

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

## 苯甲酸阿格列汀片说明书

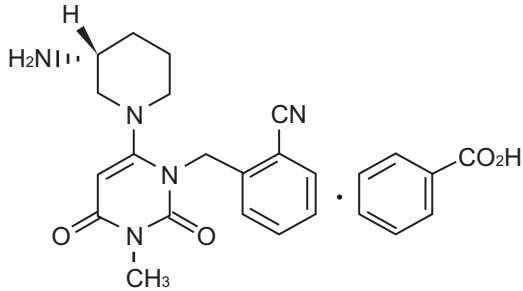
### 请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

#### 【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-[(16-[(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：C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>  
分子量：461.51

#### 【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25mg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]<sub>2</sub>≥60mL/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]<sub>2</sub>≥30至<60mL/min)使用尼欣那®的剂量为12.5mg每日一次。

重度肾功能受损(肌酐清除率[CrCl]<sub>2</sub>≥15至<30mL/min)或终末期肾功能衰竭(ESRD)(CrCl<15mL/min或需要血液透析)患者使用尼欣那®的剂量为6.25mg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】

##### 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8500名2型糖尿病患者接受尼欣那®治疗，约2900名受试者随机分配至安慰剂组，而约2200名受试者分配至活性对照药物组。尼欣那®平均治疗时间为40周，超过2400名受试者的治疗时间超过1年。在这些患者中，63%存在高血压病史，51%存在血脂异常病史，25%存在心肌梗死病史，8%存在不稳定型心绞痛病史，并有7%存在充血性心力衰竭病史。糖尿病的平均患病时间为7年，平均体重指数(BMI)为31kg/m<sup>2</sup>(51%患者的BMI≥30kg/m<sup>2</sup>)，而平均年龄为57岁(24%患者的年龄≥65岁)。

进行了两项安慰剂对照单药治疗研究，研究时间分别为12周和26周，患者接受尼欣那®12.5mg每日一次、尼欣那®25mg每日一次和安慰剂治疗。同时完成4项安慰剂对照合并治疗研究，研究时间为26周：合并使用二甲双胍、合并使用磺脲类、合并使用噻唑烷二酮和合并使用胰岛素。

进行了5项安慰剂对照研究，研究时间为16周至2年，合用二甲双胍、合用吡格列酮以及合用二甲双胍背景治疗加吡格列酮治疗。

完成3项活性对照研究，研究时间为52周，患者接受吡格列酮和二甲双胍治疗、联合二甲双胍治疗、以及单药治疗与格列吡嗪进行比较。

对上述14项对照临床研究进行合并分析，尼欣那®25mg治疗患者的不良事件总体发生率为66%，与之相比，安慰剂治疗患者的总体发生率为62%，而活性对照药物治疗患者的总体发生率为70%。尼欣那®25mg组患者因不良事件停止治疗的总体发生率为4.7%，与之相比，安慰剂组为4.5%，而活性对照组为6.2%。

尼欣那®25mg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。

	患者例数(%)		
	尼欣那®25mg	安慰剂	活性对照
	N=5902	N=2926	N=2257
鼻咽炎	257 (4.4)	89 (3.0)	113 (5.0)
头痛	247 (4.2)	72 (2.5)	121 (5.4)
上呼吸道感染	247 (4.2)	61 (2.1)	113 (5.0)

#### 胰腺炎

在临床研究项目中，5902名患者接受尼欣那®25mg每日一次治疗，其中11人(0.2%)报告发生胰腺炎，与之相比，5183名患者接受各种对照药物治疗，其中5人(<0.1%)报告发生胰腺炎。

#### 过敏反应

在合并分析中，尼欣那®25mg组过敏反应的总体发生率为0.6%，与之相比，各对照药物组的总体发生率为0.8%。1名尼欣那®25mg治疗患者报告发生1例血清病事件。

#### 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)。

作为格列本脲的合并治疗(26周)	尼欣那®25mg+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(%) <sup>†</sup>	0	1(1)
作为胰岛素的合并治疗(+/-二甲双胍)(26周)	尼欣那®25mg+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(%) <sup>†</sup>	1(0.8)	2(1.6)
作为二甲双胍的合并治疗(26周)	尼欣那®25mg+二甲双胍	安慰剂+二甲双胍
	N=207	N=104
整体(%)	0	3(2.9)
严重(%) <sup>†</sup>	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®25mg+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(%) <sup>†</sup>	0	1(1)
与格列吡嗪比较(52周)	尼欣那®25mg	格列吡嗪
	N=222	N=219
整体(%)	12(5.4)	57(26)
严重(%) <sup>†</sup>	0	3(1.4)
与二甲双胍比较(26周)	尼欣那®25mg	二甲双胍500mg每天两次
	N=112	N=109
整体(%)	2(1.8)	2(1.8)
严重(%) <sup>†</sup>	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®25mg+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(%) <sup>†</sup>	0	4(0.5)

\* 低血糖症的不良事件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。

<sup>†</sup> 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。

#### 生命体征

在接受尼欣那®治疗的患者中，未观察到生命体征或心电图发生具有临床意义的改变。

#### 实验室检查

在接受尼欣那®治疗的患者中，未观察到血液学、血清化学或尿液分析发生具有临床意义的改变。

#### (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。

超敏反应包括过敏症、血管性水肿、皮疹、荨麻疹和严重皮肤不良反应(包括Stevens-Johnson综合征)；肝酶升高；暴发性肝功能衰竭和急性胰腺炎。

#### 【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

已有服用尼欣那®治疗的患者发生急性胰腺炎的上市后报道。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) 过敏反应

已有服用尼欣那®治疗的患者发生严重过敏反应的上市后报道。上述反应包括过敏反应、血管性水肿和严重皮肤不良反应(包括Stevens-Johnson综合征)。如果怀疑发生严重过敏反应，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】上市后经验)。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。

##### (3) 肝功能

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)。在随机对照研究中，观察到血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高超过3倍正常上限(ULN)：1.3%阿格列汀治疗患者和1.5%所有对照治疗患者。

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。肝功能检查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®。

##### (4) 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。

##### (5) 大血管事件

尚无临床研究得到确定性证据证实尼欣那®或其他任何降糖药物可降低大血管事件的发生风险。

#### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

##### 妊娠分级B

尚未在妊娠妇女中进行尼欣那®的充分或严格对照研究。根据动物数据，预期尼欣那®不会增加发育异常的发生风险。因动物生殖研究不是总能预测人体风险和暴露情况，与其他降糖药物相同，除明确必须用药外，不应在妊娠期使用尼欣那®。

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500mg/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250mg/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。

#### 【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8507名患者接受尼欣那®治疗，其中2064名(24.3%)患者年龄为65岁或以上，并有341名(4%)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】)。



品名	ゲンセツ ネシーナ 25 CX T 46 A3	制作日	MC	色	スミ					トラップ
本コード	0696-1869-00	2018.12.21	(N)	調						( )
仮コード		校	作業者印	AC						角度
		初校	津田							
					朝日印刷株式会社	ktf04	APP.TB			

### 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
<b>降糖药</b>	
<b>磺脲类:</b> 格列美脲, 格列本脲, 格列齐特, 甲苯磺丁脲等	• 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。
<b>速效胰岛素促分泌剂<sup>[1]</sup>:</b> 那格列奈, 米格列奈钙	• 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。
<b>α-葡萄糖苷酶抑制剂:</b> 伏格列波糖, 阿卡波糖, 米格列醇	• 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。
<b>双胍类:</b> 盐酸二甲双胍, 盐酸丁双胍	
<b>噻唑烷二酮类:</b> 盐酸吡格列酮	
<b>GLP-1类似物:</b> 利拉鲁肽, 艾塞那肽	
<b>胰岛素制剂<sup>[2]</sup></b>	
<b>可增强或减弱降糖药的降糖作用的药物:</b>	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。
<b>增强降糖药的降糖作用的药物:</b> 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	
<b>减弱降糖药的降糖作用的药物:</b> 肾上腺素, 肾上腺皮质激素, 甲状腺激素等。	

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。

### 【临床研究】

以下数据均来自国外的临床研究。

#### 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®12.5mg、尼欣那®25mg或安慰剂每日一次治疗。在第26周,与安慰剂相比,尼欣那®25mg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®25mg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。

	尼欣那®25mg	安慰剂
<b>A1C (%)</b>	N=128	N=63
基线(平均值)	7.9	8
自基线变化(校正平均值 <sup>†</sup> )	-0.6	0
与安慰剂的差异(95%置信区间的校正平均值 <sup>†</sup> )	-0.6 <sup>‡</sup> (-0.8, -0.3)	-
达到A1C ≤ 7%的患者百分比(n/N)	44%(58/131) <sup>‡</sup>	23%(15/64)
<b>空腹血糖(mg/dL)</b>	N=129	N=64
基线(平均值)	172	173
自基线变化(校正平均值 <sup>†</sup> )	-16	11
与安慰剂的差异(95%置信区间的校正平均值 <sup>†</sup> )	-28 <sup>‡</sup> (-40, -15)	-

\* 意向治疗人群在研究中采用末次观察值。

<sup>†</sup> 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。

<sup>‡</sup> 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®12.5mg、尼欣那®25mg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®25mg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®25mg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。

	尼欣那®25mg+二甲双胍	安慰剂+二甲双胍
<b>A1C (%)</b>	N=203	N=103
基线(平均值)	7.9	8.0
自基线变化(校正平均值 <sup>†</sup> )	-0.6	-0.1
与安慰剂的差异(95%置信区间的校正平均值 <sup>†</sup> )	-0.5 <sup>‡</sup> (-0.7, -0.3)	-
达到A1C ≤ 7%的患者百分比(n/N)	44%(92/207) <sup>‡</sup>	18%(19/104)
<b>空腹血糖(mg/dL)</b>	N=204	N=104
基线(平均值)	172	180
自基线变化(校正平均值 <sup>†</sup> )	-17	0
与安慰剂的差异(95%置信区间的校正平均值 <sup>†</sup> )	-17 <sup>‡</sup> (-26, -9)	-

\* 意向治疗人群在研究中采用末次观察值。

<sup>†</sup> 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。

<sup>‡</sup> 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(NOAE)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,肝小叶中央区肝细胞肥大。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/或侵蚀溃疡;膀胱中的移行性细胞增生、出血,以及急性或慢性炎症。

大给予阿格列汀39周,NOAE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。对雌性生育力的NOAE为500mg/kg/天,对雌性生育力和早期胚胎发育的NOAE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。

### 【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(Tmax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(T1/2)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(Cmax)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[<sup>14</sup>C]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

[<sup>14</sup>C]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9.6L/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50mg的药代动力学。

在轻度肾功能受损(CrCl ≥ 60至<90mL/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 ≥ 30至<60mL/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 ≥ 15和<30mL/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。

### 【贮藏】

密封,不超过25℃保存。

### 【包装】

铝塑泡罩包装。10片/板×1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】

进口药品注册证号:H20130549(12.5mg)、H20130548(25mg)

### 【生产企业】

企业名称: Takeda Pharmaceutical Company Limited  
地址: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka 540-8645, Japan  
生产厂: Takeda Ireland Limited  
地址: Bray Business Park, Kilruddery, Co. Wicklow, Ireland  
包装厂: Meiji Yakuhin Co., Ltd., Toyama Plant  
地址: Sango 6, Toyama-city, Toyama, 939-3548, Japan  
国内联系机构  
名称: 武田药品(中国)有限公司  
地址: 江苏省泰州市药城大道836号  
邮政编码: 225300  
公司电话: 400-069-0980  
传真号码: 0523-86201595

901-A

① ②

CX3  
(ゲンセツネシーナCX)

品名	ゲンセツ ネシーナ 25CX T 46 A3	制作日		MC	色	スミ	トラップ
		2018.12.21	(N)				
本コード	0696-1869-00	校	作業者印	AC			角度
仮コード		初校	津田				
		朝日印刷株式会社		ktf04	APP.TB		