

**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



Tờ hướng dẫn sử dụng đã được duyệt	Tờ hướng dẫn sử dụng Dự kiến cập nhật
<p>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</p>	<p><u>Thay đổi tên và thứ tự trình bày các đề mục:</u> 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</p>

Tờ hướng dẫn sử dụng đã được duyệt	Tờ hướng dẫn sử dụng dự kiến thay đổi
<p><i>Rx —Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sỹ</i></p> <p>PANFOR SR Viên nén phóng thích chậm <i>Metformin hydroclorid</i></p> <p>THÀNH PHẦN:</p> <p>Mỗi viên nén phóng thích chậm chứa:</p> <p>Panfor SR-500 Metformin hydrochlorid 500 mg</p> <p>Panfor SR-750 Metformin hydrochlorid 750 mg</p> <p>Panfor SR-1000 Metformin hydrochlorid 1000 mg</p> <p>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.</p> <p>MÔ TẢ</p> <p>Panfor SR-500: Viên nén hình thuôn dài, màu trắng đến trắng ngà, hai mặt bằng.</p> <p>Panfor SR-750: Viên nén hình thuôn dài, màu trắng đến trắng ngà, hai mặt khum.</p> <p>Panfor SR-1000: Viên hình bầu dục, màu trắng đến trắng ngà, một mặt có khắc vạch, hai mặt bằng.</p> <p>CHỈ ĐỊNH</p> <p>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 typ 2.</p>	<p>Rx PANFOR SR-500 Viên nén phóng thích chậm Metformin hydroclorid</p> <p><i>Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.</i> <i>Đề xa tầm tay trẻ em.</i> <i>Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.</i></p> <p>THÀNH PHẦN Thành phần dược chất: Mỗi viên nén phóng thích chậm chứa:</p> <p>Metformin hydrochlorid 500 mg</p> <p>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.</p> <p>DẠNG BÀO CHẾ Viên nén phóng thích chậm.</p> <p>CHỈ ĐỊNH</p> <ul style="list-style-type: none"> Làm giảm nguy cơ hoặc trì hoãn sự khởi phát đái tháo đường typ 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.

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.

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 tít 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) \geq 90 mL/phút/1,73 m²)

Làm giảm nguy cơ hoặc trì hoãn sự khởi phát đái tháo đường tít 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 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 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/1,73m²) (*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 dễ 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 tùy 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 không 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 topiramate), từ 65 tuổi trở lên, có thực hiện chiếu chụp sử dụng thuốc cản quang, phẫu thuật và thực hiện các thủ thuật khác, tình trạng giảm oxy hít vào (ví dụ suy tim sung huyết cấp), uống nhiều rượu và suy gan. Các biện pháp giảm thiểu nguy cơ và xử trí nhiễm 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 sĩ.

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 m² [xem mục *Chống chỉ định*].

- Metformin có thể sử dụng trên bệnh nhân suy thận có eGFR trong khoảng 30-59 mL/phút/1,73m² 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, cần 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 m², những bệnh nhân có tiền sử suy gan, nghiện rượu, suy tim hoặc những bệnh nhân sẽ sử dụng thuốc cản quang chứa iod theo đường động mạch. Đánh giá lại eGFR 48h sau khi chiếu chụp và sử dụng lại metformin nếu chức năng thận ổn định.

Phẫu thuật hoặc các thủ thuật khác: Sự lưu giữ thức ăn và dịch trong quá trình phẫu thuật hoặc thực hiện các thủ thuật khác có thể làm tăng nguy cơ giảm thể tích, tụt huyết áp và suy thận. Nên tạm thời ngừng sử dụng metformin khi bệnh nhân bị giới hạn lượng thức ăn và dịch nạp vào.

Tình trạng giảm oxy hít vào: Quá trình theo dõi hậu mãi đã ghi nhận một số ca nhiễm 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 nitor huyết trước thận. Khi những biến cố này xảy ra, ngừng metformin.

Uống rượu: Rượu có khả năng ảnh hưởng đến tác động của metformin lên chuyển hóa lactat và từ đó có thể làm tăng nguy cơ nhiễm 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 tiềm 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

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.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ 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.

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 gồm có thể làm giảm hấp thu metformin hydrochlorid.

—Cimetidin: Tránh phối hợp metformin với cimetidin 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.

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 sulfonyleurea, insulin hoặc các meglitinid).

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 ngưng 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.

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 ($\geq 1/100$ và < 1/10), ít gặp ($\geq 1/1000$ và < 1/100), hiếm gặp ($\geq 1/10000$ 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 không 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:

- 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 ($\geq 1/100$ và < 1/10), ít gặp ($\geq 1/1000$ và < 1/100), hiếm gặp ($\geq 1/10000$ 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 không 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, mề đay.

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

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.

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 qua 3 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.

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

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, mề 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:

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 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 < 1 mg/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 thì 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.
Đề 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.

