益糖定 膜衣錠 500 毫克

Metose F.C. Tablets 500 mg

【成分】每膜衣錠中含有
Metformin HCl.....500 mg.

【適應症】
糖尿病。
說明：
作為飲食治療失效的輔助治療。本品為 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 · 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 3gm。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。
口服。本藥品在用餐時或飯後服用時，需整錠吞服，不要咀嚼。
本藥品請務必每日服用，除非醫師有特別指示，否則請勿中斷服藥。
腎絲球體過濾率 (eGFR) 介於 30-45ml/min/1.73m^2 應減量使用。
每日最大劑量：3000mg。
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。

【禁忌】(依文獻記載)
＊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。
＊腎衰竭或腎臟功能障礙 (肌氨酸酐清除率 (creatinine clearance) 低於 60 mL/min)
腎功能不全患者，腎絲球體過濾率 (eGFR) 小於 30ml/min/1.73m^2 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：心臟或呼吸衰竭、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。

【警語和注意事項】(依文獻記載)
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，主要是糖尿病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，也應該能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，醫療人員宣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：
如果出現非特異性表徵，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。
接著會出現酸血性呼吸困難、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，應先測定肌氨酸酐清除率 (creatinine clearance) 與 (或) 血清內肌氨酸酐 (creatinine) 值。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。
＊當患者肌氨酸酐清除率 (creatinine clearance) 值逼正常值下限，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：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類止痛藥物時，可能會讓腎功能變差，在照料上應特別謹慎。
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，而且面臨乳酸中毒的危險。因此，依腎功能的狀況，在接受該項檢查前，檢查當時以及檢查後的 48 小時內，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【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。醫師為病患處方 Metformin 時，需定期監測其腎功能。
大手術：
在非急需手術前的 48 小時必須停止服用 Metformin。在手術後的 48 小時，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】(依文獻記載)
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、檢查當時、檢查後的 48 小時內，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【藥物間的交互作用】)。
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:Glucocortidcoids 和 Tetracosactide (全身性與局部投予途徑)、beta-2-agonist、danazol、每日 100 mg 高劑量的 chlorpromazine 與利尿劑：
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，可調降 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，導致有可能會增加乳酸中毒的危險性。
血管收縮素轉換酵素抑制劑 (ACE- Inhibitor)：
該藥物可能會降低血糖值，因此，正在使用、加入或停用這類的藥物治療時，可能需調整 Metformin 的劑量。

【懷孕與授乳期間】(依文獻記載)
懷孕期間血糖未獲控制 (妊娠型糖尿病、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 是經由母體乳汁排泄，從餵母乳的新生兒 / 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】(依文獻記載)
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 Meglitinide) 併用時，應提醒患者會有血糖過低的危險性。

【不良反應】(依文獻記載)

以 Metformin HCl 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 B_{12} 的吸收與血漿內 Vitamin B_{12} 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。

肝膽系統的異常：

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】(依文獻記載)

Metformin HCl 的劑量增至 85 g，雖曾已會出現乳酸中毒，但並未發現有低血糖症。服用過高且過量的 Metformin 或在藥物併用上有風險性時，都有可能會導致乳酸中毒。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。

【藥理特性】(依文獻記載)

藥效學

藥理治療分類：降血糖藥物。屬 Biguanides 類。

Metformin 是屬 Biguanides 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，不會在造成低血糖現象。

Metformin 的作用經由 3 種機轉：

1. 抑制糖質增生和肝醣分解，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 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運送者 (GLUTs) 的運送能力。

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) 膽固醇和三酸甘油脂值。

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 HCl 錠劑後，約 2.5 小時就會達到最高血中濃度 (T_{max})，Metformin HCl 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 μg/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 μg/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高濃度還低，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，腎清除率是依肌氨酸酐 (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】(依文獻記載)

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。

【賦形劑】

Povidone K-90、Magnesium Stearate、Hypromellose 2910, 6cps、Polyethylene Glycol 6000、Titanium Dioxide、Carnauba Wax。

【儲存】

請於 25℃以下，兒童伸手不及，乾燥避光處儲存。

【包裝】

4-1,000 粒塑膠瓶裝、ALU-PVDC 鋁箔盒裝、ALU-PVC 鋁箔盒裝。

衛部藥製字第 058613 G-12507 號

委託者：永茂藥業股份有限公司
114台北市內湖區瑞光路358巷32號3樓

製造廠：優良化學製藥股份有限公司
303新竹縣湖口鄉中興村光復路10號

SLT0018R-02