

- Phẫu thuật hoặc các thủ thuật khác: Sự lưu trữ 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 làm thời ngưng sử dụng metformin khi bệnh nhân bị giới hạn lượng thức ăn và dịch nạp vào.

- Tình trạng giảm oxy hít vào: Quá trình theo dõi huyết áp phải ghi nhận một số ca nhiễm toan lactic liên quan tới metformin xảy ra trong bệnh cảnh suy tim sung huyết cấp (đặc biệt kèm theo giảm tưới máu và giảm oxy huyết). Truy tìm mạch (sốc), nhồi máu cơ tim cấp, nhiễm khuẩn huyết và các bệnh lý khác liên quan tới giảm oxy huyết có mối liên quan với nhiễm toan lactic và cũng có thể gây nitrô huyết trước thận. Khi những biến cố này xảy ra, ngưng 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 tới metformin. Cảnh báo bệnh nhân không được uống rượu khi sử dụng metformin.

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

Nồng độ B₁₂ trong máu: Trong các thử nghiệm lâm sàng, khoảng 7% bệnh nhân bị giảm nồng độ B₁₂ dưới mức giới hạn không gây ra những biểu hiện lâm sàng. Điều này có thể do cạnh tranh hấp thu B₁₂ nhưng không gây ra thiếu máu và hiện tượng này chấm dứt khi ngưng điều trị bằng metformin hoặc bổ sung vitamin B₁₂. Cần kiểm tra các thông số huyết học hàng năm ở những bệnh nhân dùng metformin và những kết quả bất thường cần được điều tra và có hướng xử lý thích hợp.

Với những trường hợp thiếu hụt B₁₂ do thiếu bổ sung hoặc hấp thu cần được kiểm tra định kỳ mỗi 2 hoặc 3 năm.

Hạ đường huyết: Hạ đường huyết không xảy ra ở những bệnh nhân dùng đơn trị Metformin MR nhưng có thể xảy ra khi chế độ ăn không bổ sung đủ nhu cầu năng lượng của cơ thể (do vận động) hoặc do dùng cùng các thuốc khác gây hạ đường huyết (như sulfonylurea hay insulin) hoặc uống rượu. Người lớn tuổi bị suy nhược hoặc suy dinh dưỡng, hay những bệnh nhân bị suy thận hoặc suy tuyến yên hay bị ngộ độc rượu là những bệnh nhân nhạy cảm với ảnh hưởng của hạ đường huyết. Hạ đường huyết có thể khó nhận ra ở bệnh nhân lớn tuổi và ở những người bệnh đang dùng thuốc ức chế beta-adrenergic.

Ảnh hưởng tới mạch máu: Không có nghiên cứu lâm sàng nào đưa ra kết luận về ảnh hưởng của metformin hay thuốc điều trị đái tháo đường khác tới mạch máu.

7. Dùng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Dùng thuốc cho phụ nữ có thai:

Tác dụng gây quái thai: Các thông tin gần đây cho rằng nồng độ glucose huyết bất thường trong quá trình mang thai liên quan đến tỷ lệ cao các bất thường bẩm sinh. Hầu hết các chuyên gia khuyến cáo rằng dùng insulin trong thời gian mang thai để duy trì nồng độ đường càng gần mức bình thường càng tốt. Do nghiên cứu trên động vật không phải luôn dự đoán cho người, không nên dùng Metformin MR trong thời kỳ mang thai trừ khi thật sự cần thiết.

Không có các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt ở phụ nữ có thai dùng metformin.

Metformin không gây quái thai ở chuột và thỏ ở liều lên đến 600mg/kg/ngày. Điều này tiêu biểu cho việc dùng khoảng 2 và 6 lần liều khuyến cáo tối đa hàng ngày ở người là 2000mg dựa trên so sánh diện tích bề mặt cơ thể tương ứng của chuột và thỏ. Việc xác định các nồng độ trong bào thai chứng tỏ có một phần ngăn metformin qua nhau thai.

Dùng thuốc cho phụ nữ cho con bú: Các nghiên cứu trên chuột cho con bú cho thấy rằng metformin bài tiết qua sữa và đạt được các nồng độ tương đối so với các nồng độ trong huyết tương. Các nghiên cứu tương tự không thực hiện ở phụ nữ cho con bú. Do khả năng giảm đường huyết có thể xảy ra ở trẻ bú mẹ, tùy vào tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ, phải quyết định ngưng cho bú hoặc ngưng dùng thuốc. Nếu ngưng dùng thuốc Metformin MR, mà việc ăn kiêng không đủ để kiểm soát đường huyết, nên xem xét dùng insulin.

8. Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Điều trị một mình bằng metformin không gây hạ hạ đường huyết nên không ảnh hưởng tới khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Tuy nhiên, cần cảnh báo bệnh nhân về nguy cơ hạ đường huyết khi điều trị phối hợp metformin với các thuốc điều trị hạ đường huyết khác (như sulphonylureas, insulin, hoặc meglitinides).

9. Tương tác và tương kỵ của thuốc:

9.1. Tương tác thuốc:

- Glyburid, furosemid, nifedipin, thuốc cationic.
- Một số thuốc khác có khuynh hướng làm tăng đường huyết và có thể dẫn đến mất kiểm soát đường huyết. Những thuốc này gồm thiazid và các thuốc lợi tiểu khác: corticosteroids, phenothiazines, các sản phẩm tuyến giáp, estrogen, thuốc tránh thai đường uống, phenytionin, acid nicotinic, thuốc kích thích thần kinh giao cảm, thuốc chẹn kênh calci và isoniazide.
- Metformin gắn kết không đáng kể với protein huyết tương và do đó ít tương tác với các thuốc gắn kết cao với protein như là salicylat, sulfonamid, cloramphenicol và probenecid.

9.2. Tương kỵ của thuốc: Do chưa có các nghiên cứu về tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác

10. Tác dụng không mong muốn khi dùng thuốc

Trong các báo cáo sau khi lưu hành thuốc và trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, các phản ứng phụ ghi nhận với metformin dạng giải phóng kéo dài tương tự như với metformin dạng giải phóng tức thời.

Các tác dụng phụ được ghi nhận như sau:

Chuyển hóa và dinh dưỡng:

Rất hiếm (<1/10.000): Giảm hấp thu vitamin B₁₂ (kéo theo giảm nồng độ B₁₂ trong máu do dùng kéo dài metformin. Cần coi đây là một trong những nguyên nhân nếu bệnh nhân bị thiếu máu hồng cầu khổng lồ; Nhiễm toan lactic

Thần kinh: Thường gặp (≥ 1/100) rối loạn vị giác.

Tiêu hóa: Rất thường gặp (≥ 1/10): buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, chán ăn. Các tác dụng phụ này thường hay xảy ra khi bắt đầu điều trị và sẽ tự hết trong hầu hết các trường hợp. Việc điều chỉnh tăng liều chậm sẽ giúp tăng dung nạp thuốc ở đường tiêu hóa.

Gan/mật: Không rõ tỷ lệ gặp: Một số báo cáo độc lập ghi nhận bất thường về chức năng gan hoặc viêm gan tự khởi sau khi ngưng metformin

Da và các tổ chức dưới da: Rất hiếm (< 1/10.000): Ban đỏ, ngứa, nổi mề đay

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc

11. Quá liều và xử trí:

Hạ đường huyết không xảy ra khi dùng metformin với liều tới 85g, mặc dù có gặp nhiễm toan lactic ở một số trường hợp. Liều cao metformin, hoặc nguy cơ do phối hợp thuốc, có thể dẫn tới nhiễm toan lactic.

Toan lactic là một cấp cứu trên lâm sàng và phải được điều trị ở bệnh viện. Phương pháp tối ưu nhất để loại bỏ lactat và metformin là thẩm tách máu.

12. Đặc tính dược lực học:

Thuốc điều trị tiểu đường nhóm biguanide.

Mã ATC: A10BA02

Metformin là một biguanid có tác dụng chống tăng đường huyết, làm hạ glucose huyết tương cơ bản và sau khi ăn. Metformin không kích thích tiết insulin, và vì thế không gây hạ đường huyết ở người không mắc bệnh tiểu đường.

Metformin hoạt động qua 3 cơ chế:

- Giảm sự tạo thành glucose ở gan bằng cách ức chế tân tạo đường và phân hủy glycogen
 - Trong cơ, gia tăng sự nhạy cảm của insulin, cải thiện việc sử dụng glucose ở ngoại biên
 - 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 màng (GLUT).
- Ở người, ngoài tác dụng điều trị tiểu đường, metformin còn tạo thuận lợi cho sự chuyển hóa lipid. Điều này đã được chứng minh qua các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát trung và dài hạn ở các liều điều trị: metformin làm giảm cholesterol toàn phần, cholesterol tỷ trọng thấp (LDL cholesterol) và triglyceride.

13. Các đặc tính về dược động học

*** Hấp thu:**

Các thông số dược động học trong nghiên cứu tương đương sinh học đánh giá Metformin MR với Glucophage XR được thể hiện ở bảng sau:

Khi đói:

Thông số	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (ng.h/mL)	AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	T _{max} (h)
Metformin MR	657,8 ± 88,1	7148,4 ± 1865,7	8258,7 ± 1811,5	5,4 ± 1,3
Glucophage XR	637,4 ± 107,8	6422,9 ± 2173,4	7228,2 ± 1975,6	6,1 ± 1,7

Khi đói:

Thông số	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (ng.h/mL)	AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	T _{max} (h)
Metformin MR	753,3 ± 212,2	4138,2 ± 967,3	4522,5 ± 983,7	3,8 ± 0,8
Glucophage XR	708,3 ± 181,9	4190,7 ± 1193,9	4738,0 ± 1463,5	4,0 ± 0,8

* **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 gắn như đại diện cho ngăn phân bố thứ cấp. Thể tích phân bố trung bình từ 63-276L.

* **Chuyển hóa:** Metformin được bài tiết dạng không đổi qua nước tiểu. Không có chất chuyển hóa nào được tìm thấy ở người.

* **Thải trừ:** Độ thanh thải của metformin > 400 ml/phút, cho thấy 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, độ thanh thải ở thận giảm theo tỷ lệ của creatinin và vì thế thời gian bán thải của metformin bị kéo dài, dẫn đến tăng nồng độ metformin trong huyết tương.

14. Quy cách đóng gói: Hộp 6 hoặc 10 vi, vỉ PVC/Alu, vi 10 viên

15. Điều kiện bảo quản, Hạn dùng, Tiêu chuẩn chất lượng

Bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, trong bao bì kín

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở



COPHAVINA

CÔNG TY TNHH MTV
DƯỢC PHẨM 150 CPHAVINA
112 Trần Hưng Đạo - P. Phạm Ngũ Lão - Q.1 - TP. Hồ Chí Minh
ĐT : 18008150
Fax: 84 - 28 - 38368437