



品定®

磷酸西格列汀片 说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

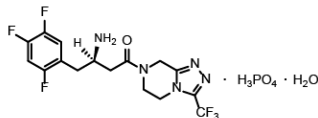
【药品名称】

通用名称：磷酸西格列汀片
英文名称：Sitagliptin Phosphate Tablets
汉语拼音：Linsuan Xigelieting Pian

【成份】

本品的主要成份为磷酸西格列汀，其化学名称为：7-[(3R)-3-氨基-1-氧-4-(2,4,5-三氟苯基)丁基]-5,6,7,8-四氢-3-(三氟甲基)-1,2,4-三唑酮[4,3-a]吡嗪磷酸盐 (1:1)-水合物
化学结构式：

分子式：C₁₆H₁₅F₆N₅O·H₃PO₄·H₂O
分子量：523.32



【性状】

本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

单药治疗
本品配合饮食控制和运动，用于改善2型糖尿病患者的血糖控制。
与二甲双胍联用
当单独使用盐酸二甲双胍血糖控制不佳时，可与盐酸二甲双胍联合使用，在饮食和运动基础上改善2型糖尿病患者的血糖控制。
与磺脲类药物联用
本品配合饮食控制和运动，用于改善经一种磺脲类药物单药治疗或经一种磺脲类药物联合二甲双胍治疗后血糖控制不佳的2型糖尿病患者的血糖控制。
与胰岛素联用
本品配合饮食控制和运动，用于改善经胰岛素单药治疗或胰岛素联合二甲双胍治疗后血糖控制不佳的2型糖尿病患者的血糖控制。

【规格】

按C₁₆H₁₅F₆N₅O计 (1) 50mg (2) 100mg

【用法用量】

本品单药或与二甲双胍联合治疗、或与磺脲类药物联合治疗（加用或不加用二甲双胍）或与胰岛素联合治疗（加用或不加用二甲双胍）的推荐剂量为100mg，每日一次。本品可与或不与食物同服。
当本品与一种磺脲类药物或胰岛素联合用药时，需考虑降低剂量磺脲类药物或胰岛素的剂量，以降低磺脲类药物或胰岛素导致的低血糖风险。（见注意事项，与一种磺脲类药物或胰岛素联合用药时的低血糖）。
肾损害的患者
在开始本品治疗前应评估肾功能，并在开始治疗后应进行定期评估。
轻度肾损害患者（肾小球滤过率[eGFR] ≥60mL/min/1.73m²且<90mL/min/1.73m²）服用本品时，不需要调整剂量。
中度肾损害的患者（eGFR ≥45mL/min/1.73m²且<60mL/min/1.73m²）服用本品时，不需要调整剂量。
重度肾损害的患者（eGFR ≥30mL/min/1.73m²且<45mL/min/1.73m²）服用本品时，剂量调整为50mg，每日一次。
终末期肾病患者（eGFR ≥15mL/min/1.73m²且<30mL/min/1.73m²）或终末期肾病（ESRD）患者（eGFR <15mL/min/1.73m²），包括需要血液透析或腹膜透析的患者，服用本品时，剂量调整为25mg，每日一次。服用本品不需要考虑透析的时间。
本品规格为100mg、50mg，现有规格无法满足重度肾功能不全患者的用法用量。

【不良反应】 据国外文献报道

临床试验的经验
由于临床试验在一系列不同情况下进行，因此某类药物在临床试验中的不良反应发生率无法与另一类药物在临床试验中的不良反应发生率进行直接比较，并且不能反映临床实践中的不良反应发生率。
在本品单药治疗以及本品与二甲双胍或吡格列酮联合治疗的对照临床研究中，不良反应、低血糖和因临床不良反应导致停药的总体发生率在治疗组和安慰剂治疗组之间相似。本品与格列美脲联合治疗，加用或不加用二甲双胍时，本品治疗组临床不良反应的总体发生率高于安慰剂组，部分原因是本品治疗组的低血糖发生率较高（参见表1）；在本品治疗组中，因临床不良反应导致停药的发生率与安慰剂治疗组相似。
在2项分别为期18周和24周的安慰剂对照的单药治疗研究中，患者接受了本品100mg，每日一次。本品200mg，每日一次和安慰剂治疗。此外，研究者还进行了3项为期24周的安慰剂对照、联合治疗研究，分别为联合二甲双胍、吡格列酮和格列美脲，加用或不加用二甲双胍的治疗研究。除了稳定剂量的二甲双胍、吡格列酮、格列美脲或格列美脲加二甲双胍外，糖尿病控制不良的患者还接受了本品100mg，每日一次或安慰剂治疗。不考虑研究者对因果关系的评估结果，在本品100mg，每日一次单药治疗组、本品加吡格列酮联合治疗组或本品加格列美脲，加用或不加用二甲双胍联合治疗组中，发生率 ≥5% 并且高于安慰剂治疗组的不良反应参见表1。

表 1

关于西格列汀单药治疗或西格列汀与吡格列酮、格列美脲+/-二甲双胍或胰岛素+/-二甲双胍的联合治疗的安慰剂对照的临床研究：发生率 ≥5% 并且高于安慰剂治疗组患者的不良反应，不考虑研究者对因果关系的评估结果[†]

组别	患者人数 (%)	
	西格列汀 100 mg	安慰剂
单药治疗	N = 443	N = 363
鼻咽炎	23 (5.2)	12 (3.3)
与吡格列酮联合治疗	西格列汀100 mg + 吡格列酮	安慰剂 + 吡格列酮

组别	患者人数 (%)	
	N = 175	N = 178
上呼吸道感染	11 (6.3)	6 (3.4)
头痛	9 (5.1)	7 (3.9)
与格列美脲联合治疗 (+/- 二甲双胍)	西格列汀100 mg + 格列美脲 (+/- 二甲双胍)	安慰剂 + 格列美脲 (+/- 二甲双胍)
低血糖	N = 222	N = 219
鼻咽炎	27 (12.2)	4 (1.8)
头痛	14 (6.3)	10 (4.6)
与胰岛素联合治疗 (+/- 二甲双胍)	西格列汀100 mg + 胰岛素 (+/- 二甲双胍)	安慰剂 + 胰岛素 (+/- 二甲双胍)
低血糖	N = 322	N = 319
低血糖	50 (15.5)	25 (7.8)

[†] 意向治疗人群。

在本品与二甲双胍联合治疗的临床研究中，不考虑研究者对因果关系的评估结果，没有发生率 ≥5% 并且高于安慰剂治疗组患者的不良反应。

在为一项为期52周的研究中，对使用二甲双胍单药治疗后血糖控制不良的患者增加100mg西格列汀每日一次或格列吡嗪后的疗效和安全性进行比较。西格列汀组 (4.9%) 的低血糖发生率显著低于格列吡嗪组 (32.0%)。

在另一项为期24周的研究中，本品作为添加疗法同时进行胰岛素强化治疗（加用或不加用二甲双胍），本品和胰岛素（加用或不加用二甲双胍）治疗组患者中，低血糖发生率为25.2%，而安慰剂和胰岛素（加用或不加用二甲双胍）治疗组患者的低血糖发生率为36.8%。造成该差异的主要原因是安慰剂组发生3次或更多次低血糖发作的患者百分比比较高 (9.4比19.1%)。重度低血糖发生率没有差异。

在包括2项单药治疗研究，二甲双胍联合治疗研究和吡格列酮联合治疗研究的汇总分析中，接受本品100mg和安慰剂治疗的患者中低血糖不良反应的总体发生率相似（分别为1.2%和0.9%）。低血糖不良反应来自所有低血糖症报告；不需要同时测定患者的血糖水平。在接受本品治疗的患者中，特定的胃肠道不良反应的发生率如下所示：腹痛（本品100mg治疗组，2.3%；安慰剂治疗组，2.1%）、恶心（本品100mg治疗组，1.4%；安慰剂治疗组，0.6%）和腹泻（本品100mg治疗组，3.0%；安慰剂治疗组，2.3%）。

在另一项关于西格列汀和二甲双胍初始联合治疗的为期24周、安慰剂对照的析因研究中，发生率 ≥5% 的不良反应（不考虑研究者对因果关系的评估）如表2所示。在接受安慰剂、西格列汀单药治疗、二甲双胍单药治疗和西格列汀加二甲双胍联合治疗的患者中，低血糖的发生率分别为0.6%、0.6%、0.8%和1.6%。

表 2

西格列汀和二甲双胍初始联合治疗：
在接受联合治疗的患者中发生率 ≥5%（并且高于接受二甲双胍单药治疗、西格列汀单药治疗和安慰剂治疗的患者）的不良反应（不考虑研究者对因果关系的评估）[†]

组别	患者人数 (%)			
	安慰剂	西格列汀 100 mg, QD	二甲双胍500或 1000 mg, bid ^{††}	西格列汀50 mg, bid + 二甲双胍 500或1000 mg, bid ^{††}
	N = 176	N = 179	N = 364 ^{††}	N = 372 ^{††}
腹泻	7 (4.0)	5 (2.8)	28 (7.7)	28 (7.5)
上呼吸道感染	9 (5.1)	8 (4.5)	19 (5.2)	23 (6.2)
头痛	5 (2.8)	2 (1.1)	14 (3.8)	22 (5.9)

[†] 意向治疗人群。

^{††} 接受低剂量和高剂量二甲双胍治疗的患者的汇总数据。

胰腺炎：在19项包含10246名随机接受西格列汀每日100mg (N=5429) 或相应的（活性或安慰剂）对照 (N=4817) 治疗的患者数据的双盲临床试验的汇总分析中，每个治疗组中非裁定的急性胰腺炎事件的发生率均为0.1/100患者-年（西格列汀治疗组共计4708患者-年，4名患者出现一次不良事件；对照共计3942患者-年，4名患者出现一次不良事件）。同时见下文TECOS心血管安全性研究。（参见注意事项，胰腺炎）。在接受本品治疗的患者中，生命体征或心电图（包括QTc间期）参数没有发生有临床意义的变化。

TECOS心血管安全性研究

西格列汀心血管临床结果评估试验 (TECOS) 中，意向性治疗人群中的7332例患者接受西格列汀100mg 每日一次（若基线估计肾小球滤过率 (eGFR) ≥30 且 <50mL/min/1.73 m²，则为50mg 每日一次），意向性治疗人群中7339例患者接受安慰剂治疗。在常规治疗的基础上加用这两种研究治疗，旨在控制糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 和心血管 (CV) 风险因素。研究人群共有2004例 ≥75岁的患者 (970例接受西格列汀治疗，1034例接受安慰剂治疗)。西格列汀治疗患者中严重不良事件的整体发生率与安慰剂治疗患者相似。预先设定的糖尿病相关并发症的评估显示，治疗组间的总体发生率类似，包括感染、西格列汀和安慰剂治疗患者中的发生率分别为18.4%和17.7%）和肾功能衰竭（西格列汀和安慰剂治疗患者中的发生率分别为1.4%和1.5%）。≥75岁患者中的不良事件特征与整体人群大致类似。

意向性治疗人群中，在基线时使用胰岛素和/或磺脲类的患者中，西格列汀和安慰剂治疗患者中重度低血糖的发生率分别为2.7%和2.5%；在基线时不使用胰岛素和/或磺脲类的患者中，西格列汀和安慰剂治疗患者中重度低血糖的发生率分别为1.0%和0.7%。西格列汀和安慰剂治疗患者中，经裁定确认的胰腺炎事件的发生率分别为0.3%和0.2%。西格列汀和安慰剂治疗患者中，经裁定确认的恶性肿瘤事件的发生率分别为3.7%和4.0%。

实验室检查

在不同临床研究中，接受本品100mg与安慰剂治疗的患者的实验室不良反应发生率相似。患者的白细胞计数 (WBC) 略有升高，原因是中性粒细胞计数升高。白细胞计数升高（在4项安慰剂对照临床研究的汇总结果中，与安慰剂治疗组相比，升高约200/uL，患者的平均基线白细胞计数约为6600/uL）无临床意义。在一项91名慢性肾损害患者参加的为期12周的研究中，37名中度肾损害患者被随机分入西格列汀50mg，每日一次治疗组，而14名中度肾损害患者被随机分入安慰剂治疗组。血清肌酐水平升高的均数（标准误）分别为西格列汀组(0.12mg/dL (0.04)) 和安慰剂组(0.07mg/dL (0.07))。与安慰剂治疗组相比，西格列汀治疗组的血清肌酐水平升高的临床意义未知。

上市后经验

在本品上市后的单药治疗和其它抗高血糖药物的联合治疗过程中发现了一些其它的不良反应。由于这些不良反应来自人数不定的人群自发性报告，因此通常无法可靠估计这些不良反应的发生率或确定不良反应与药物暴露之间的因果关系。

过敏反应，包括过敏反应、血管性水肿、皮疹、荨麻疹、皮肤血管炎以及剥脱性皮肤损害，包括 Stevens-Johnson 综合征（参见禁忌和注意事项）、急性胰腺炎，包括致命和非致命的出血性或坏死性胰腺炎（参见注意事项，胰腺炎）、肝酶升高、肾功能减退、包括急性肾功能衰竭（有时需要透析）、大疱性类天疱疮（参见注意事项，大疱性类天疱疮）、上呼吸道感染、鼻咽炎、便秘、呕吐、头痛、重度和失能性关节痛、肌肉痛、四肢痛、背痛、瘙痒、口腔溃疡、口腔炎。

【禁忌】

对本品中任何成份过敏者禁用（参见注意事项，过敏反应和不良反应，上市后经验）。

【注意事项】

概述

本品不得用于1型糖尿病患者或治疗糖尿病酮症酸中毒。

胰腺炎：有服用西格列汀的患者出现急性胰腺炎的报告，包括致命和非致命的出血性或坏死性胰腺炎（参见不良反应）。患者应被告知急性胰腺炎的特征性症状：持续性的、重度腹痛。有上述提示停用西格列汀后胰腺炎症状消失。如果怀疑出现胰腺炎，则应停止使用西格列汀和其他可疑的药物。

心力衰竭：在其他两种DPP-4抑制剂的血管安全性研究中发现DPP-4抑制剂治疗与心力衰竭之间的联系。这些研究评估了具有2型糖尿病和动脉粥样硬化性心血管疾病的患者。

在具有心力衰竭高风险的患者中，应在起始治疗前评估风险和获益，如既往有心力衰竭病史和肾功能损伤病史。治疗期间需观察患者的症状和体征。应告知患者心力衰竭的典型症状，在出现相应症状时立即向医生报告。如果发生心力衰竭，应根据当前的治疗标准进行评估和处理，考虑停药。

西格列汀心血管临床结果评估试验(TECOS)为一项在14671例HbA1c \geq 6.5至8.0%且已患CV疾病的意向性治疗人群患者中开展的随机研究。在3年的中位随访后，相比于仅接受常规治疗而未接受西格列汀用药的2型糖尿病患者，在常规治疗的基础上补充西格列汀用药，未增加主要心血管不良事件的风险或因心力衰竭住院的风险。

肾损害患者用药：本品可通过肾脏排泄。为了使肾损害患者的本品血浆浓度与肾功能正常患者相似，在eGFR \leq 45mL/min/1.73m²的患者以及需要血液透析或腹膜透析的终末期肾病患者中，建议减少本品的剂量（参见用法用量，肾损害患者）。

与磺胺类药物或胰岛素联合治疗时的低血糖：在本品单药治疗以及以一种已知不会导致低血糖的治疗药物（如：二甲双胍）联合用药的临床试验中，本品治疗组报告的低血糖发生率与安慰剂组相似。与其它降糖药一样，本品与胰岛素或一种磺胺类药物联合用药时，可观察到出现低血糖（参见不良反应）。因为用于降低磺胺类药物或胰岛素导致的低血糖风险，可考虑采用较低剂量磺胺类药物或胰岛素（参见用法用量）。

超敏反应：本品上市后在患者的治疗过程中发现了以下严重超敏反应。这些反应包括过敏反应、血管性水肿和剥脱性皮肤损害，包括Stevens-Johnson综合征。由于这些反应来自人数不定的个体自发性报告，因此通常不可能可靠地估计这些反应的发生率或确定这些不良反应与药物暴露之间的因果关系。这些反应发生在使用本品治疗的开始3个月内，有些报告发生在首次服用之后。如怀疑发生超敏反应，停止使用本品，评估是否还有其他潜在的原因，采用其他治疗方案治疗糖尿病（参见禁忌和不良反应“上市后经验”部分）。

大疱性类天疱疮：据报告，随着DPP-4抑制剂的施用，上市后阶段已出现慢性院治的大疱性类天疱疮病例。在此类报告病例中，患者通常在局部外用或进行全身免疫抑制治疗并停止DPP-4抑制剂用药后病情缓解。须告知患者在接受本品治疗的同时报告是否出现水疱或破溃。如果怀疑为大疱性类天疱疮，则应停止本品用药，并考虑转诊至皮肤科医生，以便进行诊断并适当治疗。

重度和失能性关节痛：已经有患者服用DPP-4抑制剂发生重度和失能性关节痛的上市后报告。药物起始治疗后至出现症状的时间间隔从一天到几年不等。病人在停药后症状得到缓解。部分患者在再次服用同一药物或其它DPP-4抑制剂治疗时症状复发。如果适当应考虑DPP-4抑制剂为引起重度关节疼痛的原因并停药。

大血管结局：目前尚无临床研究提供使用本品可降低大血管病变风险的确凿证据。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

在胚胎器官形成期，大鼠和家兔口服给予西格列汀的剂量分别高达250mg/kg和125mg/kg时未产生畸形（按照成人每日推荐剂量100mg计算，分别达人体暴露量的32倍和22倍）。在大鼠口服给予剂量达每日1000mg/kg时，观察到胚胎畸形（缺失、发育不全和波状肋骨）。在大鼠口服给予剂量达每日1000mg/kg时，观察到胚胎畸形（缺失、发育不全和波状肋骨）的发生率有轻度升高（按照成人每日推荐剂量100mg计算，大约是人体暴露量的100倍）。在大鼠口服给予剂量达每日1000mg/kg时，观察到雄性和雌性后代断奶前平均体重有轻微降低，雄性后代断奶后体重增加。然而，动物生殖研究结果并不总是能够预测人体的反应情况。

目前没有在怀孕妇女中进行充分的和对照良好的研究；因此，本品在怀孕女性中使用的安全性未知。同其它口服抗高血糖药物一样，不建议在怀孕女性中使用本品。

西格列汀能够在哺乳期大鼠的乳汁中分泌。未知西格列汀能否在人类乳汁中分泌。因此，本品不宜用于哺乳期女性。

【儿童用药】

目前，尚未确定本品在18岁以下儿童患者中使用的安全性和有效性。

【老年用药】

临床研究中，本品在老年患者（ \geq 65岁）中使用的安全性和有效性与较年轻的患者（ $<$ 65岁）是相当的。不需要依据年龄进行剂量调整。老年患者更易存在肾损害；同其他年龄患者一样，对于严重肾损害需进行剂量调整（见用法用量，“肾损害的患者”的部分）。

【药物相互作用】

在药物相互作用研究中，西格列汀对以下药物的药代动力学不存在具有临床意义的影响：二甲双胍、罗格列酮、格列本脲、辛伐他汀、华法林以及口服避孕药。根据这些数据，西格列汀不会对CYP同工酶CYP3A4、C2C8或C2C9产生抑制作用。根据体外研究数据，西格列汀也不会抑制CYP2D6、1A2、2C19或2B6或诱导CYP3A4。

在2型糖尿病患者中，二甲双胍每日两次多剂量给药与西格列汀联合治疗不会显著改变西格列汀的药代动力学。

在2型糖尿病患者中进行了人群药代动力学分析显示，联合用药不会对西格列汀的药代动力学产生具有临床意义的影响。接受评估的药物是2型糖尿病患者常用的药物，其中包括降血糖药物（例如：他汀类药物、贝特类药物、依折麦布）；抗血小板药物（例如：氯吡格雷）；抗高血压药物（例如：ACE抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、 β 受体阻滞剂、钙离子通道阻滞剂、氨基糖苷类、镇痛药和非甾体类抗炎药（例如：替普生、双氯芬酸、塞来考昔）；抗抑郁药物（例如：布普品、氟西汀、舍曲林）；抗胆碱类药物（例如：西替利嗪）；质子泵抑制剂（例如：奥美拉唑、兰索拉唑）以及治疗勃起功能障碍的药物（例如：昔多芬）。

地高辛与西格列汀联合使用时，前者的血浆浓度-时间曲线下面积（AUC，11%）以及平均血浆峰浓度（C_{max}，18%）略有升高。这些变化没有临床意义。对同时接受地高辛治疗的患者应该进行适当监测。不需要对地高辛或本品的使用剂量进行调整。

本品单剂量口服100mg和环孢素A（一类强效的p-糖蛋白探针抑制剂）研究中剂量口服600mg联合用药时，受试者西格列汀的AUC值和C_{max}值分别升高约29%和68%。西格列汀在研究中所观察到的药代动力学变化没有临床意义。当与环孢素A或其它p-糖蛋白抑制剂（例如：酮康唑）联合用药时，不需要对本品的使用剂量进行调整。

【药物过量】

在健康受试者中进行的对照临床研究中，本品单剂量给药达800mg耐受性良好。仅在一项给予剂量达800mg的研究中，观察到心电图QTc间期有轻微延长，这些变化没有临床意义。目前没有剂量大于800mg的临床试验用药经验。在多剂给药I期研究中，连续10天服用本品，每日600mg和每日400mg达28天，未观察到剂量相关的临床不良反应。

在出现药物服用过量时，采用通常的支持措施是合理的，例如从胃肠道中排出未被吸收的药物，采用临床监测（包括获取心电图），以及如有必要可采用支持治疗。

西格列汀可少量经透析清除。在临床研究中，大约13.5%的药物可以经3至4小时的血液透析被清除。如果临床情况需要，可以考虑延长血液透析时间。尚不清楚西格列汀是否能经腹膜透析被清除。

【药理毒理】

药理作用

西格列汀二肽基肽酶4（DPP-4）抑制剂，肠促胰岛素激素包括胰高血糖素样多肽-1（GLP-1）和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽（GIP），由肠道全天释放，并且在进餐后水平升高。肠促胰岛素激素是参与葡萄糖内环境稳态生理学调控的内源性系统的一部分。当血糖浓度正常或升高时，GLP-1和GIP可通过过及环磷腺苷的细胞内信号途径增加胰腺 β 细胞合成并释放胰岛素。此外，GLP-1还可抑制胰腺 α 细胞分泌胰高血糖素。胰高血糖素浓度的降低和胰岛素水平的升高可降低肝葡萄糖生成，从而降低血糖水平。GLP-1和GIP的作用具有葡萄糖依赖性。当血糖浓度较低时，GLP-1不会促进胰岛素释放，也不会抑制胰高血糖素分泌。当葡萄糖水平高于正常浓度时，GLP-1和GIP促进胰岛素释放的作用增强。此外，GLP-1不会损伤机体对低血糖产生的正常胰高血糖素释放反应。GLP-1和GIP的活性受到DPP-4酶的抑制，后者可以快速水解肠促胰岛素激素，产生非活性产物。西格列汀能够防止DPP-4水解肠促胰岛素激素，从而增加活性形式的GLP-1和GIP的血浆浓度。通过增加活性肠促胰岛素激素水平，西格列汀能够通过葡萄糖依赖的方式增加胰岛素释放并降低胰高血糖素水平。

毒理研究

重复给药：犬经口给予西格列汀，每日2、10和50mg/kg，连续53周，试验中未见不良反应剂量为10mg/kg，按照成人每日推荐剂量100mg计算，上述剂量水平大约相当于人体暴露量的96倍。50mg/kg组的大，出现了一过性给药相关的体征，其中包括张口呼吸、流涎症、呕吐白色泡沫、共济失调、震颤、活动减少

和/或弓背体态。在毒性试验第14~27周，50mg/kg组动物组织学检查结果提示轻度骨格肌退化。在毒性试验第53周未见发生骨格肌退化，提示这一变化随着给药持续时间的延长没有重现或进展。每日剂量50mg/kg的动物全身暴露量为人体暴露量的26倍。

遗传毒性：西格列汀未见显示遗传毒性。

生殖毒性：在雄性和雌性大鼠交配前和交配过程中，西格列汀经口给予剂量达每日1000mg/kg/日（按照成人每日推荐剂量100mg计算，大约相当于人体暴露量的100倍）未见药物对生育力存在不良影响。大鼠经口给药剂量达1000mg/kg/日时，观察到与给药相关的胚胎肋骨畸形（缺失、发育不全和波状肋骨）发生率轻度升高。大鼠在给予西格列汀2500mg/kg/日（按照成人每日推荐剂量100mg计算，大约相当于人体暴露量的32倍）、免在给予125mg/kg/日（按照成人每日推荐剂量100mg计算，大约相当于人体暴露量的22倍）时未见致畸作用。西格列汀可通过哺乳大鼠的乳汁分泌。

致癌性：小鼠2年经口给予西格列汀500mg/kg/日，未见肿瘤发生率增加。大鼠2年经口给予西格列汀，剂量为50、150和500mg/kg/日，在500mg/kg/日组雌性大鼠中，可见肝腺瘤和肝癌发生率增加；在500mg/kg/日组雌性大鼠中，可见肝癌发生率增加。500mg/kg/日按照成人每日推荐剂量100mg计算，大约相当于人体暴露量的58倍，此剂量下可见大鼠肝毒性。西格列汀未观察到诱发肝肿瘤作用的剂量为每日150mg/kg/日（按照成人每日推荐剂量100mg计算，大约相当于人体暴露量的19倍）。由于已经发现药物的肝毒性/诱发大鼠肝肿瘤相关，因此大鼠肝肿瘤发生率的增高可能是继发于高剂量药物的慢性肝脏毒性作用，这一发现对人类临床使用的意义不明确。

【药代动力学】据国外文献报道：

对西格列汀药代动力学特征的研究已经在健康受试者和2型糖尿病患者中广泛地进行。健康受试者口服给药100mg剂量后，西格列汀吸收迅速，服药1至4小时后血浆药物浓度达峰值（T_{max}中值）。西格列汀的血药AUC与剂量成比例增加。健康志愿者单剂口服100mg后，西格列汀的平均血药AUC为8.52μg·h/mL，C_{max}为95.0nM，表现经半衰期（t_{1/2}）为12.4小时。服用西格列汀100mg达到稳态时的血浆AUC与初次给药相比增加约14%。个体自身和个体间西格列汀AUC的变异系数较小（5.8%和15.1%）。西格列汀在健康受试者和2型糖尿病患者中的药代动力学指标大体相似。

吸收

西格列汀的绝对生物利用度大约为87%。因为本品和高脂肪餐同时服用对药代动力学没有影响，本品可以与或不与食物同服。

分布

健康受试者单剂静脉注射西格列汀100mg，平均稳态分布容积大约为198公升。西格列汀可逆性结合血浆蛋白的结合率较低（38%）。

代谢

西格列汀主要以原型从尿中排泄，代谢仅是次要的途径。大约79%西格列汀是以原型从尿中排泄。口服¹⁴C标记的西格列汀后，从西格列汀的代谢产物中检测到大约16%的放射活性。检测到6种微量的代谢产物，且对于西格列汀抑制血浆DPP-4的活性没有作用。体外试验证实了参与西格列汀少量代谢过程的主要酶是CYP3A4，及CYP2C8。

排泄

健康受试者口服¹⁴C标记的西格列汀一周内，由粪便（13%）或由尿（87%）中检测出的放射性活性约100%。西格列汀口服给药100mg表观经半衰期t_{1/2}大约为12.4小时，肾清除率大约为350mL/min。

西格列汀的排泄主要通过肾脏清除和肾小管的主动分泌。西格列汀是人类有机阴离子转运子-3（hOAT-3）的作用底物，hOAT-3可能参与肾脏对西格列汀清除。hOAT-3与西格列汀转运的临床相关性未明。西格列汀也是一种p-糖蛋白的作用底物，p-糖蛋白可能也参与了肾脏对西格列汀的清除。然而，p-糖蛋白的抑制剂环孢素，并不会减少西格列汀的肾脏清除。

特殊患者

肾损害：一项单剂、开放性的研究评估了本品50mg在不同程度慢性肾损害患者中的药代动力学，并与正常健康对照受试者比较。本研究包括轻度、中度和重度肾损害患者，也包括终末期肾病（ESRD）进行血液透析治疗的患者。此外，通过群体药代动力学方法分析评估了，在伴轻度、中度及重度肾损害（包括ESRD）的2型糖尿病患者中，肾损害对西格列汀药代动力学的影响。

与对照的正常健康受试者相比，在轻度肾损害的患者中（eGFR \geq 60mL/min/1.73m²且 $<$ 90mL/min/1.73m²），西格列汀血浆AUC增加约1.2倍，在中度肾损害（eGFR \geq 45mL/min/1.73m²且 $<$ 60mL/min/1.73m²）患者中，西格列汀血浆AUC增加约1.6倍。由于这种程度的增加不具有临床相关性，因此不需要对这些患者进行剂量调整。

与对照的正常健康受试者相比，在中度肾损害（eGFR \geq 30mL/min/1.73m²且 $<$ 45mL/min/1.73m²）的患者中，西格列汀血浆AUC增加约2倍；重度肾损害（eGFR $<$ 30mL/min/1.73m²），包括终末期肾病正在进行血液透析的患者，观察到西格列汀血浆AUC增加约4倍。西格列汀可以少量被血液透析清除（用药后4小时开始透析，透析时间为3至4小时，大约13.5%被透析清除）。为了达到正常肾功能患者相似的血浆浓度，建议eGFR $<$ 45mL/min/1.73m²的患者降低药物剂量（见用法用量，“肾损害的患者”部分）。

肝损害：作为对照的健康受试者相比，中度肝损害的患者（Child-Pugh积分7至9）单剂服用本品100mg后，西格列汀平均AUC和C_{max}分别增加约21%和13%。这些差异没有临床意义。对于轻度或中度肝损害的患者，不需要对本品进行剂量调整。

目前尚没有严重肝损害患者（Child-Pugh积分 $>$ 9）的临床用药经验。然而，由于西格列汀主要通过肾清除，预计严重肝损害不会对西格列汀的药代动力学产生影响。

老年患者：无需根据年龄调整剂量。依据对I期和II期的人群药代动力学数据分析的结果，年龄未对西格列汀的药代动力学产生具有临床意义的影响。与年轻受试者相比，老年受试者（65岁至80岁）的西格列汀血浆浓度大约高19%。

儿童：本品未在儿童患者中进行临床研究。

性别：无需根据性别调整剂量。依据对I期药代动力学数据和II期人群药代动力学数据分析的结果，性别未对西格列汀药代动力学产生具有临床意义的影响。

种族：无需根据种族调整剂量。依据对包括白种人、西班牙裔人、黑人、亚洲人和其他种族人群受试者的I期药代动力学数据和II期人群药代动力学数据分析的结果，种族未对西格列汀的药代动力学产生具有临床意义的影响。

体重指数（BMI）：无需根据体重指数调整剂量。依据对I期药代动力学数据和II期人群药代动力学数据分析的结果，体重指数未对西格列汀的药代动力学产生具有临床意义的影响。

2型糖尿病：2型糖尿病患者西格列汀药代动力学的结果与健康受试者基本相似。

【贮藏】密封，30°C以下保存。

【包装】铝塑包装。7片/板，1板/盒；7片/板，2板/盒；7片/板，4板/盒。

【有效期】24个月

【批准文号】国家药品监督管理局标准YBH10632021

【执行标准】50mg（按C₁₆H₁₆F₆N₆O₁₁计）国药准字H20213683

100mg（按C₁₆H₁₆F₆N₆O₁₁计）国药准字H20213682

【上市许可持有人】

企业名称：南京正大天晴制药有限公司

注册地址：南京经济技术开发区惠康路9号

邮政编码：210038

电话号码：025-85109999

传真号码：025-85803122

网 址：www.njcttq.com

【生产企业】

企业名称：南京正大天晴制药有限公司

生产地址：南京经济技术开发区惠康路9号

邮政编码：210038

电话号码：025-85109999

传真号码：025-85803122

网 址：www.njcttq.com



南京正大天晴制药有限公司
NANJING CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL CO., LTD.