

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

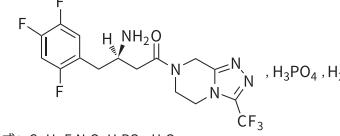


[药品名称]
通用名称：磷酸西格列汀片
英文名称：Sitagliptin Phosphate Tablets
汉语拼音：Linsux Xigleiting Pian

[成份]
本品主要成分为磷酸西格列汀。

化学名称：7-(3R)-3-氨基-1-氧-4-(2,4,5-三氟苯基)-1H-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： $C_{16}H_{15}F_3N_2O_4 \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$

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。

[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。

[胰岛素联用]
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。

[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（eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m²且 < 90 mL/min/1.73m²）服用本品时，不需要调整剂量。

中度肾损害的患者（eGFR ≥ 45 mL/min/1.73m²且 < 60 mL/min/1.73m²）服用本品时，不需要调整剂量。

重度肾损害的患者（eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m²且 < 45 mL/min/1.73m²）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 ≥ 15 mL/min/1.73m²且 < 30 mL/min/1.73m²）或终末期肾病患者（ESRD）患者（eGFR < 15 mL/min/1.73m²），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，本品治疗组不良反应的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，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与西格列汀、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¹

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	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	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)

¹ 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）治疗组患者中的低血糖发生率为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生的患者百分比比较高（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当（分别为1.2%和0.9%）。低血糖不良反应来自所有低血糖报告；不需要同时监测患者的血糖水平。在接受本品治疗的患者中，特定的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）¹

组别	患者人数 (%)			
	安慰剂	西格列汀 100mg, QD	二甲双胍 500 或 bid + 二甲双胍 500 或 1000 mg, bid ^{1,2}	西格列汀 50 mg, bid + 二甲双胍 500 或 1000 mg, bid ^{1,2}
	N=176	N=179	N=364 ^{1,2}	N=372 ^{1,2}
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)

¹ 意向治疗人群。

² 接受低剂量和高剂量二甲双胍治疗的患者的汇总数据。

胰岛素依赖性：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，每个治疗组中非致命的急性胰腺炎的发生率均为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/1.73m²，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，旨在控制糖尿病血红蛋白(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。预定首先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/或磺脲类的患者中，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/或磺脲类的患者中，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，因此通常无法可靠地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炎，据Stevens-Johnson综合征（参见**注意事项**，颜面部）、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）和上呼吸道感染、鼻咽炎、便秘、呕吐、头痛、重度和/或剧烈关节痛、肌肉痛、四肢痛、背痛、瘫痪、口腔溃疡、口腔炎，以及治疗引起的药物。

体重增加：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，考虑停药。

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比，在eGFR < 45 mL/min/(1.73 m²)的患者以及需要血液透析或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抑制剂用药治疗病情缓解。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他DPP-4抑制剂治疗时症状复发。如果适当考虑DPP-4抑制剂为引起重度关节疼痛的原因并停药。