

Wedica[®]使用说明书

【禁忌】（以下患者禁用）

- （1）严重酮症、糖尿病昏迷或昏迷前期、1型糖尿病患者[由于输液、胰岛素快速校正高血糖是必要的，故不适合使用本品。]
- （2）严重感染、手术前后、严重创伤患者[由于需要注射胰岛素控制血糖，故不适合使用本品。]
- （3）严重肾功能障碍患者或需透析的晚期肾衰竭患者[由于本品主要经肾脏排泄，排泄延迟可能导致本品的血药浓度上升。]（见【药代动力学】）
- （4）对本品的成份有过敏史的患者

【组成·性状】

	Wedica [®] 100mg	Wedica [®] 50mg
1片中的有效成份	琥珀酸曲格列汀 133mg（曲格列汀 100mg）	琥珀酸曲格列汀 66.5mg（曲格列汀 50mg）
剂型	两面有凹痕的薄膜衣片	薄膜衣片
颜色	淡黄色	淡橙色
长直径(mm)	11.0	8.2
短直径(mm)	5.6	4.7
厚度(mm)	约 3.8	约 3.1
质量(mg)	约 187	约 93

添加剂：D-甘露醇、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙纤维素、硬脂富马酸钠、羟丙甲纤维素、聚乙二醇 6000、氧化钛、氧化铁（以上两个规格均含有），黄色氧化铁（仅 50mg 含有）。

【功能主治】

2型糖尿病

【用法·用量】

通常成人每周一次口服曲格列汀 100mg。

<用法用量相关使用上的注意>

- （1）在**中度肾功能损害患者**中，排泄延迟可导致本品的血药浓度上升。给药量参照下表减量。（见【药代动力学】）

	血清肌酐 (mg/dL) *	肌酐清除率 (Ccr, mL/min)	给药量
中度肾功能损害患者	男性: 1.4<~≤2.4 女性: 1.2<~≤2.0	30≤~<50	50mg, 1次/周

* : 相当于 Ccr 换算值 (年龄 60 岁, 体重 65kg)

(2) 以下几点患者指导。

- 1) 本品为**每周服用 1 次**药物, 应在每周的同一天服用。
- 2) 本品忘记服用时, 在**注意到这点时**按规定剂量服用, 之后在每周的同一天服用。

【使用上的注意】

1. 慎重给药 (以下患者慎用)

下列患者或状态:

- (1) 中度肾功能损害患者 (见<用法用量相关使用上的注意>、【药代动力学】)
- (2) 正在使用磺脲类药物或胰岛素制剂的患者[与其他 DPP-4 抑制剂并用时有严重低血糖的报道] (见「重要注意事项」、「相互作用」、「严重不良反应」)
- (3) 脑垂体功能不全或肾上腺功能不全[有引发低血糖的风险]
- (4) 营养不良、饥饿、饮食不规律、进食量不足或虚弱状态[有引发低血糖的风险]
- (5) 激烈肌肉运动[有引发低血糖的风险]
- (6) 饮酒过量者[有引发低血糖的风险]

2. 重要的注意事项

(1) 应注意, 由于本品与其他糖尿病药物并用时有引发低血糖的风险, 因此在与这些药物并用时需对患者详细说明低血糖症状及其处理方法。尤其是与磺脲类药物或胰岛素制剂并用时, 有低血糖风险增加的可能。为了降低磺脲类药物或胰岛素制剂的低血糖风险, 在合并使用这些药物时考虑减少磺脲类药物或胰岛素制剂的用量。(见「慎重给药」、「相互作用」、「严重不良反应」)

(2) 本品为 1 周口服 1 次药物, 停止给药后作用仍然持续, 应足够留意血糖水平相关不良反应的发生。(见【药代动力学】和【药效药理】)

此外, 本品停用后, 当使用其他糖尿病药物时, 根据血糖控制状况等考虑其开始用药时间及用量。

(3) 仅适用于确诊为糖尿病的患者。有糖尿病以外糖耐量异常·尿糖阳性等、糖尿病类似症状 (肾性糖尿、甲状腺功能异常等) 疾病的患者应注意。

(4) 本品仅限在事先进行足够的基本饮食疗法、运动疗法治疗糖尿病效果不充分的情况下使用。

(5) 本品给药期间，除了定期检查血糖外，用药过程中应严密监测。使用本品 2~3 个月效果不佳时，应适当考虑其他治疗。

(6) 持续用药期间，会存在不再需要给药的情况。此外，由于患者不注意健康、合并感染等导致无效、效果不充分时，首要考虑膳食摄入量、血糖水平、有无感染等，应注意可否继续往常给药、药物的选择等。

(7) 由于本品可引发低血糖症状，从事高空作业、驾驶汽车等患者用药时应小心。
(见「严重不良反应」)

(8) 尚未研究与胰岛素制剂并用时的临床疗效及安全性。

(9) 本品与 GLP-1 受体激动剂均有通过 GLP-1 受体的降血糖作用，无两者并用时的临床试验结果，有效性和安全性尚未得到证实。

3. 相互作用

本品主要以原形药物经肾脏排泄，据推断其正常经肾小球过滤后在尿液中排泄。(见【药代动力学】)

并用注意 (并用时的注意事项)

药品名称	临床症状・处理措施・机制等
糖尿病用药 磺脲类：格列美脲、格列本脲、格列齐特、甲苯磺丁脲等 速效型促胰岛素分泌剂：那格列奈、米格列奈钙水合物、瑞格列奈 α -葡萄糖苷酶抑制剂：伏格列波糖、阿卡波糖、米格列醇 双胍类药物：盐酸二甲双胍、盐酸丁二胍 噻唑烷二酮类药物：盐酸吡格列酮 GLP-1 受体激动剂：利拉鲁肽、艾塞那肽、利司那肽 SGLT2 抑制剂：依格列净 L 脯氨酸、达格列净丙二醇水合物、托格列净水合物、鲁格列净水合物等 胰岛素制剂	<ul style="list-style-type: none">● 与左侧糖尿病用药并用时有发生低血糖的风险，用药时应慎重。尤其是与磺脲类药物或胰岛素制剂并用时，有低血糖风险增加的可能。为了降低这些药物的低血糖风险，应考虑减少磺脲类药物或胰岛素制剂的用量。● 与 α-葡萄糖苷酶抑制剂并用观察到低血糖症状时，应给予葡萄糖而不是蔗糖。
与增强或减弱降糖作用药物并用的情况 ○ 增强糖尿病药物降糖作用的药物 β -受体阻滞剂 水杨酸制剂 单胺氧化酶抑制剂 贝特类治疗高脂血症的药物等 ○ 减弱糖尿病药物降糖作用的药物 肾上腺素	与左侧药物并用时，应足够重视本品施加的促胰岛素分泌作用的影响。

药品名称	临床症状·处理措施·机制等
肾上腺皮质激素 甲状腺激素	

4. 不良反应

审批时的国内临床试验中，901 例中观察到了包含临床检查值异常在内的不良反应有 103 例（11.4%），主要包括低血糖、鼻咽炎、脂肪酶升高等。

（1）严重不良反应

因为有发生低血糖（ $\geq 0.1\%$ 且 $< 5\%$ ）的可能，用药时应充分观察患者状况。与其他 DPP-4 抑制剂、磺脲类药物并用有出现严重低血糖症状、意识丧失的病例报告。当与磺脲类药物并用时考虑减少磺脲类药物的剂量。此外，本品用药期间出现低血糖症状时通常给予蔗糖即可，而与 α -葡萄糖苷酶抑制剂并用观察到低血糖症状时，应给予葡萄糖。

（2）严重不良反应（同类药物）

- 1) 因为有可能出现急性胰腺炎，应进行充分的观察。发生持续的剧烈腹痛、呕吐等异常时，应停止给药并采取适当措施。
- 2) 因为有可能发生肠梗阻，应进行充分的观察。发生严重便秘、腹胀、持续腹痛、呕吐等异常时，应停止给药并采取适当措施。

（3）其他不良反应

发生下列不良反应时应根据症状采取适当措施。

	$\geq 0.1\%$ 且 $< 5\%$
1) 过敏	皮疹、瘙痒
2) 循环器官	房颤
3) 肝脏	ALT (GPT) 上升、AST (GOT) 上升、 γ -GTP 上升
4) 其他	血中淀粉酶升高、脂肪酶升高、CK (CPK) 升高、尿潜血阳性、鼻咽炎

5. 老年用药

一般情况下，由于老年患者往往肾功能低下，注意不良反应的发生，用药过程中充分观察，慎重给药。（见<用法用量相关使用上的注意>、「慎重给药」和【药代动力学】）

6. 孕妇、产妇、哺乳期妇女等用药

(1) 孕妇或有怀孕可能性的妇女仅当确认治疗上的获益大于风险时才可应用。[尚未确立怀孕期间使用本品的安全性。在动物（大鼠）实验中，已报告本品可透过胎盘。]

(2) 哺乳期妇女应避免使用本品，不可避免时应停止哺乳。[在动物（大鼠）实验中，已报告本品可分泌到乳汁中。]

7. 儿童用药

尚未确立体重低下新生儿、新生儿、婴儿、幼儿或儿童对本品的安全性（无使用经验）。

8. 药物过量

药物过量时的安全性情况收集不充分。在以采用饮食运动疗法或二甲双胍单药治疗时血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者为对象的海外临床试验中，患者 12 周内连续每日口服本品 100mg，观察到的不良反应与安慰剂组相似。

9. 使用上的注意

药品交付时：本品为 PTP 包装，应在指导下从 PTP 板取出服用。[误食 PTP 板时，尖角可刺破食道粘膜，此外，已有发生穿孔引发纵隔炎等严重并发症的报道。]

10. 其他注意

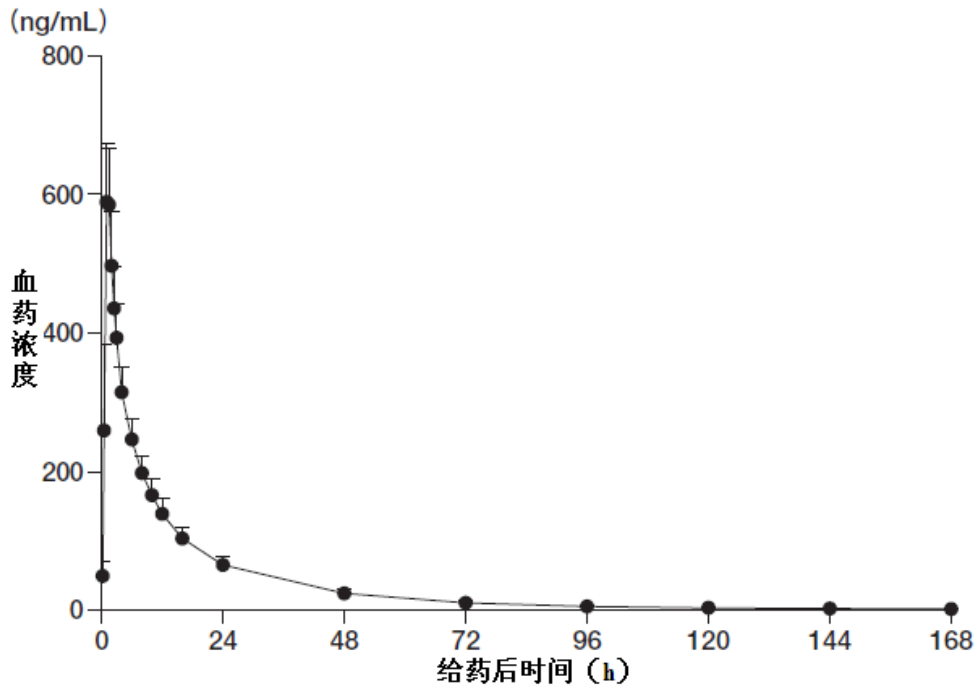
已报道在海外临床试验中单次给予 800mg 曲格列汀时出现 QT 延长。（见【药代动力学】）（本品批准的用法用量为一般 1 周 1 次口服曲格列汀 100mg。）

【药代动力学】

1. 血药浓度

(1) 单次给药

8 名健康成人早餐前 30 分钟单次口服曲格列汀 100mg 时的血药浓度变化及药代动力学参数如下所示，给药 168 小时后血药浓度平均值为 2.1ng/mL。



给药量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-inf} (ng h/mL)	$T_{1/2}$ (0~72) (h)	$T_{1/2}$ (0~168) (h)
100mg	619.4 (77.3)	1.3 (0.4)	6601.7 (845.4)	18.5 (1.9)	54.3 (7.9)

平均值 (标准偏差)

(2) 重复给药

9 名健康成人早餐前 30 分钟 1 日 1 次单次口服曲格列汀 100mg, 3 日后, 连续 11 日早餐前 30 分钟 1 日 1 次重复口服曲格列汀 100mg 时, 给药第 1 天的 C_{max} 及 AUC_{0-inf} 分别为 544.3 (122.0) ng/mL 及 5572.3 (793.2) ng•h/mL, 给药第 14 天的 C_{max} 及 AUC_{0-tau} 平均值(标准偏差)分别为 602.6(149.5)ng/mL 及 5292.9(613.8) ng•h/mL。

(本品批准的用法用量为一般 1 周 1 次口服曲格列汀 100mg。)

(3) 饮食的影响

12 名健康成人早餐开始 30 分钟后口服曲格列汀 100mg 时的 C_{max} 及 AUC_{0-inf} 分别与禁食状态下给药相比, 分别增加了 16.8%、减少了 2.5%。

2. 蛋白结合率

体外添加 $[^{14}C]$ 曲格列汀血浆浓度为 0.1~10 μ g/mL 时, 蛋白结合率为 22.1~27.6%。

3. 代谢

(1) 曲格列汀主要经 CYP2D6 的 N-脱甲基化代谢为活性代谢产物 M-I。应注意, 人血浆中活性代谢产物 M-I 不足曲格列汀原形药物的 1%。

(2) 体外, 曲格列汀对 CYP3A4/5 显示出较弱的抑制作用(直接抑制作用 IC_{50} 值:

100 μ mol/L 以上；代谢衍生抑制作用 IC₅₀ 值：12 μ mol/L（1-羟基咪达唑仑活性）及 28 μ mol/L（6 β -羟基睾酮活性），对 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及 CYP2D6 无抑制作用，对 CYP1A2、CYP2B6 及 CYP3A4 无诱导作用。

4. 排泄

（1）12 名健康成人早晨空腹或早餐开始 30 分钟后单次口服曲格列汀 100mg 时，用药 168 小时后曲格列汀累积尿中排泄率分别为 76.6%、76.1%。

（2）曲格列汀是 P-糖蛋白的底物，对 P-糖蛋白介导的地高辛转运有轻微的抑制作用（IC₅₀ 值：500 μ mol/L 以上）。此外，曲格列汀是有机阳离子转运体 OCT2 的底物，对二甲双胍的摄取显示出体外抑制作用（IC₅₀ 值：55.9 μ mol/L）。

5. 肾功能损害时的药代动力学（国外资料）

肾功能损害患者及健康成人单次口服曲格列汀 50mg 时的 AUC_{0-t_{1/2}} 及 C_{max}，与对应年龄、性别、人种及体重的健康成人相比，轻度肾功能损害患者（Ccr=50~80mL/min，6 例）增加 55.7% 和 36.3%，中度肾功能损害患者（Ccr=30~50mL/min，6 例）增加 105.7% 和 12.9%，严重肾功能损害患者（Ccr<30mL/min，6 例）增加 201.4% 和 9.1%，晚期肾功能衰竭患者（6 例）分别增加 268.1% 和下降 13.8%。此外，血液透析 4 小时去除的曲格列汀量为给药量的 9.2%。（见【禁忌】、<用法用量相关使用上的注意>、「慎重给药」）

（本品批准的用法用量为一般 1 周 1 次口服曲格列汀 100mg。）

6. 肝功能损害时的药代动力学（国外资料）

中度肝功能损害患者（Child-Pugh^{*}评分 7~9，8 例）及健康成人（8 例）单次口服曲格列汀 50mg 时的 AUC_{0-inf} 及 C_{max}，与对应年龄、性别、人种、吸烟史及体重的健康成人相比，分别增加了 5.1% 和减少了 4.3%。

※：根据胆红素、白蛋白、PT 或 INR、肝性脑病、腹水的状态评分分类。

（本品批准的用法用量为一般 1 周 1 次口服曲格列汀 100mg。）

7. 药物相互作用

（1）格列美脲

12 名健康成人 11 天内每日 1 次重复服用曲格列汀 200mg，用药第 11 天单次并用 1mg 格列美脲，与合并用药前相比，格列美脲原形药物的 AUC_{0-inf} 及 C_{max} 平均值之比的点估计值[两侧 90%CI]分别为 103.5%[99.1, 108.1]、121.5%[109.6, 134.8]。

（本品批准的用法用量为一般 1 周 1 次口服曲格列汀 100mg。）

（2）二甲双胍（国外资料）

48 名健康成人 12 天内服用曲格列汀 100mg 1 日 1 次及二甲双胍 1000mg 1 日 2 次（交叉试验），与合并用药前相比，曲格列汀及二甲双胍的 AUC_{0-tau} 及 C_{max} 调整后平均值之比的点估计值[两侧 90%CI]分别为：曲格列汀 105.0%[102.3, 107.8]、108.5%[100.6, 117.0]；二甲双胍 90.4%[84.1, 97.2]、73.3%[66.6, 80.6]。

（本品批准的用法用量为一般 1 周 1 次口服曲格列汀 100mg。）

（3）咖啡因、甲苯磺丁脲、右美沙芬、咪达唑仑（国外资料）

18 名健康成人 11 天内 1 日 1 次重复服用曲格列汀 100mg，用药第 11 天分别合并单次使用咖啡因 200mg、甲苯磺丁脲 500mg、右美沙芬 30mg 及咪达唑仑 4mg，与合并用药前相比，咖啡因、甲苯磺丁脲、咪达唑仑及各自代谢产物的调整后平均值之比两侧 90%CI 在 80~125% 范围内。此外，右美沙芬的 AUC_{0-tlqc} 及 C_{max} 调整后平均值之比的点估计值[两侧 90%CI]分别为 117.9%[98.8, 140.7]、111.3%[95.5, 129.8]，代谢产物去甲右美沙芬的 AUC_{0-tlqc} 、 AUC_{0-inf} 及 C_{max} 调整后平均值之比两侧 90%CI 在 80~125% 范围内。

（本品批准的用法用量为一般 1 周 1 次口服曲格列汀 100mg。）

8. 对心电图的影响（国外资料）

健康成人单次口服曲格列汀 200mg（66 例）或 800mg（65 例）时，同一时间 QTcF 间期相对基线变化值与安慰剂组之差的最大值（两侧 90% 置信区间的上限值）为：200mg 组给药 6 小时后为 3.5(5.85)msec，800mg 组给药 2 小时后为 11.0(13.77)msec（800mg 组给药 1.5~8 小时后置信区间上限值超过 10msec）。

（本品批准的用法用量为一般 1 周 1 次口服曲格列汀 100mg。）

【临床试验】

1. 双盲对照试验（剂量探索试验）

以饮食运动疗法控制血糖不佳的 2 型糖尿病患者为对象，实施了安慰剂对照双盲平行组间对比试验，每周一次餐前服用曲格列汀 100mg，服用 12 周，结果如下。治疗期结束时 HbA1c（NGSP 值）相对给药前的变化值校正后平均值（标准偏差），曲格列汀 100mg 组为 -0.54（0.068）%，安慰剂组为 0.35（0.068）%。曲格列汀 100mg 组相对安慰剂组观察到了明显的 HbA1c 下降（基于给药前 HbA1c（NGSP 值）为协变量的协方差分析模型、通过两两对比进行对比测试： $p < 0.0001$ ）。另外，各评价项目的平均值（标准偏差）分别列在下表中。给药前 HbA1c（NGSP 值）平均值（标准偏差）曲格列汀 100mg 组为 8.41（0.97）%，安慰剂组为 8.15

(0.95) %。

给药组	HbA1c (NGSP 值) (%)		空腹血糖值 (mg/dL)		餐后 2h 血糖值 (mg/dL)	
	相对给药前的差值	与安慰剂之差	相对给药前的差值	与安慰剂之差	相对给药前的差值	与安慰剂之差
安慰剂 (n=55)	0.35 (0.63)	-0.90 [-1.12,-0.69]	9.8 (20.7)	-21.4 [-29.5,-13.2]	16.0 (48.6)	-48.5 [-64.9,-32.0]
曲格列汀 100mg (n=55)	-0.55 (0.50)		-11.5 (22.6)		-32.4 (36.6)	

平均值、() 为标准偏差、[] 为两侧 95% 置信区间

2. 双盲对照试验 (验证试验)

以饮食运动疗法控制血糖不佳的 2 型糖尿病患者为对象, 实施了阿格列汀对照双盲平行组间对比试验, 分别服用曲格列汀 100mg (每周一次餐前)、阿格列汀 25mg (每日一次餐前), 服用 24 周, 结果如下表所示。治疗期结束时 HbA1c (NGSP 值) 相对给药前的变化值校正后平均值的组间差异, 验证了曲格列汀 100mg 组相对阿格列汀 25mg 组的非劣性 (允许限度: 0.40%)。给药前 HbA1c (NGSP 值) 平均值 (标准偏差), 曲格列汀 100mg 组为 7.73 (0.85) %, 阿格列汀 25mg 组为 7.87 (0.86) %。

给药组	HbA1c (NGSP 值) * (%)		空腹血糖值*** (mg/dL)		餐后 2h 血糖值*** (mg/dL)	
	相对给药前的差值	与阿格列汀之差	相对给药前的差值	与阿格列汀之差	相对给药前的差值	与阿格列汀之差
阿格列汀 25mg (n=92)	-0.45 (0.06)	0.11 [-0.05,0.28]	-14.9 (27.0)	8.6 [1.7,15.5]	-29.2 (42.2)	12.1 [-0.9,25.1]
曲格列汀 100mg (n=101)	-0.33 (0.06)		-6.4 (21.2)		-17.2 (47.7)	

*: 根据给药前 HbA1c (NGSP 值) 调整的校正平均值、() 为标准偏差、[] 为两侧 95% 置信区间

** *: 平均值、() 为标准偏差、[] 为两侧 95% 置信区间

3. 长期用药试验

以饮食运动疗法或饮食运动并用口服降糖药控制血糖不佳的 2 型糖尿病患者为对象, 每周一次餐前口服曲格列汀 100mg, 服用 52 周的结果如下表所示。

	HbA1c (NGSP 值) (%)	
	给药前	相对给药前的差值
单独给药 (n=248)	7.87 (0.87)	-0.57 (0.88)
并用磺脲类药物 (n=158)	8.09 (0.84)	-0.37 (0.90)

并用速效型促胰岛素分泌剂 (n=67)	7.87 (0.78)	-0.25 (0.78)
并用 α -葡萄糖苷酶抑制剂 (n=65)	8.07 (0.98)	-0.67 (0.74)
并用双胍类药物 (n=70)	7.82 (0.94)	-0.31 (0.82)
并用噻唑烷二酮类药物 (n=72)	7.91 (0.96)	-0.74 (0.65)

平均值、() 为标准偏差

4. DPP-4 抑制剂（每日一次）变更试验

以饮食运动疗法加正在每日一次使用 DPP-4 抑制剂的 2 型糖尿病患者(14 例) 为对象, 改用曲格列汀 100mg (每周一次餐前), 给药 12 周的结果如下表所示。

	给药前	相对给药前的差值
餐后 2 小时血糖值 (mg/dL)	202.1 (38.3)	-8.7 (25.4) *
空腹血糖值 (mg/dL)	140.5 (23.3)	-1.6 (13.9)
HbA1c (NGSP 值) (%)	7.06 (0.49)	0.04 (0.36)

平均值、() 为标准偏差

※: 曲格列汀变更 7 日后

【药效药理】

1. 作用机制

本品经口摄入刺激后, 通过抑制肠道中分泌的可使胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 失活的二肽基肽酶-4 (DPP-4) 的活性, GLP-1 的血中浓度上升, 从而促进胰腺分泌糖依赖性胰岛素。

2. 药理作用

(1) 对 DPP-4 的抑制作用

- 1) 体外选择性抑制血浆中 DPP-4 活性 (IC₅₀ 值: 4.2nmol/L)。此外, 为了对比曲格列汀与阿格列汀的 DPP-4 活性抑制, 在体外相同条件下比较了两者的 IC₅₀ 值 (nmol/L), 分别为 1.3 及 5.3。
- 2) 以饮食运动疗法血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者为对象, 实施了双盲安慰剂对照平行组间对比试验, 每周一次餐前口服曲格列汀 100mg, 服用 12 周。最后一次给药 7 日后的 DPP-4 活性抑制率平均值在曲格列汀 100mg 组为 77.4%。

(2) 增加活性 GLP-1 浓度

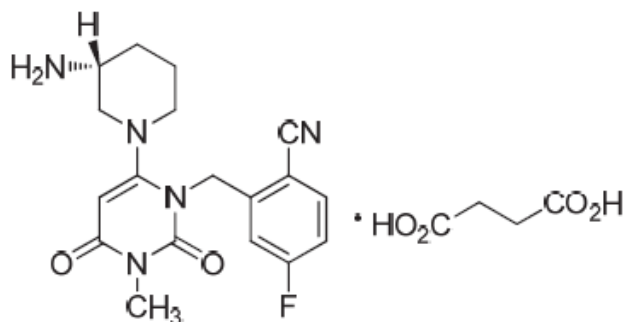
以饮食运动疗法血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者为对象, 实施了双盲安慰剂对照平行组间对比试验, 每周一次餐前口服曲格列汀 100mg, 服用 12 周。给药 12 周后糖耐量试验中活性型 GLP-1 浓度相对安慰剂组有显著的增加。

(3) 糖耐量改善作用

禁食一晚的肥胖 2 型糖尿病 Wister 大鼠及非肥胖 2 型糖尿病 N-STZ-1.5 大鼠单次口服曲格列汀，给药 1 小时后口服葡萄糖进行糖耐量试验，观察到糖耐量改善作用。

【活性成份理化知识】

化学结构式：



通用名：琥珀酸曲格列汀（Trelagliptin Succinate）[JAN]

化学名：2-({6-[(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)-4-氟-苯甲腈单琥珀酸盐

分子式： $C_{18}H_{20}FN_5O_2 \cdot C_4H_6O_4$

分子量：475.47

熔 点：187.1℃

性 状：琥珀酸曲格列汀为白色至类白色结晶或结晶性粉末，在水或二甲基亚砜中易溶，略溶于甲醇，在乙醇（99.5）、四氢呋喃或二乙胺中微溶，在乙腈或 2-丙醇中极微溶解。

【审批条件】

制定并实施适当的药品风险管理计划。

【包装】

患者使用 PTP 包装：

100mg：16 片（2 片/板×10）

50mg：20 片（2 片/板×10）

【生产企业】

生产企业：孟加拉碧康制药股份有限公司

Beacon Pharmaceuticals Limited

工厂地址：Bhaluka, Mymensingh, Bangladesh

孟加拉迈门辛市巴鲁卡