

Glumeform 500 XR

Metformin hydroclorid 500 mg

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Thành phần hoạt chất: Metformin hydroclorid 500 mg.

Thành phần tá dược: Hypromellose 2208, microcrystallin cellulose M101, natri carboxymethylcellulose, magnesi stearat, colloidal silicon dioxide.

ĐANG BẢO CHẾ: Viên nén giải phóng kéo dài.

Mô tả sản phẩm: Viên nén dạng caplet màu trắng hoặc trắng ngà, hai mặt trơn, cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH:

Điều trị dài tháo đường typ 2 ở người lớn, đặc biệt là ở bệnh nhân béo phì, khi chế độ ăn và tập luyện không kiểm soát được đường huyết. Metformin có thể dùng đơn trị hoặc kết hợp với các thuốc dài tháo đường uống khác hoặc insulin.

CÁCH DÙNG,LIỀU DÙNG:

Lưu ý: Uống các viên Glumeform 500 XR, không ăn hoặc nhai viên thuốc.

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 cắt thiện sự dung nạp của dạ dày ruột. Liều tối đa khuyến cáo là 4 viên Glumeform 500 XR/ lần/ ngày, dùng cùng bữa ăn tối.

Chuyển từ những thuốc điều trị dài tháo đường khác sang: Ngưng thuốc khác và khởi đầu với Glumeform 500 XR như khuyến cáo. Khi chuyển từ clorpropamid sang, cần thận trọng trong 2 tuần đầu, vì sự tồn lưu clorpropamid kéo dài trong cơ thể dẫn đến sự cộng tác dụng của các thuốc và gây hạ đường huyết.

Người cao tuổi: Liều dùng của thuốc nên được điều chỉnh dựa vào chức năng thận. Cần thường xuyên đánh giá chức năng thận.

Trẻ em: Do chưa có dữ liệu, không nên dùng Glumeform 500 XR cho trẻ em.

Điều trị đồng thời bằng metformin và sulfonylurê uống:

Nếu người bệnh không đáp ứng với điều trị trong 4 tuần ở liều tối đa metformin trong liệu pháp đơn, cần thêm dần một sulfonylurê uống trong khi tiếp tục dùng metformin với liều tối đa. Nếu không đáp ứng với liệu phối hợp tối đa của hai thuốc trong 1 - 3 tháng thì phải ngừng điều trị và chuyển sang insulin.

Kết hợp với insulin:

Metformin và insulin có thể phối hợp trong trị liệu nhằm kiểm soát đường huyết tốt hơn. Liều khởi đầu Glumeform 500 XR là 1 viên/ lần/ ngày vào bữa ăn tối, trong khi liều insulin được điều chỉnh dựa trên mức đường huyết của bệnh nhân.

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 m².

Không khuyến cáo khởi đầu điều trị với metformin ở bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng 30 - 45 mL/ phút/ 1,73 m².

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 điều trị.

Ngưng sử dụng metformin nếu bệnh nhân có eGFR giảm xuống dưới 30 mL/ phút/ 1,73 m² [xem mục Chống chỉ định, mục Cảnh báo và thận trọng].

Ngưng sử dụng metformin khi thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang chủa iod

Trên những bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng từ 30 - 60 mL/ phút/ 1,73 m², trên những bệnh nhân có tiến số bệnh lý về gan, nghiện rượu hoặc suy tim, hoặc trên những bệnh nhân sẽ sử dụng thuốc cản quang chủa 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 chủa 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].

Hoặc theo chỉ dẫn của Thấy thuốc.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Độc bệnh suy thận nặng (eGFR dưới 30 mL/ phút/ 1,73 m²) [xem mục Cảnh báo và thận trọng].

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc. Bệnh nhân đã có tiến số quá mẫn với metformin.

Bệnh nhân toan chuyển hóa cấp tính hoặc mạn tính, bao gồm cả nhiễm toan ceton do tiểu đường.

Đái tháo đường tiến hôn mê.

Các trường hợp cấp tính có thể làm thay đổi chức năng thận: Mắt nước, nhiễm khuẩn nặng, sốt, dùng các chất cản quang có chủa iod để tiêm tĩnh mạch.

Các bệnh cấp hạ mạn tính gây ra tình trạng thiếu oxy mô: Suy tim, cơn nhồi máu cơ tim mới xảy ra, suy hô hấp, tắc mạch phổi, sốt, mất nhiều máu cấp, nhiễm khuẩn, các trường hợp hoại tử, viêm tụy.

Người phẫu thuật thường xuyên (cần thận trọng).

Người suy gan nặng, ngộ độc rượu cấp, nghiện rượu.

Phụ nữ cho con bú.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Nhiễm toan lactic:

Là tình trạng rối loạn chuyển hóa hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và thường xảy ra khi chức năng thận suy giảm, mắc các bệnh về tim mạch, hô hấp hoặc nhiễm khuẩn. Chức năng thận suy giảm dẫn tích tụ metformin từ đó làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic.

Trong trường hợp mất nước (tiêu chảy, nôn ói, sốt, giảm lượng dịch cung cấp), cần tạm ngưng sử dụng metformin và hỏi ý kiến bác sĩ.

Cần sử dụng làm suy giảm chức năng thận (thuốc điều trị tăng huyết áp, lợi tiểu, NSAIDs) cần sử dụng thận trọng ở bệnh nhân đang điều trị với metformin.

Một số nguy cơ gây toan lactic khác như uống nhiều rượu, suy giảm chức năng gan, đái tháo đường không kiểm soát, tăng ceton máu, giảm oxy mô, sử dụng chung với các

thuốc gây toan lactic.

Các triệu chứng của nhiễm toan lactic bao gồm: khó thở, đau bụng, chuột rút, suy nhược, hạ thân nhiệt và sau đó hôn mê. Bệnh nhân cần ngưng sử dụng metformin và kiểm tra tình trạng sức khỏe ngay lập tức. Các kết quả xét nghiệm bao gồm giảm pH máu (< 7,35), tăng nồng độ lactat máu (> 5 mmol/L), tăng khoảng trống anion và tỉ lệ lactat/ pyruvat.

Quá trình giảm sát hậu mãi đã ghi nhận những ca nhiễm toan lactic liên quan đến metformin, bao gồm cả trường hợp từ 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, lo 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 keto niệu hoặc keto máu), tăng tỷ lệ lactat/pyruvat và nồng độ metformin huyết tương nổi 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 topiramát), từ 65 tuổi trở lên, có thể hiện chứng chùp sử dụng thuốc cản quang, phẫu thuật và thực hiện các thủ thuật, 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 trên tờ hướng dẫn sử dụng thuốc (mục Liều dùng và cách dùng, Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng, Tương tác thuốc và Sử dụng thuốc trên những đối tượng đặc biệt).

Nếu nghi ngờ có 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 đồng thời với metformin, đã được chẩn đoán toan lactic hoặc nghi ngờ có khả năng cao bị toan lactic, khuyến cáo nhanh chóng lọc máu để điều chỉnh tình trạng nhiễm toan và loại bỏ phần metformin đã tích lũy (metformin hydroclorid có thể thẩm tách 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 hỗ trợ 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 ngừng thuốc và báo cáo những triệu chứng này cho bác sĩ. Đối với một số ít làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến metformin, những khuyến cáo nhằm giúp nhận biết 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. 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 làm sáng dạ trên chức năng thận của bệnh nhân bao gồm [xem mục Liều dùng và cách dùng, Dược lý lâm sàng]:

- Trước khi khởi đầu điều trị với metformin cần đo 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 m² [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 m².

- 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 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 toan lactic liên quan đến metformin: bệnh nhân 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 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 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 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 m², những bệnh nhân có tiến số suy gan, nghiện rượu, suy tim hoặc những bệnh nhân sẽ sử dụng thuốc cản quang chủa iod theo đường động mạch. Đánh giá lại eGFR 48h sau khi chiếu chụp và sử dụng lại metformin nếu chức năng thận ổn định.

Phẫu thuật hoặc các thủ thuật khác: Cần ngưng sử dụng metformin khi tiến hành các phẫu thuật thông thường, gây tê tủy sống hạ ngoài màng cứng. Chỉ sử dụng lại ít nhất 48 giờ sau đó hoặc khi bệnh nhân có thể dinh dưỡng đường miệng trở lại hoặc được đánh giá lại chức năng thận.

Sự lưu giữ thuốc 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 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 nư 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 sự 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 hóa lâm sàng.

Chức năng tim:

Bệnh nhân suy tim làm tăng nguy cơ giảm oxy mô và suy thận. Trên bệnh nhân suy tim mạn, việc sử dụng metformin phải kết hợp theo dõi chức năng tim, thận. Chống chỉ định sử dụng metformin đối với các trường hợp suy tim cấp và không ổn định.

Các yếu tố cần thận trọng khác:

Tất cả bệnh nhân cần tiếp tục chế độ ăn giảm đường, bệnh nhân thừa cân cần tiếp tục chế độ ăn giảm hạn năng lượng.

Trong trường hợp đồng, kiểm tra các chỉ số xét nghiệm liên quan đến bệnh đái tháo đường.

Metformin đơn độc hiếm khi gây hạ đường huyết, nhưng cần thận trọng khi sử dụng chung với insulin hoặc các thuốc điều trị đái tháo đường khác (nhóm sulfonylurea, meglitinid).

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

Chống chỉ định thuốc cho phụ nữ có thai. Phụ nữ cho con bú cần cân nhắc nên ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc, cần có vào mức độ quan trọng của thuốc với người mẹ.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Các triệu chứng khi sử dụng metformin kết hợp với các thuốc trị đái tháo đường khác vì nguy cơ hạ đường huyết.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

Không khuyến cáo sử dụng chung:

Rượu: Tăng nguy cơ ngộ độc rượu và nhiễm acid lactic, đặc biệt trong trường hợp ăn chay, thiếu dinh dưỡng hoặc suy giảm chức năng gan.

Chất cản quang có iod: Phải ngưng sử dụng metformin trước khi hoặc ngay thời điểm chiếu chụp và không sử dụng lại ít nhất 48 giờ sau đó, với điều kiện chức năng thận được tái đánh giá và ổn định trở lại.

Một số phối hợp thuốc cần thận trọng: Các thuốc tác động có hại trên thận làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic (NSAIDs, bao gồm cả thuốc ức chế chọn lọc COX2, thuốc ức chế men chuyển, ức chế thụ thể angiotensin II, thuốc lợi tiểu đặc biệt là lợi tiểu quai), cần theo dõi sát chức năng thận khi uống các thuốc này cùng với metformin.

Các thuốc làm tăng đường huyết (nhóm glucocorticoid, thuốc cường giao cảm): Cần thường xuyên theo dõi đường huyết, đặc biệt lúc bắt đầu điều trị. Nếu cần phải chỉnh liều metformin khi uống với các thuốc này và khi ngừng sử dụng.

Protein vận chuyển cation hữu cơ (OCT): Metformin là cơ chất của OCT1 và OCT2. Sử dụng đồng thời metformin với:

- Chất ức chế OCT1 (như verapamil) làm giảm hiệu quả của metformin.

- Chất cảm ứng OCT1 (như rifampicin) có thể làm tăng hấp thu qua đường tiêu hóa và hiệu quả của metformin.

- Chất ức chế OCT2 (như cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) làm giảm thải trừ dẫn đến tăng nồng độ metformin trong huyết tương.

- Chất ức chế đồng thời OCT1 và OCT 2 (như crizotinib, olaparib) ảnh hưởng đến hiệu quả và sự thải trừ của metformin.

Do đó cần chú ý ở bệnh nhân sử dụng chung những thuốc. Sử dụng đồng thời các thuốc này với metformin sẽ làm tăng nồng độ trong huyết tương metformin. Nếu cần thiết phải chỉnh liều metformin khi uống chung với các thuốc cảm ứng/ức chế OCT.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Trong quá trình điều trị, các tác dụng phụ thường gặp nhất bao gồm: Phản ứng dị ứng, nôn ói, tiêu chảy, đau bụng, chán ăn. Các triệu chứng này thường tỷ lệ trong phần lớn trường hợp.

Tần suất được phân loại như sau: Rất thường gặp (≥ 1/ 10), thường gặp (≥ 1/ 100, < 1/ 10), ít gặp (≥ 1/ 1.000, < 1/ 100), hiếm gặp (≥ 1/ 10.000, < 1/ 1.000), rất hiếm gặp (< 1/ 10.000).

Với một nhóm tần suất, các tác dụng phụ được sắp xếp theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Rất hiếm gặp: Toan chuyển hóa, giảm hấp thu và giảm nồng độ vitamin B12 trong huyết thanh. Cần chú ý nếu bệnh nhân gặp phải tình trạng thiếu máu hồng cầu không lồ.

Rối loạn thần kinh:

Thường gặp: Rối loạn vị giác.

Rối loạn tiêu hóa:

Rất thường gặp: Nôn ói, tiêu chảy, đau bụng, chán ăn. Các triệu chứng này thường xuất hiện lúc bắt đầu điều trị và tự khỏi sau đó. Tăng liều metformin từ từ sẽ giúp hạ tiêu hóa dung nạp tốt hơn.

Rối loạn hệ gan mật:

Rất hiếm gặp: Các bất thường về chức năng gan hoặc viêm gan, tụy nhiễm thường tự khỏi sau khi ngừng uống metformin.

Đa và tổ chức dưới da:

Rất hiếm gặp: Các phản ứng dị ứng như ban đỏ, mẩn ngứa, mề đay.

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Không thấy giảm đường huyết sau khi uống 85 g metformin, mặc dù nhiễm acid lactic đã xảy ra trong trường hợp đó. Metformin có thể thẩm phân được với hệ số thanh thải lên tới 170 mL/ phút. Sự thẩm phân máu có thể có tác dụng loại trừ thuốc tích lũy ở người bệnh nghi là dùng thuốc quá liều.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Mã ATC: A10BA02

Glumeform 500 XR là thuốc trị dài tháo đường với thành phần hoạt chất là metformin, thuộc nhóm biguanid. Metformin làm giảm nồng độ glucose trong huyết tương khi đói và sau bữa ăn ở người bệnh đái tháo đường typ 2. Cơ chế tác dụng của metformin được giải thích như sau: ức chế tổng hợp glucose ở gan và giảm hấp thu glucose ở ruột, làm tăng sử dụng glucose ở tế bào, cải thiện liên kết của insulin với các thụ thể, kích thích phân hủy glucose theo đường kỵ khí. Glumeform 500 XR làm giảm sự tăng đường huyết ở người bị đái tháo đường, nhưng không gây tai biến hạ đường huyết (tử trường hợp nhìn đói hoặc phối hợp với các thuốc hạ đường tác dụng khác). Thuốc cũng không có tác dụng hạ đường huyết ở người không bị đái tháo đường.

Ngoài tác dụng chống tăng đường huyết, metformin còn có ảnh hưởng có lợi lên thành phần các lipid máu ở những bệnh nhân bị đái tháo đường typ 2. Thuốc làm giảm nồng độ triglyceride, cholesterol toàn phần và LDL cholesterol. Hoạt động phân hủy fibrin tăng và sự kết tập tiểu cầu giảm được ghi nhận ở những bệnh nhân đái tháo đường sau khi điều trị với metformin.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu và sinh khả dụng:

Khi uống liều dài Glumeform 500 XR, Cmax đạt được sau 4 - 8 giờ (trung bình 7 giờ). Nồng độ đỉnh trong huyết tương thấp hơn khoảng 20% khi uống liều tương đương metformin phóng thích tức thời. Tuy nhiên mức độ hấp thu (do bằng AUC) tương tự metformin phóng thích tức thời. Với liều dùng trong khoảng 500 - 2000 mg 1 lần/ ngày, ở trạng thái cân bằng, các thông số AUC và Cmax thu được có giá trị nhỏ hơn từ 1/5 đến 1/2 lần.

Sử dụng một liều duy nhất metformin phóng thích kéo dài ở liều 2000 mg 1 lần/ ngày tương tự với liều 1000 mg 2 lần/ ngày. Việc uống lặp lại liều Glumeform 500 XR không làm tích tụ nồng độ trong huyết tương. Sự thay đổi AUC và Cmax của metformin phóng thích kéo dài thì tương tự với dạng phóng thích tức thời. Thức ăn làm tăng mức độ hấp thu (AUC) metformin hơn 5,5% nhưng không ảnh hưởng đến Cmax và Tmax. Thức ăn giàu hay ít chất béo đều có tác động như nhau đến được động học của Glumeform 500 XR.

Phân bố:

Khác với các chất nhóm sulfonylurea, metformin liên kết với protein huyết tương không đáng kể. Metformin phân chia vào hồng cầu. Nồng độ ở trạng thái cân bằng đạt được sau 24 - 48 giờ và < 1 µg/ mL.

Chuyển hóa và thải trừ:

Metformin được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu và không chuyển hóa qua gan hay bài tiết qua mật (không có chất chuyển hóa nào được tìm thấy ở người).

Độ thanh thải của metformin cao hơn khoảng 3,5 lần so với độ thanh thải creatinin, điều này chứng tỏ metformin được thải trừ chủ yếu qua ống thận.

Khoảng 90% lượng thuốc hấp thu được bài tiết qua đường thận trong vòng 24 giờ đầu tiên, với thời gian bán thải xấp xỉ 6,2 giờ. Trong máu, thời gian bán thải xấp xỉ 17,6 giờ, điều này cho thấy rằng tế bào hồng cầu có thể là một ngăn phân bố thuốc.

QUY CÁCH DÙNG GI: Hộp 10 vỉ x 10 viên.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

TIÊU CHUẨN: TCCS.

Sản xuất tại:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC HẬU GIANG - Chi nhánh nhà máy dược phẩm DHG tại Hậu Giang

Lô B2 - B3, Khu công nghiệp Tân Phú Thạnh - giai đoạn 1, xã Tân Phú Thạnh, huyện Châu Thành A, tỉnh Hậu Giang

ĐT: (0293) 3953454 • Fax: (0293) 3953555

Mọi thắc mắc về sản phẩm, xin vui lòng liên hệ

0292.3899000

E-mail: dhgpharma@dhgpharma.com.vn

www.dhgpharma.com.vn

01

Glumeform 500 XR

Metformin hydrochloride 500 mg

Keep out of reach of children.

Read the directions carefully before use.

For prescription only.

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:

Active ingredient: Metformin hydrochloride 500 mg

Excipients: Hypromellose 2208, microcrystalline cellulose M101, carboxymethylcellulose sodium, magnesium stearate, colloidal silicon dioxide.

PHARMACEUTICAL FORM: Extended release tablet.

Product description: A white to off-white, caplet-shaped tablet, plain on both sides, intact edges.

THERAPEUTIC INDICATIONS:

Treatment of type 2 diabetes mellitus in adults, particularly in overweight patients, when dietary management and exercise alone do not result in adequate glycaemic control. Metformin may be used as monotherapy or in combination with other oral antidiabetic agents, or with insulin.

POSOLGY AND METHOD OF ADMINISTRATION:

Note: Glumeform 500 XR should be taken the whole tablet. Do not break or chew the tablet.

Recommended dosage:

The starting dose of metformin in patients who are not currently taking metformin is 500 mg orally, once daily. Increase the dose in 500 mg increments every 1-2 weeks if a higher dose of metformin is needed and there are no gastrointestinal adverse reactions. The dosage of metformin must be individualized on the basis of both effectiveness and tolerability, while not exceeding the maximum recommended daily dose of 2000 mg.

Adults: The therapy should be initiated with one tablet Glumeform 500 XR once daily with the evening meal. After 1 to 2 weeks dose adjustment on the basis of blood glucose measurements is recommended. Dosage increases should be made in increments of 500 mg every 1 to 2 weeks. A slow increase of dose may improve gastro-intestinal tolerability. The maximum recommended dose is 4 tablets of Glumeform 500 XR once daily with the evening meal.

If transfer from another oral antidiabetic agent is intended: Discontinue the other agent and initiate Glumeform 500 XR at the dose indicated above. When transferring patients from chlorpropamide, care should be exercised during the first two weeks because of the prolonged retention of chlorpropamide in the body, leading to overlapping drug effects and possible hypoglycaemia.

Elderly: The metformin dosage should be adjusted based on renal function. Regular assessment of renal function is necessary.

Paediatric population: In the absence of available data, Glumeform 500 XR should not be used in children.

Concomitant metformin and oral sulfonylurea therapy:

If patients have not responded to four weeks of the maximum dose of metformin monotherapy, consideration should be given to gradual addition of an oral sulfonylurea while continuing metformin at the maximum dose. If patients have not satisfactorily responded to one to three months of concomitant therapy with the maximum dose of metformin and the maximum dose of an oral sulfonylurea, consider therapeutic alternatives including switching to insulin with or without metformin.

Combination with insulin:

Metformin and insulin may be used in combination therapy to achieve better blood glucose control. The usual starting dose of Glumeform 500 XR is one tablet once daily with the evening meal, while insulin dosage is adjusted on the basis of blood glucose measurements.

Recommendations for use in renal impairment:

Assess renal function prior to initiation of metformin and periodically thereafter.

Metformin is contraindicated in patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) below 30 mL/min/1.73 m².

Initiation of metformin in patients with an eGFR between 30-45 mL/min/1.73 m² is not recommended.

In patients taking metformin whose eGFR later falls below 45 mL/min/1.73 m², assess the benefit/risk of continuing therapy.

Discontinue metformin if the patient's eGFR later falls below 30 mL/min/1.73 m² [see Contraindications, Special warnings and precautions for use].

Discontinuation for iodinated contrast imaging procedures:

Discontinue metformin at the time of, or prior to, an iodinated contrast imaging procedure in patients with an eGFR between 30 and 60 mL/min/1.73 m²; in patients with a history of liver disease, alcoholism or heart failure; or in patients who will be administered intra-arterial iodinated contrast. Re-evaluate eGFR 48 hours after the imaging procedure; restart metformin if renal function is stable [see Special warnings and precautions for use]. Or as prescribed by the physician.

CONTRAINDICATIONS:

Severe renal failure (eGFR below 30 mL/min/1.73 m²) [see Special warnings and precautions for use].

Hypersensitivity of any components of the drug. Known hypersensitivity to metformin.

Acute or chronic metabolic acidosis, including diabetic ketoacidosis.

Diabetic pre-coma.

Acute conditions with the potential to alter renal function such as: dehydration, severe infection, shock, intravascular administration of iodinated contrast agents.

Acute or chronic disease which may cause tissue hypoxia such as: cardiac failure, recent myocardial infarction, respiratory failure, pulmonary embolism, shock, acute significant blood loss, sepsis, gangrene, pancreatitis.

Regular surgery (with cautions).

Severe hepatic insufficiency, acute alcohol intoxication, alcoholism.

Lactation.

SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE:

Lactic acidosis:

Lactic acidosis, a very rare, but serious metabolic complication, most often occurs at acute worsening of renal function or cardiorespiratory illness or sepsis.

Metformin accumulation occurs at acute worsening of renal function and increases the risk of lactic acidosis.

In case of dehydration (diarrhoea or vomiting, fever or reduced fluid intake), metformin should be temporarily discontinued and contact with a health care professional is recommended.

Medicinal products that can acutely impair renal function (such as antihypertensives, diuretics and NSAIDs) should be initiated with caution in metformin-treated patients.

Other risk factors for lactic acidosis are excessive alcohol intake, hepatic insufficiency, inadequately controlled diabetes, ketosis, and any conditions associated with hypoxia, as well as concomitant use of medicinal products that may cause lactic acidosis.

Lactic acidosis is characterised by acidotic dyspnoea, abdominal pain, muscle cramps, asthenia and hypothermia followed by coma. In case of suspected symptoms, the patient should stop taking metformin and seek immediate medical attention. Diagnostic laboratory findings are decreased blood pH (< 7.35), increased plasma lactate levels (> 5 mmol/L) and an increased anion gap and lactate/pyruvate ratio.

Post-marketing cases of metformin-associated lactic acidosis have resulted in death, hypothermia, hypotension, and resistant bradycardia. The onset of metformin-associated lactic acidosis is often subtle, accompanied only by nonspecific symptoms such as malaise, myalgias, respiratory distress, somnolence, and abdominal pain. Metformin-associated lactic acidosis was characterized by elevated blood lactate levels (> 5 mmol/L), anion gap acidosis (without evidence of ketonuria or ketonemia), an increased lactate/pyruvate ratio; and metformin plasma levels generally >5 mcg/mL.

Risk factors for metformin-associated lactic acidosis include renal impairment, concomitant use of certain drugs (e.g., carbonic anhydrase inhibitors such as topiramate), age 65 years old or greater, having a radiological study with contrast, surgery and other procedures, hypoxic states (e.g., acute congestive heart failure), excessive alcohol intake, and hepatic impairment.

Steps to reduce the risk of and manage metformin-associated lactic acidosis in these high risk groups are provided in the full prescribing information [see Posology and method of administration, Contraindications, Special warnings and precautions for use, Interactions and Use in special populations].

If metformin-associated lactic acidosis is suspected, general supportive measures should be instituted promptly in a hospital setting, along with immediate discontinuation of metformin. In metformin treated patients with a diagnosis or strong suspicion of lactic acidosis, prompt hemodialysis is recommended to correct the acidosis and remove accumulated metformin (metformin hydrochloride is dialyzable, with a clearance of up to 170 mL/minute under good hemodynamic conditions). Hemodialysis has often resulted in reversal of symptoms and recovery.

Educate patients and their families about the symptoms of lactic acidosis and if these symptoms occur instruct them to discontinue metformin and report these symptoms to their healthcare provider.

For each of the known and possible risk factors for metformin-associated lactic acidosis, recommendations to reduce the risk of and manage metformin-associated lactic acidosis are provided below:

Other risk factors for lactic acidosis are excessive alcohol intake, hepatic insufficiency, inadequately controlled diabetes, ketosis, and any conditions associated with hypoxia, as well as concomitant use of medicinal products that may cause lactic acidosis.

Lactic acidosis is characterised by acidotic dyspnoea, abdominal pain, muscle cramps, asthenia and hypothermia followed by coma. In case of suspected symptoms, the patient should stop taking metformin and seek immediate medical attention. Diagnostic laboratory findings are decreased blood pH (< 7.35), increased plasma lactate levels (> 5 mmol/L) and an increased anion gap and lactate/pyruvate ratio.

Post-marketing cases of metformin-associated lactic acidosis have resulted in death, hypothermia, hypotension, and resistant bradycardia. The onset of metformin-associated lactic acidosis is often subtle, accompanied only by nonspecific symptoms such as malaise, myalgias, respiratory distress, somnolence, and abdominal pain. Metformin-associated lactic acidosis was characterized by elevated blood lactate levels (> 5 mmol/L), anion gap acidosis (without evidence of ketonuria or ketonemia), an increased lactate/pyruvate ratio; and metformin plasma levels generally >5 mcg/mL.

Risk factors for metformin-associated lactic acidosis include renal impairment, concomitant use of certain drugs (e.g., carbonic anhydrase inhibitors such as topiramate), age 65 years old or greater, having a radiological study with contrast, surgery and other procedures, hypoxic states (e.g., acute congestive heart failure), excessive alcohol intake, and hepatic impairment.

Steps to reduce the risk of and manage metformin-associated lactic acidosis in these high risk groups are provided in the full prescribing information [see Posology and method of administration, Contraindications, Special warnings and precautions for use, Interactions and Use in special populations].

If metformin-associated lactic acidosis is suspected, general supportive measures should be instituted promptly in a hospital setting, along with immediate discontinuation of metformin. In metformin treated patients with a diagnosis or strong suspicion of lactic acidosis, prompt hemodialysis is recommended to correct the acidosis and remove accumulated metformin (metformin hydrochloride is dialyzable, with a clearance of up to 170 mL/minute under good hemodynamic conditions). Hemodialysis has often resulted in reversal of symptoms and recovery.

Educate patients and their families about the symptoms of lactic acidosis and if these symptoms occur instruct them to discontinue metformin and report these symptoms to their healthcare provider.

For each of the known and possible risk factors for metformin-associated lactic acidosis, recommendations to reduce the risk of and manage metformin-associated lactic acidosis are provided below:

Renal impairment: The postmarketing metformin-associated lactic acidosis cases primarily occurred in patients with significant renal impairment. The risk of metformin accumulation and metformin-associated lactic acidosis increases with the severity of renal impairment because metformin is substantially excreted by the kidney. Clinical recommendations based upon the patient's renal function include [see Posology and method of administration, Clinical Pharmacology]:

- Before initiating metformin, obtain an estimated glomerular filtration rate (eGFR).

- Metformin is contraindicated in patients with an eGFR less than 30 mL/min/1.73 m² [see Contraindications].

- Initiation of metformin is not recommended in patients with eGFR between 30 - 45 mL/min/1.73 m².

- Obtain an eGFR at least annually in all patients taking metformin. In patients at increased risk for the development of renal impairment (e.g., the elderly), renal function should be assessed more frequently.

- In patients taking metformin whose eGFR later falls below 45 mL/min/1.73 m², assess the benefit and risk of continuing therapy.

Drug interactions: The concomitant use of metformin with specific drugs may increase the risk of metformin-associated lactic acidosis: those that impair renal function, result in significant hemodynamic change, interfere with acid-base balance or increase metformin accumulation [see Interactions]. Therefore, consider more frequent monitoring of patients.

Age 65 or greater: The risk of metformin-associated lactic acidosis increases with the patient's age because elderly patients have a greater likelihood of having hepatic, renal, or cardiac impairment than younger patients. Assess renal function more frequently in elderly patients.

Radiological studies with contrast: Administration of intravascular iodinated contrast agents in metformin-treated patients has led to an acute decrease in renal function and the occurrence of lactic acidosis. Stop metformin at the time of, or prior to, an iodinated contrast imaging procedure in patients with an eGFR between 30 and 60 mL/min/1.73 m²; in patients with a history of hepatic impairment, alcoholism, or heart failure; or in patients who will be administered intra-arterial iodinated contrast. Re-evaluate eGFR 48 hours after the imaging procedure, and restart metformin if renal function is stable.

Surgery and other procedures: Metformin must be discontinued at the time of surgery under general, spinal or epidural anaesthesia. Therapy may be restarted no earlier than 48 hours following surgery or resumption of oral nutrition and provided that renal function has been re-evaluated and found to be stable.

Withholding of food and fluids during surgical or other procedures may increase the risk for volume depletion, hypotension and renal impairment. Metformin should be temporarily discontinued while patients have restricted food and fluid intake.

Hypoxic states: Several of the postmarketing cases of metformin-associated lactic acidosis occurred in the setting of acute congestive heart failure (particularly when accompanied by hyperperfusion and hypoxemia). Cardiovascular collapse (shock), acute myocardial infarction, sepsis, and other conditions associated with hypoxemia have been associated with lactic acidosis and may also cause prerenal azotemia. When such events occur, discontinue metformin.

Excessive alcohol intake: Alcohol potentiates the effect of metformin on lactate metabolism and this may increase the risk of metformin-associated lactic acidosis. Warn patients against excessive alcohol intake while receiving metformin.

Hepatic impairment: Patients with hepatic impairment have developed with cases of metformin-associated lactic acidosis. This may be due to impaired lactate clearance resulting in higher lactate blood levels. Therefore, avoid use of metformin in patients with clinical or laboratory evidence of hepatic disease.

Cardiac function: Patients with heart failure are more at risk of hypoxia and renal insufficiency. In patients with stable chronic heart failure, metformin may be used with a regular monitoring of cardiac and renal function. For patients with acute and unstable heart failure, metformin is contraindicated.

Other precautions: All patients should continue their diet with a regular distribution of carbohydrate intake during the day. Overweight patients should continue their energy-restricted diet.

The usual laboratory tests for diabetes monitoring should be performed regularly.

Metformin alone never causes hypoglycaemia, although caution is advised when it is used in combination with insulin or other oral antidiabetics (e.g. sulphonylureas or meglitinides).

USE IN PREGNANCY AND LACTATION: Metformin is not recommended for use in pregnancy. A decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES: Patients should be alerted to the risk of hypoglycaemia when metformin is used in combination with other antidiabetic agents.

INTERACTIONS: Concomitant use not recommended:

Alcohol: Alcohol intoxication is associated with an increased risk of lactic acidosis, particularly in case of fasting, malnutrition or hepatic impairment.

Iodinated contrast agents: Metformin must be discontinued prior to or at the time of the imaging procedure and not restarted until at least 48 hours after, provided that renal function has been re-evaluated and found to be stable.

Combinations requiring precautions for use: Some medicinal products can adversely affect renal function which may increase the risk of lactic acidosis, e.g. NSAIDs, including selective cyclo-oxygenase COX2 inhibitors, ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and diuretics, especially loop diuretics. When starting or using such products in combination with metformin, close monitoring of renal function is necessary.

Medicinal products with intrinsic hyperglycaemic activity (e.g. glucocorticoids and sympathomimetics): More frequent blood glucose monitoring may be required, especially at the beginning of treatment. If necessary, adjust the metformin dosage during therapy with the other drug and upon its discontinuation.

Organic cation transporters (OCT): Metformin is a substrate of both transporters OCT1 and OCT2. Co-administration of metformin with

- Inhibitors of OCT1 (such as verapamil) may reduce efficacy of metformin.

- Inducers of OCT1 (such as rifampicin) may increase gastrointestinal absorption and efficacy of metformin.

- Inhibitors of OCT2 (such as cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazole) may decrease the renal elimination of metformin and thus lead to an increase in metformin plasma concentration.

- Inhibitors of both OCT1 and OCT2 (such as crizotinib, olaparib) may alter efficacy and renal elimination of metformin.

Caution is therefore advised, especially in patients with renal impairment, when these drugs are co-administered with metformin, as metformin plasma concentration may increase. If needed, dose adjustment of metformin may be considered as OCT inhibitors/inducers may alter the efficacy of metformin.

UNDESIRABLE EFFECTS: During treatment initiation, the most common adverse reactions are allergic reactions, nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain and loss of appetite, which resolve spontaneously in most cases.

Frequencies are defined as follows: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100, < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000, < 1/100); rare (≥ 1/10,000, < 1/1,000); very rare (< 1/10,000).

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Metabolism and nutrition disorders
Very rare: Lactic acidosis, decrease of vitamin B12 absorption with decrease of serum levels. Consideration of such an aetiology is recommended if a patient presents with megaloblastic anaemia.

Nervous system disorders
Common: Taste disturbance.

Gastrointestinal disorders
Very common: Nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain and loss of appetite. These undesirable effects occur most frequently during initiation of therapy and resolve spontaneously in most cases. A slow increase of the dose may also improve gastrointestinal tolerability.

Hepatobiliary disorders
Very rare: Isolated reports of liver function tests abnormalities or hepatitis resolving upon metformin discontinuation.

Skin and subcutaneous tissue disorders
Very rare: Skin reactions such as erythema, pruritus, urticaria.

Please inform your doctor of all undesirable effects upon drug administration.

OVERDOSE: Hypoglycaemia has not been seen even with ingestion of up to 85 grams of metformin, although lactic acidosis has occurred in such circumstances. Metformin is dialyzable with a clearance of up to 170 mL/min. Therefore, hemodialysis may be useful for removal of accumulated drug from patients in whom metformin overdosage is suspected.

PHARMACODYNAMIC PROPERTIES:
ATC code: A10BA02

Glumeform 500 XR is an antihyperglycaemic agent including active ingredient - metformin. It belongs to biguanide class. Metformin improves glucose tolerance in patients with type 2 diabetes, lowering both fasting and postprandial plasma glucose. Its mechanisms of action are explained as follows: metformin decreases hepatic glucose production, decreases intestinal absorption of glucose, enhances cellular glucose utilization, improves insulin binding to receptors, and stimulates glucose disintegration via anaerobic pathway.

Glumeform 500 XR reduces hyperglycaemia in patients suffering from diabetes, but does not produce hypoglycaemia (except for cases of fasting or combination with other synergic drugs). The drug also does not produce hypoglycaemia in normal subjects.

Metformin not only has antihyperglycaemic effect but also usefully influences lipemic components in patients with type 2 diabetes. The drug diminishes the concentration of triglyceride, total cholesterol and LDL cholesterol. The activities of increased fibrinogenolysis and decreased platelet aggregation are recorded in diabetic patients after treatment with metformin.

PHARMACOKINETIC PROPERTIES:
Absorption and bioavailability

Following a single oral dose of Glumeform 500 XR, C_{max} is achieved with a median value of 7 hours and a range of 4 hours to 8 hours. Peak plasma levels are approximately 20% lower compared to the same dose of metformin immediate release tablets, however, the extent of absorption (as measured by AUC) is similar to metformin immediate release tablets. At steady state, the AUC and C_{max} are less than dose proportional for Glumeform 500 XR within the range of 500 mg to 2000 mg administered once daily. The extent of metformin absorption from metformin extended release tablets at a 2000 mg once-daily dose is similar to the same total daily dose administered as a dose of 1000 mg twice daily. After repeated administration of Glumeform 500 XR, metformin did not accumulate in plasma. Within-subject variability in C_{max} and AUC of metformin extended release tablets is comparable to that with immediate release tablets. Although the extent of metformin absorption (as measured by AUC) from metformin increased by approximately 50% when given with food, there was no effect of food on C_{max} and T_{max} of metformin. Both high and low fat meals had the same effect on the pharmacokinetics of Glumeform 500 XR.

Distribution
Metformin is negligibly bound to plasma proteins, in contrast to sulfonylureas. Metformin partitions into erythrocytes. Steady state plasma concentrations of metformin are reached within 24 to 48 hours and are generally <1 µg/mL.

Metabolism and elimination
Metformin is excreted unchanged in the urine and does not undergo hepatic metabolism (no metabolites have been identified in humans) nor biliary excretion.

Renal clearance is approximately 3.5 times greater than creatinine clearance, which indicates that tubular secretion is the major route of metformin elimination.

Following oral administration, approximately 90% of the absorbed drug is eliminated via the renal route within the first 24 hours, with a plasma elimination half-life of approximately 6.2 hours. In blood, the elimination half-life is approximately 17.6 hours, suggesting that the erythrocyte mass may be a compartment of distribution.

PRESENTATION: Box of 10 blisters x 10 extended release tablets.

SHELF-LIFE: 36 months from the manufacturing date.

STORAGE CONDITIONS: Store in dry places, not exceeding 30°C, protect from light.

SPECIFICATIONS: Manufacturer's.

Manufactured by:

DHG PHARMACEUTICAL JOINT-STOCK COMPANY - DHG Pharmaceutical plant branch in Hau Giang

Lot B2 - B3, Tan Phu Thanh industrial zone - phase 1, Tan Phu Thanh commune, Chau Thanh A district, Hau Giang province, Vietnam

Tel: (+84.293) 3953454 • Fax: (+84.293) 3953555

Any questions about the product,
please contact:

+84.292.3899000

E-mail: dhgpharma@dhgpharma.com.vn

www.dhgpharma.com.vn

01