

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

1. Tên thuốc

Metformin 500

2. Các dấu hiệu nguy và khuyến cáo khi dùng thuốc

Đã xa lần sử dụng trước
Độc ký hướng dẫn sử dụng thuốc 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 hoạt chất: Metformin hydrochlorid
Mỗi viên nén bao phim chứa 500 mg metformin hydrochlorid
Thành phần tá dược: hypromellose, macrogol 4000, magnesii stearat, povidon K90, titan dioxide (E171).

4. Dạng bào chế

Viên nén bao phim
Viên nén bao phim tròn, trắng, một mặt dập nổi "M 500" và một mặt trơn.

5. Chỉ định

Metformin 500 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 đường huyết.
Ở người lớn, Metformin 500 có thể được dùng để điều trị 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, Metformin 500 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 suy thận đái tháo đường typ 2 thừa cân được điều trị bằng metformin như liệu pháp trước 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 $\geq$ 90 ml/phút)
Đơn trị liệu và kết hợp với các thuốc trị đái tháo đường uống khác
Liều khởi đầu được đề nghị của metformin là 500 mg hoặc 850 mg, 2 hoặc 3 lần mỗi ngày, dựa trên tình trạng bệnh nhân. Liều dùng tối đa của metformin là 3 g mỗi ngày, chia làm 3 lần/ngày.
Liều dùng trên các đối tượng đặc biệt

Liều khuyến cáo
Liều khởi đầu đối với bệnh nhân đang không sử dụng metformin là 500 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 tăng 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.

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 hằng năm sau đó. Ở những bệnh nhân có nguy cơ tiến triển nặng hơn và 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 m².
Không khuyến cáo khởi đầu điều trị với metformin ở bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng 30 – 45 mL/phút/1,73 m².
Ở bệnh nhân đang sử dụng metformin và có eGFR giảm xuống dưới 45 mL/phút/1,73 m², đánh giá nguy cơ – lợi ích khi tiếp tục điều trị. Ngưng sử dụng metformin nếu bệnh nhân có eGFR giảm xuống dưới 30 mL/phút/1,73 m² (xem mục Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Ngưng 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 m², nên thông báo 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).

Thẻ em:
Đơn trị liệu và kết hợp với insulin:
Metformin 500 có thể dùng cho trẻ em từ 10 tuổi trở lên và thiếu niên.
Liều thông thường là 500 mg metformin hydrochlorid, 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 nguyên viên thuốc không nhai, uống với lượng nước vừa đủ, trong hoặc sau bữa ăn. Nếu uống từ 2 viên 1 ngày trở lên, 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 phải cẩn thận để viên thuốc cần được uống ngay sau khi uống phần thứ nhất.

7. Chống chỉ định:

- Mẫn cảm hoặc có tiền sử quá mẫn với metformin hay bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân suy thận nặng (eGFR dưới 30 mL/phút/1,73 m²) (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 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 trước 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 bất kỳ 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 khác của nhiễm toan lactic là uống quá nhiều rượu, suy gan, nếu dùng kèm với một số thuốc khác (ví dụ: ketosis, rượu ăn keto dài và bất kỳ điều kiện liên quan đến tiêu hóa, cũng như đồng thời sử dụng các sản phẩm thuốc có thể gây nhiễm toan lactic (xem phần Chống chỉ định. Tương tác, tương tự của thuốc)).
Quá trình giảm sút thể chất do suy giảm chức năng thận có thể dẫn đến suy giảm chức năng thận. Các triệu chứng của nhiễm toan lactic liên quan đến metformin bao gồm: buồn nôn, nôn, đau bụng, giảm thể nhiệt, tụt huyết áp, loạn nhịp chậm kéo dài. Khởi phát của tình trạng nhiễm toan lactic liên quan đến metformin thường không có phát hiện, kèm theo các triệu chứng không điển hình như khó chịu, đau cơ, suy hô hấp, to mửa và đau bụng. Nhiễm toan lactic liên quan đến metformin được đặc trưng bằng nồng độ lactat tăng 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 topanamide), từ 65 tuổi trở lên, cần ngừng thuốc cấp sử dụng thuốc cản quang, phẫu thuật và thực hiện các thủ thuật khác, tình trạng giảm oxy mô (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 Metformin 500 mg và cách dùng. Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc. Tương tác.

Liều lượng và cách dùng:
Nên ngừng sử dụng thuốc nếu bệnh nhân có dấu hiệu suy thận, suy gan, nếu dùng kèm với một số thuốc nhất định và tiền sử bệnh của bệnh nhân suy thận. Ở những bệnh nhân đã điều trị với metformin, đã được chẩn đoán toan lactic hoặc nghi ngờ có khả năng có toan lactic, khuyến cáo bệnh nhân ngưng thuốc để điều chỉnh tình trạng nhiễm toan và loại bỏ phần metformin đã tích lũy (metformin hydrochlorid có thể thẩm tách được với độ thanh thải 170 mL/phút trong tuần kiện huyết động lực tốt). Liệu pháp có thể làm đảo ngược triệu chứng và hỗ trợ phục hồi.

Hướng dẫn cho bệnh nhân và người nhà về các triệu chứng của toan lactic (khó thở, hạ thể có mùi axit, 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 sĩ. 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.

Đổi với một 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 giảm sút thể chất hoặc mất xảy ra chủ yếu trên những bệnh nhân bị suy 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 làm sáng dạ 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 m² (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 m².
- 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 m², đánh giá nguy cơ – lợi ích của việc tiếp tục hoặc ngừng.

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 điều trị bằng thuốc có thể dễ dàng bị mất nước hoặc mất cân bằng điện giải. Ảnh hưởng tới cân bằng acid-base hoặc làm tăng tính hay metformin (xem mục Tương tác, tương tự của thuốc). Vì vậy, cần thận trọng 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. Ngưng sử dụng metformin trước hoặc tại thời điểm thực hiện chẩn đoán có sử dụng thuốc cản quang có thể dẫn tới suy giảm chức năng thận có eGFR nằm trong khoảng 30-40 mL/phút/1,73 m², 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: Suy giảm chức năng thận 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 giảm lượng thức ăn và dịch nạp vào.

Metformin phải được ngưng tại thời điểm phẫu thuật khi có gây mê toàn thân, gây mê có uống hoặc gây mê 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 mô: Quá trình theo dõi sau phẫu thuật để ghi nhận một số ca nhiễm toan lactic liên quan đến metformin xảy ra trong bệnh nhân suy tim sung huyết cấp (đặc biệt khi có kèm theo giảm tưới máu và giảm oxy huyết). Tuy tìm thấy (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 nên huyết trước thẩn. 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 đến 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.

Trị an 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 đặc biệt ở trẻ thừa cân béo phì.

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 bổ hợp lý lượng carbohydrate 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 sinh viên) có liên quan tới nguy cơ gia tăng di 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 di tật bẩm sinh. Nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác động có hại đối với phụ nữ có thai, phát hiện phát thai hoặc bào thai, phát triển suy thai 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 cũng cần bình thường càng tốt, để giảm nguy cơ di 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 từ sơ sinh. Tuy nhiên, vì độ an toàn 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.

