

對於服用glyburide最大劑量 (FPG基準點約250mg/dL) 而不能達到適當血糖控制的第二型糖尿病肥胖患者，進行Metformin錠和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3)。隨機抽樣納入試驗的患者一開始是接受Metformin錠500mg和glyburide 20mg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，患者Metformin錠劑量增量至500mg。而四週後，每個月Metformin錠劑量增量500mg，但無患者接受劑量超過2500mg的Metformin錠；僅服用Metformin錠的患者 (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%患者服用Metformin錠2000mg/glyburide 20mg或Metformin錠2500mg/glyburide 20mg中；其中持續使用glyburide組別出現血糖控制惡化的情況，其FPG, PPG和HbA_{1c}平均分別增加14mg/dL, 3mg/dL和0.2%。相反的持續使用Metformin錠之組別 (最高2500mg/天) 則出現輕微改善，其FPG, PPG和HbA_{1c}平均分別減少1 mg/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}，減少量分別為63mg/dL, 65mg/dL和1.7%。比較glyburide單獨治療和合併治療的結果，其淨差分別為-77mg/dL, -68mg/dL和-1.9% (請參照表3)。

表3 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 vs. Comb	p-Values GLU vs. Comb	GLU vs. Glyb
空腹血糖 (mg/dL)						
基準點	250.5	247.5	253.9	NS**	NS**	NS**
在最後視察的改變	-63.5	13.7	-0.9	0.001	0.001	0.025
Hemoglobin A _{1c} (%)						
基準點	8.8	8.5	8.9	NS**	NS**	0.007
在最後視察的改變	-1.7	0.2	-0.4	0.001	0.001	0.001
體重 (lbs)						
基準點	202.2	203.0	204.0	NS**	NS**	NS**
在最後視察的改變	0.9	-0.7	-8.4	0.011	0.001	0.001

* : 在基準點, 所有患者皆服用glyburide, 每天20mg
* : 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患者, 其血糖和糖化血色素(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穩值、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4)。

表4 在最後視察期 (第29週的試驗) : 主要關於血清脂質變數相對於基準點改變的百分率之平均值的結果

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

在單獨投與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2和表3)。

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患者, 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5)。患者以隨機方式給與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合併安慰劑作比較, 分別是93.0U/天110.6U/天, p=0.04, 使用Metformin錠的患者比未使用Metformin錠的患者, insulin的量減少了16%, 亦達到控制血糖之目的。

表5 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	8.95	9.32	
在最後視察的改變	-2.10	-1.56	0.54±0.43*
Insulin劑量 (U/天)			
基準點	93.12	94.64	
在最後視察的改變	-0.15	15.93	-16.08±7.77*

a : 使用以基準點做為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患者 (HbA_{1c}平均是7.46±0.97%), 在另外給予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患者 (HbA_{1c} 7.0-10.0%, FPG 126-270mg/dL), 以Metformin XR錠進行為期24週, 為雙盲, 以安慰劑作對照組之臨床試驗, 每天服用一次並與晚餐併服, 參予試驗的患者其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, 相對於基準點, HbA_{1c}平均增加1%且FPG平均減少2mg/dL; 比較於每天服用Metformin XR 1000mg錠劑患者, 其HbA_{1c}平均減少0.6%和FPG平均減少23mg/dL。其後如果8.0%>HbA_{1c}>7.0%, 則治療劑量增加為每天一次1500mg (若患者之HbA_{1c}>8.0%則中止參予此試驗)。在最後視察 (第24週), 安慰劑組患者, 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%。

對於以飲食和運動無法成功地控制血糖的第二型糖尿病患者 (HbA_{1c} 7.0-11.0%, FPG 126-280mg/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午餐併服。血糖控制及體重改變顯示在表6。

表6 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
	500mg 每天一次	1000mg 每天一次	1500mg 每天一次	2000mg 每天一次	1000mg 每天二次	
Hemoglobin A _{1c} (%)						
基準點	8.2	8.4	8.3	8.4	8.4	8.4
在最後視察的改變	-0.4	-0.6	-0.9	-0.8	-1.1	0.1
p-value ^a	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	-
FPG (mg/dL)						
基準點	182.7	183.7	178.9	181.0	181.6	179.6
在最後視察的改變	-15.2	-19.3	-28.5	-29.9	-33.6	7.6
p-value ^a	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	-
體重 (lbs)						
基準點	192.5	191.8	188.3	195.4	192.5	194.3
在最後視察的改變	-1.3	-1.3	-0.7	-1.5	-2.2	-1.8
p-value ^a	NS**	NS**	NS**	NS**	NS**	-

* : 在基準點時所有患者皆在飲食治療態

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係 (請參照【用法用量】對Metformin XR錠劑量的建議部份) 針對第二型糖尿病患者進行為期24週之雙盲隨機試驗, 受試者進入試驗前須接受每天二次500mg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, 此外患者的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7。

表7 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	Metformin XR Tablets	
	500mg 每天二次	1000mg 每天一次	1500mg 每天一次
Hemoglobin A _{1c} (%)			
基準點	7.06	6.99	7.02
在12週的改變 (95% CI)	0.14	0.23	0.04
在最後視察的改變 (95% CI)	0.14 ^a	0.27 ^a	0.13
FPG (mg/dL)			
基準點	127.2	131.0	131.4
在12週的改變 (95% CI)	12.9	9.5	3.7
在最後視察的改變 (95% CI)	14.0	11.5	7.6
體重 (lbs)			
基準點	210.3	202.8	192.7
在12週的改變 (95% CI)	0.4	0.9	0.7
在最後視察的改變 (95% CI)	0.9	1.1	0.9

* : 在基準點, 所有患者皆服用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1000mg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8。

表8 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
	500mg 每天一次	1000mg 每天一次	1500mg 每天一次	2000mg 每天一次	1000mg 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% 的平均值	1.0%	1.7%	0.7%	-1.6%	-2.6%	2.6%
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% 的平均值	14.5%	9.4%	15.1%	14.9%	9.4%	10.9%
LDL-膽固醇 (mg/dL)	(n=119)	(n=113)	(n=109)	(n=126)	(n=117)	(n=107)
基準點	131.0	134.9	135.8	125.8	131.4	131.9
在最後視察的改變% 的平均值	-1.4%	-1.6%	-3.5%	-3.3%	-5.5%	3.2%
HDL-膽固醇 (mg/dL)	(n=120)	(n=108)	(n=108)	(n=125)	(n=117)	(n=108)
基準點	40.8	41.6	40.6	40.2	42.4	39.4
在最後視察的改變% 的平均值	6.2%	8.6%	5.5%	6.1%	7.1%	5.8%

*：在基準點，所有患者皆在飲食治療

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9。

表9 在最後視察（第24週試驗），主要脂質變數相對於基準點* 改變百分率平均值的結論

	Metformin Tablets	Metformin XR Tablets	
	500mg 每天二次	1000mg 每天一次	1500mg 每天一次
總膽固醇 (mg/dL)	(n=68)	(n=70)	(n=66)
基準點	199.0	201.9	201.6
在最後視察的改變% 的平均值	0.1%	1.3%	0.1%
總三酸甘油酯 (mg/dL)	(n=68)	(n=70)	(n=66)
基準點	178.0	169.2	206.8
在最後視察的改變% 的平均值	6.3%	25.3%	33.4%
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% 的平均值	-1.3%	-3.3%	-3.7%
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% 的平均值	4.8%	1.0%	-2.1%

*：在基礎值，所有患者皆服用Metformin 錠 500mg，每天二次。

對小兒的臨床試驗

針對10至16歲之第二型糖尿病小兒患者（FPG平均值182.2mg/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2550mg）最長達16週（平均治療期是11週），相對於安慰劑，患者的FPG淨值有顯著的減少，其平均值是64.3mg/dL（請參照表10）。

表10 Metformin錠對安慰劑（小兒患者）
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	
在最後視察的改變	-42.9	21.4	<0.001
體重 (lbs)	(n=39)	(n=38)	
基準點	205.3	189.0	
在最後視察的改變	-3.3	-2.0	NS**

a：小兒患者的平均年齡是13.8歲（年齡範圍是10至16歲）

*：在基準點，所有患者皆在飲食治療中

**：沒有統計學上顯著的差異

禁忌症

Metformin Tablets和Metformin XR Tablets對有下列情況的患者而言是禁忌：

- 腎疾病或腎機能障礙可能是因心臟血管虛脫（休克）、急性心肌梗塞和敗血症所引起（請參照【警告】和【警語】）。



2. 需要藥物治療的充血性的心衰竭。

3. 已知對Metformin hydrochloride高度過敏。

4. 急性或慢性新陳代謝酸血症（metabolic acidosis）

，包含糖尿病之酮酸血症（diabetic ketoacidosis），當以上情況發生，無論患者是否昏迷，皆應該以insulin治療。

5. 腎功能不全患者，腎絲球體過濾率（eGFR）小於30ml/min/1.73m²禁用。

在患者接受經靜脈投與放射性物質之放射線研究時，應該暫時停止服用Metformin Tablet和Metformin XR Tablets，因為使用此類藥品會導致腎功能急速改變（請參照【警語】）。

警告

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（pathophysiological）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（>5mmol/L）、血球pH值減少、陰離子平衡負失調和乳酸鹽/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5µg/mL。

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

患有需要藥物治療的充血性心臟衰竭的患者，特別是那些有低過濾率和供氧過低或急性心臟衰竭者，以上這些患者的乳酸血症併發風險會增加。併發風險增加是與患者的腎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錠患者的腎功能，或者藉著使用Metformin錠或Metformin XR錠之最低有效劑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）患者的起始治療，因為強烈質疑此類患者容易併發乳酸血症，除非經過檢查肌酐清除率的測量值後，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患者，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錠之患者不准攝取過量的酒精，包括急性或是慢性的攝取都不准，因為酒精會增強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線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【警語】）

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、嗜睡情況增加和非特定下腹部疼痛。體溫過低、低血壓和持續緩慢性律不整（resistant bradyarrhythmias）等症狀都是會被聯想到與乳酸血症有關的明顯特徵。患者和醫生必須儘量了解這些症狀的重要性，並且應該教導患者，當症狀發生時（請參照【警語】）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、銅、血糖、血液pH值、乳酸鹽量和血漿中Metformin濃度，以評估病態狀態。初期投與糖尿病患者Metformin錠或Metformin XR錠時多數會有腸胃道症狀出現，但在持續治療一段時間後症狀會減輕或解除，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。

服用Metformin錠或Metformin XR錠的患者，禁食時之靜脈血漿乳酸鹽量在正常上限值以上，但是低於5mmol/L，此現象未必顯示為急性乳酸血症，可能是其他機構所引起（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【警語】）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患，都應該懷疑患有乳酸血症。

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錠有乳酸血症的患者，應立刻中止藥物且迅速全面檢測以證實之。因為Metformin hydrochloride是可透析的（在良好血液動力學（hemodynamic）條件下，清除率最高達170ml/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【禁忌症】和【警語】）

警語

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。因此血清肌酐濃度超過其年齡正常上限值的患者，不能接受Metformin錠或C.T.L.XR錠治療。在老年患者身上使用Metformin錠和C.T.L.XR錠時，使用劑量應仔細監測以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。在老年患者，特別是80歲以上的患者，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【警告】和【用法用量】）

Metformin錠或C.T.L.XR錠治療初期及之後，至少每年皆應評估腎功能。預期會產生腎功能障礙的患者，更應該頻繁評估腎功能，且若有腎功能損害證據出現，則停止服用Metformin錠或C.T.L.XR錠。

(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【警語】之藥物交互作用）應小心使用。

(3)放射性試驗，包含：

靜脈注射與含碘放射性物質（例如：靜脈內尿管X光照相、靜脈內膽管X光攝影法、血管X射線檢查法和與含碘放射性物質的電腦局部X射線檢查法（CT）掃描）；

服用Metformin之患者進行使用含碘放射性物質的血管內照影試驗會引起腎功能急性的改變且和乳酸血症有關（請參照【禁忌症】）。因此，任何參與此類試驗的患者，應該在試驗時或試驗前暫時停止服用Metformin或C.T.L. XR錠，且停藥達48小時之後，應等待已評估腎功能為正常後方可重新開始服藥。

(4)氧不足狀態（Hypoxic States）：

心臟血管虛脫（休克）、急性充血性的心衰、急性心肌梗塞和其他血中氧含量過少的等情況已知與乳酸血症有關，並可能造成腎前氣血症（prerenal azotemia）發生。所以當服用Metformin或C.T.L. XR錠的患者發生以上事件時，應立刻中止服藥。

(5)外科手術程序（Surgical Procedures）：

對任何的外科手術程序（除了與限制食物和流體的攝取等較不重要程序無關外）皆應暫時中止Metformin或C.T.L. XR錠的治療，直到患者已恢復吸收，且已評估腎功能為正常時方可重新開始服藥。

(6)酒精攝取：

酒精已知會增強Metformin對乳酸鹽代謝的影響。因此，應警告患者當服用Metformin或C.T.L. XR錠時，不能攝取過量的酒精不論是急性或慢性的攝取。

(7)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患者，應該全面性的避免服用Metformin和C.T.L. XR錠。

(8)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%的患者會出現血清維生素B12含量降低到正常值以下，但臨床並未無貧血現象出現。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，此外發現中止服用Metformin錠或補充維生素B12可以迅速回復。所以對於服用Metformin或C.T.L. XR錠之患者，建議執行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】-實驗室試驗）

部分患者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。這類患者可每隔二至三年時間，定期監測血清維生素B12的含量。

(9)先前已控制的第二型糖尿病患者發生在臨床上的狀況改變：

先前已服用Metformin或C.T.L. XR錠控制良好之第二型糖尿病患者，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、尿酸鹽、pyruvate和血液中Metformin含量。如果一旦發生酮酸血症，則必須立即中止服用Metformin或C.T.L. XR錠，且開始其他適當的治療（請參照【警語】）。

(10)低血糖症：

在一般使用的情況下，單獨服用Metformin或C.T.L. XR錠的患者，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。

(11)血糖控制失敗：

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

很多患者服藥一段時間後，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者是病患本身對藥物治療效果反應減少，此為二級失敗（secondary failure），差異處：一般失敗（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錠或者是單獨使用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予Metformin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。

2.給患者的訊息：

應該告知患者服用Metformin或C.T.L. XR錠和治療模式改變之潛在風險和好處。也應該告知患者需要配合飲食、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。

應對患者詳細解釋註明在警告和警語部份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氣過度（hyperventilation）、肌痛、不適、不尋常的嗜睡，或其他非毒性的症狀發生時，應該建議患者立即中止服用Metformin或C.T.L. XR錠，並及時告知醫生。

因初期投與糖尿病患者Metformin或Metformin XR錠時多數會有腸胃道症狀出現，但在持續治療一段時間後症狀會減輕或解除，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。此外應告知患者，當使用Metformin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，應該對患者及有責任之患者家庭成員解釋，低血糖的風險、症狀和治療及造成低血糖發展的情況因素。患者應被告知C.T.L. XR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。

3.實驗室試驗：

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，以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（glycosylated hemoglobin）。糖化血色素（glycosylated hemoglobin）的測量對長期控制的評估特別有用（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（血清肌酐）的初值和定期監測（至少每年都應執行一次）。使用Metformin錠治療期間如果確認發生罕見的megaloblastic anemia，則可排除是維生素B12缺乏所造成。

4.藥物交互作用（與Metformin錠有藥物交互作用的臨床評估）

(1)Glyburide：

對第二型糖尿病患者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藥動學或藥效力學的任何改變。在glyburide觀察到AUC和Cmax減少，但並不是高度地改變。本試驗中發現glyburide血液濃度和藥物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錠或C.T.L. XR錠和口服Sulfonylurea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，證實了兩者化合物之藥動學參數會因為合併給藥而受到影響。Furosemide使Metformin血藥和血液中最高濃度（Cmax）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與Metformin合併使用時，furosemide的Cmax和AUC比furosemide單獨使用時之Cmax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Cmax和AUC各別增加20%和9%，且增加尿液中排泄量。Tmax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Cmax增加60%，且Metformin血藥和全血的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），故需小心監控患者併用情況，並謹慎調整Metformin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性藥物時，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或C.T.L. XR錠的患者，接受這些藥物時，患者應嚴密的觀察血糖控制的成效。

當服用Metformin或C.T.L. XR錠的患者，中止這些藥物的使用時，患者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血漿蛋白的結合比率較低，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peobenedicid）的相關藥物交互作用。

5.致癌性、致突變性、生殖力損害：

在大鼠（劑量持續104週）和小鼠（劑量持續91週）體內試驗已完成最高劑量及長期性致癌試驗（劑量各別是900mg/kg/天及1500mg/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2000mg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900mg/kg治療，會出現良性的子宮肌瘤（stromal uterine polyps）發生比例增加。

在下列的體內試驗中，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600mg/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。

6.對妊娠的影響：

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，異常血糖量與先天畸形的高發生率有關。故大部份的專家建議，在懷孕期間使用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或C.T.L. XR錠。

對孕婦服用Metformin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600mg/kg/天，並沒有畸胎的形成。這表示大鼠和兔子分別暴露於相對於體表面積的比較後，人類每日最大建議劑量2000mg的約2倍和6倍，胎中濃度的測量證實了對Metformin有部份胎盤障礙。

7.對哺乳的影響：

從對正在授乳大鼠的試驗證實，metformin會排泄於乳汁中且其濃度與血漿濃度相似。目前對正在授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糖症的可能性存在，所以不論是中止授乳或是中止藥物，都應該評估藥物對母體的重要性。

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

8.對小兒的投與：

對10至16歲第二型糖尿病小兒患者（10歲以下小兒患者的試驗尚未建立），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患者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【臨床藥理】之對小兒的臨床試驗），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】之小兒患者）。推薦每日最大劑量為2000mg。（請參照【用法用量】之對小兒患者之建議劑量一覽表）小兒患者使用C.T.L. XR錠的安全性及有效性尚未建立。

9.對高齡患者的投與：

Metformin錠和Metformin XR錠的對照臨床研究，未包含數量足夠的高齡患者以確認老

年人的反應是否不同於年輕患者，雖然其他臨床經驗的報告沒有確認老年患者和年輕患者間反應的差異。實際上已知Metformin是由腎排泄且有腎功能損害的患者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錠僅可適用於腎功能正常的患者（請參照【禁忌症】、【警告】和【臨床藥理】-藥動學）。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，高齡患者不可給與Metformin錠或C.T.L. XR錠之最高劑量（請參照【警告】和【用法用量】）

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。
- (2) 醫師為病患處方Metformin時，需定期監測其腎功能。

副作用

在美國執行一個對第二型糖尿病患者進行Metformin錠的雙盲臨床試驗，共有141位患者接受Metformin錠的治療（每天最高達2550mg）和145位患者接受安慰劑。Metformin組患者中有大於5%的患者有副作用的報告，且Metformin組患者比安慰劑組患者更常見副作用出現，顯示在表11。

表11 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
	患者的百分率 (%)	
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錠治療的患者中，有6%的患者因為腹瀉而導致停止給藥。此外服用Metformin錠的患者1.0~5.0%的患者，有下列的副作用報告，常見副作用有：糞便異常、血糖過高、肌痛、頭昏眼花、呼吸困難、指甲異常（nail disorder）、皮疹、出汗增加、味覺失調、胸不舒暢、惡寒、流行性感官症候群、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患者，進行以安慰劑為對照組及以活性成分為對照組之臨床試驗。在安慰劑對照組之試驗，781位患者給與Metformin XR錠和195位患者給與安慰劑。Metformin XR錠患者中有大於5%的患者有副作用報告，且Metformin組患者比安慰劑組患者更常見副作用，顯示在表12。

表12 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錠治療的患者中有0.6%的患者因為腹瀉而中止藥物試驗。此外服用Metformin XR錠的患者中有1.0~5.0%的患者有下列的副作用報告，且在實驗中Metformin XR錠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。

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

劑量過高

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【警告】）。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170ml/min。因此可使用血液透析來移除懷疑因服用Metformin劑量過高的患者所累積之藥物。

用法用量

1. 用於治療第二型糖尿病患者的高血糖症，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：成年患者為3000mg、小兒患者（10至16歲）為2000mg；C.T.L. XR錠給藥每日最大建議劑量為2000mg，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時，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患者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（請參照推薦劑量一覽表），以空腹血糖值來判定患者對於Metformin錠或C.T.L. XR錠之治療反應並確認患者之最低有效劑量。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：再經給與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. 定期監測血糖和糖化血色素(glycosylated hemoglobin)值可用來判定初次治療的結果（例如：給予最大建議劑量後，不適宜血糖降低情形），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患者上，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、溼狀的團塊被排除於糞便中。

7. 推薦劑量一覽表：

(1) 成年患者：

一般而言，每日劑量低於1500mg是無法在臨床使用上看到顯著反應。但因本品易出現腸胃副作用，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腸胃症狀。

通常Metformin錠的起始劑量是每天二次，每次500mg或每天一次，每次850mg，隨餐服用。劑量增加應是每星期增量500mg或每二星期增量850mg，而每日最高劑量是3000mg，分次給與。二星期後，患者亦可從每天二次，每次500mg增加到每天二次，每次850mg。對於需要額外血糖控制的患者，Metformin錠每天可給與最高劑量為3000mg。劑量增加到2000mg以上時，病人需有較佳的耐受性，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500mg隨晚餐服用。劑量增加應是每星期增量500mg，最高達每天一次2000mg，隨晚餐服用。如果每天服用一次2000mg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1000mg，每天二次。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述，而每日最高總劑量是3000mg。（請參照【臨床藥理】及【臨床試驗】）

對於目前接受Metformin錠治療而改以Metformin XR錠治療之患者，進行一隨機試驗。本試驗結果顯示，服用Metformin錠的患者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2000mg。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【臨床藥理】、【臨床研究】）。

(2) 小兒患者：

Metformin錠通常的起始劑量是500mg，每天二次隨餐服用。劑量增加應是每星期增量500mg，達最高每天3000mg，分次給藥。目前C.T.L. XR錠對小兒患者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：

當患者從標準口服非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。當患者開始將chlorpropamide轉換時，則轉換前一週應小心監測，因chlorpropamide於體內滯留時間可能會延長而導致藥物作用重量效應，進而可能出現低血糖症狀。

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

假如患者使用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患者，仍應考慮再逐漸加入口服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錠與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。以使用glyburide治療失敗的第二型糖尿病患者為對象進行臨床試驗，患者最初接受Metformin錠500mg和glyburide 20mg治療，爾後使用Metformin錠和glyburide之劑量各別是1000/20mg、1500/20mg、2000/20mg或2500/20mg，以達成控制血糖之目的，而血糖控制之情況是藉由測定FGP、HbA1c和血糖的反應值來判定（請參照【臨床藥理】之臨床試驗）；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，低血糖症狀出現的情形與持續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）。

假如患者服用最大劑量的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，則需考慮改變治療方式，包括改以insulin治療或合併Metformin錠或C.T.L. XR錠皆可。

(5) 成年患者使用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之患者接受Metformin錠或C.T.L. XR錠治療的起始劑量為每天一次500mg。對於沒有適當反應之患者，約一週後，Metformin錠或C.T.L. XR錠之劑量增加至500mg且之後每週增加500mg直到達成適當血糖控制。每日最大建議劑量：Metformin錠為3000mg；C.T.L. XR錠為2000mg。

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

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

(6) 特定患者族群：

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歲之患者使用。C.T.L. XR錠不建議小兒患者使用（低於17歲）。

對於高齡患者，Metformin錠或C.T.L. XR錠的起始劑量和維持劑量皆應慎重給予，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、衰弱和營養不良的患者，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【警告】）。

(7) Metformin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歲以下之老年患者時，應特別謹慎。

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

貯存

避光儲藏於25°C以下。

包裝

2-1000錠塑膠瓶裝及鋁箔盒裝。

衛署藥製字第048130號

藥商名稱：正和製藥股份有限公司 新營廠

製造廠名稱：正和製藥股份有限公司 新營廠

製造廠地址：台南市新營區新工路23號（新營工業區）

正和製藥集團
Chen Ho Pharmaceutical
PIC/S GMP