		
<p><b>Merck KGaA</b>                  Packaging Artwork Center Darmstadt                  MS-TUA-PA Artwork Development                  Frankfurt Straße 250                  D-64293 Darmstadt</p>		
<b>COORDINATOR</b>		
Name:	Evelyn Buchinger	
Tel.:	+49 (0)61 51 - 72 7623	
E-mail:	Evelyn.Buchinger@merckgroup.com	
<b>IDENTIFICATION OF THE COMPONENT</b>		
ERP component code:	MC-1899-2015	
Local product name:	GLUCOPHAGE	
Strength (s):	850 mg	
<b>TECHNICAL DATA</b>		
Packaging site:	Merck Santé Semoy	
Technical layout ref:	72 x 19 x 102-A2320-MRV-B f	
<b>COLOURS</b>		
Printed colour(s)		
	Black (+ vignetted half-tone)	
	Pantone 300 C	
	Pantone 186 C (+ vignetted half-tone)	
	Pantone 1235 C (+ vignetted half-tone)	
	Securalic CP007	
<b>Technical information(s)</b>		
	Keyline	
	Varnish free	
<b>FONT SIZE</b>		
Regul. text min. font size:	7 pt	
<b>BARCODE</b>		
Bar code type:	Code 128 A (Placeholder)	
Alpha numeric content:	n/a	
Spotmark:	Yes (Placeholder)	
<b>VARIABLE DATA</b>		
Online printed prefixes	No	
Online printed datamatrix	No	
Prefixes in English	Original Prefixes	Date Format
1. Batch no	Batch	Pack site format
2. Mfg date	Man	DD/MM/YYYY
3. Expiry date	Exp	DD/MM/YYYY
<b>AGENCY</b>		
n/a		
<b>TRACEABILITY (VERSIONS)</b>		
Vx	Date	Designer
01	04.12.2015	Stephanie Schmidt
02	08.12.2015	Stephanie Schmidt
03	08.12.2015	Stephanie Schmidt
04	13.10.2016	Dagmar Michalski
05	n/a	n/a

**LABEL OF FOLDING BOX**












**BỘ Y TẾ**  
**CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**  
**ĐÃ PHÊ DUYỆT**  
 Lần đầu: 20/.../2019...

Note: This area is yellow in the artwork but without any color in production.

NN2692C  
 R52  
 16/01/19

258/102

NR2

 		
<p><b>Merck KGaA</b> Packaging Artwork Center Darmstadt MS-TUA-PA Artwork Development Frankfurter Straße 250 D-64293 Darmstadt</p>		
<b>COORDINATOR</b>		
Name:	Evelyn Buchinger	
Tel.:	+49 (0)61 51 - 72 7623	
E-mail:	Evelyn.Buchinger@merckgroup.com	
<b>IDENTIFICATION OF THE COMPONENT</b>		
ERP component code:	MC-1900-2015	
Local product name:	GLUCOPHAGE	
Strength (s):	850 mg	
<b>TECHNICAL DATA</b>		
Packaging site:	Merck Santé Semoy	
Technical layout ref:	72x41x102-A2320-MRV-B e	
<b>COLOURS</b>		
Printed colour(s)		
	Black (+ vignetted half-tone)	
	Pantone 300 C	
	Pantone 186 C (+ vignetted half-tone)	
	Pantone 1235 C (+ vignetted half-tone)	
	Securialc CP007	
Technical information(s)		
	Keyline	
	Varnish free	
<b>FONT SIZE</b>		
Regul. text min. font size:	7 pt	
<b>BARCODE</b>		
Bar code type:	Code 128 A (Placeholder)	
Alpha numeric content:	n/a	
Spotmark:	Yes (Placeholder)	
<b>VARIABLE DATA</b>		
Online printed prefixes	No	
Online printed datamatrix	No	
Prefixes in English	Original Prefixes	Date Format
1. Batch no	Batch	Pack site format
2. Mfg date	Man	DD/MM/YYYY
3. Expiry date	Exp	DD/MM/YYYY
<b>AGENCY</b>		
n/a		
<b>TRACEABILITY (VERSIONS)</b>		
Vx	Date	Designer
01	07.12.2015	Stephanie Schmidt
02	10.12.2015	Stephanie Schmidt
03	13.10.2016	Dagmar Michalski
04	n/a	n/a
05	n/a	n/a

**LABEL OF FOLDING BOX**



Note: This area is yellow in the artwork but without any color in production.

MAE



Rx

# GLUCOPHAGE® 850 mg

Metformin hydrochlorid



GLUCOPHAGE® 850 mg, viên nén bao phim

## THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC

ĐỂ XA TÀM TAY TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

THÔNG BÁO CHO BÁC SỸ HOẶC DƯỢC SỸ NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC.

NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN GÌ, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ

## THÀNH PHẦN

*Thành phần hoạt chất:* Metformin (INN) hydrochlorid.....850 mg (tương đương 662,9 mg metformin base)

*Thành phần tá dược:* Povidone K 30, magnesium stearate, hypromellose vừa đủ cho 1 viên nén bao phim 889,3 mg.

## DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim tròn, hai mặt lõm, màu trắng.

## QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 2 vỉ x 15 viên = 30 viên = 25,5 g metformin HCl

Hộp 5 vỉ x 20 viên = 100 viên = 85 g metformin HCl

## CHỈ ĐỊNH

Điều trị bệnh đái tháo đường tít II, đặc biệt ở bệnh nhân quá cân khi chế độ ăn và tập thể dục đơn thuần không đạt được hiệu quả trong kiểm soát đường huyết.

- Ở người lớn, sử dụng Glucophage như đơn trị liệu hay kết hợp với các thuốc trị đái tháo đường dạng uống khác hoặc với insulin.
  - Ở trẻ em từ 10 tuổi và thanh thiếu niên, sử dụng Glucophage như đơn trị liệu hay kết hợp với insulin.
- Đã nhận thấy có sự giảm các biến chứng đái tháo đường ở người lớn mắc bệnh đái tháo đường tít II quá cân được điều trị bằng metformin như liệu pháp đầu tiên sau khi thất bại với chế độ ăn kiêng.

## LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

**Người lớn có chức năng thận bình thường (độ lọc cầu thận ước lượng (eGFR)  $\geq 90$  mL/phút/1,73m<sup>2</sup>)**

*Đơn trị liệu và kết hợp với các thuốc trị đái tháo đường dạng uống khác*

Liều khởi đầu thông thường là 500 mg hoặc 850 mg metformin hydrochlorid 2 hoặc 3 lần mỗi ngày trong hoặc sau bữa ăn.

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 metformin hydrochlorid được khuyến cáo là 3 g mỗi ngày, chia làm 3 lần.

Nếu dự định chuyển từ một thuốc trị đái tháo đường dạng uống khác: ngưng sử dụng thuốc đó và khởi đầu metformin với liều chỉ định như trên.

*Kết hợp với insulin*

Metformin và insulin có thể được sử dụng trong liệu pháp kết hợp để đạt được kiểm soát đường huyết tốt hơn. Metformin hydrochlorid 500 mg hoặc 850 mg được dùng với liều khởi đầu thông thường là 2 hoặc 3 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 cao 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*).

## Trẻ em và thanh thiếu niên

*Đơn trị liệu và kết hợp với insulin*

- Glucophage có thể được dùng ở trẻ em từ 10 tuổi và thanh thiếu niên.
- Liều khởi đầu thông thường là 500 mg hoặc 850 mg metformin hydrochlorid một lần mỗi ngày, uống trong hoặc sau bữa ăn.



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 đường tiêu hóa. Liều tối đa metformin hydrochlorid được khuyến cáo là 2 g mỗi ngày, chia làm 2 hoặc 3 lần.

### Cách dùng

Nuốt viên thuốc, không được nhai, trong hoặc cuối bữa ăn. Điều này sẽ giúp bệnh nhân tránh được sự khó chịu ở đường tiêu hóa. Ví dụ, với liều 2 viên mỗi ngày, dùng 1 viên vào buổi điếm tâm và 1 viên vào bữa cơm tối.

### Thời gian điều trị

Phải dùng Glucophage hàng ngày không ngắt quãng. Những bệnh nhân ngừng điều trị phải liên lạc với bác sĩ.

### Quên liều

Trong trường hợp quên liều, bệnh nhân phải dùng liều kế tiếp theo thời gian thường lệ. Bệnh nhân không được tăng gấp đôi liều Glucophage.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với metformin hoặc bất cứ tá dược nào.
- Bất kỳ thể nào của nhiễm toan chuyển hóa cấp (như nhiễm acid lactic, nhiễm toan thể ceton do đái tháo đường).
- Tiền hôn mê do đái tháo đường.
- Suy thận nặng (độ lọc cầu thận ước lượng (eGFR) < 30 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>) (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 keto niệu hoặc keto máu), tăng tỷ lệ lactate/pyruvate 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 xét nghiệm 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 suy 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 dùng 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 thăm tách máu để điều chỉnh tình trạng nhiễm acid và loại bỏ metformin bị tích lũy (metformin hydrochlorid 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 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 *Liều dùng và cách dùng*]:

- Trước khi khởi đầu điều trị với metformin cần đo mức độ lọc cầu thận ước tính (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/1,73 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.



- 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<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 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 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. Ngưng sử dụng metformin trước hoặc tại thời điểm thực hiện xét nghiệm 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<sup>2</sup>, 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 xét nghiệm 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 ngưng 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 nitor huyết trước thận. Khi những biến cố này xảy ra, ngưng 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 thể do 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 với sự theo dõi thường xuyên chức năng tim và thận.

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

#### **Trẻ em**

Chẩn đoán đái tháo đường týp 2 phải được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị bằng metformin.

Không phát hiện ảnh hưởng của metformin lên sự tăng trưởng và dậy thì trong các nghiên cứu lâm sàng có nhóm chứng trong một năm nhưng không có dữ liệu dài hạn cho các giai đoạn cụ thể này. Do đó nên theo dõi cẩn thận tác động của metformin lên những thông số này ở trẻ em được điều trị với metformin, đặc biệt ở trẻ trước dậy thì.

#### *Trẻ em từ 10 đến 12 tuổi*

Chỉ có 15 đối tượng trong độ tuổi từ 10 đến 12 tuổi tham gia vào các nghiên cứu lâm sàng có nhóm chứng được thực hiện ở trẻ em và thanh thiếu niên. Mặc dù hiệu quả và độ an toàn của metformin ở những trẻ em này không khác biệt với hiệu quả và độ an toàn trên trẻ em lớn hơn và thanh thiếu niên, khuyến cáo đặc biệt thận trọng khi kê đơn cho trẻ em trong độ tuổi từ 10 đến 12 tuổi.



### **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 uống hạn chế năng lượng. Các xét nghiệm thông thường để theo dõi bệnh đái tháo đường nên được thực hiện thường xuyên. Dùng metformin một mình không gây hạ đường huyết, nhưng nên thận trọng khi nó được dùng kết hợp với insulin hoặc các tác nhân chống đái tháo đường dạng uống khác (như các sulfonylurea hoặc các meglitinid).

### **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 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. Cần 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 xét nghiệm 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 dùng 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, trimetoprim, vandetanib, isavuconazole) có thể làm giảm sự 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**

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

Tần số được định nghĩa như sau: rất thường  $\geq 1/10$ ; thường  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; không thường  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ; hiếm  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ; rất hiếm  $< 1/10000$ .

#### **Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng**

*Rất hiếm:*

- 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:* Rối loạn vị giác.

Rối loạn tiêu hóa:

*Rất thường:* 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. Để ngăn ngừa, metformin được khuyến cáo dùng mỗi ngày 2 hoặc 3 lần trong hoặc cuối bữa ăn. Sự tăng liều chậm cũng có thể cải thiện dung nạp ở đường tiêu hóa.

Rối loạn gan mật:

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

### **Trên trẻ em**

Trong các dữ liệu hậu mại đã công bố và trong các thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng ở đối tượng trẻ em giới hạn từ 10-16 tuổi được điều trị trong một năm, báo cáo về biến cố bất lợi tương tự về loại và mức độ nghiêm trọng như đã báo cáo ở người trưởng thành.

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

### **QUÁ LIỀU**

Không quan sát thấy hạ đường huyết với liều metformin lên đến 85 g, mặc dù nhiễm acid lactic xảy ra trong trường hợp này. Sử dụng quá liều metformin hoặc những nguy cơ đi kèm 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**

Nhóm dược lý điều trị: Thuốc làm hạ đường huyết. Biguanide; mã ATC: A10BA02.

Metformin là một biguanide có tác dụng chống tăng đường huyết, làm hạ 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 enzyme glycogen synthase.

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

Trong các nghiên cứu lâm sàng, việc sử dụng metformin có liên quan đến việc giữ cân nặng ổn định hoặc làm giảm cân nhẹ.

Ở người, ngoài tác động trên đường huyết, metformin 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 làm giảm mức cholesterol toàn phần, mức cholesterol tỉ trọng thấp (LDL cholesterol) và mức triglyceride.

### **Hiệu quả lâm sàng**

Nghiên cứu ngẫu nhiên tiền cứu (UKPDS) đã chứng minh hiệu quả lâu dài của việc kiểm soát đường huyết tích cực ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 là người lớn.

Phân tích kết quả trên bệnh nhân quá cân được điều trị với metformin 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),  $p = 0,0023$ , và 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 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.



### Trẻ em

Trong các nghiên cứu lâm sàng có nhóm chứng ở đối tượng trẻ em giới hạn từ 10-16 tuổi được điều trị trong một năm, đã chứng minh sự đáp ứng về kiểm soát đường huyết tương tự như quan sát ở người trưởng thành.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

#### Hấp thu

Sau khi uống một liều metformin hydrochlorid, nồng độ tối đa trong huyết tương ( $C_{max}$ ) đạt được trong khoảng 2,5 giờ ( $t_{max}$ ). Sinh khả dụng tuyệt đối của viên metformin hydrochlorid 500 mg hoặc 850 mg xấp xỉ 50-60% ở người khỏe mạnh. Sau khi uống thuốc, phần không hấp thu được tìm thấy trong phân là 20-30%.

Sau khi uống thuốc, sự hấp thu của metformin là bão hòa và không hoàn toàn. Điều này được cho rằng dược động học của sự hấp thu metformin không tuyến tính.

Ở những liều metformin và kế hoạch phân liều khuyến cáo, nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 24 đến 48 giờ và thông thường ít hơn 1 mcg/ml. Trong các thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng, nồng độ metformin trong huyết tương tối đa không vượt quá 5 mcg/ml ngay cả khi dùng liều tối đa.

Thức ăn làm giảm mức độ và làm chậm sự hấp thu metformin không đáng kể. Sau khi dùng liều 850 mg, quan sát thấy nồng độ đỉnh trong huyết tương thấp hơn 40%, diện tích dưới đường cong giảm 25% (AUC) và nồng độ đỉnh trong huyết tương kéo dài hơn 35 phút. Sự liên quan về mặt lâm sàng của điều này vẫn chưa được biết.

#### Phân bố

Liên kết với protein huyết tương không đáng kể. Metformin phân chia vào trong 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 gắn như đại diện cho ngăn phân bố thứ cấp. Thể tích phân bố trung bình từ 63-276 l (Vd).

#### Chuyển hóa

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

#### Đào thải

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, sự thanh thải ở thận giảm theo tỉ lệ của creatinin và vì thế thời gian bán thải của metformin 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 có và không thể đưa ra được một ước lượng chắc chắn về nồng độ metformin trong cơ thể trong phân nhóm này so với các đối tượng có chức năng thận bình thường. Do đó, phải điều chỉnh liều phù hợp trên cơ sở cân nhắc hiệu quả lâm sàng/mức độ dung nạp (xem mục Liều dùng và cách dùng).

##### Trẻ em

Nghiên cứu đơn liều: sau khi dùng liều đơn metformin hydrochlorid 500 mg, đặc điểm dược động học quan sát được trên những bệnh nhi tương tự ở người trưởng thành.

Nghiên cứu đa liều: Dữ liệu bị giới hạn trong một nghiên cứu. Sau khi dùng liều lặp lại 500 mg, 2 lần một ngày trong 7 ngày trên bệnh nhi, nồng độ đỉnh trong huyết tương và nồng độ thuốc trong cơ thể theo thời gian bị giảm tương ứng khoảng 33% đến 40% so với bệnh nhân trưởng thành dùng liều lặp lại 500 mg hai lần một ngày trong 14 ngày. Liều được xác định cho từng bệnh nhân dựa trên sự kiểm soát đường huyết, điều này bị giới hạn về mặt lâm sàng.

### BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C.

### ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM

Cha mẹ và người chăm sóc phải giám sát việc điều trị ở trẻ em.

### HẠN DÙNG

60 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không dùng thuốc quá hạn ghi trên nhãn.

### 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 CCDS 7.0 ngày 02/05/2016