



"正和" 驅糖樂持續錠500毫克

C.T.L. XR Tablets 500mg "C.H."

衛署藥製字 第 048130 號

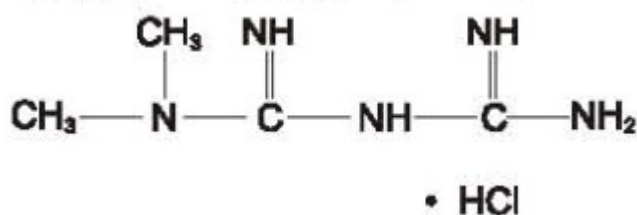
須由醫師處方使用

版本日期 2025-04-29

1 性狀

1.1 有效成分及含量

C.T.L. XR錠(Metformin hydrochloride extended-release tablet)是口服降血糖藥物，用於第二型糖尿病病人的治療。Metformin hydrochloride 和其他種類的口服降血糖藥物沒有化學上或藥理上的相關性。化學結構式如下所示：



Metformin hydrochloride是白色的結晶性粉末，分子式為 $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$ 、分子量為165.63。

Metformin hydrochloride是易溶於水、微溶於酒精(乙醇)和幾不溶於丙酮、乙醚和氯仿。

Metformin的pKa是12.4。1%的Metformin hydrochloride水溶液的pH值是6.68。

C.T.L. XR錠每一錠中含有500 mg Metformin Hydrochloride。

Each Tablet Contains:

Metformin Hydrochloride.....500 mg

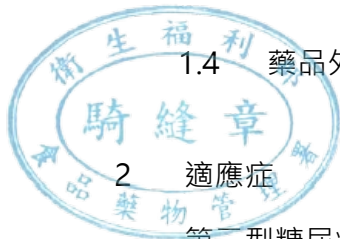
C.T.L. XR錠為一雙重親水性聚合物基質系統，Metformin Hydrochloride包含於聚合物內形成「內層(inner phase)」並受其控制釋放，而第二層聚合物則合併形成一包覆「外層(external phase)」，給藥之後，腸胃道內消化液會使聚合物吸水並膨脹，藥物則會由此劑型中緩緩釋出，釋出方式是因擴散原理通過膠狀基質釋出，而非與pH值有關，此親水性聚合物系統並非兼顧不被破壞的，有時亦會因為腸胃道的蠕動而造成破壞，而有時錠劑中的活性物質在經過腸胃道後仍保持完整，有時C.T.L. XR錠的賦形劑會以軟、濕狀的團塊被排除於糞便中。

1.2 賦形劑

Silicon Dioxide、HPMC 15000、Lactose Monohydrate、Magnesium Stearate、PVP K-30

1.3 劑型

緩釋錠



1.4 藥品外觀

本品為白色橢圓形錠劑且一面有 CH T03字樣。

2 適應症

第二型糖尿病

說明: 限用於17歲以上成人之第二型糖尿病

3 用法及用量

3.1 用法用量

1.用於治療第二型糖尿病病人的高血糖症，Metformin錠及C.T.L. XR錠並無固定給藥劑量，Metformin錠給藥每日最大建議劑量：成年病人為3000 mg、小兒病人(10至16歲)為2000 mg；C.T.L. XR錠給藥每日最大建議劑量為2000 mg，Metformin錠或C.T.L. XR錠之給藥劑量必須根據有效性及耐受性來調整。

2.C.T.L. XR錠給藥方式每天一次隨晚餐服用，Metformin錠為每天三次隨餐給藥，Metformin錠或C.T.L. XR錠應該從低劑量開始再逐漸增加劑量，以減少胃腸道副作用並確認此最低劑量對於病人可達到有效控制血糖之需求。

3.在最初治療和確認劑量期間(請參照【用法及用量】-特殊族群用法用量)，以空腹血糖值來判定病人對於Metformin錠或C.T.L. XR錠之治療反應並確認病人之最低有效劑量，其後治療期間，約每三個月應監測糖化血色素(glycosylated hemoglobin)。治療目標：在經給與Metformin錠或C.T.L. XR錠之最低有效劑量後，可同時降低空腹血糖及糖化血色素(glycosylated hemoglobin)之數值至正常值或接近正常值，此外Metformin錠或C.T.L. XR錠可做為單一治療使用，亦可與sulfonylurea或insulin合併使用。

4.定期監控血糖和糖化血色素(glycosylated hemoglobin)值可用來判定初次治療的結果(例如：給與最大建議劑量後，不適當血糖降低情形)，或者可用來監測二級失敗，(例如：給藥方式改變後，無法達到適當血糖控制)。

5.在飲食控制且血糖控制良好的病人上，在飲食控制短暫失效的期間，可短期給與Metformin錠或C.T.L. XR錠，應已足夠達到效果。

6.C.T.L. XR錠必須整粒吞服且不可磨碎或咀嚼，有時C.T.L. XR錠的賦形劑會以軟、濕狀的團塊被排除於糞便中。

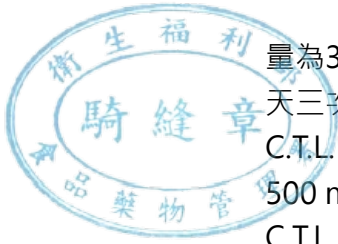
3.3 特殊族群用法用量

推薦劑量一覽表：

(1)成年病人：

一般而言，每日劑量低於1500 mg是無法在臨床使用上看到顯著反應。但因本品容易出現胃腸道副作用，所以建議由較低的起始劑量開始使用，再逐漸增加劑量使用，以達到治療效果並減少胃腸症狀。

通常Metformin錠的起始劑量是每天二次，每次500 mg 或每天一次，每次850 mg，隨餐服用。劑量增加應是每星期增量500 mg或每二星期增量850 mg，而每日最高劑量是3000 mg，分次給與。二星期後，病人亦可從每天二次，每次500 mg增加到每天二次，每次850 mg。對於需要額外血糖控制的病人，Metformin錠每天可給與最高劑



量為3000 mg。劑量增加到2000 mg以上時，病人須有較佳的耐受性。給藥方式為每天三次隨餐服用。

C.T.L. XR錠通常的起始劑量是每天一次500 mg隨晚餐服用。劑量增加應是每星期增量500 mg，最高達每天一次2000 mg，隨晚餐服用。如果每天服用一次2000 mg的C.T.L. XR錠無法成功地控制血糖，則嘗試考慮服用C.T.L. XR錠1000 mg，每次二次。如果仍需要更高Metformin劑量，應該使用Metformin錠，每日分別投與劑量如上所示，而每日最高總劑量是3000 mg。(請參照【藥理特性】、【副作用/不良反應】-臨床試驗經驗)

對於目前接受Metformin錠治療而改以Metformin XR錠治療之病人，進行一隨機試驗。本試驗結果顯示，服用Metformin錠之病人可安全地轉換成使用C.T.L. XR錠治療，在相同的每日總劑量，每天一次，最高達每天一次2000 mg。從Metformin錠換成C.T.L. XR錠之過程中，必須密切地監控血糖和劑量的調整。(請參照【藥理特性】、【副作用/不良反應】-臨床試驗經驗)

(2)小兒病人：

Metformin錠通常的起始劑量是500 mg，每天二次隨餐服用。劑量增加應是每星期增量500 mg，達最高每天3000 mg，分次給藥。目前C.T.L. XR錠對小兒病人的安全性及有效性尚未建立。

(3)從其他糖尿病治療劑的轉換使用：

當病人從標準口服非chlorpropamide的低血糖症製劑，轉換成使用Metformin錠或C.T.L. XR錠時，通常不需有過渡期。當病人開始將chlorpropamide轉換時，則轉換前二週應小心監測，因chlorpropamide於體內滯留的時間可能會延長而導致藥物作用重疊效應，進而可能出現低血糖症狀。

(4)對成年病人，Metformin錠或C.T.L. XR錠與口服sulfonylurea合併治療：

假如病人使用Metformin錠或C.T.L. XR錠之最高劑量單獨治療四星期後而沒有反應，仍須以最大劑量的Metformin錠或C.T.L. XR錠持續治療，此外先前已有sulfonylurea初次或二次治療失敗發生之病人，仍應考慮在逐漸加入口服sulfonylurea合併使用。根據臨床及藥物動力學上之藥物交互作用資料，目前僅有以Metformin合併glyburide(glibenclamide)使用。

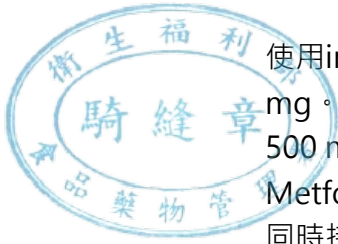
Metformin錠或C.T.L. XR錠和sulfonylurea合併治療，可藉由調整每種藥物劑量來達成理想血糖控制。以接受glyburide治療失敗的第二型糖尿病病人為對象進行臨床試驗，病人最初接受Metformin錠500 mg和glyburide 20 mg治療，爾後使用Metformin錠和glyburide之劑量各別是1000/20 mg、1500/20 mg、2000/20 mg或2500/20 mg，以達控制血糖之目的，而血糖控制之情況是藉由測定FPG、HbA_{1c}和血糖的反應值來判定(請參照【藥理特性】、【副作用/不良反應】-臨床試驗經驗)；本試驗目的為確認每種藥物之最小有效劑量。

Metformin錠或C.T.L. XR錠與sulfonylurea合併治療，低血糖出現的情形與持續sulfonylurea治療有關且可能發生低血糖症的風險增加，故應留意警語標示(請參照sulfonylurea的說明書)

假如病人服用最大劑量Metformin錠或C.T.L. XR錠且併服最大劑量sulfonylurea，在一到三個月間仍無顯著反應，則須考慮改變治療方式，包括改以insulin治療或合併Metformin錠或C.T.L. XR錠皆可。

(5)成年病人使用Metformin錠或C.T.L. XR錠與口服insulin合併治療：

開始以Metformin錠或C.T.L. XR錠治療時，可持續insulin之原本劑量。



使用insulin之病人接受Metformin錠或C.T.L. XR錠治療的起始劑量為每天一次500 mg。對於沒有適當反應之病人，約一週後，Metformin錠或C.T.L. XR錠之劑量增加至500 mg且之後每周增加500 mg直到達成適當血糖控制。每日最大建議劑量：

Metformin錠為3000 mg；C.T.L. XR錠為2000 mg。

同時接受insulin和Metformin錠或C.T.L. XR錠的病人，當其空腹血糖濃度降低至低於120 mg/dL時，insulin劑量建議減少10%-25%。

此外根據血糖降低反應(glucose-lowering response)來調整個別的劑量。

(6)特定病人族群：

Metformin錠或C.T.L. XR錠不建議孕婦使用。Metformin錠不建議年齡小於10歲之病人使用。C.T.L. XR錠不建議小兒病人使用(低於17歲)。

對於高齡病人，Metformin錠或C.T.L. XR錠的起始劑量和維持劑量皆應慎重給與，因在本族群有腎功能降低的機率。

任何劑量皆應經過詳細腎功能評估後調整，一般而言，年老、衰弱和營養不良的病人，不能給與Metformin錠或C.T.L. XR錠的最大劑量。

必須監控腎功能以助於預防乳酸中毒，特別是高齡者(請參照【警語及注意事項】-其他注意事項)。

(7)Metformin是緩釋劑型之每日最高治療劑量為2GM。

(8)80歲以上老年病人不建議開始使用Metformin治療。

(9)Metformin用於治療80歲以下之老年病人時，應特別謹慎。

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

4 禁忌

1. 對Metformin或本藥品之任一成分過敏者。
2. 急慢性代謝性酸中毒(含糖尿病酮酸中毒者)。
3. 腎絲球體過濾率(eGFR)小於30mL/min/1.73m²。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

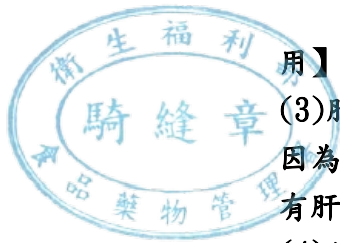
1. 一般性：

(1)監測腎功能：

已知Metformin經由腎臟排泄，且Metformin的累積和乳酸血症的併發風險會隨腎功能損害的程度而增加。因此血清肌肝酸量超過其年齡正常上限值的病人，不能接受Metformin錠或C.T.L. XR錠治療。在老年病人身上使用Metformin錠或C.T.L. XR錠時，使用劑量應仔細監測已建立能達到良好控制血糖反應的最小劑量，因為年齡增加和腎功能減少有關。在老年病人，特別是80歲以上的病人，應該定期監測腎功能，且一般而言不能給予最大劑量的Metformin錠和C.T.L. XR錠。(請參照【警語及注意事項】-其他注意事項和【用法用量】)。

(2)使用合併藥物可能影響腎功能或Metformin的分布：

使用合併藥物可能影響腎功能或導致血液動力學顯著的改變或可能干擾Metformin的分布，例如：經由腎小管分泌排除的陽離子藥物(請參照【交互作



用】之藥品交互作用)請小心使用。

(3)肝功能損害：

因為已知肝功能損害和乳酸血症的某些症狀有關，所以經臨床或實驗室檢驗證明有肝疾病之病人，應該全面性的避免服用Metformin錠和C. T. L. XR錠。

(4)維生素B₁₂量：

為期29週，以Metformin錠為對照組的臨床試驗，觀察到約有7%的病人會出現血清維生素B₁₂含量降低到正常值以下，但临床上並無貧血現象出現。這種減少可能因為B₁₂-intrinsic factor complex干擾了維生素B₁₂的吸收，且與貧血之關聯性極低，此外發現終止服用Metformin錠或補充維生素B₁₂可以快速回復。所以對於服用Metformin錠或C. T. L. XR錠之病人，建議以年為單位的血液學參數檢測，一旦出現任何異常應該做適當的研究和處理(請參照【警語及注意事項】-實驗室檢測)

部分病人因為有不適當的維生素B₁₂或鈣的攝取和吸收，而出現維生素B₁₂量不正常的傾向出現。這類病人可間隔二至三年時間，定期監測血清維生素B₁₂的含量。

(5)先前已控制良好的第二型糖尿病病人在临床上發生的狀況改變：

先前已用Metformin錠或C. T. L. XR錠控制良好之第二型糖尿病病人，如果出現實驗室檢驗數據異常或臨床疾病(特別是模糊和定義不清的疾病)，則應立即評估是否可能併發酮酸血症或乳酸血症。評估項目應包括：血清電解質和酮，血糖和血液pH值、乳酸鹽、pyruvate和血液中Metformin含量。如果一旦發生乳酸血症，則必須立刻終止服用Metformin錠或C. T. L. XR錠，且開始其他適當的治療(請參照【警語及注意事項】-其他注意事項)。

(6)低血糖症：

在一般使用的情況下，單獨服用Metformin錠或C. T. L. XR錠的病人，不會發生低血糖症，但當熱量吸收不足時，或者經由熱量補充後，仍無法補償激烈運動損失時，或與其他降血糖製劑(如sulfonylurea和insulin)合併使用時，或使用酒精等情形，皆有可能發生低血糖症。

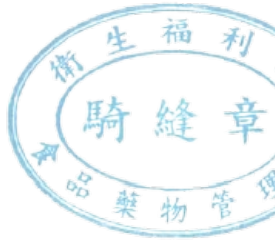
年老、衰弱或營養不良和那些患有腎上腺或腦下垂體分泌不足或酒精中毒者，特別懷疑他們會有低血糖效應。老年人的低血糖症是難以診斷出來，而服用 β -adrenergic阻斷劑者，亦難以診斷出低血糖症。

(7)血糖控制失敗：

當任何一個糖尿病病情已穩定之病人，一旦暴露在壓力下(例如：發燒、外商、感染或外科手術)，可能發生血糖控制暫時失效的情形。此時必須終止服用Metformin錠或C. T. L. XR錠，並且暫時給予insulin。在緊急偶發事件解決後，才可再服用Metformin錠或C. T. L. XR錠。

(8)放射性影像檢查使用顯影劑

在放射性影像檢查中，接受metformin治療的病人以血管注射含碘顯影劑可能導致腎功能急速下降而發生乳酸中毒。若病人的eGFR介於30-60 mL/min/1.73m²、或具有肝臟疾病病史、酗酒、心臟衰竭、或將經由動脈投予含碘顯影劑，應在檢



查時或檢查前暫時停用本品。在造影程序48小時後重新評估eGFR，確認病人的腎功能穩定後才能重新開始使用本品。

(9) 缺氧狀態

在metformin相關的乳酸中毒上市後案例中，有數件發生於急性鬱血性心臟衰竭的情況(尤其是伴隨器官灌流不足和低血氧症時)。心血管虛脫(休克)、急性心肌梗塞、敗血症和其他可能的低血氧情況，皆可能增加乳酸中毒的風險，亦可能引起腎前性氮血症。若病人發生這類事件，請停用本品。

(10) 過量酒精攝取

酒精會影響metformin對乳酸代謝的作用，而可能增加metformin相關的乳酸中毒風險，應提醒病人在接受本品治療期間，不可過量飲酒。

(11) 手術和其他醫療程序

由於進行手術或其他醫療程序期間禁食和禁水，可能使血容量不足、低血壓和腎功能不全的風險增加，當病人被限制食物和液體的攝取時，應暫時停用本品。很多病人服藥一段時間後，口服抗糖尿病藥物降低血糖的效果減少。這種現象可能是因為疾病惡化或是病人本身對藥物治療效果反應減少，此為二級失敗(secondary failure)，差異處：一級失敗(primary failure)表示藥物在治療初期就無法發揮療效。如果當二級失敗的發生並不是因為單獨療法(單獨使用Metformin錠或是單獨使用C. T. L. XR錠或單獨使用sulfonylurea做治療)，那改變治療方式以合併療法給與Metformin錠或C. T. L. XR錠和sulfonylurea合併治療可能達到治療效果。如果以合併療法(Metformin錠/sulfonylurea或C. T. L. XR錠/sulfonylurea合併)治療後，發生二級治療失敗，那就必須考慮改變治療方式，包括開始使用insulin治療。

5.4 實驗室檢測

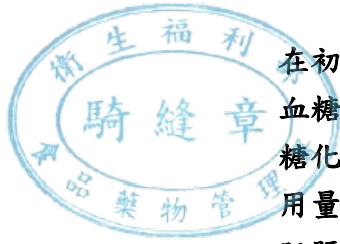
在大鼠(劑量持續104週)和小鼠(劑量為值91週)體內試驗已完成最高劑量及長期性致癌試驗(劑量個別是900 mg/kg/天及1500 mg/kg/天)。相對於身體表面積比較，以上劑量大約是人類每天最大建議劑量2000 mg的4倍。

無論在雄性或雌性小鼠試驗中都沒有發現Metformin致癌證據。同樣在雄性大鼠亦未觀察到Metformin致腫瘤發生的可能性。然而在雌性大鼠試驗中發現每天以900 mg/kg治療，會出現良性的子宮肌瘤(stromal uterine polyps)發生比例增加。

在下列的體外試驗中，沒有Metformin致突變性的證據：Ames test(S. typhimurium)、gene mutation test (mouse 淋巴細胞)或chromosomal aberrations test(人類的淋巴細胞)。在體內試驗，mouse micronucleus test亦為陰性的。

當雄性或雌性大鼠每天接受高劑量600 mg/kg(相對於身體表面積，約是人類每日最大建議劑量的三倍)的Metformin時，生殖力並沒有受Metformin影響。

所有糖尿病治療的反應皆應藉由定期的測量空腹血糖和糖化血色素(glycosylated hemoglobin)量來監控，已達成使數值降低到正常範圍的目標。



在初期決定使用劑量的期間，空腹血糖值可用來決定治療的反應。其後，應監測血糖和糖化血色素(glycoslyated hemoglobin)。

糖化血色素(glycoslyated hemoglobin)的測量對長期控特別有用(請參照【用法用量】)。血液參數(例如：血紅素/血球容積和紅血球細胞指數)及腎功能(血清肌肝酸)的初值和定期監測(至少每年都應執行一次)。使用Metformin錠治療期間如果有確認發生罕見的megaloblastic anemia，則可排除是維生素B₁₂缺乏所造成。

5.5 其他注意事項

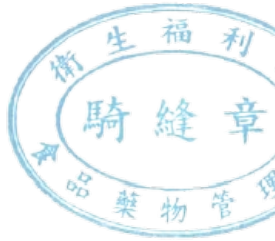
乳酸血症(Lactic Acidosis)：

乳酸血症是種罕見但嚴重的新陳代謝併發症，可能發生是在使用Metformin錠或Metformin XR錠治療期間出現Metformin蓄積情況；當此症發生，死亡率約50%，乳酸血症的發生也可能與很多的病態生理(pathophysiologic)有關，包括糖尿病(diabetes mellitus)，或者當組織出現過濾率顯著降低(hypoperfusion)且供氧量過低(hypoxemia)時，也可能發生乳酸血症，乳酸血症特徵是以血球中乳酸鹽上升量(>5 mmol/L)、血球pH值減少、陰離子電解質失調和乳酸鹽/pyruvate增加率來表示。一般而言，當乳酸血症的發生與Metformin有關時，血漿中Metformin濃度大於5 µg/mL。

服用Metformin hydrochloride的病人，發生乳酸血症的報告非常少(每年約0.03件/1000位病人，每年約有0.015死亡案件/1000位病人)。報告案件主要是發生在腎功能顯著不足的糖尿病病人身上，包括原本具有腎疾病或腎臟過濾率較低(renal hypoperfusion)病人，且經常伴隨這複雜醫藥和手術問題，或者與其他複雜的藥物治療有關。

患有需藥物治療的充血性心臟衰竭的病人，特別是那些有低過濾率和供氧量過低或急性心臟衰竭者，以上這些病人的乳酸血症併發風險會增加。併發風險增加是與病人的腎臟機能障礙程度以及年齡有關。因此可藉由定期監測服用Metformin錠或Metformin XR錠病人的腎功能，或者藉著使用Metformin錠或Metformin XR錠之最低有限測量等方式來降低乳酸血症併發之風險。特別是在治療老年人時，應該伴隨腎功能監測。

Metformin錠或Metformin XR錠不適用於80歲以上(含80歲)病人的起始治療，因為強烈質疑此類病人容易併發乳酸血症，除非經過檢查肌肝酸清除率的測量值後，結果證實腎功能沒有減少方可使用。除此之外如果出現任何與血氧過少、脫水或敗血症有關的情況時，應該迅速的停止服用Metformin錠和Metformin XR錠。因為肝功能損害會明顯限制乳酸鹽的清除能力，所以在臨床或實驗室檢驗後證明有肝疾病的病人，一般應避免使用Metformin錠及Metformin XR錠。應該警告正在服用Metformin錠或Metformin XR錠之病人不准攝取過量酒精，包括急性或是慢性的攝取都不准，因酒精會增強Metformin hydrochloride對乳酸鹽代謝的影響情形。另外在進行任何血管內放射照影試驗前以及任何外科手術前，應該暫時停止使用Metformin錠及Metformin XR錠。(請參照【注意事項】)



乳酸血症的開始經常是難以診斷，且伴隨一些非專一性症狀，例如抑鬱、肌痛、呼吸困難、嗜眠狀況增加和非特定下腹部疼痛，體溫過低、低血壓和持續性慢性心律不整(resistant bradyarrhythmias)等症狀都是會被聯想到與乳酸血症有關係的明顯特徵。病人和醫生必須盡量了解這些症狀的重要性，並且應該教導病人，當症狀發生時(請參考【注意事項】)需要立刻告知醫生，並且應該停止使用Metformin錠及Metformin XR錠直到症狀解除。可監測血清電解質、酮、血糖值、血液pH值、乳酸鹽量和血漿中Metformin濃度，以評估病人狀態。初期投與糖尿病病人Metformin錠或Metformin XR錠時多數會有胃腸道症狀出現，但在持續治療一段時間後症狀會減緩或解除，但若再次出現胃腸道症狀時，未必與藥物有直接關係，可能是因為乳酸血症或其他嚴重疾病所引起。

服用Metformin錠或Metformin XR錠的病人，進食時之靜脈血漿乳酸鹽量在正常上限值以上，但是低於5 mmol/L，此現象未必顯示為急性乳酸血症，可能是其他機轉所引起(例如：糖尿病控制不完全或肥胖)或者是身體激烈活動後，或在樣品檢驗出現技術性誤差。(請參照【注意事項】)在缺乏診斷證據證明患有酮酸血症(酮尿和酮血症)之代謝性酸血症的糖尿病病人，都應懷疑患有乳酸血症。

乳酸血症是一種臨床上的緊急情況，必須在醫院接受治療。服用Metformin錠或Metformin XR錠有乳酸血症的病人，應立即終止藥物且迅速全面檢測已證實之。因為Metformin hydrochloride是可透析的(在良好血液動力學(hemodynamic)條件下，清除率高達170 ml/min)，所以推薦立刻以血液透析方式來中和乳酸血症並移除累積的Metformin。這樣的處理經常可使症狀立即的逆轉和復原。(請參照【禁忌】和【注意事項】)

6 特殊族群注意事項

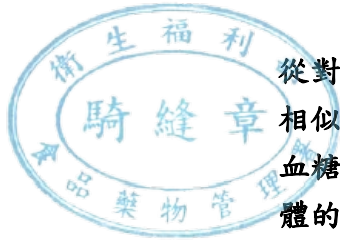
6.1 懷孕

畸胎形成的影響：懷孕分類B

最近的資料數據強烈的顯示在懷孕期間，異常血糖量與先天性畸型的高發生率有關，故大部分的專家建議，在懷孕期使用insulin以維持血糖量儘可能接近正常值。因為動物的生殖研究不能完整預測人類反應，在懷孕期間，故除非有明顯的需要，否則不得使用Metformin錠和C.T.L. XR錠。

對孕婦服用Metformin錠或Metformin XR錠目前沒有適當且控制良好的試驗。給與大鼠和兔子Metformin最高劑量600 mg/kg/天，並沒有畸胎的形成。這表示大鼠和兔子分別暴露在相對於體表面積的比較後，人類每日最大建議劑量2000 mg的約2倍和6倍，胎中濃度的測量證實了對Metformin有部分胎盤障礙。

6.2 哺乳



從對正在哺乳大鼠的實驗證實，Metformin會排泄於乳汁中且其濃度與血漿濃度相似。目前對正在哺乳的婦女並沒有相似的研究，因為正在接受哺乳的嬰兒有高血脂症的可能性存在，所以不論是終止哺乳或是終止藥物，都應該評估藥物對母體的重要性。

如果Metformin錠和C. T. L. XR錠被終止服用，且僅飲食已不足以控制血糖，則應考慮使用insulin治療。

6.4 小兒

對10至16歲第二型糖尿病小兒病人(10歲以下小兒病人的試驗尚未建立)，使用Metformin錠治療的安全性和有效性已經建立。藉由對成人適當且控制良好的Metformin錠試驗，加上對於10至16歲第二型糖尿病小兒病人的對照性臨床試驗的資料(此資料已證實對血糖控制的反應與成人相似)(請參照【副作用/不良反應】-小兒臨床試驗)，可作為支持此年紀群使用Metformin錠的證據。

在本試驗中其副作用與成人相似(請參照【副作用/不良反應】-小兒病人)。推薦每日最大劑量為2000 mg。(請參照【用法用量】之對小兒病人之建議劑量一覽表)小兒病人使用C. T. L. XR錠的安全性及有效性尚未建立。

目前尚未執行Metformin之小兒藥物動力學試驗，故無法得到相關藥物動力學資料。

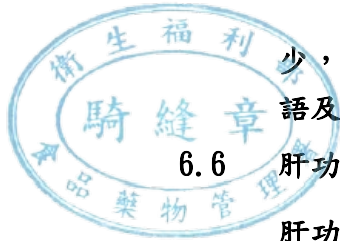
6.5 老年人

Metformin錠和Metformin XR錠的對照臨床研究，未包含數量足夠的高齡病人以確認老年人的反應是否不同於年輕病人，雖然其他臨床經驗的報告沒有確認老年病人和年輕病人間反應的差異，實際上已知Metformin是藉由胃排泄且有腎功能損害的病人對藥物會出現嚴重副作用，且危險性較大，故Metformin錠和C. T. L. XR錠僅可使用於腎功能正常的病人(請參照【禁忌】、【警語及注意事項】-其他注意事項和【藥理特性】-藥物動力學特性)。因為年老和腎功能降低有關。所以當年齡增加時，應該小心的使用Metformin錠或C. T. L. XR錠。應該注意劑量的選擇且基於安全考量應該定期監測腎功能。一般而言，高齡病人不可給與Metformin錠或C. T. L. XR錠之最高劑量(請參照【警語及注意事項】-其他注意事項和【用法用量】)

65歲以上族群

與Metformin相關的乳酸中毒風險會隨著年齡而增加，因年長病人出現肝臟、腎臟、或心臟功能不全的可能性較年輕病人高。本品用於年長病人時應更頻繁進行腎功能評估。

健康高齡受試者為對象，以Metformin錠為對照品的要動學試驗所得的有限資料與健康年輕受試者比較，顯示Metformin的總血漿清除率減少，半衰期延長和 C_{max} 增加。從這些資料顯示出高齡者其Metformin藥動學的改變，主要被認為是因腎功能改變(請參照表1)。除非經測定肌酐酸清除率後，證明腎功能沒有減



少，否則Metformin錠和C. T. L. XR不能使用於治療80歲以上的病人(請參照【警語及注意事項】-其他注意事項和【用法用量】)

6.6 肝功能不全

肝功能不全

曾有肝功能不全的病人使用metformin後發生乳酸中毒，這可能是因為肝功能不全會明顯降低乳酸的清除而導致血中乳酸濃度增加。因此，本品避免使用於臨床或實驗診斷上顯示具有肝臟疾病的病人。

尚未針對肝功能不全病人進行Metformin的藥物動力學研究。

6.7 腎功能不全

腎功能不全

在metformin相關的乳酸中毒上市後案例中，主要都是發生在嚴重腎功能不全的病人。因metformin主要經由腎臟排除，其在體內堆積和乳酸中毒的風險會隨著腎功能不全的嚴重程度而增加。

在開始metformin治療前，應檢測病人的腎功能(eGFR)。本品禁用於eGFR<30 mL/min/1.73 m²的病人。使用本品應定期監測病人的腎功能，尤其是具有乳酸中毒相關風險因子者應更頻繁監測腎功能。

對於腎功能減少(測量肌肝酸清除率)的病人，Metformin的血漿和血球半衰期被延長，且腎臟清除率的減少與肌肝酸清除率的減少成正比(請參照表1：【警語及注意事項】-其他注意事項)

6.8 其他族群

第二型糖尿病病人：

正常腎功能下，第二型糖尿病病人和健康受試者，其Metformin單一劑量和多次劑量的藥物動力學並無差異(見表1)。且使用一般臨床劑量，無論哪一組Metformin都不會出現蓄積情況。使用C. T. L. XR錠的第二型糖尿病病人和健康正常的成年人，針對藥動學部分做比較。

6.9 性別

對第二型糖尿病病人之臨床試驗上，比較Metformin錠對男性與女性的降血糖效果，此外根據性別(男性=19，女性=16)做統計分析，健康受試者與患有第二型糖尿病病人之間，Metformin的藥動學參數並無顯著不同。

6.10 種族

有針對第二型糖尿病病人所執行的臨床藥效學試驗(以Metformin錠為對照品)，目的為比較對白人(n=249)、黑人(n=51)和拉丁人(n=24)之降血糖藥效，但目前尚未執行依據種族作分析之Metformin藥動學試驗。

6.11 注意事項

(1)靜脈注射顯影劑有導致急性腎功能下降之危險，因此醫師為病人注射顯影劑應先停用Metformin，且需確認病人術後之腎功能恢復正常，才能在開始使用該

藥品。

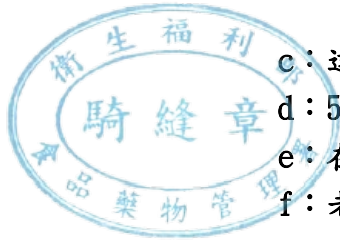
(2)醫師為病人處方Metformin時，需定期監測其腎功能。

表1. 口服Metformin錠單劑量或多劑量之Metformin藥動學參數之平均值(±SD)

受試者群： Metformin錠劑量 ^a (受試者數目)	$C_{\max}^b$ ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{\max}^c$ (hrs)	腎臟清除率 (mL/min)
健康無糖尿病的 成年人： 500 mg單劑量 (24) 850 mg單劑量 (74) ^d 850 mg每天三次 共19天 ^e (9)	1.03(±0.33) 1.60(±0.38) 2.01(±0.42)	2.75(±0.81) 2.64(±0.82) 1.79(±0.94)	600(±132) 552(±139) 642(±173)
第二型糖尿病之 成年人： 850 mg單劑量 (23) 850 mg每天三次 共19天 ^e (9)	1.48(±0.50) 1.90(±0.62)	3.32(±1.08) 2.01(±1.22)	491(±138) 550(±180)
健康無糖尿病之 老年人 ^f ： 850mg單劑量(12)	2.45(±0.70)	2.71(±1.05)	412(±98)
腎功能障礙成年 人： 850 mg單劑量 輕度(CL_{cr}^g 61-90 mL/min)(5) 中度(CL_{cr} 31-60 mL/min)(4) 重度(CL_{cr} 10-30 mL/min)(6)	1.86(±0.52) 4.12(±1.83) 3.93(±0.92)	3.20(±0.45) 3.75(±0.50) 4.01(±1.10)	384(±122) 108(±57) 130(±90)

a：在多劑量試驗中，除第18天的第一次給藥不需禁食之外，其餘皆是禁食狀態下給藥。

b：最高血漿濃度



c: 達到最高血漿濃度的時間

d: 5個試驗的合併結果(平均值): 平均年齡32歲(23-59歲)

e: 在禁食狀態下, 進行第19次給藥之動力學研究

f: 老年受試者平均年齡71歲(65-81歲)

g: CL_{cr} = 身體表面積 $1.73 m^2$ 之肌肝酸清除率(creatinine clearance normalized to body surface area of $1.73 m^2$)

7 交互作用

(與Metformin錠有藥物交互作用的臨床評估)

(1)Glyburide:

對第二型糖尿病病人執行單一劑量的交互作用試驗, 同時給與Metformin和glyburide並不會造成Metformin藥動學或藥效動力學任何改變。在glyburide觀察到AUC和 C_{max} 減少, 但並不是高度地改變。本試驗中發現glyburide血液濃度和藥動動力學參數之間的關聯性不足, 使得無法確定臨床上藥物交互作用。(請參照【用法用量】-Metformin錠和口服Sulonylurea合併治療)

(2)Furosemide:

對健康受試者進行單一劑量Metformin-furosemide藥物交互作用的試驗, 證實了兩者化合物的藥動學參數會因為合併給藥而受到影響。Furosemide使Metformin血漿和血液中最髙濃度(C_{max})增加22%且血液曲線下面積(AUC)增加15%。此外Metformin腎清除率沒有任何顯著的改變。當furosemide和Metformin合併使用時, furosemide的 C_{max} 和AUC比furosemide單獨使用時之 C_{max} 和AUC分別減少31%和12%, 並且最終半衰期(Terminal half-life)減少32%, furosemide腎清除率沒有任何顯著的改變。

此外沒有執行長期性試驗, 所以無法獲得長期合併使用後, 兩者藥物交互作用的相關資料。

(3)Nifedipine:

對正常健康受試者進行單一劑量的試驗, 來評估Metformin和nifedipine之間的藥物交互作用, 證實合併使用nifedipine會使Metformin的血漿濃度 C_{max} 和AUC各別增加20%和9%。且增加尿液中排泄量。 T_{max} 和半衰期則沒有影響。Nifedipine的存在會使Metformin的吸收增加。Metformin對nifedipine的影響極微。

(4)陽離子性的藥物:

陽離子性的藥物(例如: amiloride、digoxin、morphine、procainamide、quinidine、quinine、ranitidine、triamterene、trimethoprim或vancomycin)理論上是藉由腎小管分泌排泄, 因此會與Metformin競爭共用的腎小管輸送系統而有出現交互作用的可能。如同在對正常健康受試者進行單一劑量和多次劑量。Metformin-cimetidine交互作用的試驗中, 發現Metformin與口服cimetidine間的交互作用, Metformin的血漿濃度和全血濃度 C_{max} 增加60%, 且Metformin血漿和全血的AUC增加40%。

在單一劑量的試驗中，排除半衰期並沒有改變。Metformin對cimetidine的藥動學沒有影響。

由於此類藥物交互作用理論上存在(cimetidine例外)，故需小心監控病人併用情況，並謹慎調整Metformin錠或C. T. L. XR錠的劑量，對於服用其他類是經由proximal腎小管分泌系統排泄的陽離子藥物時，建議也應監控藥物劑量的調整。

(5)其他：

某些藥物傾向產生高血糖症或可能容易導致血糖控制的失敗，這些藥物包含thiazides和其他的利尿劑、corticosteroids、phenothiazines、thyroid products、estrogens、口服避孕藥、phenytoin、nicotinic acid、擬交感神經作用劑、鈣離子阻斷劑。當服用Metformin錠或C. T. L. XR錠的病人，接受這些藥物時，病人應嚴密的觀察血糖控制的成效。

當服用Metformin錠或C. T. L. XR錠的病人，終止這些藥物的使用時，病人應該對高血糖症進行嚴密的觀察。

對健康受試者，進行Metformin和propranolol及Metformin和ibuprofen的單一劑量交互作用的試驗，證實Metformin和propranolol的藥動學參數，和Metformin和ibuprofen的藥動學參數沒有影響。

Metformin血漿蛋白地結合比率較低，因此與具有高血清蛋白結合率的sulfonylurea等藥物比較時，較不會發生此類高度蛋白結合藥物(如：salicylates、sulfonamides、chloramphenicol和peobenecid)的相關藥物交互作用。

藥品交互作用

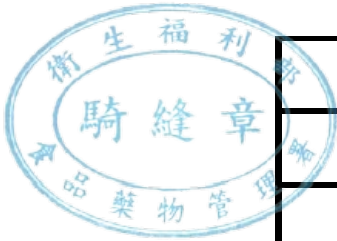
Metformin與特定藥品併用時可能增加乳酸中毒的風險，例如：併用會降低腎功能、導致顯著的血液動力學變化、干擾酸鹼平衡或增加metformin堆積的藥品。因此，當併用藥品時應考慮更頻繁地進行監測病人。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

在美國執行一個對第二型糖尿病病人進行Metformin錠的雙盲臨床試驗，共有141位病人接受Metformin錠的治療(每天最高達2550 mg)和145位病人接受安慰劑。Metformin錠病人中有大於5%的病人有副作用的報告，且Metformin組病人比安慰劑組病人更常見副作用出現，顯示在表2。

表2 在一個Metformin錠單獨治療*之安慰劑對照臨床試驗上，最常見的副作用(>5.0%)		
副作用	Metformin單獨治療， n=141	安慰劑，n=145
	病人的百分率(%)	
腹瀉	53.2	11.7



噁心/嘔吐	25.5	8.3
腸胃脹氣	12.1	5.5
衰弱	9.2	5.5
消化不良	7.1	4.1
下腹部不舒服	6.4	4.8
頭痛	5.7	4.8

*：Metformin組比安慰劑組更常見到副作用

在以Metformin錠治療的病人中，有6%的病人因為腹瀉而導致停止給藥。此外服用Metformin錠的病人1.0-5.0%的病人，有下列的副作用報告，常見副作用有：糞便異常、血糖過少、肌痛、頭昏眼花、呼吸困難、指甲異常(nail disord)、皮疹、出汗增加、味覺失調、胸不舒服、惡寒、流行性感胃症候群、潮紅、心悸。

在全球的臨床試驗中，已有超過900位接受Metformin XR錠治療的第二型糖尿病病人，進行以安慰劑為對照組及以活性成分為對照組織臨床試驗，在安慰劑為對照組織試驗，781位病人與Metformin XR錠和195位病人給與安慰劑。Metformin XR錠病人中有大於5%的病人有副作用報告，且Metformin組病人比安慰劑組病人更常見副作用，顯示在表3。

表3 在Metformin XR錠*的安慰劑對照臨床試驗上最常見的副作用(>5.0%)		
副作用	Metformin XR錠，n=781	安慰劑，n=195
	百分率(%)	
腹瀉	9.6	2.6
噁心/嘔吐	6.5	1.5

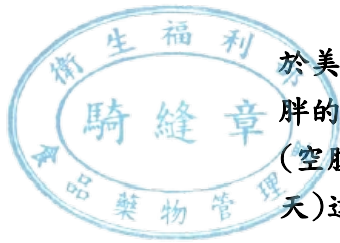
*：Metformin XR組比安慰劑組更常見副作用

在以Metformin XR錠治療的病人中有0.6%的病人因為腹瀉而終止藥物試驗。此外服用Metformin XR錠的病人中有1.0-5.0%的病人有下列的副作用報告，且在實驗中Metformin XR劑組比安慰劑組更常見副作用有：下腹部疼痛、便秘、腹部膨脹、消化不良/心痛、腸胃脹氣、頭昏眼花、頭痛、上呼吸道感染、味覺障礙。

小兒病人：在第二型糖尿病之小兒病人之Metformin錠的臨床試驗，其副作用與成年人相似。

8.2 臨床試驗經驗

1. Metformin Tablets：



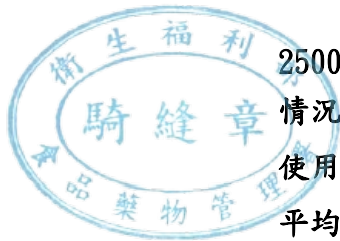
於美國多家醫療中心執行之雙盲，以安慰劑作為對照組的臨床試驗研究，包含肥胖的第二型糖尿病病人，病人的高血糖症並沒有適當控制。僅在飲食上作控制（空腹血糖(FPG)基準點約240 mg/gL），使用Metformin錠治療(最高劑量2550 mg/天)達29週，其空腹血糖和飯後血糖(PPG)及糖化血色素(HbA_{1c})各別是59 mg/dL，83 mg/dL和1.8%，與安慰劑組比較後，平均淨值顯著減少(請參照表4)。

表4 Metformin Tablets對安慰劑 空腹血糖，HbA _{1c} 和體重於最後視察期(第29週的試驗)相對於基準點* 改變平均值的結果			
	Metformin Tablets (n=141)	安慰劑 (n=145)	p-Value
FPG(mg/dL) 基準點 在最後視察的改 變	241.5 -53.0	237.7 6.3	NS** 0.001
血紅素 Hamoglobin A _{1c} (%) 基準點 在最後視察的改 變	8.4 -1.4	8.2 0.4	NS** 0.001
體重(lbs) 基準點 在最後視察的改 變	201.0 -1.4	206.0 -2.4	NS** NS**

*：在基準點所有病人皆在飲食治療態

**：沒有統計學上顯著的差異

對於服用glyburide最大劑量(FPG基準點約250 mg/dL)而不能達到適當血糖控制的第二型糖尿病肥胖病人，進行Metformin和glyburide單獨和合併使用的研究，本試驗為期29週，為雙盲，以安慰劑為對照之臨床試驗(請參照表5)。隨機抽樣納入試驗的病人，一開始是接受Metformin錠500 mg和glyburide 20 mg的合併治療。四週的試驗期間，如無法達到空腹血糖的目標值，則每週結束後的第一天，病人Metformin錠劑量增量至500 mg，而四週後，每個月Metformin錠劑量增量500 mg，但無病人接受劑量超過2500 mg的Metformin錠；僅服用Metformin錠的病人(Metformin加安慰劑)亦依循相同的給藥時程。試驗結束時，合併治療組中有70%病人服用Metformin錠2000mg/glyburide 20 mg或Metformin錠



2500mg/glyburide 20 mg中；其中持續使用glyburide組別出現血糖控制惡化的情況，期FPG，PPG和HbA_{1c}平均各別增加14 mg/dL，3 mg/dL和0.2%。相反的持續使用Metformin錠之組別(最高2500 mg/天)則出現輕微改善，其FPG，PPG和HbA_{1c}平均各別減少1mg/dL，6 mg/dL和0.4%。Metformin tab和glyburide合併使用，可有效降低FPG，PPG和HbA_{1c}，減少量各別為63 mg/dL，65 mg/dL和1.7%，比較glyburide單獨治療和合併治療的結果，其淨差各別為-77mg/dL，-68 mg/dL和-1.9%(請參照表5)。

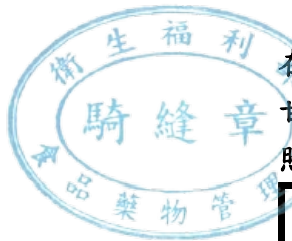
表5 Metformin錠/Glyburide(Comb)合併治療對Glyburide(Glyb)或Metformin錠(Glu)單獨治療在最後視察期間(第29週試驗)，空腹血糖，HbA_{1c}和體重相對於基準點*改變平均值的結果

	Comb (n=213)	Glyb n=209	GLU (n=210)	Glyb v. s. Comb	p-Values GLU v. s. Comb	GLU v. s. Glyb
空腹血糖 (mg/dL) 基準點 在最後視 察的改變	250.5 -63.5	247.5 13.7	253.9 -0.9	NS** 0.001	NS** 0.001	NS** 0.025
Hamoglob in A _{1c} (%) 基準點 在最後視 察的改變	8.8 -1.7	8.5 0.2	8.9 -0.4	NS** 0.001	NS** 0.001	0.007 0.001
體重 (Ibs) 基準點 在最後視 察的改變	202.2 0.9	203.0 -0.7	204.0 -8.4	NS** 0.011	NS** 0.001	NS** 0.001

*：在基準點，所有病人皆服用glyburide，每天20 mg

*：沒有統計學上顯著的差異

使用Metformin Tab治療情況下，空腹血糖濃度降低的情況和空腹時高血糖量是成比例的。有較高空腹血糖濃度的第二型糖尿病病人，其血糖的糖化血色素(glycosylated hemoglobin)的降幅較大。

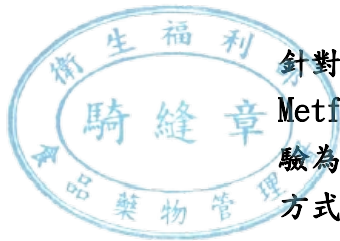


在臨床研究上，Metformin tab單獨或合併sulfonylurea可降低空腹血清的三酸甘油脂的平均值、總膽固醇和LDL膽固醇量，但對於其他脂質濃度沒有影響(請參照表6)。

表6 在最後視察期(第29週的試驗)：主要關於血清脂肪變數相對於基準點改變的百分率之平均值的結果

	Metformin錠v. s. 安慰劑		Metformin錠/Glyburide合併治療v. s. 單獨治療		
	Metformin錠 (n=141)	安慰劑 (n=145)	Metformin錠 (n=210)	Metformin/ Glyburide (n=213)	Glyburide (n=209)
總膽固醇 (mg/dL) 基準點 在最後視察 的改變% 的平均值	211.0 -5%	212.3 1%	213.1 -2%	215.6 -4%	219.6 1%
總三酸甘油脂(mg/dL) 基準點 在最後視察 的改變% 的平均值	236.1 -16%	203.5 1%	242.5 -3%	215.0 -8%	266.1 4%
LDL-膽固醇 (mg/dL) 基準點 在最後視察 的改變% 的平均值	135.4 -8%	138.5 1%	134.3 -4%	136.0 -6%	137.5 3%
HDL-膽固醇 (mg/dL) 基準點 在最後視察 的改變% 的平均值	39.0 2%	40.5 -1%	37.2 5%	39.0 3%	37.0 1%

在單獨投予Metformin錠之組別，其個體體重傾向維持穩定或有些減少，此情況和併用Sulfonylurea相反(請參照表4和表5)。



針對僅接受insulin治療而無法達到適當血糖控制的第二型糖尿病病人，進行Metformin錠合併insulin治療與使用insulin合併安慰劑的臨床試驗比較，本試驗為期24週，為一雙盲，安慰劑為對照組之臨床試驗(請參照表7)。病人以隨機方式給與Metformin錠合併insulin，其HbA_{1c}減少2.1%；服用insulin加安慰劑，HbA_{1c}減少1.56%。

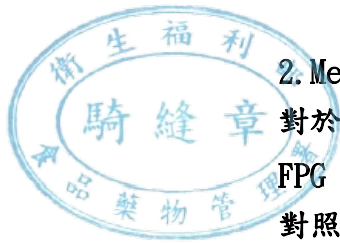
最後試驗結果，Metformin錠合併insulin與insulin合併安慰劑做比較，分別是93.0U/天110.6U/天， $p=0.04$ ，使用Metformin錠的病人比未使用Metformin錠的病人，insulin的量減少了16%，亦達到控制血糖之目的。

表7 Metformin錠/Insulin合併對安慰劑/Insulin合併HbA _{1c} 和Insulin每日劑量相對於基準點改變的平均值的結果			
	Metformin 錠/Insulin (n=26)	安慰劑/Insulin (n=28)	治療差異 平均值±SE
Hemoglobin A _{1c} 基準點 在最後視察的改 變	8.95 -2.10	9.32 -1.56	0.54 ± 0.43 ^a
Insulin劑量(U/ 天) 基準點 在最後視察的改 變	93.12 -0.15	94.64 15.93	-16.08 ± 7.77 ^b

a：使用以基準點作為covariate 之covariance統計分析($p=0.04$)，有統計學上顯著的差異。使用variance統計分析，沒有統計學上顯著的差異(數值顯示在表中)

b：對insulin有統計學上顯著的差異($p=0.04$)

第二個雙盲隨機性臨床試驗，以安慰劑為對照組($n=51$)，治療為期16週，受試者為以insulin治療了八個星期的第二型糖尿病病人(HbA_{1c}平均值是7.46±0.97%)，再另外給與Metformin錠治療後，可維持相似的控制血糖效果(Metformin錠合併insulin和安慰劑合併insulin，HbA_{1c}各別是7.15±0.61對6.97±0.62)；給與Metformin XR錠治療後，體內insulin的單位濃度減少了19%(Metformin錠合併insulin組：減少23.68±30.22單位；安慰劑合併insulin組：增加0.43±25.20單位， $p<0.01$)。此外本研究證實了Metformin錠加insulin之合併治療會使體重減少3.11±4.30 lbs，相較於安慰劑加insulin之組別，其體重增加1.30±6.08 lbs， $p=0.01$ 。

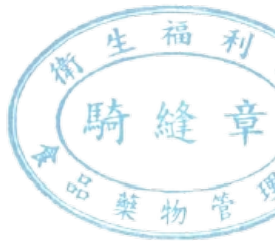


2. Metformin XR Tablets :

對於以飲食和運動無法成功地控制血糖的第二型糖尿病病人(HbA_{1c} 7.0-10.0%，FPG 126-270 mg/dL)，以Metformin XR錠進行為期24週，為雙盲，以安慰劑作為對照組之臨床試驗，每天服用一次並與晚餐併服，參予試驗的病人其 HbA_{1c} 基準點的平均為8.0%和FPG基準點平均為176 mg/dL。治療12週後，在安慰劑組，相對基準點， HbA_{1c} 平均增加1%且FPG平均減少2 mg/dL；比較於每天服用Metformin XR 1000 mg錠劑病人，其 HbA_{1c} 平均減少0.6%和FPG平均減少23 mg/dL，其後如果 $8.0\% > \text{HbA}_{1c} \geq 7.0\%$ 。則治療劑量增加為每天一次1500 mg(若病人之 $\text{HbA}_{1c} \geq 8.0\%$ 則終止參予此試驗)。在最後視察(第24週)，安慰劑組病人，其 HbA_{1c} 平均值相對於基準點增加了2%，Metformin XR錠組則減少了0.6%。

對以飲食和運動無法成功地控制血糖的第二型糖尿病病人(HbA_{1c} 7.0-11.0%，FPG 126-280 mg/dL)，執行針對Metformin XR錠之劑量反應的研究，進行為期16週，為雙盲，以安慰劑為對照組之臨床試驗，每天服用一次和晚餐併服或者是每天二次和主餐併服，血糖控制及體重改變顯示在表8。

表8 在最後視察(第16週試驗)， HbA_{1c} ，FPG和體重相對於基準點改變平均值的結論。						
	Metformin XR Tablets					安慰劑
	500 mg 每天一次	1000 mg 每天一次	1500 mg 每天一次	2000 mg 每天一次	1000 mg 每天二次	
Hemoglobin in $\text{A}_{1c}(\%)$ 基準點 在最後視察的改變 p-value ^a	(n=115) 8.2 -0.4 <0.001	(n=115) 8.4 -0.8 <0.001	(n=111) 8.3 -0.9 <0.001	(n=125) 8.4 -0.8 <0.001	(n=112) 8.4 -1.1 <0.001	(n=111) 8.4 0.1 -
FPG(mg/dL) 基準點 在最後視察的改變 p-value ^a	(n=126) 182.7 -15.2 <0.001	(n=118) 183.7 -19.3 <0.001	(n=120) 178.9 -28.5 <0.001	(n=132) 181.0 -29.9 <0.001	(n=122) 181.6 -33.6 <0.001	(n=113) 179.6 7.6 -
體重 (lbs) 基準點	(n=125) 192.5 -1.3	(n=119) 191.8 -1.3	(n=117) 188.3 -0.7	(n=131) 195.4 -1.5	(n=119) 192.5 -2.2	(n=113) 194.3 -1.8



在最後視察的改變 p-value ^a	NS**	NS**	NS**	NS**	NS**	-
----------------------------------	------	------	------	------	------	---

*：在基準點時所有病人皆在飲食治療態

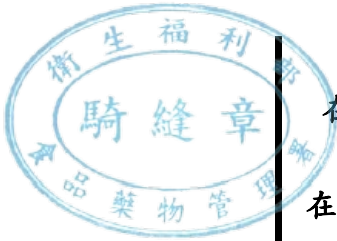
a：全部都是與安慰劑做比較

**：沒有統計學上顯著的差異

與安慰劑比較，Metformin XR錠所有劑量皆能促進血糖控制，且任何體重顯著改變與治療沒有關聯(請參照【用法用量】對Metformin XR錠劑量的建議部分)針對第二型糖尿病病人進行為期24週之雙盲隨機試驗，受試者進入試驗前須接受每天二次的500 mg的Metformin錠治療至少八星期，試驗分為兩個組別，一組為每天服用一次的Metformin XR錠並與晚餐併服，另一組為每天二次分別於早餐和晚餐服用Metformin錠，受試者在進入試驗前所服用的Metformin錠劑量並不需要增量至控制血糖達特定程度後才能參加此試驗，此外病人的HbA_{1c}≤8.5%和

FPG≤200mg/dL，則才符合這個試驗的要求。血糖控制和體重的變化顯示於表9。

表9 在12週和最後視察(第24週的試驗)，HbA _{1c} ，FPG和體重相對於基準點*改變平均值的結論			
	Metformin Tablets 500 mg 每天二次	Metformin XR Tablets	
		1000 mg 每天一次	1500 mg 每天一次
Hemoglobin A _{1c} (%)	(n=87)	(n=72)	(n=66)
基準點	7.06	6.99	7.02
在12週的改變	0.14	0.23	0.04
(95% CI)	(-0.03, 0.31)	(0.1, 0.36)	(-0.08, 0.15)
在最後視察的改變	0.14 ^a	0.27 ^a	0.13
變	(-0.04, 0.31)	(0.11, 0.43)	(-0.02, 0.28)
(95% CI)			
FPG(mg/dL)	(n=69)	(n=72)	(n=70)
基準點	127.2	131.0	131.4
在12週的改變	12.9	9.5	3.7
(95% CI)	(6.5, 19.4)	(4.4, 14.6)	(-0.4, 7.8)
在最後視察的改變	14.0	11.5	7.6
變	(7.0, 21.0)	(4.4, 18.6)	(1.0, 14.2)
(95% CI)			
體重(lbs)	(n=71)	(n=74)	(n=71)



基準點	210.3	202.8	192.7
在12週的改變	0.4	0.9	0.7
(95% CI)	(-0.4, 1.5)	(0.0, 2.0)	(-0.4, 1.8)
在最後視察的改變	0.9	1.1	0.9
(95% CI)	(-0.4, 2.2)	(-0.2, 2.4)	(-0.4, 2.0)

*：在基準點，所有病人皆服用Metformin錠500mg，每天二次。

a：n=68

治療12週後，所有組的HbA_{1c}平均值是增加的；在Metformin XR錠1000 mg組，相對於基準點增加了0.23%，是具有統計學上顯著的差異(請參照【用法用量】)在先前已描述的Metformin XR錠之劑量反應的安慰劑對照試驗中，其脂質參數的改變顯示於表10。

表10 在最後視察(第16週試驗)，主要脂質變數相對於基準點*改變百分率平均值的結論						
	Metformin XR Tablets					安慰劑
	500 mg 每天一次	1000 mg 每天一次	1500 mg 每天一次	2000 mg 每天一次	1000 mg 每天二次	
總膽固醇 (mg/dL)	(n=120)	(n=113)	(n=110)	(n=126)	(n=117)	(n=110)
基準點	210.3	218.1	214.6	204.4	208.2	208.6
在最後視察的改變%	1.0%	1.7%	0.7%	-1.6%	-2.6%	2.6%
的平均值						
總三酸甘油酯 (mg/dL)	(n=120)	(n=113)	(n=110)	(n=126)	(n=117)	(n=110)
基準點	220.2	211.9	198.0	194.2	179.0	211.7
在最後視察的改變%	14.5%	9.4%	15.1%	14.9%	9.4%	10.9%
的平均值						

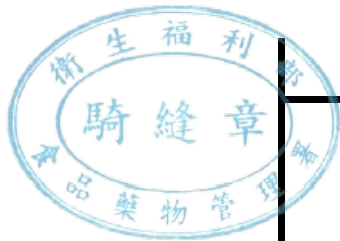


LDL-膽固醇 (mg/dL) 基準點 在最後視察的改變% 的平均值	(n=119) 131.0 -1.4%	(n=113) 134.9 -1.6%	(n=109) 135.8 -3.5%	(n=126) 125.8 -3.3%	(n=117) 131.4 -5.5%	(n=107) 131.9 3.2%
HDL-膽固醇 (mg/dL) 基準點 在最後視察的改變% 的平均值	(n=120) 40.8 6.2%	(n=108) 41.6 8.8%	(n=108) 40.6 5.5%	(n=125) 40.2 6.1%	(n=117) 42.4 7.1%	(n=108) 39.4 5.8%

*：在基準點，所有病人皆在飲食治療態

在先前已描述的Metformin錠和Metformin XR錠的試驗中，其脂質參數的改變顯示於表11。

表11 在最後視察(第24週試驗)，主要脂質變數相對於基準點*改變百分率的結論			
	Metformin Tablets 500 mg 每天二次	Metformin XR Tablets	1500 mg 每天一次
		1000 mg 每天一次	
總膽固醇(mg/dL) 基準點 在最後視察的改變% 的平均值	(n=68) 199.0 0.1%	(n=70) 201.9 1.3%	(n=66) 201.6 0.1%
總三酸甘油脂 (mg/dL) 基準點 在最後視察的改變%	(n=68) 178.0 6.3%	(n=70) 169.2 25.3%	(n=66) 206.8 33.4%



的平均值			
LDL-膽固醇 (mg/dL)	(n=68)	(n=70)	(n=66)
基準點	122.1	126.2	115.7
在最後視察的改 變%	-1.3%	-3.3%	-3.7%
的平均值			
HDL-膽固醇 (mg/dL)	(n=68)	(n=70)	(n=65)
基準點	41.9	41.7	44.6
在最後視察的改 變%	4.8%	1.0%	-2.1%
的平均值			

*：在基礎值，所有病人皆服用Metformin錠500 mg，每天二次。

8.4 小兒臨床試驗

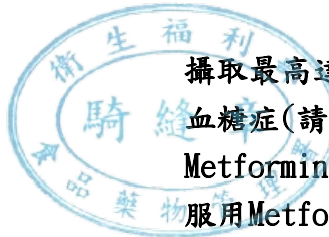
針對10至16歲之第二型糖尿病小兒病人(FPG平均值182.2 mg/dL)，進行雙盲、以安慰劑為對照組之臨床試驗，以Metformin錠治療(每日劑量最高達2550 mg)最長達16週(平均治療期是11週)，相對於安慰劑，病人的FPG淨值有顯著的減少，其平均值是64.3mg/dL(請參照表12)。

表12 Metformin錠對安慰劑(小兒病人 ^a)在最後視察，血糖和體重相對於基準點*改變平均值的結論			
	Metformin錠	安慰劑	p-Value
FPG(mg/dL)	(n=37)	(n=36)	
基準點	162.4	192.3	<0.001
在最後視察的改 變	-42.9	21.4	
體重(Ibs)	(n=39)	(n=38)	
基準點	206.3	189.0	NS**
在最後視察的改 變	-3.3	-2.0	

a：小兒病人的平均年齡是13.8歲(年齡範圍是10至16歲)

*：在基準點，所有病人皆在飲食治療中

**：沒有統計學上顯著的差異



攝取最高達85g的Metformin錠，雖然在此情況已有乳酸血症的發生，但是仍尚未見過低血糖症(請參照【警語及注意事項】-其他注意事項)。在良好血液動力學的條件下，Metformin是可透析的，其清除率最高達170 mL/min。因此可使用血液透析來移除懷疑因服用Metformin劑量過高的病人所累積之藥物。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Metformin是一種降血糖藥物，它可以改善第二型糖尿病病人的葡萄糖耐受性，可同時降低基礎和餐後的血糖。其藥理作用機轉和其他種類口服抗高血糖症製劑不同。

Metformin是藉著增加周邊葡萄糖吸收與利用來降低肝臟葡萄糖之生成，並減少小腸吸收葡萄糖比例和促進胰島素的敏感度。在第二型糖尿病病人或者是在正常人(除了特殊情況外，請參照【警語】)身上，Metformin藥理機轉與sulfonylurea是不相同的，故Metformin不會產生低血糖症(hypoglycemia)且不會造成高胰島素症(hyperinsulinemia)。當使用Metformin治療時，胰島素分泌沒有改變，然而空腹時胰島素濃度減少且整天中血漿內胰島素反應速度會下降。

10.2 藥效藥理特性

目前尚無資訊。

10.3 臨床前安全性資料

目前尚無資訊。

11 藥物動力學特性

(1)吸收和生體可用率：

在禁食的條件下，Metformin錠500 mg之絕對生體可用率約50-60%。

研究口服單一劑量Metformin錠500 mg增加到1500 mg和850 mg增加到2550 mg，發現隨著劑量增加，絕對生體可用率並未成比例增加，這是因為吸收減少而不是排除改變。

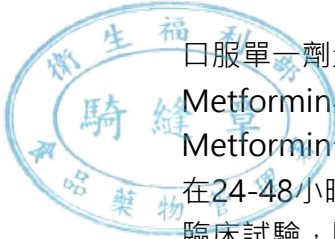
比較口服單一製劑Metformin 850 mg隨餐服用與空腹狀態下服用同劑量的Metformin，結果得知食物會降低Metformin吸收量並稍微延遲Metformin吸收，最高血漿濃度(C_{max})平均約減少40%。血漿濃度對時間曲線下的面積(AUC)約降低25%且達最高血漿濃度的時間(T_{max})延長35分鐘。這些減少的數值與臨床上的關聯性仍是未知的。

口服單劑量C.T.L. XR錠，在4-8小時(中位數是7小時)範圍內達到 C_{max} ；與相同劑量的Metformin錠比較，C.T.L. XR錠之 C_{max} 約減少20%，然而兩者的吸收量(測量AUC)相似。

每天服用一次500 mg-2000 mg範圍內的C.T.L. XR錠，穩定態時AUC和 C_{max} 的比例與投與劑量比例並不成等比增加。每天一次口服C.T.L. XR錠500，1000，1500，2000 mg，其 C_{max} 個別是0.6，1.1，1.4，1.8 μ g/mL。每天一次口服C.T.L. XR錠2000 mg，其Metformin的吸收量(測量AUC)和每天給與相同劑量者(如每天二次口服Metformin錠1000 mg)相似。重複服用C.T.L. XR錠，Metformin不會蓄積在血漿中。可藉由比較C.T.L. XR錠與Metformin錠之 C_{max} 和AUC數值以得知受試者彼此間的變異性。

當與食物併服時，雖然C.T.L. XR錠之Metformin吸收量(測量AUC)約增加50%，但食物對Metformin的 C_{max} 和 T_{max} 沒有影響。高、低脂肪飲食對C.T.L. XR錠的藥動學影響是相同的。

(2)分佈：



口服單一劑量Metformin錠850 mg，其Metformin的分佈體積(V/F)平均為 654 ± 358 L。

Metformin與血漿蛋白結合的比率是可忽略的，不像sulfonylurea蛋白結合率超過90%。

Metformin分佈到紅血球恰好是時間的函數，在一般的臨床劑量和Metformin錠的給藥時程，在24-48小時內Metformin血漿濃度可達穩定態，且一般濃度 $<1 \mu\text{g/mL}$ 。Metformin錠的對照臨床試驗，即便使用Metformin錠之最大劑量，Metformin最高血漿濃度不會超過 $5 \mu\text{g/mL}$ 。

(3)代謝和排除：

對正常受試者靜脈注射單一劑量之研究證實，Metformin是以原型態排泄於尿液中，且未經過肝臟的代謝(在人類未鑑別出代謝物)亦未經膽汁排泄。腎臟清除率(請參照表1)約是肌酐酸清除率的3.5倍，表示腎小管(tubular)分泌為Metformin排除之主要途徑。口服給藥後被吸收藥物在第一個24小時內約有90%會經由腎臟途徑排除，血漿排除半衰期約6.2小時，全血排除半衰期約17.6小時，此顯示紅血球群可能分佈範圍。

12 臨床試驗資料

目前尚無資訊。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

2-1000錠塑膠瓶及鋁箔盒裝。

13.2 效期

請參閱外盒標示。

13.3 儲存條件

儲存於 25°C 以下，避光存放。

14 病人使用須知

應該告知病人服用Metformin錠或C.T.L. XR錠和治療模式改變之潛在風險和好處。也應告知病人需要配合飲食、定期運動和定期測量血糖、糖化血色素(glycosylate hemoglobin)、腎功能和血液學參數等檢驗的重要性。

應對病人詳細解釋註明在警告和警語部分有關乳酸血症的風險、徵狀和造成乳酸血症發展因素等情況。如果發生無法解釋的換氧過度(hyperventilation)、肌痛、不適、不尋常的嗜睡，或其他非專一性的症狀發生時，應該建議病人立即終止服用Metformin錠或C.T.L. XR錠，並即時告知醫生。

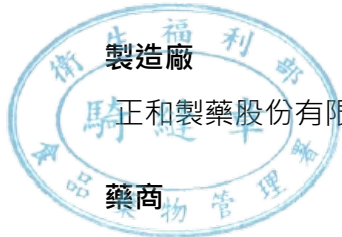
因初期投與糖尿病病人Metformin錠或C.T.L. XR錠時多數會有腸胃道症狀出現，但在治療持續一段時間後症狀會減緩或解除，但若再次出現腸胃道症狀時，未必與藥物有直接關係，可能是因為乳酸血症或其他嚴重疾病所引起。此外應忠告病人，當使用Metformin錠或C.T.L. XR錠時，不能攝取過量的酒精，不論急性(激烈)或慢性(習慣性)的攝取皆不准。

雖然當Metformin錠或C.T.L. XR錠與口服sulfonylurea和insulin合併使用時，可能發生低血糖症，但是單獨使用Metformin錠或C.T.L. XR錠時不易造成低血糖。

當開始合併治療時，應該對病人即有責任之病人家庭成員解釋，低血糖的風險、症狀和治療及造成低血糖發展的情況因素。病人應被告知C.T.L. XR錠必須整個吞服，不能磨碎或咀嚼，此外賦形劑偶爾會以類似於原始錠劑形狀之軟團態排除於糞便中。

Metformin有導致代謝性酸中毒(例如：乳酸中毒)之風險，醫療人員疑提醒病人該不良反應，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藥師。

114.04.29



製造廠

正和製藥股份有限公司新營廠

台南市新營區嘉芳里新工路 2 3 號

藥商

正和製藥股份有限公司新營廠

台南市新營區嘉芳里新工路 2 3 號