美克糖錠 500 毫克

Ankomin Tablets 500 mg

[成分]每錠中含有

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。80 歲以上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(肌氣酸酐清除率(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，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)值達正常值下限，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，儘管已會出現乳酸中毒，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，不會再造成低血糖現象。

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。

[儲存]

請於 25℃以下，兒童伸手不及，乾燥避光處儲存。

[賦形劑]

Povidone K-90、Magnesium Stearate

[包裝]

2-1,000 粒塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

衛署藥製字第 047086 G-8620 號

委託者：**健喬信元醫藥生技股份有限公司**
303新竹縣湖口鄉光復北路21巷4號

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