

**Merck Santé**  
37 rue Saint-Romain  
F 69379 LYON CEDEX 08





MA HOLDER:  
Merck Santé s.a.s.  
37, rue Saint Romain - 69008 LYON - FRANCE  
Manufacturer:  
Merck Santé s.a.s.  
2, rue du Pressoir Vert - 45400 SEMOY - FRANCE

**1000** mg  
**GLUCOPHAGE®**  
metformin hydrochloride 1000 mg

**COMPOSITION**

Metformin hydrochloride ..... 1000mg  
Equivalent to Metformin base ..... 780 mg  
excipient q.s. for one breakable film coated tablet  
Box of 2 x 15 tablets = 30g of metformin HCl per box.

SĐK:

Sản xuất tại: Merck Santé s.a.s.  
2, rue du Pressoir Vert - 45400 SEMOY - PHÁP

DNNK: Công ty CP Dược Liệu TW II  
24 Nguyễn Thị Nghĩa, Q. 1, TP. HCM

**30**  
**TABLETS**



**ORAL ROUTE**



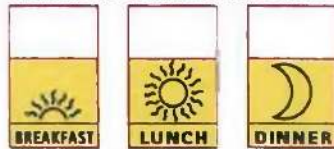
**WITH MEALS**

**BỘ Y TẾ**  
**CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**  
**ĐÃ PHÊ DUYỆT**  
Lần đầu: .....

*[Handwritten signature]*

**1000** mg  
**GLUCOPHAGE®**  
metformin hydrochloride 1000 mg  
**30 TABLETS**

**Follow the doctor's instructions**



**BEFORE ANY USE, PLEASE READ THE ENCLOSED LEAFLET CAREFULLY.**  
**KEEP OUT OF THE REACH OF CHILDREN.**  
**DO NOT EXCEED THE STATED DOSE.**  
**PRESCRIPTION ONLY MEDICINE.**  
Indications contra-indications, administration: see leaflet.  
Store below 30°C  
Specifications: Manufacturer's  
Manufacturer: Merck Santé s.a.s. - 2, rue du Pressoir Vert -  
45400 SEMOY - FRANCE

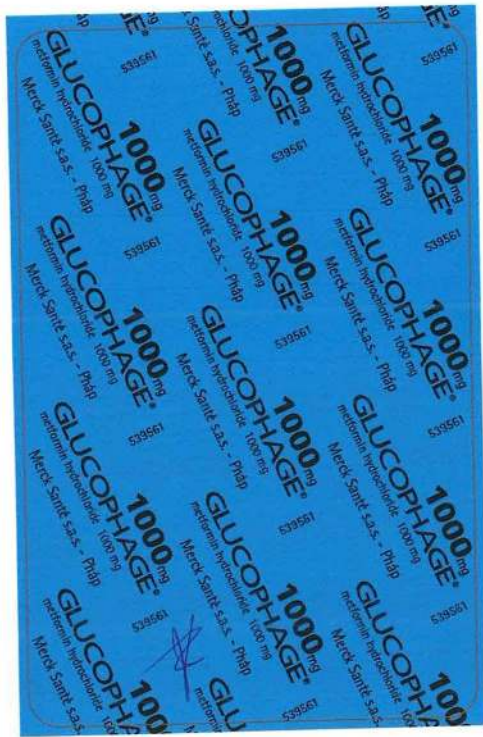
**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG**  
**ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM**  
Bảo quản dưới 30°C  
Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng và các thông tin khác  
để nghị xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo

534094

Batch/Số lô SX: Man/NSX: Exp/HD:



*87/81*



127 10. 8

Merck Santé  
37 rue Serflouanin  
F 69379 LYON CEDEX 08





## **GLUCOPHAGE® 1000mg** metformin

GLUCOPHAGE 1000mg, viên nén bao phim bề được

**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG**  
**NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ**  
**THUỐC BÁN THEO ĐƠN**

### **Thành phần**

Metformin (INN) hydrochloride.....1000mg (tương đương 780 mg metformin base)

Tà được: Polyvidone K 30, Magnesium stearate, Opadry clear YS-1-7472 (Hypromellose, Macrogol 400, macrogol 8000)

### **Dạng bào chế và quy cách đóng gói**

Viên nén bao phim bề được

Hộp 2 vỉ x 15 viên

### **Chỉ định**

Điều trị bệnh đái tháo đường tít II, đặc biệt ở bệnh nhân quá cân khi chế độ ăn và tập thể dục đơn thuần không đạt được hiệu quả trong kiểm soát đường huyết.

- Ở người lớn, viên nén bao phim bề được Glucophage 1000 có thể sử dụng đơn trị liệu hay kết hợp với các thuốc trị đái tháo đường uống khác hoặc với insulin.
- Ở trẻ em từ 10 tuổi và thanh thiếu niên, viên nén bao phim bề được Glucophage 1000 có thể sử dụng đơn trị liệu hay kết hợp với insulin.

Đã nhận thấy có sự giảm các biến chứng đái tháo đường ở người lớn mắc bệnh đái tháo đường tít II quá cân được điều trị bằng metformin như liệu pháp đầu tiên sau khi thất bại với chế độ ăn kiêng.

### **Liều dùng và cách dùng**

#### **Người lớn**

*Đơn trị liệu và sự kết hợp với các thuốc trị đái tháo đường dạng uống khác:*

Liều khởi đầu thông thường là 500 mg hoặc 850 mg metformin hydrochloride 2 hoặc 3 lần mỗi ngày trong hoặc sau bữa ăn. Sau 10 đến 15 ngày, liều dùng nên được điều chỉnh dựa trên cơ sở các xét nghiệm đo đường huyết. Sự tăng liều chậm có thể cải thiện khả năng dung nạp đường tiêu hóa. Ở những bệnh nhân sử dụng liều cao metformin hydrochloride (từ 2 đến 3 gram mỗi ngày), có thể thay thế hai viên nén bao phim Glucophage 500 mg bằng một viên Glucophage 1000 mg. Liều tối đa metformin hydrochloride được khuyến cáo là 3 g mỗi ngày, chia làm 3 lần. Nếu dự định chuyển từ một thuốc trị đái tháo đường dạng uống khác: ngưng sử dụng thuốc đó và khởi đầu metformin với liều chỉ định như trên.

#### *Kết hợp với insulin:*

Metformin và insulin có thể được sử dụng trong liệu pháp kết hợp để đạt được kiểm soát đường huyết tốt hơn. Metformin hydrochloride 500 mg hoặc 850 mg được dùng với liều khởi đầu thông thường là 2 hoặc 3 lần mỗi ngày, trong khi liều lượng insulin được điều chỉnh trên cơ sở các xét nghiệm đo đường huyết.

#### *Người cao tuổi*

Do khả năng suy giảm chức năng thận ở người cao tuổi, liều dùng metformin nên được điều chỉnh dựa trên chức năng thận. Cần đánh giá giá chức năng thận thường xuyên.

#### *Trẻ em và thanh thiếu niên*

Đơn trị liệu và kết hợp với insulin

- Glucophage có thể được dùng ở trẻ em từ 10 tuổi và thanh thiếu niên.
- Liều khởi đầu thông thường là 500 mg hoặc 850 mg metformin hydrochloride một lần mỗi ngày, uống trong hoặc sau bữa ăn.  
Sau 10 đến 15 ngày, liều dùng nên được điều chỉnh dựa trên cơ sở của các xét nghiệm đo đường huyết. Sự tăng liều chậm có thể cải thiện khả năng dung nạp đường tiêu hóa. Liều tối đa metformin hydrochloride được khuyến cáo là 2 g mỗi ngày, chia làm 2 hoặc 3 lần.

#### *Cách dùng:*

Nuốt viên thuốc, không được nhai, trong hoặc cuối bữa ăn. Điều này sẽ giúp bệnh nhân tránh được sự khó chịu ở đường tiêu hóa. Ví dụ, với liều 2 viên mỗi ngày, dùng 1 viên vào buổi điếm tâm và 1 viên vào bữa cơm tối.

#### *Thời gian điều trị:*

Phải dùng Glucophage hàng ngày không ngắt quãng. Những bệnh nhân ngừng điều trị phải tham vấn với bác sĩ.

#### *Quên liều:*



Merck Santé  
37 rue Saint-Romain  
F 69379 LYON CEDEX 08

Trong trường hợp quên liều, bệnh nhân phải dùng liều kế tiếp theo thời gian thường lệ. Bệnh nhân không được tăng gấp đôi liều Glucophage.

#### Chống chỉ định

- Mẫn cảm với metformin hydrochloride hoặc bất cứ tá dược nào
- Nhiễm toan thể ceton, tiền hôn mê đái tháo đường,
- Suy thận hoặc rối loạn chức năng thận (độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút)
- Các trường hợp cấp tính có khả năng làm biến đổi chức năng thận như: mất nước, nhiễm trùng nặng, sốt.
- Bệnh cấp tính hay mạn tính có thể gây nên tình trạng thiếu oxy mô như: suy hô hấp hay suy tim, nhồi máu cơ tim gần đây, sốc.
- Suy gan, nhiễm độc rượu cấp tính, nghiện rượu
- Xét nghiệm X quang liên quan đến việc sử dụng các chất cản quang có chứa iod (như chụp X-quang hệ niệu qua đường tĩnh mạch, chụp X quang mạch máu)
- Phẫu thuật lớn theo chương trình
- Phụ nữ mang thai (phải điều trị bằng insulin, không dùng metformin)



Merck Santé  
37 rue Saint-Roman  
F 06037

#### Thận trọng khi sử dụng

##### Nhiễm acid lactic

Nhiễm acid lactic hiếm gặp nhưng nghiêm trọng (tử vong cao nếu không điều trị tức thì), biến chứng về chuyển hóa có thể xảy ra do tích lũy metformin. Những trường hợp báo cáo về nhiễm acid lactic ở những bệnh nhân dùng metformin xảy ra chủ yếu ở bệnh nhân đái tháo đường bị suy thận đáng kể. Có thể và nên giảm tỷ lệ nhiễm acid lactic bằng cách đánh giá các yếu tố nguy cơ khác có liên quan như bệnh đái tháo đường kiểm soát kém, đa ceton, nhịn đói kéo dài, nghiện rượu, suy gan và bất kỳ tình trạng nào liên quan đến thiếu oxy mô.

Nếu nghi ngờ bị nhiễm toan chuyển hóa, phải ngưng thuốc metformin và bệnh nhân cần được nhập viện ngay lập tức

##### Chức năng thận:

Vi metformin được đào thải qua thận, nên xác định độ thanh thải creatinin trước khi bắt đầu điều trị và thường xuyên sau đó.

Chức năng thận bị suy giảm ở người lớn tuổi là thường xuyên và không có triệu chứng. Thận trọng đặc biệt nên thực hiện ở những trường hợp mà chức năng thận có thể bị suy giảm, ví dụ như khi bắt đầu điều trị hạ huyết áp hay thuốc lợi tiểu và khi bắt đầu điều trị với thuốc kháng viêm không steroid (NSAID)

##### Sử dụng các chất cản quang có chứa iod

Sử dụng các chất cản quang có chứa iod bằng đường tĩnh mạch trong các xét nghiệm x-quang có thể dẫn đến suy thận. Điều này có thể gây ra sự tích tụ metformin và dẫn đến nhiễm acid lactic. Phải ngưng sử dụng metformin 48 giờ trước khi xét nghiệm hoặc từ thời điểm xét nghiệm và không được sử dụng lại cho tới 48 giờ sau đó, và chỉ sau khi chức năng thận đã được đánh giá lại và cho thấy đã trở lại bình thường.

##### Phẫu thuật:

Phải ngưng metformin 48 giờ trước khi phẫu thuật theo chương trình, gây tê ngoài màng cứng hoặc tùy sống. Việc điều trị có thể được sử dụng lại không sớm hơn 48 giờ sau phẫu thuật hoặc sau khi bắt đầu lại sự nuôi dưỡng qua đường tiêu hóa và chỉ sau khi chức năng thận đã được trở lại bình thường.

##### Những lưu ý khác

Tất cả bệnh nhân nên tiếp tục chế độ ăn uống của họ, với sự phân bổ đều đặn lượng carbohydrate ăn vào trong ngày. Những bệnh nhân quá cân nên tiếp tục chế độ ăn uống hạn chế năng lượng.

Các xét nghiệm thông thường để theo dõi bệnh đái tháo đường nên được thực hiện thường xuyên.

Dùng metformin một mình không gây hạ đường huyết, nhưng nên thận trọng khi nó được dùng kết hợp với insulin hoặc các tác nhân chống đái tháo đường dạng uống khác (như sulfonylureas hoặc meglitinides)

#### Thời kỳ mang thai

Khi bệnh nhân có kế hoạch mang thai và trong suốt thời kỳ mang thai, khuyến cáo không điều trị đái tháo đường với metformin mà sử dụng insulin để duy trì mức đường huyết càng gần với mức bình thường càng tốt, để giảm thiểu nguy cơ bất thường dị tật thai nhi.

#### Thời kỳ cho con bú:

Metformin được bài tiết trong sữa mẹ. Không quan sát thấy tác dụng có hại nào ở trẻ sơ sinh bú sữa mẹ/trẻ sơ sinh. Tuy nhiên, vì dữ liệu hạn chế, không khuyến khích cho con bú trong khi điều trị với metformin. Cân nhắc giữa lợi ích của việc cho con bú, tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ và nguy cơ tiềm ẩn của những tác dụng có hại trên trẻ nhỏ mà cần quyết định có nên ngừng cho con bú hoặc ngưng dùng metformin.

#### Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc

Đơn trị liệu metformin không gây hạ đường huyết và vì thế không tác động đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.



Tuy nhiên, bệnh nhân nên được cảnh báo về nguy cơ hạ đường huyết khi sử dụng metformin cùng với các thuốc hạ đường huyết khác (như sulfonyleurea, insulin hoặc meglitinide)

#### **Tương tác thuốc**

##### Kết hợp chống chỉ định:

*Các chất cản quang có chứa iod:*

Sử dụng các chất cản quang có chứa iod bằng đường tĩnh mạch có thể dẫn đến suy thận, gây ra sự tích tụ metformin và tăng nguy cơ nhiễm acid lactic. Phải ngưng sử dụng metformin 48 giờ trước khi xét nghiệm hoặc từ thời điểm xét nghiệm và không được sử dụng lại cho tới 48 giờ sau đó, và chỉ sau khi chức năng thận đã được đánh giá lại và cho thấy đã trở lại bình thường.

##### Kết hợp không khuyến dùng:

*Rượu:* ngộ độc rượu cấp tính có liên quan đến tăng nguy cơ nhiễm acid lactic, đặc biệt trong trường hợp nhện đói hoặc suy dinh dưỡng, suy gan.

Tránh dùng các thức uống và thuốc có chứa cồn

##### Kết hợp cần thận trọng:

*Các thuốc có hoạt tính tăng đường huyết nội tại (ví dụ: glucocorticoids (dùng đường uống và toàn thân) và các chất có hoạt tính giao cảm):*

Nên theo dõi đường huyết thường xuyên hơn, đặc biệt ngay khi bắt đầu điều trị. Nếu cần thiết, điều chỉnh liều metformin trong quá trình điều trị với các thuốc tương ứng và cho tới khi ngừng sử dụng.

*Thuốc lợi tiểu, đặc biệt là thuốc lợi tiểu quai:*

Các thuốc này có thể gây tăng nguy cơ nhiễm acid lactic vì khả năng gây suy giảm chức năng thận của chúng.

*Các chất ức chế men chuyển:*

Thuốc có thể làm giảm mức đường huyết. Nếu cần thiết, điều chỉnh liều lượng của metformin trong suốt thời gian trị liệu với các thuốc ức chế men chuyển và cho tới khi ngừng sử dụng.

#### **Tác dụng ngoại ý của thuốc**

Những phản ứng bất lợi sau có thể xảy ra khi điều trị với metformin.

Tần số được định nghĩa như sau: rất thường  $\geq 1/10$ ; thường  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; không thường  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ; hiếm  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ; rất hiếm  $< 1/10000$ .

##### Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

*Rất hiếm:*

- Nhiễm acid lactic: nhiễm acid lactic là một biến chứng nghiêm trọng, dẫn đến nôn mửa, đau bụng kèm theo vọp bẻ cơ và hoặc có cảm giác khó chịu, mệt mỏi trầm trọng và cần phải có sự điều trị riêng biệt. Nếu điều này xảy ra, bệnh nhân phải ngưng dùng Glucophage ngay lập tức và báo ngay cho bác sĩ điều trị. Nhiễm acid lactic là một trường hợp cấp cứu y khoa và phải được điều trị trong bệnh viện.

- Giảm hấp thu vitamin B<sub>12</sub> kèm theo sự giảm nồng độ trong huyết thanh khi dùng metformin lâu dài. Khuyến cáo xem xét đến nguyên nhân này nếu bệnh nhân bị thiếu máu hồng cầu khổng lồ.

##### Rối loạn hệ thần kinh:

*Thường:* rối loạn vị giác.

##### Rối loạn tiêu hóa:

*Rất thường:* các rối loạn tiêu hóa như buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng và chán ăn. Các tác dụng ngoại ý này xảy ra thường xuyên hơn trong giai đoạn bắt đầu điều trị và tự hồi phục trong hầu hết các trường hợp. Để ngăn ngừa, metformin được khuyến cáo dùng mỗi ngày 2 hoặc 3 lần trong hoặc cuối bữa ăn. Sự tăng liều chậm cũng có thể cải thiện dung nạp ở đường tiêu hóa.

##### Rối loạn gan mật:

*Rất hiếm:* các báo cáo riêng biệt về xét nghiệm chức năng gan bất thường hoặc viêm gan đòi hỏi phải ngưng điều trị.

##### Rối loạn da và mô dưới da:

*Hiếm:* các phản ứng trên da như ban đỏ, ngứa, mề đay.

#### **Trên trẻ em:**

Trong các dữ liệu hậu mại đã công bố và trong các thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng ở đối tượng trẻ em giới hạn từ 10-16 tuổi được điều trị trong một năm, báo cáo về phản ứng phụ tương tự về loại và mức độ nghiêm trọng như đã báo cáo ở người trưởng thành.

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

#### **Dược lực học**

Metformin là một biguanid có tác dụng chống tăng đường huyết, làm giảm nồng độ glucose trong huyết tương, khi đói và sau khi ăn. Thuốc không kích thích tiết insulin do đó không gây tai biến hạ đường huyết ở người đái tháo đường và người không bị đái tháo đường.

Metformin hoạt động qua 3 cơ chế:

- Giảm sản xuất glucose ở gan bằng cách ức chế tân tạo đường và phân hủy glycogen
- Tại cơ, gia tăng sự nhạy cảm của insulin, cải thiện việc sử dụng glucose ở ngoại biên

**MERCK**

Merck Santé  
37 rue Saint-Romain  
F 69379 LYON CEDEX 08

Santhé  
Saint-Romain  
à LYON C

- Làm chậm hấp thu glucose ở ruột

Metformin kích thích sự tổng hợp glycogen ở tế bào bằng cách tác động lên men glycogen synthase.

Metformin gia tăng khả năng vận chuyển của các loại vận chuyển glucose qua màng (GLUT).

Trong các nghiên cứu lâm sàng, việc sử dụng metformin có liên quan đến việc giữ cân nặng ổn định hoặc làm giảm cân nhẹ.

Ở người, ngoài tác động trên đường huyết, metformin còn tác động có lợi cho sự chuyển hoá lipid. Điều này đã được chứng minh qua các nghiên cứu lâm sàng có nhóm chứng trung và dài hạn, ở các liều điều trị: metformin làm giảm mức cholesterol toàn phần, mức cholesterol tỉ trọng thấp (LDL cholesterol) và mức triglyceride.

#### **Được động học**

##### *Hấp thu:*

Sau khi uống một liều metformin hydrochloride, nồng độ tối đa đạt được trong khoảng 2,5 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của viên metformin hydrochloride 500 mg hoặc 850 mg xấp xỉ 50-60 % ở người khỏe mạnh. Sau khi uống thuốc, phần không hấp thu được tìm thấy trong phân là 20-30%.

Sau khi uống thuốc, sự hấp thu của metformin là bão hòa và không hoàn toàn. Điều này được cho rằng được động học của sự hấp thu metformin không tuyến tính.

Ở những liều metformin và kế hoạch phân liều khuyến cáo, nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 24 đến 48 giờ và thông thường ít hơn 1 mcg/ml. Trong các thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng, nồng độ metformin trong huyết tương tối đa không vượt quá 5 mcg/ml ngay cả khi dùng liều tối đa.

Thức ăn làm giảm mức độ và làm chậm sự hấp thu metformin không đáng kể. Sau khi dùng liều 850 mg, quan sát thấy nồng độ đỉnh trong huyết tương thấp hơn 40%, diện tích dưới đường cong giảm 25% (AUC) và nồng độ đỉnh trong huyết tương kéo dài hơn 35 phút. Sự liên quan về mặt lâm sàng của điều này vẫn chưa được biết.

##### *Phân bố:*

Liên kết với protein huyết tương không đáng kể. Metformine phân chia vào trong hồng cầu. Nồng độ đỉnh trong máu thấp hơn trong huyết tương và xuất hiện với khoảng thời gian xấp xỉ nhau. Tế bào hồng cầu gắn như đại diện cho ngăn phân bố thứ cấp. Thể tích phân bố trung bình từ 63-276 l (Vd).

##### *Chuyển hoá:*

Metformin được bài tiết dưới dạng không đổi ở nước tiểu. Không có chất chuyển hoá nào được tìm thấy ở người.

##### *Đào thải:*

Độ thanh thải của metformin > 400 ml/ phút, cho thấy metformin được đào thải qua sự lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận. Sau khi uống thuốc, thời gian bán thải khả kiến khoảng 6,5 giờ.

Khi chức năng thận bị suy giảm, sự thanh thải ở thận giảm theo tỉ lệ của creatinine và vì thế thời gian bán thải của metformin kéo dài, dẫn đến tăng nồng độ metformin trong huyết tương.

##### *Trẻ em:*

Nghiên cứu đơn liều: sau khi dùng liều đơn metformin 500 mg, đặc điểm dược động học quan sát được trên những bệnh nhi tương tự ở người trưởng thành.

Nghiên cứu đa liều: Dữ liệu bị giới hạn trong một nghiên cứu. Sau khi dùng liều lặp lại 500 mg, 2 lần một ngày trong 7 ngày trên bệnh nhi, nồng độ đỉnh trong huyết tương và nồng độ thuốc trong cơ thể theo thời gian bị giảm khoảng 33% đến 40% so với bệnh nhân trưởng thành dùng liều lặp lại 500 mg hai lần một ngày trong 14 ngày. Liều được xác định cho từng bệnh nhân dựa trên sự kiểm soát đường huyết, điều này bị giới hạn về mặt lâm sàng.

#### **Quá liều**

Không quan sát thấy hạ đường huyết với liều metformin lên đến 85 g, mặc dù nhiễm acid lactic xảy ra trong trường hợp này. Sử dụng quá liều hoặc những nguy cơ đi kèm của Metformin có thể gây ra nhiễm acid lactic. Nhiễm acid lactic là một trường hợp cấp cứu khẩn cấp và phải được nhập viện điều trị. Phương thức hữu hiệu nhất để loại bỏ lactate và metformin là thẩm tách máu

**Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Không dùng thuốc quá hạn ghi trên nhãn

**Bảo quản:** Bảo quản dưới 30°C

ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM:

Cha mẹ và người chăm sóc phải giám sát việc điều trị ở trẻ em.

**Được sản xuất tại: Merck Santé s.a.s**

2 rue du Pressoir Vert - 45400 SEMOY, PHÁP

  
  
  
  
Merck Santé  
17 rue Saint-Romain  
F-69379 LYON CEDEX 08  
**PHÓ CỤC TRƯỞNG**  
*Nguyễn Văn Thanh*