

核准日期: 2007年04月09日
修改日期: 2009年05月11日; 2010年10月01日; 2015年03月18日; 2015年12月01日; 2020年04月07日; 2020年11月27日



格列吡嗪片说明书

GLIPIZIDE TABLETS

国药准字H19983201

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: 格列吡嗪片

英文名称: Glipizide Tablets

汉语拼音: Geliebiqin Pian

【成份】本品主要成份为: 格列吡嗪。

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

化学结构式为:

分子式: $C_{21}H_{27}N_5O_4S$

分子量: 445.54

【性状】本品为白色片。

【适应症】格列吡嗪用于辅助饮食和运动, 改善成人2型糖尿病患者的血糖控制。

【规格】5mg

【用法用量】口服, 剂量因人而异, 一般推荐剂量2.5~20mg/d, 早餐前30分钟服用。日剂量超过15mg, 宜在早、中、晚分三次餐前服用。

单用饮食疗法失败者, 起始剂量一日2.5~5mg, 以后根据血糖和尿糖情况增减剂量, 每次增减2.5~5.0mg。一日剂量超过15mg, 分2~3次餐前服用。

已使用其他口服磺酰脲类降糖药者: 停用其他磺酰脲药3天, 复查血糖后开始服用本品。从5mg起逐渐加大剂量, 直至产生理想的疗效。最大日剂量不超过30mg。

【不良反应】据文献报道

在对照研究中, 报告的严重不良反应发生率很低。702例患者中有11.8%例出现不良反应, 仅有1.5%例停止服用格列吡嗪。

低血糖: 见注意事项和药物过量部分。

胃肠道系统: 胃肠道紊乱是最常见的反应。据报道, 胃肠道疾病发生率大致如下: 每70位患者中有一人报告恶心和腹泻, 每100位患者中有一人报告便秘和胃痛。这些不良反应似乎是和剂量相关的, 通常在剂量分次或降低时消失。磺酰脲类药物可能罕见地发生胆汁淤积性黄疸反应。如果发生这种情况, 应停止使用格列吡嗪。

皮肤系统: 据报道, 大约每70位患者中有一人出现过过敏性皮肤反应, 包括红斑、麻疹或斑丘疹、荨麻疹、瘙痒、湿疹。这类不良反应可能是暂时的, 且即使继续使用药也可能消失, 但如果皮肤过敏反应持续存在, 应该停止用药。已有报道表明使用磺酰脲类药物会引起迟发性卟啉症和光敏反应。

血液系统: 据报道, 磺酰脲类药物可引起白细胞减少症、粒细胞缺乏症、血小板减少症、溶血性贫血 (见注意事项)、再生障碍性贫血和全血细胞减少症。

代谢和营养系统: 已有服用磺酰脲类药物出现肝卟啉症和双硫仑样反应的报告。预先服用格列吡嗪的小鼠, 服用乙醇后未引起乙醇的蓄积。迄今为止的临床经验表明, 格列吡嗪引起的双硫仑样反应的发生率非常低。

内分泌系统: 已有报告格列吡嗪和其他磺酰脲类药物能引起低钠血症和抗利尿激素分泌异常综合征 (SIADH)。

其他不良反应: 格列吡嗪治疗的患者中, 每50人左右有一人被报道有头晕、嗜睡和头痛的症状, 这些症状通常是短暂的, 很

少需要中止治疗。

实验室检查: 格列吡嗪在实验室检查中观察到的异常情况与其他类磺酰脲类药物相似, 偶见谷草转氨酶 (SGOT)、乳酸脱氢酶 (LDH)、碱性磷酸酶、尿素氮 (BUN) 和肌酐轻度至中度的升高。报告1例黄疸。这些异常情况与格列吡嗪的关系尚不明确, 并且很少与临床症状相关。

上市后监测报告的不良反应:

以下是报道的上市后监测的不良反:

肝胆系统: 罕见地报道使用格列吡嗪引起胆汁淤积和伴有黄疸症的肝损伤。如果发生这种情况应停止使用本品。

【禁忌】

1. 对本品及磺胺药过敏者。
2. 已明确诊断的1型糖尿病患者。
3. 2型糖尿病患者伴有酮症酸中毒、昏迷、严重烧伤、感染、外伤和重大手术等应激情况。
4. 肝、肾功能不全者。
5. 白细胞减少的病人。

【注意事项】

警告:

增加心血管死亡风险: 据报道, 与单独采用饮食或饮食加胰岛素治疗相比, 口服降糖药的使用与心血管死亡率增加有关。这一警告基于美国 the University Group Diabetes Program (UGDP) 的一项长期前瞻性临床试验, 旨在评估降糖药物在预防或延迟非胰岛素依赖型糖尿病患者血管并发症方面的有效性。这项研究涉及823名患者, 他们被随机分配到四个治疗组之一。据UGDP报道, 饮食加上固定剂量的甲苯磺丁脲 (每天1.5克) 治疗5至8年的患者, 心血管死亡率约为单独饮食治疗患者的2.5倍。未观察到总死亡率显著增加, 由于心血管死亡率增加停止使用甲苯磺丁脲, 因此限制了研究出现死亡率增加的机会。尽管对这项研究结果的解释有争议, UGDP研究的结果为这个警告提供了充分的基础。患者应被告知格列吡嗪和其他替代治疗方式的潜在风险和获益。

尽管本研究中只有一种磺酰脲类 (甲苯磺丁脲) 药物, 但从安全的角度来看, 基于相似的作用方式和化学结构, 谨慎的做法是本警告可同样适用于这一类的其他口服降糖药。

一般事项:

肝肾疾病: 肾功能或肝功能受损的患者中, 格列吡嗪的代谢和排泄可能会减慢。如此类患者发生了低血糖, 则低血糖的持续时间有可能延长, 应采取适当的治疗措施。

低血糖: 所有的磺酰脲类药物, 都可能引起严重的低血糖, 选择合适的患者、用药剂量并遵循用药指导, 对避免低血糖发生非常重要。肝肾功能不全可能导致血液中格列吡嗪水平升高, 随后也可能降低糖原生能力, 这两种情况都会增加严重低血糖反应的风险。老年、虚弱和营养不良的患者以及肾上腺或垂体功能不全的患者特别容易受到降血糖药物的降血糖作用的影响。老年人和使用β受体阻滞剂药物的人中可能难以识别低血糖。当热量摄入不足、剧烈和长时间运动后、饮酒或使用多种降糖药物时, 更易发生低血糖。

血糖失控: 使用某种糖尿病治疗方案控制血糖稳定的患者经历诸如发热、创伤、感染或手术等应激情况时, 可能会发生血糖

失控。这种情况可能有必要停用格列吡嗪, 并使用胰岛素治疗。

任何口服降糖药物包括格列吡嗪, 使用一段时间在许多患者中降低血糖至预期水平的效果都有所下降, 可能是由于糖尿病严重程度的进展或对药物反应减弱所致, 这种现象称为继发性失效, 以区别于首次给药时药物对个别患者无效的原发性失效。

溶血性贫血: 用磺酰脲类药物治疗葡萄糖6-磷酸脱氢酶 (G6PD) 缺乏症患者可导致溶血性贫血。由于格列吡嗪属于磺酰脲类药物, G6PD缺乏症患者应慎用, 应考虑使用非磺酰脲类的替代药物。上市后, 有尚不明确是否G6PD缺乏症患者发生溶血性贫血的报告。

实验室检查: 应定期监测血糖和尿糖, 糖化血红蛋白的测定可能是有用的。

患者须知: 应告知患者格列吡嗪及替代治疗方式的潜在风险和获益。还应了解遵守饮食指导、定期锻炼及常规监测尿糖和/或血糖的重要性。应向患者及其家属说明发生低血糖的风险、症状与治疗及可能发生的情况。原发性和继发性失效也应当进行说明。

本品含有乳糖, 罕见的遗传性半乳糖不耐受、Lapp乳糖酶缺乏、葡萄糖-半乳糖吸收不良的患者不宜服用此药。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

1. 动物实验和临床观察证明磺酰脲类降血糖药物可造成死胎和胎儿畸形, 故孕妇禁用。

2. 本类药物可由乳汁排出, 乳母不宜用, 以免婴儿发生低血糖。

【儿童用药】儿童用药的安全性和有效性尚未建立。

【老年用药】尚未确定格列吡嗪的对照临床研究中是否纳入足够数量的65岁及以上的老年人受试者, 以确定与年轻受试者反应的差异。其他报道的临床经验也尚未确定老年患者与年轻患者之间反应的差异。一般来说, 考虑到肝、肾或心脏功能下降的更常见且伴随疾病或其他药物治疗, 老年患者的剂量选择应谨慎, 通常从最小剂量开始。

【药物相互作用】

1. 本药与双香豆素类、单胺氧化酶抑制剂、保泰松、磺胺类药、氯霉素、环磷酰胺、丙磺舒、水杨酸类药物合用可增加其降血糖作用。

2. 与肾上腺素、肾上腺皮质激素、口服避孕药、噻嗪类利尿剂合并使用时, 可降低其降血糖作用。

3. 与β-阻断药并用时应谨慎。

4. 尽管没有进行相关研究, 伏立康唑有可能增高磺酰脲类 (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。

5. 在健康志愿者中评估考来维纶对格列吡嗪控释片药代动力学影响的研究中, 观察到当考来维纶和格列吡嗪控释片联用时, 格列吡嗪 AUC_{0-∞}和C_{max} 分别降低12%和13%。当格列吡嗪控释片早于考来维纶 4 小时给药时, 格列吡嗪 AUC_{0-∞}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纶 4 小时给药, 以确保考来维纶不减少格列吡嗪的吸收。

【药物过量】

尚有关于格列吡嗪药物过量的详细记录。在所有测试动物中急性口服毒性极低 (LD₅₀大于4 g/kg)。包括格列吡嗪在内的磺酰脲类药物过量可导致低血糖, 轻度低血糖症状且无意识丧失或神经系统表现时, 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, 严密监测直到医生确认患者脱离危险为止。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, 但如果发现须立即住院采取紧急治疗措施。如果诊断或疑似出现低血糖昏迷, 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。由于临床表现已经明显恢复后可能复发, 应严

密监测患者至少 24-48小时。肝脏疾病的患者体内格列吡嗪的血浆清除率会延长, 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】

药理作用

格列吡嗪主要通过刺激胰腺分泌胰岛素达到降血糖作用, 其作用依赖于胰岛β细胞的功能。磺酰脲类药物通过与胰岛β细胞膜上的磺脲受体结合, 引起ATP-敏感的钾离子通道闭合, 从而刺激胰岛素的释放。

毒理研究

遗传毒性: 细菌和体内致突变试验均为阴性。

生殖毒性: 在雌雄大鼠的研究中, 剂量达人体剂量的75倍时, 未见对生育力的影响。大鼠围产期生殖毒性研究中发现所有剂量水平 (5-50mg/kg) 均有轻度的胚胎毒性, 与其它磺酰脲类药物如甲苯磺丁脲和妥拉磺脲中观察到的胚胎毒性相似, 认为与格列吡嗪降低血糖的药理作用直接相关。

致癌性: 在大鼠20个月和小鼠18个月的研究中, 剂量达人体最大剂量的75倍时, 未见药物相关的致癌作用。

【药代动力学】

格列吡嗪在人体内胃肠道吸收是均匀, 迅速且基本完全的, 单次口服给药后1~3小时达到峰值血药浓度。无论是静脉注射还是口服给药, 药物在正常受试者体内的消除半衰期为2-4小时。

两种给药途径的代谢和排泄模式相似, 表明首过效应不显著。重复给药时, 格列吡嗪在血浆中无蓄积。在健康志愿者中, 口服的剂量总体吸收和消除不受食物的影响, 但会延迟约40分钟。因此, 糖尿病患者餐前30分钟服用该药比随餐服用更有效。

通过口服或者静脉注射格列吡嗪的志愿者研究了的血清蛋白结合情况, 发现任一给药途径给药1小时后, 血浆蛋白结合率为98%~99%。格列吡嗪静脉给药后的表现分布容积, 为11 L定位在细胞外液中。在雌性和雄性小鼠的大脑或脊髓中未检测到格列吡嗪或其代谢产物, 亦未在雌性小鼠的胎儿中检测到。但在另一项研究中, 在服用了标记药物的大鼠胎仔中检测到非常少的放射性物质。

格列吡嗪的代谢途径广泛且主要发生在肝脏中, 主要代谢产物是非活性的羟基化产物和极性共轭产物, 主要经尿排泄。尿液中发现少于10%的原型药物。

【贮藏】30℃以下保存。

【包装】口服固体药用高密度聚乙烯瓶包装, 30片/瓶/盒、50片/瓶、100片/瓶、50片/瓶/盒、100片/瓶/盒。

【有效期】24个月。

【执行标准】国家药品监督管理局标准YBH06062020

【批准文号】国药准字H19983201

【药品上市许可持有人】

企业名称: 远大医药 (中国) 有限公司
注册地址: 湖北省武汉市桥口区硃砂口路160号1幢23层1-6号

【生产企业】

企业名称: 远大医药 (中国) 有限公司
生产地址: 湖北省武汉市东西湖区金银湖生态园环湖中路11号
邮政编码: 430040

业务咨询电话: 027-83382851 400-990-9697

投诉、不良反应电话、传真: 027-83382826

投诉、不良反应邮箱: ydyppg@grandpharma.cn

网址: <http://www.grandpharma.cn>

远大医药 (中国) 有限公司
GRANDPHARMA CHINA CO., LTD.

WSGN012