

核准日期：2007 年 01 月 24 日

修改日期：2009 年 07 月 01 日

2009 年 09 月 21 日

2010 年 10 月 01 日

2015 年 12 月 01 日

2020 年 09 月 29 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：孚来迪

英文名称：Repaglinide Tablets

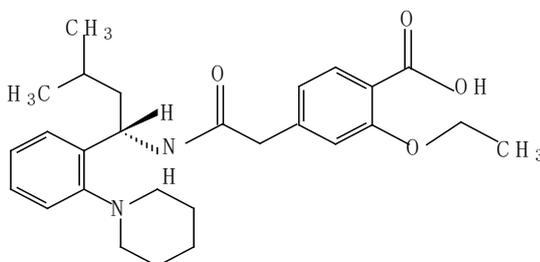
汉语拼音：Ruigelienai Pian

【成份】

本品主要成份为瑞格列奈。

化学名称：(S)-2-乙氧基-4-[2-[[甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁基]氨基]-2-氧代乙基]苯甲酸。

化学结构式：



分子式：C₂₇H₃₆N₂O₄

分子量：452.59

【性状】

本品为白色或类白色片。

【适应症】

用于饮食控制、降低体重及运动锻炼不能有效控制高血糖的 2 型糖尿病（非胰岛素依赖型）患者。瑞格列奈片可与二甲双胍合用。与各自单独使用相比，二者合用对控制血糖有协同作用。

【规格】

0.5mg。

【用法用量】

瑞格列奈片应在主餐前服用（即餐前服用）。在口服瑞格列奈片 30 分钟内即出现促胰岛素分泌反应。

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。

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 0.5 mg（1 片），以后如需要可每周或每两周作调整。接受其它口服降血糖药治疗的病人可直接转用瑞格列奈片治疗。其推荐起始剂量为 1mg（2 片）。

最大的推荐单次剂量为 4mg（8 片），进餐时服用。但最大日剂量不应超过 16mg（32 片）。

对于衰弱和营养不良的患者，应谨慎调整剂量。如果与二甲双胍合用，应减少瑞格列奈片的剂量。尽管瑞格列奈主要由胆汁排泄，但肾功能不全的患者仍应慎用。

【不良反应】

同其他口服降糖药一样，服用瑞格列奈可能引起血糖变化，如高血糖和低血糖。同每种糖尿病治疗一样，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。

瑞格列奈及其它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：

根据不良反应的发生率分别定义如下：

罕见不良反应：发生率 $>1/10000$ ， $<1/1000$ 。

非常罕见不良反应：发生率 $<1/10000$ 。

1.免疫系统失调

过敏反应

可发生皮肤过敏反应，如瘙痒、发红、荨麻疹。非常罕见发生广泛的过敏反应或免疫反应如动脉炎。

2.代谢及营养失调

高血糖

高血糖的症状通常逐渐出现，可能包括恶心、困倦、尿量增加、口渴和食欲丧失。

罕见不良反应：低血糖

同其它降血糖药物一样，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。

这些反应通常较轻微，通过给予碳水化合物较易纠正。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的危险性。

3.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。

4.胃肠道不适

罕见：腹痛、恶心

非常罕见：腹泻、呕吐和便秘

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。同其它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。

5.皮肤及皮下组织异常

罕见：过敏反应

可发生皮肤过敏反应，如瘙痒、皮疹、荨麻疹。由于化学结构不同，没有理由怀疑可能发生与磺脲类药物之间的交叉过敏反应。发生广泛的过敏反应或免疫反应如动脉炎的情况非常罕见。

6.肝胆失调

肝功能紊乱

非常罕见严重肝功能紊乱的报道；然而，尚未确立与瑞格列奈之间的关系。

7.研究

非常罕见：肝功能指标升高

个别病例报告用瑞格列奈治疗期间肝功酶指标升高。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。

【禁忌】

以下情况禁用：

- 1.已知对瑞格列奈或本品中的任何赋型剂过敏的患者。
- 2.1型糖尿病患者（胰岛素依赖型，IDDM），C-肽阴性糖尿病患者。
- 3.伴随或不伴昏迷的糖尿病酮症酸中毒患者。

【注意事项】

- 1.同其它大多数口服促胰岛素分泌降血糖药物一样，瑞格列奈片也可致低血糖。
- 2.与二甲双胍合用会增加发生低血糖的危险性。如果合并用药后仍发生持续高血糖，则不能再口服降血糖药控制血糖，而需改用胰岛素治疗。
- 3.在发生应激反应时，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的胰岛素治疗。
- 4.瑞格列奈片尚未在18岁以下或75岁以上的患者中进行过研究。
- 5.应尽量避免将瑞格列奈与吉非贝齐合用。如果必须合用，应严密监测患者的血糖水平。因为可能需要减少瑞格列奈的用药剂量。
- 6.与其它口服降血糖药一样，患者必须慎用以避免开车时发生低血糖。

7.肾功能不全：虽然瑞格列奈水平与肌酐清除率仅有微弱的联系，但本品的总血浆清除率在严重肾功能损伤的患者中略有降低。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】）。

8.肝功能不全：在通常剂量下，与肝功能正常的患者相比，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。因此肝功能损伤患者应慎用本品。应延长剂量调整间期，对患者的反应进行充分评估（参见【药代动力学】）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

在孕妇中的使用安全性尚未确认。据国外文献报道，在怀孕大鼠和孕兔的整个怀孕期间分别给予 40 倍（大鼠）和 0.8 倍（兔子）的临床接触剂量（单位 mg/m^2 ）瑞格列奈的试验，未见瑞格列奈有致畸作用。因为动物生殖研究与人类之间并不总是存在着相关性，所以，除非有必要，否则不能对孕妇使用瑞格列奈。

另外，新近的研究表明怀孕期间的血糖浓度异常会增加先天性畸形的发生率，因此许多专家建议在怀孕期间应使用胰岛素将血糖维持在接近正常的水平。

据国外文献报道，在大鼠生殖试验中，从大鼠乳汁中能够检测到瑞格列奈，并且观察到了幼崽血糖降低的现象。虽然瑞格列奈在人体会不会经由乳汁分泌尚不得知，但是目前已知某些药物就是通过这种途径被排泄的。由于可能会导致哺乳婴儿发生潜在的低血糖，且在哺乳期动物幼崽中已经观察到这种效应，所以哺乳期妇女要么停止用药，要么停止授乳。如果选择停用瑞格列奈以继续授乳，但是单纯饮食控制治疗却不足以有效控制血糖，应考虑使用胰岛素来控制血糖。

【儿童用药】

瑞格列奈片尚未在 18 岁以下患者中进行过研究。

【老年用药】

瑞格列奈片尚未在 75 岁以上的患者中进行过研究。

【药物相互作用】

已知一些药物会影响糖代谢。因此医生应考虑可能的药物相互作用。

体外研究表明瑞格列奈由细胞色素酶 P450 中的 2C8 酶和 3A4 酶代谢。

在健康受试者中开展的临床研究数据表明，CYP2C8 在瑞格列奈的代谢过程中起主要作用，而 CYP3A4 强抑制剂的作用有限。但如果 CYP2C8 的作用受到抑制，CYP3A4 的影响会相对增强。因此瑞格列奈的代谢和清除可能会由于细胞色素酶 P450 的已知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。

一项在健康志愿者中开展的药物相互作用研究表明，CYP2C8 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，可是健康志愿者血液中瑞格列奈 AUC 增加 8.1 倍， C_{max} 增加 2.4 倍，清除半衰期（ $t_{1/2}$ ）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。

因此，应避免将吉非贝齐与瑞格列奈合用。如果必须合用，应严密监测患者的血糖水平，因为二者合用时可能需要减少瑞格列奈的用药剂量。在同一研究中，瑞格列奈与吉非贝齐和 CYP3A4 抑制剂伊曲康唑合用显示出更强的降糖作用，瑞格列奈 AUC 增加 19.4 倍，半衰期从 1.3 小时延长到 6.1 小时。

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 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，因此应避免将瑞格列奈与甲氧苄啶合用。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 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会降低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。

克拉霉素是一种 CYP3A4 强抑制剂，以每日两次，每次 250mg 剂量与瑞格列奈（单剂 0.25mg）同服，可使瑞格列奈的暴露量有微弱的增加（AUC 增加 1.4 倍， C_{max} 增加 1.7 倍），血清胰岛素 AUC 平均增值增加 1.5 倍（ C_{max} 增加 1.6 倍）。

服用瑞格列奈（单次给药 4mg）的同时服用 CYP3A4 强抑制剂酮康唑（每日 200mg），可在一定范围内增加瑞格列奈的暴露量（AUC 增加 1.2 倍， C_{max} 增加 1.6 倍），血糖变化低于 8%。

瑞格列奈与西米替丁、硝苯地平或辛伐他汀合用，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、茶碱和法华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。

在健康志愿者中开展的一项药代动力学研究表明，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。

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，克拉霉素，酮康唑，伊曲康唑，甲氧苄啶，其他类型抗糖尿病药物，单胺氧化酶抑制剂（MAO），非选择性 β 受体阻滞剂，血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂，酒精以及促合成代谢的激素。

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，苯巴比妥和卡马西平，噻嗪类药物，皮质激素，达那唑，甲状腺激素，奥曲肽和拟交感神经药。

β 受体阻滞剂会掩盖低血糖症状。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。

【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。除与血糖降低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，这种情况下，应静脉输入葡萄糖。

【药理毒理】

本品为短效口服降血糖药，通过促进胰腺 β 细胞的胰岛素分泌，降低血糖水平。其作用机理是通过与 β 细胞膜上的特定位点结合，关闭细胞膜上 ATP 依赖性钾通道，使 β 细胞去极化，导致其钙通道开放，钙的内流增加，从而促使胰岛素分泌。

【药代动力学】

瑞格列奈经胃肠道快速吸收、导致血浆药物浓度迅速升高。服药后 1 小时内血浆药物浓度达峰值。然后血浆浓度迅速下降，4~6 小时内被清除。血浆半衰期约为 1 小时。瑞格列奈与人血浆蛋白的结合大于 98%。瑞格列奈几乎全部被代谢，代谢物未见有任何临床意义的降血糖作用。瑞格列奈及其代谢产物主要自胆汁排泄，很小部分（小于 8%）代谢产物自尿排出。粪便中的原形药物少于 2%。

据国外文献报道，对肾功能正常（ $CrCl > 80 mL/min$ ）、伴有轻微和中度肾功能损伤（ $CrCl = 40 \sim 80 mL/min$ ）和严重肾功能损伤（ $CrCl = 20 \sim 40 mL/min$ ）的 2 型糖尿病患者给予单剂量瑞格列奈后的稳态药动力学做了比较。肾功能正常的患者与伴有轻微和中度肾功能损伤的患者间的 AUC 和 C_{max} 相似（平均值分别为 $56.7 ng/mL \cdot hr$ 和 $57.2 ng/mL \cdot hr$ ； $37.5 ng/mL$ 和 $37.7 ng/mL$ ）。伴有严重肾功能损伤的患者的 AUC 和 C_{max} 均大幅增加（分别为 $98.0 ng/mL \cdot hr$ 和 $50.7 ng/mL$ ），但是这项研究仅仅表明瑞格列奈浓度与肌酐清除率（ $CrCl$ ）之间存在微弱的关联。伴有轻微和中度肾功能损伤的患者无需调整起始剂量。然而，伴有严重肾功能损伤的 2 型糖尿病患者的起始剂量应定为 0.5mg，然后再谨慎地调整剂量。在肌酐清除率低于 $20 mL/min$ 以及需要血液透析的肾衰患者中的研究尚未开展过。

据国外文献报道，在 12 名健康受试者和 12 名按照 Child-Pugh 分级和咖啡因清除率分级的慢性肝病患者中展开了一项单剂量、标签公开的研究。与健康受试者相比，伴有中度至重度肝功能损伤的患者的瑞格列奈总体血药浓度和游离瑞格列奈浓度要高，而且持续时间更长（健康受试者 AUC： $91.6 ng/mL \cdot hr$ ；慢性肝病患者 AUC： $368.9 ng/mL \cdot hr$ ；健康受试者 C_{max} ： $46.7 ng/mL$ ；慢性肝病患者 C_{max} ： $105.4 ng/mL$ ）。AUC 与咖啡因清除率之间

存在统计学上的相关。患者组中没有观察到血糖谱上的差异。在接受普通剂量的情况下，肝功能损伤的患者瑞格列奈以及相关代谢物的血药浓度要比健康受试者高。因此，对肝功能受损的患者使用瑞格列奈需谨慎。剂量调整之间的间隔期应该更长，以准确地评估药物治疗应答。

【贮藏】

遮光、密闭 25℃以下保存。

【包装】

双铝包装，6 片/板 × 5 板/盒；

铝塑包装，6 片/板 × 2 板/盒；

铝塑包装，30 片/板 × 1 板/盒；

铝塑包装，30 片/板 × 2 板/盒。

【有效期】

36 个月。

【执行标准】

《中国药典》2020 年版二部

【批准文号】

国药准字 H20000362

【药品上市许可持有人】

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：江苏省连云港经济技术开发区

【生产企业】

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：连云港经济技术开发区东晋路 5 号

邮政编码：222069

客户服务电话：4008285227 周一至周五 9:00-17:00（节假日除外）

网 址：<http://www.hansoh.cn>