Rx

# GLUCOFINE® XR

**750** mg

- **Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.**
- **Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**
- **Để xa tầm tay trẻ em.**
- **Tờ hướng dẫn sử dụng nêu tóm tắt các thông tin quan trọng của thuốc. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.**

**THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:** Mỗi viên nén phóng thích kéo dài chứa:
**Thành phần dược chất:** Metformin hydroclorid 750 mg
**Thành phần tá dược:** Povidon K90, Methocel, Magnesi stearat, Colloidal silicon dioxid A200.
**DẠNG BÀO CHẾ:** Viên nén phóng thích kéo dài.
**Mô tả đặc điểm bên ngoài của thuốc:** Viên nén hình chữ nhật thuôn, màu trắng đến trắng ngà, một mặt viên có khắc vạch, một mặt viên có khắc chữ DMC, cạnh và thành viên lành lặn.

**CHỈ ĐỊNH:**
- Giảm nguy cơ hoặc làm chậm khởi phát đái tháo đường týp 2 ở người lớn, bệnh nhân thừa cân kèm giảm dung nạp glucose (IGT) và/hoặc giảm dung nạp glucose lúc đói (IFG) và/hoặc HbA1C tăng:
+ Có nguy cơ cao tiến triển thành đái tháo đường týp 2 (xem phần *Đặc tính dược lực học*).
+ Đang tiến triển thành đái tháo đường týp 2 mặc dù đã thực hiện thay đổi lối sống tích cực trong 3 - 6 tháng.

Điều trị bằng GLUCOFINE XR 750 mg phải dựa trên đánh giá các yếu tố nguy cơ kết hợp với các liệu pháp kiểm soát đường huyết thích hợp và các bằng chứng nguy cơ cao về tim mạch (xem phần *Đặc tính dược lực học*).
Nên duy trì thay đổi lối sống tích cực khi khởi đầu điều trị bằng metformin, trừ khi bệnh nhân không thể thực hiện vì lý do sức khỏe.
- Điều trị đái tháo đường týp 2 ở người lớn, đặc biệt ở bệnh nhân thừa cân, khi chế độ ăn kiêng và tập thể dục đơn thuần không có hiệu quả kiểm soát đường huyết một cách đầy đủ. GLUCOFINE XR 750 mg có thể được dùng đơn trị liệu hoặc phối hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường đường uống khác hoặc với insulin.

**LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG:**
**Luôn dùng thuốc đúng liều lượng trong đơn thuốc.**
**Liều dùng:**
Liều khuyến cáo:
Liều khởi đầu đối với bệnh nhân đang không sử dụng metformin là 500 mg, 1 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 - 2 tuần. Liều dùng của metformin cần được cân nhắc điều chỉnh trên từng bệnh nhân cụ thể dựa trên hiệu quả và độ dung nạp của bệnh nhân và không vượt quá liều tối đa được khuyến cáo là 2000 mg/ngày.
Người lớn có chức năng thận bình thường (eGFR ≥ 90 ml/phút).
*Giảm nguy cơ hoặc làm chậm khởi phát đái tháo đường týp 2.*
- Metformin chỉ được sử dụng khi thay đổi lối sống tích cực trong 3 - 6 tháng không có hiệu quả kiểm soát đường huyết một cách đầy đủ.
- Định kỳ theo dõi (mỗi 3 - 6 tháng) tình trạng đường huyết (sự dung nạp glucose đường uống (OGTT) và/hoặc nồng độ glucose huyết tương lúc đói (FPG) và/hoặc HbA1C) và các yếu tố nguy cơ để đánh giá liệu có cần tiếp tục, điều chỉnh hoặc ngừng điều trị.
- Nên đánh giá lại liệu pháp nếu bệnh nhân thực hiện cải thiện chế độ ăn uống và/hoặc tập thể dục, hoặc điều chỉnh lối sống tích cực nếu tình trạng sức khỏe cho phép.

*Đơn trị liệu trong đái tháo đường týp 2 và phối hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường đường uống khác:*
- Nếu chuyển từ một thuốc điều trị đái tháo đường đường uống khác: Ngừng điều trị thuốc khác và bắt đầu bằng GLUCOFINE XR 750 mg với liều khuyến cáo ở trên.
- GLUCOFINE XR 750 mg được sử dụng để điều trị duy trì cho những bệnh nhân đang được điều trị bằng metformin (dạng phóng thích kéo dài hoặc phóng thích tức thì).
- Liều dùng của GLUCOFINE XR 750 mg nên tương đương với liều dùng hàng ngày của metformin (dạng phóng thích kéo dài hoặc phóng thích tức thì), liều tối đa là 1500 mg, uống vào buổi tối.

Phối hợp với insulin:
- Liệu pháp phối hợp metformin và insulin được sử dụng nhằm kiểm soát đường huyết tốt hơn. Liều khởi đầu thông thường: 500 mg/lần/ngày, trong khi liều dùng của insulin được điều chỉnh dựa trên đường huyết.
- Đối với những bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp phối hợp metformin và insulin, liều dùng của GLUCOFINE XR 750 mg nên tương đương với liều dùng hàng ngày của metformin, liều tối đa là 1500 mg, uống vào buổi tối, trong khi liều dùng của insulin được điều chỉnh dựa trên đường huyết.

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 $m^2$.
- Không khuyến cáo khởi đầu điều trị với metformin ở bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng 30 - 45 ml/phút/1,73 $m^2$.
- Ở bệnh nhân đang sử dụng metformin và có eGFR giảm xuống dưới 45 ml/phút/1,73 $m^2$, đánh giá nguy cơ - lợi ích khi tiếp tục điều trị.
- Ngừng sử dụng metformin nếu bệnh nhân có eGFR giảm xuống dưới 30 ml/phút/1,73 $m^2$ (xem các phần *Chống chỉ định*; *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).*

Ngừng 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 $m^2$, 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, ngừng 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 phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).*

Người cao tuổi:
- Do nguy cơ làm giảm chức năng thận ở người cao tuổi, nên điều chỉnh liều metformin dựa trên chức năng thận. Nên đánh giá chức năng thận định kỳ (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).*
- Hiệu quả làm giảm nguy cơ hoặc làm chậm khởi phát đái tháo đường týp 2 ở bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên chưa được thiết lập (xem phần *Đặc tính dược lực học)*, do đó không nên dùng metformin ở những bệnh nhân này (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).*

Trẻ em:
Không có dữ liệu có sẵn, không nên sử dụng GLUCOFINE XR 750 mg ở trẻ em.
**Cách dùng:** Dùng uống, uống vào bữa ăn tối.
Trường hợp quên uống một liều dùng: Hãy uống ngay khi nhớ ra. Nếu thời gian gần với lần dùng thuốc tiếp theo, bỏ qua liều đã quên và hãy dùng liều tiếp theo vào thời gian thường lệ. Không dùng liều gấp đôi để bù vào liều đã quên.
Trường hợp uống quá nhiều viên thuốc: Hãy gặp ngay bác sỹ hoặc tới khoa Hồi sức - Cấp cứu của bệnh viện gần nhất.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH:**
- Quá mẫn với metformin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân nhiễm toan chuyển hóa cấp tính hoặc mạn tính, bao gồm cả nhiễm toan ceton do đái tháo đường.
- Tiền hôn mê do đái tháo đường.
- Suy thận nặng (eGFR < 30 ml/phút) (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).
- Các trường hợp cấp tính có khả năng làm thay đổi chức năng thận: Mất nước, nhiễm khuẩn nặng, sốc.
- Các bệnh có thể gây thiếu oxy mô (đặc biệt bệnh cấp tính hoặc tình trạng nặng thêm của bệnh mạn tính): Suy tim mất bù, suy hô hấp, nhồi máu cơ tim gần đây, sốc.
- Suy gan, nhiễm độc rượu cấp tính, nghiện rượu.

**CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:**
Nhiễm toan lactic:
- Quá trình giám sát hậu mãi đã ghi nhận những ca nhiễm toan lactic liên quan đến metformin, bao gồm cả trường hợp tử vong, giảm thân nhiệt, tụt huyết áp, loạn nhịp chậm kéo dài. Khởi phát của tình trạng nhiễm toan 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 lactic liên quan đến metformin được đặc trưng bằng nồng độ lactat tăng lên trong máu (> 5 mmol/l), khoảng trống anion (không có bằng chứng của ceton niệu hoặc ceton 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 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 topiramat), từ 65 tuổi trở lên, có thực hiện chiếu chụp sử dụng thuốc cản quang, phẫu thuật và thực hiện các thủ thuật khác, tình trạng giảm oxy hít vào (ví dụ: suy tim sung huyết cấp), uống nhiều rượu và suy gan.
- Các biện pháp giảm thiểu nguy cơ và xử trí nhiễm toan 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 các phần *Liều dùng, cách dùng; Chống chỉ định; Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc; Tương tác của thuốc*).
- Nếu nghi ngờ có nhiễm toan 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 toan lactic hoặc nghi ngờ có khả năng cao bị nhiễm toan lactic, khuyến cáo nhanh chóng lọc máu để điều chỉnh tình trạng nhiễm toan lactic và loại bỏ phần metformin đã bị tích lũy (metformin hydroclorid có thể thẩm phân được với độ thanh thải 170 ml/phút trong điều kiện huyết động lực tốt). Lọc máu có thể làm đảo ngược triệu chứng và hồi phục.
- Hướng dẫn cho bệnh nhân và thân nhân về các triệu chứng của nhiễm toan lactic và nếu những triệu chứng này xảy ra, cần ngừng 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 nhiễm 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. Nguy cơ tích lũy metformin và nhiễm toan 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 các phần *Liều dùng, cách dùng; Đặc tính dược lực học* và *Đặc tính dược động 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 $m^2$ (xem phần *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 $m^2$.
+ Thu thập dữ liệu về eGFR ít nhất 1 lần/năm ở tất cả các bệnh nhân sử dụng metformin. Ở bệnh nhân có khả năng tăng nguy cơ suy thận (ví dụ: 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 $m^2$, đánh giá nguy cơ - lợi ích của việc tiếp tục phác đồ.

*Tương tác của thuốc:* Sử dụng đồng thời metformin với một số thuốc có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến metformin: Bệnh nhân 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 phần *Tương tác của thuốc).* Vì vậy, cân nhắc theo dõi bệnh nhân thường xuyên hơn.
*Bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên:* Nguy cơ nhiễm 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 hơn. Cần đánh giá chức năng thận thường xuyên hơn đối với những bệnh nhân lớn tuổi.
*Thực hiện các xét nghiệm chẩn đoán có sử dụng thuốc cản quang:* Tiêm thuốc cản quang 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 toan lactic. Ngừng sử dụng metformin trước hoặc tại thời điểm thực hiện chiếu chụp có sử dụng thuốc cản quang có chứa iod ở những bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng 30 - 60 ml/phút/1,73 $m^2$, 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 ngừng sử dụng metformin khi bệnh nhân bị giới hạn lượng thức ăn và dịch nạp vào.
*Tình trạng giảm oxy hít vào:* Quá trình theo dõi hậu mãi đã ghi nhận một số ca nhiễm toan 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 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 toan 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 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 tim:
- Bệnh nhân suy tim có nhiều nguy cơ bị thiếu oxy và suy thận. Ở những bệnh nhân suy tim mạn tính ổn định, metformin được dùng nếu định kỳ theo dõi chức năng tim và thận.
- Đối với bệnh nhân suy tim cấp tính không ổn định, metformin bị chống chỉ định (xem phần *Chống chỉ định).*

Các thận trọng khác:
- Tất cả bệnh nhân nên tiếp tục chế độ ăn kiêng và phân bố điều độ lượng carbohydrat dung nạp trong ngày. Bệnh nhân thừa cân nên tiếp tục chế độ ăn uống hạn chế năng lượng.
- Định kỳ tiến hành các xét nghiệm thông thường để theo dõi đái tháo đường.
- Đơn trị liệu metformin không gây hạ đường huyết, nhưng thận trọng khi dùng phối hợp với insulin hoặc thuốc điều trị đái tháo đường đường uống khác (ví dụ: sulphonylure hoặc meglitinid).
- Khung trơ viên thuốc có thể có trong phân. Bệnh nhân nên được thông báo điều này là bình thường.

**Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:**
**Thời kỳ mang thai:**
**-** Đái tháo đường không kiểm soát được trong thời kỳ mang thai (đái tháo đường thai kỳ hoặc đái tháo đường mạn tính) có liên quan đến tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh và tỷ lệ tử vong chu sinh.
**-** Dữ liệu còn hạn chế khi dùng metformin ở phụ nữ mang thai cho thấy không tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh. Các nghiên cứu trên động vật không nhận thấy các tác dụng có hại liên quan trong thời kỳ mang thai, sự phát triển của phôi thai hoặc bào thai, sự sinh sản hoặc sự phát triển trẻ sau khi sinh.
**-** Khi bệnh nhân có kế hoạch mang thai và trong suốt thời kỳ mang thai, khuyến cáo không nên điều trị bằng metformin để làm giảm đường huyết hoặc điều trị đái tháo đường. Để điều trị đái tháo đường, nên dùng insulin để duy trì mức đường huyết càng gần với mức đường huyết bình thường càng tốt, để giảm nguy cơ dị tật thai nhi.

**Thời kỳ cho con bú:**
Metformin được bài tiết vào sữa mẹ. Không quan sát thấy có tác dụng không mong muốn ở trẻ sơ sinh/trẻ bú sữa mẹ. Tuy nhiên, vì dữ liệu còn hạn chế, không khuyến cáo cho con bú trong khi dùng metformin. Cần cân nhắc giữa lợi ích của việc cho con bú và nguy cơ tiềm ẩn của các tác dụng không mong muốn ở trẻ để quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng sử dụng metformin.

**Khả năng sinh sản:**
Khả năng sinh sản của chuột đực hoặc chuột cái không bị ảnh hưởng bởi metformin khi dùng với liều cao 600 mg/kg/ngày, gấp khoảng 3 lần liều tối đa hàng ngày ở người được khuyến cáo dựa trên so sánh diện tích bề mặt cơ thể.

**Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:**
- Đơn trị liệu metformin không gây hạ đường huyết và do đó không ảnh hưởng lên khả năng lái xe, vận hành máy móc.
- Tuy nhiên, cần cảnh báo cho bệnh nhân về nguy cơ hạ đường huyết khi dùng phối hợp metformin với các thuốc đái tháo đường khác (ví dụ: sulphonylure, insulin hoặc meglinitid).

**TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC:**
**Tương tác của thuốc:**
Không khuyến cáo phối hợp:
*Rượu:* Ngộ độc rượu làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic, đặc biệt trong trường hợp nhịn ăn, suy dinh dưỡng hoặc suy gan.
*Thuốc cản quang có chứa iod:*
Ngừng sử dụng metformin trước hoặc tại thời điểm xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh và không được dùng lại ít nhất 48 giờ sau đó và chỉ sử dụng lại sau khi chức năng thận đã được đánh giá lại và ổn định *(xem các phần Liều dùng, cách dùng; Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).*
Phối hợp cần thận trọng:
Một số thuốc có thể gây tác dụng có hại đến chức năng thận, làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic như NSAID, các thuốc ức chế chọn lọc cyclo-oxygenase (COX - II), thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và thuốc lợi tiểu, đặc biệt là thuốc lợi tiểu quai. Khi khởi đầu hoặc đang dùng phối hợp các thuốc này với metformin, cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận.
*Các thuốc có hoạt tính tăng đường huyết nội tại (ví dụ: glucocorticoid (đường toàn thân và tại chỗ) và thuốc giống thần kinh giao cảm).*
Nên theo dõi đường huyết thường xuyên hơn, đặc biệt là khi khởi đầu điều trị. Nếu cần thiết, điều chỉnh liều metformin trong khi điều trị bằng thuốc khác và khi ngừng sử dụng.
*Chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT):*
Metformin là cơ chất của cả hai chất vận chuyển OCT1 và OCT2.
Phối hợp metformin với:
+ Các thuốc ức chế OCT1 (ví dụ: verapamil) có thể làm giảm hiệu quả của metformin.
+ Các thuốc cảm ứng OCT1 (ví dụ: rifampicin) có thể làm tăng sự hấp thu qua đường tiêu hóa và hiệu quả của metformin.
+ Các thuốc ức chế OCT2 (ví dụ: cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) có thể làm giảm sự thải trừ của metformin qua thận và do đó làm tăng nồng độ metformin trong huyết tương.
+ Các thuốc ức chế cả OCT1 và OCT2 (ví dụ: crizotinib, olaparib) có thể làm thay đổi hiệu quả và sự thải trừ của metformin qua thận.
Cần thận trọng khi dùng phối hợp những thuốc nào với metformin, đặc biệt ở những bệnh nhân suy thận vì nồng độ metformin trong huyết tương tăng. Nếu cần, có thể xem xét điều chỉnh liều metformin vì thuốc ức chế/cảm ứng OCT có thể làm thay đổi hiệu quả của metformin.

**Tương kỵ của thuốc:**
Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc dùng đường uống, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:**
Khi khởi đầu điều trị, các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng và chán ăn và tự khỏi trong hầu hết các trường hợp.
**Bảng tóm tắt các phản ứng không mong muốn:**

| Các cơ quan | Tần suất (*) | Các phản ứng không mong muốn |
|---|---|---|
| Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng | *Rất hiếm gặp* | Nhiễm toan lactic (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).*<br>Giảm hấp thu vitamin $B_{12}$ kèm theo giảm nồng độ trong huyết thanh khi sử dụng metformin lâu dài. Cân nhắc 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 hệ tiêu hóa | *Rất thường gặp* | Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng và chán ăn. Những tác dụng không mong muốn này rất thường gặp khi khởi đầu điều trị và tự khỏi trong hầu hết các trường hợp.<br>Tăng liều từ từ làm cải thiện khả năng dung nạp qua đường tiêu hóa. |
| Rối loạn gan - mật | *Rất hiếm gặp* | Các báo cáo riêng biệt cho thấy các xét nghiệm chức năng gan bất thường hoặc viêm gan, sẽ trở về bình thường khi ngừng sử dụng metformin. |
| Rối loạn da và mô dưới da | *Rất hiếm gặp* | Phản ứng trên da như ban đỏ, ngứa, mày đay. |

(*) Tần suất tác dụng không mong muốn được định nghĩa như sau: 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), không rõ (không được ước tính từ dữ liệu có sẵn).

**QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:**
**Triệu chứng và biểu hiện khi sử dụng thuốc quá liều:**
Không gây hạ đường huyết ở liều metformin lên đến 85 g, nhưng nhiễm toan lactic đã xuất hiện trong trường hợp này. Quá liều nặng hoặc kèm theo các yếu tố nguy cơ của metformin có thể gây nhiễm toan lactic.
**Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều:**
Nhiễm toan lactic là một trường hợp cấp cứu y khoa phải được điều trị tại bệnh viện. Liệu pháp hiệu quả nhất để loại bỏ lactat và metformin là thẩm phân máu.

**ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:**
**Nhóm dược lý:** Thuốc chống đái tháo đường đường uống.
**Mã ATC:** A10BA02
Metformin là một biguanid có tác dụng chống tăng đường huyết, làm hạ nồng độ glucose trong huyết tương lúc đói và lúc no. Metformin không kích thích tiết insulin và do đó không gây hạ đường huyết.
Cơ chế tác dụng:
- Metformin hoạt động thông qua 3 cơ chế:
+ Giảm sản xuất glucose ở gan bằng cách ức chế tân tạo glucose và phân hủy glycogen.
+ Tại cơ, tăng sự nhạy cảm của insulin, cải thiện sự dung nạp và sử dụng glucose ngoại biên.
+ Làm chậm sự hấp thu glucose ở ruột.
- Metformin kích thích sự tổng hợp glycogen nội bào bằng cách tác động lên enzym glycogen synthase.
- Metformin làm tăng khả năng vận chuyển của các chất vận chuyển glucose qua màng (GLUT).

Tác dụng dược lực học:
- Trong các nghiên cứu lâm sàng, ngoài tác dụng chính trên đường huyết, tác dụng khác của metformin là ổn định cân nặng hoặc giảm cân nhẹ.
- Ở người, ngoài tác dụng trên đường huyết, metformin phóng thích tức thì có tác dụng có lợi cho sự chuyển hóa lipid. Điều này đã được chứng minh ở liều điều trị trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, trung hạn hoặc dài hạn: Metformin phóng thích tức thì làm giảm cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol và triglycerid. Tác dụng tương tự đã không được chứng minh khi sử dụng dạng phóng thích kéo dài có thể do dùng vào buổi tối và làm tăng triglycerid.

Hiệu quả lâm sàng:
***Giảm nguy cơ hoặc làm chậm khởi phát đái tháo đường týp 2:***
**Chương trình phòng ngừa đái tháo đường** (Diabetes Prevention Program-DPP) là một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có kiểm soát, đa trung tâm ở người lớn để đánh giá hiệu quả điều chỉnh lối sống tích cực hoặc metformin để phòng ngừa hoặc làm chậm sự tiến triển của đái tháo đường týp 2. Tiêu chí bao gồm: Độ tuổi ≥ 25, BMI ≥ 24 kg/$m^2$ (người Mỹ gốc Châu Á: ≥ 22 kg/$m^2$) và sự dung nạp glucose giảm với glucose trong huyết tương lúc đói: 95 - 125 mg/dl (người Mỹ bản địa: ≤125 mg/dl). Bệnh nhân được điều trị: Điều chỉnh lối sống tích cực, dùng liều metformin 850 mg, 2 lần/ngày với lối sống chuẩn hoặc giả dược với lối sống chuẩn.
- Giá trị ban đầu trung bình của những đối tượng tham gia DPP (n = 3.234 trong 2,8 năm): 50,6 ± 10,7 tuổi, glucose huyết tương lúc đói: 106,5 ± 8,3 mg/dl, glucose huyết tương ở thời điểm 2 giờ sau khi dùng glucose đường uống: 164,6 ± 17,0 mg/dl và BMI: 34,0 ± 6,7 kg/$m^2$. Điều chỉnh lối sống tích cực khi dùng metformin làm giảm đáng kể sự tiến triển của đái tháo đường là 58 % (95 % CI 48 - 66 %), so với dùng giả dược là 31 % (95 % CI 17 - 43 %).
- Hiệu quả của điều chỉnh lối sống cao hơn so với dùng metformin ở người cao tuổi.
- Hiệu quả của việc sử dụng metformin cao nhất ở độ tuổi < 45, BMI ≥ 35 kg/$m^2$, giá trị ban đầu của glucose sau 2 giờ: 9,6 - 11,0 mmol/l, giá trị ban đầu của HbA1C: ≥ 6,0 % hoặc tiền sử có đái tháo đường trong thời kỳ mang thai.
- Để phòng ngừa đái tháo đường tiến triển trong 3 năm ở tất cả bệnh nhân tham gia trong DPP, 6,9 bệnh nhân tham gia vào nhóm thay đổi lối sống tích cực và 13,9 bệnh nhân tham gia vào nhóm sử dụng metformin. Thời điểm đạt được tỷ lệ làm chậm sự tiến triển của đái tháo đường 50 % là khoảng 3 năm trong nhóm sử dụng metformin so với giả dược.

**Nghiên cứu kết quả chương trình phòng ngừa đái tháo đường** (DPPOS) là nghiên cứu dài hạn về DPP bao gồm hơn 87 % đối tượng tham gia DPP ban đầu để theo dõi lâu dài.
- Trong số những đối tượng tham gia DPPOS (n = 2.776), tỷ lệ mắc đái tháo đường tích lũy sau 15 năm là 62 % ở nhóm dùng giả dược, 56 % ở nhóm dùng metformin và 55 % ở nhóm có điều chỉnh lối sống tích cực. Trong 100 người, tỷ lệ mắc đái tháo đường là 7,0; 5,7 và 5,2 người tương ứng dùng giả dược, metformin và điều chỉnh lối sống tích cực. Giảm nguy cơ mắc đái tháo đường là 18 % (tỷ lệ nguy cơ (RR) 0,82; 95 % CI 0,72 - 0,93; p = 0,001) đối với nhóm dùng metformin và 27 % (RR 0,73; 95 % CI 0,65 - 0,83; p <0,0001) đối với nhóm có điều chỉnh lối sống tích cực so với nhóm dùng giả dược. Biến cố vi mạch trong bệnh thận, bệnh võng mạc và bệnh lý thần kinh không khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị, nhưng trong số những người tham gia DPP/DPPOS không tiến triển thành đái tháo đường, tỷ lệ xuất hiện các biến cố vi mạch thấp hơn 28 % so với những người tiến triển bệnh đái tháo đường (RR 0,72; 95 % CI 0,63 - 0,83; p < 0,0001). Không có dữ liệu có sẵn so sánh về hiệu quả của metformin trên biến cố vi mạch ở bệnh nhân IGT và/hoặc IFG và/hoặc HbA1C tăng.
- Các yếu tố nguy cơ được công bố của đái tháo đường týp 2: Người Châu Á hoặc da đen, trên 40 tuổi, rối loạn lipid máu, tăng huyết áp, béo phì hoặc thừa cân, tuổi, tiền sử gia đình mắc đái tháo đường mức 1, tiền sử đái tháo đường trong thời kỳ mang thai và hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS).
- Cần xem xét các hướng dẫn quốc gia hiện hành về xác định tiền đái tháo đường.
- Bệnh nhân có nguy cơ cao nên được xác định bằng phương pháp đánh giá rủi ro đã được thẩm định.

***Điều trị đái tháo đường týp 2***
- Nghiên cứu ngẫu nhiên, tiến cứu (UKPDS) xác định hiệu quả lâu dài của việc kiểm soát đường huyết tích cực ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2, thừa cân được điều trị bằng metformin phóng thích tức thì như liệu pháp đầu tiên sau khi chế độ ăn kiêng thất bại. Phân tích kết quả trên bệnh nhân thừa cân được điều trị bằng metformin sau khi chỉ điều chỉnh chế độ ăn kiêng thất bại:
+ Giảm đáng kể nguy cơ của bất kỳ biến cố nào liên quan đến đái tháo đường ở nhóm dùng metformin (29,8 biến cố/1.000 bệnh nhân) so với chỉ điều chỉnh chế độ ăn kiêng đơn thuần (43,3 biến cố/1.000 bệnh nhân), p = 0,0023, và so với nhóm dùng phối hợp sulphonylure và đơn trị liệu insulin (40,1 biến cố/1.000 bệnh nhân), p = 0,0034.
+ Giảm đáng kể nguy cơ tử vong liên quan đến đái tháo đường: Metformin 7,5 biến cố/1.000 bệnh nhân, chế độ ăn kiêng đơn thuần 12,7 biến cố/1.000 bệnh nhân, p = 0,017.
+ Giảm đáng kể nguy cơ tử vong chung: Metformin 13,5 biến cố/1.000 bệnh nhân so với chỉ điều chỉnh chế độ ăn kiêng 20,6 biến cố/1.000 bệnh nhân (p = 0,011), và so với nhóm dùng phối hợp sulphonylure và đơn trị liệu insulin 18,9 biến cố/1.000 bệnh nhân (p = 0,021).
+ Giảm đáng kể nguy cơ nhồi máu cơ tim: Metformin 11 biến cố/1.000 bệnh nhân so với chỉ điều chỉnh chế độ ăn kiêng đơn thuần 18 biến cố/1.000 bệnh nhân (p = 0,01).
- Metformin được dùng như liệu pháp thứ hai, kết hợp với sulphonylure, nhưng hiệu quả lâm sàng của sự kết hợp này chưa được thiết lập.
- Trong đái tháo đường týp 1, sự phối hợp của metformin và insulin đã được sử dụng ở những bệnh nhân được chọn, nhưng hiệu quả lâm sàng của sự kết hợp này chưa được thiết lập.

**ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:**
Hấp thu:
- Sau liều uống của viên nén phóng thích kéo dài, sự hấp thu của metformin rất chậm so với viên nén phóng thích tức thì. Nồng độ tối đa ($C_{max}$) đạt được sau 7 giờ ($T_{max}$) ($T_{max}$ của viên nén phóng thích tức thì là 2,5 giờ).
- Ở trạng thái ổn định, $C_{max}$ và AUC tăng không tuyến tính với liều dùng. Sau khi uống viên nén phóng thích kéo dài metformin với liều duy nhất 2000 mg, AUC tương tự như khi uống viên nén phóng thích tức thì metformin với liều 1.000 mg, 2 lần/ngày.
- Sự biến thiên $C_{max}$ và AUC của từng bệnh nhân khi dùng viên nén phóng thích kéo dài tương đương viên nén phóng thích tức thì.
- Khi uống viên nén phóng thích kéo dài lúc đói, AUC giảm 30 % (cả $C_{max}$ và $T_{max}$ đều không bị ảnh hưởng).
- Độ hấp thu trung bình của viên nén phóng thích kéo dài hầu như không bị thay đổi bởi thành phần bữa ăn.
- Không có sự tích lũy thuốc sau khi dùng liều lặp lại viên nén phóng thích kéo dài metformin lên đến 2000 mg.
- Sau khi uống viên nén phóng thích kéo dài metformin với liều duy nhất 1500 mg (2 viên metformin phóng thích kéo dài 750 mg), nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương là 1193 ng/ml đạt được sau khoảng thời gian trung bình là 5 giờ (4 - 12 giờ).

Phân bố:
Metformin liên kết với protein huyết tương không đáng kể. Phân bố vào hồng cầu. Nồng độ đỉnh trong máu thấp hơn trong huyết tương và xuất hiện với thời gian xấp xỉ nhau. Các tế bào hồng cầu là đại diện cho ngăn phân bố thứ