

仿單標籤粘貼表

產品名稱	庫魯泛斯錠 500 毫克/5 毫克	申請廠商	嘉德藥品企業股份有限公司
衛生福利部食品藥物管理署給證號碼	藥輸字第 24006 號		

庫魯泛斯錠 500毫克/2.5毫克 衛署藥輸字第024005號 Glucovance tablets 500mg/2.5 mg

庫魯泛斯錠 500毫克/5毫克 衛署藥輸字第024006號 Glucovance tablets 500 mg/5 mg

《主成份》

Glucovance tablets 500 mg/2.5 mg：每膜衣錠含metformin hydrochloride 500 mg (相當於metformin 390 mg)與glibenclamide 2.5 mg。

Glucovance tablets 500 mg/5 mg：每膜衣錠含metformin hydrochloride 500 mg(相當於metformin 390 mg)與glibenclamide 5 mg。

《外觀》

Glucovance tablets 500mg/2.5mg：為橘色膠囊狀、雙凸、膜衣錠。錠劑外觀一面刻有2.5字樣。

Glucovance tablets 500mg/5mg：為黃色膠囊狀、雙凸、膜衣錠。錠劑外觀一面刻有5字樣。

《適應症》

第二型糖尿病。

說明：治療具有下列任一情況之第二型糖尿病成人患者：

- (1)飲食療法與運動無法達到良好血糖控制。
- (2)飲食療法、運動以及metformin或sulfonylurea單一藥物療法，尚無法達到適當的血糖控制。
- (3)併用metformin和sulfonylurea藥物療法後有穩定且良好的血糖控制，可改以本藥品替代。

《用法用量》

口服。僅成人適用。本藥須由醫師處方使用。

一般性：

對於腎功能正常(腎絲球過濾率GFR > 90 mL/min)的成人，劑量如同所有降血糖藥物，應依照患者的代謝反應(血糖值、HbA1c值)而定。

治療初期：

- 若metformin或sulfonylurea單一藥物治療失敗時，通常起始劑量是每日服用1錠Glucovance 500 mg/2.5 mg。
- 作為取代metformin和glibenclamide藥物合併療法時，可將患者先前服用的劑量，轉換成等劑量的Glucovance。
- 作為取代metformin和sulfonylurea藥物合併治療時，可將患者先前服用的劑量，轉換成每日服用1錠的Glucovance 500 mg/2.5 mg。

劑量調整：

視患者的血糖值，每二星期或再久些才作一次劑量的調整。每次增加1錠。

緩慢增加劑量有助於胃腸道產生耐受性，而且能預防低血糖的發生。

若患者在服用Glucovance 500mg/2.5mg後仍未能控制血糖時，可改服Glucovance 500mg/5 mg。

建議每日服用最大劑量：

Glucovance 500mg/2.5 mg建議每日最大劑量為6錠。

Glucovance 500mg/5 mg建議每日最大劑量為3錠。

在特殊情況下，Glucovance 500mg/5 mg建議每日最大劑量可增至4錠。

Metformin之每日最高治療劑量為3000 mg。

併用胰島素治療：

並無本藥品併用胰島素治療的相關臨床報告。

腎功能不全患者：

開始使用含有metformin的藥物前，需檢測患者之腎絲球過濾率(GFR值)，之後也至少每年檢測1次。對於腎功能。

下降之風險增加的患者以及年長患者，應提高頻率、每3-6個月檢測1次腎功能。

處方metformin至最高每日劑量時，應分成2-3次給藥。使用metformin治療GFR < 60 mL/min的患者前，應檢視及評估可能增加乳酸中毒風險的因素。<請參閱【警語與注意事項】>。

若本品未提供適用之劑量，應使用方便調整劑量之單方藥品。

腎絲球過濾率 GFR mL/min	Metformin	Glibenclamide
60-89	每日最高劑量為3000mg 腎功能下降時應考慮降低劑量	不需調整劑量
45-59	每日最高劑量為2000mg 起始劑量最多為每日最高劑量的1/2	每日最高劑量為10.5mg 起始劑量通常為每日2.5mg
30-44	每日最高劑量為1000mg 起始劑量最多為每日最高劑量的1/2	因為有造成低血糖之風險，不建議 起始治療使用glibenclamide
<30	不得使用metformin / glibenclamide	

老年人：

劑量的調整須視腎功能參數值而定(最初是每日服用1錠的Glucovance 500 mg/2.5 mg或等量相同成份之藥品，對有些病人glibenclamide須從每日1.25mg開始)。定期檢查腎功能是必要的<請參閱【警語與注意事項】>。

65歲以上之患者：必需謹慎調整glibenclamide的起始及維持劑量，減少發生低血糖之風險。盡量選擇可取得之最低劑量開始使用，需要時再逐漸增加劑量。儘可能避免使用最高劑量<請參閱【警語與注意事項】>。

大於80歲以上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。

兒童：

本藥品不建議兒童服用。

劑量投予方式：

劑量投予方式須視各患者對劑量的需求而定：

- 若每日服用劑量是1錠：每日服用一次，於早餐時間服用。

- 若每日服用劑量是2或4錠：每日早、晚各服用一次。

- 若每日服用劑量是3、5或6錠：每日早、午、晚各服用一次。

藥錠應和食物一起服用。劑量的投予方式應依患者的飲食習慣調整。然而，在投予藥物後必須給予足夠的碳水化合物食物，以避免出現低血糖的事件。<請參閱【藥物間的交互作用】>。

併用Glucovance與膽酸結合劑(colesevelam)時，建議Glucovance的服用時間應早於膽酸結合劑4個小時以上，避免藥物吸收降低的風險。

《使用禁忌》

患者若有下列情形者，禁止服用本藥品：

- 會對metformin hydrochloride、glibenclamide或其他sulphonylurea類及sulphonamide類藥物或是本藥品的任一成份過敏者

- 第一型糖尿病(胰島素依賴型糖尿病)、糖尿病性的前昏睡狀態(diabetic pre-coma)

- 各種類型之急性代謝性酸中毒(如：乳酸中毒、糖尿病酮酸中毒)

- 重度腎衰竭(腎絲球過濾率GFR值小於30 mL/min)

- 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

- 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

- 肝臟功能不全、急性酒精中毒、酗酒者

- 吡咯紫質沉著症(porphiria)

- 授乳期

- 併用Miconazole藥物<請參閱【警語與注意事項】>。

《警語與注意事項》

乳酸中毒：

乳酸中毒是一種罕見卻嚴重的代謝性併發症，最常在腎功能急速惡化或心肺疾病或敗血症時發生。Metformin

積蓄發生於腎功能急速惡化時，並且會增加乳酸中毒的風險。

當患者有脫水現象(嚴重腹瀉或嘔吐、發燒或減少水分攝取)時，建議暫時停止給予metformin並諮詢醫師。

當服用metformin的患者處方可能使腎功能急速下降之藥物(如降壓藥、利尿劑及非類固醇抗發炎劑NSAIDs)

時，應謹慎小心。乳酸中毒的其他風險因素包含：過量飲酒、肝功能不全、血糖控制不佳、酮病、長時間禁食以及各種與缺氧有關的症狀<請參閱【使用禁忌】與【藥物間的交互作用】>。

乳酸中毒之特徵為酸中毒呼吸困難、腹痛、肌肉痙攣、虛弱無力、體溫過低後昏迷。如有疑似症狀發生，應停止給予metformin並且立即回診。診斷檢驗數據會顯示血液酸鹼值小於7.35、血漿乳酸值大於5 mmol/L、陰離子間隙與乳酸/丙酮酸(lactate/pyruvate)比率增加。

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，病人應立即停藥並且就醫。

低血糖：

Glucovance含有sulphonylurea類的成份，會讓患者有低血糖之危險性。在開始治療後，以漸進式調整劑量可避免低血糖的發生。若患者遵守規律的用餐(含早餐)時間，才能給予該藥治療。延後進餐時間、攝食不足或不均衡的碳水化合物會增加低血糖的危險性。重要的是，要有規律地攝取碳水化合物。攝取含有熱量限制的飲食、在激烈或長時間的運動後、喝酒時、或是併用降血糖藥物期間，都較有可能會出現低血糖的現象。

診斷：

表現特徵為頭痛、飢餓、噁心、嘔吐、極度疲倦、睡眠障礙、不安感覺、攻擊性、注意力和反應變差，沮喪、困惑、口齒不清、視覺出現紊亂、震顫、痲痺與感覺異常、眩暈、譫妄、癲癇、倦睡、無意識、淺呼吸以及心搏徐緩。由於低血糖引起的反向調節，患者會有發汗、害怕、心搏過速、高血壓、心悸、心絞痛與心律不整情形。當低血糖症狀是慢慢進展時(如：出現自主神經病變)，或是當患者服用β-阻斷劑、clonidine、reserpine、guanethidine、米那普林(mirtazapine)、或可待因等藥物時。

劑量投予方式須視各患者對劑量的需求而定：
- 若每日服用劑量是1錠：每日服用一次，於早餐時間服用。
- 若每日服用劑量是2或4錠：每日早、晚各服用一次。
- 若每日服用劑量是3、5或6錠：每日早、午、晚各服用一次。

藥物應和食物一起服用。劑量的投予方式應依患者的飲食習慣調整。然而，在投予藥物後必須給予足夠的碳水化合物食物，以避免出現低血糖的事件。<請參閱【藥物間的交互作用】>。

併用Glucovance與膽酸結合劑(colesevelam)時，建議Glucovance的服用時間應早於膽酸結合劑4個小時以上，避免藥物吸收降低的風險。

《使用禁忌》

患者若有下列情形者，禁止服用本藥品：

- 會對metformin hydrochloride、glibenclamide或其他sulphonylurea類及sulphonamide類藥物或是本藥品的任一成份過敏者
- 第一型糖尿病(胰島素依賴型糖尿病)、糖尿病性的前昏睡狀態(diabetic pre-coma)
- 各種類型之急性代謝性酸中毒(如：乳酸中毒、糖尿病酮酸中毒)
- 重度腎衰竭(腎絲球過濾率GFR值小於30 mL/min)
- 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
- 可能會引起組織缺氧不足的急、慢性疾病，如：心臟或呼吸衰竭、近期曾發生心肌梗塞、休克
- 肝臟功能不全、急性酒精中毒、酗酒者
- 吐嗜紫質沉著症(porphiria)
- 授乳期
- 併用Miconazole藥物<請參閱【警語與注意事項】>。

《警語與注意事項》

乳酸中毒：

乳酸中毒是一種罕見卻嚴重的代謝性併發症，最常在腎功能急速惡化或心肺疾病或敗血症時發生。Metformin積蓄發生於腎功能急速惡化時，並且會增加乳酸中毒的風險。

當患者有脫水現象(嚴重腹瀉或嘔吐、發燒或減少水分攝取)時，建議暫時停止給予metformin並諮詢醫師。

對服用metformin的患者處方可能使腎功能急速下降之藥物(如降壓藥、利尿劑及非類固醇抗發炎劑NSAIDs)時，應謹慎小心。乳酸中毒的其他風險因素包含：過量飲酒、肝功能不全、血糖控制不佳、酮病、長時間禁食以及各種與缺氧有關的症狀<請參閱【使用禁忌】與【藥物間的交互作用】>。

乳酸中毒之特徵為酸中毒呼吸困難、腹痛、肌肉痙攣、虛弱無力、體溫過低後昏迷。如有疑似症狀發生，應停止給予metformin並且立即回診。診斷檢驗會顯示血液酸鹼值小於7.35、血漿乳酸值大於5 mmol/L、陰離子隙間隙與乳酸/丙酮酸(lactate/pyruvate)比率增加。

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，病人應立即停藥並且就醫。

低血糖：

Glucovance含有sulphonylurea類的成份，會讓患者有低血糖之危險性。在開始治療後，以漸進式調整劑量可避免低血糖的發生。若患者遵守規律的用餐(含早餐)時間，才能給予該藥治療。延後進餐時間、攝食不足或不均衡的碳水化合物會增加低血糖的危險性。重要的是，要有規律地攝取碳水化合物。攝取含有熱量限制的飲食、在激烈或長時間的運動後、喝酒時、或是併用降血糖藥物期間，都較有可能會出現低血糖的現象。

診斷

表現特徵為頭痛、飢餓、噁心、嘔吐、極度疲倦、睡眠障礙、不安感覺、攻擊性、注意力和反應變差，沮喪、困惑、口齒不清、視覺出現紊亂、震顫、癲癇與感覺異常、眩暈、誘妄、痙攣、倦睡、無意識、淺呼吸以及心博徐緩。由於低血糖引起的反向調節，患者會有發汗、害怕、心博過速、高血壓、心悸、心絞痛與心律不整情形。當低血糖症狀是慢慢進展時(如：出現自主神經病變)、或是當患者服用β-阻斷劑、clonidine、reserpine、guanethidine或擬交感神經作用藥物時，就可能沒有前述的症狀。

低血糖的處理

出現中等程度低血糖症狀，但未失去意識或出現神經症狀者，在立即攝取糖份後，症狀應可獲改善。劑量的調整與(或)飲食方式的改變是務必的。嚴重低血糖引起的昏迷、癲癇發作或神經方面徵兆也是有可能的，這些都屬於緊急醫療事件。一旦已經診斷出原因或是有察覺到原因時，在送患者入院前，應先即時給予靜脈注射葡萄糖治療。

為減少低血糖事件的發生，慎選患者、劑量，與給予患者適當的指導都是重要的。如果患者一再重覆出現嚴重性或是不自覺的低血糖現象，就應該考慮排除Glucovance，改用其他的降血糖藥物。

易引起低血糖的因素：

- 與酒精同時併用，尤其是在禁食時。
- 抗拒或不能配合的患者(尤其是老年患者)。
- 營養不良、不規律的飲食、忘了用餐、禁食或改變飲食。
- 對運動與碳水化合物之攝取，彼此之間有失平衡。
- 腎臟衰竭。
- 嚴重肝臟衰竭。
- Glucovance服用過量。
- 某些內分泌失調：甲狀腺機能不足、腦下垂體和腎上腺功能不足。
- 併服某些藥物<請參閱【藥物間的交互作用】>。

年長患者

以sulfonylurea類藥物進行治療時，患者年齡大於等於65歲被認為低血糖的風險因素之一。年長患者出現低血糖時，可能很難被發現。因此，需要謹慎的調整glibenclamide的起始及維持劑量，減少低血糖的風險<請參閱【用法用量】>。

腎臟與肝臟衰竭：

患有肝衰竭及嚴重腎臟衰竭的糖尿病患者，其體內Glucovance的藥物動力學和(或)藥效動力學會有所改變。這類患者若出現低血糖時，可能會持續很久，必須給予適當的治療。

給患者的建議

患者與其家屬應瞭解低血糖的危險性、症狀、易誘發懶惰的狀況以及治療方法。同樣地，若出現非特定徵狀，如：肌肉痙攣時伴隨有胃腸不適、腹痛、嚴重無力、酸中毒引起的呼吸困難、體溫過低、以及昏迷都必須視為是有乳酸中毒之虞。

尤其，應告患者堅持飲食控制、規律的運動計劃與定期測定血糖的重要性。

血糖的不平衡：

倘若患者接受外科手術或是身體存在著會使糖尿病失去代償功能的任何因素時，應暫時以胰島素治療，不要給予本藥品。高血糖的症狀為排尿增多、極度口渴與乾性皮膚。

腎功能：

開始給予本藥品前，應測量腎絲球過濾率(GFR)，並且在服用期間持續追蹤<請參閱【用法用量】>。Metformin不得使用於腎絲球過濾率小於30 mL/min之患者，服用本品之患者在腎功能出現前述變化時，亦應暫時停止服用<請參閱【使用禁忌】>。

投予含碘顯影劑：

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。

併用glibenclamide與其他藥物：

Glibenclamide不建議與酒精、phenylbutazone或danazol併用<請參閱【藥物間的交互作用】>。

外科手術：

接受全身麻醉、脊椎麻醉或硬膜外麻醉手術前需停止服用本藥品。手術後恢復穩定進食時且腎功能經再評估確定已恢復穩定後，才能再次服用本藥品。

其他注意事項：

患者應持續攝取碳水化合物分佈均衡的飲食。體重過重患者應持續限制熱量的攝取。患者應定期運動。

患者應定期接受與糖尿病監測的一般性檢驗(包括：血糖值與HbA1c值)。

對葡萄糖-6-磷酸脫氫酶缺乏症(俗稱蠶豆症)的患者，以sulphonylurea製劑治療會升高產生溶血性貧血的風險。因為glibenclamide屬於sulphonylurea類藥物，在以Glucovance治療罹患蠶豆症的糖尿病患者要謹慎小心；也可考慮以不含sulphonylurea類的藥物為替代治療。

本藥品含乳糖，有先天性半乳糖血症(galactosemia)、葡萄糖、半乳糖(galactose)吸收不良症狀或是乳糖酵素缺乏者，均禁止服用本藥品。

《藥物間的交互作用》

禁止併用的藥物：

與Glibenclamide有關：

+ Miconazole(全身性投予、口內黏膜凝膠)：Glibenclamide併用miconazole的結果會加強其降血糖作用：可能出現低血糖症狀或甚至昏迷。

不建議併用的藥物：

與Sulfonylurea有關：

+ 酒精：

酒精併用chlorpropamide、glibenclamide、glipizide及tolbutamide時，容易有抗癮劑反應(即對酒精無耐受性)。因代償性反應的抑制，反而會增強低血糖反應，更容易造成低血糖性昏迷<請參閱【警語與注意事項】>。

應避免飲酒與服用含酒精性的藥物。

+ Phenylbutazone(全身性投予)：

Phenylbutazone會加強sulphonylurea的低血糖作用(取代sulphonylurea在血中蛋白結合位置且(或)降低其排泄)。最好是使用較少藥品交互作用的另一類抗發炎藥，否則須告誡患者要增加自行檢查血糖值的次數。在使用這類止痛劑期間或是停藥後，有需要時可調整Glucovance的劑量。

與所有降血糖藥物有關：

+ Danazol：

當無法避開降血糖藥與danazol的合併使用時，應告誡患者要增加自行檢查血糖值的次數。在danazol治療期間與停藥後，有可能須調整降血糖藥的劑量。

與Metformin有關：

+ 酒精：

酒精中毒會提高乳酸中毒的危險性，尤其是空腹、出現營養不良或是肝功能不全時。

藥物併用需注意的事項：

與所有降血糖藥物有關：

+ Chlorpromazine：

當併用metformin與高劑量(每日100 mg)的chlorpromazine，體內血糖值會因胰島素的釋出減少而升高。使用應注意：告誡患者要增加自行檢查血糖值的次數。在致類神經性(neuroleptic)藥物治療期間與停藥後，有可能需調整降血糖藥物的劑量。

+ Corticosteroids(glucocorticoids)與tetracosactides(全身性和局部性投予)：

這類藥物與metformin一起使用時會使血糖值上升，有時還會出現酮病(即降低corticosteroids對碳水化合物之耐受性)。使用應注意：告誡患者要增加自行檢查血糖值的次數。在corticosteroids藥物治療期間與停藥後，有可能需調整降血糖藥物的劑量。

+ β₂致效藥(agonist)：

β₂致效藥(agonist)會使血糖值上升。

使用應注意：告誡患者應增加自行檢查血糖值的次數；而且有可能需改以胰島素治療。

仿單標籤粘貼表

產品名稱	庫魯泛斯錠 500 毫克/5 毫克	申請廠商	嘉德藥品企業股份有限公司
衛生福利部食品藥物管理署給證號碼	藥輸字第 24006 號		

+ 血管收縮素轉換酵素抑制劑(ACE-inhibitor)，如captopril, enalapril：
ACE抑制劑可能降低血糖值。在使用該類藥物之治療期間與停藥後，若有必要可調整Glucovance劑量。

與Metformin有關：

有些藥物會不利於腎功能，可能增加乳酸中毒之風險，如：非類固醇抗發炎劑NSAIDs含第二型環氧化酶選擇性抑制劑selective cyclo-oxygenase (COX) II inhibitors、血管收縮素轉換酵素抑制劑ACE inhibitors、第二型血管收縮素受體阻劑angiotensin II receptor antagonists與利尿劑，特別是環利尿劑loop diuretics。當開始使用類似藥物與metformin併用時，需要密切監測腎功能。

+ 有機陽離子運送蛋白(OCT)：

Metformin為OCT1及OCT2的受質。

與metformin併用時：

- OCT1抑制劑(如verapanil)可能減少metformin的療效。
- OCT1致效劑(如rifampicin)可能提高胃腸道吸收及metformin的療效。
- OCT2抑制劑(如cimetidine, dolugravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazole)可能減少metformin之腎清除率，進而增加metformin的血漿濃度。
- 同時抑制OCT1與OCT2之藥物(如crizotinib, olaparib)可能改變metformin之療效及腎清除率。

上述藥物與metformin併用時需要謹慎小心，尤其是腎功能不全的患者，可能因此改變metformin血漿濃度。

由於OCT抑制劑與致效劑會改變metformin的療效，必要時需調整metformin之劑量。

與Glibenclamide有關：

+ β -阻斷劑：

所有 β -阻斷劑都會掩蔽部份低血糖的症狀：心悸和心搏過速。

大部份的非心血管選擇性的 β -阻斷劑會增加低血糖的發生率與嚴重度。尤其，在治療之初，應告誡患者要增加自行檢查血糖值的次數。

+ Fluconazole：

Fluconazole會提高sulphonylurea半衰期，有可能引起低血糖現象。

應告誡患者要增加自行檢查血糖值的次數。在fluconazole藥物治療期間與停藥後，有可能須調整降血糖藥的劑量。

+ Bosentan：

Bosentan會減少glibenclamide的血中濃度，造成glibenclamide之降血糖作用減少的風險。Bosentan和glibenclamide併用，有報告指出有提高肝臟酵素之風險。

應告誡患者要監測血糖值與肝臟酵素，必要時調整降血糖藥物的劑量。

+ 膽酸結合劑(Bile acid sequestrants)：

同時服用會降低glibenclamide的血中濃度，造成降血糖作用的減少。若比其他藥物提早一定時間服用glibenclamide，則沒有上述情形發生。建議Glucovance要比膽酸結合劑提早至少4個小時服用。

其他藥物交互作用：在藥物併用時應多加考慮。

與Glibenclamide有關者：

+ Desmopressin：

Glibenclamide會降低desmopression的抗利尿作用。

《生育、懷孕與授乳期間》

懷孕期間：

尚無懷孕婦女使用Glucovance的臨床前與相關臨床資料。

與糖尿病有關的危險性：

無論是妊娠型糖尿病或者本身就是糖尿病患者，在病情未獲控制時，較易造成先天性畸形胎以及出現高的死胎機率。在懷孕期間，對於糖尿病情應儘可能愈早控制愈好，以減少出現先天性畸形胎的危險性。

與Metformin有關的危險性<請參閱【臨床前安全性資料】>：

動物研究未顯現對懷孕、胚胎或胎兒發育、分娩或產後發育有害的跡象。

從少數懷孕婦女使用metformin的數據中，未發現會增加致畸胎的危險性。

與Glibenclamide有關的危險性<請參閱【臨床前安全性資料】>：

動物研究並未顯現出致畸胎的跡象。從動物的無致畸胎作用至目前為止，也未發現到對人類有造成畸胎。

會造成人類畸形的物質已證實在動物試驗亦致畸形。在臨床實務上，目前並無任何相關資料足以作為懷孕期間投予Glibenclamide出現畸胎和胎兒毒性的潛在可能之評估依據。

處理方式：

適當血糖控制能使患者在懷孕過程正常。懷孕期患者不宜服用Glucovance。

使用胰島素以達到血糖控制是迫切必需的。當患者計劃懷孕或懷孕期間已使用本藥品，建議將患者由口服降血糖藥改成胰島素治療。建議要監測新生兒的血糖值。

授乳期：

Metformin會被分泌於乳汁。當母親僅使用metformin治療時，以母乳哺育之新生兒/嬰兒尚未發現有不良反應。雖然未有glibenclamide分泌於人體乳汁的相關資料，以新生兒出現低血糖危險性的觀點來看，處於授乳期的糖尿病患須禁用本藥品。

生育力：

當投予高達依體表面積計算之人體每日最大推薦劑量三倍的metformin (600 mg/kg/day)於雄鼠或雌鼠時，其生殖能力未見影響。

當投予高劑量glibenclamide (100及300 mg/kg/day)於雄鼠或雌鼠時，其生殖能力未見影響。

《對駕車與操作機器能力的影響》

患者對低血糖症狀應有所警覺，且建議在駕車或操作機器時應謹慎小心。

《不良反應》

開始使用本藥品治療時，最常見的不良反應是噁心、嘔吐、腹瀉、腹痛與食慾下降，多數會隨著時間自然消退。若想預防上述問題發生，建議將本藥品之每日劑量分成2到3次給藥，增加劑量時也要緩慢調升。治療初期時，可能會因為血糖值的下降而產生短暫的視覺障礙。

以Glucovance治療時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) : $\geq 1/10$

常見(common) : $\geq 1/100, <1/10$

不常見(uncommon) : $\geq 1/1,000, <1/100$

罕見(rare) : $\geq 1/10,000, <1/1,000$

極罕見(very rare) : $<1/10,000$ 。

血液與淋巴系統的異常：

該異常現象屬於可逆性的，一旦停藥後就會消失。

罕見：白血球減少、血小板減少症。

極罕見：顆粒性白血球缺乏症、溶血性貧血、骨髓發育不全與再生不能性貧血。

代謝和營養方面的異常：

低血糖反應<請參閱【警語與注意事項】>：

不常見：肝性吐嚥紫質沉著症與皮膚紫質症。

很罕見：乳酸中毒<請參閱【警語與注意事項】>。

長期使用metformin，會減少體內對vitamin B₁₂的吸收，同時血清中vitamin B₁₂濃度會減少。

如患者有持續性的巨母紅血球性貧血，則建議應從這類病因作考量。

服用酒精類會呈現類似Disulfiram的戒酒反應。

神經系統的異常：

常見：味覺紊亂。

眼睛視力方面的異常：

在治療之初，由於血糖值降低，有可能會出現暫時性的視力混亂。

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、喪失食慾。這些不良反應在治療初期會出現較頻繁，之後，大多數患者之症狀會自動消失。為避免這些不良反應，建議將Glucovance每日劑量分成2-3次給予。緩慢的增加劑量也許可改善胃腸道的耐受性。

皮膚與皮下組織產生異常：

對Sulphonamide及其衍生物有藥物的交叉反應。

罕見：皮膚反應如搔癢、蕁麻疹、斑狀丘疹。

極罕見：皮膚或內臟過敏性血管炎、多形紅斑、脫落性皮炎、對光起敏感作用、蕁麻疹進而休克。

肝膽系統的異常：

極罕見：肝功能檢驗出異常或肝炎者，若有上述異常就須要停藥。

實驗室數據：

不常見：血清中尿素與肌酸酐濃度呈平均至中等高度。

極罕見：低血鉀。

※ 外

《不良反應》

開始使用本藥品治療時，最常見的不良反應是噁心、嘔吐、腹瀉、腹痛與食慾下降，多數會隨著時間自然消退。若想預防上述問題發生，建議將本藥品之每日劑量分成2到3次給藥，增加劑量時也要緩慢調升。治療初期時，可能會因為血糖值的下降而產生短暫的視覺障礙。

以Glucovance治療時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)： $\geq 1/10$

常見(common)： $\geq 1/100, <1/10$

不常見(uncommon)： $\geq 1/1,000, <1/100$

罕見(rare)： $\geq 1/10,000, <1/1,000$

極罕見(very rare)： $<1/10,000$ 。

血液與淋巴系統的異常：

該異常現象屬於可逆性的，一旦停藥後就會消失。

罕見：白血球減少、血小板減少症。

極罕見：顆粒性白血球缺乏症、溶血性貧血、骨髓發育不全與再生不能性貧血。

代謝和營養方面的異常：

低血糖反應<請參閱【警語與注意事項】>：

不常見：肝性吐噃紫質沉著症與皮膚紫質症。

很罕見：乳酸中毒<請參閱【警語與注意事項】>。

長期使用metformin，會減少體內對vitamin B₁₂的吸收，同時血清中vitamin B₁₂濃度會減少。

如患者有持續性的巨母紅血球性貧血，則建議應從這類病因作考量。

服用酒精類會呈現類似Disulfiram的戒酒反應。

神經系統的異常：

常見：味覺紊亂。

眼睛視力方面的異常：

在治療之初，由於血糖值降低，有可能會出現暫時性的視力混亂。

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、喪失食慾。這些不良反應在治療初期會出現較頻繁，之後，大多數患者之症狀會自動消失。為避免這些不良反應，建議將Glucovance每日劑量分成2-3次給予。緩慢的增加劑量也許可改善腸道的耐受性。

皮膚與皮下組織產生異常：

對Sulphonamide及其衍生物有藥物的交叉反應。

罕見：皮膚反應如搔癢、蕁麻疹、斑狀丘疹。

極罕見：皮膚或內臟過敏性血管炎、多形紅斑、脫落性皮炎、對光起敏感作用、蕁麻疹進而休克。

肝膽系統的異常：

極罕見：肝功能檢驗出異常或肝炎者，若有上述異常就須要停藥。

實驗室數據：

不常見：血清中尿素與肌酸酐濃度呈平均至中等高度。

極罕見：低血鈉。

通報疑似不良反應：

在藥品核准使用後，通報疑似不良反應很重要。它能持續監測藥品之益處/風險平衡。醫藥專業人員應依相關規定通報任何疑似不良反應。

《藥物過量》

由於本藥品含有sulphonylurea類藥物，使用過量時會加劇低血糖的現象<請參閱【警語與注意事項】>。

高劑量過量或在藥物併用上有危險性時，有可能會因metformin而導致乳酸中毒<請參閱【警語與注意事項】>。

乳酸中毒是醫療緊急事件必須在醫院治療。最有效方法是使用血液透析以排除乳酸與metformin。

患有肝疾病的糖尿病患者，其血漿內glibenclamide的清除會被延長。因glibenclamide會廣泛與蛋白結合，無法以透析方式排除。

《藥理特性》

《藥效學》

藥理治療分類：Biguanide與Sulphonamides合併療法。ATC Code: A10BD02

Metformin屬biguanide類藥物，具有抗高血糖作用，降低基礎與飯後血糖值。不會刺激胰島素分泌，不會造成低血糖現象。

Metformin作用經由三種機轉：

1)抑制醣質新生和肝醣分解，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、改善週邊組織對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能增加所有形態的細胞膜葡萄糖運送者(GLUT)的運送能力。在人體，metformin除降血糖作用外，也有利於脂質代謝作用。這一點在有條件控制的中或長期臨床試驗研究中已顯現出：Metformin在治療劑量下可減少總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇和三酸甘油脂。但以Metformin與glibenclamide合併藥物療法的臨床試驗中目前卻未顯示有脂質代謝方面的效果。

Glibenclamide是第二代的sulphonylurea，半衰期居於中等：能刺激胰臟釋放胰島素，使血糖急劇下降。此作用是靠蘭氏小島上的β細胞的功能而定。

Glibenclamide刺激胰島素分泌是對食物的通常反應，這點非常重要。

糖尿病患者在投予glibenclamide後，會誘導飯後刺激胰島素的反應。在給予6個月以上的該藥物治療後，進食後胰

島素和C-peptide分泌增加的反應，還是會持續著。

Metformin和glibenclamide有不同的作用機轉與作用部位，但彼此作用是互補的。Glibenclamide刺激胰臟分泌胰島素，metformin則作用於週邊骨骼肌，以減少對胰島素產生細胞阻抗與降低肝細胞的敏感性。

以metformin或glibenclamide單一藥物合併飲食與運動療法，仍未獲血糖控制的第二類型糖尿病患者，在接受有條件控制、雙盲、且以本藥品和對照品的臨床試驗後，已證明合併療法對葡萄糖的調節有加成的效用。

《藥動學》

與Glucovance複方藥物有關：

服用含metformin和glibenclamide複方藥物後的生體可用率，類似於同時服用1錠的metformin與1錠的glibenclamide後的生體可用率。該複方藥物中metformin的生體可用率是不受食物的影響，至於glibenclamide的生體可用率雖不受食物影響，但進食會增加其吸收速度。

與metformin有關：

吸收：口服metformin錠劑單一劑量後，大約2.5個小時(T_{max})可達最高血漿濃度(C_{max})。口服1錠的metformin 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吸收，在藥物動力學被認為是呈非線性的。在一般的metformin劑量與劑量療程之下，在服用後24至48小時可達穩定血中濃度，且該濃度值通常低於1 μg/mL。在有條件控制的臨床試驗中，即使在最大劑量下，metformin在血漿的最高濃度(C_{max})也不超過5 μg/mL。

分佈：與血漿蛋白結合情形是可忽略的。Metformin會和紅血球結合，血中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。

生物轉化：Metformin是以原形經由尿液排泄。於人體內測不到代謝物。

排除：Metformin的腎清除率大於400 mL/min，顯示是經由腎絲球體過濾與腎小管分泌而排除的。口服單一個劑量後，可明顯見到末端排除半衰期約6.5小時。

當腎臟功能受損，腎清除率是依肌酸酐(creatinine)清除率成比例下降，於是排除半衰期會被延長，致使血漿內的metformin值上升。

與Glibenclamide有關：

吸收：Glibenclamide口服後很迅速就被吸收(>95%)，約4小時後可達血中最高濃度。

分佈：Glibenclamide能廣泛地與血漿白蛋白結合(99%)，足以說明該成份與一些藥物有交互作用。

生物轉化：Glibenclamide在肝臟內完全代謝為二種代謝物。肝細胞衰竭會降低glibenclamide的代謝且排泄也會變慢。

排除：Glibenclamide會以代謝物的形式，經由膽道(60%)及尿液(40%)排泄，在45至72小時內會完全排除。

末端排除半衰期約4-11小時。

若出現腎機能不全時，亦即，從腎臟受損的嚴重度至肌酸酐(creatinine)清除率達30 mL/min，代謝物在膽道的排泄會增加。只要肌酸酐(creatinine)清除率維持在30 mL/min以上時，glibenclamide的清除就不會因腎機能不全而有所影響。

《臨床前安全性資料》

並無臨床前的安全性相關資料。Metformin和glibenclamide經重覆劑量毒性、基因毒性以及致癌風險性等的慣例臨床前研究評估後得知，二者對人體並無特別的危險性。

Metformin與glibenclamide的動物研究結果並未顯現出對懷孕、胚胎/胎兒的發育、分娩或產後胎兒的發育會有直接或間接的傷害性<請參閱【懷孕與授乳期間】>。

《製劑上的特性》

《賦形劑》

錠劑核心部份：microcrystalline cellulose、sodium croscarmellose、povidone K30與magnesium stearate。

錠劑膜衣部份：Glucovance 500mg/2.5mg: Opadry OY-L-2480G(橘色)，含lactose monohydrate, hypromellose, titanium dioxide(E171), macrogol, yellow iron oxide(E172), red iron oxide(E172), black iron oxide(E172)。

Glucovance 500/5 mg: Opadry 31-F-22700(黃色)，含lactose monohydrate, hypromellose, titanium dioxide(E171), macrogol, yellow iron oxide(E172), red iron oxide(E172), Quinoline Yellow Lake(E104)。

《保存期限》

三年。

《貯存方式》

貯存溫度不高於30°C。藥錠應存放於原始包裝內。

《包裝》

2-1000錠鋁箔盒裝。

《製造廠》

Merck Sante s.a.s.

Centre de Production de Semoy, 2 rue de 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

1071030-3C