

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: Rối loạn vị giác.

Rối loạn tiêu hóa

Rất thường gặp: Các rối loạn tiêu hóa như buồn nôn, 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. Sự tăng liều chậm có thể cải thiện dung nạp ở đường tiêu hóa.

Rối loạn gan mật

Rất hiếm gặp: Các báo cáo riêng biệt về xét nghiệm chức năng gan bất thường hoặc viêm gan đòi hỏi phải ngưng điều trị.

Rối loạn da và mô dưới da

Rất hiếm gặp: Các phản ứng trên da như ban đỏ, ngứa, mề đay.

QUÁ LIỀU

Metformin không gây hạ đường huyết với liều lên đến 85 g, mặc dù sẽ bị nhiễm acid lactic trong trường hợp này. Sử dụng quá liều hoặc những nguy cơ đi kèm của metformin có thể gây ra nhiễm acid lactic. Nhiễm acid lactic là một trường hợp cấp cứu khẩn cấp và phải được nhập viện điều trị. Phương thức hữu hiệu nhất để loại bỏ lactate và metformin là thẩm tách máu.

ĐƯỢC LỰC HỌC

Thuốc điều trị đái tháo đường đường uống.

(A10BA02: Đường dạ dày ruột và chuyển hóa)

Metformin là một biguanide có tác dụng chống tăng đường huyết, làm giảm đường huyết cơ bản và sau khi ăn. Metformin không kích thích tiết insulin, và vì thế không gây hạ đường huyết.

Metformin hoạt động qua 3 cơ chế:

- giảm sản xuất glucose ở gan bằng cách ức chế tân tạo đường và phân hủy glycogen
- tại cơ, gia tăng sự nhạy cảm của insulin, cải thiện việc sử dụng glucose ở ngoại biên
- làm chậm hấp thu glucose ở ruột

Metformin kích thích sự tổng hợp glycogen ở tế bào bằng cách tác động lên men glycogen synthase.

Metformin gia tăng khả năng vận chuyển của tất cả các chất vận chuyển glucose qua màng (GLUT).

Ở người, ngoài tác động trên đường huyết, metformin dạng phóng thích tức thì 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 dạng phóng thích tức thì làm giảm cholesterol toàn phần, cholesterol tỷ trọng thấp (LDL cholesterol) và triglyceride. Không nhận thấy tác dụng tương tự đối với viên phóng thích kéo dài, có thể là do uống vào buổi tối và có thể xảy ra tăng triglyceride.

Hiệu quả lâm sàng

Giảm nguy cơ hoặc trì hoãn đái tháo đường type 2

Chương trình phòng chống đái tháo đường (Diabetes Prevention Program (DPP)) là một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên đa trung tâm có nhóm chứng ở người lớn đánh giá hiệu quả của việc can thiệp lối sống tích cực hoặc metformin để phòng ngừa hoặc trì hoãn sự phát triển đái tháo đường type 2. Tiêu chí chọn lựa là ≥ 25 tuổi, BMI ≥ 24 kg/m² (≥ 22 kg/m² đối với người Mỹ gốc Á), và rối loạn dung nạp glucose kèm theo glucose huyết tương lúc đói từ 95 – 125 mg/dl (hoặc ≤ 125 mg/dl đối với người Mỹ gốc Á). Bệnh nhân được điều trị bằng can thiệp lối sống tích cực, hoặc metformin 2x850 mg kèm theo thay đổi lối sống tiêu chuẩn, hoặc giả dược kèm theo thay đổi lối sống tiêu chuẩn.

Giá trị ban đầu trung bình của người tham gia DPP (n=3.234 trong 2,8 năm) là tuổi từ 50,6 \pm 10,7, glucose huyết tương lúc đói 106,5 \pm 8,3 mg/dl, glucose huyết tương 164,6 \pm 17,0 mg/dl 2 giờ sau ăn, và BMI 34,0 \pm 6,7 kg/m². Can thiệp lối sống tích cực cũng như điều trị bằng metformin làm giảm đáng kể nguy cơ tiến triển đái tháo đường so với giả dược, tương ứng 58% (khoảng tin cậy 95%: 48–66%) và 31% (khoảng tin cậy 95%: 17–43%).

Lợi ích của can thiệp lối sống so với metformin cao hơn ở người lớn tuổi.

Những bệnh nhân được lợi ích nhiều nhất từ metformin có tuổi dưới 45, với BMI bằng hoặc trên 35 kg/m², giá trị glucose 2 giờ sau ăn ban đầu 9,6–11,0 mmol/l, HbA1c ban đầu bằng hoặc trên 6,0% hoặc có tiền sử đái tháo đường thai kỳ.

Để phòng chống một trường hợp đái tháo đường trong ba năm trong toàn bộ dân số của DPP, 6,9 bệnh nhân phải tham gia vào nhóm lối sống tích cực và 13,9 ở nhóm metformin. Mốc đạt tỷ lệ mắc đái tháo đường cộng dồn bằng 50% đã bị trì hoãn khoảng ba năm ở nhóm dùng metformin so với giả dược.

Nghiên cứu kết cục Chương trình phòng chống đái tháo đường (Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS)) là một nghiên cứu theo dõi dài hạn của DPP bao gồm hơn 87% dân số DPP gốc để theo dõi dài hạn.

Trong số những người tham gia DPPOS (n=2.776), tỷ lệ mắc đái tháo đường cộng dồn vào năm thứ 15 là 62% ở nhóm dùng giả dược, 56% ở nhóm metformin, và 55% ở nhóm can thiệp lối sống tích cực.

Tỷ lệ thối đái tháo đường là 7,0, 5,7 và 5,2 trường hợp mỗi 100 bệnh nhân-năm tương ứng với nhóm giả dược, metformin, và lối sống tích cực. Nguy cơ đái tháo đường giảm 18% (tỷ số rủi ro (HR) 0,82, khoảng tin cậy 95%: 0,72–0,93; p=0,001) đối với nhóm metformin và 27% (HR 0,73, khoảng tin cậy 95%: 0,65–0,83; p<0,0001) đối với nhóm can thiệp lối sống tích cực, khi so sánh với nhóm giả dược.

Đối với kết cục mạch máu nhỏ gồm bệnh thận, bệnh vông mạc và bệnh thần kinh, kết quả không khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị, nhưng trong số những người tham gia không tiến triển đái tháo đường trong DPP/DPPOS, tần suất gặp biến cố mạch máu nhỏ là 28% thấp hơn so với người có tiến triển đái tháo đường (Tỷ lệ nguy cơ 0,72, khoảng tin cậy 95%: 0,63–0,83; p<0,0001).

Không có dữ liệu so sánh tiến cứu đối với metformin trên kết cục mạch máu lớn ở bệnh nhân có giảm dung nạp glucose và/hoặc giảm đường huyết đói và/hoặc tăng HbA1c.

Các yếu tố nguy cơ đã công bố cho đái tháo đường type 2 bao gồm: Chủng tộc người châu Á hoặc da đen, tuổi trên 40, rối loạn lipid máu, cao huyết áp, béo phì hoặc thừa cân, tiền sử gia đình đái tháo đường mức độ 1, tiền sử đái tháo đường thai kỳ, và hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS).

Cần xem xét hướng dẫn quốc gia hiện hành về định nghĩa tiến đái tháo đường.

Điều trị đái tháo đường type 2

Nghiên cứu ngẫu nhiên tiến cứu (UKPDS) đã chứng minh hiệu quả lâu dài trong việc kiểm soát đường huyết tích cực ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 quá cân được điều trị với metformin phóng thích tức thì như liệu pháp điều trị khởi đầu sau khi thất bại với chế độ ăn kiêng cho thấy:

- Giảm có ý nghĩa nguy cơ tuyệt đối các biến chứng liên quan đến đái tháo đường ở nhóm dùng metformin (29,8 ca bệnh/1000 bệnh nhân-năm) so với nhóm ăn kiêng (43,3 ca bệnh/1000 bệnh nhân-năm), p = 0,0023, so với nhóm phối hợp sulfonylurea và nhóm insulin đơn trị (40,1 ca bệnh/1000 bệnh nhân-năm), p = 0,0034;

- Giảm có ý nghĩa nguy cơ tuyệt đối tỷ lệ tử vong liên quan đến đái tháo đường: với nhóm metformin là 7,5 ca bệnh/1000 bệnh nhân-năm, nhóm chỉ ăn kiêng là 12,7 ca bệnh/1000 bệnh nhân-năm, p = 0,017;

- Giảm có ý nghĩa nguy cơ tuyệt đối tỷ lệ tử vong toàn bộ: với nhóm metformin là 13,5 ca bệnh/1000 bệnh nhân-năm đối với nhóm chỉ ăn kiêng là 20,6 ca bệnh/1000 bệnh nhân-năm (p = 0,011), và đối với nhóm phối hợp sulfonylurea và nhóm insulin đơn trị là 18,9 ca bệnh/1000 bệnh nhân-năm (p = 0,021);

- Giảm có ý nghĩa nguy cơ tuyệt đối nhồi máu cơ tim: ở nhóm metformin là 11 ca bệnh/1000 bệnh nhân-năm, nhóm chỉ ăn kiêng là 18 ca bệnh/1000 bệnh nhân-năm (p = 0,01).

Khi sử dụng metformin kết hợp với sulfonylurea như phương thức trị liệu hàng 2, lợi ích về hiệu quả lâm sàng chưa được chứng minh.

Đối với bệnh đái tháo đường type 1, việc kết hợp metformin và insulin được thực hiện trên những bệnh nhân có chọn lọc nhưng hiệu quả lâm sàng của kết hợp này chưa chính thức được thừa nhận.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống một liều viên phóng thích kéo dài, sự hấp thu metformin chậm lại có ý nghĩa so với viên phóng thích tức thì với Tmax là 7 giờ (Tmax đối với viên phóng thích tức thì là 2,5 giờ).

Ở trạng thái ổn định, tương tự như công thức của viên phóng thích tức thì, Cmax và AUC không tăng một cách tỷ lệ với liều dùng. AUC sau khi dùng liều đơn 2000 mg metformin dạng phóng thích kéo dài tương tự như quan sát được khi dùng liều 1000 mg, hai lần một ngày đối với dạng phóng thích tức thì.

Sự biến thiên Cmax và AUC của từng cá thể đối với metformin dạng phóng thích kéo dài thì tương đương như quan sát được đối với metformin dạng phóng thích tức thì.

Khi uống viên phóng thích kéo dài lúc đói, AUC giảm khoảng 30% (cả Cmax và Tmax đều không bị ảnh hưởng).

Sự hấp thu metformin từ dạng bào chế phóng thích kéo dài không bị thay đổi bởi thức ăn.

Không có sự tích lũy nào quan sát được sau khi dùng liều lặp lại lên đến 2000 mg metformin dạng phóng thích kéo dài.

Phân bố

Liên kết với protein huyết tương không đáng kể. Metformin phân chia 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 gần như đại diện cho ngân phân bố thứ cấp. Thể tích phân bố trung bình từ 63–276 L.

Chuyển hóa

Metformin được bài tiết dạng không đổi trong nước tiểu. Không có chất chuyển hóa nào được tìm thấy ở người.

Thải trừ

Độ thanh thải của metformin > 400 mL/phút, cho thấy metformin được đào thải qua sự lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận. Sau khi uống thuốc, thời gian bán thải khả kiến khoảng 6,5 giờ.

Khi chức năng thận bị suy giảm, độ thanh thải ở thận giảm theo tỷ lệ của creatinin và vì thế thời gian bán thải của metformin bị kéo dài, dẫn đến tăng nồng độ metformin trong huyết tương.

Đặc tính của nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

Các dữ liệu hiện thời trên các đối tượng suy thận trung bình là hiếm và không có ước lượng chắc chắn về nồng độ metformin trong cơ thể trong phân nhóm này so với các đối tượng có chức năng thận bình thường. Do đó, phải điều chỉnh liều phù hợp trên cơ sở cân nhắc hiệu quả lâm sàng/mức độ dung nạp (xem mục Liều lượng và cách dùng).

BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN

Tiêu chuẩn cơ sở.

SẢN XUẤT TẠI:

Merck Sante s.a.s.

2 rue du Pressoir Vert, 45400 Semoy, Pháp.

NGÀY CẬP NHẬT NỘI DUNG TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC: theo MDS 5.0 ngày 04/03/2014 và CCDS 7.0 ngày 02/05/2016.