

Metformin STELLA 1000 mg

- Tên thuốc**
Metformin STELLA 1000 mg
- Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc**
Đã xa tâm tụy trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Thành phần của thuốc thuốc
- Thành phần hoạt chất**
Metformin hydrochloride1000 mg
Thành phần tá dược:
Natri carboxymethylcellulose, hypromellose 4000 cps, hypromellose 6 cps, magnesi stearat.
- Dạng bào chế**
Viên nén phồng thích kéo dài.
Viên nén hình oval, màu trắng, hai mặt khum, một mặt khắc "1C", một mặt trơn.
- Chỉ định**
Điều trị bệnh đái tháo đường ở người lớn typ 2, đặc biệt ở bệnh nhân thừa cân, khi chế độ ăn kiêng và tập thể dục đơn thuần không thể kiểm soát nồng độ đường huyết thỏa đáng. Metformin có thể sử dụng đơn trị hoặc kết hợp với thuốc trị đái tháo đường dạng uống khác hoặc với insulin.
- Cách dùng, liều dùng**
Cách dùng
Metformin STELLA 1000 mg được sử dụng bằng đường uống cùng với bữa ăn hoặc sau khi ăn.
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 trị 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 tăng lên theo 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.
- **Đơn trị liệu và kết hợp với các thuốc trị đái tháo đường dạng uống khác:**
+ Nén uống Metformin STELLA 1000 mg 1 lần/ngày vào bữa ăn tối ở liều khuyến cáo tối đa 2 viên/ngày.
+ Metformin STELLA 1000 mg được dùng như là một liệu pháp duy trì cho bệnh nhân đang điều trị với metformin hydrochloride 1000 mg hoặc 2000 mg. Khi chuyển đổi, liều hàng ngày của viên nén metformin phồng thích kéo dài nên tương đương với liều hàng ngày của metformin hydrochloride hiện đang dùng.
+ Ở bệnh nhân đã điều trị với metformin hydrochloride ở liều trên 2000 mg/ngày, không khuyến cáo chuyển sang dùng viên nén metformin phồng thích kéo dài.
+ Đối với bệnh nhân mới dùng metformin hydrochloride: Liều khởi đầu thông thường của viên nén metformin phồng thích kéo dài là 500 mg x 1 lần/ngày (dùng chế phẩm khác phù hợp với liều này) vào bữa ăn tối. Sau 10 - 15 ngày, nên điều chỉnh liều dựa vào kết quả đo đường huyết. Việc tăng liều từ từ có thể cải thiện khả năng dung nạp của đường tiêu hóa.
+ Nếu không kiểm soát được đường huyết khi dùng viên nén metformin phồng thích kéo dài 1 lần/ngày ở liều tối đa 2000 mg/ngày, nên xem xét chế độ liều 2 lần/ngày (1 viên Metformin STELLA 1000 mg x 2 lần/ngày), cả hai liều dùng cùng với thức ăn vào các bữa ăn sáng và tối. Nếu vẫn không kiểm soát được đường huyết, bệnh nhân có thể chuyển sang viên nén metformin thông thường với liều tối đa là 3000 mg/ngày.
+ Trong trường hợp chuyển từ thuốc trị đái tháo đường dạng uống khác: Nên bắt đầu điều chỉnh liều với viên nén metformin 500 mg những thich kéo dài (dùng chế phẩm khác phù hợp với liều này) trước khi chuyển sang Metformin STELLA 1000 mg như đã chỉ định ở trên.
- **Kết hợp với insulin:** Có thể dùng liều pháp phối hợp metformin hydrochloride và insulin để kiểm soát đường huyết tốt hơn. Liều khởi đầu thông thường của viên nén metformin phồng thích kéo dài là 500 mg x 1 lần/ngày (dùng chế phẩm khác phù hợp với liều này) vào bữa ăn tối, còn liều insulin được điều chỉnh dựa vào kết quả đo đường huyết. Sau khi điều chỉnh liều, nên xem xét chuyển sang dùng Metformin STELLA 1000 mg.
- **Người cao tuổi:** Do ở người cao tuổi chức năng thận giảm, nên điều chỉnh liều metformin dựa trên chức năng thận. Cần đánh giá thường xuyên chức năng thận.
- **Trẻ em:** Không có dữ liệu, không nên dùng viên nén metformin phồng thích kéo dài cho trẻ em.
- **Khuyến cáo sử dụng thuốc trên bệnh nhân suy thận:**
+ Đánh giá chức năng thận trước khi khởi đầu điều trị với metformin và đánh giá định kỳ sau đó.
+ Chống chỉ định metformin trên bệnh nhân có eGFR dưới 30 mL/phút/1,73 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 khi tiếp tục điều trị.
+ Người sử dụng metformin nếu bệnh nhân có eGFR giảm xuống dưới 30 mL/phút/1,73 m² [xem mục **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 m², 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 mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**].
- Chống chỉ định**
- Bệnh nhân đã có tiền sử quá mẫn với metformin hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Bệnh nhân có trạng thái đái tháo đường cấp tính, nhiễm khuẩn, chấn thương (phải được điều trị đái tháo đường bằng insulin).
- Giảm chức năng thận do bệnh thận, hoặc rối loạn chức năng thận (creatinin huyết thanh > 1,5 mg/dl ở nam giới, hoặc > 1,4 mg/dl ở phụ nữ), hoặc có thể do những tình trạng bệnh lý như suy tim mạch, nhồi máu cơ tim cấp tính và nhiễm khuẩn huyết gây nên.
- Bệnh nhân suy thận nặng (eGFR dưới 30 mL/phút/1,73 m²) [xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**].
- Bệnh nhân toan chuyển hóa cấp tính hoặc mạn tính, bao gồm cả nhiễm toan ceton do đái tháo đường.
- Bệnh gan nặng, bệnh tim mạch nặng, bệnh hô hấp nặng với giảm oxygen huyết.
- Suy tim sung huyết, suy tim mạch, nhồi máu cơ tim cấp tính.
- Bệnh phổi thiếu oxygen mạn tính.
- Nhiễm khuẩn nặng, nhiễm khuẩn huyết.
- Những trường hợp mất bù chuyển hóa cấp tính, ví dụ những trường hợp nhiễm khuẩn hoặc hoại thư.
- Người mang thai (phải điều trị bằng insulin, không dùng metformin).
- Phải ngừng tạm thời metformin cho bệnh nhân khi chuẩn bị phẫu thuật có tiêm các chất cản quang có iod vì sử dụng những chất này có thể ảnh hưởng cấp tính chức năng thận.
- Hoại thư, nghiện rượu, thiếu dinh dưỡng.
- Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**
Nhiễm toan lactic:
+ Quá trình giảm sắt hầu như 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 cardiac kéo dài. Khởi phát của tình trạng nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin thường không dễ phát hiện, kèm theo các triệu chứng không điển hình như khó chịu, đau cơ, suy hô hấp, lo mơ và đau bụng. Nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin được đặc trưng bằng nồng độ lactat tăng 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 chùng tăng > 5 µg/mL.
+ Yếu tố nguy cơ của nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin bao gồm suy thận, sử dụng đồng thời với một số thuốc nhất định (ví dụ các chất ức chế carbonic anhydrase như topiramate), 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 acid lactic liên quan đến metformin ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao được trình bày chi tiết trong hướng dẫn sử dụng thuốc (mục **Cách dùng, liều dùng; Chống chỉ định; Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc; Tương tác, tương kỵ của thuốc**).
+ 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 nhân đã điều trị 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 bị tích lũy (metformin hydrochloride 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 hồi phục.
+ Hướng dẫn cho bệnh nhân và người nhà về các triệu chứng của toan lactic và nêu 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 toan lactic liên quan đến metformin, những khuyến cáo nhằm giúp giảm thiểu nguy cơ và xử trí tình trạng toan lactic liên quan đến metformin, cụ thể như sau:
- **Suy thận:** Những ca nhiễm toan lactic liên quan đến metformin trong quá trình giám sát thuốc hầu như 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 tỏ dựa trên chức năng thận của bệnh nhân bao gồm [xem mục **Cách dùng, liều dùng; 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 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 sử dụng thuốc giảm thân nhiệt với những thay đổi đáng kể về mặt huyết động, ảnh hưởng tới cân bằng acid-base hoặc làm tăng tích lũy metformin [xem mục **Tương tác của thuốc**]. Vì vậy, cần nhắc theo dõi bệnh nhân thường xuyên hơn.
 - Bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên:** Nguy cơ toan lactic liên quan đến metformin tăng lên theo tuổi của bệnh nhân bởi bệnh nhân cao tuổi có khả năng bị suy gan, suy thận, suy tim lớn 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. 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 m², những bệnh nhân có tiền sử suy gan, nghiện rượu, suy tim hoặc những bệnh nhân sẽ sử dụng thuốc cản quang chứa iod trước hoặc đồng thời. Đánh giá lại chỉ số 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 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 hầu như 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 quan hệ với toan lactic và cũng có thể gây nito huyết trước thốn. Khi nhiễm toan có này xảy ra, ngừng metformin.
 - Rượu:** Rượu có khả năng ảnh hưởng đến tác động của metformin liên 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.
- Bệnh nhân cần được khuyến cáo điều tiết chế độ ăn, vệ sinh đường tiêu hóa là một khâu trong quy trình quản lý bệnh đái tháo đường.** Điều trị bằng metformin chỉ được coi là hỗ trợ, không phải để thay thế cho việc điều tiết chế độ ăn hợp lý.
 - Có thông báo là việc dùng các thuốc uống điều trị đái tháo đường làm tăng tỷ lệ tử vong về tim mạch, so với việc điều trị bằng chế độ ăn đơn thuần hoặc phối hợp insulin với chế độ ăn.** Sử dụng thuốc **chợ phụ nữ có thai và cho con bú**
 - Phụ nữ có thai**
Metformin chống chỉ định đối với người mang thai. Trong thời kỳ mang thai bao giờ cũng phải điều trị đái tháo đường bằng insulin.
 - Phụ nữ cho con bú**
Không thấy có tác dụng về sử dụng metformin đối với người cho con bú, hoặc xác định lượng thuốc bài tiết trong sữa mẹ. Metformin được bài tiết trong sữa của chuột cống trắng chỉ có con bú, với nồng độ có thể ngang bằng đó trong huyết tương. Vì có thể không phân bố cho con bú hoặc ngừng thuốc, cần cân nhắc việc quan trọng của thuốc đối với người mẹ.
 - Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc**
Sử dụng metformin đơn trị không gây hạ đường huyết và vì thế không ảnh hưởng đến tình trạng lái xe hay vận hành máy móc. Tuy nhiên bệnh nhân cần được cảnh báo và nguy cơ hạ đường huyết khi sử dụng metformin kết hợp với các thuốc trị đái tháo đường khác (các sulfonylurê, insulin, meglitinid).
 - Tương tác, tương kỵ của thuốc**
Tương tác của thuốc
Giảm tác dụng: Những thuốc có xu hướng gây tăng đường huyết (ví dụ, thuốc lợi tiểu, corticosteroid, phenothiazin, những chế phẩm thay giáp, estrogen, thuốc tránh thai đường uống, phenytoin, acid nicotinic, những thuốc tác dụng giảm tăng kinh giao cảm, những thuốc chẹn kênh calci, isoniazid) có thể dẫn đến giảm sự kiểm soát đường huyết.
Tăng tác dụng: Furosemid làm tăng nồng độ tối đa metformin trong huyết tương và trong máu, mà không làm thay đổi hệ số thanh thải của metformin trong nghiên cứu dùng một liều duy nhất.
Thuốc đối kháng: Những thuốc cationic (ví dụ amilorid, digoxin, morphin, procainamid, guanidin, quinin, ranitidin, triameteran, trimethoprim, và vancomycin) được thải trừ nhờ bài tiết qua ống thận có thể có khả năng tương tác với metformin bằng cách cạnh tranh với những vận chuyển thông thường ở ống thận. Cimetidin làm tăng (60%) nồng độ đỉnh của metformin trong huyết tương và máu toàn phần, do đó tránh dùng phối hợp metformin với cimetidin.
Tương kỵ của thuốc
Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.
 - Tác dụng không mong muốn của thuốc**
Những tác dụng không mong muốn thường gặp nhất của metformin là về tiêu hóa. Những tác dụng này liên quan với liều, và thường xảy ra vào lúc bắt đầu điều trị, nhưng thường là nhất thời.
Thường gặp (1/100 < ADR < 1/10)
+ Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, tiêu chảy, đầy bụng, ợ nóng.
+ Da: Ban, mề đay, cảm thụ với ánh sáng.
+ Chuyển hóa: Giảm nồng độ vitamin B12.
+ **Ít gặp (1/1.000 < ADR < 1/100)**
+ Huyết học: Loạn sản máu, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan huyết, suy tủy, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt.
+ Chuyển hóa: Nhiễm acid lactic.
 - 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 này có thể có tác dụng loại trừ thuốc tích lũy ở bệnh nhân nghi là dùng thuốc quá liều.
 - Đặc tính dược học học**
Nhóm dược lý: Thuốc giảm glucose huyết, trừ insulin, các biguanid.
Mã ATC: A10BA02.
Metformin hydrochloride là thuốc chống tăng đường huyết do cải thiện khả năng dung nạp glucose ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2, làm giảm nồng độ glucose trong huyết tương và lúc bình thường và sau bữa ăn. Metformin hydrochloride giảm tân tạo glucose ở gan, giảm hấp thu glucose ở ruột và cải thiện tính nhạy cảm với insulin bằng cách làm tăng hấp thu và sử dụng glucose ở ngoại biên. Khác với các sulfonylurê, metformin hydrochloride không gây hạ đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 hoặc ở những người bình thường và không gây tăng insulin huyết. Điều trị với metformin hydrochloride, sự kết insulin vẫn duy trì không đổi trong khi nồng độ insulin trong huyết tương lúc đói và đáp ứng insulin trong huyết tương trong ngày thực tế có thể giảm.
 - Đặc tính dược động học**
Hấp thu: Sau khi uống viên nén phồng thích kéo dài, sự hấp thu metformin bị chậm đáng kể (T_{max} = 7 giờ) so với viên nén phồng thích tức thời (T_{max} = 2,5 giờ). Khi dùng viên nén phồng thích kéo dài trong lúc đói, AUC giảm 30% (C_{max} và T_{max} không bị ảnh hưởng). Sự hấp thu trung bình metformin từ viên phồng thích kéo dài hầu như không bị thay đổi bởi thức ăn. Với liều đơn 1000 mg sử dụng lúc no, sau khi uống nồng độ đỉnh trong bình trong huyết tương đạt khoảng 1241 ng/mL với thời gian trung bình 5 giờ (từ 4 - 10 giờ). Khi sử dụng metformin dạng phồng thích kéo dài với liều 1000 mg trong lúc no, diện tích dưới đường cong (AUC) sẽ tăng 7% (C_{max} tăng 26% và T_{max} kéo dài hơn khoảng 1 giờ).
Phân bố: Metformin liên kết với protein huyết tương không đáng kể. Thuốc phân bố vào các mô, dịch và hồng cầu. Nồng độ đỉnh trong máu thấp hơn trong huyết tương và xuất hiện tại thời điểm gần như nhau. Hồng cầu gắn như đại diện cho ngân phân bố tức cấp.
Thế tích phân bố trung bình từ 63 - 276 L.
Chuyển hóa: Metformin được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi. Không có chất chuyển hóa nào được tìm thấy ở người.
Thải trừ: Độ thanh thải qua thận của metformin lớn hơn 400 mL/phút, cho thấy metformin được đào thải qua sự lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận. Sau khi uống, thời gian bán thải khá liên khoảng 6,5 giờ. Khi chức năng thận bị suy giảm, sự thanh thải qua thận giảm tỷ lệ của creatinin và vì thế kéo dài thời gian bán thải của metformin, dẫn đến tăng nồng độ của metformin trong huyết tương.
 - Quy cách đóng gói**
Vi 10 viên. Hộp 3 vi.
 - Vi 10 viên. Hộp 6 vi.**
 - Điền kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc**
Điều kiện bảo quản
Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô. Nhiệt độ không quá 30°C.
 - Hạn dùng**
48 tháng kể từ ngày sản xuất.
 - Tiêu chuẩn chất lượng**
TCCS.
 - Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc**

Metformin STELLA 1000 mg

1. **Name of the medicinal product**
Metformin STELLA 1000 mg
2. **Special notice and recommendation.**
Keep out of reach of children.
Read the package insert carefully before use.
3. **Qualitative and quantitative composition**
Active ingredient:
Metformin hydrochloride1000 mg
Excipient ingredients:
Carboxymethylcellulose sodium, hypromellose 4000 cps, hypromellose 6 cps, magnesium stearate.
4. **Pharmaceutical form**
Modified-release tablet.
White, oval-shaped tablet, biconvex, engraved "1G" on one side and plain on the other side.
5. **Indications**
Treatment of type 2 diabetes mellitus in adults, particularly in overweight patients, when dietary management and exercise alone does not result in adequate glycaemic control. Metformin may be used as monotherapy or in combination with other oral antidiabetic agents, or with insulin.
6. **Administration and dosage**
Administration
Metformin STELLA 1000 mg is administered orally with or after meals.
Dosage
Recommended dose: For patients new to metformin, the usual starting oral dose of metformin is 500 mg once daily. If the patient does not have any gastrointestinal adverse reactions and needs to increase dose, an addition of 500 mg metformin may be given at 1 - 2 weeks intervals. The dosage of metformin should be individualized on the basis of effectiveness and tolerability and should not exceed the maximum recommended daily dose of 2000 mg metformin.
Monotherapy and combination with other oral antidiabetic agents:
+ Metformin STELLA 1000 mg should be taken once daily with the evening meal at a maximum recommended dose of 2 tablets per day.
+ Metformin STELLA 1000 mg is intended as a maintenance therapy for patients currently treated with either 1000 mg or 2000 mg of metformin hydrochloride. On switch, the daily dose of metformin modified release tablet should be equivalent to the current daily dose of metformin hydrochloride.
+ In patients treated with metformin hydrochloride at a dose above 2000 mg daily, switching to metformin modified release tablet is not recommended.
+ For patients new to metformin hydrochloride, the usual starting dose of metformin modified release tablet is 500 mg once daily (using other suitable preparation) given with the evening meal. After 10 to 15 days the dose should be adjusted on the basis of blood glucose measurements. A slow increment in dose may improve gastrointestinal tolerability.
+ If glycaemic control is not achieved on once daily dosing of metformin modified release tablet at a maximum dose of 2000 mg a day, then a twice daily dosing schedule (one Metformin STELLA 1000 mg tablet x 2 times/day) should be considered with both doses being given with food, at the time of the morning and evening meals. If glycaemic control is still not achieved, patients may be switched to standard metformin hydrochloride tablets to a maximum dose of 3000 mg daily.
+ In the event of transfer from another oral antidiabetic agent, titration should begin with metformin 500 mg modified release tablet (using other suitable preparation) before switching to Metformin STELLA 1000 mg as indicated above.
Combination with insulin: Metformin hydrochloride and insulin may be used in combination therapy to achieve better blood glucose control. The usual starting dose of metformin modified release tablet is 500 mg once daily (using other suitable preparation) with the evening meal, while insulin dosage is adjusted on the basis of blood glucose measurements. After titration, switch to Metformin STELLA 1000 mg should be considered.
Elderly: Due to the potential for decreased renal function in elderly subjects, the metformin dosage should be adjusted based on renal function. Regular assessment of renal function is necessary.
Children: In the absence of available data, metformin prolonged release tablet should not be used in children.
Recommendation for use in patients with 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/minute/1.73 m².
+ Initiation of metformin in patients with an eGFR between 30 - 45 mL/minute/1.73 m² is not recommended.
+ In patients taking metformin whose eGFR later falls below 45 mL/minute/1.73 m², assess the benefit and risk of continuing therapy.
+ Discontinue metformin if the patient's eGFR later falls below 30 mL/minute/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/minute/1.73 m²; in patients with a history of liver disease, alcoholism, or heart failure; or in patients who will be administered intraarterial 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**).
7. **Contraindications**
- Patients with a history of a hypersensitivity reaction to metformin or any excipients.
- Patients with acute catabolic states, infection, trauma, which all should be treated with insulin.
- Decreased kidney function in renal disease or renal dysfunction (serum creatinine greater than or equal to 1.5 mg/dl in males, or greater than or equal to 1.4 mg/dl in females) which may also result from conditions such as cardiovascular collapse, acute myocardial infarction, and septicemia.
- Severe renal impairment (eGFR below 30 mL/minute/1.73 m²) (see **Special warnings and precautions for use**).
- Patients with acute or chronic metabolic acidosis, including diabetic ketoacidosis.
- Severe hepatic disease, severe cardiovascular disease, severe respiratory disease with hypoxaemia.
- Congestive heart failure, cardiovascular collapse, acute myocardial infarction.
- Chronic hypoxic lung disease.
- Severe infection, septicemia.
- In acute symptoms of metabolic decompensation, for instance in cases of infection or gangrene.
- In pregnant, patients who are always treated with insulin.
- Metformin should be temporarily withheld in patients undergoing radiologic studies involving the parenteral administration of iodinated contrast materials because use of such products may result in acute elaboration of renal function.
- Gangrene, alcoholism, malnutrition.
8. **Special warnings and precautions for use**
Lactic acidosis:
+ There have been post-marketing cases of metformin-associated lactic acidosis, including fatal cases, hypothermia, hypotension, resistant bradyarrhythmias. These cases had a subtle onset and were accompanied by nonspecific symptoms such as malaise, myalgias, respiratory distress, somnolence and abdominal pain. Metformin-associated lactic acidosis was characterized by elevated blood lactate concentrations (> 5 mmol/L), anion gap acidosis (without evidence of ketonuria or ketonemia), and an increased lactate/pyruvate ratio; metformin plasma levels generally > 5 µg/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 **Administration and dosage**, **Contraindications**, **Special warnings and precautions for use**; **Interactions and incompatibilities with other drugs**).
+ 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 patients treated with metformin 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 **Administration and dosage**, **Pharmacokinetic properties**):
- Before initiating metformin, obtain an eGFR.
- Metformin is contraindicated in patients with an eGFR less than 30 mL/minute/1.73 m² (see **Contraindications**).

- Initiation of metformin is not recommended in patients with eGFR between 30 - 45 mL/minute/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/minute/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 **Drug 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/minute/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:** 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 post-marketing cases of metformin-associated lactic acidosis occurred in the setting of acute congestive heart failure (particularly when accompanied by hypoperfusion 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 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.
- Patients should be advised that dietary regulation is the principal consideration in the management of diabetes, and that metformin therapy is used only as an adjunct to, and not a substitute for proper dietary regulation.
- The administration of oral antidiabetic drugs has been reported to be associated with increased cardiovascular mortality as compared to the treatment with diet alone or the combination of insulin with diet.
- 9. **Pregnancy and lactation**
Pregnancy
Metformin is contraindicated in pregnancy. During pregnancy, diabetes shall always be treated with insulin.
Lactation
No reports describing the use of metformin during human lactation, or measuring the amount excreted in the human milk, have been located. Metformin is excreted in the milk of lactating rats, obtaining levels comparable to those in the plasma. Because of its low molecular weight (about 166) the passage of metformin into human milk should be anticipated. A decision should be made whether to discontinue nursing or the drug, taking into account the importance of the drug to the woman.
- 10. **Effects on ability to drive and use machines**
Metformin monotherapy does not cause hypoglycaemia and therefore has no effect on the ability to drive or to use machines. However, patients should be alerted to the risk of hypoglycaemia when metformin is used in combination with other antidiabetic agents (e.g. sulphonylureas, insulin, or meglitinides).
- 11. **Interactions and incompatibilities with other drugs**
Drug interactions
- **Decreased effect:** The drugs which tend to produce hyperglycemia (e.g., diuretics, corticosteroids, phenothiazines, thyroid products, estrogens, oral contraceptives, phenytoin, nicotinic acid, sympathomimetics, calcium channel blocking drugs, isoniazid) may lead to a loss of glycaemic control.
- **Increased effect:** Furosemide increased the metformin plasma and blood concentration-max without altering metformin renal clearance in a single dose study.
- **Increased toxicity:** Cationic drugs (e.g., amiloride, digoxin, morphine, procainamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamterene, trimethoprim, and vancomycin) which are eliminated by renal tubular secretion could have the potential for interaction with metformin by competing for common renal tubular transport systems. Cimetidine increases (by 60%) the peak metformin plasma and whole blood concentrations; therefore combination with cimetidine must be avoided.
Drug incompatibilities
In the absence of incompatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.
- 12. **Adverse reactions**
- The most frequent adverse effects of metformin are gastrointestinal. They are dose related, tend to occur at the onset of therapy, and are often transient.
- **Common (1/100 ≤ ADR < 1/10)**
+ Gastrointestinal: Anorexia, nausea, vomiting, diarrhoea, epigastric fullness, constipation, heartburn.
+ Dermatologic: Rash, urticaria, photosensitivity.
+ Metabolic: Decreased vitamin B12 levels.
- **Uncommon (1/1,000 ≤ ADR < 1/100)**
+ Hematologic: Blood dyscrasias, aplastic anemia, hemolytic anemia, bone marrow suppression, thrombocytopenia, agranulocytosis.
+ Metabolic: Lactacidosis.
- 13. **Overdosage and management**
Hypoglycaemia has not been observed with ingestions of up to 85 g of metformin, although lactic acidosis has occurred in such circumstances. Metformin is dialyzable with a clearance of up to 170 mL/minute; hemodialysis may be useful for removal of accumulated drug from patient in whom metformin overdosage is suspected.
- 14. **Pharmacodynamic properties**
Pharmacotherapeutic group: Blood glucose lowering drugs, excl. Insulins; biguanides.
ATC code: A10BA02.
Metformin hydrochloride is antihyperglycemic agent which improves glucose tolerance in patients with type 2 diabetes, lowering both basal and postprandial plasma glucose. Metformin hydrochloride decreases hepatic glucose production, decreases intestinal absorption of glucose, and improves insulin sensitivity by increasing peripheral glucose uptake and utilization. Unlike sulphonylureas, metformin hydrochloride does not produce hypoglycaemia in either patients with type 2 diabetes or normal subjects and does not cause hyperinsulinemia. With metformin hydrochloride therapy, insulin secretion remains unchanged while fasting plasma insulin levels and day-long plasma insulin response may actually decrease.
- 15. **Pharmacokinetic properties**
Absorption: After an oral dose of the prolonged release tablet, metformin absorption is significantly delayed compared to the immediate release tablet with a T_{max} at 7 hours (T_{max} for the immediate release tablet is 2.5 hours). When the prolonged release tablet is administered in fasting conditions the AUC is decreased by 30% (Both C_{max} and T_{max} are unaffected). Mean metformin absorption from the prolonged release formulation is almost not altered by meal composition. Following a single oral administration in the fed state of metformin 1000 mg, a mean peak plasma concentration of 1214 ng/ml is achieved with a median time of 5 hours (range of 4 to 10 hours). When the 1000 mg prolonged release tablet is administered in fed conditions the AUC is increased by 77% (C_{max} is increased by 26% and T_{max} is slightly prolonged by about 1 hour).
Distribution: Plasma protein binding is negligible. Metformin partitions into body tissues, fluids and erythrocytes. The blood peak is lower than the plasma peak and appears at approximately the same time. The red blood cells most likely represent a secondary compartment of distribution. The mean V_d ranged between 63 - 276 L.
Metabolism: Metformin is excreted unchanged in the urine. No metabolites have been identified in humans.
Elimination: Renal clearance of metformin is > 400 mL/min, indicating that metformin is eliminated by glomerular filtration and tubular secretion. Following an oral dose, the apparent terminal elimination half-life is approximately 6.5 hours. When renal function is impaired, renal clearance is decreased in proportion to that of creatinine and thus the elimination half-life is prolonged, leading to increased levels of metformin in plasma.
- 16. **Packaging**
Blister of 10 tablets. Box of 3 blisters.
Blister of 10 tablets. Box of 6 blisters.
- 17. **Storage condition, shelf-life, specification**
Storage condition
17.1. Store in a well-closed container, in a dry place. Do not store above 30°C.
Shelf-life
17.2. 48 months from the date of manufacturing.
Specification
17.3. In-house.
- 18. **Name, address of manufacturer:**



Stellapharm J.V. Co., Ltd. - Branch 1
40 Tu Do Avenue, Vietnam - Singapore Industrial Park,
An Phu Ward, Thuan An, Binh Duong, Vietnam
Tel: (+84 274) 3767 470 Fax: (+84 274) 3767 469