

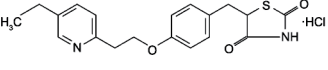
核准日期：2006 年 10 月 27 日**修改日期**：2009 年 05 月 12 日**修改日期**：2011 年 05 月 25 日**修改日期**：2012 年 07 月 10 日**修改日期**：2013 年 12 月 11 日**修改日期**：2020 年 04 月 10 日

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脏的危险（参见【注意事项】）。开始使用本品和用药剂量增加时，应严密监测患者心脏的症状和体征（包括体重显著快速增加、呼吸困难和/或水肿）。如果出现上述症状，应按照标准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：吡格列酮片
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。其化学名称为：（±）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。
其结构式为：


分子式：C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₃ ·HCl
分子量：392.89

【性状】
本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。
【适应症】
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改善血糖控制。盐酸吡格列酮单独使用，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。糖尿病病治疗个体化，治疗反应应用 HbA1c 评价更理想，与单用 FPG 相比，它评价餐后血糖控制更好些。HbA1c 反映了过去 2 到 3 个月的血糖情况。临床应用时，我们建议，除非血糖控制较差，患者的盐酸吡格列酮治疗应足够长（3 个月），以评价 HbA1c 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 15 毫克或 30 毫克 1 次/日，如对初始剂量的反应不佳，可加量，直至 45 毫克 1

次/日。如患者对单药治疗反应不佳，应考虑联合用药。

联合用药
磺脲类：与磺脲类药物合用时，盐酸吡格列酮初始剂量可为 15 毫克或 30 毫克 1 次/日。当开始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 15 毫克或 30 毫克 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，二甲双胍无降低低血糖也不会引起低血糖。

胰岛素：与胰岛素合用时，盐酸吡格列酮初始剂量可为 15 毫克或 30 毫克 1 次/日。开始盐酸吡格列酮治疗时，胰岛素用量可维持不变。对于联合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值低至 100 毫克/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 45 毫克 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 30 毫克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（参见【药代动力学】，特殊人群，肾功能不全）。如治疗开始前，患者出现活动性肝病病的临床症状或血清转氨酶水平升高（ALT 超过正常上限 2.5 倍），则不应开始盐酸吡格列酮治疗（参见【注意事项】，一般，对肝脏的影响和【药代动力学】，特殊人群，肝功能不全）。所有病人在开始盐酸吡格列酮治疗前均应监测肝功能，治疗中还应监测（参见【注意事项】，一般，对肝脏的影响）。

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

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 型糖尿病患者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。

表－1 显示了盐酸吡格列酮单药治疗（剂量 7.5 毫克、15 毫克、30 毫克、45 毫克、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报道率达到 5％的不良反应

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
牙齿痛	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似，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

高血糖症外）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%）相似。

与磺脲或胰岛素合用时，曾有人出现轻至中度低血糖，与－磺脲类药物合用时，安慰剂组病人低血糖发生率与 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%，15 毫克盐酸吡格列酮组为 8%，30 毫克盐酸吡格列酮组为 15%（参见【注意事项】，一般，低血糖症）。

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最高（盐酸吡格列酮治疗病人 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均显示，盐酸吡格列酮组病人水肿发生率比安慰剂组高。单药治疗时，盐酸吡格列酮 4.8% 病人水肿，安慰剂组为 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（参见【注意事项】，一般，水肿）。

膀胱癌：在国内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增加风险的趋势。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（HR1.4 [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（HR1.22 [95%CI 1.05–1.43]），使用时间为 1 年或更长时间的患膀胱癌风险进一步升高（HR1.34 [95%CI 1.02–1.75]）。

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%–4%。一般而言，此类变化出现在治疗最初 4 至 12 周时，之后相对平稳。这些变化可能与与血容量增加有关，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：水肿病人服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至中度水肿（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，可造成心肌重量增加和由前负荷增加引起的心脏肥大。有一 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 350 名 2 型糖尿病者的长期（1 年或以上）开放性临床试验中，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差异，平均心腔指数无显著降低。

在排除对照纽约心脏病协会（NYHA）标准心功能Ⅲ级和Ⅳ级的病人后，在临床试验设计中未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：由格列酮是噻唑烷二酮类中的一另药物，它因体质特异肝毒性。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 型糖尿病患者对临床试验中，与安慰剂对照，由吡格列酮具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风险。

黄斑水肿，有发生上市后报道，服用噻唑烷二酮类药物包括吡格列酮，国内外未报（糖尿病）黄斑水肿并有视力下降，但发生率非常罕见，尚未明确黄斑水肿是否否与盐酸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生进行常规的眼科检查。除此之外，无糖尿病患者未在接受吡格列酮治疗或存在其它眼部检查异常，只要出现任何一生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（平均年龄 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糖尿病患者骨折的发生率增加，在平均为每 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），而安慰剂组为 2.5%（23/905）。这个差异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）没有明显差异。在对照使用吡格列酮治疗的患者时，尤其是女性患者，要考虑骨折的风险，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份过敏的病人。

现有或既往有膀胱癌病史的患者或存在不明原因的内眼血流的患者禁用本品。

【注意事项】

（1）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、尿疼、尿异常等症状时，病人应立即咨询医生。（2）服用吡格列酮治疗过程中应定期检查，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。

一般：盐酸吡格列酮仅能在胰岛素存在下发挥降糖作用，故不应应用于 1 型糖尿病患者长期糖尿病中中毒治疗。

低血糖处理：当患者联合使用盐酸吡格列酮和胰岛素或其它口服降糖药时，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。

绝经：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致导致排卵紊乱。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%至 4%。这一变化主要体现在治疗开始的 4 至 12 周，之后基本保持平稳。这些变化可能与与血容量增加有关，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：水肿病人服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至中度水肿（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，可造成心肌重量增加和由前负荷增加引起的心脏肥大。有一 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 350 名 2 型糖尿病者的长期（1 年或以上）开放性临床试验中，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差异，平均心腔指数无显著降低。

在排除对照纽约心脏病协会（NYHA）标准心功能Ⅲ级和Ⅳ级的病人后，在临床试验设计中未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：由格列酮是噻唑烷二酮类中的一另药物，它因体质特异肝毒性。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 型糖尿病患者对临床试验试验中，与安慰剂对照，由吡格列酮具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风险。

黄斑水肿，有发生上市后报道，服用噻唑烷二酮类药物包括吡格列酮，国内外未报（糖尿病）黄斑水肿并有视力下降，但发生率非常罕见，尚未明确黄斑水肿是否是否与盐酸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生进行常规的常规眼科检查。除此之外，无糖尿病患者未在接受吡格列酮治疗或存在其它眼部检查异常，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糖尿病患者骨折的发生率增加，在平均为每 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），而安慰剂组为 2.5%（23/905）。这个差异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）没有明显差异。在对照使用吡格列酮治疗的患者时，尤其是女性患者，要考虑骨折的风险，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份过敏的病人。

现有或既往有膀胱癌病史的患者或存在不明原因的内眼血流的患者禁用本品。

【注意事项】

（1）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、尿疼、尿异常等症状时，病人应立即咨询医生。（2）服用吡格列酮治疗过程中应定期检查，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。

一般：盐酸吡格列酮仅能在胰岛素存在下发挥降糖作用，故不应应用于 1 型糖尿病患者长期糖尿病中中毒治疗。低血糖处理：当患者联合使用盐酸吡格列酮和胰岛素或其它口服降糖药时，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。

绝经：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致导致排卵紊乱。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%至 4%。这一变化主要体现在治疗开始的 4 至 12 周，之后基本保持平稳。这些变化可能与与血容量增加有关，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：水肿病人服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至中度水肿（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，可造成心肌重量增加和由前负荷增加引起的心脏肥大。有一 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 350 名 2 型糖尿病者的长期（1 年或以上）开放性临床试验中，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差异，平均心腔指数无显著降低。

在排除对照纽约心脏病协会（NYHA）标准心功能Ⅲ级和Ⅳ级的病人后，在临床试验设计中未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：由格列酮是噻唑烷二酮类中的一另药物，它因体质特异肝毒性。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 型糖尿病患者对临床试验试验中，与安慰剂对照，由吡格列酮具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风险。

黄斑水肿，有发生上市后报道，服用噻唑烷二酮类药物包括吡格列酮，国内外未报（糖尿病）黄斑水肿并有视力下降，但发生率非常罕见，尚未明确黄斑水肿是否是否与盐酸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生进行常规的常规眼科检查。除此之外，无糖尿病患者未在接受吡格列酮治疗或存在其它眼部检查异常，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（平均年龄 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糖尿病患者骨折的发生率增加，在平均为每 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），而安慰剂组为 2.5%（23/905）。这个差异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）没有明显差异。在对照使用吡格列酮治疗的患者时，尤其是女性患者，要考虑骨折的风险，并依据目前的护理标准注意评估和维持骨骼健康。

血液学：盐酸吡格列酮可能造成血红蛋白和红细胞压积降低。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%至 4%。这一变化主要体现在治疗开始的 4 至 12 周，之后基本保持平稳。这些变化可能与与血容量增加有关，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：水肿病人服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至中度水肿（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，可造成心肌重量增加和由前负荷增加引起的心脏肥大。有一 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 350 名 2 型糖尿病者的长期（1 年或以上）开放性临床试验中，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差异，平均心腔指数无显著降低。

在排除对照纽约心脏病协会（NYHA）标准心功能Ⅲ级和Ⅳ级的病人后，在临床试验设计中未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：由格列酮是噻唑烷二酮类中的一另药物，它因体质特异肝毒性。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 型糖尿病患者对临床试验试验中，与安慰剂对照，由吡格列酮具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风险。

黄斑水肿，有发生上市后报道，服用噻唑烷二酮类药物包括吡格列酮，国内外未报（糖尿病）黄斑水肿并有视力下降，但发生率非常罕见，尚未明确黄斑水肿是否是否与盐酸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生进行常规的常规眼科检查。除此之外，无糖尿病患者未在接受吡格列酮治疗或存在其它眼部检查异常，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糖尿病患者骨折的发生率增加，在平均为每 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），而安慰剂组为 2.5%（23/905）。这个差异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）没有明显差异。在对照使用吡格列酮治疗的患者时，尤其是女性患者，要考虑骨折的风险，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份过敏的病人。
现有或既往有膀胱癌病史的患者或存在不明原因的内眼血流的患者禁用本品。
【注意事项】
（1）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、尿疼、尿异常等症状时，病人应立即咨询医生。（2）服用吡格列酮治疗的过程中应定期检查，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。
一般：盐酸吡格列酮仅能在胰岛素存在下发挥降糖作用，故不应应用于 1 型糖尿病患者长期糖尿病中中毒治疗。
低血糖处理：当患者联合使用盐酸吡格列酮和胰岛素或其它口服降糖药时，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。
绝经：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致导致排卵紊乱。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%至 4%。这一变化主要体现在治疗开始的 4 至 12 周，之后基本保持平稳。这些变化可能与与血容量增加有关，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：水肿病人服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至中度水肿（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，可造成心肌重量增加和由前负荷增加引起的心脏肥大。有一 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 350 名 2 型糖尿病者的长期（1 年或以上）开放性临床试验中，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差异，平均心腔指数无显著降低。
在排除对照纽约心脏病协会（NYHA）标准心功能Ⅲ级和Ⅳ级的病人后，在临床试验设计中未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：由格列酮是噻唑烷二酮类中的一另药物，它因体质特异肝毒性。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 型糖尿病患者对临床试验试验中，与安慰剂对照，由吡格列酮具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风险。
黄斑水肿，有发生上市后报道，服用噻唑烷二酮类药物包括吡格列酮，国内外未报（糖尿病）黄斑水肿并有视力下降，但发生率非常罕见，尚未明确黄斑水肿是否是否与盐酸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生进行常规的常规眼科检查。除此之外，无糖尿病患者未在接受吡格列酮治疗或存在其它眼部检查异常，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糖尿病患者骨折的发生率增加，在平均为每 34.5 倍正常上限之上限）的病人，应以评估，判断肝酶升高的进程。对肝酶升高导致的病人，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，应尽快重复检查。如 ALT 水平仍超过 3 倍正常上限或病人再现黄疽，盐酸吡格列酮治疗应中止。

对于使用吡格列酮时出现过肝酶问题，肝功能异常或黄疽的病人，目前尚无数据说明使用吡格列酮是否安全。服用吡格列酮时出现黄疽的病人不应使用盐酸吡格列酮。使用吡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 FPG 和 HbA1c。

所有病人在开始治疗前和治疗中均应定期进行肝酶监测（参见【注意事项】，一般，对肝脏的影响和【不良反应】，实验室异常，血清氨基转移酶水平）。

不良反应

对病人进行如下宣教是很重要的。病人应坚持饮食控制，定期测定血糖和检查血红蛋白水平。在应谨慎，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血糖，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、食欲丧失、尿色加深等情况时，应及时就医。

应告知病人，盐酸吡格列酮每日口服一次，服药与进食无关，如漏服，次日不应加倍服药。

当与胰岛素或其它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家属说明。

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。

【孕妇及哺乳妇女用药】

妊娠类型 C。在器官发育过程中，大鼠口服 80 毫克/千克、大鼠口服 160 毫克/千克（基于毫克/千克），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 30 毫克/千克/日以上（基于毫克/千克），约相当于 10 倍人最大推荐口服剂量时，可观察到过产期和胚胎毒性（表现为推迟子宫重量增加，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。大鼠口服剂量达 160 毫克/千克（基于毫克/千克），约相当于人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口服 10 毫克/千克和以上剂量（基于毫克/千克），约为最大推荐口服剂量的 2 倍）时，其后代体重下降，出现出生后发育迟滞。

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高、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。

哺乳妇女

在母乳喂养中，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应用盐酸吡格列酮。

【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，同时应应用口服避孕药和口服避孕药的药物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。

格列酮类：对于健康受试者，同时应用盐酸吡格列酮（45 毫克 1 次/日）和格列酮类（5.0 毫克 1 次/日）共 7 天，未改变格列酮类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（45 毫克 1 次/日）和地高辛（0.25 毫克 1 次/日）共 7 天，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（45 毫克 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抗凝血期间产生有临床意义的影。

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

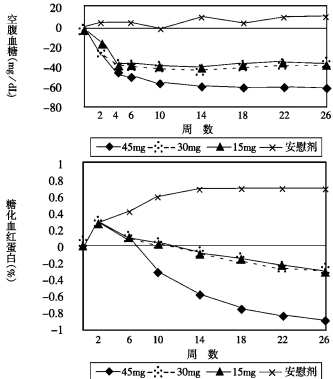


图-1 在一持续 26 周、安唑酮对照、不同剂量研究中的血糖参数。

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、安唑酮对照、不同剂量研究中的血糖参数

	安唑酮	盐酸吡格列酮 15 毫克 1 次/日	盐酸吡格列酮 30 毫克 1 次/日	盐酸吡格列酮 45 毫克 1 次/日
全部对象				
HbA1c (%)	N=79	N=79	N=85	N=76
基线 (均值)	10.4	10.2	10.2	10.3
基线变化 (校正均值 [†])	0.7	-0.3	-0.3	-0.9
与安唑酮的差异 (校正均值 [†])		-1.0 [†]	-1.0 [†]	-1.6 [†]
FBG (毫克/分升)	N=79	N=79	N=84	N=77
基线 (均值)	268	267	269	276
基线变化 (校正均值 [†])	9	-30	-32	-56
与安唑酮的差异 (校正均值 [†])		-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。
* 与安唑酮相比, P ≤ 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%) 和选入人在接受治疗的病人 (曾治疗 69%)。表-3 显示了未治疗和曾治疗亚组的结果。在双盲治疗期, 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 值从基线测定时无明显变化, 而曾经治疗组在清洗期中血糖控制不佳, HbA1c 和 FBG 升高。

虽然从基线测定相比, 曾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到回调查时的水平。此试验的设计排除了对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 周安唑酮对照、不同剂量研究中的血糖参数

	安唑酮	盐酸吡格列酮 15 毫克 1 次/日	盐酸吡格列酮 30 毫克 1 次/日	盐酸吡格列酮 45 毫克 1 次/日
未治疗				
HbA1c (%)	N=25	N=26	N=26	N=21
筛查 (均值)	9.3	10.0	9.5	9.8
基线 (均值)	10.0	9.9	9.3	10.0
基线变化 (校正均值 [†])	0.6	-0.8	-0.6	-1.9
与安唑酮的差异 (校正均值 [†])		-1.4	-1.3	-2.6
FBG (毫克/分升)	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
与安唑酮差别 (校正均值 [†])		-52	-56	-80

	安唑酮	盐酸吡格列酮 15 毫克 1 次/日	盐酸吡格列酮 30 毫克 1 次/日	盐酸吡格列酮 45 毫克 1 次/日
曾治疗				
HbA1c (%)	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
与安唑酮的差异 (校正均值 [†])		-1.0	-0.9	-1.4
FBG (毫克/分升)	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
与安唑酮差别 (校正均值 [†])		-36	-31	-59

在一项持续 24 周的研究中, 260 名患 2 型糖尿病的病人随机分入两个剂量递增盐酸吡格列酮治疗组之一, 或分入模拟剂量递增的安唑酮组。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 7.5 毫克 1 次/日的初始治疗, 4 周后, 剂量递增至 15 毫克 1 次/日, 再过 4 周后, 剂量增至 15 毫克 1 次/日并继续到研究结束 (共 16 周)。在第二个盐酸吡格列酮治疗组, 患者的初始治疗为 15 毫克 1 次/日, 剂量增加情况同第一组。在结束时, 与安唑酮组相比, 在 HbA1c 和 FBG 上, 盐酸吡格列酮治疗产生丁统计学上显著的改善 (参见表-4)。

表-4 在一持续 24 周、安唑酮对照、剂量递增研究中的血糖参数

	安唑酮	盐酸吡格列酮 30 毫克 1 次/日	盐酸吡格列酮 45 毫克 1 次/日
全部对象			
HbA1c (%)	N=83	N=85	N=85
基线 (均值)	10.8	10.3	10.8
基线变化 (校正均值 [†])	0.9	-0.6	-0.6
与安唑酮差别 (校正均值 [†])		-1.5 [†]	-1.5 [†]
FBG (毫克/分升)	N=78	N=82	N=85
基线 (均值)	279	268	281
基线变化 (校正均值 [†])	18	-44	-50
与安唑酮差别 (校正均值 [†])		-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。
* 与安唑酮相比, P ≤ 0.050。

对于未接受过降糖治疗的病人 (24%), 筛查过 HbA1c 均值均为 10.1%, FBG 均值均为 238 毫克/分升。在基线测定时, HbA1c 均值均为 10.2%, FBG 均值均为 243 毫克/分升。与安唑酮相比, 剂量递增至 30 毫克和 45 毫克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 63 毫克/分升和 95 毫克/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 216 毫克/分升。在基线测定时, HbA1c 均值是 10.7%, FBG 均值是 290 毫克/分升。与安唑酮相比, 剂量递增至 30 毫克和 45 毫克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 55 毫克/分升和 60 毫克/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 30 毫克盐酸吡格列酮或安唑酮治疗组。此前的降糖治疗在双盲期开始前 6 周全部中断。在结束时, 与安唑酮相比, 在 HbA1c 和 FBG 指标上, 30 毫克盐酸吡格列酮治疗产生丁有统计学显著性的改善。

表-5 在一持续 16 周安唑酮对照研究中的血糖参数

	安唑酮	盐酸吡格列酮 30 毫克 1 次/日
全部对象		
HbA1c (%)	N=93	N=100
基线 (均值)	10.3	10.5
基线变化 (校正均值 [†])	0.8	-0.6
与安唑酮差别 (校正均值 [†])		-1.4 [†]
FBG (毫克/分升)	N=91	N=99
基线 (均值)	270	273
基线变化 (校正均值 [†])	8	-50
与安唑酮差别 (校正均值 [†])		-58 [†]

[†] 针对基线、抽样中心、抽样中心治疗相互作用进行的调整。

* 与安唑酮相比, P ≤ 0.050。

对于未接受过降糖治疗的病人 (40%) 筛查时, HbA1c 均值均为 10.3%, FBG 均值均为 240 毫克/分升。基线测定时, HbA1c 均值均为 10.4%, FBG 均值均为 254 毫克/分升。与安唑酮相比, 30 毫克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 62 毫克/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 216 毫克/分升。在基线测定时, HbA1c 均值是 10.6%, FBG 均值是 287 毫克/分升。与安唑酮相比, 30 毫克的盐酸吡格列酮治疗使 HbA1c 均值由基线下降了 1.3%, FBG 均降低了 46 毫克/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 值未降到回调查时水平。

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 ≥ 8%) 的 2 型糖尿病患者, 对盐酸吡格列酮的治疗效果, 进行了三个持续 16 周、随机双盲安唑酮对照的临床试验。试验前的降糖治疗或作为单药或为联合用药。

在一个联合治疗研究中, 共有 560 名 2 型糖尿病患者。试验前, 他们或单用一磺脲类或用一磺脲类和一降糖病人。他们被随机分入 1 次/日的 15 毫克、30 毫克盐酸吡格列酮组或安唑酮组, 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。与安唑酮相比, 盐酸吡格列酮与磺脲类联合 HbA1c 均值明显降低, 达 0.9% (15 毫克组) 和 1.3% (30 毫克组)。与安唑酮相比, FBG 均降低了 39 毫克/分升 (15 毫克组) 和 58 毫克/分升 (30 毫克组)。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, 他们或单用一甲双胍或用二甲双胍或另一降糖药。他们被随机分入 1 次/日的 30 毫克盐酸吡格列酮或安唑酮组治疗, 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。与安唑酮相比, 盐酸吡格列酮与二甲双胍联合使用 HbA1c 均值显著降低达 0.8%, 使 FBG 均值降低达 38 毫克/分升。无论患者使用的二甲双胍剂量是低或高 (<2000 毫克/日或 ≥ 2000 毫克/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, 或使用另一降糖药。他们被随机分入 1 次/日的 15 毫克、30 毫克盐酸吡格列酮组或安唑酮组治疗。除胰岛素继续使用外, 以前的其他降糖药均不再使用。与安唑酮相比, 盐酸吡格列酮和胰岛素联合使用 HbA1c 均值 (15 毫克组: 0.7%; 30 毫克组: 1.0%) 和 FBG 均值 (15 毫克组: 35 毫克/分升; 30 毫克组: 49 毫克/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联合使用都可发挥治疗效果。

【药理学】
药理作用

本品属噻唑烷二酮类口服抗糖尿病药, 为高选择性作用于脂肪组织增殖激活体 γ (PPAR γ) 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, 其主要作用机理为改善脂肪、骨骼肌和肝脏等胰岛素素作用组织的 PPAR γ 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) 和大 (3mg/kg) 经口重复给药至本品 (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, 160mg/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。小鼠口服本品剂量 ≥ 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 ASS2/XPR1)、CHL 细胞体外微核遗传学试验、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 40mg/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、家兔达 160mg/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 ≥ 40mg/kg/日, 可见分娩延迟和胚胎着床, 表现为着床后丢失率增加、发育延迟和延迟出生率。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。大鼠妊娠期和授乳期经口给药剂量 ≥ 10 mg/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。只有当其潜在利益大于对胎儿潜在危险性时, 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。由于许多药物通过人乳汁排泄, 故哺乳妇女不应使用本品。

致毒性
用雌、雄大鼠进行了一项为期 2 年的致毒性试验, 经口给药剂量达 63mg/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, 其它器官未出现给药所致的肿瘤。给药剂量 4 mg/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或恶性过渡性细胞肿瘤。这些结果与女人之间的相关性尚不清楚。用雌、雄小鼠进行了为期 2 年的致毒性试验, 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 多名患者进行的原细胞学前瞻性评价中, 未发现膀胱肿瘤。

【药代动力学】
一次口服给药 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%, 占血清浓度一时间曲线下面积 (AUC) 的 20%-25%。

分别给药 15 毫克/日及 30 毫克/日, 吡格列酮和总吡格列酮的血清浓度 (C_{max})、AUC 和谷血清浓度 (C_{min}) 均成比例增加, 而以 60 毫克/日给药时, 吡格列酮和总吡格列酮的清除率略低于比例。

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 小时后至达峰浓度, 食物会峰浓度时间推迟到 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_D/F) 是 0.63 ± 0.41 (平均值 ± 标准差) 升/千克体重。在入血清中, 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, 但亲和力和、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 型糖尿病患者模型中, 代谢产物 M-III 和 M-IV (吡格列酮的羟基化衍生物) 和 M-III 和 M-IV (吡格列酮的氧化衍生物) 均有药理活性。在多次给药后, 入血清中的主要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-III。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% 的吡格列酮肝代谢, 与 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: 空腹给药时, 约相当于 15% 到 30% 剂量的吡格列酮在尿中出现。排泄药物主要系代谢产物及其结合物, 而对吡格列酮的清除可忽略。据研究, 大部分口服药以原形代谢物形式排泄入胆汁, 并再从粪便清除。

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 的血清清除率与在正常人中相同, 肾功能不全患者用药无须调整 (参见【用法用量】最大推荐剂量)。

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 值无变化。

如患者有活动性肝疾病的临床证据或血清转氨酶 (ALT) 水平超过正常高限的 2.5 倍时, 不应应用盐酸吡格列酮治疗 (参见【注意事项】对肝酶的影响)。

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浓度无明显变化, AUC 值略高, 最终半衰期略长。这些变化没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 C_{max} 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 A_{1c} (HbA_{1c}) 基线浓度的降低, 女性比男性大一些 (HbA_{1c} 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, 但无性别仅仅性差别进行剂量调整。

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, 7 片/板 × 1 板/盒; 7 片/板 × 3 板/盒; 15 片/板 × 1 板/盒; 15 片/板 × 2 板/盒。

【有效期】 36 个月。

【执行标准】 《中华人民共和国药典》2010 年版第二增补本

【批准文号】 国药准字 H20110047

【上市许可持有人】 企业名称: 江苏德源药业股份有限公司

注册地址: 连云港经济技术开发区长江路 29 号

【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

电话号码: 222047

电邮地址: 0518-82342961 82340786

传真号码: 0518-82340788

网址: http://www.pharmdy.com