孚来乐®
核准日期：2019 年 03 月 06 日
修改日期：2022 年 11 月 21 日

# 维格列汀片说明书

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：维格列汀片

英文名称：Vildagliptin Tablets

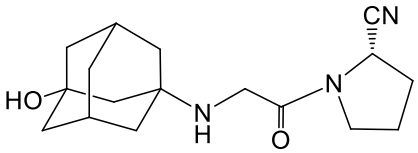
汉语拼音：Weigelieting Pian

**【成份】**

本品的活性成份为维格列汀。

化学名称：(*S*)-1-[2-(3-羟基金刚烷-1-基氨基)乙酰基]吡咯烷-2-甲腈

化学结构式：




分子式：$C_{17}H_{25}N_3O_2$

分子量：303.40

**【性状】**

本品为白色或类白色片。

**【适应症】**

本品适用于治疗 2 型糖尿病。

当饮食和运动不能有效控制血糖时，本品可作为单药治疗，或者当二甲双胍作为单药治疗用至最大耐受剂量仍不能有效控制血糖时，本品可与二甲双胍联合使用。

**【规格】**

50 mg

**【用法用量】**

**成人**

当维格列汀单药治疗或与二甲双胍合用时，维格列汀的每日推荐给药剂量为 100mg，早晚各给药一次，每次 50 mg。

不推荐使用 100 mg 以上的剂量。

本品可以餐时服用，也可以非餐时服用（请参见【药代动力学】）。

**特殊人群**

**肾功能不全的患者**

轻度肾功能不全患者（肌酐清除率≥50 mL/min）在使用本品时无需调整给药剂量。中度或重度肾功能不全患者或进行血液透析的终末期肾病（ESRD）患者中的推荐剂量为 50 mg，每日一次（请参见【药代动力学】）。

**肝功能不全的患者**

肝功能不全患者，包括开始给药前血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）或血清天门冬氨酸氨基转移酶（AST）大于正常值上限（ULN）3 倍的患者不能使用本品（请参见【注意事项】和【药代动力学】）。

**【不良反应】**

据国外文献报道：

通过 36 项 II 期和 III 期研究（包括 3 项开放性研究，研究时间为 12 周至 104 周以上）中 11000 例以上患者中的汇总数据，评价维格列汀的安全性和耐受性（50 mg qd、50 mg bid 和 100 mg qd）。本汇总分析中研究评价了维格列汀作为单药治疗、其它口服抗糖尿病制剂的添加疗法（二甲双胍、TZD、SU 和胰岛素）和与二甲双胍或吡格列酮起始联合治疗的情况。不接受维格列汀治疗的患者（所有对照组）仅服用安慰剂或二甲双胍、TZD、SU、阿卡波糖或胰岛素。为计算各适应症治疗时药物不良反应的发生频率，考查在至少 12 周关键对照试验亚组中的安全性数据。从每日 50 mg（每日一次）或 100 mg（50 mg，每日两次或 100 mg 每日一次）维格列汀暴露患者（接受维格列汀单药治疗或与另一种药物合用治疗）中获得安全性数据。

在这些临床试验中报告的主要不良反应均较轻微且为暂时性反应，无需停药。未发现药物不良反应与患者的年龄、种族、药物暴露时间或每日给药剂量相关。

罕见有肝功能障碍（包括肝炎）报告。在报告病例中，患者一般未出现临床症状且无后遗症，停药后肝功能检测结果恢复正常。从设有对照组的单药治疗临床研究和为期 24 周的合并用药临床研究数据可以看出，50 mg 维格列汀（每日给药一次）给药组、50 mg 维格列汀（每日给药两次）给药组和所有的对照组，血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）或血清天门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高≥正常值上限（ULN）3 倍的发生率（即连续 2 次检测结果或末次治疗期访视的检测结果出现上述异常）分别为 0.2%、0.3% 和 0.2%。转氨酶水平的升高，一般无症状、非进展性、同时亦不出现胆汁淤积或黄疸。

罕见有血管性水肿报告，该事件的发生概率与对照组类似。当维格列汀与血管紧张素转化酶抑制剂（ACE 抑制剂）同时使用时，该事件的报告频率增加。大部分患者出现血管性水肿均为轻度，继续使用维格列汀可自行缓解。

**临床试验中药物不良反应的总结表**

在双盲研究中，患者接受维格列汀（单药治疗或与其他药物合用）治疗后出现的不良反应按照 MedDRA 器官系统分类和绝对发生频率列于下表。在各系统器官分类中，按照发生频率排列不良反应，首先为发生最多的不良反应。在各发生频率分类组中，不良反应按照严重程度由大到小排列。另外，根据下列规定（CIOMS III）确定各不良反应的发生频率分类：非常常见（≥1/10）、常见（≥1/100，<1/10）、不常见（≥1/1000，<1/100）、罕见（≥1/10000，<1/1000）、非常罕见（<1/10000）和未知（通过目前已有的数据不能评估）。

**单药治疗**

在单药治疗的临床对照研究中，与安慰剂组（0.6%）或阳性药物对照组（0.5%）相比，接受维格列汀 100 mg/日治疗的患者由于不良反应而退出研究的总发生率（0.3%）未见升高。

在单药治疗的临床研究中，接受维格列汀 100 mg/日治疗的患者低血糖事件的发生率为“不常见”，发生率为 0.4%（1855 例患者中有 7 例），相比之下，阳性对照药或安慰剂组患者此项不良反应的发生率为 0.2%（1082 例患者中有 2 例），无严重不良事件报告。

在临床试验中，每日给予患者 100 mg 维格列汀（单药治疗）后，与基线期相比，患者的体重未发生变化（维格列汀组和安慰剂组体重变化量分别为-0.3 kg 和-1.3 kg）。

**表 1 在双盲临床研究中，接受维格列汀单药治疗（100 mg/日）的患者报告的不良反应（N=1855）**

| 器官分类及发生频率 | 不良反应 |
|---|---|
| **神经系统病变** | |
| 常见 | 眩晕 |
| 不常见 | 头痛 |
| **消化系统病变** | |
| 不常见 | 便秘 |
| **肌肉和结缔组织疾病** | |
| 不常见 | 关节痛 |

| | |
|---|---|
| **代谢和营养系统疾病** | |
| 不常见 | 低血糖 |
| **传染和感染性疾病** | |
| 非常罕见 | 上呼吸道感染 |
| 非常罕见 | 鼻咽炎 |
| **血管病变** | |
| 不常见 | 外周水肿 |

维格列汀单药治疗长期临床研究结果显示，在为期两年的研究期间，尚未发现任何新增的药物安全性隐患或意料之外的风险。

**与二甲双胍合用**

在维格列汀 100 mg/日+二甲双胍合用的临床对照研究中，维格列汀 100 mg/日+二甲双胍治疗组和安慰剂+二甲双胍治疗组均无患者因不良反应而退出研究。

在临床研究中，接受维格列汀+二甲双胍治疗的患者出现低血糖的发生率为“常见”（1%），而接受安慰剂+二甲双胍治疗的受试者出现低血糖的频率为“不常见”（0.4%）。在维格列汀治疗组中，无严重低血糖事件报告。

在临床研究中，给予患者维格列汀 100 mg/日+二甲双胍后，与基线期相比，患者的体重未发生变化（维格列汀组和安慰剂组体重变化量分别为+0.2 kg 和-0.1 kg）。

**表 2 在双盲临床研究中，接受维格列汀（100 mg/日）和二甲双胍合用治疗的患者报告的不良反应（N=208）**

| 器官分类及发生频率 | 不良反应 |
|---|---|
| **神经系统病变** | |
| 常见 | 震颤、头痛、眩晕 |
| 不常见 | 乏力 |
| **消化系统病变** | |
| 常见 | 恶心 |
| **代谢和营养系统疾病** | |
| 常见 | 低血糖 |

**与磺酰脲类药物合用**

在维格列汀 50 mg+磺酰脲类药物合用的临床对照研究中，维格列汀 50 mg+磺酰脲类药物组和安慰剂+磺酰脲类药物组由于不良反应而退出研究的发生率分别为 0.6%和 0%。

在临床研究中，维格列汀 50 mg+磺酰脲类药物组和安慰剂+磺酰脲类药物组患者低血糖的发生率分别为 1.2%和 0.6%。在维格列汀治疗组中，无严重低血糖事件报告。

在临床研究中，给予患者维格列汀 50 mg/日+磺酰脲类药物后，与基线期相比，患者的体重未发生变化（维格列汀组和安慰剂组体重变化量分别为-0.1 kg 和-0.4 kg）。

**表 3 在双盲临床研究中，接受维格列汀（50 mg/日）和磺酰脲类药物合用治疗的患者报告的不良反应（N=170）**

| 器官分类及发生频率 | 不良反应 |
|---|---|
| **传染和感染性疾病** | |
| 非常罕见 | 鼻咽炎 |
| **神经系统病变** | |
| 常见 | 震颤、头痛、眩晕、乏力 |
| **消化系统病变** | |
| 不常见 | 便秘 |
| **全身病变和注射部位病变** | |
| 常见 | 衰弱 |

| | |
|---|---|
| **代谢和营养系统疾病** | |
| 常见 | 低血糖 |

**与噻唑烷二酮类药物合用**

在维格列汀 100 mg/日+噻唑烷二酮类药物合用的临床对照研究中，维格列汀 100 mg/日+噻唑烷二酮类药物组和安慰剂+噻唑烷二酮类药物组均无患者因不良反应而退出临床研究。

在临床研究中，接受维格列汀+吡格列酮治疗的患者出现低血糖的频率为“不常见”（0.6%），而接受安慰剂+吡格列酮治疗的患者出现低血糖的频率为“常见”（1.9%）。在维格列汀治疗组中，无严重低血糖事件报告。

在合用吡格列酮的添加治疗研究中，安慰剂组和维格列汀（100 mg/日）组患者体重的绝对值均出现增加，其增加量分别为 1.4 kg 和 2.7 kg。

在最高剂量（45 mg，每日一次）的吡格列酮基础上加入维格列汀（100 mg/日），患者外周水肿的发生率为 7.0%，而相比之下，仅适用吡格列酮的患者该事件的发生率为 2.5%。

**表 4 在双盲临床研究中，接受维格列汀（100 mg/日）和噻唑烷二酮类药物合用治疗的患者报告的不良反应（N = 158）**

| 器官分类及发生频率 | 不良反应 |
|---|---|
| **神经系统病变** | |
| 不常见 | 头痛、乏力 |
| **代谢和营养系统疾病** | |
| 常见 | 体重增加 |
| 不常见 | 低血糖 |
| **血管病变** | |
| 常见 | 外周水肿 |

**与胰岛素合用**

在维格列汀（50 mg，每天两次）与胰岛素合用（与或不与二甲双胍）的对照临床试验中，维格列汀治疗组由于不良反应而退出研究的总体发生率为 0.3%，同时安慰剂组未出现受试者退出。

低血糖的发生率在两个治疗组之间类似（维格列汀治疗组 14.0%，安慰剂组 16.4%）。维格列汀治疗组有 2 例受试者出现严重的低血糖，而安慰剂组有 6 例受试者出现了严重的低血糖。

研究结束时，药物对平均体重的影响不大（与基线相比，维格列汀治疗组+0.6kg，安慰剂组没有变化）。

**表 5 接受本品（50 mg，每天两次）和胰岛素合用（与或不与二甲双胍）治疗的患者报告的不良反应（N = 371）**

| 器官分类及发生频率 | 不良反应 |
|---|---|
| **神经系统病变** | |
| 常见 | 头痛 |
| **消化系统病变** | |
| 常见 | 恶心、胃食管反流性疾病 |
| 不常见 | 腹泻、胃肠胀气 |
| **全身病变和给药部位病变** | |
| 常见 | 寒战 |
| **检查** | |
| 常见 | 血糖降低 |

**与二甲双胍和磺酰脲类药物三药联合**

维格列汀+二甲双胍+格列美脲治疗组没有报告因不良反应退出研究的病例，而安慰剂+二甲双胍+格列美脲治疗组则为 0.6%

两个治疗组的低血糖的发生均较常见（维格列汀+二甲双胍+格列美脲治疗组为 5.1%，安慰剂+二甲双胍+格列美脲治疗组为 1.9%），其中维格列汀组报告了一例严重低血糖事件。

研究结束时，药物对平均体重的影响不大（维格列汀治疗组+0.6 kg，安慰剂组-0.1 kg）。

**表 6 接受本品（50 mg，每日两次）与二甲双胍和磺酰脲类药物治疗的患者报告的不良反应（N = 157）**

| 器官分类及发生频率 | 不良反应 |
|---|---|
| **神经系统病变** | |
| 常见 | 头痛、震颤 |
| **全身病变和给药部位病变** | |
| 常见 | 衰弱 |
| **代谢和营养系统疾病** | |
| 常见 | 低血糖 |
| **皮肤与皮下组织病变** | |
| 常见 | 多汗 |

自发报告和文献病例来源的药物不良反应-上市后经验（发生频率未知）

- 下列药物不良反应的来源为本品的自发病例报告和文献病例的上市后经验。因这些反应为数量不详的人群自发报告的，不可能确切评价其发生率，所以归为发生频率未知类。肝炎，停药后均能够恢复正常（请参见【注意事项】）。
- 荨麻疹、胰腺炎、大疱状或剥脱性皮肤损伤。
- 关节痛，有时较严重。

**国内临床试验报告的不良反应**

在国内进行的维格列汀和二甲双胍合用的临床试验是一项为期 24 周的临床试验，考察了维格列汀 50 mg 每日两次（bid）或维格列汀 50 mg 每日一次（qd）和安慰剂对比，作为此前接受二甲双胍单药治疗无效的 2 型糖尿病患者的添加治疗。438 例患者实际参加了随机化（年龄 18~78 岁），平均基线 $HbA_{1c}$ 为 8.0%（>7.0%至≤10%），以 1:1:1 的比例进行随机双盲分组。其中 148 例患者接受维格列汀 50 mg qd，146 例患者接受维格列汀 50 mg bid 以及 144 例患者接受安慰剂治疗。

国内进行的维格列汀和二甲双胍合用的临床试验报告了以下药物不良反应：多汗、心悸、皮肤及皮下组织异常。多汗的不良反应发生率分别为：维格列汀 50 mg qd 组（0.7%）、维格列汀 50 mg bid 组（3.4%）和安慰剂组（2.1%）；心悸的不良反应发生率分别为：维格列汀 50 mg qd 组（2.7%）、维格列汀 50 mg bid 组（2.7%）和安慰剂组（1.4%）；皮肤和皮下组织异常的不良反应发生率分别为：维格列汀 50 mg qd 组（2.7%）、维格列汀 50 mg bid 组（8.9%）和安慰剂组（4.2%）。

**【禁忌】**

对本品或本品中任一成份过敏者禁用。

**【注意事项】**

**一般原则**

本品不能作为胰岛素的替代品用于需要补充胰岛素的患者。本品不适用于 1 型糖尿病患者，亦不能用于治疗糖尿病酮症酸中毒。

**肾功能不全的患者**

由于本品在中度或重度肾功能不全患者或需要接受血液透析治疗的终末期肾脏疾病（ESRD）患者中的应用经验有限，因此此类患者使用本品时需谨慎。

**肝功能不全的患者**

肝功能不全患者，包括开始给药前血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）或血清天门冬氨酸氨基转移酶（AST）大于正常值上限（ULN）3 倍的患者不能使用本品。

**肝酶监测**

在使用本品的过程中，罕见有肝功能障碍（包括肝炎）报告。在报告病例中，患者一般未出现临床

症状且无后遗症，停药后肝功能检测结果恢复正常。本品给药前应对患者进行肝功能检测，以了解患者的基线情况。在第一年使用本品时，需要每三个月测定一次患者的肝功能，此后定期检测。对于转氨酶升高的患者应复查以复核检测结果，并在其后提高肝功能检测的频率，直至异常结果恢复正常为止。当患者的血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）或血清天门冬氨酸氨基转移酶（AST）超过正常值上限（ULN）3 倍或持续升高时，最好停止使用本品。

出现黄疸或其他提示肝功能障碍症状的患者应停止使用本品，并需立即联系其主治医师进行检查。

停止使用本品后，在肝功能检测恢复正常后，不建议重新使用本品治疗。

**心力衰竭**

一项在纽约心脏协会（NYHA）心功能分级为 I- III 级患者中进行的维格列汀临床试验表明，与安慰剂组相比，维格列汀的治疗与左心室功能的改变或预先存在的充血性心力衰竭（CHF）的恶化没有相关性。维格列汀治疗组在 NYHA 心功能分级为 III 级的患者中心脏不良事件的报告率略高于安慰剂组，然而安慰剂组与维格列汀组心血管风险基线不平衡，且 NYHA III 级亚组中患者数量较少，因此还无法下定论。

尚未在NYHA心功能分级IV患者中进行维格列汀的临床试验，因此不推荐此类患者人群使用本品。

**皮肤疾病**

在猴中进行的维格列汀临床前毒理学研究中，曾有出现于四肢的皮肤损伤报告，包括水疱和溃疡（请参见【药理毒理】）。尽管在临床研究中未观察到皮肤损伤的发生率异常增加，但是在合并有糖尿病皮肤并发症的患者中使用维格列汀的经验仍较为有限。此外，上市后有报告水泡和脱皮。因此，建议使用本品的糖尿病患者进行常规护理的同时，应特别注意监测其皮肤病变（如水疱或溃疡）的情况。

**胰腺炎**

上市后的经验曾经有自发性急性胰腺炎的报告。应该提前告知患者急性胰腺炎的临床症状：持续的、严重的腹痛。

曾有报道在停止使用维格列汀后胰腺炎的症状消失。如果怀疑患者发生胰腺炎，应该中断维格列汀和其他可能导致胰腺炎的药物治疗。

**低血糖**

已知磺酰脲类药物会引起低血糖。接受维格列汀与磺酰脲类合用治疗的患者被认为有低血糖的风险。因此，可以考虑使用较低剂量的磺酰脲类药物来降低低血糖的风险。

**辅料**

本品片剂中含有乳糖。有罕见的遗传性半乳糖不耐受、Lapp 乳糖酶缺陷或葡萄糖-半乳糖吸收不良的患者不能服用本品。

**对驾车和操控机器能力的影响**

目前尚无本品对患者驾车和操控机器能力影响的研究。服药后，有眩晕不良反应的患者，应避免驾车或操控机器。

**【孕妇及哺乳期妇女用药】**

**妊娠**

维格列汀用于妊娠妇女的相关数据较少。动物试验的结果显示，高剂量维格列汀已显示有生殖毒性。对人类的潜在风险未知。由于缺乏在人类中应用数据，因此在妊娠期不可使用本品。

**哺乳**

目前尚不知晓维格列汀在人类中是否通过乳汁分泌。动物试验的结果显示，维格列汀能够通过乳汁分泌。因此，在哺乳期不可使用本品。

**生育**

未进行维格列汀与人类生育能力的关联性研究，且无可靠参考文献。

**【儿童用药】**

因缺乏安全性和有效性数据，本品不推荐在儿童和青少年（18 岁以下）患者中使用。

【老年用药】

分别在年龄≥ 65 岁和≥ 75 岁的患者中进行本品临床研究显示，与青年患者相比，老年患者在药物安全性、耐受性及疗效方面不存在明显差异。老年患者无需调整给药剂量（请参见【药代动力学】）。

【药物相互作用】

维格列汀与其它药物发生相互作用的可能性较低。因为维格列汀不是细胞色素 P（CYP）450 酶系的底物，其对 CYP450 酶无诱导或抑制作用，所以本品不太可能与活性成分为这些酶的底物、抑制剂或诱导剂的药物发生相互作用。

此外，维格列汀不可能影响与之同时使用且依靠 CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 或 CYP3A4/5 代谢的药物的代谢清除。对 2 型糖尿病患者常用的处方药或治疗窗较窄的药物与维格列汀之间的药物间相互作用进行了研究。研究结果显示，将其它口服降糖药物（格列苯脲、吡格列酮、盐酸二甲双胍）、氨氯地平、地高辛、雷米普利、辛伐他汀、缬沙坦或华法林与维格列汀同时服用后，未观察到具有临床意义的药物间相互作用。

**与吡格列酮、二甲双胍和格列苯脲合用**

临床试验的结果显示，将维格列汀与口服抗糖尿病药物吡格列酮、二甲双胍和格列苯脲同时使用时，未发现具有临床有意义的药代动力学相互作用。

**地高辛（P-糖蛋白底物）、华法林（CYP2C9 底物）**

在健康受试者中进行的临床研究的结果表明，维格列汀与这两种药物同时给药后，未出现有临床意义的药代动力学相互作用。但是，尚未在目标人群中进行此项研究。

**与氨氯地平、雷米普利、缬沙坦和辛伐他汀合用**

在健康受试者中还进行了维格列汀与氨氯地平、雷米普利、缬沙坦和辛伐他汀的药物间相互作用研究。在这些研究中，将上述药物与维格列汀同时使用后，未观察到有临床意义的药代动力学相互作用。

与其它口服降糖药类似，维格列汀的降糖作用可能会受到某些特定药物的影响而减弱，这些药物包括噻嗪类利尿剂、皮质激素、甲状腺激素和拟交感神经药物。

【药物过量】

**体征和症状**

在健康受试者中进行的一项研究中（每个治疗组均设置 7 ~ 14 例受试者），本品的给药方案为：每日给药一次，给药剂量分别为 25、50、100、200、400 和 600 mg，连续给药达 10 天。当给药剂量达 200 mg 时，受试者仍能够良好耐受。在 400 mg 剂量组中，有 3 例患者出现肌肉痛，各例患者表现为轻度和暂时性的感觉异常、发热、水肿和暂时性的酯酶水平升高（2×ULN）。在 600 mg 剂量组中，有 1 例受试者出现手部和足部水肿，肌酸磷酸激酶（CPK）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）、C-反应蛋白和肌红蛋白含量增加。另有 3 例受试者出现足部水肿，其中 2 例受试者同时还出现感觉异常。停止试验用药后，所有受试者出现的症状和化验结果异常均不需要治疗即可自行恢复。

**处理措施**

当药物过量发生时，建议采用辅助的处理措施。维格列汀无法通过透析去除，但是其主要水解代谢产物（LAY 151）可以通过透析去除。

【临床试验】

据国外临床研究报道。

有超过 15000 名 2 型糖尿病患者参与了持续时间超过 2 年的双盲、安慰剂或阳性药物对照的临床研究。在研究过程中，共有超过 9000 名患者接受了维格列汀的治疗（给药剂量为 50 mg，每日给药一次；50 mg，每日给药两次或 100 mg，每日给药一次）。共有超过 5000 名男性患者和超过 4000 名女性患者接受了每日 50 mg 或 100 mg 维格列汀的治疗。其中超过 1900 名每日接受 50 mg 或 100 mg 维格列汀治疗的患者年龄在 65 岁以上。这些研究包括维格列汀对未接受过药物治疗的 2 型糖尿病患者进行的单药治疗，以及当其它降糖药不能有效控制血糖时的合用治疗。

总的来看，采用研究结束时患者 $HbA_{1c}$ 相对于基线期的下降值作为评价指标，维格列汀与二甲双胍

联合用药能够改善患者的血糖控制情况。在一项为期 24 周的临床试验中，考察了维格列汀 50 mg 每日两次（bid）、维格列汀 50 mg 每日一次（qd）和安慰剂对比作为此前接受二甲双胍单药治疗无效的 2 型糖尿病患者的添加治疗。此试验患者基线平均 $HbA_{1c}$ 为 8.4%。在第 24 周研究终点时，$HbA_{1c}$ 较基线平均下降 0.9%，而经安慰剂校正的 $HbA_{1c}$ 平均下将 1.1%，均有统计学意义（p<0.001）。

在一项为期 24 周的临床研究中，在采用二甲双胍（平均每日剂量：2020 mg）无法有效控制血糖的患者中，对维格列汀（50 mg，每日两次）与吡格列酮（30 mg，每日一次）进行了比较。维格列汀+二甲双胍治疗组和吡格列酮+二甲双胍治疗组患者的平均 $HbA_{1c}$ 相对于基线 $HbA_{1c}$ 平均值（8.4%）分别降低了 0.9%和 1.0%。接受吡格列酮和二甲双胍治疗的患者体重增加了 1.9 kg。而接受维格列汀和二甲双胍治疗的患者体重仅增加了 0.3 kg。

在一项为期 2 年的临床试验中，在已接受二甲双胍（平均每日剂量：1894 mg）治疗的患者中对维格列汀（50 mg，每日两次）和格列美脲（至多 6 mg/日、两年平均剂量：4.6 mg）进行了比较。研究开始一年后，维格列汀+二甲双胍治疗组和格列美脲+二甲双胍治疗组患者 $HbA_{1c}$ 相对于基线期 $HbA_{1c}$ 平均值（7.3%）分别平均降低了 0.4%和 0.5%。在治疗方案中加入维格列汀和格列美脲的患者的体重变化量分别为-0.2 kg 和+1.6 kg。与格列美脲治疗组（16.2%）相比，维格列汀治疗组（1.7%）患者低血糖的发生率显著降低。在研究结束时（2 年），这两个治疗组患者 $HbA_{1c}$ 与基线值相近，患者的体重变化和低血糖发生率之间的差异仍继续维持。

在一项为期 52 周的临床试验中，在单纯使用二甲双胍（基线期二甲双胍剂量为每日 1928 mg）无法控制病情的患者中对维格列汀（50 mg，每日两次）和格列齐特（平均每日剂量：229.5 mg）进行了比较。研究进行 1 年后，维格列汀+二甲双胍治疗组患者 $HbA_{1c}$ 平均降低了 0.81%（基线期 $HbA_{1c}$ 的平均值为 8.4%），而格列齐特+二甲双胍给药组患者 $HbA_{1c}$ 平均降低了 0.85%（基线期 $HbA_{1c}$ 的平均值为 8.5%），此研究结果已达到了统计学上的非劣效性（95%CI：-0.11~0.20）。维格列汀给药组患者的体重变化量为+0.1 kg。而相比之下，格列齐特给药组患者的体重变化量为+1.4 kg。

**【药理毒理】**

**药效学特征**

药理学分类：DPP-4 抑制剂，ATC code：A10BH02

维格列汀属于胰岛素增敏剂类，该药物是一种高效的选择性二肽基肽酶-4（DPP-4）抑制剂。

维格列汀给药后能迅速完全抑制 DPP-4 活性，使空腹和餐后内源性肠降血糖素 GLP-1（胰高血糖素样肽-1）和 GIP（葡萄糖依赖性促胰岛素多肽）的含量升高。

通过增加内源性肠降血糖素的含量，维格列汀能够增加 β-细胞对葡萄糖的敏感性，进而促进葡萄糖依赖性胰岛素的分泌。2 型糖尿病患者每日给予 50~100 mg 维格列汀后，能够明显改善 β-细胞功能，包括 HOMA-β（稳态模式评估法 β 细胞功能指数）、前胰岛素与胰岛素比值以及从膳食耐量试验中多次取样检测得到的 β 细胞反应性。在非糖尿病人群中，维格列汀不会刺激胰岛素的分泌，亦不会降低血糖水平。

通过增加内源性 GLP-1 的含量，维格列汀还能够增加 α 细胞对葡萄糖的敏感性，使胰高血糖素的分泌量提高。

在高血糖症期间，本品能够通过增加肠降血糖素的含量而增加胰岛素/胰高血糖素的比率，结果导致空腹和餐后肝脏葡萄糖生成量减少，进而降低血糖。

已知 GLP-1 含量增加能够导致消化道排空延迟，但这一现象在维格列汀给药后并未出现。

**临床前安全性数据**

犬给药后观察到心冲动传导延迟现象，药物的无不良效应剂量水平为 15 mg/kg（根据 $C_{max}$ 折算，为人体暴露水平的 7 倍）。

大鼠和小鼠给药后观察到肺泡巨噬细胞增多，药物的无不良效应剂量水平在大鼠和小鼠中分别为 25 mg/kg（根据 AUC 折算，为人体暴露水平的 5 倍）以及 750 mg/kg（为人体暴露水平的 142 倍）。

犬给药后观察到胃肠道症状，特别是软便、粘液便、腹泻，在高剂量组发现了便血。未能确立药物

的无不良反应剂量水平。

在常规的体外和体内遗传毒性研究中，未发现维格列汀具有致突变性。

在大鼠中进行的生殖以及早期胚胎发育毒性研究的结果表明维格列汀对大鼠生育能力、生殖行为以及早期胚胎发育没有影响。通过在大鼠和家兔中进行的试验评估了药物的胚胎-胎仔毒性。在大鼠中，给药后发现胎仔肋骨出现畸形，同时伴亲代动物体重指标减轻，无不良反应剂量水平为 75 mg/kg（为人体暴露水平的 10 倍）。在家兔中，仅在亲代出现严重毒性反应的情况下才观察到胎仔体重减轻以及提示发育迟缓的骨骼畸形情况，其无效应剂量水平为 50 mg/kg（为人体暴露水平的 9 倍）。在大鼠中进行了一项产前和产后发育毒性研究，仅在维格列汀给药≥150 mg/kg 时观察到亲代动物毒性，同时包括了子代（F1）动物体重一过性减轻以及自主活动减少。

在大鼠中进行了一项为期 2 年的维格列汀致癌性研究。药物的口服剂量达 900 mg/kg（约相当于在最高推荐给药剂量下，药物在人体内暴露水平的 200 倍）。在研究过程中，未观察到维格列汀增加试验动物的肿瘤发生率。在小鼠中还进行了另外一项为期 2 年的维格列汀致癌性研究，药物的口服剂量高达 1000 mg/kg（约相当于在最高推荐给药剂量下，药物在人体内暴露水平的 240 倍）。在无效应剂量水平为 500 mg/kg（人体暴露水平的 59 倍）和 100 mg/kg（人体暴露水平的 16 倍），分别观察到乳腺癌和血管肉瘤的发生率增加。由于维格列汀和其主要代谢物没有显示遗传毒性，而且观察到的肿瘤仅发生在一种种属且药物高浓度暴露下，因此以上肿瘤在小鼠中的发生率增加，并不代表在人体中的风险增大。

在食蟹猴中进行的一项为期 13 周的毒性研究中，当维格列汀的给药剂量≥5 mg/kg/日时，观察到试验动物出现了皮肤损伤，这些损伤一般出现于四肢（手、足、耳部和尾部）。在 5 mg/kg/日剂量（暴露量约相当于在人体内给药剂量为 100 mg 时的药物暴露量）组的试验动物中仅观察到了水疱。持续给予试验动物维格列汀的情况下，上述症状仍然可逆，且未出现组织病理学检查结果异常。当给药剂量≥20 mg/kg/日（暴露量约相当于在人体内给药剂量为 100 mg 时的药物暴露量的 3 倍）时，试验动物出现皮肤剥落、皮肤脱屑、结痂和尾部溃疡以及与之对应的组织病理学改变。当给药剂量≥80 mg/kg/日，试验动物的尾部出现坏死。在为期 4 周的恢复期内，160 mg/kg/日给药组试验动物的皮肤损伤未能得到恢复。

**【药代动力学】**

**吸收**

空腹口服给药后，维格列汀能够迅速吸收，其血浆药物峰浓度出现在给药后 1.7 小时。食物能够略微延迟达峰时间至 2.5 小时，但是并不改变药物的总暴露水平（AUC）。进食后血浆药物达峰浓度 $C_{max}$ 降低 19%，这种变化没有临床意义，因此维格列汀进食或不进食均可给药。该药物的绝对生物利用度为 85%。

**分布**

维格列汀与血浆蛋白的结合率（9.3%）较低，该药物可均匀地分布在血浆和红细胞中。静脉给药后，维格列汀的平均稳态分布容积（$V_{ss}$）为 71 L，提示该药物能够分布到体循环外。

**代谢**

代谢为维格列汀在人体内的主要消除途径，约占给药剂量的 69%。维格列汀的主要代谢产物（LAY 151）没有药理活性，其为氰基基团的水解产物，约占给药剂量的 57%，次要代谢产物为氨基水解产物（约占给药剂量的 4%）。人肾微粒体酶体外研究表明肾可能是维格列汀水解的主要器官之一，得到主要无活性的代谢产物 LAY 151。采用 DPP-4 缺失大鼠进行的体内试验的结果显示，维格列汀的水解在一定程度上与 DPP-4 相关。维格列汀不经过 CYP450 代谢。因此，维格列汀的代谢清除不受合用药物中 CYP450 抑制剂和/或诱导剂的影响。体外研究的结果显示，维格列汀对 CYP450 酶系没有抑制或诱导作用。因此，维格列汀不会影响通过 CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 或 CYP3A4/5 进行代谢清除的合用药物。

**清除**

[$^{14}$C]维格列汀口服给药后，约有 85%的药物通过尿液排泄，有 15%的药物能够从粪便中回收。口服给药后，约有 23%的维格列汀原形药物从肾脏中排泄。静脉注射给予健康受试者维格列汀后，药物

的总血浆和肾脏清除率分别为 41 L/hr 和 13 L/hr。静脉注射给药后，维格列汀的平均消除半衰期约为 2 小时。口服给药后，维格列汀的消除半衰期约为 3 小时。

**线性**

在治疗剂量范围内，维格列汀的血浆药物峰浓度和血浆药物浓度-时间曲线下面积（AUC）大致随给药剂量的增加呈比例增加。

**特殊人群**

**性别**

在较宽的年龄范围和体重指数（BMI）内的男性和女性健康受试者中，未观察到维格列汀的药代动力学参数出现与性别相关的临床差异。维格列汀对 DPP-4 的抑制作用不受性别的影响。

**年龄**

与青年健康受试者（18~40 岁）相比，维格列汀（100 mg/日）在健康老年受试者（≥70 岁）中的总暴露水平增加 32%，血浆药物达峰浓度增加 18%。研究认为，这些改变不具有临床意义，维格列汀对 DPP-4 的抑制作用不受年龄的影响。

**肥胖**

BMI 对维格列汀的药代动力学参数没有影响。维格列汀对 DPP-4 的抑制作用不受 BMI 的影响。

**肝功能不全的患者**

在轻度、中度和重度肝功能不全患者[根据 Child-Pugh 评分分级，得分在 6 分（轻度）至 12 分（重度）之间]中，和健康受试者对比，考察了肝功能不全对维格列汀药代动力学参数的影响。维格列汀单次给药后，药物的暴露水平在轻度和中度肝功能不全的患者中降低（分别降低 20%和 8%），但药物的暴露水平在重度肝功能不全的患者中升高了 22%。维格列汀暴露水平改变量（升高或降低）的最高值约为 30%，该结果不具有临床意义，维格列汀暴露水平的变化情况与患者肝功能不全的严重程度之间没有相关性。

肝功能不全的患者，包括开始给药前血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）或血清天门冬氨酸氨基转移酶（AST）大于正常上限（ULN）3 倍的患者不能使用本品。

**肾功能不全的患者**

与正常健康受试者相比，维格列汀在轻度、中度和重度肾功能不全患者中的 AUC 均值分别增加 1.4、1.7 和 2 倍，代谢产物 LAY151 的 AUC 增加 1.6、3.2 和 7.3 倍，BQS867 的 AUC 均值增加 1.4、2.7 和 7.3 倍。终末期肾病（ESRD）患者的有限数据表明，其维格列汀暴露量与重度肾功能不全患者相似。ESRD 患者中 LAY151 浓度约比重度肾功能不全患者高 2 ~ 3 倍。肾功能不全患者用药剂量详见【用法用量】。

血液透析可去除维格列汀至有限水平（给药后 4 小时经 3 ~ 4 小时血液透析为 3%）。

**老年患者**

与青年健康受试者（18 ~ 40 岁）相比，本品（100 mg/天）在健康老年受试者（≥70 岁）中的总暴露水平增加 32%，血浆药物峰浓度增加 18%。研究认为，这些改变不具有临床意义，本品对 DPP-4 的抑制作用不受年龄的影响。

**儿童患者**

目前尚未得到本品在儿童中的药代动力学数据。

**种族**

根据有限的数据，种族因素对维格列汀的药代动力学性质没有明显影响。

**【贮藏】**

密封，30℃以下保存。

**【包装】**

PVC/PVDC 铝塑包装，外套复合膜袋。14 片/板/袋/盒；14 片/板×2 板/袋/盒。

**【有效期】**

36 个月

**【执行标准】**

YBH00482019

**【批准文号】**

国药准字 H20193060

**【药品上市许可持有人】**

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：江苏省连云港经济技术开发区

**【生产企业】**

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：连云港经济技术开发区庐山路 8 号

邮政编码：222047

客户服务电话：4008285227　　周一至周五 9:00—17:00（节假日除外）

网　　址：http://www.hansoh.cn

80745B03