



Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay của trẻ em

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

A. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

THÀNH PHẦN, HÀM LƯỢNG CỦA THUỐC

Table with 2 columns: Component and Amount. Metformin hydroclorid: 850 mg; Tá dược vừa đủ: 1 viên. Includes Povidon K30, copovidone VA64, Low-Hydroxypropyl cellulose type L11, magnesi stearat, Sepillim LP014.

MÔ TẢ SẢN PHẨM: Viên nén tròn, bao phim màu trắng, hai mặt khum, cạnh và thành viên lảnh lảnh.

QUY CÁCH DÙNG GÓI: Hộp 10 vỉ x 10 viên

THUỐC DÙNG CHO BỆNH GÌ

Chế phẩm dùng để điều trị bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin (type II) trong đơn trị liệu khi không thể điều trị bằng glucose huyết bằng chế độ ăn đơn thuần.

NÊN DÙNG THUỐC NHƯ THẾ NÀO VÀ LIỀU LƯỢNG

Cách dùng

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ. Uống thuốc cùng với bữa ăn.

- Người lớn:

Bắt đầu uống 850mg (tức 1 viên) / lần, ngày uống một lần vào bữa ăn sáng. Nếu bệnh nhân không gặp phản ứng thì tăng dần liều hóa và cần phải tăng liều thì có thể dùng thêm 1 viên/ngày sau mỗi khoảng thời gian điều trị từ 1 đến 2 tuần.

- Người cao tuổi:

Liều bắt đầu và liều duy trì cần đề cập, vì có thể có suy giảm chức năng thận. Nói chung những người bệnh cao tuổi không nên điều trị tới liều tối đa của metformin.

- Chuyển từ thuốc chống đái tháo đường khác sang:

Nói chung không cần có giai đoạn chuyển tiếp, trừ khi chuyển từ clorpropamid sang. Khi chuyển từ clorpropamid, cần thận trọng trong 2 tuần đầu vì sự tồn lưu clorpropamid kéo dài trong cơ thể, có thể dẫn đến sự cộng tác dụng của thuốc và có thể gây hạ đường huyết.

- Điều trị đồng thời metformin và sulfonylurea uống:

Để người bệnh không đáp ứng với điều trị trong 4 tuần ở liều tối đa metformin trong liệu pháp đơn, cần thêm dần một sulfonylurea uống trong khi tiếp tục dùng metformin với liều tối đa, dù là trước đó đã có sự thất bại nguyên phát hoặc thứ phát với một sulfonylurea. Khi điều trị phối hợp với liều tối đa của cả 2 thuốc, mà người bệnh không đáp ứng trong 1 - 3 tháng, thì thường phải ngừng điều trị bằng thuốc uống chống đái tháo đường và bắt đầu dùng insulin.

- Ở người bị tổn thương gan:

Do nguy cơ nhiễm acid lactic thường gây tử vong, nên tránh dùng metformin cho người có biểu hiện rõ bệnh gan về lâm sàng và xét nghiệm.

- 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 Khi nào không nên dùng thuốc này).

- 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 những bệnh nhân 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 Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này).

KHI NÀO KHÔNG NÊN DÙNG THUỐC NÀY

- Những bệnh có trạng thái dị hoá cấp tính, nhiễm khuẩn, chấn thương (phải được điều trị đái tháo đường bằng insulin)
- Bệnh nhân suy thận nặng (eGFR dưới 30 ml/phút/1,73 m²)
- Quá mẫn với metformin hoặc các thành phần khác.
- Nhiễm toan chuyển hoá cấp tính hoặc mạn tính, bao gồm cả nhiễm toan ceton do đái tháo đường.
- Bệnh gan nặng, bệnh tim mạch nặng, bệnh hô hấp nặng với giảm oxy huyết.
- Suy tim sung huyết, trụy tim mạch, nhồi máu cơ tim cấp tính.
- Bệnh phổi thiếu oxy mạn tính.
- Nhiễm khuẩn nặng, nhiễm khuẩn huyết.
- Những trường hợp mất bù chuyển hoá cấp tính, ví dụ những trường hợp nhiễm khuẩn hoặc hoại tử.
- Người mang thai (phải điều trị bằng insulin, không dùng metformin).
- Phải ngừng tạm thời metformin cho người bệnh chiếu chụp X-quang có tiêm chất cản quang có iod vì sử dụng những chất này có thể ảnh hưởng cấp tính chức năng thận.
- Hoại thư, nghiện rượu, thiếu dinh dưỡng.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Những tác dụng không mong muốn thường gặp nhất của metformin là về tiêu hóa. Những tác dụng này liên quan tới liều và thường xảy ra vào lúc bắt đầu trị liệu, nhưng thường là nhất thời.

Thường gặp, tần suất > 1/100

- Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đầy thượng vị, táo bón, ợ nóng.
- Da: Ban, mề đay, cảm thụ với ánh sáng.
- Chuyển hóa: Giảm nồng độ vitamin B12.
- Giảm gập, 1/100 > tần suất > 1/1000
- Huyết học: Loạn sản máu, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan huyết, suy tủy, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt.
- Chuyển hóa: Nhiễm acid lactic.

NÊN TRÁNH DÙNG NHỮNG THUỐC HAY THỰC PHẨM GÌ KHI ĐANG SỬ DỤNG THUỐC NÀY

Thông báo cho bác sĩ nếu bệnh nhân gần đây có dùng, đang dùng hoặc có thể cần dùng các thuốc sau:
- Thuốc lợi tiểu, corticosteroid, phenytoin, acid nicotinic, phenothiazin, những chế phẩm tuyến giáp, oestrogen, thuốc tránh thụ thai uống, những thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm, những thuốc chặn kênh calci, isoniazid. Các thuốc này có thể dẫn đến sự giảm kiểm soát glucose huyết.
- Furosemid, cimetidin: Các thuốc này có thể làm tăng nồng độ tối đa của metformin trong huyết tương.
- Các thuốc cationic (ví dụ amilorid, digoxin, morphin, ranitidin, procainamid, triamteren, quinidin, vancomycin, trimethoprim, quinin): Các thuốc này có thể làm tăng độc tính của metformin.

CẢM BẢO QUẢN THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30 °C, Tránh ánh sáng.

NHỮNG DẤU HIỆU VÀ TRIỆU CHỨNG KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU

Không thấy giảm đường huyết sau khi uống liều 85 gam metformin, mặc dù nhiễm acid lactic đã xảy ra trong trường hợp đó. Các triệu chứng của nhiễm acid lactic không đặc hiệu như: Nôn, đau bụng, chuột rút, cảm giác toàn thân mệt mỏi, khó thở. Các triệu chứng nặng hơn là giảm thân nhiệt và giảm nhịp tim.

CẢM BẢO LÀM GÌ KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU KHUYẾN CÁO: Bệnh nhân cần đến ngay bệnh viện.

CẢM LÂM GÌ KHI MỘT LẦN QUÊN KHÔNG DÙNG THUỐC

Bỏ qua liều đã quên và uống liều tiếp theo như bình thường. Không uống gấp đôi liều để bù cho liều đã quên. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

NHỮNG ĐIỀU CẦN THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC NÀY

Đối với người bệnh dùng metformin, cần theo dõi đều đặn các xét nghiệm cận lâm sàng, kể cả định lượng đường huyết, để xác định liều metformin tối thiểu có hiệu lực. Người bệnh cần được khuyến cáo điều tiết chế độ ăn, vì dinh dưỡng điều trị là một khâu trọng yếu trong quản lý bệnh đái tháo đường. Điều trị bằng metformin chỉ được coi là hỗ trợ, không phải để thay thế cho việc điều tiết chế độ ăn hợp lý.

Có thông báo là việc dùng các thuốc uống điều trị đái tháo đường làm tăng tỷ lệ tử vong về tim mạch, so với việc điều trị bằng chế độ ăn đơn thuần hoặc phối hợp insulin với chế độ ăn. Nhiễm toan lactic

Quá trình giảm sát hậu mãi đã ghi nhận những can thiệp 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 topiramát), từ 65 tuổi trở lên, có thực hiện phẫu thuật hoặc dùng 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 Nên dùng thuốc như thế nào và liều lượng). Khi nào không nên dùng thuốc này, Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này, Nên tránh dùng những thuốc hay thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc này).

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 tích lũy (metformin hydroclorid có thể thẩm tách được với độ thanh thải 170 ml/phút trong điều kiện huyết động lý 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 một số 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 can thiệp toan lactic liên quan đến metformin trong quá trình giảm 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 làm sàng đưa đến chức năng thận của bệnh nhân bao gồm (xem mục Nên dùng thuốc như thế nào và liều lượng):

- Thuốc 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 Khi nào không nên dùng thuốc này).
- 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 thấp độ liều 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 mặt huyết động, ảnh hưởng tới cân bằng acid-base hoặc làm tăng tích lũy metformin (xem mục Nên tránh dùng những thuốc hay thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc này). 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. 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 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 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 can thiệp toan lactic liên quan đến metformin xảy ra trong bệnh cảnh suy tim sung huyết cấp (đặc biệt khi có kèm theo giảm tiểu máu và giảm oxy huyết). Truy tim mạch (sắc), 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 chẩn đoán bệnh gan thông qua bằng chứng xét nghiệm hoặc lâm sàng.

Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú

Thời kỳ mang thai:

Không dùng thuốc này cho người mang thai. Trong thai kỳ bao giờ cũng phải điều trị đái tháo đường bằng insulin.

Thời kỳ cho con bú:

Không thấy có sự tích tụ về sử dụng metformin đối với người cho con bú; hoặc xác định lượng thuốc bài tiết trong sữa mẹ. Metformin được bài tiết trong sữa của chuột cống trắng cái cho con bú. Vì có trong lượng phần tử thấp metformin có thể bài tiết trong sữa mẹ. Cần cân nhắc nên ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc, cần có mức độ quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác động của thuốc khi lái xe, vận hành máy móc

Metformin không ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

KHI NÀO CẦN THAM VẤN BÁC SĨ, DƯỢC SĨ

- Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc
- Đang mắc các bệnh khác
- Đang dùng thuốc khác
- Gặp phải tác dụng không mong muốn khi đang dùng thuốc

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ

HẠN DÙNG CỦA THUỐC: 60 tháng kể từ ngày sản xuất

Logo SAVA and text: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVA (SAVAPHARM J.S.C) Lô Z.01-02-03a Khu công nghiệp trong Khu chế xuất Tân Thuận, P. Tân Thuận Đông, Quận 7, TP.HCM Điện thoại: (84.28) 37700142-143-144 - Fax: (84.28) 37700145

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC: 07/06/2018

B. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ ĐƯỢC LỰC HỌC

Mã ATC: A10B A02

Nhóm thuốc: Thuốc chống đái tháo đường (đường uống), dẫn chất biguanid.

Metformin là một thuốc chống đái tháo đường nhóm biguanid, có cơ chế tác dụng khác với các thuốc chống đái tháo đường nhóm sulfonyleure. Không giống sulfonyleure, metformin không kích thích giải phóng insulin từ các tế bào beta tuyến tụy. Thuốc không có tác dụng hạ đường huyết ở người không bị đái tháo đường. Ở người đái tháo đường, metformin làm giảm sự tăng đường huyết nhưng không gây tác biến hạ đường huyết (trừ trường hợp nhịn đói hoặc phối hợp thuốc khác đồng tác dụng). Vì vậy trong đây các biguanid và metformin phải được coi là thuốc chống tăng đường huyết mới thích hợp.

Metformin làm giảm nồng độ glucose trong huyết tương, khi đói và sau bữa ăn, ở người bệnh đái tháo đường type I (không phụ thuộc insulin). Cơ chế tác dụng ngoại biên của metformin là làm tăng sử dụng glucose ở tế bào, cải thiện liên kết của insulin với thụ thể và có lẽ cả tác dụng sau thụ thể, ức chế tổng hợp glucose ở gan và làm hấp thu glucose ở ruột. Ngoài tác dụng chống đái tháo đường, metformin phần nào có ảnh hưởng tốt trên chuyển hóa lipoprotein, thường bị rối loạn ở người bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin. Trái với các sulfonyleure, trẻ trong của người được điều trị bằng metformin có xu hướng ổn định hoặc có thể hơi giảm. Dùng metformin đơn trị liệu có thể có hiệu quả tối đối với những người bệnh không đáp ứng hoặc chỉ đáp ứng một phần với sulfonyleure hoặc những người không còn đáp ứng với sulfonyleure. Ở những người bệnh này, nếu với metformin đơn trị liệu mà đường huyết vẫn không được khống chế theo yêu cầu thì phối hợp metformin với một sulfonyleure có thể có tác dụng hiệp đồng, vì cả hai thuốc cải thiện dung nạp glucose bằng những cơ chế khác nhau nhưng lại bổ sung cho nhau.

ĐƯỢC ĐỒNG HẠC

Metformin hấp thu chậm và không hoàn toàn ở đường tiêu hóa. Sinh khả dụng tuyệt đối của 500mg metformin uống lúc đói xấp xỉ 50 - 60%. Không có sự lệ với liều khi tăng liều, do hấp thu giảm. Thúc ăn làm giảm mức độ hấp thu và làm chậm sự hấp thu metformin. Metformin liên kết với protein huyết tương mức độ không đáng kể. Metformin phân bố nhanh chóng vào các mô và dịch. Thuốc cũng phân bố vào trong hồng cầu. Metformin không bị chuyển hóa ở gan và không bài tiết qua mật. Bài tiết ở ống thận là đường thải trừ chủ yếu của metformin. Sau khi uống, khoảng 90% lượng thuốc hấp thu được thải trừ qua đường thận trong vòng 24 giờ đầu ở dạng không chuyển hóa. Thời gian bán thải trong huyết tương là 1,5 - 4,5 giờ. Có thể có nguy cơ tích lũy trong trường hợp suy giảm chức năng thận. Độ thanh thải metformin qua thận giảm ở người bệnh suy thận và người cao tuổi.

CHỈ ĐỊNH

Chỉ phẩm dùng để điều trị bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin (type II) trong đơn trị liệu khi không thể điều trị tăng glucose huyết bằng chế độ ăn đơn thuần. Có thể dùng metformin đồng thời với một sulfonyleure khi chế độ ăn và khi dùng metformin hoặc sulfonyleure đơn thuần không có hiệu quả kiểm soát glucose huyết một cách đầy đủ.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Cách dùng

Uống thuốc cùng với bữa ăn.

Liều dùng

- Người lớn:

Bắt đầu uống 850mg (tức 1 viên) lần, ngày uống một lần vào bữa ăn sáng. Nếu bệnh nhân không gặp phản ứng có hại đường tiêu hóa và cần phải tăng liều thì có thể dùng thêm 1 viên/ngày 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 là 2550 mg/ngày. Liều duy trì thường dùng là 850mg (tức 1 viên)/lần, ngày 2 lần (uống vào các bữa ăn sáng và tối). Một số người bệnh có thể dùng liều 850mg (tức 1 viên)/lần, ngày 3 lần (vào các bữa ăn).

- Người cao tuổi:

Liều bắt đầu và liều duy trì cần đề đặt, vì có thể có sự suy giảm chức năng thận. Nói chung những người bệnh cao tuổi không nên điều trị với liều tối đa metformin.

- Chuyển từ thuốc chống đái tháo đường khác sang:

Nói chung không cần có giai đoạn chuyển tiếp, trừ khi chuyển từ clopropamid sang. Khi chuyển từ clopropamid, cần thận trọng trong 2 tuần đầu vì sự tích tụ clopropamid kéo dài trong cơ thể, có thể dẫn đến sự cộng tác dụng của thuốc và có thể gây hạ đường huyết.

- Điều trị đồng thời metformin và sulfonyleure uống:

Nếu người bệnh không đáp ứng với điều trị trong 4 tuần ở liều tối đa metformin trong liệu pháp đơn, cần thêm dần một sulfonyleure uống trong khi tiếp tục dùng metformin với liều tối đa, dù là trước đó đã có sự thất bại nguyên phát hoặc thứ phát với một sulfonyleure. Khi điều trị phối hợp với liều tối đa của cả 2 thuốc, mà người bệnh không đáp ứng trong 1 - 3 tháng, thì thường phải ngừng điều trị bằng thuốc chống đái tháo đường và bắt đầu dùng insulin.

- Ở người bị tổn thương gan:

Do nguy cơ nhiễm acid lactic thường gây tử vong, nên tránh dùng metformin cho người có biểu hiện rõ bệnh gan trên lâm sàng và xét nghiệm.

- 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.

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**, mục **Các trường hợp 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, 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 có 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 **Các trường hợp thận trọng khi dùng thuốc**).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Những bệnh có trạng thái dĩ hoà cấp tính, nhiễm khuẩn, chấn thương (phải được điều trị đái tháo đường bằng insulin)
- Bệnh nhân suy thận nặng (eGFR dưới 30 ml/phút/1,73 m²) (xem mục **Các trường hợp thận trọng khi dùng thuốc**).
- Quá mẫn với metformin hoặc các thành phần khác.
- Nhiễm toan chuyển hoá cấp tính hoặc mạn tính, bao gồm cả nhiễm toan ceton do đái tháo đường.
- Bệnh gan nặng, bệnh tim mạch nặng, bệnh hô hấp nặng với giảm oxy huyết.
- Suy tim sung huyết, trụy tim mạch, nhồi máu cơ tim cấp tính.
- Bệnh phổi thiếu oxy mạn tính.
- Nhiễm khuẩn nặng, nhiễm khuẩn huyết.
- Những trường hợp mất bù chuyển hoá cấp tính, ví dụ những trường hợp nhiễm khuẩn hoặc hoại thư.
- Người mang thai (phải điều trị bằng insulin, không dùng metformin).
- Phải ngừng tạm thời metformin cho người bệnh chiếu chụp X-quang có tiêm chất cản quang có iod vì sử dụng những chất này có thể ảnh hưởng cấp tính chức năng thận.
- Hoại thư, nghiện rượu, thiếu dinh dưỡng.

CÁC TRƯỜNG HỢP THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Đối với người bệnh dùng metformin, cần theo dõi đều đặn các xét nghiệm cận lâm sàng, kể cả định lượng đường huyết, để xác định liều metformin tối thiểu có hiệu lực. Người bệnh cần được khuyến cáo điều tiết chế độ ăn, vì dinh dưỡng điều trị là một khâu trọng yếu trong quản lý bệnh đái tháo đường. Điều trị bằng metformin chỉ được coi là hỗ trợ, không phải để thay thế cho việc điều tiết chế độ ăn hợp lý. Có thông báo là việc dùng các thuốc uống điều trị đái tháo đường làm tăng tỷ lệ tử vong về tim mạch, sự việc điều trị bằng chế độ ăn đơn thuần hoặc phối hợp insulin với chế độ ăn.

Nhiễm toan lactic.

Quá trình giảm sút 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 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 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 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 lactic liên quan đến metformin ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao được trình bày chi tiết trong hướng dẫn sử dụng thuốc (mục **Liều dùng và cách dùng**, **Chống chỉ định**, **Các trường hợp thận trọng khi dùng thuốc**, **Tương tác với các thuốc khác và các loại tương tác khác**). 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. 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 bệnh và loại bỏ phần metformin đã tích lũy (metformin hydrochlorid 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 vụ 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 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 làm sàng dạ dày trước 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 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 điều trị.

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 mặt huyết động, ảnh hưởng tới cân bằng acid-base hoặc làm tăng tích lũy metformin (xem mục **Tương tác với các thuốc khác và các loại tương tác khác**). 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 do 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 sự 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 thể tích, tụt huyết áp và suy thận. Nên tạm thời ngưng sử dụng metformin khi bệnh nhân bị giới hạn lượng thuốc 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 tìm mạch (sốt), 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 nitr huyết trước thận. Khi những biến cố này xảy ra, ngưng metformin.

Uống rượu: Rượu có khả năng ảnh hưởng đến tác động của metformin lên chuyển hóa lactat và từ đó có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến metformin. Cảnh báo bệnh nhân không uống rượu khi sử dụng metformin.

Suy gan: Bệnh nhân đang sử dụng metformin 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.

Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú

Thời kỳ mang thai:

Metformin chống chỉ định đối với người mang thai. Trong thời kỳ bao giờ cũng phải điều trị đái tháo đường bằng insulin.

Thời kỳ cho con bú:

Không thấy có đủ dữ liệu về sử dụng metformin đối với người cho con bú; hoặc xác định lượng thuốc bài tiết trong sữa mẹ. Metformin được bài tiết trong sữa của chuột cống trắng cái cho con bú, với nồng độ có thể ngang nồng độ trong huyết tương. Vì có trọng lượng phân tử thấp (khoảng 166) metformin có thể bài tiết trong sữa mẹ. Cần cân nhắc nên ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc, căn cứ vào mức độ quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc

Metformin không ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC

- Giảm tác dụng:

Những thuốc có xu hướng gây tăng glucose huyết (ví dụ, thuốc lợi tiểu, corticosteroid, phenytoin, acid nicotinic, phenothiazin, những chế phẩm tuyến giáp, oestrogen, thuốc tránh thai tại uống, những thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm, những thuốc chẹn kênh calci, isoniazid) có thể dẫn đến sự giảm kiểm soát glucose huyết.

- Tăng tác dụng:

Furosemid làm tăng nồng độ tối đa metformin trong huyết tương và trong máu, mà không làm thay đổi hệ số thanh thải thận của metformin trong nghiên cứu dùng một liều duy nhất.

- Tăng độc tính:

Những thuốc cationic (ví dụ amilorid, digoxin, morphin, ranitidin, procainamid, triamteren, quinidin, vancomycin, trimethoprim, quinin) được thải trừ nhờ bài tiết qua ống thận có thể có khả năng tương tác với metformin bằng cách cạnh tranh với những hệ thống vận chuyển thông thường ở ống thận. Cimetidin làm tăng (60%) nồng độ đỉnh của metformin trong huyết tương và máu toàn phần, do đó tránh dùng phối hợp metformin với cimetidin.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Những ADR thường gặp nhất của metformin là về tiêu hóa. Những tác dụng này liên quan tới liều và thường xảy ra vào lúc bắt đầu trị liệu, nhưng thường là nhất thời.

Thông số, ADR > 1/100

- Tiêu hoá: Chán ăn, buồn nôn, nôn; tiêu chảy, đầy thượng vị, táo bón, ợ nóng.

- Da: Ban, mề đay, cảm thụ với ánh sáng.

- Chuyển hoá: Giảm nồng độ vitamin B₁₂.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1000

- Huyết học: Loạn sản máu, thiếu máu bất biến, thiếu máu tán huyết, suy tủy, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt.

- Chuyển hoá: Nhiễm acid lactic.

QUẢ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không thấy giảm đường huyết sau khi uống liều 85 gam metformin, mặc dù nhiễm acid lactic đã xảy ra trong trường hợp đó. Metformin có thể thẩm phân được với hệ số thanh thải lên tới 170 ml/phút; sự thẩm phân máu có thể có tác dụng loại trừ thuốc tích lũy ở người bệnh nghi là dùng thuốc quá liều.

