



Glucovance® 500mg/5mg
Metformin – Glibenclamid

Viên bao phim

**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ
THUỐC BÁN THEO ĐƠN**

Glucovance® bao gồm hai thành phần điều trị đái tháo đường dạng uống: biguanide (metformin hydrochlorid) và sulphonylurea (glibenclamid).

THÀNH PHẦN

Metformin hydrochlorid500 mg

Glibenclamid5 mg

Tá dược: cellulose vi tinh thể, croscarmellose, polyvidone K30, magnesi stearat và Opadry 31-F-22700

DẠNG BẢO CHẾ – QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 02 vỉ x 15 viên = 30 viên bao phim.

Handwritten signature

CHỈ ĐỊNH

Điều trị đái tháo đường týp II ở người lớn

- dùng trong điều trị bước hai, khi chế độ ăn, tập thể dục và điều trị bước đầu với metformin hoặc glibenclamid không mang lại hiệu quả kiểm soát đường huyết thích hợp.
- dùng để thay thế phác đồ điều trị kết hợp trước đó với metformin và glibenclamid ở bệnh nhân có đường huyết ổn định và được kiểm soát tốt.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG

Đường uống.

Chỉ dùng cho người lớn.

Tổng quát:

Cũng như tất cả các thuốc hạ đường huyết, liều dùng cho mỗi bệnh nhân phụ thuộc vào sự đáp ứng chuyển hóa của từng cá thể (đường huyết, HbA1c).

Điều trị bước hai:

Khởi đầu điều trị:

Liều khởi đầu là 1 viên Glucovance 500 mg/2,5 mg hoặc Glucovance 500 mg/5 mg ngày một lần. Để tránh hạ đường huyết, liều khởi đầu không được vượt quá liều hàng ngày của glibenclamid (hoặc liều tương đương của sulphonylurea khác) hoặc metformin đã dùng trước đó.

Thay thế phác đồ điều trị kết hợp trước đó với metformin và glibenclamid

Điều trị với sản phẩm kết hợp nên bắt đầu với liều tương đương liều của metformin và glibenclamid trước đây trên từng cá thể; liều lượng được tăng từ từ dựa trên kết quả xét nghiệm đường huyết.

Điều chỉnh liều:

Liều lượng nên được điều chỉnh mỗi 2 tuần hoặc lâu hơn, lượng gia tăng không quá 1 viên, phụ thuộc vào kết quả xét nghiệm đường huyết.

Sự tăng liều từ từ có thể giúp dung nạp ở dạ dày ruột và ngăn ngừa sự khởi phát cơn hạ đường huyết.

Liều tối đa hằng ngày:

Liều tối đa được khuyến cáo là 2000 mg metformin hydrochlorid/20 mg glibenclamid mỗi ngày.

Kết hợp với liệu pháp insulin:

Không có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng đồng thời thuốc này với liệu pháp insulin.

Merck Santé

Merck Santé

s.a.s. au capital de 45 401 179 euros
572 025 033 501 Lyon
FR 75 572 025 033
37 rue Saint-Romain
69008 LYON

Người lớn tuổi:

Liều dùng của Glucovance nên được điều chỉnh dựa trên các thông số chức năng thận (bắt đầu với Glucovance 500 mg/2,5 mg); cần thường xuyên kiểm tra chức năng thận (*xin xem mục Thận trọng khi sử dụng*).

Trẻ em:

Không khuyến dùng Glucovance cho trẻ em (*xin xem mục Dược lực học*)

Cách dùng thuốc:

Số lần dùng thuốc phụ thuộc vào liều lượng của từng bệnh nhân:

- Một lần mỗi ngày, dùng vào bữa điểm tâm sáng, đối với liều dùng là 1 viên/ngày
- Hai lần một ngày, buổi sáng và tối, đối với liều dùng là 2 hoặc 4 viên/ngày
- Ba lần một ngày, vào buổi sáng, trưa và tối, đối với liều dùng là 3 viên/ngày.

Nên uống thuốc vào bữa ăn. Số lần dùng thuốc nên được điều chỉnh dựa trên thói quen ăn uống của từng bệnh nhân. Tuy nhiên, sau mỗi khi uống thuốc, phải dùng kèm một bữa ăn chứa carbohydrate cao đủ để ngăn ngừa sự khởi phát cơn hạ đường huyết.

Khi dùng chung Glucovance với thuốc gắn acid mật, khuyến cáo nên sử dụng Glucovance ít nhất 4 giờ trước khi dùng thuốc gắn acid mật để giảm thiểu nguy cơ giảm hấp thu (*xin xem mục Tương tác thuốc*).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Dị ứng với metformin hydrochlorid, glibenclamid hoặc với các sulfonylurea khác hoặc sulfonamid hoặc với bất cứ tá dược nào trong thành phần của thuốc;
- Đái tháo đường type I (đái tháo đường phụ thuộc insulin), nhiễm toan thể ceton, tiền hôn mê đái tháo đường;
- Suy thận hoặc suy chức năng thận (độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút);
- Các trường hợp cấp tính có khả năng làm biến đổi chức năng thận như: mất nước, nhiễm trùng nặng, sốc, sử dụng bằng đường tiêm tĩnh mạch các chất cản quang có iod;
- Bệnh cấp tính hay mạn tính mà có thể gây nên tình trạng thiếu oxy mô như suy hô hấp hay suy tim, nhồi máu cơ tim gần đây, sốc;
- Suy gan;
- Nhiễm độc rượu cấp tính, nghiện rượu;
- Loạn chuyển hóa porphyrin;
- Cho con bú;
- Kết hợp với miconazole (*xin xem mục Tương tác thuốc*).



THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Nhiễm acid lactic

Nhiễm acid lactic là một biến chứng về chuyển hóa rất hiếm gặp nhưng nghiêm trọng (nguy cơ tử vong cao nếu không được điều trị kịp thời), có thể xảy ra do tích lũy metformin. Những trường hợp báo cáo về nhiễm acid lactic ở những bệnh nhân dùng metformin xảy ra chủ yếu ở bệnh nhân đái tháo đường bị suy thận đáng kể. Có thể và nên giảm tỷ lệ nhiễm acid lactic bằng cách đánh giá các yếu tố nguy cơ khác có liên quan, như bệnh đái tháo đường không kiểm soát tốt, nhiễm ceton, nhịn đói kéo dài, nghiện rượu, suy gan và bất kỳ điều kiện nào liên quan với tình trạng thiếu oxy mô.

Chẩn đoán

Nguy cơ nhiễm acid lactic phải được xem xét trong trường hợp xuất hiện các dấu hiệu không đặc hiệu như vọp bẻ cơ với các rối loạn tiêu hóa như đau bụng và suy nhược trầm trọng.

Sau đó là các triệu chứng như hơi thở có mùi acid, đau bụng, hạ thân nhiệt, và hôn mê. Các kết quả chẩn đoán cận lâm sàng bao gồm giảm pH máu, nồng độ lactate huyết tương trên 5 mmol/l, và tăng khoảng anion và tỷ lệ lactate/pyruvate. Nếu nghi ngờ bị nhiễm toan chuyển hóa, nên ngưng thuốc và bệnh nhân cần được nhập viện ngay lập tức (*xem mục Quá liều*).

Hạ đường huyết

Vì thành phần có chứa sulphonylurea, Glucovance có nguy cơ gây khởi phát cơn hạ đường huyết. Sau khi bắt đầu điều trị, một sự chỉnh liều lũy tiến có thể ngăn ngừa sự khởi phát cơn hạ đường huyết. Chỉ nên chỉ định điều trị nếu bệnh nhân tuân thủ một lịch trình bữa ăn đều đặn (bao gồm ăn sáng). Điều quan trọng là lượng carbohydrate đưa vào phải đều đặn vì nguy cơ hạ đường huyết tăng lên khi ăn muộn, khẩu phần

carbohydrat không đầy đủ hoặc không cân đối. Hạ đường huyết có nhiều khả năng xảy ra trong trường hợp chế độ ăn uống hạn chế năng lượng, sau khi luyện tập thể dục cường độ cao hoặc kéo dài, khi uống rượu hoặc trong quá trình sử dụng một phối hợp của các tác nhân hạ đường huyết.

Chẩn đoán

Các triệu chứng hạ đường huyết là: đau đầu, đói, buồn nôn, nôn, cực kỳ mệt mỏi, rối loạn giấc ngủ, bồn chồn, hung hăng, giảm tập trung và phản ứng, trầm cảm, lẫn lộn, rối loạn ngôn ngữ, rối loạn thị giác, run rẩy, liệt và dị cảm, chóng mặt, mê sảng, co giật, ngủ gà, hôn mê, thờ ơ và nhịp tim chậm. Do sự điều hòa ngược gây ra bởi sự hạ đường huyết, có thể xuất hiện đổ mồ hôi, sợ hãi, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, hồi hộp, đau thắt ngực, loạn nhịp tim. Các triệu chứng sau có thể không có khi hạ đường huyết diễn tiến chậm, trong trường hợp bệnh thần kinh tự chủ hoặc khi bệnh nhân uống các thuốc chẹn beta, clonidine, reserpine, guanethidine hoặc chất kích thích giao cảm.

Xử lý khi hạ đường huyết

Các triệu chứng hạ đường huyết trung bình không gây mất ý thức hoặc không có các biểu hiện thần kinh nên được xử lý bằng cách uống đường ngay. Phải đảm bảo chỉnh liều và/hoặc thay đổi kiểu bữa ăn. Những phản ứng hạ đường huyết nghiêm trọng với hôn mê, co giật hoặc có dấu hiệu thần kinh khác cũng có thể xảy ra và cần điều trị cấp cứu y tế ngay bằng cách tiêm tĩnh mạch glucose một khi nguyên nhân được chẩn đoán hoặc nghi ngờ, trước khi nhanh chóng đưa bệnh nhân nhập viện.

Việc chọn lựa cẩn thận bệnh nhân, liều lượng và hướng dẫn đầy đủ cho bệnh nhân là quan trọng để giảm nguy cơ cơn hạ đường huyết. Nếu bệnh nhân gặp phải cơn hạ đường huyết lặp lại, nghiêm trọng hoặc kết hợp với sự không có ý thức về trạng thái, nên xem xét lựa chọn phương pháp điều trị dài tháo đường khác hơn là Glucovance.

Các yếu tố tạo điều kiện cho hạ đường huyết:

- dùng đồng thời với rượu, đặc biệt là kết hợp với nhịn đói,
- bệnh nhân từ chối hoặc (đặc biệt ở bệnh nhân lớn tuổi) không có khả năng hợp tác,
- suy dinh dưỡng, ăn uống không đều, bỏ bữa, nhịn đói hoặc chuyển sang chế độ ăn kiêng,
- mất cân bằng giữa tập luyện thể chất và lượng carbohydrate ăn vào,
- suy thận,
- suy gan nặng,
- quá liều Glucovance,
- các rối loạn nội tiết nào đó: suy tuyến giáp, suy tuyến yên và tuyến thượng thận,
- dùng đồng thời với một số loại thuốc khác (*xin xem mục Tương tác thuốc*).

Suy gan và suy thận

Dược động học và / hoặc dược lực học của Glucovance có thể thay đổi ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận nặng. Nếu hạ đường huyết xảy ra ở những bệnh nhân này, nó có thể kéo dài, và phải tiến hành điều trị thích hợp.

Thông tin cho bệnh nhân

Phải giải thích cho bệnh nhân và người nhà của họ về nguy cơ hạ đường huyết, các triệu chứng và cách điều trị, cũng như các tình trạng có thể dẫn đến hạ đường huyết. Tương tự, phải nghĩ đến nguy cơ nhiễm acid lactic trong trường hợp có các dấu hiệu không đặc hiệu như vọp bẻ cơ đi kèm với rối loạn tiêu hóa, đau bụng và suy nhược nặng, khó thở do nhiễm acid, hạ thân nhiệt và hôn mê.

Đặc biệt, bệnh nhân phải được thông báo về tầm quan trọng của việc tuân thủ chế độ ăn, theo một chương trình tập thể dục đều đặn và kiểm tra đường huyết thường xuyên.

Mất cân bằng đường huyết

Trong trường hợp phẫu thuật hoặc bất cứ nguyên nhân nào gây mất bù dài tháo đường, liệu pháp insulin tạm thời nên được dự kiến thay cho điều trị này.

Các triệu chứng của tăng đường huyết là: đi tiểu tăng, khát nước dữ dội và khô da.

Chức năng thận

Vì metformin được bài tiết qua thận, khuyến cáo xác định độ thanh thải creatinin (có thể ước tính từ mức creatinin huyết thanh bằng công thức Cockcroft-Gault) trước khi bắt đầu điều trị và thường xuyên sau đó:

- ít nhất mỗi năm ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường,
- ít nhất 2-4 lần một năm ở những bệnh nhân có mức creatinin huyết thanh ở giới hạn trên bình thường và ở người cao tuổi

Merck Santé

s.a.s. au capital de 45 484 179 euros
572 028 033 RCS Lyon
FR 75 572 028 033
37 rue Saint-Romain
69008 LYON

Suy giảm chức năng thận ở người lớn tuổi thường xảy ra và không có triệu chứng. Nên thận trọng đặc biệt trong trường hợp chức năng thận có thể trở nên suy yếu, ví dụ như khi bắt đầu điều trị tăng huyết áp hoặc điều trị bằng thuốc lợi tiểu, và khi bắt đầu trị liệu với một loại thuốc kháng viêm không steroid (NSAID).

Sử dụng các chất cản quang có chứa iod

Sử dụng các chất cản quang có chứa iod bằng đường tĩnh mạch trong các xét nghiệm x-quang có thể dẫn đến suy thận. Điều này có thể gây ra sự tích tụ metformin và làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic. Tùy thuộc vào chức năng thận, phải ngưng sử dụng Glucovance 48 giờ trước hoặc ngay tại thời điểm xét nghiệm và không được sử dụng lại cho tới 48 giờ sau đó, và chỉ sau khi chức năng thận đã được đánh giá lại và cho thấy đã trở lại bình thường (*xin xem mục Tương tác thuốc*).

Sử dụng đồng thời glibenclamid với các thuốc khác

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời glibenclamid với rượu, phenylbutazone hoặc danazol (*xin xem mục Tương tác thuốc*).

Các bệnh nhiễm trùng

Thông báo cho bác sĩ nếu bạn đang mắc các bệnh nhiễm trùng như cảm cúm, nhiễm trùng đường hô hấp hoặc nhiễm trùng đường tiểu.

Phẫu thuật

Vì Glucovance chứa metformin hydrochlorid, phải ngưng Glucovance 48 giờ trước khi phẫu thuật theo chương trình, có gây mê toàn thân, gây tê ngoài màng cứng hoặc tủy sống và không được sử dụng lại sớm hơn 48 giờ sau phẫu thuật hoặc sau khi bắt đầu lại sự nuôi dưỡng qua đường tiêu hóa và chỉ sau khi chức năng thận đã được đánh giá lại và cho thấy đã trở lại bình thường.

Những lưu ý khác

Tất cả bệnh nhân nên tiếp tục chế độ ăn uống của họ, với sự phân bổ đều đặn lượng carbohydrat ăn vào trong ngày. Những bệnh nhân quá cân nên tiếp tục chế độ ăn uống hạn chế năng lượng. Tập thể dục thường xuyên cũng cần thiết như uống Glucovance.

Các xét nghiệm thông thường để theo dõi bệnh đái tháo đường (glucose huyết, HbA1c) phải được thực hiện thường xuyên.

Điều trị cho bệnh nhân thiếu hụt G6PD với các sulphonylurea có thể dẫn đến thiếu máu tán huyết. Vì glibenclamid thuộc nhóm thuốc hóa học sulphonylurea, nên thận trọng khi sử dụng Glucovance ở bệnh nhân thiếu hụt G6PD và có thể cân nhắc việc thay thế bằng một thuốc khác không thuộc sulphonylurea.

Vì sản phẩm này có chứa lactose, chống chỉ định trong trường hợp galactose huyết bẩm sinh, hội chứng kém hấp thu glucose và galactose hoặc trong trường hợp thiếu lactase.

Có thai và cho con bú

- Thông báo cho bác sĩ nếu bạn đang mang thai, bạn nghĩ bạn có thể hoặc đang có kế hoạch mang thai. Trong suốt thời kỳ mang thai, bệnh đái tháo đường nên được điều trị bằng insulin. Nếu bạn phát hiện bạn có thai khi đang dùng Glucovance, tham khảo ý kiến bác sĩ để họ có thể thay đổi sự điều trị của bạn.
- **Không được dùng Glucovance nếu bạn đang cho con bú hoặc nếu bạn đang có kế hoạch cho con bú.**

Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc

Bệnh nhân phải được cảnh báo về những triệu chứng hạ đường huyết và cần phải thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Sự kết hợp chống chỉ định

Liên quan đến glibenclamid

- **Miconazole** (dùng toàn thân, gel nhầy đường miệng): tăng tác dụng hạ đường huyết có thể khởi phát với các biểu hiện hạ đường huyết, hoặc ngay cả hôn mê (*xin xem mục Chống chỉ định*).

Sự kết hợp không khuyến dùng

Liên quan đến sulphonylurea

- **Rượu**: tác dụng chống nghiện rượu (không dung nạp rượu), đặc biệt đối với chlorpropamid, glibenclamid, glipizid, tolbutamid.

Merck Santé

s.a.s. au capital de 45 484 179 euros

572 028 033 RCS Lyon

FR 75 572 028 033

37 rue Saint-Romain

69008 LYON

Tăng phản ứng hạ đường huyết (ức chế phản ứng bồi hoàn), có thể dễ dàng khởi phát hôn mê hạ đường huyết (*xin xem mục Thận trọng khi sử dụng*).

Tránh sử dụng rượu hoặc các thuốc chứa cồn.

- **Phenylbutazone** (dùng toàn thân): làm tăng tác dụng hạ đường huyết của sulfonylureas (thay thế sulfonylurea tại vị trí liên kết với protein và/hoặc làm giảm sự thải trừ của nó). Tốt hơn nên dùng các thuốc kháng viêm khác có tương tác ít hơn, hoặc cảnh báo cho bệnh nhân và tăng cường tự kiểm tra; nếu cần thiết, điều chỉnh liều trong quá trình điều trị với thuốc kháng viêm và sau khi ngừng sử dụng.

Liên quan đến tất cả các thuốc điều trị đái tháo đường

- **Danazol**: Nếu sự kết hợp không thể tránh khỏi, cảnh báo cho bệnh nhân và tăng cường tự kiểm tra đường huyết. Có thể điều chỉnh liều thuốc điều trị đái tháo đường trong quá trình điều trị với Danazol và sau khi ngừng sử dụng.

Liên quan đến metformin

- **Rượu**: tăng nguy cơ nhiễm acid lactic khi ngộ độc rượu cấp tính, đặc biệt trong trường hợp nhịn đói hoặc suy dinh dưỡng, suy tế bào gan.
Tránh dùng các thức uống và thuốc có chứa cồn.

Những kết hợp cần thận trọng

Liên quan đến tất cả các tác nhân trị đái tháo đường

- **Chlorpromazine**: Ở liều cao (100 mg chlorpromazine mỗi ngày), làm tăng đường huyết (làm giảm sự phóng thích insulin)
Thận trọng khi sử dụng: cảnh báo cho bệnh nhân và tăng cường tự kiểm tra đường huyết. Có thể điều chỉnh liều thuốc điều trị đái tháo đường khi điều trị với thuốc an thần và sau khi ngừng sử dụng.
- **Corticosteroids** (glucocorticoid) và **tetracosactide** (dùng đường toàn thân và tại chỗ): làm tăng đường huyết, thỉnh thoảng đi kèm với chứng đa ceton (giảm sự dung nạp carbohydrate với corticosteroid)
Thận trọng khi sử dụng: cảnh báo bệnh nhân và tăng cường tự kiểm tra đường huyết. Có thể điều chỉnh liều thuốc trị đái tháo đường khi điều trị với corticosteroid và sau khi ngừng sử dụng.
- **Chất chủ vận beta-2**: làm tăng đường huyết do chất chủ vận beta-2
Thận trọng khi sử dụng: cảnh báo bệnh nhân, tăng cường kiểm tra đường huyết và có thể chuyển qua điều trị bằng insulin.
- **Các thuốc ức chế men chuyển (captopril, enalapril)**: Các thuốc ức chế men chuyển có thể gây hạ đường huyết. Nếu cần thiết, điều chỉnh liều lượng Glucovance trong suốt thời gian điều trị với thuốc ức chế men chuyển và cho tới khi ngưng sử dụng.

Liên quan đến metformin

- **Thuốc lợi tiểu**: nhiễm acid lactic do metformin được khởi phát bởi bất kỳ tình trạng suy chức năng thận, liên quan đến thuốc lợi tiểu và đặc biệt là lợi tiểu quai.
- **Chất cản quang có iod**: Sử dụng chất cản quang có chứa iod bằng đường tĩnh mạch có thể dẫn tới suy thận. Điều này có thể dẫn đến việc tích tụ metformin và nguy cơ nhiễm acid lactic. Dựa trên chức năng thận, phải ngừng sử dụng Glucovance 48 giờ trước khi xét nghiệm hoặc tại thời điểm xét nghiệm và chỉ dùng trở lại 48 giờ sau đó, và chỉ sau khi chức năng thận được đánh giá lại và cho thấy bình thường.

Liên quan đến glibenclamid

- **Chất chẹn beta**: Tất cả các chất chẹn beta che giấu vài triệu chứng của hạ đường huyết: hồi hộp và chứng tim đập nhanh; hầu hết các chất chẹn beta không chọn lọc trên tim làm gia tăng tỉ lệ mắc phải và mức độ trầm trọng của hạ đường huyết.
Cảnh báo bệnh nhân, tăng cường tự kiểm tra đường huyết, đặc biệt lúc bắt đầu điều trị.
- **Fluconazole**: Gia tăng thời gian bán thải của sulfonylurea, có thể khởi phát những biểu hiện hạ đường huyết
Cảnh báo bệnh nhân và tăng cường tự kiểm tra đường huyết, có thể điều chỉnh liều lượng thuốc điều trị đái tháo đường trong thời gian điều trị với fluconazole và sau khi ngừng sử dụng thuốc này.

- **Bosentan:** Nguy cơ làm giảm tác dụng hạ đường huyết của glibenclamid vì bosentan làm giảm nồng độ huyết tương của glibenclamid. Gia tăng nguy cơ tăng men gan đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng đồng thời glibenclamid với bosentan.
Cảnh báo bệnh nhân, bắt đầu theo dõi đường huyết và các men gan và điều chỉnh liều lượng thuốc điều trị đái tháo đường nếu cần thiết.
- **Các thuốc gắn acid mật:** Khi dùng đồng thời với thuốc gắn acid mật, nồng độ trong huyết tương của glibenclamid giảm có thể dẫn đến hiệu quả giảm đường huyết kém. Không nhận thấy tác động này nếu uống glibenclamid vào một thời điểm nhất định trước khi uống các thuốc khác. Khuyến cáo nên sử dụng Glucovance ít nhất 4 giờ trước khi uống thuốc gắn acid mật.

Các tương tác khác: Kết hợp cần phải cân nhắc

Liên quan tới glibenclamid

- **Desmopressin:** làm giảm tác dụng chống lợi tiểu của thuốc.

TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Các tác dụng ngoại ý sau có thể xảy ra khi điều trị với Glucovance. Các tần số được định nghĩa như sau: rất thường: $\geq 1/10$; thường: $\geq 1/100$ và $< 1/10$; không thường: $\geq 1/1000$ và $< 1/100$; hiếm: $\geq 1/10000$ và $< 1/1000$; rất hiếm: $< 1/10000$.

Các xét nghiệm:

Không thường: tăng từ nhẹ đến trung bình nồng độ creatinin và urê huyết thanh.

Rất hiếm: giảm natri huyết

Rối loạn máu và hệ bạch huyết:

Các rối loạn này đều mất đi khi ngừng điều trị.

Hiếm: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Rất hiếm: chứng mất bạch cầu hạt, thiếu máu tan huyết, bất sản tủy xương và giảm toàn thể huyết cầu

Rối loạn hệ thống thần kinh:

Thường: rối loạn vị giác.

Rối loạn mắt:

Các rối loạn thị giác thoáng qua có thể xảy ra lúc bắt đầu điều trị do giảm mức đường huyết.

Rối loạn tiêu hóa:

Rất thường: các rối loạn tiêu hóa như nôn, buồn nôn, tiêu chảy, đau bụng và chán ăn. Các tác dụng ngoại ý này xảy ra thường xuyên hơn trong giai đoạn bắt đầu điều trị và tự hồi phục trong hầu hết các trường hợp. Để ngăn ngừa, Glucovance được khuyến cáo dùng mỗi ngày 2 hoặc 3 lần. Sự tăng liều chậm cũng có thể cải thiện dung nạp ở đường tiêu hóa.

Rối loạn da và mô dưới da:

Có thể xảy ra tương tác chéo giữa sulphonamid và các dẫn xuất của nó.

Hiếm: các phản ứng trên da như ngứa, mề đay, ban sẩn.

Rất hiếm: viêm mạch dị ứng da hoặc nội tạng, ban đỏ đa hình, viêm da tróc mảnh, chứng nhạy với ánh sáng, mề đay tiến triển thành nặng.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Hạ đường huyết (xin xem mục *Thận trọng khi sử dụng*).

Không thường: các cơn rối loạn chuyển hóa porphyrin gan và loạn chuyển hóa porphyrin biểu hiện ở da

Rất hiếm: nhiễm acid lactic (xin xem mục *Thận trọng khi sử dụng*)

Giảm hấp thu vitamin B12 kèm theo sự giảm nồng độ trong huyết thanh khi dùng metformin lâu dài. Khuyến cáo xem xét đến nguyên nhân này nếu bệnh nhân bị thiếu máu hồng cầu khổng lồ.

Phản ứng tương tự disulfiram khi uống chung với rượu.

Rối loạn gan mật:

Rất hiếm: xét nghiệm chức năng gan bất thường hoặc viêm gan đòi hỏi phải ngưng điều trị.

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

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: kết hợp giữa Biguanides và sulphonamide

Mã ATC: A10BD02

Metformin là một biguanide có tác dụng chống tăng đường huyết, làm giảm cả glucose huyết tương cơ bản và sau khi ăn. Nó không kích thích sự tiết Insulin và vì thế không gây hạ đường huyết.

Metformin có thể tác dụng qua 3 cơ chế:

- (1) Giảm sự tân tạo glucose ở gan bằng cách ức chế sự tân tạo glucose và sự hủy glycogen.
- (2) Ở cơ, gia tăng sự nhạy cảm của Insulin, gia tăng hấp thu và sử dụng glucose ở ngoại biên
- (3) Làm chậm hấp thu glucose ở ruột.

Metformin kích thích sự tổng hợp glycogen ở tế bào bằng cách tác động lên glycogen synthase. Metformin gia tăng khả năng vận chuyển của các loại vận chuyển glucose qua màng (GLUT).

Ở người, ngoài tác động trên đường huyết, metformin còn tác động có lợi cho sự chuyển hóa lipid. Điều này đã được chứng minh qua các nghiên cứu lâm sàng có nhóm chứng trung và dài hạn, ở các liều điều trị: metformin làm giảm mức cholesterol toàn phần, mức cholesterol tỉ trọng thấp (LDL cholesterol) và mức triglycerid. Cho đến nay, các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện với liệu pháp kết hợp giữa metformin và glibenclamid không cho thấy tác dụng có lợi này trên chuyển hóa lipid.

Glibenclamid là sulphonylurea thế hệ thứ 2 có thời gian bán thải trung bình: gây hạ đường huyết cấp bằng cách kích thích giải phóng insulin ở tuyến tụy, tác dụng này phụ thuộc vào sự hiện diện của tế bào beta chức năng ở đảo Langerhans.

Sự kích thích bài tiết insulin của glibenclamid nhằm đáp ứng với bữa ăn có tầm quan trọng lớn.

Việc sử dụng glibenclamid trong bệnh đái tháo đường gây ra sự gia tăng đáp ứng kích thích insulin sau bữa ăn. Sự gia tăng đáp ứng insulin sau bữa ăn và sự bài tiết C-peptide tồn tại sau khi điều trị ít nhất 6 tháng.

Metformin và glibenclamid có cơ chế và vị trí tác dụng khác nhau, nhưng tác dụng của chúng bổ sung cho nhau. Glibenclamid kích thích tuyến tụy bài tiết insulin, trong khi metformin làm giảm sự đề kháng của tế bào đối với insulin bằng cách tác động lên sự nhạy cảm insulin ngoại biên (cơ xương) và ở gan.

Kết quả thu được từ các thử nghiệm lâm sàng mù đôi, có nhóm chứng với các thuốc tham khảo trong điều trị đái tháo đường type 2 không đáp ứng bằng đơn trị liệu với metformin hoặc glibenclamid kết hợp với chế độ ăn và tập thể dục, đã chứng tỏ rằng sự kết hợp có tác dụng hiệp lực trong việc điều hòa glucose.

Bệnh nhi:

Nghiên cứu lâm sàng, mù đôi, có nhóm chứng trong 26 tuần thực hiện trên 167 bệnh nhi từ 9 đến 16 tuổi bị đái tháo đường type 2 không đáp ứng với chế độ ăn và tập thể dục, có hoặc không có điều trị với thuốc điều trị đái tháo đường uống, dạng phối hợp cố định giữa 250 mg metformin hydrochlorid và 1,25 mg glibenclamid không cho hiệu quả hơn metformin hydrochlorid hoặc glibenclamid trong việc giảm HbA1c so với ban đầu. Vì thế, không nên sử dụng Glucovance cho bệnh nhi.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Liên quan đến sự kết hợp

Sinh khả dụng của metformin và glibenclamid dạng phối hợp tương tự khi dùng cùng lúc một viên glibenclamid và một viên metformin. Sinh khả dụng của metformin trong dạng phối hợp không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Sinh khả dụng của glibenclamid trong dạng phối hợp không bị ảnh hưởng bởi thức ăn nhưng tốc độ hấp thu của glibenclamid được gia tăng khi ăn.

Liên quan đến metformin

Hấp thu:

Sau khi uống một liều metformin, nồng độ tối đa trong huyết tương (Cmax) đạt được sau 2,5 giờ (Tmax). Sinh khả dụng tuyệt đối của viên metformin 500 mg hoặc 850 mg khoảng 50-60% ở người khỏe mạnh. Sau khi uống thuốc, phần không hấp thu được tìm thấy trong phân là 20-30%.

Sau khi uống thuốc, sự hấp thu của metformin là bão hòa và không hoàn toàn. Người ta cho rằng dược động học của sự hấp thu metformin không tuyến tính. Ở những liều metformin thông thường và thời gian dùng thuốc đã định, nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 24 đến 48 giờ và thông thường ít hơn 1 µg/ml. Trong các thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng, nồng độ metformin trong huyết tương tối đa (Cmax) không vượt quá 5 µg/ml, ngay cả ở liều cao nhất.

Phân bố:

Liên kết với protein huyết tương không đáng kể. Metformin phân chia vào hồng cầu. Nồng độ đỉnh trong máu thấp hơn trong huyết tương và xuất hiện với khoảng thời gian xấp xỉ nhau. Tế bào hồng cầu gần như đại diện cho ngăn phân bố thứ cấp. Thể tích phân bố trung bình từ 63-276 l.

Biến đổi sinh học:

Metformin được đào thải dưới dạng không đổi trong nước tiểu. Không có chất chuyển hóa nào được tìm thấy ở người.

Đào thải:

Độ thanh thải ở thận của metformin là > 400 ml/phút, cho thấy rằng metformin được đào thải qua sự lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận. Sau khi uống thuốc, thời gian bán thải khả kiến khoảng 6,5 giờ. Khi chức năng thận bị suy giảm, sự thanh thải ở thận giảm theo tỉ lệ của creatinin và vì thế thời gian bán thải kéo dài, dẫn đến gia tăng nồng độ metformin trong huyết tương.

Liên quan đến glibenclamid

Hấp thu:

Glibenclamid được hấp thu đáng kể (> 95%) sau khi uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khoảng 4 giờ.

Phân bố:

Glibenclamid liên kết mạnh với albumin huyết tương (99%), điều này có thể giải thích cho vài tương tác thuốc.

Biến đổi sinh học:

Glibenclamid được chuyển hóa hoàn toàn ở gan thành 2 chất chuyển hóa. Suy tế bào gan làm giảm sự chuyển hóa của glibenclamid và làm chậm sự đào thải đáng kể.

Đào thải:

Glibenclamid được bài tiết ở dạng chất chuyển hóa qua mật (60%) và nước tiểu (40%), sự đào thải hoàn toàn trong vòng 45 tới 72 giờ. Thời gian bán thải cuối từ 4 đến 11 giờ.

Sự bài tiết của chất chuyển hóa ở mật gia tăng trong trường hợp suy thận, theo mức độ suy thận cho đến khi độ thanh thải của creatinin là 30 ml/phút. Vì vậy, sự đào thải glibenclamid không bị ảnh hưởng bởi suy thận miễn sao sự thanh thải creatinin vẫn còn giữ trên 30 ml/ phút.

Bệnh nhi

Không có sự khác biệt về dược động học của glibenclamid và metformin giữa bệnh nhân trẻ em và người trưởng thành khỏe mạnh phù hợp về giới tính và cân nặng.

QUÁ LIỀU

Quá liều cũng có thể gây hạ đường huyết gấp do sự hiện diện của sulphonylurea (*xin xem mục Thận trọng khi sử dụng*).

Sử dụng quá liều hoặc sự tồn tại đồng thời những yếu tố nguy cơ có thể dẫn đến nhiễm acid lactic do sự hiện diện của metformin. Nhiễm acid lactic là trường hợp cấp cứu y khoa và phải được điều trị tại bệnh viện. Điều trị hữu hiệu nhất là lấy đi lactate và metformin bằng thẩm tách máu.

Sự thanh thải huyết tương của glibenclamid có thể được kéo dài ở những bệnh nhân có bệnh về gan. Vì glibenclamid liên kết mạnh với protein, nó không bị loại trừ bằng thẩm tách.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

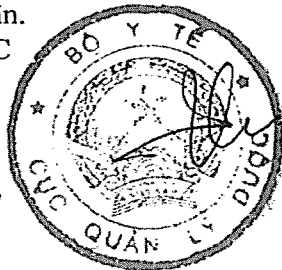
Không dùng thuốc quá hạn ghi trên nhãn.

BẢO QUẢN: Nhiệt độ không quá 30°C

ĐỂ XA TÀM TAY TRẺ EM.

KHÔNG DÙNG CHO TRẺ EM.

Sản xuất tại: **Merck Santé s.a.s.**
2 rue du Pressoir Vert,
45400 Semoy – Pháp



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng

Merck Santé

S.A.S. au capital de 46 484 178 euros
572 028 033 RCS Lyon
FR 75 572 028 033
37 rue Saint-Romain
69008 LYON

được