美爾胰膜衣錠 2/500 毫克
Amaryl M Film-coated Tablets 2/500mg

衛署藥輸字第 024876 號
本藥須由醫師處方使用

[成分]
每錠包含：
Amaryl M Film-coated Tablets 2/500mg
Glimepiride……...……...2mg
Metformin HCl……..500mg

[適應症]
治療以 glimepiride 或 metformin 單一藥物療法仍無法達到適當的血糖控制之第二型糖尿病患者，作為飲食和運動之外的輔助。不適合作第一線治療。

[用法用量]
用量
- Amaryl M 之劑量係應依病人各自血液中葡萄糖的濃度來調整。
- 建議應從最低有效劑量開始服用，再依據病人血液中葡萄糖的濃度來增加劑量。並應適當監測血液中葡萄糖的濃度。
- Metformin 之每日最高治療劑量為 3 GM。
- Glimepiride 之每日最高治療劑量為 8 mg。
- 大於 80 歲之老年病人不建議開始使用 Metformin 治療。
- Metformin 用於治療 80 歲以下之老年病人時，應特別謹慎。
- 腎絲球體過濾率（eGFR）介於 30-45 ml/min/1.73m^2 應減量使用。

用法
- 每天服藥劑量用法為一日一次或兩次於用餐前或隨餐服用。建議初始劑量為 Glimepiride/metformin 2/500mg 一日一次。

[注意事項]
警語
乳酸性酸中毒
急性腎功能惡化時會造成 metformin 蓄積，且會增加乳酸性酸中毒的風險。一旦發生乳酸性酸中毒，它的致死率約可達 50%。乳酸性酸中毒的發生可能也與某些病理生理狀況有關，包括糖尿病、明顯的組織灌流過低與血氧過低。

乳酸性酸中毒的特徵為血中乳酸濃度升高（＞5 mmol/L），血液 pH 值下降、陰離子間隙（anion gap）增加、電解質不平衡、乳酸與丙酮酸（lactate/pyruvate）的比值增加。若導致乳酸性酸中毒的原因為 metformin，則 metformin 的血漿濃度通常會高於 5 μg/mL。

接受 metformin HCl 治療的病人發生乳酸性酸中毒的機率極低（發生率約為 0.03 案例/1000 病人-年， 致死率則約為 0.015 案例/1000 病人-年）。被報告的案例主要為有明顯腎功能不全的糖尿病病人，這包括了腎臟內部的疾病與腎臟灌流不足，他們通常有多重醫療/外科方面的問題以及需要併服多種藥物。

乳酸性酸中毒的危險會隨著腎功能不全的程度與病年齡的增加而增加。然而，若以 metformin 最低有效劑量治療病人並且定期監測其腎功能，則乳酸性酸中毒的危險可能得以顯著地降低。

在脫水（嚴重腹瀉或嘔吐，發燒或液體攝入減少）的情況下，應暫停 metformin 並建議與專業醫療人員聯繫。

以 metformin 治療的病人，對於會急性造成腎功能損害的藥物（例如抗高血壓藥，利尿劑和 NSAIDs）應謹慎使用。

與乳酸性酸中毒有關的其它風險因素有：過度的酒精攝入，肝功能不全，未適當控制的糖尿病，長時間空腹，與缺氧相關的任何狀態，以及同時使用可能引起乳酸性酸中毒的藥物。

肝功能不全可能會顯著限制其清除乳酸的能力，因此病人如果在臨床或實驗診斷上確定患有肝臟疾病，則一般會避免給予本藥物。病人服用本藥物，都應小心避免短期或長期酒精攝取過量，因為酒精可能會加強 metformin HCl 對乳酸代謝的影響。此外，病人接受任何血管內顯影劑檢查及任何外科手術之前，應先暫時停用本藥。

乳酸性酸中毒在剛開始時通常很難捉摸，因為它只出現非特定性的症狀，例如，不舒服、肌痛、呼吸困難、嗜睡感增加、以及非特定性的腹部不適。較明顯的酸中毒則可能會出現體溫過低、低血壓以及心跳節律過慢等症狀 。應告知病人及/或護理者乳酸性酸中毒的風險。 如有疑似症狀，病人應停止服用 metformin 並立即就醫。

測量血清的電解質、酮（ketones）、血糖、血液 pH 值、乳酸的濃度及血中 metformin 之濃度可能也有所幫助。一旦病人服用任何劑量的本藥物達到穩定狀態後，若有腸胃道症狀出現，則可能與藥物無關。該腸胃道症狀在 metformin 治療初期相當常見，但若在服藥穩定後才出現，則可能與乳酸性酸中毒或其它嚴重的疾病有關。

服用本藥物的病人，若其空腹的靜脈血漿乳酸濃度超過正常值的上限，但低於 5 mmol/L ，則不代表一定會出現乳酸性酸中毒，它可能有其他原因，例如糖尿病控制不佳或肥胖、劇烈的運動、或檢體處理上的技術性問題。

代謝性酸中毒的糖尿病病人若無酮酸中毒的現象（酮尿及酮血症），則應懷疑乳酸性酸中毒的可能性。

乳酸性酸中毒是一種必須接受住院緊急治療的急症。服用本藥的病人若出現乳酸性酸中毒，應立刻停藥，並且馬上給予一般性的支持性療法。因為 metformin HCl 可以被透析（在良好的血液動力學狀態下，其廓清率可達 170 ml/min），所以建議以立即性的血液透析方式來治療酸中毒並清除累積的 metformin。這種處理方式通常可以迅速逆轉酸中毒的症狀並使之康復。

增加心血管疾病死亡率的危險性
有報告指出，相較於單獨的食物療法或食物併用胰島素治療，服用口服降血糖藥物的病人有較高的心血管疾病死亡率。這項警訊是根據多所大學所共同執行的糖尿病研究計畫（UGDP）結果所提出，該計畫的目的在評估

非胰島素依賴型的糖尿病病人服用降血糖藥物後，其預防或延緩血管性併發症的效果。

UGDP 的報告指出，病人以飲食加上固定劑量的 tolbutamide（每日 1.5 公克）或 phenformin（100 公絲/日）治療 5-8 年後，其心血管疾病的死亡率為單獨以飲食控制之病人的 2.5 倍，究其原因主要為 tolbutamide 或 phenformin 停藥所致。雖然這些結果的解釋仍有所爭議，但是 UGDP 的研究發現卻也為此警訊提供了一個適當的基礎。病人應被告知 glimepiride 可能存在的潛在危險與利益，以及替代治療。

雖然 sulfonylurea 類（tolbutamide）及 biguanide 類（phenformin）藥物都只選取一種作為研究藥物，但是我們應從審慎的安全性觀點來加以考量，因為這項警訊有可能發生在其他同類的降血糖藥物上，因其作用方式與化學結構相似。

[禁忌]
- 胰島素依賴型的糖尿病病人（第一型）（例如，有酮血症病史的糖尿病病人）、任何類型的急性代謝性酸中毒（如乳酸性酸中毒，糖尿病酮症酸中毒，糖尿病前期昏迷）。
- 已知對本藥物的主成分或任何賦形劑成分、sulfonylureas、sulfonamides 或 biguanide 過敏者。
- 本藥尚無使用於嚴重肝功能不全或血液透析病人的經驗。有嚴重肝臟或腎臟功能疾病的病人，應使用胰島素，以使血糖獲得適當的控制。
- 懷孕婦女、育齡期婦女、正在哺育母乳的母親。
- 容易發生乳酸性酸中毒的病人、曾有乳酸性酸中毒之病史者、有腎臟疾病或嚴重腎衰竭（腎絲球體過濾率（GFR）小於 30 ml/min/1.73m²），其原因可能來自於心血管虛脫（休克）、急性心肌梗塞及敗血症。
- 若病人正接受碘化物顯影劑的靜脈注射，則應暫停本藥，因為這些物質可能會導致腎功能的急性變化。
- 嚴重的感染、手術前後、嚴重外傷。
- 營養不良、肌餓、或衰弱的病人、或腦下腺或腎上腺功能不足者。
- 肝功能不全、嚴重的肺功能不全、及其他的情況如血氧過低、酒精攝取過量、脫水、包括腹瀉及嘔吐在內的腸胃道不適。
- 需藥物治療的鬱血性心臟衰竭。

[特殊的注意事項]
低血糖： 因為本藥有降血糖的效果，所以可能會出現血糖過低的情況，且其作用也可能延長。血糖過低可能出現的症狀包括，頭痛、極度饑餓、噁心、嘔吐、倦怠、想睡、睡眠失調、不安、有攻擊性、注意力無法集中、警覺性與反應變差、憂鬱、精神混亂、說話無條理、無法言語、視覺障礙、震顫、局部麻痺、感覺失調、暈眩、無助感、失去自我控制能力、譫妄、大腦痙攣、嗜睡、及失去意識，包括昏迷、呼吸深度變淺與心跳變慢。
此外，可能會出現腎上腺反向調節的症狀如流汗、皮膚濕黏、焦慮、心跳加速、高血壓、心悸、心絞痛及心律不整。

嚴重低血糖發作的臨床表徵可能與中風類似。當血糖過低的情況改善後，其症狀通常能獲得緩解。

因為低血糖的危險性增加，所以在剛開始治療的第一週必須小心監測。有低血糖危險的病人及情況如下：
- 不願意或無能力配合的病人（較常見於年長的病人）
- 營養不良、用餐不定時、未進食。
- 運動量與醣類攝取量之間不平衡。
- 飲食改變。
- 喝酒，特別是在未進食時飲用。
- 腎功能受損。
- 肝功能嚴重受損。
- 本藥服用過量。
- 內分泌系統的某些非代償性疾病（例如，甲狀腺功能的疾病及腦下垂體前葉或腎上腺皮質功能不足）：會影響醣類的代謝或低血糖的反向調節能力。
- 目前併服的其它藥物（參閱「交互作用」章節）。

這些病人應該嚴密監測其血糖，同時病人如有上述的因子存在或有低血糖的症狀出現，則應主動告知其醫師或藥師。若有低血糖的危險因子存在，則可能需要調整本藥的劑量或整個治療方式。在治療時發生疾病或病人的生活形態改變，也需要作劑量或治療方式的調整。但是當低血糖為漸近形成時，老年人、以及有自主神經病變或同時併服 β-阻斷劑、clonidine、 reserpine、guanethidine 或其他抗交感神經藥物者，則反應身體腎上腺反向調節機制（參閱「不良反應」章節）的低血糖症狀有可能相當輕微或甚至沒有症狀。

<u>Glimepiride</u>
葡萄糖-6-磷酸脫氫 （G6PD）缺乏的病人使用 sulfonylureas 藥物治療可能會導致溶血性貧血。因為 glimepiride 屬於 sulfonylureas 藥物，因此葡萄糖-6-磷酸脫氫 缺乏的病人使用時應小心並應考慮以非 sulfonylureas 藥物替代。

<u>Metformin</u>
Metformin hydrochloride 應在選擇性全身麻醉前 48 小時停藥且不得於之後的 48 小時內重新給藥。
甲狀腺功能低下的病人建議定期監測甲狀腺刺激素（TSH）的濃度。
長期使用 metformin 治療，會伴隨血清中維他命 B12 的濃度降低，可能導致周邊神經病變，建議監測維他命 B12 的濃度 (參閱「不良反應」章節)。

[不良反應]
<u>Glimepiride</u>
根據本藥物的使用經驗以及對其他 sulfonylureas 藥物的了解，有可能會出現以下的不良反應。

<u>血液及淋巴系統症狀：</u>
有可能發生血液變化。
罕見：中度至重度的血小板減少症、白血球減少症、顆粒性血球減少症、顆粒性白血球缺乏症、紅血球減少症、溶血性貧血及再生不能性貧血，這些症狀在停藥後通常皆為可逆。

曾有嚴重血小板減少伴隨血小板數目少於 10,000/μl 及血小板減少性紫斑症的國外上市後使用案例(頻率未知)。

新陳代謝及營養症狀：
罕見：大多數的低血糖反應皆為立刻發生，其作用可能延長；該反應有可能嚴重且經常不易矯正。如同其它降血糖療法，這些反應與個人因素如飲食習慣及劑量有關（參閱警語及使用注意事項）。

眼睛症狀：
特別是在服藥初期，因為血液中葡萄糖濃度改變，可能產生短暫性視力障礙。

胃腸道症狀：
胃腸道症狀，如噁心，嘔吐，上腹部感到壓力或飽滿，可能會出現腹痛，腹瀉等。

在個別情況下，可能有肝炎，肝臟酵素升高和/或膽汁滯留及黃疸，可能發展為危及生命的肝衰竭。

味覺障礙（頻率未知）。

皮膚及皮下組織症狀：
脫髮（頻率未知）。

一般症狀：
可能發生過敏性或類過敏反應，如：搔癢、出疹及蕁麻疹。輕度過敏反應可能會演變成嚴重的呼吸困難、血壓下降，有時甚至會休克。如出現蕁麻疹應立即通報醫師。

與 sulphonylurea 類、sulphonamides 類或相關藥物間可能產生交叉過敏反應。

在個別情況下，可能發生血漿鈉離子濃度降低及過敏性血管炎或皮膚對光過敏。

其它症狀：
如同所有 sulfonylureas 藥物，Glimepiride 可能會導致體重增加（頻率未知）。

Metformin
- 乳酸性酸中毒：參閱「警語及過量」。
- 血糖過低 。
- 腸胃道：腸胃道之症狀（腹瀉、噁心、嘔吐、腹部腫脹、脹氣及厭食）為本藥最常見的反應，其單藥治療發生腸胃不適的比例大約比安慰劑治療高出 30%，特別是在本藥治療的初期。這些症狀通常為暫時性的，在持續治療後通常會自動消失。偶爾將劑量暫時降低可能有助於症狀的緩解。臨床試驗中，因腸胃道不適而停藥的病人約占 4%。

  治療初期的腸胃道不適通常與劑量多寡有關，藉由劑量逐漸增加的方式以及藥物與食物併服，將有助於使這些症狀減輕。

  因為嚴重的腹瀉與/或嘔吐可能會導致脫水及腎前氮血症，在這種情況下應該暫停本藥。

  若病人已經穩定的使用本藥，除非已排除其他的併發症或乳酸性酸中毒的可能，否則非特定性的腸胃道症狀應該與治療無關。
- 特殊的感覺：本藥物治療初期約有 3%的病人可能會出現令人不悅或金屬味道的味覺，但這種症狀通常會自動消失。
- 皮膚的反應：有可能出現紅疹等。在這種情況下，應暫停本藥。
- 血液方面：較為罕見，有可能出現貧血、白血球減少症或血小板減少症。

  約有 9%以本藥單方治療的病人及 6%以本藥/sulfonylurea 單方治療的病人出現無症狀的血清維他命 B12 濃度偏低的情形。病人維他命 B12 缺乏有周邊神經病變的案例曾在上市後的經驗被報導 (發生頻率未知) (參閱[特殊的注意事項]章節)；血清的葉酸濃度則無顯著的減少。服用本藥物只有巨母紅血球貧血曾被報告過，但神經性病變的發生率則未見增加。因此，血清的維他命 B12 濃度應該予以適當的監測或考慮定期注射維他命 B12 補充劑。
- 溶血性貧血（頻率未知）
- 甲狀腺功能低下病人的甲狀腺刺激素濃度會下降（參閱「注意事項」）。
- 腹瀉導致的低血鎂 （頻率未知）
- 腦病變 （頻率未知）
- 光過敏 （頻率未知）
- 肝膽症狀：有報告指出 metformin 會引起肝功能指數異常， 停藥後則該指數有下降的情況。

若有上述提及的不良反應、其他的不良反應、或未預期的變化出現，病人應立刻通知其醫療照護人員。有些不良反應在某些情況下可能會危及生命，包括嚴重的血糖過低、特殊的血液學變化、嚴重的過敏或偽過敏反應，以及肝功能不全。若出現這些反應，病人應該立刻通報醫師， 並在醫師給予進一步指示前先停藥。

在地區性的第一期（phase I）與開放性的第三期（phase III）臨床試驗中，除了 glimepiride 及 metformin 已知的不良反應外，並未觀察到本藥物出現其他未預期的不良反應。

[一般的注意事項]
- 平時控制血糖應以飲食與運動的方式雙管其下，必要時，可配合減重與定時服用本藥物來控制。臨床上若出現以下的徵兆，則表示血糖未獲得適當的控制，包括尿量減少、口渴、易渴（dipsia）及皮膚乾燥等。
- 應告知病人本藥物的潛在危險與利益。同時也應告知病人遵照飲食建議與規律性運動的重要性。應向病人強調正面合作的重要性。
- 血糖過低時若馬上攝取碳水化合物，通常都能使血糖獲得立即的控制（葡萄糖或糖類，例如方糖、含糖的果汁、含糖的茶等）。病人應該隨身攜帶大約 20 公克糖。血糖過低時，可能還需要其他人的幫助以避免併發症的產生。人工代糖則無升高血糖的效果。
- 從其他 sulfonylureas 的使用經驗知道，雖然剛開始都能有效地控制，但是血糖過低的情況仍會復發。因

此，病人應接受嚴密的觀察。若為嚴重的低血糖，則需立刻接受醫師的進一步治療與追蹤，在某些情況下，甚至需要住院治療。

- 若病人需要接受其他醫師或藥師的治療（例如，住院、意外、須請假一天去看病等），則病人應主動告知醫療人員其目前的糖尿病狀況及之前接受的治療。
- 在特別的壓力情況下（例如，外傷、手術，發燒性的感染），會使血糖的調節機制惡化，這時可能需要暫時改用胰島素，以維持良好的代謝控制。
- 本藥物應以最低的有效劑量給予。治療期間應定期監測血液及尿液中的血糖濃度 （此外，也建議測量糖化血色素所占的比例）。同時應評估該治療的效果，若效果不彰，則應該立刻改用其他的療法。
- 血糖過低或過高都有可能使病人警覺性及反應變差，該狀況特別容易發生在治療改變的前後或沒有定時服藥時。這可能會使病人開車與機械操作的能力受到影響。
- 監測腎功能：已知本藥物主要由腎臟排除。因此，metformin 的累積與乳酸性酸中毒的危險性會隨著腎功能受損程度的增加而增加。所以，若病人的血清肌氨酸酐濃度高於其年齡標準值的上限，則不應服用本藥。於治療開始前及治療期間應定期評估腎絲球體過濾率（GFR）。Metformin 禁用於腎絲球體過濾率（GFR） <30ml / min / 1.73m^{2}的病人，且當腎功能改變時，病人須暫時停止治療。對於高齡病人，本藥的劑量應慢慢增加，以調整到可適當控制血糖的最低有效劑量，因為腎功能通常會隨者年齡的增加而降低。老年病人的腎功能應定期監測，一般來說，本藥不應漸增至最高劑量。 腎功能可能受損的情況下，使用本藥應特別小心。
- 併用其他的藥物可能會對腎功能或 metformin 的分佈造成影響：併服的藥物可能會影響腎功能，或導致血流動力學的顯著變化，或干擾本藥物的分佈，例如，主要是由腎小管分泌排除的陽離子藥物，使用上應小心。
- 放射性研究中所使用於血管內的碘化物顯影劑（例如，利用顯影劑所進行的靜脈尿路 X 光攝影、靜脈膽囊及膽管 X 光攝影、血管攝影，以及電腦斷層掃瞄（CT））： 血管內放射性研究的碘化物會導致腎功能的急劇變化，因此可能與服用本藥物的病人出現乳酸性酸中毒有關（參閱禁忌）。所以，病人如欲參與該類檢查，則應在檢查流程開始時或之前先停用本藥 ，檢查流程結束後必須至少間隔 48 小時，並且重新評估腎功能，只有在腎功能正常的情況下才能再次服用本藥。
- 氧氣不足的狀態：包括任何原因所造成的心血管虛脫（休克）、急性鬱血性心臟衰竭、急性心肌梗塞、其他與乳酸性酸中毒相關的血氧過低，及腎前氮血症。在本藥治療期間若有上述情況發生，則應立刻停藥。
- 手術過程：如欲進行一般，脊髓或硬脊膜外麻醉手術，則應暫停本藥（不影響食物與流質攝取的小手術除外），除非病人已經可以開始可以口服進食，且其腎功能評估為正常，否則不應於術後 48 小時內恢復本藥的使用。
- 喝酒：已知酒精會加強 metformin 對乳酸代謝的影響。因此，在本藥治療期間，都應警告病人不要過度飲酒，不論是短期或長期。
- 肝功能不全：某些乳酸性酸中毒的報告與肝功能不全有關，若病人有明顯的臨床上或實驗診斷上的肝臟疾病，則一般應避免使用本藥。
- 維他命 B12 的濃度：在為期 29 週、有對照組的臨床試驗中，約有 7%原本維他命 B12 濃度正常的病人，在接受本藥治療後，出現沒有臨床徵兆但維他命 B12 濃度低於正常值的情況。維他命 B12 的濃度之所以降低，可能是因為自維他命 B12-內在因子複合物的吸收受到干擾所致。然而，因此而導致貧血的報告極為罕見，在停用本藥或給予維他命 B12 補充劑後通常都能很快恢復正常。接受本藥治療的病人，建議其每年測量一次血液學參數，若發現有任何明顯的異常，則應做適當的檢查與處理。某些病人（維他命 B12 或鈣值的攝取與吸收不足）屬於較可能出現維他命 B12 濃度低下的族群。這類病人則最好每隔 2-3 年定期測量血清中維他命 B12 的濃度。
- 之前已獲得控制的糖尿病狀態出現了臨床上的變化：之前服用 metformin HCl 錠劑已獲得良好控制的糖尿病病人，若出現實驗檢驗值的異常或臨床上的疾病（特別是不明確及不明原因的病症），則應立即評估是否為酮酸中毒或乳酸性酸中毒。評估的項目應包括血清電解質、酮、血糖，如有必要，可納入血液 pH 值、乳酸、焦葡萄酸鹽及 metformin 濃度的測量。不論發生那一型的酸中毒，此時都應立刻停用本藥，並採取其他適當的方法治療之。
- 病人的資訊：應告知病人本藥可能存在的潛在危險與利益，及其替代性的療法。同時，亦應告知病人遵照飲食建議、規律運動、定期測量血糖、糖化血色素、腎功能以及血液學參數的重要性。

關於乳酸性酸中毒的危險、症狀及容易出現的狀況，已記載於警語及一般注意事項章節中，應向病人說明之。若有未預期性的換氣過度、肌痛、身體不適、不正常的嗜睡或其他的非特定性症狀出現，病人應立刻停藥並通知其醫護人員。病人服用任何劑量的本藥物一旦達到穩定狀態後，若出現腸胃道症狀，則不太可能與本藥有關。因為與藥物相關的腸胃道症狀通常出現在治療的初期。治療穩定後所出現的腸胃道症狀可能與乳酸性酸中毒或其他嚴重的疾病有關。

服用本藥治療期間應建議病人避免短期或長期飲酒過量。

Metformin 單方治療通常不太會造成血糖過低的情況，但若 metformin 與其他口服 sulfonylurea 併服則有可能發生。病人若要接受藥物併用治療，則應向其說明低血糖的危險、其症狀與治療方式，及容易出現的狀況。

[交互作用]

<u>Glimepiride</u>

接受本藥治療的病人若併服或停用其他藥物，會使 glimepiride 的降血糖作用不正常的增加或降低。根據使用本藥物與其他 sulfonylureas 藥物的經驗，應考慮發生下列交互作用的可能性：

1) 本藥是由細胞色素 P450 2C9（CYP2C9）所代謝。因此，併服的藥物若為 CYP2CP 誘導劑（例如 rifampicin）或抑制劑（例如 fluconazole），則會影響本藥的代謝。
2) 會加強降血糖效果的藥物：
胰島素及口服降血糖藥物、ACE 抑制劑、allopurinol、合成代謝性類固醇、男性荷爾蒙、chloramphenicol、coumarin 類的抗凝血藥物、cyclophosphamide、disopyramide、fenfluraminde、fenyramidol、fibrates、fluoxetine、guanethidine、ifosfamide、MAO 抑制劑、miconazole、fluconazole、para-aminosalicylic acid、pentoxifylline（高劑量注射）、pheylbutazone、probenecid、quinolone 類的抗生素、水楊酸鹽、sulfinpyrazone、sulfonamide、tetracyclines、tritoqualine、trofosfamide。
3) 會減弱降血糖效果的藥物：
Acetazolamide、barbiturates、皮質類固醇、diazoxide、利尿劑、腎上腺或交感神經刺激劑、升糖激素、緩瀉劑（長期使用）、菸草酸（高劑量）、動情激素、黃體素、phenothizines、phenytoin、rifampicin 及甲狀腺荷爾蒙。
4) 會加強或減弱降血糖效果的藥物：
H2 拮抗劑、clonidine、reserpine。
5) β -阻斷劑會降低葡萄糖的耐受性。葡萄糖的耐受性降低可能會影響其代謝性的控制。β -阻斷劑可能會增加（肇因於反向調節失效）。
6) 降低或阻斷腎上腺素反向調節血糖過低之訊號的藥物：
抗交感神經藥物（例如 β - 阻斷劑）、clonidine、guanethidine、reserpine。
7) 短期或長期性的飲酒，都可能會在未預期的情況下，加強或減弱本藥降血糖作用。
8) 本藥有可能加強或減弱 coumarin 類藥物的效果。
9) 膽汁酸螯合劑：colesevelam 會與 glimepiride 結合並降低 glimepiride 在腸胃道的吸收。當 glimepiride 比 colesevelam 早於至少 4 小時服用時並未觀察到此交互作用。因此，服用 glimepiride 應該至少早於 colesevelam 4 小時。

<u>Metformin</u>

1) 與下列的藥物併用有可能會導致乳酸性酸中毒。當併用碘化物顯影劑、具有高腎毒性的抗生素（gentamicin 等）時，應嚴密監測病人的狀況。
有些藥物對於腎功能會產生不利影響，這可能增加乳酸性酸中毒的風險，例如：NSAIDs，包括選擇性環加氧酶（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 metformin 與這些藥物開始併用時，需密切監測腎功能。
2) 與下列的藥物併用時，可能會加強或減弱降血糖的效果。當與這些藥物併服時，應嚴密監測血糖與病人的狀況。
- 會加強降血糖效果的藥物：
胰島素、sulfonamides 及 sulfonylureas 類的藥物，合成代謝性類固醇、guanethidine、水楊酸鹽（aspirin 等）、β -阻斷劑、MAO 抑制劑。
- 會減弱降血糖效果的藥物：
腎上腺素、皮質類固醇、甲狀腺荷爾蒙、黃體素、利尿劑、pyrazinamide、isoniazid、菸草酸、phenothizines。
3) Glyburide：在一項針對第二型糖尿病病人所做的單一劑量交互作用研究顯示，metformin 與 glyburide 併用並不會對 metformin 的藥動學或藥效學造成影響。Glyburide 的曲線下面積（AUC）及最高血中濃度（Cmax）則會降低，但其變化差異性極大。由於本試驗的設計為單一劑量給藥，再加上 glyburide 的血中濃度與其藥效學之間缺乏關連性，因此此項交互作用的臨床意義無法確定。
4) Furosemide：根據一項針對健康受試者所作的單一劑量 metformin-furosemide 交互作用研究顯示，這兩種藥物併用會對兩者的藥動學參數產生影響。Furosemide 會使 metformin 的血漿及血液中最高濃度（Cmax）增加 22%，血液中藥物濃度曲線下面積（AUC）增加 15%，至於 metformin 的腎臟廓清率則無任何顯著的改變。當與 metformin 併服時，furosemide 的最高血中濃度與藥物濃度曲線下面積會比單獨用藥時分別減少了 31%及 12%，其最終半衰期則減少了 32%，但是 furosemide 的腎臟廓清率則無任何顯著的改變。Metformin 與 furosemdie 長期併用的交互作用則無資料可供參考。
5) Nifedipine：根據一項針對健康志願受試者所作的單一劑量 metformin- nifedipine 交互作用研究顯示，與 nifedipine 併服會使 metformin 的最高血漿濃度（Cmax）與藥物濃度曲線下面積（AUC）分別增加 20%及 9%，並提高在尿液中的排除量。Metformin 對 nifidepine 的影響則相當有限。
6) 陽離子藥物：陽離子藥物（例如，amiloride、digoxin、morphine、procainamide、quinidine、quinine、ranitidine、triamterene、trimethoprim 及 vancomycin）是經由腎小管分泌排除，所以理論上它們會因為與 metformin 競爭腎小管的運輸系統而相互干擾。針對正常的健康志願受試者所做的 metformin 與口服 cimetidine 併用之單一劑量與多劑量交互作用研究顯示，metformin 在血漿與全血中的最高濃度增加了 60%，藥物濃度曲線下面積則增加了 40%。從單一劑量研究的結果看來，metformin 的排除半衰期並無改變。Metformin 對 cimetidine 的藥動學則無影響。雖然上述的交互作用有其合理性（cimetidine 除外），但是病人若有服用經由近端腎小管分泌系統排除的陽離子藥物，則建議應小心監測其狀況並調整 metformin 與/或相互干擾之藥物的劑量。
7) 其他：有些藥物會引起血糖升高，因此可能會導致血糖控制失敗。這些藥物包括 thiazide 及其他利尿劑、皮質類固醇、phenothiazines、甲狀腺藥物、黃體素、口服避孕藥、phenytoin、菸草酸、交感神經刺激劑、鈣離子阻斷劑以及 isoniazid。當這些藥

物與 metformin 併用時，應小心監測病人的情況，以使血糖獲得適當的控制。

針對健康志願受試者所做的單一劑量交互作用研究顯示，metformin 與 propranolol 併用以及 metformin 與 ibuprofen 併用，彼此的藥動學都不受影響。

Metformin 幾乎不與血漿蛋白結合，因此相較於 sulfonylureas（高蛋白結合藥物），metformin 與高蛋白結合藥物（例如，水楊酸鹽、sulfonamides、chloramphenicol 及 probenecid）之間應該較無交互作用。

Metformin 可能降低 phenprocoumon 的抗凝血作用，建議嚴密的監測 INR。

Levothyroxine 會降低 metformin 降血糖的效果，建議監測血糖，尤其在開始或停止甲狀腺賀爾蒙治療時，必要時須調整 metformin 的劑量。

有機陽離子轉運蛋白（Organic cation transporters, OCT）

Metformin 是兩種轉運蛋白 OCT1 和 OCT2 的反應物。

Metformin 與下列藥物併用：

- OCT1 抑製劑可能會降低 metformin 的療效。
- OCT1 誘導劑可能會增加 metformin 的胃腸吸收和功效。
- OCT2 抑製劑可能會減少腎臟排除 metformin，從而導致 metformin 血漿濃度升高。
- OCT1 和 OCT2 的抑製劑可能改變 metformin 的功效及腎臟排除。

因此建議特別是腎功能不全病人，當併用這些有機陽離子轉運蛋白藥物與 metformin 時，metformin 血漿濃度可能會增加。因 OCT 抑製劑/誘導劑可能會改變 metformin 的功效，如果需要可以調整 metformin 的劑量。

不建議同時併用於：

酒精：酒精中毒與乳酸性酸中毒的風險增加有關，特別是在空腹，營養不良或肝功能不全的情況下。

碘化物顯影劑：metformin 必須在成像過程前或期間停止，並且於至少 48 小時後且腎功能重新評估穩定後，才得重新開始治療。

[懷孕與授乳]

請勿在懷孕期間服用本藥，否則可能會對胎兒造成傷害。病人若已懷孕或計畫懷孕，應事先告知其醫師。這類病人建議應改用胰島素治療。

為了避免嬰兒吸允到含有藥物的母乳而受到可能的傷害，如有必要，病人應改用胰島素治療或停止哺育母乳。

[兒童的使用]

本藥用於兒童的安全性與有效性尚未建立。尚未有針對年輕族群的糖尿病病人（maturity-onset diabetes of the young (MODY)）所作的研究。

[老年人的使用]

Metformin 主要由腎臟排除，若病人的腎功能受損，則發生嚴重不良反應的危險性會提高。所以 metformin 只建議使用於腎功能正常的病人。腎功能會隨著年齡的增加而降低，因此年齡漸長後應小心 metformin 的使用。劑量的選擇必須加以注意，並且小心且定期地監測腎功能。一般說來，不應將老年病人的 metformin 劑量調整至最大劑量。

在開始使用含有 metformin 藥品治療前應評估病人之腎功能（GFR），並且至少每年一次。對於腎功能惡化風險增加的病人及老年病人，應更頻繁地評估其腎功能，例如，每 3-6 個月。

對於 GFR <60mL / min / 1.73m² 之病人於考慮開始服用 metformin 之前，應評估其可能增加乳酸性酸中毒（見警語）的風險因素。

若複方藥物 Amaryl M 治療劑量不足，應改用各別單方藥物治療取代。

GFR ml/min/1.73m²	Metformin	Glimepiride
60-89	每日最高劑量 3000mg。 劑量減少調整應考慮與腎功能衰退相關。	Glimepiride 每日最高建議劑量為 8mg。
< 30	禁用 Metformin。	在嚴重性腎臟或肝臟功能異常發生的病患，必需換成胰島素治療。

[實驗檢測]

所有接受治療的糖尿病病人都必須定期測量其空腹血糖及糖化血色素的濃度，其目的在使這些濃度降至正常範圍。在剛開始做劑量的調整時，空腹的血糖濃度值可作為對治療反應的參考。因此，血糖與糖化血色素的濃度都必須加以監測。測量糖化血色素的濃度對評估糖尿病的長期控制可能有相當的助益。

應至少每年一次定期監測血液學參數（例如，血紅素/血容比及紅血球數值）以 及腎功能（血清肌酸酐）。以 metformin 治療時，極少出現巨母紅血球貧血，若有懷疑時，應先排除維他命 B12 缺乏的可能性。

[過量]

- 徵兆及症狀

  Glimepiride：

  急性過量及長期接受 glimepiride 過高劑量之治療有可能導致嚴重危及生命的血糖過低。

- 處理

  一旦發現 glimepiride 過量，應立刻通知醫師。病人應立刻攝取糖分，且盡可能為葡萄糖形式，但若為醫師已開始治療過量的情況則除外。

  小心監測是必要的，應監測至醫師確定病人脫離危險為止。切記，低血糖在初次康復後有可能復發。

  有時候住院是必要的，即使只是預防措施。特別是當明顯過量及有嚴重反應的徵兆時，例如失去意識或其

他嚴重神經障礙之具有醫療緊急性且需要立即治療及住院者。
若診斷確定或懷疑為低血糖昏迷，則應立刻給予病人靜脈注射高濃度（50%）的葡萄糖溶液。繼之則持續靜脈輸注較稀濃度（10%）的葡萄糖溶液，以維持血糖濃度高於 100 mg/dL 。血糖過低的臨床狀況在康復後有可能復發，因此應嚴密監測至少 24-48 小時。
嬰兒及幼童因意外攝取 glimepiride 而需要治療低血糖的情況較為特別，葡萄糖的劑量必須非常小心地調整，否則有可能造成危險的高血糖，故應嚴密監測以控制血糖。
若病人的 glimepiride 攝取量足以危害生命，則應予以解毒（例如，洗胃及投以醫療用活性碳）。
以急性葡萄糖替代治療完成後，通常必須靜脈輸注較低濃度的葡萄糖溶液以確保低血糖不會復發。病人的血糖濃度應嚴密監測至少 24 小時。嚴重個案的時程可能會拉長，低血糖，或再次陷入低血糖的危險，可能會持續數天之久。

<u>Metformin</u>：
Metformin 的劑量高達 85 公克時，未見有低血糖的情況發生，雖然在此情況下有可能發生乳酸性酸中毒。高度過量或伴隨 metformin 的風險有可能導致乳酸性酸中毒。乳酸性酸中毒具有醫療緊急性且必須住院治療。清除乳酸及 metformin 最有效的方法為血液透析。

Metformin 過量有可能導致胰臟炎。

[致癌性、突變性、生育能力受損]
分別給予大白鼠（給藥期間為 104 週）與小白鼠（給藥期間為 91 週）900 毫克/公斤/日 及 1500 毫克/公斤/日的劑量以作長期的致癌性研究。根據體表面積來計算，上述兩個劑量大約為人類所服用的每日最大建議劑量的 3 倍。Metformin 在雄性與雌性的小白鼠身上皆未證實有致癌性。相同地，metformin 在雄性大白鼠身上也未見有致癌的可能性。然而，以 900 毫克/公斤/日的劑量治療雌性大白鼠，則發現其良性子宮基質息肉的發生率有增加的趨勢。

在 Ames 測試（S.typhimurium）、基因突變測試（老鼠淋巴瘤細胞）、染色體變異測試（人類淋巴細胞）、或活體內微核形成試驗（小白鼠骨髓）中，皆未能證實 metformin 具有突變性。

給予雄性或雌性大白鼠高達 600 毫克/公斤/日的 metformin 劑量，或以體表面積計算，約為人類每日最高建議劑量的 2 倍，並未見大白鼠的生育能力受到影響。
[藥物的濫用與依賴]
從 metformin HCl 的藥效學特性看來，不論是主要或次要的特性，皆未見其有使藥物成為娛樂上濫用或成癮的可能。

[使用時的注意事項]
應該警告病人使用本藥時，在開車與操作機械時應小心。

[賦形劑]
Lactose monohydrate, sodium starch glycolate, povidone K-30, microcrystalline cellulose, crospovidone, magnesium stearate, hydroxypropylmethylcellulose 2910, polyethylene glycol 6000, titanium dioxide, carnauba wax。

[有效期限]
標示於外盒。

[儲存]
30℃下於乾燥環境原包裝儲存。

[包裝]
2-1000 顆鋁箔盒裝及塑膠瓶裝。

製造廠：Handok Inc.
廠　址：78, Daepungsandan-ro, Daeso-myeon, Eumseong-gun, Chungcheongbuk-do, Korea
藥　商：賽諾菲股份有限公司
地　址：台北市信義區松仁路 3 號 7 樓

Ref. CCDS v11_17 October 2017