

123/103

NW 30247
BS1 12/1/19

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

Lần đầu: 24/07/2019



LABEL OF FOLDING BOX

Glucophage XR 500 mg
Prolonged release tablets

60 prolonged release tablets

Rx Prescription Drug

Glucophage XR 500 mg
Prolonged release tablets

Metformin hydrochloride

Oral use.

60 prolonged release tablets

Read the package insert before use. By prescription only.
Indication, contra-indications, administration see leaflet.
Keep out of the reach of children.
Specification: Manufacturer's.
Store below 30°C.

Each prolonged release tablet contains 500 mg metformin hydrochloride equivalent to 390 mg metformin base.

60 prolonged release tablets

Glucophage XR 500 mg
Prolonged release tablets

Manufacturer:
Merck Santé s.a.s.
2 rue du Pressoir Vert
45400 Semois, France

Rx Thuốc kê đơn
Tên thuốc: **GLUCOPHAGE XR 500 MG**
Thành phần: Metformin hydrochloride 500 mg tương đương với 390 mg metformin base.
Số đăng ký: Merck Santé s.a.s., 2 rue du Pressoir Vert, 45400 Semois, Pháp.
ĐNNK:
Hộp 04 vỉ x 15 viên nén phóng thích kéo dài, 500 mg SX, NSX, HD, xin xem Lot, Man, Exp trên nhãn. Tiêu chuẩn: ICCS.
Bảo quản dưới 30°C. Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng và các thông tin khác để nghị xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.
Độc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. **ĐỂ XA TAY TRẺ EM.**

SPC: XX-XXXX-XX

Placeholder for barcode

XXXXXX

DD/MM/YYYY DD/MM/YYYY

Man Exp

Lot

Placeholder for barcode

* Note 2: code MC-2605-2017 is the code for management of the mock-up for submission and will be replaced by the new code in production.

* Note 1: This area is yellow in the artwork but without any color in production.

MERCK		
Merck Serono SA Aubonne Branch Route de La Verrerie 6 CH-1267 Coinsins		
Name: Evelyn Buchinger Tel.: +49 (0)61 51 - 72 7623 E-mail: Evelyn.Buchinger@merckgroup.com		
IDENTIFICATION OF THE COMPONENT		
ERP component code:	MC-2605-2017	
Local product name:	GLUCOPHAGE XR	
Strength (s):	500 mg	
TECHNICAL DATA		
Packaging site:	Merck Santé Semois	
Technical layout ref:	8177 TECH DATA A1 69x41,5x126	
COLOURS		
Printed colour(s)	Black (+ vignettted halftone)	
	Pantone 286 C (+ vignettted halftone)	
	Pantone 186 C (+ vignettted halftone)	
	Pantone 1235 C (+ vignettted halftone)	
	Pantone 300 C	
	Securialic CP007	
Technical information(s)		
	Keyline	
	Varnish free	
FONT SIZE		
Regul. text min. font size:	7 pt	
BARCODE		
Bar code type:	Code 128 A	
Alpha numeric content:	Placeholder for barcode	
Spotmark:	Remarkered only positioning for mock up	
VARIABLE DATA		
Online printed prefixes	No	
Online printed datamatrix	No	
Prefixes in English	Original Prefixes	
1. Batch number	Lot	
2. Mfg date	Man	
3. Expiry date	Exp	
AGENCY		
<p>Tech Mahindra SE-70, Block 1, Hitech Cyber City, Gurgaon Haryana HR-122002, India</p>		
TRACEABILITY (VERSIONS)		
Vx	Date	Designer
01	27.01.2017	Ranjith Reddy
02	06.02.2017	Ranjith Reddy
03	10.10.2018	Santhosh Madugula
04	n/a	n/a
05	n/a	n/a

Handwritten signature

LABEL OF BLISTER



TEXT area / SECURALIC area = 247 mm

TEXT FREE Et CODE area

TEXT FREE Et SPOT area

* Note: code MC-2606-2017 is the code for management of the mock-up for submission and will be replaced by the new code in production.

<p>Merck Serono SA Aubonne Branch Route de La Verrière 6 CH-1267 Coinsins</p>		
COORDINATOR	Evelyn Buchinger	
Name:	Evelyn.Buchinger@merckserono.com	
Tel.:	+49 (0)61 51 - 72 7623	
E-mail:	Evelyn.Buchinger@merckserono.com	
IDENTIFICATION OF THE COMPONENT		
ERP component code:	MC-2606-2017	
Local product name:	GLUCOPHAGE XR	
Strength (s):	500 mg	
TECHNICAL DATA		
Packaging site:	Merci, Sainte-Sémoy	
Technical layout ref.:	260-121464.5.V1 Apr 2016	
COLOURS		
Printed colour(s)	Black (+ vignetté half-tone)	
Technical information(s)	Securalic CP 007	
Font size	Keyline	
Regul. text min. font size:	7 pt	
BARCODE		
Bar code type:	Code 128 A	
Alpha numeric content:	Placeholder for barcode	
Spotmark:	No	
VARIABLE DATA		
Online printed prefixes	Yes	
Prefixes in English	n/a	
Date Format	DD/MM/YYYY	
1. Batch number	n/a	
2. Expiry date	n/a	
3. n/a	n/a	
AGENCY		
<p>Tech Mahindra S7 Link Tower - 1, Infocity Silicon City, Madhavapur Hyderabad - 501 201, P. 91 40 65381 1305 Ext. 30295</p>		
TRACEABILITY (VERSIONS)		
Vx	Date	Designer
01	25.01.2017	Ramakrishnaiah.Pushpala
02	n/a	n/a
03	n/a	n/a
04	n/a	n/a
05	n/a	n/a

Rx

GLUCOPHAGE® XR 500 MG

Viên nén phóng thích kéo dài
Metformin hydrochlorid



Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM

Đọc kỹ hướng dẫn trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin gì, xin hỏi ý kiến bác sĩ

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ 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 lõm, 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) \geq 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.

Handwritten signature

- Nên tăng liều 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 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 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 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/1,73 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), từ 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 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 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 m² (xem mục *Chống chỉ định*).
- Metformin có thể sử dụng trên bệnh nhân suy thận có eGFR trong khoảng 30 – 59 mL/phút/1,73 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 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 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 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 mật 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 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 m², 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 ngừng 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.

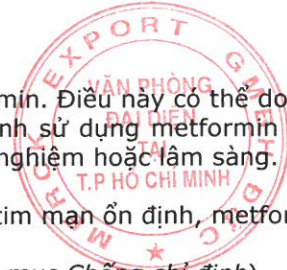
Sự ngừng sử dụng thức ăn và chất lỏng trong quá trình phẫu thuật hoặc thực hiện các thủ thuật khác có thể tăng nguy cơ giảm thể tích, tụt huyết áp và suy thận. Nên tạm thời ngừng sử dụng metformin khi bệnh nhân bị giới hạn lượng thức ăn và chất lỏng đưa vào.

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 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 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 tít 2 ở 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 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 iot

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, trimetoprim, 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 $\geq 1/10$; thường gặp $\geq 1/100$, $< 1/10$; không thường gặp $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; hiếm gặp $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; 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.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

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 typ 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 typ 2. Tiêu chí chọn lựa là ≥ 25 tuổi, BMI ≥ 24 kg/m² (≥ 22 kg/m² 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 Án). 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 \pm 10,7, glucose huyết tương lúc đói 106,5 \pm 8,3 mg/dl, glucose huyết tương 164,6 \pm 17,0 mg/dl 2 giờ sau ăn, và BMI 34,0 \pm 6,7 kg/m². 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/m², 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 mỗi 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 tiền 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 tiền 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.

Handwritten signature

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 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.

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 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 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 5.0 ngày 04/03/2014 và CCDS 7.0 ngày 02/05/2016



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh

MAS