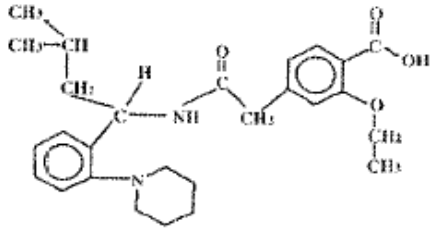
【核准日期】2007年03月28日
【修改日期】2008年03月30日
2010年10月13日
2013年02月16日
2014年01月02日
2015年12月22日
2016年xx月xx日

瑞格列奈片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

【药品名称】
通用名称：瑞格列奈片
商品名称：诺和龙®
英文名称：Repaglinide Tablets
汉语拼音：Ruigelienai Pian

【成份】
本品主要成份为瑞格列奈。
化学名称：S(+)-2-乙氧基-4[2-[[3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]-丁基]氨基]-2-氧乙基]苯甲酸。
化学结构式：



分子式：$C_{27}H_{36}N_2O_4$
分子量：452.6
辅料：无水磷酸氢钙、微晶纤维素、玉米淀粉、波拉克林钾、聚维酮、85%甘油、硬脂酸镁、葡甲胺、泊洛沙姆188、氧化铁。

【性状】
本品为白色片(0.5mg)或黄色片(1.0mg)或桃红色片(2.0mg)，表面上刻有诺和诺德公司标志(Apis牛)。

【适应症】

用于饮食控制、减轻体重及运动锻炼不能有效控制其高血糖的成人2型糖尿病患者。

当单独使用二甲双胍不能有效控制其高血糖时，瑞格列奈片可与二甲双胍合用。治疗应从饮食控制和运动锻炼降低餐时血糖的辅助治疗开始。

【规格】

(1)0.5mg；(2)1.0mg；(3)2.0mg。

【用法用量】

瑞格列奈片应在餐前服用，剂量因人而异以达到最佳血糖控制。患者自我监测血糖和/或尿糖的同时，应由医护人员定期监测血糖值确定患者用药的最小有效剂量。糖化血红蛋白水平对监测患者的治疗效果也很有意义。定期监测对发现推荐最大剂量水平下不足以达到降血糖作用(如原发失效)及一段起始有效治疗后降血糖作用降低(如继发失效)是必须的。

在通过饮食控制就能很好控制血糖的2型糖尿病患者一旦出现短暂的控制失败时，短期使用瑞格列奈可有效控制血糖。

通常在餐前15分钟内服用本药，服药时间也可掌握在餐前0－30分钟内(如，一日2、3、4餐餐前)。患者误餐(或加餐)应针对此餐相应的减少(或增加)1次服药。

如果伴随使用其他活性药物，请参考**【注意事项】**及**【药物相互作用】**以便评估剂量。

推荐起始剂量

请遵医嘱服用瑞格列奈片。剂量因人而异，以个人血糖而定。推荐起始剂量为0.5mg，以后如需要可每周或每两周作调整。接受其他口服降血糖药治疗的患者转用瑞格列奈片治疗的推荐起始剂量为1mg。

维持剂量

最大的推荐单次剂量为4mg，随餐服用。但最大日剂量不应超过16mg。

患者由其他口服降血糖药(OHAs)转用本品

患者能直接由其他口服降血糖药转用本品。但本品与其他口服降血糖药无明确剂量关系。转用本品的推荐起始剂量为餐前1mg。

联合用药

当单独服用二甲双胍不足以控制血糖时，本品可与二甲双胍合用。这种情况下，二甲双胍的剂量应与单独服用时相同，本品伴随服用。瑞格列奈的起始剂量为餐前0.5mg。每种药的剂量需根据血糖来调整。

特殊患者群

请参考**【注意事项】**。

【不良反应】

服用瑞格列奈最常见的不良反应为血糖水平的变化，如低血糖。同所有糖尿病治疗一样，这些反应的出现依赖于个体因素，如饮食习惯，剂量，运动和应激反应。

瑞格列奈及其他降血糖药物的临床应用显示，服用瑞格列奈可能发生以下不良反应，其发生率分别定义如下：常见不良反应（≥1/100到＜1/10）；少见不良反应（≥1/1,000到≤1/100）；罕见不良反应（≥1／10,000，≤1／1,000）；非常罕见不良反应（≤1／10,000），未知不良反应（无相关数据显示）。

免疫系统失调
非常罕见不良反应：变态反应
一般性超敏反应（如过敏性反应）或免疫反应（如脉管炎）。

代谢及营养失调
常见不良反应：低血糖。这些反应通常较轻微，通过给予碳水化合物较易纠正。同其他降血糖药物一样，服用瑞格列奈有可能发生低血糖。症状包括焦虑、头晕、出汗、震颤、饥饿和注意力不集中。
未知不良反应（无相关数据显示）：低血糖昏迷和低血糖意识丧失。若较严重，可在他人协助下输入葡萄糖。与其他药物合用可能会增加低血糖发生的危险性（参见【药物相互作用】）。

眼睛异常
非常罕见：视觉异常
已知血糖水平的改变可导致暂时性的视力模糊和视觉异常，尤其是在开始使用降糖药物进行治疗时。这些改变通常是一过性的。

心脏病症
罕见：心血管疾病
2型糖尿病伴有心血管疾病风险增加。一项流行病学试验提示，接受瑞格列奈治疗可能增加患者急性冠脉综合征的发生风险，但不能确定其因果关系。

胃肠道不适
常见：腹痛、腹泻
非常罕见：呕吐和便秘
未知：恶心
临床试验中有报告发生胃肠道反应，如腹痛、腹泻、恶心、呕吐和便秘。同其他口服促胰岛素分泌的药物相比，这些症状出现的频率以及严重程度均无差别。

肝胆失调
非常罕见：肝功能紊乱
非常罕见严重肝功能紊乱的报道；然而，尚未确立其与瑞格列奈之间的关系。

非常罕见：肝功酶指标升高
多数病例为轻度和暂时性，因肝酶指标升高而停止治疗的患者极少。

皮肤及皮下组织异常
未知：过敏反应
可能发生过敏反应，如红斑、瘙痒、皮疹、荨麻疹。

【禁忌】

- 已知对瑞格列奈或瑞格列奈片中的任何辅料过敏的患者
- 1型糖尿病患者，C－肽阴性糖尿病患者
- 伴随或不伴随昏迷的糖尿病酮症酸中毒患者
- 重度肝功能异常
- 伴随使用吉非贝齐（参见【药物相互作用】）

【注意事项】

普通患者群

瑞格列奈用于治疗饮食控制、降低体重及运动锻炼不能有效控制血糖且仍有糖尿病症状的患者。

同其他大多数口服促胰岛素分泌降血糖药物一样，瑞格列奈也可致低血糖。

合并用药会增加低血糖发生的危险性。当患者固定服用任何口服降糖药时发生应激反应，如发烧、外伤、感染或手术，可能会出现血糖控制失败。这时，有必要停止服用瑞格列奈而进行短期胰岛素治疗。

口服降糖药随着大多患者用药时间的延长，可能出现降血糖作用减弱的情况。这可能由于糖尿病病情进展或由于对药物的反应降低。与第一次给药即失效的原发失效不同，此现象为继发失效。在判定为继发失效之前，应考虑调整剂量且坚持饮食控制和运动锻炼。

特殊患者群体

虚弱或营养不良的患者：建议进行谨慎的剂量调整（参见【**用法用量**】）。
肝功能损伤患者：无相关资料。
儿童患者：无相关资料。
75岁以上患者：无相关资料。
肝功能不全：在通常剂量下，与肝功能正常患者相比，肝功能损伤患者可能暴露于较高浓度的瑞格列奈及其代谢产物下。因此，瑞格列奈不应当在重度肝功能异常的患者中使用（参见【**禁忌**】），肝功能损伤患者应慎用本品。应延长调整剂量的调整间期，对患者的反应进行充分评估（参见【药代动力学】）。
肾功能不全：虽然瑞格列奈水平与肌酐清除率仅有微弱联系，但本品的血浆清除率在严重肾功能损伤患者中略有降低。由于肾功能损伤的糖尿病患者对胰岛素敏感性增强，这些患者增加剂量时应谨慎（参见【药代动力学】）。

对驾驶和机械操纵能力的影响

患者可能出现由低血糖引起的注意力不集中和意识降低。这可能导致在某些情况下（如：驾驶或操作机械时）发生危险。应告诉患者在驾驶时注意避免低血糖的发生。对那些发生低血糖时出现意识降低或丧失的患者，或经常出现低血糖的患者应尤为注意。在上述情况下，应首先考虑患者能否安全驾驶。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

尚未在怀孕期或哺乳期妇女中进行研究。因此无法对妊娠妇女使用瑞格列奈的安全性进行评估。
动物生殖毒性研究资料详见【药理毒理】。

【儿童用药】
尚未确定瑞格列奈在18岁以下儿童中的安全性和有效性。无相关资料。

【老年用药】
瑞格列奈尚未在75岁以上的患者中进行研究。

【药物相互作用】
已知一些药物会影响瑞格列奈清除。因此医生应考虑可能的药物间相互作用。

体外研究表明，瑞格列奈主要通过CYP2C8代谢，但也通过CYP3A4代谢。
在健康志愿者中开展的临床研究数据表明，CYP2C8是瑞格列奈在代谢过程中起主要作用的酶，而CYP3A4作用有限。但如果CYP2C8的作用受到抑制，CYP3A4的影响将会相对增强。因此瑞格列奈的代谢和清除可能会因细胞色素酶P450受到抑制或诱导作用而发生改变。因此，与瑞格列奈同时使用CYP2C8和CYP3A4抑制剂时应格外谨慎。
体外和体内研究数据表明，瑞格列奈是一种由肝主动摄取的底物（有机阴离子转运蛋白OATP1B1参与）。正如环孢素所示，能够抑制OATP1B1的药物同样有可能使瑞格列奈的血浆浓度升高（见下文）。

下列药物可能增强和/或延长瑞格列奈的降血糖作用：
吉非贝齐，甲氧苄啶，利福平，酮康唑，伊曲康唑，克拉霉素，环孢素，地拉罗司，氯吡格雷，其他类型抗糖尿病药物，单胺氧化酶抑制剂（MAOI），非选择性β受体阻滞剂，血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂，水杨酸盐，非类固醇抗发炎剂，奥曲肽，酒精以及促合成代谢的激素。

一项在健康志愿者中开展的药物相互作用研究表明，CYP2C8和OATP1B1抑制剂吉非贝齐（每日两次，每次600mg）与瑞格列奈（单剂量0.25mg）同服，可使健康志愿者血液中瑞格列奈AUC升高8.1倍，C_{max}升高2.4倍，消除半衰期（$t_{1/2}$）从1.3小时延长到3.7小时。这可能导致瑞格列奈降糖作用增强及作用时间延长。合并应用吉非贝齐后会使瑞格列奈的血浆药物浓度显著升高，因此瑞格列奈与吉非贝齐应禁止同时使用（参见【禁忌】）。

非诺贝特与瑞格列奈无药物相互作用。

甲氧苄啶（每日两次，每次160mg）是一种弱CYP2C8抑制剂，与瑞格列奈（单剂量0.25mg）同服，可使瑞格列奈AUC，C_{max}和生物半衰期有轻微的增加（分别为1.6倍，1.4倍和1.2倍），血糖水平增加无明显的统计学差异。这些缺少药效学结果的数据系根据瑞格列奈低剂量治疗获得。由于尚无瑞格列奈剂量高于0.25mg与甲氧苄啶剂量高于320mg的合用安全性数据，因此将瑞格列奈与甲氧苄啶合用应谨慎。如果必须合用，应严密监测患者的血糖水平，并进行严密的临床监测。

利福平是一种CYP3A4强诱导剂，也是CYP2C8诱导剂，在瑞格列奈的代谢过程中同时起诱导和抑制作用。使用利福平（600mg）先期治疗7天，然后与瑞格列奈（单剂量4mg）在第7天时

合用，AUC降低了50%（这是诱导和抑制作用的共同结果）。在最后一次服用利福平24小时后服用瑞格列奈，瑞格列奈的AUC降低了80%（单独诱导作用）。
利福平与瑞格列奈合用可能需要调节瑞格列奈的用药剂量，应严密监测患者在开始使用利福平（快速抑制）、增加剂量（混合抑制和诱导）和停用利福平（单独诱导）以及停用利福平约1周后，其诱导作用消失时的血糖水平，并根据血糖水平调节瑞格列奈的使用剂量。

在健康受试者中研究了CYP3A4强效和竞争性抑制剂代表药物酮康唑对瑞格列奈药代动力学的影响。200mg酮康唑同时给药（瑞格列奈4mg单次剂量）使瑞格列奈暴露量（AUC和C_{max}）增加了1.2倍，血糖变化低于8%。

在健康志愿者中合并使用100mg
CYP3A4抑制剂伊曲康唑后，瑞格列奈的AUC升高了1.4倍。未在健康志愿者中观察到对葡萄糖水平的显著影响。

250mgCYP3A4强抑制剂克拉霉素与瑞格列奈同服，可使瑞格列奈的AUC升高1.4倍，C_{max}升高1.7倍，血清胰岛素AUC平均增值升高1.5倍，峰浓度升高1.6倍。这一相互作用的确切机制尚不明确。

在健康志愿者中合用CYP3A4和OAT1B1抑制剂环孢素（多剂量，每次100
mg）和瑞格列奈（单剂量，0.25 mg）后，瑞格列奈C_{max}升高1.8倍，AUC升高2.5倍。
尚不能确定瑞格列奈在剂量高于0.25
mg时，是否会与环孢素发生相互作用，因此，应避免两者的合并应用。如果确实需要合并用药，则应当进行密切的临床观察和血糖监测（见【注意事项】）。

在健康志愿者中进行的一项药物相互作用研究中，同时给予中效CYP2C8和CYP3A4抑制剂地拉罗司（30 mg/kg/天，4天）和瑞格列奈（单剂量，0.5
mg）后，瑞格列奈系统暴露量（AUC）升高至对照组的2.3倍（90% CI [2.03-
2.63]）、C_{max}升高至1.6倍（90% CI [1.42-
1.84]），同时，血糖值也出现微小、但具有显著意义的下降。目前尚未确定瑞格列奈在剂量高于0.5
mg时是否会与地拉罗司发生相互作用，因此，应当避免两者的合并应用。如果确实需要合并用药，则应当进行密切的临床观察和血糖监测（见【注意事项】）。

合用CYP2C8抑制剂氯吡格雷（300 mg，负荷剂量），瑞格列奈暴露量（AUC 0-
∞）增加5.1倍；继续合用（75 mg，每日剂量），瑞格列奈暴露量（AUC 0-
∞）增加3.9倍，并观察到微小但显著意义的血糖下降。在这些患者中联合使用氯吡格雷与瑞格列奈的安全性尚未确立，应避免氯吡格雷与瑞格列奈合用。如需合用瑞格列奈和氯吡格雷，应进行密切的血糖监测和临床观察。
β受体阻滞剂会掩盖低血糖症状。

瑞格列奈与西米替丁、硝苯地平、雌激素或辛伐他汀合用，所有CYP3A4作用底物均未显著改变瑞格列奈的药代动力学参数。

在健康志愿者中进行的药物相互作用研究发现，瑞格列奈对地高辛、茶碱和华法林的药代动力学特性无影响。因此在与瑞格列奈联合使用时，无需调整这些药物的剂量。

下列药物可能减弱瑞格列奈的降血糖作用：
口服避孕药，利福平，苯巴比妥，卡马西平，噻嗪类药物，皮质激素，达那唑，甲状腺激素和拟交感神经药。
合用口服避孕药（乙炔雌二醇/左炔诺孕酮）虽然会缩短瑞格列奈的达峰时间，但不会改变瑞格列奈的总生物利用度至相关临床范围。瑞格列奈对左炔诺孕酮的生物利用度没有具临床意义的影响，但不能排除对乙炔雌二醇的生物利用度的影响。

当接受瑞格列奈治疗的患者使用或停止使用这些药物时，应密切监测患者血糖的变化。

儿童人群
尚未在儿童和青少年人群中进行药物相互作用研究。

【药物过量】
一项在2型糖尿病患者中开展的临床试验中，每周增加瑞格列奈的服药量，在超过6周的时间范围内服药量从4mg增加至20mg。患者每日4次在进餐时服药。除与降低血糖相关的可预期的影响外，基本未出现不良事件。由于该研究中通过增加热量摄取的方法以减少低血糖症状的发生，因此药物相对过量会可能表现为降血糖作用的增大及出现低血糖症状（头晕、出汗、震颤、头痛等）。一旦出现这些反应，应采取有效措施纠正低血糖（口服碳水化合物）。更严重的低血糖伴有癫痫、意识丧失和昏迷，应静脉输入葡萄糖。

【药理毒理】
瑞格列奈为短效胰岛素促泌剂。瑞格列奈通过促进胰腺释放胰岛素来降低血糖水平。此作用依赖于胰岛中功能性的β细胞。

瑞格列奈通过与β细胞上的受体结合以关闭β细胞膜中ATP－依赖性钾通道，使β细胞去极化，打开钙通道，使钙的流入增加。此过程诱导β细胞分泌胰岛素。

2型糖尿病患者口服瑞格列奈，餐后30分钟内出现促胰岛素分泌反应。这会引起进餐过程中血糖的降低。血浆瑞格列奈水平下降迅速，服药后4小时，2型糖尿病患者血浆中药物浓度很低。
研究表明，2型糖尿病患者服用瑞格列奈0.5－4mg，血糖浓度呈剂量依赖性降低。
临床研究结果表明，瑞格列奈应在餐前服用。通常应在餐前15分钟内服用本品，用药时间也可掌握在餐前0-30分钟。

临床前安全性数据
根据传统的安全性药理学试验、重复给药毒性试验、遗传毒性试验和致癌可能性试验，临床前数据没有显示对人体有特殊危害。

动物研究中尚未发现瑞格列奈有致畸作用。在对妊娠后期和哺乳期大鼠进行的高剂量给药的研究中，观察到胎儿及幼仔非致畸性肢体异常生长。此外在试验动物的乳汁中也检测出瑞格列奈。因此建议怀孕期及哺乳期妇女禁用。

【药代动力学】

吸收

瑞格列奈通过胃肠道快速吸收，血浆药物浓度迅速升高。服药后1小时内血浆药物浓度达到峰值。随后血浆药物浓度迅速下降。瑞格列奈分别在餐前0，15，30分钟和空腹时给药后，其药代动力学均未发现临床相关的差异。

瑞格列奈的药代动力学特性：平均绝对生物利用度为63%（CV 11%）。

临床研究发现瑞格列奈的血药浓度个体间差异较大（60%）。个体内差异为低到中等水平（35%），因此应根据临床反应调整瑞格列奈剂量，但个体间差异不影响药物的有效性。

分布

瑞格列奈分布容积较低，为30L（与细胞内液的分布一致），有较高的人体血浆蛋白结合率（大于98%）。

清除

药物浓度达到C_{max}后，血浆药物浓度迅速下降。血浆半衰期约为1小时。瑞格列奈在4－6小时内从血中快速清除。

瑞格列奈主要通过CYP2C8代谢，但也通过CYP3A4代谢，代谢产物未见有临床意义的降血糖作用。

瑞格列奈的代谢物主要通过胆汁排泄。粪便中的原形药物少于2%，有少部分（大约8%）的药物主要以代谢产物的形式自尿中排出。

肾功能不全患者

单次给药与多次稳态给药

对有不同程度肾损伤的2型糖尿病患者进行了瑞格列奈药代动力学研究。肾功能正常及肾功能轻度至中度损伤患者的瑞格列奈AUC和C_{max}相同（平均值分别为56.7ng/ml*小时和57.2ng/ml*小时；37.5ng/ml和37.7ng/ml）。严重肾功能减退的患者的平均AUC和C_{max}值有一些增加（分别为98.0ng/ml*小时和50.7ng/ml），但该研究表明瑞格列奈水平与肌酐清除率之间仅有微弱的联系。

肾功能不全患者无需调整起始剂量。

严重肾功能损伤或肾功能不全需进行血液透析的2型糖尿病患者在增加瑞格列奈服用剂量时应谨慎。

肝功能不全患者

一项在12名健康受试者及12名采用Child-Pugh分级和咖啡因清除率分级的慢性肝病（Chronic liver disease,
CLD）患者中进行的单剂量、开放研究表明，与健康受试者相比，中度至重度肝功能不全患者的瑞格列奈总血药浓度和游离瑞格列奈的血药浓度较高，达峰时间较长（健康受试者的AUC为91.6ng/ml*小时，C_{max}为46.7ng/ml；CLD患者的AUC为368.9ng/ml*小时，C_{max}为105.4ng/ml）。AUC值与咖啡因清除率的相关性有统计学意义。患者组中未发现血糖谱差异。

服用相同的常用剂量时，与肝功能正常的患者相比，肝损伤患者可能会暴露于较高浓度的瑞格列奈及代谢产物中。因此，瑞格列奈不应当在重度肝功能异常的患者中使用，肝功能损伤患者应慎用本品。应有较长剂量调整间期，以充分评估对药物的反应。

【贮藏】

置于15°C－25°C干燥处保存。

请储存在原密封包装中。避免儿童触及。在外包装上注明有效期。过期请勿使用。

【包装】

铝箔气泡眼包装：

15片/盒（1.0mg，2.0mg）；

30片/盒（0.5mg，1.0mg，2.0mg）。

【有效期】60个月

【执行标准】

《中国药典》2015年版和JX20120236

【进口药品注册证号】

（1）0.5mg瑞格列奈片进口药品注册证号：H20130022

（2）1.0mg瑞格列奈片进口药品注册证号：H20130023

（3）2.0mg瑞格列奈片进口药品注册证号：H20130021

【生产企业】

企业名称：　丹麦诺和诺德公司

Novo Nordisk A/S

生产厂：　德国Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG生产

生产地址：　Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

电　话：　*0049 6132 770*

传　真：　*0049 6132 720*

公司咨询电话：　800 810 2299（免费）

400 810 2299（手机）

010 65388080

传　真：　010 65056668

NovoNorm® 和诺和龙® 为丹麦诺和诺德公司的注册商标

©2016

Novo Nordisk A/S

2880 Bagsvaerd, Denmark