

KX

hasanbest**500/5**

Viên nén bao phim

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Không dùng thuốc quá liều chỉ định.

Không dùng thuốc quá hạn dùng ghi trên bao bì.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

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

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ.

THÀNH PHẦN**- Dược chất:**

Metformin hydroclorid 500 mg

Glibenclamid 5 mg

- Tá dược: Povidon K30, natri lauryl sulfat, magnesi stearat, HPMC 615, HPMC 606, PEG 6000, titan dioxyd, talc, oxyd sắt vàng.**MÔ TẢ SẢN PHẨM**

Viên nén hình caplet, bao phim màu vàng, hai mặt lõm, cạnh và thành viên lạnh lặn.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị hàng thứ 2 trong đái tháo đường typ 2 ở người lớn khi không kiểm soát được đường huyết bằng chế độ ăn uống, tập luyện đơn thuần và khi sử dụng được phối hợp metformin với glibenclamid.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**Liều lượng**

Liều lượng được điều chỉnh tùy theo đường huyết và mức HbA1c của bệnh nhân. Sử dụng Hasanbest 500/5 khi bệnh nhân không đáp ứng đủ với Hasanbest 500/2.5.

- **Khởi đầu:** Liều Hasanbest phải tương ứng với liều metformin và glibenclamid đã được chỉ định, tăng liều nếu cần dựa theo các kết quả xét nghiệm sinh hóa.- **Điều chỉnh liều:** Được thực hiện mỗi 2 tuần hoặc hơn, mỗi lần tăng 1 viên, dựa theo kết quả đường huyết. Việc tăng liều từ từ có thể cải thiện sự dung nạp ở đường tiêu hóa và ngăn ngừa hạ đường huyết.- **Liều tối đa:** 3 viên Hasanbest 500/5 mỗi ngày. Đặc biệt, liều 4 viên Hasanbest 500/5 mỗi ngày có thể cần thiết với một số trường hợp. Liều dùng của metformin cần được cân nhắc điều chỉnh trên từng bệnh nhân cụ thể dựa trên hiệu quả và mức độ dung nạp của bệnh nhân và không vượt quá liều tối đa khuyến cáo là 2000 mg/ngày.**Liều lượng ở một số đối tượng lâm sàng đặc biệt:**- **Người cao tuổi:** Điều chỉnh liều phù hợp và thường xuyên theo dõi chức năng thận.- **Trẻ em:** Không khuyến cáo sử dụng thuốc cho trẻ em.- **Bệnh nhân suy thận:**

+ Đánh giá chức năng thận trước khi khởi đầu điều trị với thuốc chứa metformin và đánh giá định kỳ sau đó.

+ Chống chỉ định trên bệnh nhân có eGFR dưới 30 ml/phút/1,73m².+ Không khuyến cáo khởi đầu điều trị ở bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng 30 – 45 ml/phút/1,73m².+ Ở bệnh nhân đang sử dụng metformin và có eGFR giảm xuống dưới 45 ml/phút/1,73m², đánh giá nguy cơ – lợi ích khi tiếp tục điều trị.+ Ngưng sử dụng thuốc nếu bệnh nhân có eGFR giảm xuống dưới 30 ml/phút/1,73m² (xem mục **CHỐNG CHỈ ĐỊNH, THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO**).- **Ngưng sử dụng thuốc 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 30 – 60 ml/phút/1,73m², 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, ngưng thuốc 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 thuốc nếu chức năng thận ổn định (xem mục **THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO**).**Cách dùng**

Thuốc nên được uống cùng với bữa ăn. Việc dùng thuốc có thể điều chỉnh theo thói quen của bệnh nhân. Tuy nhiên, nên uống thuốc cùng với bữa ăn giàu carbohydrat để tránh hạ đường huyết đột ngột. Nếu dùng đồng thời với thuốc có chứa acid mật, Hasanbest 500/5 nên được dùng trước tối thiểu 4 giờ để tránh giảm hấp thu.

- Liều 1 viên/ngày: Uống vào buổi sáng.

- Liều 2 hoặc 4 viên/ngày: Uống vào buổi sáng và buổi chiều.

- Liều 3 viên/ngày: Uống vào buổi sáng, trưa và chiều.

- Nếu bệnh nhân quên dùng thuốc, hãy bỏ qua liều đã quên và tiếp tục uống liều tiếp theo như thường lệ. Không uống liều gấp đôi để bù cho liều đã quên.

- Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

- Không nên vứt bỏ thuốc vào nước thải hay rác sinh hoạt. Hỏi ý kiến dược sĩ cách bỏ thuốc không sử dụng nữa. Những biện pháp này sẽ giúp bảo vệ môi trường.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với metformin hydroclorid, glibenclamid, những sulfonilure, sulfonamid khác hoặc 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.

- Đái tháo đường tiền hôn mê.
- Suy thận nặng (eGFR dưới 30 ml/phút/1,73m²) (*xem mục THẬN TRONG VÀ CẢNH BÁO*).
- Những tình trạng cấp tính làm thay đổi chức năng thận: mất nước, nhiễm trùng nặng, sốc, dùng các chất cản quang chứa iod.
- Bệnh cấp tính hoặc mạn tính gây thiếu oxy ở mô như suy tim, suy hô hấp, nhồi máu cơ tim gần đây, sốc, mất máu cấp tính, nhiễm trùng huyết, hoại tử.
- Đại phẫu.
- Suy gan, ngộ độc rượu cấp tính, nghiện rượu.
- Rối loạn chuyển hóa porphyrin.
- Rối loạn chuyển hóa galactose bẩm sinh, thiếu men lactase hoặc hội chứng rối loạn hấp thu glucose-galactose.
- Phụ nữ đang cho con bú.
- Các thuốc có chứa miconazol.

THẬN TRONG VÀ CẢNH BÁO

Metformin hydroclorid

- **Nhiễm toan acid lactic:**
- + Quá trình giám sát hậu mãi đã ghi nhận những ca nhiễm toan lactic liên quan đến metformin, bao gồm cả trường hợp tử vong, giảm 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 bởi nồng độ lactat trong máu > 5 mmol/lít, tăng khoảng trống anion (không có bằng chứng của keto niệu hoặc keto máu), tăng tỉ 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 (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 các thủ thuật khác, tình trạng giảm oxy hít vào (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 LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, THẬN TRONG VÀ CẢNH BÁO, TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC*).
- + Nếu nghi ngờ bị nhiễm toan lactic liên quan đến metformin, nên ngưng sử dụng metformin, nhanh chóng đưa bệnh nhân đến bệnh viện và tiến hành các biện pháp xử trí. Ở những bệnh nhân đã điều trị với metformin đã được chẩn đoán nhiễm toan lactic hoặc nghi ngờ có khả năng cao bị toan lactic, khuyến cáo nhanh chóng lọc máu để điều trị 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.
- + Bác sĩ nên hướng dẫn cho bệnh nhân và người nhà về nguy cơ và các triệu chứng của nhiễm toan acid lactic, và nếu những triệu chứng này xảy ra, cần ngưng thuốc và báo cáo những triệu chứng này cho bác sĩ.
- Đối với mỗi yếu tố làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến metformin, những khuyến cáo nhằm giúp giảm thiểu nguy cơ và xử trí tình trạng toan lactic liên quan đến metformin, cụ thể như sau:
- **Suy thận:** Những ca nhiễm toan lactic liên quan đến metformin trong quá trình giám sát thuốc hậu mãi xảy ra chủ yếu trên những bệnh nhân bị suy thận nặng. Nguy cơ tích lũy metformin và nhiễm toan lactic liên quan đến metformin tăng theo mức độ nghiêm trọng của suy thận vì 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 LƯỢNG 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/1,73m² (*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/1,73m².
- + 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 (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/1,73m², 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 độ huyết động, ảnh hưởng tới cân bằng acid – base hoặc làm tăng tích lũy metformin (*xem mục TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC*). Vì vậy, cần nhắc theo dõi bệnh nhân thường xuyên hơn.
- **Bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên:** Nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến metformin tăng lên theo tuổi của bệnh nhân vì 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 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 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 ngưng sử dụng metformin khi bệnh nhân bị giới hạn lượng thức ăn và dịch nạp vào.
- **Tình trạng giảm oxy hít vào:** Quá trình theo dõi hậu mãi đã ghi nhận một số ca nhiễm toan lactic liên quan đến metformin xảy ra trong bệnh cảnh suy tim sung huyết cấp (đặc biệt khi có kèm theo giảm tưới máu hoặc giảm oxy huyết). Truy tìm 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 nitr huyết trước thận. Khi những biến cố này xảy ra, ngưng sử dụng 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 học lâm sàng.
- **Viêm tụy:** Ngưng dùng Hasanbest 500/5 khi xảy ra viêm tụy, kết hợp với nhiễm trùng huyết và thiếu oxy.
- **Glibenclamid**
- **Hạ đường huyết:** Vì có chứa một sulfonylure, Hasanbest 500/5 có nguy cơ khởi phát các cơn hạ đường huyết ở bệnh nhân. Tất cả nhóm sulfonylure đều có thể gây ra hạ đường huyết nặng và kéo dài, có thể gây tử vong. Liệu pháp này chỉ nên dùng nếu bệnh nhân tuân thủ lịch ăn uống chặt chẽ (bao gồm cả bữa sáng). Cần phải cung cấp carbohydrate đều đặn vì nguy cơ hạ đường huyết sẽ tăng lên nếu ăn trễ hoặc không đầy đủ hoặc không cân bằng khẩu phần carbohydrate. Nhiều trường hợp xảy ra hạ đường huyết do ăn kiêng, sau khi vận động mạnh hoặc kéo dài, sau khi uống rượu hoặc phối hợp với các thuốc gây hạ đường huyết. Sử dụng glibenclamid ở người cao tuổi làm tăng nguy cơ hạ đường huyết, có thể nặng hơn và kéo dài hơn, so với người trẻ.
- **Kiểm soát hạ đường huyết:** Triệu chứng hạ đường huyết vừa phải mà không gây mất ý thức hoặc biểu hiện thần kinh có thể được điều chỉnh tức thời bằng đường. Đảm bảo điều chỉnh chế độ ăn phù hợp. Phản ứng hạ đường huyết nặng kèm theo hôn mê, co giật hoặc dấu hiệu thần kinh khác có thể xảy ra, cần cấp cứu bằng cách tiêm tĩnh mạch glucose trước khi đưa bệnh nhân nhập viện. Lựa chọn cẩn thận đối tượng bệnh nhân, liều lượng và hướng dẫn đầy đủ cho bệnh nhân để giảm nguy cơ hạ đường huyết. Nếu bệnh nhân bị hạ đường huyết nặng hơn hay mất ý thức, cần xem xét lựa chọn thuốc thay thế cho Hasanbest 500/5.
- Các yếu tố nguy cơ cần theo dõi:
- + Bệnh nhân từ chối, không có khả năng hợp tác hoặc bị suy nhược.
- + Bệnh nhân ≥ 65 tuổi, khuyến cáo không tăng liều tối đa Hasanbest 500/5.
- + Suy dinh dưỡng, ăn uống thất thường, ăn chay hoặc thay đổi chế độ ăn.
- + Vận động nặng và kéo dài, mất cân bằng giữa vận động và lượng carbohydrate ăn vào.
- + Suy thận, suy gan nặng.
- + Dùng quá liều Hasanbest 500/5.
- + Một số rối loạn nội tiết: suy tuyến giáp, tuyến yên và tuyến thượng thận.
- + Uống rượu.
- + Dùng đồng thời với các thuốc khác, đặc biệt là các thuốc trị đái tháo đường.
- Chính liều nếu bệnh nhân thay đổi cân nặng, lối sống và các tác nhân khác gây tăng giảm đường huyết mất kiểm soát.
- Bệnh nhân ≥ 65 tuổi có nguy cơ hạ đường huyết khi dùng sulfonylure. Khởi đầu và điều chỉnh liều glibenclamid để hạn chế tình trạng hạ đường huyết.
- **Suy gan và suy thận:** Được động/ được lực học có thể thay đổi ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận nghiêm trọng. Suy gan hoặc suy thận có thể làm tăng nồng độ glibenclamid trong huyết thanh và suy gan làm giảm khả năng tân tạo glucose. Khi hạ đường huyết xảy ra và kéo dài, phải điều trị phù hợp. Bệnh nhân có khiếm khuyết di truyền trong quá trình chuyển hóa, thời gian bán thải của glibenclamid có thể kéo dài. Có khả năng xảy ra dị ứng chéo với sulfonamid và các dẫn xuất của chúng.
- **Những thận trọng khác:**
- Đái tháo đường typ 1 nên điều trị bằng insulin.
- Không nên dùng Hasanbest 500/5 nếu bệnh đái tháo đường có thể được kiểm soát chỉ bằng chế độ ăn.
- Các xét nghiệm thông thường và đường huyết cần theo dõi thường xuyên. Điều này cho phép xác định liều thấp nhất có hiệu quả và phát hiện các thất bại trong điều trị như liều tối đa khuyến cáo không đủ làm giảm đường huyết, mất kiểm soát đường huyết sau thời gian đầu điều trị hiệu quả. Hemoglobin glycosylat có thể dùng để đánh giá đáp ứng trị liệu với Hasanbest 500/5.
- Khuyến cáo định kỳ đánh giá chức năng gan, thận, tim mạch và nồng độ B12 trong thời gian dài điều trị với Hasanbest 500/5.
- Mất cân bằng đường huyết. Trong trường hợp phẫu thuật hoặc stress (sốt nhiễm trùng) hoặc bất kỳ nguyên nhân nào dẫn đến đái tháo đường mất bù, cần điều trị tạm thời bằng insulin.
- Khi chuyển sang liệu pháp kết hợp metformin/ glibenclamid phải ngưng sử dụng các thuốc đơn trị liệu trước đây để giảm nguy cơ quá liều và các tác dụng không mong muốn.
- Những nguy cơ về hạ đường huyết và tăng đường huyết, triệu chứng và cách điều trị phải được giải thích cho bệnh nhân và gia đình của họ. Các triệu chứng tăng đường huyết bao gồm khô miệng, tiểu nhiều, da khô. Các triệu chứng của hạ đường huyết bao gồm đói, khát, đổ mồ hôi, run, bồn chồn, dễ cáu, trầm cảm, nhức đầu, rối loạn giấc ngủ hoặc rối loạn thần kinh thoáng qua. Tương tự, nguy cơ nhiễm acid lactic phải được xem xét với các dấu hiệu không đặc hiệu: chuột rút, rối loạn tiêu hóa, đau bụng, suy nhược nặng. Đặc biệt, bệnh nhân cần được thông báo về tầm quan trọng của việc tuân thủ chế độ ăn và chương trình tập thể dục thường xuyên, định kỳ kiểm tra đường huyết. Những bệnh nhân thừa cân nên tiếp tục chế độ ăn kiêng.

SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ mang thai

- Bệnh nhân nên chuyển từ Hasanbest 500/5 sang dùng insulin trong khi mang thai. Bệnh đái tháo đường không được kiểm soát làm tăng dị tật bẩm sinh và tỷ lệ tử vong nên cần đảm bảo đường huyết bình thường khi mang thai.
- Nhóm sulfonylure như glibenclamid có thể qua nhau thai và làm hạ đường huyết ở trẻ sơ sinh. Khả năng gây độc nhau thai và/hoặc dị tật bẩm sinh được chứng minh ở động vật khi đơn trị glibenclamid.

Phụ nữ cho con bú

Metformin bài tiết qua sữa ở mức nồng độ ngang bằng trong huyết tương khi nghiên cứu trên chuột. Mặc dù không xác định glibenclamid có bài tiết vào sữa hay không, nhưng một vài sulfonylure được biết có khả năng bài tiết vào sữa. Hasanbest 500/5 không nên dùng cho phụ nữ cho con bú.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC ĐỐI VỚI CÔNG VIỆC

Sự tỉnh táo và khả năng phản ứng có thể bị suy giảm đến mức không phù hợp để lái xe hoặc vận hành máy móc. Chỉ vận hành công việc khi không còn bị ảnh hưởng của thuốc, hoặc chuyển sang thuốc khác, hoặc không còn dùng thuốc thường xuyên.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Metformin hydrochlorid

- Chất cản quang có chứa iod:** Ngưng dùng Hasanbest 500/5 48 giờ trước khi dùng chất cản quang khi biết chức năng thận suy giảm, hoặc ngay thời điểm dùng chất cản quang khi biết chức năng thận bình thường.
- Thuốc chống đông máu:** Metformin làm tăng bài tiết chất đối kháng vitamin K.
- Nifedipin:** Làm tăng C_{max} và AUC của metformin lần lượt 20% và 9% trong khi T_{max} và thời gian bán thải không bị ảnh hưởng.
- Verapamil:** Làm giảm tác dụng của metformin.
- Rifampicin:** Làm tăng hấp thu và tác dụng của metformin.
- Cimetidin, dolutegravir, crizotinib, olaparib, daclatasvir, vandetanib:** Làm giảm độ thanh thải của metformin, đồng thời làm tăng nồng độ của metformin trong huyết tương.
- Rượu:** Làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic, nhất là trong trường hợp nhịn đói, suy dinh dưỡng hoặc suy gan.
- Thuốc lợi tiểu:** Nhiễm acid lactic xảy ra do suy giảm chức năng thận, đặc biệt là thuốc lợi tiểu quai. Thiazid có thể làm giảm dung nạp glucose. Cần điều chỉnh liều metformin.
- Thuốc chẹn kênh calci:** Có thể tác động đến việc kiểm soát đường huyết.
- Thuốc chẹn beta:** Dùng phối hợp với metformin có thể có tác dụng chống tăng đường huyết. Cần kiểm soát đường huyết trong khi chỉnh liều cả hai thuốc.

Glibenclamid

- Miconazol (tác động toàn thân):** Làm tăng tác dụng hạ đường huyết kèm những triệu chứng của hạ đường huyết, có thể dẫn đến hôn mê.
- Bosentan:** Nguy cơ gây độc cho gan khi dùng đồng thời, cần tránh phối hợp này. Tác dụng hạ đường huyết cũng có thể giảm.
- Fluconazol:** Làm tăng thời gian bán thải của sulfonylure và làm khởi phát các dấu hiệu của hạ đường huyết.
- Rượu:** Không dung nạp rượu có thể rất hiếm xảy ra. **Phản ứng giải rượu** rất hiếm khi xảy ra khi dùng chung rượu và glibenclamid. Phản ứng giải rượu đã được báo cáo với các sulfonylure khác, đáng chú ý như chlorpropamid, glibenclamid, glipizid, tolbutamid. Uống nhiều rượu làm tăng nguy cơ hạ đường huyết, có thể gây hôn mê do hạ đường huyết.
- Thuốc chẹn beta, clomidin, reserpin, guanethidin và thuốc cường giao cảm:** Che giấu một số triệu chứng hạ đường huyết như đánh trống ngực, nhịp tim nhanh. Hầu hết, các thuốc chẹn beta không chọn lọc lên tim làm tăng tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng của hạ đường huyết. Thông báo với bệnh nhân tự theo dõi đường huyết thường xuyên, đặc biệt khi bắt đầu điều trị.
- Các thuốc có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết:** Steroid đồng hóa, bezafibrat, chloramphenicol, clofibrat, co-trimoxazol, các dẫn xuất của coumarin, disopyramid, fenfluramin, fluoxetin, gemfibrozil, guanethidin, heparin, thuốc ức chế MAO, NSAIDs, oxpentifyllin (ngoài đường uống, liều cao), phenylbutazon, phosphamid, probenecid, kháng sinh quinolon, salicylat, sulphinpyrazon, các hợp chất tetracyclin và sulfonamid tác dụng kéo dài.
- Các thuốc khác có thể làm giảm tác dụng hạ đường huyết của glibenclamid:** Acetazolamid, thuốc chẹn kênh calci, cimetidin, diazoxid, glucagon, isoniazid, acid nicotinic (liều cao), estrogen, progestogen, các dẫn chất phenothiazin, phenytoin, ranitidin, rifampicin, những thuốc lợi tiểu thải trừ muối, thuốc cường giao cảm, hormon thyroid và liều cao thuốc nhuận tràng.
- Desmopressin:** Giảm tác dụng chống lợi tiểu của desmopressin.
- Tương tác với tất cả các thuốc trị đái tháo đường
- Danazol:** Nếu không thể tránh khỏi phối hợp thuốc, hướng dẫn bệnh nhân tự kiểm soát đường huyết. Có thể chỉnh liều thuốc trị đái tháo đường trong lúc dùng danazol và sau khi ngừng thuốc.
- Clorpromazin:** Liều cao (100 mg/ngày) làm tăng cao nồng độ glucose trong máu (do giảm tiết insulin). Thông báo với bệnh nhân tự theo dõi đường huyết thường xuyên. Có thể chỉnh liều thuốc trị đái tháo đường trong khi điều trị với các thuốc thần kinh và sau khi ngừng thuốc.
- Corticosteroid (glucocorticoid), tetracosactid (tại chỗ và toàn thân):** Gây tăng đường huyết kèm ketosis (hội chứng keton huyết, giảm dung nạp carbohydrat với corticosteroid). Thông báo với bệnh nhân tự theo dõi đường huyết thường xuyên. Có thể chỉnh liều thuốc trị đái tháo đường trong khi điều trị với corticosteroid và sau khi ngừng thuốc.
- Thuốc chủ vận beta 2:** Làm tăng đường huyết. Cảnh báo bệnh nhân tự theo dõi đường huyết thường xuyên và có khả năng chuyển sang điều trị bằng insulin

- Thuốc ức chế men chuyển (captopril, enalapril):** Có thể làm giảm đường huyết. Chính liều Hasanbest 500/5 nếu cần khi đang dùng thuốc ức chế men chuyển và sau khi ngưng thuốc.

Tương kỵ của thuốc

Không áp dụng.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các tác dụng không mong muốn được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10000 ≤ ADR < 1/1000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10000) và không rõ tần suất (tần suất không ước tính được từ các dữ liệu có sẵn).

Metformin hydrochlorid

- Hệ tiêu hóa:** Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, chán ăn (rất thường gặp).
- Chuyển hóa và dinh dưỡng:** Nhiễm acid lactic (rất hiếm gặp); giảm hấp thu vitamin B12 và giảm nồng độ vitamin B12 huyết thanh đã được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị lâu dài với metformin
- Gan mật:** Chức năng gan bất thường hoặc viêm gan (rất hiếm gặp).
- Da, mô dưới da:** Ban đỏ, ngứa, nổi mề đay (rất hiếm gặp).
- Hệ thần kinh:** Rối loạn vị giác (thường gặp).

Glibenclamid

- Hệ tiêu hóa:** Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đầy hơi, ợ nóng, khó tiêu (rất thường gặp).
- Chuyển hóa và dinh dưỡng:** Hạ đường huyết không nghiêm trọng, nhưng cũng có thể kéo dài và gây tử vong. Triệu chứng giải rượu.
- Gan, mật:** Porphyrin gan, tăng men gan AST, ALT, chức năng gan bất thường, ứ mật, viêm gan ứ mật, viêm gan u hạt, tăng bilirubin trong máu.
- Da, mô dưới da:** Ngứa, ban đỏ, mề đay, ban đỏ, ban sẩn và ban da bóng nước, vẩy nến (rất thường gặp); bệnh Pellagra, ngứa cảm với ánh sáng (hiếm gặp); dị ứng dưới da hoặc nội tạng, viêm da tróc vảy, nổi mề đay (rất hiếm gặp).
- Mắt:** Rối loạn thị lực khi bắt đầu điều trị.
- Máu, hệ bạch huyết:** Giảm bạch cầu, tiểu cầu, ban xuất huyết (hiếm gặp); mắt bạch cầu hạt, tăng bạch cầu acid, thiếu máu tán huyết, thiếu máu bất sản, bất sản tủy xương, giảm toàn thể huyết cầu, rối loạn đông máu (rất hiếm gặp).
- Xét nghiệm:** Tăng vừa nồng độ ure và creatinin huyết thanh, hạ natri huyết.
- Một số tác dụng không mong muốn khác chưa rõ nguyên nhân:**
 - Glibenclamid:** Dị cảm, rối loạn thị giác, mù, điếc, nhìn đôi, run, co giật, bệnh não, lú lẫn, rối loạn tâm thần cấp tính, bất thường chức năng thận, suy thận cấp, nhiễm lactic, rụng tóc, hội chứng tăng tiết ADH bất thường, đau khớp, viêm khớp, rối loạn mạch máu não, đau đầu, phù mắt, phù mạch và tăng tiết mồ hôi.
 - Hasanbest 500/5:** Rối loạn trương lực cơ, co cơ không chủ ý, mất phương hướng, động kinh cơn lớn, bất tỉnh, hôn mê, nổi máu cơ tim, nhịp tim nhanh, đau ngực, tăng huyết áp phổi, viêm tụy, sỏi mật, viêm tụy sỏi mật cấp, xuất huyết tiêu hóa, đông máu rải rác nội mạch, xuất huyết, suy thận cấp, viêm da, quá liều, mất nước, nhiễm toan chuyển hóa, hôn mê do hạ đường huyết, tăng glucose huyết.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

- Sử dụng liều cao hoặc tồn tại các yếu tố nguy cơ do phối hợp thuốc có thể dẫn đến nhiễm toan lactic do metformin và hạ đường huyết đột ngột do sulfonylure.
- Vì tác động hạ đường huyết và các triệu chứng lâm sàng có thể tái phát sau khi hồi phục lâm sàng rõ ràng (thậm chí sau vài ngày), cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ, liên tục và có thể cho bệnh nhân nhập viện. Đặc biệt, nếu dùng quá liều đáng kể và xảy ra các phản ứng nghiêm trọng, như bất tỉnh hoặc rối loạn chức năng thần kinh khác, cần cho bệnh nhân nhập viện ngay.

Cách xử trí

- Nếu nghi ngờ hoặc xảy ra hôn mê hạ đường huyết, sử dụng glucagon (người lớn 0,5 – 1 mg) tiêm tĩnh mạch, tiêm dưới da hoặc tiêm bắp; hoặc truyền tĩnh mạch dung dịch glucose (người lớn 40 – 100 ml) cho đến khi hồi phục ý thức.
- Ở trẻ sơ sinh, glucose phải được dùng thận trọng, giám sát chặt chẽ đường huyết, chú ý nguy cơ tăng đường huyết nghiêm trọng.
- Các phương pháp điều trị triệu chứng khác (như chống co giật) được dùng nếu cần.
- Nhiễm toan lactic phải được điều trị cấp cứu tại bệnh viện. Phương pháp hiệu quả nhất để loại bỏ lactat và metformin là chạy thận nhân tạo.
- Độ thanh thải glibenclamid trong máu có thể kéo dài ở bệnh nhân bệnh gan. Vì glibenclamid gắn kết mạnh với protein nên không được loại bỏ bằng cách lọc máu.

ĐƯỢC LƯC HỌC

Phân loại dược lý: Thuốc điều trị đái tháo đường typ 2.

Mã ATC: A10BD02.

Cơ chế tác dụng

Metformin hydrochlorid

- Metformin là một biguanid có tác dụng chống tăng đường huyết, làm giảm nồng độ glucose trong huyết tương khi đói và sau bữa ăn. Metformin làm tăng sự nhạy cảm insulin nhưng không kích thích tiết insulin. Metformin làm giảm glucose trong máu thông qua các cơ chế:
 - Giảm sản xuất glucose ở gan bằng cách ức chế quá trình tân tạo glucose.
 - Tăng khả năng vận chuyển glucose qua màng (GLUT) và do đó cải thiện sự hấp thu glucose ở ngoại vi và sử dụng glucose trong các cơ xương.
 - Kéo dài sự hấp thu glucose ở ruột.
- Metformin làm tăng tổng hợp glycogen và kích thích tế bào tổng hợp glycogen.
- Ở người, ngoài tác động trên đường huyết, metformin có tác động tốt trên chuyển hóa lipid. Điều này đã được thể hiện ở liều điều trị trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, trung hạn và dài hạn: metformin làm giảm cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol và triglycerid.

Glibenclamid

Glibenclamid là một sulfonylure thế hệ thứ hai với thời gian bán thải trung bình: có tác dụng hạ đường huyết tức thời bằng cách kích thích tuyến tụy giải phóng insulin, tác động này phụ thuộc vào sự hiện diện của tế bào beta trong đảo Langerhans. Sử dụng glibenclamid cho bệnh nhân đái tháo đường làm tăng tiết insulin sau ăn. Sự tăng tiết insulin sau ăn và C-peptid duy trì sau ít nhất 6 tháng điều trị.

Kết hợp metformin hydroclorid và glibenclamid

- Metformin và glibenclamid có cơ chế và vị trí tác động khác nhau nhưng tác động bổ sung cho nhau. Glibenclamid kích thích tuyến tụy tiết insulin trong khi metformin làm giảm tính đề kháng của tế bào với insulin bởi tác động ngoại biên (cơ xương) và tính nhạy cảm của gan với insulin.
- Những kết quả từ những thử nghiệm lâm sàng mù đôi, có kiểm soát với những sản phẩm đối chứng trong điều trị đái tháo đường typ 2 kiểm soát bằng chế độ đơn trị liệu với metformin hay glibenclamid kết hợp với chế độ ăn và tập luyện không có hiệu quả chứng minh rằng sự kết hợp làm tăng tác dụng điều hòa glucose.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC**Metformin hydroclorid**

- **Hấp thu:** Sau khi uống metformin, thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương 2,5 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của viên nén 500 mg hoặc 850 mg khoảng 50 – 60% ở người khỏe mạnh. Sau khi uống, phần không hấp thu khoảng 20 – 30% và được thải qua đường phân. Sau khi uống, sự hấp thu metformin bão hòa và không hoàn toàn. Giả thuyết cho rằng được động học của sự hấp thu metformin không tuyến tính. Ở liều dùng và chế độ liều thông thường, nồng độ trong huyết tương ổn định trong vòng 24 – 48 giờ và thường < 1 µg/ml. Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát, nồng độ tối đa của metformin trong huyết tương không quá 5 µg/ml. Sau khi dùng một liều đơn metformin hydroclorid 500 mg/glibenclamid 5 mg cùng với thức ăn, không thấy có ảnh hưởng của thức ăn lên sinh khả dụng của metformin.
- **Phân bố:** Metformin gắn kết với protein huyết tương không đáng kể. Metformin phân bố vào trong hồng cầu. Nồng độ đỉnh trong máu thấp hơn nồng độ đỉnh trong huyết tương và xuất hiện gần như cùng lúc. Thể tích phân phối trung bình 63 – 276 lít.
- **Chuyển hóa:** Metformin bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu. Không phát hiện thấy chất chuyển hóa nào ở người.
- **Thải trừ:** Độ thanh thải của metformin ở thận > 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 thải khoảng 6,5 giờ. Khi chức năng thận suy giảm, độ thanh thải của thận giảm tỷ lệ với creatinin và do đó, thời gian bán thải kéo dài, dẫn đến tăng nồng độ metformin trong huyết tương.

Glibenclamid

- **Hấp thu:** Glibenclamid rất dễ hấp thu (> 95%) sau khi uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong khoảng 4 giờ.
- **Phân bố:** Glibenclamid liên kết mạnh với albumin huyết tương (99%).
- **Chuyển hóa:** Glibenclamid chuyển hóa hoàn toàn ở gan tạo thành 2 chất chuyển hóa. Suy gan làm giảm sự chuyển hóa glibenclamid và làm chậm sự bài tiết đáng kể.
- **Thải trừ:** Glibenclamid được bài tiết dưới dạng các chất chuyển hóa qua đường mật (60%) và nước tiểu (40%), thải trừ hoàn toàn sau 45 – 72 giờ. Thời gian bán thải 4 – 11 giờ. Các chất chuyển hóa qua đường mật tăng lên trong các trường hợp suy thận tùy thuộc vào mức độ nặng của suy thận (độ thanh thải của thận < 30 ml/phút). Vì vậy, việc đào thải glibenclamid không bị ảnh hưởng bởi suy thận nếu độ thanh thải > 30 ml/phút.

Được động học trên một số đối tượng lâm sàng đặc biệt

Trẻ em: Không có sự khác biệt về được động học của metformin – glibenclamid giữa thanh thiếu niên và người lớn theo cân nặng, giới tính. Chưa có dữ liệu đáng tin cậy về được động học ở trẻ em < 12 tuổi.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 02 vỉ x 15 viên nén bao phim. Vỉ bấm Al/PVC trong.
- Hộp 08 vỉ x 15 viên nén bao phim. Vỉ bấm Al/PVC trong.

BẢO QUẢN

Nơi khô, dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

36 tháng (kể từ ngày sản xuất).

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.



Cơ sở sản xuất

CÔNG TY TNHH HASAN - DERMAPHARM

Đường số 2, KCN Đồng An, Bình Dương, Việt Nam