CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM **THIẾT BỊ Y TẾ HÀ NỘI**	**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM** **Độc Lập - Tự Do - Hạnh Phúc**
Số: 1193 /CV/HPC *V/v: Phúc đáp công văn số 880/TTMS-NVĐT*	*Hà Nội, ngày 04 tháng 06 năm 2024*

Kính gửi: TRUNG TÂM MUA SẮM TẬP TRUNG THUỐC QUỐC GIA

Công ty Cổ Phần Dược Phẩm Thiết Bị Y tế Hà Nội xin gửi lời chào trân trọng tới Quý Trung tâm.

Công ty Cổ phần Dược phẩm Thiết bị y tế Hà Nội đã trúng thầu sản phẩm **Panfor SR-500** theo quyết định số 58/QĐ-TTMS ngày 03/8/2022 của Giám đốc Trung tâm Mua sắm tập trung thuốc Quốc gia về việc phê duyệt kết quả lựa chọn nhà thầu Gói thầu số 02: Cung cấp thuốc cho các tỉnh miền Trung và khu vực Tây Nguyên giai đoạn 2022-2023 (mã hiệu: ĐTTT.02.2021) và Quyết định số 59/QĐ-TTMS ngày 03/8/2022 của Giám đốc Trung tâm Mua sắm tập trung thuốc Quốc gia về việc phê duyệt kết quả lựa chọn nhà thầu Gói thầu số 03: Cung cấp thuốc cho các tỉnh Miền Nam giai đoạn 2022-2023 (mã hiệu: ĐTTT.03.2021).

Căn cứ công văn số 705/HPC-CV ngày 25/04/2024 của Công ty Cổ phần Dược phẩm Thiết bị y tế Hà Nội đã gửi tới Quý Trung tâm về việc thay đổi cách ghi địa chỉ cơ sở sản xuất và thay đổi mẫu nhãn, hướng dẫn sử dụng của thuốc Panfor SR-500;

Phúc đáp công văn số 880/TTMS-NVĐT ngày 30/5/2024 của Trung tâm Mua sắm tập trung thuốc Quốc gia về việc bổ sung làm rõ liên quan đến thay đổi thông tin thuốc trúng thầu Panfor SR-500 thuộc danh mục đấu thầu tập trung cấp Quốc gia, Chúng tôi xin đính kèm công văn giải trình của nhà đăng ký ngày 03/06/2024.

Kính mong Quý Trung tâm xem xét để chúng tôi cung ứng hàng, đáp ứng nhu cầu điều trị của các cở sở y tế.

Xin trân trọng cảm ơn!

Nơi nhận:
- Như trên
- Lưu VT

ĐẠI DIỆN CÔNG TY
TỔNG GIÁM ĐỐC

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM THIẾT BỊ Y TẾ HÀ NỘI

ĐINH VĂN ĐÔNG

MEGA LIFESCIENCES PUBLIC COMPANY LIMITED	**CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM** **Độc lập – Tự do – Hạnh phúc**
V/v: Cập nhật thông tin tờ HDSD thuốc Panfor SR-500	Tp. HCM, ngày 03 tháng 06 năm 2024

Kính gửi: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM THIẾT BỊ Y TẾ HÀ NỘI

Công ty chúng tôi, **Mega Lifesciences Public Company Limited**, địa chỉ: 384 Soi 6, Bangpoo Industrial Estate, Pattana 3 Road, Moo 4, Phraeksa, Mueang, Samutprakarn 10280, Thái Lan) là cơ sở đăng ký thuốc PANFOR SR-500 (SĐK: VN-20018-16).

Chúng tôi xin gửi thông tin **bổ sung, làm rõ về hướng dẫn sử dụng của thuốc PANFOR SR-500** như sau:

- Căn cứ quy định tại điểm b khoản 3 điều 38 văn bản hợp nhất số 01/VBHN-BYT, ngày 08/01/2024, Thông tư quy định ghi nhãn thuốc, nguyên liệu làm thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng thuốc *" b) Trong thời hạn 12 tháng kể từ ngày Cục Quản lý Dược công bố và đăng tải tờ hướng dẫn sử dụng của thuốc biệt dược gốc trên trang thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược theo quy định tại khoản 1, khoản 2 Điều này, cơ sở đăng ký thuốc, cơ sở sản xuất thuốc generic có trách nhiệm tự rà soát và cập nhật nội dung nhãn, hướng dẫn sử dụng phù hợp với tờ hướng dẫn sử dụng của thuốc biệt dược gốc đối với các thông tin quy định tại khoản 2 Điều này, mà không cần thông báo về Bộ Y tế, trừ trường hợp có yêu cầu khác của Bộ Y tế.".*

Theo đó chúng tôi đã cập nhật hướng dẫn sử dụng của thuốc **PANFOR SR-500** theo hướng dẫn sử dụng của thuốc Biệt Dược Gốc Glucophage XR 500 và được Cục Quản lý Dược phê duyệt về việc thay đổi mẫu nhãn và tờ hướng dẫn sử dụng của thuốc **PANFOR SR-500** tại công văn số 8639/QLD-ĐK ngày 08/08/2023.

Chỉ định của thuốc sau khi được duyệt thay đổi đảm bảo đúng nội dung chỉ định của theo tờ hướng dẫn sử dụng của thuốc Biệt Dược Gốc đang lưu hành tại Việt Nam.

- Căn cứ điểm a Khoản 2 Điều 3, thông tư số 20/2022/TT-BYT, ngày 31/12/2022, thông tư ban hành danh mục và tỷ lệ, điều kiện thanh toán đối với thuốc hoá dược, sinh phẩm, thuốc phóng xạ và chất đánh dấu thuộc phạm vi được hưởng của người tham gia bảo hiểm y tế: "*Điều 3. Nguyên tắc chung về thanh toán chi phí thuốc đối với người bệnh tham gia bảo hiểm y tế. ...2. Quỹ bảo hiểm y tế thanh toán trong trường hợp chỉ định thuốc phù hợp với chỉ định của một trong các tài liệu sau: a) Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo hồ sơ đăng ký thuốc đã được Bộ Y tế cấp phép;...*"

Theo đó tờ hướng dẫn sử dụng thuốc (có thay đổi) đã được duyệt bởi Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế là hoàn toàn phù hợp với nguyên tắc chung về thanh toán chi phí thuốc đối với người bệnh tham gia bảo hiểm y tế.

Kính mong Quý Công ty hỗ trợ thông báo, giải trình các thay đổi này đến các đơn vị liên quan.

Trân trọng,

Đính kèm:

- *Bảng so sánh tờ HDSD trước và sau thay đổi (đã nộp Cục QLD)*
- *Tờ HDSD Biệt Dược Gốc (đã nộp Cục QLD)*
- Công văn số 8639/QLD-ĐK

MEGA LIFESCIENCES Public Company Limited
Trưởng đại diện

MEGA LIFESCIENCES PUBLIC COMPANY LIMITED (THAILAND)
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Phạm Thị Thanh Hiền

MEGA LIFESCIENCES PUBLIC COMPANY LIMITED
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

BẢNG SO SÁNH NỘI DUNG ĐÃ DUYỆT VÀ DỰ ĐỊNH THAY ĐỔI
(TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG)

Tên sản phẩm:

PANFOR SR-500 (Số đăng ký: VN-20018-16)

Thay đổi/bổ sung – bôi đậm

Loại bỏ - ~~gạch ngang~~

MEGA LIFESCIENCES PUBLIC COMPANY LIMITED
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Tờ hướng dẫn sử dụng đã được duyệt	Tờ hướng dẫn sử dụng Dự kiến cập nhật
Thành phần **Mô tả** **Dược lực học** **Dược động học** **Chỉ định** **Liều dùng và cách dùng** **Chống chỉ định** **Thận trọng** **Tương tác thuốc** **Phụ nữ mang thai và cho con bú** **Ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc** **Tác dụng phụ** **Quá liều và điều trị** **Bảo quản** **Hạn dùng** **Tiêu chuẩn** **Trình bày** **Các dấu hiệu lưu ý** **Sản xuất bởi**	Thay đổi tên và thứ tự trình bày các đề mục: **Thành phần** **Dạng bào chế** **Chỉ định** **Cách dùng, liều dùng** **Chống chỉ định** **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc** **Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú** **Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc** **Tương tác, tương kỵ của thuốc** **Tác dụng không mong muốn** **Quá liều và cách xử trí** **Đặc tính dược lực học** **Đặc tính dược động học** **Quy cách đóng gói** **Bảo quản** **Hạn dùng** **Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc** **Cơ sở sản xuất**

Tờ hướng dẫn sử dụng đã được duyệt	Tờ hướng dẫn sử dụng dự kiến thay đổi
~~*Rx – Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sỹ*~~ PANFOR SR *Viên nén phóng thích chậm* *Metformin hydroclorid*	Rx PANFOR SR-500 **Viên nén phóng thích chậm** **Metformin hydroclorid** ***Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.*** ***Để xa tầm tay trẻ em.*** ***Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.***
THÀNH PHẦN: *Mỗi viên nén phóng thích chậm chứa:* ~~**Panfor SR-500**~~ Metformin hydrochlorid 500 mg ~~**Panfor SR-750**~~ ~~Metformin hydrochlorid 750 mg~~ ~~**Panfor SR-1000**~~ ~~Metformin hydrochlorid 1000 mg~~ *Tá dược:* Hypromellose (K 100M), carboxymethylcellulose sodium (KDA 8 M 30), methacrylic acid copolymer dispersion Drug L 30 D, macrogol (PEG 6000), povidone K 90, magnesium stearate.	**THÀNH PHẦN** **Thành phần dược chất:** *Mỗi viên nén phóng thích chậm chứa:* Metformin hydrochlorid 500 mg **Thành phần tá dược:** Hypromellose (K 100M), carboxymethylcellulose sodium (KDA 8 M 30), methacrylic acid copolymer dispersion Drug L 30 D, macrogol (PEG 6000), povidone K 90, magnesium stearate.
~~**MÔ TẢ**~~ ~~**Panfor SR-500:** Viên nén hình thuôn dài, màu trắng đến trắng ngà, hai mặt bằng.~~ ~~**Panfor SR-750:** Viên nén hình thuôn dài, màu trắng đến trắng ngà, hai mặt khum.~~ ~~**Panfor SR-1000:** Viên hình bầu dục, màu trắng đến trắng ngà, một mặt có khắc vạch, hai mặt bằng.~~	**DẠNG BÀO CHẾ** Viên nén phóng thích chậm.
CHỈ ĐỊNH ~~Panfor SR được chỉ định như là thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn và tập thể dục nhằm kiểm soát đường huyết ở người lớn bị đái tháo đường týp 2.~~	**CHỈ ĐỊNH** • Làm giảm nguy cơ hoặc trì hoãn sự khởi phát đái tháo đường týp 2 ở bệnh nhân là người lớn quá cân bị tiền đái tháo đường (rối loạn dung nạp

~~Có thể sử dụng Panfor SR riêng rẽ hoặc phối hợp với các thuốc trị đái tháo đường dạng uống khác hoặc với insulin.~~	glucose (IGT) và/hoặc giảm dung nạp đường huyết đói (IFG), và/hoặc tăng HbA1c*) và có thêm các yếu tố nguy cơ**, ở người có áp dụng việc thay đổi lối sống tích cực trong vòng 3 đến 6 tháng nhưng vẫn không đạt được hiệu quả kiểm soát đường huyết thích hợp. Nên tiếp tục điều chỉnh lối sống khi bắt đầu dùng metformin, trừ khi bệnh nhân không thể thực hiện vì lý do y khoa. * Giảm dung nạp đường huyết đói 100-125 mg/dl và/hoặc rối loạn dung nạp glucose 140-199 mg/dl và/hoặc HbA1c 5,7-6,4%); ** Các yếu tố nguy cơ đã biết bao gồm béo phì, tuổi, cao huyết áp, bệnh tim mạch, tiền sử gia đình có đái tháo đường, rối loạn lipid máu, đái tháo đường thai kỳ, và hội chứng quá kích buồng trứng (PCOS). • Điều trị đái tháo đường týp 2 ở người lớn, đặc biệt ở bệnh nhân quá cân, khi chế độ ăn kiêng và tập thể dục đơn thuần không hiệu quả trong kiểm soát đường huyết. Panfor SR có thể được dùng như đơn trị liệu hoặc phối hợp với các thuốc trị đái tháo đường đường uống khác hoặc với insulin.
~~LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG~~ ~~Liều dùng của Panfor SR nên được xác định cho từng bệnh nhân, tùy thuộc vào mức độ dung nạp và tác dụng của thuốc trên từng bệnh nhân. Không nên vượt quá liều khuyến cáo tối đa 2000mg/ngày.~~ ~~Nên khởi đầu với liều thấp rồi sau đó nâng lên từ từ nhằm giảm tác dụng phụ trên đường tiêu hóa và xác định liều tối thiểu cần thiết để kiểm soát hữu hiệu lượng đường trong máu cho từng bệnh nhân.~~ ~~Khi mới bắt đầu điều trị và trong quá trình xác định liều thích hợp nên xét nghiệm đường huyết lúc đói nhằm đánh giá mức độ đáp ứng điều trị và xác định liều tác dụng hữu hiệu tối thiểu cho bệnh nhân. Sau đó nên xét nghiệm hemoglobin glycosylate định kỳ mỗi 3 tháng. Mục đích của việc điều trị là làm giảm đường huyết lúc đói đồng thời giảm giá trị hemoglobin glycosylate về mức bình thường hoặc gần bình thường khi sử dụng liều hữu hiệu tối thiểu.~~ ~~Có thể điều trị ngắn hạn với thuốc trong giai đoạn kiểm soát đường huyết kém ở những bệnh nhân thường xuyên kiểm soát tốt đường huyết bằng chế độ ăn kiêng.~~	**CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG** **Người lớn có chức năng thận bình thường (độ lọc cầu thận ước lượng (eGFR) ≥ 90 mL/phút/1,73 m^2)** *Làm giảm nguy cơ hoặc trì hoãn sự khởi phát đái tháo đường týp 2* • Metformin chỉ nên được xem xét khi việc điều chỉnh lối sống tích cực trong 3 đến 6 tháng không mang lại kết quả kiểm soát đường huyết thích hợp. • Việc điều trị nên bắt đầu với một viên Panfor SR-500 một lần mỗi ngày cùng với bữa ăn tối. • Sau 10 đến 15 ngày, liều dùng nên được điều chỉnh dựa trên cơ sở các xét nghiệm đo đường huyết (các giá trị của thử nghiệm dung nạp glucose đường uống (OGTT) và/hoặc glucose huyết lúc đói (FPG) và/hoặc HbA1c phải nằm trong giới hạn bình thường). Sự tăng liều chậm có thể cải thiện khả năng dung nạp ở đường tiêu hóa. Liều tối đa được khuyến cáo là 4 viên (2000 mg) một lần mỗi ngày **cùng với bữa ăn tối.**

~~Liều khởi đầu thông thường Panfor SR là 500mg/lần/ngày trong bữa ăn tối. Mức độ tăng liều chỉ nên ở trong khoảng thêm 500mg mỗi tuần và tối đa lên đến 2000mg/lần/ngày. Nếu không đạt được mức kiểm soát đường huyết với liều 2000mg/lần/ngày nên thử với liều 1000mg x 2 lần/ngày.~~ ~~Liều khởi đầu của Panfor SR ở những bệnh nhân chuyển từ dạng viên metformin phóng thích tức thời sang phóng thích chậm là tương đương với nhau. Bệnh nhân đã điều trị với liều 2000 mg metformin mỗi ngày thì không cần thiết chuyển sang dạng phóng thích chậm.~~ ~~Nếu dự định chuyển từ một thuốc trị đái tháo đường khác sang, cần ngưng dùng thuốc này và sử dụng Panfor SR với liều như hướng dẫn ở trên.~~ ~~*Phối hợp với insulin:* Có thể phối hợp metformin và insulin để đạt kiểm soát đường huyết tốt hơn. Liều khởi đầu của Panfor SR là 500mg/lần/ngày, còn liều của insulin được điều chỉnh tùy theo đường huyết.~~ ~~*Trẻ em:* Không khuyến cáo sử dụng Panfor SR ở trẻ em dưới 17 tuổi.~~ ~~*Người cao tuổi:* Liều metformin cần được điều chỉnh dựa vào chức năng thận vì có thể có suy giảm chức năng thận ở người già. Cần đánh giá thường xuyên chức năng thận.~~ ~~Nuốt nguyên viên thuốc, không được nhai.~~ ~~Nên uống thuốc sau khi ăn.~~	• Khuyến cáo kiểm tra thường xuyên tình trạng đường huyết (mỗi 3-6 tháng) (giá trị OGTT và/hoặc FPG và/hoặc HbA1c) cũng như các yếu tố nguy cơ để đánh giá việc điều trị có nên tiếp tục, thay đổi hoặc ngưng. • Cần quyết định đánh giá lại điều trị nếu sau đó bệnh nhân áp dụng các biện pháp cải thiện chế độ ăn và/hoặc vận động, hoặc nếu có sự thay đổi điều kiện y tế có thể cho phép việc can thiệp lối sống được tăng cường. *Đơn trị liệu trong đái tháo đường týp 2 và kết hợp với các thuốc trị đái tháo đường dạng uống khác* • Liều khởi đầu thông thường là một viên mỗi ngày. • Sau 10 đến 15 ngày, liều dùng nên được điều chỉnh dựa trên cơ sở các xét nghiệm đo đường huyết. Sự tăng liều chậm có thể cải thiện khả năng dung nạp ở đường tiêu hóa. Liều tối đa được khuyến cáo là 4 viên mỗi ngày. • Nên tăng liều từ từ 500 mg mỗi 10-15 ngày đến tối đa 2000 mg một lần mỗi ngày vào bữa ăn tối. Nếu không đạt được sự kiểm soát đường huyết với Panfor SR 2000 mg một lần mỗi ngày, có thể xem xét Panfor SR-1000 hai lần mỗi ngày, với cả hai liều dùng trong bữa ăn. Nếu vẫn chưa đạt được sự kiểm soát đường huyết, bệnh nhân có thể chuyển sang dùng dạng metformin thông thường với liều tối đa 3000 mg mỗi ngày. • Nếu bệnh nhân đã được điều trị với metformin, liều khởi đầu Panfor SR nên tương đương với liều dùng hàng ngày của viên metformin phóng thích tức thì. Những bệnh nhân được điều trị với metformin với liều trên 2000 mg/ngày, không khuyến cáo chuyển sang dùng Panfor SR. • Nếu dự định chuyển từ một thuốc trị đái tháo đường dạng uống khác: ngưng sử dụng thuốc đó và khởi đầu Panfor SR với liều chỉ định như trên. *Kết hợp với insulin* Metformin và insulin có thể được dùng trong trị liệu phối hợp để đạt được kiểm soát đường huyết tốt hơn. Liều khởi đầu thông thường của Panfor SR là một viên một lần mỗi ngày, trong khi liều lượng insulin được điều chỉnh trên cơ sở các xét nghiệm đo đường huyết. **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 ~~Bệnh nhân suy gan hay suy thận, nghiện rượu, tiểu đường không lệ thuộc insulin biến chứng nhiễm ceton và acid nặng, tiểu đường hôn mê và tiền hôn mê, bệnh nhân sau phẫu thuật, sau chấn thương nặng hay trong thời gian bị nhiễm trùng, bệnh tắt nghẽn phổi mãn tính, bệnh mạch vành, suy tim, bệnh mạch ngoại biên, phụ nữ có thai và cho con bú, giảm glucose huyết, mẫn cảm với metformin hoặc các thành phần của thuốc.~~	Có thể xem xét giảm liều tùy theo sự suy giảm chức năng thận trên bệnh nhân có eGFR trong khoảng 60-89 mL/phút/1,73 m^2. Metformin có thể sử dụng trên bệnh nhân suy thận có eGFR trong khoảng 30-59 mL/phút/1,73 m^2 chỉ trong trường hợp không có các điều kiện khác có thể làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic và theo sự chỉnh liều như sau: Liều khởi đầu là 500 mg metformin hydrochlorid ngày 1 lần. Liều tối đa là 1000 mg mỗi ngày. Chống chỉ định metformin trên bệnh nhân có eGFR dưới 30 mL/phút/1,73 m^2. **Người lớn tuổi** Do khả năng suy giảm chức năng thận ở người cao tuổi, liều dùng metformin nên được điều chỉnh dựa trên chức năng thận. Cần đánh giá chức năng thận thường xuyên (*xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).* Lợi ích của việc làm giảm nguy cơ hoặc trì hoãn sự khởi phát đái tháo đường týp 2 chưa được thiết lập ở bệnh nhân trên 75 tuổi (*xem mục Đặc tính dược lực học)* và do đó không khuyến cáo khởi đầu metformin ở những bệnh nhân này (*xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).* **Bệnh nhi** Do thiếu dữ liệu, Panfor SR không nên sử dụng cho trẻ em. **CHỐNG CHỈ ĐỊNH** • Mẫn cảm với metformin hoặc bất cứ tá dược nào. • Bất kỳ thể nào của nhiễm toan chuyển hóa cấp hoặc mạn tính (như nhiễm acid lactic, nhiễm toan thể ceton do đái tháo đường) • Tiền hôn mê đái tháo đường • Suy thận nặng (độ lọc cầu thận ước lượng (eGFR) < 30 mL/phút/1,73m^2) (*xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).* • Các trường hợp cấp tính có khả năng làm biến đổi chức năng thận như: - Mất nước - Nhiễm trùng nặng - Sốc • Bệnh có thể gây nên tình trạng thiếu oxy mô (đặc biệt bệnh cấp tính, hoặc tình trạng nặng thêm của bệnh mạn tính) như: - Suy tim mất bù

THẬN TRỌNG

~~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 thông tin về nguy cơ nhiễm acid lactic và các hoàn cảnh để dẫn đến tình trạng này.~~

~~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.~~

~~Metformin được bài tiết chủ yếu qua thận, nguy cơ tích lũy và nhiễm acid lactic tăng lên theo mức độ suy giảm chức năng thận.~~

~~Metformin không phù hợp để điều trị cho người cao tuổi, thường có suy giảm chức năng thận, do đó phải kiểm tra creatinin huyết thanh trước khi bắt đầu điều trị.~~

~~Phải ngừng điều trị với metformin 2-3 ngày trước khi chiếu chụp X-quang có sử dụng các chất cản quang có chứa iod, và trong 2 ngày sau khi chiếu chụp. Chỉ dùng trở lại metformin sau khi đánh giá lại chức năng thận thấy bình thường.~~

~~Có thông báo là việc dùng các thuốc uống điều trị đái tháo đường làm tăng tỉ 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.~~

~~Sử dụng đồng thời các thuốc có tác động đến chức năng thận (tác động đến bài tiết ở ống thận) có thể ảnh hưởng đến sự phân bố metformin.~~

~~Phải ngừng dùng metformin khi tiến hành các phẫu thuật. Không dùng metformin cho người bệnh suy giảm chức năng gan.~~

~~Phải ngừng metformin 48 giờ trước mọi can thiệp ngoại khoa cần gây mê toàn thân hoặc gây mê tủy sống hoặc quanh màng cứng. Chỉ dùng lại metformin 48 giờ sau can thiệp hoặc ăn trở lại bằng đường miệng và sau khi chắc chắn chức năng thận đã trở lại bình thường.~~

~~Thuốc có thể gây thiếu hụt vitamin B12 và gây thiếu máu hồng cầu khổng lồ.~~

- Suy hô hấp
- Nhồi máu cơ tim gần đây
- Sốc

- Suy gan, nhiễm độc rượu cấp tính, nghiện rượu.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Nhiễm 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 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 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 topiramat), 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 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 Cách dùng, liều dùng, Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Tương tác thuốc)*.

Nếu nghi ngờ nhiễm acid 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 nhiễm acid lactic hoặc nghi ngờ có khả năng cao bị nhiễm acid lactic, khuyến cáo nhanh chóng lọc máu để điều chỉnh tình trạng nhiễm acid và loại bỏ phần metformin đã bị tích lũy (metformin hydroclorid có thể thẩm tách được với độ thanh thải đến 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 nhiễm acid lactic và nếu những triệu chứng này xảy ra, cần ngừng thuốc và báo cáo những triệu chứng này cho bác sỹ. Đối với mỗi yếu tố làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic liên quan đến metformin, những khuyến cáo nhằm giúp giảm thiểu nguy cơ và xử trí tình trạng nhiễm acid lactic liên quan đến metformin, cụ thể như sau: *Suy thận:* Những ca nhiễm acid 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 acid 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 Cách dùng, liều 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 m^2 *[xem mục Chống chỉ định].* - Metformin có thể sử dụng trên bệnh nhân suy thận có eGFR trong khoảng 30-59 mL/phút/1,73m^2 chỉ trong trường hợp không có các điều kiện khác có thể làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic và theo sự chỉnh liều như sau: Liều khởi đầu là 500 mg metformin hydrochlorid ngày 1 lần. Liều tối đa là 1000 mg mỗi ngày. - 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 acid lactic liên quan đến metformin: những thuốc làm 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 thuốc]*. Vì vậy, cân nhắc theo dõi bệnh nhân thường xuyên hơn. *Bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên:* Nguy cơ nhiễm acid lactic liên quan đến metformin tăng lên theo tuổi của bệnh nhân bởi bệnh nhân lớn tuổi có khả

	năng bị suy gan, suy thận, suy tim cao 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 có chứa iod 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 nhiễm acid 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 m^2, 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 acid 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 nhiễm acid lactic và cũng có thể gây nitơ 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 acid 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 nhiễm acid 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 dễ có nguy cơ giảm oxy và suy thận. Ở bệnh nhân suy tim mạn ổn định, metformin có thể được sử dụng nếu theo dõi đều đặn chức năng tim và thận.

	Chống chỉ định metformin ở bệnh nhân suy tim cấp và không ổn định (*xem Chống chỉ định*). ***Người lớn tuổi*** Do giới hạn về dữ liệu an toàn điều trị trong giảm nguy cơ hoặc trì hoãn đái tháo đường týp 2 ở bệnh nhân trên 75 tuổi, không khuyến cáo khởi đầu metformin ở những bệnh nhân này. ***Những lưu ý khác*** Tất cả bệnh nhân nên tiếp tục chế độ ăn uống của họ, với sự phân bổ đều đặn lượng carbohydrat ăn vào trong ngày. Những bệnh nhân quá cân nên tiếp tục chế độ ăn hạn chế năng lượng. Nên thực hiện thường xuyên các xét nghiệm thông thường để theo dõi đái tháo đường. Dùng metformin đơn trị liệu không gây hạ đường huyết, mặc dù vậy nên thận trọng khi sử dụng phối hợp metformin với insulin hoặc các thuốc chống đái tháo đường dạng uống khác (như các sulfonylurea hoặc các meglitinid). Vỏ viên thuốc có thể xuất hiện trong phân. Nên thông báo cho bệnh nhân biết đó là bình thường.
PHỤ NỮ ~~MANG~~ THAI VÀ CHO CON BÚ ***Thời kỳ mang thai*** ~~Metformin chống chỉ định với người mang thai. Trong thời kỳ mang thai bao giờ cũng phải điều trị đái tháo đường bằng insulin.~~ ***Thời kỳ cho con bú*** ~~Không sử dụng cho phụ nữ cho con bú.~~	**SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ** ***Thời kỳ mang thai*** Khi bệnh nhân có kế hoạch mang thai và trong suốt thời kỳ mang thai, khuyến cáo không điều trị rối loạn kiểm soát đường huyết hoặc đái tháo đường với metformin mà sử dụng insulin để duy trì mức đường huyết càng gần với mức bình thường càng tốt, để giảm thiểu nguy cơ bất thường dị tật thai nhi. ***Thời kỳ cho con bú*** Metformin được bài tiết trong sữa mẹ. Không quan sát thấy tác dụng có hại nào ở trẻ sơ sinh/trẻ nhũ nhi bú sữa mẹ. Tuy nhiên, vì dữ liệu hạn chế, không khuyến khích cho con bú trong khi điều trị với metformin. Cân nhắc giữa lợi ích của việc cho con bú và nguy cơ tìm ẩn của những tác dụng có hại trên trẻ nhỏ mà cần quyết định có nên ngừng cho con bú hay không.
ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC ~~ĐẾN~~ KHẢ NĂNG LÁI XE ~~VÀ~~ VẬN HÀNH MÁY MÓC	**ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC**

~~Metformin không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Khi phối hợp metformin với thuốc khác để điều trị đái tháo đường, tình trạng hạ glucose máu có thể xảy ra, cần thận trọng khi vận hành máy móc hoặc lái tàu xe.~~

Đơn trị liệu metformin không gây hạ đường huyết và vì thế không tác động đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.
Tuy nhiên, bệnh nhân nên được cảnh báo về nguy cơ hạ đường huyết khi sử dụng metformin cùng với các thuốc hạ đường huyết khác (như các sulfonylurea, insulin hoặc các meglitinid).

TƯƠNG TÁC THUỐC

~~- Furosemid làm tăng nồng độ tối đa của 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.~~
~~- Metformin có khả năng tương tác với những thuốc cationic (amilorid, digoxin, morphin, procainamid, quinidin, quinin, ranitidin, triamteren, trimethoprim và vancomycin) do cạnh tranh với nhau qua hệ thống chung ở ống thận.~~
~~- Rượu: Không uống rượu khi dùng metformin vì làm tăng nguy cơ nhiễm toan acid lactic.~~
~~- Acarbose và các chất gôm có thể làm giảm hấp thu metformin hydrochlorid.~~
~~- Cimetidin: Tránh phối hợp metformin với cimetindin do nồng độ đỉnh của metformin trong huyết tương và trong máu toàn phần tăng.~~
~~- Nifedipin: Sử dụng cùng lúc metformin và nifedipin ở người khỏe mạnh làm tăng hấp thu và tăng bài tiết metformin qua nước tiểu.~~
~~- Các thuốc gây tăng đường huyết như thiazid, corticosteroid có thể dẫn đến mất kiểm soát đường huyết.~~

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Không khuyến cáo dùng đồng thời

Rượu

Ngộ độc rượu làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic, đặc biệt khi đói, thiếu dinh dưỡng hoặc suy gan.

Các chất cản quang chứa iod

Phải ngưng metformin trước hoặc tại thời điểm thực hiện chẩn đoán hình ảnh và không sử dụng lại ít nhất 48 giờ sau đó, sau khi chắc chắn chức năng thận đã trở lại bình thường.

Các phối hợp cần thận trọng

Một vài thuốc làm giảm chức năng thận có thể làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic, ví dụ NSAIDs, thuốc ức chế COX II chọn lọc, thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và thuốc lợi tiểu, đặc biệt lợi tiểu quai. Khi dùng các thuốc như vậy phối hợp với metformin, cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận.

Các thuốc gây tăng đường huyết nội sinh (như glucocorticoid (toàn thân và tại chỗ) và các chất kích thích giao cảm)

Nên theo dõi đường huyết thường xuyên hơn, đặc biệt khi bắt đầu điều trị. Nếu cần thiết, điều chỉnh liều metformin trong quá trình điều trị với các thuốc tương ứng và cho tới khi ngừng sử dụng.

Chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT)

Metformin là cơ chất của cả hai chất vận chuyển OCT1 và OCT2.
Dùng đồng thời metformin với
- Chất ức chế OCT1 (như verapamil) có thể làm giảm hiệu quả của metformin.
- Chất cảm ứng OCT1 (như rifampicin) có thể làm tăng hấp thu ở đường tiêu hóa và tăng hiệu quả của metformin.

	- Chất ức chế OCT2 (như cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) có thể làm giảm thải trừ qua thận của metformin và kéo theo làm tăng nồng độ metformin trong huyết tương - Chất ức chế cả hai OCT1 và OCT2 (như crizotinib, olaparib) có thể làm thay đổi hiệu quả và sự thải trừ qua thận của metformin. Do đó cần thận trọng khi dùng chung các thuốc này với metformin, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận, bởi vì có thể làm tăng nồng độ metformin trong huyết tương. Nếu cần thiết, liều metformin có thể được xem xét điều chỉnh bởi vì các chất ức chế/cảm ứng OCT có thể làm thay đổi hiệu quả của metformin. **Tương kỵ của thuốc** Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.
TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, mất cảm giác thèm ăn. Các tác dụng không mong muốn của thuốc được liệt kê dưới đây theo theo phân loại hệ thống cơ quan của cơ thể và tần suất gặp. Tần suất được xác định như sau: rất thường gặp (> 1/10), thường gặp (≥1/100 và <1/10), ít gặp (≥1/1000 và <1/100), hiếm gặp (≥ 1/10000 và < 1/1000) và rất hiếm gặp (<1/10000). *Trao đổi chất và dinh dưỡng:* Rất hiếm gặp: - Nhiễm acid lactic - Giảm hấp thu vitamin B12 kéo theo giảm nồng độ huyết thanh khi điều trị metformin kéo dài. Cần xem xét như một bệnh lý nếu bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu hồng cầu khổng lồ. *Hệ thần kinh:* Thường gặp: Rối loạn vị giác. *Hệ tiêu hóa:* Rất thường gặp: Rối loạn tiêu hóa như buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, giảm cảm giác thèm ăn. *Gan mật:*	**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN** Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, mất cảm giác thèm ăn. Các tác dụng không mong muốn của thuốc được liệt kê dưới đây theo theo phân loại hệ thống cơ quan của cơ thể và tần suất gặp. Tần suất được xác định như sau: rất thường gặp (> 1/10), thường gặp (≥1/100 và <1/10), ít gặp (≥1/1000 và <1/100), hiếm gặp (≥ 1/10000 và < 1/1000) và rất hiếm gặp (<1/10000). *Trao đổi chất và dinh dưỡng:* Rất hiếm gặp: - Nhiễm acid lactic - Giảm hấp thu vitamin B12 kéo theo giảm nồng độ huyết thanh khi điều trị metformin kéo dài. Cần xem xét như một bệnh lý nếu bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu hồng cầu khổng lồ. *Hệ thần kinh:* Thường gặp: Rối loạn vị giác. *Hệ tiêu hóa:* Rất thường gặp: Rối loạn tiêu hóa như buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, giảm cảm giác thèm ăn. *Gan mật:*

Rất hiếm: Các báo cáo riêng biệt về các xét nghiệm chức năng gan bất thường hoặc viêm gan được cải thiện khi ngưng dùng metformin. *Da và các mô dưới da:* *Rất hiếm:* Các phản ứng da như ban đỏ, ngứa, mày đay. ~~***Thông báo ngay cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.***~~	Rất hiếm: Các báo cáo riêng biệt về các xét nghiệm chức năng gan bất thường hoặc viêm gan đòi hỏi phải ngưng dùng metformin. *Da và các mô dưới da:* *Rất hiếm:* Các phản ứng da như ban đỏ, ngứa, mày đay.
QUÁ LIỀU VÀ ~~ĐIỀU TRỊ~~ Metformin không gây hạ đường huyết với liều lên đến 85g, mặc dù sẽ bị nhiễm toan acid lactic trong trường hợp này. Sử dụng quá liều hoặc những nguy cơ đi kèm của metformin có thể gây ra nhiễm toan acid lactic. Nhiễm toan 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 lactat và metformin là thẩm tách máu.	**QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ** Metformin không gây hạ đường huyết với liều lên đến 85g, 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 toan 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 lactat và metformin là thẩm tách máu.
DƯỢC LỰC HỌC ~~Metformin hydrochlorid là một tác nhân kháng tăng đường huyết, có tác dụng cải thiện mức độ dung nạp glucose ở những bệnh nhân tiểu đường không lệ thuộc insulin (tiểu đường loại 2), làm giảm nồng độ glucose huyết tương cả sau khi ăn và nồng độ cơ bản. Cơ chế tác động không giống như nhóm sulfonylurea. Metformin hoạt động thông qua3 cơ chế:~~ ~~- Metformin làm giảm sản xuất glucose ở gan bằng cách ức chế tân tạo glucose và ly giải glycogen.~~ ~~- Tăng tiếp nhận glucose ngoại biên ở cơ bằng cách tăng nhạy cảm với insulin.~~ ~~- Làm chậm hấp thu glucose ở ruột.~~ ~~Không giống như nhóm sulfonylurea, metformin không gây ra tình trạng hạ đường huyết ở cả bệnh nhân tiểu đường và không tiểu đường, không gây tăng insulin máu. Khi điều trị với metformin, sự bài tiết insulin vẫn bình thường trong khi lượng insulin lúc đói và insulin huyết tương tương ứng trong ngày có thể giảm.~~	**ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC** *Nhóm dược lý:* Thuốc điều trị đái tháo đường đường uống. *Mã ATC:* A10BA02. 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 ly giải 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 màng (GLUT).
DƯỢC ĐỘNG HỌC ~~***Hấp thu & sinh khả dụng:*** Sau khi dùng bằng đường uống, metformin dạng phóng thích chậm đạt nồng độ đỉnh trong máu sau 7 giờ, trong khoảng từ 4-8 giờ. Sau khi	**ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC** Hấp thu:

~~dùng lặp lại dạng phóng thích chậm, metformin không tích lũy trong huyết tương. Mặc dù thời gian hấp thu của metformin dạng phóng thích chậm tăng gần 50% khi dùng chung với thức ăn nhưng không không ảnh hưởng đến C_{max} và T_{max}.~~

~~***Phân phối:*** Sau khi dùng liều uống 850mg metformin dạng thông thường, thể tích phân phối đạt 654±358 L. Metformin hydrochlorid gần như không gắn kết với protein huyết tương. Ở liều điều trị thông thường, metformin đạt nồng độ ổn định trong huyết tương sau 24-48 giờ với giá trị < 1mg/ml.~~

~~***Chuyển hoá và đào thải:*** Metformin được đào thải gần như nguyên vẹn qua nước tiểu mà không bị chuyển hóa qua gan hay bài tiết qua mật. Độ thanh thải thận cao hơn gần 3,5 lần so với độ thanh thải creatinin, điều này cho thấy bài tiết qua ống là đường đào thải chính của metformin. Sau khi dùng liều uống, khoảng 90% lượng thuốc hấp thu được đào thải qua thận trong vòng 24 giờ đầu tiên, với thời gian bán thải huyết tương khoảng 17,6 giờ.~~

~~***Các trường hợp đặc biệt:***~~

~~***Bệnh nhân tiểu đường loại 2 và giới tính:*** Không có báo cáo nào về sự khác biệt dược động học giữa bệnh nhân tiểu đường loại 2 so với người bình thường cũng như về mặt giới tính.~~

~~***Bệnh nhân suy thận:*** Ở bệnh nhân giảm chức năng thận (dựa trên độ thanh thải creatinin) thời gian bán thải huyết tương và máu kéo dài hơn, độ thanh thải thận giảm tỷ lệ với mức giảm độ thanh thải creatinin. Mức độ kéo dài này có thể dẫn đến tình trạng nhiễm acid lactic.~~

~~***Bệnh nhân suy gan:*** Không có nghiên cứu nào về dược động học của metformin trên đối tượng này.~~

~~***Người già:*** Báo cáo về những nghiên cứu trên bệnh nhân lớn tuổi khỏe mạnh cho thấy độ thanh thải huyết tương tổng cộng giảm, thời gian bán thải kéo dài và C_{max} tăng so với người trẻ. Các số liệu trên cho thấy thay đổi về dược động học của metformin hydrochlorid ở người lớn tuổi chủ yếu là do thay đổi chức năng thận.~~

~~***Trẻ em:*** Không có nghiên cứu nào về dược động học của metformin trên đối tượng này.~~

Sau khi uống một liều viên nén phóng thích chậm, sự hấp thu metformin bị trì hoãn có ý nghĩa so với viên phóng thích tức thì với T_{max} là 7 giờ (T_{max} đối với viên phóng thích tức thời là 2,5 giờ).

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

Sự biến thiên C_{max} và AUC của từng cá thể đối với metformin dạng phóng thích chậm thì tương đương như quan sát được đối với metformin dạng phóng thích tức thì.

Uống metformin dạng phóng thích chậm khi đói, AUC giảm khoảng 30% (C_{max} và T_{max} không ảnh hưởng).

Sự hấp thu metformin từ dạng bào chế phóng thích chậm không bị thay đổi bởi thức ăn. Không có sự tích lũy nào quan sát được sau khi dùng liều lặp lại lên đến 2000mg metformin dạng phóng thích chậm.

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 ngăn phân bố thứ cấp. Thể tích phân bố trung bình từ 63-276L.

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.

Các đối tượng đặc biệt:

Bệnh nhân suy thận: Dữ liệu hạn chế trên bệnh nhân suy thận trung bình và không có ước lượng chắc chắn về nồng độ metformin trong cơ thể ở nhóm này so với chức năng thận bình thường. Do đó, phải điều chỉnh liều phù hợp dựa trên cơ sở cân nhắc hiệu quả lâm sàng/mức độ dung nạp.

~~TRÌNH BÀY~~ ~~Panfor SR-500, Panfor SR-1000:~~ Hộp 5 vỉ, mỗi vỉ đôi 20 viên nén phóng thích chậm. ~~Panfor SR-750: Hộp 10 vỉ, mỗi vỉ đôi 10 viên nén phóng thích chậm.~~ **BẢO QUẢN:** Bảo quản nơi khô mát, dưới 30°C. Tránh ánh sáng và ẩm. **HẠN DÙNG** ~~Panfor SR-500, Panfor SR-1000:~~ 36 tháng tính từ ngày sản xuất. ~~Panfor SR-750: 24 tháng tính từ ngày sản xuất.~~ **TIÊU CHUẨN:** ~~tiêu chuẩn của~~ nhà sản xuất ~~*Không dùng thuốc khi đã quá hạn sử dụng*~~ ~~*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*~~ ~~*Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ.*~~ ~~*Để thuốc xa tầm tay trẻ em.*~~ ~~*Sản xuất bởi:*~~ **INVENTIA HEALTHCARE ~~PVT.~~ LTD.** F1-F1/1, Additional Ambernath M.I.D.C., Ambernath (East), Thane 421506 Maharashtra State, Ấn Độ.	**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI** Hộp 5 vỉ, mỗi vỉ đôi 20 viên nén phóng thích chậm. **BẢO QUẢN** Bảo quản nơi khô mát, dưới 30°C. Tránh ánh sáng và ẩm. **HẠN DÙNG** 36 tháng tính từ ngày sản xuất. **TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC** Nhà sản xuất. **CƠ SỞ SẢN XUẤT** **INVENTIA HEALTHCARE LTD.** F1-F1/1, Additional Ambernath M.I.D.C., Ambernath (East), Thane 421506 Maharashtra State, Ấn Độ.

MEGA LIFESCIENCES PUBLIC COMPANY LIMITED
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

Số: 8639 /QLD-ĐK
V/v thay đổi mẫu nhãn và tờ hướng dẫn sử dụng

CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 08 tháng 8 năm 2023

Kính gửi: Mega Lifesciences Public Company Limited
Địa chỉ: 384 Soi 6, Bangpoo Industrial Estate, Pattana 3 Road, Moo 4, Phraeksa, Mueang, Samutprakarn 10280, Thailand

Tiếp theo Công văn số 1774/QLD-ĐK ngày 14/3/2022 của Cục Quản lý Dược, xét đơn đề nghị và các tài liệu bổ sung có liên quan của Công ty (số tiếp nhận 144/BSTĐNN ngày 06/4/2022) về việc thay đổi mẫu nhãn và tờ hướng dẫn sử dụng đối với thuốc đã được cấp giấy đăng ký lưu hành;

Căn cứ Thông tư số 08/2022/TT-BYT ngày 05/09/2022 của Bộ Y tế quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc; Thông tư số 01/2018/TT-BYT ngày 18/01/2018 của Bộ Y tế quy định ghi nhãn thuốc, nguyên liệu làm thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng thuốc;

Căn cứ Biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/ bổ sung của Công ty;

Căn cứ kết luận của Hội đồng tư vấn cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc Đợt 115 thuốc nước ngoài ngày 22/6/2023, Cục Quản lý dược thông báo như sau:

Đồng ý về việc thay đổi nhãn và tờ hướng dẫn sử dụng đối với thuốc Panfor SR-500, số đăng ký: VN-20018-16, cụ thể như sau:

Mẫu nhãn mới và tờ hướng dẫn sử dụng mới được đóng dấu xác nhận của Cục Quản lý Dược và đính kèm theo công văn này.

Ngoài nội dung được thay đổi trên, tất cả các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Cơ sở đăng ký, cơ sở sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng đối với thuốc lưu hành trên thị trường và có trách nhiệm thông báo sự thay đổi này đến các cơ quan liên quan và khách hàng.

Sau 12 tháng kể từ ngày ký công văn này, thuốc trên không được nhập khẩu với các nội dung cũ đã đề nghị thay đổi.

Cục Quản lý Dược thông báo để Công ty biết và thực hiện đúng các quy định của Việt Nam về lưu hành thuốc./.

Nơi nhận:
- Như trên;
- Cục trưởng (để b/c);
- Lưu: VT, ĐKT (Trg)(01).

KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG

CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

Nguyễn Thành Lâm

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
TD/BS ngày 08 tháng 8 năm 2023
(theo công văn ...8639/QLD-ĐK)

MEGA LIFESCIENCES PUBLIC COMPANY LIMITED THAILAND
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Carton
Country : Vietnam

166 mm

41 mm

57 mm

Provision for Pharmacode

Provision for Pharmacode

Rx Thuốc kê đơn

MEGA We care

Panfor SR-500

Metformin Hydrochloride Sustained Release Tablets 500 mg

5 x 20 tablets

Rx Prescription Drug

MEGA We care

Panfor SR-500

Metformin Hydrochloride Sustained Release Tablets 500 mg

5 x 20 tablets

GTIN xxxxxxxxxxxxx
Batch No xxxxxxxx
Mfg. Date dd/mm/yyyy
Exp. Date dd/mm/yyyy
S/N xxxxxxxxxxxxxx

VN VISA No. : VN-20018-16

MEGA We care

Mfg. Lic. No. KD-638

Manufactured by :
INVENTIA HEALTHCARE LTD.
F1-F1/1, Additional Ambernath M.I.D.C.,
Ambernath (East), Thane 421506, Maharashtra State, India.

Unvarinsh Area
89 x 41 mm

2D Barcode space
This is a specimen
of information
which will get printed online

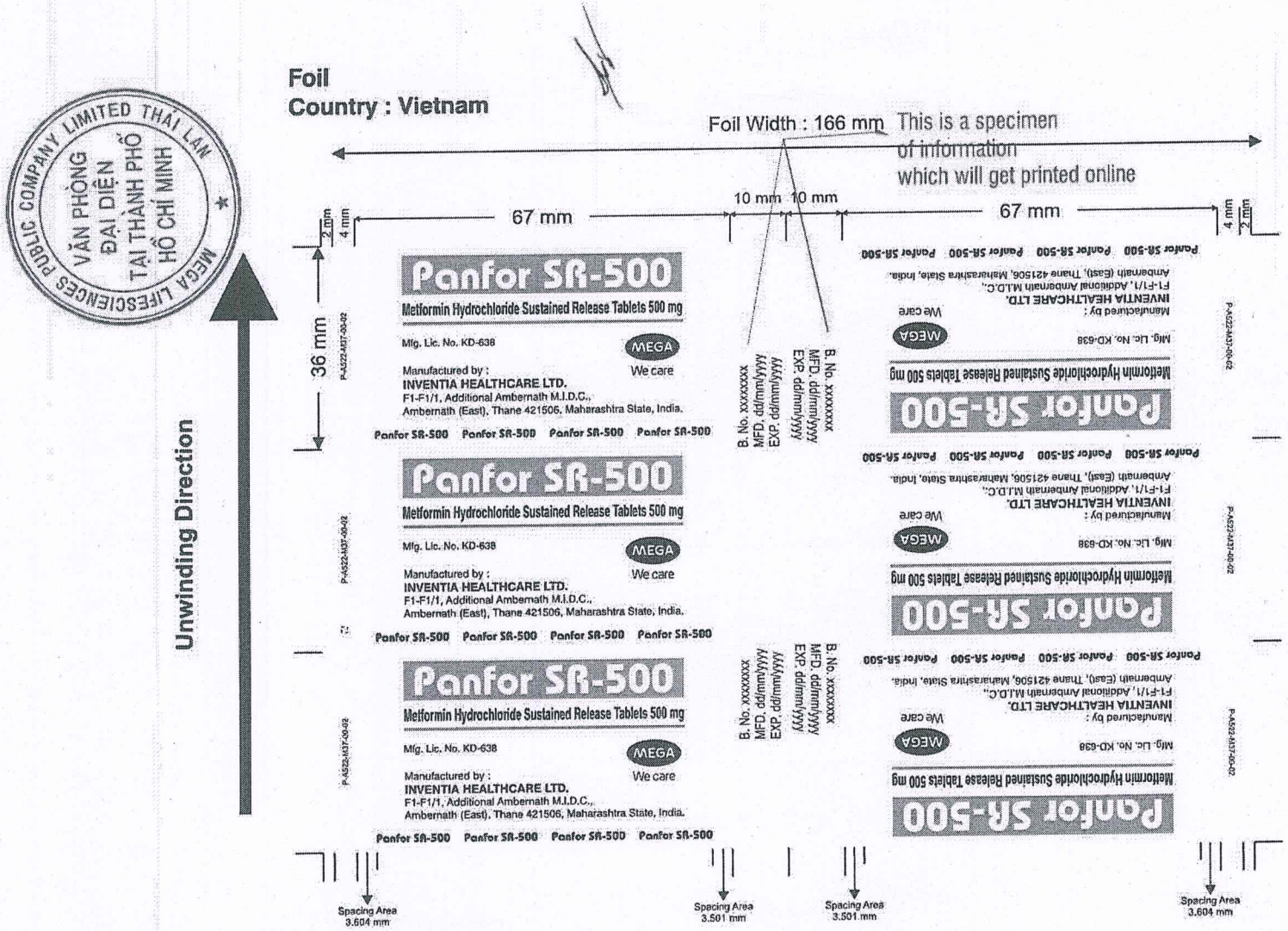
Size : 57 x 41 x 166 mm
Drawing No. : E1-PAA-02738B

Artwork Code No. : C-P801-M37-C9-03
Rev. 01 : Incorporate with Vietnam Lang. Data
Rev. 02 : Incorporate with additional Vietnam Lang. data
Rev. 03 : As per Autocartnator
Rev. 04 : some text change
Rev. 05 : Manufactured by company name address change artwork

Pantone 465 C CYAN MAGENTA YELLOW BLACK

MEGA LIFESCIENCES PUBLIC COMPANY LIMITED THAI LAN
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Foil
Country : Vietnam



Pantone 465 C Black

Artwork Code No. : P-A522-M37-00-02
Rev. 01 : As per Autocartnator
Rev. 02 : Manufactured by compant name and address change artwork

Rx

PANFOR SR-500

Viên nén phóng thích chậm

Metformin hydrochlorid

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN

Thành phần dược chất:

Mỗi viên nén phóng thích chậm chứa:

Metformin hydrochlorid 500 mg

Thành phần tá dược: Hypromellose (K 100M), carboxymethylcellulose sodium (KDA 8 M 30), methacrylic acid copolymer dispersion Drug L 30 D, macrogol (PEG 6000), povidone K 90, magnesium stearate.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén phóng thích chậm.

CHỈ ĐỊNH

- Làm giảm nguy cơ hoặc trì hoãn sự khởi phát đái tháo đường týp 2 ở bệnh nhân là người lớn quá cân bị tiền đái tháo đường (rối loạn dung nạp glucose (IGT) và/hoặc giảm dung nạp đường huyết đói (IFG), và/hoặc tăng HbA1c*) và có thêm các yếu tố nguy cơ**, ở người có áp dụng việc thay đổi lối sống tích cực trong vòng 3 đến 6 tháng nhưng vẫn không đạt được hiệu quả kiểm soát đường huyết thích hợp.

  Nên tiếp tục điều chỉnh lối sống khi bắt đầu dùng metformin, trừ khi bệnh nhân không thể thực hiện vì lý do y khoa.

  * Giảm dung nạp đường huyết đói 100-125 mg/dl và/hoặc rối loạn dung nạp glucose 140-199 mg/dl và/hoặc HbA1c 5,7-6,4%);

  ** Các yếu tố nguy cơ đã biết bao gồm béo phì, tuổi, cao huyết áp, bệnh tim mạch, tiền sử gia đình có đái tháo đường, rối loạn lipid máu, đái tháo đường thai kỳ, và hội chứng quá kích buồng trứng (PCOS).
- Điều trị đái tháo đường týp 2 ở người lớn, đặc biệt ở bệnh nhân quá cân, khi chế độ ăn kiêng và tập thể dục đơn thuần không hiệu quả trong kiểm soát đường huyết. Panfor SR có thể được dùng như đơn trị liệu hoặc phối hợp với các thuốc trị đái tháo đường đường uống khác hoặc với insulin.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Người lớn có chức năng thận bình thường (độ lọc cầu thận ước lượng (eGFR) ≥ 90 mL/phút/1,73 m^2)

Làm giảm nguy cơ hoặc trì hoãn sự khởi phát đái tháo đường týp 2

- Metformin chỉ nên được xem xét khi việc điều chỉnh lối sống tích cực trong 3 đến 6 tháng không mang lại kết quả kiểm soát đường huyết thích hợp.
- Việc điều trị nên bắt đầu với một viên Panfor SR-500 một lần mỗi ngày cùng với bữa ăn tối.
- Sau 10 đến 15 ngày, liều dùng nên được điều chỉnh dựa trên cơ sở các xét nghiệm đo đường huyết (các giá trị của thử nghiệm dung nạp glucose đường uống (OGTT) và/hoặc glucose huyết lúc đói (FPG) và/hoặc HbA1c phải nằm trong giới hạn bình thường). Sự tăng liều chậm có thể cải thiện khả năng dung nạp ở đường tiêu hóa. Liều tối đa được khuyến cáo là 4 viên (2000 mg) một lần mỗi ngày **cùng với bữa ăn tối.**
- Khuyến cáo kiểm tra thường xuyên tình trạng đường huyết (mỗi 3-6 tháng) (giá trị OGTT và/hoặc FPG và/hoặc HbA1c) cũng như các yếu tố nguy cơ để đánh giá việc điều trị có nên tiếp tục, thay đổi hoặc ngưng.
- Cần quyết định đánh giá lại điều trị nếu sau đó bệnh nhân áp dụng các biện pháp cải thiện chế độ ăn và/hoặc vận động, hoặc nếu có sự thay đổi điều kiện y tế có thể cho phép việc can thiệp lối sống được tăng cường.

Đơn trị liệu trong đái tháo đường týp 2 và kết hợp với các thuốc trị đái tháo đường dạng uống khác

- Liều khởi đầu thông thường là một viên mỗi ngày.
- Sau 10 đến 15 ngày, liều dùng nên được điều chỉnh dựa trên cơ sở các xét nghiệm đo đường huyết. Sự tăng liều chậm có thể cải thiện khả năng dung nạp ở đường tiêu hóa. Liều tối đa được khuyến cáo là 4 viên mỗi ngày.
- Nên tăng liều từ từ 500 mg mỗi 10-15 ngày đến tối đa 2000 mg một lần mỗi ngày vào bữa ăn tối. Nếu không đạt được sự kiểm soát đường huyết với Panfor SR 2000 mg một lần mỗi ngày, có thể xem xét Panfor SR-1000 hai lần mỗi ngày, với cả hai liều dùng trong bữa ăn. Nếu vẫn chưa đạt được sự kiểm soát đường huyết, bệnh nhân có thể chuyển sang dùng dạng metformin thông thường với liều tối đa 3000 mg mỗi ngày.
- Nếu bệnh nhân đã được điều trị với metformin, liều khởi đầu Panfor SR nên tương đương với liều dùng hàng ngày của viên metformin phóng thích tức thì. Những bệnh nhân được điều trị với metformin với liều trên 2000 mg/ngày, không khuyến cáo chuyển sang dùng Panfor SR.
- Nếu dự định chuyển từ một thuốc trị đái tháo đường dạng uống khác: ngưng sử dụng thuốc đó và khởi đầu Panfor SR với liều chỉ định như trên.

Kết hợp với insulin

Metformin và insulin có thể được dùng trong trị liệu phối hợp để đạt được kiểm soát đường huyết tốt hơn. Liều khởi đầu thông thường của Panfor SR là một viên một lần mỗi ngày, trong khi liều lượng insulin được điều chỉnh trên cơ sở các xét nghiệm đo đường huyết.

Suy thận

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

Có thể xem xét giảm liều tùy theo sự suy giảm chức năng thận trên bệnh nhân có eGFR trong khoảng 60-89 mL/phút/1,73 m^2.

Metformin có thể sử dụng trên bệnh nhân suy thận có eGFR trong khoảng 30-59 mL/phút/1,73 m^2 chỉ trong trường hợp không có các điều kiện khác có thể làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic và theo sự chỉnh liều như sau: Liều khởi đầu là 500 mg metformin hydrochlorid ngày 1 lần. Liều tối đa là 1000 mg mỗi ngày.

Chống chỉ định metformin trên bệnh nhân có eGFR dưới 30 mL/phút/1,73 m^2.

Người lớn tuổi

Do khả năng suy giảm chức năng thận ở người cao tuổi, liều dùng metformin nên được điều chỉnh dựa trên chức năng thận. Cần đánh giá chức năng thận thường xuyên (*xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).*

Lợi ích của việc làm giảm nguy cơ hoặc trì hoãn sự khởi phát đái tháo đường týp 2 chưa được thiết lập ở bệnh nhân trên 75 tuổi (*xem mục Đặc tính dược lực học)* và do đó không khuyến cáo khởi đầu metformin ở những bệnh nhân này (*xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).*

Bệnh nhi

Do thiếu dữ liệu, Panfor SR không nên sử dụng cho trẻ em.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với metformin hoặc bất cứ tá dược nào.
- Bất kỳ thể nào của nhiễm toan chuyển hóa cấp hoặc mạn tính (như nhiễm acid lactic, nhiễm toan thể ceton do đái tháo đường)
- Tiền hôn mê đái tháo đường
- Suy thận nặng (độ lọc cầu thận ước lượng (eGFR) < 30 mL/phút/1,73m^2) (*xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).*
- Các trường hợp cấp tính có khả năng làm biến đổi chức năng thận như:
  - Mất nước
  - Nhiễm trùng nặng
  - Sốc
- Bệnh có thể gây nên tình trạng thiếu oxy mô (đặc biệt bệnh cấp tính, hoặc tình trạng nặng thêm của bệnh mạn tính) như:
  - Suy tim mất bù
  - Suy hô hấp
  - Nhồi máu cơ tim gần đây
  - Sốc
- Suy gan, nhiễm độc rượu cấp tính, nghiện rượu.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Nhiễm 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 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 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 topiramat), 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 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 Cách dùng, liều dùng, Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Tương tác thuốc).*

Nếu nghi ngờ nhiễm acid 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 nhiễm acid lactic hoặc nghi ngờ có khả năng cao bị nhiễm acid lactic, khuyến cáo nhanh chóng lọc máu để điều chỉnh tình trạng nhiễm acid và loại bỏ phần metformin đã bị tích lũy (metformin hydroclorid có thể thẩm tách được với độ thanh thải đến 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 nhiễm acid lactic và nếu những triệu chứng này xảy ra, cần ngừng thuốc và báo cáo những triệu chứng này cho bác sỹ.

Đối với mỗi yếu tố làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic liên quan đến metformin, những khuyến cáo nhằm giúp giảm thiểu nguy cơ và xử trí tình trạng nhiễm acid lactic liên quan đến metformin, cụ thể như sau:

Suy thận: Những ca nhiễm acid 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 acid 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 Cách dùng, liều 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 m^2 *[xem mục Chống chỉ định].*
- Metformin có thể sử dụng trên bệnh nhân suy thận có eGFR trong khoảng 30-59 mL/phút/1,73m^2 chỉ trong trường hợp không có các điều kiện khác có thể làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic và theo sự chỉnh liều như sau: Liều khởi đầu là 500 mg metformin hydrochlorid ngày 1 lần. Liều tối đa là 1000 mg mỗi ngày.
- 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 acid lactic liên quan đến metformin: những thuốc làm 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 thuốc]*. Vì vậy, cân nhắc theo dõi bệnh nhân thường xuyên hơn.

Bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên: Nguy cơ nhiễm acid lactic liên quan đến metformin tăng lên theo tuổi của bệnh nhân bởi bệnh nhân lớn tuổi có khả năng bị suy gan, suy thận, suy tim cao 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 có chứa iod 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 nhiễm acid 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 m^2, 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 acid 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 nhiễm acid lactic và cũng có thể gây nitơ 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 acid 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 nhiễm acid 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 dễ có nguy cơ giảm oxy và suy thận. Ở bệnh nhân suy tim mạn ổn định, metformin có thể được sử dụng nếu theo dõi đều đặn chức năng tim và thận.

Chống chỉ định metformin ở bệnh nhân suy tim cấp và không ổn định (*xem Chống chỉ định).*

Người lớn tuổi

Do giới hạn về dữ liệu an toàn điều trị trong giảm nguy cơ hoặc trì hoãn đái tháo đường týp 2 ở bệnh nhân trên 75 tuổi, không khuyến cáo khởi đầu metformin ở những bệnh nhân này.

Những lưu ý khác

Tất cả bệnh nhân nên tiếp tục chế độ ăn uống của họ, với sự phân bổ đều đặn lượng carbohydrat ăn vào trong ngày. Những bệnh nhân quá cân nên tiếp tục chế độ ăn hạn chế năng lượng.

Nên thực hiện thường xuyên các xét nghiệm thông thường để theo dõi đái tháo đường.

Dùng metformin đơn trị liệu không gây hạ đường huyết, mặc dù vậy nên thận trọng khi sử dụng phối hợp metformin với insulin hoặc các thuốc chống đái tháo đường dạng uống khác (như các sulfonylurea hoặc các meglitinid).

Vỏ viên thuốc có thể xuất hiện trong phân. Nên thông báo cho bệnh nhân biết đó là bình thường.

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

Thời kỳ mang thai

Khi bệnh nhân có kế hoạch mang thai và trong suốt thời kỳ mang thai, khuyến cáo không điều trị rối loạn kiểm soát đường huyết hoặc đái tháo đường với metformin mà sử dụng insulin để duy trì mức đường huyết càng gần với mức bình thường càng tốt, để giảm thiểu nguy cơ bất thường dị tật thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Metformin được bài tiết trong sữa mẹ. Không quan sát thấy tác dụng có hại nào ở trẻ sơ sinh/trẻ nhũ nhi bú sữa mẹ. Tuy nhiên, vì dữ liệu hạn chế, không khuyến khích cho con bú trong khi điều trị với metformin. Cân nhắc giữa lợi ích của việc cho con bú và nguy cơ tìm ẩn của những tác dụng có hại trên trẻ nhỏ mà cần quyết định có nên ngừng cho con bú hay không.

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

Đơn trị liệu metformin không gây hạ đường huyết và vì thế không tác động đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Tuy nhiên, bệnh nhân nên được cảnh báo về nguy cơ hạ đường huyết khi sử dụng metformin cùng với các thuốc hạ đường huyết khác (như các sulfonylurea, insulin hoặc các meglitinid).

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

<u>Không khuyến cáo dùng đồng thời</u>

Rượu

Ngộ độc rượu làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic, đặc biệt khi đói, thiếu dinh dưỡng hoặc suy gan.

Các chất cản quang chứa iod

Phải ngưng metformin trước hoặc tại thời điểm thực hiện chẩn đoán hình ảnh và không sử dụng lại ít nhất 48 giờ sau đó, sau khi chắc chắn chức năng thận đã trở lại bình thường.

<u>Các phối hợp cần thận trọng</u>

Một vài thuốc làm giảm chức năng thận có thể làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic, ví dụ NSAIDs, thuốc ức chế COX II chọn lọc, thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và thuốc lợi tiểu, đặc biệt lợi tiểu quai. Khi dùng các thuốc như vậy phối hợp với metformin, cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận.

Các thuốc gây tăng đường huyết nội sinh (như glucocorticoid (toàn thân và tại chỗ) và các chất kích thích giao cảm)

Nên theo dõi đường huyết thường xuyên hơn, đặc biệt khi bắt đầu điều trị. Nếu cần thiết, điều chỉnh liều metformin trong quá trình điều trị với các thuốc tương ứng và cho tới khi ngừng sử dụng.

Chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT)

Metformin là cơ chất của cả hai chất vận chuyển OCT1 và OCT2.

Dùng đồng thời metformin với
- Chất ức chế OCT1 (như verapamil) có thể làm giảm hiệu quả của metformin.
- Chất cảm ứng OCT1 (như rifampicin) có thể làm tăng hấp thu ở đường tiêu hóa và tăng hiệu quả của metformin.
- Chất ức chế OCT2 (như cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) có thể làm giảm thải trừ qua thận của metformin và kéo theo làm tăng nồng độ metformin trong huyết tương
- Chất ức chế cả hai OCT1 và OCT2 (như crizotinib, olaparib) có thể làm thay đổi hiệu quả và sự thải trừ qua thận của metformin.
Do đó cần thận trọng khi dùng chung các thuốc này với metformin, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận, bởi vì có thể làm tăng nồng độ metformin trong huyết tương. Nếu cần thiết, liều metformin có thể được xem xét điều chỉnh bởi vì các chất ức chế/cảm ứng OCT có thể làm thay đổi hiệu quả của metformin.

Tương kỵ của thuốc

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, mất cảm giác thèm ăn.

Các tác dụng không mong muốn của thuốc được liệt kê dưới đây theo theo phân loại hệ thống cơ quan của cơ thể và tần suất gặp. Tần suất được xác định như sau: rất thường gặp (> 1/10), thường gặp (≥1/100 và <1/10), ít gặp (≥1/1000 và <1/100), hiếm gặp (≥ 1/10000 và < 1/1000) và rất hiếm gặp (<1/10000).

Trao đổi chất và dinh dưỡng:

Rất hiếm gặp:
- Nhiễm acid lactic
- Giảm hấp thu vitamin B12 kéo theo giảm nồng độ huyết thanh khi điều trị metformin kéo dài. Cần xem xét như một bệnh lý nếu bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu hồng cầu khổng lồ.

Hệ thần kinh:

Thường gặp: Rối loạn vị giác.

Hệ tiêu hóa:

Rất thường gặp: Rối loạn tiêu hóa như buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, giảm cảm giác thèm ăn.

Gan mật:

Rất hiếm: Các báo cáo riêng biệt về các xét nghiệm chức năng gan bất thường hoặc viêm gan đòi hỏi phải ngưng dùng metformin.

Da và các mô dưới da:

Rất hiếm: Các phản ứng da như ban đỏ, ngứa, mày đay.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Metformin không gây hạ đường huyết với liều lên đến 85g, 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 toan 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 lactat và metformin là thẩm tách máu.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị đái tháo đường đường uống.

Mã ATC: A10BA02.

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 ly giải 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 màng (GLUT).

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu:

Sau khi uống một liều viên nén phóng thích chậm, sự hấp thu metformin bị trì hoãn có ý nghĩa so với viên phóng thích tức thì với T_{max} là 7 giờ (T_{max} đối với viên phóng thích tức thời là 2,5 giờ).

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

Sự biến thiên C_{max} và AUC của từng cá thể đối với metformin dạng phóng thích chậm thì tương đương như quan sát được đối với metformin dạng phóng thích tức thì.

Uống metformin dạng phóng thích chậm khi đói, AUC giảm khoảng 30% (C_{max} và T_{max} không ảnh hưởng).

Sự hấp thu metformin từ dạng bào chế phóng thích chậm không bị thay đổi bởi thức ăn. Không có sự tích lũy nào quan sát được sau khi dùng liều lặp lại lên đến 2000mg metformin dạng phóng thích chậm.

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 ngăn phân bố thứ cấp. Thể tích phân bố trung bình từ 63-276L.

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.

Các đối tượng đặc biệt:

Bệnh nhân suy thận: Dữ liệu hạn chế trên bệnh nhân suy thận trung bình và không có ước lượng chắc chắn về nồng độ metformin trong cơ thể ở nhóm này so với chức năng thận bình thường.

Do đó, phải điều chỉnh liều phù hợp dựa trên cơ sở cân nhắc hiệu quả lâm sàng/mức độ dung nạp.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 5 vỉ, mỗi vỉ đôi 20 viên nén phóng thích chậm.

BẢO QUẢN

Bảo quản nơi khô mát, dưới 30°C. Tránh ánh sáng và ẩm.

HẠN DÙNG

36 tháng tính từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Nhà sản xuất.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

INVENTIA HEALTHCARE LTD.

F1-F1/1, Additional Ambernath M.I.D.C., Ambernath (East), Thane 421506 Maharashtra State, Ấn Độ.

VAN PHONG DAI DIEN TAI THANH PHO HO CHI MINH

MERCK

Rx

Glucophage XR 500 MG

Prolonged release tablets

Metformin hydrochloride 500 mg

PRESCRIPTION DRUG

KEEP OUT OF THE REACH OF CHILDREN

READ THE INSTRUCTION CAREFULLY BEFORE USE. CONSULT YOUR DOCTOR FOR MORE INFORMATION

INFORM YOUR DOCTOR OR PHARMACIST IN CASE OF ANY ADVERSE REACTIONS RELATED TO DRUG USE

COMPOSITION

Active ingredients: Metformin hydrochloride 500 mg equivalent to metformin base 390 mg.

Excipients: Sodium carboxymethyl cellulose, hypromellose 2208, magnesium stearate.

DOSAGE FORM

Prolonged release tablets. White to off-white, round, biconvex tablet debossed on one side with "500".

PACKING SIZE

Box of 4 blisters of 15 tablets.

INDICATION

- Risk reduction or delay of the onset of type 2 diabetes mellitus in adult, overweight patients with prediabetes (IGT and/or IFG, and/or increased HbA1c*) and additional risk factors**, in whom intensive lifestyle change for 3 to 6 months has not resulted in adequate glycaemic control.

  Lifestyle modifications should be continued when metformin is initiated, unless the patient is unable to do so because of medical reasons.

  *Impaired fasting glucose 100-125 mg/dl and/or impaired glucose tolerance 140-199 mg/dl and/or HbA1c 5.7-6.4%;

  **Identified risk factors include obesity, age, hypertension, cardiovascular disease, family history of diabetes, dyslipidaemia, gestational diabetes, and PCOS.
- Treatment of type 2 diabetes mellitus in adults, particularly in overweight patients, when dietary management and exercise alone does not result in adequate glycaemic control. Glucophage XR may be used as monotherapy or in combination with other oral antidiabetic agents, or with insulin.

DOSAGE AND METHOD OF ADMINISTRATION

Adults with normal renal function (estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≥ 90 mL/min/1.73 m²)

Reduction in the risk or delay of the onset of type 2 diabetes:

- Metformin should only be considered where intensive lifestyle modifications for 3 to 6 months have not resulted in adequate glycaemic control.
- The therapy should be initiated with one tablet Glucophage XR 500 mg once daily with the evening meal.
- After 10 to 15 days dose adjustment on the basis of blood glucose measurements is recommended (OGTT and/or FPG and/or HbA1c values to be within the normal range). A slow increase of dose may improve gastro-intestinal tolerability. The maximum recommended dose is 4 tablets (2000 mg) once daily with the evening meal.
- It is recommended to regularly monitor (every 3-6 months) the glycaemic status (OGTT and/or FPG and/or HbA1c value) as well as the risk factors to evaluate whether treatment needs to be continued, modified or discontinued.
- A decision to re-evaluate therapy is also required if the patient subsequently implements improvements to diet and/or exercise, or if changes to the medical condition will allow increased lifestyle interventions to be possible.

Monotherapy in Type 2 diabetes mellitus and combination with other oral antidiabetic agents

- The usual starting dose is one tablet once daily.
- After 10 to 15 days the dose should be adjusted on the basis of blood glucose measurements. A slow increase of dose may improve gastro-intestinal tolerability. The maximum recommended dose is 4 tablets daily.
- Dosage increases should be made in increments of 500 mg every 10-15 days, up to a maximum of 2000 mg once daily with the evening meal. If glycaemic control is not achieved on Glucophage XR 2000 mg once daily, Glucophage XR 1000 mg twice daily should be considered, with both doses being given with food. If glycaemic control is still not achieved, patients may be switched to standard metformin tablets to a maximum dose of 3000 mg daily.
- In patients already treated with metformin tablets, the starting dose of Glucophage XR should be equivalent to the daily dose of metformin immediate release tablets. In patients treated with metformin at a dose above 2000 mg daily, switching to Glucophage XR is not recommended.
- If transfer from another oral antidiabetic agent is intended: discontinue the other agent and initiate Glucophage XR at the dose indicated above.

Combination with insulin

Metformin and insulin may be used in combination therapy to achieve better blood glucose control. The usual starting dose of Glucophage XR is one tablet once daily, while insulin dosage is adjusted on the basis of blood glucose measurements.

Renal impairment

Assess renal function prior to initiation of metformin and periodically thereafter.

Dose reduction may be considered in relation to declining renal function in patients with an eGFR between 60-89 mL/min/1.73 m².

Metformin may be used in patients with an eGFR between 30-59 mL/min/1.73 m² only in the absence of other conditions that may increase the risk of lactic acidosis and with the following dose adjustments: The starting dose is 500 mg metformin hydrochloride once daily. The maximum dose is 1000 mg daily.

Metformin is contraindicated in patients with an eGFR below 30 mL/min/1.73 m².

Elderly

Due to the potential for decreased renal function in elderly subjects, the metformin dosage should be adjusted based on renal function. Regular assessment of renal function is necessary (see section *Precautions for use*).

Benefit in the reduction of risk or delay of the onset of type 2 diabetes mellitus has not been established in patients 75 years and older (see section *Pharmacodynamic properties*) and metformin initiation is therefore not recommended in these patients (see section *Precautions for use*).

Paediatric population

In the absence of available data, Glucophage XR should not be used in children.

CONTRAINDICATIONS

- Hypersensitivity to metformin or to any of the excipients.
- Any type of acute and chronic metabolic acidosis (such as lactic acidosis, diabetic ketoacidosis).
- Diabetic pre-coma.
- Severe renal failure (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) (see section *Precautions for use*).
- Acute conditions with the potential to alter renal function such as:
  - dehydration,
  - severe infection,
  - shock
- Disease which may cause tissue hypoxia (especially acute disease, or worsening of chronic disease) such as:
  - decompensated heart failure,
  - respiratory failure,
  - recent myocardial infarction,
  - shock
- Hepatic insufficiency, acute alcohol intoxication, alcoholism

PRECAUTIONS FOR USE

Lactic acidosis

Post-marketing cases of metformin-associated lactic acidosis have resulted in death, hypothermia, hypotension, and resistant bradyarrhythmias. The onset of metformin-associated lactic acidosis is often subtle, accompanied only by nonspecific symptoms such as malaise, myalgias, respiratory distress, somnolence, and abdominal pain. Metformin-associated lactic acidosis was characterized by elevated blood lactate levels (>5 mmol/Liter), anion gap acidosis (without evidence of ketonuria or ketonemia), an increased lactate/pyruvate ratio; and metformin plasma levels generally >5 µg/mL.

Risk factors for metformin-associated lactic acidosis include renal impairment, concomitant use of certain drugs (e.g. carbonic anhydrase inhibitors such as topiramate), age 65 years old or greater, having a radiological study with contrast, surgery and other procedures, hypoxic states (e.g., acute congestive heart failure), excessive alcohol intake, and hepatic impairment.

FR2586670

Steps to reduce the risk of and manage metformin-associated lactic acidosis in these high-risk groups are provided in the package leaflet (see sections *Dosage and method of administration, Contraindications, Precautions for use, Interactions*).

If metformin-associated lactic acidosis is suspected, immediately discontinue metformin and institute general supportive measures in a hospital setting. In metformin treated patients with a diagnosis or strong suspicion of lactic acidosis, prompt hemodialysis is recommended to correct the acidosis and remove accumulated metformin (metformin hydrochloride is dialyzable with a clearance of up to 170 mL/min under good hemodynamic conditions). Hemodialysis has often resulted in reversal of symptoms and recovery.

Educate patients and their families about the symptoms of lactic acidosis and, if these symptoms occur, instruct them to discontinue metformin and report these symptoms to their healthcare provider.

For each of the known and possible risk factors for metformin-associated lactic acidosis, recommendations to reduce the risk of and manage metformin-associated lactic acidosis are provided below:

Renal impairment

The post marketing metformin-associated lactic acidosis cases primarily occurred in patients with significant renal impairment. The risk of metformin accumulation and metformin-associated lactic acidosis increases with the severity of renal impairment because metformin is substantially excreted by the kidney. Clinical recommendations based upon the patient's renal function include (see section *Dosage and method of administration*):

- Before initiating metformin, obtain an estimated glomerular filtration rate (eGFR).
- Metformin is contraindicated in patients with an eGFR less than 30 mL/min/1.73 m² (see section *Contraindications*).
- Metformin may be used in patients with an eGFR between 30 - 59 mL/min/1.73 m² only in the absence of other conditions that may increase the risk of lactic acidosis and with the following dose adjustments: The starting dose is 500 mg metformin hydrochloride, once daily. The maximum dose is 1000 mg daily.
- Obtain an eGFR at least annually in all patients taking metformin. In patients at risk for the development of renal impairment (e.g., the elderly), renal function should be assessed more frequently.
- In patients taking metformin whose eGFR falls below 45 mL/min/1.73 m², assess the benefit and risk of continuing therapy.

Drug interactions

The concomitant use of metformin with specific drugs may increase the risk of metformin-associated lactic acidosis: those that impair renal function, result in significant hemodynamic change, interfere with acid-base balance, or increase metformin accumulation. Consider more frequent monitoring of patients.

Age 65 or greater

The risk of metformin-associated lactic acidosis increases with the patient's age because elderly patients have a greater likelihood of having hepatic, renal, or cardiac impairment than younger patients. Assess renal function more frequently in elderly patients.

Radiologic studies with contrast

Administration of intravascular iodinated contrast agents in metformin-treated patients has led to an acute decrease in renal function and the occurrence of lactic acidosis. Stop metformin at the time of, or prior to, an iodinated contrast imaging procedure in patients with an eGFR between 30 and 60 mL/min/1.73 m²; in patients with a history of hepatic impairment, alcoholism or heart failure; or in patients who will be administered intra-arterial iodinated contrast. Re-evaluate eGFR 48 hours after the imaging procedure, and restart metformin if renal function is stable.

Surgery and other procedures

Metformin must be discontinued at the time of surgery under general, spinal or epidural anaesthesia. Therapy may be restarted no earlier than 48 hours following surgery or resumption of oral nutrition and provided that renal function has been re-evaluated and found to be stable.

Withholding of food and fluids during surgical or other procedures may increase the risk for volume depletion, hypotension, and renal impairment. Metformin should be temporarily discontinued while patients have restricted food and fluid intake.

Hypoxic states

Several of the postmarketing cases of metformin-associated lactic acidosis occurred in the setting of acute congestive heart failure (particularly when accompanied by hypoperfusion and hypoxemia). Cardiovascular collapse (shock), acute myocardial infarction, sepsis, and other conditions associated with hypoxemia have been associated with lactic acidosis and may cause prerenal azotemia. When such an event occurs, discontinue metformin.

Excessive alcohol intake

Alcohol is known to potentiate the effect of metformin on lactate metabolism, and therefore leading to an increase the risk of metformin-associated lactic acidosis. Patients, therefore, should be warned against excessive alcohol intake while receiving metformin.

Hepatic impairment

Patients with hepatic impairment have developed cases of metformin-associated lactic acidosis. This may be due to impaired lactate clearance resulting in higher lactate blood levels. Therefore, avoid use of metformin in patients with clinical or laboratory evidence of hepatic disease.

Cardiac function

Patients with heart failure are more at risk of hypoxia and renal insufficiency. In patients with stable chronic heart failure, metformin may be used with a regular monitoring of cardiac and renal function. For patients with acute and unstable heart failure, metformin is contraindicated (see section *Contraindications*).

Reduction of risk or delay of type 2 diabetes in elderly

Due to the limited therapeutic efficacy data in the reduction of risk or delay of type 2 diabetes in patients 75 years and older, metformin initiation is not recommended in these patients.

Other precautions

All patients should continue their diet with a regular distribution of carbohydrate intake during the day. Overweight patients should continue their energy-restricted diet.

The usual laboratory tests for diabetes monitoring should be performed regularly.

Metformin alone never causes hypoglycaemia, although caution is advised when it is used in combination with insulin or other oral antidiabetics (e.g. sulphonylureas or meglitinides).

The tablet shells may be present in the faeces. Patients should be advised that this is normal.

USE IN PREGNANCY AND LACTATION

Pregnancy

When the patient plans to become pregnant and during pregnancy, it is recommended that impaired glycaemic control or diabetes is not treated with metformin but insulin be used to maintain blood glucose levels as close to normal as possible to reduce the risk of malformations of the foetus.

Breast-feeding

Metformin is excreted into human breast milk. No adverse effects were observed in breastfed newborns/infants. However, as only limited data are available, breastfeeding is not recommended during metformin treatment. A decision on whether to discontinue breast-feeding should be made, taking into account the benefit of breast-feeding and the potential risk to adverse effect on the child.

EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES

Metformin monotherapy does not cause hypoglycaemia and therefore has no effect on the ability to drive or to use machines.

However, patients should be alerted to the risk of hypoglycaemia when metformin is used in combination with other antidiabetic agents (e.g. sulphonylureas, insulin, or meglinitides).

INTERACTION

Concomitant use not recommended

Alcohol

Alcohol intoxication is associated with an increased risk of lactic acidosis, particularly in case of fasting, malnutrition, or hepatic impairment.

Iodinated contrast agents

Metformin must be discontinued prior to or at the time of the imaging procedure and not restarted until at least 48 hours after, provided that renal function has been re-evaluated and found to be stable, see sections Dosage and Method of administration and Precautions for use.

Combinations requiring precautions for use

Some medicinal products can adversely affect renal function which may increase the risk of lactic acidosis, e.g. NSAIDs, including selective cyclo-oxygenase (COX) II inhibitors, ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and diuretics, especially loop diuretics. When starting or using such products in combination with metformin, close monitoring of renal function is necessary.

Medicinal products with intrinsic hyperglycaemic activity (e.g. glucocorticoids (systemic and local routes) and sympathomimetics).

More frequent blood glucose monitoring may be required, especially at the beginning of treatment. If necessary, adjust the metformin dosage during therapy with the other drug, and upon its discontinuation.

Organic cation transporters (OCT)

Metformin is a substrate of both transporters OCT1 and OCT2.

Co-administration of metformin with:

- Inhibitors of OCT1 (such as verapamil) may reduce efficacy of metformin.
- Inducers of OCT1 (such as rifampicin) may increase gastrointestinal absorption and efficacy of metformin.
- Inhibitors of OCT2 (such as cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprime, vandetanib, isavuconazole) may decrease the renal elimination of metformin and thus lead to an increase metformin plasma concentration.
- Inhibitors of both OCT1 and OCT2 (such as crizotinib, olaparib) may alter efficacy and ren elimination of metformin.

Caution is therefore advised, especially in patients with renal impairment, when these drugs a coadministered with metformin, as metformin plasma concentration may increase. If needed, do adjustment of metformin may be considered as OCT inhibitors/inducers may alter the efficacy metformin.

UNDESIRABLE EFFECTS

In post marketing data and in controlled clinical studies, adverse event reporting in patients treat with Glucophage XR was similar in nature and severity to that reported in patients treated w Glucophage immediate release.

The following adverse reactions may occur with Glucophage XR.

Frequencies are defined as follows: very common ≥1/10; common ≥1/100, <1/10; uncommon ≥1/1,0 <1/100; rare ≥1/10,000, <1/1,000; very rare <1/10,000.

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousne

Metabolism and nutrition disorders

Very rare:

- Lactic acidosis (see section *Precautions for use*).

- Decrease of vitamin B12 absorption with decrease of serum levels during long-term use of metformin. Consideration of such an aetiology is recommended if a patient presents with megaloblastic anaemia.

Nervous system disorders

Common: Taste disturbance.

Gastrointestinal disorders

Very common: Gastrointestinal disorders such as nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain and loss of appetite. These undesirable effects occur most frequently during initiation of therapy and resolve spontaneously in most cases. A slow increase of the dose may also improve gastrointestinal tolerability.

Hepatobiliary disorders

Very rare: Isolated reports of liver function tests abnormalities or hepatitis resolving upon metformin discontinuation.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Very rare: Skin reactions such as erythema, pruritus, urticarial.

OVERDOSE

Hypoglycaemia has not been seen with metformin doses of up to 85 g, although lactic acidosis has occurred in such circumstances. High overdose or concomitant risks of metformin may lead to lactic acidosis. Lactic acidosis is a medical emergency and must be treated in hospital. The most effective method to remove lactate and metformin is haemodialysis.

PHARMACODYNAMIC PROPERTIES

Oral anti-diabetics.

(A10BA02: Gastrointestinal tract and metabolism)

Metformin is a biguanide with antihyperglycaemic effects, lowering both basal and postprandial plasma glucose. It does not stimulate insulin secretion and therefore does not produce hypoglycaemia.

Metformin may act via 3 mechanisms:

- reduction of hepatic glucose production by inhibiting gluconeogenesis and glycogenolysis
- in muscle, by increasing insulin sensitivity, improving peripheral glucose uptake and utilization
- and delay of intestinal glucose absorption

Metformin stimulates intracellular glycogen synthesis by acting on glycogen synthase.

Metformin increases the transport capacity of all types of membrane glucose transporters (GLUTs).

In humans, independently of its action on glycaemia, immediate release metformin has favourable effects on lipid metabolism. This has been shown at therapeutic doses in controlled, medium-term or long-term clinical studies: immediate release metformin reduces total cholesterol, LDL cholesterol and triglyceride levels. A similar action has not been demonstrated with the prolonged release formulation, possibly due to evening administration, and an increase in triglycerides may occur.

Clinical efficacy

Reduction in the risk or delay of type 2 diabetes mellitus

The Diabetes Prevention Program (DPP) was a multicenter randomised controlled clinical trial in adults assessing the efficacy of an intensive lifestyle intervention or metformin to prevent or delay the development of type 2 diabetes mellitus. Inclusion criteria were age ≥25 years, BMI ≥24 kg/m² (≥22 kg/m² for Asian-Americans), and impaired glucose tolerance plus a fasting plasma glucose of 95 – 125 mg/dl (or ≤125 mg/dl for American Indians). Patients were either treated with intensive lifestyle intervention, 2x850 mg metformin plus standard lifestyle change, or placebo plus standard lifestyle change.

The mean baseline values of the DPP participants (n=3,234 for 2.8 years) were age 50.6±10.7 years, 106.5±8.3 mg/dl fasted plasma glucose, 164.6±17.0 mg/dl plasma glucose two hours after an oral glucose load, and 34.0±6.7 kg/m² BMI. Intensive lifestyle intervention as well as metformin significantly reduced the risk of developing overt diabetes compared to placebo, 58% (95% CI 48–66%) and 31% (95% CI 17–43%), respectively.

The advantage of the lifestyle intervention over metformin was greater in older persons.

The patients who benefited most from the metformin treatment were aged below 45 years, with a BMI equal or above 35 kg/m², a baseline glucose 2 h value of 9.6–11.0 mmol/l, a baseline HbA1c equal or above 6.0% or with a history of gestational diabetes.

To prevent one case of overt diabetes during the three years in the whole population of the DPP, 6.9 patients had to participate in the intensive lifestyle group and 13.9 in the metformin group. The point of reaching a cumulative incidence of diabetes equal to 50% was delayed by about three years in the metformin group compared to placebo.

The Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS) is the long-term follow-up study of the DPP including more than 87% of the original DPP population for long-term follow up.

Among the DPPOS participants (n=2776), the cumulative incidence of diabetes at year 15 is 62% in the placebo group, 56% in the metformin group, and 55% in the intensive lifestyle intervention group. Crude rates of diabetes are 7.0, 5.7 and 5.2 cases per 100 person-years among the placebo, metformin, and intensive lifestyle participants, respectively. Reductions in the diabetes risk were of 18% (hazard ratio (HR) 0.82, 95% CI 0.72–0.93; p=0.001) for the metformin group and 27% (HR 0.73, 95% CI 0.65–0.83; p<0.0001) for the intensive lifestyle intervention group, when compared with the placebo group. For an aggregate microvascular endpoint of nephropathy, retinopathy and neuropathy, the outcome was not significantly different between the treatment groups, but among the participants who had not developed diabetes during DPP/DPPOS, the prevalence of the aggregate microvascular outcome was 28% lower compared with those who had developed diabetes (Risk Ratio 0.72; 95% CI 0.63–0.83; p<0.0001). No prospective comparative data for metformin on macrovascular outcomes in patients with IGT and/or IFG and/or increased HbA1c are available.

Published risk factors for type 2 diabetes include: Asian or black ethnic background, age above 40, dyslipidaemia, hypertension, obesity or being overweight, 1st degree family history of diabetes, history of gestational diabetes mellitus, and polycystic ovary syndrome (PCOS).

Consideration must be given to current national guidance on the definition of prediabetes.

Treatment of type 2 diabetes mellitus

The prospective randomised study (UKPDS) has established the long-term benefit of intensive blood glucose control in overweight type 2 diabetic patients treated with immediate release metformin as first-line therapy after diet failure. Analysis of the results for overweight patients treated with metformin after failure of diet alone showed:

- a significant reduction of the absolute risk of any diabetes-related complication in the metformin group (29.8 events/1000 patient-years) versus diet alone (43.3 events/1000 patient-years), p=0.0023, and versus the combined sulfonylurea and insulin monotherapy groups (40.1 events/1000 patient-years), p=0.0034;
- a significant reduction of the absolute risk of diabetes-related mortality: metformin 7.5 events/1000 patient-years, diet alone 12.7 events/1000 patient-years, p=0.017;
- a significant reduction of the absolute risk of overall mortality: metformin 13.5 events/1000 patient-years versus diet alone 20.6 events/1000 patient-years (p=0.011), and versus the combined sulfonylurea and insulin monotherapy groups 18.9 events/1000 patient-years (p=0.021);
- a significant reduction in the absolute risk of myocardial infarction: metformin 11 events/1000 patient-years, diet alone 18 events/1000 patient-years (p=0.01).

For metformin used as second-line therapy, in combination with a sulfonylurea, benefit regarding clinical outcome has not been shown.

In type 1 diabetes, the combination of metformin and insulin has been used in selected patients, but the clinical benefit of this combination has not been formally established.

PHARMACOKINETIC PROPERTIES

Absorption

After an oral dose of the prolonged release tablet, metformin absorption is significantly delayed compared to the immediate-release tablet with a Tmax at 7 hours (Tmax for the immediate release tablet is 2.5 hours).

At steady state, similar to the immediate-release formulation, Cmax and AUC are not proportionally increased to the administered dose. The AUC after a single oral administration of 2000 mg metformin prolonged-release tablets is similar to that observed after administration of 1000 mg metformin immediate-release twice daily.

Intrasubject variability of Cmax and AUC of metformin prolonged-release is comparable to that observed with metformin immediate-release tablets.

When the prolonged release tablet is administered in fasting conditions the AUC is decreased by 30% (both Cmax and Tmax are unaffected).

Metformin absorption from the prolonged-release formulation is not altered by meal composition.

No accumulation is observed after repeated administration of up to 2000 mg metformin prolonged-release tablets.

Distribution

Plasma protein binding is negligible. Metformin partitions into erythrocytes. The blood peak is lower than the plasma peak and appears at approximately the same time. The red blood cells most likely represent a secondary compartment of distribution. The mean volume of distribution (Vd) ranged between 63–276 L.

Metabolism

Metformin is excreted unchanged in the urine. No metabolites have been identified in humans.

Elimination

Renal clearance of metformin is > 400 mL/min, indicating that metformin is eliminated by glomerular filtration and tubular secretion. Following an oral dose, the apparent terminal elimination half-life is approximately 6.5 hours.

When renal function is impaired, renal clearance is decreased in proportion to that of creatinine and thus the elimination half-life is prolonged, leading to increased levels of metformin in plasma.

Characteristics in specific groups of patients

Renal impairment

The available data in subjects with moderate renal insufficiency are scarce and no reliable estimation of the systemic exposure to metformin in this subgroup as compared to subjects with normal renal function could be made. Therefore, the dose adaptation should be made upon clinical efficacy/tolerability considerations (*see section Dosage and method of administration*).

STORAGE

Store below 30°C.

SHELF-LIFE

36 months from manufacturing date.

SPECIFICATION

In house.

MANUFACTURED BY:

Merck Santé s.a.s.

2 rue du Pressoir Vert, 45400 Semoy, France

DATE OF REVISION OF THE TEXT: follow MDS 5.0 dated 4 Mar 2014 and CCDS 7.0 dated 2 May 2016.

Rx

Glucophage XR 500 mg

Metformin hydrochlorid 500 mg
Viên nén phóng thích kéo dài

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC
ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN TRƯỚC KHI DÙNG. NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN GÌ, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ
THÔNG BÁO CHO BÁC SỸ HOẶC DƯỢC SỸ NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC

THÀNH PHẦN

Thành phần hoạt chất: Metformin hydrochlorid 500 mg tương đương với metformin base 390 mg.

Thành phần tá dược: Natri carboxymethyl cellulose, hypromellose 2208, magnesi stearate.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén phóng thích kéo dài. Viên nén tròn hai mặt lồi, màu trắng đến trắng ngà, một mặt dập '500'.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 4 vỉ, mỗi vỉ 15 viên.

CHỈ ĐỊNH

- Làm giảm nguy cơ hoặc trì hoãn sự khởi phát đái tháo đường týp 2 ở bệnh nhân là người lớn quá cân bị tiền đái tháo đường (rối loạn dung nạp glucose (IGT) và/hoặc giảm dung nạp đường huyết đói (IFG), và/hoặc tăng HbA1c*) và có thêm các yếu tố nguy cơ** ở người có áp dụng việc thay đổi lối sống tích cực trong vòng 3 đến 6 tháng nhưng vẫn không đạt được hiệu quả kiểm soát đường huyết thích hợp.

  Nên tiếp tục điều chỉnh lối sống khi bắt đầu dùng metformin, trừ khi bệnh nhân không thể thực hiện vì lý do y khoa.

  * Giảm dung nạp đường huyết đói 100–125 mg/dl và/hoặc rối loạn dung nạp glucose 140–199 mg/dl và/hoặc HbA1c 5,7–6,4%).

  ** Các yếu tố nguy cơ đã biết bao gồm béo phì, tuổi, cao huyết áp, bệnh tim mạch, tiền sử gia đình có đái tháo đường, rối loạn lipid máu, đái tháo đường thai kỳ, và hội chứng quá kích buồng trứng (PCOS).
- Điều trị đái tháo đường týp 2 ở người lớn, đặc biệt ở bệnh nhân quá cân, khi chế độ ăn kiêng và tập thể dục đơn thuần không hiệu quả trong kiểm soát đường huyết. Glucophage XR có thể được dùng như đơn trị liệu hoặc phối hợp với các thuốc trị đái tháo đường đường uống khác hoặc với insulin.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Người lớn có chức năng thận bình thường (độ lọc cầu thận ước lượng (eGFR) ≥ 90 mL/phút/1,73 m²)

Làm giảm nguy cơ hoặc trì hoãn sự khởi phát đái tháo đường týp 2

- Metformin chỉ nên được xem xét khi việc điều chỉnh lối sống tích cực trong 3 đến 6 tháng không mang lại kết quả kiểm soát đường huyết thích hợp.
- Việc điều trị nên bắt đầu với một viên Glucophage XR 500 mg một lần mỗi ngày cùng với bữa ăn tối.
- Sau 10 đến 15 ngày, liều dùng nên được điều chỉnh dựa trên cơ sở các xét nghiệm đo đường huyết (các giá trị của thử nghiệm dung nạp glucose đường uống (OGTT) và/hoặc glucose huyết lúc đói (FPG) và/hoặc HbA1c phải nằm trong giới hạn bình thường). Sự tăng liều chậm có thể cải thiện khả năng dung nạp ở đường tiêu hóa. Liều tối đa được khuyến cáo là 4 viên (2000 mg) một lần mỗi ngày cùng với bữa ăn tối.
- Khuyến cáo kiểm tra thường xuyên tình trạng đường huyết (mỗi 3–6 tháng) (giá trị OGTT và/hoặc FPG và/hoặc HbA1c) cũng như các yếu tố nguy cơ để đánh giá việc điều trị có nên tiếp tục, thay đổi hoặc ngưng.
- Cần quyết định đánh giá lại điều trị nếu sau đó bệnh nhân áp dụng các biện pháp cải thiện chế độ ăn và/hoặc vận động, hoặc nếu sự thay đổi điều kiện y tế có thể cho phép việc can thiệp lối sống được tăng cường.

Đơn trị liệu trong đái tháo đường týp 2 và kết hợp với các thuốc trị đái tháo đường dạng uống khác

- Liều khởi đầu thông thường là một viên mỗi ngày.
- Sau 10 đến 15 ngày, liều dùng nên được điều chỉnh dựa trên cơ sở các xét nghiệm đo đường huyết. Sự tăng liều chậm có thể cải thiện khả năng dung nạp ở đường tiêu hóa. Liều tối đa được khuyến cáo là 4 viên mỗi ngày.
- Nên tăng liều từ từ 500 mg mỗi 10–15 ngày đến tối đa 2000 mg một lần mỗi ngày vào bữa ăn tối. Nếu không đạt được sự kiểm soát đường huyết với Glucophage XR 2000 mg một lần mỗi ngày, có thể xem xét Glucophage XR 1000 mg hai lần mỗi ngày; với cả hai liều dùng trong bữa ăn. Nếu vẫn chưa đạt được sự kiểm soát đường huyết, bệnh nhân có thể chuyển sang dùng dạng metformin thông thường với liều tối đa 3000 mg mỗi ngày.
- Nếu bệnh nhân đã được điều trị với metformin, liều khởi đầu Glucophage XR nên tương đương với liều dùng hàng ngày của viên metformin phóng thích tức thì. Những bệnh nhân được điều trị với metformin với liều trên 2000 mg/ngày, không khuyến cáo chuyển sang dùng Glucophage XR.
- Nếu dự định chuyển từ một thuốc trị đái tháo đường dạng uống khác: ngưng sử dụng thuốc đó và khởi đầu Glucophage XR với liều chỉ định như trên.

Kết hợp với insulin

Metformin và insulin có thể được dùng trong trị liệu phối hợp để đạt được kiểm soát đường huyết tốt hơn. Liều khởi đầu thông thường của Glucophage XR là một viên một lần mỗi ngày, trong khi liều lượng insulin được điều chỉnh trên cơ sở các xét nghiệm đo đường huyết.

Suy thận

Đánh giá chức năng thận trước khi khởi đầu điều trị với metformin và đánh giá định kỳ sau đó. Có thể xem xét giảm liều tuỳ theo sự suy giảm chức năng thận trên bệnh nhân có eGFR trong khoảng 60–89 mL/phút/1,73 m².

Metformin có thể sử dụng trên bệnh nhân suy thận có eGFR trong khoảng 30–59 mL/phút/1,73 m² chỉ trong trường hợp không có các điều kiện khác có thể làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic và theo sự chỉnh liều như sau: Liều khởi đầu là 500 mg metformin hydrochlorid ngày 1 lần. Liều tối đa là 1000 mg mỗi ngày.

Chống chỉ định metformin trên bệnh nhân có eGFR dưới 30 mL/phút/1,73 m².

Người lớn tuổi

Do khả năng suy giảm chức năng thận ở người cao tuổi, liều dùng metformin nên được điều chỉnh dựa trên chức năng thận. Cần đánh giá chức năng thận thường xuyên *(xem mục Thận trọng khi sử dụng)*.

Lợi ích của việc làm giảm nguy cơ hoặc trì hoãn sự khởi phát đái tháo đường týp 2 chưa được thiết lập ở bệnh nhân trên 75 tuổi *(xem mục Dược lực học)* và do đó không khuyến cáo khởi đầu metformin ở những bệnh nhân này *(xem mục Thận trọng khi sử dụng)*.

Bệnh nhi

Do thiếu dữ liệu, Glucophage XR không nên sử dụng cho trẻ em.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với metformin hoặc bất cứ tá dược nào.
- Bất kỳ thể nào của nhiễm toan chuyển hóa cấp hoặc mạn tính (như nhiễm acid lactic, nhiễm toàn thể ceton do đái tháo đường).
- Tiền hôn mê đái tháo đường.
- Suy thận nặng (độ lọc cầu thận ước lượng (eGFR) < 30 mL/phút/1,73 m²) *(xem mục Thận trọng khi sử dụng)*.
- Các trường hợp cấp tính có khả năng làm biến đổi chức năng thận như:
  - mất nước,
  - nhiễm trùng nặng,
  - sốc.
- Bệnh có thể gây nên tình trạng thiếu oxy mô (đặc biệt bệnh cấp tính, hoặc tình trạng nặng thêm của bệnh mạn tính) như:
  - suy tim mất bù,
  - suy hô hấp,
  - nhồi máu cơ tim gần đây,
  - sốc.
- Suy gan, nhiễm độc rượu cấp tính, nghiện rượu.

THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Nhiễm acid lactic

Quá trình giám sát hậu mãi đã ghi nhận những ca nhiễm acid 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 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 acid lactic liên quan đến metformin được đặc trưng bằng nồng độ lactate tăng lên trong máu (>5 mmol/L), khoảng trống anion (mà không có bằng chứng của ceton niệu hoặc ceton máu), tăng tỷ lệ lactate/pyruvate và nồng độ metformin huyết tương nói chung tăng >5 µg/mL.

Yếu tố nguy cơ của nhiễm 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), tuổi 65 tuổi trở lên, có thực hiện chẩn đoán hình ảnh sử dụng thuốc cản quang, phẫu thuật và thực hiện các thủ thuật khác, tình trạng thiếu oxy (ví dụ suy tim sung huyết cấp), uống nhiều rượu và suy gan.

Các biện pháp giảm thiểu nguy cơ và xử trí nhiễm 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 *(xem mục Liều lượng và cách dùng, Chống chỉ định, Thận trọng khi sử dụng, Tương tác thuốc)*.

Nếu có nghi ngờ nhiễm acid 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 nhiễm acid lactic hoặc nghi ngờ có khả năng cao bị nhiễm acid lactic, khuyến cáo nhanh chóng thẩm tách máu để điều chỉnh tình trạng nhiễm acid và loại bỏ metformin bị tích lũy (metformin hydroclorid có thể thẩm tách được với độ thanh thải đến 170 mL/phút trong điều kiện huyết động lực tốt). Thẩm tách máu có thể làm đảo ngược triệu chứng và hồi phục.

Hướng dẫn cho bệnh nhân và người nhà về các triệu chứng của nhiễm acid lactic và, nếu những triệu chứng này xảy ra, cần ngừng thuốc và báo cáo những triệu chứng này cho bác sỹ.

Đối với mỗi yếu tố làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic liên quan đến metformin, những khuyến cáo nhằm giúp giảm thiểu nguy cơ và xử trí tình trạng nhiễm acid lactic liên quan đến metformin cụ thể như sau:

Suy thận

Những ca nhiễm acid 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 acid 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 lượng và cách dùng)*:

- Trước khi khởi đầu điều trị với metformin cần đo mức độ lọc cầu thận ước tính (eGFR).
- Chống chỉ định metformin trên bệnh nhân có eGFR dưới 30 mL/phút/1,73 m^2 *(xem mục Chống chỉ định)*.
- Metformin có thể sử dụng trên bệnh nhân suy thận có eGFR trong khoảng 30 – 59 mL/phút/1,73 m^2 chỉ trong trường hợp không có các điều kiện khác có thể làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic và theo sự chỉnh liều như sau: Liều khởi đầu là 500 mg metformin hydrochlorid ngày 1 lần. Liều tối đa là 1000 mg mỗi ngày.
- Thu thập dữ liệu về eGFR ít nhất 1 lần/năm ở tất cả các bệnh nhân sử dụng metformin. Ở bệnh nhân có nguy cơ tiến triển 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 m^2, 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 acid lactic liên quan đến metformin: những thuốc làm 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 thuốc)*. Vì vậy cần cân nhắc theo dõi bệnh nhân thường xuyên hơn.

Bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên

Nguy cơ nhiễm acid lactic liên quan đến metformin tăng lên theo tuổi của bệnh nhân bởi bệnh nhân lớn tuổi có khả năng bị suy gan, suy thận, suy tim cao hơn những bệnh nhân trẻ tuổi hơn. Cần đánh giá chức năng thận thường xuyên hơn đối với bệnh nhân lớn tuổi.

Thực hiện chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang

Tiêm thuốc cản quang có chứa iod 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 nhiễm acid lactic. Ngừng sử dụng metformin trước hoặc tại thời điểm thực hiện chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang có chứa iod ở những bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng 30 – 60 mL/phút/1,73 m^2, ở những bệnh nhân có tiền sử suy gan, nghiện rượu, suy tim hoặc ở những bệnh nhân sẽ sử dụng thuốc cản quang chứa iod theo đường động mạch. Đánh giá lại eGFR 48 giờ sau khi thực hiện chẩn đoán hình ảnh và sử dụng lại metformin nếu chức năng thận ổn định.

Phẫu thuật hoặc các thủ thuật khác

Phải ngưng metformin tại thời điểm tiến hành phẫu thuật có gây mê toàn thân, gây tê ngoài màng cứng hoặc tủy sống. Việc điều trị có thể bắt đầu lại không sớm hơn 48 giờ sau phẫu thuật hoặc sau khi bắt đầu lại sự nuôi dưỡng qua đường tiêu hóa và với điều kiện chức năng thận đã được đánh giá lại và cho thấy đã ổn định.

Sự ngưng sử dụng thức ăn và chất lỏng trong quá trình phẫu thuật hoặc thực hiện các thủ thuật khác có thể 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 chất lỏng đưa vào.

Tình trạng thiếu oxy

Quá trình theo dõi hậu mãi đã ghi nhận một số ca nhiễm acid 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 nhiễm acid lactic và cũng có thể gây nitơ huyết trước thận. Khi những biến cố này xảy ra, ngừng metformin.

Uống rượu

Rượu có khả năng ảnh hưởng đến hiệu quả của metformin lên chuyển hóa lactate và từ đó có thể làm tăng nguy cơ nhiễm acid 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 nhiễm acid lactic liên quan đến metformin. Điều này có thểdo suy giảm thải trừ lactate dẫn tới tăng nồng độ lactate 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 dễ có nguy cơ giảm oxy và suy thận. Ở bệnh nhân suy tim mạn ổn định, metformin có thể được sử dụng nếu theo dõi đều đặn chức năng tim và thận.

Chống chỉ định metformin ở bệnh nhân suy tim cấp và không ổn định *(xem mục Chống chỉ định)*.

Làm giảm nguy cơ hoặc trì hoãn sự khởi phát đái tháo đường týp 2 ở người lớn tuổi

Dữ liệu hạn về dữ liệu an toàn điều trị trong giảm nguy cơ hoặc trì hoãn đái tháo đường týp 2 ở bệnh nhân trên 75 tuổi, không khuyến cáo khởi đầu metformin ở những bệnh nhân này.

Những lưu ý khác

Tất cả bệnh nhân nên tiếp tục chế độ ăn uống của họ, với sự phân bổ đều đặn lượng carbohydrate ăn vào trong ngày. Những bệnh nhân quá cân nên tiếp tục chế độ ăn hạn chế năng lượng.

Nên thực hiện thường xuyên các xét nghiệm thông thường để theo dõi đái tháo đường.

Dùng metformin đơn trị liệu không gây hạ đường huyết, mặc dù vậy nên thận trọng khi sử dụng phối hợp metformin với insulin hoặc các thuốc chống đái tháo đường dạng uống khác (như các sulfonylurea hoặc các meglitinid).

Vỏ thuốc có thể xuất hiện trong phân. Nên thông báo cho bệnh nhân biết đó là bình thường.

SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Thời kỳ mang thai

Khi bệnh nhân có kế hoạch mang thai và trong suốt thời kỳ mang thai, khuyến cáo không điều trị rối loạn kiểm soát đường huyết/tiền đái tháo đường hoặc đái tháo đường với metformin mà sử dụng insulin để duy trì mức đường huyết càng gần với mức bình thường càng tốt, để giảm thiểu nguy cơ bất thường dị tật thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Metformin được bài tiết trong sữa mẹ. Không quan sát thấy tác dụng có hại nào ở trẻ sơ sinh/trẻ nhũ nhi bú sữa mẹ. Tuy nhiên, vì dữ liệu hạn chế, không khuyến khích cho con bú trong khi điều trị với metformin. Cân nhắc giữa lợi ích của việc cho con bú và nguy cơ tiềm ẩn của những tác dụng có hại trên trẻ nhỏ mà cần quyết định có nên ngừng cho con bú.

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Đơn trị liệu metformin không gây hạ đường huyết và vì thế không tác động đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Tuy nhiên, bệnh nhân nên được cảnh báo về nguy cơ hạ đường huyết khi sử dụng metformin cùng với các thuốc hạ đường huyết khác (như các sulfonylurea, insulin hoặc các meglitinid).

TƯƠNG TÁC THUỐC

Kết hợp không khuyến dùng

Rượu

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

Các chất cản quang có chứa iod

Phải ngưng sử dụng metformin trước hoặc tại thời điểm làm chẩn đoán hình ảnh và không được sử dụng lại cho tới ít nhất 48 giờ sau đó, với điều kiện chức năng thận đã được đánh giá lại và cho thấy đã ổn định, xem các mục Liều lượng và cách dùng và Thận trọng khi sử dụng.

Kết hợp cần thận trọng

Một số thuốc có thể làm thay đổi chức năng thận theo hướng bất lợi, làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic, như thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), bao gồm các chất ức chế cyclo-oxygenase (COX) II chọn lọc, chất ức chế men chuyển, chất đối vận thụ thể angiotensin II và các thuốc lợi tiểu, đặc biệt các thuốc lợi tiểu quai. Khi bắt đầu sử dụng hoặc đang sử dụng những thuốc này kết hợp với metformin, cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận.

Các thuốc có hoạt tính tăng đường huyết nội tại (ví dụ: các glucocorticoid (dùng đường toàn thân và tại chỗ) và các chất có hoạt tính kích thích giao cảm)

Nên theo dõi đường huyết thường xuyên hơn, đặc biệt ngay khi bắt đầu điều trị. Nếu cần thiết, điều chỉnh liều metformin trong quá trình điều trị với các thuốc tương ứng và cho tới khi ngừng sử dụng.

Các chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT)

Metformin là cơ chất của cả hai chất vận chuyển OCT1 và OCT2. Sử dụng chung metformin với

- Các chất ức chế OCT1 (như verapamil) có thể làm giảm hiệu quả của metformin.
- Chất cảm ứng OCT1 (như rifampicin) có thể làm tăng hấp thu ở đường tiêu hóa và tăng hiệu quả của metformin.
- Các chất ức chế OCT2 (như cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimetoprime, vandetanib, isavuconazole) có thể làm giảm thải trừ metformin qua thận và do đó dẫn đến tăng nồng độ metformin trong huyết tương.
- Các chất ức chế cả OCT1 và OCT2 (như crizotinib, olaparib) có thể làm thay đổi hiệu quả và sự thải trừ qua thận của metformin.

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

TÁC DỤNG NGOẠI Ý CỦA THUỐC

Trong các dữ liệu hậu mại và trong các thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng, báo cáo về biến cố bất lợi ở bệnh nhân điều trị với Glucophage XR tương tự về tính chất và mức độ nghiêm trọng như đã báo cáo ở bệnh nhân điều trị với Glucophage phóng thích tức thì.

Những phản ứng bất lợi sau có thể xảy ra khi điều trị với Glucophage XR.

Tần số được định nghĩa như sau: rất thường gặp ≥1/10; thường gặp ≥1/100, <1/10; không thường gặp ≥1/1.000, <1/100; hiếm gặp ≥1/10.000, <1/1.000; rất hiếm gặp <1/10.000.

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

<u>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</u>

Rất hiếm gặp:

- Nhiễm acid lactic *(xem mục Thận trọng khi sử dụng)*.
- Giảm hấp thu vitamin B12 kèm theo sự giảm nồng độ trong huyết thanh khi dùng metformin lâu dài. Khuyến cáo xem xét đến nguyên nhân này nếu bệnh nhân bị thiếu máu hồng cầu khổng lồ.

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, mày 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.

DƯỢC 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 týp 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 týp 2. Tiêu chí chọn lựa là ≥ 25 tuổi, BMI ≥ 24 kg/m^2 (≥ 22 kg/m^2 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 Ấn). 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±10,7, glucose huyết tương lúc đói 106,5±8,3 mg/dl, glucose huyết tương 164,6±17,0 mg/dl 2 giờ sau ăn, và BMI 34,0±6,7 kg/m^2. 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/m^2, 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 thô đái tháo đường là 7,0; 5,7 và 5,2 trường hợp mới /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 gộp bao gồm bệnh thận, bệnh võng 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 gộp 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 týp 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 quá kích buồng trứng (PCOS).

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

Điều trị đái tháo đường týp 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 týp 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 týp 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.

DƯỢC 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 ngăn 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 khá 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 đủ 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) ngày 04/03/2014 và CCDS 7.0 ngày 02/05/2016.