"生達"

醣立定 錠 1毫克 2毫克 Relinide Tablets 1mg 2mg

(Repaglinide) "Standard"

本藥須由醫師處方使用

定性及定量組成

Repaglinide tablets的主成分為repaglinide。其他成份列於賦型劑。
Repaglinide Tablets 1mg為淡黃色圓形錠，一面刻有"253"字樣，另一面刻有"SD"字樣。
Repaglinide Tablets 2mg為淡紅色圓形錠，一面刻有"779"字樣，另一面刻有"SD"字樣。

適應症

第2型糖尿病(NIDDM)無法經由飲食控制、減重及加強運動等方法，達成良好控制者。
說明：當第2型糖尿病單獨使用repaglinide、metformin或thiazolidinediones無法獲得適當控制者，可併用repaglinide與metformin或thiazolidinediones。治療應輔以飲食控制與運動以降低餐時血糖。

劑量與投與方法

劑量

Repaglinide應於餐前服用並依個別需要調整以達到最佳血糖控制。患者應自我監測血糖及(或)尿中血糖，醫師也應定期檢測患者血糖，以決定患者之最低有效劑量。糖化血色素值也可用來監測患者的治療效果。定期監測對於偵測出在使用最大建議劑量時產生不足的降血糖效果(原發性失效)以及在初始發揮療效階段後喪失足夠降血糖效果(續發性失效)是有必要的。
在經由飲食控制即可達到良好效果的第2型糖尿病，在暫時性失去血糖控制期間，短期使用repaglinide應已足夠。

初始劑量

應由醫師根據患者的血糖反應而決定。若該患者未曾使用過降血糖藥物，建議由每餐0.5毫克開始，每週或每兩週根據血糖反應調整劑量。若病人原先曾使用其他口服降血糖藥物，建議由每餐1毫克開始。

維持劑量

單次給藥的最大建議劑量為每餐4毫克，每日最大劑量不得超過16毫克。

原先使用其他口服降血糖藥物(oral hypoglycaemic medicinal products的患者

患者可由其他降血糖藥物直接轉換成服用repaglinide。然而，repaglinide與其他口服降血糖藥物的劑量間並無直接關係。患者開始轉換成服用repaglinide的最大初始劑量建議為餐前服用1毫克。

併用口服降血糖藥物

當單獨以repaglinide、metformin或thiazolidinediones治療無法有效控制血糖時，可併用repaglinide與metformin或thiazolidinediones。Repaglinide的初始劑量與單獨使用時相同。每種口服降血糖藥物的劑量應根據患者的血糖反應作調整。

特殊患者族群

見[使用上之特別警語與注意事項]

腎/肝功能不全

見[藥動學性質]。

兒童族群

Repaglinide使用在18歲以下兒童的安全性與有效性尚未建立。目前無資料。

投與方法

請在用餐前15分鐘內口服，但也可在即將用餐前或用餐前30分鐘內服用(即每天隨餐服用2、3或4次)。若患者少用一餐(或多用一餐)，應該依照醫師指示隨該餐少服用(或多服用)1次。
當與其他藥品合併使用時，請參考[使用上之特別警語與注意事項]及[與其他藥物之交互作用及其他形式的交互作用]。

禁忌(依文獻記載)

- **對Repaglinide tablets的主成分repaglinide或其他賦型劑過敏者。**
- **第1型糖尿病患者，C-peptide呈現陰性的病人。**
- **糖尿病酮酸中毒者，無論是否昏迷。**
- **嚴重肝功能異常者。**
- **併用gemfibrozil。 (見[與其他藥物之交互作用及其他形式的交互作用])**

使用上之特別警語與注意事項(依文獻記載)

一般患者

當飲食、運動與減重無法有效控制血糖，且糖尿病症狀持續出現時，應服用repaglinide。
當使用口服降血糖藥物將血糖穩定控制的患者遭受到壓力，例如發燒、創傷、感染或手術，血糖可能失去控制。這種狀況下，可以暫停服用repaglinide，改用胰島素治療。

低血糖

Repaglinide與其他胰島素分泌刺激劑一樣可能導致低血糖症。併用其他口服降血糖藥物會增加低血糖症發生的風險

與促胰島素分泌劑併用

對許多病人而言，口服降血糖藥的效果在一段時間後會降低，這可能是糖尿病情形加重或對藥物的反應降低。此現象稱為續發性失效，與患者在初期用藥無效的原發性失效不同。在定義患者為續發性失效前，應調整劑量並評估患者是否執行飲食控制且規律運動。
經由β細胞上之特有的結合位置，repaglinide得以達到其短效降血糖作用。還未有關於使用repaglinide在續發性失效患者之臨床試驗。亦未有與其他促胰島素分泌劑併用之研究。

與Neutral Protamine Hagedorn (NPH) insulin或thiazolidinediones併用

已有repaglinide併用NPH insulin或thiazolidinediones之試驗被執行。然而相較於其他併用療法，其風險益處的評估仍待建立。

與metformin併用

與metformin併用會增加低血糖風險。

併用

應小心或避免併用會影響repaglinide代謝之藥物 (見[與其他藥物之交互作用及其他形式的交互作用])。若併用是必須的，小心監控血糖且密切臨床監控是必須的。

急性冠狀動脈症候群 (acute coronary syndrome)

使用repaglinide可能與急性冠狀動脈症候群事件(例如：心肌梗塞)的發生率增加有關。

特殊患者族群

- **虛弱或營養不良病人。建議應小心調整劑量 (見[劑量與投予方法])**
- **兒童族群。無資料**
- **大於75歲老年族群。無資料。**
- **肝功能不全。與肝功能正常並使用一般劑量的患者相比，肝功能不全的患者體內 repaglinide及其代謝物的濃度可能較高。因此，患有嚴重肝功能異常者不應使用repaglinide (見[禁忌])，而肝功能不全的的患者也應謹慎使用repaglinide。調整劑量前應等待較長時間以便完整評估療效 。(見[藥動學性質])**
- **腎功能不全。雖然repaglinide濃度與肌酸酐清除速率的關聯性並不強，本產品的血漿清除速率在嚴重腎功能不全的患者仍會減慢。**

因為腎功能不全患者的胰島素敏感度會增加，為這些患者調整劑量時需特別注意。(見[藥動學性質])

與其他藥物之交互作用及其他形式的交互作用(依文獻記載)

有些藥物已知會影響repaglinide清除率(clearance)。醫師在投藥時需考慮可能產生的交互作用。體外試驗資料顯示repaglinide主要經由CYP2C8與CYP3A4代謝。針對健康受試者的臨床試驗也證實CYP2C8為repaglinide代謝中最重要的酵素，CYP3A4則扮演較小角色；而當CYP2C8受到抑制時，CYP3A4的相對影響力則會增加。因此，當其他藥物會抑制或誘發cytochrome P-450酵素的活性時，repaglinide的代謝與清除可能會改變。使用repaglinide時，若同時服用CYP2C8與3A4的抑制劑，需特別小心。根據in vitro和in vivo資料，repaglinide在主動肝攝取過程中，為有機陰離子運輸蛋白OATP1B1的受質。某些會抑制OATP1B1的藥物也可能會增加repaglinide在血漿中之濃度， ciclosporin即為一例。(見以下說明)。
下列藥品或許會增強或延長repaglinide之降血糖作用：Gemfibrozil,trimethoprim,rifampicin, ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, ciclosporin, deferasirox, clopidogrel, 其他降血糖藥物, 單胺氧化酶抑制劑(monoamine oxidase inhibitors , MAOI), 非選擇性的乙型阻斷劑(non selective beta-blocking agents), 血管收縮素轉換酶 (ACE) 抑制劑, 水楊酸, 非類固醇抗發炎劑 ,Octreotide,酒精與同化類固醇。
同時使用*gemfibrozil*這種CYP2C8及OATP1B1的抑制劑 (600 mg，每天兩次)與repaglinide (0.25 mg，單一劑量)使健康受試者的repaglinide AUC增加8.1倍，而C_{max}增加2.4倍，並使repaglinide半衰期從1.3小時增加到3.7小時，結果可能增加並延長repaglinide的降血糖效果，gemfibrozil會使repaglinide之血中濃度在7小時時增加28.6倍。併用gemfibrozil與repaglinide為禁忌 ([見禁忌])
***fenofibrate*與repaglinide並無藥物間相互作用。**
併用CYP2C8的中度抑制劑*trimethoprim*(160 mg，每天兩次)與repaglinide (0.25 mg，單一劑量)使repaglinide的AUC, C_{max}和$t_{1/2}$增加 (分別為1.6倍，1.4倍和1.2倍)，但是對血糖值的影響則無統計意義。這樣無藥效的結果是在使用低於repaglinide治療劑量時觀察到。因為沒有併用高於0.25 mg repaglinide與320 mg trimethoprim的安全性資料，因此，併用此兩藥需特別小心。若必須併用，應小心監測血糖及臨床反應。
***Rifampicin*為 CYP3A4與CYP2C8的強誘發劑，同時也是repaglinide代謝的誘發劑與抑制劑。先使用rifampicin (600 mg)七天，在第七天併用repaglinide (4 mg，單一劑量)使AUC降低50%(這是合併誘導與抑制的效果)。當在最後一個rifampicin劑量後24小時給予repaglinide則AUC降低80%(僅有誘導的效果)。**
併用rifampicin與repaglinide因此可能導致需要調整repaglinide劑量，劑量應依據在開始rifampicin治療時 (強烈抑制效果)、給予後續劑量時 (混合抑制與誘導效果)、停藥時 (僅有誘導效果)與停用rifampicin大約一周後當rifampicin的誘導效果完全消失時，小心的監控血糖來調整。
***Ketoconazole*為CYP3A4的強效競爭型抑制劑原型，其對於repaglinide藥物動力學的影響，在健康受試者上已有研究。併用200 mg的ketoconazole與單一劑量4 mg的repaglinide，會使repaglinide的AUC與C_{max}增加1.2倍，對於血糖濃度的影響則小於8%。**
針對健康受試者的研究顯示，併用CYP3A4的抑制劑*itraconazole* (100 mg)，使AUC增加1.4倍。對血糖值則無顯著影響。
一個以健康受試者為對象的藥物交互作用研究顯示，併用CYP3A4的抑制劑 (mechanism-based inhibitor)，250 mg的*clarithromycin*，使repaglinide的AUC些微增加1.4倍，C_{max}增加1.7倍，血清胰島素的AUC平均增加1.5倍，C_{max}增加1.6倍。此交互作用的確實機轉尚不清楚。 在一項以健康受試者的藥物交互作用研究顯示，併用重複劑量100 mg的 ciclosporin，其為CYP3A4與OATP1B1抑制劑，與單一劑量 0.25 mg的repaglinide，會使repaglinide AUC與C_{max}分別增加2.5和1.8倍。由於這項相互作用尚未有高於0.25 mg的repaglinide研究，應避免併用*ciclosporin*與 repaglinide。如果必須要併用，應謹慎地進行臨床與血糖監控。(見[使用上之特別警語與注意事項])
在一項以健康受試者的藥物相互作用研究顯示，併用一個CYP2C8 和CYP3A4中度抑制劑deferasirox (30 mg/kg/day, 4 days)，與repaglinide (單一劑量, 0.5 mg)導致repaglinide全身性暴露量 (AUC)增加達控制組的2.3倍(90% CI [2.03-2.63])，且C_{max}增加為1.6-fold (90% CI [1.42-1.84])，以及對血糖有小量且明顯地降低。由於這項相互作用尚未有高於0.5 mg的repaglinide研究，應避免併用deferasirox與 repaglinide。如果必須要併用，應謹慎地進行臨床與血糖監控。(見[使用上之特別警語與注意事項])
在一項以健康受試者為對象的藥物交互作用研究顯示，併用CYP2C8抑制劑clopidogrel (300 mg loading dose)，使repaglinide曝藥量(AUC-∞)增加5.1倍，而繼續給予clopidogrel(每天75 mg)使repaglinide曝藥量(AUC-∞)增加3.9倍。可觀察到血糖值有小量且明顯的降低。若repaglinide和clopidogrel併用，應執行臨床與血糖監控。(見[使用上之特別警語與注意事項])
乙型阻斷劑 (β-blocking agents)可能會遮蔽低血糖的症狀。
併用repaglinide與其他藥物如*cimetidine, nifedipine, oestrogen*或*simvastatin*等均為CYP3A4的受質，不會明顯改變repaglinide的藥動學參數。
健康受試者的藥物交互作用研究顯示，當*digoxin, theophylline*或*warfarin*達到血中穩定濃度時， repaglinide不會對其藥動學性質造成影響。因此repaglinide與上述藥品併用時，並不需要調整劑量。
下列藥品或許會減弱repaglinide之降血糖作用：口服避孕藥，*rifampicin, barbiturates, carbamazepine, thiazides,*皮質類固醇, *danazol,*甲狀腺激素, 及*sympathomimetics*。 併用口服避孕藥 (*ethinylestradiol*與*levonorgestrel*)，會縮短repaglinide達到血中最高濃度之時間，但其整體生體可用率不受影響。Repaglinide對levonorgestrel之生體可用率無臨床上有意義之影響，但對於ethinylestradiol之影響仍應列入考慮。當使用repaglinide的病人投與或停用上述藥品時，應嚴密監控血糖的變化。

兒童族群

並沒有針對兒童與青少年執行的藥物交互作用試驗。

生殖力、懷孕及授乳(依文獻記載)

未曾針對懷孕或授乳婦女做過repaglinide的研究，因此無法評估repaglinide對懷孕及授乳婦女的安全性。關於在動物的reprotoxicology studies，見[臨床前安全性資料]。

對於駕駛及使用機械能力的影響(依文獻記載)

Repaglinide tablets對於駕駛及使用機械能力沒有直接影響但可能會造成低血糖。
患者可能因低血糖而注意力無法集中或反應較慢，在此狀況下從事駕車或操作機械等極須注意力與反應力的活動時 ，可能會有風險。
患者應被告知採取預防措施以避免駕車時發生低血糖。對於低血糖症狀較無或已無感受，或是常發生低血糖症的患者更是特別重要。應考慮這些患者是否仍適宜駕車。

副作用(依文獻記載)

最常見的藥物不良反應是血糖值的改變，例如低血糖；此反應的發生與個人因素相關，如飲食習慣、劑量、運動與壓力。
根據repaglinide和其他口服降血糖劑之使用經驗，有下列副作用，副作用產生的機率定義為：常見(≧1/100 to <1/10)；不常見(≧1/1,000 to ≦1/100)；罕見 (≧1/10,000 to ≦1/1,000)；極罕見 (≧1/10,000)，未知 (無法由現有資料評估)。
免疫系統異常
極罕見：過敏反應
全身性過敏反應 (例如anaphylactic reaction)或免疫反應例如血管炎 (vasculitis)。
代謝和營養異常
常見：低血糖
未知：低血糖昏迷與無意識
如同其他降血糖劑，曾發現使用repaglinide後發生低血糖反應。症狀包括焦慮感、暈眩、發汗、顫抖、飢餓與無法集中注意力。這些症狀大多很輕微，若是嚴重到自己無法處理而需要他人協助，則可能需要葡萄糖點滴注射。與其他藥物的交互作用可能增加低血糖的風險 (見[與其他藥物之交互作用及其他形式的交互作用])。
眼部異常
極罕見：反射障礙
已知血糖濃度的改變會造成暫時視覺障礙，尤其是剛開始治療階段。
心臟異常
罕見：心血管疾病
第2型糖尿病與罹患心血管疾病之高風險相關。一流行病學之研究指出，相較於以sulphonylurea治療之病人，以repaglinide治療之病人罹患急性冠狀動脈症狀之風險會增加。此研究無比較以metformin或acarbose治療之患者。然而，並沒有建立藥物與疾病之因果關係。
胃腸道異常
常見：腹部疼痛，腹瀉
極罕見：嘔吐與便秘
未知：噁心
臨床試驗中曾有報告發生腸胃道不適，如腹痛、腹瀉、噁心、嘔吐及便秘。症狀發生的比例及嚴重程度與其他口服促進胰島素分泌劑相同。
肝膽異常
極罕見：肝功能異常，肝酵素增加
使用repaglinide造成肝酵素增加的個案曾被報導。大部分案例是輕微且暫時性的，只有極少數患者因而停止用藥。在非常罕見的情況下，曾有嚴重肝功能異常的報告。
皮膚及皮下組織異常
未知：過敏。 皮膚過敏反應如紅斑、搔癢、發疹與蕁麻疹。與sulfonylurea間不太可能產生交叉過敏因化學結構式相異。

過量(依文獻記載)

針對第2型糖尿病患者的臨床試驗，repaglinide的劑量從4至20 mg每週調升，每天隨餐服用四次，六週中觀察到少數與降血糖的目標效果無關的副作用發生。在此試驗中以增加卡路里攝取來避免發生低血糖，給予相對過高劑量則可能造成過度的降血糖效果而發生低血糖症狀 (暈眩、發汗、顫抖、頭痛等)。如果上述症狀發生，需採取適當方式矯正低血糖 (口服碳水化合物)。更嚴重的低血糖症狀伴隨著痙攣、意識喪失或昏迷時必需靜脈注射葡萄糖。

藥效學性質(依文獻記載)

作用機轉

Repaglinide為短效的口服促胰島素分泌劑 (insulin secretagogue)。Repaglinide之得以快速降低血糖，乃經由刺激胰島中仍具功能之β細胞分泌胰島素而來。Repaglinide藉由與其他促胰島素分泌劑不同之目標蛋白關閉β細胞膜上的ATP-依存性鉀離子通道(ATP-dependent potassium channels)，促成β細胞去極化，開啟鈣離子通道(calcium channels)，增加鈣離子流入(calcium influx)，誘導β細胞釋出胰島素。

藥效學影響

對於第2型糖尿病患者，隨餐口服repaglinide後30分鐘內可發揮促胰島素分泌效果，並在用餐時持續達到降血糖的效果。血中repaglinide的濃度迅速地降低，服藥4小時後，第2型糖尿病患者的血中藥物濃度很低。

臨床有效性與安全性

第2型糖尿病患者使用0.5至4 毫克的repaglinide時，劑量與血糖降低相關。臨床實驗結果顯示，repaglinide最好隨餐在餐前15分鐘服用，但是也可以在即將用餐時服用或是餐前30分鐘服用。

藥動學性質(依文獻記載)

吸收

Repaglinide快速地由胃腸道吸收，快速的達到藥品血中濃度。最高血中濃度於投藥後一小時內達到，當藥品血中濃度達到最高後，藥品血中濃度會快速下降。Repaglinide的藥動學特性為63%的平均絕對生體可用率 (CV 11%)。無論用餐前0, 15或30分鐘或空腹服用repaglinide，其藥物動力學並無臨床相關的差異。臨床試驗中已發現repaglinide的血中濃度存在高度的個體間差異 (60%)。個體本身的差異為低至中度 (35%)，然而，因為repaglinide應依照臨床反應調整劑量，藥效並不會受個體間的差異影響。

分布

Repaglinide藥物動力學具有低分布體積的特性，30 L (與分布於細胞內液相符合)，且在人體中與血漿蛋白結合率高 (超過98%)。

排除

在達到C_{max}後，藥品血中濃度會快速下降。Repaglinide在大約4-6小時後會快速地從血中排除。血漿中的排除半衰期大約為一個小時。
Repaglinide主要由CYP2C8，但也可由CYP3A4代謝；Repaglinide幾乎完全代謝且在血液中測不到具有臨床相關降血糖作用的代謝物質。Repaglinide代謝物主要經由膽汁排泄，服用劑量的其中小部分(小於8%)主要以代謝物形式出現在尿液中。小於2%的原型藥物由糞便排出體外。

特殊病患族群

腎功能不全：

評估不同程度腎功能不足的第2型糖尿病患者使用單一劑量與達到穩定狀態的repaglinide的藥物動力學，AUC與C_{max}在腎功能正常、輕微不足與中度不足的患者皆相同(平均值分別為56.7 ng/mL*hr vs 57.2 ng/mL*hr 與 37.5 ng/mL vs 37.7 ng/mL)。腎功能嚴重缺損患者的AUC與C_{max}較高 (平均值分別為98.0 ng/mL*hr 與 50.7 ng/mL)，但此試驗中，repaglinide與肌酸酐清除率的相關性並不高。不需要調整腎功能不足患者的初始劑量。對於因嚴重腎功能不足或腎衰竭需要進行血液透析的第2型糖尿病患者，之後若要調高劑量，應小心調整。

肝功能不全：

針對12位健康受試者與12位依據Child-Pugh Scale 與 caffeine clearance分級的慢性肝病 (chronic liver disease, CLD)患者進行單一劑量、開放性的臨床試驗，中度至重度肝功能不足的患者相較於健康受試者，總體未結合的repaglinide血中濃度較高且維持較長時間($AUC_{healthy}$: 91.6 ng/mL*hr; $AUC_{CLD\ patients}$: 368.9 ng/mL*hr; $C_{max,\ healthy}$: 46.7 ng/mL; $C_{max,\ CLD\ patients}$: 105.4 ng/mL)。AUC與caffeine clearance有統計相關性。患者族群間的血糖值並無差異。當給予一般劑量，肝功能不足的患者體內repaglinide與其相關代謝產物的的濃度比肝功能正常的患者較高。因此，嚴重肝功能失調者不應該使用repaglinide，而肝功能不足的患者使用repaglinide需特別小心。應間隔較長時間再調整劑量，以便於完整評估藥效反應。

臨床前安全性資料(依文獻記載)

依據藥理安全性、重複劑量毒性、基因毒性與潛在致癌性等常規試驗，非臨床(non-clinical)資料顯示對人體無特別危害。
在動物實驗中，repaglinide並無致畸性。在懷孕後期與授乳期給予大鼠高劑量之repaglinide，觀察到胎兒與新生幼鼠有胚胎毒性和異常四肢發育。在實驗動物的乳汁中可偵測到repaglinide。

賦型劑

1毫克錠劑含：Poloxamer 407、Microcrystalline Cellulose、Povidone K-30、Croscarmellose Sodium、Ferric Oxide Yellow、Magnesium Stearate。
2毫克錠劑含：Poloxamer 407、Microcrystalline Cellulose、Povidone K-30、Croscarmellose Sodium、Ferric Oxide Reddish Brown、Magnesium Stearate。

儲存特別注意事項

儲存於25℃以下之乾燥環境以避免潮濕。
儲存於原有之包裝內。應置於孩童無法看到或拿到之處。超過標籤和盒上有效期，絕不可使用。

包裝

2-1000錠Al-Al鋁箔盒裝、塑膠瓶裝
1毫克：衛署藥製字第049061號 G-9817 Code No. TR-06 2212530
2毫克：衛署藥製字第057327號 G-11687 Code No. TR-15

藥商/製造廠

PIC/S GMP藥廠
生達化學製藥股份有限公司
台南市新營區土庫里土庫6之20號

20161101