TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

R_x – Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Tên thuốc

Meglucon 1000

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

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

3. Thành phần công thức thuốc

Thành phần dược chất: Metformin hydroclorid

Mỗi viên nén bao phim chứa 1.000 mg metformin hydroclorid.

Thành phần tá dược: hypromellose, macrogol 4000, magnesi stearat, povidon K90, titan dioxyd (E171).

4. Dạng bào chế

Viên nén bao phim màu trắng hình oval, một mặt khắc rãnh và ký hiệu "M 1G", mặt còn lại trơn. Không chia nhỏ viên thuốc.

5. Chỉ định

Meglucon 1000 được dùng để điều trị đái tháo đường typ 2, đặc biệt ở những bệnh nhân thừa cân, khi áp dụng chế độ ăn kiêng và luyện tập thể lực đơn thuần không mang lại kết quả kiểm soát tốt đường huyết.

Ở người lớn, Meglucon 1000 có thể được dùng đơn trị liệu hay dùng kết hợp với các thuốc hạ đường huyết đường uống khác hoặc với insulin.

Trẻ em từ 10 tuổi trở lên và thiếu niên, Meglucon 1000 có thể được dùng đơn trị liệu hay dùng kết hợp với insulin.

Sự giảm biến chứng của đái tháo đường đã được chứng minh trên bệnh nhân người lớn đái tháo đường typ 2 thừa cân được điều trị bằng metformin như liệu pháp bước một sau khi thất bại với chế độ ăn kiêng.

6. Liều dùng và cách dùng

Liều dùng

Liều dùng cho người lớn có chức năng thận bình thường (GFR ≥ 90 ml/phút)

Liều khuyến cáo

Liều khởi đầu đối với bệnh nhân đang không sử dụng metformin là 500 mg, hoặc 850 mg, một lần/ngày, dùng đường uống. Nếu bệnh nhân không gặp phản ứng có hại đường tiêu hóa và cần phải tăng liều thì có thể dùng thêm 500 mg sau mỗi khoảng thời gian điều trị từ 1 đến 2 tuần. Liều dùng của metformin cần được cân nhắc điều chỉnh trên từng bệnh nhân cụ thể dựa trên hiệu quả và độ dung nạp của bệnh nhân và không vượt quá liều tối đa được khuyến cáo là 2.000 mg/ngày.

Liều dùng trên các đối tượng đặc biệt

Khuyến cáo sử dụng thuốc trên bệnh nhân suy thận

Đánh giá chức năng thận trước khi khởi đầu điều trị với metformin và đánh giá định kỳ sau đó. GFR nên được đánh giá trước khi bắt đầu điều trị với metformin và ít nhất là hàng năm sau đó. Ở những bệnh nhân có nguy cơ tiến triển nặng hơn về suy thận, người cao tuổi cần đánh giá chức năng thận thường xuyên hơn, ví dụ: sau mỗi 3-6 tháng.

Chống chỉ định metformin trên bệnh nhân có eGFR dưới 30 mL/phút/1,73 m^2.

Không khuyến cáo khởi đầu điều trị với metformin ở bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng 30 – 45 mL/phút/1,73 m^2.

Ở bệnh nhân đang sử dụng metformin và có eGFR giảm xuống dưới 45 mL/phút/1,73 m^2, đánh giá nguy cơ – lợi ích khi tiếp tục điều trị.

Ngừng sử dụng metformin nếu bệnh nhân có eGFR giảm xuống dưới 30 mL/phút/1,73 m^2 (xem mục Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Ngừng sử dụng metformin khi thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang chứa iod

Trên những bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng từ 30 – 60 mL/phút/1,73 m^2, trên những bệnh nhân có tiền sử bệnh lý về gan, nghiện rượu hoặc suy tim, hoặc trên những bệnh nhân sẽ sử dụng thuốc cản quang chứa iod qua đường động mạch, ngừng metformin trước hoặc tại thời điểm thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang chứa iod. Đánh giá lại chỉ số eGFR sau khi chiếu chụp 48 giờ, sử dụng lại metformin nếu chức năng thận ổn định (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Người cao tuổi:

Do khả năng suy giảm chức năng thận ở người cao tuổi, liều dùng metformin nên được điều chỉnh dựa trên chức năng thận. Cần kiểm tra chức năng thận thường xuyên (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Trẻ em:

Đơn trị liệu và kết hợp với insulin:

Meglucon 1000 có thể dùng cho trẻ em từ 10 tuổi trở lên và thiếu niên.

Liều thông thường là 500 mg metformin hydrochlorid/ngày, dùng trong hoặc sau bữa ăn.

Sau 1 đến 2 tuần, liều dùng nên được điều chỉnh dựa trên nồng độ đường trong máu. Tăng liều từ từ giúp cải thiện khả năng dung nạp thuốc đường tiêu hóa. Liều tối đa là 2.000 mg metformin hydrochlorid/ngày, chia làm 2 – 3 lần.

Cách dùng:

Uống trọn viên thuốc không nhai, uống với lượng nước vừa đủ, trong hoặc sau bữa ăn. Nếu uống từ 2 viên trở lên/ 1 ngày, hãy chia ra uống trong cả ngày, ví dụ một viên sau bữa ăn sáng, một viên sau bữa ăn tối.

Chú ý:

Dữ liệu về liều lượng không cho phép chia nhỏ viên thuốc để phân liều. Tuy nhiên để cho dễ uống, có thể chia nhỏ viên thuốc. Viên thuốc đã được chia nhỏ thì phần còn lại của viên thuốc cần được uống ngay sau khi uống phần thứ nhất.

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

7. Chống chỉ định:

- Mẫn cảm hoặc có tiền sử quá mẫn với metformin hay bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân suy thận nặng (eGRF dưới 30 ml/phút/1,73 m^2) (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)
- Bệnh nhân toan chuyển hóa cấp tính hoặc mạn tính bao gồm cả nhiễm toan ceton do đái tháo đường.
- Tiền hôn mê do đái tháo đường.
- Các trường hợp cấp tính có thể dẫn đến suy thận như: mất nước, nhiễm khuẩn nặng, sốc.
- Các bệnh cấp và mạn tính dẫn đến thiếu oxy ở mô như: suy tim mất bù, suy hô hấp, nhồi máu cơ tim cấp tính, sốc.
- Suy chức năng gan, ngộ độc rượu cấp tính hoặc nghiện rượu.
- Bệnh nhân suy tim sung huyết thất bại cần điều trị dược lý.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Nhiễm toan lactic

Nhiễm toan lactic, một biến chứng chuyển hóa rất hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, thường xảy ra khi suy giảm chức năng thận cấp tính hoặc bệnh tim mạch hoặc nhiễm trùng huyết. Sự tích lũy metformin xảy ra lúc suy yếu chức năng thận và làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic.

Trong trường hợp mất nước (tiêu chảy nặng hoặc nôn mửa, sốt hoặc giảm lượng chất lỏng), tạm thời nên ngừng dùng metformin và nên liên hệ với một chuyên gia chăm sóc sức khỏe.

Các sản phẩm thuốc có thể làm suy giảm chức năng thận (như thuốc chống tăng huyết áp, thuốc lợi tiểu và NSAID) nên dùng thận trọng ở bệnh nhân điều trị bằng metformin.

Các yếu tố rủi ro khác đối với nhiễm toan lactic là uống quá nhiều rượu, suy gan, tiểu đường kiểm soát không đầy đủ, ketosis, nhịn ăn kéo dài và bất kỳ điều kiện liên quan đến thiếu oxy, cũng như đồng thời sử dụng các sản phẩm thuốc có thể gây nhiễm acid lactic (xem phần Chống chỉ định, Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Quá trình giám sát hậu mãi đã ghi nhận những ca nhiễm toan lactic liên quan đến metformin, bao gồm cả trường hợp tử vong, giảm thân nhiệt, tụt huyết áp, loạn nhịp chậm kéo dài. Khởi phát của tình trạng nhiễm toan lactic liên quan đến metformin thường không dễ phát hiện, kèm theo các triệu chứng không điển hình như khó chịu, đau cơ, suy hô hấp, lơ mơ và đau bụng. Nhiễm toan lactic liên quan đến metformin được đặc trưng bằng nồng độ lactat tăng lên trong máu (> 5 mmol/L), khoảng trống anion (không có bằng chứng của keto niệu hoặc keto máu), tăng tỷ lệ lactat/pyruvat và nồng độ metformin huyết tương nói chung tăng > 5 µg/mL.

Yếu tố nguy cơ của nhiễm toan lactic liên quan đến metformin bao gồm suy thận, sử dụng đồng thời với một số thuốc nhất định (ví dụ các chất ức chế carbonic anhydrase như topiramat), từ 65 tuổi trở lên, có thực hiện chiếu chụp sử dụng thuốc cản quang, phẫu thuật và thực hiện các thủ thuật khác, tình trạng giảm oxy hít vào (ví dụ suy tim sung huyết cấp), uống nhiều rượu và suy gan.

Các biện pháp giảm thiểu nguy cơ và xử trí nhiễm toan lactic liên quan đến metformin ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao được trình bày chi tiết trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc (mục Liều dùng và cách dùng, Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Tương tác, tương kỵ của thuốc và Sử dụng thuốc trên những đối tượng đặc biệt).

Nếu nghi ngờ có toan lactic liên quan đến metformin, nên ngừng sử dụng metformin, nhanh chóng đưa bệnh nhân đến bệnh viện và tiến hành các biện pháp xử trí. Ở những bệnh nhân đã điều trị với metformin, đã được chẩn đoán toan lactic hoặc nghi ngờ có khả năng cao bị toan lactic, khuyến cáo nhanh chóng lọc máu để điều chỉnh tình trạng nhiễm toan và loại bỏ phần metformin đã bị tích lũy (metformin hydroclorid có thể thẩm tách được với độ thanh thải 170 mL/phút trong điều kiện huyết động lực tốt). Lọc máu có thể làm đảo ngược triệu chứng và hồi phục.

Hướng dẫn cho bệnh nhân và người nhà về các triệu chứng của toan lactic (khó thở, hơi thở có mùi acid, đau bụng, chuột rút, suy nhược và hạ thân nhiệt, có thể dẫn đến hôn mê) và nếu những triệu chứng này xảy ra, cần ngừng thuốc và báo cáo những triệu chứng này cho bác sỹ. Kết quả xét nghiệm chẩn đoán là giảm pH máu (<7,35), tăng nồng độ lactat trong huyết tương (> 5 mmol / l) và tăng khoảng trống anion và tỷ lệ lactat / pyruvat.

Đối với mỗi yếu tố làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến metformin, những khuyến cáo nhằm giúp giảm thiểu nguy cơ và xử trí tình trạng toan lactic liên quan đến metformin, cụ thể như sau:

Suy thận: Những ca nhiễm toan lactic liên quan đến metformin trong quá trình giám sát thuốc hậu mãi xảy ra chủ yếu trên những bệnh nhân bị suy thận nặng. Nguy cơ tích lũy metformin và nhiễm toan lactic liên quan đến metformin tăng lên theo mức độ nghiêm trọng của suy thận bởi metformin được thải trừ chủ yếu qua thận. Khuyến cáo lâm sàng dựa trên chức năng thận của bệnh nhân bao gồm (xem mục Liều dùng và cách dùng):

– Trước khi khởi đầu điều trị với metformin cần ước tính mức độ lọc cầu thận (eGFR) của bệnh nhân.

– Chống chỉ định metformin trên bệnh nhân có eGFR dưới 30 mL/phút/1,73 m^2 (xem mục Chống chỉ định).

– Không khuyến cáo khởi đầu điều trị với metformin ở bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng 30 – 45 mL/phút/1,73 m^2.

– Thu thập dữ liệu về eGFR ít nhất 1 lần/năm ở tất cả các bệnh nhân sử dụng metformin. Ở bệnh nhân có khả năng tăng nguy cơ suy thận (ví dụ như người cao tuổi), chức năng thận nên được đánh giá thường xuyên hơn.

– Ở bệnh nhân đang sử dụng metformin và có eGFR giảm xuống dưới 45 mL/phút/1,73 m^2, đánh giá nguy cơ – lợi ích của việc tiếp tục phác đồ.

Tương tác thuốc: Sử dụng đồng thời metformin với một số thuốc có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến metformin: bệnh nhân suy giảm chức năng thận dẫn tới những thay đổi đáng kể về mặt huyết động, ảnh hưởng tới cân bằng acid-base hoặc làm tăng tích lũy metformin (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc). Vì vậy, cân nhắc theo dõi bệnh nhân thường xuyên hơn.

Bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên: Nguy cơ toan lactic liên quan đến metformin tăng lên theo tuổi của bệnh nhân bởi bệnh nhân cao tuổi có khả năng bị suy gan, suy thận, suy tim lớn hơn những bệnh nhân trẻ tuổi hơn. Cần đánh giá chức năng thận thường xuyên hơn đối với những bệnh nhân lớn tuổi.

Thực hiện các xét nghiệm chẩn đoán có sử dụng thuốc cản quang: Tiêm thuốc cản quang vào nội mạch ở những bệnh nhân đang điều trị metformin có thể dẫn tới suy giảm cấp tính chức năng thận và gây ra toan lactic. Ngừng sử dụng metformin trước hoặc tại thời điểm thực hiện chiếu chụp có sử dụng thuốc cản quang có chứa iod ở những bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng 30-60 mL/phút/1,73 m^2, những bệnh nhân có tiền sử suy gan, nghiện rượu, suy tim hoặc những bệnh nhân sẽ sử dụng thuốc cản quang chứa iod theo đường động mạch. Đánh giá lại eGFR 48 giờ sau khi chiếu chụp và sử dụng lại metformin nếu chức năng thận ổn định.

Phẫu thuật hoặc các thủ thuật khác: Sự lưu giữ thức ăn và dịch trong quá trình phẫu thuật hoặc thực hiện các thủ thuật khác có thể làm tăng nguy cơ giảm thể tích, tụt huyết áp và suy thận. Nên tạm thời ngừng sử dụng metformin khi bệnh nhân bị giới hạn *lượng thức ăn và dịch nạp vào.*

Metformin phải được ngưng tại thời điểm phẫu thuật khi có gây mê toàn thân, gây tê cột sống hoặc gây tê ngoài màng cứng. Việc điều trị có thể được bắt đầu lại không sớm hơn 48 giờ sau phẫu thuật hoặc khi bắt đầu lại việc ăn uống qua đường miệng và với điều kiện là chức năng thận đã được đánh giá lại và cho thấy là ổn định.

Tình trạng giảm oxy hít vào: Quá trình theo dõi hậu mãi đã ghi nhận một số ca nhiễm toan lactic liên quan đến metformin xảy ra trong bệnh cảnh suy tim sung huyết cấp (đặc biệt khi có kèm theo giảm tưới máu và giảm oxy huyết). Truy tim mạch (sốc), nhồi máu cơ tim cấp, nhiễm khuẩn huyết và các bệnh lý khác liên quan đến giảm oxy huyết có mối liên quan với toan lactic và cũng có thể gây nitơ huyết trước thận. Khi những biến cố này xảy ra, ngừng metformin.

Uống rượu: Rượu có khả năng ảnh hưởng đến tác động của metformin lên chuyển hóa lactat và từ đó có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến metformin. Cảnh báo bệnh nhân không uống rượu khi sử dụng metformin.

Suy gan: Bệnh nhân suy gan có thể tiến triển thành toan lactic liên quan đến metformin do suy giảm thải trừ lactat dẫn tới tăng nồng độ lactat trong máu. Vì vậy, tránh sử dụng metformin trên những bệnh nhân đã được chẩn đoán bệnh gan thông qua bằng chứng xét nghiệm hoặc lâm sàng.

Trẻ em và thiếu niên:

Chẩn đoán bệnh nhân bị đái tháo đường typ 2 phải được xác định trước khi cho điều trị bằng metformin. Metformin không ảnh hưởng trên sự phát triển và dậy thì được xác định trong nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trong thời gian một năm nhưng hiện không có dữ liệu dài hạn hơn về những điểm cụ thể này. Cần theo dõi chặt chẽ ảnh hưởng của metformin trên sự phát triển và dậy thì của trẻ đặc biệt ở trẻ trước dậy thì.

Ở trẻ em từ 10 đến 12 tuổi:

Chỉ có 15 đối tượng từ 10 và 12 tuổi được chọn vào trong nghiên cứu lâm sàng có đối chứng được tiến hành ở trẻ em và thanh thiếu niên. Mặc dù hiệu quả và an toàn của metformin ở những trẻ này không khác nhau so với trẻ lớn và thanh thiếu niên nhưng cần thận trọng khi kê đơn cho trẻ từ 10 đến 12 tuổi.

Các thận trọng khác

- Tất cả bệnh nhân nên tiếp tục chế độ ăn kiêng để đảm bảo phân bố hợp lý lượng carbohydrat cho cả ngày. Bệnh nhân thừa cân nên tiếp tục chế độ ăn uống hạn chế năng lượng.
- Nên được thực hiện thường xuyên các xét nghiệm thông thường để theo dõi bệnh đái tháo đường.
- Metformin không tự gây tụt đường huyết, nhưng cần thận trọng khi kết hợp với insulin hoặc thuốc chống đái tháo đường dạng uống (như sulfonylurea hoặc meglitinid).

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai:

Bệnh đái tháo đường không kiểm soát được trong khi mang thai (thời kỳ thai nghén hoặc vĩnh viễn) có liên quan tới nguy cơ gia tăng dị tật bẩm sinh và tỷ lệ tử vong.

Dữ liệu hạn chế về việc sử dụng metformin ở phụ nữ mang thai không có nghĩa là làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh. Nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác động có hại đối với phụ nữ có thai, phát triển phôi thai hoặc bào thai, phát triển sau khi sinh. Khi bệnh nhân có kế hoạch mang thai và trong khi mang thai, khuyến cáo không được điều trị bệnh đái tháo đường với metformin, nhưng sử dụng insulin để duy trì lượng đường trong máu càng gần bình thường càng tốt, để giảm nguy cơ dị tật của thai nhi.

Phụ nữ cho con bú

Metformin bài tiết vào sữa mẹ. Không ghi nhận tác dụng

phụ ở trẻ bú sữa mẹ/trẻ sơ sinh. Tuy nhiên, vì dữ liệu hạn chế, không khuyến cáo điều trị metformin trong quá trình cho con bú. Nên quyết định có ngừng cho con bú hay không sau khi tính đến các lợi ích của việc cho con bú và nguy cơ ảnh hưởng xấu đến trẻ.

Khả năng sinh sản

Metformin với mức liều 600 mg/kg/ngày không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột đực hoặc chuột cái. Mức liều này cao hơn khoảng 3 lần so với liều khuyến cáo tối đa trên người khi quy đổi theo diện tích bề mặt cơ thể.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Đơn trị liệu với Meglucon 1000 không gây tụt đường huyết và do đó không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Tuy nhiên, bệnh nhân nên được cảnh báo về nguy cơ tụt đường huyết khi sử dụng metformin kết hợp với các thuốc trị đái tháo đường khác (ví dụ như các sulfonylurea, insulin hoặc meglitinid).

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

11.1 Tương tác của thuốc

Không khuyến khích sử dụng đồng thời:

Rượu

Ngộ độc rượu cấp tính có liên quan với tăng nguy cơ nhiễm toan lactic, đặc biệt là trong trường hợp ăn kiêng, suy dinh dưỡng hoặc suy gan.

Chất cản quang chứa iod

Phải ngưng sử dụng metformin trước hoặc tại thời điểm kiểm tra và không được sử dụng lại trong vòng 48 giờ sau đó và chỉ dùng sau khi đánh giá lại chức năng thận và cho thấy chức năng thận ổn định (xem mục Liều dùng và cách dùng và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Những phối hợp đòi hỏi thận trọng khi sử dụng:

Một số thuốc có thể ảnh hưởng bất lợi đến chức năng thận và có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic, ví dụ như NSAID, bao gồm các chất ức chế chọn lọc cyclo-oxygenase (COX) II, chất ức chế ACE, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và thuốc lợi tiểu, đặc biệt là thuốc lợi tiểu quai. Khi bắt đầu hoặc sử dụng phối hợp các thuốc này với metformin, cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận.

Các thuốc có tác dụng tăng glucose huyết nội tại như glucocorticoid (dùng đường toàn thân hoặc tại chỗ) và thuốc kích thích giao cảm. Có thể phải theo dõi đường huyết thường xuyên, đặc biệt khi khởi đầu điều trị. Nếu cần thiết, cần điều chỉnh liều metformin trong thời gian điều trị với các thuốc tương ứng và có thể ngừng dùng thuốc.

Chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT)

Metformin là chất nền của cả hai chất vận chuyển OCT1 và OCT2.

Phối hợp metformin với:

- Các chất ức chế OCT1 (như verapamil) có thể làm giảm hiệu quả của metformin.
- Chất kích thích của OCT1 (như rifampicin) có thể làm tăng khả năng hấp thu tại da dày-ruột và hiệu quả của metformin.

  Thuốc ức chế OCT2 (như cimetidin, dolutegravir, ranolaazin, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) có thể làm giảm sự thải trừ của metformin qua thận và do đó làm tăng nồng độ metformin trong huyết tương.
- Thuốc ức chế cả OCT1 và OCT2 (như crizotinib, olaparib) có thể làm thay đổi hiệu quả và thải trừ metformin ở thận.

Do đó nên thận trọng, đặc biệt ở những bệnh nhân bị suy thận, khi dùng chung các thuốc này với metformin, vì nồng độ metformin trong huyết tương có thể tăng lên. Nếu cần, điều chỉnh liều metformin có thể được cân nhắc khi các chất ức chế/ kích thích OCT có thể làm thay đổi hiệu quả của metformin.

Các tương tác khác

Một số sản phẩm thuốc có xu hướng gây tăng đường huyết và có thể dẫn đến mất kiểm soát đường huyết. Những sản phẩm thuốc bao gồm các thiazid và thuốc lợi tiểu khác, corticosteroid, phenothiazin, sản phẩm tuyến giáp, estrogen, thuốc tránh thai, phenytoin, acid nicotinic, các thuốc giao cảm, các thuốc chẹn kênh calci và isoniazid. Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ sự kiểm soát đường huyết và điều chỉnh liều metformin khi sử dụng hoặc ngừng dùng những sản phẩm này trên bệnh nhân.

11.2 Tương kỵ của thuốc

Không áp dụng.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Trong thời gian đầu điều trị, những phản ứng có hại thường gặp nhất của thuốc bao gồm buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng và chán ăn. Những phản ứng này có thể tự khỏi trong hầu hết các trường hợp. Để ngăn ngừa, nên chia 2 đến 3 lần dùng metformin mỗi ngày và tăng liều từ từ.

Các phản ứng có hại dưới đây xuất hiện trong khi điều trị bằng metformin. Tần suất được xác định như sau: rất hay gặp (≥ 1/10); thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10); ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100); hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000); rất hiếm gặp (< 1/10.000).

Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng có hại được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa

Rất hay gặp:

- Giảm thèm ăn

Rất hiếm gặp:

- Nhiễm toan lactic (Xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)
- Giảm hấp thu kèm theo giảm nồng độ vitamin B12 trong huyết tương khi sử dụng metformin dài hạn. Nếu bệnh nhân gặp thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, cần cân nhắc đến nguyên nhân này.

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp:

- Rối loạn vị giác

Rối loạn tiêu hóa

Rất hay gặp:

- Rối loạn tiêu hóa như buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng và chán ăn. Những phản ứng không mong muốn xảy ra thường xuyên nhất trong quá trình bắt đầu điều trị và tự khỏi trong hầu hết các trường hợp. Để ngăn ngừa, nên chia 2 hoặc 3 lần dùng metformin hàng ngày trong hoặc sau bữa ăn. Việc tăng liều từ từ cũng có thể cải thiện khả năng dung nạp thuốc đường tiêu hóa.

Rối loạn gan mật

Rất hiếm gặp:

- Viêm gan **

Rối loạn da và mô mềm

Rất hiếm gặp:

- Các phản ứng trên da như hồng ban, ngứa, mày đay

** Các báo cáo riêng biệt về bất thường các xét nghiệm chức năng gan hoặc viêm gan có thể phục hồi khi ngưng sử dụng metformin

Trẻ em và thanh thiếu niên

Trong dữ liệu đã công bố, dữ liệu sau khi lưu hành và trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng kéo dài 1 năm trên một số lượng nhất định trẻ từ 10 đến 16 tuổi, báo cáo tác dụng phụ thì tương tự với loại và độ nặng như được báo cáo ở người lớn.

13. Quá liều và cách xử trí

Không thấy tụt đường huyết ở mức liều metformin hydroclorid lên đến 85 g, mặc dù nhiễm toan lactic cũng đã xảy ra trong trường hợp như vậy. Quá liều cao của metformin hoặc nguy cơ do dùng đồng thời có thể dẫn đến nhiễm toan lactic. Nhiễm toan lactic là một trường hợp cấp cứu y tế và phải được điều trị trong bệnh viện. Phương pháp hiệu quả nhất để loại bỏ lactat và metformin là lọc máu.

Quá liều metformin đã xảy ra, bao gồm cả việc uống số lượng lớn hơn 50 g. Hạ đường huyết đã được báo cáo trong khoảng 10% trường hợp, nhưng không có mối liên hệ nhân quả với metformin đã được thành lập. Nhiễm toan lactic đã được báo cáo trong khoảng 32% trường hợp quá liều metformin. Metformin có thể thẩm tách được với độ thanh thải lên tới 170 ml / phút dưới điều kiện huyết động tốt. Do đó, chạy thận nhân tạo có thể có ích để loại bỏ các hoạt chất tích lũy từ bệnh nhân nghi ngờ quá liều metformin.

Trong trường hợp quá liều, điều trị hỗ trợ thích hợp nên được bắt đầu theo các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân.

14. Các đặc tính dược lực học

Nhóm dược điều trị: Thuốc hạ glucose máu. Nhóm biguanid.

Mã ATC: A10BA02

Cơ chế tác dụng:

Metformin là thuốc điều trị đái tháo đường nhóm biguanid, làm giảm đường huyết khi đói và sau bữa ăn. Thuốc không có tác dụng kích thích tiết insulin nên không dẫn tới tụt đường huyết. Tác dụng của metformin dựa trên 3 cơ chế:

- giảm tổng hợp glucose ở gan do ức chế tổng hợp glucose và phân giải glycogen.
- tăng nhạy cảm của insulin trong cơ, cải thiện hấp thu và sử dụng glucose ở ngoại vi.
- và làm chậm hấp thu glucose ở ruột.

Metformin kích thích tổng hợp glycogen nội bào bằng cách tác dụng trên glycogen synthase.

Metformin làm tăng khả năng vận chuyển tất cả các loại protein vận chuyển glucose màng tế bào (GLUTs).

Tác dụng dược lực học

Trong các nghiên cứu lâm sàng, sử dụng metformin cho thấy cân nặng ổn định hoặc giảm cân nhẹ.

Ở người, ngoài tác dụng độc lập trên đường huyết, metformin có tác dụng tốt trên chuyển hóa lipid. Điều này đã được chứng minh ở các liều điều trị trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, trung và dài hạn: metformin làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần, LDL cholesterol và triglycerid.

Hiệu quả lâm sàng

Nghiên cứu ngẫu nhiên tiền cứu (UKPDS) cho thấy lợi ích lâu dài của việc kiểm soát tốt đường huyết trên bệnh nhân người lớn bị đái tháo đường typ 2.

Phân tích các kết quả đối với bệnh nhân thừa cân được điều trị bằng metformin sau khi thất bại với chế độ ăn kiêng đơn thuần cho thấy:

- Giảm đáng kể nguy cơ tuyệt đối của bất kỳ biến chứng liên quan đái tháo đường trong nhóm metformin (29,8 biến cố/ 1.000 bệnh nhân-năm) so với chế độ ăn kiêng đơn thuần (43,3 biến cố/ 1.000 bệnh nhân-năm), p=0,0023, và so với phối hợp sulfonylurea và insulin dùng đơn trị (40,1 biến cố/ 1.000 bệnh nhân-năm), p=0,0034;
- Giảm đáng kể nguy cơ tuyệt đối của tử vong liên quan đái tháo đường: metformin 7,5 biến cố/ 1.000 bệnh nhân-năm, chế độ ăn kiêng đơn thuần 12,7 biến cố/ 1.000 bệnh nhân-năm, p=0,017;
- Giảm đáng kể nguy cơ tuyệt đối của tỷ lệ tử vong chung: metformin 13,5 biến cố/ 1.000 bệnh nhân–năm so với chế độ ăn kiêng đơn thuần 20,6 biến cố/ 1.000 bệnh nhân–năm (p=0,011), và so với phối hợp sulfonylurea và insulin dùng đơn trị 18,9 biến cố/ 1.000 bệnh nhân–năm (p=0,021);
- Giảm đáng kể nguy cơ tuyệt đối của nhồi máu cơ tim: metformin 11 biến cố/ 1.000 bệnh nhân–năm, chế độ ăn kiêng đơn thuần 18 biến cố/ 1.000 bệnh nhân–năm (p=0,01).

Lợi ích liên quan kết cục lâm sàng chưa được chứng minh đối với metformin được sử dụng như điều trị bước 2, trong phối hợp với sulfonylurea.

Trong đái tháo đường typ 1, sự phối hợp của metformin và insulin được sử dụng trên những bệnh nhân được chọn lọc, nhưng lợi ích lâm sàng của sự phối hợp này chưa được thiết lập chính thức.

Trẻ em

Các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trên trẻ em giới hạn từ 10 đến 16 tuổi được điều trị trong 1 năm đã chứng minh có đáp ứng tương tự trong kiểm soát đường huyết như được ghi nhận ở người lớn.

15. Các đặc tính dược động học

Hấp thu:

Sau khi uống, nồng độ tối đa (C_{max}) trong huyết tương đạt được sau 2,5 giờ (T_{max}). Sinh khả dụng tuyệt đối của viên nén bao phim metformin 500 và metformin 850 xấp xỉ 50 – 60% ở người khỏe mạnh. Sau khi dùng đường uống, phần không được hấp thu được thải trừ qua phân là 20 – 30%.

Sau khi uống, sự hấp thu metformin có thể bão hòa và không hoàn toàn. Người ta cho rằng dược động học của sự hấp thu metformin là phi tuyến tính. Ở liều điều trị và khoảng cách liều thông thường, nồng độ hằng định huyết tương đạt được trong vòng 24 đến 48 giờ và nhìn chung là nhỏ hơn 1 µg/ml. Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, nồng độ tối đa (C_{max}) của metformin trong huyết tương không vượt quá 5 µg/ml, ngay cả ở liều tối đa.

Thức ăn làm giảm và làm chậm hấp thu của metformin. Sau khi dùng liều 850 mg, nồng độ đỉnh trong huyết tương giảm 40%, giảm 25% AUC (diện tích dưới đường cong) và kéo dài thời gian thêm 35 phút để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương. Chưa rõ về ảnh hưởng trên lâm sàng của những suy giảm này.

Phân bố:

Metformin gắn với protein huyết tương không đáng kể. Metformin vào hồng cầu. Nồng độ đỉnh trong máu thấp hơn trong huyết tương và xuất hiện ở cùng thời điểm. Hồng cầu có lẽ là đích đến thứ 2 của metformin. Thể tích phân bố trung bình (V_d) dao động từ 63 đến 276 lít.

Chuyển hóa:

Metformin được thải trừ ở dạng không đổi qua nước tiểu. Cho đến nay không xác định được sự chuyển hóa của metformin.

Thải trừ:

Metformin thải trừ qua thận với tốc độ trên 400 ml/phút, metformin được thải trừ bằng cách lọc cầu thận và bài tiết ở ống thận. Sau khi dùng đường uống, thời gian bán thải tận cùng của metformin xấp xỉ 6,5 giờ. Trong trường hợp suy thận, độ thanh thải qua thận giảm, vì vậy kéo dài thời gian bán thải và tăng nồng độ metformin trong huyết tương.

Các đối tượng đặc biệt

Suy thận

Dữ liệu hiện có trên những bệnh nhân bị suy thận trung bình ít khi tìm thấy và sự đánh giá phơi nhiễm toàn thân với metformin không đáng tin cậy trong phân nhóm này so với những người có chức năng thận bình thường. Do đó, việc điều chỉnh liều dùng nên được cân nhắc trên hiệu quả lâm sàng/ khả năng dung nạp thuốc (xem mục Liều dùng và cách dùng).

Trẻ em

Nghiên cứu đơn liều: Sau khi bệnh nhi dùng liều duy nhất metformin hydroclorid 500 mg cho thấy dữ liệu dược động học tương tự với dữ liệu được ghi nhận trên người lớn khỏe mạnh.

Nghiên cứu đa liều: Dữ liệu hạn chế trong một nghiên cứu. Sau khi dùng liều lặp lại 500 mg x 2 lần / ngày trong 7 ngày ở bệnh nhi, nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) và mức phơi nhiễm toàn thân (AUC_{0-t}) giảm lần lượt là 33% và 40% so với người lớn bị đái tháo đường dùng liều lặp lại 500 mg hai lần mỗi ngày trong 14 ngày. Do liều lượng được điều chỉnh dựa trên mức độ kiểm soát đường huyết của từng cá thể, đây là mối liên quan có giới hạn về lâm sàng.

16. Quy cách đóng gói

Hộp 2 vỉ x 15 viên nén bao phim.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

Điều kiện bảo quản: Ở nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không dùng thuốc quá hạn sử dụng in trên vỏ hộp thuốc.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc

LEK S.A

Podlipie Str.16, 95-010 Strykow, Ba Lan