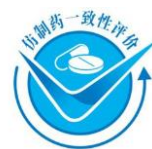


核准日期：2024 年 01 月 09 日
修改日期：2024 年 02 月 07 日
2024 年 09 月 03 日



米格列奈钙片说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

下列患者应禁用本品：

1. 严重酮症，糖尿病性昏迷或昏迷前期，1 型糖尿病患者（因必须输液及使用胰岛素迅速降低高血糖，所以不适于使用本品）。
2. 严重感染，围手术期，重度外伤患者（因必须使用胰岛素迅速控制血糖，所以不适于使用本品）。
3. 对本品成份有过敏史的患者。
4. 妊娠妇女或有妊娠可能的妇女。

【药品名称】

通用名称：米格列奈钙片

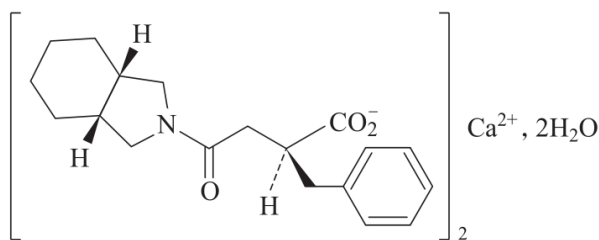
英文名称：Mitiglinide Calcium Tablets

汉语拼音：Migeli naigai Pian

【成份】米格列奈钙。

化学名称：(+)-双[(2S,3a,7a-顺式)- α -苄基- γ -氧杂-2-异二氢吲哚丁酸]单钙二水合物

化学结构式：



分子式： $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{CaN}_2\text{O}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

分子量：704.92

辅料：微晶纤维素、乳糖、玉米淀粉、羟丙纤维素、低取代羟丙纤维素、硬脂酸钙、滑石粉、二氧化硅。

【性状】

本品为白色或类白色片。

【适应症】

改善 2 型糖尿病患者餐后高血糖（仅限用于经饮食、运动疗法不能有效控制

血糖的患者)。

使用时的注意事项:

(1) 应考虑到仅适用于确诊为糖尿病的患者。需留意除糖尿病外还表现出耐糖异常、尿糖阳性等类似糖尿病症状(肾性糖尿、老年性糖代谢异常、甲状腺功能异常等)的疾病。

(2) 对于进行饮食疗法、运动疗法等糖尿病基本疗法的患者,同时,空腹血糖值在 126mg/dL 以上,或者餐后 1 小时或 2 小时血糖值在 200mg/dL 以上的情况下使用。

【规格】

10mg (以 $C_{38}H_{48}CaN_2O_6 \cdot 2H_2O$ 计)

【用法用量】

餐前 5 分钟内口服。通常成人每次 10mg, 每日 3 次。可根据患者的治疗效果酌情调整剂量。

用法用量的注意事项:

餐后服用本品,由于不能快速吸收,所以会降低效果。为了有效控制餐后血糖升高,须于临餐前(5 分钟以内)口服。另外,有报告表明,由于本品口服后能迅速发挥药效,餐前 30 分钟给药后,餐前 15 分钟血中的胰岛素即上升而用餐开始时血糖降低,故可能诱发用餐开始前的低血糖。

【不良反应】

据国外文献报道,米格列奈钙片在迄今为止所进行的 1703 例临床试验中,报告有不良反应的例数为 366 例(21.5%)。主要不良反应除低血糖症状(5.8%:参照[临床试验])外,还有体重增加(1.9%)、浮肿(1.6%)、便秘(1.3%)、腹胀(1.2%)等。

另外总病例 1692 例中有 345 例(20.4%)出现临床检查值异常,其中主要有 BNP 升高(10.5%)、丙酮酸升高(6.4%)、CK (CPK) 升高(3.1%)、 γ -GTP 升高(3.0%)、乳酸升高(2.9%)、ALT (GPT) 升高(2.1%)等。

米格列奈钙片上市后及特殊人群的用药调查共 8184 例患者中,不良反应报告发生 437 例(5.3%)。其中最常见的不良反应为低血糖(2.2%)。

(1) 显著临床意义的不良反应

1) 心肌梗塞 (0.1%)：因有报道出现心肌梗塞，因此在给药过程中应密切观察，一旦发现异常，应停止给药，并采取适当措施。

2) 低血糖：可能会出现低血糖症状（眩晕、饥饿感、震颤、无力（感）、冷汗，意识丧失等）。出现低血糖症状时，应给予患者蔗糖、葡萄糖或者含有足量葡萄糖的软饮料。但是，在与 α -葡萄糖苷酶抑制剂合并使用引起低血糖时，因 α -葡萄糖苷酶抑制剂会延迟二糖类的消化吸收，不应给予蔗糖，而应给予葡萄糖。另外，应慎重考虑减量至 1 次 5mg。

3) 肝功能损害：可能会出现伴有 AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP 显著升高的肝功能损害情况。需密切观察，一旦发现异常，停止给药，并采取适当措施。

(2) 其他不良反应

	发生率不详	5%以上	0.1%~5%
代谢系统		低血糖症状（眩晕、饥饿感、震颤、无力（感）、冷汗、发汗、寒颤、意识模糊、倦怠（感）、心悸、头重（感）、眼皮沉重（感）、恶心、情绪不良、麻木（感）、嗜睡、行走困难、打哈欠等）	
消化系统	舌头发麻		口腔炎、口渴、胸闷、恶心、呕吐、胃部不适感、胃炎、胃痛、胃溃疡、肠胃炎、腹胀、腹痛、排气增多、腹泻、软便、便秘、饥饿感、食欲不振、食欲亢进
皮肤	出疹		湿疹、瘙痒（症）、皮肤干燥
运动系统			背痛、肌肉痛、关节痛、下肢痉挛、肌肉骨骼僵硬
神经精神系统			头痛、眩晕、嗜睡、失眠、麻木（感）
耳			耳痛
肝脏			胆囊息肉、AST (GOT) 升高、ALT (GPT) 升高、 γ -GTP 升高、LDH 升高、总胆红素升高
循环系统			心脏肥大、心悸、心室性期外收缩、高血压恶化、血压升高
呼吸系统			咳嗽、咽部异物感、感冒症状

肾脏、泌尿系统			肾囊肿、尿频、蛋白尿，尿潜血
其他		丙酮酸升高，BNP 升高	倦怠（感）、无力（感）、冷汗、面色潮红、浮肿、脱毛、眼皮沉重（感）、胸部不适感、胸痛、右季肋部疼痛、四肢痛、体重增加、乳酸升高、游离脂肪酸升高、总胆固醇升高、LDL 胆固醇升高、甘油三脂升高、尿酸升高、CK（CPK）升高、血钾升高

备注：各不良反应发生率是依据米格列奈钙片批准时的临床试验结果计算。

“发生率不详”的不良反应均来源于自发报告。

【禁忌】

下列患者应禁用本品：

- 1.严重酮症，糖尿病性昏迷或昏迷前期，1 型糖尿病患者（因必须输液及使用胰岛素迅速降低高血糖，所以不适于使用本品）。
- 2.严重感染，围手术期，重度外伤患者（因必须使用胰岛素迅速控制血糖，所以不适于使用本品）。
- 3.对本品成份有过敏史的患者。
- 4.妊娠妇女或有妊娠可能的妇女。

【注意事项】

重要注意事项：

- 1、在使用本品时，必须对患者充分说明低血糖症状及相应对策。特别是，当本品与胰岛素药物合用时发生低血糖风险可能会增加。为减轻并用时发生低血糖的风险，应考虑对胰岛素药物进行减量。
- 2、本品可能引起低血糖症状，对于从事高空作业，汽车驾驶等工作的患者，在给药时必须提醒患者注意。如出现低血糖症状，可采取补充蔗糖、葡萄糖或饮用富含葡萄糖的饮料等措施。
- 3、本品可迅速促进胰岛素分泌。其作用位点与磺酰脲类制剂相同，但与磺酰脲类制剂对血糖控制的协同作用及安全性尚未确认，故不可与磺酰脲类制剂合用。
- 4、本品仅适用于在进行了充分的食物疗法、运动疗法等糖尿病基本疗法后治疗效果仍不明显的情況下使用。
- 5、本品仅限空腹血糖值 $>126\text{mg/dL}$ 以上，或餐后 1 小时或 2 小时血糖值 $>$

200mg/dL 时使用。

6、本品给药期间应定期检查血糖，密切观察，如服药 2~3 个月效果仍不明显可考虑变更治疗方法。

7、本品给药期间可能存在不需要继续给药或者需要减量的情况，此外，还可能由于患者自身不重视或合并感染等因素导致效果不足或失效。应时常结合食物摄取量、血糖值、以及是否存在感染因素等因素决定是否继续给药，及选择药物和剂量。

下列患者应慎用本品：

1、肝功能不全患者（肝脏是本品的主要代谢器官之一，有引起低血糖的可能。此外，有使肝功能不全患者的肝功能进一步恶化的可能）。

2、肾功能不全患者（慢性肾功能不全患者，有血浆中药物原形消除半衰期延长的报道，有诱发低血糖的可能）。

3、正在使用胰岛素制剂的患者（有可能会增加低血糖风险）

4、以下患者或情况慎重用药：

1）缺血性心脏病患者（有报告发生心肌梗塞）。

2）脑垂体功能不全或肾上腺功能不全患者（有诱发低血糖的可能）。

3）有腹泻、呕吐等胃肠功能障碍的患者（有诱发低血糖的可能）。

4）营养不良，饥饿，摄食不足或身体虚弱（有诱发低血糖的可能）。

5）剧烈运动（有诱发低血糖的可能）。

6）过度饮酒者（有诱发低血糖的可能）。

7）老年患者（老年患者通常生理机能低下）。

服用时的注意事项：

医生交给患者药品之前要指导患者正确服药，需将药片从硬质铝箔（PTP）板内挤出后方可服用。（在日本曾有报道，因误服 PTP 包装而刺入食道黏膜，进而引起食道穿孔，导致纵隔炎的严重并发症）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

（1）孕妇或可能妊娠的妇女禁服。（在动物实验（大鼠）中已证实米格列奈钙片能够通过胎盘。另外在动物试验（大鼠）中发现围产期母体动物死亡，推测其死亡原因为药理作用所致低血糖。）

(2) 哺乳期的妇女在服药期间应避免哺乳。(米格列奈钙片在动物实验(大鼠)证实可由母乳分泌。)

【儿童用药】

米格列奈钙片在儿童患者中使用的安全性尚未确立。

【老年用药】

老年患者通常生理机能低下,应根据症状从低剂量开始(每次 5mg)用药并注意监测血糖值,慎重给药。

【药物相互作用】

米格列奈钙片主要是在 UGT1A9 以及 1A3 作用下,通过与葡萄糖醛酸结合被代谢。(参照[药代动力学])

合并用药注意事项(注意合并用药)

药物名称	临床症状、处理方法	机理、危险因素
胰岛素制剂	低血糖症状(从饥饿感、打哈欠、恶心、乏力、倦怠等初期症状经过血压升高、出汗、震颤、脸色苍白等发展到意识丧失、痉挛、昏迷) 由于本品有增强降血糖的作用,因此应密切监测血糖值及观察患者状态,必要时减少药物用量。 特别是和胰岛素药物合用时可能会增加发生低血糖的风险。为减轻与胰岛素药物合用时发生的低血糖风险,应考虑降低胰岛素药物的用量。 与 α -葡萄糖苷酶抑制剂合用发生低血糖症状时不得使用蔗糖,必须服用葡萄糖。 当与噻唑烷二酮类药物合用时,应特别注意浮肿的发生。	机理不同的药理作用相加,导致降血糖作用的增强。
双胍类制剂 盐酸二甲双胍等		机理不同的药理作用相加,导致降血糖作用的增强。与噻唑烷二酮类药物合用时发生浮肿的机理不明。
α -葡萄糖苷酶抑制剂 伏格列波糖等		
噻唑烷二酮类药物 盐酸吡格列酮		抑制与血中蛋白结合以及抑制代谢。并用阿司匹林 1 次用量为 1500mg 时可能有影响,但低剂量应用时(阿司匹林 1 次用量为 300mg)则无影响。
水杨酸制剂 (阿司匹林等)		抑制药物与血中蛋白结合以及代谢。
安妥明等		
磺胺类药物 磺胺甲恶唑等		
β -阻滞剂 心得安等		由于抑制肝脏内的糖异生以及增强末梢组织胰岛素的敏感度,造成血糖降低。
单胺氧化酶抑制剂		
四环素类抗生素 盐酸四环素 盐酸米诺环素等		增加胰岛素敏感性。
肾上腺素	可能会减弱口服降糖药	由于抑制末梢组织对葡萄糖的摄取以及

	的效果，导致血糖升高、血糖控制不良的发生。	促进肝脏糖异生，使血糖上升。
肾上腺皮质激素 甲泼尼龙等		促进肝脏糖异生，降低末梢组织胰岛素敏感性。
卵泡激素 炔雌醇等	应密切注意合并餐后血糖升高所致的影响。合并用药时需注意控制血糖值，增加血糖值测定的频次，必要时调节给药量。	机理不明 可的松分泌变化，组织内糖利用的变化，生长激素过度分泌，肝功能变化等因素值得考虑。
烟酸		抑制肝脏内葡萄糖的同化作用。
异烟肼		由于糖代谢障碍导致血糖上升及糖耐量异常。
吡嗪酰胺		机理不明 有报道称难于控制血糖值。
吩噻嗪类药物 氯丙嗪等		抑制胰岛素的释放以及肾上腺激素从肾上腺的释放。
利尿剂 噻嗪类 氯噻酮 利尿酸等		血清钾降低、胰岛素分泌障碍、组织对胰岛素的敏感性降低。
苯妥英钠		直接抑制胰岛素分泌。
甲状腺激素 干燥甲状腺等	给药时密切观察血糖值及患者的状态。	血糖控制条件可能会有变化。

【药物过量】

尚无相关的研究资料。药物过量可能增强降血糖作用，出现低血糖症状。

【药代动力学】

据国外文献报道

1.血浆中的浓度

健康成年男子临餐前单次口服米格列奈钙片 5mg、10mg 及 20mg，给药后 0.23~0.28 小时达到最高血药浓度（ C_{max} ），半衰期（ $t_{1/2}$ ）约 1.2 小时。

健康成年男性临餐前给药的药代动力学参数

给药量（mg）	C_{max} （ng/ml）	T_{max} （hr）	$t_{1/2}$ （hr）
5（n=8）	650.3	0.28	1.24
10（n=8）	1390.7	0.23	1.19
20（n=7）	2903.2	0.25	1.22

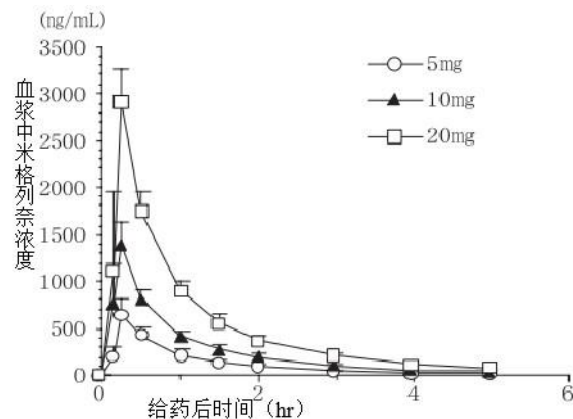


图 1 健康成年男性临餐前给药不同剂量下血浆中米格列奈浓度（平均值±标准差）

另外，健康成年男性于餐后经口服用米格列奈钙片 5mg，与临餐前给药相比发现，最高血药浓度（ C_{max} ）降低及到达最高血药浓度时间延迟。

健康成年男性临餐前以及餐后给药的药代动力学参数

给药时间	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-24hr} (ng·hr/ml)
餐前 (n=6)	384.9	0.29	1.42	472
餐后 (n=6)	143.5	2.08	1.26	444

肾功能正常成年人、肾功能低下以及慢性肾功能不全的患者（给药前一日所测平均肌酐清除率分别为 113.75、37.01 及 3.431ml/min）分别于临餐前单次给予米格列奈钙片 10mg 时，随着肌酐清除率降低的同时半衰期（ $t_{1/2}$ ）延长，但未证明其他主要参数（ C_{max} 、 AUC_{0-inf} 及 CL_{tot}/F ）和肌酐清除率之间存在有意义的相关性。

肾功能正常者、肾功能低下及慢性肾功能不全患者药代动力学参数

	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-inf} (ng·hr/ml)	CL_{tot}/F (ml/min/kg)	$Vdss/F$ (L/kg)
肾功能正常者 (n=8) Ccr91ml/min 以上	1275.3	0.69	1.48	1517	1.64	0.16
肾功能低下患者 (n=7) Ccr31~50ml/min 之间	1643.9	0.29	3.22	2132	1.37	0.20
慢性肾功能不全患者 (n=8) Ccr 在 30ml/min 以下，透析中	764.7	0.41	11.7	1741	1.70	0.86

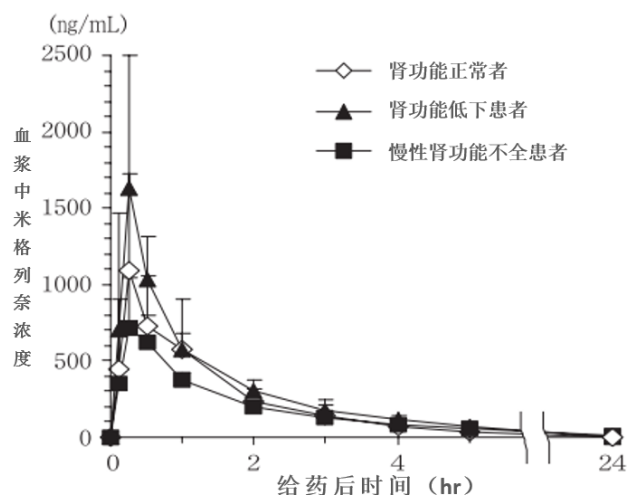


图2 肾功能正常者、肾功能低下以及慢性肾功能不全的患者血浆中米格列奈浓度
(平均值±标准差)

2、代谢、排泄

健康成年男性于临餐前单次口服米格列奈钙片，剂量分别为 5mg、10mg 及 20mg 时，到给药后 24 小时为止约给药量的 54%~74%从尿中出，基本上为葡萄糖醛酸结合代谢产物，米格列奈不足 1%。

健康成年男性于临餐前单次口服 $[^{14}\text{C}]$ 标记的米格列奈钙二水合物溶液 11mg 时，给药后 0.5 及 4 小时后血浆中的放射活性主要来自米格列奈，米格列奈的葡萄糖醛酸结合物约为米格列奈的 1/3 到 1/6 的量。羟基代谢产物所占比例更少。另外，给药所含放射活性的 93%从尿液，6%从粪便中排泄出体外。

米格列奈钙二水合物在人体的肝脏以及肾脏中代谢，体外实验已证实葡萄糖醛酸结合物主要由药物代谢酶 UGT1A9 以及 1A3 生成，羟基化合物主要由 CYP2C9 生成。

【药理毒理】

药理作用

米格列奈与胰岛 β 细胞磺酰脲受体结合，抑制胰岛 β 细胞膜上 ATP 敏感的 K^+ 通道，造成细胞去极化，细胞内 Ca^{2+} 浓度升高，从而促进胰岛素的分泌，降低血糖。

毒性研究

遗传毒性：在细菌回复突变试验中，米格列奈没有诱发基因的变异。在小鼠

淋巴瘤试验中，在代谢活化条件下米格列奈钠仅在 1047 μ g/ml 以上浓度时诱发基因的变异。在哺乳动物细胞染色体畸变试验中，在非代谢活化条件下，米格列奈钙水合物浓度达到 1000 μ g/ml 时没有诱发染色体异常。在使用大鼠肝细胞进行的程序外 DNA 合成试验中，米格列奈没有诱发程序外 DNA 合成的作用。在小鼠微核试验中，米格列奈没有诱发染色体异常或抑制纺锤体形成以及抑制骨髓细胞生长的作用。

生殖毒性：在大鼠经口给药的生育力与早期胚胎发育毒性试验中，米格列奈钙水合物对雄性亲代动物的无毒性剂量为 500mg/kg/日，对雌性亲代动物为 150mg/kg/日，对生殖功能的无毒性剂量为 1500mg/kg/日，对胚胎的无毒剂量为 1500mg/kg/日。

在大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，1000mg/kg/日剂量的米格列奈钙水合物因引起母体动物的低血糖导致胎仔体重下降及骨化延迟，出生后 4 日内生存率降低；米格列奈钙水合物对母体动物及胎仔的无毒性剂量为 300mg/kg/日。兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，80mg/kg/日剂量的米格列奈钙水合物使胚胎着床后死亡率升高，少数母体动物出现流产；米格列奈钙水合物对母体动物及胎仔的无毒剂量为 20mg/kg/日。在大鼠及兔试验中，所有剂量下均未发现致畸作用。

致癌性：在小鼠及大鼠连续给药 104 周的致癌试验中，米格列奈没有显示出致癌作用。

【贮藏】 密闭，25℃ 以下保存。

【包装】 铝铝包装，10 片/板/盒，10 片/板 $\times$ 2 板/盒，10 片/板 $\times$ 3 板/盒。

【有效期】 36 个月

【执行标准】 国家药品监督管理局药品注册标准 YBH00712024

【批准文号】 国药准字 H20247007

【上市许可持有人】

企业名称：北京四环科宝制药股份有限公司

注册地址：北京市丰台区科技园区海鹰路 11 号[园区]

邮政编码：100070

电话号码：010-63786796（药品安全咨询电话）

010-63786797（药品服务咨询电话）

传真号码：010-63786798

网 址：www.shkb.com.cn

【生产企业】

企业名称：北京四环科宝制药股份有限公司

生产地址：北京市大兴区中关村科技园区大兴生物医药基地祥瑞街 5 号

邮政编码：102629

电话号码：010-63786796（药品安全咨询电话）

010-63786797（药品服务咨询电话）

传真号码：010-63786798

网 址：www.shkb.com.cn