“信東”日理得錠 1 毫克

Reglide Tablets 1mg

【成分】
主成分：Each tablet contains : Repaglinide ……1mg
賦形劑：Microcrystalline Cellulose、Corn Starch、Dibasic Calcium Phosphate Anhydrous、Iron Oxide Yellow、Kollidon VA64、Magnesium Stearate。

【藥理-治療分類】
口服降血糖劑。

【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〉
第 2 型糖尿病單獨使用 Repaglinide 或 Metformin 無法獲得適當控制者，可將兩者併用。治療應輔以飲食控制與運動以降低餐時血糖。

【用法・用量】
本藥須由醫師處方使用。
Repaglinide 應餐前服用並依個別需要調整以達到最好的血糖控制。
除了病患應自我監測血糖及(或)尿中血糖，醫師也應定期檢測病患血糖以決定該病患之最低有效劑量。糖化血色素值也可用來監測病患的治療效果。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，在暫時性血糖失去控制期間短期使用 Repaglinide 應已足夠。
請在用餐前 15 分鐘內服藥，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)。
若病患少用一餐(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。

初始劑量
應由醫師根據病患的血糖反應而決定。若該病患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的病患
病患可由其他口服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。病患開始轉換成服用 Repaglinide 的最大建議劑量為餐前服用 1 毫克。

併用口服降血糖藥物
當單獨使用 Metformin 或 Repaglinide 無法有效控制血糖時，可以兩者併用。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病患的血糖反應而調整。

特殊病患族群
(請見使用時之特別警告與特別注意事項)

【禁忌】依文獻記載
- 已知對本藥的主成分 Repaglinide 或其他賦形劑過敏者。
- 第 1 型糖尿病(胰島素依賴型糖尿病-IDDM)患者。
- 糖尿病酮酸中毒者，無論是否昏迷。

【注意事項】依文獻記載
應避免同時使用 Gemfibrozil 與 Repaglinide。然而，當有必要合併此兩種藥物時，應小心監測血糖，因為 Repaglinide 的劑量可能需要調整。

一般病患
當飲食與運動無法有效控制血糖且糖尿病症狀持續出現時，應服用 Repaglinide。
Repaglinide 與其他胰島素分泌刺激劑一樣可能導致低血糖。併用其他口服降血糖藥物會增加低血糖的風險。
當使用口服降血糖藥物將血糖穩定控制的病患遭受到壓力，例如：發燒、外傷、感染或手術時，血糖可能失去控制。這種情況下，可以暫停服用 Repaglinide 而暫時改用胰島素治療。
對於許多病人而言，口服降血糖藥物的效果在一段時間後就會降低。
這可能是因為糖尿病情形加重或是對藥品的反應減低。此現象稱為續發性失效。與病患在初期用藥無效的原發性失效不同。在定義病患為續發性失效前應調整劑量並評估病患是否執行飲食控制與規律運動。並無特別針對小於 18 歲或大於 75 歲的病患進行臨床試驗。
給予虛弱和營養不良病人之初始及維持劑量應較保守且必須小心調整劑量以避免低血糖反應發生。

特殊病患族群

肝功能不全：
與肝功能正常並使用一般劑量的病患相比，肝功能不全的病患體內 Repaglinide 及其代謝產物的濃度可能較高。因此，肝功能不全的病患應謹慎使用 Repaglinide。調整劑量前應等待較長時間以便完整評估療效。(請見【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，本產品的總血漿清除速率在腎功能嚴重不全的病患仍會減慢。
因為腎功能不全病患的胰島素敏感度會增加，為這些病患調整劑量時需特別注意。(請見【藥動學性質】)

【交互作用】依文獻記載
有些藥品已知會影響葡萄糖 Repaglinide 的代謝。醫師在投藥時須考慮可能產生的交互作用。
體外試驗資料顯示 Repaglinide 大多經由 CYP2C8 與 CYP3A4 代謝。針對健康受試者的臨床試驗也證實 CYP2C8 是 Repaglinide 代謝最重要的酵素，受 CYP3A4 的強烈抑制劑的作用有限，但若抑制 CYP2C8 則其相對影響力則增加。因此，Repaglinide 的代謝及清除會受影響 cytochrome P-450 酵素的抑制或誘發的藥品而改變。若使用 Repaglinide 並同時服用 CYP2C8 與 3A4 抑制劑，需特別注意。
針對健康受試者的顯示，同時使用Gemfibrozil這種CYP2C8 抑制劑(600mg，每天兩次)與Repaglinide(0.25mg，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，因此應避免同時使用Gemfibrozil與Repaglinide。若有必要併用此兩藥品，則應小心監控血糖值，並評估是否需調低Repaglinide的劑量。
同一個試驗中併用 CYP3A4 抑制劑 Itraconazole、Gemfibrozil 與 Repaglinide，結果導致更明顯的效果，Repaglinide 的 AUC 增加 19.4 倍，而半衰期由 1.3 小時增加至 6.1 小時。
併用CYP2C8 弱抑制劑的Trimethoprim (160mg，每天兩次)與Repaglinide (0.25mg，單一劑量)使Repaglinide的AUC，C_{max}和半衰期些微增加(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。正因為沒有併用高於 0.25mg Repaglinide與 320mg Trimethoprim的安全性資料，因此併用此兩藥需特別小心。若必須併用，則應小心監測血糖與臨床反應。
CYP3A4 與CYP2C8 的強誘發劑 Rifampicin 同時是Repaglinide 代謝的誘發劑也是抑制劑。先使用 Rifampicin (600 mg)七天，在第七天併用 Repaglinide (4mg，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 大約一週後當 Rifampicin 的誘導效果完全消失時，小心的監控血糖來調整。
併用CYP3A4 的強抑制劑Clarithromycin (250mg，每天兩次)與Repaglinide (0.25mg，單一劑量)，會增加Repaglinide的作用，使AUC增加 1.4 倍，C_{max}增加 1.7 倍，血中胰島素的AUC平均增加 1.5 倍，C_{max}增加 1.6 倍。
併用CYP3A4 的強抑制劑Ketoconazole (每天 200mg)與Repaglinide (4mg，單一劑量)會些微增加Repaglinide的作用，使AUC增加 1.2 倍，C_{max}增加 1.6 倍，對於血糖濃度的影響則小於 8%。
併用皆為 CYP3A4 酶作用物的 Cimetidine，Nifedipine 或 Simvastatin 與 Repaglinide，並不會明顯影響 Repaglinide 的藥動學參數。
對健康受試者的藥品交互作用試驗顯示，Repaglinide 不會對 Digoxin,Theophylline 或 Warfarin 的藥動學性質造成影響。
因此，Repaglinide 與 Digoxin，Theophylline 或 Warfarin 併用時，並不需要調整劑量。
一項對於健康受試者的藥物動力學研究顯示，併用口服避孕藥 (Ethinylestradiol/Levonorgestrel)，雖然會使 Repaglinide 的最高濃度提早發生，但是不會對 Repaglinide 的生體可用率有臨床相關程度的影響。
Repaglinide 對 Levonorgestrel 的生體可用率沒有具臨床意義的影響，但是對 Ethinylestradiol 生體可用率的影響則不可排除。

下列藥品或許會增強或延長 Repaglinide 之降血糖作用：
Gemfibrozil、Clarithromycin、Ketoconazole、Itraconazole、Trimethoprim、其他降血糖製劑，單胺氧化酶抑制劑(monoamine oxidase inhibitors,

日理得錠1毫克 仿單(正)A4_20151022O1

MAOI)，非選擇性的 β-抑制劑，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。

下列藥品或許會減弱 Repaglinide 之降血糖作用：

口服避孕藥，Rifampicin，Barbiturates 與 Carbamazepine，Thiazides，皮質類固醇，Danazol，甲狀腺激素，Octreotide 與 Sympathomimetics。

β-抑制劑會遮蔽低血糖的症狀。當使用 Repaglinide 的病患該使用或停用 β-抑制劑時，應小心監控此病患的血糖變化。

【懷孕及授乳】依文獻記載

本藥未曾針對懷孕或授乳婦女做過研究，因此無法評估 Repaglinide 對懷孕婦女的安全性。

在動物實驗中，Repaglinide 並無致畸性。對於懷孕後期與授乳鼠投與高劑量的 Repaglinide，發現胎兒與新生幼鼠有非致畸性異常四肢發育。在實驗動物的乳汁中可偵測到 Repaglinide。

【對於駕駛及使用機械能力的影響】依文獻記載

病患可能因低血糖而注意力無法集中或反應較慢，在此狀況下從事極需注意力與反應力的活動時，(例如：駕車或操作機械)可能會有風險。

病患應被告知採取預防措施以避免駕車時發生低血糖。對於對低血糖症狀較無或已無感受，或是常發生低血糖症的病患更是特別重要。應考慮這些病患是否仍適宜駕車。

【副作用】依文獻記載

最常見的副作用是對於血糖值的改變，即高血糖與低血糖。與其他糖尿病治療藥物一樣，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。

【免疫系統異常】依文獻記載

過敏

可能發生過敏反應，如搔癢、紅疹、蕁麻疹。

全身性過敏反應或免疫反應，如脈管炎(vasculitis)則非常罕見。

【代謝和營養異常】依文獻記載

高血糖

高血糖症狀通常逐漸發生，可能包含噁心、困倦、多尿、口渴與無食慾。

低血糖

如同其他的降血糖劑，曾發現使用 Repaglinide 後發生低血糖。

症狀包括焦慮感、眩暈、發汗、顫抖、飢餓與無法集中注意力。這些症狀大多都很輕微而且服用碳水化合物即可改善，若是嚴重到自己無法處理而需要他人協助，則可能需葡萄糖點滴注射。與其他藥品的交互作用可能增加低血糖的風險(見【交互作用】)。

【眼部異常】依文獻記載

視覺障礙

血糖濃度的改變會造成視覺障礙，尤其是剛開始治療階段。這些症狀通常是過渡性質。

【胃腸道異常】依文獻記載

臨床試驗中曾有報告發生胃腸道不適，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】依文獻記載

肝功能異常

在非常罕見情況下，曾有嚴重肝功能異常的報告，但與 Repaglinide 並無必然的因果關係。

【調查】依文獻記載

肝酵素增加

以 Repaglinide 治療時，曾有零星報告顯示肝酵素增加，大多案例是輕微且暫時性的，只有極少數病患因而停止用藥。

【過量】依文獻記載

針對第 2 型糖尿病患者的臨床試驗中，Repaglinide 的劑量從 4 至 20mg 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(眩暈、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。

【藥理學】依文獻記載

Repaglinide 是短效的促進胰島分泌劑(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 與 β-細胞的作用部位結合，從而關閉位於 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，開啓鈣離子通道(calcium channels)，增加鈣離子流入(calcium influx)，誘導 β-細胞釋出胰島素。

對於第 2 型糖尿病患，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 的濃度減低迅速，在服藥 4 小時後，第 2 型糖尿病患者的血中藥品濃度很低。第 2 型糖尿病患者使用 0.5 至 4mg 的 Repaglinide 時，劑量與血糖降低相關。臨床試驗結果顯示，Repaglinide 應在餐前服用，通常在餐前 15 分鐘服用，但是也可在即將用餐時服用或是用餐前 30 分鐘服用。

【藥動學性質】依文獻記載

Repaglinide 由胃腸道快速吸收，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，而大約 4～6 小時後會完全消失。藥品在血中的排除半衰期約為一個小時。

Repaglinide 的藥動學特性為 63%的平均絕對生體可用率(CV 11%)，低分佈體積 30L(與分佈於細胞內液相符合)與快速從血中清除。

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。

腎功能不足：

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病患皆相同(平均值分別為56.7ng/mL*hr vs 57.2ng/mL*hr與37.5ng/mL vs 37.7ng/mL)。腎功能嚴重缺損病患的AUC與C_{max}較高(平均值分別為98.0ng/mL*hr vs 50.7ng/mL)，但此試驗中，Repaglinide與肌酸酐清除率的相關性並不高。並不需要調整腎功能不全病患的初始劑量。對於嚴重腎功能不足或腎衰竭需進行血液透析的第 2 型糖尿病患之後若需調高劑量，應小心調整。

肝功能不足：

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病患相較於健康受試者，總體與未結合的Repaglinide血中濃度較高且維持較長時間($AUC_{healthy}$：91.6 ng/mL*hr；$AUC_{CLD\ patients}$：368.9ng/mL*hr；$C_{max,healthy}$：46.7ng/mL；$C_{max,CLD\ patients}$：105.4ng/mL)。AUC與Caffeine clearance有統計相關性。

病患族群之間的血糖值並無差異。

當給予一般劑量，肝功能不足的病患體內 Repaglinide 與其相關代謝產物的濃度比肝功能正常的病患較高。因此，肝功能不足的病患使用 Repaglinide 要特別注意。應間隔較長時間後再調整劑量，以便於完整評估藥效反應。

Repaglinide 在人體中與血漿蛋白質結合率很高(超過 98%)。

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。

Repaglinide 幾乎完全代謝，主要由 CYP2C8，但也可由 CYP3A4。在血液中測不到與具有臨床相關降血糖作用的代謝物質。

Repaglinide 與其代謝物主要經由膽汁排泄。服用劑量的其中小部分(大約 8%)主要以代謝物形式出現在尿液中，小於 2%的原型藥品由糞便排出體外。

【保存條件】

儲存於室溫 25℃以下，避免潮濕。

須置於小孩接觸不到之處。

【包裝方式】

2～1000 錠塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

衛署藥製字第 052308 號

信東生技股份有限公司
桃園市桃園區介壽路 22 號

54180340③

日理得錠1毫克 仿單(反)A4_20151022O1