

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx **METSAV 750 XR**

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 phóng thích kéo dài METSAV 750 XR)

Thành phần được chất:

Metformin hydrochloride.....750 mg

Thành phần tá dược:

Carboxymethylcellulose sodium, hypromellose 2208, magnesium stearate.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén phóng thích kéo dài.

MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén oval màu trắng, một mặt khum có chữ SVP, một mặt khum trơn, cạnh và thành viên lạnh lặn.

CHỈ ĐỊNH

- Giảm nguy cơ hoặc trì hoãn khởi phát đái tháo đường type 2 ở người lớn, ở người bệnh thừa cân rối loạn dung nạp glucose (IGT: Impaired Glucose Tolerance) và/hoặc rối loạn glucose lúc đói (IFG: Impaired Fasting Glucose), và/hoặc người bệnh tăng HbA1C thuộc trường hợp sau:

- Có nguy cơ cao phát triển đái tháo đường type 2 và,
- Thay đổi lối sống tích cực trong 3-6 tháng nhưng bệnh đái tháo đường vẫn tiến triển.

Điều trị bằng METSAV 750 XR phải dựa trên điểm số nguy cơ kết hợp với các chỉ số xét nghiệm đường huyết và các bằng chứng cho thấy nguy cơ tim mạch cao.

Khi điều trị bằng metformin, nên tiếp tục thực hiện thay đổi lối sống trừ khi điều kiện thể chất của người bệnh không cho phép.

- Điều trị đái tháo đường type 2 ở người lớn, đặc biệt là ở người thừa cân, khi việc thay đổi chế độ ăn uống và luyện tập không thể kiểm soát được đường huyết. METSAV 750 XR có thể được sử dụng đơn độc hoặc kết hợp với các thuốc chống đái tháo đường đường uống khác hay insulin.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Người lớn có chức năng thận bình thường (GFR $\geq$ 90 ml/phút)

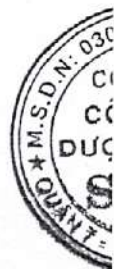
Giảm nguy cơ hoặc trì hoãn khởi phát đái tháo đường type 2

- Chỉ nên sử dụng metformin khi đã thay đổi lối sống tích cực trong 3-6 tháng nhưng vẫn không kiểm soát được đường huyết.
- Liều khởi đầu là 500 mg $\times$ 1 lần/ngày trong bữa ăn tối.

- Sau 10-15 ngày, điều chỉnh liều dựa trên các chỉ số xét nghiệm glucose huyết (OGTT và/hoặc FPG và/hoặc HbA1C) nếu người bệnh không gặp phản ứng có hại đường tiêu hóa và cần phải tăng liều. Việc tăng liều từ từ có thể cải thiện khả năng dung nạp ở dạ dày-ruột. Liều tối đa khuyến cáo là 2000 mg $\times$ 1 lần/ngày trong bữa ăn tối.
- Khuyến cáo nên kiểm tra glucose huyết (OGTT và/hoặc FPG và/hoặc HbA1c) định kỳ mỗi 3-6 tháng cũng như các yếu tố nguy cơ để xem xét tiếp tục, điều chỉnh hay ngưng sử dụng metformin.
- Quyết định đánh giá lại liệu pháp điều trị cũng nên được thực hiện khi người bệnh tiếp tục cải thiện chế độ ăn uống và tập thể dục hoặc sự cải thiện tình trạng sức khỏe cho phép can thiệp lối sống tăng lên.

Sử dụng đơn độc điều trị đái tháo đường type 2 và kết hợp với các thuốc chống đái tháo đường đường uống khác

- Liều khởi đầu đối với bệnh nhân đang không sử dụng metformin là 500 mg, một lần/ngày, dùng đường uống.
- Sau 10-15 ngày nên điều chỉnh liều dựa vào các xét nghiệm glucose huyết nếu người bệnh không gặp phản ứng có hại đường tiêu hóa và cần phải tăng liều. Việc tăng liều từ từ có thể cải thiện khả năng dung nạp ở dạ dày-ruột. Liều tối đa khuyến cáo là 2000 mg $\times$ 1 lần/ngày trong bữa ăn tối.
- Tăng liều mỗi 500 mg một lần mỗi 10-15 ngày, liều tối đa là 2000 mg/lần/ngày trong bữa ăn tối. Nếu liều 2000 mg/lần/ngày không kiểm soát được glucose huyết, nên cân nhắc dùng liều 1000 mg $\times$ 2 lần/ngày trong bữa ăn. Nếu vẫn không kiểm soát được đường huyết, nên chuyển sang dùng viên metformin chuẩn với liều tối đa 3000 mg mỗi ngày.
- Nếu người bệnh đã sử dụng metformin, liều khởi đầu của METSAV 750 XR phải tương đương với liều metformin dạng phóng thích tức thời. Người bệnh đang dùng metformin dạng phóng thích tức thời với liều trên 2000 mg không thích hợp chuyển sang dạng phóng thích kéo dài.
- Chuyển từ các thuốc chống đái tháo đường đường uống khác sang metformin: Ngưng hoàn toàn các thuốc chống đái tháo đường đang sử dụng và bắt đầu dùng METSAV 750 XR với liều đã đề cập ở trên.
- Viên METSAV 750 XR được dùng cho người bệnh đã dùng metformin (dạng phóng thích tức thời hoặc kéo dài). Liều METSAV 750 XR phải tương đương với liều



hàng ngày của metformin (dạng phóng thích tức thời hoặc kéo dài). Liều tối đa là 1500 mg hoặc 2000 mg/ngày, uống trong bữa ăn tối.

Kết hợp với insulin

Có thể dùng kết hợp metformin và insulin để kiểm soát glucose huyết tốt hơn. Liều khởi đầu là 500 mg/lần/ngày, liều insulin được điều chỉnh dựa vào chỉ số glucose huyết.

Đối với người bệnh đã dùng kết hợp metformin và insulin, liều METSAV 750 XR phải tương đương với liều hàng ngày của viên metformin, liều tối đa là 1500 mg hoặc 2000 mg/ngày, uống trong bữa ăn tối. Liều insulin được điều chỉnh dựa vào glucose huyết.

Người cao tuổi

Do metformin có thể làm giảm chức năng thận ở người cao tuổi nên cần điều chỉnh liều dựa trên chức năng thận. Cần đánh giá chức năng thận thường xuyên.

Lợi ích của metformin trong việc giảm nguy cơ hay tri hoãn khởi phát đái tháo đường type 2 chưa được thiết lập ở người bệnh từ 75 tuổi trở lên. Do đó, không khuyến cáo dùng metformin như liệu pháp ban đầu ở đối tượng này.

Người suy thận

Cần đánh giá GFR trước khi điều trị bằng metformin và đánh giá định kỳ hàng năm sau đó. Người bệnh có nguy cơ cao suy thận và người cao tuổi nên được đánh giá chức năng thận thường xuyên hơn (mỗi 3-6 tháng).

GFR (ml/phút)	Liều tối đa hàng ngày	Ghi chú
60-89	2000 mg	Xem xét giảm liều khi suy giảm chức năng thận
45-59	2000 mg	Đánh giá các yếu tố nguy cơ gây nhiễm acid lactic trước khi bắt đầu dùng metformin.
30-44	1000 mg	Liều khởi đầu không được vượt quá liều tối đa
< 30	-	Chống chỉ định

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.

Ngừng 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 khi dùng thuốc*].

Trẻ em

Không dùng METSAV 750 XR cho trẻ em do độ an toàn và hiệu quả của thuốc chưa được chứng minh.

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 m², 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*].

Lưu ý: Đối với liều 500 mg, 1000 mg, 2000 mg hoặc 3000 mg: Dùng sản phẩm Metsav khác có hàm lượng phù hợp.

Cách dùng

Dùng đường uống. Uống trong bữa ăn. Uống nguyên viên, không bẻ, nhai hay nghiền viên.

Không được tự ý ngưng uống thuốc hoặc thay đổi liều.

Nếu quên dùng thuốc, uống ngay khi nhớ ra cùng với thức ăn. Tuyệt đối không uống gấp đôi liều để bù liều đã quên.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Bệnh nhân đã có tiền sử quá mẫn với metformin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Nhiễm toan chuyển hóa cấp tính hoặc mạn tính, bao gồm cả nhiễm toan ceton do đái tháo đường.
- Tiền hôn mê đái tháo đường.
- Bệnh nhân suy thận nặng (eGFR < 30 ml/phút/1,73 m²) [xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*].
- Các trường hợp cấp tính có khả năng gây hại đến chức năng thận như mất nước, nhiễm trùng nặng hay sốc.
- Các bệnh cấp tính và mạn tính gây thiếu oxy mô như: Suy tim mất bù, suy hô hấp, mới mắc nhồi máu cơ tim, sốc.
- Suy gan, ngộ độc rượu cấp tính, nghiện rượu.
- Phụ nữ có thai và phụ nữ đang cho con bú.
- Đái tháo đường type 1.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Các tình trạng cần thận trọng khi dùng thuốc

Nhiễm toan lactic

Quá trình giám sát hậu mẫn 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 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, lơ mơ và đau bụng. Nhiễm toan acid 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 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 topiramate), 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, cách dùng, Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc, Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

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 hydrochloride có thể thâm 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 và nếu những triệu chứng này xảy ra, cần ngừng 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, Dược động học*]:

- 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 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 của thuốc*]. Vì vậy, cần 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 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: 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. Phải ngưng metformin khi thực hiện phẫu thuật có gây mê toàn thân, gây tê tủy sống hoặc gây tê ngoài màng cứng. Thời điểm sử dụng lại metformin không được ít hơn 48 giờ sau khi phẫu thuật hoặc sau khi ăn lại bằng đường miệng với điều kiện chức năng thận đã 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). Trụy 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 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

92352
NG T
PHAI
PH
AVI
HỒ

chẩn đoán bệnh gan thông qua bằng chứng xét nghiệm hoặc lâm sàng.

Tim

Người bệnh suy tim có nguy cơ cao thiếu oxy mô và suy thận. Metformin có thể dùng cho người suy tim mạn tính ổn định nếu có theo dõi chức năng tim và thận thường xuyên.

Chống chỉ định metformin ở người suy tim cấp tính không ổn định.

Người cao tuổi

Lợi ích của metformin trong việc giảm nguy cơ hay trì hoãn khởi phát đái tháo đường type 2 chưa được thiết lập ở người bệnh từ 75 tuổi trở lên. Do đó, không khuyến cáo dùng metformin như liệu pháp ban đầu ở đối tượng này.

Các thận trọng khác

Người bệnh nên tiếp tục chế độ ăn kiêng kiểm soát lượng carbohydrat ăn vào. Người bệnh thừa cân nên tiếp tục chế độ ăn hạn chế năng lượng.

Nên kiểm tra glucose huyết thường xuyên.

Sử dụng đơn độc metformin không gây hạ glucose huyết, tuy nhiên phải thận trọng khi dùng kết hợp với insulin hoặc các thuốc chống đái tháo đường đường uống khác (như sulphonylure, meglitinid).

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Trường hợp có thai

Trong suốt thai kỳ, nên thay METSAV 750 XR bằng insulin. Đường huyết không được kiểm soát có thể gây gia tăng các bất thường bẩm sinh ở thai nhi và tỷ lệ tử vong chu sinh ở trẻ sơ sinh.

Dữ liệu hạn chế về việc sử dụng metformin ở phụ nữ có thai không cho thấy có nguy cơ gia tăng các dị tật bẩm sinh. Các nghiên cứu trên động vật cũng không cho thấy các ảnh hưởng có hại đối với sự phát triển của phôi thai và bào thai, trong quá trình sinh và sau sinh.

Khi người bệnh có kế hoạch có thai và trong suốt thời gian mang thai, không nên điều trị đái tháo đường hoặc kiểm soát đường huyết bằng metformin. Khuyến cáo dùng insulin để duy trì mức glucose huyết càng gần mức bình thường càng tốt để giảm nguy cơ dị tật cho bào thai.

Trường hợp cho con bú

Metformin tiết vào sữa mẹ. Chưa có tác dụng không mong muốn nào được quan sát thấy ở trẻ sơ sinh bú mẹ. Tuy nhiên, vì dữ liệu còn hạn chế, không nên cho trẻ bú khi đang dùng metformin. Metformin chỉ được dùng ở phụ nữ cho con bú khi lợi ích vượt trội nguy cơ.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Metformin đơn độc không gây tụt đường huyết, do đó không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Tuy nhiên, cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc nếu đang dùng metformin kết hợp với các thuốc

chống đái tháo đường khác vì nguy cơ gây tụt đường huyết.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Các kết hợp không khuyến cáo sử dụng

Rượu

Ngộ độc rượu làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic, đặc biệt là trong các trường hợp đói kéo dài, suy dinh dưỡng hoặc suy gan.

Chất cản quang chứa iod

Ngưng dùng metformin trước và ngay khi chụp hình có tiêm chất cản quang và chỉ được dùng metformin lại sau 48 giờ, với điều kiện chức năng thận đã ổn định.

Các kết hợp cần thận trọng khi sử dụng

Một số thuốc có tác dụng không mong muốn trên chức năng thận có thể làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic, như NSAIDs (*Non-steroidal anti-inflammatory drugs*), chất ức chế enzyme chuyển angiotensin II, thuốc lợi tiểu (đặc biệt là thuốc lợi tiểu quai). Khi sử dụng kết hợp các thuốc này với metformin nên theo dõi chặt chẽ chức năng thận.

Các thuốc làm tăng đường huyết (như glucocorticoid và các thuốc kích thích thần kinh giao cảm)

Theo dõi glucose huyết thường xuyên hơn, đặc biệt là giai đoạn mới điều trị. Nếu cần thiết, có thể điều chỉnh liều metformin.

Protein vận chuyển OTC (Organic cation transporters)

Metformin là chất nền của cả 2 protein vận chuyển OCT1 và OCT2.

Kết hợp metformin với:

- Chất ức chế OCT1 (verapamil) có thể gây giảm tác dụng của metformin.
- Chất cảm ứng OCT1 (rifampicin) có thể tăng hấp thu và tăng tác dụng của metformin.
- Chất ức chế OCT2 (cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazole) có thể làm giảm thải trừ metformin ở thận dẫn đến tăng nồng độ metformin trong huyết tương.
- Chất ức chế cả OCT1 và OCT2 (crizotinib, olaparib) có thể làm thay đổi sự thải trừ ở thận và tác dụng của metformin.

Nên thận trọng khi sử dụng các kết hợp này, đặc biệt là ở người bệnh suy thận vì nồng độ metformin có thể tăng lên. Có thể điều chỉnh liều metformin khi cần thiết.

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 (ADR)

METSAV 750 XR có thể gây tác dụng không mong muốn tuy rất hiếm gặp nhưng rất nghiêm trọng, đó là nhiễm acid lactic [xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*]. Nếu xảy ra nhiễm acid lactic, phải ngưng dùng thuốc và liên hệ ngay với bác sĩ hoặc đến ngay cơ sở y tế gần nhất vì nhiễm acid lactic có thể dẫn đến hôn mê.

Chức năng gan bất thường và viêm gan với biểu hiện là vàng da có thể xảy ra khi sử dụng METSAV 750 XR. Cần thông báo ngay cho bác sĩ nếu các triệu chứng vàng mắt và/hoặc vàng da tiến triển.

Tóm tắt các ADR: Phân loại theo tần suất gặp: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$).

Chuyển hóa và dinh dưỡng

Rất hiếm gặp:

- Nhiễm acid lactic.
- Giảm hấp thu vitamin B12, giảm nồng độ vitamin B12 trong máu trong thời gian dài sử dụng metformin. Có thể xem xét là một nguyên nhân gây thiếu máu hồng cầu khổng lồ.

Hệ thần kinh

Thường gặp: Rối loạn vị giác.

Hệ tiêu hóa

Rất thường gặp: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, ăn không ngon. Những tác dụng không mong muốn này thường xảy ra trong giai đoạn đầu điều trị và thường tự biến mất trong hầu hết các trường hợp. Việc tăng liều chậm có thể giúp cải thiện dung nạp thuốc ở dạ dày-ruột.

Gan mật

Rất hiếm gặp: Các xét nghiệm gan bất thường hoặc viêm gan, tự khỏi khi ngưng dùng metformin.

Dạ và phần phụ

Rất hiếm gặp: Phản ứng da như đỏ, ngứa, mề đay.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ó thể tránh những ADR về tiêu hóa nếu uống metformin vào các bữa ăn và tăng liều dần từng bước.

Không xảy ra hạ glucose huyết trong điều trị đơn độc bằng metformin. Tuy nhiên đã thấy có tai biến hạ glucose huyết khi có kết hợp những yếu tố thuận lợi khác (như sulfonylure, rượu).

Khi dùng dài ngày, có thể có nguy cơ giảm hấp thu vitamin B₁₂ nhưng ít quan trọng về lâm sàng và rất hiếm xảy ra thiếu máu hồng cầu khổng lồ. Điều trị những trường hợp này bằng vitamin B₁₂ có kết quả tốt.

Nhiễm acid lactic hiếm khi xảy ra, nhưng có thể gây tử vong với tỷ lệ cao và là một biến chứng chuyển hóa có thể xảy ra nếu có tích lũy metformin. Đã có trường hợp xảy ra ở người bệnh giảm chức năng thận, nhưng cũng cả trong trường hợp bệnh gan, nghiện rượu và tình trạng giảm oxy huyết.

Có thể nghĩ đến nhiễm acid lactic ở những người bệnh có nhiễm acid chuyển hóa không tăng ceton và cần điều trị ngay, tốt nhất là lọc máu. Cần lưu ý ngừng điều trị bằng metformin nếu nồng độ lactat huyết tương vượt quá 5 mmol/lít.

Suy giảm chức năng thận hoặc gan là một chỉ định bất buộc phải ngừng điều trị bằng metformin.

Khi có bệnh nhồi máu cơ tim hoặc nhiễm khuẩn máu bất buộc phải ngừng dùng thuốc ngay.

Không dùng hoặc hạn chế uống rượu, do tăng nguy cơ nhiễm acid lactic.

Nếu người bệnh nhịn đói kéo dài hoặc được điều trị với chế độ ăn có lượng calo rất thấp thì tốt nhất là ngừng dùng metformin.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Metformin không gây hạ đường huyết với liều lên đến 85 g, nhưng nhiễm acid lactic đã xảy ra trong trường hợp này. Việc dùng thuốc quá liều hoặc sử dụng đồng thời với một số thuốc khác có nguy cơ cao có thể dẫn đến nhiễm acid lactic. Nhiễm acid lactic là một trường hợp y tế khẩn cấp và phải được điều trị tích cực trong bệnh viện. Phương pháp hiệu quả nhất để loại bỏ lactat và metformin là thẩm tách máu.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống tăng đường huyết.

Mã ATC: A10BA02

Cơ chế tác dụng

Metformin thuộc nhóm biguanide, có tác dụng làm giảm đường huyết lúc đói và đường huyết sau ăn ở người đái tháo đường type 2. Metformin làm tăng nhạy cảm insulin nhưng không kích thích tế bào beta tuyến tụy tiết insulin. Thuốc không có tác dụng hạ đường huyết ở người không bị đái tháo đường.

Cơ chế tác dụng của metformin:

- Ở gan: Giảm sản xuất glucose ở gan do ức chế tân tạo glucose và phân hủy glycogen.
- Ở cơ: Tăng nhạy cảm với insulin, do đó làm tăng sử dụng glucose ở ngoại biên.
- Ở ruột: Làm chậm hấp thu glucose.

Metformin cũng làm tăng tổng hợp glycogen và kích thích tổng hợp glycogen trong tế bào bằng cách tác dụng lên enzyme glycogen synthetase.

Metformin làm tăng khả năng vận chuyển của các protein vận chuyển glucose (GLUT: Glucose transporter) ở màng tế bào.

Ngoài tác dụng trên đường huyết, metformin còn có ảnh hưởng tốt trên chuyển hóa lipid. Điều này đã được chứng minh qua các nghiên cứu lâm sàng trung và dài hạn có kiểm soát ở liều điều trị: Metformin làm giảm cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol (Low Density Lipoprotein cholesterol) và cả triglyceride. Thề trọng của người được điều trị bằng metformin có xu hướng ổn định hoặc có thể hơi giảm.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

So với viên phóng thích tức thời (T_{max} là 2,5 giờ), sự hấp thu của viên phóng thích kéo dài bị trì hoãn với T_{max} là 7 giờ.

Ở trạng thái ổn định, C_{max} và AUC (Area under the curve) không tăng tỷ lệ với liều dùng. AUC của liều đơn 2000 mg metformin dạng phóng thích kéo dài tương tự với liều 1000 mg metformin $\times$ 2 lần/ngày dạng phóng thích tức thời.

Sự biến thiên C_{max} và AUC giữa các cá thể khác nhau của dạng phóng thích kéo dài tương tự như dạng phóng thích tức thời.

Uống thuốc khi đói làm AUC dạng phóng thích kéo dài giảm 30%, trong khi C_{max} và T_{max} không bị ảnh hưởng.

Thức ăn không làm ảnh hưởng đến sự hấp thu trung bình của dạng phóng thích kéo dài.

Không có sự tích lũy sau nhiều lần lặp lại liều 2000 mg metformin dạng phóng thích kéo dài.

Phân bố

Metformin liên kết với protein huyết tương không đáng kể, phân bố nhanh chóng vào các mô và dịch cơ thể. Thuốc cũng phân bố vào trong hồng cầu. Nồng độ thuốc trong hồng cầu luôn thấp hơn trong huyết tương tại cùng một thời điểm. Hồng cầu có vai trò như là ngăn phân bố thứ cấp của thuốc. Thể tích phân bố trung bình nằm trong khoảng 63-276 lít.

Chuyển hóa

Metformin được thải trừ dưới dạng không đổi qua nước tiểu. Chưa phát hiện được chất chuyển hóa nào của metformin ở người.

Thải trừ

Metformin được thải trừ qua cả cầu thận và ống thận với độ thanh thải thận > 400 ml/phút. Thời gian bán thải của metformin khoảng 6,5 giờ.

Đối với trường hợp suy giảm chức năng thận, độ thanh thải ở thận giảm dẫn đến tăng thời gian bán thải của metformin, gây tăng nồng độ metformin trong huyết tương.

Dược động học ở các đối tượng đặc biệt

Người suy thận

Dữ liệu ở người suy thận vừa không đầy đủ và không có ước tính về AUC ở người suy thận so với người có chức năng thận bình thường. Do vậy, việc điều chỉnh liều cần phải dựa trên hiệu quả lâm sàng hoặc mức độ dung nạp của người bệnh.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 2 vỉ x 15 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

USP

CƠ SỞ SẢN XUẤT



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI

(Savipharma J.S.C)

Lô Z.01-02-03a, Khu Công nghiệp trong Khu Chế xuất Tân Thuận, Phường Tân Thuận Đông, Quận 7, Thành phố Hồ Chí Minh.

Điện thoại: (84.28) 37700142-144

Fax: (84.28) 37700145

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 31 tháng 12 năm 2019

KT. Tổng Giám Đốc

Phó Tổng Giám Đốc (CL-KHCN)



DS: Lê Thanh Bình