



Merck Serono SA
 Aubonne Branch
 Route de La Verrerie 6
 CH-1267 Coinsins

COORDINATOR		
Name:	Evelyn Buchinger	
Tel.:	+49 (0)61 51 - 72 7623	
E-mail:	Evelyn.Buchinger@merckgroup.com	
IDENTIFICATION OF THE COMPONENT		
ERP component code:	MC-2054-2016	
Local product name:	GLUCOPHAGE XR	
Strength (s):	750 mg	
TECHNICAL DATA		
Packaging site:	Merck Santé Semoy	
Technical layout ref:	8176 TECH DATA A1 69x21,5x126 mm	
COLOURS		
Printed colour(s)		
	Black	
	Pantone 286 C (+ vignetted halftone)	
	Pantone 186 C (+ vignetted halftone)	
	Pantone 1235 C (+ vignetted halftone)	
	Pantone 300 C	
	Securalic CP007	
Technical information(s)		
	Keyline	
	Varnish free	
FONT SIZE		
Regul. text min. font size:	7 pt.	
BARCODE		
Bar code type:	n/a	
Alpha numeric content:	n/a	
Spotmark:	yes	
VARIABLE DATA		
Online printed prefixes	no	
Online printed datamatrix	no	
Prefixes in English	Original Prefixes	Date Format
1. Batch No	Lot:	Pack site format
2. Mfg date	Man:	DD.MM.YYYY
3. Expiry date	EXP:	DD.MM.YYYY
AGENCY		
n/a		
TRACEABILITY (VERSIONS)		
Vx	Date	Designer
01	31.05.2016	Yolanda Perdicaro
02	03.06.2016	Yolanda Perdicaro
03	n/a	n/a
04	n/a	n/a
05	n/a	n/a

LABEL OF FOLDING BOX

MC-054-2016

DD.MM.YYYY
EXP:

DD.MM.YYYY
Man:

XXXXXX
Lot:



Glucophage XR 750 mg
prolonged release tablets

30 prolonged release tablets



Glucophage XR 750 mg
prolonged release tablets

Metformin hydrochloride
Oral use.

30 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.
Store below 30°C, avoid from humidity

Rx Thuốc kê đơn SDK: XX-XXXX-XX

Tên thuốc: **GLUCOPHAGE® XR 750 MG**

Thành phần: Metformin hydrochloride 750 mg tương đương với 585 mg metformin base.

SX tại: Merck Santé s.a.s., 2 rue du Pressoir Vert, 45400 Semoy, Pháp.

DNNK:

Hộp 02 vỉ x 15 viên nén phóng thích kéo dài. Số lô SX, NSX, HD: xin xem Lot, Man, Exp trên nhãn.

Tiêu chuẩn: TCCS. Bảo quản dưới 30°C, tránh ẩm. Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng và các thông tin khác: đề nghị xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.

Độc ký hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Đề xa tâm tay trẻ em.

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

DD.MM.YYYY
EXP:

DD.MM.YYYY
Man:

XXXXXX
Lot:



BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 20/10/2019

26/10/2

BS1 AM18

11/2/19/1



Merck KGaA

Packaging Artwork Center Darmstadt
MS-TUA-PA Artwork Development
Frankfurter Straße 250
D-64293 Darmstadt

COORDINATOR

Name: Elena Cruz Parron
Tel.: +41 (0)21 821 76 80
E-mail: elena.cruz-parron@merckgroup.com

IDENTIFICATION OF THE COMPONENT

ERP component code: MC-2055-2016

Local product name: GLUCOPHAGE XR

Strength (s): 750 mg

TECHNICAL DATA

Packaging site: Merck Sante Semoys

Technical layout ref: 260-121x64,5 V1 NM May 2016

COLOURS

Printed colour(s) Black (+ vignetté half-tone)

Securalic CP007

n/a n/a

n/a n/a

n/a n/a

n/a n/a

Technical information(s)

Keyline

n/a n/a

n/a n/a

FONT SIZE

Regul. text min. font size: 7 pt

BARCODE

Bar code type: Code 128 A

Alpha numeric content: MC-2055-2016

Spotmark: Yes

VARIABLE DATA

Online printed prefixes: No

Prefixes in English Original Prefixes Date Format

1. Batch number Lot: Pack site format

2. Expiry date HD: DD/MM/YYYY

3. n/a n/a n/a

Agency:

n/a

TRACEABILITY (VERSIONS)

Vx Date Designer

01 01.06.2016 Veronique Savia

02 n/a n/a

03 n/a n/a

04 n/a n/a

05 n/a n/a

FOIL WIDTH = 260 mm



Unrolling direction

SPOTMARK is optional

SPOT STEP 64,5 mm

3x5

TEXT FREE & SPOT area

TEXT area / SECURALIC area = 247 mm

TEXT FREE & CODE area

MC-2055-2016

Code 128 A 6 x 35 mm

TEXT and BARCODE STEP = 129 mm

Rx

GLUCOPHAGE® XR 750 MG

Viên nén phóng thích kéo dài



THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC

ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SỸ HOẶC ĐƯỢC SỸ NHỮNG PHẢN ỨNG CÓ HẠI GẤP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC

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

THÀNH PHẦN

Thành phần hoạt chất: 1 viên nén phóng thích kéo dài chứa metformin hydrochloride 750 mg tương đương với 585 mg metformin base.

Thành phần tá dược: Natri carmellose (natri carboxymethylcellulose), hypromellose (hydroxypropyl methylcellulose 2208), magnesium stearate.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén phóng thích kéo dài. Viên nén dài hai mặt lõm, màu trắng đến trắng ngà, một mặt dập '750' và một mặt dập 'Merck'.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp chứa 02 vỉ x 15 viên.

CHỈ ĐỊNH

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 SỬ DỤNG

Người lớn có chức năng thận bình thường (độ lọc cầu thận ước lượng (eGFR) $\geq$ 90 mL/phút/1,73m²)

Đơn trị liệu hoặc phối hợp với các thuốc trị đái tháo đường đường uống khác

- Glucophage XR 750 mg được dùng để điều trị duy trì cho những bệnh nhân đang được điều trị với metformin (dạng phóng thích tức thì hoặc phóng thích kéo dài).

- Liều lượng của Glucophage XR 750 mg nên tương đương với liều dùng hằng ngày của metformin (dạng phóng thích tức thì hoặc phóng thích kéo dài), tối đa là 1500 mg uống vào bữa ăn tối.

- Sau 10 đến 15 ngày, nên kiểm tra sự tương thích về liều lượng của Glucophage XR 750 dựa trên việc đo lường đường huyết.

Phối hợp với insulin

Những bệnh nhân đã được điều trị metformin phối hợp với insulin, liều lượng của Glucophage XR 750 nên tương đương với liều dùng hằng ngày của metformin, tối đa 1500 mg uống vào bữa ăn tối, trong khi liều lượng của insulin được điều chỉnh dựa trên việc đo lường 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

Vì tiềm tàng khả năng giảm chức năng thận ở những đối tượng người lớn tuổi, liều dùng của metformin hydrochloride nên được điều chỉnh dựa vào chức năng thận. Cần thường xuyên đánh giá chức năng thận (xem mục Những lưu ý đặc biệt và cảnh báo khi dùng thuốc).

Trẻ em

Do không có dữ liệu, không nên dùng Glucophage XR cho trẻ em.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với metformin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc
- 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 đái tháo đường.
- Suy thận nặng (độ lọc cầu thận ước lượng < 30 mL/phút/1,73 m²) (xem mục Những lưu ý đặc biệt và cảnh báo khi dùng thuốc)

- Các trường hợp cấp tính có khả năng làm thay đổi chức năng thận như: mất nước, nhiễm trùng nặng, sốc.
- Các 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, chứng nghiện rượu
- Cho con bú



NHỮNG LƯU Ý ĐẶC BIỆT VÀ CẢNH BÁO KHI DÙNG THUỐC

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 $>5\mu\text{g/mL}$.

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 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 lượng và cách sử dụng, Chống chỉ định, Những lưu ý đặc biệt và cảnh báo khi dùng thuốc, 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 sử dụng*):

- 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 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 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 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

MA2

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). 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 nhiễm acid lactic và cũng có thể gây nitrô 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 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*).

Cảnh báo khác

- Tất cả bệnh nhân nên tiếp tục chế độ ăn kiêng với sự phân bổ một cách đều độ lượng tinh bột ăn vào trong ngày. Những bệnh nhân quá cân nên tiếp tục chế độ ăn hạn chế năng lượng.
- Thực hiện đều đặn các xét nghiệm thông thường để theo dõi đái tháo đường.
- Dùng metformin đơn trị liệu thường không gây hạ đường huyết, mặc dù vậy nên thận trọng khi sử dụng chung metformin với insulin hay các thuốc trị đái tháo đường dạng uống khác (như sulfonylureas hoặc meglitinides).
- Vô 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

Phụ nữ có thai

Khi bệnh nhân có kế hoạch mang thai và trong suốt thời kỳ mang thai, không dùng metformin để điều trị đái tháo đường mà phải dùng insulin để duy trì mức đường huyết càng gần với chỉ số bình thường càng tốt để giảm nguy cơ dị dạng thai nhi do chỉ số đường huyết bất thường.

Cho con bú

Metformin bài tiết qua sữa ở chuột. Dữ liệu tương tự không được thực hiện trên người và vì vậy, tùy vào tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ, có thể quyết định ngưng cho con bú hoặc ngưng dùng metformin.

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 ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, khi sử dụng cùng với các thuốc trị đái tháo đường khác (như các sulfonylurea, insulin, các meglitinide), bệnh nhân phải được cảnh báo về nguy cơ hạ đường huyết.

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 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 lượng và cách sử dụng và Những lưu ý đặc biệt và cảnh báo khi dùng thuốc.

Các kết hợp yêu cầu thận trọng khi sử dụng

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 như các glucocorticoid (dùng đường toàn thân và tại chỗ) và các chất kích thích giao cảm):

Có thể cần kiểm tra đường huyết thường xuyên hơn, đặc biệt khi mới bắt đầu điều trị. Nếu cần thiết, điều chỉnh liều thuốc trị đái tháo đường trong suốt thời gian điều trị với các thuốc khác và cho tới khi ngưng 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

Các dữ liệu trong quá trình hậu mại và trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, báo cáo về phản ứng phụ ở những bệnh nhân được điều trị với Glucophage XR tương tự về loại phản ứng và mức độ nghiêm trọng như khi điều trị với Glucophage phóng thích tức thì.

Các phản ứng không mong muốn sau có thể xảy ra khi sử dụng metformin:

Tần suất được định nghĩa như sau: rất thường $>1/10$; 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 dinh dưỡng và chuyển hóa

Rất hiếm:

- Giảm hấp thu vitamin B12 với việc giảm nồng độ trong huyết thanh trong suốt thời gian dài sử dụng metformin. Cần nhắc nguyên nhân gây bệnh nếu bệnh nhân bị mắc bệnh thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ.

- Nhiễm acid lactic (xem mục Những lưu ý đặc biệt và cảnh báo khi dùng thuốc).

Rối loạn hệ thần kinh

Thường: rối loạn vị giác

Rối loạn tiêu hóa

Rất thường: các rối loạn dạ dày ruột 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 thường tự khỏi trong hầu hết các trường hợp. Sự tăng liều chậm cũng có thể cải thiện khả năng dung nạp đường tiêu hóa.

Rối loạn gan mật

Rất hiếm: Các báo cáo đơn độc về bất thường các xét nghiệm chức năng gan hoặc viêm gan hồi phục khi ngưng dùng metformin.

Rối loạn da và mô dưới da

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

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

QUÁ LIỀU

Không nhận thấy hạ đường huyết khi sử dụng metformin hydrochloride với liều lên đến 85 g, mặc dù có xảy ra nhiễm acid lactic. Sử dụng quá liều metformin hoặc tồn tại đồng thời những yếu tố nguy cơ có thể gây 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 lactate và metformin là thẩm phân máu.

DƯỢC LỰC HỌC

Thuốc 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:

- (1) Giảm sản xuất glucose ở gan bằng cách ức chế tân tạo đường và phân hủy glycogen
- (2) Tại cơ, gia tăng sự nhạy cảm của insulin, cải thiện việc sử dụng glucose ở ngoại biên
- (3) 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 dụng điều trị đái tháo đường, metformin phóng thích tức thì còn tác động lợi cho sự chuyển hóa lipid. Điều này đã được chứng minh qua các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát trung và dài

hạn ở các liều điều trị: metformin 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

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 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 bệnh 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 của tỉ lệ tử vong liên quan đến bệnh 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 của tỉ 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 bệnh 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 phươg 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 liều đơn 1500 mg Glucophage XR 750 mg, nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình đạt được trong vòng 5 giờ, khoảng từ 4-12 giờ, là 1193 ng/ml.

Với chỉ số Cmax và AUC ở người khỏe mạnh ở trạng thái no và đói, Glucophage XR 750 mg cho thấy có tương đương sinh học với Glucophage XR 500 mg, liều 1500 mg.

Sản phẩm có sự tương đương sinh học cho thấy các đặc tính sau:

Ở giai đoạn ổn định, tương tự như viên phóng thích tức thì, Cmax và AUC tăng không tuyến tính với liều dùng. Sau khi uống liều 2000 mg metformin viên phóng thích kéo dài, AUC quan sát được tương tự như khi uống 1000 mg metformin, viên phóng thích tức thì, 02 lần/ngày.

Sự biến thiên Cmax và AUC của từng cá thể đối với metformin viên phóng thích kéo dài tương đương khi quan sát với metformin viên phóng thích tức thì.

Khi uống viên phóng thích kéo dài lúc đói, AUC giảm 30% (cả Cmax và Tmax đều không bị ảnh hưởng)

Độ hấp thu trung bình của metformin từ công thức phóng thích kéo dài hầu như không bị thay đổi bởi thành phần thức ăn.

Không thấy có sự tích tụ thuốc sau khi dùng liều lặp lại lên đến 2000 mg metformin hydrochloride viên phóng thích kéo dài.

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 gần 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 ở 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, sự thanh thải ở thận giảm theo tỉ lệ của creatinin và vì thế kéo dài thời gian bán thải của metformin, 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 lượng và cách sử dụng)

BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C, tránh ẩm.

Để xa tầm tay của trẻ em

MA2

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN

Tiêu chuẩn cơ sở.

NHÀ SẢN XUẤT

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.



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

A blue ink signature, possibly reading "MA2", written in a stylized cursive script.