

# ForminHasan XR 500

Hộp 03 vỉ x 15 viên nén phóng thích kéo dài  
Kích thước: 111 x 72 x 30 mm



# ForminHasan XR 500

Hộp 05 vỉ x 15 viên nén phóng thích kéo dài  
Kích thước: 111 x 72 x 45 mm



Rx  
Thuốc kê đơn

## ForminHasan XR 500

Metformin hydrochlorid 500 mg  
Hộp 05 vỉ x 15 viên nén phóng thích kéo dài

Cơ sở sản xuất:  
**CÔNG TY TNHH LIÊN DOANH HASAN - DERMAPHARM**  
Lô B, Đường số 2, KCN Đồng An, Bình Hòa, Thuận An,  
Bình Dương, Việt Nam



ForminHasan XR 500



Số lô SX - Batch No.:  
NSX - Mfg. Date:  
HD - Exp. Date:

## ForminHasan XR 500

Hộp 05 vỉ x 15 viên nén phóng thích kéo dài

<b>Thành phần</b> Metformin hydrochlorid..... 500 mg Tá dược..... vớ 1 viên	<b>Composition</b> Metformin hydrochloride..... 500 mg Excipients..... q.s. 1 tablet
---	--

**Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác:** Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.  
**Indications, administration, contraindications and other information:** Read carefully the enclosed leaflet.

**Bảo quản nơi khô, dưới 30°C. Tránh ánh sáng.**  
Tiêu chuẩn cơ sở.  
SDK - Reg. No.:

**Store in a dry place, below 30°C. Protect from light.**  
Manufacturer's specification.

Rx  
Prescription only

## ForminHasan XR 500

Metformin hydrochloride 500 mg  
05 blisters x 15 extended-release tablets

Manufacturer:  
**HASAN - DERMAPHARM JOINT VENTURE CO., LTD.**  
Lot B, Road No. 2, Dong An Industrial Park, Binh Hoa, Thuan An,  
Binh Duong, Vietnam



**TỔNG GIÁM ĐỐC**  
**DS. Trần Đình Hương**

## ForminHasan XR 500

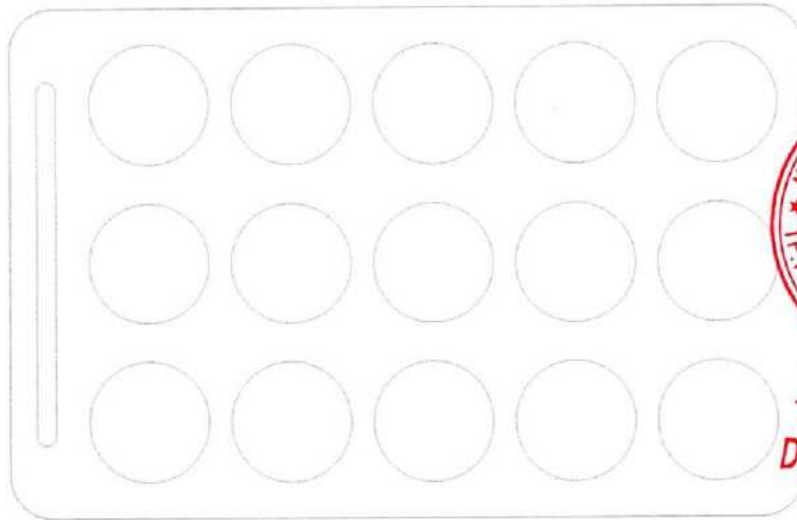


**ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM**  
**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG!**  
**KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN**  
**READ CAREFULLY THE DIRECTIONS BEFORE USE!**



# ForminHasan XR 500

Vỉ 15 viên nén phóng thích kéo dài  
Kích thước: 106 x 68 mm



TỔNG GIÁM ĐỐC  
DS. Trần Đình Hương

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc  
Rx Thuốc kê đơn

# ForminHasan XR 500

Viên nén phóng thích kéo dài

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đề xa tâm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

### THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

- Thành phần được chất: Metformin hydroclorid 500 mg.
- Thành phần tá dược: HPMC 15000, povidon K90, magnesi stearat.

### ĐẠNG BẢO CHẾ

Viên nén phóng thích kéo dài.

Mô tả: Viên nén tròn, màu trắng, hai mặt lõm, trơn, cạnh và thành viên lành lặn.

### CHỈ ĐỊNH

- Giảm nguy cơ hoặc làm chậm khởi phát đái tháo đường tuýp 2 ở người lớn, bệnh nhân thừa cân giảm dung nạp glucose và/ hoặc giảm đường huyết lúc đói, và/ hoặc HbA1C tăng ở những bệnh nhân:
  - + Có nguy cơ cao đái tháo đường tuýp 2 tiến triển quá mức, và
  - + Tiếp tục tiến triển thành đái tháo đường tuýp 2 mặc dù đã thực hiện thay đổi lối sống trong 3 – 6 tháng.
- Điều trị bằng ForminHasan XR 500 phải dựa trên điểm số rủi ro kết hợp với các biện pháp kiểm soát đường huyết thích hợp và bao gồm bằng chứng về nguy cơ tim mạch cao.
- Tiếp tục thay đổi lối sống khi bắt đầu điều trị với metformin, trừ trường hợp không thực hiện được vì lý do y tế.
- Điều trị đái tháo đường tuýp 2 ở người lớn, đặc biệt ở bệnh nhân thừa cân, khi chế độ ăn kiêng và tập thể dục đơn thuần không đạt được hiệu quả trong kiểm soát đường huyết. ForminHasan XR 500 có thể sử dụng đơn trị liệu hoặc kết hợp với các thuốc trị đái tháo đường đường uống khác hoặc với insulin.

### LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

#### Liều dùng

##### Liều khuyến cáo

- Liều khởi đầu đối với bệnh nhân đang không sử dụng metformin là 500 mg, một lần/ngày, dùng đường uống. Nếu bệnh nhân không gặp phản ứng có hại đường tiêu hóa và cần phải tăng liều thì có thể dùng thêm 500 mg sau mỗi khoảng thời gian điều trị từ 1 đến 2 tuần. Liều dùng của metformin cần được cân nhắc điều chỉnh trên từng bệnh nhân cụ thể dựa trên liệu quả và độ dung nạp của bệnh nhân và không vượt quá liều tối đa được khuyến cáo là 2000 mg/ngày.
- Nếu bệnh nhân đã được điều trị với metformin, liều khởi đầu ForminHasan XR 500 nên tương đương với liều dùng hàng ngày của viên nén metformin phóng thích tức thời. Bệnh nhân đã được điều trị với metformin liều > 2000 mg/ngày, không khuyến cáo chuyển sang dùng dạng phóng thích kéo dài.
- Khi chuyển từ một thuốc trị đái tháo đường đường uống khác: ngưng thuốc đang dùng và khởi đầu ForminHasan XR 500 với liều chỉ định như trên.

##### Kết hợp với insulin:

Metformin và insulin có thể được dùng trong liệu pháp kết hợp nhằm kiểm soát đường huyết tốt hơn. Liều khởi đầu thông thường của ForminHasan XR 500 là 1 viên/lần/ngày, trong khi liều insulin được điều chỉnh trên cơ sở các xét nghiệm đo đường huyết.

##### Liều dùng ở một số đối tượng lâm sàng đặc biệt:

- **Người cao tuổi:** Vì khả năng suy giảm chức năng thận ở người cao tuổi, liều dùng của metformin nên được điều chỉnh dựa vào chức năng thận. Cần đánh giá chức năng thận thường xuyên. Lợi ích trong việc giảm nguy cơ hoặc làm chậm khởi phát bệnh đái tháo đường tuýp 2 chưa được thiết lập ở bệnh nhân ≥ 75 tuổi, do đó không khuyến cáo dùng metformin ở đối tượng bệnh nhân này.
- **Trẻ em:** Không có dữ liệu, không nên dùng ForminHasan XR 500 cho trẻ em.
- **Khuyến cáo sử dụng thuốc trên bệnh nhân 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 metformin trên bệnh nhân có eGFR dưới 30 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>.
  - Không khuyến cáo khởi đầu điều trị với metformin ở bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng 30 - 45 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>.
  - 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 khi tiếp tục điều trị.
  - Ngưng sử dụng metformin nếu bệnh nhân có eGFR giảm xuống dưới 30 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup> (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH, CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).
  - Ngưng sử dụng metformin khi thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang chứa iod.
  - Trên những bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng từ 30 – 60 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>, trên những bệnh nhân có tiền sử bệnh lý về gan, nghiện rượu hoặc suy tim, hoặc trên những bệnh nhân sẽ sử dụng thuốc cản quang chứa iod qua đường động mạch, ngưng metformin trước hoặc tại thời điểm thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang chứa iod. Đánh giá lại chỉ số eGFR sau khi chiếu chụp 48 giờ, sử dụng lại metformin nếu chức năng thận ổn định (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

#### Cách dùng

- Uống nguyên viên thuốc với nước, không được nhai hoặc bẻ đôi, làm vỡ viên thuốc.
- Uống cùng với bữa ăn để giảm các tác dụng bất lợi trên đường tiêu hóa liên quan đến metformin.
- Nếu bệnh nhân quên dùng 1 liều thuốc, uống ngay sau khi nhớ ra cùng với bữa ăn nhẹ. Không uống liều gấp đôi để bù cho liều đã quên.
- Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi dùng.
- Không nên vứt bỏ thuốc vào nước thải hay rác sinh hoạt. Hỏi ý kiến dược sỹ cách bỏ thuốc không đúng nữa. Những biện pháp này sẽ giúp bảo vệ môi trường.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Bệnh nhân đã có tiền sử quá mẫn với metformin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân toàn chuyển hóa cấp tính hoặc mãn tính, bao gồm cả nhiễm toan ceton do tiểu đường.
- Bệnh nhân suy thận nặng (eGFR dưới 30 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>) (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).
- Tiền hôn mê đái tháo đường.
- Các bệnh lý cấp tính có nguy cơ làm thay đổi chức năng thận như: mất nước, nhiễm khuẩn nặng, sốt.
- Bệnh cấp tính hoặc mãn tính có thể dẫn tới giảm oxy ở mô như: suy tim mất bù, suy hô hấp, mới bị nhồi máu cơ tim, sốc.
- Tình trạng có thể gây thiếu oxy mô (đặc biệt là bệnh cấp tính hoặc tình trạng nặng hơn của bệnh mãn tính): suy tim mất bù, suy hô hấp, nhồi máu cơ tim gần đây và sốc.
- Suy gan, nhiễm độc rượu cấp tính, nghiện rượu.

### CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

### Nhiễm toan 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 nhiệt, tụt huyết áp, loạn nhịp chậm kéo dài. Khởi phát của tình trạng nhiễm toan 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 tăng 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 µg/ml.
- Yếu tố nguy cơ của nhiễm toan 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 topiramát), từ 65 tuổi trở lên, có thực hiện tiêm chích sử dụng thuốc cản quang, phẫu thuật và thực hiện các thủ thuật khác, tình trạng giảm oxy hít vào (ví dụ sử dụng túi sung huyết cấp), uống nhiều rượu và suy gan.
- Các biện pháp giảm thiểu nguy cơ và xử trí nhiễm toan 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, CÁCH DÙNG; CHỐNG CHỈ ĐỊNH; THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO KHI DÙNG THUỐC; TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC).
- Nếu nghi ngờ có toan lactic liên quan đến metformin, nên ngưng sử dụng metformin, nhanh chóng đưa bệnh nhân đến bệnh viện và tiến hành các biện pháp xử trí. Ở những bệnh nhân đã được điều trị với metformin, đã được chẩn đoán toan lactic hoặc nghi ngờ có khả năng cao bị toan acid lactic, khuyến cáo nhanh chóng lọc máu để điều chỉnh tình trạng nhiễm toan và loại bỏ phần metformin đã bị tích lũy (metformin hydroclorid có thể thẩm tách được với do thành tích 170 ml/phút trong điều kiện liên huyết động học 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 toan lactic và nếu những triệu chứng này xảy ra, cần ngưng thuốc và báo cáo những triệu chứng này cho bác sỹ. Đối với mỗi yếu tố làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến metformin, những khuyến cáo nhằm giúp giảm thiểu nguy cơ và xử trí tình trạng toan lactic liên quan đến metformin, cụ thể như sau:
  - **Suy thận:** Những ca nhiễm toan 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 hoặc có tích lũy metformin và nhiễm toan 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. Bệnh nhân cần làm sàng dựa trên chức năng thận của bệnh nhân bao gồm (xem mục LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG, ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC):
    - + 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).
    - + Không khuyến cáo khởi đầu điều trị với metformin ở bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng 30 – 45 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>.
    - + Thu thập dữ liệu về eGFR ít nhất 1 lần/năm ở tất cả 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 cùng một số thuốc có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến metformin: bệnh nhân sử dụng thuốc cản quang chứa iod 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 CỦA THUỐC). Vì vậy, cần nhắc theo dõi bệnh nhân thường xuyên hơn.
    - + **Bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên:** Nguy cơ toan lactic liên quan đến metformin tăng lên theo tuổi của bệnh nhân bởi bệnh nhân cao tuổi có khả năng bị suy gan, suy thận, suy tim lớn hơn những bệnh nhân trẻ tuổi. 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 vào nơi mạch ở những bệnh nhân đang điều trị với metformin có thể dẫn tới suy giảm cấp tính chức năng thận và gây ra toan lactic. Ngưng 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 48 giờ 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 ngưng 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 toan 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). Truy tìm 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 toan lactic và cũng có thể gây nito huyết trước thận. Khi những biến cố này xảy ra, ngưng 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 toan 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 thành toan 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 thận:**
        - GFR nên được đánh giá trước khi bắt đầu điều trị và định kỳ thường xuyên sau đó. Metformin chống chỉ định ở bệnh nhân có GFR < 30 mL/phút và nên tạm thời ngưng sử dụng khi có tình trạng thay đổi chức năng thận.
        - Chức năng tim:**
          - Bệnh nhân suy tim để có nguy cơ bị thiếu oxy ở mô và suy thận. Ở những bệnh nhân suy tim mạn tính ổn định, có thể sử dụng metformin với điều kiện giám sát thường xuyên chức năng tim và thận.
          - Đối với bệnh nhân suy tim cấp tính và không ổn định, chống chỉ định sử dụng metformin.
      - Người cao tuổi:**
        - Do dữ liệu về hiệu quả giảm nguy cơ hoặc làm chậm khởi phát bệnh đái tháo đường tuýp 2 ở bệnh nhân > 75 tuổi còn giới hạn, không khuyến cáo khởi đầu điều trị với metformin.
      - Phẫu thuật:**
        - Ngưng sử dụng metformin tại thời điểm tiến hành phẫu thuật có gây mê toàn thân, gây tê tủy sống hoặc ngoài màng cứng. 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.
        - Những thân trọng khác:
          - Tất cả bệnh nhân nên tiếp tục chế độ ăn kiêng với sự phân chia đều đặn lượng carbohydrate



- Ăn vào trong ngày. Những bệnh nhân thừa cân nên tiếp tục chế độ giảm cân hàng tuần.
- Nên thực hiện thường xuyên các xét nghiệm thông thường để theo dõi bệnh đái tháo đường.
- Metformin có thể giảm nồng độ vitamin B12 trong huyết thanh. Nguy cơ giảm nồng độ vitamin B12 tăng lên khi tăng liều metformin, thời gian điều trị, và/hoặc các yếu tố nguy cơ gây thiếu vitamin B12. Trong trường hợp nghi ngờ thiếu vitamin B12 (như thiếu máu hoặc bệnh thần kinh), nên kiểm soát nồng độ vitamin B12. Theo dõi nồng độ vitamin B12 định kỳ có thể cần thiết ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ thiếu vitamin B12. Trị liệu với metformin nên được tiếp tục miễn là được dung nạp, không chống chỉ định và có điều trị khác phục tình trạng thiếu vitamin B12 được cung cấp theo các hướng dẫn lâm sàng hiện hành.
- Dùng metformin đơn trị liệu không gây hạ đường huyết, nhưng nên thận trọng khi kết hợp với insulin hoặc các thuốc điều trị đái tháo đường đường uống khác (như sulfonylurea hoặc meglitinid).

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

**Phụ nữ có thai**

- Tăng đường huyết không được kiểm soát trong giai đoạn tiền thai kỳ và trong suốt giai đoạn mang thai có liên quan đến sự gia tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh, sảy thai, tăng huyết áp thai kỳ, tiền sản giật và tử vong cho sinh. Điều quan trọng là duy trì đường huyết càng gần mức bình thường càng tốt trong giai đoạn thai kỳ, để giảm thiểu nguy cơ xảy ra các biến chứng nghiêm trọng liên quan đến tăng đường huyết cho cả mẹ và con.
- Metformin có thể qua đường hàng rào nhau thai với nồng độ cao như nồng độ ở người mẹ.
- Một lượng lớn dữ liệu về phụ nữ mang thai (hơn 1000 ca phơi nhiễm) từ nghiên cứu đoàn hệ dựa trên đăng ký và dữ liệu đã công bố (phân tích tổng hợp, nghiên cứu lâm sàng và dữ liệu lưu trữ) cho thấy không có sự gia tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh cũng như nhiễm độc thai nhi/trẻ sơ sinh sau khi phơi nhiễm với metformin trong giai đoạn tiền thai kỳ và/hoặc trong suốt thai kỳ.
- Có bằng chứng hạn chế và không thuyết phục về tác động của metformin lên cân nặng trong thời gian dài của trẻ em phơi nhiễm với metformin trong tử cung. Metformin dường như không ảnh hưởng đến sự phát triển vận động và xã hội cho đến 4 tuổi ở trẻ em bị phơi nhiễm trong giai đoạn thai kỳ mặc dù dữ liệu trong thời gian dài còn hạn chế.
- Nếu cần thiết về mặt lâm sàng, việc sử dụng metformin có thể được cân nhắc trong giai đoạn thai kỳ và tiền thai kỳ như một biện pháp bổ sung hoặc thay thế cho insulin.

**Phụ nữ cho con bú**

- Metformin được bài tiết vào sữa mẹ. Không có tác dụng bất lợi nào được quan sát thấy ở trẻ sơ sinh bú sữa mẹ. Tuy nhiên, vì dữ liệu nghiên cứu hạn chế, không khuyến cáo cho con bú trong quá trình điều trị với metformin. Cần nhắc nhở lợi ích của việc cho con bú và nguy cơ tiềm ẩn của những tác dụng có hại trên trẻ nhỏ mà quyết định có nên ngưng cho con bú hay không.

**ANH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÃI NẾ, VẬN HÀNH MÁY MÓC**

- Đơn trị liệu metformin không gây hạ đường huyết, do đó không ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Tuy nhiên, bệnh nhân nên được cảnh báo về nguy cơ hạ đường huyết khi sử dụng metformin kết hợp với các thuốc trị đái tháo đường khác (sulfonylurea, insulin, hoặc meglitinid).

**TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC**

**Tương tác của thuốc**

**Kết hợp không được khuyến cáo:**

- Itôcax:** Nhiễm độc rượu làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic, đặc biệt trong các trường hợp nhịn ăn, suy dinh dưỡng hoặc suy gan.
- Chỉ cần quang có chứa iốt:** Phải ngưng sử dụng metformin trước hoặc tại thời điểm thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh. Đánh giá lại chức năng thận 48 giờ sau khi chiếu chụp và sử dụng lại metformin nếu chức năng thận ổn định.
- Kết hợp cần thận trọng:**
  - Một số thuốc có thể ảnh hưởng không tốt đến chức năng thận, làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic, như thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), bao gồm các chất ức chế chọn lọc cyclo-oxygenase (COX) II, thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và thuốc lợi tiểu, đặc biệt là thuốc lợi tiểu quai. Khi bắt đầu hoặc đang sử dụng các thuốc này kết hợp với metformin, cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận.
  - Các thuốc có hoạt tính tăng đường huyết nội tại (glucocorticoid dùng toàn thân và tại chỗ) và các chất kích thích thần kinh giao cảm: Nên theo dõi đường huyết thường xuyên hơn, đặc biệt khi mới bắt đầu điều trị. Nếu cần thiết, điều chỉnh liều metformin trong quá trình sử dụng kết hợp và lúc ngưng thuốc kết hợp.

- Chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT1):** Metformin là cơ chất của cả 2 chất vận chuyển OCT1 và OCT2. Sử dụng kết hợp metformin với:
  - Các chất ức chế OCT1 (như verapamil): có thể làm giảm hiệu quả của metformin.
  - Các chất gây cảm ứng OCT1 (như rifampicin): có thể làm tăng hấp thu qua đường tiêu hóa và tăng hiệu quả của metformin.
  - Các chất ức chế OCT2 (như cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol): có thể làm giảm đào thải metformin qua thận, dẫn đến tăng nồng độ metformin trong huyết tương.
  - Các chất ức chế cả OCT1 và OCT2 (như erizotinib, olaparib): có thể làm thay đổi hiệu quả và thải trừ metformin qua thận.
- Cần thận trọng, đặc biệt ở những bệnh nhân suy thận, khi kết hợp các thuốc trên với metformin vì nồng độ metformin trong huyết tương có thể tăng. Nếu cần thiết, điều chỉnh liều metformin vì các chất cảm ứng/ức chế OCT có thể làm thay đổi hiệu quả của metformin.

**Tương kỵ của thuốc**

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

**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**

- Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất khi bắt đầu điều trị với metformin bao gồm buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng và chán ăn. Những triệu chứng này thường tự khỏi trong hầu hết các trường hợp.
- Các tác dụng không mong muốn được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1.000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10.000 ≤ ADR < 1/1.000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10.000) và không rõ tần suất (tần suất không ước tính được từ dữ liệu sẵn có).
- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:** Giảm/thiếu vitamin B12 (thường gặp). Nhiễm toang acid lactic (rất hiếm gặp).
- Rối loạn thần kinh:** Rối loạn vị giác (thường gặp).
- Rối loạn tiêu hóa:** Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng và chán ăn (rất thường gặp). Những tác dụng không mong muốn này thường xảy ra vào lúc bắt đầu điều trị và tự khỏi trong hầu hết các trường hợp. Tăng liều từ từ cũng có thể cải thiện khả năng dung nạp của đường tiêu hóa.
- Rối loạn gan mật:** Đã có báo cáo riêng biệt cho thấy các kết quả kiểm tra chức năng gan bất thường hoặc viêm gan nhưng trở lại bình thường sau khi ngưng dùng metformin (rất hiếm gặp).
- Rối loạn da và mô dưới da:** Ban đỏ, ngứa, nổi mề đay (rất hiếm gặp).
- Hướng dẫn xử trí tác dụng không mong muốn:**

- Ngưng thuốc và liên hệ với bác sĩ ngay lập tức nếu xuất hiện các triệu chứng của nhiễm acid lactic (nôn, đau bụng, chuột rút, mệt mỏi, khó thở, giảm thân nhiệt và nhịp tim), vì nguy cơ dẫn đến hôn mê.
- Nếu gặp phải bất kỳ tác dụng không mong muốn nào, kể cả những tác dụng không mong muốn không được liệt kê ở mục này, hãy thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ.

**QUẢ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

- Không nhận thấy hạ đường huyết khi sử dụng metformin với liều lên đến 85 g, mặc dù có xảy ra nhiễm acid lactic ở những trường hợp này. Quả liều nặng hoặc kèm theo các yếu tố nguy cơ của metformin có thể dẫn đến nhiễm acid lactic.
- Nhiễm acid lactic là một trường hợp cấp cứu y khoa phải được điều trị tại bệnh viện. Phương thức hiệu quả nhất để loại bỏ lactat và metformin là thẩm tách máu.

**ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**

**Phân loại dược lý:** Thuốc điều trị đái tháo đường.

**Mã ATC:** A10BA02.

**Cơ chế tác dụng**

- Metformin là một biguanid có tác dụng chống tăng đường huyết, làm giảm nồng độ glucose trong huyết tương khi đói và sau khi ăn. Metformin không kích thích giải phóng insulin và do đó không gây ra tác dụng hạ đường huyết.
- Metformin làm giảm tăng insulin huyết nền, kết hợp với insulin làm giảm nhu cầu insulin.
- Metformin phát huy tác dụng thông qua nhiều cơ chế:
  - Giảm sản xuất glucose ở gan.
  - Metformin tạo điều kiện thuận lợi cho việc hấp thu và sử dụng glucose ngoại vi, một phần bằng cách tăng tác dụng của insulin.
  - Metformin làm thay đổi quá trình luân chuyển glucose trong ruột: Tăng hấp thu từ tuần hóa và giảm hấp thu từ trực tràng. Metformin làm thay đổi hệ vi khuẩn đường ruột.
  - Metformin có thể cải thiện thành phần lipid ở những người bị tăng lipid huyết.
  - Trong các nghiên cứu lâm sàng, việc sử dụng metformin có liên quan đến trọng lượng cơ thể ổn định và giảm cân vừa phải.
  - Metformin là một chất hoạt hóa adenosin monophosphate-protein-kinase (AMPK) và làm tăng khả năng vận chuyển của tất cả các loại chất vận chuyển glucose qua màng (GLUT)

**ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

- Hấp thu:** Sau khi uống một liều viên phóng thích kéo dài, sự hấp thu metformin chậm lại đáng kể so với viên phóng thích tức thời với  $T_{max}$  là 7 giờ ( $T_{max}$  của viên giải phóng tức thời là 2,5 giờ). Ở trạng thái ổn định, tương tự như viên phóng thích tức thời,  $C_{max}$  và AUC không tăng tuyến tính với liều dùng. AUC sau khi uống liều đơn metformin phóng thích kéo dài 2000 mg tương tự như khi dùng liều metformin phóng thích tức thời 1000 mg lần x 2 lần/ngày. Sự biến thiên  $C_{max}$  và AUC của từng cá thể đối với metformin viên phóng thích kéo dài tương đương như khi quan sát được với metformin hydroclorid viên phóng thích tức thời. Khi uống viên phóng thích kéo dài liều đôi, AUC giảm 30% (cả  $C_{max}$  và  $T_{max}$  đều không bị ảnh hưởng).
- Sự hấp thu của metformin từ dạng bào chế phóng thích kéo dài hầu như không đổi bởi thức ăn.
- Không thấy có sự tích lũy thuốc sau khi dùng liều lặp lại lên đến 2000 mg metformin dưới dạng viên phóng thích kéo dài.
- Phân bố:** Metformin liên kết với protein huyết tương không đáng kể. Metformin cũng phân bố 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 có thể đại diện cho ngân phân bố thứ cấp. Thể tích phân bố (Vd) trung bình từ 63 – 276 l.
- Chuyển hóa:** Metformin được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu. Không có chất chuyển hóa nào được tìm thấy ở người.
- Thải trừ:** Độ thanh thải qua thận của metformin > 400 ml/phút, cho thấy metformin được đào thải qua lọc cầu thận và bài tiết ở ống thận. Sau khi uống thuốc, thời gian bán thải biểu kiến là khoảng 6,5 giờ.
- Khi chức năng thận bị suy giảm, độ thanh thải thận giảm theo tỷ lệ với độ thanh thải của creatinin và vì thế kéo dài thời gian bán thải của metformin, dẫn đến tăng nồng độ metformin trong huyết tương.
- Được đồng học ở một số đối tượng lâm sàng đặc biệt:
  - Suy thận: Dữ liệu có sẵn ở bệnh nhân suy thận mức độ trung bình còn hạn chế và không có sự đánh giá đáng tin cậy về nồng độ metformin trong cơ thể ở nhóm đối tượng này khi so sánh với nhóm bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Vì vậy, việc điều chỉnh liều nên dựa trên đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp thuốc của bệnh nhân.

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

- Hộp 03 vỉ x 15 viên nén phóng thích kéo dài. Vỉ bấm AI – PVC trong.
- Hộp 05 vỉ x 15 viên nén phóng thích kéo dài. Vỉ bấm AI – PVC trong.
- Hộp 10 vỉ x 15 viên nén phóng thích kéo dài. Vỉ bấm AI – PVC trong.

**ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN**

Nơi khô, dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

**HẠN DÙNG**

36 tháng (kể từ ngày sản xuất).

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG**

Tiêu chuẩn cơ sở.

