

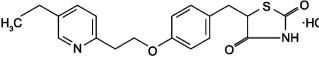
核准日期：2006年10月27日
修改日期：2009年05月12日
修改日期：2011年05月25日
修改日期：2012年07月10日
修改日期：2013年12月11日
修改日期：2020年04月10日

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
嗜咪唑二酮类药物，包括吡格列酮，在某些患者中有导致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，应严密监测患者的症状和体征（包括体重异常快速增加、呼吸困难和/或水肿）。如出现以上症状和体征，应按照标准心衰治疗方案进行治疗，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】
盐酸吡格列酮片
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-乙氧基-2-吡嗪基）乙氧基]苯基-2,4-噻唑二酮盐酸盐。
其结构式为：



分子式：C₁₄H₁₂N₂O₅·HCl

分子量：392.89

【性状】
本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色或浅白色。
【适应症】
对于2型糖尿病患者（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以改善血糖控制。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。这些努力不在2型糖尿病病的初始治疗时很重要，在药物维持治疗也是如此。

【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。糖尿病患者个体化，治疗反应应用HbA1c 评价更理想，与单用FBG相比，它是评价长期血糖控制更好指标。HbA1c 反映了过去2到3个血糖情况。临床应用时，我们建议，除非血糖控制不佳，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，初始剂量应为15毫克或30毫克次/日。如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。

联合治疗

磺脲类与磺酰脲类合用时，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，与二甲双胍联合用时，二甲双胍无需降低剂量也不会引起低血糖。

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。对于联合用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浓度低至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）。

治疗开始前，患者应出现活动性肝病病的临床表现或血清转氨酶水平升高（ALT超过正常上限2.5倍），就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）。应在病人开始在盐酸吡格列酮治疗前应监测肝功能，治疗中也应监测（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，故盐酸吡格列酮不应用于儿童患者。

目前尚无盐酸吡格列酮与其它噻咪唑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显示了以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

	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
牙痛	2.7	5.4
肌肉疾病	2.3	5.3
糖尿病恶化	8.1	5.1
咳嗽	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，与胰岛素不良类型和盐酸吡格列酮单药治疗相比，唯一例外是，临床不良类型时，水冲发生率增加（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%）相仿。

与磺脲或胰岛素合用时，曾有病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为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8.3%。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均为1.0%。安慰剂治疗病人为0.0%。

与胰岛素合用时，盐酸吡格列酮组贫血发生率为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（3%）。盐酸吡格列酮组为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%。安慰剂治疗病人贫血发生率均为0.0%。

在美国进行的所有临床试验中，盐酸吡格列酮组病人水冲发生率比安慰剂治疗组高。单药治疗时，盐酸吡格列酮4.8%病人水冲，安慰剂组为1.2%。与胰岛素合用时，水冲发生率最高（盐酸吡格列酮治疗组为15.3%，安慰剂组为7.0%）。所有病例均均为轻或中度（参见【**注意事项**】，一般，水冲）。

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剂相关的膀胱癌风险。长期服用吡格列酮有增加风险加的趋势。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]），使用期为1年或更长期间的患者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降低。就全部临床研究而言，盐酸吡格列酮治疗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的四到12周时，之后相对平衡。这些变化可能与盐酸吡格列酮造成血浆容量增加有关，目前尚未发现有重要的临床血液学意义。

血清肌酐转移酶水平：在美国进行的安慰剂对照临床试验中，1526名盐酸吡格列酮治疗病人中共有4名（0.26%），793名安慰剂治疗病人中共有2名（0.25%），ALT≥3倍正常高限。在美国进行的另一项临床试验中，2561名盐酸吡格列酮治疗病人中共有11名（0.43%）ALT≥3倍正常高限。所有有随访值的病人升高都为可逆性的。在接受盐酸吡格列酮治疗的群体中，最后一次访视时胆红素、AST、ALT、碱性磷酸酶和GGT的均值均低于基线测定时的均值。在美国，因为肝功能异常退出临床试验的病人不足0.12%。

在知情同意的临床试验中，未见导致肝衰竭的体质特异性药物反应。参见【**注意事项**】，一般，对肝脏的影响）。

CPK水平：临床试验中进行必要的实验室检查时，曾观察到发生、短暂的肌酸磷酸激酶（CPK）水平升高。有7位病人出现过一次，单独的CPK升高（超过正常上限10倍，数值为2150到8610）。7位病人中，5位继续接受盐酸吡格列酮治疗，2位是在试验结束后出院。CPK升高后，这些升高均得以恢复，且无明显临床后遗症。这一情况与盐酸吡格列酮治疗的关系尚不明确。

黄斑水肿：在美国上市后的报道，服用噻咪唑二酮类药物包括吡格列酮，有发生或加重（糖尿病）黄斑水肿并伴有视力下降，但发生率率非常罕见。尚未明确黄斑水肿是否与应用吡格列酮有直接关系。如患者出现下降，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师进行的常规眼科检查。除此之外，无论糖尿病患者是在接受治疗或存在其它眼科检查异常，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：在国内外的一项关于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患者骨折的发生率增加。在平均为期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5.2%（23/905）。这个差异在治疗开始一年后就出现了，并在整个研究过程中持续存在。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。女性患者使用吡格列酮治疗的骨折发生率为1.7%（301/735），与安慰剂组的2.1%（37/1728）没有明显增加。在照原使用吡格列酮治疗的患者中，尤其是女性患者，要考虑到骨折的风险，并依据目前的护理标准注意评估和维持骨健康程度。

【禁忌】

盐酸吡格列酮禁用用于对此产品或其他成份过敏的病人。

现有或既往有膀胱癌病史的患者或在不明原因的肉眼血尿或既往有膀胱癌病史的患者或有不明原因的肉眼血尿的患者禁用本品。

【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、排尿疼痛症状时，病人必须立即咨询医生。（2）服用吡格列酮疗程中应定期检查，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型糖尿病患者胰岛素治疗中。中毒性低血糖症：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，此时有必要降低同用药物的剂量。

停药：绝经期前不排卵的胰岛素抵抗患者，噻咪唑二酮，包括盐酸吡格列酮的治疗可能导致重新排卵。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%。这一变化主要出现在治疗开始的四到12周时，之后基本保持平衡。这些变化可能与血浆容量增加有关，在血液学方面为重要的临床意义（参见【**不良反应**】，实验室异常，血液学）。

水肿：水肿病人使用盐酸吡格列酮时应谨慎。在2型糖尿病双盲临床试验中，曾有益盐酸吡格列酮治疗病人发生过中度水肿（参见【**不良反应**】）。

心脏：在临床前的试验中，噻咪唑二酮，包括吡格列酮，可造成心肌肥厚和由前负荷增加引起的左心肥大。在一有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）在接受盐酸吡格列酮治疗的患者中，超声心动图显示盐酸吡格列酮治疗病人平均左室质量指数无显著增加，平均心腔指数无显著降低。

在排除按照纽约心脏病协会（NYHA）标准心功能Ⅲ级和Ⅳ级的病人后，在临床试验中并未见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，盐酸吡格列酮不宜应用。

对肝脏的影响：吡格列酮是噻咪唑二酮类中的一药药物，它有体质特异性的肝毒性。上市后的临床应用中，曾报道过罕见的肝衰竭、肝转移和死亡病例。在知情同意2型糖尿病患者人对对照临床试验中，与安慰剂相比，吡格列酮组临床意义的肝升高（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例。

在世界范围内的临床试验中，共有超过4500名受试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2型糖尿病患者使用了盐酸吡格列酮。结果未发现有药物引起的肝毒性和ALT升高。

在美国进行的安全剂对照临床试验中，1526名盐酸吡格列酮治疗病人中共有4名（0.26%），793名安慰剂治疗病人中共有2名（0.25%）出现过ALT超过正常上限3倍的情况。盐酸吡格列酮治疗病人ALT的升高是可逆的，且不一定与盐酸吡格列酮治疗有关。

尽管无临床数据显示盐酸吡格列酮存在肝毒性或可使ALT升高，但吡格列酮与吡格列酮在结构上相似，而后者有体质特异性的肝毒性，并曾有罕见病例出现肝衰竭、肝转移和死亡。将来盐酸吡格列酮病人广泛长期使用后，会有规模更大、持续时间更长的临床试验数据，会有上市后的临床数据。这样，接受盐酸吡格列酮对肝脏是否安全将更明确。在此之前，我们建议接受盐酸吡格列酮治疗的患者进行定期的血清ALT（丙氨酸氨基转移酶）水平，在治疗的第一年度，每两个月再次测定。之后此项检查也应定期进行。当有症状提示病人肝功异常时，如：恶心、呕吐、腹痛、疲劳、食欲缺乏、尿色加深等时，也应进行肝功能检查，是否继续接受盐酸吡格列酮治疗，应在实验室测定基础上进行临床判断。如出现黄疸，应停药。

如病人有活动性肝病病的证据或ALT水平超过正常上限2.5倍，不应开始盐酸吡格列酮治疗。在基线测定或正常吡格列酮治疗期间，肝酶轻度高（ALT水平在1至2.5倍正常上限之间）的病人，应以评估，判断肝酶高的进程。对肝酶轻度升高的病人，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。当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，应立即重新评估。如ALT水平超过3倍正常上限或病人再出现黄疸，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，肝功能异常或黄疸的病人，目前尚无数据提示使用吡格列酮是否安全。服用吡格列酮时出现黄疸的病人，不应使用盐酸吡格列酮。使用吡格列酮时出现肾病的病人，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FBG和HbA1c。

所有病人在开始治疗前及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）。

病人宣教

对病人进行如下宣教是很重要的。病人应坚持饮食控制，定期测定血糖和糖化血红蛋白水平。在应激，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肝功能，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、食欲缺乏、尿色加深等情况时，应及时就医。

应告知病人，盐酸吡格列酮每日服药一次，服药与进食无关。如漏服，次日可加倍服药。

当与胰岛素或其他口服降糖药联合应用时，会有发生低血糖的风险，以及其他治疗、药易导致低血糖发生的情况均应向病人及亲属说明。

对于绝经期前不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，在器官发生过程中，大鼠口服80毫克/天，未见口服160毫克/天（基于毫克/米²，分别约为人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。大鼠口服达30毫克/千克/日以上（基于毫克/米²，约相当于10倍人最大推荐口服剂量）时，可观察到过胎产和胚胎毒性（表现为推迟着床产增加，发育延迟和出生体重下降）。在大鼠的后代中，未见功能性肝毒性。兔口服剂量达160毫克/天（基于毫克/米²，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期口服10毫克/天和以上剂量（基于毫克/米²，约为人最大推荐口服剂量的2倍）时，其后代体重下降，出现出生发育迟滞。

在女性方面，尚无足够控制良好的研究，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、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维持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。尚不清楚人是否可将盐酸吡格列酮分泌入乳汁。因为许多药物可分泌入乳汁，哺乳喂养的妇女不应使用盐酸吡格列酮。

【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明显差别。

【药物相互作用】

口服避孕药：同时应用另一噻咪唑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，同时应用盐酸吡格列酮和口服避孕药的药代动力学评价尚未进行。因此，对于同时使用盐酸吡格列酮和口服避孕药的病人，避孕应采取谨慎。

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，未改变吡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凝血酶时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），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。

吡格列酮的代谢需细胞色素P₄₅₀的CYP3A4同功形式。需此代谢的药物还有：红霉素、阿司咪唑、钙通道阻滞剂、西沙必利、肾上腺皮质激素、环孢素、HMG-CoA还原酶抑制剂、tacrolimus、三唑仑、trimezretaxone等，抑制此酶的药物有：酮康唑、伊曲康唑等。盐酸吡格列酮与上述药物的相互作用尚未进行特定的、正式的药代动力学试验。在体外，酮康唑显著抑制吡格列酮的代谢（参见【**药代动力学**】，代谢）。由于尚需收集更多数据，同时服用酮康唑和盐酸吡格列酮的病人应更频繁评估血糖控制。

【药物过量】

在对照的临床试验中，出现了一例病人服用盐酸吡格列酮过量。一男性患者以120毫克/日的剂量服用了4天，之后的7天里，用药剂量达180毫克/日。他说，这期间无不良反应。当出现服药过量时，应根据患者临床症状、体征进行适当的支持治疗。

【临床研究】

据国外文献报道

单药治疗

在美国，为评价盐酸吡格列酮单药治疗2型糖尿病的效果，曾进行了三个随机双盲对照研究。治疗持续时间分别为16到26周。这些研究均证实了盐酸吡格列酮（最高剂量45毫克/天）和安慰剂的效果。共研究了865名病人。在一个持续26周、不同剂量研究的研究中，408名2型糖尿病病人随机分成了5组，分别接受1次/日的7.5毫克、15毫克、30毫克、45毫克盐酸吡格列酮及安慰剂治疗。曾进行的降糖治疗在双盲试验开始前8周即停止了。在试验结束时，15毫克、30毫克和45毫克盐酸吡格列酮治疗组在HbA1c和空腹血糖（FBG）等指标上，与安慰剂组相比有显著差异。图1-显示了此26周研究中文、全部参加研究者随时间变化的FBG和HbA1c指标情况。

