

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

1. TÊN THUỐC: METOVANCE.

2. CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC:

Không dùng qua liều chỉ định

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 tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc.

3. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Thành phần hoạt chất:	Mỗi viên nén bao phim METOVANCE chứa:
	Metformin hydroclorid 500 mg
	Glibenclamid 5 mg
	Tã được vđ 1 viên

Thành phần tá dược: Polyvinyl pyrrolidon (PVP K30), hydroxy propyl methyl cellulose E15 (HPMC E15), polyethylen glycol 6000 (PEG 6000), talc, titanium dioxide, magnesii stearat, disolcel, sắt vàng oxyd.

4. DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim màu vàng, hình caplet, thành và cạnh viên lảnh lặn.

5. CHỈ ĐỊNH:

Metovance được dùng để điều trị bệnh đái tháo đường typ II giúp kiểm soát hàm lượng đường huyết. Thuốc được chỉ định kết hợp với chế độ ăn kiêng và luyện tập thể dục để giảm nguy cơ biến chứng đường huyết tốt hơn trong suốt cả ngày.

6. LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:

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).

Người lớn với chức năng thận bình thường (GFR ≥90mL/phút)

Khởi đầu điều trị: 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 người. Liều khởi đầu đối với bệnh nhân đang không sử dụng metformin là 1 viên Metovance, một lần/ngày, dùng đường uống. Điều chỉnh liều: Nếu bệnh nhân không gặp phản ứng có hại đường tiêu hóa và cần phải tăng liều thì có thể dùng thêm 1 viên Metovance 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.

Liều tối đa hàng ngày: Liều tối đa là 3 viên Metovance mỗi ngày. Trường hợp ngoại lệ, có thể tăng liều lên 4 viên Metovance mỗi ngày.

Kết hợp với liệu pháp insulin:

Không có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng cùng lúc sản phẩm này với liệu pháp insulin.

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

- Một lần mỗi ngày, dùng vào bữa sáng, đối với liều dùng là 1 viên/ngày.

- Hai lần mỗi ngày, buổi sáng và tối đối với liều dùng là 2 hoặc 4 viên/ngày.

- Ba lần mỗi 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 đủ để ngăn ngừa sự khởi phát cơn hạ đường huyết.

Nếu Metovance được dùng đồng thời với thuốc ức chế acid mật, Metovance nên được uống trước thuốc ức chế acid mật ít nhất 4 giờ để giảm thiểu nguy cơ giảm hấp thu.

Người lớn tuổi: Liều dùng của Metovance nên được điều chỉnh dựa trên các thông số chức năng thận; cần thường xuyên kiểm tra chức năng thận.

Đối tượng từ 65 tuổi trở lên: Liều lượng ban đầu và liều duy trì glibenclamid nên được điều chỉnh cẩn thận để giảm nguy cơ hạ đường huyết. Điều trị với liều thấp nhất có thể và tăng dần nếu cần thiết.

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 ít nhất một năm một lần. Ở bệnh nhân suy chức năng thận tiến triển và người già cần được đánh giá chức năng thận thường xuyên hơn, nên đánh giá sau mỗi 3 đến 6 tháng. Các yếu tố làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic cần được đánh giá trước khi bắt đầu điều trị bằng metformin ở bệnh nhân có GFR <60 mL/phút.

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 45mL/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**, mục **Cảnh báo và thận trọng**].

Nếu không có liều Metovance thích hợp, các thành phần riêng lẻ nên được sử dụng thay cho phối hợp cố định.

DFG mL/phút	Metformin	Glibenclamid
60 - 89	Liều tối đa hàng ngày là 3000 mg. Giảm liều có thể được xem xét tùy thuộc vào sự suy giảm chức năng thận.	Không cần giảm liều.
45 - 59	Liều tối đa hàng ngày là 2000 mg. Liều khởi đầu không được vượt quá một nửa so với liều tối đa.	Liều tối đa hàng ngày là 10,5 mg.
30 - 44	Liều tối đa hàng ngày là 1000 mg. Liều khởi đầu không được vượt quá một nửa so với liều tối đa.	Liều tối đa hàng ngày là 10,5 mg. Không nên bắt đầu điều trị vì nguy cơ hạ đường huyết.
< 30	Metformin là chống chỉ định	

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, trên những bệnh nhân có tiền sử bệnh lý về gan, nghiện rượu hoặc suy tim, hoặc trên bệnh nhân sẽ sử dụng thuốc cản quang chứa iod qua đường động mạch, ngưng 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**].

Trẻ em: Không khuyến dùng Metovance cho trẻ em.

7. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Không được dùng thuốc này trong các trường hợp:

- Di ứng metformin hydroclorid, glibenclamid hoặc với các sulfonylurea khác hoặc sulfonamide hoặc với bất cứ tá dược nào.
- Đái tháo đường typ I (đái tháo đường phụ thuộc insulin), nhiễm toan thể ceton, tiến hơn mề đái tháo đường.
- Bệnh nhân suy thận nặng (eGFR dưới 30mL/phút/1,73m²) [xem mục **Cảnh báo và thận trọng**].
- Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với metformin.
- Bệnh nhân toan chuyển hóa cấp tính và mãn tính, bao gồm cả nhiễm toan ceton do tiểu đường.
- 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.
- Rối loạn chuyển hóa porphyrin.
- Phụ nữ cho con bú.
- Kết hợp với miconazole.

8. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Nhiễm acid lactic:

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 thần kinh, tụt huyết áp, loạn nhịp chậm kéo dài. Khởi phát của tình trạng nhiễm toan acid 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, lợm và đau bụng. Nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin được đặc trưng bằng nồng độ lactat tăng lên trong máu (>5mmol/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 > 5µg/mL.

Yếu tố nguy cơ của nhiễm toan acid 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 topiramát), 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 acid 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**, **Tương tác thuốc** và **Sử dụng thuốc trên những đối tượng đặc biệt**).

Nếu nghi ngờ có toan lactic liên quan đến metformin, nên ngưng 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 170mL/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 và nếu những triệu chứng này xảy ra, cần ngưng thuốc và báo cáo những triệu chứng này cho bác sĩ.

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**, **Được lý lâm sàng**]:

- 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 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 mật huyết động, ảnh hưởng tới cân bằng acid-base hoặc làm tăng tích lũy metformin [xem mục **Tương tác thuốc**]. Vì vậy, cần đánh giá chức năng thận 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.

Thức ăn 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 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 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 48h 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 thuốc ăn và dịch trong quá trình phẫu thuật hoặc thực hiện các thủ thuật khác có thể làm tăng nguy cơ giảm chức năng thận và suy thận. Nên tạm 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 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 nito huyết trước thản. 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 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.

Ha đường huyết: Vì thành phần có chứa sulphonylurea, Metovance 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 carbohydrate không đầy đủ hoặc không cần đổi. Hạ đường huyết có nhiều khả năng xảy ra trong trường hợp chế độ ăn 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.

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 chính liều và/hoặc thay đổi kiểu bữa ăn. Những phản ứng hạ đường huyết nghiêm trọng với hôn mê, có 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 nhận chứng đưa bệnh nhân nhập viện.

Việc lựa chọn cần 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 đái tháo đường khác hơn là Metovance.

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 tụt chối khác (đặc biệt ở bệnh nhân lớn tuổi) không có khả năng hợp tác
- suy dinh dưỡng, ăn uống không đều, bỏ bữa, nhìn 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 Metovance
- 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

Suy gan và suy thận: Được động học và/hoặc dược lực học của Metovance 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.

Mất cân bằng đường huyết: Trong trường hợp phẫu thuật hoặc bất cứ nguyên nhân nào gây mất bù đái 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, đi tiểu khô da.

Chức năng thận: Vì metformin được bài tiết qua thận, khuyến cáo xác định độ thanh thải creatinine và/hoặc creatinine huyết thanh 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 creatinine huyết thanh ở giới hạn trên bình thường và ở người cao tuổi

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. Tuy nhiên, nếu chức năng thận, phải ngưng sử dụng Metovance 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.

Sử dụng đồng thời glibenclamid với các thuốc khác: Không khuyến cáo sử dụng đồng thời glibenclamid với rượu, phenylbutazone hoặc danazol.

Các bệnh nhiễm trùng: Hội bệnh nhân có đang mắc các bệnh nhiễm trùng như cúm, cảm, nhiễm trùng đường hô hấp hoặc nhiễm trùng đường tiêu.

Phẫu thuật: Vì Metovance chứa metformin hydrochlorid, phải ngưng Metovance 48 giờ trước khi phẫu thuật theo chương trình, gây tê ngoài màng cứng hoặc tùy 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 tiếp tục chế độ ăn uống của họ, với sự phân bố đều đặn lượng carbohydrate 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 Metovance. Các xét nghiệm thông thường để theo dõi bệnh đái tháo đường (glycaemia, HbA1c) phải được thực hiện thường xuyên.

Điều trị cho bệnh nhân thiếu hụt G6PD với các sulfonyleurea có thể dẫn đến thiếu máu tan huyết. Vì glibenclamid thuộc nhóm thuốc hòa hợp sulfonyleurea, nên thận trọng khi sử dụng Metovance ở bệnh nhân thiếu hụt G6PD và có thể cần nhắc việc thay thế bằng một thuốc khác không thuộc sulfonyleurea.

9. SỬ DỤNG CHO NGƯỜI MANG THAI VÀ CHO CON BÚ:

Metovance không được khuyến dùng khi có thai. Khi có thai, điều trị bệnh tiểu đường cần phải dùng insulin. Nếu biết đang có thai hoặc dự định có thai, bác sĩ điều chỉnh điều trị cho bệnh nhân.

Chống chỉ định Metovance trong thời gian cho con bú.

10. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC KHI VẬN HÀNH MÁY MÓC TÀU XE:

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

11. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA 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 các biểu hiện hạ đường huyết, hoặc ngay cả hôn mê.

Sự kết hợp không khuyến dùng.

Liên quan đến sulfonyleurea

- Rượu: Tác dụng chống nghiện rượu (không dùng nạp rượu), đặc biệt đối với chlorpropamide, glibenclamid, glipizide, tolbutamide.

Tăng phản ứng hạ đường huyết (ức chế phản ứng bồi hoàn), có thể dễ dàng khởi phát hôn mê hạ đường huyết.

Tránh sử dụng rượu hoặc các thuốc chứa cồn.

- Phenylbutazone (dùng toàn thân): Làm tăng tác dụng hạ đường huyết của sulfonyleureas (thay thế sulfonyleurea 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 ngưng 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 ngưng sử dụng.

Liên quan đến metformin

- Rượu: Tăng nguy cơ nhiễm toan acid lactic khi nồng độ 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 (100mg 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 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 ngưng sử dụng.

- Corticosteroid (glucocorticoid) và tetracosactide dùng (đường toàn thân và tại chỗ): Làm tăng đường huyết, thỉnh thoảng đi kèm với chứng hạ ceton (giảm sử dụng nạp carbohydrate với corticosteroid).

Thận trọng khi sử dụng: Cảnh báo bệnh nhân và tăng cường kiểm tra đường huyết. Có thể điều chỉnh liều thuốc điều trị đái tháo đường khi điều trị với corticosteroid và sau khi ngưng 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 Metovance 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 đến suy thận. Điều này có thể dẫn đến việc tích tụ metformin và nguy cơ nhiễm toan acid lactic. Dựa trên chức năng thận, phải ngưng sử dụng Metovance 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 chặn beta: Tất cả các chất chặn beta che dấu vài triệu chứng của hạ đường huyết: hồi hộp và chóng mặt đập nhanh; hầu hết các chất chặn 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 sulfonyleurea, có thể khởi phát những biểu hiện hạ đường huyết.

Cảnh báo bệnh nhân và tăng cường 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 ngưng 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 tương tác khác: Kết hợp cần phải cân nhắc

Liên quan tới glibenclamid

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

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

12. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR):

Các tác dụng ngoại ý sau có thể xảy ra khi điều trị với Metovance. Các tần số được định nghĩa như sau: rất thường: > 1/10; thường: > 1/100 và < 1/10; không thường: > 1/1000 và < 1/100; hiếm: > 1/10000 và < 1/1000; rất hiếm: < 1/10000 và không biết (không thể ước lượng từ các dữ liệu hiện có).

Các xét nghiệm:

Không thường: Tăng tỷ lệ đến trung bình nồng độ creatinine và ure huyết thanh.

Rất hiếm: Giảm natri huyết.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết:

Các rối loạn này đều mất đi khi ngưng 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 ý 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, Metovance 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:

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.

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

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Hạ đường huyết.

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

Rất hiếm: Nhiễm toan acid lactic.

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 những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

13. QUẢ LIỆU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

- Quả liều cũng có thể gây hạ đường huyết cấp do sự hiện diện của sulfonyleurea.

- Sử dụng quả liều hoặc tổn tại đồng thời các yếu tố nguy cơ dẫn đến nhiễm toan acid lactic do sự có mặt của metformin. Nhiễm toan acid lactic là trường hợp cấp cứu phải được điều trị tại bệnh viện.

- Điều trị hữu hiệu nhất là lấy đi lactat và metformin bằng thẩm tách máu.

- Sự thanh thải huyết thanh 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.

14. DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Kết hợp giữa biguanide (metformin hydrochlorid) và sulphonamide (glibenclamid).

Mã ACT: 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 glycose 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 ti trong thấp (LDL cholesterol) và mức triglyceride. 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 sulfonyleurea 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 – 16 tuổi bị đái tháo đường type 2 không đáp ứng với chế độ ăn và tập thể dục, có hoặc không điều trị với thuốc điều trị đái tháo đường uống, dạng phối hợp có định giá 250mg metformin hydrochlorid và 1,25mg glibenclamid không cho hiệu quả hơn metformin hydrochlorid hoặc glibenclamid trong việc giảm HbA1c cơ bản. Vì thế, không nên sử dụng Metovance cho bệnh nhi.

15. 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 (Tmax) đạt được sau 2,5 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của viên metformin 500mg 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 bảo hòa và không hoàn toàn. Người ta thừa nhận rằng được động học của sự hấp thu metformin không tuyến tính. Ở những liều 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 1mcg/ml. Trong các thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng, nồng độ metformin trong huyết tương tối đa (Cmax) không vượt quá 4mcg/ml, ngay cả ở liều cao nhất.

Phân bố: Liên kết với protein huyết tương không đáng kể. Metformin phân bố 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 phản bổ thụ cấp. Thể tích phân bố trung bình từ 63 – 276l.

Chuyển hóa: 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 khá ngắn khoảng 6,5 giờ.

Khi chức năng thận bị suy giảm, sự thanh thải ở thận giảm theo tỉ lệ của creatinine 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.

Chuyển hóa: 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 khá ngắn 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 creatinine là 30ml/phút. Vì vậy, sự đào thải glibenclamid không bị ảnh hưởng bởi suy thận miễn sao sự thanh thải creatinine vẫn còn giữ trên 30ml/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.

16. QUY CÁCH ĐỒNG GÓI: Vĩ 10 viên; hộp 3 vĩ.

17. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

Điều kiện bảo quản: Nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Tiêu chuẩn áp dụng: TCCS.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT:

Nhà sản xuất: Công ty cổ phần dược phẩm Trường Thọ

Trụ sở: Số 93 Linh Lang, phường Cống Vị, quận Ba Đình, thành phố Hà Nội

Địa chỉ nhà máy: CHI NHÁNH CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRƯỜNG THỌ

Lô M1, đường N3, khu công nghiệp Hòa Xá, phường Lộc Hòa, thành phố Nam Định, tỉnh Nam Định - Điện thoại: 024.37666912/13 - 0228.3670733