

核准日期： 2006 年 10 月 27 日  
修订日期： 2009 年 12 月 10 日  
2010 年 04 月 30 日  
2011 年 05 月 23 日  
2013 年 06 月 08 日  
2014 年 06 月 28 日  
2018 年 05 月 16 日  
2019 年 04 月 19 日  
2019 年 08 月 16 日  
2021 年 02 月 05 日  
2021 年 06 月 30 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。

### 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力衰竭的危险（参见【注意事项】）。开始使用本品和用药剂量增加时，应严密监测患者心力衰竭的症状和体征（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，应按照标准心力衰竭治疗方案进行处理，而且必须停止本品的应用或减少剂量。

心力衰竭患者禁止使用本品（参见【禁忌】和【注意事项】）。

### 【药品名称】

通用名称：盐酸吡格列酮片

商品名：艾可拓®

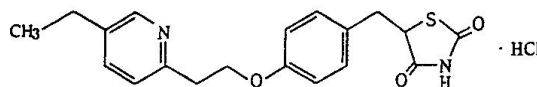
英文名：Pioglitazone Hydrochloride Tablets

汉语拼音：Yansuan Bigelietong Pian

### 【成份】

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

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】本品为带有刻痕白色或淡黄色片。

### 【适应症】

#### 2 型糖尿病

本品仅用于接受下列疗法而未得到充分效果，推断为有胰岛素抵抗性的患者。

- 1) 仅使用饮食疗法和/或运动疗法
- 2) 使用饮食疗法和/或运动疗法加磺酰脲类药物

- 3) 使用饮食疗法和/或运动疗法加  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂
  - 4) 使用饮食疗法和/或运动疗法加双胍类药物
- 2 使用饮食疗法和/或运动疗法加胰岛素制剂

#### <有关适应症的注意事项>

本品只用于已明确诊断为糖尿病的患者。应注意除糖尿病外，还有葡萄糖耐量异常、尿糖阳性等有糖尿病样症状的疾病（肾性糖尿、老年性糖耐量异常、甲状腺机能异常等）。

**【规格】** 15mg（按吡格列酮计）

#### **【用法用量】**

##### 1 适用于所有患者的推荐用法

口服，一日 1 次。

无充血性心力衰竭的患者的起始推荐剂量为一日 1 次 15mg 或 30mg。

充血性心力衰竭患者（NYHA 分级为 I 级和 II 级）的起始推荐剂量为一日 1 次 15mg。

根据糖化血红蛋白（HbA1c）检测血糖的变化，患者一日服用剂量可从 1 次 15mg 逐步增加至最大剂量 1 次 45mg。

初始服用本品或剂量增加后，应密切观察患者所出现的与液体潴留相关的不良反应（例如，体重增加、水肿），以及充血性心力衰竭的体征和症状等。

初始服用本品前需要进行肝功能检查（血清中丙氨酸和天门冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸激酶以及总胆红素）。在服用本品期间，如果患者无肝脏疾病，则不推荐进行例行的定期肝功能检测。在服用本品之前，肝功能检测不正常的患者或者服用本品期间发现肝功能异常的患者，应当采取警告和注意事项中的相应措施。

##### 2 与胰岛素分泌促进剂或胰岛素合并用药

如果本品和胰岛素分泌促进剂（例如磺酰脲类）合并用药时患者出现了低血糖症状，应当降低胰岛素分泌促进剂药物的剂量。

如果本品和胰岛素合并用药时，患者出现了低血糖症状，胰岛素的药物剂量应当降低 10%~25%，并且应当根据患者的个体血糖反应情况对胰岛素用量作进一步的调整。

#### <有关用法用量的注意事项>

1. 有报道女性患者发生水肿的几率较高，因而女性患者用药时，起始剂量为一日 1 次 15mg，并应注意观察是否发生水肿。
2. 从一日 1 次 30mg 增量至一日 1 次 45mg 后，有报道患者发生水肿的几率较高，因而在增量至 45mg 时，应注意观察是否发生水肿。
3. 本品与胰岛素制剂合用时，有报道患者发生水肿的几率较高，因而从一日 1 次 15mg 开始服药为宜。剂量增加需谨慎，并仔细观察水肿情况以及心力衰竭的体征和症状。
4. 通常老年患者生理机能减退，因而从一日 1 次 15mg 开始服药为宜。

#### **【不良反应】**

根据日本进行的临床试验结果，在一日 1 次服用吡格列酮 15mg、30mg 或 45mg 的 1368 例患者中，有 364 例患者（26.6%）出现包括实验室检测值异常在内的不良反应。本品在女性患者以及与胰岛素合并用药时，发生水肿的几率较高 [本品单用和与除胰岛素外的其他降糖药合并用药时发生水肿的比例：男性 3.9%（26/665），女性 11.2%（72/643）；与胰岛素

合并用药时发生水肿的比例：男性：13.6%（3/22），女性 28.9%（11/38）]。而且与没有糖尿病并发症的患者相比，伴有糖尿病并发症的患者发生水肿的几率较高 [伴有视网膜病变、伴有糖尿病神经病变、伴有糖尿病肾脏病变的患者发生水肿的比例分别为：10.4%（44/422）、11.4%（39/342）、10.6%（30/282）]。此外，与胰岛素合并用药时低血糖的发生率有所增加 [本品单用和与除胰岛素外的其他降糖药合并用药时及与胰岛素合并用药时发生低血糖的比例分别为：0.7%（9/1308）、33.3%（20/60）]。上市后实际服用的监测结果（截止 2009 年 12 月）显示，3421 例患者中有 556 例患者（16.3%）出现不良反应（包括实验室检测值异常）。下述的本品不良反应出现在上述临床试验、上市后的监测结果或自发报告中。

### （1）有临床意义的不良反应

- 1) 因可能会出现或加重心力衰竭，服用本品期间应密切观察。如出现水肿、体重突然增加和心力衰竭等症状/体征（呼吸急促、心悸、心胸比增大，胸腔积液等），应采取停药，并给予髓祥利尿剂等适当措施。合并心脏疾病的患者服用本品或与胰岛素合并用药时，更可能引发心力衰竭，因而应密切监测患者心力衰竭的征兆（参照[慎重用药]项和[重要的注意事项]）。
- 2) 由于循环血浆容量的增加可能引起水肿（8.2%，112/1368 例），故应密切观察。出现水肿时，采取减少剂量或停止用药等适当的措施。采取这些措施后症状无改善时，根据情况，必要时考虑给予髓祥利尿剂（呋塞米等）。水肿更常见于女性患者、与胰岛素合并用药的患者或伴有糖尿病并发症的患者，此外当剂量由一日 1 次 30mg 增至 45mg 时也有出现水肿的报道。对于这类患者，应特别留意水肿的发生（参照[有关用法用量的注意事项]）。
- 3) 可能伴随出现天门冬氨酸氨基转移酶（AST）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）和碱性磷酸酶（ALP）显著升高的肝功能障碍或黄疸（<0.1%）。因此对于存在潜在肝功能障碍的患者，如有必要应定期进行肝功能检查。如果出现异常应采取如停止用药等适当措施。
- 4) 与其它降糖药合并用药时，有时出现低血糖症状（<0.1~5%）。出现低血糖时，对本品或合并用药的降糖药物，应采取减少剂量或暂停服药等慎重处理。服用本品出现低血糖症状时，通常给予蔗糖，但与  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂合并用药时出现低血糖症状，应给予葡萄糖。与胰岛素合并用药时，低血糖症状的发生率较高。
- 5) 可能发生（发生频率未知）横纹肌溶解的一些特征，如肌肉疼痛、虚弱、磷酸肌酸激酶（CK（CPK））增加、血和尿中的肌红蛋白增加。一旦发生此种情况应停止用药并采取适当措施。
- 6) 有报道胃溃疡复发的病例。
- 7) 膀胱癌：在一些研究中没有检测到 ACTOS 暴露的累积剂量或累积持续时间和膀胱癌之间的关联，包括美国的 10 年观察性研究，但在其他研究中却检测到了它们之间的关联。这些研究的不一致结果和局限性导致无法解释观察性数据，进而无法得出结论。ACTOS 可能与膀胱肿瘤的风险增加相关。没有充分的数据确定吡格列酮是否为膀胱癌的肿瘤促进剂。

## (2) 其它不良反应

	5%以上 (含)	0.1%~不足 5%	不足 0.1%	频率未知
1) 血液 <sup>注1)</sup>		贫血、白细胞减少或血小板减少		
2) 心血管系统		血压升高、心胸比增大 <sup>注2)</sup> 、心电图异常 <sup>注2)</sup> 、心悸、胸部压迫感或面部潮红		
3) 过敏反应 <sup>注3)</sup>		皮疹、湿疹、瘙痒		
4) 消化系统		恶心、呕吐、胃部不适、烧心、腹痛、腹胀、腹泻、便秘、食欲亢进或食欲减退		
5) 肝脏 <sup>注4)</sup>		AST、ALT、ALP 或 $\gamma$ -GTP 升高		
6) 精神神经系统		头晕、蹒跚、头痛、困倦、不适、虚弱或麻木		
7) 其它	乳酸脱氢酶 (LDH) 和肌酸酶 (CK (CPK)) 升高 <sup>注5)</sup>	血尿素氮 (BUN) 及血钾的升高、总蛋白及血钙降低、体重增加、尿蛋白增加、呼吸急促	关节痛、震颤、血糖迅速下降伴有糖尿病视网膜病变加重	骨折 <sup>注6)</sup>

注 1) 定期进行血液检查 (每 3 个月左右 1 次)。

注 2) 参照<重要的注意事项>中 (2)。

注 3) 这时应停用本品。

注 4) 发生频率: AST (GOT) 升高 0.86% (11/1272 例)、ALT 升高 0.94% (12/1276 例)、ALP 升高 0.47% (6/1272 例)、 $\gamma$ -GTP 升高 0.95% (12/1263 例)

注 5) 有时出现 LDH 升高 (5.63%、71/1261 例) 及 CK (CPK) 升高 (5.00%、61/1221 例), 出现异常时, 应密切观察, 例如复查等。

注 6) 有报道, 在国外的临床研究中, 女性患者发生骨折的几率增加。

在国外进行的 ACTOS 的随机、双盲、对照临床试验中, 有超过 8500 例 2 型糖尿病患者接受了本品治疗, 其中在前瞻性临床研究(the Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events, PROactive)中, 有 2605 例患有 2 型糖尿病以及大血管病变的患者接受了本品治疗。在这些临床试验研究中, 超过 6000 例患者接受了为期 6 个月或更长时间的本品治疗, 有 4500 名患者接受了为期 1 年或更长时间的本品治疗, 有 3000 例患者接受了至少为期 2 年的本品治疗。

在六项 16 周至 26 周的安慰剂对照单药治疗试验以及 16 周至 24 周的合并用药治疗试验中, 本品组患者因药物不良事件而退出试验的发生率为 4.5%, 对照组的发生率为 5.8%。本品治疗组中导致患者退出试验的不良事件发生率 (1.5%) 低于安慰剂组 (3.0%), 而导致退出试验的最常见不良事件是与血糖控制不良有关。

在 PROactive 试验中, 患者因不良事件退出试验的发生率在本品组和安慰剂组分别为 9.0%和 7.7%。充血性心力衰竭是最常见的导致患者退出试验的严重不良事件, 其中本品组患者因该不良事件退出试验的发生率是 1.3%, 而安慰剂组的发生率是 0.6%

### 常见不良事件: 16周至26周单药治疗试验

三项 16 周至 26 周安慰剂对照单药治疗的临床试验中, 报道的常见不良事件发生率和类型见表 1。表中列出了发生率>5%以及在本品组比安慰剂组更常见的不良事件。这些不良事件和本品给药剂量无关。

表 1. 三项 16 周至 26 周安慰剂对照的单药治疗试验:  
报道发生率> 5%以及发生率在本品组高于安慰剂组的不良事件

事件名称	安慰剂 N=259	本品 N=606
	患者(%)	患者(%)
上呼吸道感染	8.5	13.2
头痛	6.9	9.1
鼻窦炎	4.6	6.3

肌肉痛	2.7	5.4
咽炎	0.8	5.1

常见不良事件：16周至24周合并用药治疗试验

本品与磺脲类药物合并用药的治疗临床试验中，报道的常见不良事件发生率和类型见表2。表中列出了发生率>5%以及在本品最高剂量组中更常见的不良事件。

表2. 16周至24周本品与磺脲类药物合并用药治疗的临床试验  
16周安慰剂对照试验，报道发生率>5%以及发生率在本品30mg+磺脲类药物组高于其它组的不良事件

事件名称	安慰剂+磺脲类药物	本品 15mg+磺脲类药物	本品 30mg+磺脲类药物
	N=187 患者(%)	N=184 患者(%)	N=189 患者(%)
水肿	2.1	1.6	12.7
头痛	3.7	4.3	5.3
胃肠气胀	0.5	2.7	6.3
体重增加	0	2.7	5.3

24周非对照双盲试验，报道发生率>5%以及发生率在本品45mg+磺脲类药物组高于本品30mg+磺脲类药物组的不良事件

事件名称	本品 30mg+磺脲类药物	本品 45mg+磺脲类药物
	N=351 患者(%)	N=351 患者(%)
低血糖症	13.4	15.7
水肿	10.5	23.1
上呼吸道感染	12.3	14.8
体重增加	9.1	13.4
尿路感染	5.7	6.8

注意：外周水肿、全身泛发型水肿、凹陷性水肿和液体滞留这几个术语均按“水肿”统一进行汇总。

本品与二甲双胍合并用药的临床试验中，报道的常见不良事件发生率和类型见表3。表中列出了发生率>5%以及在本品最高剂量组中更常见的不良事件。

表3. 16周到24周本品与二甲双胍合并用药治疗临床试验  
16周安慰剂对照试验  
报道发生率>5%以及发生率在本品+二甲双胍组高于安慰剂+二甲双胍组的不良事件

事件名称	安慰剂+二甲双胍	本品 30mg+二甲双胍
	N=160 患者(%)	N=168 患者(%)
水肿	2.5	6.0
头痛	1.9	6.0

24周非对照性双盲研究  
报道发生率>5%以及发生率在本品45mg+二甲双胍组高于本品30mg+二甲双胍组的不良事件

事件名称	本品 30mg+二甲双胍	本品 45mg+二甲双胍
	N=411 患者(%)	N=416 患者(%)
上呼吸道感染	12.4	13.5
水肿	5.8	13.9
头痛	5.4	5.8
体重增加	2.9	6.7

注意：外周水肿、全身泛发型水肿、凹陷性水肿和液体滞留这几个术语均按“水肿”统一进行汇总。

本品与胰岛素合并用药的临床试验中，报道的常见不良事件发生率和类型见表4。表中列出了发生率>5%以及在本品最高给药剂量中更为常见的不良事件。

表 4. 16 周到 24 周本品与胰岛素合并用药治疗临床试验

16 周安慰剂对照试验

报道发生率>5%以及发生率在本品 30mg+胰岛素组高于安慰剂+胰岛素组的不良事件

事件名称	安慰剂+胰岛素	本品 15mg+胰岛素	本品 30mg+胰岛素
	N=187	N191	N=188
	患者(%)	患者(%)	患者(%)
低血糖	4.8	7.9	15.4
水肿	7.0	12.6	17.6
上呼吸道感染	9.6	8.4	14.9
头痛	3.2	3.1	6.9
体重增加	0.5	5.2	6.4
背痛	4.3	2.1	5.3
头晕	3.7	2.6	5.3
胃肠气胀	1.6	3.7	5.3

24 周非对照性双盲研究

报道发生率>5%以及发生率在本品 45mg +胰岛素组高于本品 30mg +胰岛素组的不良事件

事件名称	本品 30mg+胰岛素	本品 45mg+胰岛素
	N=345	N=345
	患者(%)	患者(%)
低血糖	43.5	47.8
水肿	22.0	26.1
体重增加	7.2	13.9
尿路感染	4.9	8.7
腹泻	5.5	5.8
背痛	3.8	6.4
血肌酐磷酸激酶升高	4.6	5.5
鼻窦炎	4.6	5.5
高血压	4.1	5.5

注意：外周水肿、全身泛发型水肿、凹陷性水肿和液体潴留这几个术语均按“水肿”统一进行汇总。

PROactive 试验中报道的常见不良事件和类型见表 5。表中列出了发生率>5%以及在本品组比安慰剂组更常见的不良事件。

表 5. PROactive 试验：报道发生率>5%以及在本品组比安慰剂组更常见的不良事件。

事件名称	安慰剂	本品
	N=2633	N=2605
	患者(%)	患者(%)
低血糖	18.8	27.3
水肿	15.3	26.7
心力衰竭	6.1	8.1
肢端疼痛	5.7	6.4
背痛	5.1	5.5
胸痛	5.0	5.1

患者平均随访期为 34.5 个月。

**充血性心力衰竭：**16 周至 24 周与磺酰脲类药物合并用药临床试验期间、16 周至 24 周与胰岛素临床试验期间以及 16 周至 24 周与二甲双胍临床试验期间，与充血性心力衰竭有关的不良事件发生率见表 6。未发生致死性不良事件。

表 6. 充血性心力衰竭紧急不良事件的治疗

本品与磺酰脲类药物合并用药或安慰剂与磺酰脲类药物合并用药治疗的患者

事件名称	安慰剂对照试验（16 周）		非对照性双盲试验（24 周）	
	安慰剂	本品 15mg	本品 30mg	本品 30mg

	+磺酰脲类药物 N=187	+磺酰脲类药物 N=184	+磺酰脲类药物 N=189	+磺酰脲类药物 N=351	+磺酰脲类药物 N=351
	患者(%)	患者(%)	患者(%)	患者(%)	患者(%)
至少一例充血性心力衰竭事件	2 (1.1%)	0	0	1(0.3%)	6(1.7%)
入院治疗	2 (1.1%)	0	0	0	2(0.6%)
本品与胰岛素合并用药或安慰剂与胰岛素合并用药治疗的患者					
	安慰剂对照试验 (16 周)			非对照性双盲试验 (24 周)	
事件名称	安慰剂 +胰岛素 N=187	本品 15mg +胰岛素 N=191	本品 30mg +胰岛素 N=188	本品 30mg +胰岛素 N=345	本品 45mg +胰岛素 N=345
	患者(%)	患者(%)	患者(%)	患者(%)	患者(%)
至少一例充血性心力衰竭事件	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	3 (0.9%)	5 (1.4%)
入院治疗	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)
本品与二甲双胍合并用药或安慰剂与二甲双胍合并用药治疗的患者					
	安慰剂对照研究 (16 周)			非对照性双盲研究 (24 周)	
事件名称	安慰剂 +二甲双胍 N=160	本品 30mg +二甲双胍 N=168	本品 30mg +二甲双胍 N=411	本品 45mg +二甲双胍 N=416	
	患者(%)	患者(%)	患者(%)	患者(%)	
至少一例充血性心力衰竭事件	0	1 (0.6%)	0	1 (0.2%)	
入院治疗	0	1 (0.6%)	0	1 (0.2%)	

并发充血性心力衰竭（NYHA 分级为 II 级或 III 级早期）的 2 型糖尿病患者被随机分组，按双盲原则分别服用 24 周的本品或格列苯脲，其中本品每日剂量是 30mg 至 45mg（n=262），而格列苯脲每日剂量是 10mg 至 15mg（n=256）。本试验中，和充血性心脏衰竭有关的不良事件发生率概况见表 7。

表7. 并发充血性心衰（NYHA分级为II级或III级）的患者接受本品或格列苯脲治疗期间突发充血性心力衰竭不良事件

事件名称	本品 N=262 患者(%)	格列苯脲 N=256 患者(%)
因心血管原因死亡（判定后结果）	5 (1.9%)	6 (2.3%)
因充血性心力衰竭恶化而入院（经判定后）	26 (9.9%)	12 (4.7%)
因充血性心力衰竭就诊急诊科（经判定后）	4 (1.5%)	3 (1.2%)
患者在试验期间发生充血性心力衰竭恶化	35 (13.4%)	21 (8.2%)

在 PROactive 试验期间，因充血性心力衰竭入院的情况见表 8。

表 8. PROactive 试验中，突发充血性心力衰竭不良事件

事件名称	安慰剂 N=2633 患者(%)	本品 N=2605 患者(%)
至少一例入院的充血性心力衰竭事件	108 (4.1%)	149 (5.7%)
致死性	22 (0.8%)	25 (1.0%)
入院治疗，非致死性	86 (3.3%)	124 (4.7%)

**心血管安全性：**在 PROactive 试验中，5238 名合并大血管病变病史的 2 型糖尿病患者被随机分组，在进行标准化护理的基础上，分别接受本品（N=2605）或安慰剂（N=2633）治疗，其中本品治疗组中一日给药剂量可通过递增法逐渐增加至 45mg。几乎所有患者（95%）

都同时服用了心血管药物治疗（如，β-阻滞剂、ACE 抑制剂、血管紧张素 2 受体拮抗剂、钙通道阻滞剂、硝酸盐类、利尿剂、阿司匹林、他汀类药物和氯贝特）。在基线时，患者平均年龄 62 岁，平均糖尿病病程 9.5 年，平均 HbA1c 是 8.1%。平均随访时间是 34.5 个月。

该研究的主要研究目的是考察本品对具有大血管事件发病高风险的 2 型糖尿病患者的死亡率和大血管事件发生率的影响。主要疗效变量为心血管复合终点中任何事件的首次发生时间，心血管复合终点事件包括全因死亡、非致死性心肌梗塞（MI）（包括静息心肌梗塞）、卒中、急性冠状动脉综合症、心脏介入（包括冠状动脉搭桥术或经皮冠状动脉介入）、踝关节以上主要下肢大血管切断以及下肢的旁路手术或血管再造术。本品组中的 514 名患者（19.7%）以及安慰剂组中的 572 名患者（21.7%）至少发生了一次不良事件（危险比 0.90; 95% 置信区间：0.80, 1.02; p=0.10）。

该试验进行 3 年时，本品组和安慰剂组之间在首次发生心血管系统不良事件方面，没有出现有统计学意义的差异，但同时发现本品组死亡率或总体大血管不良事件发生率并未增加。主要试验终点相关的首次发生不良事件的发生率以及各项不良事件的总数见表 9。

表 9. 心血管相关事件试验终点的首次不良事件和不良事件总数

心血管事件类型	安慰剂 N=2633		本品 N=2605	
	首发事件 n(%)	总计事件 n	首发事件 n(%)	总计事件 n
任一不良事件	575 (21.7)	900	514 (19.7)	803
所有原因导致的死亡	122 (4.6)	186	110 (4.2)	177
非致死性心肌梗塞 (MI)	118 (4.5)	157	105 (4.0)	131
中风	96 (3.6)	119	76 (2.9)	92
急性冠脉综合征	63 (2.4)	78	42 (1.6)	65
心脏手术 (CABG/PCI)	101 (3.8)	240	101 (3.9)	195
下肢大血管切断	13 (0.6)	28	9 (0.3)	28
下肢再血管手术	57 (2.2)	92	71 (2.7)	115

CABG=冠状动脉旁路移植术；PCI=经皮介入

**体重增加：**当本品单用或与其他降糖药物合并用药时，会出现给药剂量相关的体重增加。体重增加的机制未明，但很可能与液体滞留和脂肪蓄积的联合作用有关。

表 10 和表 11 概括了 16 周至 26 周随机、双盲单药治疗试验和 16 至 24 周与其他药物合并用药治疗试验，以及 PROactive 试验中，本品组和安慰剂组的体重变化情况。

表 10. 随机、双盲临床试验期间，相对于基线时体重改变(kg)

		对照组	本品	本品	本品
		(安慰剂)	15mg	30mg	45mg
		中位数 (25th/75th 百分位数)	中位数 (25th/75th 百分位数)	中位数 (25th/75th 百分位数)	中位数 (25th/75th 百分位数)
单药治疗 (16 周至 26 周)		-1.4(-2.7/0.0) N=256	0.9(-0.5/3.4) N=79	1.0(-0.9/3.4) N=188	2.6(0.2/5.4) N=79
合并用药治疗 (16 周至 24 周)	磺酰脲类药物	-0.5(-1.8/0.7) N=187	2.0(-0.2/3.2) N=183	3.1(1.1/5.4) N=528	4.1(1.8/7.3) N=333
	二甲双胍	-1.4(-3.2/0.3) N=160	N/A	0.9(-1.3/3.2) N=567	1.8(-0.9/5.0) N=407
	胰岛素	0.2(-1.4/1.4) N=182	2.3(0.5/4.3) N=190	3.3(0.9/6.3) N=522	4.1(1.4/6.8) N=338

表 11. PROactive 试验中，双盲治疗时本品组患者与安慰剂组患者的体重变化中位数比值

	安慰剂	本品
	中位数 (25th/75th 百分位数)	中位数 (25th/75th 百分位数)



末次访视时相对于基础状态的体重变化 (kg)	-0.5(-3.3,2.0) N=2581	+3.6(0.0,7.5) N=2560
------------------------	--------------------------	-------------------------

注意：本品和安慰剂暴露时间的中位数为 2.7 年。

**水肿：**服用本品发生的水肿会随着停用本品而可逆性好转。水肿通常不需要入院治疗，除非同时出现了充血性心力衰竭。本品临床研究期间，水肿的发生频率和类型见表 12。

表 12. 服用本品的患者所发生的水肿不良事件

		安慰剂	本品 15mg	本品 30mg	本品 45mg
		患者(%)	患者(%)	患者(%)	患者(%)
单药治疗 (16 周至 26 周)		3 (1.2%) N=259	2 (2.5%) N=81	13 (4.7%) N=275	11 (6.5%) N=169
合并用药 治疗 (16 周至 24 周)	磺酰脲类药物	4 (2.1%) N=187	3 (1.6%) N=184	61 (11.3%) N=540	81 (23.1%) N=351
	二甲双胍	4 (2.5%) N=160	N/A	34 (5.9%) N=579	58 (13.9%) N=416
	胰岛素	13 (7.0%) N=187	24 (12.6%) N=191	109 (20.5%) N=533	90 (26.1%) N=345

注意：外周水肿、全身泛发型水肿、凹陷性水肿和液体潴留这几个术语均按“水肿”统一进行汇总。

表 13. PROactive 试验中发生的水肿不良事件

安慰剂	本品
N=2633	N=2605
患者(%)	患者(%)
419(15.9%)	712(27.3%)

注意：外周水肿、全身泛发型水肿、凹陷性水肿和液体潴留这几个术语均按“水肿”统一进行汇总。

**肝功能影响：**迄今为止，在本品对照性临床试验数据库中尚无证据表明本品会诱导肝毒性。特殊设计的一项随机、双盲、历时 3 年的试验，用以对比 ACTOS 和格列苯脲血清 ALT 升高至正常上限三倍的发生率，此时的基础治疗为二甲双胍和胰岛素联合用药。在试验开始的 48 周内每 8 周检查一次，随后在每 12 周检查一次。本品组和格列苯脲组分别有 3/1051 (0.3%) 例患者和 9/1046 (0.9%) 例患者的 ALT 值大于正常参考上限值的三倍。迄今为止，在本品对照性临床试验数据中，没有一例本品组患者发生血清 ALT 大于参考值上限的三倍或总胆红素大于参考值上限的两倍，也无患者出现重度药物诱导性的相互叠加肝损害。

**低血糖：**在本品临床试验中，低血糖不良事件是由研究人员根据临床判断结果上报的，而无需末梢血糖检查确诊。

在 16 周与磺脲类药物合并用药临床试验中，报道的本品 30mg 组的低血糖事件发生率是 3.7%，而安慰剂组为 0.5%。在 16 周与添加胰岛素合并用药临床试验中，报道的本品 15mg 组的低血糖事件发生率是 7.9%，本品 30mg 组为 15.4%，而安慰剂组为 4.8%。

在 24 周与磺脲类药物合并用药临床试验和 24 周与胰岛素合并用药临床试验中，本品 45mg 组所报道的低血糖事件发生率要高于本品 30mg 组，在两个试验中分别为(15.7% vs. 13.4%)和(47.8% vs. 43.5%)。

在这四项试验中，24 周与胰岛素合并用药临床试验内的本品 30mg 组有 3 例患者因低血糖入院 (0.9%)。另外有 14 例患者报道发生了不需要入院治疗的重度低血糖 (指的是患者日常活动受到明显影响的低血糖事件)。这些患者接受了本品 45mg 与磺脲类药物合并用药治疗 (n=2) 或本品 30mg 或本品 45mg 与服胰岛素合并用药治疗 (n=12)。

**膀胱癌：**在历时 2 年的致癌性研究中发现，雄性大鼠膀胱内存在肿瘤。

此外，3 年 PROactive 临床试验期间，随机分配至 ACTOS 组的 14/2605 (0.54%) 名患

者以及随机分配至安慰剂组的 5/2633 (0.19%) 名患者被诊断为膀胱癌。将诊断为膀胱癌时服用药物不到一年的患者排除后, ACTOS 组有 6 例病例 (0.23%), 而安慰剂组则有 2 例 (0.08%) 被诊断为膀胱癌。试验完成后, 对大部分患者额外观察多达 10 年, ACTOS 几乎没有额外的暴露。在为期 13 年的 PROactive 和观察随访期中, 随机分配至 ACTOS 组或安慰剂组的患者膀胱癌的发生率无差异 (HR=1.00; [95% CI: 0.59-1.72])。

在观察性研究中, 服用 ACTOS 的患者膀胱癌风险相关结果存在差异; 一些研究发现膀胱癌风险增高与 ACTOS 不相关, 而其他研究则发现二者相关。

在美国进行的一项为期 10 年的大型前瞻性观察性队列研究中, 与从未服用 ACTOS 的患者相比, 服用过 ACTOS 患者的膀胱癌风险没有统计学显著增高 (HR =1.06; [95% CI: 0.89-1.26])。

对来自英国的数据进行的回顾性队列研究发现, 服用 ACTOS 和膀胱癌之间具有统计学显著关联 (HR:1.63; [95% CI: 1.22-2.19])。

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的可能性。糖尿病患者应定期接受眼科医师的常规眼科检查。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) 比较没有明显增加。使用吡格列酮治疗的患者, 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】(下述患者禁用)

- (1) 心力衰竭或有心力衰竭病史的患者[在动物研究中, 伴随循环血浆容量的增加有可能出现代偿性变化而引起心脏重量增加。有临床病例报道出现心力衰竭或加重心力衰竭]。
- (2) 严重酮症、糖尿病性昏迷或昏迷前期、或 1 型糖尿病患者[必须用静脉输液及胰岛素迅速纠正高血糖]。
- (3) 严重肝功能障碍的患者[本品主要在肝脏进行代谢, 有可能引起蓄积]。
- (4) 严重肾功能障碍的患者。
- (5) 严重的感染症、手术前后或严重创伤的患者 [有必要注射胰岛素以控制血糖, 因而不适合给予本品]。
- (6) 对本品成份有过敏史的患者。
- (7) 孕妇或有可能妊娠的妇女[参照【孕妇及哺乳期妇女用药】项]。
- (8) 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】

## 1. 慎用用药（对下述患者慎用）

### （1）对下述患者或情况：

- 1) 心脏疾病患者，如心肌梗塞、心绞痛、心肌病和高血压性心脏病等，可能引起心力衰竭[伴随循环血浆容量的增加有可能诱发心力衰竭]（参照【**重要的注意事项**】和【**有临床意义的不良反应**】）。
- 2) 肝或肾功能障碍（参照【**禁忌**】项）。
- 3) 脑垂体机能不全或肾上腺机能不全[有可能引起低血糖]。
- 4) 营养不良状态，饥饿状态，不规律饮食，饮食摄取量不足或衰弱状态[有可能引起低血糖]。
- 5) 激烈的肌肉运动[有可能引起低血糖]。
- 6) 过度的饮酒[有可能引起低血糖]。
- 7) 老年患者（参照【**老年用药**】项）。

### （2）正在使用其它降糖药物的患者（参照【**药物相互作用**】和【**有临床意义的不良反应**】项）。

## 2. 重要的注意事项

### （1）因为循环血浆容量的增加短时期内有可能出现水肿、诱发或加重心力衰竭，对下列情况应注意观察（参照【**禁忌**】和【**慎重给药**】项）。

- (i) 本品不可用于心力衰竭或有心力衰竭病史的患者。
- (ii) 服用本品后应密切观察。如出现水肿、体重突然增加、心力衰竭症状等，应采取停药、并给予髓祥利尿剂（呋塞米等）等适当措施。
- (iii) 应指导患者在服用本品期间注意有无水肿、体重突然增加或症状改变等出现。如出现以上异常症状，请立即停药并咨询医生。

### （2）可能引起心电图异常和心胸比增大，应充分留意观察；定期检查心电图，发现异常时，采取减少剂量或暂时停药等慎重处理（参照【**其它不良反应**】项）。

### （3）本品与其他降糖药合用用药时，有时会引起低血糖症状。与这些药合并使用时，对患者要充分说明低血糖症状及处理方法，提醒患者注意低血糖症状（参照【**药物相互作用**】项和【**有临床意义的不良反应**】项）。

### （4）本品只适用于经饮食疗法和/或运动疗法等糖尿病基本疗法而达不到充分效果的患者。

### （5）本品只限于推断有胰岛素抵抗性的患者。胰岛素抵抗性的粗略判断标准为体重指数（Body Mass Index: BMI kg/m<sup>2</sup>）大于或等于 24；或空腹全血胰岛素分泌水平大于或等于 5μU/mL。

### （6）服用本品期间应定期检查血糖、尿糖，确认其药效。如果服用 3 个月还未达到满意效果时，应及时改用其他药物。

### （7）在用药期间，可出现下列情况：不再需要继续用药；需要减少剂量；或由于患者不节制或合并感染等情况下导致治疗效果减弱或没有治疗效果。因此，应注意饮食摄取量、体重变化、血糖、有无感染存在的情况。应注意做出经常性的判断是否需要继续用药，服用剂量及药物的选择等。

### （8）由于血糖迅速下降可伴糖尿病视网膜病变加重。在使用本品时也有相关病例报道，故应密切观察糖尿病视网膜病变。

### （9）本品一日剂量 45mg 与 α-葡萄糖苷酶抑制剂合并用药的安全性尚未确立（临床用药经

验很少)。

(10) 本品与  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂和磺酰脲类药物合并用药的安全性尚未确立(临床试验中观察到不良反应的发生率有增加趋势)。

(11) 本品一日剂量 45mg 与双胍类药物合并用药的安全性尚未确立(临床用药经验很少)。如患者出现视力下降, 医生应考虑是黄斑水肿的可能性。

(12) 不能完全排除服用吡格列酮患者的膀胱癌风险。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。

(13) 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。

### 3. 使用时注意事项

药物交付患者时: 铝塑泡罩包装(PTP)的药物, 应指导其从铝塑泡罩(PTP)包装中取出后再服用[有报道, 因误服铝塑泡罩(PTP)包装坚硬的锐角部刺入食道粘膜而发生穿孔, 并发诸如纵隔炎等严重的并发症]。

### 4. 其它的注意事项

(1) 对大鼠及小鼠进行管饲法口服用药 24 个月的试验, 在雄性大白鼠 $\geq 3.6\text{mg/kg/日}$ 组中, 出现膀胱肿瘤。

(2) 有报道, 对家族性腺瘤样息肉(familial adenomatous polyposis: FAP)小鼠模型口服同类药物曲格列酮(troglitazone)或罗格列酮(rosiglitazone)后, 出现结肠肿瘤的数目增多及体积增大。

(3) 有报道, 应用噻唑烷二酮类药物如吡格列酮, 发生或加重(糖尿病)黄斑水肿。当患者出现视力急剧下降, 应考虑是黄斑水肿可能性。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

(1) 孕妇或有可能妊娠的妇女禁用

(2) 哺乳期妇女避免用药, 不得不用药时, 应停止哺乳。

【儿童用药】对儿童用药的安全性和有效性尚未确立。由于缺乏长期安全性数据, 不推荐儿童患者使用本品。

### 【老年用药】

通常老年人生理机能减退, 应谨慎给药, 例如从一日 1 次 15mg 开始用药, 密切观察服用期间是否发生不良反应。

与年轻受试者相比, 健康老年受试者吡格列酮血药浓度峰值无显著差异, 但 AUC 值大约增加了 21%。与年轻受试者相比(约 7 小时), 老年人的吡格列酮终点平均半衰期值较长(约 10 小时)。这些变化并未达到被认定为有临床相关性的程度。

### 【药物相互作用】

表 14 合并用药的注意事项(本品与下列药物合并使用时应慎重)

药物名称等	体征、症状、处理方法、机理等
<b>降糖药物</b> *磺酰脲类药 格列美脲、格列苯脲、格列齐特、甲苯磺丁脲等 *磺酰胺类药 格列丁唑 *双胍类药 <sup>注1)</sup> 盐酸二甲双胍、盐酸丁福明 *那格列奈 *米格列奈 *α-葡萄糖苷酶抑制剂 伏格列波糖、阿卡波糖等 *胰岛素制剂	*当本品与左栏的降糖药物合并用药时可能出现低血糖症状，应小心慎重给药，例如与这些药物的任一种合并用药时，应考虑从低剂量开始。  *与 α-葡萄糖苷酶抑制剂合用用药而出现低血糖症状时，不应给蔗糖而应给予葡萄糖。
<b>与降糖药物合并用药以及与可增强或降低降糖药的降血糖作用的药物合并用药</b> *增强降糖药物的降血糖作用的药物 β受体阻滞剂、水杨酸制剂、单胺氧化酶抑制剂、贝特类衍生物的高脂血症治疗药、华法林等 *降低降糖药物的降血糖作用的药物 肾上腺素、肾上腺皮质激素、甲状腺激素等	合并左边的药物时再加用本品，应留意【 <b>注意事项</b> 】中相互作用中降糖药物合并用药注意事项，同时，应充分注意到对本品改善胰岛素抵抗性的影响。
CYP2C8 诱导剂，如利福平	有报道本品与利福平合并用药导致本品的 AUC 降低 54%。当本品与利福平合并用药时，需密切注意患者的血糖控制水平，必要时增加本品的剂量。
CYP2C8 抑制剂，如吉非罗齐	有报道本品与吉非罗齐合并用药导致本品的 AUC 升高 3 倍。由于有潜在的剂量相关的不良反应，当本品与吉非罗齐合并用药时，需降低吡格列酮的用量，推荐的最大剂量为一日 15mg。
托吡酯	同时服用吡格列酮和托吡酯后，发现吡格列酮及其活性代谢物的暴露减少。这种改变的临床相关性尚不清楚；然而，当同时使用 ACTOS 和托吡酯时，监测患者是否有足够的血糖控制。

注 1) 参照【**重要的注意事项**】(9) 项

### 【药物过量】

目前尚缺乏人体药物过量的资料。一旦发生药物过量，应根据患者的临床表现给予相应的支持治疗。

### 【临床试验】

以 2 型糖尿病患者为对象，一日 1 次服用吡格列酮 15mg、30mg 或 45mg，进行包括双盲对照试验在内的各种临床试验，在 821 例受试者中，其综合血糖改善率（[中等程度改善或中等程度以上]）为 50.8%（417/821）。

在长期试验中（服用 28~48 周或以上），血糖得到稳定控制，空腹血糖及 HbA<sub>1c</sub> 维持下降，未见治疗作用减弱。

以下为血糖控制效果不满意的 2 型糖尿病患者中进行的双盲对照试验结果。

#### 1) 仅采用饮食疗法和/或运动疗法

使用吡格列酮，一日 1 次 30mg，连续 12 周，HbA<sub>1c</sub> 下降 1.08±1.47%（63 例患者的平均值±标准差）。

#### 2) 采用饮食疗法和/或运动疗法加磺酰脲类药物

使用吡格列酮，一日 1 次 30mg，连续 12 周，HbA<sub>1c</sub> 下降 1.24±1.33%（56 例患者的平均值±标准差）。

- 3) 采用饮食疗法和/或运动疗法加  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂  
使用吡格列酮，一日 1 次 30mg，连续 16 周，HbA<sub>1c</sub> 下降 0.91±0.89%（55 例患者的平均值±标准差）。
- 4) 采用饮食疗法和/或运动疗法加双胍类药物  
使用吡格列酮，一日 1 次 15mg 连续 12 周，然后一日 1 次 30mg 连续 16 周，HbA<sub>1c</sub> 下降 0.67±0.80%（83 例患者的平均值±标准差）。
- 5) 采用饮食疗法和/或运动疗法加胰岛素制剂  
使用吡格列酮，一日 1 次 30mg 连续 16 周，HbA<sub>1c</sub> 下降 1.22±1.11%（45 例患者的平均值±标准差）。

## 【药理毒理】

### 药理作用

吡格列酮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等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）经口重复给予吡格列酮（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，160mg/kg/日（按体表面积折算，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死亡。猴经口给予吡格列酮剂量≥8.9mg/kg（按体表面积折算，相当于临床推荐最大剂量的 4 倍）13 周，可见心脏增大，但给药 52 周，剂量达 32mg/kg（按体表面积折算，相当于临床推荐最大剂量的 13 倍）未见心脏增大。

**遗传毒性：**吡格列酮 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、程序外 DNA 合成试验和体内微核试验结果均为阴性。

**生殖毒性：**妊娠大鼠在器官形成期给予吡格列酮 20mg/kg（根据体表面积换算，约临床剂量 45mg 的 5 倍）未见毒性反应，但当剂量为 40 和 80mg/kg（约≥9 倍临床剂量 45mg），出现分娩延迟和胎仔存活力降低。妊娠兔在器官形成期给予吡格列酮 80mg/kg（约为临床剂量 45mg 的 35 倍）未见毒性反应，但当剂量为 160 mg/kg（约为临床剂量 45mg 的 69 倍），可见胎仔存活力降低。大鼠妊娠后期和哺乳期经口给药剂量≥10mg/kg（按体表面积折算，相当于临床剂量的 2 倍），幼仔出生后发育延迟（体重下降）。

吡格列酮能分泌至大鼠乳汁中，但是否分泌至人乳汁中尚不清楚。

**致癌性：**大鼠 2 年致癌性试验中，经口给药剂量达 63mg/kg/日（按体表面积折算，相当于临床剂量 45mg 的 14 倍），除雄性大鼠膀胱外，其它器官未出现给药所致的肿瘤。给药剂量≥4mg/kg/日（按体表面积折算，相当于临床剂量 45mg）时，雄性大鼠可见良性和/或恶性移行细胞肿瘤。雄性大鼠发生膀胱肿瘤的机制怀疑与尿路结石引起刺激和增生有关。在 2009 年完成的 2 年雄性大鼠饮食酸化减少尿路结石的机制研究中发现，饮食酸化可以减少膀胱增生性改变但不能消除增生，结石的存在加剧了吡格列酮引起的增生性反应，但不认为是诱

发增生的主要原因。不能排除雄性大鼠发生膀胱肿瘤的结果与人的相关性。

小鼠 2 年致癌性试验中，经口给药剂量达 100mg/kg/日（按体表面积折算，相当于临床剂量 45mg 的 11 倍），未见给药所致的肿瘤。

## 【药代动力学】

### 1. 血药浓度

健康成年男子口服本品时，在血液中检测出原形药及其代谢产物 I -VI（M-I~M-VI），其中 M- II ~M-IV 为活性代谢物。

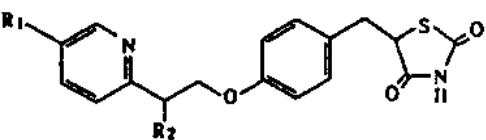
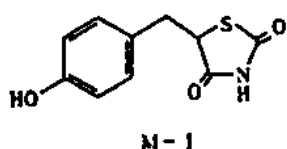
健康成年男子（8 名），空腹单剂量一次口服吡格列酮 30mg 时，原形药及活性代谢物的血药浓度如下表所示。

健康成年男子的血药浓度

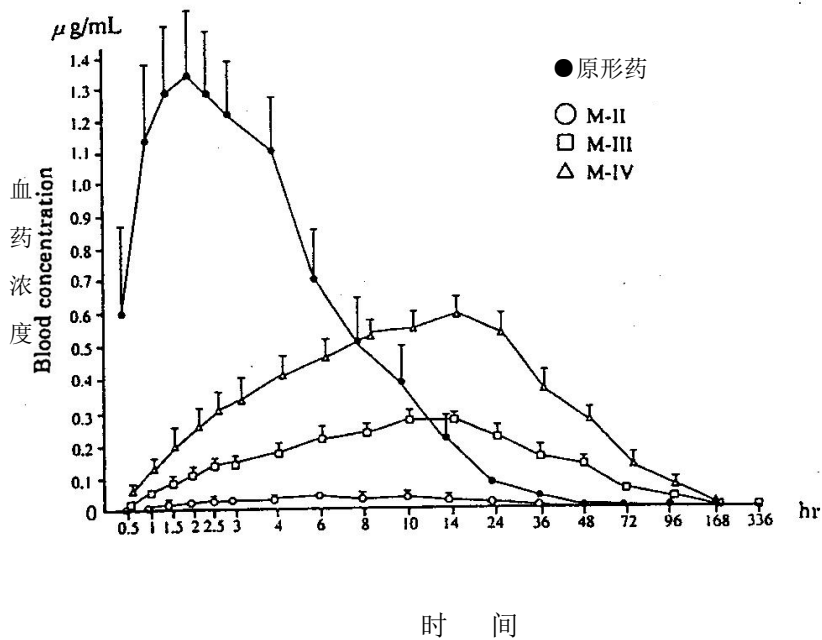
空腹服 30mg（8 例）

	达峰浓度 ( $C_{max}$ ) ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	达峰时间 ( $T_{max}$ ) (h)	曲线下面积 ( $AUC_{0-336h}$ ) ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	半衰期 ( $T_{1/2}$ ) (h)
原形药	1.4±0.2	1.8±0.4	11.6±2.2	5.4±1.7
代谢物-II (M-II)	0.04±0.02	4.8±2.5	0.4±0.3	—
代谢物-III (M-III)	0.3±0.0	11.5±2.1	12.8±2.1	25.0±4.7
代谢物-IV (M-IV)	0.6±0.1	14.8±4.0	29.5±4.5	23.8±2.7

(平均值±标准差)



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
原形药	H <sub>3</sub> C—H <sub>2</sub> C—	H—
代谢物-II (M-II)	H <sub>3</sub> C—H <sub>2</sub> C—	HO—
代谢物-III (M-III)	H <sub>3</sub> C—OC—	H—
代谢物-IV (M-IV)	H <sub>3</sub> C >HC— HO	H—
代谢物-V (M-V)	HOOC—H <sub>2</sub> C—	H—
代谢物-VI (M-VI)	HOOC—	H—



健康成年男子（8例）空腹时或饭后单剂量一次服用吡格列酮 30mg，除了原形药的  $T_{max}$  延长之外，原形药的药代动力学参数无明显差异，因此，认为进食对药物代谢影响很小。用 Wistar 肥胖大鼠实验观察降血糖作用，其结果显示 M-II ~ M-IV 的活性低于原形药。

## 2. 尿中排泄

健康成年男子（14例）空腹单剂量一次服用吡格列酮 30mg，尿中主要排泄物为 M-IV ~ M-VI，服药后 48h 累积尿中排泄率约为 30%。

## 3. 多次服用后的血药浓度

健康成年男子（6例），一天一次服用吡格列酮 30mg，共服用 9 天（第二天停药），在 6~7 天时，原形药与全部活性代谢物（原形药+M-II ~ M-IV）的血药浓度大致达到稳定状态，故认为重复给药无药物蓄积。

## 4. 与磺酰脲类药物合并用药时的血药浓度

正使用磺酰脲类药物（格列苯脲、格列齐特）的 2 型糖尿病患者，合并服用吡格列酮 30mg，一日 1 次连服 7 天，原形药及全部活性代谢物（原形药+M-II ~ M-IV）的血药浓度与仅使用饮食疗法的 2 型糖尿病患者的结果相似。另外，未观察到对磺酰脲类药的药-时曲线变化和蛋白结合率的影响。

## 5. 与 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂合并用药时的血药浓度

正使用伏格列波糖的 2 型糖尿病患者，合并服用吡格列酮 30mg，一日 1 次，原形药及全部活性代谢物（原形药+M-II ~ M-IV）的血药浓度与仅使用饮食疗法或合并使用磺酰脲类药物的 2 型糖尿病患者的结果相似。

## 6. 与双胍类药物合并用药时的血药浓度

正在多次使用二甲双胍的健康成年男性（14 名受试者），合并服用吡格列酮 30mg，一日 1 次，原形药及全部活性代谢物（原形药+M-II ~ M-IV）的血药浓度与单用吡格列酮的健康成年男性（14 名受试者）的结果相似。

## 7. 特殊人群



### 肾功能不全的患者用药

与肾功能正常的受试者相比，中度肾脏损伤（肌酐清除率为 30-50mL/分）和重度肾脏损伤（肌酐清除率 < 30mL/分）患者的吡格列酮、M-III 和 M-IV 血清清除半衰期未发生改变。因此，出现肾脏损伤的患者并不需要调整剂量。

### 肝功能不全的患者用药

与正常受试者相比，肝功能受损（CTP 分级 B/C 级）的受试者的血清吡格列酮和总吡格列酮（吡格列酮、M-III 和 M-IV）平均峰值浓度降低至 45%，但平均 AUC 值没有发生改变。因此，对于伴有出现肝脏损伤的患者不需要调整剂量。

上市后报告有服用本品后出现肝功能衰竭的病例，且临床试验中已经剔除掉血清 ALT 值 > 2.5 倍(参考上限值)的受试者，所以，肝病患者请慎用。

### 8. 其他

对吡格列酮的代谢，有多种细胞色素 P450 同工酶 1A1、1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 和 3A4 参与。吡格列酮对人细胞色素 P450 同工酶 1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 和 3A4 表达微粒体的代谢活性影响很小（体外实验）。

**【贮藏】** 常温（10~30℃）保存

**【包装】** 7 片/盒（铝塑泡罩包装，7 片/板，1 板）

**【有效期】** 36 个月

**【执行标准】** 进口药品注册标准 JX20180254

**【批准文号】** 进口药品注册证号：H20140268; H20140269

分装批准文号:国药准字 J20140082

### 【上市许可持有人】

公司名称：Teva Takeda Yakuhin Ltd.

地址：1-24-11, Taiko, Nakamura-ku, Nagoya-shi, Aichi, JAPAN

### 【生产企业】

片剂生产

生产厂：Takeda Pharmaceutical Company Limited, Hikari Plant

地址：4720, Takeda, Mitsui, Hikari, Yamaguchi 743-8502, Japan

片剂分装

生产厂：天津武田药品有限公司

地址：天津市西青区兴华道 11 号

邮政编码：300385

电 话： 400-069-0980

传 真： 022-23972240