

## 格列齐特缓释片说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用。

### 【药品名称】

通用名称：格列齐特缓释片

英文名称：Gliclazide Modified Release Tablets

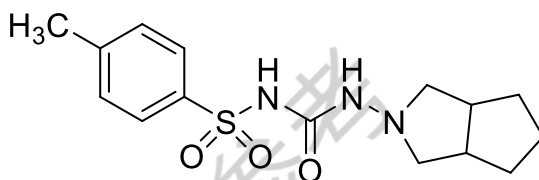
汉语拼音：Gelieqite Huanshi Pian

### 【成份】

本品主要成份为格列齐特。

化学名称：1-(3-氮杂双环[3.3.0]辛基)-3-对甲苯磺酰脲

化学结构式：



分子式：C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

分子量：323.41

辅料：羟丙甲纤维素、乳糖(一水合物)、胶态二氧化硅、硬脂酸镁。

### 【性状】

本品为白色至类白色、椭圆形、双凸面片，两侧均有刻痕。

### 【适应症】

用于单用饮食控制、运动治疗和减轻体重不足以控制血糖水平的成人 2 型糖尿病患者。

### 【规格】

60mg

### 【用法用量】

每日 1 次，剂量为半片至 2 片（即 30 至 120mg）。建议于早餐时服用。

建议吞服，不应粉碎或咀嚼。

如某日忘记服用药物，第二日服药剂量不得增加。与所有降血糖药一样，应根据患者的血糖水平来调整剂量。

**\*首次剂量：**

首次建议剂量为每日 30mg（半片）。如血糖得到有效控制，可采用此剂量用作维持治疗。

如血糖没有得到充分控制，剂量可逐次增至每日 60mg、90mg 或 120mg。每次增量间隔至少 1 个月，对于以上述某个剂量治疗 2 周血糖仍无下降的患者，建议此时即可增加剂量。

最大建议剂量不得超过每日 120mg。

本品一片相当于两片 30mg 格列齐特缓释片。本品可掰开平均分成两个半片后服用，以方便患者的治疗。

**\*用本品代替格列齐特 80mg 片：**

一片格列齐特 80mg 相当于本品半片（即 30mg）。替代时，必须进行血糖监测。

**\*用本品代替其他口服降糖药：**

本品可代替其他口服糖尿病治疗药物治疗。

在这种情况下，必须考虑先前所用降血糖药的剂量和半衰期。

一般换用本品时无需过渡期，应以 30mg 为起始剂量。然后如前述按照患者的血糖情况进行调整。

如患者从具有长半衰期的磺脲类药物改用本品，需有几天的治疗窗口期进行剂量调整以避免两种药物的药效叠加发生的低血糖危险。

在换用本品时，建议遵照前述首次服用本品治疗所采用的步骤，即首次治疗剂量每日 30mg，然后根据代谢情况逐步增量。

**\*与其他口服治疗糖尿病药联合应用：**

本品可与双胍类、 $\alpha$  葡萄糖苷酶抑制剂或胰岛素联用。

对于本品未能充分控制血糖的患者，可在严密的医疗监测下联合胰岛素治疗。

特殊人群

肾功能损害的患者

**对轻度或中度肾功能不全患者：**

治疗方案与肾功能正常的患者相同，但需谨慎监测。这些资料已被临床试验所证实。

### 低血糖症的高危患者：

- 营养不足或营养不良；
  - 严重或代偿较差的内分泌疾病（垂体前叶功能不足，甲状腺机能减退，肾上腺功能不足）；
  - 长期和/或大剂量皮质激素治疗撤停；
  - 严重血管性疾病（严重冠心病，颈动脉严重受损，弥漫性血管病变），建议以 30mg/天的最小剂量开始治疗。
- 或遵医嘱。

### 【不良反应】

基于格列齐特的使用经验，报告有以下不良反应。

#### 格列齐特最常见的不良反应是低血糖

如同其他磺脲类药物，尤其在进餐间隔时间不规则，或少吃了 1 餐或数餐的情况下，服用本品治疗可能导致低血糖发生。低血糖可有如下症状：头痛、极度饥饿、恶心、呕吐、倦怠、睡眠障碍、激动、攻击性行为、集中力和注意力下降、反应迟缓、抑郁、意识模糊、视觉及语言障碍、失语、震颤、轻瘫、感觉障碍、头晕、乏力感、自我控制丧失、谵妄、惊厥、呼吸表浅、心动徐缓、嗜睡和意识丧失甚至昏迷至死亡。

另外，观察到肾上腺素能反调节症状：出汗、皮肤潮湿、焦虑、心动过速、高血压、心悸、心绞痛及心律失常。

这些症状通常在摄入碳水化合物（糖）后消失。然而，人造糖类替代品无效。其他磺脲类药物使用经验表明，即使这些措施开始时有效，低血糖仍可能会复发。

对于严重或持续时间久的低血糖病例，即使因摄入了糖而暂时得到控制，仍然可能需要立即药物治疗，甚至需要住院治疗。

#### 其他不良反应：

胃肠道功能障碍包括腹痛、恶心、呕吐、消化不良、腹泻、便秘都有过较少报导，但如在早餐时服用格列齐特，这些症状可以避免或使风险降到最低。

#### 罕见的不良反应：

- 皮肤和皮下组织反应：皮疹、瘙痒、荨麻疹、血管性水肿、红斑、斑丘疹、大疱性皮肤反应（例如 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症），

以及嗜酸细胞增多及全身症状型药疹（DRESS）。

- 血液和淋巴系统疾病：血液学改变极罕见，包括贫血、白细胞减少、血小板减少、粒细胞减少等。停药后这些不良反应通常是可逆的。
- 肝-胆疾病：肝酶水平增高（AST、ALT、碱性磷酸酶）、肝炎（罕见）。如有胆汁淤积性黄疸出现，中止治疗。

通常这些症状于中断治疗后一般都会消失。

■视力障碍：暂时性视力障碍，可能因为开始治疗时的血糖水平变化。

■类属反应：

其他磺脲类药物曾报道过如下不良事件：红细胞减少、粒细胞缺乏、溶血性贫血、各类血细胞减少、过敏性脉管炎、低钠血症、肝酶水平增高，甚至肝功能损害（胆汁淤积和黄疸）及肝炎的病例，中止治疗后好转，少数病例出现危及生命的肝功能衰竭。

### 【禁忌】

有下述情况的患者禁止使用本品：

- 已知对格列齐特或其中某一种赋形剂、其他磺脲类、磺胺类药物过敏；
- 1型糖尿病；
- 糖尿病前驱昏迷和昏迷、糖尿病酮症酸中毒；
- 严重肾或肝功能不全：对这些病例建议应用胰岛素；
- 应用咪康唑治疗者（参见【药物相互作用】）；
- 哺乳期（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

### 【注意事项】

低血糖：

建议本品用于能定时进餐（包括早餐）的患者，因为延迟进餐，食物不足或低碳水化合物，可使低血糖危险增加，所以定时摄食碳水化合物很重要。低血糖更可能发生于食用低热量食物，相当大量或长时间运动后，饮酒后或合并使用其他降糖药物的患者。

低血糖可发生于应用磺脲类药物后（参见【不良反应】）。有些病例可以很严重且持续很长时间。可能需要住院，并且需要葡萄糖滴注持续数天。

为了减少低血糖发作的风险，必须小心选择病人及所用的剂量以及对患者解释清楚低血糖的情况。

下列因素将增加低血糖发生的风险：

- 患者拒绝合作或无能力合作（特别是老年人）；
- 营养不良、不按时进餐、忘记进餐、禁食或饮食改变；
- 运动和摄取碳水化合物二者间不平衡；
- 肾功能不全；
- 严重肝功能不全；
- 过量服用本品；
- 某些内分泌疾病：甲状腺功能降低，垂体和肾上腺功能不全；
- 与某些其他的药物合并应用（参见【药物相互作用】）。

**肾与肝功能不全：**肝功能不全或严重肾功能不全患者，格列齐特的药代动力学和/或药效学可能发生改变。这些患者低血糖可能持续时间长，应进行适当的处理。

**需向患者说明的资料：**应向患者和其家属解释清楚低血糖的危险性，包括症状（参见【不良反应】）、治疗以及引起低血糖的原因。并告诉患者遵守饮食治疗，按时运动及监测血糖水平的重要性。

**血糖控制不佳：**接受抗糖尿病药物治疗的患者，其血糖控制可能会受到下列情况的影响：圣约翰草（贯叶金丝桃）制剂（参见【药物相互作用】）、发热、外伤、感染、外科手术。某些情况可能需要应用胰岛素。

所有口服降糖药，包括格列齐特，长期应用时，药效对许多病人都会减弱。这可能是由于糖尿病的严重程度进展，或者是对治疗的反应降低，这种现象被称为继发性失效，应与原发性失效区分，后者指该药物在首次用药时即证明是无效者。在将患者确定为继发性失效前必须考虑适当调整剂量以及监督其饮食治疗和运动。

**血糖代谢紊乱：**在接受氟喹诺酮类药物联合治疗的糖尿病患者（特别是老年患者）中，有血糖紊乱（包括低血糖和高血糖）的报告。所有同时服用本品和氟喹诺酮类药物的患者，应密切监测血糖。

**实验室检查：**糖基化血红蛋白水平（或空腹静脉血糖）是评估降糖疗效较好的指标。自我监测血糖是非常有效的。

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症患者使用磺脲类药物治疗可导致溶血性贫血。由于格列齐特属于磺脲类药物，葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症患者应慎用本品，

考虑选择非磺脲类药物。

卟啉症患者：有些卟啉症患者在服用其他磺脲类药物后出现急性卟啉症。

*对驾驶及操作机器的影响：*

本品对驾驶和/或操作机器能力无影响或影响可忽略。不过在驾驶和/或操作机器时，患者应警惕低血糖症状，特别是在开始治疗时。

### 【孕妇与哺乳期妇女用药】

**妊娠：**在怀孕妇女中使用格列齐特的资料十分有限（少于 300 例），使用其他磺脲类药物的资料也很少。在动物中，格列齐特非致畸（参见【药理毒理】）。但仍建议在妊娠期间避免使用格列齐特。为降低与未控制糖尿病相关的先天性畸形的风险，在怀孕前必须控制糖尿病。

妊娠期间口服降糖药不适用，因此胰岛素作为糖尿病的治疗的首选。建议从计划要怀孕的时候或发现怀孕的时候，将口服降糖药物改为用胰岛素治疗。

**哺乳：**缺乏格列齐特及其代谢物进入母乳的资料。考虑到新生儿低血糖危险性，哺乳期妇女禁止使用格列齐特。不排除对新生儿和婴幼儿造成风险的可能。

**生育力：**对雄性和雌性大鼠的生育力或生殖能力无影响（参见【药理毒理】）。

### 【儿童用药】

儿童和青少年用药的安全性和有效性尚未确定。没有儿童用药的数据。

### 【老年用药】

剂量方案同 65 岁以下患者。

### 【药物相互作用】

1) 下列药品可能会增加低血糖的风险

**禁止联合应用：**

- 咪康唑（全身给药，口服凝胶）：增加降糖作用并可能会出现低血糖症状，甚至昏迷。

**不推荐联合应用：**

- 保泰松（全身给药）：增加磺脲类药物的降糖效应（取代它们与血浆蛋白的结合/或减少它们的排出）。

最好使用另一种抗炎药，否则，需警告患者并强调自我监测的重要性。在

抗炎药物治疗期间和治疗后的一段时间，必要时应调整本品剂量。

- 酒精：增加低血糖反应（通过抑制代偿性反应），同时可能导致低血糖昏迷发作。避免酒精或含有酒精的药物。

*联合应用需谨慎：*

因为潜在的降血糖效应，当与以下药物联合应用时可能会发生低血糖：其它降血糖药物（胰岛素、阿卡波糖、二甲双胍、噻唑烷二酮类、二肽基肽酶-4（DPP-4）抑制剂、胰高血糖素样肽 1（GLP-1）受体激动剂）、 $\beta$ -受体阻滞剂、氟康唑、血管紧张素转换酶抑制剂（卡托普利，依那普利）、H<sub>2</sub>-受体拮抗剂、MAOIs、磺胺类、克拉霉素和非甾体抗炎药。

2) 以下药品可能引起血糖水平升高

*不推荐联合应用：*

- 达那唑：致糖尿病效应。如果无法避免使用该种药物，需要警告患者并强调自我监测尿糖和血糖的重要性。在使用和停止达那唑治疗时需要调整糖尿病治疗药物剂量。

*联合应用需谨慎：*

- 氯丙嗪（抗精神病药）：使用大剂量氯丙嗪治疗（每日氯丙嗪剂量>100 mg）会增加血糖水平（降低胰岛素的释放）。需要告知患者并强调自我监测血糖的重要性。在使用抗精神病药治疗时和停药后需调整糖尿病治疗药物剂量。

- 糖皮质激素（全身给药和局部给药：关节内部、皮肤和直肠制剂）和替可克肽（促皮质类激素）：使血糖水平升高，并可能发生酮症（由糖皮质激素引起的碳水化合物耐受性减低）。需要告知患者并强调自我监测血糖的重要性。在使用肾上腺皮质激素治疗时和停药后需要调整糖尿病治疗药物剂量。

- 利托君，沙丁胺醇，特布他林：（静注）由于  $\beta$ -2 受体激动剂作用，提高血糖水平。需要强调自我监测血糖的重要性。必要时改用胰岛素。

- 圣约翰草（贯叶金丝桃）制剂：可降低格列齐特的暴露量。需强调自我监测血糖的重要性。

下列药物可导致血糖代谢紊乱，联合应用需谨慎。

- 氟喹诺酮类：如与氟喹诺酮类药物同时使用，需告知患者血糖代谢紊乱的风险并强调自我监测血糖的重要性。

3) 合并用药应考虑的其他问题

- 抗凝剂（华法林）联合应用时，磺脲类药物可能增强抗凝剂的抗凝性。可能必须考虑调整抗凝剂的剂量。

### 【药物过量】

磺脲类药物过量可导致低血糖。

无意识丧失或神经系统表现的轻度低血糖症状应通过摄取碳水化合物，调整药物剂量和/或改变饮食来进行治疗。应严密监测直至医师确认患者脱离危险为止。

严重的低血糖反应，可能伴有昏迷、惊厥或其它神经功能障碍，必须作为急症处理，患者须立即入院治疗。

如诊断或怀疑低血糖昏迷，应给患者快速静脉注射 20ml 高浓度（50%）葡萄糖溶液，随后持续滴注浓度相对较低的葡萄糖溶液（10%），注入速度以维持血糖浓度在 1g/L 以上为准。

医师应密切监护患者，根据患者情况决定是否需要加强监护。

由于格列齐特与蛋白质结合牢固，透析对这些患者无效。

### 【药理毒理】

#### 药理作用

格列齐特是一种磺脲类口服降糖药，因结构中含有氮杂环，具有不同于其它磺脲类药物的作用特点。格列齐特可刺激胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素，从而降低血糖水平。格列齐特可恢复 2 型糖尿病患者对葡萄糖作出反应的第一时相胰岛素分泌峰值，增加第二时相胰岛素分泌，明显增加餐后或葡萄糖诱导的胰岛素分泌反应。

格列齐特通过两种可能与糖尿病血管并发症有关的作用机制减少微血栓形成：（1）部分抑制血小板凝聚和粘连，并减少血小板活化标记物（ $\beta$ -血小板球蛋白与血栓素  $B_2$ ）；（2）通过增加 t-PA 活性调节血管内皮纤溶活性。

#### 毒理研究

遗传毒性试验未见可提示对人体有害的异常反应。生殖毒性试验未见致畸性，在 25 倍人最大推荐治疗剂量下可见胎仔体重减轻。未开展致癌性试验。

### 【药代动力学】

#### 吸收

口服后，药物血浆浓度在最初的 6 个小时内进行性升高，在 6 小时至 12 小



时之间达到稳态。

在中国人 18 例健康志愿者中进行的进口与国产制剂比较的生物等效性研究中，发现药代动力学参数存在较大个体间差异，可能与其代谢酶的遗传多态性有关。这提示临床应个体化用药。国外资料显示个体内差异小。

格列齐特吸收完全。摄食并不影响其吸收的速度和程度。

### 分布

血浆蛋白结合率约为 95%。分布容积约为 30 升。每天一次格列齐特缓释片，能够维持格列齐特有效血浆浓度 24 小时。

### 生物转化

格列齐特主要在肝内代谢，代谢后经尿排泄：尿内原型药不到 1%。血浆内检测不到有活性的代谢产物。

### 清除

格列齐特的清除半衰期大约在 12 小时至 20 小时之间。

### 线性/非线性

在剂量 120mg 范围内，用药剂量与浓度曲线下面积之间呈线性关系。

### 特殊人群

#### 老年患者

老年患者的药代动力学参数未见临床显著变化。

### 【贮藏】

30°C 以下密闭保存。