核准日期：2022 年 06 月 16 日
修改日期：2023 年 08 月 02 日
2023 年 09 月 07 日
2024 年 04 月 02 日

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】

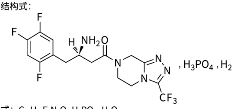
通用名称：磷酸西格列汀片
英文名称：Sitagliptin Phosphate Tablets
汉语拼音：Linsuan Xigelieting Pian

【成份】

本品主要成份为磷酸西格列汀。

化学名称：7-[(3*R*)-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）一水合物。

化学结构式：



分子式：$C_{16}H_{15}F_6N_5O \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$
分子量：523.32

【性状】

本品为浅褐色薄膜衣片。

【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】

100mg（以西格列汀计）

【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] ≥ 60 mL/min/1.73m^2 且＜ 90mL/min/1.73m^2) 服用本品时，不需要调整剂量。

中度肾损害的患者 (eGFR ≥ 45 mL/min/1.73m^2 且＜ 60 mL/min/1.73m^2) 服用本品时，不需要调整剂量。

中度肾损害的患者 (eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m^2 且＜ 45mL/min/1.73m^2) 服用本品时，剂量调整为 50 mg, 每日一次。

重度肾损害的患者 (eGFR ≥ 15mL/min/1.73m^2 且＜ 30mL/min/1.73m^2) 或终末期肾病 (ESRD) 患者 (eGFR ＜ 15 mL/min/1.73 m^2)，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 25 mg，每日一次。服用本品不需要考虑透析的时间。

本品规格仅为 100mg，现有规格无法满足中度和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（%）	
单药治疗	**西格列汀 100mg**	**安慰剂**
	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 100mg+ 吡格列酮**	**安慰剂 + 吡格列酮**
	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 100mg+ 格列美脲（+/- 二甲双胍）**	**安慰剂 + 格列美脲（+/- 二甲双胍）**
	N=222	N=219
低血糖	27 (12.2)	4 (1.8)
鼻咽炎	14 (6.3)	10 (4.6)
头痛	13 (5.9)	5 (2.3)
与胰岛素联合治疗（+/- 二甲双胍）	**西格列汀 100mg+ 胰岛素（+/- 二甲双胍）**	**安慰剂 + 胰岛素（+/- 二甲双胍）**
	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 100mg，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 - 年中，4 名患者出现一次不良事件; 对照组共计 3942 患者 - 年中，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＜ 50 mL/min/1.73 m^2, 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(HbA1c) 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 / 或磺酰脲的患者中，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 / 或磺酰脲的患者中，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/μl，患者的平均基线白细胞计数约为 6600/μl）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与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。

超敏反应，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、肾脏功能减退、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**，*超敏反应*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。有报道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 抑制剂的心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价处理，考虑停用。

西格列汀心血管临床结果评估试验 (TECOS) 为一项在 14671 例 HbA1c≥ 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 ＜ 45 mL/min/1.73 m^2 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*）。

与磺脲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与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，当本品与胰岛素或一种磺脲类药物联合用药时，可观察到出现低血糖（参见**不良反应**）。因此，为了降低磺脲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脲类药物或胰岛素（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人群自发性报告，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，评估是否有其他潜在的原因，采用其他方案治疗糖尿病（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 抑制剂的使用，上市后阶段已出现需要住院治疗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性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，观察到胚胎肋骨畸形（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。

西格列汀能够从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，本品不宜应用于哺乳期女性。

【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（≥ 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、2C8 或 2C9 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，其中包括降胆固醇药物（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、血管紧张素受体阻断剂、β 受体阻滞剂、钙离子通道阻滞剂、氢氯噻嗪）；镇痛剂和非甾体类抗炎药（例如：萘普生、双氯芬酸、塞来考昔）；抗抑郁药物（例如：布普品、氟西汀、舍曲林）；抗组胺类药物（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）单剂量口服 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。仅在一项给药剂量达 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，肠促胰岛激素包括胰高糖素样多肽 -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 可通过涉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 还可以抑制胰腺 α 细胞分泌胰高糖素。胰高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的正常胰高糖素释放反应。GLP-1 和 GIP 的活性受到 DPP-4 酶的限制，后者可以快速水解肠促胰岛激素，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激素水平，西格列汀能够以葡萄糖依赖的方式增加胰岛素释放并降低胰高糖素水平。

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 6 倍。50mg/kg 组的犬，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骼肌退化。在毒性试验第 53 周未见发生骨骼肌退化，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作用。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 250mg/kg/日（按照成人每日推荐剂量 100mg 计算，大约相当于是人体暴露量的 32 倍）、兔在给予 125mg/kg/日（按照成人每日推荐剂量 100mg 计算，大约相当于是人体暴露量的 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 500 mg/kg/日，在 500 mg/kg/日组雄性大鼠中，可见肝腺瘤和肝癌发生率增加；在 500 mg/kg/日组雌性大鼠中，可见肝癌发生率增加。500 mg/kg/日按照成人每日推荐剂量 100mg 计算，大约相当于是人体暴露量的 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与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。

【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。健康志愿者单剂量口服 100mg 后，西格列汀的平均血药 AUC 为 8.52μM•hr，C_{max} 为 950 nM，表观终末半衰期（$t_{1/2}$）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 [^{14}C] 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 [^{14}C] 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 表观终末半衰期 $t_{1/2}$ 大约为 12.4 小时，肾清除率大约为 350 mL/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- 糖蛋白可能也参与介导了肾脏对西格列汀的清除。然而，p- 糖蛋白的抑制剂环孢霉素，并不会减少西格列汀的肾脏清除。

特殊患者

肾损害：一项单剂量、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、中度及重度肾损害患者，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，在伴随轻度、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 ≥ 60mL/min/1.73m^2 且 ＜ 90mL/min/1.73m^2)，西格列汀血浆 AUC 增加约 1.2 倍，在中度肾损害 (eGFR ≥ 45mL/min/1.73m^2 且＜ 60mL/min/1.73m^2) 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 ≥ 30 mL/min/1.73 m^2 且＜ 45 mL/min/1.73 m^2) 的患者中，西格列汀血浆 AUC 增加约 2 倍；重度肾损害 (eGFR ＜ 30 mL/min/1.73 m^2)，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）。为了达到与正常肾功能患者相似的血浆浓度，建议 eGFR ＜ 45 mL/min/1.73m^2 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：与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 I 期 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 I 期 II 期人群药代动力学数据的分析结果，种族未对西格列汀的药代动力学产生有临床意义的影响。

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 I 期 II 期人群药代动力学数据的分析结果，体重指数未对西格列汀的药代动力学产生有临床意义的影响。

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。

【贮存】 密封，30°C以下保存。

【包装】

铝塑板包装。7片/板，1板/盒；2板/盒；4板/盒。

【有效期】 24 个月

【执行标准】 YBH06022022

【批准文号】 国药准字 H20223381

【上市许可持有人】

名称：甘李药业山东有限公司
注册地址：山东省临沂市经济开发区朝阳街道长安路 88 号
邮政编码：276027
电话和传真号码：0539-2127566
网址：www.ganlee.com.cn

【生产企业】

企业名称：甘李药业山东有限公司
生产地址：山东省临沂市经济开发区朝阳街道长安路 88 号
邮政编码：276027
电话和传真号码：0539-2127566
网址：www.ganlee.com.cn

260.00 mm