

Rx- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



TBFormet 1000

1. Tên thuốc: TBFormet 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.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Thông báo cho bác sỹ tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

Không dùng thuốc đã biến màu, hết hạn sử dụng.

3. Thành phần công thức thuốc

Thành phần được chất:

Metformin hydroclorid1000 mg.

(Tương đương với 780 mg metformin base)

Thành phần tá dược:

Povidon K30, magnesi stearat, bột talc, lactose 200 mesh, hydroxy propyl methyl cellulose 15cps, polyethylenglycol 6000, titan dioxyd.....vừa đủ 1 viên.

4. Dạng bào chế: Viên nén bao phim

5. Mô tả dạng bào chế

Viên nén dài bao phim màu trắng, một mặt có vạch ngang khắc trên viên, một mặt có vạch ngang khắc trên viên và số 1000, thành và cạnh viên lảnh lặn.

6. Chỉ định

- Điều trị đái tháo đường týp 2, đặc biệt ở những bệnh nhân thừa cân, khi chế độ ăn kiêng và tập thể dục không kiểm soát được đường huyết.

• Ở người lớn, Viên nén Metformin có thể được dùng đơn trị liệu hoặc kết hợp với các thuốc trị đái tháo đường đường uống khác hoặc với insulin.

• Ở trẻ em từ 10 tuổi và thanh thiếu niên, Viên nén Metformin có thể được dùng đơn trị liệu hoặc kết hợp với insulin.

- Giảm các biến chứng đái tháo đường đã được chứng minh ở những bệnh nhân trưởng thành mắc đái tháo đường týp 2 thừa cân được điều trị bằng metformin như liệu pháp đầu tay sau khi thất bại trong chế độ ăn kiêng

7. Liều dùng, cách dùng

Liều dùng:

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 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 2000 mg/ngày.

- Đơn trị liệu và phối hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường đường uống khác

Liều khởi đầu thông thường là 1000 mg metformin hydrochloride mỗi ngày trong hoặc sau bữa ăn.



Sau 10 đến 15 ngày, hiệu chỉnh theo kết quả đo nồng độ đường trong máu. Tăng liều chậm có thể cải thiện khả năng dung nạp đường tiêu hóa.

Liều khuyến cáo tối đa của metformin hydrochlorid là 3 g mỗi ngày, chia làm 3 lần.

Nếu dự định chuyển từ một thuốc trị đái tháo đường đường uống khác: ngừng thuốc kia và bắt đầu dùng metformin với liều chỉ định ở trên.

- Kết hợp với insulin

Metformin và insulin có thể được sử dụng trong liệu pháp phối hợp để kiểm soát đường huyết tốt hơn. Metformin hydrochloride được dùng với liều khởi đầu thông thường là 1000mg mỗi ngày, trong khi liều lượng insulin được điều chỉnh theo đường huyết.

Người cao tuổi

Do khả năng giảm chức năng thận ở người cao tuổi, nên điều chỉnh liều metformin dựa trên chức năng thận. Cần đánh giá thường xuyên chức năng thận

Bệnh nhân suy thận

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.

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].

Cần đánh giá GFR trước khi bắt đầu điều trị bằng các sản phẩm có chứa metformin và ít nhất hàng năm sau đó. Ở những bệnh nhân có nguy cơ cao tiến triển suy thận và ở người cao tuổi, cần đánh giá chức năng thận thường xuyên hơn, ví dụ như 3 – 6 tháng một lần.

GFR ml/phút	Tổng liều tối đa hàng ngày (chia làm 2-3 lần uống trong ngày)	Cần nhắc
60-89	3000mg	Giảm liều có thể được xem xét liên quan đến suy giảm chức năng thận.
45-59	2000 mg	Các yếu tố có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic nên được xem xét trước khi cân nhắc bắt đầu dùng metformin.
30-44	1000 mg	Liều khởi đầu tối đa bằng một nửa liều tối đa.
<30	-	Metformin bị chống chỉ định.

Trẻ em

- Đơn trị liệu và kết hợp với insulin

- Viên nén Metformin có thể dùng cho trẻ em từ 10 tuổi và thanh thiếu niên.
- Liều khởi đầu thông thường là 500 mg hoặc 850 mg metformin hydrochloride một lần mỗi ngày, dùng trong hoặc sau bữa ăn.

Sau 10 đến 15 ngày, liều lượng nên được điều chỉnh theo lượng đường trong máu. Tăng dần liều có thể cải thiện khả năng dung nạp đường tiêu hóa. Liều khuyến cáo tối đa của metformin hydrochloride là 2 g mỗi ngày, chia làm 2 lần.

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].

Với các trường hợp liều dùng không phù hợp với dạng bào chế, khuyến cáo chọn dạng bào chế và hàm lượng thích hợp

8. Chống chỉ định

- Bệnh nhân suy thận nặng (eGFR dưới 30 mL/phút/1,73 m²) [xem mục Cảnh báo và thận trọng].
- Bệnh nhân đã có tiền sử quá mẫn với metformin.
- Bệnh nhân toan chuyển hóa cấp tính hoặc mãn tính, bao gồm cả nhiễm toan ceton do tiểu đường.
- Quá mẫn với metformin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc
- Suy thận nặng (GFR <30 mL/phút)
- Các tình trạng cấp tính có khả năng làm thay đổi chức năng thận như: mất nước, nhiễm trùng nặng, sốc.
- Bệnh có thể gây thiếu oxy mô (đặc biệt là bệnh cấp tính, hoặc bệnh mạn tính trở nặng) như: suy tim mất bù, suy hô hấp, mới nhồi máu cơ tim, sốc.
- Suy gan, nhiễm độc rượu cấp tính, nghiện rượu.

9. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Nhiễm toan 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 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 > 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 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 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 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 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 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 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 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 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.

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 nitor 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

Chức năng tim

Bệnh nhân suy tim có nhiều nguy cơ bị thiếu oxy và suy thận. Ở những bệnh nhân bị suy tim mạn tính ổn định, metformin có thể được sử dụng cùng với việc theo dõi thường xuyên chức năng tim và thận.

Đối với những bệnh nhân bị suy tim cấp tính và không ổn định, metformin bị chống chỉ định.

Trẻ em

Cần xác định chẩn đoán đái tháo đường type 2 trước khi bắt đầu điều trị bằng metformin.

Không phát hiện tác dụng của metformin đối với sự tăng trưởng và tuổi dậy thì trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát trong thời gian một năm nhưng không có dữ liệu dài hạn. Do đó, nên theo dõi cẩn thận tác dụng của metformin đối với các thông số này ở trẻ em được điều trị bằng metformin, đặc biệt là trẻ em trước tuổi dậy thì.

Trẻ em từ 10 đến 12 tuổi

Chỉ có 15 đối tượng từ 10 đến 12 tuổi được đưa vào các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát được thực hiện ở trẻ em và thanh thiếu niên. Mặc dù hiệu quả và độ an toàn của metformin ở những trẻ này không khác với hiệu quả và độ an toàn ở trẻ lớn hơn và thanh thiếu niên, khuyến cáo đặc biệt thận trọng khi kê đơn cho trẻ từ 10 đến 12 tuổi.

Các biện pháp phòng ngừa khác

Tất cả các bệnh nhân nên tiếp tục chế độ ăn kiêng với sự phân bổ đều đặn lượng carbohydrate trong ngày. Bệnh nhân thừa cân nên tiếp tục chế độ ăn hạn chế năng lượng.

Các xét nghiệm thông thường trong phòng thí nghiệm để theo dõi bệnh đái tháo đường nên được thực hiện thường xuyên.

Metformin đơn độc không gây hạ đường huyết, nhưng nên thận trọng khi sử dụng kết hợp với insulin hoặc các thuốc trị đái tháo đường đường uống khác (ví dụ như sulfonylurea hoặc meglitinides).

Cảnh báo tá dược chứa Lactose: Nếu bệnh nhân được bác sĩ chẩn đoán có rối loạn dung nạp với một số loại đường nhất định, hãy hỏi ý kiến bác sĩ trước khi dùng thuốc này.

10. Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai:

Bệnh đái tháo đường không được kiểm soát trong khi mang thai có liên quan đến tăng nguy cơ bất thường bẩm sinh và tử vong sau sinh.

Một số lượng hạn chế dữ liệu từ việc sử dụng metformin ở phụ nữ mang thai không cho thấy tăng nguy cơ bất thường bẩm sinh. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác dụng có hại đối với quá trình mang thai, sự phát triển của phôi thai hoặc thai nhi, quá trình sinh nở hoặc sự phát triển sau khi sinh.

Khi bệnh nhân có kế hoạch mang thai và trong khi mang thai, khuyến cáo không nên điều trị bệnh đái tháo đường bằng metformin mà sử dụng insulin để duy trì mức đường huyết càng gần mức bình thường càng tốt, nhằm giảm nguy cơ dị tật thai nhi.

Phụ nữ cho con bú:

Metformin được bài tiết vào sữa mẹ. Không có tác dụng phụ nào được quan sát thấy ở trẻ sơ sinh/trẻ sơ sinh bú sữa mẹ. Tuy nhiên, do chỉ có dữ liệu hạn chế nên không khuyến cáo cho con bú trong thời gian điều trị bằng metformin. Cần đưa ra quyết định về việc có nên ngừng cho con bú hay không, có tính đến lợi ích của việc cho con bú và nguy cơ tiềm ẩn đối với các tác dụng phụ đối với trẻ.

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

Metformin đơn trị liệu không gây hạ đường huyết và do đó không ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc.

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

12. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác thuốc:

Sử dụng đồng thời không được khuyến khích

Rượu

Ngộ độc rượu có liên quan đến việc tăng nguy cơ nhiễm toan lactic, đặc biệt là trong trường hợp nhịn ăn, suy dinh dưỡng hoặc suy gan.

Chất cản quang iod

Phải ngừng sử dụng metformin trước hoặc tại thời điểm thực hiện thủ thuật chẩn đoán hình ảnh và không sử dụng lại cho đến ít nhất 48 giờ sau đó, với điều kiện chức năng thận đã được đánh giá lại và đã ổn định.

Các kết hợp yêu cầu thận trọng khi sử dụng

Một số thuốc có thể ảnh hưởng xấu đến chức năng thận, có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic, ví dụ như NSAID, bao gồm thuốc ức chế chọn lọc cyclo-oxygenase (COX) II, thuốc ức chế men chuyển 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 các sản phẩm này kết hợp với metformin, cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận.

Các sản phẩm thuốc có tác dụng tăng đường huyết nội tại (ví dụ: glucocorticoid (đường toàn thân và tại chỗ) và thuốc cường giao cảm)

Có thể cần theo dõi đường huyết thường xuyên hơn, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị. Nếu cần thiết, điều chỉnh liều lượng metformin trong quá trình điều trị với sản phẩm thuốc tương ứng và sau khi ngưng thuốc.

Chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT)

Metformin là chất nền của cả 2 chất vận chuyển OCT1 và OCT2. Dùng đồng thời metformin với:

- Thuốc ức chế OCT1 (chẳng hạn như verapamil) có thể làm giảm hiệu quả của metformin.
- Thuốc cảm ứng OCT1 (chẳng hạn như rifampicin) có thể làm tăng sự hấp thu và hiệu quả của metformin qua đường tiêu hóa.
- Thuốc ức chế OCT2 (như cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazole) có thể làm giảm thải trừ metformin qua thận và do đó dẫn đến 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 qua thận.

Do đó, nên thận trọng, đặc biệt là ở bệnh nhân suy thận, khi dùng đồng thời các thuốc này với metformin, vì nồng độ metformin trong huyết tương có thể tăng lên. Nếu cần, có thể xem xét điều chỉnh liều metformin vì chất ức chế/chất cảm ứng OCT có thể làm thay đổi hiệu quả của metformin.

Tương kỵ :

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

13. Tác dụng không mong muốn

Trong thời gian bắt đầu điều trị, các phản ứng bất lợi phổ biến nhất là buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng và chán ăn, những phản ứng này sẽ tự khỏi trong hầu hết các trường hợp. Để ngăn ngừa chúng, nên dùng metformin với liều 2 hoặc 3 lần mỗi ngày và tăng liều từ từ.

Các phản ứng bất lợi sau đây có thể xảy ra khi điều trị bằng metformin. Tần suất được xác định như sau: rất phổ biến: $\geq 1/10$; thường gặp $\geq 1/100$, $< 1/10$; ít gặp $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; hiếm gặp $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; rất hiếm gặp $< 1/10.000$.

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

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Rất hiếm

- Nhiễm toan lactic.
- Giảm hấp thu vitamin B12 do giảm nồng độ trong huyết thanh khi sử dụng metformin lâu dài. Nên xem xét nguyên nhân như vậy nếu bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ.

Rối loạn hệ thần kinh

Phổ biến

- Rối loạn vị giác

Rối loạn tiêu hóa

Rất phổ biến

- Rối loạn tiêu hóa như buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng và chán ăn. Những tác dụng không mong muốn này xảy ra thường xuyên nhất trong thời gian bắt đầu điều trị và tự khỏi trong hầu hết các trường hợp. Để ngăn chặn chúng, nên dùng metformin với liều 2 hoặc 3 lần mỗi ngày trong hoặc sau bữa ăn. Tăng liều chậm cũng có thể cải thiện khả năng dung nạp đường tiêu hóa.

rối loạn gan mật

Rất hiếm

- Các báo cáo riêng lẻ về các xét nghiệm chức năng gan bất thường hoặc viêm gan tự khỏi khi ngừng metformin.

Rối loạn da và mô dưới da

Rất hiếm

- Phản ứng da như ban đỏ, ngứa, mề dáy

Trẻ em

Trong dữ liệu được công bố và sau khi tiếp thị cũng như trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng ở một nhóm bệnh nhi giới hạn từ 10-16 tuổi được điều trị trong 1 năm, báo cáo về tác dụng phụ tương tự về bản chất và mức độ nghiêm trọng với báo cáo ở người lớn.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông -

Hoàn Kiếm - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email:

di.pvcenter@gmail.com

14. Quá liều và cách xử trí

Hạ đường huyết chưa được ghi nhận với liều metformin hydrochloride lên đến 85 g, mặc dù nhiễm toan lactic đã xảy ra trong những trường hợp như vậy. Quá liều metformin hoặc các rủi ro đồng thời có thể dẫn đến nhiễm acid lactic.

Nhiễm acid lactic là một trường hợp cấp cứu y tế và phải được điều trị tại bệnh viện. Phương pháp hiệu quả nhất để loại bỏ lactate và metformin là chạy thận nhân tạo.

15. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc hạ đường huyết. Biguanid;

Mã ATC: A10BA02

Cơ chế hoạt động

Metformin là một biguanide có tác dụng hạ đường huyết, làm giảm cả đường huyết cơ bản và sau khi ăn. Metformin không kích thích tiết insulin và do đó không gây hạ đường huyết.

Metformin có thể hoạt động thông qua 3 cơ chế:

- Giảm sản xuất glucose ở gan bằng cách ức chế tân tạo glucose và phân giải glycogen.
- Ổ cơ, do tăng độ nhạy insulin, cải thiện sự 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 động lên glycogen synthase.

Metformin làm tăng khả năng vận chuyển của tất cả các loại chất vận chuyển glucose qua màng (GLUT) được biết cho đến nay.

Tác dụng dược lực học

Trong các nghiên cứu lâm sàng, việc sử dụng metformin có liên quan đến trọng lượng cơ thể ổn định hoặc giảm cân vừa phải.

Ở người, không phụ thuộc vào tác dụng lên đường huyết, metformin có tác dụng thuận lợi trên chuyển hóa lipid. Điều này đã được chứng minh ở liều điều trị trong các nghiên cứu lâm sàng trung hạn hoặc dài hạn có kiểm soát: metformin làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần, cholesterol LDL và triglycerid.

Hiệu quả lâm sàng

Nghiên cứu ngẫu nhiên tiến cứu (UKPDS) đã chứng minh lợi ích lâu dài của việc kiểm soát đường huyết chuyên sâu ở bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2.

Phân tích 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 nào liên quan đến bệnh đái tháo đường ở nhóm metformin (29,8 biến cố/1000 bệnh nhân-năm) so với chế độ ăn đơn thuần (43,3 biến cố/1000 bệnh nhân-năm), $p=0,0023$ và so với sulfonylurea kết hợp và nhóm đơn trị liệu insulin (40,1 biến cố/1000 bệnh nhân-năm), $p=0,0034$;

- Giảm đáng kể nguy cơ tuyệt đối của tử vong liên quan đến đái tháo đường: metformin 7,5 biến cố/1000 bệnh nhân-năm, chế độ ăn kiêng đơn thuần 12,7 biến cố/1000 bệnh nhân-năm, $p=0,017$;
- Giảm đáng kể nguy cơ tuyệt đối về tỷ lệ tử vong chung: metformin 13,5 biến cố/1000 bệnh nhân-năm so với chế độ ăn đơn thuần 20,6 biến cố/1000 bệnh nhân-năm ($p=0,011$) và so với nhóm đơn trị liệu kết hợp sulfonylurea và insulin 18,9 biến cố/1000 bệnh nhân-năm ($p=0,021$);
- Giảm đáng kể nguy cơ tuyệt đối nhồi máu cơ tim: metformin 11 biến cố/1000 bệnh nhân-năm, chế độ ăn đơn thuần 18 biến cố/1000 bệnh nhân-năm ($p=0,01$).

Lợi ích liên quan đến kết quả lâm sàng chưa được chứng minh đối với metformin được sử dụng như liệu pháp bậc hai, kết hợp với sulfonylurea.

Ở bệnh đái tháo đường týp 1, sự kết hợp giữa metformin và insulin đã được sử dụng ở những bệnh nhân được chọn, nhưng lợi ích lâm sàng của sự kết hợp này chưa được thiết lập chính thức.

Trẻ em

Các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát ở một nhóm trẻ em hạn chế từ 10-16 tuổi được điều trị trong 1 năm đã cho thấy phản ứng kiểm soát đường huyết tương tự như ở người lớn.

16. Đặc tính dược động học

Hấp thu :

Sau khi uống một liều viên nén metformin hydrochloride, nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) đạt được sau khoảng 2,5 giờ (t_{max}). Sinh khả dụng tuyệt đối của viên nén metformin hydrochloride 500 mg hoặc 850 mg là khoảng 50-60% ở những người khỏe mạnh. Sau một liều uống, phần không được hấp thu tìm thấy trong phân là 20-30%.

Sau khi uống, metformin được hấp thu bão hòa và không hoàn toàn. Người ta cho rằng dược động học của sự hấp thu metformin là phi tuyến tính.

Ở liều khuyến cáo của metformin và lịch dùng thuốc, nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 24 đến 48 giờ và thường thấp hơn 1 microgam/ml. Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, nồng độ metformin tối đa trong huyết tương (C_{max}) không vượt quá 5 microgam/ml, ngay cả ở liều tối đa.

Thức ăn làm giảm mức độ và hơi làm chậm quá trình hấp thu metformin. Sau khi uống một viên 850 mg, nồng độ đỉnh trong huyết tương giảm 40%, AUC (diện tích dưới đường cong) giảm 25% và thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương kéo dài 35 phút. Sự liên quan lâm sàng của những phát hiện này là không rõ.

Phân bố

Liên kết protein huyết tương là không đáng kể. Metformin phân chia thành hồng cầu. Đỉnh máu thấp hơn đỉnh huyết tương và xuất hiện gần như cùng một lúc. Các tế bào hồng cầu rất có thể đại diện cho một ngăn phân phối thứ cấp. Thể tích phân bố trung bình (V_d) nằm trong khoảng 63-276 l.

Chuyển hóa

Metformin được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu. Không có chất chuyển hóa đã được xác định ở người.

Thải trừ

Độ thanh thải thận của metformin > 400 ml/phút, cho thấy metformin được thải trừ qua lọc cầu thận và bài tiết ở ống thận. Sau một liều uống, thời gian bán hủy biểu kiến ở giai đoạn cuối là khoảng 6,5 giờ.

Khi chức năng thận bị suy giảm, độ thanh thải thận giảm tương ứng với độ thanh thải của creatinine và do đó thời gian bán thải kéo dài, dẫn đến tăng nồng độ metformin trong huyết tương.

Đặc điểm ở các nhóm bệnh nhân cụ thể

Suy thận

Dữ liệu sẵn có ở những đối tượng suy thận trung bình còn khan hiếm và không thể đưa ra ước tính đáng tin cậy về mức độ tiếp xúc toàn thân với metformin ở phân nhóm này so với những đối tượng có chức năng thận bình thường. Do đó, việc điều chỉnh liều nên được thực hiện dựa trên các cân nhắc về hiệu quả lâm sàng/khả năng dung nạp (xem phần 4.2).

Trẻ em

Nghiên cứu liều đơn: Sau khi dùng liều đơn metformin hydrochloride 500 mg, bệnh nhi cho thấy đặc tính dược động học tương tự như được quan sát thấy ở người lớn khỏe mạnh.

Nghiên cứu đa liều: Dữ liệu được giới hạn trong một nghiên cứu. Sau khi dùng liều lặp lại 500 mg hai lần mỗi ngày trong 7 ngày ở bệnh nhi, nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) và nồng độ toàn thân (AUC_{0-t}) đã giảm tương ứng khoảng 33% và 40% so với người lớn mắc bệnh đái tháo đường dùng liều lặp lại 500 mg hai lần mỗi ngày trong 14 ngày. Vì liều lượng được chuẩn độ riêng lẻ dựa trên kiểm soát đường huyết, điều này có liên quan hạn chế về mặt lâm sàng.

17. Quy cách đóng gói

Hộp 3 vỉ x 10 viên, vỉ nhôm-PVC kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng

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

Bảo quản: Trong bao bì kín, nơi khô, dưới 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: TCCS

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

Sản xuất tại:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM PHARBACO THÁI BÌNH

Địa chỉ: Lô CN01 – Cụm công nghiệp An Ninh, Xã An Ninh, Huyện Tiền Hải, Tỉnh Thái Bình, Việt Nam

Được nhận chuyển giao công nghệ từ:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG I – PHARBACO

Địa chỉ: 160 Tôn Đức Thắng, phường Hàng Bột, quận Đống Đa, thành phố Hà Nội