

核准日期：2006 年 11 月 12 日

修改日期：2007 年 01 月 31 日；2007 年 04 月 15 日；2007 年 09 月 24 日；2010 年 04 月 19 日；  
2010 年 09 月 11 日；2010 年 10 月 12 日；2011 年 11 月 05 日；2013 年 01 月 17 日；  
2013 年 03 月 18 日；2014 年 12 月 18 日；2016 年 05 月 12 日；2016 年 11 月 07 日

## 格列吡嗪控释片说明书

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：格列吡嗪控释片

商品名称：瑞易宁

英文名称：Glipizide Extended Release Tablets

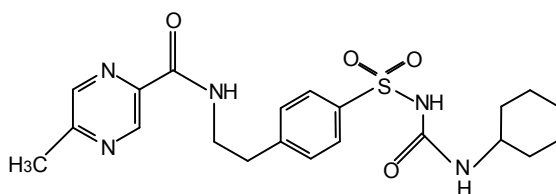
汉语拼音：Geliebiqin Kongshi Pian

### 【成份】

本品主要成份为格列吡嗪。

化学名称：5-甲基-N-[2-[4-[[[（环己氨基）羰基]氨基]磺酰基]苯基]乙基]-吡嗪甲酰胺。

化学结构式：



分子式：C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S

分子量：445.54

### 【性状】

本品为白色薄膜衣片，除去包衣后显红棕和浅红色双层片芯。

### 【适应症】

本品适用于在充分进行饮食控制的基础上，治疗 2 型糖尿病（又称非胰岛素依赖型糖尿病 NIDDM 或成年发病的糖尿病）患者的高血糖及其相关症状。本品适用于单独饮食治疗未能控制的高血糖，即使患者已经服用本品，饮食控制仍很重要。一项为期 12 周的严格对照研究显示，与安慰剂相比本品治疗的患者平均 HbA1c 降低最大达 1.7%(绝对值)。

在开始 2 型糖尿病的治疗时，应强调饮食控制是基本的治疗手段。对于肥胖型患者，必须限制热量，减轻体重。在控制血糖和缓解高血糖症状方面，适当的饮食治疗可能有效，应强调常规锻炼身体的重要性，辨别心血管危险因素，并采取适当的治疗措施。

如上述治疗不能缓解症状和/或降低血糖，应该考虑口服磺脲类药物。如需进一步缓解症状和/或降低血糖，可考虑加用胰岛素治疗。医生和患者均应认识到本品为饮食疗法的附加治疗手段，它既不能替代饮食治疗，也不能作为避免饮食控制的方便途径。某些病例中，单独饮食治疗不能控制血糖可能是暂时的，只需短期使用格列吡嗪进行治疗。

对磺脲类药物包括格列吡嗪控释片原发性失效或继发性失效者，可考虑本品与其它降糖药物合用。可选择的方法还包括：使用其他降糖药物或胰岛素替代本品。如本品已不能达到降低血糖的作用，应停止使用。须依据于常规临床和实验室检查对疗效进行判断。

考虑给无症状患者使用本品时，应了解尚未确证控制 2 型糖尿病患者的血糖能有效地预防糖尿病患者远期心血管和神经系统并发症。然而，控制胰岛素依赖型糖尿病患者的血糖，可有效减缓糖尿病视网膜病变、肾脏病变和神经病变的进展。

#### 【规格】

（1）5mg

#### 【用法用量】

糖尿病治疗中，格列吡嗪控释片和其它降糖药均无固定的剂量。应通过监测 HbA1c 和/或血糖水平以了解血糖控制状况和确定最小有效剂量。如使用最大的推荐剂量仍不能有效降低血糖，可判断为原发失效，最初有效但其后不再能获得有效的降糖反应，可判断为继发失效。家庭血糖监测可为患者

和医生提供有用的信息。饮食疗法暂时失控者，可短期使用本品。

通常，本品应和早餐同时服用。

**推荐剂量：**常用的起始剂量为每天 5mg，与早餐同时服用。对降糖药比较敏感的患者可由更低的剂量起始。

应根据实验室血糖测定结果来调整剂量，虽然初始或调整剂量后空腹血糖水平一般可以达到稳态，但单次空腹血糖测定不一定能准确反映疗效。大多数患者，每间隔三个月测定 HbA1c 水平是监测疗效的更好方法。

使用本品开始治疗时及治疗三个月后应测定 HbA1c，若检测结果表明前三个月的血糖未能充分控制，可加大剂量。之后的剂量调整应依据每三个月检测一次的 HbA1c 水平。如果三个月的较大剂量治疗并无改善，则应恢复以往剂量。如根据空腹血糖调整剂量，调整剂量后则应以间隔 7 天或以上的血糖测定结果，进行剂量调整至少连续两次。

每天服用本品 5-10mg 多数患者可很好控制血糖，然而某些患者需要使用每天 20mg 的最大推荐剂量。服用超过 10mg 时，患者的血糖控制可能有所改善，但是迄今的临床研究并未显示应用超过 10mg 本品可进一步降低 HbA1c 平均水平。

随机交叉研究结果显示，服用速释格列吡嗪的患者可以安全地改服本品，每天一次，剂量可选用与速释格列吡嗪全天剂量最接近的剂量；服用速释格列吡嗪的患者也可以本品 5mg 每天一次为初始剂量，逐渐调整至合适剂量。应根据临床判断来确定改成最接近的剂量或逐渐调节到最佳剂量。

老年患者、体弱或营养不良的患者以及肾、肝功能损害的患者，起始和维持剂量均应采取保守原则，以避免低血糖反应（参见【注意事项】部分）。

联合用药：

当在本品治疗的基础上加用其他口服降糖药用于联合治疗时，合用的药物应从最低推荐剂量开始，

并密切观察患者以防低血糖。更多的信息参照合用的药物的产品信息。

当在其他口服降糖药治疗的基础上加用本品用于联合治疗时，本品可由 5mg 起始。对降糖药更敏感的患者可由更低的剂量起始。应根据临床判断调整剂量。

当考来维仑（colesevelam）和格列吡嗪控释片联用时，格列吡嗪的最高血药浓度和总暴露量降低。因此，本品应至少早于考来维仑 4 个小时给药。

**胰岛素治疗的患者：**和其它磺脲类降糖药物一样，许多接受胰岛素治疗的稳定的 2 型糖尿病患者可安全地转换为本品治疗。从胰岛素转换为本品治疗，应考虑下列原则：

胰岛素日用量 20 单位或以下的患者，可停用胰岛素，以常规剂量的本品开始治疗，剂量调整应间隔数天。

胰岛素日用量超过 20 单位的患者，胰岛素剂量应减少 50%，并服用常规剂量的本品治疗，应根据患者对治疗的反应确定随后胰岛素的减量。剂量调整应间隔数天。

停用胰岛素期间，应至少每天三次检查尿糖和酮体。应告知患者如果检查结果异常应立即和医生联系。对于某些患者，尤其是胰岛素日用量超过 40 单位者，建议考虑住院进行药物转换。

**使用其它口服降糖药物的患者：**和其它磺脲类药物一样，患者改用本品时无须过渡期。考虑到药物潜在的叠加效应，当从半衰期长的磺脲类药物（如氯磺丙脲）转换为本品时，应密切观察(1-2 周)患者有无低血糖反应。

或遵医嘱。

#### 【不良反应】

美国进行的对照研究中，严重不良事件的发生率极低，且与药物的相关性并未确定。

不良事件的评价包括了 580 例年龄 31-87 岁的患者，这些患者参加了对照或开放研究，服用本品

5mg 到 60mg。不论是否与药物有关，均将所有报告的不良事件列表。

**低血糖：**见【**注意事项**】和【**药物过量**】部分

服用本品的患者中 3.4%有低血糖，根据测定血糖<60mg/dL 和/或有与低血糖相关症状来判断。本品和速释格列吡嗪疗效的比较研究显示，两种药物低血糖的发生率小于 1%。

在双盲、安慰剂对照研究中服用本品的患者，发生率大于等于 3%的不良事件包括：

	格列吡嗪控释片 (%) N=278	安慰剂 (%) N=69
不良反应		
乏力	10.1	13.0
头痛	8.6	8.7
头晕	6.8	5.8
神经质	3.6	2.9
震颤	3.6	0.0
腹泻	5.4	0.0
胃肠胀气	3.2	1.4

服用本品的患者中，发生率小于 3%的不良事件包括：

全身---疼痛

神经系统---失眠、感觉异常、焦虑、抑郁、感觉减退

胃肠道--- 恶心、消化不良、便秘、腹痛、腹泻和呕吐

代谢---低血糖

肌肉与骨骼---关节痛、腿痉挛和肌痛

心血管系统----晕厥

皮肤---出汗和瘙痒

呼吸系统---鼻炎

特殊感觉---视物模糊

泌尿生殖---多尿

服用本品的患者，其它发生率低于 1%的不良事件包括：

全身---寒战

神经系统---肌张力增高、意识模糊、头痛、震颤、眩晕、嗜睡、步态异常和性欲降低

胃肠道---厌食和微量便血

代谢---口渴和水肿

心血管系统---心律失常、偏头痛、潮红和高血压

皮肤---皮疹和荨麻疹

呼吸系统---咽炎和呼吸困难

特殊感觉---眼痛、结膜炎和视网膜出血

泌尿生殖---排尿困难

服用本品的患者，其它发生率未知（现有资料无法确认）的不良事件包括：

血液和淋巴系统异常---白细胞减少、粒细胞缺乏、血小板减少、溶血性贫血、再生障碍性贫血、全血细胞减少

代谢和营养异常---低钠血症

眼部异常---视物模糊、视觉灵敏度下降

胃肠道异常---上腹部不适

肝胆异常---胆汁淤积性黄疸、中毒性肝炎

皮肤和皮下组织异常---过敏性皮炎、皮肤粘膜性红疹、斑丘疹

先天性、家族性和遗传性异常---非急性卟啉症

全身疾病和给药部位情况---不适

尽管上述不良事件发生在使用本品治疗的患者，但是所有病例均未确证不良事件与药物相关。

曾有采用同类缓释剂型技术的另一药物引起胃肠激惹和胃肠出血的罕见报道，尽管与药物的相关性尚不明确。

已有服用其他磺酰脲类药物出现双硫仑样反应的报告。

## 上市后经验

在本品上市后的监测中，有如下不良事件报告：

**胃肠道：**腹痛

**肝胆：**罕有关于格列吡嗪的伴有黄疸的胆汁淤积性和肝细胞性肝损伤的报告，对于此类事件，应停用本品。

下列不良事件发生于速释格列吡嗪和其它磺脲类药物，但未见于本品：

**血液系统：**已有磺脲类药物引起白细胞减少、粒细胞缺乏、血小板减少、溶血性贫血（见注意事项）、再生障碍性贫血和全血细胞减少的报道。

**代谢系统：**已有报道磺脲类药物引起肝卟啉症和戒酒硫样反应。预先服用格列吡嗪治疗的小鼠，服用乙醇后未引起乙醛蓄积。目前的临床经验也显示服用格列吡嗪发生戒酒硫样酒精反应的发生率极低。

**内分泌：**已有格列吡嗪和其它磺脲类药物治疗后导致低钠血症和抗利尿激素异常分泌(SIADH)综合征的个例报道。

**实验室检查：**服用格列吡嗪后观察到实验室检查异常的类型和服用其它磺脲类药物相似，偶见谷草转氨酶、乳酸脱氢酶(LDH)、碱性磷酸酶、血尿素氮、肌酐轻至中度升高，常见天门冬氨酸氨基转移酶水平升高。曾有一例黄疸报道。实验室检查异常与格列吡嗪的关系尚未确定，且极少引起临床症状。血乳酸脱氢酶水平升高和血中尿素水平升高发生率未知（不能从已获得的数据进行评估）。

### 【禁忌】

下列患者禁用格列吡嗪：

1. 已知对本品中任何成份过敏者。
2. 1 型糖尿病患者，伴或不伴昏迷的糖尿病酮症酸中毒患者，这种情况应使用胰岛素治疗。

### 【注意事项】

#### 全身情况

**大血管事件：**没有任何临床试验证明格列吡嗪或其它抗糖尿病药物能降低大血管事件发生风险。

**肾和肝脏疾病：**肾功能或肝功能损害的患者服用格列吡嗪，其药代动力学和/或药效学特性可能会受影响。如患者发生了低血糖，则低血糖的持续时间有可能延长，对此应采取适当的治疗措施。

**胃肠疾病：**格列吡嗪控释片胃肠滞留时间如显著缩短，可能会影响其药代动力学特性，进而影响药物的临床效果。与任何其他采用同类缓释剂型技术的药物一样，对于原先存在严重胃肠道狭窄（病理或医源性）的患者，应慎用格列吡嗪控释片。

在已知患有胃肠道狭窄的患者中，曾有与服用同类缓释剂型的另一药物相关的梗阻症状的罕见病例报告。

**低血糖：**所有磺脲类药物都可能引起严重低血糖。适当选择患者、剂量和正确指导患者用药对避免低血糖发生非常重要，肾功或肝功不全会影响格列吡嗪的排谢，且肝功不全使得糖异生能力减弱，两者都会增加严重低血糖反应的危险性。老年、衰弱和营养不良的患者以及肾上腺或垂体功能不全的患者都是降糖药物低血糖反应的易感人群。老年人和使用 $\beta$ 受体阻滞剂患者的低血糖均难以识别。热量摄入不足、剧烈和长时间运动、饮酒、或应用一种以上的降糖药物者，更易发生低血糖。降糖药物的联合应用会增加发生低血糖的潜在可能性。

**血糖失控：**使用某种糖尿病治疗方案血糖控制稳定的患者，在一些应激情况下如：发热、外伤、感染、或手术等，均可能会出现血糖失控。在这种情况下必须停用本品，改用胰岛素治疗。

任何口服降糖药物包括格列吡嗪，都可在一段时间内在许多患者身上导致降低血糖至期望水平的作用降低，可能由于糖尿病已发展到严重程度或对药物的反应降低。这种现象称为继发失效，以区别于原发失效，后者是初次给药时，药物对某个患者是无效的，在确定患者为继发失效之前，应采取足够的剂量调节及继续坚持饮食疗法的措施。

**溶血性贫血：**G6PD 缺乏症患者使用磺脲类药物可致溶血性贫血。由于格列吡嗪属磺脲类药物，伴有 G6PD 缺乏症者慎用，对于此类患者应考虑使用非磺脲类药物。上市后报告中，也有非 G6PD 缺乏症患者出现溶血性贫血的报告。



**实验室检查：**应定期监测血糖和尿糖。HbA1c 检测亦可能有帮助。

**患者须知：**应告知患者本品须整片吞服，不能嚼碎、分开和碾碎。患者不必担心在粪便中偶然出现类似药片样的东西，本品包裹于不吸收的外壳内，这种设计的目的是使药物缓慢释放以便人体吸收，当这一过程结束后，药片的空壳就会排除体外。

应该告知患者服用本品潜在危险性和益处以及其它可供选择的治疗方法。还应告知患者坚持饮食治疗、规律运动和定期检测尿糖和/或血糖的重要性。

应向患者及家属解释低血糖的危险性、其症状和治疗以及可能诱发低血糖的情况，还应告知患者药物的原发和继发失效。

#### 【警告】

关于增加心血管死亡风险的特殊警告：已有报道与单纯饮食治疗或饮食加胰岛素治疗相比，口服降糖药物治疗和心血管死亡率增加有关。这一警告是根据 UGDP（University Group Diabetes program）一项长期前瞻性临床试验得出的，该项研究旨在评估降糖药物预防和延缓 2 型糖尿病患者血管并发症的有效性。该项研究共入选 823 例患者随机分入四个治疗组之一，(Diabetes, 19, SUPP.2:747-830, 1970)。

UGDP 报告饮食控制加固定剂量的甲苯磺丁脲（1.5g/天）治疗 5-8 年，患者的心血管死亡率是单纯饮食治疗患者的 2.5 倍。由于心血管的死亡率的增加，在本试验中提前终止了甲苯磺丁脲的应用，故对总死亡率的观察受到影响，结果未见总死亡率有显著增加。尽管对如何解释这些结果存在争议，但是 UGDP 研究的发现仍足以提出这一警告。患者应该了解格列吡嗪的潜在风险和优势以及其它可选择的治疗方法。

尽管上述研究只包括了磺脲类药物（甲苯磺丁脲），考虑到该类药物的作用机制和化学结构的相似性，从安全性角度慎重考虑，应认为这一警告也适用于其它的磺脲类药物。

由于格列吡嗪控释片中含有某些不变形的物质，已患有严重胃肠狭窄的患者（病理性或医源性的）

应慎用。在已知伴有胃肠道狭窄的患者中，使用另一含有同样不变形物质的持续释放剂型药物时，曾有罕有的梗阻症状的报道。

#### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

**妊娠：**妊娠分类 C：大鼠生殖研究发现所有剂量水平（5-50mg/kg）均有轻度的胚胎毒性作用，这与其它磺脲类药物如甲苯磺丁脲和妥拉磺脲中观察到的毒性作用相似。这一作用发生在围产期，认为和格列吡嗪的药理作用（降低血糖）直接相关，在大鼠和兔的研究中，未发现致畸作用。在妊娠妇女中没有充分和严格对照的研究资料。妊娠期间，只有当潜在的益处超过对胚胎的潜在危险时，方可使用格列吡嗪。

最近研究资料显示妊娠期间血糖水平异常和较高的先天畸形发生率有关，故很多专家推荐妊娠期间使用胰岛素以尽可能维持血糖接近正常水平。

**非致畸作用：**有报道母亲分娩时使用磺脲类药物，导致新生儿长时间(4-10 天)严重低血糖。这些报道在使用长半衰期药物的患者中更为常见。如果妊娠期间使用格列吡嗪，应在预产期前至少一个月停用。

**哺乳期：**尽管尚不知道格列吡嗪是否会从人乳汁中泌出，但是已知某些磺脲类药物可从乳汁中泌出。可引起婴儿的低血糖，故应考虑药物治疗对母亲的重要性来决定是否停止哺乳还是停药。如果停药，且单纯饮食治疗不足以控制血糖，应考虑胰岛素治疗。

#### 【儿童用药】

儿童使用的安全性和有效性尚未确立。

#### 【老年用药】

本品临床研究中，年龄在 65 岁和 65 岁以上的患者占全部患者总数的 33%。老年患者药物达到稳态的时间较年轻患者大约延长 1-2 天(详见【药理毒理】和【用法用量】部分)。

在年轻患者和老年患者之间未观察到有效性或安全性的总体差异，但不排除某些患者对药物有较高敏感性。因此，应注意老年、虚弱或营养不良的患者以及肾上腺或垂体功能不全者尤其易发降糖药引起的低血糖。在老年人中低血糖症可能难于被认识到。另外，对于老年、虚弱或营养不良的患者以

及肾或肝功能不全的患者，应谨慎决定起始及维持剂量以避免低血糖反应。

### 【药物相互作用】

某些药物可增强磺脲类药物的降血糖作用，包括非甾体类抗炎药物和其它具有高蛋白质结合力的药物、水杨酸、磺胺、氯霉素、丙磺酸、香豆素、单胺氧化酶抑制剂及 $\beta$ 受体阻滞剂。当服用本品的患者接受这些药物治疗时，应严密监测低血糖的发生。当应用格列吡嗪治疗的患者停用这些药物时，需密切观察有无血糖控制不良情况。体外格列吡嗪和人血清蛋白结合研究显示，格列吡嗪的结合不同于甲苯磺丁脲，与水杨酸及双香豆素无相互作用。但是这些研究结论用于临床或格列吡嗪与这些药物合用时仍应十分谨慎。

某些药物具有升血糖的趋势，可能会导致血糖失控。这些药物包括噻嗪类和其它的利尿剂、皮质类固醇、酚噻嗪、甲状腺制剂、雌激素、口服避孕药、苯妥英、烟酸、拟交感神经药、钙通道阻滞剂和异烟肼。服用格列吡嗪的患者使用这些药物时，需密切观察有无血糖控制不良情况，停止使用此类药物时，则应密切观察低血糖的情况。

有报道，口服咪康唑和降糖药物之间可能出现相互作用导致严重低血糖。咪康唑静脉、局部或阴道给药时是否有此种相互作用尚不清楚。在健康志愿者中进行了安慰剂对照、交叉试验以研究了大扶康<sup>®</sup>（氟康唑）和格列吡嗪合并使用的效应。所有受试者首先单独服用格列吡嗪，然后给予大扶康<sup>®</sup>100mg 每天一次共7天，使用氟康唑之后，格列吡嗪的药时曲线下面积(AUC)平均增加了56.9%(范围35-81%)。

尽管没有进行相关研究，伏立康唑有可能增高磺脲类（例如：甲苯磺丁脲、格列吡嗪、格列本脲）的血药浓度，而导致低血糖。建议在联合用药时，应仔细监测血糖情况。

在健康志愿者中评估考来维仑对格列吡嗪控释片药代动力学影响的研究中，观察到当考来维仑和格列吡嗪控释片联用时，格列吡嗪  $AUC_{0-\infty}$  和  $C_{max}$  分别降低12%和13%。当格列吡嗪控释片早于考来维仑4小时给药时，格列吡嗪  $AUC_{0-\infty}$  或  $C_{max}$  无显著变化（分别在-4%和0%之间）。因此，本品应至少早于考来维仑4小时给药，以确保考来维仑不减少格列吡嗪的吸收。

## 【药物过量】

关于人类过量服用本品的资料尚无记载。目前还没有故意过量服用本品试图自杀的报告。在临床前研究显示，所有种属的动物口服格列吡嗪的急性毒性均极低（LD<sub>50</sub> 大于 4g/kg）。包括格列吡嗪在内的磺脲类药物过量可导致低血糖。没有意识丧失或神经系统表现的轻度低血糖症状应通过及时口服葡萄糖、调整药物剂量和/或调整饮食方式进行治疗，应严密监测直到医生认为患者脱离危险为止。严重低血糖反应伴有昏迷、惊厥或其它的神经损害症状很少见，但须立即住院采取紧急治疗措施。如果诊断或怀疑低血糖昏迷，应立即静脉注射高浓度(50%)的葡萄糖溶液，然后持续滴注稀释的葡萄糖(10%)溶液维持血糖水平在 100mg/dl 以上。应严密监测患者至少 24-48 小时，因临床症状明显好转后可再次发生低血糖。肝脏疾病的患者血浆格列吡嗪的清除会延长。由于格列吡嗪大部分与蛋白结合，透析可能不会取得效果。

## 【药理毒理】

**临床药理学：**本品为磺脲类口服降糖药物

**作用机制：**格列吡嗪通过刺激胰腺分泌胰岛素达到其快速降血糖作用，本品的作用依赖于胰岛β细胞的功能。胰腺外效应在磺脲类口服降糖药物的作用机制中也起部分作用，增加胰岛素敏感性和减少肝脏葡萄糖生成的胰外作用在格列吡嗪的作用机制中较为重要。但是，长期使用格列吡嗪降血糖的作用机制尚不十分清楚。重要的是，格列吡嗪可刺激膳食反应性胰岛素的分泌。本品可增强糖尿病患者的食物促胰岛素分泌作用。本品治疗 6 个月后，餐后胰岛素和 C 肽反应仍持续增强。两项共包括 347 名患者的随机、双盲、剂量效应研究显示，尽管服用某些剂量的患者空腹胰岛素水平略微升高，但整个格列吡嗪治疗人群的空腹胰岛素水平与安慰剂相比没有明显升高。长期使用本品空腹胰岛素水平也未见升高。

一些患者可对磺脲类药物包括格列吡嗪原发失效或继发失效，而一些对其它磺脲类药物原发失效或继发失效的病例，格列吡嗪可能有效。

**降血糖作用：**在 4 项包括 598 名 2 型糖尿病患者的临床研究及其开放延展研究中，评价了本品 5-60mg 每天一次的疗效。与安慰剂相比，轻至重度的 2 型糖尿病患者每日服用本品 5mg、10mg 和 20mg 可明显降低 HbA<sub>1c</sub>、空腹血糖和餐后血糖。5mg 和 20mg 剂量组汇总分析显示，剂量和 HbA<sub>1c</sub> 降低间的关系尚未确定；但 20mg 与 5mg 治疗组相比，空腹血糖降低更明显，差异有统计学意义。

青年和老年患者 HbA1c 和空腹血糖的降低是相似的，性别、种族和体重（采用体重指数评估）对本品的疗效无影响。长期延展研究表明，服用本品长达 12 个月，81% 的患者疗效仍保持稳定。

在一项开放、双交叉研究中，132 例患者随机分入格列吡嗪控释片组和格列吡嗪组治疗 8 周，然后交叉使用另一种药物 8 周，与格列吡嗪相比，格列吡嗪控释片能明显降低空腹血糖，HbA1c 的改善相似。

**其它作用：**研究显示本品可有效控制血糖，且对 2 型糖尿病患者的血脂无不良影响。

正常志愿者中进行的安慰剂对照、交叉研究表明，格列吡嗪没有抗利尿作用。事实上，它可导致自由水清除率轻度增加。

**致癌、致突变及对生殖能力影响：**大鼠 20 个月和小鼠 18 个月的研究显示，服用 75 倍于人类最大剂量的格列吡嗪，无药物相关的致癌作用；细菌和体内致突变试验均为阴性；雌、雄性大鼠研究中，使用 75 倍于人类剂量的格列吡嗪，对生殖能力无影响。

### 【药代动力学】

格列吡嗪速释片口服后可快速完全吸收，2 型糖尿病患者口服单剂格列吡嗪，绝对生物利用度为 100%。格列吡嗪控释片口服后 2-3 小时血药浓度开始升高，6-12 小时内达到高峰。连续每日一次格列吡嗪控释片，在 24 小时的剂量间隔中格列吡嗪维持了有效的血药浓度，峰谷波动明显低于每日两次的格列吡嗪速释片。21 例男性 2 型糖尿病患者服用格列吡嗪控释片 20mg，与格列吡嗪速释片（10mg 每日两次）相比，稳态下格列吡嗪控释片相对生物利用度平均为 90%。21 例年龄小于 65 岁的男性 2 型糖尿病患者，服用格列吡嗪控释片第 5 天后达到稳态血药浓度；而 24 例老年（≥65 岁）男性和女性 2 型糖尿病患者达到稳态的时间较之后延 1-2 天。2 型糖尿病患者长期使用格列吡嗪控释片未发现药物蓄积现象。本品和食物同时服用对药物吸收延迟时间(2-3 小时)无影响。21 例健康男性受试者单剂量食物影响研究显示，高脂早餐前服用本品，格列吡嗪平均峰浓度 C<sub>max</sub> 增加 40%，有显著意义，但对药时曲线下面积（AUC）的影响不具显著性。进食和空腹状态服用本品，血糖的反应没有差别。胃肠停留的时间如显著缩短(例如短肠综合症)，将会影响本品的药代动力学特性而可能导致血浆浓度降低。26 例

男性 2 型糖尿病患者多剂量研究显示，在 5mg 至 60mg 剂量范围内格列吡嗪的药代动力学呈线性，即血药浓度随剂量增加而成比例的增加。24 例健康受试者单剂量的研究提示，4 片 5mg、2 片 10mg 和 1 片 20 mg 本品具有生物等效性。另一项 36 例健康受试者单剂量研究证实，4 片 2.5mg 和 1 片 10 mg 本品具有生物等效性。

格列吡嗪主要通过肝脏生物转化而清除，少于 10%剂量的格列吡嗪以原形从尿和粪便中排出，约 90%的剂量经过生物转化后从尿（80%）和粪便（10%）排出。格列吡嗪的主要代谢产物是芳香羟基化反应产物，无降糖活性；次要代谢产物约占服用剂量的 2%以下，为乙酰基乙基苯衍生物，据报道，其降糖活性为母体化合物的 1/10-1/3。2 型糖尿病患者单剂量静脉注射格列吡嗪后，平均总清除率为每小时 3 升，平均表观分布容积为 10 升，98-99%的格列吡嗪与血清蛋白主要是白蛋白结合。2 型糖尿病患者单剂和多剂给药后，格列吡嗪的平均清除半衰期为 2-5 小时。与青年健康志愿者相比较，老年糖尿病患者单剂服用格列吡嗪，药代动力学参数无显著差别。目前肾功能损害对格列吡嗪排泄影响的信息有限，尚不清楚肝脏疾病对本品排泄的影响。由于格列吡嗪与蛋白高度结合的特性，以及肝脏生物转化是本品主要的排泄途径，在肾脏或肝脏损害时，格列吡嗪的药代动力学和药效学特性可能发生改变。

在雌性或雄性小鼠的脑组织和脊髓中以及妊娠小鼠的胎儿中用放射自显影法均未检测到格列吡嗪及其代谢产物。另一项研究显示，大鼠服用标记过的药物后，可在其胎儿中探测到极少量的放射活性。

#### **【贮藏】**

密闭，30°C 以下防潮保存。

#### **【包装】**

5mg：双铝水泡眼包装，14 片/盒。

#### **【有效期】**

36 个月

#### **【执行标准】**

进口药品注册标准 JX20140185 且符合《中国药典》2015 年版要求

**【批准文号】**

5mg:

进口药品注册证号: H20160139, H20160140

批准文号: 国药准字 J20160045

**【生产企业】**

企业名称: Pfizer Pharmaceuticals LLC

生产地址: Barceloneta, PR 00617

国内分包装企业名称: 辉瑞制药有限公司

生产地址: 辽宁省大连市经济技术开发区大庆路 22 号

邮政编码: 116600

电话号码: 0411-88011000

国内联系地址:

北京市东城区朝阳门北大街 3-7 号五矿广场 B 座 8-13 层

邮政编码: 100010

电话号码: 010-85167000

产品咨询热线: 400 910 0055

## Document Approval Record

<b>Document Name:</b>	LLD glipizide - Glucotrol XL - CHN -Chinese(Simplified) - repacking
<b>Document Title:</b>	LLD glipizide - Glucotrol XL

<b>Signed By:</b>	<b>Date(GMT)</b>	<b>Signing Capacity</b>
Chen, Cicy	06-Dec-2016 07:06:57	Final Approval
Zhang, Jin	06-Dec-2016 08:13:07	Manager Approval