衛署藥製字第 057989 號
G-12005

非胰® 錠 4 毫克
Nonin® Tablets 4 mg

【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 細胞細胞膜上的蛋白質結合，交換速率快此蛋白質與 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研究上。

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 口服後吸收完全。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(C_{max}) (每日 4mg 多次給藥，平均值為 0.3μg/ml)，劑量與 C_{max} 和 AUC(時間/濃度曲線下面積)兩者之間呈現線性關係。

Glimepiride 的分佈體積非常小(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】依文獻記載

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安全性藥理，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。

【成　　份】

Each tablet contains:

Glimepiride……4mg

【賦 形 劑】

Avicel、Lactose、Crospovidone 、Brilliant Blue FCF Aluminum Lake、P.E.G.6000、Povidone、Poloxamer、Magnesium Stearate

【適 應 症】

非胰島素依賴型(第 2 型)糖尿病。

【說　　明】

本藥須由醫師處方使用。

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型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。

由其它口服降血糖藥換成 glimepiride 時：

由其它口服降血糖藥換成 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 1mg 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。

【禁　　忌】

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、sulphonamide 類藥物或對所含賦型劑過敏之病患。

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。

懷孕及授乳婦女禁用 glimepiride。

【警語及使用注意事項】

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。

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(參閱[藥物交互作用及其他交互作用])。

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)。

有壓力之情況(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。

【藥物交互作用及其他交互作用】

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 flucomazole 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, azapropazon 及 oxyfenbutazone,
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
cyclo-,tro-及 iphosphamides,
sulphinpyrazone,
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.

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
H_2 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、guanethidine 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。

【懷孕與授乳】

懷孕婦女不可服用 **glimepiride**。此時應使用胰島素。有意懷孕之婦女應告知醫師。因為 **sulphonylurea** 類衍生物如 **glimepiride** 會分泌至乳汁中，授乳婦女絕不可服用 **glimepiride**。

【對開車及機器操作之影響】

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例如由於視覺障礙。這些影響可能會導致某些危險情形的發生，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：

<u>免疫系統症狀</u>：

非常少見的個案輕度的皮膚過敏反應可能變成嚴重反應，產生呼吸困難、血壓下降，有時會休克。在非常少見的個案可能產生過敏性血管炎。

與 **sulphonylurea** 類、**sulphonamides** 類或相關藥物間可能產生交叉過敏反應。

<u>血液及淋巴系統症狀</u>：

Glimepiride 治療期間血液學少有變化。可能產生中度至重度血小板減少症、白血球減少症、紅血球減少症、顆粒性白血球減少症、顆粒性白血球缺乏症、溶血性貧血及全部血球減少症，通常停藥後即可恢復。

<u>新陳代謝及營養症狀</u>：

服用 **glimepiride** 後曾有少數案例出現低血糖反應。這些反應大都是迅速發生，可能嚴重而且經常不易矯正。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])。

<u>眼睛症狀</u>：

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。

<u>胃腸道症狀</u>：

腸胃道不適如噁心、嘔吐與腹瀉，胃漲或飽滿感與腹痛則很少見，並且很少因而停藥。

肝臟與膽囊症狀：

肝臟酵素可能增高。在非常少見的個案可能產生肝臟功能不全(膽汁滯留及黃疸)與肝炎，而且可能變成肝衰竭。

皮膚及皮下組織症狀：

可能產生皮膚過敏反應如搔癢、出疹及蕁麻疹。在極少見的個案可能產生對光過敏。

其它症狀：

在非常罕見的個案可能發生血漿鈉離子濃度降低。

【藥物過量】

劑量過量時可能發生低血糖症，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、嘔吐與胃痛。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。

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，接著再輸注 10%葡萄糖溶液，嚴密監測血糖。繼續症狀治療。

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。

【包　　裝】

2-1000 錠塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

【儲存條件】

請儲存於 25℃以下。

瑞士藥廠股份有限公司
SWISS PHARMACEUTICAL CO., LTD.
新市廠：台南市新市區中山路182號