

核准日期：2025年09月16日
修订日期：2025年10月20日
2025年12月01日

利格列汀片说明书

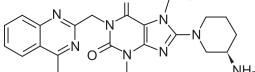
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

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

【成份】

本品为活性成份为利格列汀。
化学名称：8-[(3R)-3-氨基-1-吡啶基]-7-(2-丁基基-1)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-噻唑基)甲基]-1H-吡唑-2,6-二酮。
化学结构式：



分子式：C₂₄H₂₆N₆O₂
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、薄膜包衣混剂（胃溶型）。

【性状】

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 型糖尿病患者的血糖控制。

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 型糖尿病患者的血糖控制。

【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。

过敏

如果遗漏给药，应该在患者想起时尽快服用。建议患者在下次服药时不需服用双倍剂量。

【不良反应】

据国外文献报道：

下文描述了以下严重不良反应：

- 胰腺炎（见【注意事项】）
- 心力衰竭（见【注意事项】）
- 与胰岛素及胰岛素促泌剂合用引起的低血糖（见【注意事项】）
- 过敏反应（见【注意事项】）
- 重症、致残性关节炎（见【注意事项】）
- 大疱性类天疱疮（见【注意事项】）

临床试验经验

因为临床试验的条件有很大的不同，因此在一种药物的临床试验中观察到的不良反应该并不能直接与另一种药物的临床试验中的发生率相比，可能也并不能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研究评价了利格列汀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周的三项安慰剂对照试验和五项持续期间不到18周的补充的安慰剂对照试验中，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利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）；一项与吡格列酮合用（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项安慰剂对照临床试验的汇总数据集中，在接受利格列汀（n=3625）的患者中有≥2%的患者发生且比在接受安慰剂的患者（n=2176）更常见的不良反应见表1。

表1 在接受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反		
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时利格列汀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%）；利格列汀与吡格列酮合用同时的高脂血症（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合用时的便秘（2.1%比1%）。

在一项比较利格列汀与格列美脲的对照试验中，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%并且高于接受磺脲类的患者（n=775）的不良事件有头痛（9.1%比8.4%）、关节痛（8.1%比6.4%）、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的报告的其他不良反应有过敏反应(例如荨麻疹、血管性水肿、局部皮肤剥脱或支气管高反应性)和肌痛。在临床试验项目中，在接受利格列汀治疗的患者中，每暴露1万患者年有15.2例报告胰腺炎，相比接受对照治疗（安慰剂和活性对照磺脲类）的患者中每暴露1万患者年有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5 mg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。利格列汀单药治疗，或与二甲双胍或吡格列酮合用时，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，可能有患者患的血糖值是正常的。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值≤70 mg/dL的事件），利格列汀组（31.4%）和安慰剂组（32.9%）之间没有显著的差异。

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。当利格列汀与磺脲或胰岛素合并给药时，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=84）	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	



重度、致残性关节炎

上市已有在服用DPP-4抑制剂的患者中发生重度、致残性关节炎的报告。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。一部分患者在再次服用相同药物或不同的DPP-4抑制剂时症状复发。考虑到DPP-4抑制剂可能引起重度关节疼痛，适当的时候应该停药。

大疱性类天疱疮

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疱性类天疱疮，其中3例因大疱性类天疱疮住院治疗，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的大疱性类天疱疮上市后报告。报告的病例中，患者通常在接受局部或全身免疫抑制治疗并停用DPP-4抑制剂后即可恢复。告知患者如果在利格列汀治疗期间出现水疱或糜烂，应进行报告。如果疑似出现大疱性类天疱疮，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。妊娠期围产期控制不佳对母亲和胎儿存在相关风险。

在 HbA1c<7% 的妊娠糖尿病患者中，严重出生缺陷的估计背景发生率为 6%~10%，且在 HbA1c≥10% 的女性中，报告率高达20%~25%。适应症指定人群中流产的背景风险估计结果高于正常。在美国孕妇人群中，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值分别为2%~4%和15%~20%。

临床考虑

疾病相关的母体和/或胚胎/胎儿风险

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、早产和分娩并发现风险。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风险。

哺乳期

风险总结

关于人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，应给母亲对本品的影响，请考虑哺乳对婴儿带来的潜在健康获益。

【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：在利格列汀研究中，有1085名利格列汀治疗患者为65岁及以上，131.75岁及以下。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或有效性的总体差异。

【药物相互作用】

药代动力学相互作用的评估

药物相互作用的体外评估

利格列汀是CYP同功酶CYP3A4的弱到中等抑制剂，但是对其他CYP同功酶并无抑制，也不是CYP同功酶的诱导剂，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-糖蛋白介导的地高辛转运，根据这些结果以及体内药物相互作用研究，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。

药物相互作用的体内评估

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至治疗水平，并可能是无效浓度。因此，当利格列汀需要与-ggp或CYP3A4诱导剂同时给药时，强烈建议更换其他治疗。体内研究表明，利格列汀与CYP3A4、CYP2C9、CYP2C8、P-糖蛋白和有机阳离子转运体（OCT）的底物发生药物相互作用的倾向性较低。

表3 合并给药对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*	几何平均比 （使用/不使用合并药物的比例） 无效应=1.0	
			AUC†	C _{max}
利格列汀与以下药物联合使用时不需要调整剂量：				
二甲双胍	850mg TID	10mg QD	1.20	1.03
格列本脲	1.75mg ^g	5mg QD	1.02	1.01
吡格列酮	45mg QD	10mg QD	1.13	1.07
吡托那韦	200mg BID	5mg ^g	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）

**有关临床建议的信息

单次给药

†对于单次给药，AUC=AUC(0～24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*	几何平均比 (使用/不使用合并药物的比例) 无效应=1.0		
			AUC†	C _{max}	
以下合并药物不需要调整剂量:					
二甲双胍	850mg TID	10mg QD	二甲双胍	1.01	0.89
格列本脲	1.75mg#	5mg QD	格列本脲	0.86	0.86
吡格列酮	45mg QD	10mg QD	吡格列酮	0.94	0.86
			代谢产物M-III	0.98	0.96
			代谢产物M-IV	1.04	1.05
地高辛	0.25mg QD	5mg QD	地高辛	1.02	0.94
辛伐他汀	40mg QD	10mg QD	辛伐他汀	1.34	1.10
			辛伐他汀酸	1.33	1.21
华法令	10mg#	5mg QD	R-华法令	0.99	1.00
			S-华法令	1.03	1.01
			INR	0.93**	1.04**
			PT	1.03**	1.15**
乙烷雌二醇和左炔诺孕酮	乙 烷 雌 二 醇 0.03mg 和 左 炔 诺 孕 酮0.150mg QD	5mg QD	乙 烷 雌 二 醇	1.01	1.08
			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_(0-6h)，对于药效动力学终点C_{max}=E_{max}

INR=国际标准化比值

PT=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，即刻至医院就诊。还应根据患者的临床症状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600 mg（相当于推荐剂量的120倍），没有与药物剂量相关的临床不良药物反应。在人类中未见有600 mg 以上剂量的使用经验。

【药理作用】

药理作用

利格列汀是一种二肽基肽酶4（DPP-4）是一种降解降胰岛素激素胰高血糖素样肽-1（GLP-1）和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽（GIP）的酶。因此，利格列汀可升高活性肠促胰岛素激素的浓度，以葡萄糖依赖性的方式刺激胰岛素释放，并降低循环中的胰高血糖素水平。这两种胰岛素激素都参与葡萄糖稳态的生理调节。胰高胰岛素激素在一天中以低血糖水平促进分泌，餐后随其浓度立即升高。在正常和高血糖水平下，GLP-1和GIP均可促进胰β细胞的胰岛素的分泌和合成和分泌。

泌。此外，GLP-1还能减少胰腺α-细胞的胰高血糖素分泌，从而降低葡萄糖输出。

毒理研究

遗传毒性

利格列汀Ames试验、体外人淋巴瘤细胞染色体畸变试验和体内微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

在大鼠生育力试验中，利格列汀剂量达240mg/kg/天（以暴露量AUC计，约为临床剂量5mg/天的943倍），未见对早期胚胎发育、交配、生育力和华活胎的不良影响。妊娠大鼠、免于器官发生期给予利格列汀，剂量分别达240 mg/kg/天、150mg/kg/天（以暴露量计，分别为临床剂量5mg/天的943倍），未见对发育的不良影响。大鼠于妊娠期第6天至哺乳期第21天给予约49倍临床剂量的利格列汀（以暴露量计），未见对子代的功能、行为和生殖结局的不良影响。

大鼠大鼠和兔经口给予利格列汀，利格列汀可通过胎盘进入胎仔。

致癌性

大鼠2年致癌性试验中，在6、18、60mg/kg（以AUC计，60mg/kg约为临床剂量5mg/天的418倍）剂量下，利格列汀未增加雄性和雌性小鼠的肿瘤发生率。小鼠2年致癌性试验中，雄性小鼠与雌性小鼠剂量分别达80mg/kg和25mg/kg（以AUC计，约为临床剂量的35和270倍），利格列汀未增加肿瘤发生率；雌性小鼠在利格列汀更高剂量80 mg/kg（以AUC计，约为临床剂量的215倍）时，淋巴瘤发生率增加。

【药代动力学】

据国外文献报道：

在健康受试者中，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102，血浆峰浓度约在给药后1.5小时（T_{max}）；平均血药曲线下面积（AUC）为139nmol·h/L，最大血浆浓度（C_{max}）为89nmol/L。

利格列汀的血浆浓度以至少二相的方式清除，终末半衰期较长（>100小时），这与利格列汀与DPP-4结合后可逆的结合有关。终末半衰期较长并不会引起药物的蓄积。利格列汀5mg多次口服后，利格列汀有效蓄积半衰期约为12个小时。利格列汀5 mg 每日1次给药，在第三次给药时达到了稳态血药浓度，与第一次给药相比，稳态时C_{max}和AUC增加1.3倍。利格列汀AUC的受试者自身变异系数和受试者间变异系数都较低（分别为12.6%和28.5%）。在1~10 mg剂量范围内的，利格列汀的血浆AUC低于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_{max}降低15%，使AUC增加4%；这一效应并无临床相关性。利格列汀可以在进食或空腹条件下服用。

分布

健康受试者单次静脉注射利格列汀5 mg后稳态的表观分布容积均值约为1110升，这表明利格列汀在组织中广泛分布。利格列汀的血浆蛋白结合率呈浓度依赖性，血浆蛋白结合率在1 nmol/L时的99%左右降至≥30 nmol/L时的75%~89%，这表明随着药物剂浓度的增加，与DPP-4的结合逐渐达到饱和。在高浓度时，DPP-4完全饱和，仍有70%~80%的利格列汀与该蛋白结合，血浆中有30%~20%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液中未受影响。

清除

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70 mL/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学活性的代谢产物，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%）清除。

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]≥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：50至<80mL/min），6名中度肾功能不全患者（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小时尿肌酐清除率测定肌酐清除率，或者根据Cockcroft-Gault公式用肌酐肌酐进行估算。

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，稳态利格列汀的暴露量高于健康受试者（AUC_{0-∞}增加了71%，C_{max}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。利格列汀的肾排泄远低于给药剂量的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，稳态暴露水平比肾功能正常的2型糖尿病患者增加了大约40%（AUC_{0-∞} 增加42%，C_{max}增加35%）。对于两个2型糖尿病组，肾排泄均远低于给药剂量的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_{0-∞} 比健康受试者低大约25%，C_{max} 类似大约36%。在中度肝功能不全（Child-Pugh分类B）的患者中，利格列汀的AUC_{0-∞} 比健康受试者低大约14%，C_{max} 类似大约8%。在重度肝功能不全（Child-Pugh分类C）的患者中，利格列汀的AUC_{0-∞} 与健康受试者具有可比性，C_{max} 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。

年龄、身体指数（BMI）、性别和人的影响

根据群体药代动力学分析，年龄、BMI、性别和人对利格列汀的药代动力学没有临床意义上的影响。

【贮藏】密封，不超过25℃保存。请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】聚酰胺/铝/聚乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片及药用铝箔包装，7片/板，1板/盒；2板/盒；4板/盒。

【有效期】24个月

【执行标准】YBH122252025

【批准文号】国药准字H20255479

【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： 400-610-5560
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： 400-610-5560
网 址： www.ganlee.com.cn