

**BỘ Y TẾ**  
**CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**

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

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

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**  
**BỘ Y TẾ**  
**CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM**  
Nguyễn Thành Lâm

**BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

TĐ/BS ngày 08 tháng 8 năm 2023  
(theo công văn 8239/QLD-ĐK)



Carton  
Country : Vietnam

166 mm

41 mm

57 mm

**Panfor SR-500**  
Mỗi viên nén phóng thích chậm chứa:  
Metformin Hydrochloride 500mg  
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: Xem tờ hướng dẫn sử dụng. Tiêu chuẩn chất lượng: TCS  
Đã xác minh và kiểm tra kỹ lưỡng và đảm bảo chất lượng. Bảo quản dưới 30°C, nơi khô mát. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.  
SPK, SLSX, NSX, HD: Xem "VN VISA No.", "Batch No.", "Mfg. Date", "Exp. Date" trên bao bì.  
Sản xuất bởi:  
**INVENTIA HEALTHCARE LTD.**  
F1-F1/1, Additional Ambernath M.I.D.C.,  
Ambernath (East), Thane 421506, Maharashtra State, Ấn Độ  
CARTON-M37-C9-03

**Panfor SR-500**  
Each uncoated sustained release tablet contains:  
Metformin Hydrochloride BP 500 mg  
**Indications, Dosage, Contraindications, Side Effects** (see enclosed leaflet)  
● Keep out of reach of children  
● Protect from light and moisture  
● Store below 30°C in a dry place  
● Swallow whole, do not chew or crush the tablet  
**Read the instructions carefully before use.**  
Do not exceed prescribed dose.

**Panfor SR-500**  
Metformin Hydrochloride Sustained Release Tablets 500 mg  
5 x 20 tablets

Provision for Pharmacode  
20 x 8 mm (Minimum)

Rx Thuốc kê đơn

**Panfor SR-500**  
Metformin Hydrochloride Sustained Release Tablets 500 mg

5 x 20 tablets

Rx Prescription Drug

**Panfor SR-500**  
Metformin Hydrochloride Sustained Release Tablets 500 mg

5 x 20 tablets

VN VISA No. : VN-20018-16

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.

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

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

Provision for Pharmacode  
20 x 8 mm (Minimum)



Rx

PANFOR SR-500

Viên nén phóng thích chậm

Metformin hydrochlorid

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đề 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 tít 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 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 m<sup>2</sup>)

### *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<sup>2</sup>.

Metformin có thể sử dụng trên bệnh nhân suy thận có eGFR trong khoảng 30-59 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup>.

### **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 tít 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<sup>2</sup>) (*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  $> 5\mu\text{g/mL}$ .

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 m<sup>2</sup> [*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<sup>2</sup> 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 hydroclorid 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 m<sup>2</sup>, 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 m<sup>2</sup>, 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 tít 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 bố 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 sulfonyleurea 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**

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 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 ( $\geq 1/100$  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 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, 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:

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.

### **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 5 vi, mỗi vi 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.

