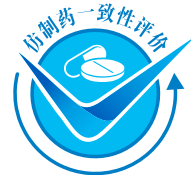


【核准日期】2006年10月02日
【核准日期】2006年10月03日
【修改日期】2016年01月15日
【修改日期】2016年03月22日
【修改日期】2016年04月27日
【修改日期】2019年06月21日
【修改日期】2019年08月09日
【修改日期】2019年12月01日



格列美脲片 说明书

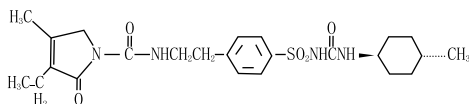
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：格列美脲片
商品名称：迪北
英文名称：Glimepiride Tablets
汉语拼音：Geliemeiniaio Pian

【成份】

本品主要成份为格列美脲。
化学名称：1-[4-[2-(3-乙基-4-甲基-2-氧代-3-吡咯啉-1-甲酰胺基)乙基]-苯磺酰]-3-(反式-4-甲基环己基)-脲
化学结构式：



分子式： $C_{23}H_{35}N_5O_5S$

分子量：490.62

辅料：乳糖，微晶纤维素，羧甲淀粉钠，聚维酮K30，硬脂酸镁。

【性状】本品为白色片。

【适应症】适用于控制饮食、运动疗法及减轻体重均不能充分控制血糖的2型糖尿病患者。

格列美脲片不适用于1型糖尿病（例如，有酮症酸中毒病史的糖尿病患者的治疗）、糖尿病酮症酸中毒或糖尿病前驱昏迷或昏迷的治疗。

【规格】（1）1mg （2）2mg

【用法用量】

用量

原则上，应根据目标血糖水平调整格列美脲片的剂量。格列美脲片的剂量必须是足以达到目标代谢控制的最低剂量。

应用格列美脲片治疗过程中，必须定期测定血糖和尿糖水平。另外，建议定期测定糖化血红蛋白。

如果发生如漏服的错误，不得通过之后服用更大剂量的药物来纠正。

用于处理无法在规定时间内服药（尤其是忘记服药或不进餐）或各种原因下无法按时服药情况的措施必须由医生和病人双方讨论并同意。

• 起始剂量和剂量调整

起始剂量为每日1mg格列美脲片。

如有必要，可增加每日剂量。建议定期监测血糖进行剂量调整，建议剂量应逐渐增加，例如每隔1-2个星期，逐步增加剂量至每日2mg、3mg、4mg、6mg。

• 糖尿病控制良好的患者的剂量范围

糖尿病控制良好的患者，通常每日剂量为1mg至4mg格列美脲片。每日剂量大于6mg仅对少数患者更有效。

• 给药分布

由医生根据患者当前的生活方式决定给药的时间和分布。一般一天一次服用即可，建议早餐前立即服用，若不吃早餐，则于第一次正餐前立即服用。

服药后不要漏用餐是非常重要的。

由于糖尿病控制的改善和胰岛素的敏感性增加，治疗中格列美脲的需要量可能下降。因此为避免发生低血糖，必须考虑及时减小剂量或者停用格列美脲片。如果病人的体重、生活方式发生了变化，或存在其它增加低血糖或高血糖敏感性的因素，也应考虑调整剂量。

• 治疗持续时间

正常情况下应用格列美脲片是一种长期治疗。

• 从其它口服降糖药改用格列美脲片

格列美脲片和其它口服糖尿病治疗药物之间没有明确的剂量关系。当用格列美脲片代替其它口服降糖药时，建议采用与每天1mg开始的初始剂量相同的方法。这也适用于之前使用另一种口服糖尿病治疗药物最大剂量的患者。

必须考虑之前所用糖尿病治疗药物的效能和作用持续时间。可能要求暂时停止用药，以避免药效叠加产生的低血糖风险。

• 从胰岛素改用格列美脲片

除个别情况外，用胰岛素治疗的2型糖尿病病人可改用格列美脲片治疗。

用格列美脲片替换胰岛素应当在医生的严密监测下进行。

用法

格列美脲片须以足量的液体（大约1/2杯）吞服，不得咀嚼。

• 特殊人群

肾功能不全

关于肾功能不全的患者使用格列美脲片的信息有限。肾功能受损的患者可能对格列美脲片的降糖作用更敏感（参见【药代动力学】）。

【不良反应】据国外文献报道

• 全身性疾病：

偶尔可能发生过敏性或假性过敏反应，例如搔痒、荨麻疹或皮疹。这些轻度的反应可能发展为伴有呼吸困难和血压降低的严重反应，有时发展为休克。如果发生荨麻疹，必须立即通知医生。

在散发的病例中，可能发生血钠浓度下降和反应性脉管炎或皮肤过敏。

• 血液和淋巴系统疾病：

在格列美脲片治疗的过程中血液学变化：罕见，血小板减少、在散发的病例可

有白细胞减少、红细胞减少、粒细胞减少、粒细胞缺乏、溶血性贫血和全血细胞减少。

• 代谢及营养类疾病：

由于格列美脲片的降血糖作用，基于已知的其他磺脲类药物的信息，可能发生低血糖或低血糖时间延长。

低血糖的可能症状包括头痛、极度饥饿感、恶心、呕吐、疲劳、困倦、睡眠障碍、躁动、攻击性行为、集中力受损、警惕性和反应能力受损、抑郁、意识模糊、语言障碍、失语、视觉障碍、震颤、局部麻痹、感觉异常、头晕、无力、自我控制丧失、谵妄、惊厥、嗜睡和意识丧失甚至昏迷、呼吸表浅和心动过缓。

另外，可能出现肾上腺素能反向调节的体征，例如出汗、皮肤潮湿、焦虑、心动过速、高血压、心悸、心绞痛和心律不齐。

重度低血糖发作的临床现象可能与中风相似。

当低血糖被纠正后，这些症状几乎总是能够缓解。

• 眼器官疾病：

尤其是在治疗开始阶段，由于血糖的改变，可能导致暂时性的视觉损害。原因可能是紧张度暂时改变导致晶状体屈光度变化，这取决于血糖水平。

• 胃肠道系统疾病：

偶尔可能发生胃肠道症状，如恶心、呕吐、腹泻、上腹压迫感或饱胀感和腹痛。

在散发的病例中，可出现肝炎、肝酶升高和/或胆汁淤积和黄疸，可能发展成危及生命的肝功能衰竭，但可在格列美脲片撤药后恢复。

味觉障碍（发生频率未知）

• 皮肤及皮下组织类疾病：

脱发（发生频率未知）

• 各类检查：

像所有磺脲类药物一样，格列美脲可能导致体重增加（发生频率未知）

• 上市后报道其他不良反应：

血管性水肿和Stevens-Johnson综合征、迟发型皮肤卟啉症、再生障碍性贫血、血小板减少性紫癜、肝卟啉反应和二磺胺类反应、低钠血症和抗利尿激素分泌异常综合征（SIADH）。

【禁忌】

本品不能用于以下情况：

• 对格列美脲、其他磺脲类、其他磺胺类或本品中任何成份过敏者。

• 妊娠期妇女。

• 哺乳期妇女。

• 1型糖尿病，糖尿病昏迷，酮症酸中毒患者

还未积累关于重度肝功能损伤患者和透析患者使用格列美脲片的经验，对于重度肝功能损伤患者应改用胰岛素，更重要的是达到最佳代谢控制。

【注意事项】

警告

在应激情况下（例如，外伤、手术、热性感染）血糖调节可能不理想，为保持良好的代谢控制，可能有必要临时改用胰岛素。

注意事项

在治疗的最初几周，低血糖的风险可能增加，尤其有必要小心监测。

易发生低血糖的因素包括：

• 不愿或者无能力合作（多见于老年患者）

• 营养不良，进食时间不规律或漏用餐

• 饮食改变

• 体力消耗和碳水化合物摄入之间不平衡

• 使用酒精性饮料，尤其在不在进餐的情况下

• 肾功能损害

• 严重肝功能损害

• 过量服用格列美脲片

• 某些影响碳水化合物代谢或低血糖反向调节的失代偿性内分泌系统疾病（如某些甲状腺功能紊乱和垂体前叶或肾上腺皮质功能不全）

• 与其它某些药物合用（参见【药物相互作用】）

• 在没有适应症的情况下使用格列美脲片治疗

如果存在这些低血糖危险因素，有必要调整格列美脲片的剂量或整个治疗方案。这也适用于当治疗过程中发生疾病或患者的生活方式改变时。

对于老年人，当低血糖逐渐发展，有自主神经病变，或联合用β受体阻滞剂、可乐定、利血平、胍乙啶或其他交感神经阻滞药物的患者，反映体内肾上腺素反向调节（参见【不良反应】）的低血糖症状可能是轻度的或不存在的。

立即口服碳水化合物（葡萄糖或蔗糖）后上述低血糖症状几乎全部消失。

从其它磺脲类药物获知，尽管开始能成功地控制低血糖，但低血糖仍会复发。因此仍应密切观察患者。

重度低血糖需要医生立即进行治疗并随访，某些情况下，病人需要住院治疗。G6PD缺乏症的患者使用磺脲类药物治疗可能导致溶血性贫血。由于格列美脲属于磺脲类药物，因此有G6PD缺乏症的患者应当注意，且应当考虑非磺脲类药物替代。

低血糖或高血糖可能导致警惕性和反应能力受损，尤其是在治疗开始或改变后，或不规律服用格列美脲片时。这可能影响例如驾驶或操作机器的能力。磺脲类药物增加心血管死亡风险，据报道与单纯饮食或饮食加胰岛素治疗相比，口服降糖药与心血管死亡率增加有关。患者应该知晓使用本品的潜在风险和获益及替代治疗。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠:

妊娠期禁用格列美脲片。否则有伤害胎儿的危险。妊娠期病人必须改用胰岛素。对计划怀孕的病人,应通知她们的医生。建议这些患者改用胰岛素。

哺乳:

为了防止可能的母乳摄入和可能的儿童伤害,哺乳期妇女禁止服用格列美脲片。如有必要,患者必须改用胰岛素,或停止哺乳。

【儿童用药】

尚缺乏本品儿童用药安全性和有效性的研究资料。
据国外文献报道,一项在30名儿科2型糖尿病患者(年龄为10-17岁)中评价格列美脲1mg单次给药的药代动力学、安全性和耐受性的实验显示平均AUC_(0-12h)、C_{max}和t_{1/2}与之前在成人观察到的结果相似。

【老年用药】

遵医嘱用药。

【药物相互作用】

根据使用格列美脲片和其它磺脲类药物的经验,需注意下列药物间的相互作用:

格列美脲由细胞色素P450(CYP2C9)代谢。格列美脲和CYP2C9激动剂(利福平)或抑制剂(氟康唑)同时使用时,需考虑到可能出现的效应。

服用下列潜在导致血糖下降的药物之一,在某些情况下会导致低血糖的发生,例如:保泰松、阿扎丙宗、羟布宗、胰岛素和口服降糖药物、水杨酸盐、对氨基促蛋白合成类固醇及雄性激素、氯霉素、香豆素衍生物、芬氟拉明、非尼拉朵、贝特类、ACE抑制剂、氟西汀、胍乙啶、环磷酰胺、丙吡胺、异环磷酰胺、噻吡酮、克拉霉素、磺胺类抗生素、四环素族、单胺氧化酶抑制剂、喹诺酮类抗生素、丙磺舒、咪康唑、己酮可可碱(胃肠外高剂量给药)、曲托唑啉、曲磷铵、氟康唑。

服用下列药物之一,可能会减弱降血糖的作用及升高血糖水平,例如:雌激素和孕激素、利尿药、甲状腺激素、皮质激素、吩噻嗪类、肾上腺素和其它拟交感神经药物、烟酸(高剂量)、泻药(长期使用)、苯妥英、二氮嗪、高血糖素、巴比妥类、利福平、乙酰唑胺。

H₂受体拮抗剂、β-受体阻滞剂、可乐定和利血平可能会增强或减弱降血糖效果。

在交感神经药物如β-受体阻滞剂、可乐定、胍乙啶和利血平的作用下,低血糖的肾上腺素能反向调节征象可能会减弱甚至消失。

急性或慢性酒精摄入可能以某种不可预知的方式增强或者减弱格列美脲片的降血糖作用。

格列美脲可能增强或减弱香豆素衍生物的作用。

胆汁酸多价螯合剂:考来维仑和格列美脲联合使用降低格列美脲在胃肠道中的吸收。服用格列美脲品至少四个小时后服用考来维仑,未观察到二者间的药物相互作用。因此,本品应比考来维仑至少提前四个小时服用。

【药物过量】

急性药物过量以及长期以过高剂量格列美脲治疗可能导致危及生命的重度低血糖。一旦发现格列美脲片用药过量,必须立即通知医生,不得延误。患者必须立即摄入蔗糖,如果可能则摄入葡萄糖,除非医生已知治疗药物过量情况并且对患者病情发展有把握。

小心监测是必要的,直到医生肯定患者脱离危险。必须记住低血糖在初次恢复后可能会再次发生。

有时住院治疗是必要的,甚至应作为预防措施。尤其是严重的药物过量 and 伴有体征例如意识丧失或其他严重神经障碍的严重反应,属医疗急症,要求立即治疗和住院。如果患者失去知觉,应当静脉注射浓缩葡萄糖溶液(例如对于成人,以40ml的20%溶液开始)。对成人可考虑以0.5mg至1mg剂量的胰高血糖素静脉注射、皮下注射或肌肉注射作为替代。

尤其在对婴儿和儿童误服格列美脲片后低血糖的治疗,葡萄糖的剂量必须小心控制,必须考虑高血糖危险发生的可能性,应通过监测血糖进行控制。

摄入危及生命用量的格列美脲片的患者应进行解毒(例如洗胃和药用炭)。

在完成急性葡萄糖替代后,通常有必要以较低浓度静脉给予葡萄糖输液,以确保低血糖不再发生。应当小心监测患者的血糖水平至少24个小时。长时间用药的重度病例中,低血糖或反复低血糖的危险可能会持续数天。

【药理毒理】

药理作用

格列美脲属口服磺脲类降糖药,主要通过刺激胰岛β细胞释放胰岛素发挥作用,这一作用主要基于增加胰岛β细胞对生理浓度葡萄糖的反应性。此外,格列美脲也有胰外降血糖作用。

毒理研究

重复给药毒性:大鼠、小鼠和犬重复给药及亚慢性毒性试验中观察到血清葡萄糖水平降低及胰腺细胞脱颗粒。这些反应通常是可逆的,被认为是本品的药效学相关的反应。犬重复给药毒性研究发现,320mg/kg剂量中有两只犬产生白内障。体外牛晶体研究、大鼠研究显示格列美脲无致白内障毒性和协同致白内障毒性。

遗传毒性:未发现格列美脲有致突变和遗传毒性。

生殖毒性:大鼠给予格列美脲对生育力、妊娠和分娩过程无不良影响。剖腹产出的胎仔生长略有迟缓。给予母鼠高剂量的格列美脲,其自然出生的子代中出现肋骨、股骨、肩关节、髋关节畸形。在母鼠妊娠后期和/或哺乳期间口服格列美脲导致死胎增加和肢体畸形。未见格列美脲对子代生长发育、功能性及认知行为、记忆力或生殖能力有明显影响。格列美脲可通过母乳被鼠摄入,给予母鼠高剂量格列美脲会导致哺乳的幼鼠低血糖。大鼠和兔可出现胎仔畸形(如:眼睛畸形、裂隙和骨异常),兔出现流产和宫内死亡率增加。所有生殖毒性都可能是高剂量药物的药效学相关反应,而非药物本身特有的毒性。

致癌性:大鼠在饲料中给予5000ppm格列美脲(以体表面积计算约为人临床最大推荐剂量的340倍),进行30个月的研究,结果没有致癌作用。小鼠给予格列美脲24个月,结果发现胰腺良性肿瘤发生的几率增加,并与剂量相关,考虑到可能胰腺受到慢性刺激的结果。小鼠不形成胰腺肿瘤的剂量为320ppm的饲料,或者46~54mg/kg/d,约为人基于体表面积最大推荐剂量的35倍。

【药代动力学】据国外文献报道:

格列美脲口服给药后的生物利用度是完全的。进餐时服用不影响吸收度。口服给药后大约2.5小时达最大血清浓度(C_{max})(每日4mg多次给药为309ng/ml),并且在

剂量与C_{max}和AUC(时间/浓度曲线下的面积)之间存在线性关系。

格列美脲的分布容积非常低(大约8.8升,大致相当于白蛋白的分布空间),高蛋白结合率(>99%),低清除率(大约48ml/min)。

格列美脲可分泌进入动物的乳汁。

平均血清半衰期与多个剂量给药情况下血清浓度有关,大约为5至8小时。高剂量给药后可观察到半衰期稍微延长。

给予单剂放射性标记的格列美脲后,58%的放射活性出现在尿中,35%在粪便中。在尿中没有检出原型药物。在尿和粪中检出两种可能在肝脏代谢(主要的酶是CYP2C9)产生的代谢产物:羧基衍生物和羧基衍生物。口服格列美脲后,这些代谢产物的半衰期分别为3-6小时和5-6小时。

比较每日单剂给药和多次给药,在药代动力学方面未显示出明显的差别,个体内的变异非常低。无药物蓄积作用。

无论男性和女性,还是老年(超过65岁)和年轻患者,本品的药代动力学是相似的。

在对15名肾功能不全患者进行的一项单次给药、开放实验中,对3组不同水平平均肌酐清除率(CL_{cr})的患者给予格列美脲(3mg):(组I,CL_{cr}=77.7ml/min,n=5),(组II,CL_{cr}=27.4ml/min,n=3),(组III,CL_{cr}=9.4ml/min,n=7)。在所有3个组中,格列美脲耐受性均良好。在肌酐清除率低的患者中,格列美脲清除率有增加的趋势,平均血浆浓度有减少的趋势,最可能的原因是蛋白结合率较低导致的清除更迅速。两种代谢产物的肾脏清除受损。对16名有肾功能不全的2型糖尿病患者进行了一项为期3个月的多次给药滴定实验,所用的剂量范围为每天1-8mg,其结果与单次给药后观察到的结果是一致的。所有CL_{cr}低于22ml/min的患者每天仅使用1mg的剂量即可充分控制其血糖水平。总体上,这类病人并无额外的药物蓄积的风险。

格列美脲是否可透析仍不清楚。

本品在5个非糖尿病胆管手术后病人的药代动力学与健康受试者相似。

【贮藏】遮光、密封,在干燥处保存。

【包装】铝塑包装,15片/板,1板/盒;15片/板,2板/盒。

【有效期】24个月

【执行标准】YBH06082019

【批准文号】1mg:国药准字H20010567

2mg:国药准字H20041838

【上市许可持有人】北京北陆药业股份有限公司

【上市许可持有人地址】北京市密云区工业开发区

【生产地址】北京市密云区工业开发区

【生产企业】北京北陆药业股份有限公司

邮政编码:101500

电话号码:010-62622266

传真号码:010-82626933