

核准日期：2011年05月05日

修改日期：2011年07月19日

2012年03月05日

2012年04月01日

2014年05月18日

2015年01月23日

2015年05月05日

2016年01月27日

2016年04月14日

2016年07月14日

2017年02月24日

沙格列汀片说明书

请仔细阅读说明书并在医生指导下使用。

【药品名称】

通用名称：沙格列汀片

商品名称：安立泽/ONGLYZA

英文名称：Saxagliptin Tablets

汉语拼音：Shagelieting Pian

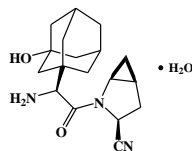
【成份】

本品活性成份为沙格列汀。

化学名称：

(1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-氨基-2-(3-羟基-1-金刚烷基)-1-羰基乙基]-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-腈,一水合物

化学结构式:



分子式: $C_{18}H_{25}N_3O_2 \cdot H_2O$

分子量: 333.43 (一水合物); 315.41 (无水游离碱基)

【性状】

2.5mg: 本品为微黄色至浅黄色薄膜衣片, 除去包衣后显白色。

5mg: 本品为粉红色薄膜衣片, 除去包衣后显白色。

【适应症】

用于 2 型糖尿病。

单药治疗

可作为单药治疗, 在饮食和运动基础上改善血糖控制。

联合治疗

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。

在中国尚无本品与胰岛素联合使用的研究结果。

尚未在有胰腺炎病史的患者中进行本品的研究。尚未确定有胰腺炎病史的患者使用本品是否会增加胰腺炎发生的风险(参见【注意事项】)。

【规格】

(1)2.5mg (2)5mg

【用法用量】

口服，推荐剂量 5mg，每日 1 次，服药时间不受进餐影响。

沙格列汀片不得切开或掰开服用。

肾功能不全患者

轻度肾功能不全的患者无需调整剂量。中或重度肾功能不全的患者或患有终末期肾病而需接受血液透析的患者应将剂量调整为 2.5mg，每日 1 次，应该在血透后服用安立泽（参见【注意事项】和【药代动力学】）。尚无在腹膜透析患者中应用安立泽的研究。重度肾功能不全的患者用药经验非常有限，因此本品用于此类患者时应谨慎。根据肾功能情况，本品的剂量可能应限于 2.5mg，因此在本品治疗前建议评估肾功能，并且在常规治疗的同时，应定期评估肾功能(参见【注意事项】和【药代动力学】)。

肝功能受损患者

肝功能受损的患者无需进行剂量调整(参见【药代动力学】)。

强效细胞色素P450 3A4/5(CYP3A4/5)抑制剂

与强效CYP3A4/5抑制剂(如酮康唑、阿扎那韦、克拉霉素、茚地那韦、伊曲康唑、奈法唑酮、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦和泰利霉素)合用时，应将本品的剂量限制为2.5mg/天。

【不良反应】

临床试验

由于各个临床试验的条件差异很大，一个药物在临床试验中的不良反应发生率不能直接与另一个药物临床试验中的不良反应发生率相比较，该发生率也不能反映药物在实际应用中的不良反应发生率。

表1中的数据来自5项安慰剂对照临床试验的汇总[见临床试验]。表格中显示的这些数据反映882例患者的安立泽暴露，平均安立泽暴露持续时间为21周。这些患者的平均年龄55岁，1.4%≥75岁，48.4%为男性。人群包括67.5%白人，4.6%黑人或非裔美国人，17.4%亚洲人，10.5%其他和9.8%西班牙裔或拉丁美洲裔。基线时，人群患糖尿病的平均时间为5.2年，平均糖化血红蛋白（HbA1c）8.2%。91%的患者基线肾功能正常或轻度损伤（肾小球滤过率估算值（eGFR）≥60mL/min/1.73m²）。

表1显示与安立泽使用有关的常见不良反应，不包括低血糖。这些不良反应在安立泽组的发生率高于安慰剂组，且见于至少5%接受安立泽治疗的患者。

表 1: 安慰剂对照试验*中报告的安立泽 5 mg 治疗后≥5%的患者发生且发生率高于安慰剂组的不良反应

	患者%	
	安立泽 5 mg N=882	安慰剂 N=799
上呼吸道感染	7.7	7.6
尿路感染	6.8	6.1
头痛	6.5	5.9

* 5项安慰剂对照试验，其中包括2项安立泽单药治疗试验以及1项安立泽联合二甲双胍试验、1项安立泽联合噻唑烷二酮类药物试验、1项安立泽联合格列本脲试验。表中显示了24周的试验数据，其中包括因高血糖需要接受补救治疗的数据。

在接受安立泽 2.5mg 治疗的患者中，头痛(6.5%)是唯一的发生率≥5%且高于安慰剂组的不良反应。

在安立泽联合噻唑烷二酮类药物的试验中，5mg 治疗组的外周性水肿发生率高于安慰剂治疗组(分别为 8.1%和 4.3%)，2.5mg 治疗组的外周性水肿发生率为 3.1%。没有因外周性水肿的不良反应而中止研究药物治疗的病例。安立泽单药治疗试验中，2.5mg、5mg 和安慰剂治疗组的外周性水肿发生率分别为 3.6%、2%和 3%；二甲双胍联合安立泽治疗的试验中发生率分别为 2.1%、2.1%和 2.2%；格列本脲联合安立泽治疗的试验中发生率分别为 2.4%、1.2%和 2.2%。

安立泽(2.5mg、5mg和10mg剂量组的汇总分析)和安慰剂治疗组的骨折发生率分别为1.0和0.6/100个患者年。10mg剂量不是已批准剂量。随着治疗时间的延长，接受安立泽治疗的患者骨折发生率没有增加。尚未明确用药和骨折间的因果关系，临床前研究结果也未显示安立泽对骨骼有不良作用。

临床试验中观察到 1 例血小板减少症，经诊断为特发性血小板减少性紫癜。该事件与安立泽用药的关系尚未明确。

接受安立泽 2.5 mg、安立泽 5 mg 和安慰剂的受试者中，分别有 2.2%、3.3% 和 1.8% 的受试者因为不良反应停止治疗。与提前停止治疗有关的最常见不良反应（至少 2 例接受安立泽 2.5 mg 治疗的受试者或至少 2 例接受安立泽 5 mg 治疗的受试者报告）包括淋巴细胞减少（分别为 0.1%、0.5% 和 0%），皮疹（0.2%、0.3% 和 0.3%），血液肌酐增加（0.3%、0% 和 0%）和血液肌酸磷酸激酶增加（0.1%、0.2% 和 0%）。

肾功能不全

一项观察心血管结局的随机试验（SAVOR 试验）中，受试者为已确诊动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）或伴有多种 ASCVD 风险因素的患者。安立泽治疗组 5.8%（483/8280）的受试者和安慰剂治疗组 5.1%（422/8212）的受试者报告与肾功能不全有关的不良反应，包括实验室变化（即血清肌酐与基线相比增倍和血清肌酐 >6 mg/dL）。安立泽组和安慰剂组最常报告的不良反应包括肾功能不全（2.1% 和 1.9%），急性肾衰竭（1.4% 和 1.2%）和肾衰竭（0.8% 和 0.9%）。从基线到治疗结束，安立泽治疗组 eGFR 平均下降 2.5 mL/min/1.73m²，安慰剂治疗组平均下降 2.4 mL/min/1.73m²。安立泽组的受试者中 eGFR 从 >50 mL/min（即正常或轻度肾功能不全）下降至 ≤50 mL/min（即中度或重度肾功能不全）的比例（421/5227，8.1%）高于安慰剂组的受试者（344/5073，6.8%）。发生肾脏不良反应的受试者比例随着基线肾功能的恶化和年龄的增加而增加，与治疗分配无关。

与胰岛素联用（联合或者不联合二甲双胍）

在安立泽与胰岛素联合治疗的临床试验中，除确认的低血糖事件外（即有低血糖症状且伴毛细血管血糖值 ≤50mg/dL，参见不良反应低血糖），安立泽和安慰剂治疗组中，其他不良事件（包括严重不良事件和因不良事件而中止研究）的发生率相似。

对于应用药物初始治疗的 2 型糖尿病患者，采用二甲双胍联合沙格列汀治疗的不良反应

对应用药物初始治疗的患者使用沙格列汀联合二甲双胍治疗的、24 周的、阳性对照试验中，发生率 ≥5% 的不良反应（不考虑研究者评估的因果关系）见于表 2。

表 2: 药物初治疗的患者采用沙格列汀和二甲双胍联合治疗后，在(沙格列汀 5mg+二甲双胍)治疗组中发生率 ≥5%，且高于二甲双胍单药治疗组的不良反应（不考虑研究者评估的因果关系）

	患者例数(%)	
	沙格列汀 5mg+二甲双胍* N=320	二甲双胍* N=328
头痛	24(7.5)	17(5.2)
鼻咽炎	22(6.9)	13(4.0)

*二甲双胍的初始剂量为 500mg/天，逐渐增加到最高剂量 2000mg/天。

低血糖

低血糖不良反应是以所有低血糖的报告为基础的。不需要同时进行血糖检测以进一步确认。在安立泽联合格列本脲的试验中，安立泽 2.5mg 和 5mg 组低血糖的总发生率比对照组高(分别为 13.3%、14.6%和 10.1%)，确认的低血糖(即有低血糖症状且伴毛细血管血糖值 $\leq 50\text{mg/dL}$)的发生率，分别为 2.4%、0.8%和 0.7%。安立泽单药治疗试验中，安立泽 2.5mg、5mg 和对照组低血糖报告的发生率分别为 4.0%、5.6%和 4.1%；在安立泽联合二甲双胍的试验中，安立泽 2.5mg 组、5mg 组、对照组低血糖发生率分别为 7.8%、5.8%和 5%；在安立泽联合噻唑烷二酮类药物的试验中，安立泽 2.5mg、5mg 和对照组低血糖发生率分别为 4.1%、2.7%和 3.8%。应用药物初始治疗的患者采用安立泽 5mg 联合二甲双胍治疗后报告低血糖的发生率为 3.4%，二甲双胍单药治疗组患者发生率为 4.0%。

一项在二甲双胍单药治疗血糖控制不佳的患者中进行的安立泽与格列吡嗪的活性对照研究显示，安立泽 5mg 与二甲双胍联合治疗及格列吡嗪与二甲双胍联合治疗报告低血糖发生率分别为 3%(13 个患者报告 19 例事件)和 36.3%(156 个患者报告 750 例事件)。在安立泽和格列吡嗪治疗组中，出现确认的低血糖的发生率分别为 0%(0 例)和 8.1%(35 例)($p < 0.0001$)。

在中度或重度肾功能不全或终末期肾病 (ESRD) 患者的为期 12 周治疗中，安立泽 2.5mg 和安慰剂治疗组中报告低血糖的总发生率分别为 20%和 22%。安立泽和安慰剂治疗组出现至少一次确认的低血糖的发生率分别为 4.7%(4 例)和 3.5%(3 例)。

在安立泽与胰岛素的联合治疗试验中，安立泽 5mg 和安慰剂治疗组中报告低血糖的总发生率分别为 18.4%和 19.9%。但确认的低血糖发生率，安立泽 5mg 治疗组(5.3%)要高于安慰剂治疗组(3.3%)(参见【**注意事项**】)。

在安立泽与二甲双胍联合磺脲类治疗的试验中，安立泽 5mg 和安慰剂治疗组中报告低血糖的总发生率分别为 10.1% 和 6.3%。安立泽组确认的低血糖发生率为 1.6%，安慰剂组无确认的低血糖(参见【**注意事项**】)。

过敏反应

对 5 项为期 24 周的试验进行汇总分析，在安立泽 2.5mg、5mg 和对照组中，过敏相关事件(如荨麻疹和面部水肿)报告的发生率分别为 1.5%、1.5% 和 0.4%。发生这些事件的安立泽治疗的患者中没有需要住院治疗或被研究者认为威胁到患者生命的。此汇总分析中，有 1 例安立泽治疗的患者由于全身性荨麻疹和面部水肿而中止治疗。

生命体征

安立泽治疗的患者中未观察到有临床意义的生命体征变化。

实验室检查

淋巴细胞绝对计数

在接受安立泽治疗的患者中，观察到与剂量相关的淋巴细胞绝对计数降低。对 5 项安慰剂对照、24 周的临床研究的观察数据进行汇总分析的结果显示，平均淋巴细胞绝对计数基线约为 2200 个细胞/微升，与安慰剂相比，安立泽 5mg 和 10mg 治疗后平均淋巴细胞绝对计数分别下降了约 100 和 120 个细胞/微升。同样的结果也可以在安立泽 5mg 与二甲双胍起始联合治疗试验中观察到，与二甲双胍单药治疗相比，联合治疗使淋巴细胞绝对计数降低。安立泽 2.5mg 治疗与安慰剂相比，淋巴细胞绝对计数没有变化。安立泽 2.5mg、5mg、10mg 和安慰剂治疗后，报告淋巴细胞计数 \leq 750 个细胞/微升的患者比例分别为 0.5%、1.5%、1.4% 和 0.4%。虽然有些患者再次给药后重现淋巴细胞计数下降，且最后导致安立泽治疗中止，但大部分患者再次服用安立泽后没有再次出现淋巴细胞计数下降。淋巴细胞计数减少被认为是非临床相关的不良反应。10 mg 剂量不是已批准剂量。

在SAVOR试验中观察到，与安慰剂相比，安立泽治疗后平均下降84个细胞/微升左右。安立泽组和安慰剂组淋巴细胞计数下降至 \leq 750个细胞/微升的患者比例分别为 1.6% (136/8280) 和 1.0% (78/8212)。

与安慰剂相比，安立泽治疗后淋巴细胞计数减少的临床意义尚不清楚。当出现罕见或持续的感染的临床现象时，必须测定淋巴细胞计数。安立泽对携带异常淋巴细胞(如人免疫缺陷病毒)患者的淋巴细胞数的影响尚未明确。

上市后经验：

在本品的上市后使用过程中有一些不良反应的报告。由于这些不良反应是自发报告，来自样本量不确定的人群，因此无法可靠估计这些不良反应的发生率，也无法确定它们与药物暴露之间是否存在因果关系。

- 超敏反应(包括速发过敏反应、血管性水肿、剥脱性皮肤损害)(参见【禁忌】和【注意事项】)。
- 急性胰腺炎(参见【注意事项】)。
- 重度和失能性关节痛(Disabling Arthralgia) (参见【注意事项】)。

【禁忌】

对本品有严重超敏反应史(例如速发过敏反应、血管性水肿或剥脱性皮肤损害)的患者禁止使用(参见【注意事项】和【不良反应】)。

【注意事项】

一般情况

安立泽不能用于1型糖尿病或糖尿病酮症酸中毒的患者。在中国尚无本品与胰岛素联合使用的研究结果。

肾功能不全

中或重度肾功能不全的患者或患有终末期肾病而需接受血液透析的患者应将剂量调整为2.5mg，每日1次。本品用于重度肾功能不全的患者应谨慎。在开始本品治疗前建议评估肾功能，并且在维持常规治疗的同时，应定期进行肾功能评估(参见【用法用量】和【药代动力学】)。

超敏反应：

在本品上市后使用的过程中已有严重的超敏反应报告，包括速发过敏反应、血管性水肿以及剥脱性皮肤损害。这些反应出现在本品治疗后的头3个月内，有些报告发生在首剂给药后。如果疑有严重的超敏反应，则停止使用本品，评估是否还存在其他可能的原因，并改用别的糖尿病治疗方案(参见【不良反应】)。

在使用别的二肽基肽酶-4 (DPP4)抑制剂出现血管性水肿的患者中使用本品应谨慎。因为尚未确定这类患者使用本品是否易发生血管性水肿。

重度和失能性关节痛

DPP4 抑制剂的上市后观察中已有发生重度和失能性关节痛的报告。自起始该药治疗至症状发作的时间从 1 天至数年不等，停药后症状缓解。一部分患者在重新使用同一药物或其他 DPP4 抑制剂后症状复发。DPP4 抑制剂被认为可能是引起重度关节痛的原因，应适时停用。

皮肤疾病

有报告在猴的非临床毒理学试验中发现，猴的四肢出现溃疡和坏死性皮肤损伤(参见【**药理毒理学**】)。尽管在临床上并未发现皮损的发生率升高，但糖尿病并发皮损的患者使用安立泽的临床经验有限。上市后报告显示在使用 DPP4 抑制剂类的患者中出现了皮疹，因此皮疹也被列为安立泽的不良反应之一(参见【**不良反应**】)。在糖尿病患者的日常管理中，建议观察皮肤是否存在水泡，皮疹和溃疡。

心力衰竭

心血管结局试验（SAVOR 试验）的受试者为已确诊 ASCVD 或伴有多种 ASCVD 风险因素的患者，安立泽治疗组因为心力衰竭住院的患者比例（289/8280，3.5%）高于安慰剂组（228/8212，2.8%）。分析事件首次发生时间的结果显示，安立泽治疗组因为心力衰竭住院的风险更高（估计风险比：1.27；95% 置信区间（CI）：1.07，1.51）。有既往心力衰竭史和肾功能不全的受试者因为心力衰竭住院的风险更高，与治疗分配无关。

在具有心力衰竭高风险的患者中，应在起始安立泽治疗前评估风险和获益。治疗期间需观察心力衰竭的体征和症状。应告知患者心力衰竭的典型症状，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，考虑停用安立泽。

免疫功能低下患者

安立泽临床试验并未对接受器官移植或者明确诊断为免疫缺陷综合征的免疫功能低下的患者进行研究。因此，尚未获得安立泽在此类患者中的有效性和安全性。

乳糖

本品含有乳糖一水合物。罕见的半乳糖不耐受遗传疾病、Lapp 乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良患者不得服用本品。

与已知会引起低血糖的药物合用

胰岛素促泌剂(如磺脲类)和胰岛素会引起低血糖。因此，与安立泽合用时，需减少胰岛素促泌剂或胰岛素的剂量，以降低发生低血糖的风险。

大血管风险终点事件研究

目前尚无结论性的临床研究证明安立泽或其他任何糖尿病治疗药物可降低大血管并发症的风险。

胰腺炎

安立泽的上市后观察中已有发生急性胰腺炎的报告。SAVOR 试验中安立泽组和安慰剂组分别有 17/8240 例 (0.2%) 和 9/8173 例 (0.1%) 患者发生急性胰腺炎。其中，安立泽治疗组中 88% (15/17) 的患者和安慰剂组中 100% (9/9) 的患者，在基线时已存在胰腺炎的风险因素。

在开始使用安立泽治疗之后，应观察患者是否出现胰腺炎体征和症状。如怀疑发生胰腺炎，应立即停用安立泽，并给予适当的治疗措施。尚不清楚有胰腺炎病史的患者在使用安立泽治疗时，胰腺炎的发病风险是否升高。

若内包装开封或破损，请勿使用。

【孕妇和哺乳期妇女用药】

尚未在孕妇中开展充分且良好对照的研究，不推荐孕妇使用。

与其它糖尿病治疗药物一样，沙格列汀只有在确实需要时，在医生指导下才能用于孕妇。

大鼠给予沙格列汀 240mg/kg 后可见骨盆闭合不完全，发育迟缓，该剂量约为人最大推荐剂量(MRHD)时沙格列汀暴露量(以 AUC 计，下同)的 1503 倍、活性代谢物暴露量的 66 倍。在剂量为 MRHD 下沙格列汀暴露量的 7986 倍、活性代谢物暴露量的 328 倍时，可见母体毒性和胎仔体重降低。家兔给予出现母体毒性的剂量 200mg/kg，约为 MRHD 暴露量的 1432 和 992 倍，可见骨骼变异。

对器官形成期的妊娠大鼠和兔分别联合给予沙格列汀和二甲双胍，妊娠大鼠按其全身暴露量(AUC)相当于人体最大推荐剂量(MRHD，沙格列汀 5mg、二甲双胍 2000mg)的 100 倍和 10 倍给药，妊娠兔按 AUC 相当于人体最大推荐剂量(MRHD，沙格列汀 5mg、二甲双胍 2000mg)的 249 和 1.1 倍给药，两种动物均未产生死胎或畸胎。大鼠中可见肋骨波形发生率升高，母体体重降低 11%~17%及摄食量减少。妊娠兔对联合用药的耐受性较差，可见死亡、垂死或流产(12/30 只)，但是有可评估窝仔的存活母兔中，母体毒性为体重轻度降低，窝仔体重降低 7%及发生率较低的胎仔舌骨骨化延迟。

雌性大鼠在妊娠第 6 天至哺乳第 20 天给予沙格列汀，在母体毒性剂量(相当于

MRHD 下沙格列汀暴露量 \geq 1629 倍，活性代谢物暴露量的 53 倍)时可见雌性和雄性子代体重降低，未见子代功能性或行为毒性。

怀孕大鼠给药后，沙格列汀可通过胎盘进入胎儿体内。

沙格列汀约以 1: 1 的血药浓度分泌在哺乳期大鼠的乳汁中。目前尚不清楚沙格列汀是否会通过人母乳分泌。由于很多药物都通过人母乳分泌，因此，不推荐哺乳期妇女使用。

【儿童用药】

尚未在儿童患者中开展沙格列汀的安全性和有效性研究，此外，尚未在儿童患者中进行沙格列汀的药代动力学研究。不推荐儿童患者应用。

【老年用药】

7项双盲、对照设计的沙格列汀安全性和有效性临床试验中，11301例随机患者中4751（42.0%）例患者年龄 \geq 65周岁，1210（10.7%）例患者年龄 \geq 75周岁。总体上， \geq 65岁患者和较年轻患者之间的安全性或有效性没有差异。此临床经验尚未确定老年患者和年轻患者对药物反应的差异，因此不能排除一些年长患者对药物反应更敏感的可能。

沙格列汀及其活性代谢物部分通过肾脏消除。因为老年患者肾功能降低的可能性更高，所以老年患者用药时应根据肾功能慎重选择用药剂量。

【肾功能不全患者用药】

在一项 12 周的随机安慰剂对照试验中，85 例中度（n=48）或重度（n=18）肾功能不全或 ESRD（n=19）受试者接受安立泽 2.5 mg 给药[见“临床试验”]。不良反应（包括严重不良事件和因为不良事件停药）的发生率在安立泽组和安慰剂组之间相似。在接受安立泽 2.5 mg 治疗的受试者中，报告低血糖的总体发生率为 20%，在接受安慰剂治疗的受试者中为 22%。4 例接受安立泽治疗的受试者（4.7%）和 3 例接受安慰剂治疗的受试者（3.5%）至少报告一次确认症状性低血糖（伴有指尖采血毛细血管血糖 \leq 50 mg/dL）。

【药物相互作用】

CYP3A4/5 酶诱导剂

利福平显著降低沙格列汀暴露量，但对其活性代谢产物 5-羟基沙格列汀的时间-浓度曲线下面积(AUC)没有影响。间隔 24 小时给药，血浆 DPP4 的活性抑制作用不受利福平影响。因此，不推荐与利福平合用时调整沙格列汀剂量。

CYP3A4/5 酶抑制剂

CYP3A4/5 中度抑制剂：地尔硫卓可提高沙格列汀的暴露量。应用其他中度 CYP3A4/5 抑制剂(如安普那韦、阿瑞匹坦、红霉素、氟康唑、呋山那韦、西柚汁和维拉帕米)也如预期所料提高了沙格列汀的血浆药物浓度。尽管如此，和中度 CYP3A4/5 抑制剂合用时，不推荐调整沙格列汀的剂量。

CYP3A4/5 强抑制剂：酮康唑显著提高沙格列汀的暴露量。应用其他 CYP3A4/5 强抑制剂(如阿扎那韦、克拉霉素、茚地那韦、伊曲康唑、奈法唑酮、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦和泰利霉素)也如预期所料提高了沙格列汀的血浆药物浓度。与 CYP3A4/5 强抑制剂合用时，应将沙格列汀剂量限制在 2.5mg。

【药物过量】

在一项临床对照试验中，健康志愿者每日 1 次口服 400mg 沙格列汀(MRHD 的 80 倍剂量)2 周后，没有发生剂量相关的临床不良反应，QTc 间期或心率也没有发生有临床意义的改变。

过量给药时，应根据患者的临床状态给予适当的支持性疗法。沙格列汀及其活性代谢物可以通过血液透析清除(4 小时清除 23% 药量)。

【临床试验】

在亚洲人群开展了安立泽单药治疗及与二甲双胍联合治疗的试验。

单药治疗

在全球的安立泽单药试验中，共有 766 例经饮食和运动治疗后血糖控制不佳($7\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$)的 2 型糖尿病患者参与的 2 项为期 24 周、双盲、安慰剂对照的临床试验，该试验用以评价安立泽单药治疗的安全性和有效性。

第 1 项试验中，患者经历 2 周饮食控制、锻炼和安慰剂的单盲导入期后，401 例患者随机接受安立泽 2.5mg、5mg、10mg 或安慰剂治疗。10 mg 剂量不是已批准剂量。试验期间，未达到规定的血糖标准的患者在安慰剂或安立泽治疗的基础上加用二甲双

肌进行补救治疗。接受补救治疗的患者在补救治疗前需要进行药物疗效的评价。不允许调整安立泽剂量。

与对照组相比，安立泽 2.5mg/天和 5mg/天治疗后的 HbA1c、空腹血糖(FPG)、餐后血糖(PPG)指标均发生显著变化(表 3)。由于血糖控制不足而中止治疗或需要接受补救治疗以达到规定血糖标准的患者比例，在安立泽 2.5mg 治疗组中为 16%，5mg 治疗组为 20%，安慰剂组为 26%。

表 3: 安立泽单药治疗 2 型糖尿病患者的安慰剂对照研究，第 24 周时的血糖参数*

疗效参数	安立泽 2.5mg N=102	安立泽 5mg N=106	安慰剂 N=95
糖化血红蛋白(%)	N=100	N=103	N=92
基线(均值)	7.9	8.0	7.9
与基线相比的变化值(校正均数†)	-0.4	-0.5	+0.2
与安慰剂相比的差异值(校正均数)	-0.6‡	-0.6‡	
95%置信区间	(-0.9, -0.3)	(-0.9, -0.4)	
HbA1c<7%的患者比例	35%(35/100)	38% §(39/103)	24%(22/92)
空腹血糖(mg/dL)	N=101	N=105	N=92
基线(均值)	178	171	172
与基线相比的变化值(校正均数†)	-15	-9	+6
与安慰剂相比的差异值(校正均数)	-21 §	-15 §	
95%置信区间	(-31, -10)	(-25, -4)	
餐后 2h 血糖(mg/dL)	N=78	N=84	N=71
基线(均值)	279	278	283
与基线相比的变化值(校正均数†)	-45	-43	-6
与安慰剂相比的差异值(校正均数)	-39 ¶	-37 §	
95%置信区间	(-61, -16)	(-59, -15)	

* 采用研究中最后一次观测值或给予二甲双胍补救治疗前的最后一次观测值的意向治疗人群

† 根据基线值校正的最小二乘均值。

‡ 与安慰剂相比，p 值<0.0001。

§ 与安慰剂相比，p 值<0.05。

¶ 安立泽 2.5mg 给药后的 2hPPG 未进行统计差异分析。

第 2 项为期 24 周的单药治疗试验是用于确定安立泽的给药剂量范围。血糖控制不佳($7\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$)的药物初始治疗的 2 型糖尿病患者首先经历 2 周的导入期, 导入期内单盲给予饮食控制、锻炼和安慰剂。之后, 共有 365 例患者被随机分为 5 组, 分别接受每天早晨 2.5mg 安立泽、每天早晨 5mg 安立泽、每天早晨可能需要由 2.5mg 递增至 5mg 安立泽、每天晚上 5mg 安立泽、或安慰剂治疗。试验期间, 未达到规定的血糖标准的患者在安慰剂或安立泽治疗的基础上加用二甲双胍进行补救治疗。随机分到每个治疗组的患者数范围为 71~74 例。

每天早晨 5mg 安立泽或每天晚上 5mg 安立泽治疗患者的 HbA1c 指标与安慰剂治疗组相比有显著变化(经安慰剂校正后的平均下降值分别为-0.4%和-0.3%)。每天早晨 2.5mg 安立泽治疗患者的 HbA1c 指标与安慰剂治疗组相比也有显著变化(经安慰剂校正后的平均下降值为-0.4%)。

亚洲人群安立泽 5mg 单药治疗试验是一项为期 24 周、国际多中心、随机双盲、平行、安慰剂对照的 3 期研究, 旨在评估安立泽在饮食控制和运动治疗后血糖控制不佳的成人 2 型糖尿病受试者中的疗效和安全性, 包括入选阶段、4 周安慰剂导入期和 24 周随机治疗期。本研究在下列国家的 40 家中心进行: 中国(19 家)、印度(8 家)、菲律宾(7 家)和韩国(6 家)。

共有 673 例饮食控制和运动治疗后血糖控制不佳的成人 2 型糖尿病受试者($7.2\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$)进入导入期, 其中 568 例受试者($7\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$)随机分配至安立泽($n=284$)或安慰剂组($n=284$)。研究过程中血糖未达特定目标的受试者将在安立泽或接受安慰剂治疗基础上接受二甲双胍补救治疗。在补救治疗前的最后一次观察值用于评估需要补救治疗受试者的有效性。

一天一次安立泽 5mg 治疗与安慰剂相比可显著改善 HbA1c, FPG 和 PPG(表 4)。在双盲期间因血糖未得到控制或符合预先设定的补救治疗血糖标准的受试者比例在安立泽 5mg 组为 5%, 安慰剂组为 10%。

表 4 亚洲人群中 2 型糖尿病患者接受安立泽 5mg 单药治疗的安慰剂对照试验，第 24 周时的血糖参数(LOCF)(全分析集)

有效性参数	安立泽 5mg N=280	安慰剂 N=280
糖化血红蛋白(%)	N=277	N=274
基线(均值)	8.2	8.1
自基线的改变(校正后的均数 [†])	-0.8	-0.3
与安慰剂的差值(校正后的均数 [†])	-0.5 [‡]	
95%可信区间	(-0.7, -0.3)	
HbA1c<7%的患者达标率	45.8% [§] (127/277)	28.8%(79/274)
空腹血糖(mg/dL)	N=280	N=279
基线(均数)	165	163
自基线的改变(校正后的均数 [†])	-16	-3
与安慰剂的差值(校正后的均数 [†])	-13 [§]	
95%可信区间	(-19, -7)	
2 小时餐后血糖(mg/dL)	N=94	N=77
基线(均数)	276	279
自基线的改变(校正后的均数 [†])	-50	-27
与安慰剂的差值(校正后的均数 [†])	-24	
95%可信区间	(-38, -10)	

[†] 校正基线值的最小二乘法均数

[‡] 与安慰剂比较 p 值<0.0001

[§] 与安慰剂比较 p 值<0.05

在亚洲人群的安立泽5mg单药治疗研究中，24周随机治疗期间，安立泽5mg单药组和安慰剂组报告的不良事件的受试者比例相似(不包括补救治疗时或之后报告的不良事件)，分别为43.7%和35.9%。

联合二甲双胍治疗

在全球的安立泽联合二甲双胍治疗的试验中，共有743例2型糖尿病患者参与了这项为期24周的、随机双盲、安慰剂对照试验，目的是评价单用二甲双胍治疗而血糖控制不佳($7\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$)的患者安立泽联合二甲双胍较二甲双胍单药治疗的安全性和有效性。符合入选资格的患者必须服用稳定剂量(1500~2550mg/天)的二甲双胍至少8周。

符合入选标准的患者，首先经历2周饮食控制、锻炼和安慰剂的单盲导入期，导入期内患者继续接受研究前所服剂量(达到2500mg/天)的二甲双胍治疗。导入期完成后，合格患者被随机分配到安立泽2.5mg组、5mg组、10mg组或安慰剂组，各组患者同时给予当前剂量开放标签的二甲双胍治疗。试验期间，未达到规定血糖标准的患者在现有的研究用药基础上加用吡格列酮进行补救治疗。不允许调整安立泽和二甲双胍给药剂量。

与安慰剂联合二甲双胍相比，安立泽2.5mg、5mg联合二甲双胍治疗后HbA1c、FPG、PPG指标均发生显著变化(表5)。随时间变化及终点时平均HbA1c变化值见图1。由于血糖控制不佳而中断治疗或需要接受补救治疗以达到规定血糖标准的患者比例，在安立泽2.5mg联合二甲双胍治疗组中为15%，安立泽5mg联合二甲双胍治疗组为13%，安慰剂联合二甲双胍组为27%。

表 5: 2型糖尿病患者接受二甲双胍联合安立泽治疗的安慰剂对照试验，第24周时的血糖参数*

疗效参数	安立泽 2.5mg + 二甲双胍 N=192	安立泽 5mg + 二甲双胍 N=191	安慰剂 + 二甲双胍 N=179
糖化血红蛋白(%)	N=186	N=186	N=175
基线(均值)	8.1	8.1	8.1
与基线相比的变化值(校正均数†)	-0.6	-0.7	+0.1
与安慰剂相比的差异值(校正均数)	-0.7‡	-0.8‡	
95%置信区间	(-0.9, -0.5)	(-1.0, -0.6)	
HbA1c<7%的患者比例	37% §(69/186)	44% §(81/186)	17%(29/175)
空腹血糖(mg/dL)	N=188	N=187	N=176
基线(均值)	174	179	175
与基线相比的变化值(校正均数†)	-14	-22	+1

疗效参数	安立泽 2.5mg + 二甲双胍 N=192	安立泽 5mg + 二甲双胍 N=191	安慰剂 + 二甲双胍 N=179
与安慰剂相比的差异值(校正均数)	-16 [§]	-23 [§]	
95%置信区间	(-23, -9)	(-30, -16)	
餐后 2h 血糖(mg/dL)	N=155	N=155	N=135
基线(均值)	294	296	295
与基线相比的变化值(校正均数†)	-62	-58	-18
与安慰剂相比的差异值(校正均数)	-44 [‡]	-40 [‡]	
95%置信区间	(-60, -27)	(-56, -24)	

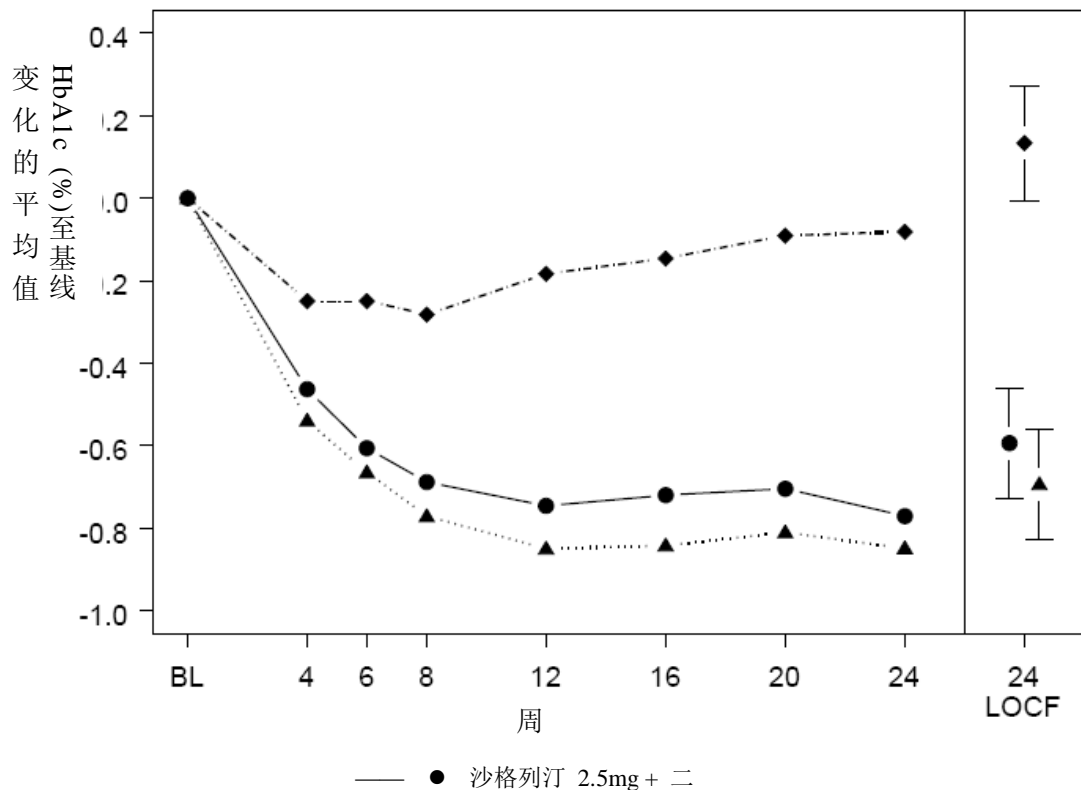
* 采用研究中最后一次观测值或给予吡格列酮补救治疗前的最后一次观测值的意向治疗人群

† 根据基线值校正的最小二乘均值。

‡ 与(安慰剂+二甲双胍)相比, p 值<0.0001。

§ 与(安慰剂+二甲双胍)相比, p 值<0.05。

图 1: 二甲双胍联合安立泽治疗的安慰剂对照试验中, HbA1c 较基线的平均变化*



* 包括带有基线和第 24 周数据的患者

24 周 (LOCF) 包括了吡格列酮补救治疗前的最后一次观测值的意向治疗人群。较基线平均变化是根据基线值校正的。

亚洲人群安立泽 5mg 联合二甲双胍治疗试验是一项为期 24 周、国际多中心、随机双盲、平行、安慰剂对照的 3 期研究，旨在饮食控制和运动基础上使用二甲双胍治疗后血糖控制不佳的成人 2 型糖尿病受试者中评估安立泽 5mg 联合二甲双胍的疗效和安全性，包括入选阶段、2 周安慰剂导入期和 24 周随机治疗期。本研究同时在中国(21 家)、印度(7 家)和韩国(12 家)共 40 家中心进行。

共有 593 例在饮食控制和运动基础上使用二甲双胍治疗后血糖控制不佳的成人 2 型糖尿病受试者($7.0\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$)进入导入期，其中 570 例受试者随机分配至安立泽+二甲双胍组($n=283$)或安慰剂+二甲双胍组($n=287$)，要求受试者在入组前使用稳定剂量的二甲双胍日剂量 $\geq 1500\text{mg}$ 治疗至少 8 周。

符合入选标准的受试者进入 2 周饮食运动控制的安慰剂单盲导入期，此期间受试者接受 1500mg 至 3000mg 的开放性二甲双胍治疗(中国受试者的最大剂量为 2500mg)。导入期后，符合标准的受试者在目前开放标签的二甲双胍治疗基础上随机接受 5mg 安立泽或安慰剂。二甲双胍的剂量不允许调整。

一天一次 5mg 安立泽联合二甲双胍治疗与安慰剂联合二甲双胍相比可显著改善 HbA1c, FPG 和 PPG(表 6)，在双盲期间因血糖未得到控制的受试者比例在安立泽 5mg+二甲双胍组为 1%，安慰剂+二甲双胍组为 4%。

表 6 亚洲人群中 2 型糖尿病患者接受二甲双胍联合安立泽治疗的安慰剂对照研究，第 24 周时的血糖参数(LOCF)(全分析集)

有效性参数	安立泽 5mg + 二甲双胍 N=278	安慰剂 + 二甲双胍 N=281
糖化血红蛋白(%)	N=275	N=279
基线(均数)	7.9	7.9
自基线的改变(校正后的均数 [†])	-0.8	-0.4
与安慰剂的差值(校正后的均数 [†])	-0.4 [‡]	
95%可信区间	(-0.6, -0.3)	
HbA1c<7%的患者达标率	46.5% [§] (128/275)	30.5%(85/279)
空腹血糖(mg/dL)	N=278	N=281
基线(均数)	155	160
自基线的改变(校正后的均数 [†])	-21	-10
与安慰剂的差值(校正后的均数 [†])	-10 [§]	
95%可信区间	(-15, -5)	
2 小时餐后血糖(mg/dL)	N=113	N=112
基线(均数)	261	266
自基线的改变(校正后的均数 [†])	-36	-17
与安慰剂的差值(校正后的均数 [†])	-19	
95%可信区间	(-32, -6)	

[†] 校正基线值的最小二乘法均数

[‡] 与安慰剂+二甲双胍比较 p 值<0.0001

[§] 与安慰剂+二甲双胍比较 p 值<0.05

在亚洲人群的二甲双胍联合研究中，24周随机治疗期间，安立泽+二甲双胍组和安慰剂+二甲双胍组报告的不良事件的受试者比例相似，分别为43.8%和41.5%。

肾功能不全患者

一项为期12周的随机、双盲、安慰剂对照试验将接受安立泽2.5 mg 每日一次治疗

的疗效和安全性与安慰剂进行比较。共有170例存在中度（n=90）或重度（n=41）肾功能不全或ESRD（n=39）的2型糖尿病患者参与了这项试验。在该试验中，98%的患者接受了背景降糖药治疗（其中胰岛素占75%，口服降糖药[大多数为磺脲类药物]占31%）。

治疗12周后，与安慰剂相比，安立泽2.5 mg可使HbA1c显著改善（表7）。在ESRD亚组患者中，安立泽与安慰剂治疗12周后的HbA1c较基线的降幅相似。这一结果是非结论性的，因为本试验的效能不足，无法显示出在各肾功能不全亚组中的疗效。

治疗12周后，安立泽2.5 mg治疗组中FPG的平均变化值为-12 mg/dL，安慰剂治疗组则为-13 mg/dL。与安慰剂治疗组相比，安立泽治疗组中，中度肾功能不全亚组患者FPG的平均变化值为-12 mg/dL，重度肾功能不全亚组患者为-4 mg/dL，ESRD亚组患者则为+44 mg/dL。这一结果是非结论性的，因为本试验的效能不足，无法显示出在各肾功能不全亚组的疗效。

表7： 在肾功能不全患者中进行的安立泽安慰剂对照试验第12周的HbA1c水平*

疗效参数	安立泽2.5 mg N=85	安慰剂 N=85
糖化血红蛋白（%）	N=81	N=83
基线（均值）	8.4	8.1
与基线相比的变化值（校正均数†）	-0.9	-0.4
与安慰剂相比的差异值（校正均数†）	-0.4‡	
95%置信区间	(-0.7, -0.1)	

* 采用研究中最后一次观测值的意向治疗人群。

† 根据基线值校正的最小二乘平均值。

‡ 与安慰剂相比，p值<0.01

心血管安全性试验

一项随机、双盲、安慰剂对照的国际多中心研究（SAVOR研究），旨在评估沙格列汀对2型糖尿病患者心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性缺血性卒中等重大心血管不良事件（MACE）复合终点发生率的影响。

入选受试者为2型糖尿病患者，年龄≥40岁，HbA1c≥6.5%，有确诊的心血管疾病病史（定义为缺血性心脏病、外周血管疾病或缺血性卒中）和/或伴有多重心血管疾病风险因素（男性年龄≥55岁，女性≥60岁，且至少有一个额外的风险因素如血脂异常、高血压或当前吸烟）。本研究共随机16492例受试者（安立泽组8280例，安慰剂组8212

例，均与标准治疗联合使用），其中97.5%完成试验，中位随访时间约2年。研究人群67%为男性，33%为女性，随机分组时平均年龄为65岁。14%的受试者年龄≥75岁。人群大多数为高加索人（75%），亚洲人及多种族组分别占总体研究人群的10.8%和9.3%。

随机的受试者中，约21%的受试者有确诊的心血管疾病病史，约79%的受试者有多重风险因素。约16%的受试者伴有中度（eGFR ≥30至≤50 mL/min）至重度（eGFR <30 mL/min）肾功能不全，13%有充血性心力衰竭病史。受试者患2型糖尿病的中位持续时间约为10年，平均基线HbA1c水平8.0%。约5%的受试者在基线时只接受饮食和运动治疗。总体来看，糖尿病药物的使用在治疗组之间均衡，总人群中使用各种药物的比例是：二甲双胍69%，胰岛素41%，磺脲类40%，TZD 6%。心血管疾病药物的使用也均衡，总人群中使用各类药物的比例是：ACE抑制剂或ARB 79%，他汀类78%，阿司匹林75%，β-阻滞剂62%，非阿司匹林抗血小板药物24%。

SAVOR中的主要分析针对至首次发生重大心血管不良事件（MACE）复合终点的时间。SAVOR中的重大心血管不良事件定义为心血管死亡或非致死性心肌梗死（MI）或非致死性缺血性卒中。研究设计为非劣效性试验，预先规定的风险界限为MACE风险比1.3，如果证实非劣效性，有足够的把握度进行优效性比较。

表8显示SAVOR的结果，包括每个部分对主要复合终点的贡献。MACE的发生率在两个治疗组中相似：安慰剂组3.8例MACE/100患者-年，安立泽组3.8例MACE/100患者-年。安立泽与安慰剂相比，MACE的估计风险比为1.00，95.1%置信区间（0.89，1.12）。这个置信区间的上限1.12，小于1.3的风险界限。

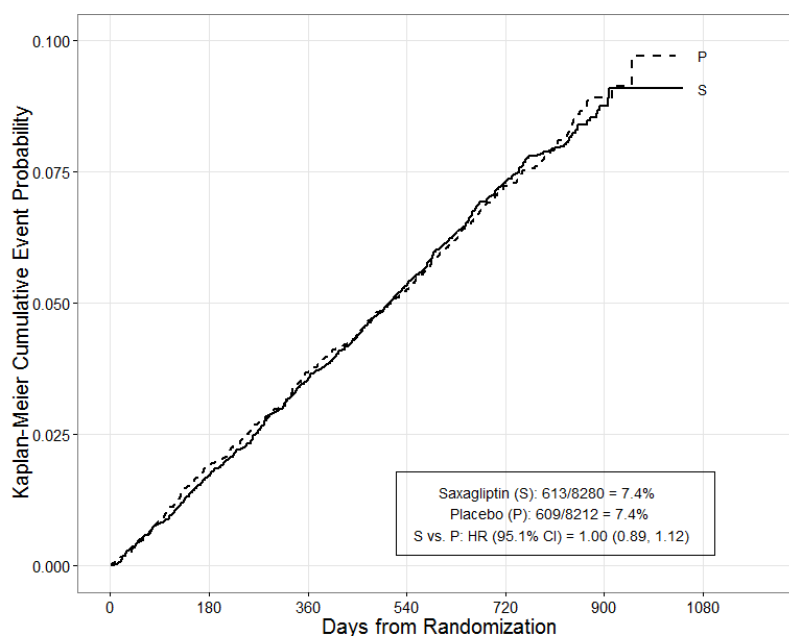
表8：按治疗组总结SAVOR试验中的重大心血管不良事件（MACE）

	安立泽		安慰剂		风险比
	受试者人数 (%)	每 100 患者年的事件 (PY) 发生率	受试者人数 (%)	每 100 患者年的事件 (PY) 发生率	(95.1% CI)

CV 死亡、非致死性 MI 或非致死性缺血性卒中首次事件的复合 (MACE)	N=8280	总体 PY = 16308.8	N=8212	总体 PY = 16156.0	
	613 (7.4)	3.8	609 (7.4)	3.8	1.00 (0.89, 1.12)
CV 死亡	245 (3.0)	1.5	234 (2.8)	1.4	
非致死性 MI	233 (2.8)	1.4	260 (3.2)	1.6	
非致死性缺血性卒中	135 (1.6)	0.8	115 (1.4)	0.7	

图 2 呈现了各治疗组基于 Kaplan-Meier 分析，根据第一次发生主要 MACE 复合终点的时间计算得出的累积事件概率。在整个试验期间，安立泽组和安慰剂组的曲线紧挨在一起。两组的估计累积事件概率接近线性，表明两组的 MACE 发生率在试验期间保持稳定。

图2：至首次发生MACE复合终点时间的累积百分比Kaplan-Meier估值



	P	8212	7983	7761	7267	4855	851	0
N at Risk	S	8280	8071	7836	7313	4920	847	0

该研究中 99% 的受试者的生命状态得以记录。SAVOR 试验中有 798 例死亡。安立泽组死亡的患者比例 (5.1%) 在数值上高于安慰剂组 (4.6%)。全因死亡风险 (表 9) 在治疗组之间没有统计学差异 (风险比 (HR): 1.11; 95.1% CI: 0.96, 1.27)。

表9：按治疗组总结SAVOR研究中的全因死亡

	安立泽		安慰剂		风险比 (95.1% CI)
	受试者人数 (%)	每 100 PY 发生率	受试者人 数 (%)	每 100 PY 发 生率	
	N=8280	PY=16645.3	N=8212	PY=16531.5	
全因死亡	420 (5.1)	2.5	378 (4.6)	2.3	1.11 (0.96, 1.27)
CV 死亡	269 (3.2)	1.6	260 (3.2)	1.6	
非 CV 死亡	151 (1.8)	0.9	118 (1.4)	0.7	

中国亚组数据

SAVOR研究中入组的中国受试者共221例，其中，安立泽组为114例，安慰剂组为107例。平均随访时间为1.2年。

中国亚组受试者研究结果总结

表 10 至首次发生主要复合终点心血管事件及其各项事件的时间（ITT人群）

疗效变量	安立泽 (N=114)		安慰剂 (N=107)	
	出现事件的受 试者数 (%) ^a	每100患者 年的事件 发生率 ^b	出现事件的受 试者数(%) ^a	每100患者 年的事件 发生率 ^b
主要复合终点 ^c	2 (1.8)	1.52	3 (2.8)	2.40
CV 死亡	1 (0.9)		0 (0.0)	
非致死性心肌梗死	0 (0.0)		1 (0.9)	
非致死性缺血性卒中	1 (0.9)		2 (1.9)	
至发生各项事件的时间分析				
CV 死亡	1 (0.9)	0.75	0 (0.0)	0.00
非致死性心肌梗死	0 (0.0)	0.00	1 (0.9)	0.79
非致死性缺血性卒中	1 (0.9)	0.76	2 (1.9)	1.60
所有 MI	0 (0.0)	0.00	1 (0.9)	0.79
所有缺血性卒中	1 (0.9)	0.76	2 (1.9)	1.60

所有事件均由TIMI裁定。

^a 对于出现多例事件的受试者，分析使用至最早事件发生的时间，即每例受试者仅计数1次。

^b 事件的发生率基于观察到的受试者数。

^c 至首次发生心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性缺血性卒中等复合主要终点事件的时间。

CV: 心血管; ITT: 意向性治疗; MI: 心肌梗死; TIMI: 心肌梗死溶栓 (研究组)。

表 11 至首次发生次要复合终点心血管事件及其各项事件的时间 (ITT人群)

疗效变量	安立泽 (N=114)		安慰剂 (N=107)	
	出现事件的受试者数 (%) ^a	每100患者年的事件发生率 ^b	出现事件的受试者数(%) ^a	每100患者年的事件发生率 ^b
次要复合终点 ^c	9 (7.9)	7.10	8 (7.5)	6.59
CV 死亡	1 (0.9)		0	
非致死性心肌梗死	0		1 (0.9)	
非致死性缺血性卒中	1 (0.9)		2 (1.9)	
因心力衰竭住院	1 (0.9)		4 (3.7)	
因不稳定型心绞痛住院	1 (0.9)		0	
因冠状动脉重组术住院	5 (4.4)		1 (0.9)	
至发生各项事件的时间分析				
CV 死亡	1 (0.9)	0.75	0 (0.0)	0.00
非致死性心肌梗死	0 (0.0)	0.00	1 (0.9)	0.79
非致死性缺血性卒中	1 (0.9)	0.76	2 (1.9)	1.60
因心力衰竭住院	2 (1.8)	1.52	4 (3.7)	3.25
因不稳定型心绞痛住院	1 (0.9)	0.76	0 (0.0)	0.00
因冠状动脉重组术住院	5 (4.4)	3.86	1 (0.9)	0.80
所有心肌梗死	0 (0.0)	0.00	1 (0.9)	0.79
所有缺血性卒中	1 (0.9)	0.76	2 (1.9)	1.60

所有事件均经TIMI裁定。

a 对于出现多例事件的受试者, 分析使用至最早发生事件的时间, 即每例受试者仅计数1次。

b 事件发生率基于观察到的受试者数。

c 至首次发生心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性缺血性卒中、因心力衰竭住院、因不稳定型心绞痛住院或因冠状动脉重建术住院等复合次要终点事件的时间。

CV: 心血管; ITT: 意向性治疗; TIMI: 心肌梗死溶栓 (研究组)。

表 12 至全因死亡的时间 (ITT人群)

疗效变量	安立泽 (N=114)		安慰剂 (N=107)	
	出现事件的受试者数 (%)	每100患者年的事件发生率 ^a	出现事件的受试者数(%)	每100患者年的事件发生率 ^a
全因死亡率	3 (2.6) ^b	2.25	1 (0.9) ^c	0.79

所有事件均经TIMI裁定。

a 事件发生率基于观察到的受试者数。

b沙格列汀组共发生3例死亡事件，其中，1例为心血管死亡，原因缺失，2例为非心血管死亡，分别为肺炎和恶性肿瘤（转移性胃癌）。

c安慰剂组出现的1例非CV死亡的原因为肺炎。

ITT：意向性治疗；TIMI：心肌梗死溶栓（研究组）。

中国亚组安全性数据的评估并未提示有任何新的或不能接受的心血管安全性顾虑。

【药理毒理】

药理作用

沙格列汀是二肽基肽酶4(DPP4)竞争性抑制剂，可降低肠促胰岛激素的失活速率，增高其血液浓度，从而以葡萄糖依赖性的方式减少2型糖尿病患者空腹和餐后的血糖浓度。餐后，从小肠释放到血液中的肠促胰岛激素浓度升高，如胰高血糖素样肽-1(GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素肽(GIP)，促进胰腺β细胞以葡萄糖依赖性的方式释放胰岛素，而DPP4会使其失活。GLP-1还可抑制胰腺α细胞分泌胰高血糖素，从而抑制肝脏葡萄糖产生。2型糖尿病患者的GLP-1浓度下降，但GLP-1的肠促胰岛效应依然存在。

药效学

2型糖尿病患者给予沙格列汀后，对DPP4活性的抑制作用能维持24小时。口服糖负荷或进餐后，DPP4的这种抑制作用能使循环中的活性GLP-1和GIP水平增加2~3倍，同时降低胰高糖素浓度，刺激胰腺β细胞葡萄糖依赖性释放胰岛素。胰岛素释放的增加和胰高糖素的减少导致空腹血糖浓度降低，口服糖负荷时或餐后血糖漂移减少。

心脏电生理

在一项由40例健康志愿者参与的随机、双盲、安慰剂对照、四向交叉、莫西沙星阳性对照的试验中，沙格列汀日剂量达到40mg时(MRHD的8倍)没有发生有临床意义的QTc间期延长或心率改变。

毒理研究

重复给药毒性：

大鼠经口给予沙格列汀 2、20、100mg/kg 连续 6 个月，剂量≥20 mg/kg 可见脾脏重量增加，伴有淋巴样增生，肺组织细胞增多症；雌性动物中出现眼腺的单核细胞浸润。

犬经口给予沙格列汀 1、5、10mg/kg 连续 12 个月，5、10mg/kg 剂量下可见胃肠道毒性，中央静脉周围轻度混合性肝脏浸润/炎症(中性粒细胞、嗜酸性粒细胞，淋巴细胞和巨噬细胞)，动物足垫表皮出现极轻度至轻度的糜烂。1mg/kg 剂量下沙格列汀及其代谢产物(BMS-510849)的 AUC 分别为 MRHD 时的 4 倍和 2 倍。

猕猴经口给予沙格列汀0.03、0.3、3mg/kg连续3个月，3 mg/kg剂量下可见动物足部和/或尾部发生多灶性皮损/疤痕，多组织轻度单核细胞浸润以及脾脏、胸腺和/或骨髓淋巴组织轻度增生。上述均为可逆性改变。0.3mg/kg剂量下沙格列汀及其代谢产物 AUC为MRHD的1倍至3倍。

遗传毒性

沙格列汀 Ames 试验、体外人淋巴细胞遗传学试验、大鼠外周血淋巴细胞在体/体外染色体畸变试验、大鼠微核试验及大鼠在体 DNA 修复试验结果均为阴性。主要代谢产物 BMS-510849 的 Ames 试验结果为阴性。

生殖毒性

雄性大鼠从交配前 2 周、交配期直至计划处死持续经口给予沙格列汀，约为 4 周；雌性大鼠自交配前至妊娠第 7 天持续经口给予沙格列汀 2 周。在暴露量(以 AUC 计)约为人最高推荐剂量 5mg(MRHD)的 603 倍(雄性)和 776 倍(雌性)时，未见对生育力的影响。在引起母体毒性的更高剂量(约为 MRHD 的 2069 倍和 6138 倍)时，胎仔骨吸收增加。在剂量为 MRHD 的 6138 倍时，大鼠动情周期延长、生育力降低、黄体数和着床数减少。

大鼠给予沙格列汀 240mg/kg 后可见骨盆闭合不完全，发育迟缓，该剂量约为 MRHD 沙格列汀暴露量(以 AUC 计)的 1503 倍、活性代谢物暴露量的 66 倍。在剂量为 MRHD 下沙格列汀暴露量的 7986 倍、活性代谢物暴露量的 328 倍时，可见母体毒性和胎仔体重降低。家兔给予出现母体毒性的剂量 200mg/kg，约为 MRHD 暴露量的 1432 和 992 倍，可见骨骼变异。大鼠合并给予二甲双胍和沙格列汀(沙格列汀 MRHD 的 21 倍)后，未见畸形。二甲双胍和更高剂量的沙格列汀(沙格列汀 MRHD 的 109 倍)合用后，可见同一个母体的两个胎仔发生颅脊柱裂(罕见的神经管缺陷，表现为头骨和脊柱闭合不全)。上述试验中二甲双胍的暴露量相当于人 2000mg/天时暴露量的 4 倍。

雌性大鼠在妊娠第 6 天至哺乳第 20 天给予沙格列汀，在母体毒性剂量(相当于 MRHD 下沙格列汀暴露量 \geq 1629 倍，活性代谢物暴露量的 53 倍)时可见雌性和雄性子代体重降低，未见子代功能性或行为毒性。

致癌性：

小鼠 2 年致癌性试验中，经口给予沙格列汀 50、250 和 600mg/kg/日，大鼠 2 年致癌性试验中，经口给予沙格列汀 25、75、150 和 300mg/kg/日，未见肿瘤发生率增加。小鼠最高剂量约相当于人 MRHD 暴露量(以 AUC 计)的 900 倍(雄性动物)和 1210 倍(雌性动物)，大鼠中暴露量约相当于人 MRHD 的 370 倍(雄性动物)和 2300 倍(雌性动物)。

【药代动力学】

健康志愿者和 2 型糖尿病患者中，沙格列汀及其活性代谢物 5-羟基沙格列汀的药代动力学特性相似。在 2.5~400mg 剂量间，沙格列汀及其活性代谢物的血浆峰浓度 (C_{max})和 AUC 值呈比例性增长。健康志愿者单次口服 5mg 沙格列汀后，沙格列汀及其活性代谢物的平均血浆 AUC 值分别为 78ng·h/mL 和 214ng·h/mL，对应的 C_{max} 分别为 24ng/mL 和 47ng/mL。沙格列汀及其活性代谢物的 AUC 和 C_{max} 的平均变异性(%CV)均小于 25%。

任一试验剂量每日 1 次重复给药后，无论是沙格列汀或其活性代谢物均未观察到有明显的蓄积作用。每日 1 次连续给予 14 天 2.5~400mg 的沙格列汀后，观察到的沙格列汀及其活性代谢物的清除率不呈时间或剂量依赖性变化。

吸收

5mg 每日 1 次给药后，沙格列汀的中位达峰时间(T_{max})为 2h，沙格列汀活性代谢物 T_{max} 为 4h。与空腹相比，高脂饮食后给药能使沙格列汀的 T_{max} 延长约 20min。沙格列汀餐后给药比空腹给药的 AUC 值提高 27%。沙格列汀可与食物同时服用或分开服用。

分布

沙格列汀及其活性代谢物在体外人血浆中的蛋白结合率可忽略不计。因此，各种疾病状态(如肾或肝功能不全)引起的血浆蛋白水平的改变不影响沙格列汀的分布。

代谢

沙格列汀的代谢主要由 CYP3A4/5 介导。沙格列汀的主要代谢产物也是 DPP-4 抑制剂，其抑制活性作用是沙格列汀的二分之一。因此，CYP3A4/5 强抑制剂和强诱导剂能改变沙格列汀及其代谢物的药代动力学。

排泄

沙格列汀通过肾和肝排泄。单次给予 50mg ¹⁴C 沙格列汀后，尿中排泄出的沙格列汀、沙格列汀活性代谢物、总放射性物分别为给药剂量的 24%、36%和 75%。沙格列汀的平均肾清除率(~230mL/min)大于平均肾小球滤过率(~120mL/min)，提示存在主动的肾脏清除。总共有 22%的放射性物质在粪便中回收，提示部分沙格列汀通过胆汁排泄和/或部分未吸收的药物经胃肠道排泄。健康志愿者单次口服沙格列汀 5mg 后，沙格列汀及其活性代谢物的平均血浆半衰期(t_{1/2})分别为 2.5h 和 3.1h。

特殊人群

肾功能不全

将不同程度肾功能不全和肾功能正常的人群进行单剂量、开放性的研究，以评估口服 10mg 沙格列汀在这些人群中的药代动力学。轻度肾功能不全(50ml/min < CrCl ≤ 80ml/min)、中度(30ml/min ≤ CrCl ≤ 50ml/min)、重度(CrCl 19ml/min ~ 30ml/min)分别比正常人群暴露量高 1.2、1.4、2.1 倍。代谢产物 BMS-510849 的暴露量较肾功能正常(CrCl > 80ml/min)的人群分别高 1.7、2.9、4.5 倍。中度或重度肾功能不全患者，本品剂量应减少至 2.5mg 每日一次(参见【用法用量】和【注意事项】)。

肝功能受损

轻度(Child-Pugh分级A)、中度(Child-Pugh分级B)或重度(Child-Pugh分级C)肝功能受损的患者相对于肝功能正常的人使用沙格列汀的暴露量分别升高1.1、1.4、1.8倍，代谢产物BMS-510849的暴露量较肝功能正常的人群分别下降22%、7%、33%。这些差异被认为无临床意义。因此不推荐对肝功能不全患者调整剂量。

体重指数

不推荐根据患者体重指数(BMI)调整用药剂量。在群体药代动力学分析中 BMI 不是沙格列汀或其代谢物表观清除率的显著协变量。

性别

不推荐根据患者性别调整用药剂量。男性和女性的沙格列汀药代动力学无明显差异。与男性相比，女性暴露于活性代谢物的量高于男性约 25%，但是这种差异可能没有临床意义。在群体药代动力学分析中，性别不是沙格列汀或其代谢物表观清除率的显著协变量。

老年人

不推荐单纯根据年龄调整用药剂量。老年受试者(65~80 岁)沙格列汀的 C_{max} 和 AUC 几何平均数值比年轻受试者(18~40 岁)分别升高了 23%和 59%。老年患者和年

轻患者在活性代谢物药代动力学上的差异大体反映了两对沙格列汀药代动力学的差异。年轻患者和老年患者在沙格列汀及其活性代谢物药代动力学上的差异，可能是由多种因素导致的，包括年龄增长引起的肾功能和代谢能力的衰退。在群体药代动力学分析中，年龄不是沙格列汀或其代谢物表观清除率的显著协变量。

种族

不推荐根据种族不同调整用药剂量。群体药代动力学研究比较了沙格列汀及其活性代谢物在 309 例高加索人和 105 例非高加索人(包括 6 个种族)中的药代动力学特性。研究结果显示，沙格列汀及其活性代谢物的药代动力学在两个人群间无显著差异。

药物相互作用

体外药物相互作用测定

沙格列汀的代谢主要通过 CYP3A4/5 介导。

在体外研究中，沙格列汀及其主要活性代谢物既不抑制 CYP1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1 或 3A4，也不诱导 CYP1A2、2B6、2C9 或 3A4。因此，与经这些酶代谢的药物联合使用时，沙格列汀及其主要代谢物可能不会改变这些药物的代谢清除率。沙格列汀是 P-糖蛋白的底物，但不是 P-糖蛋白的显著抑制剂或诱导剂。

体外试验中，沙格列汀及其活性代谢物在人血浆中的蛋白结合率可以忽略不计。因此，蛋白结合不会对沙格列汀或其他药物的药代动力学产生有意义的影响。

体内药物相互作用测定

表 13: 合并用药对沙格列汀及其活性代谢物——5-羟基沙格列汀全身暴露量的影响

合并用药	合并用药的剂量*	沙格列汀的剂量*	几何均数比值 (有/无合并用药时的比值) 无影响= 1.00		
				AUC [†]	C _{max}
与下列药物合用时无需进行剂量调整:					
二甲双胍	1000 mg	100 mg	沙格列汀	0.98	0.79
			5-羟基沙格列汀	0.99	0.88
地高辛	第 1 天, 0.25mg, 每 6 小	10 mg 每日	沙格列汀	1.05	0.99

合并用药	合并用药的剂量*	沙格列汀的剂量*	几何均数比值 (有/无合并用药时的比值) 无影响= 1.00		
				AUC [†]	C _{max}
	时一次; 第2天, 每12小时一次, 随后每日一次, 持续5天	一次, 持续7天	5-羟基沙格列汀	1.06	1.02
辛伐他汀	40 mg 每日一次, 持续8天	10 mg 每日一次, 持续4天	沙格列汀 5-羟基沙格列汀	1.12 1.02	1.21 1.08
地尔硫卓	360 mg LA 每日一次, 持续9天	10 mg	沙格列汀 5-羟基沙格列汀	2.09 0.66	1.63 0.57
利福平§	600 mg 每日一次, 持续6天	5mg	沙格列汀 5-羟基沙格列汀	0.24 1.03	0.47 1.39
奥美拉唑	40 mg 每日一次, 持续5天	10 mg	沙格列汀 5-羟基沙格列汀	1.13 未测定	0.98 未测定
氢氧化铝+氢氧化镁+二甲基硅油	氢氧化铝: 2400mg 氢氧化镁: 2400 mg 二甲基硅油: 240 mg	10 mg	沙格列汀 5-羟基沙格列汀	0.97 未测定	0.74 未测定
法莫替丁	40 mg	10 mg	沙格列汀 5-羟基沙格列汀	1.03 未测定	1.14 未测定
当与 CYP3A4/5 强效抑制剂联合用药时, 应将沙格列汀的用药剂量限制在 2.5mg 每日一次内:					
酮康唑	200 mg 每日两次, 持续9	100 mg	沙格列汀	2.45	1.62

合并用药	合并用药的剂量*	沙格列汀的剂量*	几何均数比值 (有/无合并用药时的比值) 无影响= 1.00		
				AUC [†]	C _{max}
	天		5-羟基沙格列汀	0.12	0.05
酮康唑	200 mg 每日两次, 持续 7 天	20 mg	沙格列汀 5-羟基沙格列汀	3.67 未测定	2.44 未测定

* 单剂量给药, 除非另有说明。10mg 剂量不是已批准剂量。

† AUC =单剂量给药后的药物 AUC(INF); AUC =多剂量给药后的药物 AUC(TAU)

§ 24 小时给药间期血浆二肽基肽酶-4(DPP4)活性抑制不受利福平的影响。

表 14: 沙格列汀对合并用药全身暴露量的影响

合并用药	合并用药的剂量*	沙格列汀的剂量*	几何均数比值(有/无沙格列汀时的比值) 无影响= 1.00		
				AUC [†]	C _{max}
与下列药物合用时无需进行剂量调整:					
二甲双胍	1000 mg	100 mg	二甲双胍	1.20	1.09
地高辛	第 1 天, 0.25mg, 每 6 小时一次; 第 2 天, 每 12 小时一次, 随后每日一次, 持续 5 天	10 mg 每日一次, 持续 7 天	地高辛	1.06	1.09
辛伐他汀	40 mg 每日一次, 持续 8 天	10 mg 每日一次, 持续 4 天	辛伐他汀 辛伐他汀酸	1.04 1.16	0.88 1.00
地尔硫卓	360 mg LA 每日一次, 持续	10 mg	地尔硫卓	1.10	1.16

	9 天				
酮康唑	200 mg 每日两次, 持续 9 天	100 mg	酮康唑	0.87	0.84
乙炔雌二醇和 诺孕酯	乙炔雌二醇 0.035mg 和 诺 孕酯 0.250 mg ，持续 21 天	5mg 每日 一次, 持续 21 天	乙炔雌二醇	1.07	0.98
			诺孕曲明	1.10	1.09
			炔诺孕酮	1.13	1.17

* 单剂量给药, 除非另有说明。10mg 和 100mg 剂量不是已批准剂量。

† AUC = 单剂量给药后的药物 AUC (INF) ; AUC = 多剂量给药后的药物 AUC (TAU)

【贮藏】

30°C 以下保存。

【包装】

铝/铝泡罩包装, 7 片/盒, 10 片/盒, 14 片/盒

【有效期】

36 个月

【执行标准】

进口药品注册标准: JX20100313

【批准文号】

进口药品大包装注册证号: 2.5mg: H20160088

5mg: H20160085

进口药品小包装注册证号: 2.5mg: H20160086 H20160087

5mg: H20160089 H20160090

分包装批准文号: 2.5mg: 国药准字 J20160068

5mg: 国药准字 J20160069

【生产企业】

生产企业名称：AstraZeneca Pharmaceuticals LP

地址： 4601 Hwy 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, 美国

分包装企业：阿斯利康制药有限公司

地址：江苏省无锡市新区黄山路 2 号

邮政编码：214028

质量投诉电话：400 828 1755, 800 828 1755

产品信息免费咨询电话：800 820 8116, 400 820 8116

传真：021-38723255

网址：www.astrazeneca.com.cn

