



十全藥品

本藥須由醫師處方使用
衛署藥製字第055298號
G-11113號

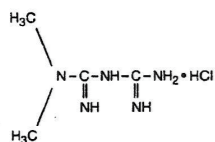
扣糖緩釋錠500毫克

Kotang X.R. Tablets 500 mg

〔成份〕 Each Tablet contains : Metformin HCL 500 mg

〔藥品描述〕 依文獻記載

本藥為口服降血糖藥，主要用於治療非胰島素依賴型(第二型)糖尿病。所含主成份Metformin HCL (N,N-dimethylimidodicarbonyl dihydrochloride) 屬於雙胍類(Biquanides)降血糖藥物，其化學結構式如下：



Metformin HCL為白色至灰白色粉末，其分子式為 $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ，分子量為165.63。Metformin HCL易溶於水，但不溶於丙酮、乙醚及三氯甲烷。Metformin的pKa為12.4。1% Metformin HCL水溶液之pH值約為6.68。

本藥屬於基質型(Matrix type)緩釋錠。本藥口服後，腸胃道內的液體會逐步滲透入高分子基質系統內，使錠片外層形成水凝膠達到藥物的緩釋效果。此一緩釋作用並不會受到胃腸道酸鹼值的影響。

〔臨床藥物學〕 依文獻記載

作用機轉: 依文獻記載

Metformin HCL為一降血糖藥物可增進第二型糖尿病對葡萄糖的耐受性，降低基礎和餐後的血糖數值。Metformin HCL的藥理作用機轉為降低肝臟葡萄糖的生成，減少小腸對葡萄糖的吸收並藉由提高末梢組織對葡萄糖的攝取與利用，增進胰島素的靈敏度。Metformin HCL不會造成第二型糖尿病或正常人(除特殊狀況外，請參閱“注意事項”)低血糖症或高胰島素血症。使用Metformin HCL治療期間，胰島素的分泌並不會受到影響。

藥物動力學: 依文獻記載

吸收分佈與生體可用率:

健康成年受試者口服Metformin HCL持續性釋放錠於穩定狀態下，Metformin HCL在全血藥物動力學AUC為 $5.83 \pm 1.08 \text{ ug} \cdot \text{hr/mL}$ ， C_{max} 為 $0.466 \pm 0.106 \text{ ug/mL}$ ， C_{min} 為 $0.109 \pm 0.022 \text{ ug/mL}$ ， C_{ave} 為 $0.243 \pm 0.045 \text{ ug/mL}$ ， T_{max} 為 $5.13 \pm 0.72 \text{ hr}$ ， $T_{1/2}$ 為 $25.2 \pm 3.7 \text{ hr}$ ，MRT為 $9.48 \pm 0.41 \text{ hr}$

分佈: Metformin HCL幾乎不會與血漿蛋白結合。

代謝與排除:

Metformin HCL主要是以原型藥物經由尿液排除，不會經由肝臟代

謝或膽汁分泌。其腎廓清率約為肌酸酐的3.5倍，顯示Metformin HCL的排除主要是藉由腎小管所分泌。Metformin HCL於穩定狀態下，其血中全血半衰期則為25.2小時，顯示本品會分佈到紅血球中，在一般臨床治療劑量下，並不會造成蓄積。

腎功能不全患者: 腎功能不全病患Metformin HCL的血漿及血液半衰期均會延長。

肝疾病患者: 目前無此方面之研究。

老年患者:

從有限的藥動學研究顯示，在健康老年人身上Metformin HCL的排除率降低，半衰期延長以及 C_{max} 提高。這些變化是因為老年人腎功能改變所致。80歲以上之老人如須以本品治療，須先測定其肌酸酐值以評估用藥的適當性。

孩童: 目前無此部份資料。

性別差異

投予Metformin HCL於正常人或第二型糖尿病患者，無論是在藥動學或是臨床降血糖效果均無性別之差異。

種族差異: Metformin HCL在不同種族的藥動學差異，並無研究。

〔適應症〕 第二型糖尿病。

(說明): 限用於17歲以上之第二型糖尿病。

〔使用禁忌〕 依文獻記載

Metformin HCL不應給予有下列情況患者使用：

1. 腎疾病或腎功能不全(如血清酸酐男性 $\geq 1.5 \text{ mg/dL}$ 、女性 $\geq 1.4 \text{ mg/dL}$ 或肌酸酐排除不正常)。

2. 肝臟疾病。

3. 鬱血性心衰竭需要藥物治療。

4. 對Metformin HCL過敏者。

5. 急性或慢性代謝酸中毒，包括糖尿性酮酸中毒；糖尿性酮酸中毒須以胰島素治療。

6. 在接受顯影劑注射的放射性診斷之前，需暫時停藥。

7. 手術前需停藥。

8. 腎功能不全患者，男性血中肌酸酐(Creatinine, Scr)濃度 $\geq 1.5 \text{ mg/dL}$ 、女性Scr $\geq 1.4 \text{ mg/dL}$ 之病患不可服用Metformin成分藥品。

〔警語〕 依文獻記載

乳酸中毒

使用Metformin HCL時極少會引起乳酸中毒，若發生可能會非常嚴重，約有50%的致死率。乳酸中毒亦可能會因為其他病理狀態所引發如糖尿病、組織血液灌流不足或低血氮症等。通常Metformin HCL所引發的乳酸中毒，血漿中Metformin HCL的量一般都 $> 5 \mu\text{g/mL}$ 。

Metformin有導致代謝性酸中毒(例如：乳酸中毒)之風險，醫療人員宜提醒病患該不良反應，倘若出現代謝性酸中毒之不良反應，應立即停藥並回診開立處方之醫師。

〔注意事項〕 依文獻記載

一般注意事項:

1. 腎功能監視: Metformin HCL主要由腎臟排泄，腎功能不全之病患可能會造成Metformin積蓄和乳酸中毒。因此不宜服用Metformin

HCL。老年人(尤其是80歲以上病人)應定期監視腎功能，而且不宜使用最大劑量。

2. 與其他會影響腎功能或Metformin HCL排除之藥物併服時，如由腎小管分泌的陽離子性藥物，需特別小心。

3. 如患者即將接受或正進行碘化物顯影劑的放射性診斷，如靜脈尿路攝影、血管放射線攝影或電腦斷層掃描，則須暫時停用Metformin HCL。為當確定腎功能已正常時才能恢復Metformin HCL使用。

4. 低氧狀態: 因不明原因引起的心血性休克、急性充血性心衰竭、急性心肌梗塞及其他因低血氧而引起的情況皆與乳酸中毒有相關性，並且也可能會引起非腎病性氮血症。因此當上述症狀發生時，病人應立刻停藥。

5. 外科手術時: 如患者接受外科手術時應暫時停用Metformin HCL，直到患者恢復進食，且腎功能確定正常。

6. 酒精攝取: 酒精會加強Metformin HCL乳酸代謝的影響，因此服用Metformin HCL之病患，不可攝取過量酒精。

7. 肝功能不良: 有些類型的乳酸中毒與肝功能損傷有關，故Metformin HCL應避免使用於肝功能不良或有肝臟疾病之病患。

8. Vitamin B₁₂: Metformin HCL可能會減少血清中B₁₂量，但極少發生貧血，因此服用Metformin HCL時應測量血液學參數，如不正常時需特別注意。

9. 在使用Metformin HCL治療第二型糖尿病時，如病人之檢驗不正常或有臨床症狀出現，必須評估其酮酸中毒或乳酸中毒之可能性；如確定為酸中毒需立即停藥。

10. 低血糖症: 一般狀況下服用Metformin HCL並不會產生低血糖症，除非攝食不足、併用其他降血糖藥或酒精。

11. 老年人、體力衰弱者、營養不良者及那些因腎上腺、腦下腺分泌不足或酒精中毒的人特別容易發生低血糖症。

12. 血糖控制失敗時: 如因外傷、發燒、昏迷、感染或手術等狀況，使本來控制良好的血糖值失去控制時，應暫時停止使用Metformin HCL並改用胰島素。

13. 口服降血糖藥的效果會因為長期使用而下降，這種現象稱為二次失敗，可因疾病本身進展或藥物反應下降，用來和因初始療法就無效的首次失敗作區分。若二次失敗發生於Metformin HCL單獨或併用療法時，則須考慮改變其他療法。

14. 靜脈注射顯影劑有導致急性腎功能下降之危險，因此醫師為病患注射顯影劑應先停用Metformin，且需確認病患術後之腎功能恢復正常，才能再開始使用該藥品。

15. 醫師為病患處方Metformin時，需定期監測其腎功能。

病患用藥資訊:

1. 病人須先了解糖尿病藥物的類型及服用本藥的益處與潛在風險，同時亦須配合飲食與運動、定期檢查血糖及糖化血紅素、腎功能和血液學參數。

2. 病人應根據警語及注意事項所提示的內容，了解乳酸中毒的症狀、風險及造成乳酸中毒的狀況。病人應知在下列症狀發生時需馬上停藥並告知他們的醫師：不明原因的換氣過度、肌痛、疲倦、不正常的嗜睡或其他非特定的症狀。Metformin HCL治療初

期，出現胃腸道症狀是常見的，但在Metformin治療穩定後才出現胃腸道症狀，可能是因為乳酸中毒或其他嚴重病症。

3.服用Metformin HCL時，必須減少喝酒。

4.如和其他Sulfonylurea或胰島素等降血糖藥共服，可能會產生低血糖必須注意。

5.服用本劑應整顆吞服，不可剝半或嚼碎。

實驗室試驗:

所有糖尿病療法都應定期監測飯前血糖和醣化血紅素以評估是否達到正常值。在投與初始劑量時，是用飯前血糖值來決定治療的反應。因此，服用Metformin HCL要監視飯前血糖和醣化血紅素以作為評估，醣化血紅素的測量對血糖長期控制的評估尤其有用。在開始治療及治療期間要定期測定血液學參數和腎功能。巨母紅血球貧血在本療法中相當罕見，但若懷疑此病時，應考慮是否Vitamin B₁₂缺乏。

藥物交互作用:

Glyburide:

在第二型糖尿病患者的單劑量交互作用研究中顯示Metformin HCL與Glyburide併用，並未導致Metformin HCL在藥動學上或藥效學上的任何改變。Glyburide的AUC與C_{max}則有減少。但此結果呈高度變化性，由於Glyburide的血中濃度與藥效學缺乏關聯性，使得這個交互作用的臨床意義不確定。

Furosemide:

在健康受試者的單劑量Metformin HCL與Furosemide藥物交互作用研究中顯示了這兩個藥動學參數皆受到併用的影響。Furosemide增加Metformin HCL在血漿與血中C_{max}及血中AUC，Metformin HCL的腎清除率則沒有任何重大的變化。當與Metformin HCL併用時，Furosemide的C_{max}與AUC比Furosemide單獨使用時減少，半衰期也減少，Furosemide的腎清除率則沒有任何重大的變化。

Nifedipine:

在健康志願者的單劑量Metformin HCL與Nifedipine藥物交互作用研究中顯示與Nifedipine併用，Metformin HCL血漿中的C_{max}及AUC會增加，同時其排泄到尿液中的量也增加，但T_{max}和藥物半衰期則沒有改變。Nifedipine似乎會促進Metformin HCL的吸收，但Metformin對Nifedipine則無影響。

陽離子性藥物:

理論上，由腎小管排除的陽離子性藥物（如Amiloride、Digoxin、Procainamide、Quinidine、Quinine、Triamterene、Trimethoprim、Vancomycin）有潛在的可能性會與Metformin HCL交互作用，因為他們競爭相同的腎小管運輸系統。在健康受試者之Metformin HCL與口服Cimetidine藥物交互作用的研究中，Metformin HCL的最高血漿濃度及血中濃度有明顯增加，Metformin HCL的血漿及血中AUC也有增加。在單劑量研究中並沒有排除半衰期的改變。Metformin HCL對Cimetidine的藥動學並沒有影響。雖然目前只有Cimetidine已被證實會與Metformin HCL有交互作用，但理論上其他陽離子性藥物與Metformin HCL也會產生藥物交互作用，因此仍須仔細監測病人及調整劑量。

其他:

有些藥物傾向引起高血糖，也許會導致血糖控制的失控。這些藥包括Thiazides、其他利尿劑、Corticosteroids、Phenothiazines、Thyroids、Estrogens、Phenytoin、Nicotinic acid、Sympathomimetics、Calcium channel blocker、Isoniazid及口服避孕藥等。當這些藥與Metformin HCL併用時，病人應被仔細觀察血糖控制是否正常。當這些藥與本品併用的病人停用這些藥時，病人應被仔細的觀察是否有低血糖的情形發生。

在健康受試者單劑量交互作用研究中，Metformin HCL與Propranolol或Ibuprofen不會互相影響。Metformin HCL與血漿蛋白的結合率幾乎可被忽略，因此，Metformin HCL較不可能與血漿蛋白高度結合藥物如Salicylates、Sulfonamides、Chloramphenicol及Probenecid等發生交互作用。

致癌性、突變性與生育影響:

長期動物實驗並沒有證據顯示Metformin HCL有致癌性、突變性或影響生育機能。

懷孕使用:

畸胎影響:懷孕分類等級B。

懷孕期間不正常的血糖濃度很可能造成胎兒的先天異常。大多數的專家們建議在孕婦身上使用胰島素以維持血糖濃度應盡可能接近正常值。由於人類的反應不見得都能由動物研究報告推知，因此除非必須，Metformin HCL不應使用在孕婦身上。

哺乳婦:

由老鼠試驗顯示，Metformin HCL會分泌至乳汁且濃度與血漿中相同，但人體並未作相似試驗，由於嬰兒有可能因此產生低血糖；因此要決定是否停止哺乳或停藥，當然也必須考慮藥品對母親的重要性，若Metformin停止使用，飲食控制不足以控制血糖時，則應考慮胰島素治療。

兒科使用:Metformin HCL在孩童身上的安全性和有效性尚未確立。

老年人使用:

尚未有足夠的臨床資訊確立老年人與年輕患者之間的差異。Metformin HCL由腎臟排出且腎功能不良患者對Metformin HCL不良反應較大，因此Metformin HCL只能使用於正常腎功能患者身上。因腎功能與年齡有關，因此患者的年齡愈大，使用Metformin HCL時愈應特別注意。使用劑量應依據定期而仔細的腎功能監測而小心選擇。

〔不良反應〕依文獻記載

依資料顯示，服用Metformin HCL較常發生的不良反應為腹瀉、噁心或嘔吐。

兒童病患:第二型糖尿病的兒童病患使用Metformin HCL的不良反應與成人相似。

〔過量服用〕依文獻記載

即使服用8.5g的Metformin HCL也不會有低血糖現象發生，但可能會造成乳酸中毒如果服用過量可用血液透析除去蓄積的Metformin HCL。

〔用法與用量〕依文獻記載

本藥須由醫師處方使用。

(1)Metformin之每日最高治療劑量為3 GM。

(2)80歲以上老年病人不建議開始使用Metformin治療。

(3)Metformin用於治療80歲以下之老年患者時，應特別謹慎。對於第二型糖尿病患服用本藥並無一定的劑量，服用本品必須考慮有效性和耐受性，且不超過建議的成人每天最高劑量2000 mg。一般每日服用一次，晚餐時服用，一般先從低劑量開始再慢慢增加，以減少胃腸副作用並能以最低藥量控制血糖。

開始使用和試驗劑量期間，必須檢查餐前血糖值，以建立其使用最低劑量，每三個月必須測量醣化血紅素，以Metformin HCL單獨治療或合併Sulfonylurea或胰島素的治療目標是飯前血糖和醣化血紅素達到或接近正常值。

Metformin HCL必須整顆吞服，請勿切碎或咀嚼。

建議使用劑量:

成人:

在每天1500 mg以下之劑量一般無法觀察到臨床顯著反應。然而建議採取較低的起始推薦用量並緩慢增加劑量以將腸胃道症狀減至最低。一般可先由每天一次500 mg晚餐時服用，如不能達到預期效果，一星期後增加500 mg，最多可每天投予一次2000 mg或每天二次，每次1000 mg。

小孩使用：本品不建議小孩使用。

使用其他降血糖藥物改以本品治療:

一般不需要有過渡期，但如以前服用Chlorpropamide，則起初2星期要注意，由於體內Chlorpropamide的延長滯留，會導致藥效重疊並可能發生低血糖症。

和其他口服Sulfonylurea共用:

如病人服用本品最大劑量4星期還不能達到預期結果，則可考慮逐漸加上口服Sulfonylurea維持本品最高劑量，在Metformin HCL與Sulfonylurea合併治療中，可藉由調整各自的劑量以達到維持血糖的目的，但仍以達到預期效果的最低劑量為原則，並注意低血糖狀況仍有可能發生甚至加劇。若病患使用Metformin HCL與Sulfonylurea一至三個月後治療效果仍不理想，則可考慮改用胰島素單獨或與Metformin HCL併用。

本品和胰島素併用:

依目前使用的胰島素劑量再加上本品的治療，首先必須先從500 mg劑量開始，如不能得到預期效果，每星期再增加500 mg，直到達到適當的血糖控制。本品的每日最大劑量為2000 mg。若接受此合併治療的患者餐前血糖降至120 mg/dL以下，建議將胰島素劑量減少10%至25%。其他則須視病患的血糖下降反應作個別調整。

〔包裝〕2-1000粒塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

〔貯存〕25°C以下。

十全實業股份有限公司

南投縣南投市南崗工業區仁和路27號

電話：049-2254221-3

傳真：(049)2254617

訂購專線：0800-491666

服務專線：049-2254615