

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

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC: Mỗi viên nén bao phim chứa:
Thành phần dược chất: Metformin hydrochlorid 1000 mg
Thành phần tá dược: Povidon K30, Magnesi stearat, Colloidal silicon dioxide A200, Hydroxypropyl methylcellulose 15CP, Hydroxypropyl methylcellulose 6CP, Polyethylen glycol 6000.

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim.
Mô tả đặc điểm bên ngoài của thuốc: Viên nén bao phim, hình chữ nhật vuông, màu trắng, hai mặt lõm, một mặt viên khắc chữ "DMC" và một mặt viên khắc vạch, cạnh và thành viên lạnh lặn, nhân thuốc bên trong màu trắng.

CHỈ ĐỊNH:
 - Điều trị bệnh đái tháo đường typ 2: Đơn trị liệu kết hợp với chế độ ăn và luyện tập, khi tăng đường huyết không thể kiểm soát được bằng chế độ ăn đơn thuần. Metformin là thuốc ưu tiên lựa chọn cho những bệnh nhân cao tuổi.
 - Có thể dùng metformin đồng thời với một hoặc nhiều thuốc chống đái tháo đường đường uống khác hoặc insulin khi chế độ ăn và khi dùng metformin đơn trị liệu không kiểm soát được huyết đường thỏa đáng.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG:
Liều dùng:
Luôn dùng thuốc đúng liều lượng trong đơn thuốc.

Liều khuyến cáo:
 Liều khởi đầu đối với bệnh nhân đang không sử dụng metformin là 500 mg, 1 lần/ngày, dùng đường uống. Nếu bệnh nhân không gặp phản ứng có hại đường tiêu hóa và cần phải tăng liều thì có thể dùng thêm 500 mg sau mỗi khoảng thời gian điều trị từ 1 đến 2 tuần. Liều dùng của metformin cần được cân nhắc điều chỉnh trên từng bệnh nhân cụ thể dựa trên hiệu quả và độ dung nạp của bệnh nhân và không vượt quá liều tối đa được khuyến cáo là 2000 mg/ngày. Glucofine 1000 mg được dùng trong trường hợp cần dùng liều cao metformin (1000 - 2000 mg /ngày), sau khi đã dùng liều khởi đầu 500 mg hoặc 850 mg, 2 - 3 lần/ngày.

- Người lớn có chức năng thận bình thường (GFR ≥ 90 mL/phút/1,73 m²)
Đơn trị liệu hoặc phối hợp với các thuốc chống đái tháo đường đường uống khác
 + Dùng viên Glucofine 1000 mg: 1 viên/lần. Tối đa 2 viên/ngày, chia làm 2 lần.
 + Khi chuyển từ thuốc chống đái tháo đường đường uống khác sang dùng metformin, trước tiên cần ngừng dùng thuốc chống đái tháo đường đã dùng trước đó, sau đó bắt đầu dùng liều khởi đầu 500 mg hoặc 850 mg metformin 2 - 3 lần/ngày (dùng viên Glucofine 500 mg hoặc viên Glucofine 850 mg).
Phối hợp với insulin
 Có thể phối hợp metformin với insulin để đạt hiệu quả kiểm soát đường huyết tốt hơn. Nên khởi đầu metformin với liều 500 mg hoặc 850 mg, 2 - 3 lần/ngày, trong khi liều của insulin được điều chỉnh dựa trên kết quả kiểm tra đường huyết.

- Người cao tuổi
 Do có khả năng suy giảm chức năng thận ở người cao tuổi, liều metformin nên được điều chỉnh dựa vào chức năng thận. Cần đánh giá thường xuyên chức năng thận (xem mục *Thận trọng khi dùng thuốc*).

- Trẻ em
Đơn trị liệu hoặc phối hợp với insulin
 Glucofine 1000 mg có thể được dùng ở trẻ vị thành niên và trẻ em từ 10 tuổi trở lên. Liều khởi đầu thông thường là 500 mg hoặc 850 mg metformin, 1 lần/ngày, dùng trong hoặc sau bữa ăn.
 Sau 10 - 15 ngày, nên điều chỉnh liều dựa vào nồng độ glucose huyết. Tăng liều từ từ để cải thiện sự dung nạp thuốc ở đường tiêu hóa. Liều tối đa của metformin là 2000 mg/ngày, chia làm 2 - 3 lần.

- Suy thận
 Cần đánh giá mức độ lọc cầu thận (GFR) trước khi khởi đầu điều trị bằng thuốc metformin và đánh giá ít nhất mỗi năm một lần sau đó. Ở những bệnh nhân suy thận có khả năng tiến triển và bệnh nhân cao tuổi, nên đánh giá chức năng thận thường xuyên hơn, ví dụ mỗi 3 - 6 tháng một lần.

GFR (mL/phút/1,73 m ²)	Tổng liều tối đa hàng ngày (chia làm 2 - 3 lần/ngày)	Các yếu tố nguy cơ khác
60 - 89	2000 mg	Xem xét giảm liều tùy thuộc vào sự suy giảm chức năng thận.
45 - 59	2000 mg	Cần xem xét lại các yếu tố có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic (xem phần <i>Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc</i>) trước khi cân nhắc sử dụng metformin. Liều khởi đầu không được vượt quá một nửa liều tối đa.
30 - 44	1000 mg	
< 30	-	Chống chỉ định dùng metformin.

- 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 tiến sự 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*).
Cách dùng: Dùng uống, uống trong hoặc sau bữa ăn.
 Trường hợp quên uống một liều dùng: Hãy uống ngay khi nhớ ra. Nếu thời gian gần với lần dùng thuốc tiếp theo, bỏ qua liều đã quên và hãy dùng liều tiếp theo vào thời gian thường lệ. Không dùng liều gấp đôi để bù vào liều đã quên.
 Trường hợp uống quá nhiều viên thuốc: Hãy gặp ngay bác sĩ hoặc tới khoa Hồi sức - Cấp cứu của bệnh viện gần nhất.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:
 - Bệnh nhân đã có triệu chứng suy thận hoặc bất cứ thành phần nào khác của thuốc.
 - Bệnh nhân có trạng thái dị hóa cấp tính, nhiễm khuẩn nặng (phải được điều trị đái tháo đường bằng insulin).
 - 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 cấp tính hoặc mạn tính có thể dẫn tới giảm oxy ở mô như: Suy tim hoặc suy hô hấp, mới mắc nhồi máu cơ tim, sốc.
 - Các bệnh lý cấp tính có khả năng ảnh hưởng có hại đến chức năng thận như mất nước, sốc nhiễm khuẩn, tiêm qua đường động mạch các chất cản quang có iod (chỉ dùng lại metformin khi chức năng thận trở về bình thường).
 - Suy gan, nhiễm độc rượu cấp tính, nghiện rượu.
 - Gây mê: Ngừng metformin vào buổi sáng trước khi mổ và dùng lại khi chức năng thận trở về bình thường.
 - Phụ nữ mang thai: Phải điều trị bằng insulin, không dùng metformin.
 - Phụ nữ cho con bú.

-Đái tháo đường typ 1, tiền hôn mê đái tháo đường.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

- **Nhiễm toan lactic:**
 - + Quá trình giải sắt hầu như đã ghi nhận những can nhiễu toan lactic liên quan đến metformin, bao gồm cả trường hợp tử vong, giảm thân nhiệt, tụt huyết áp, loạn nhịp chậm kéo dài. Khởi phát của tình trạng nhiễm toan lactic liên quan đến metformin thường không dễ phát hiện, kèm theo các triệu chứng không điển hình như khó chịu, đau cơ, suy hô hấp, 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), không trung anion (không có bằng chứng của keto niệu hoặc keto máu), tăng tỷ lệ lactat/pyruvat và nồng độ metformin huyết tương nói chung tăng > 5 µg/mL.
 - + Yếu tố nguy cơ của nhiễm toan lactic liên quan đến metformin bao gồm suy thận, sử dụng đồng thời với một số thuốc nhất định (ví dụ các chất ức chế carbonic anhydrase như topiramát), từ 65 tuổi trở lên, có thực hiện chiếu chụp sử dụng thuốc cản quang, phẫu thuật và thực hiện các thủ thuật khác, tình trạng giảm oxy hít vào (ví dụ suy tim sung huyết cấp), uống nhiều rượu và suy gan.
 - + Các biện pháp giảm thiểu nguy cơ và xử trí nhiễm toan lactic liên quan đến metformin ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao được trình bày chi tiết trong hướng dẫn sử dụng thuốc (mục *Liều dùng, Cách dùng, Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Tương tác thuốc, Tác dụng không mong muốn*).
 - + 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 có thể thẩm tách được với độ thanh thải là 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 nếu những triệu chứng này xảy ra, cần ngừng thuốc và báo cáo những triệu chứng này cho bác sĩ.
 - + Đối với mỗi viên, cần 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 can nhiễu toan lactic liên quan đến metformin trong quá trình giám sát thuốc hiệu quả xảy ra chủ yếu trên những bệnh nhân bị suy thận nặng. Nguy cơ tích lũy metformin và nhiễm toan lactic liên quan đến metformin tăng lên theo mức độ nghiêm trọng của suy thận bởi metformin được thải trừ chủ yếu qua thận. Khuyến cáo lâm sàng dựa trên chức năng thận của bệnh nhân (xem mục *Liều dùng, cách dùng*) bao gồm:
 - 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 suy giảm chức năng thận dân từ 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 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 sự 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 tiến sự suy gan, nghiện rượu, suy tim hoặc những bệnh nhân sẽ sử dụng thuốc cản quang chứa iod theo đường động mạch. Đánh giá lại eGFR 48 giờ sau khi chiếu chụp và sử dụng lại metformin nếu chức năng thận ổn định.

Phẫu thuật hoặc các thủ thuật khác: Sự lưu giữ thuốc ứ đọng 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 can nhiễu toan lactic liên quan đến metformin xảy ra trong bệnh nhân 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 nên huyết trước thán. Khi có những biến cố này xảy ra, ngừng metformin.

Uống rượu: Rượu có khả năng ảnh hưởng đến tác động của metformin lên chuyển hóa lactat và từ đó có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến metformin. Cảnh báo bệnh nhân không uống rượu khi sử dụng metformin.

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

- Nồng độ vitamin B₁₂:
 Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng dùng metformin trong 29 tuần, có khoảng 7% bệnh nhân có nồng độ vitamin B₁₂, bình thường ban đầu đã giảm dưới mức bình thường nhưng không có biểu hiện lâm sàng. Tình trạng giảm vitamin B₁₂ có thể do cản trở hấp thu vitamin B₁₂, từ phức hợp yếu tố nội tại - B₁₂, tuy nhiên rất hiếm kết hợp với tình trạng thiếu máu, tình trạng này sẽ hồi phục nhanh khi ngừng dùng Glucofine 1000 mg hoặc dùng chế phẩm bổ sung vitamin B₁₂. Nên đánh giá các thông số huyết học một năm ở bệnh nhân dùng Glucofine 1000 mg và bắt kỳ sự bất thường rõ rệt nào cũng nên được xem xét và xử trí thích hợp.
 Các cá thể (người thu nạp hoặc hấp thu không đủ vitamin B₁₂ hoặc calci) có khuyến khích hướng xử lý như tăng nồng độ vitamin B₁₂, dưới mức bình thường. Ở những bệnh nhân này, việc đo nồng độ vitamin B₁₂ huyết thanh mỗi năm 2 - 3 lần có thể hữu ích.

- Hạ đường huyết:
 Hạ đường huyết không xảy ra ở bệnh nhân dùng metformin đơn độc trong các trường hợp sử dụng thuốc như thường lệ, nhưng có thể xảy ra nếu chế độ ăn uống không đủ calo, khi việc bổ sung calo không bù đắp được tình trạng hoạt động quá mức hoặc không đủ dùng đồng thời các thuốc giảm glucose huyết khác (như các sulfonylure và insulin) hoặc dùng rượu. Bệnh nhân cao tuổi, yếu sức hoặc suy dinh dưỡng và người nghiện rượu thường tăng hoặc tuyến yên hoạt động yếu nên đặc biệt nhạy cảm với tác động hạ đường huyết. Có thể khó nhận biết tình trạng hạ đường huyết ở người cao tuổi và ở người đang dùng thuốc chẹn thụ thể β-adrenergic.

- Tác động trên mạch máu lớn:
 Chưa có nghiên cứu lâm sàng nào đưa ra bằng chứng kết luận về giảm nguy cơ trên mạch máu lớn với metformin hoặc với bất kỳ thuốc chống đái tháo đường nào khác.

Thông tin dành cho bệnh nhân:
 - Bệnh nhân cần được thông báo về những nguy cơ và lợi ích của Glucofine 1000 mg và các liều phác đồ trị thay thế. Họ cũng nên được thông báo về tầm quan trọng của việc tuân thủ các hướng dẫn về chế độ ăn uống, tập thể dục thường xuyên và thường xuyên kiểm tra glucose huyết, hemoglobin glycosylat, chức năng thận và các thông số huyết học.
 - Cần giải thích cho bệnh nhân về nguy cơ nhiễm toan lactic, triệu chứng và các điều kiện dẫn đến sự tiến triển của nó, như đã nêu trong phần *Thận trọng ở trên*. Bệnh nhân nên được khuyến khích ngừng Glucofine 1000 mg ngay lập tức và thông báo ngay cho bác sĩ của họ nếu xảy ra tăng đường khi không rõ nguyên nhân, đau cơ, mệt mỏi, buồn ngủ bất thường hoặc các triệu chứng không đặc hiệu khác. Một khi bệnh nhân đã ổn định với bất kỳ liều lượng nào của Glucofine 1000 mg, thì các triệu chứng đường tiêu hóa thường gặp khi bắt đầu điều trị với metformin có khả năng không liên quan đến thuốc. Sự xuất hiện sau đó của các triệu chứng đường tiêu hóa có thể là do nhiễm toan lactic hoặc các bệnh nghiêm trọng khác.
 - Bệnh nhân nên được tư vấn không nên uống nhiều rượu trong thời gian ngắn hoặc kéo dài trong khi dùng Glucofine 1000 mg.

Dùng Glucofine 1000 mg đơn độc thường không gây hạ đường huyết, mặc dù nó có thể xảy ra khi dùng kết hợp Glucofine 1000 mg với sulfonylurea đường uống và insulin. Khi bắt đầu điều trị kết hợp, cần giải thích cho bệnh nhân và gia đình của họ về những nguy cơ gây hạ đường huyết, triệu chứng của nó, cách điều trị và các điều kiện dẫn đến hạ đường huyết.

Các xét nghiệm:

- Các đáp ứng với tất cả các liệu pháp điều trị đái tháo đường cần được theo dõi bằng cách đo định kỳ nồng độ glucose huyết lúc đói và nồng độ hemoglobin glycosylat, với mục tiêu làm giảm các nồng độ này tới mức bình thường. Trong quá trình điều chỉnh liều ban đầu, nồng độ glucose huyết lúc đói có thể được sử dụng để xác định đáp ứng của liệu pháp. Sau đó, cần theo dõi nồng độ của cả glucose và hemoglobin glycosylat. Do nồng độ hemoglobin glycosylat có thể đặc biệt hữu ích để đánh giá sự kiểm soát lâu dài.
- Cần phải theo dõi ban đầu và định kỳ ít nhất mỗi năm cho các thông số huyết học (ví dụ hemoglobin/hematocrit và các chỉ số hồng cầu) và chức năng thận (creatinin huyết thanh). Mặc dù thiếu máu hồng cầu không liên thấy khi điều trị bằng metformin, nhưng nếu nghi ngờ, cần loại trừ khả năng thiếu vitamin B₁₂.
- Hướng dẫn bệnh nhân thông báo cho bác sỹ về việc đang dùng Glucofine 1000 mg trước khi phẫu thuật hoặc chụp X-quang, bởi vì việc ngừng dùng tạm thời Glucofine 1000 mg có thể được yêu cầu cho đến khi chức năng thận đã được xác nhận bình thường.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

- Thời kỳ mang thai:

Tác dụng gây quái thai: Nhóm B.

Thông tin gần đây cho thấy rằng nồng độ glucose huyết bất thường trong thai kỳ có liên quan nhiều đến tỷ lệ mắc các dị tật bẩm sinh. Hầu hết các chuyên gia khuyến cáo nên sử dụng insulin trong thai kỳ để duy trì nồng độ glucose huyết càng gần với mức bình thường càng tốt. Bởi vì các nghiên cứu về sinh sản ở động vật không phải lúc nào cũng dự đoán được đáp ứng ở người, do đó không nên dùng Glucofine 1000 mg trong thời kỳ mang thai trừ khi thật cần thiết.

- Thời kỳ cho con bú:

Các nghiên cứu ở chuột cống cho con bú cho thấy metformin được bài tiết vào sữa và đạt mức nồng độ tương đương với nồng độ trong huyết tương. Các nghiên cứu tương tự chưa được tiến hành ở những phụ nữ đang cho con bú. Bởi vì có khả năng xảy ra tình trạng hạ đường huyết ở trẻ sơ sinh, quyết định ngừng cho con bú hay ngừng dùng thuốc cần được xem xét dựa vào tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ. Nếu ngừng dùng Glucofine 1000 mg và nếu chế độ ăn kiêng đơn thuần không đáp ứng đầy đủ việc kiểm soát glucose huyết, nên xem xét việc dùng insulin.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Metformin đơn trị liệu không gây hạ đường huyết và do đó không gây ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Tuy nhiên, bệnh nhân cần được cảnh báo nguy cơ xảy ra hạ đường huyết khi metformin được sử dụng phối hợp với các thuốc trị đái tháo đường khác (như sulfonylure, insulin, meglitinid).

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

Tương tác của thuốc:

- Glyburid:

Trong một nghiên cứu tương tác thuốc với liều đơn ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2, dùng metformin kết hợp glyburid không gây bất kỳ thay đổi về được động học hoặc dược lực của metformin. AUC và C_{max} của glyburid được ghi nhận giảm, tuy nhiên biến thiên rất lớn. Vì bản chất dùng chế độ đơn liều của nghiên cứu này và nồng độ glyburid trong máu không tương quan với các tác dụng dược lực học, nên ý nghĩa lâm sàng của tương tác này không chắc chắn.

- Furosemid:

Một nghiên cứu tương tác thuốc metformin – furosemid, dùng đơn liều ở đối tượng khỏe mạnh đã chứng minh các thông số dược động học của cả hai thuốc đều bị ảnh hưởng khi dùng chung. Furosemid làm tăng nồng độ metformin trong huyết tương, tăng C_{max} đến 22 % và AUC đến 15 % mà không thay đổi đáng kể sự thanh thải metformin ở thận. Khi dùng chung với metformin, C_{max} và AUC của furosemid lần lượt giảm đến 31 % và 12 % so với dùng đơn độc và thời gian bán thải giảm đến 32 % mà không có bất kỳ thay đổi đáng kể hệ số thanh thải furosemid ở thận. Chưa có thông tin về tương tác thuốc giữa metformin và furosemid khi dùng chung lâu dài.

- Nifedipin:

Một nghiên cứu tương tác thuốc metformin – nifedipin, dùng đơn liều ở người tình nguyện khỏe mạnh đã chứng minh việc dùng đồng thời với nifedipin đã làm tăng C_{max} của metformin trong huyết tương lên 20 % và AUC lên 9 % và tăng lượng thuốc thải trừ trong nước tiểu. T_{max} và thời gian bán thải không bị ảnh hưởng. Nifedipin dường như làm tăng hấp thu metformin. Metformin có tác dụng không đáng kể lên nifedipin.

- Thuốc làm giảm sự thanh thải metformin:

Sử dụng đồng thời với các thuốc có ảnh hưởng đến những hệ thống vận chuyển thông thường ở ống thận có liên quan đến thải trừ metformin ở thận (ví dụ chất vận chuyển cation hữu cơ 2 [OCT2]/chất ức chế [MATE] như ranolazin, vandetanib, dolutegravir và cimetidin) có thể làm tăng hấp thu toàn thân với metformin và có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic. Cần xem xét các lợi ích và rủi ro của việc sử dụng đồng thời. Tương tác như vậy giữa metformin và cimetidin đang uống đã được ghi nhận ở người tình nguyện khỏe mạnh trong các nghiên cứu về tương tác thuốc metformin – cimetidin khi dùng chế độ đơn liều lần đầu, tăng 60 % nồng độ đỉnh của metformin trong huyết tương và nồng độ trong máu toàn phần, tăng 40 % AUC của metformin trong huyết tương và AUC của metformin trong máu toàn phần. Trong nghiên cứu với chế độ đơn liều, thời gian bán thải của thuốc không thay đổi. Metformin không gây ảnh hưởng lên được động học của cimetidin.

Trong các nghiên cứu tương tác đơn liều của metformin và propranolol, metformin và ibuprofen ở người tình nguyện khỏe mạnh, được động học của các thuốc này không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời.

Metformin gắn kết với protein huyết tương và vì vậy gắn như tương tác không đáng kể với các thuốc gắn kết cao với protein như salicylat, sulfonamid, cloramphenicol và probenecid khi so sánh với sulfonylure là thuốc gắn kết đáng kể với protein huyết tương.

- Khóc:

Một số thuốc có khuyh hướng gây tăng đường huyết và có thể gây mất kiểm soát đường huyết. Các thuốc này bao gồm thuốc lợi tiểu thiazid và các thuốc lợi tiểu khác, corticosteroid, phenothiazin, các sản phẩm hormon tuyến giáp, estrogen, viên uống ngừa thai, phenytoin, acid nicotinic, các thuốc chống giao cảm, thuốc chẹn kênh calci và isoniazid. Khi dùng các thuốc này cùng với Glucofine 1000 mg, phải theo dõi bệnh nhân chặt chẽ để duy trì kiểm soát đường huyết phù hợp. Khi các thuốc này được ngừng dùng ở những bệnh nhân đang dùng Glucofine 1000 mg, bệnh nhân cũng cần được theo dõi chặt chẽ tình trạng hạ đường huyết.

- Các thuốc ức chế carbonic anhydrase:

Topiramate hoặc các thuốc ức chế carbonic anhydrase khác (ví dụ zonisamid, acetazolamid hoặc diclorphenamid) thường làm giảm bicarbonat huyết thanh và gây ra nhiễm toan chuyển hóa không tăng khoảng trống anion và nhiễm toan chuyển hóa tăng clor máu. Việc sử dụng đồng thời các thuốc này với Glucofine 1000 mg có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic. Nên theo dõi thường xuyên hơn những bệnh nhân này.

- Rượu:

Rượu đã được biết có khả năng làm tăng tác động của metformin lên sự chuyển hóa lactat. Do đó, nên cảnh báo bệnh nhân không nên uống nhiều rượu trong thời gian ngắn hoặc kéo dài trong khi dùng Glucofine 1000 mg.

- Khả năng gây ung thư, đột biến, giảm khả năng sinh sản:

Không có bằng chứng cho thấy metformin có khả năng gây ung thư ở chuột nhắt đực và cái. Tương tự, cũng không nhận thấy metformin có khả năng gây khối u ở chuột cống đực. Tuy nhiên nghiên cứu cho thấy metformin làm tăng polyp tử cung có mô đệm lành tính ở chuột cống cái với liều 900 mg/kg/ngày.

Không có bằng chứng về khả năng đột biến của metformin trong các thử nghiệm *in vitro* sau đây: Thử nghiệm Ames (*S. typhimurium*), thử nghiệm đột biến gen (các tế bào u lympho ở chuột) hoặc thử nghiệm sai lệch nhiễm sắc thể (tế bào lympho ở người). Thử nghiệm *in vivo* vì nhân ở chuột cũng cho kết quả âm tính.

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

Tương kỵ của thuốc:

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất gồm: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng và mất cảm giác ngon miệng và tự hồi phục trong đa số các trường hợp. Để ngăn chặn các tác dụng không mong muốn này, khuyến cáo chia liều metformin thành 2 - 3 lần/ngày và tăng liều từ từ. Các tác dụng không mong muốn sau đây có thể xảy ra khi điều trị với metformin, với tần suất như sau: Rất thường gặp (ADR > 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10000 ≤ ADR < 1/1000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10000), không rõ (không thể được ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được thể hiện theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

Bảng tóm tắt các tác dụng không mong muốn:

Các cơ quan	Tần suất	Các phản ứng không mong muốn
Chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất hiếm gặp	Nhiễm toan lactic. Giảm hấp thu vitamin B ₁₂ , kèm theo giảm nồng độ vitamin B ₁₂ trong huyết tương đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân điều trị dài ngày với metformin. Khuyến cáo xem xét nguyên nhân này khi bệnh nhân bị thiếu máu hồng cầu khổng lồ.
Thần kinh	Thường gặp	Rối loạn vị giác.
Tiêu hóa	Rất thường gặp	Các rối loạn đường tiêu hóa như: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng và mất cảm giác ngon miệng. Các triệu chứng này xảy ra thường xuyên nhất trong suốt quá trình bắt đầu điều trị và tự hồi phục trong đa số các trường hợp. Để ngăn chặn các tác dụng không mong muốn này, khuyến cáo chia liều metformin thành 2 - 3 lần/ngày và tăng liều từ từ.
Gan-mật	Rất hiếm gặp	Các chỉ số chức năng gan bất thường hoặc viêm gan sẽ tự hồi phục khi ngừng dùng metformin.
Da	Rất hiếm gặp	Phản ứng da như ban đỏ, ngứa, mề đay.

Trẻ em:

Các dữ liệu đã được công bố cũng như dữ liệu nghiên cứu lâm sàng ở đối tượng trẻ em từ 10 đến 16 tuổi được điều trị trong 1 năm cũng cho thấy có các tác dụng không mong muốn tương tự như ở người lớn cả về tính chất và mức độ nghiêm trọng.

*** Hướng dẫn cách xử trí ADR:**

- Có thể tránh không ADR về tiêu hóa nếu uống metformin vào bữa ăn và tăng liều dần từng bước.
- Không xảy ra hạ glucose huyết trong điều trị đơn độc bằng metformin. Tuy nhiên đã thấy có tai biến hạ glucose huyết khi có kết hợp những yếu tố thuận lợi khác (như sulfonylure, rượu).
- Khi dùng dài ngày, có thể có nguy cơ giảm hấp thu vitamin B₁₂, nhưng ít quan trọng về lâm sàng và hầu như mới xảy ra thiếu máu hồng cầu khổng lồ. Điều trị những trường hợp này bằng vitamin B₁₂ có kết quả tốt.
- Nhiễm toan lactic hiếm khi xảy ra nhưng có thể gây tử vong với tỷ lệ cao.
- Cần lưu ý nồng độ điều trị đơn độc đái tháo đường đái tháo đường loại 2 là 5 mmol/L.
- Suy giảm chức năng thận hoặc gan là một chỉ định bắt buộc phải ngừng điều trị metformin.
- Khi bị nhồi máu cơ tim hoặc nhồi máu não, bắt buộc phải ngừng dùng metformin ngay.
- Không dùng hoặc hạn chế uống rượu do tăng nguy cơ nhiễm toan lactic.
- Nếu bệnh nhân nhịn đói kéo dài hoặc được điều trị với chế độ ăn có lượng calo rất thấp thì tốt nhất là ngừng dùng metformin.

QUẢ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Triệu chứng và biểu hiện khi sử dụng thuốc quá liều:

Ít có thông tin về độc tính cấp của metformin. Hạ đường huyết được thông báo ở khoảng 10 % số ca ngay sau khi uống những lượng vượt quá 50 g metformin; nhiễm toan lactic xảy ra ở khoảng 32 % số ca.

Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều:

Vi metformin được đào thải bằng thẩm tách (với độ thanh thải tới 170 mL/phút trong điều kiện thẩm tách máu tốt), vì vậy khuyến cáo thẩm tách máu ngay để giải quyết tình trạng nhiễm toan và đào thải thuốc ứ đọng; với cách chăm sóc này thường hết triệu chứng và hồi phục nhanh.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc chống đái tháo đường (uống), dẫn chất biguanid.

Mã ATC: A10BA02.

Metformin là một thuốc chống đái tháo đường nhóm biguanid có cơ chế tác dụng khác với các nhóm thuốc điều trị hạ đường huyết khác. Không giống các sulfonylure, metformin không kích thích giải phóng insulin từ các tế bào beta tuyến tụy. Thuốc không có tác dụng hạ đường huyết ở người không bị đái tháo đường. Ở bệnh nhân đái tháo đường, metformin làm giảm sự tăng đường huyết nhưng không gây tai biến hạ đường huyết (trừ trường hợp nhịn đói hoặc phối hợp thuốc hiệp đồng tác dụng). Vì vậy, biguanid (thứ duy như metformin) được coi là thuốc chống tăng đường huyết thích hợp cho những trường hợp như mắc bệnh.

Metformin làm giảm nồng độ glucose trong huyết tương khi đói và sau bữa ăn, ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 (không phụ thuộc insulin). Metformin có thể tác động thông qua ba cơ chế:

- Gan: Làm giảm sản xuất glucose bằng cách ức chế tái tạo glucose và phân giải glycogen.
 - Cơ: Làm tăng sự nhạy cảm với insulin bằng cách tạo thuận lợi cho sự thụ thụ và sử dụng glucose ở ngoại vi.
 - Ruột: Làm chậm sự hấp thu glucose.
- Metformin kích thích sự tổng hợp glycogen trong tế bào bằng cách tác dụng trên enzym glycogen synthetase. Metformin làm tăng khả năng vận chuyển của tất cả các chất vận chuyển glucose ở màng (GLUTs).

Ngoài tác dụng trên đường huyết, metformin còn có ảnh hưởng tới trên chuyển hóa lipid, phần nào làm giảm cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol và cả triglycerid. Trái với các sulfonylure, thể trọng của người được điều trị bằng metformin có xu hướng ổn định hoặc có thể hơi giảm.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Metformin hấp thu chậm và không hoàn toàn ở đường tiêu hóa, chủ yếu ở ruột non. Sinh khả dụng tuyệt đối của 500 mg metformin uống lúc đói xấp xỉ 50 - 60 %. Không có sự lệ thuộc liều khi tăng liều, do hấp thu giảm. Thức ăn làm giảm mức độ hấp thu và làm chậm sự hấp thu metformin. Metformin liên kết với protein huyết tương mức độ không đáng kể. Metformin phân bố nhanh chóng vào các mô và dịch cơ thể. Thuốc cũng phân bố vào trong hồng cầu. Metformin không bị chuyển hóa ở gan và không bài tiết qua mật. Bài tiết ở ống thận là đường thải trừ chủ yếu của metformin. Sau khi uống, khoảng 90 % lượng thuốc hấp thu được thải trừ qua nước tiểu trong vòng 24 giờ đầu ở dạng không biến đổi. Không phát hiện được một chất chuyển hóa nào ở người. Thời gian bán thải trong huyết tương là 1,5 - 4,5 giờ. Có thể có nguy cơ tích lũy thuốc trong hợp sự giảm chức năng thận. Độ thanh thải metformin qua thận giảm ở bệnh nhân suy thận và người cao tuổi.

QUY CÁCH ĐÓNG GIÓ:

- Hộp 3 vỉ x 10 viên, hộp 10 vỉ x 10 viên.
- Chai 100 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:


Bảo quản ở: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30 °C, tránh ánh sáng.
Bảo quản trong bao bì gốc của thuốc.

HẠN DÙNG:

36 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng đã ghi trên nhãn.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS.

CƠ SỞ SẢN XUẤT:

 **CÔNG TY CỔ PHẦN XUẤT NHẬP KHẨU Y TẾ DOMESCO**
Địa chỉ: Số 66, Quốc lộ 30, Phường Mỹ Phú, Thành phố Cao Lãnh, Tỉnh Đồng Tháp
Điện thoại: 1800.969.660