

立糖清膜衣錠 1 / 500 毫克

Repass F.C. Tablets 1 / 500 mg

(Repaglinide 1 mg / Metformin HCl 500 mg)

【警語：乳酸中毒】

完整警語請見【警語及注意事項(5.1)】。

- 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。
- 敗血症、脫水、酒精攝取過量、肝功能不全、腎功能不全及急性心衰竭等症狀，將使乳酸中毒之發生風險增加。
- 症狀包括無力、肌痛、呼吸困難、嗜睡及不明的腹部窘迫感。實驗室數值異常，包括 pH 值低下、陰離子間隙(anion gap)增加及血液乳酸值升高。

【適應症與用途】

- 本品適用於配合飲食與運動，以改善下列第二型糖尿病患者的血糖控制：已在接受 repaglinide 和 metformin 合併治療者；或僅使用 repaglinide 或 metformin 但血糖控制不佳者。

【重要的使用限制】

不可給予第一型糖尿病或酮酸中毒的患者使用。(1)

【用法用量】

- 本品劑量需依病患個別狀況給予。(2)
- 起始劑量由 1 mg / 500 mg，一天 2 次開始，除非患者已併用過較高劑量的 repaglinide 與 metformin HCl。(2)
- 一天最高劑量不可高於 5 mg repaglinide / 2500 mg metformin HCl 或每餐最高劑量不可高於 2 mg repaglinide / 1000 mg metformin HCl。(2)
- 分次給藥，用餐前 15 分鐘內投予。
- 當某一餐跳過未吃時，該餐亦不用服藥。
- 腎功能受損的病患：腎絲球體過濾率(eGFR)小於 30 mL/min/1.73m²的病患禁用，腎絲球體過濾率(eGFR)介於 30-45 mL/min/1.73m²應減量使用。(2)
- Metformin 之每日最高治療劑量為 3 gm。
- 大於 80 歲之老年患者不建議開始使用 metformin 治療。
- Metformin 用於治療 80 歲以下之老年患者時，應特別謹慎。

【劑型及含量】

膜衣錠劑

1 mg repaglinide / 500 mg metformin HCl (3)

【賦形劑】

Copolydione, crospovidone, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, povidone.

膜衣：

Ferric oxide yellow, hypromellose, microcrystalline cellulose, stearic acid, titanium dioxide.

【禁忌】

- 腎絲球體過濾率(eGFR)小於 30 mL/min/1.73m²的病患禁用。(4, 5.2)
- 代謝性酸中毒，包括糖尿病酮酸中毒。(4, 5.1)
- 正接受 gemfibrozil 治療。(4, 5.7, 7.2, 11.2)
- 嚴重肝功能不全。(4, 5.4)

【警語及注意事項】

- 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。(5.1)
- Metformin HCl 禁用於腎絲球體過濾率(eGFR)小於 30 mL/min/1.73m²的病患。在開始投予本品前須先確認腎臟功能，且之後至少每年一次追蹤檢查，以確保腎臟功能是正常的。(4, 5.2)
- 正接受碘化造影劑放射線檢查的患者要暫時停用本品。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。醫師為病患處方 metformin 時，需定期監測其腎功能。(5.3)

- 肝功能不全與乳酸中毒之發生有關。嚴重肝功能不全患者禁用本品。(5.4)
- 酒精會加強 metformin 對乳酸代謝的作用，應警告患者避免攝取過量之酒精。(5.5)
- 本品不可與 NPH 胰島素併用。(5.6)
- Gemfibrozil 會大量增加 repaglinide 在體內之暴露量，故不建議 Gemfibrozil 及本品合併使用。(4, 5.7, 7.2, 11.2)
- Repaglinide 成分可能導致低血糖，病患若無 repaglinide 之使用經驗時，應以本品之最低使用劑量作為起始劑量。(5.8)
- Metformin 可能導致維他命 B₁₂ 的缺乏，故應每年監測血液參數。
- 在發生重大壓力或減少攝取液體及食物時(例如：感染、手術)，如果血糖控制情形惡化，可能需要停止服用本品，暫時改用胰島素。(5.10)
- 使用本品或其他口服之抗糖尿病藥物，是否能減少大血管疾病之發生率，目前尚無臨床試驗結果可確實證明。(5.15)
- 腎絲球體過濾率(eGFR)小於 30 mL/min/1.73m²的病患禁用。(4, 5.2)

【不良反應】

- 低血糖症和頭痛是最常見的副作用(≥10%)，以 repaglinide 與 metformin HCl 合併治療時，比單獨以 repaglinide 或 metformin HCl 治療，更常發生此副作用。(6.2)
- 腸胃道反應(例如：腹瀉、噁心及嘔吐)是以 metformin HCl 治療時最常見的副作用，尤其以較高劑量之 metformin HCl 治療時，更常發生。(6.1, 6.2)

【藥物交互作用】

- 陽離子藥物藉由腎小管分泌作用而被排除，可能干擾 metformin 的排除：請小心使用。(7.1)
- Repaglinide 部分由 CYP2C8 及 CYP3A4 代謝。患者需小心使用會抑制或誘導 CYP2C8 及 CYP3A4 藥物。

完整仿單資訊包括：

警語：乳酸中毒

- 適應症與用途
- 用法用量
- 劑型及劑量
- 禁忌症
- 警語及注意事項
 - 乳酸中毒
 - 腎功能的評估
 - 放射性研究使用靜脈注射碘造影劑
 - 肝功能損害
 - 攝取酒精
 - 與 NPH-胰島素併用
 - 藥物交互作用
 - 低血糖
 - 血中維生素 B₁₂ 值
 - 外科手術
 - 血糖控制不良
 - 併用藥物對腎功能的影響或 metformin 的分佈
 - 缺氧情況
 - 先前得以控制的第二型糖尿病患者的臨床狀況改變
 - 大血管病變的結果
- 不良反應
 - 最常觀察到的不良反應
 - 臨床試驗經驗
 - 上市後經驗
- 藥物相互作用
 - 陽離子藥物
 - CYP2C8 與 CYP3A4 的抑制劑/誘導劑
- 特殊族群使用
 - 懷孕
 - 哺乳婦女
 - 兒童使用
 - 老年人使用
- 藥物過量
- 概述
- 臨床藥理學
 - 作用機制
 - 藥物動力學
- 非臨床毒理學
 - 致癌性、致突變性、生殖損害
- 臨床試驗

- 13.1 以 metformin HCl 單方藥物治療後血糖控制不佳的患者
14. 儲存
15. 病患衛教資訊
15.1 醫師指示
15.2 檢驗測試

【警語：乳酸中毒】

完整警語請見[警語及注意事項(5.1)]。

乳酸中毒是一罕見但嚴重的併發症，其發生是由於 metformin 蓄積所致。合併有敗血症、脫水、酒精過量攝取、肝功能不全、腎功能不全及急性心衰竭的情況，發生乳酸中毒的風險會增加。

乳酸中毒通常都是在不知不覺的情況下發作，只伴有非專一性症狀，例如：身體不適、肌肉痛、呼吸窘迫、昏昏欲睡，和非專一性的腹痛。實驗室異常，包括 pH 值低下、陰離子間隙增加及血液乳酸值升高。

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。

1. 適應症與用途

適用於配合飲食與運動，以改善下列第二型糖尿病患者的血糖控制：已在接受 repaglinide 和 metformin 合併治療者；或僅使用 repaglinide 或 metformin 但血糖控制不佳者。

重要的使用限制：

本品不可用於治療第一型糖尿病或糖尿病酮酸中毒，因本品對這些病症是無效的。

2. 用法用量

建議劑量：

本品劑量需依病患的個別狀況、目前用藥、有效性及耐受性。本品一天可授予 2-3 次直到每日最高劑量 5 mg repaglinide / 2500 mg metformin HCl。每餐劑量不高於 2 mg repaglinide / 1000 mg metformin HCl。使用本複方治療的起始及維持劑量應依病患個別化給予及醫療人員的決定。應監控血糖值來測量對本品藥物的治療反應。

本品一般為用餐前 15 分鐘內服用，但服用時間可從用餐前立即服用至用餐前 30 分鐘內服用。當病患未用餐時，應被告知該餐同時也無需服用本品。

Metformin 之每日最高治療劑量為 3 gm。

大於 80 歲之老年患者不建議開始使用 metformin 治療。

Metformin 用於治療 80 歲以下之老年患者時，應特別謹慎。

單獨使用 metformin HCl 治療仍無法有效控制血糖的患者

對於單獨使用 metformin HCl 仍無法有效控制血糖的第二型糖尿病患者，如果被認為適合使用 repaglinide 及 metformin HCl 複方錠的治療，本品建議起始劑量為 1 mg repaglinide / 500 mg metformin HCl，一天 2 次隨餐授予，再逐步調升劑量(根據血糖反應)以降低 repaglinide 的低血糖風險。

單獨使用 repaglinide 治療仍無法有效控制血糖的患者

對於單獨使用 repaglinide 仍無法有效控制血糖的第二型糖尿病患者，如果被認為適合使用 repaglinide 及 metformin HCl 複方錠的治療，本品複方錠的 metformin HCl 成分建議起始劑量為 500 mg，一天 2 次隨餐授予，再逐步調升劑量(根據血糖反應)以降低 metformin HCl 相關的腸胃道副作用。

目前使用 repaglinide 及 metformin HCl 併服的患者

針對原本使用 repaglinide 單方併用 metformin HCl 單方之病患，轉換為使用本品複方時，本品起始劑量可與病患目前使用劑量相似(但不要超過)，如果需要的話，可以分數個階段逐漸調高劑量至每日最大劑量，以達到血糖控制之目標。

對於以前使用其他口服降血糖藥物治療，後來改用本品的病人，尚無試驗研究其安全性及有效性。於療程中進行任何改變，都應小心並適當監控可能發生的血糖變化。

腎功能受損的病患：腎絲球體過濾率(eGFR)小於 30 mL/min/1.73m² 的病患禁用，腎絲球體過濾率(eGFR)介於 30-45 mL/min/1.73m² 應減量使用。

3. 劑型及劑量

1 mg repaglinide / 500 mg metformin HCl

4. 禁忌

- 腎絲球體過濾率(eGFR)小於 30 mL/min/1.73m² 的病患。[見警語及注意事項(5.2)]
- 嚴重肝功能不全[見警語及注意事項(5.4)]
- 急性或慢性代謝酸中毒，包括糖尿病酮酸中毒。糖尿病酮酸中毒應該以胰島素治療[見警語及注意事項(5.1)]
- 病患正接受 gemfibrozil 治療[見警語及注意事項(5.7)、藥物交

互作用(7.2)、臨床藥理學(11.2)]

- 已知對 repaglinide、metformin HCl 或本品其他成分過敏的病人。

5. 警語及注意事項

5.1 乳酸中毒

Metformin hydrochloride

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。

乳酸中毒是一罕見但嚴重的併發症，其發生是由於本品治療期間 metformin 之蓄積所致；一旦發生，約有 50% 的致死率。乳酸中毒亦可能會因為其他病理生理狀態所引發，包括糖尿病、組織血液灌流不足或低血氧症等。

乳酸中毒之特點是血中乳酸濃度升高(>5 mmol/L)，血液 pH 值降低，電解質異常伴隨陰離子間隙(anion gap)增加及乳酸/丙酮酸比值增加。當 metformin 被認為是乳酸中毒的原因時，一般可看到 metformin 的血漿濃度 > 5 µg/mL。

接受 metformin HCl 病患中，被通報乳酸中毒的發生率非常低(大約 0.03 例/每 1,000 病人年暴露量，大約 0.015 致死案例/每 1,000 病人年暴露量)。在總計 metformin 暴露量超過 20,000 病人的臨床試驗中，沒有乳酸中毒的通報案件。通報案例主要是發生在腎功能不全之糖尿病患者，包括內因性之腎疾病及腎臟低血流灌注等，通常是因為同時罹患多種內科/外科疾病及同時使用多種藥物所導致。

患有鬱血性心衰竭需要藥物治療的病患，特別是不穩定的或急性心衰竭的病患，因有血液灌流不足及低血氧症之危險，會增加乳酸中毒的風險。乳酸中毒的風險隨腎臟功能損傷程度及病患年齡而增加。因此，藉著定期監測服用本品患者的腎臟功能及給予患者本品的最低有效劑量，就可以明顯降低乳酸中毒的風險。特別是，對老年患者的治療，應更小心監測腎臟功能。不應以本品治療 ≥80 歲的患者，除非肌酐清除率顯示腎臟功能並無減少，因為這些患者較容易發生乳酸中毒。

另外，當發生血氧過低、脫水或敗血症相關的情況時，應立即停止使用本品。因為肝功能損傷會明顯降低清除乳酸鹽的能力，所以對於在臨床上或實驗室檢查出有肝病證據的病患應避免使用本品。酒精會加強 metformin HCl 對乳酸代謝的影響，因此服用本品之病患，不可攝取過量酒精。另外，在進行任何血管內注射放射線顯影劑的檢查及任何外科手術前，應暫時停用本品。[見警語及注意事項(5.3)(5.5)(5.10)]

乳酸中毒通常都是在不知不覺的情況下發作，只伴有非專一性症狀，例如：身體不適、肌肉痛、呼吸窘迫、昏昏欲睡，和非專一性腹痛。更嚴重的酸中毒，可能還會有低體溫、低血壓和頑抗型心跳緩慢的現象。

病患及醫師都必須知道這些症狀可能很重要，以及需指導患者若發生上述症狀時，須立即通知醫師(見警語及注意事項)。在釐清狀況前必須先停用本品。此時需要評估：血清電解質、酮體、血糖、如果需要血液酸鹼值、乳酸值，甚至血中 metformin 濃度是有用的。一旦病人達到穩定劑量後，才出現在治療初期常發生的胃腸症狀，就不太可能與藥品有關。後期發生的胃腸症狀可能是由於乳酸中毒或其他嚴重疾病造成。

服用本品的患者如果空腹靜脈血漿乳酸濃度高於正常上限，但低於 5 mmol/L 的患者，不一定意味著即將發生乳酸中毒，或許可以用其他機制來解釋，例如糖尿病控制不佳或肥胖、劇烈運動或檢體處理的技術問題。[見警語及注意事項(5.11)(5.14)]。

在任何糖尿病伴隨代謝性酸中毒的患者，若缺乏酮酸中毒的證據(酮尿症和血酮症)，應懷疑乳酸中毒的可能。

乳酸中毒是急症，必須住院治療。乳酸中毒患者，若有使用本品，應立即停藥，並迅速施以一般支持措施。由於 metformin HCl 是可透析清除(清除率高達 170 mL/min 在良好的血液動力學狀況下)，為矯正酸中毒並移除蓄積體內的 metformin，建議立刻進行血液透析。這種處理方式通常可迅速逆轉症狀和復原。[見禁忌(4)]

5.2 腎功能的評估

Metformin 大多是經由腎臟排泄，且腎功能損害的程度增加了 metformin 蓄積及乳酸中毒的風險。因此，腎功能不全的病人不應該授予本品。[見警語及注意事項(5.1)和禁忌(4)]。

在開始給予本品治療前以及此後至少每年，都應評估腎臟功能以確保正常。在預期發展為腎功能不全的患者，應更頻繁地監測腎功能和如果存在腎功能損害的證據，應停止服用本品。[見臨床藥理學(11.2)]。

腎絲球體過濾率(eGFR)小於 30 mL/min/1.73m² 的病患禁用。[見禁忌(4)]。

5.3 放射性研究使用靜脈注射碘造影劑

靜脈注射碘造影劑，可導致急性腎功能改變，並與正接受 metformin

HCl 患者發生乳酸中毒有關 [見禁忌(4)]。因此，患者在檢查期間、之前及之後 48 小時，應暫時停止服用本品，只有再評估腎功能並確認為正常後，才能再重新投予。

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。

醫師為病患處方 metformin 時，需定期監測其腎功能。

5.4 肝功能損害

肝功能不全與某些乳酸中毒的案例有關。本品禁止用在嚴重肝功能不全的患者。[見臨床藥理學(11.2)]

5.5 攝取酒精

酒精會加強 metformin 對乳酸代謝的影響。接受本品的患者應被告誡避免過度飲酒。

5.6 與 NPH-胰島素併用

Repaglinide

Repaglinide 未核准與 NPH-胰島素併用。

在 7 個對照臨床試驗中，使用 repaglinide 併用 NPH-胰島素的病人有 6 例心肌缺血的嚴重不良事件(1.4%)，相較於單獨使用胰島素的病人有 1 例(0.3%)。[見不良反應(6.2)]

5.7 藥物交互作用

Repaglinide 部分經由 CYP2C8 及 CYP3A4 代謝，並且是主動肝攝入運輸蛋白(有機陰離子運輸蛋白 OATP1B1)的受質。抑制 OATP1B1(如 Cyclosporin)、CYP2C8 或 CYP3A4 的藥物，可能增加 repaglinide 血漿濃度，因此，可能需減低 repaglinide 的劑量[見臨床藥理學(11.2)]。Gemfibrozil 顯著增加 repaglinide 暴露量。因此，本品不應與 gemfibrozil 併用。[見禁忌(4)和臨床藥理學(11.2)]

5.8 低血糖

大多數的降血糖藥物，包括 repaglinide，可引起低血糖。以前未曾使用 repaglinide 的患者，治療初期應使用最低劑量的 repaglinide 成分之複方製劑，以降低低血糖的風險。

老人、體弱或營養不良的患者，及腎上腺或腦下垂體功能不全，或酒精中毒者，特別容易發生低血糖。在老年人及服用 β-腎上腺素阻斷劑的人，其低血糖可能不易辨認。[見不良反應(6.1)]

5.9 血中維生素 B₁₂ 值

為期 29 週的 metformin HCl 對照之臨床試驗，約有 7% 患者被觀察到，先期正常血清維生素 B₁₂ 值的降低到偏低值，並無臨床症狀。這一發現，可能是因為干擾從 B₁₂ 內因子(intrinsic factor)複合物吸收 B₁₂ 所致，干擾維生素 B₁₂ 的吸收，很少伴有貧血。停用 metformin HCl 或補充維生素 B₁₂，即迅速可逆。建議使用本品的患者，需每年監測血液參數，任何明顯異常應給予適當地檢查及處理。

某些個案(維生素 B₁₂ 或鈣的攝取或吸收不足)較容易出現維生素 B₁₂ 偏低。在這些患者中，每隔 2-3 年，常規監測血清中維生素 B₁₂ 值可能是有用的。

5.10 外科手術

任何手術(除了不限制食物和液體攝取的較小手術)，應暫停使用本品，直到病人已恢復進食，腎功能已被評估為正常，才能重新再使用。

5.11 血糖控制不良

當糖尿病治療已穩定的病患暴露於壓力時，例如：發燒、外傷、感染或手術，可能會出現暫時的血糖控制不良。在這種時候，可能需要暫停投予本品及短暫給予胰島素治療。等急性事件解決後，再重新投予本品。

5.12 併用藥物對腎功能的影響或 metformin 的分佈

合併使用可能會影響腎功能，或導致明顯的血液動力學改變，或可能會干擾 metformin 的排除，例如：經由腎小管分泌作用排除的陽離子藥物，應小心使用。[見藥物交互作用(7.1)]。

5.13 缺氧情況

任何原因的心血管虛脫(休克)、急性充血性心臟衰竭、急性心肌梗塞及其他低血氧情況與乳酸中毒有關，也可能會導致腎前性氮質血症。當接受本品患者發生此類事件時，應立即停藥。

5.14 先前得以控制的第二型糖尿病患者的臨床狀況改變

以前使用本品控制良好的第二型糖尿病患者，出現實驗室異常或臨床疾病(尤其是未明確及未經診斷的疾病)，應及時評估 酮酸中毒或乳酸中毒的證據。評估應包括血清電解質、酮體、血糖，如有需

要，血液中的酸鹼值、乳酸值、丙酮酸值，和血中 Metformin 濃度。如果發生任何形式的酸中毒，必須立即停用本品及採取其他適當的矯治措施。

5.15 大血管病變的結果

目前尚無臨床研究確立使用本品或任何其他口服抗糖尿病藥物，可降低大血管病變風險的結論性證據。

6. 不良反應

6.1 最常觀察到的不良反應

Repaglinide

在 repaglinide 臨床試驗中，低血糖是導致患者停止使用 repaglinide 治療最常見的不良反應(>5%)。

Metformin HCl

胃腸道反應(如：腹瀉、噁心、嘔吐)是與 metformin HCl 治療相關最常見的不良反應(>5%)，在更高劑量的 metformin HCl 是更經常發生的。

6.2 臨床試驗經驗

因為臨床試驗是在不同條件下進行的，所以在藥物臨床試驗中觀察到的不良反應發生率是不能與另一種藥物臨床試驗的不良反應發生率直接比較的，這並無法反映在實際觀察到的發生率。

以 metformin HCl 單獨治療血糖控制不佳的患者

以 metformin HCl 單獨治療控制不佳的第二型糖尿病患者，改以 repaglinide + metformin HCl 合併使用，進行隨機臨床試驗治療 6 個月，患者最常發生的不良反應彙整如表 1。

表 1：以 repaglinide + metformin HCl 治療先前僅以 metformin HCl 治療而血糖控制不佳的第二型糖尿病患者，在合併治療之患者中*，≥10%患者曾發生之不良反應(排除研究者評估之因果關係)

	併用 repaglinide 及 metformin HCl	Metformin HCl 單獨治療	Repaglinide 單獨治療
	N(%)	N(%)	N(%)
病人人數	27	27	28
胃腸系統不適	9(33)	13(48)	10(36)
腹瀉	5(19)	8(30)	2(7)
噁心	4(15)	2(7)	1(4)
有症狀的低血糖**	9(33)	0(0)	3(11)
頭痛	6(22)	4(15)	3(11)
上呼吸道感染	3(11)	3(11)	3(11)

* 意圖治療之群體

**沒有嚴重低血糖(需要其他人協助之低血糖症狀)之案例

Repaglinide 單一用藥試驗之心血管事件

在為期一年的試驗中，比較 repaglinide 和 sulfonylurea 兩種治療糖尿病之藥品，服用後發生狹心症之機率皆為 1.8%，胸部疼痛之發生率則分別為 1.8%及 1.0%，而其他心血管不良事件(如：高血壓、心電圖異常、心肌梗塞、心律不整、心悸等)在 repaglinide 與 sulfonylurea 藥品間並無差異，其發生率皆≤1%。

所有嚴重的心血管不良事件，包括缺血，在臨床試驗中使用 repaglinide 之發生率(第 51/1228 或 4%)係高於對照組之 sulfonylurea 藥品(13/498 或 3%)。另在為期 1 年之對照試驗中，repaglinide 治療組與其他口服降血糖藥(如 glyburide 和 glipizide)進行比較後，可觀察得知 repaglinide 組並未有較高的死亡率。

7 個對照臨床試驗，包括 NPH-胰島素與 repaglinide 合併治療(n=431)，胰島素單獨治療(n=388)或其他合併治療(sulfonylurea 合併 NPH-胰島素或 repaglinide 合併 metformin HCl)(n=120)。有 6 個心肌缺血的嚴重不良反應事件(1.4%)，發生於患者以 repaglinide 合併 NPH-insulin 治療的兩個試驗中，以及 1 個事件(0.3%)，發生於患者以單獨使用胰島素製劑治療的另一試驗中。[見警語及注意事項(5.6)]

6.3 上市後經驗

Repaglinide

Repaglinide 核准後使用的其他確定不良反應。由於這些反應報告來自不確定人數的群體，一般是無法確實估計發生頻率及藥物暴露的關係。

Repaglinide 上市後經驗包括以下少見的不不良反應事件：禿髮、溶血性貧血、急性胰腺炎、Stevens-Johnson 症候群、嚴重肝功能障礙，包括黃疸和肝炎。

7 藥物交互作用

7.1 陽離子藥物

由腎小管分泌作用排除的陽離子藥物(如：amiloride、digoxin、

morphine、procainamide、quinidine、quinine、ranitidine、triamterene、trimethoprim 與 vancomycin)理論上有可能經由競爭一般腎小管運輸系統而與 metformin 產生交互作用。針對正在使用經由近端腎小管分泌系統排除的陽離子藥物之患者，建議要仔細監測病患、調整本品的劑量和/或干擾藥物(interfering drug)等 [見臨床藥理學(11.2)]。

7.2 CYP2C8 與 CYP3A4 的抑制劑/誘導劑

Repaglinide經由CYP2C8代謝，而經CYP3A4代謝的程度較少。藥物若會抑制2C8(gemfibrozil、trimethoprim、deferasirox)、抑制3A4(itraconazole、ketoconazole)或誘導CYP2C8/3A4(rifampin)，可能會改變repaglinide的藥物動力學和藥效學。在一個以健康受試者評估併用gemfibrozil和repaglinide的試驗，數據顯示repaglinide的血中藥物濃度顯著增加。不應於同一病人合併投予本品和gemfibrozil [見警語及注意事項(5.7)和臨床藥理學(11.2)]。在同時使用gemfibrozil與itraconazole之患者，repaglinide的暴露量會增加20倍以上。[見禁忌(4)和臨床藥理學(11.2)]。

8 特殊族群使用

8.1 懷孕

懷孕分級 C

目前無 repaglinide/metformin 複方錠或其個別成分使用於懷孕婦女之足夠和良好對照的研究，由於動物生殖研究並不總是預測人類的反應，如同其他降糖藥物，本品在懷孕期間只有明確需要時才可使用。

目前尚無已經執行 repaglinide/metformin 複方錠的動物試驗。以下數據是以 repaglinide 或 metformin 單獨進行的研究結果而發現。

Repaglinide

Repaglinide 在大鼠劑量 40 倍、兔子劑量約 0.8 倍於整個孕期的臨床暴露量 (以 mg/m^2 為基礎) 並無致畸胎性。子代大鼠於懷孕 17 至 22 天、哺乳期間暴露在 repaglinide 臨床劑量 15 倍，於產後期間發現非畸形骨骼缺陷，包含肋骨的縮短、增厚與彎曲。這種影響並未見於懷孕第 1 至 22 天給予最高 2.5 倍臨床暴露量之劑量 (mg/m^2) 或在懷孕第 1 至 16 天給予更高劑量。確切人體暴露量至今尚未被發現，因此，懷孕期間與哺乳期間給予 repaglinide 的安全性無法建立。

Metformin HCl

Metformin HCl 單獨使用於大鼠或兔子劑量最高至 600 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 無致畸胎作用發生，此劑量於大鼠與兔子的暴露劑量分別相當於 repaglinide/metformin 複方所含 metformin HCl 每日最大劑量 2000 mg 之 2 與 6 倍 (以體表面積為計算基礎)。測定胎兒的暴露濃度證實胎盤對 metformin 具部份屏障作用。

8.2 哺乳婦女

目前尚無在哺乳動物進行 repaglinide/metformin 複方錠的研究。在以 repaglinide/metformin 個別成分執行研究，兩者皆會分泌至哺乳大鼠的乳汁中。

Repaglinide

在大鼠的繁殖研究發現，可在母鼠乳汁偵測到 repaglinide 且發現仔鼠的血糖降低。交叉飼養研究證實，在控制組母鼠授乳的仔鼠會誘發骨骼的變化，發生程度較在子宮中的幼鼠輕。

Metformin HCl

在 metformin HCl 的哺乳大鼠的研究顯示，metformin HCl 會分泌至乳汁中且濃度與血中濃度相當。並不清楚 repaglinide 或 metformin 是否會分泌至人類乳汁中。本品不建議用於授乳婦女，因為可能會導致授乳嬰兒低血糖。

8.3 兒童使用

Repaglinide/metformin 複方錠在兒童病患的安全和有效性尚未建立，不建議用於兒童。

8.4 老年人使用

健康受試者於三餐前各投予 repaglinide 2 毫克，在 65 歲以下或 65 歲以上患者之 repaglinide 藥物動力學資料無顯著性差異。使用於老年患者時，因老化與腎功能下降有關，所以須小心調整本品劑量，以建立能適當控制血糖效果的最小劑量。使用於老年患者時，本品的劑量調整應依照腎功能仔細評估。 ≥ 80 歲的老年患者不建議使用本品。[見警語及注意事項(5.1 和 5.2)、禁忌(4)和臨床藥理學(11.2)]。

9 藥物過量

Repaglinide/Metformin 複方錠

沒有 repaglinide/metformin 過量的任何相關數據。下面列出了關於個別成分的發現。

Repaglinide

在臨床試驗中，投予受試者 repaglinide 增加劑量至每天最高 80 毫克、服用 14 天，曾有頭暈、頭痛與腹瀉的報告。隨餐服用高劑量

並不會發生低血糖。

若沒有喪失意識或神經系統表徵的低血糖症狀，則應積極以口服葡萄糖治療與調整藥物劑量和/或用餐模式，應繼續密切監測直到醫生確定病人已脫離危險。患者應密切監測至少 24 至 48 小時，因為低血糖可能會於明顯臨床復原後再復發。沒有任何證據顯示 repaglinide 可用血液透析移除。昏迷、癱瘓或其他神經損傷的嚴重低血糖反應雖很少發生，但屬於醫療急症須立即住院治療。如果被診斷或懷疑低血糖昏迷，病人應快速給予(50%)葡萄糖溶液靜脈注射，隨後連續輸注較稀(10%)的葡萄糖溶液，其輸注速率須維持血糖在 100 mg/dL 以上。

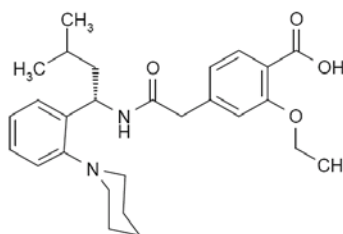
Metformin HCl

曾發生 metformin HCl 過量案例，其中包括攝取量大於 50 公克以上。大約 10% 的案例被報導低血糖，但沒有 metformin HCl 相關聯因果被確立。約 32% 的 metformin HCl 過量案件曾報告發生乳酸中毒 [見警語及注意事項(5.1)]。Metformin HCl 是可透析，在良好的血液動力學狀況下清除率達 170 mL/min 。因此，以血液透析去除懷疑 metformin HCl 過量病人的累積藥物可能是有益的。

10 概述

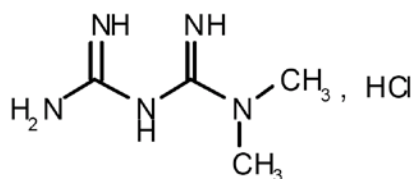
Repaglinide/metformin 複方錠含有兩種用於控制第二型糖尿病的口服降糖藥：repaglinide 與 metformin HCl。先前以運動、飲食控制及 metformin HCl 單獨治療無法達到良好控制的病患進行之臨床試驗，已核准 repaglinide 與 metformin HCl 的併用。

Repaglinide，S(+)-2-ethoxy-4(2-(3-methyl-1-(2-(1-piperidinyl)phenyl)butyl)amino)-2-oxoethyl)benzoic acid，是非口服磺醯尿素類胰島素促進劑。Repaglinide 是一白色至米白色粉末，分子式為 $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$ ，分子量為 452.6，其結構式如下所示：



Repaglinide 易溶於甲醇與酒精，於酸中 pKa 值為 3.9，於鹼中 pKa 值為 6.0。

Metformin HCl (N,N-dimethylimidodicarbonimidic diamide hydrochloride) 是口服降血糖藥物。Metformin HCl 是白色至米白色化合物，分子式為 $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$ ，分子量為 165.63。Metformin HCl 易溶於水、幾乎不溶於丙酮、醚類與氯仿。Metformin HCl 的 pKa 為 12.4，metformin HCl 的 1% 水溶液 pH 值為 6.68，metformin HCl 的結構式為：



本品是口服膜衣錠劑，含有 1 毫克 repaglinide 與 metformin HCl 500 毫克 (1 $\text{mg}/500 \text{mg}$)。

11 臨床藥理學

11.1 作用機制

Repaglinide/metformin 複方錠

本品結合兩個不同作用機制的降血糖藥物以改善第二型糖尿病患者的血糖控制。

Repaglinide 之降低血糖值的作用，乃經由刺激胰島中仍具功能之 β 細胞分泌胰島素而來。Repaglinide 與 β 細胞的作用部位結合，從而關閉位於 β 細胞膜上的 ATP-依存性鉀離子通道，促成 β 細胞去極化，開啟鈣離子通道，增加鈣離子流入，誘導 β 細胞釋出胰島素。此離子通道機制為高度組織選擇性，對於心臟與骨骼肌低親和力。Metformin 是一種降血糖劑，可降低基礎和餐後血糖值而改善第二型糖尿病患者對於葡萄糖的耐受性。Metformin 降低肝臟葡萄糖產生，減少腸道對葡萄糖的吸收，並增加周邊葡萄糖的攝取和利用以提高胰島素的敏感性。以 metformin 治療時，胰島素的分泌保持不變，而空腹胰島素值和一天血中胰島素反應實際上可能降低。

11.2 藥物動力學

Repaglinide/metformin HCl 複方錠

在健康受試者的生體相等性研究的結果(見表 2)證實，repaglinide/metformin HCl 1 mg/500 mg 複方錠和 2 mg/500 mg 複方錠劑，與共同投予對應相等劑量之 repaglinide 及 metformin HCl 單方錠劑具有生體相等性，repaglinide/metformin HCl 2 mg/500 mg 複方錠與 1 mg/500 mg 複方錠間具 repaglinide 之劑量線性關係。

表 2. Repaglinide 及 metformin 平均(標準差)藥物動力學參數

		藥物動力學參數	
試驗藥物	N	AUC (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)
Repaglinide			
A	55	34.5 (13.3)	26.0 (13.7)
B	55	35.0 (13.2)	23.7 (12.5)
C	55	17.6 (6.6)	12.9 (6.9)
Metformin			
A	55	6041.9 (1494.6)	838.8 (210.2)
B	55	5871.6 (1352.6)	805.9 (160.3)
C	55	5948.9 (1442.0)	799.4 (174.6)

試驗藥物：

A = 2 mg/500mg repaglinide/metformin HCl複方錠劑

B = 2 mg repaglinide錠劑 + 500 mg metformin HCl錠劑

C = 1 mg/500mg repaglinide/metformin HCl複方錠劑

本品與 repaglinide/metformin HCl 1 mg/500 mg 複方錠(PrandiMet[®] Tablet)在空腹狀態投藥下具生體相等性。

吸收與生體可用率

Repaglinide

在健康受試者或第二型糖尿病患者單次和多次口服劑量後，最高血中濃度值(C_{max})發生在1小時內(T_{max})。Repaglinide的血液排除半衰期約為1小時，平均絕對生體可用率為56%。當repaglinide與食物併服後，平均T_{max}沒有改變，但平均C_{max}和AUC(時間/血漿藥物濃度曲線下面積)分別下降20%和12.4%。

Metformin HCl

空腹條件下給予 500 毫克 metformin HCl 錠劑的絕對生體可用率約為 50% 至 60%。研究使用單劑量口服 metformin HCl 錠劑 500 毫克至 1500 毫克，850 毫克至 2550 毫克，證實缺乏劑量線性關係，這是因為吸收減少而不是排除改變。食物會減少及略為延緩 metformin 吸收，單一劑量 metformin HCl 錠劑 850 毫克與食物併服，較空腹投予相同錠劑約降低最高血中濃度值(C_{max})40%，血漿藥物濃度曲線下面積(AUC)約降低 25%，以及到達最高血漿濃度的時間(T_{max})約延遲 35 分鐘，這些降低的臨床相關性未知。

分佈

Repaglinide

於健康受試者以靜脈注射(IV)後，穩定狀態分佈體積(V_{ss})為 31 L，整體清除率(CL)為 38 L/hr，蛋白結合率和人血清白蛋白的結合率大於 98%。

Metformin HCl

單劑量口服 850 毫克 metformin 後，擬似分佈體積(V/F)平均為 654±358 L，metformin 與血漿蛋白結合是可以忽略的。Metformin 分配進入紅血球中，作用模式極似時間函數。於 metformin HCl 一般臨床給藥劑量和給藥時間下，穩定狀態血漿濃度約於 24-48 小時內到達，濃度一般為小於 1 µg/mL。在對照臨床試驗中，即使在最大劑量下，最大 metformin 血漿濃度不超過 5 µg/mL。

代謝及排除

Repaglinide

靜脈注射或口服後，repaglinide 會經氧化的生物轉化和直接與葡萄糖醛酸結合而完全被代謝，主要代謝產物是 oxidized dicarboxylic acid(M2)，aromatic amine(M1)和 acyl glucuronide(M7)。Cytochrome P-450 酵素系統中，特別是 CYP2C8 和 CYP3A4，已被證明參與 repaglinide 的 N-dealkylation 並致生成 M2，並進一步 oxidation 為 M1，代謝物並無 repaglinide 的降血糖效果。口服單一劑量的 ¹⁴C-Repaglinide 後 96 小時內，大約有 90%的放射性標記物於糞便回收，而尿液中約 8%。僅有 0.1%的劑量是以原型藥物於尿液中被清除。主要代謝產物(M2)約佔給藥劑量的 60%，小於 2%的原型藥物被發現於糞便中。Repaglinide 應為主動肝臟攝入運輸蛋白的受質(有機陰離子運輸蛋白 OATP1B1)。

Metformin HCl

於健康受試者的單劑量靜脈給藥研究證實，metformin 以原型態排泄於尿液中，不經過肝臟代謝(於人體尚未有被確認的代謝產物)或膽汁排泄。腎清除率約為肌酸酐清除率的 3.5 倍，顯示腎小管分泌是 metformin 排除的主要途徑。口服給藥後 24 小時內，吸收的藥物約有 90%經由腎臟途徑被排除，其血漿排除半衰期約 6.2 小時。

在血液，排除半衰期約 17.6 小時，顯示紅血球可能是一個分佈的區域。

特殊族群

腎功能不全

Repaglinide/metformin 複方錠

因為本品包含 metformin HCl 的成分，故本品不應該被用在腎絲球體過濾率(eGFR)小於 30 mL/min/1.73m²的病患 [見禁忌(4)和警語及注意事項(5.2)]。

Repaglinide

單劑量和穩定狀態的 repaglinide 藥物動力學已於第二型糖尿病患者及腎功能正常(肌酸酐清除率> 80 mL/min)、輕至中度腎功能不全(肌酸酐清除率= 40-80 mL/min)的患者、嚴重腎功能不全(肌酸酐清除率=20-40 mL/min)受試者完成比較。腎功能正常者和輕度至中度腎功能不全者之 repaglinide 之 AUC 和 C_{max} 相似(平均值分別為 56.7 ng/mL*hr vs 57.2 ng/mL*hr 與 37.5 ng/mL vs 37.7 ng/mL)。腎功能嚴重降低之患者其平均 AUC 和 C_{max} 值皆升高(分別為 98.0 ng/mL*hr 及 50.7 ng/mL)，但這項研究顯示 repaglinide 血中濃度和肌酸酐清除率的相關性較弱。

Metformin HCl

在腎功能降低的患者(根據測量的肌酸酐清除率)，血漿和血液 metformin 半衰期延長，腎清除率依肌酸酐清除率下降的比例降低。

肝功能不全

Repaglinide/metformin 複方錠

本品禁止使用在嚴重肝功能不全的患者 [見禁忌(4)和警語及注意事項(5.4)]。

Repaglinide

在 12 名健康受試者和 12 名慢性肝臟疾病患者(CLD)(依 Child-Pugh 分級與咖啡因清除率分類)進行的單劑量開放試驗中，中度至嚴重肝功能不全的患者比健康受試者有更高和更長時間的總量而未結合 repaglinide 血清濃度(AUC_{healthy}: 91.6 ng/mL*hr; AUC_{CLD patients}: 368.9 ng/mL*hr; C_{max, healthy}: 46.7 ng/mL; C_{max, CLD patients}: 105.4 ng/mL)。AUC 與咖啡因清除率有統計相關性，於患者群體間並沒有血糖監測差異被觀察到。於一般臨床劑量下，肝功能不全的患者可能會比正常肝功能患者暴露於較高的 repaglinide 及其相關代謝產物的濃度。因此，repaglinide 一般應避免使用在肝功能不全的患者。

Metformin HCl

目前沒有以肝功能不全患者進行的 metformin HCl 藥物動力學研究。

老年患者

健康受試者於三餐前各服用 repaglinide 2 毫克，顯示 repaglinide 藥物動力學於 65 歲以下與 65 歲以上患者族群之間沒有顯著差異。健康老年受試者之 metformin HCl 藥物動力學試驗的有限數據顯示，與健康年輕受試者相比，其總血漿清除率下降、半衰期延長、C_{max} 增加。從這些數據顯示，metformin 藥物動力學隨年紀老化的變化主要是因腎功能的改變[見警語及注意事項(5.2)]。

藥物交互作用

表 3. 其他藥物對 metformin AUC 與 C_{max} 之影響

試驗藥物*	Metformin AUC	Metformin C _{max}
Cimetidine	40% ↑	60% ↑
Furosemide	15% ↑	22% ↑
Nifedipine	9% ↑	20% ↑
Propranolol-metformin	10% ↓	6% ↓
Ibuprofen-metformin	5% ↑	7% ↑

除非有說明，否則為單劑量併用所觀察到的藥物交互作用

*單劑量和多劑量併服

↑表示增加

↓表示減少

表 4. 其他藥物對 repaglinide AUC 與 C_{max} 之影響

試驗藥物	其他藥物的劑量	其他藥物的給藥期	Repaglinide	
			AUC	C _{max}
Clarithromycin*	250 mg BID	4天	40%↑	67%↑
Cyclosporin	100 mg ⁵	1天	2.5 fold↑	1.8 fold↑
Deferasirox*	30 mg/kg QD ⁶	4天	2.3 fold↑	62%↑
Fenofibrate	200 mg QD	5天	0%	18%↑
Gemfibrozil* ¹	600 mg BID	3天	8.1 fold↑	2.4 fold↑
Itraconazole*	100 mg BID	3天	1.4 fold↑	1.5 fold↑
Gemfibrozil +	Gem:600 mg	3天	19 fold↑	2.8 fold↑

Itraconazole Co-administration* ¹	BID; Itra:100 mg BID			
Ketoconazole ²	200 mg QD	4天	15%↑	16%↑
Levonorgestrel/ ethinyl estradiol ³	(0.15 mg/0.03 mg) Combination tablet QD	21天	1.4%↓	20%↑
Nifedipine* ³	10 mg TID	4天	10%↓	5%↓
Rifampin* ⁴	600 mg QD	6-7天	32-80%↓	17-79%↓
Simvastatin ³	20 mg QD	4天	2%↑	26%↑
Trimethoprim*	160 mg BID	3天	61%↑	41%↑

除非有說明，否則為單劑量0.25 mg repaglinide併用所觀察到的藥物交互作用

¹本品不應與gemfibrozil併用[見警語及注意事項(5.7)和藥物交互作用(7.2)]

²投予單劑量2 mg repaglinide

³投予2 mg repaglinide每日三次共4天

⁴投予單劑量4 mg repaglinide

⁵兩劑量，間隔12小時，健康受試者

⁶投予單劑量0.5 mg repaglinide

↑表示增加

↓表示下降

*表示數據來自公開發表的文獻

表 5. Metformin 或 repaglinide 對其他藥物之 AUC 與 C_{max} 影響

其他藥物	AUC	C _{max}
Furosemide ¹	12% ↓	31% ↓
Ethinyl Estradiol ²	20% ↑	20% ↑
Fenofibrate	0%	18% ↑

¹與 metformin 併服時

²複方錠劑(0.15 mg levonorgestrel/0.03 mg ethinyl estradiol)每日一次、服用 21 天；另第 1 至 4 天每日三次併服 repaglinide 2 mg，第 5 天則單劑量給藥。

↓表示下降

↑表示增加

12 非臨床毒理學

12.1 致癌性、致突變性、生殖損害

Repaglinide/metformin 複方錠

並沒有以 repaglinide/metformin 複方錠執行評估致癌性、致突變性和生殖力損傷的動物研究，以下數據為以個別成分進行研究的結果。

Repaglinide

在劑量高達 120 mg/kg/day 的 104 週大鼠致癌性研究中發現，雄性大鼠甲狀腺和肝臟良性腺瘤的發病率增加，而其較高的雄性大鼠甲狀腺和肝臟腫瘤發病率在劑量較低之 30 mg/kg/day 與 60 mg/kg/day 則未發現(約為臨床上以 mg/m²計算暴露量基礎的 15 與 30 倍)。

在劑量高達 500 mg/kg/day 的 104 週小鼠致癌性研究中，未發現致癌性的證據(約為臨床上以 mg/m²計算暴露量基礎的 125 倍)。

Repaglinide 在一系列的 *in vivo* 與 *in vitro* 研究顯示無基因毒性：細菌性突變(Ames 試驗)，以 V79 細胞(HGPRT)進行的體外基因突變檢測試驗；以人體淋巴細胞進行體外染色體畸變檢測試驗；於大鼠肝臟的體內非排定和複製的 DNA 合成與大鼠和小鼠微核試驗。

在大鼠生育能力的研究，以 repaglinide 分別投予雄性和雌性大鼠最高劑量至 300 與 80 mg/kg/day，並未發現對生育之不良影響(以 mg/m²為計算基礎 40 倍以上的臨床暴露量)。

Metformin HCl

在大鼠 104 週最高劑量達 900 mg/kg/day 的致癌性研究中，於雌性大鼠在 900 mg/kg/day 劑量時，良性子宮基質肉瘤的發生率增加(以 mg/m²為基礎計算，約 repaglinide/metformin 複方錠的 metformin HCl 的組成部分，每日最大人體建議劑量 2000 毫克的 4 倍)。在小鼠 91 週的致癌性研究中，在劑量高達 1500 mg/kg/day 試驗下，沒有發現在小鼠的致癌性證據(以 mg/m²為基礎計算，約 repaglinide/metformin 複方錠的 metformin HCl 的組成部分，每日最大人體建議劑量 2000 毫克的 4 倍)。在以下的 metformin HCl 單獨體外試驗，並沒有證據證實有致突變的潛在風險：Ames test(*S. typhimurium*)、基因突變試驗(小鼠淋巴瘤細胞)或染色體變異試驗(人體淋巴細胞)。在小鼠體內微核試驗結果亦為陰性。

在大鼠生育力研究中，給予雄性和雌性大鼠 metformin HCl 劑量達到 600 mg/kg/day，並無發現對生育能力有不良影響(以 mg/m²為基礎計算，約 repaglinide/metformin 複方錠的 metformin HCl 的組成部分，每日最大人體建議劑量 2000 毫克的 3 倍)。

13 臨床試驗

13.1 以 metformin HCl 單方藥物治療後血糖控制不佳的患者

在一項雙盲臨床試驗中，83 位以 metformin HCl 單方藥物治療後血糖控制不佳的第二型糖尿病患者，隨機分配接受加上 repaglinide 治療、以 repaglinide 單方藥物治療，或以 metformin HCl 單方藥物繼續治療。Repaglinide 於 4 至 8 週逐步調整劑量，隨後是 3 個月的劑量維持期間。Repaglinide 添加 metformin HCl 與單方治療相比，統計上顯著改善 HbA_{1c} 與空腹血糖(表 6)。在這項研究中，metformin HCl 的劑量保持不變，repaglinide 添加 metformin HCl 與 repaglinide 單方治療相比，有降低 HbA_{1c} 與空腹血糖較多(使用較低的 repaglinide 每日劑量)。然而，metformin HCl 添加 repaglinide 組與 repaglinide 單方治療相比，有較高的低血糖發生率 [見不良反應(6.2)]。2 個 repaglinide 治療組的體重增加，而 metformin HCl 的單方治療組之體重降低。

表 6. Repaglinide 添加於 metformin HCl：治療 4 至 5 個月後之血糖參數及體重相較於基礎值的平均改變¹

	Repaglinide 添加於 metformin HCl	Repaglinide 單獨治療	Metformin HCl 單獨治療
N	27	28	27
最終劑量中位數 (mg/day)	6 (Repaglinide) 1500 (Metformin HCl)	12	1500
HbA _{1c} (%)			
基礎值	8.3	8.6	8.6
改變值	-1.4*	-0.4	-0.3
空腹血糖值(mg/dL)			
基礎值	184	174	194
改變值	-39*	+9	-5
體重(kg)			
基礎值	93	87	91
改變值	2.4 [#]	3.0	-0.9

1：根據 intent-to-treat 分析

*：P<0.05，與 repaglinide 及 metformin HCl 單方治療相比較。

#：P<0.05，與 metformin HCl 單方治療相比較。

14. 包裝與儲存

包裝：2-1000 錠鋁箔盒裝及塑膠瓶裝。

請儲存於 25°C 以下之乾燥環境。

保存期限：標示於外包裝。

15. 病患衛教資訊

15.1 醫師指示

患者應該被告知本品和替代治療方式的潛在風險和優點，他們也應該了解遵循飲食指導、規律運動計劃、定期檢測血糖、HbA_{1c}、腎功能和血液學參數的重要性。應向病患及其家屬解釋低血糖的風險、症狀和處置，以及容易發生的情況和合併服用其他降血糖藥物的情形。藥物需要劑量在壓力期間可能會改變，如發燒、外傷、感染或手術，因為血糖失控，應建議患者及時就醫。

須向病患解釋乳酸酸中毒的風險，其症狀和容易發生的情況，參見警語及注意事項(5.1)。如果出現不明原因的過度換氣、肌肉酸痛、全身乏力、不尋常的嗜睡或其他非特異性症狀，應建議患者立即停用本品，並及時通知他們的醫師。一旦病患穩定服用任何劑量的本品後，若發生常見於 metformin HCl 剛開始治療的胃腸道症狀，是不太可能與本品有關，後來發生的胃腸道症狀可能是由於乳酸酸中毒或其他嚴重的疾病。

應指導病患隨餐服用本品，通常於用餐前 15 分鐘內服用，但服用時間可從用餐前立即服用至餐前 30 分鐘內服用。應指導病患若未用餐時，則該餐也毋需服用。

15.2 檢驗測試

應進行初始和定期的血液學參數監測(例如，血紅素/血球容積比和紅血球細胞指數)和腎功能(血清肌酸酐)，每年應至少檢測一次。若檢測到巨幼細胞性貧血，則應排除維生素 B₁₂ 缺乏之症。

委託者：肇碩生技醫藥股份有限公司

地址：臺北市南京東路二段 206 號 8 樓之 3

製造廠：歐帕生技醫藥股份有限公司

地址：新竹縣湖口鄉湖南村光復路 1 號