến hơn ở người cao tuổi); thiếu dinh dưỡng, nhịn ăn hoặc bỏ bữa; mất cân bằng giữa lượng carbohydrat và vận động thể chất gắng sức; thay đổi chế độ ăn; uống rượu, đặc biệt khi bỏ bữa; suy thân; suy gan nghiêm trọng; quá liều glimepirid; một số rối loạn nội tiết không bù trừ ảnh hưởng đến chuyển hóa carbohydrat hoặc ngăn chặn điều hòa đường huyết (ví dụ một số rối loạn chức năng tuyến giáp, suy tuyến yên hoặc thiếu hụt corticoadrenal); dùng đồng thời một số thuốc khác; điều trị với glimepirid khi không có bất kỳ chỉ định nào. Nếu có các yếu tố nguy cơ gây hạ đường huyết kể trên hoặc mắc bệnh trong quá trình điều trị hoặc thay đổi lối sống của bệnh nhân, có thể cần điều chỉnh liều glimepirid. Các triệu chứng hạ đường huyết phản ánh sự điều hòa adrenergic của cơ thể nhẹ hơn hoặc không biểu hiện khi hạ đường huyết phát triển dần, ở người cao tuổi, bệnh nhân mắc bệnh lý thần kinh thực vật hoặc đang điều trị đồng thời với thuốc chẹn beta, clonidin, reserin hoặc các thuốc giao cảm khác. Hạ đường huyết có thể kiểm soát kịp thời bằng cách bổ sung carbohydrat ngay lập tức (glucose hoặc đường). Từ việc sử dụng các sulfonylurê khác, mặc dù riêng pháp xử lý ban đầu có thể hiệu quả nhưng hạ đường huyết vẫn có thể tái phát sau đó. Vì vậy, cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ. Hạ đường huyết nặng cần tiếp tục điều trị và theo dõi, có thể cần điều trị nội trú trong một số trường hợp.
- Điều trị bằng sulfonylurê trong trường hợp bệnh nhân thiếu enzym G6PD có thể dẫn đến thiếu máu tan huyết. Do đó cần thận trọng khi sử dụng glimepirid cho đối tượng bệnh nhân này và nên điều trị thay thế bằng thuốc khác không thuộc nhóm sulfonylurê.

*Đối với metformin hydroclorid*

- Nhiễm acid lactic: Là một biến chứng rất hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, phần lớn thường xảy ra khi chức năng thận hoặc bệnh tim mạch hoặc nhiễm trùng huyết tiến triển nặng thêm cấp tính. Sự tích lũy metformin xảy ra khi suy thận cấp tính và làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic.
- Trong trường hợp mất nước (tiêu chảy nặng hoặc nôn, sốt và giảm lượng nước cung cấp), ngừng sử dụng metformin.
- Các thuốc có thể làm suy giảm chức năng thận (thuốc điều trị tăng huyết áp, thuốc lợi tiểu và NSAIDs) nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân điều trị bằng metformin. Các yếu tố nguy cơ khác liên quan đến nhiễm acid lactic là uống nhiều rượu, suy gan, đái tháo đường không được kiểm soát đầy đủ, nhịn ăn kéo dài và bất kỳ tình trạng nào liên quan đến thiếu oxy cũng như sử dụng đồng thời các thuốc có thể gây nhiễm acid lactic.
- Bệnh nhân và/ hoặc người chăm sóc bệnh nhân nên được thông báo về nguy cơ nhiễm acid lactic, đặc trưng bởi chứng khó thở do acid, đau bụng, chuột rút cơ , suy nhược, hạ thân nhiệt sau đó là hôn mê.

Trong trường hợp nghi ngờ có triệu chứng, bệnh nhân nên ngừng sử dụng metformin và can thiệp y tế ngay lập tức. Kết quả xét nghiệm chẩn đoán là pH máu giảm (< 7,35), nồng độ lactat trong huyết tương tăng (> 5 mmol/l), tăng khoảng trống anion và tỷ lệ lactat/pyruvat.

- Chức năng thận: Đánh giá GFR trước khi bắt đầu điều trị và thường xuyên sau đó. Metformin chống chỉ định ở những bệnh nhân có GFR < 30 ml/phút và tạm thời ngưng sử dụng khi có sự thay đổi chức năng thận.

Chức năng thận của người cao tuổi thường xuyên giảm và không có triệu chứng. Cần thận trọng đặc biệt trong các tình huống chức năng thận bị suy giảm, ví dụ khi bắt đầu điều trị bằng thuốc tăng huyết áp, thuốc lợi tiểu hoặc NSAID.

- Sử dụng thuốc cản quang chứa iod: Thuốc cản quang chứa iod trong lòng mạch có thể gây ra bệnh thận, dẫn đến tích lũy metformin và tăng nguy cơ nhiễm acid lactic. Nên ngưng sử dụng metformin trước hoặc tại thời điểm chẩn đoán hình ảnh và không dùng lại trong vòng 48 giờ khi chức năng thận đã ổn định.

Phẫu thuật: Ngưng sử dụng metformin tại thời điểm phẫu thuật gây mê toàn thân, gây mê tủy sống hoặc ngoài màng cứng và không dùng lại trong vòng 48 giờ sau phẫu thuật hoặc cung cấp dinh dưỡng qua đường miệng với điều kiện

chức năng thận đã ổn định.

- Cần theo dõi thường xuyên nồng độ hormon TSH ở bệnh nhân suy giáp.
- Điều trị lâu dài bằng metformin có thể làm giảm nồng độ vitamin B12, dẫn đến bệnh thần kinh ngoại biên. Cần theo dõi nồng độ vitamin B12 khi điều trị bằng metformin trong thời gian dài.

*Trẻ em:* Chẩn đoán đái tháo đường tuýp 2 nên được xác nhận trước khi bắt đầu điều trị bằng metformin hydroclorid. Metformin hydroclorid không ảnh hưởng đến sự tăng trưởng và đây thì đã được phát hiện trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trong thời gian 1 năm nhưng không có dữ liệu dài hạn. Do đó, khuyến cáo theo dõi cẩn thận ảnh hưởng của metformin hydroclorid trên các thông số này, đặc biệt đối với trẻ em trước tuổi dậy thì. Hiệu quả và an toàn của metformin hydroclorid đối với trẻ em từ 10 – 12 tuổi không có sự khác biệt so với trẻ lớn và thanh thiếu niên, nhưng cần thận trọng khi kê đơn metformin hydroclorid cho trẻ em từ 10 – 12 tuổi.

*Các thận trọng khác*

- Bệnh nhân nên tiếp tục duy trì chế độ ăn kiêng có phân bổ lượng carbohydrat đều đặn trong ngày. Các bệnh nhân thừa cân nên tiếp tục sử dụng chế độ ăn hạn chế năng lượng.
- Thực hiện thường xuyên các xét nghiệm để theo dõi diễn biến của bệnh đái tháo đường.
- Việc sử dụng metformin đơn độc không gây hạ đường huyết, tuy vậy nên thận trọng khi sử dụng phối hợp với insulin hoặc sulfonylurê.
- Thuốc có chứa lactose nên những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoặc kém hấp thu glucose - galactose không nên dùng.

**SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ**

**Phụ nữ mang thai**

*Đối với glimepirid*

Không có dữ liệu đầy đủ từ việc sử dụng glimepirid ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản có khả năng liên quan đến tác dụng dược lý (hạ đường huyết) của glimepirid. Do đó, glimepirid không được dùng trong thời kỳ mang thai. Các bệnh nhân có kế hoạch mang thai phải thông báo cho bác sỹ và phải sử dụng insulin để điều trị thay thế.

*Đối với metformin hydroclorid*

Chưa có đủ liệu dịch tế học liên quan. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác dụng bất lợi đến sự phát triển của phôi hoặc thai nhi, sự sinh sản và sự phát triển sau sinh.

Khi bệnh nhân có kế hoạch mang thai hoặc trong thời gian mang thai, không điều trị đái tháo đường bằng metformin và sử dụng insulin điều trị thay thế duy trì mức đường huyết gần giá trị bình thường nhất có thể để giảm nguy cơ dị tật thai nhi liên quan đến nồng độ đường huyết bất thường.

**Phụ nữ cho con bú**

*Đối với glimepirid*

Chưa biết glimepirid có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Glimepirid được bài tiết qua sữa chuột. Các sulfonylurê khác được bài tiết qua sữa mẹ và có nguy cơ hạ đường huyết ở trẻ bú mẹ. Để loại trừ các tác dụng bất lợi cho trẻ, phụ nữ cho con bú không nên dùng glimepirid. Nếu cần thiết, bệnh nhân phải sử dụng insulin để điều trị thay thế hoặc ngừng cho con bú.

*Đối với metformin hydroclorid*

Metformin được bài tiết vào sữa mẹ. Không có các tác dụng không mong muốn được quan sát thấy ở trẻ sơ sinh bú mẹ. Tuy nhiên vì chỉ có dữ liệu hạn chế nên không sử dụng metformin ở phụ nữ cho con bú. Cần nhắc nên ngưng điều trị hay ngưng cho con bú.

**ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC ĐỐI VỚI CÔNG VIỆC**

*Glimepirid*

Phản xạ có thể bị suy giảm do hạ đường huyết hoặc tăng đường huyết, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị hoặc sau khi thay đổi liều pháp điều trị hoặc khi không dùng thuốc thường xuyên. Điều này có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

*Metformin hydroclorid*

Điều trị bằng metformin đơn độc không gây hạ đường huyết, do đó không ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Tuy nhiên, cảnh báo bệnh nhân về nguy cơ hạ đường huyết khi phối hợp metformin với thuốc điều trị đái tháo đường khác (sulfonylure, insulin, repaglinid).

**TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC**

**Tương tác của thuốc**

*Glimepirid*

- Glimepirid được chuyển hóa bởi cytochrom P450 2C9 (CYP2C9), điều này cần được tính đến khi sử dụng đồng thời glimepirid với các thuốc gây cảm ứng (rifampicin) hoặc ức chế (fluconazol) CYP2C9.

*Insulin, thuốc trị đái tháo đường dạng uống khác, thuốc ức chế ACE, các steroid đồng hóa và hormon sinh dục nam, cloramphenicol, dẫn chất coumarin, cyclophosphamid, disopyramid, fenfluramin, fenylramidol, các fibrat, flouxetin, guanethidin, isosfamid, IMAO, miconazol, fluconazol, acid para amino salicylic, pentoxifylin (tiêm liều cao), phenylbutazon, azapropazon, oxyphenbutazon, probenecid, quinolon, salicylat, sulfinyprazon, clarithromycin, các kháng sinh sulfonamid, tetracyclin,*

*tritoqualin, trofosfanol*: tăng tác dụng hạ glucose huyết của glimepirid.

- *Acetazolamid, các barbiturat, corticosteroid, diazoxid, thuốc lợi tiểu, epinephrin (adrenalin) và các thuốc cường giao cảm khác, glucagon, các thuốc nhuận tràng (sau khi sử dụng kéo dài), acid nicotinic (liều cao), oestrogen và progestogen, các phenothiazin, phenytoin, rifampicin, hormon tuyến giáp, thuốc đối kháng thụ thể H<sub>2</sub>, thuốc chẹn beta, clonidin và reserpin*: giảm tác dụng hạ glucose huyết của glimepirid.

Uống rượu có thể làm tăng hoặc giảm tác dụng hạ đường huyết của glimepirid theo cách không thể dự đoán trước.

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

- *Chất cô lập acid mật*: Colesevelam liên kết với glimepirid và làm giảm sự hấp thu glimepirid từ đường tiêu hóa. Khi sử dụng glimepirid ít nhất 4 giờ trước khi dùng colesevelam, không quan sát thấy tương tác, do đó glimepirid nên được dùng ít nhất 4 giờ trước khi dùng colesevelam.

*Metformin hydroclorid*

- *Rượu*: nhiễm độc rượu có thể liên quan đến tăng nguy cơ nhiễm acid lactic, đặc biệt trong trường hợp nhịn ăn, suy dinh dưỡng hoặc suy gan. Tránh sử dụng rượu và các thức uống có chứa cồn.

- *Thuốc cản quang có chứa iod*: phải ngưng sử dụng metformin trước hoặc tại thời điểm tiến hành chẩn đoán hình ảnh và không dùng lại trong vòng ít nhất 48 giờ sau đó khi chức năng thận ổn định.

- *NSAID, các chất ức chế chọn lọc cyclooxyase (COX) II, thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và thuốc lợi tiểu (đặc biệt thuốc lợi tiểu quai)*: làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic. Theo dõi chặt chẽ chức năng thận khi sử dụng phối hợp với metformin.

- *Các thuốc có hoạt tính tăng đường huyết nội tại (như glucocorticoid (dùng đường toàn thân và tại chỗ), các thuốc giao cảm)*: Có thể cần theo dõi đường huyết thường xuyên hơn, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị. Nếu cần thiết, điều chỉnh liều metformin trong thời gian điều trị và sau khi ngừng các thuốc này.

- *Phenprocoumon*: Metformin có thể làm giảm tác dụng chống đông máu của phenprocoumon, do đó, theo dõi chặt chẽ chỉ số INR.

- *Levothyroxin*: làm giảm tác dụng hạ đường huyết của metformin. Theo dõi nồng độ glucose huyết khi bắt đầu hoặc ngừng điều trị bằng hormon tuyến giáp, nếu cần thiết, điều chỉnh liều metformin.

- *Chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT)*: Metformin là cơ chất của cả OCT1 và OCT2. Sử dụng đồng thời metformin với:

+ Các chất ức chế OCT1 (như verapamil) có thể làm giảm tác dụng của metformin.
+ Các chất cản ỨNG OCT1 (như rifampicin) có thể làm tăng hấp thu qua đường tiêu hóa và tăng hiệu quả hạ đường huyết của metformin.

+ Các chất ức chế OCT2 (như cimetidin, dolutegravir, ranolazin, vandetanib, trimethoprim, isavuconazol) có thể làm giảm thải trừ metformin qua thận, do đó làm tăng nồng độ metformin trong huyết tương.

+ Các chất ức chế cả OCT1 và OCT 2 (như crizotinib, olaparib) có thể làm thay đổi thải trừ qua thận và hiệu quả của metformin.

Thận trọng khi sử dụng đồng thời những thuốc này với metformin, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận, do nồng độ trong huyết tương của metformin có thể tăng lên. Nếu cần thiết, có thể cần nhắc điều chỉnh liều của metformin do các chất ức chế/ cản ỨNG OCT có thể gây ảnh hưởng đến hiệu quả của metformin.

**Tương kỵ của thuốc**

Không áp dụng.

**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**

Các tác dụng không mong muốn được phân nhóm theo tần suất: 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 rõ tần suất (tần suất không ước tính được từ dữ liệu sẵn có).

Sử dụng CoMiaeryl 2 mg/500 mg kết hợp hai được chất với liều cố định có liên quan đến các đặc tính an toàn giống như việc sử dụng từng chất riêng rẽ.

*Glimepirid*

- *Máu và hệ bạch huyết*: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, mất bạch cầu hạt, giảm hồng cầu, thiếu máu tán huyết và thiếu máu bất sản, nhìn chung có thể hồi phục sau khi ngừng thuốc (hiếm gặp). Giảm tiểu cầu nghiêm trọng với số lượng tiểu cầu < 10.000/µl và ban xuất huyết giảm tiểu cầu (không rõ tần suất).

- *Hệ miễn dịch*: Viêm mạch tăng bạch cầu đa nhân trung tính, các phản ứng quá mẫn nhẹ có thể tiến triển thành các phản ứng nghiêm trọng kèm theo khó thở, hạ huyết áp và đôi khi sốc (rất hiếm gặp). Dị ứng chéo với các sulfonylurê, sulfonamid hoặc các chất liên quan khác (không rõ tần suất).

- *Chuyển hóa và dinh dưỡng*: Tụt đường huyết (hiếm gặp). Các phản ứng của tụt đường huyết hầu hết xảy ra ngay lập tức, có thể nghiêm trọng và không phải lúc nào cũng dễ điều trị. Cũng như với các liệu pháp điều trị hạ đường huyết khác, sự xuất hiện của các phản ứng trên phụ thuộc vào các yếu tố cá nhân như thói quen ăn uống và liều lượng.

- *Mất*: Rối loạn thị giác, thoáng qua, có thể xảy ra đặc biệt là khi bắt đầu điều trị do sự thay đổi nồng độ glucose trong máu (không rõ tần suất).

- *Tiểu hóa*: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, trướng bụng, khó chịu ở bụng và đau bụng, hiếm khi dẫn đến phải ngừng điều trị (rất hiếm gặp).

- *Gan – mật*: Chức năng gan bất thường (như ứ mật và vàng da), viêm gan và suy gan (rất hiếm gặp). Tăng enzym gan (không rõ tần suất).

- *Da và mô dưới da*: Các phản ứng quá mẫn của da có thể xảy ra như ngứa, phát ban, mề đay và nhạy cảm với ánh sáng (không rõ tần suất).

- *Xét nghiệm*: Giảm natri huyết (rất hiếm gặp).

Ngay lập tức liên hệ với bác sỹ nếu gặp phải bất kỳ tác dụng không mong muốn nào sau đây: Các phản ứng dị ứng (bao gồm viêm mạch máu, thường bị phát ban da) có thể tiến triển thành các phản ứng nghiêm trọng kèm theo khó thở, tụt huyết áp và đôi khi tiến triển thành sốc; quá mẫn ở da (bao gồm ngứa, phát ban, mề đay, tăng nhạy cảm với ánh sáng mặt trời, một số phản ứng dị ứng nhẹ có thể phát triển thành các phản ứng nghiêm trọng kèm theo khó nuốt hoặc khó thở, sưng môi, cổ họng hoặc lưỡi); chức năng gan bất thường (bao gồm vàng da, vàng mắt, ứ mật, viêm gan hoặc suy gan).

*Metformin hydroclorid*

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất của metformin hydroclorid là về tiêu hóa. Những tác dụng này liên quan đến liều và thường xảy ra vào lúc bắt đầu điều trị, nhưng thường là nhất thời.

- *Chuyển hóa và dinh dưỡng*: Nhiễm toan lactic, giảm hấp thu vitamin B12 cùng với giảm nồng độ huyết thanh trong thời gian sử dụng kéo dài metformin (rất hiếm gặp). Cần xem xét nguyên nhân này nếu bệnh nhân bị thiếu máu hồng cầu không lõ.

- *Hệ thần kinh*: Rối loạn vị giác (thường gặp).

- *Tiểu hóa*: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng và chán ăn (rất thường gặp). Những tác dụng không mong muốn này thường xảy ra nhất khi bắt đầu điều trị và tự cải thiện trong hầu hết các trường hợp. Để ngăn ngừa, nên dùng metformin 2 – 3 liều/ngày trong hoặc ngay sau bữa ăn. Tăng liều chậm cũng cải thiện với protein huyết tương (> 99%).

- *Gan – mật*: Các báo cáo riêng lẻ về xét nghiệm chức năng gan bất thường hoặc viêm gan hồi phục khi ngừng metformin (rất hiếm gặp). Ngừng thuốc và liên hệ với bác sỹ nếu gặp phải các triệu chứng này.

- *Da và mô dưới da*: Các phản ứng da như ban đỏ, ngứa, mề đay (rất hiếm gặp).

- *Trẻ em*: Trong dữ liệu hậu mãi được công bố và trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng ở trẻ em giới hạn từ 10 – 16 tuổi được điều trị trong 1 năm, báo cáo về tác dụng không mong muốn có tính chất và mức độ nghiêm trọng tương tự như báo cáo ở người lớn.

Trường hợp có nguy cơ giảm hấp thu vitamin B12 khi dùng metformin dài ngày, điều trị bằng vitamin B12 có kết quả tốt. Ngay lập tức ngưng thuốc và liên hệ với bác sỹ hoặc đến bệnh viện gần nhất nếu gặp các triệu chứng của nhiễm acid lactic vì có thể dẫn đến hôn mê (kết quả xét nghiệm chẩn đoán là pH máu giảm (< 7,35), nồng độ lactat trong huyết tương tăng (> 5 mmol/l), tăng khoảng trống anion và tăng tỷ lệ lactat/pyruvat). Tam thời ngưng sử dụng metformin khi có sự thay đổi chức năng thận và mắt nước.

**QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

*Glimepirid*

- Quá liều dẫn đến hiện tượng hạ glucose huyết (< 60 mg/dl tương đương 3,5 mmol/l) với các triệu chứng: nhức đầu, người mệt lả, run rẩy, và mồ hôi, da lạnh, lo lắng, nhịp tim nhanh, huyết áp giảm, hồi hộp, bứt rứt, tức ngực, loạn nhịp tim, đôi cơn cao, buồn nôn, nôn, buồn ngủ, giảm tập trung, giảm linh hoạt, giảm phản ứng, rối loạn lời nói, rối loạn cảm giác, liệt nhẹ, chóng mặt, rối loạn thị giác, ngủ gà, trầm cảm, lú lẫn, mất tri giác dẫn tới hôn mê. Khi hôn mê trở nặng, nhịp tim chậm. Có thể tới 24 giờ sau khi uống, triệu chứng mới xuất hiện.

- Trường hợp nhẹ: Cho uống đường (khoảng 20 – 30 g) và theo dõi glucose huyết. Cứ sau 15 phút cho uống một lần cho đến khi glucose huyết trở về giới hạn bình thường.

- Trường hợp nặng: Phải tiêm tĩnh mạch ngay 50 ml dung dịch glucose 50%. Sau đó phải truyền tĩnh mạch chậm dung dịch glucose 10 – 20% để nâng dần glucose huyết đến giới hạn bình thường, theo dõi liên tục glucose huyết đến 24 – 48 giờ vì rất dễ xuất hiện hạ glucose huyết tái phát. Nếu quá nặng, có thể tiêm dưới da hoặc bắp thịt 1 mg glucagon. Nếu uống quá nhiều glimepirid, cần rửa dạ dày và cho uống than hoạt.

*Metformin hydroclorid*

- Sau khi uống 85 g metformin hydroclorid, không thấy giảm đường huyết, tuy nhiên xảy ra tình trạng nhiễm acid lactic. Dùng quá liều cao metformin hoặc có các nguy cơ đồng thời có thể gây nhiễm acid lactic, là một cấp cứu y tế và phải được điều trị tại bệnh viện.

- Phương pháp hiệu quả nhất để loại bỏ lactat và metformin là thẩm phân máu. Metformin hydroclorid có thể thẩm phân được với hệ số thanh thải 170 ml/phút.

**ĐƯỢC LỰCHỌC**

**Phân loại được lý**: Thuốc trị đái tháo đường.

**Mã ATC**: A 10BD02.

**Cơ chế tác dụng**: Glimepirid có tác dụng hiệp đồng với metformin.

*Glimepirid*

- Glimepirid là thuốc trị đái tháo đường tuýp 2 nhóm sulfonylurê. Tác động chủ yếu của glimepirid là kích thích tế bào beta tuyến tụy giải phóng insulin, vì vậy thuốc chỉ có tác dụng khi tụy còn hoạt động (còn khả năng giải phóng insulin).

- Cơ chế tác dụng của glimepirid là liên kết với thụ thể ở màng tế bào beta, làm đóng các kênh kali phụ thuộc ATP. Việc đóng kênh kali gây khử cực màng, làm mở kênh calci khiến ion calci tăng gia nhập vào trong tế bào. Sự tăng nồng độ calci nội bào kích thích giải phóng insulin ra khỏi tế bào.

- Glimepirid làm hạ glucose huyết ở người đái tháo đường và cả ở người khỏe mạnh không bị đái tháo đường. Khi dùng dài ngày glimepirid còn có một số tác dụng ngoại tụy, trong đó tác dụng chính là tăng cường sự nhạy cảm của các mô ngoại vi với insulin và giảm sự sản xuất glucose ở gan.

*Metformin hydroclorid*

- Metformin là thuốc trị đái tháo đường thuộc nhóm biguanid, làm giảm nồng độ glucose trong huyết tương khi đói và sau bữa ăn ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2. Metformin không kích thích giải phóng insulin từ các tế bào beta tuyến tụy. Thuốc không có tác dụng hạ đường huyết ở những người không bị đái tháo đường. Ở bệnh nhân đái tháo đường, metformin làm giảm sự tăng đường huyết nhưng không gây tai biến hạ đường huyết.

- Cơ chế tác dụng của metformin là làm giảm sản xuất glucose ở gan bằng cách ức chế quá trình tân tạo đường và phân hủy glycogen; tăng sự nhạy cảm với insulin trong cơ, cải thiện sự hấp thu và sử dụng glucose ở ngoại vi; và làm chậm sự hấp thu glucose ở ruột.

**ĐƯỢC ĐỒNG HỌC**

*Glimepirid*

- *Hấp thu*: Glimepirid có sinh khả dụng rất cao. Thức ăn không làm thay đổi đáng kể sự hấp thu của thuốc, nhưng tốc độ hấp thu có chậm hơn một chút. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt khoảng 2,5 giờ sau khi uống (trung bình 0,3 µg/ml khi dùng nhiều liều 4 mg/ngày) và có mối quan hệ tuyến tính giữa liều dùng và cả C<sub>max</sub> và AUC.

- *Phân bố*: Glimepirid có thể tích phân bố rất thấp (khoảng 8,8 lít), liên kết nhiều với protein huyết tương (> 99%).

- *Chuyển hóa*: Glimepirid được chuyển hóa chủ yếu ở gan bởi CYP2C9 tạo thành hai chất chuyển hóa (dẫn xuất hydroxy và carboxy) đều được tìm thấy trong nước tiểu và phân.

- *Thời trừ*: Thời gian bán thải trong huyết tương là 5 – 8 giờ, 58% các chất chuyển hóa thải trừ qua nước tiểu và 35% qua phân.

*Metformin hydroclorid*

- *Hấp thu*: Metformin hấp thu chậm và không hoàn toàn ở đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khoảng 2,5 giờ (t<sub>max</sub>). Sinh khả dụng tuyệt đối của liều 500 mg metformin uống lúc đói xấp xỉ 50 – 60%. Thực ăn làm giảm mức độ hấp thu và làm chậm sự hấp thu metformin.

- *Phân bố*: Metformin phân bố nhanh chóng vào các mô và dịch cơ thể. Metformin cũng phân bố chậm vào trong hồng cầu.

- *Chuyển hóa*: Metformin liên kết không đáng kể với protein huyết tương, phân bố nhanh chóng vào các mô và dịch cơ thể. Metformin cũng phân bố chậm vào trong hồng cầu. Thể tích phân bố trung bình dao động từ 63 – 276 lít.

- *Thời trừ*: Độ thanh thải thận của metformin hydroclorid > 400 ml/phút cho thấy metformin hydroclorid được loại bỏ thông qua lọc cầu thận và bài tiết ở ống thận. Sau khi uống, khoảng 90% lượng metformin hấp thu được thải trừ qua nước tiểu trong vòng 24 giờ đầu ở dạng không biến đổi. Thời gian bán thải quan sát thấy cuối cùng khoảng 6,5 giờ.

*Được động học ở một số đối tượng lâm sàng đặc biệt:*

- *Người cao tuổi*: Được động học của glimepirid tương tự ở nam và nữ, cũng như ở người trẻ và người cao tuổi.

- *Suy thận*: Ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin thấp, độ thanh thải glimepirid có xu hướng tăng và nồng độ trong huyết thanh trung bình giảm trong khi độ thanh thải thận của hai chất chuyển hóa giảm. Ở bệnh nhân có chức năng thận bị suy giảm, độ thanh thải thận của metformin hydroclorid giảm tỷ lệ với độ thanh thải creatinin và do đó thời gian bán thải kéo dài, dẫn đến tăng nồng độ metformin hydroclorid trong huyết tương.

- *Trẻ em*: Được động học, độ an toàn và khả năng dung nạp của liều đơn 1 mg glimepirid ở 30 trẻ bị đái tháo đường tuýp 2 cho thấy AUC<sub>(0-∞)</sub> trung bình, C<sub>max</sub> và t<sub>1/2</sub> tương tự như ở người lớn. Tương tự với khi dùng liều đơn metformin hydroclorid 500 mg. Khi dùng lặp lại liều metformin hydroclorid 500 mg x 2 lần/ngày trong 7 ngày ở trẻ em, C<sub>max</sub> và AUC<sub>0-∞</sub> giảm tương ứng 30% và 40% so với người lớn dùng liều 500 mg x 2 lần/ngày trong 14 ngày. Do đó cần điều chỉnh liều dựa trên kiểm soát đường huyết.

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 03 vỉ x 10 viên nén bao phim. Vỉ bấm Al/PVC trong.

Hộp 10 vỉ x 10 viên nén bao phim. Vỉ bấm Al/PVC trong.

**BẢO QUẢN**

Nơi khô, dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

**HẠN DÙNG**

36 tháng (kể từ ngày sản xuất).

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG**

Tiêu chuẩn cơ sở.



Cơ sở sản xuất

**CÔNG TY TNHH HASAN - DERMAPHARM**

Đường số 2, KCN Đồng An, Bình Dương, Việt Nam