

核准日期：2009 年 04 月 15 日

修改日期：2010 年 11 月 22 日，2016 年 09 月 23 日，2017 年 08 月 17 日，2020 年 12 月 01 日

酒石酸罗格列酮片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

噻唑烷二酮类药物，包括罗格列酮，在少数患者中有导致或加重充血性心衰的危险。开始使用本品或用药剂量增加时，应严密监测患者心衰的症状和体征（包括体重异常快速增加、呼吸困难和 / 或水肿）。如果出现心力衰竭的症状和体征，应按照标准心衰治疗方案进行控制，此外应考虑停用本品或减少剂量。有心衰病史或有心衰危险因素的患者禁用本品。

【药品名称】

通用名称：酒石酸罗格列酮片

英文名称：Rosiglitazone Tartrate Tablets

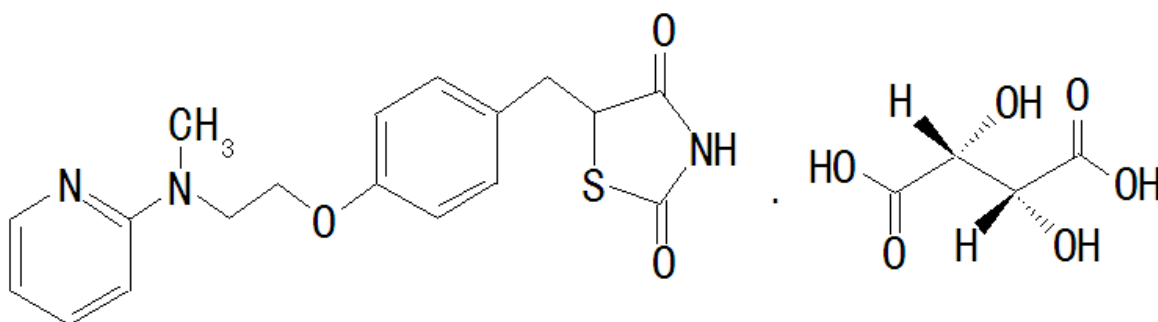
汉语拼音：Jiushisuanluogelietong Pian

【成份】

本品活性成分为酒石酸罗格列酮。

化学名称：（±）-5-[4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基]乙氧基]苄基]噻唑烷-2, 4-二酮 L（+）-酒石酸盐。

化学结构式：



分子式：C₁₈H₁₉N₃O₃S • C₄H₆O₆

分子量：507.52

【性状】

本品为白色或类白色片。

【适应症】

单一服用本品，并辅以饮食控制和运动，可控制 2 型糖尿病患者的血糖。

对于饮食控制和运动加服本品或用单一抗糖尿病药物，而血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者，本品可与二甲双胍、磺酰脲类药物或胰岛素联合应用。对服用最大推荐剂量二甲双胍或磺酰脲类药物，且血糖控制不佳的患者，如果本品不可替代原抗糖尿病药物，则需在其基础上联合应用。

饮食控制是 2 型糖尿病治疗的首选措施。限制热量、减轻体重和增加运动均有助于提高胰岛素的敏感性，因而这些措施不仅是 2 型糖尿病的基础治疗，而且对有效地保持药物疗效有重要的作用。

在开始服用本品前，应诊治影响血糖控制的病症，如感染。

【规格】 4mg (以罗格列酮计)

【用法用量】

糖尿病的治疗应个体化。所有患者应从最低推荐剂量开始服用。进一步增加本品剂量应根据与液体潴留相关的不良事件详细监测结果(详见 [注意事项]，心衰和其他心脏事件)。

本品的起始用量为 4 毫克/日，每日一次，每次一片。经 8 至 12 周的治疗后，若空腹血糖控制不理想，可加量至单独服用本品 8 毫克/日或与二甲双胍合用。

单药治疗：本品的通常起始用量为 4 毫克/日，每日一次，每次一片。临床试验表明，服用 4 毫克/次、每日 2 次可更明显降低患者的空腹血糖和 HbA1c 水平。

联合用药：

若在现有的治疗中加用本品，则应维持原有磺酰脲类药物、二甲双胍或胰岛素的用量并加用本品。

与磺酰脲类药物合用：与磺酰脲类药物合用时，本品的起始用量为 4 毫克/日，每日一次，每次一片。如患者出现低血糖，需减少磺酰脲类药物用量。

与二甲双胍合用：与二甲双胍合用时，本品的通常起始用量通常为 4 毫克/日，每日一次，每次一片。在合并用药期间，不会发生因低血糖而需调整二甲双胍用量的情况。

与胰岛素合用：与胰岛素合用时，本品用量应为每日 4mg。如果患者出现低血糖或空腹血糖低于 100mg/dL，推荐胰岛素剂量降低 10~25%。继后，根据血糖降低情况，进行个体化调整。

最大推荐剂量：本品最大推荐剂量为 8 毫克/日，可单次或分 2 次服用。临床研究表明，此剂量单药服用或与二甲双胍或磺酰脲类药物合用均安全有效。与胰岛素合用，本品剂量每日超过 4mg 目前不推荐。

当本品与其他一些特定药物联合应用时，可能需要调整本品的用药剂量(参见 [注意事项]、[药物相互作用] 和 [药代动力学])。

老年患者服用本品时毋需因年龄而调整剂量。

肾损害患者单用本品毋需调整剂量；因肾损害患者禁用二甲双胍，故对此类患者，本品不可与二甲双胍合用。

若 2 型糖尿病患者有活动性肝脏疾患的临床表现或血清转氨酶升高（ALT > 正常上限 2.5 倍），则不推荐服用本品。患者在初次服用本品前应检测肝功。在有任何临床需要的情况下，需按医嘱定期复查。

目前，尚无 18 岁以下患者服用本品的资料，故不推荐儿童患者服用本品。

本品单片不可掰开服用。

【不良反应】国内药品上市后监测中发现罗格列酮的主要不良反应/事件包括：

1. 全身性损害：以水肿为主要表现，包括全身性水肿、下肢水肿、面部水肿等，其他包括乏力、疼痛、过敏反应、过敏样反应、发热；2. 神经系统损害：头痛、头晕、眩晕、嗜睡、失眠；3. 消化系统损害：腹泻、腹痛、恶心、呕吐、口干、胃肠胀气、食欲不振、肝酶升高；4. 代谢和营养障碍：低血糖反应、体重增加；5. 皮肤损害：皮疹、瘙痒；6. 心血管损害：心悸、心律失常、心动过速、心力衰竭、心前区不适；7. 血液系统损害：贫血、白细胞减少；8. 呼吸系统损害：胸闷、上呼吸道感染、呼吸困难；9. 视觉障碍：视觉异常、黄斑水肿。

据国外研究资料报道：在临床试验中，> 5000 名 2 型糖尿病患者接受本品治疗，其中 3300 人治疗达 6 个月以上，2000 人治疗达 12 个月以上。

本品单一及与其它降糖药合用的研究：

单用本品治疗，不良反应的发生率及类型见表 1。

表 1：双盲试验中罗格列酮单药治疗的不良反应发生情况*

	马来酸罗格列 酮单药治疗	安慰剂	二甲双胍	磺酰脲类**
	2526 人	601 人	225 人	626 人
分类	%	%	%	%
上呼吸道感染	9.9	8.7	8.9	7.3
外伤	7.6	4.3	7.6	6.1
头痛	5.9	5.0	8.9	5.4
背痛	4.0	3.8	4.0	5.0
高血糖	3.9	5.7	4.4	8.1

疲劳	3.6	5.0	4.0	1.9
鼻窦炎	3.2	4.5	5.3	3.0
腹泻	2.3	3.3	15.6	3.0
低血糖	0.6	0.2	1.3	5.9
●此表中为任一治疗组发生率≥5%的不良反应。				
** 包括服用格列本脲（514 人），格列齐特（91 人）或格列吡嗪（21 人）。				

少数患者服用本品后可出现贫血和水肿。总体来看，由于这些事件均为轻度至中度，因此通常无需中断本品的治疗。在双盲临床试验中，贫血的发生率分别为：马来酸罗格列酮组 1.9%，安慰剂组 0.7%，磺酰脲类组 0.6%，二甲双胍组 2.2%；水肿的发生率分别为：马来酸罗格列酮组 4.8%，安慰剂组 1.3%，磺酰脲类组 1.0%，二甲双胍组 2.2%。本品与磺酰脲类药物或二甲双胍合用时，所发生的不良反应类型与单用本品相似。

在本品与二甲双胍合用的临床研究中，贫血的发生率为 7.1%，明显高于单用本品或与磺酰脲类药物合用，这可能与该组病人基线血红蛋白/血球压积水平较低有关（参见实验室结果异常-血液学部分）。

在 26 周固定剂量的双盲临床研究中，合用组水肿发生率高于胰岛素单用组，分别为 14.7% 和 5.4%。充血性心力衰竭的初发或加重发生率分别为胰岛素单用组 1%，胰岛素与本品 4 毫克合用组 2%，与本品 8 毫克合用组为 3%（见注意事项）。

本品合用二甲双胍或磺酰脲类与二药各自单用相比低血糖常见；本品合用二甲双胍和磺脲类（三药治疗）与二甲双胍加用磺酰脲类相比低血糖非常常见；本品合用胰岛素与单用胰岛素相比低血糖非常常见。

本品合用磺酰脲类与单用磺酰脲类相比充血性心力衰竭和肺水肿不常见；本品合用二甲双胍、磺脲类（三药治疗）与二甲双胍和磺酰脲类合用相比充血性心力衰竭和肺水肿常见。已经观察到在本品（4mg 或 8mg）与磺酰脲类药物或胰岛素联合应用时心衰发生率增高。由于心衰事件罕见故难于确定剂量相关性；但似乎本品 8mg（日总剂量）治疗的心衰发生率高于 4mg（日总剂量）。

本品上市后，罕见本品单用或与其他抗糖尿病药物联合应用出现充血性心力衰竭/肺水肿的报告。

上市后经验：

除已报告的来自临床试验的不良反应外，尚有如下本品上市后的事件描述。由于此类事件属于自愿上报，且来源于未知数量的人群，因此无法准确地评估其发生频率或建立与药物暴露之间的因果关系。

上市后的经验显示，已有报告接受噻唑烷二酮类药物治疗的患者发生严重不良反应(伴有/或不伴有致死结果)，可能与容积增加(如充血性心力衰竭、肺气肿和胸腔积液)有关(详见[注意事项]，心衰和其他心脏事件)。

本品应用中新发生或加重糖尿病性黄斑水肿，伴有视力下降的上市后报告(参见[注意事项]，黄斑水肿)。根据本品上市后的应用经验，罕见发生皮疹、瘙痒、荨麻疹、血管性水肿、过敏反应和Stevens-Johnson综合症的报告。

实验室结果异常

血液学：本品可致患者的平均血红蛋白和红细胞压积下降，且与剂量相关(个别试验中，平均血红蛋白和血球压积的减少可分别达到1.0g/dL和3.3%)。单用本品或与其它降糖药物合用时，血液学指标改变的时间和程度是相似的。本品与二甲双胍合用组患者贫血的发生率较高，可能与本品治疗前患者血红蛋白和血球压积水平较低有关。本品亦可致白细胞计数轻度下降。血液学指标降低可能与本品可增加血容量有关。

血清转氨酶：共有4598例患者接受本品治疗的多项临床试验中，服用时间约为3600病人年，无证据表明有药物所致的肝毒性反应或谷丙转氨酶水平升高发生。

在安慰剂或阳性药物对照试验中，谷丙转氨酶水平超过正常上限3倍的可逆性升高的发生率分别为：马来酸罗格列酮组0.2%，安慰剂组0.2%，阳性对照组0.5%。高胆红素血症的发生率分别为：马来酸罗格列酮组0.3%，安慰剂组0.9%，阳性对照组1%。

在长期开放的临床试验中，谷丙转氨酶的升高超过正常上限3倍的发生率分别为：马来酸罗格列酮组0.35/100病人年，安慰剂组为0.59/100病人年，阳性对照组为0.78/100病人年。

本品上市前的临床试验中，无一例特发性药物反应性肝功能衰竭。

本品上市后有肝酶升高超过正常上限3倍或以上以及肝炎的报告(详见[注意事项]章节)。

服用本品后可观察到患者血脂指标血脂未发生改变。

本品单用较安慰剂，与磺酰脲类药物合用较单用磺酰脲类以及与胰岛素合用较单用胰岛素食欲增加不常见。

与本品与二甲双胍合用较单用二甲双胍，以及与本品和二甲双胍、磺酰脲类合用(三药治疗)较二甲双胍和磺酰脲类合用便秘常见；单用较安慰剂、与磺酰脲类合用较单用磺酰脲类以及胰岛素合用较单用胰岛素便秘不常见。便秘严重程度通常为轻至中度。

本品单用较二甲双胍或格列苯脲单用骨折常见。服用本品女性患者骨折大多数发生在上臂、手和足(参见[注意事项])。

【禁忌】以下患者禁用本品：

- 1、有心衰病史或有心衰危险因素的患者；
- 2、骨质疏松症或发生过非外伤性骨折病史的患者；

- 3、严重血脂紊乱的患者。
- 4、NYHA 分级为III和IV级的心衰患者（详见〔注意事项〕）。
- 5、禁用于既往对罗格列酮或其他赋形剂具有过敏史的患者。

【注意事项】

根据国外对马来酸罗格列酮的研究资料报道，使用本品应注意以下事项：

1. 心力衰竭

有心衰病史或心衰危险因素的患者禁用本品。

罗格列酮与其他噻唑烷二酮类药物类似，单用或与其他抗糖尿病药物合用可引起液体潴留，有加重或导致充血性心衰的危险。开始使用罗格列酮和用药剂量增加时，应监测患者心衰的症状和体征。如果上述症状或体征进一步发展，应根据现有治疗标准对心衰进行控制。此外，应考虑停用罗格列酮或减少剂量。

充血性心力衰竭（NYHA 分级为 I 级和 II 级）的患者接受罗格列酮治疗发生心血管事件的危险增加。224 位 2 型糖尿病且 NYHA 分级 I 和 II 级（射血分数≤45%）的患者参加了为期 52 周、双盲、安慰剂对照的超声心动图试验，且患者仍接受原抗糖尿病和充血性心衰的治疗。一个独立委员会按照先前定义的标准对液体相关事件（包括充血性心力衰竭）和因心血管原因住院事件进行了盲态评估。除定义的不良事件外，研究者也报告了其他心血管不良事件。尽管观察到射血分数较基线无治疗差异，在治疗 52 周与安慰剂比较，观察到罗格列酮治疗组有更多的心血管事件（参见表 1）。

表 1：NYHA 分级 I 和 II 级充血性心力衰竭患者接受罗格列酮或安慰剂（附加原抗糖尿病和充血性心力衰竭治疗）的突发心血管不良事件

事件	罗格列酮 N=110 n (%)	安慰剂 N=114 n (%)
已定义事件		
心血管原因死亡	5 (5%)	4 (4%)
充血性心力衰竭恶化 —住院过夜	7 (6%) 5 (5%)	4 (4%) 4 (4%)

一住院未过夜	2 (2%)	0 (0%)
水肿新发或恶化	28 (25%)	10 (9%)
呼吸困难新发或恶化	29 (26%)	19 (17%)
充血性心力衰竭的药物增加	36 (33%)	20 (18%)
心血管原因住院*	21 (19%)	15 (13%)
研究者报告，未定义的事件		
缺血性不良事件	10 (9%)	5 (4%)
—心肌梗死	5 (5%)	2 (2%)
—心绞痛	6 (5%)	3 (3%)

*包括任何由于心血管原因引起的住院

在 2 型糖尿病患者的长期、心血管终点试验（RECORD）中，罗格列酮组心力衰竭的发病率增高[治疗组 2.7%（61 / 2220），对照组 1.3%（29/2227），HR 2.10（95%CI：1.35，3.27）]。

尚未在对照临床试验中对出现急性冠脉综合征的患者进行研究。鉴于有急性冠状动脉事件的患者中有可能发生心衰，所以出现急性冠状动脉事件的患者不推荐使用罗格列酮，这种急性事件期间要考虑停用罗格列酮。

未进行严重心衰患者（NYHA 分级为III级和IV级的患者和急性心衰患者）的临床研究。

马来酸罗格列酮联合胰岛素治疗的充血性心力衰竭：在罗格列酮加用胰岛素的临床试验中，罗格列酮增加充血性心力衰竭风险。不建议罗格列酮与胰岛素合用。

7 项持续时间从 16 至 26 周的随机双盲对照试验被纳入了荟萃分析，2 型糖尿病患者随机分入罗格列酮与胰岛素合用组（N =1018）或胰岛素组（N= 815）。在这 7 项试验中，使用胰岛素患者增加罗格列酮治疗。这些试验包括了长期糖尿病患者（中位病程 12 年），很多患者之前就患有其他疾病，包括周围神经病变、视网膜病变、缺血性心脏病、血管疾病和充血性心力衰竭。罗格列酮加胰岛素组和胰岛素组急性充血性心力衰竭患者的总病例数分别为 23 例（2.3%）和 8 例（1.0%）。

比较马来酸罗格列酮与吡格列酮在老年糖尿病患者的观察性研究中的心力衰竭：三项老年糖尿病患者（65 岁及以上）的观察性研究发现，罗格列酮较吡格列酮显著增加心力衰竭（需住院治疗）的风险。另一个针对平均年龄 54 岁的患者，其中还包括一个>65 岁的亚群的观察研究，发现无论是急诊

室还是住院治疗，老年人亚群使用罗格列酮和吡格列酮相比，心力衰竭风险的升高无统计学意义。

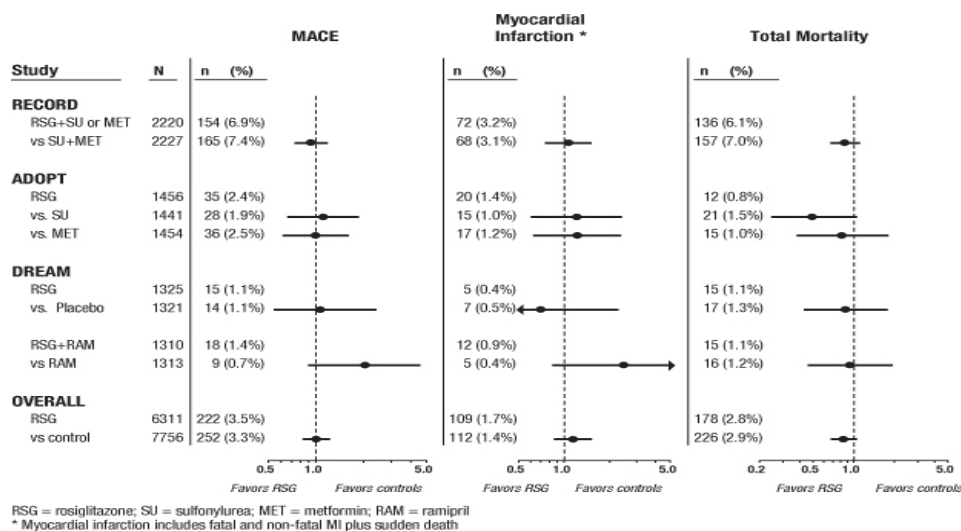
2. 主要心血管不良事件

根据长期、前瞻性、随机对照的罗格列酮与二甲双胍或磺脲类药物的临床试验数据，特别是一项心血管终点试验（RECORD），观察到在总体死亡或主要心血管不良事件（MACE）及其单项指标上无差异。一项主要针对短期临床试验的荟萃分析显示：与安慰剂相比，罗格列酮增加心肌梗死的风险。

马来酸罗格列酮的大规模长期前瞻性随机对照试验中的心血管事件：RECORD 是一项前瞻性设计的心血管终点试验（平均随访 5.5 年；4447 例患者），在 2 型糖尿病患者中，将罗格列酮加二甲双胍或磺脲类（罗格列酮组 $n = 2220$ ）与二甲双胍加磺脲类（对照组 $n = 2227$ ）进行对照研究。用非劣效的统计方法，以心血管疾病住院或心血管死亡为主要终点，结果证明罗格列酮组与对照组比较，在心血管事件发生率或死亡率上总体风险没有增加[HR 0.99（95%CI：0.85，1.16）]。总体死亡率与 MACE 的风险比与主要终点的风险一致，95%CI 也同样排除了罗格列酮组增加 20%风险的可能性。MACE 的单项指标风险比为：脑卒中 0.72（95%CI：0.49，1.06），心肌梗死 1.14（95%CI：0.80，1.63）和心血管死亡 0.84（95%CI：0.59，1.18）。

RECORD 的结果与早期的 2 项长期、前瞻性、随机对照研究结果一致（每项试验>3 年；总计 9620 例患者）（见图 1）。在糖耐量异常患者试验（DREAM 试验）中，虽然受试者被随机分配到罗格列酮联合雷米普利组比随机分配到单用雷米普利组心血管事件发生率高，但罗格列酮组和安慰剂组相比，在 MACE 和单项指标上均无显著差异。对口服单药治疗（ADOPT 试验）的 2 型糖尿病患者，就 MACE 指标，罗格列酮与二甲双胍或磺脲类组之间观察到的差异无统计学意义。

图 1 长期临床试验中马来酸罗格列酮组与对照组的 MACE、心肌梗死和总体死亡率的风险比



52 项临床试验的心血管事件：在 52 项随机、双盲、对照临床试验的荟萃分析（平均时间 6 个月）中，显示罗格列酮与合并后的对照组相比，心肌梗死的发生风险升高有统计学意义[0.4%与 0.3%；OR 1.8（95%CI：1.03，3.25）]，而在复合终点（MACE）上没有统计学意义（1.44，95%CI：0.95，2.20）。在安慰剂对照的试验中，罗格列酮增加了心肌梗死的风险[0.4%和 0.2%，OR 2.23（95%CI：1.14，4.64）]，但不增加复合终点事件风险[0.7%和 0.5%，OR 1.53（95%CI：0.94，2.54）]。在阳性对照试验中，罗格列酮没有增加心肌梗死或复合终点事件的风险。

马来酸罗格列酮与吡格列酮观察性研究的死亡率：三项针对老年糖尿病患者（65 岁及以上）的观察性研究显示，与吡格列酮相比，罗格列酮增加全因死亡率的风险具有统计学意义。一项患者平均年龄为 54 岁的观察性研究显示，使用罗格列酮与吡格列酮治疗的患者全因死亡率没有差异，类似的结果也出现在大于 65 岁患者的亚群中。一项小型、前瞻性、观察性研究发现，服用罗格列酮的患者心血管死亡率和全因死亡率与吡格列酮相比没有统计学差异。

3. 水肿

水肿患者应慎用罗格列酮。在健康志愿者参加的临床试验中，受试者服用罗格列酮 8 毫克/日，一日一次，连续服用 8 周。结果表明，与安慰剂组相比，给药组平均血容量增加具有统计学意义。

由于噻唑烷二酮类药物（包括罗格列酮）可引起液体潴留，故有加重或导致充血性心衰的危险。有心衰病史或心衰危险因素的患者禁用罗格列酮。

在 2 型糖尿病患者参加的对照临床试验中，服用罗格列酮的患者有出现轻至中度水肿的报道，且可能与剂量相关。已经存在水肿患者如果开始用胰岛素与罗格列酮联合治疗，则发生水肿相关不良事件的可能性增加。

4. 体重增加

罗格列酮单用和与其他降糖药合用可出现体重增加，且具有剂量相关性（见表 2）。体重增加的机制尚不清楚，但有可能为体液潴留和脂肪重新分布的共同作用的结果。

表 2. 马来酸罗格列酮临床试验中体重(kg)较基线值的变化情况

	治疗 时间	对照组		马来酸罗格列酮 4mg	马来酸罗格列酮 8 mg
			中位数 (上下四分位 数)	中位数 (上下四分位数)	中位数 (上下四分位数)
单一治疗					
	26 周	安慰剂	-0.9(-2.8, 0.9) n=210	1.0(-0.9, 3.6) n=436	3.1(1.1, 5.8) n=439
	52 周	磺酰脲类	2.0(0, 4.0) n=173	2.0(-0.6, 4.0) n=150	2.6(0, 5.3) n=157
联合治疗					
磺酰脲类	24-26 周	磺酰脲类	0(-1.3, 1.2) n=1,155	2.2(0.5, 4.0) n=613	3.5(1.4, 5.9) n=841
二甲双胍	26 周	二甲双胍	-1.4(-3.2, 0.2) n=175	0.8(-1.0, 2.6) n=100	2.1(0, 4.3) n=184
胰岛素	26 周	胰岛素	0.9(-0.5, 2.7) n=162	4.1(1.4, 6.3) n=164	5.4(3.4, 7.3) n=150
磺酰脲类 +二甲双 胍	26 周	磺酰脲类 +二甲双 胍	0.2(-1.2, 1.6) n=272	2.5(0.8, 4.6) n=275	4.5(2.4, 7.3) n=276

罗格列酮上市后，临床试验中罕见观察到的体重异常快速增加的报道。出现体重异常增加的患者应评估液体蓄积和容量相关的事件，如过度水肿及充血性心衰。

一项为期 4—6 年的新诊断 2 型糖尿病患者单药治疗的对照临床试验(ADOPT)中，患者之前未接受

抗糖尿病药物治疗，第 4 年时与基线相比，服用罗格列酮的患者体重增加值的中位数为 3.5kg（上下四分位数分别为：0.0，8.1），服用格列本脲的患者体重增加值的中位数为 2.0kg（上下四分位数分别为：-1.0，4.8），服用二甲双胍的患者体重增加值的中位数为-2.4kg（上下四分位数分别为：-5.4、0.5）。

在为期 24 周的儿科研究中，10—17 岁的患者用罗格列酮 4—8mg 每日一次进行治疗，报告体重增加值的中位数为 2.8kg（上下四分位数分别为：0.0，5.8）。

5. 肝脏反应

患者开始服用罗格列酮前应检测肝脏转氨酶，服药后根据医嘱定期复查肝酶。若 2 型糖尿病患者血清转氨酶升高（ALT>正常上限的 2.5 倍时），则不应服用罗格列酮。对于罗格列酮治疗前或治疗中肝酶略高（ALT≤2.5 倍正常上限）的患者，应分析其肝酶升高的原因。对肝酶轻度升高的患者，服用罗格列酮应慎重，适当缩短临床随访时间，检测肝脏转氨酶，以确定肝酶升高是否缓解或加重。如果服用罗格列酮的患者 ALT 大于正常上限 3 倍时，则需尽快复查肝酶。若复查结果肝酶仍大于正常值上限 3 倍以上时，则应停止服用罗格列酮。

如果患者出现肝功能异常征兆，如不明原因的恶心、呕吐、腹痛、乏力、厌食或尿色加深，应检测肝酶。是否继续使用罗格列酮治疗取决于临床及实验室数据结果评价。如出现黄疸，则需停药。

6. 黄斑水肿

上市后在一些服用罗格列酮或噻唑烷二酮类药物的 2 型糖尿病患者中，报告了黄斑水肿。一些患者主诉视物模糊和视力下降，但是一些患者是经常规眼科检查所诊断。在黄斑水肿诊断时，大多数患者伴有外周水肿。一些患者停药噻唑烷二酮类药物后，黄斑水肿改善。糖尿病患者应该进行常规的眼科检查。另外，如果糖尿病患者出现视力障碍，应该立即去眼科就诊。

7. 骨折

长期研究（ADOPT 和 RECORD）显示，服用罗格列酮的患者骨折发生率升高，特别是女性患者。发生率的升高主要见于服用罗格列酮治疗的第一年后，并持续存在于长期治疗期间。大多数骨折发生于服用罗格列酮的女性患者，主要为上臂和手足骨折。骨折的部位不同于绝经后骨质疏松症（如髌关节

或脊柱)导致的骨折。其他试验表明,这种风险可能也发生于男性,但女性骨折的风险比男性高。应考虑患者接受罗格列酮治疗的骨折风险,并注意按现行的诊疗常规评估和维护患者的骨健康。

8. 血液系统

罗格列酮可致成年患者的平均血红蛋白和红细胞压积下降,且与剂量相关。上述变化可能与罗格列酮治疗后引起的血容量增加有关。

9. 糖尿病和血糖控制

罗格列酮与其他降糖药合用时,患者有发生低血糖的危险,必要时可减少合用药物的剂量。

应定期进行空腹血糖和糖化血红蛋白检测,以监测治疗的效果。

10. 排卵

罗格列酮与其他噻唑烷二酮类药物一样,可使绝经前期无排卵的妇女恢复排卵。因而,服用该药增加这些患者妊娠的风险。建议绝经前妇女采取避孕措施。由于尚未进行与此相关的临床研究,因此其发生率尚未知。

虽然在临床前研究中可见激素失调,但此发现的临床意义尚未知。如出现未预期的月经紊乱,则应评估继续使用罗格列酮是否有益。

病人须知

●饮食控制是2型糖尿病治疗的首选措施。限制热量、减轻体重和增加运动可提高胰岛素的敏感性,故其不仅是2型糖尿病的基本治疗,且可有效地保持药物疗效。

●2型糖尿病患者应按要求控制饮食,并定期监测血糖和糖化血红蛋白。告知患者,需治疗2周后方可见血糖降低,2-3个月可观察到疗效。同时告知患者开始服用本品前需检测肝功,服药后应根据医生医嘱定期复查肝酶。在有任何临床需要的情况下,需按医嘱定期复查。患者若出现不明原因的症状,如恶心、呕吐、腹痛、乏力、厌食或尿色加深,应立即就诊。

●在服用本品治疗期间如出现体重骤增、水肿、气短或其它心力衰竭的症状时,需及时咨询医生意见。

●本品可于空腹或进餐时服用。

●应对患者及其家属说明,本品与其它口服降糖药合用可能发生低血糖的危险性、低血糖症状及处理、以及易引起低血糖发生的原因。

●本品可使伴有胰岛素抵抗的绝经前期和无排卵型妇女恢复排卵，因此建议患者服用本品时，需采取避孕措施。以上不良反应还未经过专门的临床研究，因此其发生率尚未知。

对驾驶和机器操作的影响 对驾驶和机器操作的影响尚未知。

【孕妇及哺乳期妇女用药】 妊娠期药品安全分类目录 C 级

无论是否存在药物暴露，所有妊娠均有发生出生缺陷、流产或其他不良结果的背景风险，对于高血糖妊娠该风险更高，但可通过良好的代谢控制来降低风险。因此，对于糖尿病患者或有妊娠糖尿病史的患者，在孕前及整个怀孕过程中维持良好的代谢控制非常重要。对此类患者应严密监测其血糖控制。专家推荐在怀孕期间使用胰岛素单药治疗以维持血糖水平尽可能接近正常值。

已报告本品可通过人胎盘屏障，且可在胎儿组织中测出。尚无足够的人类妊娠和哺乳期使用本品的资料。怀孕期间不应使用本品。本品可使伴有胰岛素抵抗的绝经前期和无排卵型妇女恢复排卵，因此建议患者服用本品时，需采取避孕措施。

【儿童用药】 儿童使用本品的安全性及有效性的资料尚未建立。

【老年用药】 群体药代动力学分析结果表明，年龄对罗格列酮的药代动力学无显著影响（参见[临床药代动力学]特殊人群），因此老年患者服用本品时毋需因年龄而调整剂量。在临床对照试验中，老年组（≥65 岁）与成人组（<65 岁）在药物的安全性与有效性方面未观察到总体上的差异。

【药物相互作用】 经细胞色素 P₄₅₀ 代谢的药物体外药物代谢试验表明，在临床使用剂量下，罗格列酮不抑制主要的 P₄₅₀ 酶。体外试验资料证实，罗格列酮主要通过代谢，极少部分经 CYP2C9 代谢。

本品与 CYP2C8 抑制剂(如吉非贝齐)联合用药，可能升高罗格列酮血浆浓度（参见[药代动力学]），所以当本品与 CYP2C8 抑制剂联合应用时，由于可能增加与剂量相关不良反应的风险，需要减低本品的应用剂量。

本品与 CYP2C8 诱导剂(如利福平)联合用药，可能降低罗格列酮的血浆浓度（参见[药代动力学]）。因此，当本品与 CYP2C8 诱导剂联合应用时，应考虑密切监测血糖变化，调整糖尿病的治疗方案。硝苯地平 and 口服避孕药（炔雌醇和炔诺酮）主要经 CYP3A4 途径代谢，因此与本品（4 毫克/次，每日 2 次）合用，不会对上述二药物产生具有临床意义的药代动力学影响。

格列本脲：对于服用格列本脲后病情稳定的糖尿病患者，本品（2 毫克/次，每日 2 次）与格列本脲（3.75 毫克/日至 10 毫克/日）合用 7 天，不会改变其 24 小时的平均稳态血糖水平。

二甲双胍：对于健康受试者，本品（2 毫克/次，每日 2 次）与二甲双胍（500 毫克/次，每日 2 次）合用 4 天，不会改变本品及二甲双胍的稳态药代动力学参数。

阿卡波糖：健康受试者服用阿卡波糖（100 毫克/次，每日 3 次）7 天，对单剂口服本品的药代动力学参数无影响。

地高辛：健康受试者连服本品（8 毫克/次，每日 1 次）14 天，对地高辛（0.375 毫克/次，每日 1 次）的稳态药代动力学参数无影响。

华法林：连续服用本品对华法林对映体的稳态药代动力学参数无影响。

乙醇：服用本品的 2 型糖尿病患者单次饮用中等量的乙醇，不会增加其急性低血糖发生的危险性。

雷尼替丁：健康受试者服用雷尼替丁（150 毫克/次，每日 2 次）4 天，不会改变本品单剂口服或静脉给药的药代动力学参数。该结果表明胃肠道 pH 值升高不影响本品的口服吸收。

吉非贝齐：罗格列酮（4mg，一天一次），伴用 CYP2C8 抑制剂吉非贝齐（600mg，一天两次）7 天后，与单独使用罗格列酮（4mg，一天一次）相比，可增加罗格列酮的 AUC2 倍。如果发生潜在的与罗格列酮剂量相关的不良事件，当使用吉非贝齐时，应减少罗格列酮的使用剂量。

【药物过量】目前尚缺乏人体药物过量的资料。健康受试者单剂口服本品最高达 20 毫克，仍可很好耐受。一旦发生药物过量，应根据病人的临床表现给予相应的支持治疗。

【药理毒理】

药理作用 本品属噻唑烷二酮类抗糖尿病药，通过提高胰岛素的敏感性而有效地控制血糖。本品为过氧化物酶体增殖激活受体 γ （PPAR- γ ）的高选择性、强效激动剂。人类的 PPAR 受体存在于胰岛素的主要靶组织如肝脏、脂肪和肌肉组织。本品激活 PPAR- γ 核受体，可对参与葡萄糖生成、转运和利用的胰岛素反应基因的转录进行调控。此外，PPAR- γ 反应基因也参与脂肪酸代谢的调节。在本品临床研究中，空腹血糖（FPG）和 HbA1c 的检测结果表明，本品可改善血糖控制情况，同时伴有血胰岛素和 C 肽水平降低，也可使餐后血糖和胰岛素水平下降。本品对血糖控制的改善作用较持久，可维持达 52 周。

2 型糖尿病的主要病例生理学特征为胰岛素抵抗。本品的抗糖尿病作用已在 2 型糖尿病的动物模型（由于靶组织的胰岛素抵抗而出现在高血糖症和/或糖耐量下降）中得到显示。可有效降低 ob/ob 肥胖小鼠、db/db 糖尿病小鼠和 fa/fa Zucker 肥胖大鼠的血糖，减轻其高胰岛素血症，并可延缓 db/db 小鼠和 Zucker 肥胖大鼠模型的糖尿病发展。动物研究提示，本品的抗糖尿病作用是通过提高肝脏、肌肉和脂肪组织对胰岛素的敏感性而实现的，并且在脂肪组织中使胰岛素调控的葡萄糖转运因子 GLUT-4 的基因表达增加。本品不会使 2 型糖尿病和/或糖耐量减低的模型动物出现低血糖。

毒理研究 动物毒性：本品小鼠、大鼠、犬给药剂量分别为 3mg/kg/日、4mg/kg/日和 2mg/kg/日（相当于人日服最大推荐剂量下 AUC 的 5、22 和 2 倍）时，均发现心脏总量增大，形态学检查可见心室肥大，这可能与血容量增加导致心脏负荷加大有关。

遗传毒性：体外细菌基因致突变试验、体外人淋巴细胞染色体畸变试验、小鼠体内微核试验、体内、外大鼠程序外 DNA 合成试验（UDS）结果均为阴性。小鼠淋巴瘤体外试验中，在代谢活化条件下可见突变率有轻度增加（约 2 倍）。

生殖毒性：本品剂量达 40mg/kg/日（相当于人日服最大推荐剂量下 AUC 的 116 倍），对雄性大鼠交配和生育力无影响。本品可改变雌性大鼠的动情周期（剂量 2mg/kg/日，相当于人日服最大推荐剂量下 AUC 的 20 倍），降低雌性大鼠的生育力（40mg/kg/日，相当于人日服最大推荐剂量下 AUC 的 200 倍），并伴血中的孕激素和雌激素降低。在 0.2mg/kg/日（相当于人日服最大推荐剂量下 AUC 的 3 倍）剂量

下，未见到上述改变。本品剂量为 0.6 和 4.6 mg/kg/日（相当于人日服最大推荐剂量下 AUC 的 3 和 15 倍），可降低猴子卵泡期血清雌二醇水平，继而使黄体激素水平和黄体期孕酮水平下降，并出现闭经，这可能与本品直接抑制卵巢甾体激素的生成有关。大鼠怀孕早期给予本品，对着床或胚胎无影响；但在妊娠中、晚期给予本品，可引起大鼠和家兔胚胎死亡和生长延滞。大鼠和家兔给药剂量分别达 3 mg/kg/日和 100 mg/kg/日（分别相当于人日服最大推荐剂量下 AUC 的 20 和 75 倍）时，未见致畸作用。大鼠给药 3 mg/kg/日时可使胎盘出现病理改变。大鼠妊娠和哺乳期连续给药可引起窝仔数减少，新生鼠生存能力下降和出生后生长迟缓，但生长迟缓可于青春期后恢复。本品对大鼠、家兔胎盘、胚胎/胎仔和仔代的无影响剂量分别为 0.2mg/kg/日、15mg/kg/日，约为人日服最大推荐剂量下 AUC 的 4 倍。尚无充分和严格控制的孕妇临床研究资料。只有当其潜在利益大于对胎儿的潜在危险性时，孕妇才可以服用本品。大鼠乳汁中检测到了本品的相关物质，但本品是否经人乳汁分泌尚不清楚。由于许多药物可经人乳汁分泌，故哺乳妇女不宜使用本品。现有资料明显提示，妊娠期间血糖水平异常可增加新生儿先天性畸形的发生率、新生儿的发病率和死亡率，为此大多数专家建议在妊娠期单用胰岛素，以尽可能维持正常的血糖水平。

致癌性：小鼠掺食给予本品 2 年，剂量为 0.4、1.5 和 6 mg/kg/日（高剂量相当于人日服最大推荐剂量下 AUC 的 12 倍），未见致癌作用，但在 1.5 mg/kg/日以上剂量，可引起脂肪组织增生。大鼠经口给予本品 2 年，剂量为 0.05、0.3 和 2mg/kg/日[高剂量分别相当于人日服最大推荐剂量下 AUC 的 10 倍（雄性）和 20 倍（雌性）]，在 0.3mg/kg/日和更高剂量下（相当于人日服最大推荐剂量下 AUC 的 2 倍），可明显增加大鼠良性脂肪组织瘤的发生率。上述两种动物上发现的增生反应与本品对脂肪组织过度而持久的药理作用有关。

【药代动力学】国外文献资料报道显示：

在治疗剂量范围内，本品的血浆峰浓度（C_{max}）与药-时曲线下面积（AUC）随剂量增加而成比例增加（见表 4），消除半衰期为 3~4 小时，与剂量无关。

表 4 单剂口服本品的平均(SD)药代动力学参数(n=32 人)

参数	1 毫克空腹	2 毫克空腹	8 毫克空腹	8 毫克餐后
AUC _{0-inf}	358	733	2971	2890
【ng. hr/mL】	(112)	(184)	(730)	(795)
C _{max}	76	156	598	432
【ng/mL】	(13)	(42)	(117)	(92)
半衰期	3.16	3.15	3.37	3.59
【hr.】	(0.72)	(0.39)	(0.63)	(0.70)
CL/F*	3.03	2.89	2.85	2.97
【L/hr.】	(0.87)	(0.71)	(0.69)	(0.81)

* CL/F = 口服药物清除率

吸收 本品的绝对生物利用度为 99%。血药浓度达峰时间（T_{max}）为 1 小时。进食不改变本品的 AUC 值，但可引起 C_{max} 下降约 28%及 T_{max} 延迟至 1.75 小时，此改变无明显临床意义，故本品在空腹或进餐时服用均可。

分布：群体药代动力学分析表明，本品的平均口服分布容积（V_{ss}/F）大约为 17.6 升（±30%）。约 99.8%的罗格列酮与血浆蛋白（主要是白蛋白）结合。

代谢 本品可被完全代谢，无原形药物从尿中排出，其主要代谢途径为 N-脱甲基化和羟化，而后代谢物与硫酸和葡萄糖醛酸结合。文献显示，在循环中所有代谢产物的活性均明显弱于原形化合物，故它们对胰岛素敏感性的作用甚微。

体外研究表明，本品主要经细胞色素 P₄₅₀ 同功酶 CYP2C8 代谢，很小部分经 CYP2C9 代谢。

10 位健康志愿者的研究表明吉非贝齐（CYP2C8 抑制剂）600mg 每日二次，可增加罗格列酮稳态系统暴露量 2 倍。已证明其他 CYP2C8 抑制剂可适度地增加罗格列酮系统暴露量(参见[用法用量]、[注意事项]和[药物相互作用])。

10 位健康志愿者的研究表明利福平（CYP2C8 诱导剂）每日 600mg，可使罗格列酮的系统暴露量减少 65%（参见[用法用量]、[注意事项]和[药物相互作用]）。

22 位牛皮癣成年患者药物相互作用试验表明多次口服罗格列酮（8mg 每日一次、连续 8 天）对氨甲蝶呤（每周一次口服剂量 5 至 25mg）药代动力学的影响，与单用相同剂量的氨甲蝶呤比较，服用罗格列酮 8 天后氨甲蝶呤 C_{max} 和 AUC_(0-inf) 分别升高 18%(90%CI:11-26%)和 15%（90%CI:8-23%）。

排泄 口服或静脉给予 [¹⁴C] 马来酸罗格列酮后，约 64%从尿中排出，约 23%从粪便中排出。 [¹⁴C] 相关物质的血浆半衰期范围为 103—158 小时。

2 型糖尿病患者群体药代动力学：共 642 名男性和 405 名女性 2 型糖尿病患者(年龄 35-80 岁)参加了 3 项大样本的临床试验，其群体药代动力学结果表明，本品药代动力学参数不受年龄、种族、吸烟或饮酒的影响。口服清除率及口服稳态分布容积均随体重增加而增加。若患者体重在 50-150 公斤范围内，其口服清除率和稳态分布容积的变化不大于 1.7 倍和 2.3 倍。此外，本品的口服清除率受体重和性别的影响，女性患者大约低 15%。

特殊人群 年龄：群体药代动力学分析结果表明(716 名受试者年龄小于 65 岁；331 名受试者大于 65 岁)，本品的药代动力学不受年龄的影响。 性别：群体药代动力学分析结果表明，相同体重下，女性患者(405 人)的平均口服清除率较男性患者(642 人)低大约 6%。

本品单服或与二甲双胍合用均可有效控制男性和女性患者的血糖。本品与二甲双胍合用时的疗效不存在性别差异。

单服本品，女性患者的疗效较男性显著，究其原因，在相同体重指数(BMI)下，女性患者的脂肪含量一般多于男性，由于分子靶点 PPAR γ 在脂肪组织中表达，因而至少可部分解释本品在女性患者中疗效显著的原因。而肥胖患者则不存在此性别差异。由于糖尿病患者的治疗应个体化，故毋需根据性别进行剂量调整。

肝损害患者：与健康受试者相比，伴中、重度肝脏疾患（Child-Pugh B/C 级）的 2 型糖尿病患者服用本品后，未结合药物的口服清除率明显降低，由此导致血中未结合药物的峰浓度 (C_{max}) 和 AUC_{0-∞} 分别增加了 2 和 3 倍，且消除半衰期亦延长 2 小时。

若 2 型糖尿病患者有活动性肝脏疾患的临床表现或血清转氨酶升高 (ALT>正常上限的 2.5 倍) 时，则不应服用本品。（详见[注意事项]章节）。

肾损害患者：对轻至重度肾功能损害或需血液透析的患者，本品的药代动力学参数与肾功能正常者相比，无显著临床差异，故毋需进行剂量调整。因肾损害患者禁服二甲双胍，故对此类患者本品不可与二甲双胍合用。

种族：对白种人、黑种人和其他种族人群的研究表明，本品的药代动力学参数不受种族的影响。

儿童使用：目前，尚无儿童使用本品的有效性及安全性资料。

【贮藏】 密封，在 25℃ 下干燥处保存。

【包装】 铝塑泡罩包装。（1）7 片/板×1 板/盒，7 片/板×2 板/盒；（2）10 片/板×1 板/盒，10 片/板×2 板/盒；（3）15 片/板×1 板/盒，15 片/板×2 板/盒；（4）20 片/板×1 板/盒，20 片/板×2 板/盒。

【有效期】 24 个月。

【执行标准】 WS₁-XG-026-2014

【批准文号】 国药准字 H20090196

【药品上市许可持有人】

药品上市许可持有人：山东鲁抗医药股份有限公司

注册地址：山东省济宁高新区德源路 88 号

【生产企业】

药品生产企业：山东鲁抗医药股份有限公司

生产地址：山东省济宁高新区德源路 88 号

质量电话和传真号码：0537-2271888 售后热线和传真号码：0537-2983615

邮政编码：272104 网址：<http://www.lkpc.com>