

核准日期：2024年10月22日

修改日期：2024年11月29日



# 利格列汀片说明书记

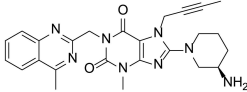
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

## 【药品名称】

通用名称：利格列汀片  
英文名称：Linagliptin Tablets  
汉语拼音：Ligelieting Pian

## 【成份】

本品主要成份为利格列汀。  
化学名称：**4-[[3R]-3-氨基-1-哌啶基]-7-[2-丁氧基-1)-3,7-二氧-3-甲基-1-[4(4-甲基-2-噁唑啉基)甲基]-1H-咪唑-2,6-二噻吩。**  
化学结构式：



分子式：C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>  
分子量：472.54

辅料：甘露醇，预胶化淀粉，玉米淀粉，共聚维酮，硬脂酸镁，薄膜包衣混悬剂（滑塑型）。

本品为浅红色薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

## 【适应症】

本品适用于治疗 2 型糖尿病。

### 单药治疗

本品配合饮食控制和运动，用于改善 2 型糖尿病患者血糖控制，与盐酸二甲双胍联合使用。当单独使用盐酸二甲双胍仍不能有效控制血糖时，本品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。

### 与盐酸二甲双胍和磺脲类药物联合使用

当盐酸二甲双胍和磺脲类药物联合使用仍不能有效控制血糖时，本品可与盐酸二甲双胍和磺脲类药物联合使用。在饮食和运动基础上改善 2 型糖尿病患者的血糖控制。

### 与胰岛素联合使用

联合胰岛素治疗（伴或不伴二甲双胍），在饮食和运动基础上改善 2 型糖尿病患者血糖控制。

### 【规格】

5mg

【用法用量】

成人  
推荐剂量为 5mg，每日 1 次。本品可在每天的任意时间服用，餐时或非餐时均可服用。

特殊人群

肾功能不全患者

肾功能不全患者不需要调整剂量。

肝功能不全患者

肝功能不全患者不需要调整剂量。

### 【不良反应】

如果在漏服药，建议患者在下次服药时不需服用双倍剂量。

下文描述了以下不良反应：

- 胰腺炎（见【注意事项】）
- 心力衰竭（见【注意事项】）
- 与已知会引起低血糖的药物合用（见【注意事项】）
- 超敏反应（见【注意事项】）
- 重度、致残性关节炎（见【注意事项】）
- 病毒性类天疱疮（见【注意事项】）

### 临床试验经验

因为临床试验的条件可能很大的不同，因此在一种药物的临床试验中观察到的不良反应率并不能直接与另一种药物的临床试验中的发生率相比，可能也并不反映临床实践中观察到的发生率。

基于十四项安慰剂对照的研究、一项活性药物对照研究和一项重度肾功能不全患者中进行的试验评价了利格列汀 5 mg，每日一次，在 2 型糖尿病患者中的安全性。

在持续时间为 18 周和 24 周的两项安慰剂对照试验和五项持续时间不到 18 周的补充安慰剂对照试验中，进行了利格列汀 5 mg，每天一次，作为单药治疗的研究。在六项安慰剂对照试验中对格列汀与其他降糖药合用进行了研究；两项与二甲双胍合用（治疗持续时间为 12 周和 24 周）；一项与磺脲类合用（治疗持续时间为 18 周）；一项与二甲双胍和磺脲类合用（治疗持续时间为 24 周）；一项与格列酮联合使用（治疗持续时间为 24 周）；以及一项与胰岛素合用（主要终点在 24 周）。

在 14 项安慰剂对照临床实验的合并数据集，在接受利格列汀（n=3625）的患者中有 22% 的患者发生并且是在接受安慰剂的患者（n=2176）更常见的不良事件见表 1。利格列汀的不良事件的总体发生率与安慰剂的相似。

**表 1 在安慰剂对照的利格列汀单药或联合治疗研究中，接受利格列汀治疗的患者报告的发生率 ≥2% 且高于安慰剂的不良事件**

不良反应	患者人数 (%)	
	利格列汀 5mg n=3625	安慰剂 n=2176
鼻咽炎	254 (7.0)	132 (6.1)
腹泻	119 (3.3)	65 (3.0)
咳嗽	76 (2.1)	30 (1.4)

当利格列汀与特定降糖药合用治疗格列汀 5mg 与安慰剂相比其他不良反应的发生率为：利格列汀与磺脲类合用时的尿路感染（3.1% 比 0%）和高甘油三酯血症（2.4% 比 0%）；利格列汀与格列酮合用时的高脂血症（2.7% 比 0.8%）和体重增加（2.3% 比 0.8%）；利格列汀与基础胰岛素治疗时的便秘（2.1% 比 1%）。

在一项比较利格列汀与格列美酮的对照研究中，所有患者都同时接受了二甲双胍。经过 104 周的治疗后，接受利格列汀治疗的患者（n=776）中，报告的发生率 ≥5% 并且高于磺脲类患者（n=775）的不良事件有痛风（9.1% 比 8.4%）、关节痛（8.1% 比 6.1%）、上呼吸道感染（8.0% 比 7.6%）、头痛（6.4% 比 5.2%）、咳嗽（6.1% 比 4.9%）和四肢疼痛（5.3% 比 3.9%）。

在接受利格列汀治疗的临床研究中报告的其他不良反应有超敏反应（例如麻疹、血管性水肿、面部皮肤剥脱或支气管高敏反应）和腹痛。在临床试验项目中，在接受利格列汀治疗的患者中，每暴露 1 万患者

有 152 例报告胰腺炎，相比接受对照治疗（安慰剂和活性对照药物磺脲类）的患者中每暴露 1 万患者有 3.7 例报告。在利格列汀最后一次给药后，另外报告了 3 例胰腺炎。

低血糖

在安慰剂对照的研究中，接受利格列汀 5mg 治疗的 2994 名患者中，有 199 人（6.6%）报告了低血糖，而在 1546 名安慰剂治疗的患者中，有 56 名患者（3.6%）报告了低血糖治疗药物，或与二甲双胍或格列酮合用，低血糖的发生率与安慰剂是相似的。当利格列汀联合二甲双胍和磺脲类给药时，792 名患者中有 181 人（22.9%）报告了低血糖，而在 263 名接受安慰剂联合二甲双胍和磺脲类的患者中，有 39 人（14.8%）报告。总结的低血糖不良反应是基于所有报告的低血糖，不需要同时获得血糖测量值，或者说，可能有些患者的血糖值是正常的。因此不能确定所有这些报告的事件反映的是真正的低血糖事件。

在利格列汀与稳定剂量的胰岛素联合治疗最长至 52 周的研究中（n=1261），在研究者报告的低血糖事件方面（定义为所有有症状的或无症状的自测血糖 ≤70 mg/dL 的事件），利格列汀组（31.4%）和安慰剂组（32.9%）之间没有显著差异。

表 2 总结了利格列汀的安慰剂对照研究中低血糖的发生率。当利格列汀与磺脲和胰岛素合用给药时，低血糖的发生率增加。表 2 在 2 型糖尿病患者中开展的利格列汀的安慰剂对照临床研究中低血糖的发生率 (%)

联合磺脲类药物 (18 周)	安慰剂 (N=64)	利格列汀 (N=161)
低血糖，血糖 ≤70 mg/dL	4.8%	3.7%
低血糖，血糖 <54 mg/dL	1.2%	1.9%
重度* 低血糖 (%)	0%	0%
联合二甲双胍和磺脲类药物 (24 周)	安慰剂 (N=263)	利格列汀 (N=792)
低血糖，血糖 ≤70 mg/dL	14.8%	22.9%
低血糖，血糖 <54 mg/dL	5.3%	8.1%
重度* 低血糖 (%)	0%	0.6%
联合基础胰岛素 (52 周)	安慰剂 (N=630)	利格列汀 (N=631)
低血糖，血糖 ≤70 mg/dL	32.9%	31.4%
低血糖，血糖 <54 mg/dL	21.6%	19.8%
重度* 低血糖 (%)	1.1%	1.7%

\* 重度低血糖需要他人帮助并采用碳水化合物、胰高血糖素或其他复苏措施。

在利格列汀（CAROLINA）活性对照（格列美酮）心血管安全性研究中，中位治疗时间为 5.9 年，利格列汀组（n = 3014）重度低血糖的发生率为 0.3%，格列美酮组（n=3000）为 2.2%。

### 肾功能不全患者中的使用

不需要对肾功能受损患者调整剂量。

在心血管和肾脏结用研究 CARMELINA 中，在 6979 例接受治疗的患者中评价了肾脏安全性，中位接受期为 2.2 年。在利格列汀治疗组中，2200 例（63%）患者存在肾功能受损（eGFR <60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>）。约 20% 患者的 eGFR ≤45 mL/min/1.73m<sup>2</sup>，28% 患者的 eGFR ≤30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>。在利格列汀组相比，肾脏不良事件总体发生率基本相似。

在一项纳入 133 例肾功能受损患者（eGFR <30mL/min/1.73m<sup>2</sup>）的 52 周研究中，进一步评价了利格列汀作为已有降糖药物的

添加治疗药物的情况。

一般而言，中度至重度低血糖在内的不良事件的发生率与其他利格列汀试验中报告的发生率相似。由于在最初 12 周背景降糖治疗保持稳定期间无症状的低血糖事件的发生率高，导致观察到低血糖的发生率较高（利格列汀 63%，相比安慰剂为 49%）。68 名接受利格列汀治疗的患者中有 10 名患者（15%）和 65 名接受安慰剂的患者中有 11 名患者（17%）报告至少一次经证实的症状性低血糖事件（凭手指指尖血糖测量值 ≤54 mg/dL）。在同一时期，重度低血糖事件（定义为需要他人帮助并采用碳水化合物、胰高血糖素或其他复苏措施）在接受利格列汀治疗的患者中有 3 名（4.4%）报告。在接受安慰剂的患者中有 3 名（4.6%）报告。威胁生命或需要住院的事件在接受利格列汀治疗的患者中有 2 名（2.9%）报告。在接受安慰剂的患者中有 1 名（1.5%）报告。

通过平均 eGFR 和肌酐清除率测定的肾功能在 52 周治疗期间与安慰剂组相比没有改变。

### CARMELINA 心血管和肾脏安全性研究

CARMELINA 试验评估了在患有 2 型糖尿病并伴有确诊心血管和/或肾脏疾病病史的患者中，利格列汀和安慰剂对照的心血管和肾脏安全临床结果。其中 3494 例患者接受 5mg 利格列汀和 3485 例患者接受安慰剂对照，旨在控制糖化血红蛋白（HbA1c）和心血管（CV）危险因素的正常标准治疗基础上增加这一项研究治疗。利格列汀治疗患者中不良事件和严重不良事件的整体发生率与安慰剂治疗患者相似。利格列汀的安全性数据与其之前已知的安全概况一致。

意向治疗人群中，利格列汀治疗组中严重低血糖（需要协助）事件的发生率为 3.0%，安慰剂组为 3.1%。在基线时使用磺脲类药物的患者中，利格列汀治疗患者的严重低血糖发生率为 2.0%，安慰剂治疗患者的严重低血糖发生率为 1.7%。在基线使用胰岛素的患者的患者中，利格列汀治疗患者的严重低血糖发生率为 4.4%，安慰剂治疗患者的发生率为 4.9%。利格列汀和安慰剂治疗患者中，经医生确认的急性胰腺炎事件的发生率为 0.3% 和 0.1%。利格列汀治疗的患者中，大疱性类天疱疮的发生率为 0.2%。安慰剂治疗的患者中无此类报告。

### 实验室检查

接受利格列汀 5mg 治疗的患者中，实验室检查的发现与接受安慰剂治疗的患者是相似的。

尿酸水平升高：在利格列汀组更为常见，并且发生率超过安慰剂组 ≥1% 的实验室值变化，尿酸升高（安慰剂组 1.3%，利格列汀组 2.7%）。

脂肪酶水平升高：在一项存在微量白蛋白尿或大量白蛋白尿 2 型糖尿病患者中开展的利格列汀安慰剂对照临床实验中，利格列汀组自基线至 24 周时脂肪酶平均升高 30%，相比之下，安慰剂组下降 2%。利格列汀组和安慰剂组脂肪酶水平高于 3 倍正常上限的患者比例分别为 8.2% 和 1.7%。

淀粉酶升高：在一项 2 型糖尿病患者中比较利格列汀与格列美酮的心血管安全性研究中，利格列汀组和格列美酮组分别有 1.0% 和 0.5% 的患者观察到淀粉酶水平高于 3 倍正常上限。

在没有潜在胰腺炎体征和症状的情况下，使用利格列汀时脂肪酶和淀粉酶升高的临床意义尚不清楚，见【注意事项】。

### 生命体征

在接受利格列汀治疗的患者中，没有观察到生命体征出现临床显著性的变化。

### 上市后经验

本品批准后的应用过程中，曾发现其他不良反应。由于这些不良反应来自一个或多个不确定来源的自发报告，通常不能可靠地估计它们的频率或建立与药物相关性的因素关系。

急性胰腺炎，包括致死性胰腺炎  
超敏反应，包括迟发型过敏反应、血管性水肿和剥脱性皮炎

- 重度、致残性关节痛
- 大疱性类天疱疮
- 皮疹
- 口腔溃疡、口腔炎
- 横纹肌溶解

### 【禁忌】

禁用用于利格列汀或本品的任何辅料过敏的患者，诸如迟发型过敏反应、血管性水肿、剥脱性皮炎、荨麻疹或支气管高敏反应的患者。

### 【注意事项】

#### 一般信息

本品不能用于治疗 1 型糖尿病患者，也不能用于治疗糖尿病性酮症酸中毒。

在本品用药患者中，已收到急性胰腺炎的报告，包括致命的胰腺炎。在 CARMELINA 试验中，9 例（0.3%）接受本品治疗的患者和 5 例（0.1%）接受安慰剂治疗的患者报告急性胰腺炎。在 CARMELINA 试验中接受本品治疗的两例患者发生致死性结局的急性胰腺炎。

告知患者认真观察发生胰腺炎的症状和体征。如发生腹部持续性剧烈疼痛，有时会放射到背部，可伴有或不伴有呕吐，这是急性胰腺炎的标志性症状。如果怀疑胰腺炎，应立即停止服用本品，并联系医生采取适当的措施。患有胰腺炎病史的患者服用本品，不能确定是否会增加胰腺炎的发生风险。

#### 心力衰竭

已经在 DPP-4 抑制剂类别的其他两种药物的心血管结局试验中观察到了 DPP-4 抑制剂治疗与心血管疾病的相关性。这些试验评价了 2 型糖尿病和动脉粥样硬化性心血管疾病的患者。

存在心力衰竭风险的患者（例如存在心力衰竭既往史以及存在肾功能损伤病史）开始治疗前，应考虑本品的风险和获益，并在治疗期间观察此类患者的心力衰竭体征和症状。告知患者心力衰竭症状和体征，并在发现此类症状时立即报告。如果出现心力衰竭，应根据当前治疗标准进行评价和管理，并考虑停用本品。

利格列汀心血管和肾脏结局研究 CARMELINA 为一项在 6979 例 2 型糖尿病确诊大血管和/或肾脏疾病病史的患者中开展的随机化研究。在 2.2 年的中位随访后，与接受常规标准治疗而未接受利格列汀用药的 2 型糖尿病患者相比，在常规标准治疗的基础上添加利格列汀用药不增加患者的主要心血管不良事件或因心力衰竭住院的风险。

已知胰岛素促泌剂和胰岛素引起低血糖。在临床试验中，利格列汀与胰岛素促泌剂（例如，磺脲类）或胰岛素合用引起低血糖发生率，高于安慰剂。重度肾功能不全患者使用本品与胰岛素联合用药时会引起较高的低血糖的发生率。因此，与本品合用时，需要较低剂量的胰岛素促泌剂或胰岛素的剂量，从而减少低血糖的风险。

#### 超敏反应

使用利格列汀的患者出现严重的超敏反应的上市后报道。这些反应包括：速发型过敏反应、血管性水肿、以及剥脱性皮炎。超敏反应通常主要发生在开始利格列汀治疗后的最初 3 个月内。部分报告出现在首次给药后。如果在疑似出现了严重超敏反应，中止利格列汀治疗，评估患者的其他潜在原因，并选择糖尿病其他替代治疗方案。

接受其他二甲双胍（D-PPP-4）抑制剂治疗的患者也报告过血管性水肿事件。存在其他 DPP-4 抑制剂治疗相关血管性水肿病史的患者应慎用利格列汀，因为尚不清楚该类患者接受利格列汀给药是否易出现血管性水肿。

重度、致残性关节痛  
上市后已在服用 DPP-4 抑制剂的患者中重度、致残性关节痛的报告。启动药物治疗后至症状发作的时间从一天至数年不等。停药后，患者症状出现缓解。一部分患者会在再次服用相同药物或不同的 DPP-4 抑制剂

剂时症状复发。考虑到 DPP-4 抑制剂可能引起重度关节疼痛, 适当的时机应停用药物。

**大剂量性类固醇**

在 CARMELINA 试验中, 有 7 例 (0.2%) 使用利格列汀治疗的患者报告了大剂量性类固醇, 其中 3 例因大剂量性类固醇住院治疗, 而接受安慰剂治疗的患者中无此类报告。已报告 DPP-4 抑制剂用药相关且需要住院治疗的大剂量性类固醇上市后病例, 报告的病例中, 患者通常在接受局部或全身性免疫抑制治疗并停用 DPP-4 抑制剂后即可恢复意识。告知患者如果在利格列汀治疗期间出现水肿或腐烂, 应进行报告。如果疑似出现大剂量性类固醇, 应停用利格列汀, 并考虑转诊皮肤科医生进行诊断和适当治疗。

**对驾驶和操作机器能力的影响**

未进行过对驾驶和机械操作能力影响的研究。但是, 应提醒患者发生低血糖症的风险, 尤其是在和磺脲类联合使用的情况下。

**【孕妇及哺乳期妇女用药】**

**妊娠期**

*风险总结*

孕妇使用本品的数据有限, 不足以用于了解药物相关严重出生缺陷或流产的风险。妊娠期间糖尿病控制不佳对母亲和胎儿存在相关风险。

在 HbA1c>7% 的妊娠前糖尿病患者中, 严重出生缺陷的估计报告发生率为 6%-10%, 且在 HbA1c>10% 的女性中, 报告率高达 20%-25%。尚不清楚应指定人群中流产的背景风险估计结果。在美国普通人群中, 临床确认妊娠中出现严重出生缺陷及流产的背景风险估计分别为 2%-4% 和 15%-20%。

**临床考虑**

**疾病相关的母体和/或胎儿/新生儿风险**

妊娠期糖尿病控制不佳可增加母体的糖尿病酮症酸中毒、先兆子痫、自然流产、早产和分娩并发症风险。糖尿病控制不佳可增加胎儿的严重出生缺陷、死胎和巨大儿相关发病率风险。

**哺乳期**

*风险总结*

关于入乳中利格列汀的存在是否会对母乳喂养婴儿或对产奶量产生影响, 目前尚无相关信息。然而, 利格列汀存在于大鼠乳汁中, 因此, 应结合母亲对本品的临床需求、本品对哺乳婴儿的潜在不良影响、母体基础疾病对哺乳婴儿的潜在不良影响, 考虑哺乳对婴儿带来的发育和健康获益。

**【儿童用药】**

尚未建立本品在 18 岁以下儿童患者中的安全性和有效性数据。

**【老年用药】**

老年患者无需调整剂量。

据国外文献报道: 在 15 项使用利格列汀的 2 型糖尿病研究中, 有 1085 名利格列汀治疗患者为 65 岁及以上 (包括 131 名 75 岁及以上的利格列汀治疗患者)。在这 15 项研究中, 12 项为双盲安慰剂对照研究。在这 12 项研究中, 591 名利格列汀治疗患者为 65 岁及以上 (包括 82 名 75 岁及以上的利格列汀治疗患者)。在这些利格列汀研究中, 老年患者与年轻成人患者相比, 未观察到利格列汀的安全性和有效性上的总体差异。

**【药物相互作用】**

*药代动力学相互作用:*

*药物相互作用的体外评估:*

利格列汀是 CYP 同工酶 CYP3A4 的弱到中等抑制剂, 但是对其他 CYP 同工酶并无抑制, 也不是 CYP 同工酶的诱导剂, 包括 CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 和 4A11。

利格列汀是一种 P-糖蛋白 (P-gp) 底物, 在高浓度下, 可以抑制 P-糖蛋白介导的高辛转运。根据这些结果以及体内药物相互作用研究, 认为利格列汀在治疗浓度下, 不太可能与其他 P-gp 底物发生相互作用。

*药物相互作用的内体评估*

CYP3A4 或 P-gp 的诱导剂 (例如利福平) 会使利格列汀的暴露水平降低到亚治疗水平, 这也可能是无药效的浓度。对于需要使用这类药物的患者, 强烈建议替换利格列汀。体内研究表明, 利格列汀与 CYP3A4、CYP2C9、CYP2C8、P-糖蛋白和有有机阳离子转运体 (OCT) 的底物发生药物相互作用的倾向性较低。

**表 3 合并给药利格列汀系统暴露量的影响**

合并用药	合并用药剂量*	利格列汀剂量*	几何平均值(使用/不使用合并药物的比例)	
			无效应=1.0	AUC† C <sub>max</sub>
<b>利格列汀与以下药物联合使用时不需要调整剂量:</b>				
二甲双胍	850mg TID	10mg QD	1.20	1.03
格列本脲**	1.75mg <sup>‡</sup>	5mg QD	1.02	1.01
吡格列酮	45mg QD	10mg QD	1.13	1.07
利托那韦	200mg BID	5mg <sup>‡</sup>	2.01	2.96
利福平***	600mg QD	5mg QD	0.60	0.56

\*除非另有注明, 多次给药 (稳态)

\*\*本品与胰岛素敏感剂 (如磺脲类) 或胰岛素同时给药可能需降低胰岛素促泌剂或胰岛素的剂量, 以降低低血糖的风险

\*\*\*有关临床建议的信息

#单次给药

†对于单次给药, AUC=AUC(OA-24 小时); 对于多次给药 AUC = AUC(TAU)

QD= 每天一次

BID= 每天两次

TID= 每天三次

**表 4 利格列汀对合并给药的药物治疗系统暴露量的影响**

合并用药	合并用药剂量*	利格列汀剂量*	几何平均值(使用/不使用合并药物的比例)	
			无效应=1.0	AUC† C <sub>max</sub>
<b>以下合并药物不需要调整剂量:</b>				
二甲双胍	850mg TID	10mg QD	1.01	0.89
格列本脲***	1.75mg <sup>‡</sup>	5mg QD	0.86	0.86
吡格列酮	45mg QD	10mg QD	0.94	0.86
地高辛	0.25mg QD	5mg QD	1.02	1.05
辛伐他汀	40mg QD	10mg QD	1.34	1.10
		辛伐他汀散	1.33	1.21
		R- 华法令	0.99	1.00
		S- 华法令	1.03	1.01
		INR	0.93**	1.04**
		PI†	1.03**	1.15**
乙炔雌二醇和左炔诺孕酮	乙炔雌二醇 0.03mg 左炔诺孕酮 0.150mg QD	5mg QD	1.01	1.08
		乙炔雌二醇左炔诺孕酮	1.09	1.13

\*除非另有注明, 多次给药 (稳态)

#单次给药

†对于单次给药, AUC=AUC(INF); 对于多次给药 AUC=AUC(TAU)

\*\*AUC=AUC(C<sub>0,10h</sub>); 对于药代动力学终点 C<sub>max</sub>=E<sub>max</sub>

\*\*\*本品与胰岛素敏感剂 (如磺脲类) 或胰岛素同时给药可能需降低胰岛素促泌剂或胰岛素的剂量, 以降低低血糖的风险

INR= 国际标准化率

PI= 凝血酶原时间

QD= 每天一次

TID= 每天三次

**【药物过量】**

如果发生利格列汀过量, 即送至医院就诊。还应当根据患者的临床情况采取常用的支持措施 (例如, 清除胃肠道中未吸收的药物, 进行临床监测以及支持性治疗)。利格列汀不太可能可以通过血液透析或腹膜透析清除。

据国外文献报道: 在健康受试者中开展的对照试验中, 利格列汀单次给药剂量达 600mg (相当于推荐日剂量的 120 倍), 没有与药物治疗相关的临床不良药物反应。在人类中没有 600mg 以上剂量的使用经历。

**【药理作用】**

*药理作用*

利格列汀是二肽基酶 4 (DPP-4) 抑制剂, DPP-4 能够降解胰岛素和胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 以及葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP)。利格列汀能够升高活化肠促胰岛素素的浓度, 以葡萄糖依赖性的方式刺激胰岛素释放, 降低循环中的胰高血糖素水平。这两种肠促胰岛素素都参与了葡萄糖稳态的生理调节。一天中肠促胰岛素分泌维持较低的基础水平, 进食后立即升高。在葡萄糖水平正常或升高的条件下, GLP-1 和 GIP 能增加胰腺 β-细胞胰岛素的生物合成和分泌。此外, GLP-1 还能减少胰腺 α 细胞的胰高血糖素分泌, 肝葡萄糖排出量减少。

*消除*

利格列汀在稳态时的终末半衰期约为 200 小时, 但蓄积半衰期约为 11 小时, 稳态时肾清除率约为 70mL/min。

*代谢*

口服给药后, 大部分 (约 90%) 的利格列汀以原型排泄, 表明代谢是次要的消除途径。吸收的利格列汀有一小部分代谢为无药理活性的代谢产物, 其稳态暴露水平为利格列汀的 13.3%。

*排泄*

健康受试者口服 [14C] 利格列汀后 4 天内, 大约有 85% 的放射性通过肠肝系统 (80%) 或尿液 (5%) 消除。

*特殊人群药代动力学*

*肾功能不全*

进行了一项开放标签的药代动力学研究, 评价利格列汀 5 mg 剂量在患有不同程度的慢性肾功能不全男性和女性患者中的药代动力学。此项研究纳入 6 名肾功能正常 (肌酐清除率 [CrCl]<sub>24</sub>≥80mL/min) 的健康受试者, 6 名轻度肾功能不全 2 型糖尿病患者 (CrCl<sub>24</sub> 50 至 <80mL/min), 6 名中度肾功能不全患者 (CrCl<sub>24</sub> 30 至 <50mL/min), 10 名重度肾功能不全 (<30mL/min) 的 2 型糖尿病患者, 以及 11 名肾功能正常的 2 型糖尿病患者。通过测量 24 小时尿肌酐清除量肌酐清除率, 或者根据 Cockcroft-Gault 公式用血清肌酐进行估算。

在稳态时, 轻度肾功能不全患者的利格列汀暴露水平与健康受试者具有可比性。

在中度肾功能不全患者中, 稳态时利格列汀的暴露量高于健康受试者 (AUC<sub>0-24</sub>增加了 21%, C<sub>max</sub>增加 46%)。暴露水平的增高并未伴随着蓄积半衰期、终末半衰期的延长或蓄积系数的增加。利格列汀的肾清除低于给药剂量的 5%, 不受肾功能降低的影响。**【药代动力学】**

在健康受试者和 2 型糖尿病患者中, 研究了利格列汀药代动力学的特点。健康受试者单次口服 5mg 剂量后, 血浆峰浓度大约在给药后

1.5 小时 (T<sub>max</sub>) 发生; 平均血浆曲线下面积 (AUC) 为 139nmol·h/L, 最大血浆浓度 (C<sub>max</sub>) 为 8.9nmol/L。

利格列汀的血浆浓度以至少二相的方式消除, 终末半衰期较长 (>100 小时), 这与利格列汀与 DPP-4 进行可饱和和的结合有关。终末半衰期较长并不会引起药物的蓄积。经过对 5mg 剂量利格列汀多次口服的研究可以确定, 可致利格列汀蓄积的有效半衰期约为 12 个小时。5 mg 利格列汀, 每日给药 1 次, 在第 3 次给药后已达到了稳态血药浓度, 在达到稳态时的 C<sub>max</sub> 和 AUC 与第一次给药相比, 增加了 1.3 倍。利格列汀 AUC 的受试者变异系数和受试者间变异系数都较小 (分别为 12.6% 和 28.5%)。在 1-10 mg 剂量范围内, 利格列汀的血浆 AUC 以下剂量比例的方式增加。利格列汀在健康受试者中的药代动力学通常与 2 型糖尿病患者相似。

*吸收*

利格列汀的绝对生物利用度约为 30%。高脂餐能使 C<sub>max</sub> 降低 15%, 使 AUC 增加 4%; 这一效应并无临床相关性。表观引可以在进食或空腹条件下服用。

健康受试者单次静脉注射 5 mg 利格列汀后稳态的血浆分布容积均值为 1110 升, 这表明利格列汀在组织中有广泛的分布。利格列汀的血浆蛋白结合率呈浓度依赖性, 血浆蛋白结合率从 1nmol/L 时的 99% 左右降至 ≥30nmol/L 时的 75% – 89%。这种结合 DPP-4 的饱和和随着利格列汀浓度的增加而升高。在 DPP-4 完全饱和和高浓度时, 仍有 70% – 80% 的利格列汀与血浆蛋白结合, 因此血浆中有 20% – 30% 的利格列汀处于非结合状态。具有肾或肝功能不全的患者血浆结合未受影响。

利格列汀在稳态时的终末半衰期约为 200 小时, 但蓄积半衰期约为 11 小时, 稳态时肾清除率约为 70mL/min。

*代谢*

口服给药后, 大部分 (约 90%) 的利格列汀以原型排泄, 表明代谢是次要的消除途径。吸收的利格列汀有一小部分代谢为无药理活性的代谢产物, 其稳态暴露水平为利格列汀的 13.3%。

*排泄*

健康受试者口服 [14C] 利格列汀后 4 天内, 大约有 85% 的放射性通过肠肝系统 (80%) 或尿液 (5%) 消除。

*特殊人群药代动力学*

*肾功能不全*

进行了一项开放标签的药代动力学研究, 评价利格列汀 5 mg 剂量在患有不同程度的慢性肾功能不全男性和女性患者中的药代动力学。此项研究纳入 6 名肾功能正常 (肌酐清除率 [CrCl]<sub>24</sub>≥80mL/min) 的健康受试者, 6 名轻度肾功能不全 2 型糖尿病患者 (CrCl<sub>24</sub> 50 至 <80mL/min), 6 名中度肾功能不全患者 (CrCl<sub>24</sub> 30 至 <50mL/min), 10 名重度肾功能不全 (<30mL/min) 的 2 型糖尿病患者, 以及 11 名肾功能正常的 2 型糖尿病患者。通过测量 24 小时尿肌酐清除量肌酐清除率, 或者根据 Cockcroft-Gault 公式用血清肌酐进行估算。

在稳态时, 轻度肾功能不全患者的利格列汀暴露水平与健康受试者具有可比性。

在中度肾功能不全患者中, 稳态时利格列汀的暴露量高于健康受试者 (AUC<sub>0-24</sub>增加了 21%, C<sub>max</sub>增加 46%)。暴露水平的增高并未伴随着蓄积半衰期、终末半衰期的延长或蓄积系数的增加。利格列汀的肾清除低于给药剂量的 5%, 不受肾功能降低的影响。

重度肾功能不全的 2 型糖尿病患者, 稳态暴露水平与肾功能正

常的 2 型糖尿病患者增加了大约 40% (AUC<sub>0-24</sub> 增加 42%, C<sub>max</sub> 增加 35%)。对于两个 2 型糖尿病病程, 肾清除均低于给药剂量的 7%。

群体药代动力学分析的结果进一步支持了这些发现。

*肝功能不全*

在轻度肝功能不全 (Child-Pugh 分类 A) 的患者中, 利格列汀的稳态暴露水平 (AUC<sub>0-24</sub>) 与健康受试者低大约 25%, C<sub>max</sub>ss 低大约 36%。在中度肝功能不全 (Child-Pugh 分类 B) 的患者中, 利格列汀的 AUC<sub>0-24</sub>ss 比健康受试者低大约 14%, C<sub>max</sub>ss 低大约 8%。在重度肝功能不全 (Child-Pugh 分类 C) 的患者中, 利格列汀的 AUC<sub>0-24</sub>ss 与健康受试者具有可比性, C<sub>max</sub> 低大约 23%。在肝功能不全的患者中, 药代动力学参数的降低并未导致对 DPP-4 抑制的降低。

*体质指数 (BMI) / 体重*

无需根据 BMI/ 体重进行剂量调整。根据一项群体药代动力学分析, BMI/ 体重对利格列汀的药代动力学没有临床意义上的影响。

*性别*

无需根据性别进行剂量调整。根据一项群体药代动力学分析, 性别对利格列汀的药代动力学没有临床意义上的影响。

*老年人*

根据一项群体药代动力学分析, 年龄对利格列汀的药代动力学没有临床意义上的影响。

*儿童*

尚未对利格列汀在儿童患者中的药代动力学特征进行研究。

*种族*

无需根据种族进行剂量调整。根据现有的药代动力学数据, 种族对利格列汀的药代动力学没有临床意义上的影响, 其中包括了白人、西班牙人、黑人和亚裔患者。

**【贮藏】**

密封, 不超过 25°C 保存。

**【包装】**

聚酰胺 / 铝箔 / 氟氧乙烷冷冲压成型固体制剂用复合片和药用铝箔:

7 片/板 ×1 板 /盒, 7 片/板 ×2 板 /盒, 7 片/板 ×4 板 /盒。

口服固体制剂用高密度聚乙烯瓶: 10 片 /板 ×1 板 /盒, 20 片 /板 ×1 板 /盒, 30 片 /板 ×1 板 /盒。

**【有效期】**

24 个月。

**【执行标准】**

国家药品监督管理局药品注册标准 YBH2323024

**【批注文号】**

国药准字 H20249165

**【上市许可持有人】**

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区长路 29 号

邮政编码: 222047

电话号码: 0518-82342961 82340786

传真号码: 0518-82340788

网 址: http:// www.pharmdy.com

**【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区长路 29 号

邮政编码: 222047

电话号码: 0518-82342961 82340786

传真号码: 0518-82340788

网 址: http:// www.pharmdy.com