

核准日期：2006年11月22日

修改日期：2007年01月19日

2007年06月25日

2009年01月15日

2010年03月20日

2012年11月02日

2013年12月31日

## 盐酸吡格列酮片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

禁用于对于本品或本品中的任何成分过敏的患者。

### 警告：充血性心力衰竭

噻唑烷二酮类药物，包括吡格列酮，在某些患者中有导致或加重充血性心衰的危险（参见[注意事项]）。开始使用本品和用药剂量增加时，应严密监测患者心衰的症状和体征（包括体重异常快速增加、呼吸困难和/或水肿）。如果出现上述症状和体征，应按照国家心衰治疗方案进行处理，而且必须停止本品的应用或减少剂量。心衰患者禁止使用本品。

### 【药品名称】

通用名称：盐酸吡格列酮片

商品名称：列洛

英文名称：Pioglitazone Hydrochloride Tablets

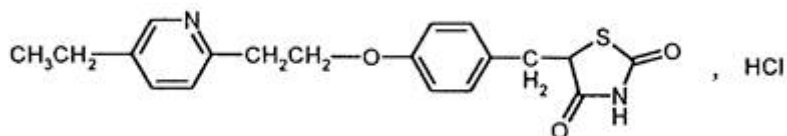
汉语拼音：Yansuan Bigelietong Pian

### 【成份】

本品主要成份为盐酸吡格列酮

化学名称：(±)-5-[4-[2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基]苯甲基]-2,4-噻唑烷二酮盐酸盐

化学结构式：



分子式：C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S·HCl

分子量：392.90

### 【性状】

本品为白色或类白色片。

### 【适应症】

用于 2 型糖尿病的治疗，对于 2 型糖尿病（非胰岛素依赖性糖尿病，NIDDM）患者，盐酸吡格列酮可与饮食控制和体育锻炼联合以改善和控制血糖。盐酸吡格列酮可单独使用，当饮食控制、

体育锻炼和单药治疗不能满意控制血糖时，它也可与磺脲、二甲双胍或胰岛素合用。

2 型糖尿病的控制还应包括营养咨询、必要的减肥和体育锻炼。这些努力不仅在 2 型糖尿病的初始治疗时很重要，在药物维持治疗时也是如此。

### 【规格】

15mg（以吡格列酮计）

### 【用法用量】

盐酸吡格列酮应每日服用一次，服药与进食无关。

糖尿病治疗应个体化。治疗反应用 HbA<sub>1c</sub>（糖化血红蛋白）评价更理想，与单用 FBG（空腹血糖）相比，它是评价长期血糖控制的更好指标。HbA<sub>1c</sub>（糖化血红蛋白）反映了

过去 2 到 3 个月的血糖情况。临床应用时，我们建议，除非血糖控制变差，患者的盐酸吡格列酮治疗应足够长（3 个月），以评价 HbA1c（糖化血红蛋白）的改变。

#### 单药治疗

单用饮食控制和体育锻炼不足以控制血糖时，可进行盐酸吡格列酮单药治疗，初始剂量可为 15mg（相当于 1 片）或 30mg（相当于 2 片）1 次/日。如对初始剂量反应不佳，可加量，直至 45mg（相当于 3 片）1 次/日。如患者对单药治疗反应不佳，应考虑联合用药。

#### 联合治疗

**磺脲：**与磺脲类药物合用时，盐酸吡格列酮初始剂量可为 15mg（相当于 1 片）或 30mg（相当于 2 片）1 次/日。当开始用盐酸吡格列酮治疗时，磺脲剂量可维持不变。当病人发生低血糖时，应减少磺脲用量。

**二甲双胍：**与二甲双胍合用时，盐酸吡格列酮初始剂量可为 15mg（相当于 1 片）或 30mg（相当于 2 片）1 次/日。开始盐酸吡格列酮治疗时，二甲双胍剂量可维持不变。一般而言，与二甲双胍合用时，二甲双胍无须降低剂量也不会引起低血糖。

**胰岛素：**与胰岛素合用时，盐酸吡格列酮初始剂量可为 15mg（相当于 1 片）或 30mg（相当于 2 片）1 次/日。当开始用盐酸吡格列酮治疗时，胰岛素用量可维持不变。对于联用盐酸吡格列酮和胰岛素的病人，当出现低血糖或血浆葡萄糖浓度低至 100mg/分升以下时，可降低胰岛素用量 10%到 25%。进一步根据血糖结果进行个体化调整。

#### 最大推荐剂量

盐酸吡格列酮剂量不应超过 45mg（相当于 3 片）1 次/日，因为超过这一剂量的用药尚未进行安慰剂对照的临床研究。剂量超过 30mg（相当于 2 片）的联合用药也尚未进行安慰剂对照的临床研究。

对于肾功能不全的病人，剂量无须调整。

如治疗开始前，患者出现活动性肝病的临床表现或血清丙氨酸氨基转移酶水平升高（ALT 超过正常上限 2.5 倍），就不应用盐酸吡格列酮治疗。所有病人在开始盐酸吡格列酮治疗前均应监测肝酶，治疗中也应监测。

目前尚无盐酸吡格列酮在 18 岁以下患者使用的数据，故盐酸吡格列酮不宜用于儿童患者。

目前尚无盐酸吡格列酮与其它噻唑烷二酮类药物合用的数据。

### 【不良反应】

据国外文献报道

在世界范围内的临床试验中，超过 3700 名 2 型糖尿病病人接受了盐酸吡格列酮治疗。在美国进行的临床试验中，超过 2500 名病人接受了盐酸吡格列酮治疗，超过 1100 名病人疗程达 6 个月或以上，超过 450 名病人疗程达 1 年或更久。

膀胱癌：在国外开展的流行病学研究中，观察到与糖尿病患者使用吡格列酮相关的膀胱癌风险，长期服用吡格列酮有风险增加的趋势。一项流行病学研究的中期分析显示，总体分析结果并没有显示膀胱癌的风险显著性增加（HR 1.2 [ 95%CI 0.9—1.5 ]），但分层分析显示治疗期为 2 年或更长时间的患者的膀胱癌的风险有所增加（HR 1.4 [ 95%CI 1.03—2.0 ]）。另一项流行病学研究显示，使用吡格列酮与膀胱癌风险的增加相关（HR 1.22 [ 95%CI 1.05—1.43 ]），使用期为 1 年或更长时间的患者的膀胱癌风险进一步升高（HR 1.34 [ 95%CI 1.02—1.75 ]）。

表-1 显示了以盐酸吡格列酮单药治疗[剂量 7.5mg（相当于 1/2 片）、15mg（相当于 1 片）、30mg（相当于 2 片）、45mg（相当于 3 片），1 次/日]，安慰剂对照的临床试验中，总体不良反应发生率及其类型。

表-1 安慰剂对照的盐酸吡格列酮单药治疗临床研究：

盐酸吡格列酮治疗病人中不良反应达到 5% 不良反应情况

(病人百分比)		
	安慰剂 N=259	盐酸吡格列酮 N=606
上呼吸道感染	8.5	13.2
头痛	6.9	9.1
鼻窦炎	4.6	6.3
肌痛	2.7	5.4
牙齿疾病	2.3	5.3
糖尿病恶化	8.1	5.1
喉炎	0.8	5.1

盐酸吡格列酮与磺脲 ( N=373 )、二甲双胍 ( N=168 ) 或胰岛素 ( N=379 ) 合用时，临床不良反应类型与盐酸吡格列酮单药治疗相仿，唯一例外是与胰岛素合用时，水肿发生率增加 ( 吡格列酮：15%，安慰剂：7% )。由于不良反应 ( 除高糖血症外 ) 退出临床试验的发生率，安慰剂组 ( 2.8% ) 与盐酸吡格列酮组 ( 3.3% ) 相仿。

与磺脲或胰岛素合用时，曾有病人出现轻至中度低血糖。与一磺脲类药物合用时，安慰剂组病人低血糖发生率为 1%，盐酸吡格列酮组为 2%。与胰岛素合用时，安慰剂组病人低血糖发生率为 5%，15mg 盐酸吡格列酮组为 8%，30mg 盐酸吡格列酮组为 15%。

在美国进行的双盲研究显示，单药治疗时，盐酸吡格列酮治疗病人贫血发生率为 1.0%，安慰剂治疗病人为 0.0%。与胰岛素合用时，盐酸吡格列酮组贫血发生率为 1.6%，安慰剂治疗病人为 1.6%。与磺脲合用时，盐酸吡格列酮组贫血发生率为 0.3%，安慰剂治疗病人为 1.6%。与二甲双胍合用时，盐酸吡格列酮组贫血发生率为 1.2%，安慰剂治疗病人为 0.0%。

在美国进行的所有临床试验均显示,盐酸吡格列酮组病人水肿发生率比安慰剂治疗组高。单药治疗时,盐酸吡格列酮组 4.8%病人有水肿,安慰剂组水肿发生率为 1.2%。与胰岛素合用时,水肿发生率最高(盐酸吡格列酮治疗组为 15.3%,安慰剂组为 7.0%)。所有病例均仅为轻或中度。

#### 实验室异常

血液学:盐酸吡格列酮可能会使血红蛋白和红细胞压积下降。就全部临床研究而言,盐酸吡格列酮治疗的病人血红蛋白均值降低了 2%到 4%。一般而言,此类变化出现在治疗最初的 4 到 12 周时,之后相对平稳。这些变化可能与盐酸吡格列酮造成血浆容量增加有关,目前尚未发现有重要的临床血液学意义。

血清丙氨酸氨基转移酶水平:在美国进行的安慰剂对照临床试验中,1526 个盐酸吡格列酮治疗病人中共有 4 名(0.26%),793 个安慰剂治疗病人中共有 2 名(0.25%),ALT  $\geq 3$  倍正常高限。在美国进行的所有临床研究中,2561 名盐酸吡格列酮治疗病人中共有 11 名(0.43%)ALT  $\geq 3$  倍正常高限。所有有随访值的病人升高都为可逆性的。在接受盐酸吡格列酮治疗的群体中,最后一次访视时胆红素、AST、ALT、碱性磷酸酶和 GGT 的均值均低于基线测定时的均值。在美国,因为肝功能异常退出临床试验的病人不足 0.12%。

在知情同意的临床试验中,未见导致肝衰竭的体质特异性药物反应。

CPK 水平:临床试验中进行必要的实验室检查时,曾观察到散发、短暂的肌酸磷酸激酶(CPK)水平升高。有 7 位病人出现过一次单独的 CPK 升高(超过正常上限 10 倍,数值为 2150 到 8610)。

7 位病人中,5 位继续接受盐酸吡格列酮治疗,2 位是在试验结束后出现 CPK 升高的。这些升高均得以恢复,且无明显临床后遗症。这一情况与盐酸吡格列酮治疗的关系尚未明确。

黄斑水肿 :有国外上市后的报道 ,服用噻唑烷二酮类药物包括吡格列酮 ,发生或加重( 糖尿病 )黄斑水肿并伴有视力下降 ,但发生频率非常罕见。尚未明确黄斑水肿是否与服用吡格列酮有直接关系。如患者出现视力下降 ,医生应考虑是黄斑水肿可能性。糖尿病患者应定期接受眼科医师进行的常规眼科检查。除此之外 ,无论糖尿病患者正在接受治疗或存在其它体格检查异常 ,只要出现任何一种视物症状就应迅速接受眼科医生检查。

骨折 :在国外的一项关于 2 型糖尿病患者 ( 平均病程 9.5 年 ) 的随机临床试验中 ,研究人员注意到服用吡格列酮的女性患者骨折的发生率增加。在平均为期 34.5 个月的随访过程中 ,吡格列酮组的女性患者骨折发生率为 5.1%( 44/870 ) ,而安慰剂组仅为 2.5%( 23/905 )。这个差异在治疗开始一年后就出现了 ,并在整个研究过程中持续存在。女性患者所发生的骨折为非椎骨骨折 ,包括下肢和远端上肢。男性患者使用吡格列酮治疗的骨折发生率为 1.7% ( 30/1735 ) ,与安慰剂组的 2.1% ( 37/1728 ) 没有明显增加。在照顾使用吡格列酮治疗的患者时 ,尤其是女性患者 ,要考虑到骨折的风险 ,并依据目前的护理标准注意评估和维持骨骼健康。

### **【禁忌】**

盐酸吡格列酮禁用于对此产品或其他任何成分过敏的病人。现有或既往有膀胱癌病史的患者或存在不明原因的肉眼血尿的患者禁用本品。

### **【注意事项】**

一般 : 盐酸吡格列酮仅能在胰岛素存在下发挥降糖作用 , 故不应用于 1 型糖尿病或糖尿病酮症酸中毒治疗。

低血糖症 : 当患者联合使用盐酸吡格列酮和胰岛素或其他口服降糖药时 , 有发生低血糖症的风险 , 此时可能有必要降低同用药物的剂量。

排卵：绝经期前不排卵的胰岛素抵抗患者，噻唑烷二酮，包括盐酸吡格列酮的治疗可能导致重新排卵。作为胰岛素敏感性改善的结果之一，这些患者如不采取有效避孕措施，则有怀孕的风险。

血液学：盐酸吡格列酮可能造成血红蛋白和红细胞压积的降低。就所有临床研究而言，盐酸吡格列酮治疗组病人的血红蛋白指标降低了 2%到 4%。这一变化主要出现在治疗开始的 4 到 12 周时，之后基本保持平稳。这些变化可能与血浆容积增加有关，在血液学方面无重要的临床意义（参见【不良反应】，实验室异常，血液学）。

水肿：水肿病人使用盐酸吡格列酮时应谨慎。在 2 型糖尿病双盲临床试验中，曾有盐酸吡格列酮治疗病人发生轻到中度水肿（参见【不良反应】）。

心脏：在临床前的试验中，噻唑烷二酮，包括吡格列酮，可造成血浆容积增加和由前负荷增加引起的心脏肥大。一有 334 名 2 型糖尿病患者参加、为期 6 个月的安慰剂对照研究和一有至少 350 名 2 型糖尿病的长期（1 年或以上）开放性研究中，超声心动显示盐酸吡格列酮治疗病人平均左室质量指数无显著增加，平均心脏指数无显著降低。

在排除了按照纽约心脏病学协会（NYHA）标准心功能Ⅲ级和Ⅳ级的病人后，在临床试验中未见与容量增加有关的严重心脏不良反应（如充血性心力衰竭等）。在盐酸吡格列酮临床试验中，不包括以 NYHA 标准心功能Ⅲ级和Ⅳ级的病人。对于 NYHA 标准心功能Ⅲ级和Ⅳ级的病人，盐酸吡格列酮不宜使用。

对肝脏的影响：曲格列酮是噻唑烷二酮类中的另一药物，它有体质特异的肝毒性。上市后的临床应用中，曾报道过罕见的肝衰竭、肝移植和死亡病例。在知情同意的 2 型糖尿病病人对照临床试验中，与安慰剂相比，曲格列酮组具有临床意义的肝酶升高（ALT 超过 3 倍正常上限）更多见，还报道了很少见的可逆性黄疸病例。



在世界范围内的临床研究中，共有超过 4500 名受试者接受了盐酸吡格列酮治疗。在美国进行的临床研究中，超过 2500 名 2 型糖尿病病人使用了盐酸吡格列酮。结果未发现有药物引起的肝毒性和 ALT 升高。

在美国进行的安慰剂对照临床试验中，1526 名盐酸吡格列酮治疗病人中共有 4 名（0.26%），793 名安慰剂治疗病人中共有 2 名（0.25%）出现过 ALT 超过正常上限 3 倍的情况。盐酸吡格列酮治疗病人 ALT 的升高是可逆的，且不一定与盐酸吡格列酮治疗有关。

尽管无临床数据显示盐酸吡格列酮存在肝毒性或可使 ALT 升高，但吡格列酮与曲格列酮在结构上相似，而后者有体质特异性的肝毒性，并曾有罕见病例出现肝衰竭、肝移植和死亡。将来盐酸吡格列酮投入广泛临床使用后，会有规模更大、持续时间更长的临床对照试验，会有上市后的临床数据，这样，盐酸吡格列酮对肝脏是否安全将更明确。在此之前，我们建议接受盐酸吡格列酮治疗的患者进行定期的肝酶测定。在开始盐酸吡格列酮治疗前，所有病人均应测定血清 ALT（丙氨酸氨基转移酶）水平，在治疗的第一年，每两个月再行测定，之后此项检查也应定期进行。当有症状提示病人肝功能异常，如：恶心、呕吐、腹痛、疲劳、食欲不振、尿色加深等时，也应进行肝功能测定，是否继续盐酸吡格列酮治疗，应在实验室测定基础上进行临床判断。如出现黄疸，应停药。

如病人有活动性肝病的证据或 ALT 水平超过正常上限 2.5 倍，不应服用本品治疗。在基线测定或盐酸吡格列酮治疗期间，肝酶轻度升高（ALT 水平在 1 到 2.5 倍正常上限之间）的病人，应加以评估，判断肝酶升高的进程。对肝酶轻度升高的病人，盐酸吡格列酮治疗的开始和继续都应谨慎，应进行适当的临床随访，包括更频繁的肝酶监测。如血清丙氨酸氨基转移酶水平再升高（ALT 超过 2.5 倍正常上限），肝功能检查应更频繁，直到肝酶水平恢复正常或回到治疗前水平。如 ALT 超过 3 倍正常上限，应尽快重复检验。如 ALT 水平仍超过 3 倍正常上限或病人出现黄疸，盐酸吡格列酮治疗应中止。

对于使用曲格列酮时出现过肝脏问题、肝功能异常或黄疸的病人，目前尚无数据说明使用吡格列酮是否安全。服用曲格列酮时出现黄疸的病人不应使用盐酸吡格列酮。使用曲格列酮时肝酶正常的病人，当换用盐酸吡格列酮时，我们建议在开始盐酸吡格列酮治疗前，至少有一周的清洗期。

#### 实验室检查

为监测血糖对盐酸吡格列酮的反应，应定期测定 FBG 和 HbA1c。

所有病人在开始治疗前及治疗中均应定期进行肝酶监测。

#### 病人宣教

对病人进行如下宣教是很重要的。病人应坚持饮食控制，定期测定血糖和糖化血红蛋白水平。在应激，如发热、外伤、感染、手术等期间，治疗可能需要调整，应提醒病人及时咨询。

应告知病人，治疗开始前要抽血检查肝功能，同样的检查在治疗的第一年每两个月进行一次，以后也要定期进行。应告知病人，有无法解释的恶心、呕吐、腹痛、疲劳、食欲不振、尿色加深等情况时，应及时就医。

应告知病人，盐酸吡格列酮每日服药一次，服药与进餐无关。如漏服，次日不应加倍服药。

当与胰岛素或其他口服降糖药联合应用时，会有发生低血糖的风险，以及其症状、治疗和易导致低血糖发生的情况均应向病人及亲属说明。

对于绝经期前无排卵的胰岛素抵抗病人，盐酸吡格列酮治疗可能使排卵重新开始，有可能需考虑采取避孕措施。

治疗开始之前，应向患者或其家属充分解释膀胱癌风险。当发生任何血尿、尿急、排尿疼痛症状时，病人必须立即咨询医生。

服用吡格列酮过程中应定期检查，如尿液检查。如观察到异常，应采取适当的措施。此外，停止服用吡格列酮后应继续观察。

### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

妊娠类型 C。在器官发生过程中，大鼠口服 80mg/千克，兔口服 160mg/千克（基于 mg/米<sup>2</sup>，分别约为最大推荐口服剂量的 17 倍和 40 倍），未见吡格列酮存在致畸性。大鼠口服达 30mg/千克/日和以上（基于 mg/米<sup>2</sup>，约相当于 10 倍最大推荐口服剂量）时，可观察到过期产和胚胎毒性（表现为种植后流产增加，发育延迟和出生体重下降）。在大鼠的后代中，未见功能性或行为毒性。兔口服剂量达 160mg/千克（基于 mg/米<sup>2</sup>，约相当于最大推荐口服剂量的 40 倍）时，可观察到胚胎毒性。大鼠在妊娠晚期和哺乳期口服 10mg/千克和以上剂量（基于 mg/米<sup>2</sup>，约为最大推荐口服剂量的 2 倍）时，其后代体重下降，出现出生后发育迟缓。

在女性方面，尚无足够且控制良好的研究。只有当对胎儿潜在的好处超过潜在风险时，才应在孕期使用盐酸吡格列酮。

因为现有数据强烈提示孕期血糖异常与先天异常和新生儿患病率、死亡率升高相关，大部分专家建议，怀孕期间使用胰岛素尽量将血糖控制到正常水平。

#### **哺乳期母亲**

在泌乳大鼠中，吡格列酮可分泌到乳汁中。尚不清楚人可否将盐酸吡格列酮分泌入乳汁。因为许多药物可分泌入乳汁，母乳喂养的妇女不应使用盐酸吡格列酮。

### **【儿童用药】**

儿童使用盐酸吡格列酮是否安全、有效尚无定论。

### **【老年用药】**

在安慰剂对照的盐酸吡格列酮临床试验中，约有 500 名病人年龄在 65 岁或以上。盐酸吡格列酮的有效性和安全性在这些病人和年轻病人之间无显著差别。

### **【药物相互作用】**

口服避孕药：同时应用另一噻唑烷二酮和含乙炔雌二醇、炔诺酮的口服避孕药时，二者的血浆浓度都会降低约 30%，这可能会使避孕作用消失。同时应用盐酸吡格列酮和口服避孕药的药代动力学评价尚未进行。所以，对于同时使用盐酸吡格列酮和口服避孕药的病人，避孕应更谨慎。

格列吡嗪：对于健康受试者，同时应用盐酸吡格列酮[45mg（相当于 3 片）1 次/日]和格列吡嗪（5.0mg1 次/日）共 7 日，未改变格列吡嗪的稳态药代动力学指标。

地高辛：对于健康受试者，同时应用盐酸吡格列酮[45mg（相当于 3 片）1 次/日]和地高辛（0.25mg1 次/日）共 7 日，未改变地高辛的稳态药代动力学指标。

华法林：对于健康受试者，同时应用盐酸吡格列酮[45mg（相当于 3 片）1 次/日]和华法林，未改变华法林的稳态药代动力学指标。而且，接受长期华法林治疗的病人，服用盐酸吡格列酮不会对凝血酶原时间产生有临床意义的影响。

二甲双胍：对于健康受试者，服用 7 日盐酸吡格列酮[45mg（相当于 3 片）1 次/日]后，再同时予二甲双胍（1000mg）和盐酸吡格列酮[45mg（相当于 3 片）]，未改变二甲双胍的单剂药代动力学指标。

吡格列酮的代谢需细胞色素 P450 的 CYP3A4 同功酶。需此酶代谢的药物还有：红霉素、阿司咪唑、钙通道阻滞剂、西沙必利、肾上腺皮质激素、环孢素、HMG-CoA 还原酶抑制剂、tacrolimus、三唑仑、trimetrexate 等，抑制此酶的药物有：酮康唑、伊曲康唑等。盐酸吡格列酮与上述药物的相互作用尚未进行特定的、正式的药代动力学试验。在体外，

酮康唑显著抑制吡格列酮的代谢。由于尚需收集更多数据，同时服用酮康唑和盐酸吡格列酮的病人应更频繁的评估血糖控制。

### **【药物过量】**

在对照的临床试验中，出现了一例病人服用盐酸吡格列酮过量。一男性患者以 120mg/日（相当于 8 片/日）的剂量服用了 4 天，之后的 7 天里，用药剂量达 180mg/日（相当于 12 片/日）。他说，这期间未出现任何临床症状。

当出现服药过量时，应根据患者临床症状、体征进行适当的支持治疗。

### **【临床试验】**

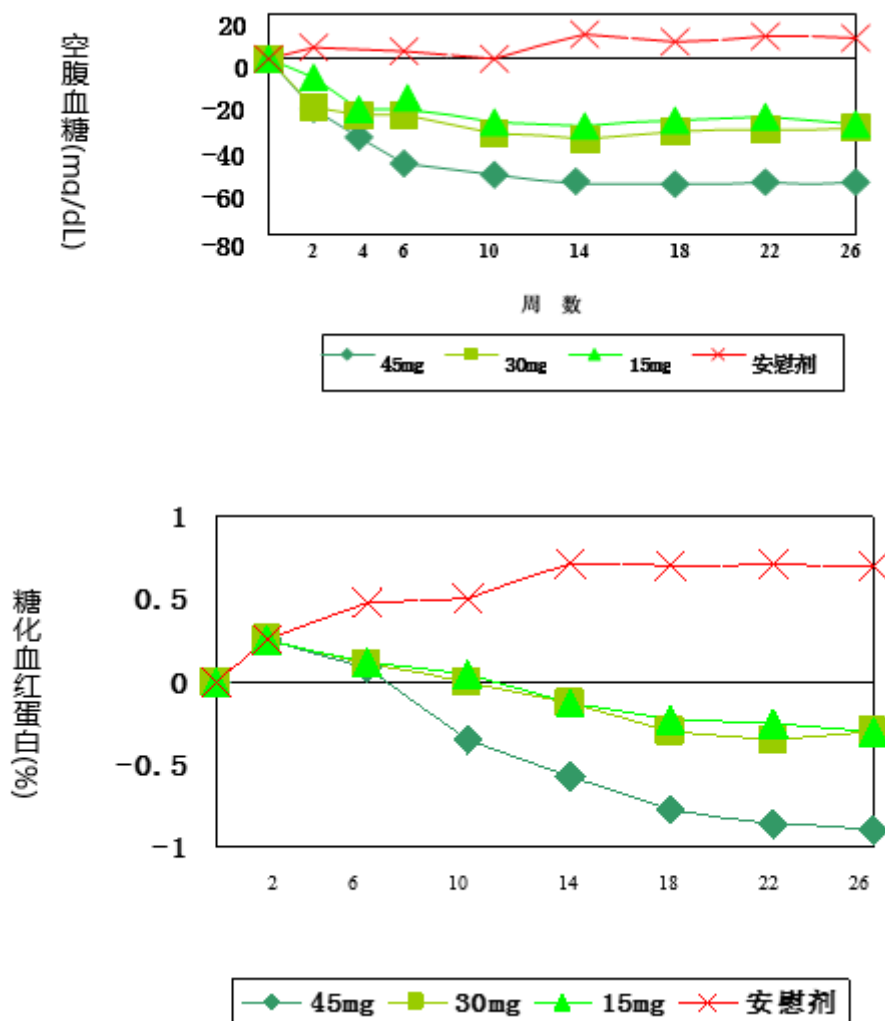
据国外文献报道

单药治疗

在美国，为评价盐酸吡格列酮单药治疗 2 型糖尿病的效果，曾进行了三个随机双盲对照研究，治疗持续时间为 16 到 26 周。这些研究对照了盐酸吡格列酮[最高剂量 45mg（相当于 3 片）1 次/日]和安慰剂的效果，共研究了 865 个病人。

在一个持续 26 周、不同剂量的研究中，408 名 2 型糖尿病病人随机分成 5 组，分别接受 1 次/日的 7.5mg（相当于 1/2 片）、15mg（相当于 1 片）、30mg（相当于 2 片）、45mg（相当于 3 片）盐酸吡格列酮或安慰剂治疗。曾进行的降糖治疗在双盲试验开始前 8 周即停止了。

图-1 在一持续 26 周、安慰剂对照、不同剂量研究中的血糖参数



在试验结束时，15mg（相当于1片）、30mg（相当于2片）和45mg（相当于3片）盐酸吡格列酮治疗组在HbA1c和空腹血糖（FBG）等指标上，与安慰剂组相比有显著差异。图-1显示了此26周研究中，全部参加研究者随时间变化的FBG和HbA1c指标情况。表-2显示了全部参加研究者的HbA1c和FBG值。

表-2 在一持续26周、安慰剂对照、不同剂量研究中的血糖参数

	安慰剂	盐酸吡格列酮 15mg（相当 于1片）1次/	盐酸吡格列 酮30mg（相 当于2片）1	盐酸吡格列 酮45mg（相 当于3片）1

		日	次/日	次/日
<b>全部对象</b>	周数			
<b>HbA1c ( % )</b>	N=79	N=79	N=85	N=76
基线 ( 均值 )	10.4	10.2	10.2	1.3
基线变化 ( 校正均值 <sup>+</sup> )	0.7	-0.3	-0.3	-0.9
与安慰剂的差别 ( 校正均值 <sup>+</sup> )		-1.0*	-1.0*	-1.6*
<b>FBG ( mg/分升 )</b>	N=79	N=79	N=84	N=77
基线 ( 均值 )	268	267	269	276
基线变化 ( 校正均值 <sup>+</sup> )	9	-30	-32	-56
与安慰剂的差别 ( 校正均值 <sup>+</sup> )		-39*	-41*	-65*

+ 针对基线、抽样中心、抽样中心治疗相互作用进行的调整。

\* 与安慰剂相比， $p \leq 0.050$

研究对象中，包括未经过任何降糖治疗的病人（未治疗 31%）和选入时在接受治疗的病人（曾治疗 69%）。表-3 显示了未治疗和曾治疗亚组的数据。在双盲治疗前，所有病人都接受了 8 周的清洗/预备期。预备期中，未治疗组 HbA1c 和 FBG 值从筛查到基线测定时无明显变化；而曾治疗组在清洗期中血糖控制不佳，HbA1c 和 FBG 升高。虽然与基线测定时比，治疗组接受盐酸吡格列酮治疗的大多数病人 HbA1c 和 FBG 降低了，但在不少病人中，此二值在试验结束时未降回到筛查时的水平。此试验的设计限制了对由其他治疗直接转入盐酸吡格列酮治疗病人的评价。

表-3 在一持续 26 周安慰剂对照、不同剂量研究中的血糖参数

	安慰剂	盐酸吡格列酮 15mg( 相当于 1 片 )1 次/日	盐酸吡格列酮 30mg( 相当于 2 片 ) 1 次/日	盐酸吡格列酮 45mg ( 相当于 3 片 ) 1 次/日
<b>未治疗</b>				
<b>HbA1c ( % )</b>	N=25	N=26	N=26	N=21
筛查 ( 均值 )	9.3	10.0	9.5	9.8
基线 ( 均值 )	9.0	9.9	9.3	10.0
基线变化 ( 校正均值* )	0.6	-0.8	-0.6	-1.9
与安慰剂的差别 ( 校正均值* )		-1.4	-1.3	-2.6
<b>FBG ( mg/分升 )</b>	N=25	N=26	N=26	N=21
筛查 ( 均值 )	223	245	239	239
基线 ( 均值 )	229	251	225	235
基线变化 ( 校正均值* )	16	-37	-41	-64
与安慰剂的差别 ( 校正均值* )		-52	-56	-80
<b>曾治疗</b>				
<b>HbA1c ( % )</b>	N=54	N=53	N=59	N=55
筛查 ( 均值 )	9.3	9.0	9.1	9.0
基线 ( 均值 )	10.9	10.4	10.4	10.6
基线变化 ( 校正均值* )	0.8	-0.1	-0.0	-0.6



与安慰剂的差别(校正均值*)		-1.0	-0.9	-1.4
<b>FBG (mg/分升)</b>	N=54	N=53	N=59	N=55
筛查(均值)	222	209	230	215
基线(均值)	285	275	286	292
基线变化(校正均值*)	4	-32	-27	-55
与安慰剂的差别 (校正均值*)		-36	-31	-59

+ 针对基线、抽样中心进行的调整。

在一项持续 24 周的研究中，260 名患 2 型糖尿病的病人被随机分入两个剂量渐增盐酸吡格列酮治疗组之一，或分入模拟剂量渐增的安慰剂组。此前的降糖治疗均在双盲期开始前 6 周停止。在第一个盐酸吡格列酮治疗组中，患者接受了 7.5mg（相当于 1/2 片）1 次/日的初始治疗，4 周后，剂量增至 15mg（相当于 1 片）1 次/日，再过 4 周后，增至 30mg（相当于 2 片）1 次/日并延续到研究结束（共 16 周）。在第二个盐酸吡格列酮治疗组，患者的初始治疗为 15mg（相当于 1 片）1 次/日，剂量增加情况同第一组。在结束时，与安慰剂组相比，在 HbA1c 和 FBG 上，盐酸吡格列酮治疗产生了统计学上显著的改善（参见表-4）。

表-4 在一持续 24 周、安慰剂对照、剂量渐增研究中的血糖参数

	安慰剂	盐酸吡格列酮 30mg（相当于 2 片）1 次/日 <sup>+</sup>	盐酸吡格列酮 45mg（相当于 3 片）1 次/日 <sup>+</sup>
<b>全部对象</b>			
<b>HbA1c (%)</b>	N=83	N=85	N=85

基线 ( 均值 )	10.8	10.3	10.8
基线变化 ( 校正均值 <sup>++</sup> )	0.9	-0.6	-0.6
与安慰剂的差别 ( 校正均值 <sup>++</sup> )		-1.5*	-1.5*
<b>FBG ( mg/分升 )</b>	N=78	N=82	N=85
基线 ( 均值 )	279	268	281
基线变化 ( 校正均值 <sup>++</sup> )	18	-44	-50
与安慰剂的差别 ( 校正均值 <sup>++</sup> )		-62*	-68*

+ 剂量增至的最终值

++ 针对基线、抽样中心、抽样中心治疗相互作用进行的调整。

\* 与安慰剂相比， $p \leq 0.050$

对于未接受过降糖治疗的病人 ( 24% )，筛查时 HbA1c 均值为 10.1%，FBG 均值为 238mg/分升。在基线测定时，HbA1c 均值为 10.2%，FBG 均值为 243mg/分升。与安慰剂相比，剂量渐增至 30mg ( 相当于 2 片 ) 和 45mg ( 相当于 3 片 ) 的盐酸吡格列酮治疗使 HbA1c 均值分别由基线降低了 2.3% 和 2.6%，使 FBG 均值分别降低了 63mg/分升和 95mg/分升。对于接受过降糖治疗的病人 ( 76% )，在筛查时，以前的治疗就中断了。筛查时，HbA1c 均值是 9.4%，FBG 均值是 216mg/分升。在基线测定时，HbA1c 均值是 10.7%，FBG 均值是 290mg/分升。与安慰剂相比，剂量渐增至 30mg ( 相当于 2 片 ) 和 45mg ( 相当于 3 片 ) 的盐酸吡格列酮治疗使 HbA1c 均值由基线分别下降了 1.3% 和 1.4%，FBG 均值分别降低了 55mg/分升和 60mg/分升。在研究结束时，不少试验前曾接受过治疗的病人 HbA1c 和 FBG 值未降至筛查时水平。

在一持续 16 周的研究中，197 位 2 型糖尿病病人被随机分入 1 次/日的 30mg（相当于 2 片）盐酸吡格列酮或安慰剂治疗组。此前的降糖治疗在双盲期开始前 6 周全部中断。在结束时，与安慰剂相比，在 HbA1c 和 FBG 指标上，30mg（相当于 2 片）盐酸吡格列酮治疗产生了有统计学显著性的改善。

表-5 在一持续 16 周安慰剂对照研究中的血糖参数

	安慰剂	盐酸吡格列酮 30mg（相当于 2 片）1 次/日
<b>全部对象</b>		
<b>HbA1c（%）</b>	N=93	N=100
基线（均值）	10.3	10.5
基线变化（校正均值 <sup>+</sup> ）	0.8	-0.6
与安慰剂的差别（校正均值 <sup>+</sup> ）		-1.4*
<b>FBG（mg/分升）</b>	N=91	N=99
基线（均值）	270	273
基线变化（校正均值 <sup>+</sup> ）	8	-50
与安慰剂的差别（校正均值 <sup>+</sup> ）		-58*

+ 针对基线、抽样中心、抽样中心治疗相互作用进行的调整。

\* 与安慰剂相比， $p \leq 0.050$

对于未接受过降糖治疗的病人（40%）筛查时，HbA1c 均值为 10.3%，FBG 均值为 240mg/分升。基线测定时，HbA1c 均值为 10.4%，FBG 均值为 254mg/分升。与安慰剂相比，30mg（相当于 2 片）的盐酸吡格列酮治疗使 HbA1c 均值由基线降低了 1.0%，使

FBG 均值降低了 62mg/分升。对于之前接受过降糖治疗的病人 ( 60% ) , 在筛查时, 以前的治疗就中断了。筛查时, HbA1c 均值是 9.4% , FBG 均值是 216mg/分升。在基线测定时, HbA1c 均值是 10.6% , FBG 均值是 287mg/分升。与安慰剂相比, 30mg ( 相当于 2 片 ) 的盐酸吡格列酮治疗使 HbA1c 均值由基线下降了 1.3% , FBG 均值降低了 46mg/分升。在研究结束时, 不少试验前曾接受过治疗的患者, HbA1c 和 FBG 值未降回到筛查时水平。

### 联合治疗

为评价对于用磺脲、二甲双胍或胰岛素未能良好控制血糖 ( HbA1c $\geq$ 8% ) 的 2 型糖尿病病人, 对盐酸吡格列酮的治疗效果, 进行了三个持续 16 周、随机双盲安慰剂对照的临床试验。试验前的降糖治疗或为单药或为联合用药。

在一个联合治疗研究中, 共有 560 名 2 型糖尿病病人, 试验前, 他们或单用一磺脲类或单用一磺脲类和另一降糖药治疗。他们被随机分入 1 次/日的 15mg ( 相当于 1 片 )、30mg ( 相当于 2 片 ) 盐酸吡格列酮组或安慰剂组, 接受治疗。研究期间, 他们继续使用原来的磺脲类治疗, 除磺脲类外的其他治疗则停止了。与安慰剂相比, 盐酸吡格列酮与磺脲合用使 HbA1c 均值明显降低, 达 0.9% ( 15mg 组 ) 和 1.3% ( 30mg 组 ) 。与安慰剂相比, FBG 均值降低了 39mg/分升 ( 15mg 组 ) 和 58mg/分升 ( 30mg 组 ) 。无论患者使用的磺脲剂量是低、中或高 ( <50% , 50%或>50%最高建议用量 ) , 盐酸吡格列酮和磺脲联合使用都可发挥治疗效果。

第二个联合治疗研究包括 328 名 2 型糖尿病患者, 实验前, 他们或单用二甲双胍或单用二甲双胍和另一降糖药。他们被随机分入 1 次/日的 30mg ( 相当于 2 片 ) 盐酸吡格列酮组或安慰剂组治疗, 并继续使用二甲双胍治疗, 除二甲双胍外, 以前的其他治疗则停止了。与安慰剂相比, 盐酸吡格列酮与二甲双胍合用可使 HbA1c 均值显著降低达 0.8% , 使 FBG 均

值降低达 38mg/分升。无论患者使用的二甲双胍剂量是低或高( <2000mg/日或≥2000mg/日 ) , 盐酸吡格列酮和其联合使用均可发挥治疗效果。

第三个联合治疗研究包括 566 名 2 型糖尿病患者, 实验前, 他们或接受中位数 60.5 单位/日的胰岛素治疗, 或合用另一降糖药。他们被随机分入 1 次/日的 15mg( 相当于 1 片 )、30mg ( 相当于 2 片 ) 盐酸吡格列酮组或安慰剂组治疗。除胰岛素继续使用外, 以前的其他降糖药均不再使用。与安慰剂相比, 盐酸吡格列酮和胰岛素合用使 HbA1c 均值( 15mg 组 : 0.7% ; 30mg 组 : 1.0% ) 和 FBG 均值 ( 15mg 组 : 35mg/分升 ; 30mg 组 : 49mg/分升 ) 均明显降低。无论患者使用的胰岛素剂量是低、是高( <60.5 单位/日, 或≥60.5 单位/日 ) , 盐酸吡格列酮与胰岛素合用都可发挥治疗效果。

### **【药理毒理】**

#### 药理作用

本品属噻唑烷二酮类口服抗糖尿病药, 为高选择性过氧化物酶体增殖激活受体( PPAR ) 的激动剂, 通过提高外周和肝脏的胰岛素敏感性而控制血糖水平。其主要作用机理为激活脂肪、骨骼肌和肝脏等胰岛素所作用组织的 PPAR 核受体, 从而调节胰岛素应答基因的转录, 控制血糖的生成、转运和利用。

#### 毒理研究

重复给药毒性 : 小鼠 ( 100mg/kg )、大鼠 ( ≥4mg/kg ) 和犬 ( 3mg/kg ) 经口重复给予本品 ( 按体表面积折算, 分别相当于临床推荐最大剂量的 11、1 和 2 倍 ) , 均发现心脏增大。在大鼠经口给药 1 年的试验中, 160 mg/kg/日 ( 按体表面积折算, 分别相当于临床推荐最大剂量的 35 倍 ) 组动物发生明显的心脏功能衰竭, 从而导致与给药相关的动物提前死亡。猴口服本品剂量≥8.9mg/kg ( 按体表面积折算, 分别相当于临床推荐最大剂量

的 4 倍) 13 周, 也发现心脏增大, 但给药 52 周, 剂量达 32 mg/kg (按体表面积折算, 相当于临床推荐最大剂量的 13 倍) 却未见心脏增大。

遗传毒性: Ames 试验、哺乳动物细胞正向基因突变试验 (CHO/HPRT 和 AS52/XPRT)、CHL 细胞体外细胞遗传学试验、非程序性 DNA 合成试验和体内微核试验结果均为阴性。

生殖毒性: 在交配前及整个妊娠期, 每日经口给予本品剂量达 40 mg/kg/日 (按体表面积折算, 相当于临床推荐最大剂量的 9 倍), 对雌、雄大鼠的生育力未见不良影响。在器官形成期经口给药, 大鼠剂量达 80mg/kg/日、家兔达 160 mg/kg/日(按体表面积折算, 分别相当于临床推荐最大剂量的 17 和 40 倍), 均未见致畸性。大鼠经口给药剂量 $\geq$ 40 mg/kg/日, 可见分娩延迟和胚胎毒性, 表现为着床后丢失率增加、发育延迟和低出生体重。对仔鼠的功能和行为未见毒性反应。家兔经口给药剂量为 160 mg/kg 时, 可见胚胎毒性。大鼠妊娠后期和授乳期经口给药剂量 $\geq$ 10mg/kg (按体表面积折算, 相当于临床推荐最大剂量的 2 倍) 仔鼠出生后发育延迟 (体重下降)。尚无充分和严格控制的孕妇临床研究资料。只有当有潜在利益大于胎儿的潜在危险性时, 孕妇才可以服用本品。

本品能在大鼠的乳汁中分泌, 但人乳汁中是否分泌本品尚不清楚。由于许多药物通过乳汁排泄, 故哺乳妇女不应该使用本品。

致癌性: 用雌、雄大鼠进行了一项为期 2 年的致癌性试验, 经口给药剂量达 63 mg/kg/日 (按体表面积折算, 相当于临床推荐最大剂量的 14 倍), 结果显示, 除膀胱外, 其他器官未出现给药所致的肿瘤。给药剂量  $\geq$ 4mg/kg/日 (按体表面积折算, 几乎与临床推荐最大剂量相等) 时,

在雄性大鼠体内发现良性和/或恶性过渡性细胞肿瘤。这些结果与人之间的相关性尚不清楚。用雌、雄小鼠进行了为期 2 年的致癌性试验, 经口给药剂量达 100mg/kg/日 (按体表面积折算, 相当于临床推荐最大剂量的 11 倍), 结果任何器官均未出现因给药所致的肿

瘤。在对临床试验中接受本品一年的 1800 多名患者进行的尿细胞学前瞻性评价中，未发现膀胱肿瘤。

### 【药代动力学】

据国外文献报道

1 次/日口服给药 24 小时后，总吡格列酮（吡格列酮和其活性代谢产物）血清浓度仍比较高。7 天内，吡格列酮和总吡格列酮达到稳态血清浓度。稳态时，吡格列酮的两个有药理活性的代谢产物，代谢产物Ⅲ（M-Ⅲ）和Ⅳ（M-Ⅳ），血清浓度达到或超过吡格列酮的水平。在健康志愿者和 2 型糖尿病患者中，吡格列酮占总吡格列酮峰浓度的 30%~50%，占血清浓度-时间曲线下面积（AUC）的 20%~25%。

分别给药 15mg/日（相当于 1 片/日）及 30mg/日（相当于 2 片/日），吡格列酮和总吡格列酮的血清峰浓度（C<sub>max</sub>）、AUC 和谷血清浓度（C<sub>min</sub>）均成比例增加。而以 60mg/日（相当于 4 片/日）给药时，吡格列酮和总吡格列酮的增长略低于此比例。

吸收：口服给药后，空腹情况下，30 分钟后可在血清中测到吡格列酮，2 小时后达到峰浓度。食物会将峰浓度时间推迟到 3~4 小时，但不改变吸收率。

分布：单剂给药后吡格列酮的平均表观分布容积（V<sub>d</sub>/F）是 0.63+0.41（平均值+标准差）升/千克体重。在人血清中，吡格列酮蛋白结合率很高（>99%），主要结合于血清白蛋白，也与其它血清蛋白结合，但亲和力低。代谢物 M-Ⅲ和 M-Ⅳ与血清白蛋白的结合率也很高（>98%）。

代谢：吡格列酮通过羟基化和氧化作用代谢，代谢产物也部分转化为葡萄糖醛酸或硫酸结合物。在 2 型糖尿病动物模型中，代谢产物 M-Ⅱ、M-Ⅳ（吡格列酮的羟基化衍生物）和 M-Ⅲ（吡格列酮的酮代谢产物）均有药理活性。在多次给药后，人血清中主要的药物形

式除吡格列酮外，还有 M-III 和 M-IV。稳态时，在健康志愿者和 2 型糖尿病患者中，吡格列酮均占血清总峰浓度的 30%~50% 和总 AUC 的 20%~25%。

当与表达人的 P450 或人肝微粒体一起孵育时，吡格列酮主要形成 M-IV，也生成少量的 M-II。在吡格列酮肝代谢中，细胞色素 P450 的主要同工酶为 CYP2C8 和 CYP3A4，其他很多同工酶，包括主要分布在肝外的 CYP1A1 也参与代谢。在体外等摩尔浓度时，酮康唑可抑制达 85% 的吡格列酮经肝代谢。与人 P450 肝微粒体孵育时，吡格列酮并不抑制 P450 活性。尚未进行人体内的研究确定吡格列酮是否可诱导 CYP3A4 生成。

排泄和清除：空腹给药后，约相当于 15% 到 30% 剂量的吡格列酮在尿中出现。排泄药物主要是代谢产物及其结合物，而肾对吡格列酮的清除可忽略。据研究，大部分口服药以原形或代谢产物形式排泄入胆汁，并从粪便清除。

吡格列酮和总吡格列酮的平均血清半衰期分别为 3~7 小时和 16~24 小时。计算出的吡格列酮表观清除率 (CL/F) 为 5~7 升/小时。

#### 特殊人群

肾功能不全：在中度（肌酐清除率 30-60 毫升/分钟）至重度（肌酐清除率 < 30 毫升/分钟）肾功能不全的病人中，吡格列酮、M-III 和 M-IV 的血清清除半衰期与在正常人中的相同。肾功能不全患者用药无须调整。

肝功能不全：与正常对照相比，肝功能不全（Child-Pugh 分级 B 或 C）患者吡格列酮和总吡格列酮平均峰浓度降低约 45%，而平均 AUC 值不变。如患者有活动性肝疾病的临床证据或血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）水平超过正常高限的 2.5 倍时，不应用盐酸吡格列酮治疗。

老年人：与年轻人比，健康老年人吡格列酮和总吡格列酮的血清峰浓度无明显变化，AUC 值略高，最终半衰期略长。这些变化没有什么重要的临床意义。



儿童：尚无儿童的药代动力学数据。

性别：女性中，平均 Cmax 和 AUC 值增加 20%到 60%。无论单药，还是与磺脲、二甲双胍或胰岛素合用，在男性和女性中，盐酸吡格列酮均可改善血糖控制。在对照临床试验中，糖化血红蛋白，即血红蛋白 A1C( HbA1c )基线浓度的降低，女性比男性大一些( HbA1c 均值的差别平均为 0.5% )。为达到良好血糖控制，治疗应个体化，但无须仅就性别差别而进行剂量调整。

种族：尚未获得不同种族的药代动力学数据。

**【贮藏】**

遮光，密封保存。

**【包装】**

铝塑泡罩包装，7 片/板,1 板/盒；7 片/板，2 板/盒。

**【有效期】**

36 个月

**【执行标准】**

国家食品药品监督管理局标准 WS1-(X-059)-2005-2006Z

**【批准文号】**

国药准字 H20061297

**【生产企业】**

企业名称: 北京万辉双鹤药业有限责任公司

生产地址：北京市门头沟区石龙经济开发区上园路 1 号

邮政编码：102308

电话号码：010-60803846

传真号码：010-60803846