

庫魯化錠

Glucophage Tablets

衛署藥輸字第007152號
本藥須由醫師處方使用

【成份】

每膜衣錠含 metformin hydrochloride 500 mg，相當於metformin 390 mg。

【外觀】

膜衣錠。白色、圓形、雙凸的膜衣錠。

【臨床資訊】

【適應症】

糖尿病。

說明：作為飲食治療失效的輔助治療。Glucophage 500 mg為biguanide類的口服降血糖藥物，用於非胰島素依賴型(或第二類型或成人型)糖尿病，有時也可適用於因缺乏胰島素所引起的糖尿病。體重過重的第二類型糖尿病在飲食療法失效後，以metformin作為第一線用藥，經證實可降低糖尿病併發症。

【用法與用量】

服用劑量的多寡將視患者臨床檢測出的血糖值而定。通常，每日服用二次，每次服用一錠。於用餐時或餐後服用。

Metformin之每日最高治療劑量為3000 mg。

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。

中度腎功能不全(CKD stage 3a肌酸酐清除率[CrCl] 45-59 ml/min或腎絲球體過濾率[eGFR] 45-59 ml/min/1.73 m²)的患者，僅於沒有其他導致乳酸中毒的風險時才能使用metformin，並調整劑量如下：起始劑量為500 mg或850 mg，每日一次。最高治療劑量為每日1000 mg，分兩次給藥。需持續(每3-6個月)監測腎功能。

腎絲球體過濾率(eGFR)介於30-45 ml/min/1.73 m²應減量使用。

口服。本藥品在用餐時或飯後服用時，需整錠吞服，不要咀嚼。

請務必遵循醫師指示服用本藥品，請勿自行中斷服藥。

忘記服藥的處理：將忘記服用的劑量略過，然後在下一個服藥時間再服用下一個劑量。但勿將劑量加倍。

萬一服用的藥錠已超出服用的劑量，請立即諮詢醫師或藥師。

【使用禁忌】

* 對 metformin 或本藥品的任一成份過敏者。

* 糖尿病性酮酸中毒、糖尿病前驅昏迷。

* 腎功能不全患者，腎絲球體過濾率(eGFR)小於30 ml/min/1.73 m²禁用。

* 具有改變腎功能潛在性之急性症狀，如：脫水、嚴重性感染、休克、血管內注射含碘顯影劑。

<請參閱【警語與注意事項】>

* 可能會引起組織血氧不足的急、慢性疾病，如：代償失調心臟衰竭(decompensated heart failure)、呼吸衰竭、近期曾發生心肌梗塞、休克。

* 非急需的大手術。<請參閱【警語與注意事項】>

* 肝臟功能不全、急性酒精中毒、酒精中毒。

* 授乳期。

【警語與注意事項】

乳酸中毒：

乳酸中毒是一罕見但嚴重的代謝性併發症(若未能即時治療，死亡率高)，它的發生是由於metformin在體內堆積的結果。患者服用metformin後出現乳酸中毒的通報案例，主要是患者本身已有明顯的腎衰竭。透過評估其他相關的風險因素，如：血糖控制不佳、酮病、長時間禁食、飲酒過量、肝功能不全、有血氧不足相關狀況，也應該減少乳酸中毒的發生率。

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。

診斷：

如果出現非特异性表徵，如：肌肉痙攣且消化障礙(如：腹痛)、嚴重無力，就必須考慮有乳酸中毒的危險性。

接著會出現酸性呼吸困難、腹痛、體溫過低與昏迷。診斷檢驗數值則會顯示：血液酸鹼值偏低、血漿乳酸值大於5 mmol/L、偏高的陰離子間隙、乳酸/丙酮酸比率值變大。若患者懷疑有代謝性酸中毒，應停用metformin並立即就醫。<請參閱【藥物過量】>

腎功能：

Metformin是經由腎臟排泄，建議患者在開始使用該藥物治療前，應先測定肌酸酐清除率(檢測血清肌酸酐值後以Cockcroft-Gault公式換算)或腎絲球體過濾率。之後，也要定期接受檢查：

* 當患者腎功能正常：至少每年檢查一次。

* 當患者肌酸酐清除率(creatinine clearance)值達正常值下限，以及老年人：至少每年檢查2至4次。

老年人患者腎功能變差是很平常的、且不會有徵狀。有些狀況，如：脫水、剛接受降血壓藥物或利尿劑的治療、以及剛開始服用非類固醇止痛藥物時，可能會讓腎功能變差，在照料上應特別謹慎。

醫師為病患處方metformin時，需定期監測其腎功能。

心功能：

心衰竭的患者較容易產生缺氧或腎功能不全的風險。病情穩定的慢性心衰竭患者使用metformin時，需定期監測心功能及腎功能。

急性及不穩定心衰竭患者，請勿使用metformin。<請參閱【使用禁忌】>

投予含碘顯影劑：

在放射性影像檢查中，以血管注射含碘顯影劑會造成腎衰竭，讓metformin在體內堆積、而且增加乳酸中毒的危險。針對腎絲球體過濾率(eGFR)>45 ml/min/1.73m²的患者，應在檢查前後至少48小時停止使用metformin，待腎功能經評估且確定已恢復正常後，才能再服用本品。<請參閱【藥物間的交互作用】>

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。

大手術：

在全身麻醉、脊髓麻醉或硬膜外麻醉之非急需手術前的48小時必須停止服用metformin。在手術或恢復進食的48小時後，且腎功能經再評估且確定已恢復正常後，才可再次服用本品。

其他注意事項：

所有患者整天應持續攝取含有碳水化合物分佈均衡的飲食，過重患者應持續攝取含有熱量限制的飲食。

應定期接受屬於糖尿病監測的一般性檢驗。

單獨使用metformin並不會引起低血糖症，但當與胰島素或其他口服抗糖尿病的藥物(如：sulfonylurea或meglitinides)併用時宜謹慎小心。

【藥物間的交互作用】

禁止合併服用：

含碘顯影劑：

依腎功能的狀況，在接受放射性影像檢查前後至少48小時，必須先停用metformin。

唯有腎功能經評估且確定已恢復正常後，才能再服用本品。<請參閱【警語與注意事項】>

不建議同時服用：

酒精：

對急性酒精中毒者，尤其是禁食、營養不良與肝臟機能不全的患者而言，其乳酸中毒危險性會提高。避免飲用酒精或含酒精類的藥物。

合併使用時需留意：

本身有升血糖作用的藥物，如：glucocorticoids(全身性與局部投予途徑)和擬交感神經作用劑：

患者，尤其是在治療初期，需常常接受血糖值的檢查。在同時接受metformin和其他藥物的治療期間，若有必要，可調整metformin的劑量，直到停藥為止。

利尿劑，特別是環利尿劑(Loop diuretics)：

該藥物有降低腎功能的潛在性，有可能會增加乳酸中毒的危險性。

【懷孕與授乳期間】

懷孕：

懷孕期間血糖未獲控制(妊娠期糖尿病、或者本身就有糖尿病)，和出現高機率的先天性畸胎和死胎是有相關連的。

有關孕婦使用metformin的臨床資料非常有限，但該資料並未顯示有胎兒先天性異常方面的高危險性。動物研究未顯示對懷孕、胚胎或胎兒發育、分娩或是產後胎兒的發育有任何的傷害性。<請參閱【臨床前安全性資料】>。然而，當患者打算懷孕以及在懷孕期間，不宜使用metformin治療，應改用胰島素治療，讓血糖值維持在盡可能趨於正常值愈好，以降低因血糖值異常而引發胎兒畸型的危險性。

授乳期：

Metformin會分佈至母乳汁，從母乳乳的新生兒/嬰兒身上未觀察到有任何不良反應。然而，相關的臨床資料很有限，所以病患在接受metformin治療期間，不建議以母乳哺育。在決定是否停止哺乳或是停用metformin，都應顧慮到母乳哺育的利益性、藥物對母體影響的重要性，以及嬰兒出現副作用的潛在危險性。

【對駕車與操作機器能力的影響】

以metformin單一療法不會造成血糖過低，因此，不會影響到駕車與操作機器的能力。但，當metformin與其他降血糖藥物(sulfonylurea、insulin及meglitinides)併用時，應提醒患者會有血糖過低的危險性。

【不良反應】

治療初期常見的不良反應，包括噁心、嘔吐、腹瀉、腹痛及食慾不佳，多數會自然消失。建議將患者每日劑量調整為分2-3次服用，調整劑量時也要緩緩增加，可減少上述症狀。

以metformin hydrochloride治療有可能會出現下列的不良反應。

出現頻率的歸類如下：

- 很常見(very common)：≥1/10
- 常見(common)：≥1/100，<1/10
- 不常見(uncommon)：≥1/1,000，<1/100
- 罕見(rare)：≥1/10,000，<1/1,000
- 很罕見(very rare)：<1/10,000

代謝與營養方面的異常：

很罕見：乳酸中毒。〈請參閱【警語與注意事項】〉

長期使用metformin會減少vitamin B₁₂的吸收與血漿內vitamin B₁₂濃度。若患者出現巨母紅血球性貧血，則建議應該從病因考量。

神經系統的異常：

常見：味覺障礙。

胃腸消化系統的異常：

很常見：胃腸消化系統的異常，如：噁心、嘔吐、腹瀉、腹痛與喪失味覺。這些反應最常出現在治療初期，且多數會自動消失。
為避免這些副作用，建議將每日劑量分成2或3次服用，於用餐或餐後服用；慢慢增加劑量能改善胃腸道的耐受性。

肝臟系統的異常：

很罕見：肝功能檢驗異常或肝炎，在停用metformin後症狀可解除。

皮膚與皮下組織出現異常：

很罕見：皮膚反應，如：紅斑、癢、蕁麻疹。

小孩和青少年：

在已發表、上市後的臨床資料，以及限定在10-16歲族群、治療一年之有條件控制臨床試驗中，所出現的副作用與嚴重度和成人的反應是相似的。

【藥物過量】

Metformin hydrochloride的劑量增至85 g，儘管已會出現乳酸中毒，但並未發現有低血糖症。服用過高且過量的metformin或在藥物併用上具有風險性時，都有可能導致乳酸中毒。乳酸中毒是醫療緊急事件必須在醫院治療。移除乳酸與metformin的最有效方法是血液透析。

【藥理與藥效學特性】

藥理治療分類：降血糖藥物。屬biguanide類。ACT code: A10BA02

作用機轉：

Metformin是屬biguanide類，具抗高血糖作用，降低基礎與飯後血糖。不會刺激胰島素的分泌，不會造成低血糖現象。

Metformin的作用經由3種機轉：

- 1) 抑制糖質新生(gluconeogenesis)和肝醣分解(glycogenolysis)，以降低肝臟內葡萄糖的生成。
- 2) 在肌肉組織，藉著增加胰島素的敏感性、改善週邊組織葡萄糖的攝取與利用。
- 3) 延緩腸道內葡萄糖的吸收。

Metformin作用於肝醣合成酶(glycogen synthase)以刺激細胞內肝醣的合成。Metformin已知會增加所有形態的細胞膜葡萄糖轉運蛋白(GLUTs)的運送能力。

藥效學作用：

在臨床試驗中，metformin的使用和穩定的體重或適度體重減輕是有關連性的。

在人體，metformin除降血糖作用外，也有利於脂質的代謝作用。這一點在有條件控制的中期或長期臨床研究中就已顯現出：metformin在治療劑量下可減少總膽固醇、低密度脂蛋白(LDL)膽固醇和三酸甘油酯值。

臨床療效：

從英國前瞻性糖尿病隨機研究(UKPDS)中已確定出，metformin對第二型糖尿病的成人患者在密集性血糖控制的長期效益。體重過重患者在經單獨的飲食療法失效後，以metformin治療後之結果分析顯示：

* 出現任一與糖尿病相關的併發症之絕對危險性會明顯減少：

使用metformin組(每年每1,000名患者出現29.8個事件)相對於單獨飲食療法組(每年每1,000名患者出現43.3個事件)，其p=0.0023；而相對於併用sulfonylurea組和胰島素單一療法組(每年每1,000名患者出現40.1個事件)，其p=0.0034。

* 出現與糖尿病相關的死亡率之絕對危險性會明顯減少：

使用metformin組(每年每1,000名患者出現7.5個事件)相對於單獨飲食療法組(每年每1,000名患者出現12.7個事件)，其p=0.017。

* 整體的死亡率之絕對危險性會明顯減少：

使用metformin組(每年每1,000名患者出現13.5個事件)相較於單獨飲食療法組(每年每1,000名患者出現20.6個事件)，其p=0.011；而相對於併用sulfonylurea組和胰島素單一療法組(每年每1,000名患者出現18.9個事件)，其p=0.021。

* 出現心肌梗塞之絕對危險性會明顯減少：

使用metformin組(每年每1,000名患者出現11個事件)相對於單獨飲食療法組(每年每1,000名患者出現18個事件)，其p=0.01。

臨床研究結果並未顯現出，metformin併用sulfonylurea作為第二線用藥時的效益。

在第一型糖尿病治療，metformin與胰島素合併確實已使用於某些經選定的病患，但這樣的併用臨床結果之效益尚未被正式確定。

【藥動學】

吸收：

口服metformin hydrochloride錠劑後，約2.5小時就會達到最高血中濃度(C_{max})。Metformin hydrochloride 500 mg或850 mg錠劑在健康受試者體內的絕對生體可用率約50-60%。口服一個劑量後，在糞便中可收集到該藥物未被吸收的部份有20-30%。

Metformin經口服投予後，它的吸收是穩定的但不完全。Metformin的吸收，在藥動方面被認為是呈非線性的。

在建議劑量與劑量療程之下，在服用後24至48小時內可達穩定血中濃度，且該濃度值通常低於1 ug/mL。在有條件控制的臨床試驗中，縱然在最大劑量下，其最高血漿濃度(C_{max})也不會超過5 ug/mL。

食物會些微延緩metformin藥錠的吸收程度。投予850 mg錠劑後，血中最高濃度會降低40%，AUC (area under curve)則減少25%，達到最高血中濃度的時間會延遲35分鐘。但這些的臨床相關性尚無法得知。

分佈：

血漿蛋白的結合情形是可忽略的。Metformin會和紅血球結合。血中的最高濃度比在血漿內的最大濃度還低，但二者出現時間幾近相同。紅血球細胞最有可能是第2個分佈室。平均分佈體積(Vd)範圍約在63至276公升。

代謝：

Metformin以原形由尿液排泄。在人體內測不到代謝物。

排除：

Metformin在腎清除率大於400 mL/min，顯示metformin是經由腎絲球體過濾和腎小管分泌而排除的。口服一個劑量後，可明顯見到的末端排除半衰期約6.5小時。

當腎功能受損，腎清除率是依肌酸酐(creatinine)清除率成比率下降，於是排除半衰期被延長，致使血漿內的metformin濃度值上升。

【臨床前安全性資料】

對人體無特別的傷害性，這是依照慣例的安全性、藥理、重覆劑量毒性、基因毒性、致癌風險性與生殖性毒性等研究而得知的。

【製劑上的特性】

【賦形劑】

錠劑核心部份：Povidone K30、magnesium stearate。

錠劑膜衣部份：hypromellose。

【保存期限】

5年。

【貯存方式】

儲存於25°C以下。

【包裝】

4-1000粒鋁箔盒裝。

【製造廠】

Merck Sante s.a.s. Centre de Production Semoy, 2 rue du Pressoir Vert, 45400, Semoy, France.

【國外許可證持有者】

Merck Sante s.a.s. 37, rue Saint-Romain 69379, Lyon cedex 08, France

【藥商】

嘉德藥品企業股份有限公司 台北市民生東路2段176號5樓

TEL：(02)2507-8921 FAX：(02)2507-8886 免費服務專線：0800-033-288

1050614-1C