

Nếu có nghi ngờ nhiễm acid lactic liên quan đến metformin, nên ngừng sử dụng metformin, nhanh chóng đưa bệnh nhân đến bệnh viện và tiến hành các biện pháp xử trí. Ở những bệnh nhân đã điều trị với metformin, đã được chẩn đoán nhiễm acid lactic hoặc nghi ngờ có khả năng cao bị nhiễm acid lactic, khuyến cáo nhanh chóng thẩm tách máu để điều chỉnh tình trạng nhiễm acid và loại bỏ metformin bị tích lũy (metformin hydrochlorid có thể thẩm tách được với độ thanh thải đến 170 mL/phút trong điều kiện huyết động lực tốt). Thẩm tách máu có thể làm đảo ngược triệu chứng và hồi phục.

Hướng dẫn cho bệnh nhân và người nhà về các triệu chứng của nhiễm acid lactic và, nếu những triệu chứng này xảy ra, cần ngừng thuốc và báo cáo những triệu chứng này cho bác sĩ. Đối với mỗi yếu tố làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic liên quan đến metformin, những khuyến cáo nhằm giúp giảm thiểu nguy cơ và xử lý tình trạng nhiễm acid lactic liên quan đến metformin cụ thể như sau:

- Suy thận**
 Những ca nhiễm acid lactic liên quan đến metformin trong quá trình giám sát thuốc hầu như xảy ra chủ yếu trên những bệnh nhân bị suy thận nặng. Ngay cả tích lũy metformin và nhiễm acid lactic liên quan đến metformin tăng lên theo mức độ nghiêm trọng của suy thận thì metformin được thải trừ chủ yếu qua thận. Khuyến cáo làm sáng tỏ tiền chức năng thận của bệnh nhân bao gồm (xem mục Liều lượng và cách dùng):
 - Trước khi khởi đầu điều trị với metformin cần đo mức độ lọc cầu thận ước tính (eGFR).
 - Chống chỉ định metformin trên bệnh nhân có eGFR dưới 30 mL/phút/1,73 m² (xem mục Chống chỉ định).
 - Metformin có thể sử dụng trên bệnh nhân suy thận có eGFR trong khoảng 30 - 59 mL/phút/1,73 m² chỉ trong trường hợp không có các điều kiện khác có thể làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic và theo sự chỉnh liều như sau: Liều khởi đầu là 500 mg metformin hydrochlorid ngày 1 lần. Liều tối đa là 1000 mg mỗi ngày.
- **Thu thập dữ liệu về eGFR ít nhất 1 lần/năm ở tất cả các bệnh nhân sử dụng metformin.** Ở bệnh nhân có nguy cơ tiến triển suy thận (ví dụ như người cao tuổi, chức năng thận nên được đánh giá thường xuyên hơn).
 - Ở bệnh nhân đang sử dụng metformin và có eGFR giảm xuống dưới 45 mL/phút/1,73 m², đánh giá nguy cơ - lợi ích của việc tiếp tục phác đồ.
- Tương tác thuốc**
 Sử dụng đồng thời metformin với một số thuốc có thể làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic liên quan đến metformin; những thuốc làm suy giảm chức năng thận dẫn tới những thay đổi đáng kể về mật độ huyết động, ảnh hưởng tới cân bằng acid-base hoặc làm tăng tích lũy metformin (xem mục Tương tác thuốc). Vì vậy cần cần nhắc theo dõi bệnh nhân thường xuyên hơn.

Bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên
 Nguy cơ nhiễm acid lactic liên quan đến metformin tăng lên theo tuổi của bệnh nhân bởi bệnh nhân lớn tuổi có khả năng bị suy gan, suy thận, suy tim cao hơn những bệnh nhân trẻ tuổi hơn. Cần đánh giá chức năng thận thường xuyên hơn đối với bệnh nhân lớn tuổi.
Thực hiện chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang
 Tiền sử hoặc cản quang có chứa iod vào nội mạch ở những bệnh nhân đang điều trị metformin có thể dẫn tới suy giảm cấp tính chức năng thận và gây ra nhiễm acid lactic. Ngừng sử dụng metformin trước hoặc tại thời điểm thực hiện chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang có chứa iod ở những bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng 30 - 60 mL/phút/1,73 m² ở những bệnh nhân có tiền sử suy gan, nghiêm ngặt, suy tim hoặc ở những bệnh nhân sẽ sử dụng thuốc cản quang chứa iod theo đường động mạch. Đánh giá lại eGFR 48 giờ sau khi thực hiện chẩn đoán hình ảnh và sử dụng lại metformin nếu chức năng thận ổn định.

Phẫu thuật hoặc các thủ thuật khác
 Phải ngừng metformin tại thời điểm tiến hành phẫu thuật có gây mê toàn thân gây tê ngoài màng cứng hoặc tủy sống. Việc điều trị có thể bắt đầu lại không sớm hơn 48 giờ sau phẫu thuật hoặc sau khi bắt đầu lại sự nuôi dưỡng qua đường tiêu hóa và với điều kiện chức năng thận đã được đánh giá lại và cho thấy ổn định.
 Sự ngừng sử dụng thuốc ăn và chất lỏng trong quá trình phẫu thuật hoặc thực hiện các thủ thuật khác có thể tăng nguy cơ giảm thể tích, sụt huyết áp và suy thận. Nên tạm thời ngừng sử dụng metformin khi bệnh nhân bị giảm ban lượng thức ăn và chất lỏng đưa vào.

Tình trạng thiếu oxy
 Quá trình theo dõi hầu như đã ghi nhận một số ca nhiễm acid lactic liên quan đến metformin xảy ra trong bệnh cảnh suy tim sung huyết cấp (đặc biệt khi có kèm theo giảm tưới máu và giảm oxy huyết).
 Truy tìm mạch (sốc), nhồi máu cơ tim cấp, nhiễm khuẩn huyết và các bệnh lý khác liên quan đến giảm oxy huyết có mối liên quan với nhiễm acid lactic và cũng có thể gây nêc huyết trước thán. Khi những biến cố này xảy ra, ngừng metformin.

Lượng rượu
 Rượu có khả năng ảnh hưởng đến hiệu quả của metformin lên chuyển hóa lactate và từ đó có thể làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic liên quan đến metformin. Cảnh báo bệnh nhân không uống rượu khi sử dụng metformin.

Suy gan
 Bệnh nhân suy gan có thể tiến triển nhiễm acid lactic liên quan đến metformin. Điều này có thể do suy giảm thải trừ lactate dẫn tới tăng nồng độ lactate trong máu. Vì vậy, tránh sử dụng metformin trên những bệnh nhân đã được chẩn đoán bệnh gan thông qua bằng chứng xét nghiệm hoặc lâm sàng.

Chức năng tim
 Bệnh nhân suy tim dễ có nguy cơ giảm oxy và suy thận. Ở bệnh nhân suy tim mạn ổn định, metformin có thể được sử dụng nếu theo dõi đều đặn chức năng tim và thận. Chống chỉ định metformin ở bệnh nhân suy tim cấp và không ổn định (xem mục Chống chỉ định).

Làm giảm nguy cơ hoặc trì hoãn sự khởi phát đái tháo đường type 2 ở người lớn tuổi
 Dạng hạn về dữ liệu an toàn điều trị trong giảm nguy cơ hoặc trì hoãn đái tháo đường type 2 ở bệnh nhân trên 75 tuổi, không khuyến cáo khởi đầu metformin ở những bệnh nhân này.

Những lưu ý khác
 Tất cả bệnh nhân nên tiếp tục chế độ ăn uống của họ, với sự phân bố đều đặn lượng carbohydrate ăn vào trong ngày. Những bệnh nhân quá cân nên tiếp tục chế độ ăn hạn chế năng lượng.
 Nên thực hiện thường xuyên các xét nghiệm thông thường để theo dõi đái tháo đường.
 Dùng metformin đơn trị liệu không gây hạ đường huyết, mặc dù vậy nên thận trọng khi sử dụng phối hợp metformin với insulin hoặc các thuốc chống đái tháo đường dạng uống khác (như các sulfonylurea hoặc các meglitinid).
 Vô thuốc có thể xuất hiện trong phân. Nên thông báo cho bệnh nhân biết đó là bình thường.

SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Thời kỳ mang thai
 Khi bệnh nhân có kế hoạch mang thai và trong suốt thời kỳ mang thai, khuyến cáo không điều trị rối loạn kiểm soát đường huyết/biến đổi tháo đường hoặc 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/trẻ nhỏ bú sữa mẹ. Tuy nhiên, vì dữ liệu hạn chế, không khuyến khích cho con bú trong khi điều trị với metformin. Cần nhắc giữa lợi ích của việc cho con bú và nguy cơ tiềm ẩn của những tác dụng có hại trên trẻ nhỏ mà cần quyết định có nên ngừng cho con bú.

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 các sulfonylurea, insulin hoặc các meglitinid).

TƯƠNG TÁC THUỐC

Kết hợp không khuyến dùng
Rượu
 Ngộ độc rượu có liên quan đến tăng nguy cơ nhiễm acid lactic, đặc biệt trong trường hợp nhồi máu cơ tim, suy dinh dưỡng, hoặc suy gan.
Các chất cản quang có chứa iod
 Phải ngừng sử dụng metformin trước hoặc tại thời điểm làm chẩn đoán hình ảnh và không được sử dụng lại cho tới ít nhất 48 giờ sau đó, với điều kiện chức năng thận đã được đánh giá lại và cho thấy ổn định, xem các mục Liều lượng và cách dùng và Thận trọng khi sử dụng.

Kết hợp cần thận trọng
 Một số thuốc có thể làm thay đổi chức năng thận theo hướng bất lợi, làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic, như thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), bao gồm các chất ức chế cyclooxygenase (COX) II chọn lọc, các thuốc chẹn men chuyển, chất đối vận thụ thể angiotensin II và các thuốc lợi tiểu, đặc biệt các thuốc lợi tiểu quai. Khi bắt đầu sử dụng hoặc đang sử dụng những thuốc này kết hợp với metformin, cần theo dõi các chất chỉ chức năng thận.
Các thuốc có hoạt tính tăng đường huyết nội tại (ví dụ: các glucocorticoid (dùng đường toàn thân và tại chỗ) và các chất có hoạt tính kích thích 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.
Các chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT)
 Metformin là cơ chất của cả hai chất vận chuyển OCT1 và OCT2. Sử dụng chung metformin với:

- Các chất ức chế OCT1 (như verapamil) có thể làm giảm hiệu quả của metformin.
- Chất cảm ứng OCT1 (như rifampicin) có thể làm tăng hấp thu ở đường tiêu hóa và tăng hiệu quả của metformin.
- Các chất ức chế OCT2 (như cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimetoprim, vandetanib, isavuconazole) có thể làm giảm thải trừ metformin qua thận và do đó dẫn đến tăng nồng độ metformin trong huyết tương.
- Các chất ức chế cả OCT1 và OCT2 (như cizosimil, olaparib) có thể làm thay đổi hiệu quả và sự thải trừ qua thận của metformin.

Do đó, cần thận trọng khi dùng chung các thuốc này với metformin, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận, vì nồng độ metformin trong huyết tương có thể tăng. Nếu cần, có thể xem xét điều chỉnh liều metformin vì các chất ức chế cảm ứng OCT có thể làm thay đổi hiệu quả của metformin.

TÁC DỤNG NGOẠI Y CỦA THUỐC

Trong các dữ liệu hậu mại và trong các thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng, báo cáo về biến cố bất lợi ở bệnh nhân điều trị với Glucophage XR tương tự về tính chất và mức độ nghiêm trọng như đã báo cáo ở bệnh nhân điều trị với Glucophage phóng thích tức thì. Những phản ứng bất lợi sau có thể xảy ra khi điều trị với Glucophage XR.
 Tần số được định nghĩa như sau: rất thường gặp ≥1/10; thường gặp ≥1/100, <1/10; không thường gặp ≥1/1.000, <1/100; hiếm gặp ≥1/10.000, <1/1.000; rất hiếm gặp <1/10.000.
 Trong mỗi nhóm tần số, các phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng
Rất hiếm gặp:

- Nhiễm acid lactic (xem mục Thận trọng khi sử dụng)
- Giảm hấp thu vitamin B12 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 gặp: Rối loạn vị giác

Rối loạn tiêu hóa

Rất thường gặp: 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. Sự tăng liều chậm có thể cải thiện dung nạp ở đường tiêu hóa.

Rối loạn gan mật

Rất hiếm gặp: Các báo cáo riêng biệt về xét nghiệm chức năng gan bất thường hoặc viêm gan đôi khi phải ngừng điều trị.

Rối loạn da và mô dưới da

Rất hiếm gặp: Các phản ứng trên da như ban đỏ, ngứa, mày đay.

QUẢ LIỀU

Metformin không gây hạ đường huyết với liều lên đến 85 g, mặc dù sẽ bị nhiễm acid lactic 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.

ĐƯỢC LỊCH HỌC

Thuốc điều trị đái tháo đường đường uống

[A10BA02- Đường đã tẩy ruột và chuyển hóa]

Metformin là một biguanide có tác dụng chống tăng đường huyết, làm giảm đường huyết cơ bản và sau khi ăn. Metformin không kích thích tiết insulin, và vì thế không gây hạ đường huyết.

Metformin hoạt động qua 3 cơ chế

- 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
- làm chậm hấp thu glucose ở ruột

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

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

Ở người, ngoài tác động trên đường huyết, metformin dạng phóng thích tức thì còn tác động có lợi cho sự chuyển hóa 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 dạng phóng thích tức thì làm giảm cholesterol toàn phần, cholesterol tỷ trọng thấp (LDL cholesterol) và triglyceride. Không nhận thấy tác dụng tương tự đối với viên phóng thích kéo dài, có thể là do uống vào buổi tối và có thể xảy ra tăng triglyceride.

Hiệu quả lâm sàng

Giảm nguy cơ hoặc trì hoãn đái tháo đường type 2

Chương trình phòng chống đái tháo đường (Diabetes Prevention Program (DPP)) là một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên đa trung tâm có nhóm chứng ở người lớn đánh giá hiệu quả của việc can thiệp lối sống tích cực hoặc metformin để phòng ngừa hoặc trì hoãn sự phát triển đái tháo đường type 2. Tiêu chí chọn lựa là ≥ 25 tuổi, BMI ≥ 24 kg/m² (≥ 22 kg/m² đối với người Mỹ gốc Á), và rối loạn dung nạp glucose kèm theo glucose huyết tương lúc đói từ 95 - 125 mg/dl (hoặc ≤ 125 mg/dl đối với người Mỹ gốc Á). Bệnh nhân được điều trị bằng can thiệp lối sống tích cực, hoặc metformin 2x850 mg kèm theo thay đổi lối sống tiêu chuẩn, hoặc giả dược kèm theo thay đổi lối sống tiêu chuẩn.

Giá trị ban đầu trung bình của người tham gia DPP (n=3.234 trong 2,8 năm) là tuổi: từ 50,6± 10,7; glucose huyết tương lúc đói 106,5± 8,3 mg/dl; glucose huyết tương 164,6± 17,0 mg/dl 2 giờ sau ăn, và BMI 34,0± 6,7 kg/m². Can thiệp lối sống tích cực cũng như điều trị bằng metformin làm giảm đáng kể nguy cơ tiến triển đái tháo đường so với giả dược, tương ứng 58% (khoảng tin cậy 95%: 48-68%) và 31% (khoảng tin cậy 95%: 17-43%).

Lợi ích của can thiệp lối sống so với metformin cao hơn ở người lớn tuổi. Những bệnh nhân được lợi ích nhiều nhất từ metformin có tuổi dưới 45, với BMI bằng hoặc trên 35 kg/m², giá trị glucose 2 giờ sau ăn ban đầu 9,6-11,0 mmol/L, hoặc ban đầu bằng hoặc trên 6,0% hoặc có tiền sử đái tháo đường thai kỳ.

Để phòng chống một trường hợp đái tháo đường trong ba năm trong toàn bộ dân số của DPP, 6,9 bệnh nhân phải tham gia vào nhóm lối sống tích cực và 13,9 ở nhóm metformin. Mức đạt tỷ lệ mắc đái tháo đường cộng dồn bằng 50% đã bị trì hoãn khoảng ba năm ở nhóm dùng metformin so với giả dược.

Nghiên cứu kết cục Chương trình phòng chống đái tháo đường (Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPPOS)) là một nghiên cứu theo dõi dài hạn của DPP bao gồm hơn 87% dân số DPP gốc để theo dõi dài hạn.

Trong số những người tham gia DPPPOS (n=2.776), tỷ lệ mắc đái tháo đường cộng dồn vào năm thứ 15 là 62% ở nhóm dùng giả dược, 56% ở nhóm metformin, và 55% ở nhóm can thiệp lối sống tích cực.

Tỷ lệ thõ đái tháo đường là 7,0, 5,7 và 5,2 trường hợp mỗi 100 bệnh nhân-năm tương ứng với nhóm giả dược, metformin, và lối sống tích cực. Nguy cơ đái tháo đường giảm 18% (tỷ số nguy cơ (HR) 0,82; khoảng tin cậy 95%: 0,72-0,93; p<0,001) đối với nhóm metformin và 27% (HR 0,73; khoảng tin cậy 95%: 0,65-0,83; p<0,0001) đối với nhóm can thiệp lối sống tích cực, khi so sánh với nhóm giả dược.

Đối với kết cục mạch máu nhỏ gồm bệnh thận, bệnh vớng mạc và bệnh thần kinh, kết quả không khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị, nhưng trong số những người tham gia không tiến triển đái tháo đường trong DPP/DPPPOS, tần suất gặp biến cố mạch máu nhỏ là 28% thấp hơn so với người có tiến triển đái tháo đường (tỷ lệ nguy cơ 0,72; khoảng tin cậy 95%: 0,63-0,83, p<0,0001).

Không có dữ liệu so sánh tiến cứu đối với metformin trên kết cục mạch máu lớn ở bệnh nhân có giảm dung nạp glucose và/hoặc giảm đường huyết đói và/hoặc tăng HbA1c.

Các yếu tố nguy cơ đã công bố cho đái tháo đường type 2 bao gồm: Chồng tộc người châu Á hoặc da đen, tuổi trên 40; rối loạn lipid máu, cao huyết áp, béo phì hoặc thừa cân, tiền sử gia đình đái tháo đường mức độ 1, tiền sử đái tháo đường thai kỳ, và hội chứng quá kích buồng trứng (PCOS).

Cần xem xét hướng dẫn quốc gia hiện hành về định nghĩa tiến đái tháo đường

Điều trị đái tháo đường type 2

Nghiên cứu ngẫu nhiên tiến cứu (UKPDS) đã chứng minh hiệu quả lâu dài trong việc kiểm soát đường huyết tích cực ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 qua căn được điều trị với metformin phòng thích tức thì như liệu pháp điều trị khởi đầu sau khi thất bại với chế độ ăn kiêng cho thấy:

- Giảm có ý nghĩa nguy cơ tuyệt đối các biến chứng liên quan đến đái tháo đường ở nhóm dùng metformin (29,8 ca bệnh/1000 bệnh nhân-năm) so với nhóm ăn kiêng (43,3 ca bệnh/1000 bệnh nhân-năm), p=0,0023, so với nhóm phối hợp sulfonylurea và nhóm insulin đơn trị (40,1 ca bệnh/1000 bệnh nhân-năm), p=0,0034;
- Giảm có ý nghĩa nguy cơ tuyệt đối tỷ lệ tử vong liên quan đến đái tháo đường với nhóm metformin là 7,5 ca bệnh/1000 bệnh nhân-năm, nhóm chỉ ăn kiêng là 12,7 ca bệnh/1000 bệnh nhân-năm, p=0,017;
- Giảm có ý nghĩa nguy cơ tuyệt đối tỷ lệ tử vong toàn bộ với nhóm metformin là 13,5 ca bệnh/1000 bệnh nhân-năm đối với nhóm chỉ ăn kiêng là 20,6 ca bệnh/1000 bệnh nhân-năm (p=0,011), và đối với nhóm phối hợp sulfonylurea và nhóm insulin đơn trị là 18,9 ca bệnh/1000 bệnh nhân-năm (p=0,021);
- Giảm có ý nghĩa nguy cơ tuyệt đối nhồi máu cơ tim ở nhóm metformin là 11 ca bệnh/1000 bệnh nhân-năm, nhóm chỉ ăn kiêng là 18 ca bệnh/1000 bệnh nhân-năm (p=0,01).

Khi sử dụng metformin kết hợp với sulfonylurea như phương thức trị liệu hàng 2, lợi ích về hiệu quả làm giảm chưa được chứng minh.

Đối với bệnh đái tháo đường type 1, việc kết hợp metformin và insulin được thực hiện trên những bệnh nhân có chọn lọc nhưng hiệu quả lâm sàng của kết hợp này chưa chính thức được thừa nhận.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống một liều viên phóng thích kéo dài, sự hấp thu metformin chậm lại có ý nghĩa so với viên phóng thích tức thì với T_{max} là 7 giờ (T_{max} đối với viên phóng thích tức thì là 2,5 giờ) ở trạng thái ổn định, tương tự như công thức của viên phóng thích tức thì. C_{max} và AUC không tăng một cách tỷ lệ với liều dùng. AUC sau khi dùng liều đơn 2000 mg metformin dạng phóng thích kéo dài tương tự như quan sát được khi dùng liều 1000 mg, hai lần một ngày đối với dạng phóng thích tức thì.

Sự biến thiên C_{max} và AUC của từng cá thể đối với metformin dạng phóng thích kéo dài thì tương đương như quan sát được đối với metformin dạng phóng thích tức thì.

Khi uống viên phóng thích kéo dài lúc đói, AUC giảm khoảng 30% (cả C_{max} và T_{max} đều không bị ảnh hưởng).

Sự hấp thu metformin từ dạng bào chế phóng thích kéo dài không bị thay đổi bởi thức ăn. Không có sự tích lũy nào quan sát được sau khi dùng liều lặp lại lên đến 2000 mg metformin dạng phóng thích kéo dài.

Phân bố

Liên kết với protein huyết tương không đáng kể. Metformin phân chia vào 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 nhân bản thứ cấp. Thể tích phân bố trung bình từ 63-276 L.

Chuyển hóa

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

Thải trừ

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

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

Độc tính của nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

Các dữ liệu hiện thời trên các đối tượng suy thận trung bình là hiếm và không có ước lượng chắc chắn về nồng độ metformin trong cơ thể trong phân nhóm này so với các đối tượng có chức năng thận bình thường. Do đó, phải điều chỉnh liều phù hợp trên cơ sở cân nhắc hiệu quả lâm sàng/mức độ dung nạp (xem mục Liều lượng và cách dùng).

BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN

Tiêu chuẩn USP 63

SẢN XUẤT TẠI:

Merck Santé s.a.s.
2 rue du Pressat Vert, 45400 Semoy, Pháp.

NGÀY CẬP NHẬT NỘI DUNG TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC: theo MDS 5.0 ngày 04/03/2014 và CCDS 7.0 ngày 02/05/2016.

