

核准日期：2013 年 7 月 16 日

修改日期：2017 年 3 月 10 日

2018 年 11 月 2 日

2020 年 5 月 8 日

2020 年 11 月 17 日

2023 年 10 月 30 日

2023 年 11 月 29 日

苯甲酸阿格列汀片说明书

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：苯甲酸阿格列汀片

商品名称：尼欣那®

英文名称：Alogliptin Benzoate Tablets

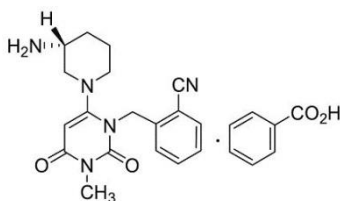
汉语拼音：Benjiasuan Agelieting Pian

【成份】

本品活性成份为苯甲酸阿格列汀。

化学名称：2-({6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基}甲基)-苯甲腈单苯甲酸盐

化学结构式：



分子式：C₁₈H₂₁N₅O₂·C₇H₆O₂

分子量：461.51

辅料：D-甘露醇，微晶纤维素，羟丙基纤维素，交联羧甲基纤维素钠，硬脂酸镁，羟丙甲纤维素，二氧化钛，黄氧化铁。

【性状】

12.5mg 规格：本品为微黄色薄膜衣片，除去包衣后显白色。

25mg 规格：本品为黄色薄膜衣片，除去包衣后显白色。

【适应症】

本品适用于治疗 2 型糖尿病。

单药治疗

本品作为饮食控制和运动的辅助治疗，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。

重要的使用限制

由于对于 1 型糖尿病和糖尿病酮症酸中毒的有效性尚未确定，故本品不用于 1 型糖尿病或糖尿病酮症酸中毒的患者。

【规格】

(1) 12.5mg；(2) 25mg（以阿格列汀计）。

【用法用量】

(1) 推荐剂量

尼欣那®的推荐剂量为 25 mg 每日一次。

尼欣那®可与食物同时或分开服用。

(2) 肾功能受损患者

轻度肾功能受损患者（肌酐清除率 $[CrCl] \geq 60$ mL/min）使用尼欣那®时不需调整剂量。

中度肾功能受损患者（肌酐清除率 $[CrCl] \geq 30$ 至 < 60 mL/min）使用尼欣那®的剂量为 12.5 mg 每日一次。

重度肾功能受损（肌酐清除率 $[CrCl] \geq 15$ 至 < 30 mL/min）或终末期肾功能衰竭（ESRD）（ $CrCl < 15$ mL/min 或需要血液透析）患者使用尼欣那®的剂量为 6.25 mg 每日一次。使用尼欣那®时可不考虑透析时间。尚未在接受腹膜透析的患者中进行尼欣那®用药研究（见【药代动力学】）。

因需要根据肾功能调整尼欣那®剂量，推荐在开始治疗前评估肾功能，并定期复查。

【不良反应】

以下严重不良反应描述见下文或说明书【注意事项】项下描述

- 胰腺炎（见【注意事项】）
- 心力衰竭（见【注意事项】）
- 超敏反应（见【注意事项】）
- 肝脏影响（见【注意事项】）
- 重度和致残性关节炎（见【注意事项】）
- 大疱性类天疱疮（见【注意事项】）

据国外文献报道：

（1）国外临床试验

由于临床研究在各种不同条件下进行，因此，一种药物临床研究中观察到的不良反应发生率不能与另一种药物临床研究中的不良反应发生率进行直接比较，并可能无法反映在临床实践中观察到的发生率。

在 14 项随机双盲对照临床研究中约 9052 名 2 型糖尿病患者接受尼欣那®治疗，约 3469 名受试者随机分配至安慰剂组，而约 2257 名受试者分配至活性对照药物组。糖尿病的平均患病时间为 7 年，平均体重指数（BMI）为 31 kg/m²（49%患者的 BMI ≥30 kg/m²），而平均年龄为 58 岁（26%患者的年龄≥65 岁）。尼欣那®平均治疗时间为 49 周，超过 3348 名受试者的治疗时间超过 1 年。

对上述 14 项对照临床研究进行合并分析，尼欣那® 25 mg 治疗患者的不良反应总体发生率为 73%，与之相比，安慰剂治疗患者的总体发生率为 75%，而活性对照药物治疗患者的总体发生率为 70%。尼欣那® 25 mg 组患者因不良反应停止治疗的总体发生率为 6.8%，与之相比，安慰剂组为 8.4%，而活性对照组为 6.2%。

尼欣那® 25 mg 治疗组中≥4%患者报告发生，且报告频率高于安慰剂组患者的不良反应总结于下表 1。

表 1: 接受尼欣那® 25 mg 治疗的患者中报告率≥4%且比给予安慰剂的患者发生频率更高的不良反应（汇总研究）

	患者例数(%)		
	尼欣那® 25 mg	安慰剂	活性对照
	N=6447	N=3469	N=2257
鼻咽炎	309 (4.8)	152 (4.4)	113 (5.0)
头痛	278(4.3)	101 (2.9)	121 (5.4)
上呼吸道感染	287(4.5)	121 (3.5)	113 (5.0)

低血糖

根据血糖值和/或低血糖临床体征和症状，记录低血糖事件。

在单药治疗研究中，尼欣那®治疗患者的低血糖发生率为 1.5%，与之相比，安慰剂治疗患者为 1.6%。

与安慰剂相比，使用尼欣那®作为格列本脲或胰岛素的合并治疗不会增加低血糖的发生率。一项单药治疗研究在老年患者中对尼欣那®与磺脲类进行比较，尼欣那®组低血糖的发生率为 5.4%，格列吡嗪组为 26%（见下表 2）。

表 2: 尼欣那®作为格列本脲、胰岛素、二甲双胍、吡格列酮的合并治疗，或与格列吡嗪相比时在安慰剂和活性对照研究中低血糖症*的发病例数和比率		
作为格列本脲的合并治疗（26 周）	尼欣那® 25 mg + 格列本脲	安慰剂 + 格列本脲
	N=198	N=99
整体(%)	19 (9.6)	11 (11.1)
严重(%) [†]	0	1 (1)
作为胰岛素的合并治疗 (+/- 二甲双胍) (26 周)	尼欣那® 25 mg + 胰岛素 (+/- 二甲双胍)	安慰剂 + 胰岛素 (+/- 二甲双胍)
	N=129	N=129
整体(%)	35 (27)	31 (24)
严重(%) [†]	1 (0.8)	2 (1.6)
作为二甲双胍的合并治疗（26 周）	尼欣那® 25 mg + 二甲双胍	安慰剂 + 二甲双胍
	N=207	N=104
整体(%)	0	3 (2.9)
严重(%) [†]	0	0
作为吡格列酮的合并治疗（[†]二甲双胍或磺脲类）（26 周）	尼欣那® 25 mg + 吡格列酮	安慰剂 + 吡格列酮
	N=199	N=97
整体(%)	14 (7.0)	5 (5.2)
严重(%) [†]	0	1 (1)
与格列吡嗪比较（52 周）	尼欣那® 25 mg	格列吡嗪
	N=222	N=219
整体(%)	12 (5.4)	57 (26)
严重(%) [†]	0	3 (1.4)
与二甲双胍比较（26 周）	尼欣那® 25 mg	二甲双胍 500 mg 每天两次
	N=112	N=109

整体(%)	2 (1.8)	2 (1.8)
严重(%) [†]	0	0
作为二甲双胍的合并治疗与格列吡嗪比较 (52周)	尼欣那 [®] 25 mg + 二甲双胍	格列吡嗪 + 二甲双胍
	N=877	N=869
整体(%)	12 (1.4)	207 (23.8)
严重(%) [†]	0	4 (0.5)

* 低血糖症的不良反应基于所有有症状的和无症状的低血糖症报告；不要求同时进行血糖检测；意向治疗人群。

[†] 低血糖症的严重事件定义为需要医疗救助或显示较低水平或意识丧失或癫痫发作的事件。

在一项心血管安全性试验（EXAMINE 试验）中，研究者报告的低血糖发生率在接受尼欣那[®]的患者中为 6.7%，在接受安慰剂的患者中为 6.5%。在尼欣那[®]治疗的患者中，有 0.8%的患者报告了严重的低血糖不良反应，而在安慰剂治疗的患者中，有 0.6%的患者报告了严重的低血糖不良反应。

肾功能受损

在 2 型糖尿病患者的血糖控制试验中，3.4%接受尼欣那[®]治疗的患者和 1.3%接受安慰剂治疗的患者出现肾功能不良反应。最常报告的不良反应为肾功能损害（尼欣那[®]组为 0.5%，活性对照药物或安慰剂组为 0.1%）、肌酐清除率降低（尼欣那[®]组为 1.6%，活性对照药物或安慰剂组为 0.5%）和血肌酐升高（尼欣那[®]组为 0.5%，活性对照药物或安慰剂组为 0.3%）[见用法用量]。

在 CV 事件高风险 2 型糖尿病患者的 EXAMINE 试验中，23%接受尼欣那[®]治疗的患者和 21%接受安慰剂治疗的患者发生研究者报告的肾功能损害不良反应。最常报告的不良反应为肾功能损害（尼欣那[®]组为 7.7%，安慰剂组为 6.7%）、肾小球滤过率降低（尼欣那[®]组为 4.9%，安慰剂组为 4.3%）和肾脏清除率降低（尼欣那[®]组为 2.2%，安慰剂组为 1.8%）。还评估了肾功能的实验室指标。21.1%接受尼欣那[®]治疗的患者和 18.7%接受安慰剂治疗的患者发生估算肾小球滤过率减低 25%或以上。在 16.8%接受尼欣那[®]治疗的患者和 15.5%接受安慰剂治疗的患者中观察到慢性肾脏疾病分期恶化。

(2) 上市后经验

尼欣那[®]在美国外上市后使用中确定发生下列不良反应。这些反应来自大小未知人群的自发报告，因此不能够准确估计它们的发生频率或确定与用药的因果关系。

胃肠疾病：急性胰腺炎、腹泻、便秘、恶心、肠梗阻；

肝胆疾病：暴发性肝功能衰竭；

免疫系统疾病：超敏反应包括速发严重过敏反应；

检查：肝酶升高；

肌肉骨骼和结缔组织疾病：重度和致残性关节炎、横纹肌溶解；

肾和泌尿系统疾病：小管间质性肾炎；

皮肤和皮下组织疾病：血管性水肿、皮疹、荨麻疹、严重皮肤不良反应包括 Stevens-Johnson 综合征和大疱性类天疱疮

【禁忌】

对阿格列汀产品有严重过敏反应史的患者，包括发生过敏反应、血管性水肿或严重皮肤不良反应的患者。

【注意事项】

(1) 胰腺炎

在上市后和随机临床试验中已有急性胰腺炎的报告。在 2 型糖尿病患者的血糖控制试验中，6 名 (0.2%) 接受尼欣那®25 mg 治疗的患者和 2 名 (<0.1%) 接受活性对照药物或安慰剂治疗的患者报告了急性胰腺炎。在 EXAMINE 试验（一项在 2 型糖尿病和心血管 (CV) 事件高风险患者中进行的心血管结局试验）中，10 名 (0.4%) 接受尼欣那®治疗的患者和 7 名 (0.3%) 接受安慰剂治疗的患者报告了急性胰腺炎。

在开始使用尼欣那®后，应对患者是否出现胰腺炎体征和症状进行仔细观察。如果怀疑发生急性胰腺炎，立即停用尼欣那®并采取适当的治疗措施。尚不清楚具有胰腺炎病史的患者在使用尼欣那®时发生胰腺炎的风险是否升高。

(2) 心力衰竭

在入组 2 型糖尿病和近期急性冠脉综合征患者的 EXAMINE 试验中，106 名 (3.9%) 接受尼欣那®治疗的患者和 89 名 (3.3%) 接受安慰剂治疗的患者因充血性心力衰竭住院。

在有心力衰竭风险的患者（如有心力衰竭既往史和肾功能损害史的患者）开始治疗前，需考虑尼欣那®治疗的风险和获益，并在治疗期间观察这些患者的心力衰竭体征和症状。应告知患者关于心力衰竭的特征性症状，并指导患者立即报告此类症状。如果发生心力衰竭，根据现行标准治疗进行评价和管理，并考虑停用尼欣那®。

(3) 超敏反应

已有服用尼欣那®治疗的患者发生严重超敏反应的上市后报道。上述反应包括速发严重过敏反应、血管性水肿和严重皮肤不良反应（包括 Stevens-Johnson 综合征）。如果怀疑发生严重超敏反应，停用尼欣那®，评估其他可能的过敏原因，并开始采取其他方法治疗糖尿病[见【不良反应】上市经验]。使用其他 DPP-4 抑制剂曾出现血管性水肿的患者应慎重用药，尚不明确这些患者在使用尼欣那®时是否会诱发血管性水肿。

(4) 肝脏影响

已有服用尼欣那®治疗的患者发生致死和非致死性肝功能衰竭的上市后报道，部分报道所含信息不充分，无法确定可能的发生原因（见【不良反应】上市后经验）。

在 2 型糖尿病患者的血糖控制试验中，1.3%接受尼欣那®25 mg 治疗的患者和 1.7%接受活性对照药物或安慰剂治疗的患者报告了血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高超过 3 倍正常上限（ULN）。在 EXAMINE 试验（一项在 2 型糖尿病和心血管（CV）事件高风险患者中进行的心血管结局试验）中，2.4%接受尼欣那®治疗的患者和 1.8%接受安慰剂治疗的患者发生血清丙氨酸氨基转移酶升高至 3 倍参考范围上限。

2 型糖尿病患者可能患有脂肪肝，可引起肝功能检查结果异常，患者也可能患有其他类型的肝脏疾病，多数肝脏疾病可被治疗和管理。因此，在开始尼欣那®治疗前，推荐评估患者的肝功能谱。肝功能检验结果异常的患者应慎重开始尼欣那®治疗。

如果患者报告发生可能提示肝损伤的症状（包括疲劳、食欲减退、右上腹不适、尿色加深或黄疸），迅速进行肝功能检查。在上述临床情况下，如果患者出现具有临床意义的肝酶升高，和如果肝功能检查异常结果持续或恶化，应停用尼欣那®并寻找可能的原因。如果未发现引起肝功能检查异常的其他原因，不要在上述患者中再次使用尼欣那®。

(5) 与其他已知可能引起低血糖的药物合并应用

胰岛素和胰岛素促泌剂（如磺脲类）已知可引起低血糖。因此，当与尼欣那®联合使用时，可能需要降低胰岛素或胰岛素促泌剂的剂量，以使低血糖的发生风险最小化。

(6) 大疱性类天疱疮

已有使用 DPP-4 抑制剂后出现需要住院的大疱性类天疱疮上市后病例报告。在报告的病例中，患者通常在局部或全身免疫抑制治疗和停用 DPP-4 抑制剂后恢复。告知患者，在接受尼欣那®治疗期间应报告水疱或糜烂的发生。如果怀疑发生大疱性类天疱疮，应停用尼欣那®，并考虑转诊至皮肤科医生处进行诊断和适当治疗。

(7) 重度和致残性关节炎

在接受 DPP-4 抑制剂的患者中已有重度和致残性关节炎的上市后报告。开始药物治疗后至症状发作的时间为 1 天至数年不等。患者在停药后症状缓解。当重新开始使用相同药物或不同的 DPP-4 抑制剂时，一部分患者的症状复发。认为 DPP-4 抑制剂是重度关节痛的可能原因，适当时应停药。

【孕妇及哺乳妇女用药】

风险总结

孕妇

在妊娠女性中使用尼欣那®的数据有限，不足以确定主要出生缺陷或流产的药物相关风险。妊娠期间糖

尿病控制不佳对母体和胎儿有风险[见临床注意事项]。

在器官形成期对妊娠家兔或妊娠大鼠给予阿格列汀，剂量最高达 200 和 500 mg/kg（根据血浆药物暴露量（AUC），分别为临床剂量的 149 倍和 180 倍）时，未见致畸性。

自妊娠第 6 日至哺乳期第 20 日，对妊娠大鼠给予阿格列汀剂量高达 250 mg/kg（根据 AUC，约为临床暴露量的 95 倍），未对胚胎发育造成危害或对子代生长和发育产生不良影响。妊娠大鼠口服给予阿格列汀后，观察到药物通过胎盘转移进入胎仔。

在 HbA1c>7 的孕前糖尿病女性中，主要出生缺陷的估计背景风险为 6-10%，据报告，在 HbA1c>10 的女性中该风险高达 20-25%。尚不清楚目标人群流产的估计背景风险。在美国一般人群中，经临床确认的妊娠中主要出生缺陷和流产的估计背景风险分别为 2-4%和 15-20%。

临床注意事项

疾病相关的母体和/或胚胎/胎儿风险

妊娠期间糖尿病控制不佳可增加母体发生糖尿病酮症酸中毒、先兆子痫、自然流产、早产和分娩并发症的风险。糖尿病控制不佳可增加胎儿发生主要出生缺陷、死产和巨大胎儿相关疾病的风险。

哺乳

无人乳汁中是否存在阿格列汀、以及本品对母乳喂养婴儿的影响或对泌乳影响的信息。阿格列汀存在于大鼠乳汁中：但是，由于泌乳生理学的种属特异性差异，因此，无法使用动物泌乳数据可靠预测人乳汁中阿格列汀的水平。应考虑母乳喂养对发育和健康的益处，以及母体对尼欣那®治疗的临床需求和尼欣那®治疗或母体基础疾病对母乳喂养婴儿的任何潜在不利影响。

【儿童用药】

未进行该项研究，且无可靠参考文献。

【老年用药】

在临床安全性和有效性研究中，共有 9052 名患者接受尼欣那®治疗，其中 2257 名（24.9%）患者年龄为 65 岁或以上，并有 386 名（4.3%）患者为 75 岁或以上。在 65 岁或以上患者和较年轻患者间，未观察到总体安全性或有效性存在差异。临床经验未能确定老年患者和较年轻患者的反应存在差异，但不能排除部分老年患者的敏感性可能更高。

【药物相互作用】

尼欣那®片主要由肾脏以原型排泄，推测肾小管主动分泌参与此排泄（见【药代动力学】）。

合并用药注意事项（合并用药时应慎重）

药物	体征、症状、治疗、机制等
<p>降糖药</p> <p>磺脲类： 格列美脲， 格列本脲， 格列齐特， 甲苯磺丁脲等</p> <p>速效胰岛素促分泌剂^{注1)}： 那格列奈， 米格列奈钙</p> <p>α-葡萄糖苷酶抑制剂： 伏格列波糖， 阿卡波糖， 米格列醇</p> <p>双胍类： 盐酸二甲双胍， 盐酸丁双胍</p> <p>噻唑烷二酮类： 盐酸吡格列酮</p> <p>GLP-1 类似物： 利拉鲁肽 艾塞那肽</p> <p>胰岛素制剂^{注1)}</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 由于当尼欣那®片与左列中的降糖药合并应用时可能会出现低血糖症状，因此应慎重使用该药。特别是，在尼欣那®片和磺脲类合并应用时，发生低血糖的风险可能会增加。应考虑减少磺脲类剂量以降低磺脲类产生的低血糖风险。 • 当合并应用 α-葡萄糖苷酶抑制剂观察到低血糖症状时，应给予葡萄糖而非蔗糖。 • 当合并应用噻唑烷二酮类时，应密切注意，尤其是水肿的发生。
<p>可增强或减弱降糖药的降糖作用的药物</p> <p>增强降糖药的降糖作用的药物： β-受体阻滞剂， 水杨酸制剂， 单胺氧化酶抑制剂， 治疗高脂血症的贝特类衍生物， 华法林等</p> <p>减弱降糖药的降糖作用的药物： 肾上腺素， 肾上腺皮质激素， 甲状腺激素等。</p>	<p>当合并应用尼欣那®片时，除左侧所列出的某种药物之外，还应注意其与注意事项中列出的降糖药物间的相互作用，并应进一步注意合并使用对该降糖药物的促胰岛素分泌作用的增强效应。</p>

注1) 见注意事项(4)

【药物过量】

在国外临床研究中，尼欣那®片的最高给药剂量为健康受试者单次使用 800mg 和 2 型糖尿病患者使用 400mg 每日一次治疗 14 天（分别相当于最大推荐临床剂量 25mg 的 32 倍和 16 倍）。在上述剂量水平，未观察到严重不良事件。

如果发生过量事件，应根据患者的临床状态采取必要的临床监测和支持治疗。根据临床判断，可能需要移除胃肠道中尚未吸收的药物。

很少量的阿格列汀可被透析清除；在血液透析 3 小时后，约 7%的阿格列汀被清除。因此，在过量时进行血液透析不太可能获益。尚不清楚尼欣那®片是否可被腹膜透析清除。

【临床药理】

药代动力学

据国外文献报道：

在健康受试者和 2 型糖尿病患者中对尼欣那®的药代动力学进行了研究。在健康受试者中，单次口服给予阿格列汀最高剂量 800mg 后，给药后 1 至 2 小时达到血浆峰浓度（T_{max} 中位值）。当给予最大推荐临床剂量 25mg 时，尼欣那®消除的平均终末半衰期（T_{1/2}）约为 21 小时。

对 2 型糖尿病患者进行最高剂量 400mg 重复给药 14 天后，阿格列汀的蓄积量很小，阿格列汀总暴露量（AUC）和峰值（C_{max}）分别升高 34%和 9%。当在剂量范围 25mg 至 400mg 进行阿格列汀单次给药或重复给药时，总暴露量和峰值升高与剂量增加成比例。阿格列汀 AUC 的个体间变异系数为 17%。在健康志愿者和 2 型糖尿病患者间，尼欣那®的药代动力学特征相似。

吸收

尼欣那®的绝对生物利用度约为 100%。尼欣那®与高脂肪餐同时服用时，阿格列汀的暴露总量和峰值不会发生显著改变。因此，阿格列汀可与食物同时或分开服用。

分布

对健康受试者进行阿格列汀单次 12.5mg 静脉输液后，终末期分布容积为 417L，说明药物广泛分布进入组织。

阿格列汀的血浆蛋白结合率为 20%。

代谢

阿格列汀不经过广泛代谢，给药剂量的 60%至 71%以原型通过尿液排泄。

在口服给予[¹⁴C] 阿格列汀后，检测到两种次要代谢产物，N-去甲基化代谢物 M-I（<1%母体化合物）和 N-乙酰化代谢产物 M-II（<6%母体化合物）。M-I 为活性代谢产物，对 DPP-4 的抑制活性与母体化合物相似；M-II 对 DPP-4 或其他 DPP 相关酶均不具有抑制活性。体外数据显示，CYP2D6 和 CYP3A4 参与阿格列汀有限的代谢作用。

阿格列汀主要以（R）-异构体（>99%）形式存在，在体内少量转化为（S）-异构体或不发生转化。在 25mg 剂量水平，未检测到（S）-异构体。

排泄

[¹⁴C] 阿格列汀衍生放射活性的主要消除途径为经肾排泄（76%），并有 13%通过粪便回收，给药放射性剂量的总回收率达到 89%。阿格列汀的肾清除率为 9.6 L/hr，显示肾小管主动分泌参与此过程，系统清除率

为 14.0 L/hr。

特殊人群

肾功能受损

进行了单剂量开放标签研究，在慢性肾功能受损患者和健康受试者中比较阿格列汀 50 mg 的药代动力学。

在轻度肾功能受损（CrCl \geq 60 至 $<$ 90 mL/min）患者中，观察到阿格列汀的血浆 AUC 约升高 1.2 倍。该升高程度不具有临床相关性，因此不推荐轻度肾功能受损患者进行剂量调整。

在中度肾功能受损（CrCl \geq 30 至 $<$ 60 mL/min）患者中，观察到阿格列汀的血浆 AUC 约升高 2 倍。为保持与正常肾功能患者具有相似的尼欣那[®]系统暴露，中度肾功能受损患者的推荐剂量为 12.5mg 每日一次。

在重度肾功能受损（CrCl \geq 15 和 $<$ 30 mL/min）和终末期肾功能衰竭（CrCl $<$ 15 mL/min 或需要透析）患者中，观察到阿格列汀的血浆 AUC 分别约升高 3 倍和 4 倍。透析 3 小时约清除 7% 的药物。尼欣那[®]给药可不考虑透析时间。为保持与正常肾功能患者具有相似的尼欣那[®]系统暴露，重度肾功能受损和需进行透析的终末期肾功能衰竭患者的推荐剂量为 6.25mg 每日一次。

肝功能受损

与健康受试者相比，中度肝功能不全（Child-Pugh 分级 B）患者的阿格列汀总暴露量约降低 10%，峰暴露量约降低 8%。该降低程度不具有临床意义。尚未在重度肝功能受损患者（Child-Pugh 分级 C）中对尼欣那[®]进行研究。肝病患者应慎重使用尼欣那[®]（见【**注意事项**】）。

性别

不需要根据性别对尼欣那[®]的剂量进行调整。性别不会对阿格列汀的药代动力学产生任何具有临床意义的影响。

老年

不需要根据年龄对尼欣那[®]的剂量进行调整。年龄不会对阿格列汀的药代动力学产生任何具有临床意义的影响。

儿童

未进行该项研究且无可靠参考文献。

种族

不需要根据种族对尼欣那[®]的剂量进行调整。种族（白种人、黑种人和亚裔）不会对阿格列汀的药代动力学产生任何具有临床意义的影响。

【临床研究】

以下数据均来自国外的临床试验。

1. 单药治疗

在一项 26 周双盲安慰剂对照研究中，共有 329 名患者（平均基线糖化血红蛋白(A1C)=8%）随机化接受尼欣那®12.5 mg、尼欣那®25 mg 或安慰剂每日一次治疗。在第 26 周，与安慰剂相比，尼欣那® 25 mg 治疗使 A1C 和空腹血浆葡萄糖（FPG）较基线发生统计学显著改善（表 3）。共有 8%尼欣那®25 mg 治疗患者和 30%安慰剂治疗患者需要接受血糖补救治疗。

A1C 改善不受性别、年龄或基线 BMI 影响。

尼欣那®引起的平均体重变化与安慰剂相似。

表 3. 在一项尼欣那®的安慰剂对照单药治疗研究中，第 26 周血糖参数*		
	尼欣那®25 mg	安慰剂
A1C (%)	N=128	N=63
基线（平均值）	7.9	8
自基线变化（校正平均值 [†] ）	-0.6	0
与安慰剂的差异（95%置信区间的校正平均值 [†] ）	-0.6 [‡] (-0.8, -0.3)	-
达到 A1C ≤7%的患者百分比（n/N）	44% (58/131) [‡]	23% (15/64)
空腹血糖(mg/dL)	N=129	N=64
基线（平均值）	172	173
自基线变化（校正平均值 [†] ）	-16	11
与安慰剂的差异（95%置信区间的校正平均值 [†] ）	-28 [‡] (-40, -15)	-

*意向治疗人群在研究中采用末次观察值。

[†]对治疗、基线值、地理区域和基线二甲双胍剂量用最小均方进行校正。

[‡]与安慰剂相比 p<0.001。

2. 在二甲双胍基础上进行的添加联合治疗

在一项 26 周安慰剂对照研究中，共有 527 名已在使用二甲双胍的患者（平均基线 A1C=8%）随机化接受尼欣那® 12.5 mg、尼欣那® 25 mg 或安慰剂治疗。在治疗期间，患者保持稳定剂量的二甲双胍治疗（中位剂量=1700mg）。在第 26 周，与安慰剂相比，尼欣那® 25 mg 合并二甲双胍治疗使 A1C 和 FPG 较基线产生了统计学显著的改善（表 4）。共有 8% 接受尼欣那® 25 mg 治疗的患者和 24%接受安慰剂治疗患者需要血糖补救治疗。

A1C 改善不受性别、年龄、基线 BMI 或基线二甲双胍剂量的影响。

当与二甲双胍合并用药时，尼欣那®和安慰剂治疗患者的平均体重降低相似。

表 4.在一项尼欣那®作为二甲双胍的联合治疗的安慰剂对照研究中，第 26 周血糖参数*		
	尼欣那® 25 mg+二甲双胍	安慰剂+二甲双胍
A1C (%)	N=203	N=103
基线（平均值）	7.9	8.0

自基线变化（校正平均值 [†] ）	-0.6	-0.1
与安慰剂的差异（95%置信区间的校正平均值 [†] ）	-0.5 [‡] (-0.7, -0.3)	-
达到 A1C ≤7% 的患者百分比(n/N)	44% (92/207) [‡]	18% (19/104)
空腹血糖(mg/dL)	N=204	N=104
基线（平均值）	172	180
自基线变化（校正平均值 [†] ）	-17	0
与安慰剂的差异（95%置信区间的校正平均值 [†] ）	-17 [‡] (-26, -9)	-

*意向治疗人群在研究中采用末次观察值。

[†]对治疗、基线值、地理区域和基线二甲双胍剂量用最小均方进行校正。

[‡]与安慰剂相比 p<0.001。

【药理毒理】

药理作用

阿格列汀为二肽基肽酶-4（DPP-4）抑制剂。进食可刺激小肠分泌浓度升高的肠降血糖素进入血流，如胰高血糖素样肽-1（GLP-1）和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽（GIP）。这些激素引起胰岛β细胞以葡萄糖依赖性方式释放胰岛素，但这些激素可在数分钟内被 DPP-4 酶灭活。阿格列汀抑制 DPP-4 活性，可减慢这些肠降血糖素的灭活，由此增加这些激素的血浓度，并以葡萄糖依赖性方式降低 2 型糖尿病患者的空腹和餐后血糖。

体外研究中，当浓度与治疗暴露量相近时，阿格列汀选择性结合并抑制 DPP-4 活性，但不抑制 DPP-8 或 DPP-9 活性。

毒理研究

重复给药

大鼠给予阿格列汀 26 周，未见不良反应剂量（NOAEL）为 400mg/kg。400mg/kg 剂量下的暴露量 AUC 比临床剂量 25mg/天在人体中的暴露量 AUC 高 147 倍。与给药有关的病理学异常组织为肝脏、肾脏、膀胱。在≥900mg/kg 剂量时，大鼠出现碱性磷酸酶(ALP)升高，肝脏重量增加，肝小叶中心区肝细胞肥大。除肝脏重量增加外，与肝脏相关的异常可以恢复。肝脏变化源于肝药酶活性增加。在≥1333mg/kg 剂量下，大鼠肾脏和膀胱出现的变化为：肾小管变性和再生、扩张或坏死；膀胱扩张和/或浸蚀溃疡；膀胱中的移行性细胞增生、出血，以及急性或慢性炎症。

犬给予阿格列汀 39 周，NOAEL 为 200mg/kg。200mg/kg 剂量下的暴露量 AUC 比临床剂量 25mg/天在人体中的暴露量 AUC 高 227 倍。200mg/kg 剂量组动物给药后 1~4 周，出现体重减轻和明显的食物消耗量下降，至第 3 周（雌性）或第 4 周（雄性），犬体重开始恢复。

遗传毒性

阿格列汀沙门氏菌回复突变试验(Ames 试验)、小鼠淋巴瘤细胞试验、小鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

生育力和早期胚胎发育毒性试验：大鼠给予 1000mg/kg/天阿格列汀，异常精子增加，具有统计学意义，但未对雄性生育力产生影响。对雄性生育力的 NOAEL 为 500mg/kg/天，对雌性生育力和早期胚胎发育的 NOAEL 为 1000mg/kg/天，分别是临床推荐剂量 25mg/天的 AUC 值的 196 倍和 382 倍。

胚胎胎仔发育毒性试验：妊娠大鼠或兔给予阿格列汀，剂量最高达 500 和 200mg/kg（根据血浆药物暴露量（AUC），分别为临床剂量的 180 倍和 149 倍）时，未见致畸性。

围产期发育试验：妊娠大鼠自妊娠第 6 日至哺乳期第 20 日，给予阿格列汀剂量高达 250 mg/kg（根据 AUC，约为临床暴露量的 95 倍），未对胚胎发育造成危害，未对子代生长和发育产生不良影响。妊娠大鼠经口给予阿格列汀后，观察到药物通过胎盘转移进入胎仔。

致癌性

小鼠经口给予阿格列汀 50、150、300mg/kg/日连续 2 年，未见药物相关肿瘤发生，高剂量按 AUC 计算约为最大临床推荐剂量 25mg 时的 51 倍。

大鼠经口给予阿格列汀 75、400、800mg/kg/日连续 2 年，≥400mg/kg/日剂量时可见有肝脏、膀胱、睾丸和附睾的异常；在 800mg/kg/日剂量时，雄性大鼠可见甲状腺 C-细胞腺瘤和甲状腺癌发生率增加，该剂量按 AUC 计算约为最大临床推荐剂量 25mg 时的 308 倍。75mg/kg/日剂量时未见药物相关肿瘤发生，按照 AUC 计算该剂量约为最大推荐临床剂量 25mg 的 32 倍。

【贮藏】

密封,不超过 25℃保存。

【包装】

铝塑泡罩包装。

12.5mg: 10 片/盒（10 片/板×1 板/盒）

25mg: 10 片/盒（10 片/板×1 板/盒），30 片/盒（10 片/板×3 板/盒）

【有效期】

36 个月

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20180210

【批准文号】

药品批准文号：国药准字 HJ20130549(12.5mg)

国药准字 HJ20130548(25mg)

【上市许可持有人】

名称：Takeda Pharmaceutical Company Limited

注册地址：1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka 540-8645, Japan

【生产企业】

企业名称：Takeda Ireland Limited

生产地址：Bray Business Park, Kilruddery, Co. Wicklow, Ireland

【包装厂】

名称：Meiji Yakuhin Co., Ltd., Toyama Plant

包装地址：Sango 6, Toyama-city, Toyama, 939-3548, Japan

【境内联系机构】

名称：武田(中国)国际贸易有限公司

注册地址：中国（上海）自由贸易试验区海阳西路 555 号/东育路 588 号第 36 层

邮政编码：200126

公司电话：400-069-0980

传真号码：021-68279998

网址：www.takeda.com.cn