

# 諾和隆錠

## NovoNorm®

### 1 mg tablets

### 2 mg tablets

Repaglinide  
1公絲錠 1 mg tablets  
衛署藥輸字第022641號  
2公絲錠 2 mg tablets  
衛署藥輸字第022640號  
本藥須由醫師處方使用

#### 定性及定量組成

NovoNorm®的主成分為 repaglinide。其他成份列於賦型劑。1公絲錠劑為黃色、圓形、凸面狀、且上面刻有Novo Nordisk的標誌(Apis Bull)。2公絲錠劑為桃紅色、圓形、凸面狀、且上面刻有Novo Nordisk的標誌(Apis Bull)。

#### 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：當第2型糖尿病單獨使用 repaglinide、metformin或 thiazolidinediones無法獲得適當控制者，可併用 repaglinide與 metformin或 thiazolidinediones。治療應輔以飲食控制與運動以降低餐時血糖。

#### 劑量與投予方法

Repaglinide應餐前服用並依個別需要調整以達到最佳血糖控制。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，在暫時性失去血糖控制期間，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。

當與其他藥品合併使用時，請參考使用上之特別警語與注意事項及其他藥物之交互作用及其他形式的交互作用。

#### 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。若病人原先未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可由其他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的最大初始劑量建議為餐前服用1毫克。

#### 併用口服降血糖藥物

當單獨以 repaglinide、metformin 或 thiazolidinediones治療無法有效控制血糖時，可併用 repaglinide與

metformin或thiazolidinediones。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作調整。

#### 特殊病患族群

請參見使用上之特別警語與注意事項因缺乏安全性與/或療效之資料，repaglinide不建議給18歲以下之孩童使用。

#### 禁忌

- 已知對NovoNorm的主成分 repaglinide或其他賦型劑過敏者。
- 第1型糖尿病(胰島素依賴型糖尿病IDDM)患者，C-peptide呈現陰性的病人。
- 糖尿病酮酸中毒者，無論是否昏迷。
- 嚴重肝功能異常者。
- 併用gemfibrozil。(見與其他藥物之交互作用及其他形式的交互作用)

#### 使用上之特別警語與注意事項

##### 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症。併用其他口服降血糖藥物會增加低血糖症發生的風險。當使用口服降血糖藥物將血糖穩定控制的病患遭受手術，例如發燒、創傷、感染或手術，血糖可能失去控制。這種狀況下，可以暫停服用 repaglinide，改用胰島素治療。

對許多病人而言，口服降血糖藥的效果在一段時間後會降低，例如糖尿病情形加重或對藥物的反應降低。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且規律運動。未曾針對年紀小於18歲或大於75歲的病患進行臨床試驗。

對於虛弱和營養不良病人，應小心調整劑量。其初始及維持劑量應較為保守。(請見劑量與投予方法)

##### 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 及其代謝物的濃度可能較高。因此，患有嚴重肝功能異常者不應使用 repaglinide (請見禁忌)，而肝功能不全的病患也應謹慎使用 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，本產品的總血清清除速率在嚴重腎功能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)

#### 與其他藥物之交互作用及其他形式的交互作用

有些藥物已知會影響葡萄糖 repaglinide 的代謝，醫師在投藥時需考慮可能產生的交互作用。

體外試驗資料顯示 repaglinide 主要經由 CYP2C8 與 CYP3A4 代謝。Repaglinide 在主動肝攝取過程中，為有機陰離子運輸蛋白 OATP1B1 的受質。針對健康受試者的臨床試驗也證實 CYP2C8 為 repaglinide 代謝中最重要的酵素，CYP3A4 則扮演較小角色，當 CYP2C8 受到抑制時，其相對影響力則會增加。因此，當其他藥物會抑制或誘發 cytochrome P-450 酵素的活性時，repaglinide 的代謝與清除可能會改變。使用 repaglinide 時，若同時服用 CYP2C8 與 3A4 的抑制劑，需特別小心。某些會抑制 OATP1B1 的藥物(如 ciclosporin)也可能會增加 repaglinide 在血漿中之濃度。

下列藥品或許會增強或延長

repaglinide 之降血糖作用：  
gemfibrozil, trimethoprim, rifampicin, ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, ciclosporin, 其他降血糖藥物, 單胺氧化酶抑制劑

(monoamine oxidase inhibitors, MAOI), 非選擇性的乙型阻斷劑 (non selective beta-blocking agents), 血管收縮素轉換酶(ACE)抑制劑, 水楊酸, 非類固醇抗發炎劑, Otreotide, 酒精與同化類固醇。一個以健康受試者為對象的藥物交互作用研究顯示，同時使用 gemfibrozil/這種 CYP2C8 及 OATP1B1 的抑制劑 (160mg, 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<sub>max</sub> 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。併用 gemfibrozil 與 repaglinide 為禁忌。(請見禁忌)

併用 CYP2C8 的弱抑制劑 trimethoprim (160mg, 每天兩次) 與 repaglinide (0.25mg, 單一劑量) 使 repaglinide 的 AUC, C<sub>max</sub> 和 t<sub>1/2</sub> 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。因為沒有併用 0.25mg repaglinide 與 320 mg trimethoprim 的安全性資料，因此，併用此兩藥需特別小心。若必須併用，應小心監測血糖及臨床反應。

Rifampicin 為 CYP3A4 與 CYP2C8 的強誘發劑，同時也是 repaglinide 代謝的誘發劑與抑制劑。先使用 rifampicin (600mg) 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 大約一周後當 rifampicin 的誘導效果完全消失時，小心的監控血糖來調整。

Ketoconazole 為 CYP3A4 的強效競爭型抑制劑原型，其對於 repaglinide 藥物動力學的影響，在健康受試者上已有研究。併用 200 mg 的 ketoconazole 與單一劑量 4 mg 的 repaglinide，會使 repaglinide 的 AUC 與 C<sub>max</sub> 增加 1.2 倍，對於血糖濃度的影響則小於 8%。

針對健康受試者的研究顯示，併用 CYP3A4 的抑制劑 itraconazole (100 mg)，使 AUC 增加 1.4 倍。對血糖值則無顯著影響。

一個以健康受試者為對象的藥物交互作用研究顯示，併用 CYP3A4 的抑制劑 (mechanism-based inhibitor), 250 mg 的 clarithromycin，使 repaglinide 的 AUC 些微增加 1.4 倍，C<sub>max</sub> 增加 1.7 倍，血清胰島素的 AUC 平均增加 1.5 倍，C<sub>max</sub> 增加 1.6 倍。此交互作用的確實機轉尚不清楚。

在一健康受試者的藥物交互作用研究顯示，ciclosporin (100 mg)，其為 CYP3A4 的抑制劑與 OATP1B1 的強抑制劑，會使 repaglinide (0.25 mg) 的 C<sub>max</sub> 增加 1.8 倍，AUC 增加 2.5 倍。乙型阻斷劑 (beta-blocking agents) 可能會造成低血糖的症狀。

併用 repaglinide 與其他藥物如 cimetidine, nifedipine, oestrogen 或 simvastatin 等均為 CYP3A4 的受質，不會明顯改變 repaglinide 的藥動學參數。健康受試者的藥物交互作用研究顯示，當 digoxin, theophylline 或 warfarin 達到血中穩定濃度時，repaglinide 不會對其藥動學性質造成影響。因此 repaglinide 與上述藥品併用時，並不需要調整劑量。下列藥品或許會減弱 repaglinide 之降血糖作用：  
口服避孕藥, rifampicin, barbiturates, carbamazepine, thiazides, 皮質類固醇, danazol, 甲狀腺激素, 及 sympathomimetics。  
併用口服避孕藥 (ethinylestradiol 與

levonorgestrel)，會縮短 repaglinide 達到血中最高濃度之時間，但其整體生體可用率不受影響。Repaglinide 對 levonorgestrel 之生體可用率無臨床上有意義之影響，但對於 ethinylestradiol 之影響仍應列入考慮。當使用 repaglinide 的病人投予或停用上述藥品時，應嚴密監控血糖的變化。

#### 懷孕及授乳

未曾針對懷孕或授乳婦女做過 repaglinide 的研究，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。在懷孕後期與授乳期給予大鼠高劑量之 repaglinide，發現胎兒與新生幼鼠無非致畸性的異常四肢發育。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

病患可能因低血糖而注意力無法集中或反應較慢，在此狀況下從事極須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

##### 一般

最常見的藥物不良反應是血糖值的改變，例如低血糖。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。根據 repaglinide 和其他口服降血糖劑之使用經驗，有下列副作用，副作用產生的機率定義為：常見 (≥1/100 到 <1/10)；不常見 (≥1/1,000 到 ≤1/100)；罕見 (≥1/10,000 到 ≤1/1,000)；極罕見 (≤1/10,000)；未知 (無法由現有資料評估)。

##### 免疫系統異常

極罕見：過敏  
全身性過敏反應 (例如 anaphylactic reaction) 或免疫反應例如血管炎 (vasculitis)。

##### 代謝和營養異常

常見：低血糖  
未知：低血糖昏迷與無意識  
如同其他降血糖劑，曾發現使用 repaglinide 後發生低血糖。症狀包括焦慮感、暈眩、發汗、顫抖、飢餓與無法集中注意力。這些症狀大多很輕微，若是嚴重到自己無法處理而需要他人協助，則可能需要葡萄糖點滴注射。與其他藥物的交互作用可能增加低血糖的風險 (請見與其他藥物之交互作用及其他形式的交互作用)。

##### 眼部異常

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

##### 心臟異常

罕見：心血管疾病  
第2型糖尿病與罹患心血管疾病之高風險相關。一流行病學之研究指出，相較於以 sulphonylurea 治療之病人，以 repaglinide 治療之病人罹患急性冠狀動脈症候之風險會增加。此研究無比較以 metformin 或 acarbose 治療之病患。然而，並沒有建立藥物與疾病之因果關係。

##### 胃腸道異常

常見：腹部疼痛，腹瀉  
極罕見：嘔吐與便秘  
未知：噁心  
臨床試驗中曾有報告發生腸胃不適，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

極罕見：肝功能異常  
在非常罕見的情況下，曾有嚴重肝功能異常的報告，但與 repaglinide 之因果關係尚未被確定。



極罕見：肝酵素增加  
大部分案例是輕微且暫時性的，只有極少數病患因而停止用藥。

#### 皮膚及皮下組織異常

未知：過敏。  
皮膚過敏反應如紅斑、搔癢、發疹與蕁麻疹。

#### 過量

針對第2型糖尿病患者的臨床試驗，repaglinide的劑量從4至20 mg 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(暈眩、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癡癡、意識喪失或昏迷時必需靜脈注射葡萄糖。

#### 藥效學性質

Repaglinide為短效的促進胰島素分泌劑 (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細胞的作用部為結合，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，開啟鈣離子通道(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的濃度迅速地降低，服藥4小時後，第2型糖尿病患者的血中藥物濃度很低。第2型糖尿病患者使用0.5至4 毫克的repaglinide時，劑量與血糖降低相關。臨床實驗結果顯示，repaglinide應在餐前15分鐘服用，但是也可以在即將用餐時服用或是餐前30分鐘服用。

#### 藥動學性質

Repaglinide快速地由胃腸道吸收，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%)，低分部體積30 L (與分部於細胞內液相符合)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兼差異 (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型糖尿病患使用單一劑量與達到穩定狀態的repaglinide的藥物動力學，AUC與C<sub>max</sub>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56.7 ng/mL\*hr vs 57.2 ng/mL\*hr 與 37.5 ng/mL vs 37.7 ng/mL)。腎功能嚴重缺損病患的AUC與C<sub>max</sub>較高(平均值分別為98.0 ng/mL\*hr 與 50.7 ng/mL)，但此試驗中，repaglinide與肌酸酐清除率的相關性並不高。不需要調整腎功能不足病患的初始劑量。對於因嚴重腎功能不足或腎衰竭需要進行血液透析的第2型糖尿病患，之後若要調高劑量，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，總體未結合的repaglinide血中濃度較高且維持較長時間 (AUC<sub>healthy</sub>: 91.6 ng/mL\*hr; AUC<sub>CLD patients</sub>: 368.9 ng/mL\*hr; C<sub>max</sub> healthy:

46.7 ng/mL; C<sub>max</sub>, CLD patients: 105.4 ng/mL)。AUC與caffeine clearance有統計相關性。病患族群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，嚴重肝功能失調者不應該使用repaglinide，而肝功能不足的病患使用repaglinide需特別小心。應間隔較長時間再調整劑量，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%的原型藥物由糞便排出體外。

#### 臨床前安全性資料

依據藥理安全性、重複劑量毒性、基因毒性與潛在致癌性等常規試驗，臨床前資料顯示對人體無特別危害。

#### 賦型劑

Cellulose, microcrystalline (E460); calcium hydrogen phosphate, anhydrous; maize starch; polacrilin potassium; povidone K25; glycerol; magnesium stearate; meglumine; poloxamer 188及黃色與紅色的iron oxides (E172)，分別添加於1或2 mg錠劑中。

#### 產品形式

兩種不同劑量的錠劑，分別為1.0 mg (黃色錠劑)及2.0 mg (桃紅色錠劑)。雙面鋁箔包裝，為30顆、90顆及120顆盒裝。

#### 儲存特別注意事項

儲存於15°C - 25 °C之乾燥環境下以避免潮濕。  
儲存於原有之包裝內。應置於孩童無法看到或拿到之處。超過標籤和盒上有效期，絕不可使用。

NovoNorm® 是 Novo Nordisk A/S, Denmark所擁有之商標。

© 1998/2009  
Novo Nordisk A/S

Contract Manufactured by  
廠名：Boehringer Ingelheim  
Pharma GmbH & Co. KG  
廠址：Binger Straße 173, 55216  
Ingelheim am Rhein, Germany  
For  
公司名：Novo Nordisk A/S  
地址：Novo Alle,  
2880 Bagsvaerd, Denmark

藥商：台灣諾和諾德藥品股份有限公司  
地址：台北市敦化南路  
二段216號7F-1  
電話：(02)23772566

