

本藥須由醫師處方使用

GMP  
G-11998  
衛署藥製字第 057981 號

頁數：1/16

## 糖祿美膜衣錠 Glucobay M F.C. Tablets

### 1. 藥品名稱

糖祿美膜衣錠/Glucobay M F.C. Tablets

### 2. 定性與定量組成

本品每錠含：

50 mg acarbose 與 500 mg metformin HCl。

### 3. 藥物劑型

膜衣錠

淡黃色膜衣錠、橢圓卵形

### 4. 臨床資料

#### 4.1 適應症

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

#### 4.2 用量與投藥方式

##### 4.2.1 投藥方式

服用本品時應與第一口食物一起服用

##### 4.2.2 用法用量

基於本品的療效及耐受性因人而異，其每日劑量應調整以適合每位病患。

腎功能正常的成人( $\text{GFR} \geq 90 \text{ ml/min}$ )

本品建議劑量為一天三次，每次服用 1 錠(相當於服用 acarbose 50 毫克及 metformin HCl 500 毫克)。

本品建議之每日最大服用劑量為 5 錠(相當於服用 acarbose 250 毫克及 metformin HCl 2500 毫克)。

#### 4.2.3 特殊族群的額外資訊

##### 4.2.3.1 兒童病患

本品在 18 歲以下病患中的安全性及療效尚未確立(請參閱「特殊警語與使用注意事項」一節)。

##### 4.2.3.2 老年病患

老年人及腎功能低下的患者，應依照腎功能進行劑量調整。80 歲以上老年患者不建議使用本品。本品用於治療 80 歲以下之老年患者時，應特別小心。

##### 4.2.3.3 肝功能受損病患

本品不可用於臨床上或檢驗數據顯示有肝功能不全問題的病患。

##### 4.2.3.4 腎功能受損的病患

開始使用本品治療前應評估患者之腎絲球過濾率(GFR)，並且每年至少評估一次。對於腎功能惡化風險增加之病患及老年人，應增加評估腎功能的次數，例如每 3-6 個月評估一次。本品每日最大服用劑量最好分為 2-3 劑。GFR < 60 ml/min 的病患在考慮開始使用 Glucobay M 之前，應檢視可能增加乳酸中毒風險的因素(請參閱「特殊警語與使用注意事項」一節)。

GRF* ml/min	每日最大服用總劑量	其他考量事項
60-89	每日最大服用劑量為 5 錠 Glucobay M(= 2500 mg metformin)	腎功能下降時應考慮降低劑量。
45-59	每日最大服用劑量為 4 錠 Glucobay M(= 2000 mg metformin)	最高起始劑量為最大服用劑量的一半。
30-44	每日最大服用劑量為 2 錠 Glucobay M(= 1000 mg metformin)	最高起始劑量為最大服用劑量的一半。
<30	-	禁止服用 Glucobay M

\* 腎絲球過濾率

### 4.3 禁忌

對 acarbose 或 metformin HCl 或藥錠的任何賦形劑過敏(請參閱「藥物資料」一節)。

慢性腸道疾病，伴隨明顯消化、吸收障礙者。

可能因腸內氣體增加而惡化的狀態(例如：Roemheld 氏症候群、重度疝氣、腸阻塞及腸潰瘍)。

嚴重腎衰竭(GFR< 30 ml/min)。

併有或未併有昏迷現象的任何類型急性或慢性代謝性酸中毒，包括乳酸中毒、糖尿病酮酸中毒(DKA)。

可能改變腎功能的急性病症，例如：脫水、重度感染、休克。

可能導致組織缺氧的急性或慢性疾病，例如：失代償性心臟衰竭、呼吸衰竭、近期心肌梗塞、休克。

肝功能不全、急性酒精中毒、酒精成癮。

當病患經由靜脈投予碘顯影劑進行放射檢驗時可能導致腎功能產生急遽變化。故必須暫時停用本品。

### 4.4 特殊警語與使用注意事項

曾有少數個案在服用 acarbose 後發生無症狀肝臟酵素升高。因此，在治療初期 6 到 12 個月內應適時考慮監測肝臟酵素。在接受 acarbose 治療的案例中，這些變化在停止 acarbose 治療後可恢復正常。

本品在 18 歲以下病患中的安全性及療效尚未確立。(請參閱「特殊族群的額外資訊」一節)。

#### 乳酸中毒：

乳酸中毒是一種非常罕見但嚴重的代謝併發症，最常發生於腎功能急性惡化、或心肺疾病、敗血症。急性腎功能惡化會發生 metformin 蓄積，並會增加乳酸中毒的風險。

若出現脫水現象(嚴重腹瀉或嘔吐、發燒或液體攝入減少)，應暫時停用 Glucobay M，並建議與醫療照護專業人員聯絡。

接受 Glucobay M 治療的病患若須使用可能急遽損害腎功能的藥物(如抗高血壓藥、利尿劑和 NSAIDs)，應謹慎小心。乳酸中毒的其他危險因子包括飲酒過量、肝功能不全、糖尿病控制不佳、血酮症、長期禁食、與缺氧相關的任何病症，以及與可能導致乳酸中毒的藥物併用(請參閱「禁忌」和「與其他藥物的交互作用，以及其他形式的交互作用」一節)。

應告知病患和/或照顧者乳酸中毒的風險。乳酸中毒的特徵為酸中毒導致的呼吸困難、腹痛、肌肉痙攣、無力和體溫過低，接著昏迷。

若出現疑似症狀，病患應停止服用 Glucobay M，並立即就醫。實驗室診斷數據會顯示血液 pH 值降低( $<7.35$ )、血漿中乳酸濃度升高( $> 5 \text{ mmol/L}$ )、陰離子間隙和乳酸/丙酮酸比率(lactate/pyruvate ratio)增加。

#### 腎功能：

在開始進行治療前應先評估 GFR，且之後並應定期評估(請參閱「用量與投藥方式」一節)。

GFR $<30 \text{ ml/min}$  的病患禁用 Glucobay M，並應在出現腎功能改變的情況下應暫時停用 Glucobay M，請參閱「禁忌」一節。

#### 心臟功能：

心臟衰竭病患更容易出現缺氧和腎功能不全的風險。對穩定的慢性心臟衰竭病患使用 Glucobay M 應定期監測心臟和腎功能。對於急性和不穩定的心臟衰竭的病患，禁止使用 Glucobay M(請參閱「禁忌」一節)。

#### 血管注射含碘顯影劑的放射線檢查(如靜脈尿路攝影、靜脈膽道攝影、血管攝影、以及使用血管顯影劑的電腦斷層(CT)掃描)：

使用血管注射含碘顯影劑可能導致顯影劑引起的腎病變，造成 metformin 在體內累積，增加乳酸中毒發生風險。應於進行造影程序前或進行時停用本品，並於造影程序後至少 48 小時重新評估腎功能，確認病患腎功能恢復穩定時方可重新投藥(請參閱「用量與投藥方式」及「與其他藥物的交互作用，以及其他形式的交互作用」一節)。

#### 手術：

由於含有 metformin HCl 成分，因此在接受全身麻醉、脊髓麻醉或硬膜外麻醉的手術前需停止使用本品。手術後恢復穩定進食且腎功能經再評估確定已恢復穩定後，才能再次使用本品。

#### 酒精攝取：

酒精已知會增強 metformin 對乳酸代謝的影響。因此，應告誡患者在使用 Glucobay M 期間不要過度飲酒，包括劇烈飲酒與長期飲酒。

#### 肝功能損害：

由於肝功能損害曾引發一些乳酸中毒病例，因此，Glucobay M 通常也應避免用於臨床或實驗室證據顯示併有肝病的患者。

### **維他命 B<sub>12</sub>濃度：**

根據文獻指出，在為期 29 週的對照性 metformin 臨床試驗中，約有 7% 的患者曾出現原先正常的血清維他命 B<sub>12</sub> 濃度下降至異常程度的現象，但無任何臨床表徵。不過，這種可能是 B<sub>12</sub> 內源因子複合物之 B<sub>12</sub> 吸收作用受到干擾所引起的降低現象極少伴隨發生貧血，且似乎在停用 metformin 或補充維他命 B<sub>12</sub> 之後即可迅速恢復正常。建議使用 Glucobay M 治療的患者每年接受一次血液學參數評估，如果出現任何的異常現象，則應進行適當的檢查及處置。

有些人(維他命 B<sub>12</sub> 或鈣質攝取或吸收不足的人)似乎特別容易發生維他命 B<sub>12</sub> 濃度異常的現象。對這類患者，每隔兩年或三年定期進行一次血清維他命 B<sub>12</sub> 檢測可能會有所幫助。

## **4.5 與其他藥物的交互作用，以及其他形式的交互作用**

### **4.5.1 與本品的交互作用：**

本品與磺脲類藥物或胰島素併用時，若血糖值降至低血糖範圍，可能必須適當調降磺脲類藥物或胰島素的劑量。在個別案例中可能發生低血糖休克。

### **4.5.2 與 acarbose 成分的交互作用：**

acarbose 治療期間，服用蔗糖與含蔗糖的食物常會導致腹部不適，甚至是腹瀉，這是由於結腸中碳水化合物發酵增加所致。

acarbose 具有抗血糖升高的效果，但本身不會引發低血糖。

如果發生急性低血糖，必須注意在 acarbose 治療期間蔗糖分解為果糖及葡萄糖的速度較慢；因此蔗糖不適合用於迅速緩解低血糖的情況，應以葡萄糖取代。

在個別案例中，acarbose 可能會影響 digoxin 的生體可用率，因而需要調整 digoxin 的劑量。

由於 cholestyramine、腸吸附劑及消化酵素藥品可能影響 acarbose 的作用，應避免同時使用這些藥品。

同時使用 acarbose 及口服 neomycin 可能加速餐後血糖的下降，及提高胃腸副作用的頻率及嚴重程度。如果症狀很嚴重，可能必須考慮暫時調降 acarbose 的劑量。

### **4.5.3 與 metformin HCl 成分的交互作用：**

#### **碘顯影劑：**

靜脈投予碘顯影劑可能導致腎衰竭，使 metformin HCl 在體內累積並增加乳酸中毒的風險。

必須於進行造影程序前或進行時停用本品，並於造影程序後至少 48 小時重新評估腎功能，確認病患腎功能恢復穩定時，方可重新投藥(請參閱「用量與投藥方式」及「特殊警語與使用注意事項」一節)。

#### **酒精：**

急性酒精中毒會提高 metformin HCl 成分引起的乳酸中毒風險，特別是在禁食、營養不良或肝功能不全的情況下。應避免飲用酒精及使用含酒精的藥品(請參閱「特殊警語與使用注意事項」一節)。

#### **需要採取預防措施之併用**

一些醫藥產品會對腎功能產生不利的影響，這可能會增加乳酸中毒的風險，例如：NSAIDs，包括選擇性環氧化酶(COX)II 抑制劑，ACE 抑制劑，血管收縮素 II 受體拮抗劑和利尿劑，尤其是環利尿劑。當此類產品開始或已經與 Glucobay M 併用，必須密切監測腎功能。

**具有內生性升糖活性的藥品**(例如：皮質類固醇, phenothiazide, thyroid products, estrogens, oral contraceptives, phenytoin, nicotinic acid, sympathomimetic, calcium channel blocking drugs, isoniazid, tetracosactides, beta2 agonists such as salbutamol or terbutaline, diuretics, danazol or chlorpromazine 等)：可能需要提高監測血糖的頻率，尤其是在治療剛開始時。如有必要，治療期間應依個別藥品調整本品的每日劑量，並於停用時再度調整。

#### **有機陽離子轉運蛋白(OCT)**

metformin 是轉運蛋白 OCT1 和 OCT2 的受質。

#### **與 Glucobay M 併用**

- OCT1 的抑制劑(如 verapamil)可能會降低 metformin 的療效。
- OCT1 的誘導劑(如 rifampicin)可能會增加胃腸道吸收和 metformin 的療效。
- OCT2 的抑制劑(如 cimetidine、dolutegravir、ranolazine、trimethoprim、vandetanib、isavuconazole)可能會降低腎臟對 metformin 的排除，從而導致血漿中 metformin 的濃度增加。
- OCT1 和 OCT2 的抑制劑(如 crizotinib、olaparib)可能會改變 metformin 的療效和腎臟的排除。

這些藥物與 Glucobay M 併用時，血漿中 metformin 的濃度可能會增加，因此建議謹慎使用，尤其對於腎功能受損的病人。必要時，可以考慮調整 Glucobay M 的劑量，因為 OCT 抑制劑/誘導劑可能改變 metformin 的療效。

#### **可能影響腎功能或 metformin HCl 清除的藥物：**

併用可能影響腎功能或導致明顯血液動力學變化或可能干擾 metformin HCl 清除的藥物(例如經由腎小管分泌作用排除的陽離子藥物)，應特別謹慎，並建議仔細監測病患。(請參閱「特殊警語與使用注意事項」一節)。

## 4.6 生殖力、懷孕與授乳

### 4.6.1 懷孕

懷孕婦女以及具有生育能力但未使用避孕措施的女性不宜使用本品，因為目前並無對照臨床試驗可提供與懷孕女性用藥相關的資訊(請參閱「前臨床安全性資料」一節)。

### 4.6.2 授乳

不建議讓哺乳女性使用本品，目前有關哺乳兒童的安全性資訊仍不足。

## 4.7 對駕駛能力或操作機械能力的影響

本品與其他降糖尿病藥物(例如：磺脲類藥物、胰島素或 meglitinide)併用時，應提醒病患在駕駛或操作機械時有低血糖的風險。

## 4.8 不良反應

### 4.8.1 安全性資料總結(服用本品，以及 acarbose 與 metformin 作為單一藥物使用時)

最常見的藥品不良反應(ADR)為脹氣、腹瀉、噁心、嘔吐、消化不良與腹痛。這些反應通常發生於剛開始治療時，並於隨後自然緩解。

最嚴重的 ADR 為與 metformin 相關的乳酸中毒(請參閱「特殊警語與使用注意事項」一節)。

預計本品的安全性資料和 ADR 發生率將與各單方併服時的資料相似。

### 4.8.2 不良反應列表

以下根據全身器官分類(依照 MedDRA)與發生率彙整出多項臨床試驗中與上市後所通報的藥品不良反應(ADR)。發生率分別定義為極常見( $\geq 1/10$ )、常見( $\geq 1/100$  至  $< 1/10$ )、不常見( $\geq 1/1,000$  至  $< 1/100$ )、罕見( $\geq 1/10,000$  至  $< 1/1,000$ )與極罕見( $< 1/10,000$ )。上市後發生的藥品不良反應和發生頻率無法估計的藥品不良反應歸類為「未知」。

#### Glucobay M (acarbose-metformin HCl)

表一所列出的本品 ADR 發生率是來自於一項雙盲、活性對照試驗，試驗目的在於研究本品與 acarbose 之差異(請參閱「藥效學特性」一節)：本品 N=117；acarbose N=116。

表一：本品不良反應列表

全身器官分類 MedDRA 標示群組	極常見 $\geq 10\%$	常見 $\geq 1\% \text{ to } < 10\%$	不常見 $\geq 0.1\% \text{ to } < 1\%$	罕見 $\geq 0.01\% \text{ to } < 0.1\%$	極罕見 $< 0.01\%$	未知
血管疾患		水腫				

全身器官分類 MedDRA 標示群組	極常見 $\geq 10\%$	常見 $\geq 1\% \text{ to } < 10\%$	不常見 $\geq 0.1\% \text{ to } < 1\%$	罕見 $\geq 0.01\% \text{ to } < 0.1\%$	極罕見 $< 0.01\%$	未知
胃腸道疾患	脹氣	腹瀉、胃腸道與腹痛、嘔吐	噁心、消化不良			
肝膽疾患		肝臟酵素增加				

#### 來自 acarbose 的 經驗 (根據文獻記載)

acarbose 所通報的 ADR 發生率(請見表二)是來自於臨床試驗資料庫中的多項安慰劑對照試驗：Glucobay N = 8,595；安慰劑 N = 7,278。在每一發生頻率分組中，不良反應是依據嚴重程度遞減的方式呈現。

從上市後的調查報告所得到的不良反應(至 2005 年 12 月 31 日為止)。不良反應的發生頻率無法估計時，則列在「未知」欄。

表二：acarbose 不良反應列表

全身器官分類 MedDRA 標示群組	極常見 $\geq 10\%$	常見 $\geq 1\% \text{ to } < 10\%$	不常見 $\geq 0.1\% \text{ to } < 1\%$	罕見 $\geq 0.01\% \text{ to } < 0.1\%$	極罕見 $< 0.01\%$	未知
血液與淋巴系統疾患						血小板減少症
免疫系統疾患						過敏反應(皮疹、紅斑、出疹、蕁麻疹)
血管疾患				水腫		
胃腸道疾患	脹氣	腹瀉、胃腸道與腹痛	噁心、嘔吐、消化不良			下腸阻塞/腸阻塞、腸氣囊病
肝膽疾患			肝臟酵素增加	黃疸		肝炎

#### 來自 metformin 的經驗 (根據文獻紀載)

metformin 所通報的 ADR 發生率(請見表三)是來自於 metformin 原開發藥廠的藥品特性摘要(SPC)。

表三：metformin 不良反應列表

全身器官分類 MedDRA 標示群組	極常見 $\geq 10\%$	常見 $\geq 1\% \text{ to } < 10\%$	不常見 $\geq 0.1\% \text{ to } < 1\%$	罕見 $\geq 0.01\% \text{ to } < 0.1\%$	極罕見 $< 0.01\%$	未知
胃腸道疾患	腹瀉、胃腸道與腹痛、噁心、嘔吐、					

全身器官分類 MedDRA 標示群組	極常見 $\geq 10\%$	常見 $\geq 1\% \text{ to } < 10\%$	不常見 $\geq 0.1\% \text{ to } < 1\%$	罕見 $\geq 0.01\% \text{ to } < 0.1\%$	極罕見 $< 0.01\%$	未知
	消化不良					
肝膽疾患					肝臟酵素增加、肝炎	
代謝與營養疾患					維生素 B12 吸收減少、乳酸中毒 (請參閱「特殊警語與使用注意事項」一節)	
神經系統疾患		味覺障礙				
皮膚與皮下組織疾患					皮膚反應 (紅斑、搔癢、蕁麻疹)	

#### 4.8.3 固定劑量合併治療中有關個別有效成分的額外資訊：

##### 一與 acarbose 有關

過去曾通報的事件包括肝臟疾患、肝功能異常與肝損傷等，尤其來自於日本。在日本曾有發生猛爆性肝炎致死的個案，但是否與 acarbose 相關仍不清楚。

如糖尿病患者飲食不加以控制，則有可能加重腸道的副作用。如遵守糖尿病飲食處方但仍發生嚴重不適時，宜請教醫師並暫時或永久減低劑量。

病人每天服用建議劑量 150-300 毫克的 acarbose，很少觀察到有臨床相關的不正常肝功能測試結果(超過正常值上限的三倍)。在持續進行 acarbose 治療時，可能會短暫出現異常數值(請參閱「特殊警語與使用注意事項」一節)。

##### 一與 metformin 有關

長期使用 metformin 可能造成維生素 B<sub>12</sub>吸收減少，且伴隨血清濃度降低。若病患出現巨紅芽性貧血(megaloblastic anemia)，建議考量此病因。

在停止 metformin 後，肝功能檢測異常或肝炎的零星通報病例均獲得緩解。

## 4.9 過量

### 4.9.1 Acarbose

當 acarbose 與含碳水化合物(多醣、寡醣或雙醣)的飲料和/或餐點併用時，過量可能導致鼓脹、脹氣及腹瀉。

若發生 acarbose 過量且無與食物併用的情況，應不致造成嚴重的腸道症狀。

若有過量的情況，病患在接下來 4 至 6 小時內不應食用含碳水化合物(多醣、寡醣或雙醣)的飲料或餐點。

### 4.9.2 Metformin HCl

過去曾經發生過 metformin hydrochloride 過量的情形，包括服用超過 50 克以上的劑量，有 10% 左右的病例曾通報出現低血糖的現象，但其與 metformin hydrochloride 間的因果關係尚未確立。有 32% 左右的 metformin 過量病例曾通報出現乳酸中毒的現象(參見注意事項欄中的 Metformin hydrochloride)。Metformin 可經由透析排除，在血液動力學狀況良好的情況下，廓清率可高達 170mL/min。因此，對疑似 metformin 過量的患者，血液透析或可有效移除其蓄積體內的藥物。

## 5. 藥物學特性

### 5.1 藥效學特性

#### 5.1.1 本品(acarbose 及 metformin HCl 複方)的臨床試驗結果

本品為一種固定劑量的複方藥品(fixed dose combination, FDC)，主要成份為 acarbose 與 metformin HCl。在一項評估 acarbose/metformin FDC 相較於單獨使用 acarbose 治療第二型糖尿病病患之療效與安全性的試驗中，共有 233 名第二型糖尿病病患參加試驗，其試驗設計為 16 週、隨機、雙盲、活性對照試驗，目的為評估 acarbose/metformin FDC ( $n=117$ )相較於 acarbose ( $n=116$ )的療效與安全性。先前已接受 acarbose 或其他降血糖藥物治療的病患，或者並未使用任何降血糖藥物的病患，進入試驗後都先接受 4 星期導入期的 acarbose 單一藥物治療(50 mg，每日三次)，然後進行隨機分配，以完成每日三次 acarbose/metformin FDC 50/500 mg，或者每日三次 acarbose 50 mg 的治療，共 16 週。

相較於單獨使用 acarbose 組別，acarbose/metformin FDC 組別在糖化血色素(HbA1c)、空腹血糖(FPG)與餐後 2 小時血糖(2 hour PPG)方面達到顯著改善。在兩個治療群組間，由基期至試驗結束期間 HbA1c 變化的平均值差異為 -1.35%，95% 信賴區間為 -1.65% 至 -1.06%。兩治療群組病患的體重都有減少，其中 acarbose/metformin FDC 組的下降情況較為顯著(FDC，-1.63 kg；acarbose，-0.99 kg)。

### 5.1.2 acarbose 藥理特性

在所有試驗動物中，acarbose 的活性作用於腸道。acarbose 可就參與雙醣類、寡醣類與多醣類分解過程的腸道酵素( $\alpha$ -glucosidases)進行抑制。並導致對於上述碳水化合物的消化依不同劑量而造成不同的延遲作用。

最重要的是，由碳水化合物所分解而來的葡萄糖會以較慢的速度釋放與進入血液。如此一來，acarbose 便可延緩與降低餐後血糖的上升程度。且因為腸道吸收葡萄糖的過程達到均衡，一日當中的血糖波動也隨之減少，同時降低平均血糖值。

### 5.1.3 metformin HCl 藥理特性

本品第二個有效成分為 metformin，此為具有降血糖作用的雙胍類藥物，能同時降低基礎與飯後的血糖值。metformin 不會刺激胰島素分泌所以不會產生低血糖情形。

metformin 作用經由 3 個機轉：(1) 抑制糖質新生和肝醣分解而減少肝臟葡萄糖生成。

(2) 提高肌肉組織對胰島素的敏感性、改善週邊組織對葡萄糖的攝取和利用。(3) 延緩腸道對葡萄糖之吸收。

## 5.2 藥動學特性

### 5.2.1 本品(acarbose 及 metformin HCl 複方錠)藥動學特性

已執行一項針對男性健康受試者，在禁食狀態下的試驗，其根據 metformin 血中濃度來評估本品 acarbose/metformin HCl 複方錠(含 metformin HCl 500 mg 及 acarbose 50 mg)與合併投予(free combination)的各單方 Glucophage® (metformin HCl) 500 mg 錠劑和 Glucobay® (acarbose) 50 mg 錠劑間之相對生體可用率。

就 metformin 來看，主要 metformin 藥動學參數的幾何平均數比值(acarbose/metformin HCl 複方錠組 / free combination 組)分別為 0.938 (C<sub>max</sub>)、0.964 (AUC(0-t<sub>last</sub>)) 與 0.964 (AUC(0-∞))。這些數值中，沒有一項超出 90% 信賴區間介於 0.80 至 1.25 之間的允許標準。因此，就 metformin 而言，本品(acarbose/metformin HCl 複方錠)與各單方合併投予療法(free combination)之間具生體相等性。

由於 acarbose 的全身性生體可用率極低，僅為 1-2%，因此，上述生體相等性的結論為僅依據 metformin 的藥動學結果。因 acarbose 僅在小腸部位呈現局部抑制活性，其較低的全身性生體可用率對於其療效並無影響，故未針對 acarbose 的血漿濃度及其生體可用率進行檢測評估。

以下內容將針對 acarbose/metformin HCl 複方錠說明有效成分個別的藥動學特性。

## 5.2.2 acarbose 的藥動學(依文獻紀載)

### 吸收

在 96 小時內，腎臟平均會將 35% 的總放射線活性(抑制性物質與其所有分解產物的總合)排出，因此假設吸收的程度至少在此範圍內。

血漿中的總放射線活性濃度變化過程有兩個高峰。第一個高峰出現在  $1.1 \pm 0.3$  小時後，平均 acarbose 相等性濃度為  $52.2 \pm 15.7 \mu\text{g/L}$ ，這與該抑制性物質的濃度變化過程( $2.1 \pm 1.6$  小時後， $49.5 \pm 26.9 \mu\text{g/L}$ )的相關資料一致。第二個高峰出現在  $20.7 \pm 5.2$  小時後，平均為  $586.3 \pm 282.7 \mu\text{g/L}$ 。與總放射線活性相比，此抑制性物質的最大血漿濃度低了 10–20 倍。大約 14–24 小時後出現的第二個高峰，被認為是來自於腸道較深部位細菌分解產物的吸收。

acarbose 的生體可用率只有 1–2%。抑制性物質的全身性可用率如此低是合理的，因為 acarbose 的作用只侷限在腸道中。因此，生體可用率低與其療效無關。

### 分佈

從健康受試者的血漿濃度變化過程計算得出的相對分佈體積(relative volume of distribution)為  $0.32 \text{ L/kg 體重}$ (靜脈注射， $0.4\text{mg/kg 體重}$ )。

### 代謝與排除

在分佈期(distribution phase)此抑制性物質的血漿清除半衰期為  $3.7 \pm 2.7$  小時，在清除期(elimination phase)時則為  $9.6 \pm 4.4$  小時。

從尿液排除的抑制性物質比例為使用劑量的 1.7%。有 51% 的活性物質在 96 小時內從糞便中排除。

## 5.2.3 metformin 的藥動學(依文獻紀載)

### 吸收

口服 metformin 單一劑量後，在 2.5 個小時後血中濃度可達最高峰(Tmax)。口服一錠的 Glucophage 500mg 或 850 mg 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，在糞便所收集到未被吸收的藥物有 20-30%。

口服投予後，metformin 的吸收會達飽和且不完全。可假設 metformin 吸收的藥動學屬於非線性。在一般的 metformin 劑量與劑量投予時間，投藥 24 至 48 小時後可達穩定的血中濃度，且其通常低於  $1 \mu\text{g/mL}$ 。在對照臨床試驗中，即使給予最高劑量之後，血漿中 metformin 的最高濃度(Cmax)仍不超過  $5 \mu\text{g/mL}$ 。

食物會降低 metformin 的吸收程度，也會稍微減緩其吸收速度。在口服一錠 850 mg 藥錠後，觀察到血漿最高濃度降低 40%，AUC (血漿濃度曲線下面積)減少 25%，達到血漿最高濃度的時間也延長 35 分鐘。以上結果的臨床相關性未明。

### 分佈

與血漿蛋白結合情形是可忽略的。metformin 會進入紅血球內，全血中最高濃度較血漿中最高濃度為低，但出現時間相似。紅血球似乎是第二分佈室。平均分佈體積(Vd)是 63 - 276 L 之間。

### 代謝

metformin 是以原藥型態經由尿液排泄。於人體內並未發現到代謝物。

### 排除

metformin 的腎清除率大於 400 ml/min，顯示其經由腎絲球體過濾與腎小管分泌然後排出。在投予一口服劑量後，擬似末端排除半衰期(apparent terminal elimination half-life)約為 6.5 小時。

當腎臟功能下降時，腎清除率會隨肌酸酐清除率變化而呈比例下降，進而延長排除半衰期，造成 metformin 血漿濃度升高。

## 5.3 臨床前安全性資料

### 5.3.1 acarbose

#### 5.3.1.1 急性毒性

已經在小鼠、大鼠與狗進行口服及靜脈注射 acarbose 後的急性毒性研究。茲將急性毒性研究結果摘錄於下表。

表四：acarbose LD<sub>50</sub>

種別	性別	給藥途徑		LD <sub>50</sub> SIU/kg(1)	p<0.05 之信賴區間界限值
小鼠	雄性	口服	>	1000000	
小鼠	雄性	靜脈注射	>	500000	
大鼠	雄性	口服	>	1000000	
大鼠	雄性	靜脈注射		478000	(421000-546000)
大鼠	雌性	靜脈注射		359000	(286000-423000)
狗	雄性與雌性	口服	>	650000	
狗	雄性與雌性	靜脈注射	>	250000	

(1)65000 SIU 相當於約 1 g 的藥品(SIU = 蔗糖酶抑制單位 [saccharase inhibitory units])

單一口服劑量後，acarbose 可說是不具毒性；即使在使用 10 g/kg 的劑量之後，仍無法決定 LD<sub>50</sub>(半數致死量)。此外，以靜脈注射後，此物質也幾乎不具毒性。

#### 5.3.1.2 重複劑量毒性

已於大鼠與狗進行為期 3 個月的耐受性研究。在大鼠中，acarbose 劑量為口服 50-450 mg/kg。相較於未接受 acarbose 的對照組，所有血液學與臨床化學參數都維持不變。隨後的組織病理學研究在各個劑量同樣都看不到任何組織破壞的證據。

狗的研究劑量為口服 50-450 mg/kg。相較於未接受 acarbose 的對照組，受測物質引起動物的體重減輕、血清中  $\alpha$ -澱粉酶( $\alpha$ -amylase)的活性減少以及血尿濃度增加，且所有劑量組的體重發展都受到影響。

#### 5.3.1.3 致癌性

已有許多探討致癌性的研究。

在 Sprague-Dawley 大鼠的飼料中添加 acarbose(最高 500 mg/kg b.w.)長達 24—26 個月，會引起動物相當嚴重的營養失調。相較於對照組，腎臟實質組織(parenchyma)腫瘤(腺瘤[adenoma]、腎上腺樣癌[hypernephroid carcinoma])的形成與劑量有關，然而整體腫瘤發生率(尤其是荷爾蒙相關腫瘤之發生率)降低。

為了防止營養失調，後續的研究都會額外給予動物葡萄糖替代物。在劑量為 500 mg/kg acarbose 及外加葡萄糖替代物時，其體重比對照組少了 10%。而且腎臟腫瘤發生率未增加。

在無外加葡萄糖替代物之下重複此研究(為期 26 個月)時發現，睪丸萊狄氏細胞(Leydig cells)的良性腫瘤增加。所有接受外加葡萄糖替代物的組別，腫瘤發生率為正常。

Wistar 大鼠經由飼料或胃管給予 0-4500 ppm acarbose 持續 30 個月，未導致體重明顯下降，沒有腫瘤發生率增加的證據，且整體腫瘤發生率下降。

在倉鼠的飼料中添加 0-4000 ppm acarbose 持續 80 週，有或無外加葡萄糖替代物，在最高劑量組皆可觀察到血中葡萄糖濃度升高，腫瘤發生率則未提高。

#### 5.3.1.4 生殖毒性：

在大鼠與兔子進行致畸胎作用的研究中，使用的劑量為口服 0、30、120 與 480 mg/kg。在測試的劑量範圍內，兩種動物都未發現 acarbose 引起致畸胎作用的證據。

#### 5.3.1.5 致突變性

研究結果尚未發現 acarbose 具任何基因毒性作用的證據。

### 5.3.2 metformin HCl

根據安全性、藥理學、重複劑量毒性、基因毒性、致癌性及生殖毒性等常規試驗結果，其前臨床資料顯示對人類無特殊危險。

在大鼠和兔子中接受劑量高達 600 mg/kg/day 的 metformin HCl 不具致畸胎性。根據胎兒濃度的判定結果，證實胎盤對 metformin HCl 具部分屏障作用。

在泌乳大鼠中進行的試驗顯示 metformin HCl 會分泌到乳汁中，並達到與血漿中相當的濃度。

## 6. 藥物資料

### 6.1 賦形劑列表

錠劑核心組成：

- Silica colloidal anhydrous
- Hydroxypropyl methylcellulose
- Magnesium stearate
- Microcrystalline cellulose
- Sodium starch glycolate

膜衣錠：

- Opadry 03B52505 Yellow。

### 6.2 保存期限

請參見外盒。

### 6.3 特殊保存注意事項

請儲存於 25°C 以下乾燥陰涼處，並請存放在兒童拿取不易之處。

### 6.4 包裝型態

2-1000 錠塑膠瓶裝

2-1000 錠雙鋁箔片盒裝

2-1000 錠鋁箔片鋁袋盒裝

委託者：台灣拜耳股份有限公司

地 址：台北市信義路五段 7 號 54 樓

製造廠：美時化學製藥股份有限公司南投廠  
廠 址：南投縣南投市新興里成功一路 30 號  
電 話：(02)81011000  
網 址：[www.bayer.com.tw](http://www.bayer.com.tw)  
Glucobay M / CCDS02 / TW03 / 082019