"生達"
達醣定 錠 2毫克 Grumed®
Tablets 2mg "Standard"

[組成]
每錠含2mg glimepiride。
[藥劑型式]
綠色8字形平面錠劑。
口服給藥，錠片可依中間刻痕剝半。
本品需搭配足夠水量吞服，不可嚼碎。
[適應症]
非胰島素依賴型(第2型)糖尿病。
[說明]
以飲食控制、運動及減輕體重等方法仍不足以控制血糖之非胰島素依賴型(第2型)糖尿病。
良好的飲食控制、定期運動以及例行檢測血糖與尿糖是成功治療糖尿病的基礎，若病患無法遵守飲食控制，僅靠藥物或胰島素並無法當做補償性治療。
藥物的劑量係依血液及尿液葡萄糖檢測值決定。
開始時每天服用1mg glimepiride，如病情控制良好，可維持此劑量繼續治療。依據血糖控制的情形判斷，若治療情況不理想時，則應提高劑量，每隔1-2週，逐步增加劑量至每日2、3或4mg glimepiride。
僅有特殊之病例，須使用每日劑量超過4mg glimepiride，才能得到較佳之治療效果。Glimepiride每日最高之建議劑量為8mg。
每日服用Metformin最高劑量，尚無法適當控制血糖的病患，若有必要可合併使用Glimepiride治療。當持續使用Metformin時，併用Glimepiride治療應由低劑量開始，依據代謝控制所要的程度調高劑量。併用藥物治療必需在醫護人員嚴密之監督下進行。
每日服用glimepiride最高劑量，尚無法適當控制血糖的病患，若有必要可合併使用胰島素治療。當持續使用glimepiride時，併用胰島素治療應由低劑量開始，依據代謝控制所要的程度調高劑量。併用藥物治療必需在醫護人員嚴密之監督下進行。
正常情況下，每日服用glimepiride單一劑量已足夠。建議在早餐前服用，或在豐盛的早餐期間服用；若未進食早餐，則應於每日的第一餐正餐前，或用餐期間立即服用。
若忘記服藥，絕不可於下次服藥時增加劑量。服藥時，應配合液體將藥物整顆吞服。
若病患以每日服用1mg glimepiride之劑量，而時產生低血糖反應，表示病患單用飲食控制即可。
治療期間，糖尿病控制獲得改善，同時胰島素之感受性提高，glimepiride 之需求量可能降低。為避免產生低血糖症，應考慮適時降低劑量或停止治療。若病患的體重或生活形態或其他增加低血糖或高血糖症的危險性因素改變時，病患也可能需要改變劑量。
由其他口服降血糖藥換成glimepiride時：
由其他口服降血糖藥換成glimepiride，一般是可行的。換成glimepiride時，應考慮之前所服用藥物的藥效強度及半衰期。有些案例，特別是使用半衰期長的抗糖尿病藥(如chlorpropamide)，在使用glimepiride之前，建議應有數天的藥物排除時間(wash out period)，以減少因為藥效加成作用而發生低血糖反應的危險性。
Glimepiride之建議劑量，由每日1 mg開始使用。
如前述，依據病人對藥物之反應，可逐漸增加glimepiride的劑量。
由胰島素換成glimepiride時：
當第2型糖尿病患需依賴胰島素調節時，在特別之案例中可以改換服用glimepiride。
換藥時應在醫護人員嚴密之監督下進行。
腎臟及肝臟受損病患之使用:
見**「禁忌」**部分。
[特殊族群]
兒童
因為體重及低血糖的副作用不建議使用。
腎功能受損
因服用glimepiride會有低血糖的風險，腎功能受損病人在服用時，應特別監視劑量的選擇及調整。
[禁忌] (依文獻記載)
下列情況禁用glimepiride: 胰島素依賴型糖尿病、糖尿性昏迷、酮酸中毒、嚴重腎臟或肝臟功能異常、對glimepiride 、其它sulphonylurea類、sulphonamides類藥物或對所含賦形劑過敏之病患、懷孕、授乳。
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。
[警語及使用注意事項](依文獻記載)
Glimepiride應在用餐前不久或用餐當中服用。
用餐不定時或完全漏掉時使用glimepiride治療可能導致低血糖症，低血糖症可能的症狀包括:頭痛、極飢餓感、噁心、嘔吐、疲倦、想睡、睡眠障礙、不安、具攻擊性行為、注意力、警覺性及反應力減弱、抑鬱、精神混亂、言語及視力障礙、失語症、顫抖、麻痺、感覺障礙、暈眩、無助感、喪失自我控制力、妄想、腦性抽搐、嗜睡、喪失意識，甚至昏迷、呼吸短促以及心跳過慢。
此外，可能出現交感神經反調節作用(counter-regulation)的現象如流汗、皮膚濕冷、焦慮、心跳過速、高血壓、心悸、狹心症及心律不整。
嚴重性低血糖發作的臨床症狀可能類似中風。
立即服用碳水化合物(糖)幾乎可以迅速且完全控制症狀，人工甘味劑則無效。
從其它sulphonylurea類藥物知道，即使最初控制有效，低血糖仍可能再度發生。
嚴重性或持續性低血糖症，一般量的糖僅能短暫控制，病患需要立即送醫治療，偶爾需要住院。
在治療的最初幾週，可能會增加低血糖的風險，必須小心監控血糖。
容易發生低血糖症的因素包括:
-病患不願意或(老年人較常見)無法合作。
-營養不良、用餐不定時或漏掉或戒食期間。
-飲食改變。
-體能付出與碳水化合物攝取之間不平衡。
-喝酒，尤其又未進食。
-腎臟功能不全。
-嚴重性肝臟功能不良。
-Glimepiride的過量使用。
-某些內分泌系統代償性不全而影響碳水化合物代謝或低血糖症反調節結果(如某些甲狀腺功能異常及腦下垂體前葉或腎上腺皮質功能不全)。
-同時併用其它藥物(參考藥物相互作用)
使用glimepiride治療時需要定期檢測血液及尿液中葡萄糖的濃度，此外，並建議測量glycosylated haemoglobin的比例。
Glimepiride治療期間必需定期做肝臟及血液學檢查(尤其是白血球及血小板)。
有緊急之情況(如意外、急性開刀、感染併有發燒等)，可暫時改用胰島素。
尚無嚴重性肝臟功能不全或血液透析之病患服用glimepiride的資料，嚴重性腎臟或肝臟功能不全的病患應改用胰島素。
病患若有罕見的遺傳性問題，例如半乳糖耐受不全、Lapp乳糖酶缺乏症、或葡萄糖-半乳糖吸收不良，則不應服用本藥物。
G6PD缺乏的患者使用磺胺類藥物治療，可能會導致溶血性貧血。由於glimepiride屬於磺胺類藥物，應小心使用於G6PD缺乏的患者，並考慮用非磺胺類藥物替代。
[藥物相互作用及其它相互作用](依文獻記載)
若glimepiride與其它藥物併用，可能加強或減弱glimepiride降低血糖的作用，因此，應有醫師同意(或由醫師處方)才可併用其它藥物。
Glimepiride是經由細胞色素P450 2C9 (CYP2C9)代謝。已知若併用CYP2C9誘導物(如: rifampicin) 或抑制物(如: fluconazole)可能會影響代謝。根據一項體內交互作用的研究證實Glimepiride的AUC會受CYP2C9抑制物fluconazole的影響而增加兩倍。
依據glimepiride及其它sulphonylurea類藥物使用的經驗，藥物相互作用如下述:
當服用下列任一藥物時可能加強血糖降低作用，因此有些情況可能發生低血糖症。例如:
Phenylbutazone，azapropazone及sulfinpyrazone，oxyphenbutazone，
胰島素及口服抗糖尿病藥
metformin，
水楊酸鹽及對胺水楊酸
合成代謝性類固醇及雄性激素
氯黴素
coumarin類抗凝血劑
fenfluramine，
fibrates，
ACE抑制劑，
fluoxetine，
allopurinol，
sympatholytics，
某些長效sulphonamides，
四環黴素
MAO抑制劑
quinolone類抗生素，
probenecid，
miconazol，
pentoxifylline (高劑量注射)，
tritoqualine，
fluconazole，
cyclo-，tro-及iphosphamides，
當服用下列任一藥物時可能減弱血糖降低作用，因此可能使葡萄糖血中濃度上升。例如:
動情素及黃體素，
鹽類利尿劑，thiazide類利尿劑
甲狀腺刺激劑，醣質類固醇
phenothiazine類衍生物，chlorpromazine
腎上腺素及擬交感神經作用藥
菸鹼酸(高劑量)及菸草酸衍生物
瀉劑(長期使用)
phenytoin，diazoxide，
glucagons，巴比妥鹽及rifampicin，
acetazolamide
H2拮抗劑、β-阻斷劑、clonidine及reserpine可能導致血糖下降作用增強或減弱。
在交感神經阻斷藥如β-阻斷劑、clonidine 、guanetidine及reserpine的影響下，交感神經對低血糖症反調節作用的現象可能減少或消失。
飲酒可能增強或減弱glimepiride降低血糖的作用，其作用無法預期。
Glimepiride可能增強或減弱coumarin類藥物的作用。
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。
[懷孕與授乳](依文獻記載)
懷孕
與糖尿病相關的風險
懷孕期間不正常的血糖值與較高的先天性異常發生率及胎兒在出生前後較高的死亡率之間具有關連性。因此，懷孕期間應嚴密監測血糖以避免發生畸胎的危險。
與glimepiride相關的風險
尚無適當的資料可供懷孕婦女使用glimepiride之參考。動物試驗的結果顯示，glimepiride在生殖方面的毒性可能與其藥理作用(低血糖)有關(參考臨床試驗前之安全性資料)。
懷孕期間應禁用glimepiride，否則會有傷害胎兒的風險，懷孕患者應改用胰島素。若有計畫懷孕的病患，應先通知治療的醫師。建議此類患者改用胰島素治療。
授乳
Glimepiride是否會經由人類的乳汁排除尚不得而知。但是glimepiride會排除於老鼠的乳汁中。因為其他的sulfonylureas會排除於人類乳汁，因此吸吮母乳的嬰兒會有低血糖的風險。為避免可能從母乳攝取到而傷害嬰兒，授乳期間應禁用glimepiride 。若有必要，患者需改用胰島素治療或停止授乳。

[對開車及機器操作的影響]
病人之注意力集中及反應可能受到低血糖症或高血糖症的影響或者視覺障礙。這些影響可能會導致某些危險情形之發生，如開車或操作機器。
病人應先被告知以免在開車時產生低血糖。這對於對低血糖症狀認知不足或警覺性不高之低血糖症患者，及常發生低血糖情況之患者，尤其重要。應考慮在此情況下開車或操作機器是否為適當的。
[副作用](依文獻記載)
依據Glimepiride及其它sulphonylurea類藥物使用的經驗，副作用如下述：
血液及淋巴系統症狀：
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）。
[藥物過量](依文獻記載)
劑量過量及長期使用過高劑量治療可能發生低血糖症，持續12-72小時，恢復後可能再發。服藥後24小時可能尚無症狀出現。一般說來，建議留院觀察。可能發生噁心、嘔吐與上腹疼痛。低血糖症一般可能伴隨著神經症狀如不安、顫抖、視覺障礙、協調障礙、想睡、昏迷及抽搐。
若出現失去意識或嚴重神經異常，則需要緊急治療及立刻送醫。治療方法主要包括誘發嘔吐避免藥物吸收，然後喝含有活性碳(吸附劑)及硫酸鈉(瀉劑)的水分或檸檬水。若服用大量藥物則應洗胃，接著再用活性碳及硫酸鈉。嚴重藥物過量時應在加護病房治療。儘快給與葡萄糖，必要時靜脈注輸50ml，50%葡萄糖溶液，接著再輸10%葡萄糖溶液，嚴密監測血糖，繼續症狀治療，並應監測血糖24小時。
嬰兒與幼童誤服glimepiride的特殊狀況，治療低血糖時必需小心控制葡萄糖的劑量，以避免造成高血糖症的危險性，而且必需嚴密監測血糖。
[藥理性質](依文獻記載)
藥效性質
藥理分類：口服降血糖藥物：Sulfonamides、尿素誘導藥。ATC code:A10B B12 。
Glimepiride是口服有效的降低血糖藥，屬於sulphonylurea類，它可用於治療非胰島素依賴型糖尿病。
Glimepiride的作用主要是刺激胰臟β細胞釋出胰島素。
如同其它的sulphonylurea類藥物，此作用是依據胰臟β細胞對生理性葡萄糖刺激的反應性增加。此外，Glimepiride似乎有明顯的胰臟外生理作用，其它sulphonylurea類藥物也是。
胰島素釋出：
Sulphonylurea類藥物經由關閉β細胞細胞膜上的ATP-感受性鉀離子通道調節胰島素分泌。鉀離子通道關閉，引起β細胞去極化，因而打開鈣離子通道，使鈣離子流入細胞內的量增加，此作用導致胰島素經由胞泄作用(exocytosis)釋出。
Glimepiride與β細胞細胞膜上交換速率快的蛋白質結合，此蛋白質與ATP-感受性鉀離子通道有關，但與一般sulphonylurea類藥物的結合位置不同。
胰臟外的生理活性：
胰臟外的生理活性例如改善週邊組織對胰島素的感受性，以及減少肝臟回收(uptake)胰島素。
葡萄糖經由細胞膜上的特殊運輸蛋白由血液中回收進入週邊肌肉與脂肪組織。葡萄糖利用速率的決定步驟是葡萄糖在這些組織中的運輸，Glimepiride很快地增加肌肉與脂肪細胞細胞膜上活性葡萄糖運輸分子的數目，因而刺激葡萄糖回收。
Glimepiride增加glycosyl-phosphatidylinositol專一性磷脂酵素C的活性，在離體的脂肪與肌肉細胞中，此酵素與脂質生成和糖質生成有關。Glimepiride經由增加細胞內fructose-2，6-bisphosphate的濃度而抑制肝臟中葡萄糖製造，因而抑制糖質生成作用。
一般作用
在健康人，口服最低有效劑量是0.6mg。Glimepiride的作用與劑量有關且具有再現性。Glimepiride對急性運動、胰島素分泌減少的生理反應仍存在。
用餐前30分鐘或服藥後立刻用餐的效果並無顯著不同，糖尿病患以一天一次給藥便能獲得超過24 小時良好的代謝性控制。
雖然Glimepiride氫氧基代謝物會在健康人引起少量但明顯的葡萄糖血漿濃度下降，但此僅代表藥物作用的一小部分。
與Metformin併用治療
合併使用Glimepiride治療效果比單獨使用Metformin較佳，已表現在一項對每日服用Metformin最高劑量尚無法適當控制的病患的實驗上。
與胰島素併用治療
與胰島素併用治療的資料有限。以Glimepiride最高劑量尚無法適當控制的病患可併用胰島素治療。在兩項試驗中，併用藥物治療與單獨使用胰島素治療代謝控制改善效果相同，但併用藥物治療時胰島素的需要量較少。
[藥動性質](依文獻記載)
Glimepiride 口服後生體可用率完全。飲食不會影響吸收，僅吸收速率稍微減慢。口服後大約2 .5小時可到達最高血漿濃度(Cmax) (每日4mg多次給藥，平均值為0.3 μg/ml)，劑量與Cmax和AUC(時間/濃度曲線下面積)兩者之間呈現線性關係。Glimepiride的分佈體積非常少(大約8.8公升)，略等於白蛋白的分佈體積，與蛋白質結合率高(>99%) ，而且清除率低(大約48ml/min)。
在動物實驗結果顯示，glimepiride會分泌至乳汁中。Glimepiride會通過胎盤，有少量通過血腦障壁。
多次劑量下，血漿半衰期平均值大約是5至8小時，血漿濃度與它有關。高劑量投與後半衰期稍微延長。
給與同位素標的Glimepiride單一劑量後，尿液中可測得58%的放射線量，糞便中有35% 。尿液中未測得未經代謝的藥物，藥物大部分經由肝臟代謝，尿液與糞便中測得兩種代謝物，氫氧基衍生物與羧基(carboxyl)衍生物(主要酵素為CYP2C9)，Glimepiride口服後，這些代謝物的最終半衰期分別是3至6以及5至6個小時。
單次及多次給與日劑量後，藥動學無顯著差異，而且個體間的差異性很小。藥物並無蓄積性。
男性與女性，以及年輕人與老年人(超過65歲)之藥動學類似。肌氨酸酐(creatinine) 清除率慢的病患其glimepiride清除率增快，而平均血漿濃度下降，大多是因為蛋白質結合較少，排除速率較快之故。這兩種代謝物由腎臟排除被破壞。
整體而言，這些病患無另外的蓄積危險性。五位非糖尿病患膽管切除後，藥動學與健康人類相似。
[臨床試驗前之安全性資料]
臨床前試驗之動物試驗觀察到的效果，因使用之劑量遠超過人體使用之最大劑量而產生;或因該藥物之藥效作用(降低血糖) ，因此與一般臨床使用關係不大。
此發現乃是依據一般的藥理安全性，重覆劑量毒性、遺傳毒性、致癌性及生殖毒性研究結果而獲得。其中由生殖毒性研究(包括胚胎毒性，致畸胎性與發育毒性)所觀察到的不良反應，被認為是由此藥物對母體及對後代所引發的低血糖效應所造成之續發性反應。
[賦形劑]
Polyvinylpyrrolidone K-30 , Sodium Lauryl Sulfate , Ferric Oxide Yellow , Indigo Carmine Aluminum Lake , Purified Water , Lactose , Sodium Starch Glycolate, Cellulose Microcrystalline , Magnesium Stearate
[貯存]
室溫下25℃以下於乾燥環境儲存。
[包裝]
1 – 1000粒之鋁箔盒、塑膠瓶裝。
衛署藥製字第046640號 G-8464 Code No. TG-10 2212860

PIC/S GMP藥廠
生達化學製藥股份有限公司
STANDARD CHEM. & PHARM. CO., LTD.
台南市新營區土庫里土庫6之20號
20170401