Rx

Dasguto 2

Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC
(Cho 1 viên nén Dasguto 2)
Thành phần dược chất:
Repaglinide ..... 2 mg
Thành phần tá dược:
Microcrystalline cellulose 101, maize starch, calcium hydrogen phosphate, polacrilin potassium, red iron oxide, meglumine, poloxamer 188, glycerol, povidone K30, magnesium stearate.

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén.

MÔ TẢ SẢN PHẨM
Viên nén tròn, màu hồng, hai mặt phẳng, một mặt khắc gạch ngang(*), một mặt khắc SVP, cạnh và thành viên lành lặn.
(*): Gạch ngang trên viên không nhằm mục đích bẻ đôi chia liều.
CHỈ ĐỊNH
- Điều trị đái tháo đường tuýp 2 ở người lớn khi chế độ ăn, giảm cân và tập thể dục không kiểm soát đường huyết hiệu quả.
- Phối hợp với metformin ở người lớn kiểm soát đường huyết không hiệu quả với metformin đơn trị.

Điều trị nên được khởi đầu như là biện pháp hỗ trợ cho chế độ ăn và tập thể dục để giảm đường huyết liên quan đến bữa ăn.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG
Liều dùng
Repaglinide được dùng trước bữa ăn và được điều chỉnh liều theo từng bệnh nhân để kiểm soát đường huyết tối ưu. Ngoài việc bệnh nhân tự theo dõi đường huyết và/hoặc đường niệu thông thường, bác sĩ cần theo dõi định kỳ đường huyết của bệnh nhân nhằm xác định liều dùng thấp nhất có hiệu quả. Nồng độ HbA1c (*glycosylated haemoglobin*) cũng có vai trò trong việc theo dõi đáp ứng của bệnh nhân với trị liệu. Cần theo dõi định kỳ để phát hiện tình trạng không kiểm soát tốt đường huyết ở liều khuyến cáo tối đa (thất bại nguyên phát) và phát hiện mất đáp ứng hạ đường huyết sau một thời gian đầu sử dụng có hiệu quả (thất bại thứ phát).
Ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 đã kiểm soát tốt bằng chế độ ăn, dùng repaglinide trong thời gian ngắn có thể hiệu quả khi gặp tình trạng mất kiểm soát đường huyết tạm thời.
Liều khởi đầu
- Liều dùng nên được bác sĩ quyết định dựa trên tình trạng của bệnh nhân.
- Liều khởi đầu khuyến cáo là 0,5 mg, trong 1 – 2 tuần trước khi điều chỉnh liều (dựa trên mức đáp ứng đường huyết).
- Đối với bệnh nhân chuyển từ các loại thuốc hạ đường huyết đường uống khác sang repaglinide, liều khởi đầu là 1 mg.

Liều duy trì
- Liều khuyến cáo tối đa là 4 mg/lần trước bữa ăn chính.
- Tổng liều không vượt quá 16 mg/ngày.

Nhóm đối tượng đặc biệt
Người cao tuổi
Chưa có nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân trên 75 tuổi.
Suy thận
- Repaglinide không bị ảnh hưởng bởi các rối loạn về thận.
- 8% liều dùng của repaglinide được đào thải qua thận và độ thanh thải huyết tương giảm ở bệnh nhân suy thận. Các bệnh nhân này nhạy hơn với insulin, vì vậy cần thận trọng khi điều chỉnh liều.

Suy gan
Chưa có nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân suy gan.
Bệnh nhân suy nhược hoặc suy dinh dưỡng
- Thận trọng với liều khởi đầu, liều duy trì và khi điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy nhược hoặc suy dinh dưỡng để tránh hạ đường huyết quá mức.

Bệnh nhân sử dụng các thuốc hạ đường huyết đường uống khác
- Bệnh nhân có thể chuyển trực tiếp từ các thuốc hạ đường huyết đường uống khác sang repaglinide. Tuy nhiên, chưa có mối liên hệ trực tiếp nào về liều dùng giữa repaglinide và các thuốc này. Liều khởi đầu khuyến cáo tối đa cho các bệnh nhân này là 1 mg trước bữa ăn chính.
- Có thể dùng repaglinide phối hợp với metformin, trong trường hợp metformin đơn trị không kiểm soát đường huyết hiệu quả. Trong trường hợp này, giữ nguyên liều dùng của metformin và sử dụng đồng thời repaglinide. Liều khởi đầu của repaglinide là 0,5 mg trước bữa ăn chính, điều chỉnh liều dựa trên đáp ứng đường huyết tương tự phác đồ đơn trị.

Trẻ em
Độ an toàn và hiệu quả của thuốc dùng cho trẻ em dưới 18 tuổi chưa được chứng minh.
Lưu ý: Đối với liều 0,5 mg và 1 mg, dùng các chế phẩm khác có hàm lượng phù hợp.
Cách dùng
- Uống thuốc trước bữa ăn chính, thường trong vòng 15 phút trước khi ăn nhưng có thể dao động trong khoảng 30 phút trước bữa ăn đến ngay trước khi ăn (trường hợp 2, 3 hoặc 4 bữa ăn/ngày). Bệnh nhân bỏ bữa (hoặc thêm bữa) cần được hướng dẫn để giảm (hoặc thêm) liều cho các bữa ăn đó.
- Nếu quên uống thuốc, uống liều tiếp theo như lịch thông thường. Không được uống gấp đôi liều để bù liều quên uống.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH
- Quá mẫn với repaglinide hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1, C-peptide âm tính.
- Nhiễm toan ceton do đái tháo đường, có hoặc không hôn mê.
- Sử dụng đồng thời với gemfibrozil.
- Người suy gan nặng.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC
Chỉ sử dụng repaglinide trong trường hợp kiểm soát đường huyết không hiệu quả và các triệu chứng đái tháo đường dai dẳng kể cả khi đã điều chỉnh chế độ ăn, tập thể dục và giảm cân.
Bệnh nhân đã ổn định với các thuốc hạ đường huyết đường uống nhưng khi có tình trạng stress như sốt, chấn thương, nhiễm khuẩn hoặc phẫu thuật, có thể bị tụt đường huyết. Khi đó, cần ngưng repaglinide và tạm thời sử dụng insulin.
Tụt đường huyết
Tương tự như các thuốc tăng tiết insulin khác, repaglinide có thể gây tụt đường huyết.
Phối hợp với các thuốc tăng tiết insulin
Hiệu quả hạ đường huyết của các thuốc hạ đường huyết đường uống giảm dần theo thời gian. Nguyên nhân có thể là do tiến triển nặng hơn tình trạng đái tháo đường hoặc do giảm đáp ứng với các thuốc này. Hiện tượng này được gọi là "thất bại thứ phát", phân biệt với "thất bại tiên phát" khi bệnh nhân không có đáp ứng với thuốc từ lần sử dụng đầu tiên. Cần đánh giá liều dùng, chế độ ăn và tập thể dục trước khi kết luận bệnh nhân thuộc nhóm "thất bại thứ phát".
Repaglinide tác động ngắn hạn lên các thụ thể trên tế bào β. Chưa có nghiên cứu lâm sàng về việc sử dụng repaglinide cho các bệnh nhân "thất bại thứ phát" với thuốc tăng tiết insulin hoặc phối hợp repaglinide với các thuốc tăng tiết insulin.
Phối hợp với insulin NPH hoặc thiazolidinedione
Đã có các nghiên cứu lâm sàng về phối hợp repaglinide với insulin NPH hoặc thiazolidinedione. Tuy nhiên, không có sự khác biệt về lợi ích và nguy cơ khi so sánh với các phối hợp thuốc khác.
Phối hợp với metformin
Có sự gia tăng nguy cơ tụt đường huyết liên quan đến phối hợp repaglinide và metformin.
Hội chứng mạch vành cấp
Sử dụng repaglinide có liên quan đến sự gia tăng biến cố mạch vành cấp (như nhồi máu cơ tim).
Sử dụng đồng thời với các thuốc khác
Cần thận trọng hoặc tránh dùng repaglinide ở những bệnh nhân đang sử dụng các thuốc ảnh hưởng đến chuyển hóa của repaglinide. Nếu cần phải sử dụng đồng thời, cần theo dõi chặt chẽ đường huyết và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ
Phụ nữ có thai
Chưa có nghiên cứu về repaglinide cho phụ nữ có thai. Tránh dùng repaglinide trong thai kỳ.
Phụ nữ cho con bú
Chưa có nghiên cứu về repaglinide cho phụ nữ cho con bú. Không nên sử dụng repaglinide cho đối tượng này.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC
Repaglinide không ảnh hưởng trực tiếp đến khả năng lái xe và vận hành máy móc nhưng có thể gây tụt đường huyết. Bệnh nhân cần thận trọng để tránh tụt đường huyết khi đang lái xe. Điều này đặc biệt quan trọng ở những người thiếu hoặc không nhận ra được các dấu hiệu cảnh báo của tụt đường huyết hoặc các cơn tụt đường huyết thường xảy ra. Trong trường hợp như vậy, cần xem xét có nên lái xe hay không.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC
Tương tác của thuốc
Một số thuốc có ảnh hưởng đến sự chuyển hóa của repaglinide. Do đó, bác sĩ nên cân nhắc các tương tác có thể xảy ra sau:
- Dữ liệu *in vitro* cho thấy repaglinide được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C8 và CYP3A4. Dữ liệu lâm sàng trên những người tình nguyện khỏe mạnh đã chứng minh CYP2C8 là enzyme quan trọng nhất liên quan đến quá trình chuyển hóa repaglinide, CYP3A4 là enzyme đóng vai trò nhỏ, nhưng vai trò của CYP3A4 có thể tăng lên khi CYP2C8 bị ức chế. Do đó, sự chuyển hóa và độ thanh thải repaglinide có thể bị thay đổi bởi các chất ức chế hoặc cảm ứng enzyme cytochrome P-450. Cần đặc biệt thận trọng khi dùng đồng thời những thuốc ức chế cả CYP2C8 và 3A4 cùng với repaglinide.
- Dựa trên dữ liệu *in vitro*, repaglinide là một cơ chất cho sự hấp thu chủ động vào gan (protein vận chuyển anion hữu cơ OATP1B1). Các chất ức chế OATP1B1 có khả năng làm tăng nồng độ repaglinide trong huyết tương giống như tương tác với ciclosporin (xem bên dưới).
- Các thuốc sau đây có thể làm tăng và/hoặc kéo dài tác dụng hạ đường huyết của repaglinide: Gemfibrozil, clarithromycin, itraconazole, ketoconazole, trimethoprim, ciclosporin, deferasirox, clopidogrel, các thuốc chống đái tháo đường khác, chất ức chế monoamine oxidase (*MAOI: Monoamine Oxidase Inhibitor*), thuốc ức chế beta không chọn lọc, thuốc ức chế enzyme chuyển angiotensin, salicylate, thuốc chống viêm không steroid (*NSAID: Non Steroidal Anti-inflammatory Drug*), octreotide, rượu và các steroid đồng hóa.
- Dùng đồng thời gemfibrozil (600 mg x 2 lần/ngày), một thuốc ức chế CYP2C8, với repaglinide (liều đơn 0,25 mg) làm AUC của repaglinide tăng gấp 8,1 lần và C_{max} tăng gấp 2,4 lần ở người tình nguyện khỏe mạnh. Thời gian bán thải kéo dài từ 1,3 giờ đến 3,7 giờ, theo đó có thể làm tăng và kéo dài tác dụng hạ đường huyết của repaglinide. Nồng độ repaglinide trong huyết tương tại thời điểm 7 giờ tăng gấp 28,6 lần so với gemfibrozil. Do đó, chống chỉ định dùng đồng thời repaglinide và gemfibrozil.
- Dùng đồng thời trimethoprim (160 mg x 2 lần/ngày), một thuốc ức chế CYP2C8 trung bình, với repaglinide (liều đơn 0,25 mg) làm tăng AUC, C_{max} và $t_{1/2}$ của repaglinide (lần lượt 1,6 lần; 1,4 lần và 1,2 lần) và không ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ đường huyết. Repaglinide được ghi nhận thiếu hiệu quả về mặt dược lực học khi dùng dưới liều điều trị. Do độ an toàn của phối hợp này chưa được xác định với liều repaglinide cao hơn 0,25 mg và trimethoprim liều 320 mg, cần tránh sử dụng đồng thời trimethoprim với repaglinide. Nếu cần phải dùng đồng thời, cần thận trọng theo dõi nồng độ đường huyết và theo dõi chặt chẽ tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.
- Rifampicin là chất cảm ứng mạnh CYP3A4 và CYP2C8, vừa cảm ứng vừa ức chế sự chuyển hóa của repaglinide. Trong 7 ngày tiến điều trị bằng rifampicin (liều 600 mg), sau đó dùng đồng thời với repaglinide (liều đơn 4 mg) vào ngày thứ 7, kết quả là AUC của repaglinide giảm 50% (do tác dụng kết hợp cảm ứng và ức chế). Dùng repaglinide 24 giờ sau khi dùng liều rifampicin cuối cùng, AUC của repaglinide giảm 80% (do tác dụng của sự cảm ứng). Vì vậy, sử dụng đồng thời rifampicin và repaglinide có thể dẫn đến cần phải điều chỉnh liều repaglinide dựa trên việc theo dõi thận trọng nồng độ đường huyết ở giai đoạn từ khi bắt đầu điều trị bằng rifampicin (ức chế cấp), sau khi dùng cùng với repaglinide (vừa ức chế vừa cảm ứng), ngưng điều trị (cảm ứng) và đến khoảng 2 tuần sau khi ngưng điều trị với rifampicin là thời điểm mà repaglinide không còn tác dụng cảm ứng nữa. Không thể loại trừ các thuốc cảm ứng khác, ví dụ: phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, St John's wort, có thể có tác dụng tương tự.
- Tác dụng của ketoconazole, tiền chất của chất ức chế mạnh và cạnh tranh CYP3A4, lên dược động học của repaglinide đã được nghiên cứu trên những người khỏe mạnh. Điều trị đồng thời ketoconazole 200 mg với repaglinide (liều đơn 4 mg) làm AUC và C_{max} của repaglinide tăng gấp 1,2 lần, kèm theo thay đổi nồng độ đường huyết (< 8%). Dùng đồng thời với itraconazole 100 mg, một chất ức chế CYP3A4, làm tăng AUC của repaglinide gấp 1,4 lần. Không thấy ảnh hưởng

đáng kể lên nồng độ glucose huyết ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Trong nghiên cứu về tương tác thuốc ở người tình nguyện khỏe mạnh, khi dùng đồng thời với clarithromycin 250 mg, một chất ức chế mạnh CYP3A4, gây tăng nhẹ AUC của repaglinide gấp 1,4 lần, C_{max} tăng gấp 1,7 lần, AUC trung bình của insulin huyết thanh tăng gấp 1,5 lần và nồng độ tối đa tăng gấp 1,6 lần. Cơ chế chính xác của sự tương tác này chưa rõ.

- Dùng đồng thời repaglinide (liều đơn 0,25 mg) với ciclosporin (liều 100 mg lặp lại) làm tăng AUC và C_{max} của repaglinide lần lượt gấp 2,5 lần và 1,8 lần. Do tương tác này chưa được xác định với liều repaglinide cao hơn 0,25 mg, tránh sử dụng đồng thời 2 thuốc này. Nếu cần thiết phải phối hợp, cần thận trọng theo dõi tình trạng lâm sàng và nồng độ đường huyết của bệnh nhân.
- Trong một nghiên cứu tương tác thuốc trên người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời deferasirox, một chất ức chế CYP2C8 và CYP3A4 trung bình (liều 30 mg/kg/ngày, trong 4 ngày), với repaglinide (liều đơn 0,5 mg) làm tăng nồng độ toàn thân của repaglinide (AUC) gấp 2,3 lần (90% CI [2,03 – 2,63]), tăng C_{max} gấp 1,6 lần (90% CI, [1,42 – 1,84]) và làm giảm giá trị glucose huyết. Vì tương tác này chưa được xác định với repaglinide ở liều cao hơn 0,5 mg, nên tránh dùng đồng thời deferasirox và repaglinide. Nếu cần thiết phải phối hợp, cần thận trọng theo dõi tình trạng lâm sàng và nồng độ đường huyết của bệnh nhân.
- Dùng đồng thời với clopidogrel, một chất ức chế CYP2C8, với liều nạp 300 mg làm tăng $AUC_{0-\infty}$ của repaglinide gấp 5,1 lần và tiếp tục dùng với liều 75 mg/ngày làm tăng $AUC_{0-\infty}$ của repaglinide gấp 3,9 lần. Giảm giá trị glucose huyết cũng được ghi nhận. Do độ an toàn của phối hợp này chưa được xác định, tránh sử dụng đồng thời clopidogrel và repaglinide. Nếu cần phải sử dụng đồng thời, cần thận trọng theo dõi nồng độ đường huyết và theo dõi chặt chẽ tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.
- Các thuốc ức chế beta có thể che lấp các triệu chứng tụt đường huyết.
- Dùng đồng thời cimetidine, nifedipine, oestrogen, simvastatin với repaglinide, tất cả các cơ chất của CYP3A4 không làm thay đổi đáng kể các thông số dược động học của repaglinide.
- Repaglinide không ảnh hưởng về mặt lâm sàng lên các đặc tính dược động học của digoxin, theophylline hoặc warfarin ở trạng thái ổn định khi dùng trên người tình nguyện khỏe mạnh. Do đó, không điều chỉnh liều đối với những thuốc loại này khi dùng đồng thời với repaglinide.
- Những thuốc sau có thể làm giảm tác dụng hạ đường huyết của repaglinide: Thuốc tránh thai đường uống, rifampicin, barbiturate, carbamazepine, thiazide, corticosteroid, danazol, hormone tuyến giáp và các thuốc cường giao cảm. Khi các thuốc này được dùng hoặc ngưng dùng ở bệnh nhân đang điều trị với repaglinide, bệnh nhân nên được giám sát chặt chẽ những thay đổi trong kiểm soát đường huyết.
- Khi repaglinide được dùng chung với các thuốc bài tiết chủ yếu qua mật tương tự như repaglinide, cần xem xét khả năng xảy ra bất kỳ tương tác thuốc nào.

Trẻ em

Chưa có nghiên cứu về tương tác thuốc ở trẻ em và trẻ vị thành niên.

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.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)

Các trường hợp cần thông báo cho bác sĩ:

Tụt đường huyết

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là tụt đường huyết (có thể ảnh hưởng đến 1 trong 10 người). Phản ứng tụt đường huyết thường nhẹ hoặc trung bình nhưng đôi khi có thể gây bất tỉnh hoặc hôn mê. Trong trường hợp này, bệnh nhân cần được hỗ trợ y tế ngay lập tức.

Dị ứng

Dị ứng rất hiếm khi xảy ra (có thể ảnh hưởng đến 1 trong 10.000 người). Các triệu chứng như sưng, khó thở, nhịp tim nhanh, chóng mặt, toát mồ hôi có thể là dấu hiệu của phản ứng phản vệ. Cần liên hệ với bác sĩ ngay.

Tóm tắt các ADR

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất được báo cáo là thay đổi nồng độ glucose trong máu, ví dụ tụt đường huyết. Việc xảy ra những tác dụng không mong muốn này phụ thuộc vào các yếu tố cá nhân như thói quen ăn kiêng, liều lượng thuốc, chế độ tập luyện và mức độ stress.

Thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10)

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Tụt đường huyết

Rối loạn tiêu hóa: Đau bụng, tiêu chảy.

Hiếm gặp (1/10.000 ≤ ADR < 1/1.000)

Rối loạn tim mạch: Bệnh tim mạch.

Rất hiếm gặp (ADR < 1/10.000)

Rối loạn hệ miễn dịch: Phản ứng dị ứng*.

Rối loạn mắt: Rối loạn khúc xạ*.

Rối loạn tiêu hóa: Nôn, táo bón.

Rối loạn gan mật: Chức năng gan bất thường, tăng enzyme gan*.

Chưa rõ tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có)

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Hôn mê và bất tỉnh do tụt đường huyết.

Rối loạn tiêu hóa: Buồn nôn

Rối loạn da và mô dưới da: Phản ứng quá mẫn*.

** Xem phần mô tả các tác dụng không mong muốn bên dưới.*

Mô tả các tác dụng không mong muốn

Phản ứng dị ứng

Phản ứng quá mẫn toàn thân (ví dụ phản ứng phản vệ) hoặc phản ứng miễn dịch như viêm mạch.

Rối loạn khúc xạ

Sự thay đổi nồng độ glucose huyết gây ra chứng rối loạn thị giác thoáng qua, đặc biệt là trong giai đoạn đầu điều trị. Những rối loạn này chỉ xảy ra trong rất ít trường hợp sau khi bắt đầu điều trị với repaglinide. Trong các thử nghiệm lâm sàng, không có trường hợp rối loạn thị giác nào dẫn đến việc phải ngưng điều trị với repaglinide.

Chức năng gan bất thường, tăng enzyme gan

Các trường hợp tăng enzyme gan đã được báo cáo trong quá trình điều trị với repaglinide. Hầu hết các trường hợp đều nhẹ và thoáng qua, rất ít bệnh nhân phải ngưng dùng thuốc do tăng enzyme gan. Trong rất ít các trường hợp này, rối loạn chức năng gan nghiêm trọng đã được ghi nhận.

Phản ứng quá mẫn

Các phản ứng quá mẫn trên da có thể xảy ra như đỏ da, ngứa, phát ban và mày đay. Không có căn cứ nghi ngờ đây là phản ứng chéo với nhóm sulfonylurea do có sự khác nhau về cấu trúc hóa học.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn trên (trừ tụt đường huyết) thường xảy ra trong giai đoạn đầu khi thăm dò liều và thường giảm, rồi mất đi trong quá trình điều trị. Trường hợp nặng, phải ngừng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Repaglinide đã được dùng với liều tăng dần mỗi tuần từ 4 – 20 mg x 4 lần/ngày trong 6 tuần. Không có vấn đề liên quan đến an toàn nào phát sinh. Trong nghiên cứu này tình trạng tụt đường huyết được tránh xảy ra bằng cách tăng lượng calorie nạp vào, quá liều tương đối có thể dẫn đến tác dụng hạ đường huyết quá mức với sự xuất hiện các triệu chứng như chóng mặt, toát mồ hôi, run, đau đầu,... Trong trường hợp này, cần thực hiện đầy đủ các biện pháp để khắc phục tình trạng tụt đường huyết (dùng carbohydrate đường uống). Nếu tụt đường huyết trầm trọng hơn với co giật, mất ý thức hoặc hôn mê, cần tiêm tĩnh mạch glucose để điều trị.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị đái tháo đường, thuốc làm hạ đường huyết khác ngoài insulin.

Mã ATC: A10BX02

Cơ chế tác dụng

Repaglinide là một chất kích thích tiết insulin đường uống có tác dụng ngắn. Repaglinide làm giảm nồng độ đường huyết bằng cách kích thích giải phóng insulin từ tuyến tụy, tác dụng này phụ thuộc vào hoạt động của các tế bào β trong đảo tụy.

Không giống như các chất kích thích tiết khác, repaglinide đóng kênh kali phụ thuộc ATP ở màng tế bào β thông qua một protein đích, từ đó gây khử cực tế bào β và dẫn đến mở kênh calci. Kết quả làm tăng dòng calci dẫn đến giải phóng insulin ra khỏi tế bào β.

Tác dụng dược lực

Ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2, phản ứng tiết insulin theo bữa ăn xuất hiện trong vòng 30 phút sau khi uống repaglinide. Điều này dẫn đến hạ đường huyết trong suốt bữa ăn. Nồng độ insulin tăng không kéo dài quá thời gian thử nghiệm với thức ăn. Nồng độ repaglinide huyết tương giảm nhanh và đạt nồng độ thấp sau 4 giờ dùng thuốc ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Repaglinide được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, dẫn đến sự gia tăng nhanh chóng nồng độ thuốc trong huyết tương. Nồng độ đỉnh trong huyết tương xuất hiện trong vòng một giờ sau khi uống thuốc. Sau khi đạt đến mức tối đa, nồng độ thuốc trong huyết tương giảm nhanh.

Dược động học của repaglinide được đặc trưng bởi sinh khả dụng tuyệt đối trung bình là 63% (hệ số biến thiên 11%).

Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về dược động học của repaglinide khi uống thuốc trước bữa ăn 0, 15 hoặc 30 phút hoặc ở trạng thái đói.

Ở các thử nghiệm lâm sàng đã phát hiện có sự biến thiên lớn về nồng độ repaglinide trong huyết tương (60%) giữa từng bệnh nhân khác nhau. Trong từng bệnh nhân, 35% có sự biến thiên từ thấp đến trung bình và vì vậy repaglinide nên được điều chỉnh liều theo đáp ứng lâm sàng để hiệu quả không bị ảnh hưởng bởi sự biến thiên nồng độ trên từng bệnh nhân.

Phân bố

Dược động học của repaglinide được đặc trưng bởi thể tích phân bố thấp là 30 lít (phù hợp với sự phân bố vào trong dịch nội bào) và liên kết mạnh với protein huyết tương ở người (> 98%).

Chuyển hóa

Repaglinide được chuyển hóa gần như hoàn toàn và không có chất chuyển hóa có hoạt tính liên quan đến tác dụng hạ đường huyết.

Repaglinide phần lớn được chuyển hóa qua gan và bài tiết qua mật. Repaglinide nhanh chóng được chuyển hóa bởi cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4 và 2C8. Đầu tiên repaglinide bị oxy hóa và dealkyl hóa để chuyển hóa thành acid dicarboxylic và tiếp tục bị oxy hóa thành dẫn chất amin thơm. Chất chuyển hóa acyl glucuronide được tạo ra từ nhóm các carboxylic của repaglinide và một số chất chuyển hóa khác của repaglinide cũng được phát hiện. Nhưng các chất chuyển hóa của repaglinide không có tác dụng giảm đường huyết. Repaglinide không bị tích lũy khi dùng ở mức liều trong khoảng chỉ định với liệu trình điều trị trong khoảng 4 tuần.

Thải trừ

Repaglinide được thải trừ nhanh chóng trong vòng 4-6 giờ từ máu. Thời gian bán thải huyết tương là khoảng 1 giờ.

Các chất chuyển hóa của repaglinide được thải trừ chủ yếu qua mật. Một phần nhỏ (< 8%) của liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu, chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa của repaglinide. Dưới 1% repaglinide được tìm thấy trong phân.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Nồng độ repaglinide tăng ở bệnh nhân suy gan và bệnh nhân cao tuổi bị đái tháo đường tuýp 2. Sau khi uống liều 2 mg (4 mg ở bệnh nhân suy gan), AUC (độ lệch chuẩn SD) lần lượt là 31,4 ng/ml.giờ (28,3) ở người tình nguyện khỏe mạnh, 304,9 ng/ml.giờ (228) ở bệnh nhân suy gan và 117,9 ng/ml.giờ (83,8) ở bệnh nhân cao tuổi bị đái tháo đường tuýp 2.

Sau 5 ngày điều trị với repaglinide (2 mg x 3 lần/ngày) ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine 20 – 39 ml/phút), kết quả cho thấy có sự gia tăng đáng kể nồng độ (AUC) và thời gian bán thải ($t_{1/2}$) gấp 2 lần so với người có chức năng thận bình thường.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30 °C. Tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Tiêu chuẩn nhà sản xuất

Cơ sở sản xuất:

SaVipharm
TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI (*SaVipharm J.S.C*)

Lô Z01-02-03a, Khu công nghiệp trong Khu chế xuất Tân Thuận, Phường Tân Thuận Đông, Quận 7, Thành phố Hồ Chí Minh

Điện thoại: (84.28) 37700142-143-144 - Fax: (84.28) 37700145

P2TODASGS1V1