

核准日期: 2007 年 03 月 23 日
修改日期: 2009 年 07 月 27 日
2012 年 02 月 01 日
2013 年 12 月 27 日
2015 年 03 月 17 日
2015 年 12 月 01 日
2020 年 06 月 03 日



那格列奈片说明书

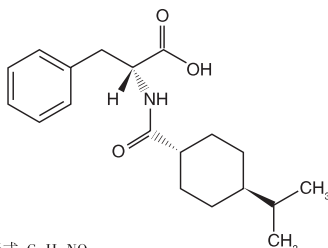
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

【药品名称】

通用名称: 那格列奈片
英文名称: Nateglinide Tablets
汉语拼音: Nagelienai Pian

【成份】

本品主要成份为那格列奈, 其化学名称为: (S)-N-[(反-4-异丙基环己基) 羰基]-D- 苯丙氨酸。
其化学结构式为:



分子式: $C_{19}H_{27}NO_3$

分子量: 317.43

【性状】

本品为黄色薄膜衣片, 除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

本品可以单独用于经饮食和运动不能有效控制高血糖的 2 型糖尿病病人, 也可用于与二甲双胍不能有效控制高血糖的 2 型糖尿病病人, 采用与二甲双胍联合应用, 但不能替代二甲双胍。

那格列奈不适用于对磺脲类降糖药治疗不理想的 2 型糖尿病病人。

【规格】

120mg

【用法用量】

本品的常用剂量为餐前 120mg, 可单独应用, 也可与二甲双胍联合应用, 剂量应根据定期的 HbA_{1c} 检测结果调整 (最大推荐剂量为 180 mg, 每日三次)。因为那格列奈的主要治疗作用是降低餐后血糖 (其为 HbA_{1c} 的重要构成成份), 也可通过餐后 1-2 小时血糖来监测那格列奈的治疗效果。那格列奈通常于三餐即早餐、午餐和晚餐前服用。对于治疗初始时 HbA_{1c} 水平接近治疗目标的患者 (即 HbA_{1c} < 7.5%), 可采用单独应用或者与二甲双胍联合应用, 餐前服用那格列奈 60mg 即可, 根据治疗的效果调整剂量。

肝损害患者的剂量

对轻度至中度肝损害患者药物剂量不需调整, 尚未对严重肝损害患者进行研究, 因此严重肝损害患者不可使用那格列奈。

肾损害患者的剂量

轻度肾损害患者无需调整剂量。尽管透析患者的 C_{max} 降低 49%, 在中度至严重肾功能不全 (肌酐清除率 15-50 ml/min) 的糖尿病患者和需透析的患者中, 那格列奈的生物利用度和半衰期与健康受试者相当, 但是出于用药安全考虑, 若出现低 C_{max} 的情况应调整剂量。

【不良反应】

据国外文献报道:

药物的不良反应 (表 1) 按 MedDRA 系统器官分类列出。在每个系统器官类别中, 药物的不良反应按发生频率排序, 最常发生的不良反应列在首位。在每个发生频率组中, 药物的不良反应按严重程度降序排列。此外, 在相应的发生频率类别中, 对每种药物的不良反应也采用以下惯例 (CIOMS III) 列示: 非常常见 (≥ 1/10); 常见 (≥ 1/100, < 1/10); 不常见 (≥ 1/1,000, < 1/100); 罕见 (≥ 1/10,000, < 1/1,000); 非常罕见 (< 1/10,000)。

与其它抗糖尿病药物一样, 服用那格列奈后, 可观察到低血糖的症状。这些症状包括出汗、发抖、头晕、食欲增加、心悸、恶心、疲劳和无力。这些症状一般较轻且较易处理, 如需要可进食碳水化合物。临床研究报告显示出低血糖症状, 且证实血糖降低 (血糖 < 3.3mmol/L) 的患者比例为 2.4%。

表 1: 药物不良反应

代谢和营养系统	
常见	低血糖 (包括心悸、恶心、无力、疲劳、食欲增加、头晕、震颤、多汗)
检查异常	
罕见	肝酶升高 (其程度较轻且为一过性, 很少导致停药)
免疫系统	
罕见	药物过敏 (包括皮疹、瘙痒、荨麻疹)

其它不良反应

临床试验发现的其它不良事件, 包括胃肠道反应 (腹痛、消化不良、腹泻)、头痛以及糖尿病人群可能同时伴发的一些临床症状 (如呼吸道感染) 等在那格列奈治疗组与安慰剂治疗组中发生的比例相似。

【禁忌】

那格列奈在下列患者中禁用:

- 对药物的活性成份或任何赋型剂过敏
- 1 型糖尿病
- 糖尿病酮症酸中毒
- 妊娠和哺乳 (参看: 【孕妇及哺乳期妇女用药】)
- 重度感染、手术前后或有严重外伤的患者慎用。

【注意事项】

本品可以引起低血糖现象, 其发生的频率与糖尿病严重程度、血糖控制水平, 以及病人其他相关情况有关。老年病人、营养不良的病人、伴有肾上腺、垂体功能不全或严重肾损伤的病人对降糖药比较敏感, 易发生低血糖。剧烈运动、饮酒、腹泻、呕吐、进食减少或合用其他抗糖尿病药物时, 低血糖的危险性增加。对伴有自主神经病变或合并使用 β 受体阻滞剂者发生低血糖时难以被察觉。那格列奈必须餐前口服, 以减少低血糖的危险。病人不准备进食时, 不可服用那格列奈。那格列奈不推荐用于伴有重度肝功能损害的病人。

当稳定接受本品治疗的患者暴露于应激条件时, 例如发热、创伤、感染或手术, 可能出现血糖失控。此时应停止使用本品, 并暂时采用胰岛素替代。

本品具有快速促进胰岛素分泌的作用, 该作用点与磺酰脲类制剂相同, 但本品与磺酰脲类制剂的相加、相乘的临床效果以及安全性尚未被证实, 所以不能与磺酰脲类制剂并用。

对驾驶和操作机械能力的影响

应提醒患者驾驶或操作机器时采取预防措施避免低血糖。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

育龄期妇女:

育龄期妇女在本品治疗期间应采取非常有效的避孕措施。

妊娠:

那格列奈对大鼠无致畸作用。对兔的研究显示在大剂量情况下对胚胎发育有毒性 (见【药理毒理】)。妊娠妇女服用此药的经验不足, 因此, 无法估计人类妊娠时本品的安全性。妊娠期间不应使用本品。

那格列奈对人体分娩的影响尚不清楚。

哺乳:

那格列奈口服后可自大鼠乳汁中排出。对大鼠研究显示, 大剂量用药可降低出生后的大鼠幼仔体重 (见【药理毒理】)。尽管尚不清楚那格列奈是否能从人乳汁中排出, 母乳喂养婴儿出现低血糖的可能性是存在的, 因此, 那格列奈不应用于哺乳期妇女。

生殖:

那格列奈不损害雄性或雌性大鼠的生殖能力 (见【药理毒理】)。

【儿童用药】

尚未对那格列奈在儿童患者中使用的安全性和有效性进行评价, 因此, 不推荐儿童使用那格列奈。

【老年用药】

未观察到老年患者和普通人群间在药物安全性和有效性方面有差异。此外年龄不影响那格列奈的药代动力学特征。因此对于老年患者无需调整剂量。

【药物相互作用】

据国外文献报道:

那格列奈对其他药物的影响:

体内及体外的试验得出的数据表明那格列奈主要通过细胞色

素 P450 酶 CYP2C9 (70%) 代谢, 部分通过 CYP3A4 (30%) 代谢。那格列奈能够抑制甲磺丁脲 (一种 CYP2C9 的底物) 在体外的代谢, 体外实验表明该药对 CYP3A4 的代谢反应无抑制作用。这些发现说明, 该药与其它药物间出现具有临床意义的药代动力学方面相互作用的潜在可能性较低。

那格列奈对下列药物的药代动力学特征无影响: 华法令 (CYP3A4 和 CYP2C9 的底物)、双氯芬酸 (CYP2C9 的底物)、格列酮 (CYP3A4 诱导剂) 和地高辛。因此合用时无论那格列奈、地高辛、华法令或双氯芬酸均无需调整剂量。同样, 那格列奈与其它口服抗糖尿病药物, 如与二甲双胍或格列苯脲间不存在具有临床意义的药代动力学方面的相互作用。

其他药物对那格列奈的影响:

与苯磺唑酮 (高效选择性 CYP2C9 抑制剂) 联合用药, 可以观察到健康的受试者的那格列奈 AUC (28%) 有一定的增加, 而平均 C_{max} 及消除半衰期没有变化。当那格列奈与强效 CYP2C9 抑制剂 (如氟康唑、吉非贝齐、磺吡酮) 联合用药, 或已知患者是 CYP2C9 底物慢代谢型时, 药物作用时间延长和低血糖的危险不能排除。

那格列奈与血清蛋白的结合率较高 (98%), 主要是与白蛋白结合, 体外用蛋白结合率高的药物进行的替换实验发现它们对那格列奈的蛋白结合无影响。这些药物是速尿、心得安、卡托普利、尼卡地平、普伐他汀、格列苯脲、华法令、苯妥英钠、乙酰水杨酸、甲磺丁脲和二氢双胍。同样, 那格列奈对心得安、格列苯脲、尼卡地平、华法令、苯妥英钠、乙酰水杨酸和甲磺丁脲的血清蛋白结合无影响。

医师应考虑一些对糖代谢有影响的药物与那格列奈的相互作用:

口服抗糖尿病药的降血糖作用可被某些药物所加强, 这些药物包括非甾体抗炎药、水杨酸盐、单胺氧化酶抑制剂、非选择性 β -肾上腺素能阻滞剂、利尿剂 (如: 美雄醇)、胍乙啶、武藤藤提取物、葡萄糖甘露聚糖和硫酸苯。

接受那格列奈治疗的患者加用或停用上述药物时应严密观察血糖的变化。

口服抗糖尿病药的降血糖作用可被某些药物所削弱, 这些药物包括噻嗪类、可的松、甲状腺制剂、类交感神经药、生长激素、生长抑素类似剂 (如: 兰瑞肽、奥曲肽)、利福平、苯妥英和圣约翰草。

接受那格列奈治疗的患者加用或停用上述药物时应严密观察血糖的变化。

【药物过量】

据国外文献报道:

临床研究显示, 逐渐增加那格列奈的剂量至每日 720 毫克共用 7 天时患者仍可耐受。无那格列奈过量的临床试验经验。然而, 药物过量可增强降血糖作用, 出现低血糖反应。对不伴有意识丧失或神经症状的低血糖症状, 均可通过口服葡萄糖、调整药物剂量或 / 和进食来治疗。出现昏迷、癫痫发作或其它神经症状的低血糖反应需静脉注射葡萄糖来治疗。由于那格列奈的蛋白结合率较高, 因此透析不是一个将其从血液中清除的有效方法。

【药理毒理】

那格列奈为氨基酸衍生物, 为口服抗糖尿病药, 用于 2 型糖尿病人的治疗。那格列奈的作用依赖于胰岛 β 细胞的功能。那格列奈通过与 β 细胞膜上的 ATP 敏感性 K^+ 通道受体结合并将其关闭, 使细胞去极化, 钙通道开放, 钙内流, 刺激胰岛素的分泌, 降低血糖。那格列奈促胰岛素分泌作用依赖于葡萄糖水平, 在葡萄糖水平较低时, 促胰岛素分泌减弱。那格列奈有高度的组织选择性, 与心肌和骨骼肌的亲和力低。

毒理研究

遗传毒性

Ames 实验、小鼠淋巴瘤试验、中国仓鼠肺细胞染色体畸变试验、小鼠体内微核试验未见本品有致突变作用。

生殖毒性: 大鼠给药剂量达 600mg/kg/d 时对生育力无影响。大鼠给药剂量达 1000mg/kg/d 时未见致畸胎作用。免给予剂量为 500mg/kg/d 时胚胎发育有不利影响。免以 300 和 500mg/kg/d 剂量给药 (给药剂量约相当于人治疗用最大推荐剂量 180mg, 每日三次, 餐前给药 24 和 28 倍), 胆囊发育不全或胆囊囊的发生率增加; 以 150mg/kg/d 剂量给药未在上述作用 (给药剂量约相当于人治疗用最大推荐剂量 180mg, 每日三次, 餐前给药的 17 倍)。大鼠以 1000mg/kg/d 剂量给药对分娩无影响。大鼠以 1000mg/kg/d 剂量给药, 幼仔出生后体重降低 (给药剂量约相当于人治疗用最大推荐剂量 180 mg, 每日三次, 餐前给药的 40 倍) (见【孕妇及哺乳期妇女用药】)。

致癌性: 那格列奈对小鼠以约 400mg/kg/d 剂量给药, 或大鼠以约 900mg/kg/d 剂量给药 104 周末观察到致癌证据。

【药代动力学】

据国外文献报道:

吸收

餐前服用那格列奈片后那格列奈迅速吸收, 药物浓度平均峰值

通常出现在服药 1 小时内。以溶液形式口服时, 那格列奈几乎完全并迅速吸收 ($\geq 90\%$)。口服的绝对生物利用度约为 72%。每日三餐前给 2 型糖尿病患者那格列奈 60 ~ 240mg 共 1 周后, 那格列奈显示出线性的药代动力学特征, AUC 和 C_{max} 均如此。并且 T_{max} 不依赖于药物剂量。

分布

依据静脉给药数据估计的那格列奈稳态分布容积大约是 10 升。体外研究表明那格列奈大部分 (97 ~ 99%) 与血浆蛋白结合, 主要是血浆白蛋白和少量的 α_1 酸性糖蛋白。在那格列奈 0.1 ~ 10 μ g/ml 的测试范围内其与血浆蛋白结合的能力与药物浓度无关。

代谢

那格列奈在清除前主要通过混合功能氧化酶系代谢。在人主要的代谢产物来自异丙基侧链的羟化, 羟化或发生于次甲基碳原子或发生于某一甲基基团, 其活性分别较那格列奈低 5-6 和 3 倍, 较少的代谢产物是那格列奈的二醇、异丙醇和酰基葡萄糖醛酸甙。只有那格列奈的少量异丙醇代谢产物具有活性, 强度与那格列奈相当。从目前体内及体外实验得出的数据表明: 那格列奈主要由 CYP2C9 代谢 (70%), 部分由 CYP3A4 代谢 (30%)。

清除

那格列奈及其代谢产物的清除迅速彻底。服药后 6 小时内大约 75% 的 [14 C] 那格列奈可在尿中回收。大部分 (83%) 的 [14 C] 那格列奈在尿中排泄, 约 10% 在粪便中排泄。大约所服药物的 6 ~ 16% 以原形在尿中排泄。在健康志愿者和 2 型糖尿病患者中那格列奈血浆浓度迅速降低且那格列奈清除半衰期平均为 1.5 小时。与较短的清除半衰期相一致, 那格列奈剂量加倍至 240mg 每日 3 次也无明显蓄积。

食物影响

餐后服用那格列奈, 其吸收 (AUC) 程度不受影响。但吸收速度降低, 表现为峰浓度 (C_{max}) 降低和血浆达峰时间 (T_{max}) 延迟。因此推荐餐前服用那格列奈。通常餐前 1 分钟服用, 也可餐前 30 分钟内服用。

性别

男女之间未发现那格列奈药代动力学有临床意义的差异。

特殊人群

老年患者

年龄不影响本品的药代动力学性质 (见【用法用量】)。

肾功能损害

在轻中度 (肌酐清除率 31 ~ 50ml/min) 和非透析的重度 (肌酐清除率 15 ~ 30ml/min) 肾功能损害的非糖尿病患者中, 那格列奈的生物利用度和半衰期与健康受试者无临床意义上的显著差异。血液透析患者那格列奈的药物浓度峰值 (C_{max}) 降低 49%。生物利用度和半衰期与健康受试者相当。但由于用药安全考虑, 若出现低 C_{max} 的情况应调整剂量。在终末期肾病 (ESRD) 的糖尿病患者中每日 90mg 重复给药 1 至 3 个月, 尽管已减少了剂量, 仍有显著的 M1 代谢物蓄积, 达 1.2mg/mL。经血液透析后 M1 浓度显著降低。尽管 M1 代谢物仅表现较轻的降血糖作用 (比那格列奈低约 5 倍), 代谢物蓄积作用仍有可能增加处方剂量的降血糖效果。

肝功能损害

在轻中度肝功能损害的非糖尿病受试者中, 那格列奈的生物利用度和半衰期与健康受试者无临床意义上的显著差异。

【贮藏】

遮光, 密封, 在干燥处保存。
请储藏在儿童接触不到的地方。

【包装】

- 1. 聚苯乙烯 / 聚乙烯 / 聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片 / 药用铝箔: 10 片 / 板 / 盒, 10 片 / 板 $\times$ 3 板 / 盒;
- 2. 口服固体制剂用高密度聚乙烯瓶: 30 片 / 瓶 / 盒, 60 片 / 瓶 / 盒, 90 片 / 瓶 / 盒。

【有效期】 24 个月

【执行标准】 国家药品监督管理局标准 YBH07382020

【批准文号】 国药准字 H20123016

【药品上市许可持有人】

持有人名称: 江苏德源药业股份有限公司
持有人地址: 连云港经济技术开发区长江路 29 号
邮政编码: 222047
电话号码: 0518-82342961 82340786
传真号码: 0518-82340788

【生产企业】

企业名称: 江苏德源药业股份有限公司
生产地址: 连云港经济技术开发区长江路 29 号
邮政编码: 222047
电话号码: 0518-82342961 0518-82340786
传真号码: 0518-82340788
网 址: <http://www.pharmdy.com>