

核准日期：2012 年 12 月 31 日



合华®

二甲双胍格列吡嗪胶囊说明书

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：二甲双胍格列吡嗪胶囊

英文名称：Metformin Hydrochloride and Glipizide Capsules

汉语拼音：Erjiashuanggua Geliebiqin Jiaonang

【成份】

本品为复方制剂，其组份为盐酸二甲双胍与格列吡嗪。

【性状】

本品内容物为白色或类白色颗粒状粉末。

【适应症】

本品适用于饮食、运动疗法不能充分有效控制血糖的 2 型糖尿病患者。详见用法用量。

【规格】

每粒胶囊含盐酸二甲双胍 250mg 与格列吡嗪 2.5mg。

【用法用量】

总则

本品应根据有效性和耐受性进行个体化给药，且不得超过最大推荐给药剂量即每日 2000mg 二甲双胍/10mg 格列吡嗪。本品应与食物一起服用且从较低剂量开始给药，按下

述方法逐步增大剂量以避免发生低血糖（主要由格列吡嗪引起），降低胃肠道不良反应（主要由二甲双胍引起），对于个体患者可以确定能充分控制血糖的最低有效剂量。

在初始治疗及剂量调整时期，应采取适当的血糖监测措施以检测患者对本品的治疗反应，并确定最低有效剂量。此后应每间隔三个月左右测定 HbA1c（糖化血红蛋白）值以评估治疗的有效性。对所有 2 型糖尿病患者的治疗目的是降低 FPG（空腹血糖）、PPG（餐后血糖）及 HbA1c，尽可能使其达到或接近正常值。较理想的是使用 HbA1c 值来评价对治疗的反应，因为该值比仅用 FPG 能更好地反映长期血糖控制情况。

没有进行专门研究来考察使用格列吡嗪（或其他磺脲类药物）加二甲双胍的患者在改用本品后的安全性和有效性。在这些患者中可能出现血糖控制的变化，发生高血糖或低血糖，2 型糖尿病患者治疗方式的任何变化都应密切采取适当的监测措施。

本品用于饮食、运动疗法不能充分有效控制血糖的患者：

对于仅采用饮食及运动疗法不能充分有效控制高血糖的 2 型糖尿病患者，本品推荐的起始剂量为 250mg/2.5mg，每日 1 次，每次一粒，与食物一起服用。对 FPG 在 280~320mg/dL 范围内的患者，本品的起始剂量可考虑为 500mg/2.5mg，每日 2 次。尚未确定本品在 FPG 超过 320mg/dL 的患者中的疗效。为了充分控制血糖的水平，可按照下述方法递增剂量：每隔 2 周每日增加一粒本品，直到达到每日最大剂量为 1000mg/10mg 或 2000mg/10mg，并且分次服用。在使用本品进行初始治疗的试验中，尚没有每日给药总剂量超过 2000mg/10mg 的临床使用经验。

特殊患者人群

不推荐本品在孕妇或儿童患者中使用。由于存在肾功能降低的可能性，本品在老年患者中应采用保守的初始及维持剂量，任何剂量调整前都应该对肾功能进行评估，一般情况下，老年患者、过度疲劳以及营养不良的患者不得将剂量增大至最大给药剂量以避免发生低血糖

的风险。特别在老年患者中，必须对肾功能进行监测以预防出现与二甲双胍相关的乳酸性酸中毒症（见【**注意事项**】项下的警告）。

【不良反应】

据国外文献报道：

二甲双胍格列吡嗪片

在一项使用二甲双胍格列吡嗪片进行初始治疗的 24 周双盲临床试验中，172 例患者接受二甲双胍格列吡嗪 250mg/2.5mg，173 例患者接受二甲双胍格列吡嗪 500mg/2.5mg，170 例患者接受格列吡嗪，177 例患者接受二甲双胍，在这些治疗组中最常出现的临床不良事件见表 1。

表 1 初始治疗研究中各组>5%的临床不良事件				
不良事件	患者数 (%)			
	格列吡嗪	二甲双胍	二甲双胍格列吡嗪	二甲双胍格列吡嗪
	5mg 片 N=170	500mg 片 N=177	250mg/2.5mg 片 N=172	500mg/2.5mg 片 N=173
上呼吸道 感染	12 (7.1)	15 (8.5)	17 (9.9)	14 (8.1)
腹泻	8 (4.7)	15 (8.5)	4 (2.3)	9 (5.2)
头晕	9 (5.3)	2 (1.1)	3 (1.7)	9 (5.2)
高血压	17 (10.0)	10 (5.6)	5 (2.9)	6 (3.5)
恶心/呕吐	6 (3.5)	9 (5.1)	1 (0.6)	3 (1.7)

在一项使用二甲双胍格列吡嗪片作为二线治疗的 18 周双盲临床试验中，87 例患者接受二甲双胍格列吡嗪，84 例患者接受格列吡嗪，75 例患者接受二甲双胍，在临床中最常出

现的不良事件见表 2。

表 2 二线治疗研究中各组>5%的临床不良事件			
不良事件	患者数 (%)		
	格列吡嗪 5mg 片 ^a N=84	二甲双胍 500mg 片 ^a N=75	二甲双胍格列吡嗪 500mg/5.0mg 片 ^a N=87
腹泻	11 (13.1)	13 (17.3)	16 (18.4)
头痛	5 (6.0)	4 (5.3)	11 (12.6)
上呼吸道感染	11 (13.1)	8 (10.7)	9 (10.3)
肌肉骨骼疼痛	6 (7.1)	5 (6.7)	7 (8.0)
恶心/呕吐	5 (6.0)	6 (8.0)	7 (8.0)
腹痛	7 (8.3)	5 (6.7)	5 (5.7)
泌尿道感染	4 (4.8)	6 (8.0)	1 (1.1)

a：格列吡嗪剂量固定为每日 30mg，调整二甲双胍和二甲双胍格列吡嗪的剂量

低血糖

在一项使用二甲双胍格列吡嗪 250mg/2.5mg 和 500mg/2.5mg 的对照初始临床试验中，出现低血糖症状（如头晕、发抖、出汗、饥饿感）以及手指血糖测定结果 $\leq 50\text{mg/dL}$ 的患者数量分别为：格列吡嗪 5 例（2.9%），二甲双胍 0 例（0%），二甲双胍格列吡嗪 250mg/2.5mg 13 例（7.6%），二甲双胍格列吡嗪 500mg/2.5mg 16 例（9.3%）。接受二甲双胍格列吡嗪 250mg/2.5mg 或二甲双胍格列吡嗪 500mg/2.5mg 的患者中，9 例（2.6%）患者因低血糖症状停药，其中一例必须接受治疗。在一项使用二甲双胍格列吡嗪 500mg/5.0mg 的对照二线治疗临床试验中，出现低血糖症状以及手指血糖测定结果 \leq

50mg/dL 的患者数量分别为：格列吡嗪 0 例（0%），二甲双胍 1 例（1.3%），二甲双胍格列吡嗪 11 例（12.6%），1 例（1.1%）患者因低血糖症状需要停药，没有患者因低血糖症状需要治疗（见【**注意事项**】）。

胃肠道反应

在初始治疗试验中最常发生的不良事件为腹泻和恶心/呕吐，使用两种规格的二甲双胍格列吡嗪片，这些症状的发生率低于使用二甲双胍治疗。有 4 例（1.2%）患者在初始治疗时因胃肠道反应停止给予二甲双胍格列吡嗪片。在二线治疗中，使用二甲双胍格列吡嗪、格列吡嗪和二甲双胍发生的腹泻、恶心/呕吐以及腹痛等胃肠道症状情形基本相似。有 4 例（4.6%）患者在二线治疗试验中因胃肠道不良事件停止服用二甲双胍格列吡嗪片。

格列吡嗪

胃肠道反应

很少有报道联合使用格列吡嗪会引起胆汁郁积、肝损伤并伴随黄疸的形成，如发生以上情况应停止使用盐酸二甲双胍。

【禁忌】

本品在以下患者中禁用：

（1）可能由于心力衰竭（休克）、急性心肌梗死和败血症所引起的肾病或肾功能不全患者（例如男性血清肌酐水平 $\geq 1.5\text{mg/dL}$ ，女性 $\geq 1.4\text{mg/dL}$ 或肌酐清除异常）。

（2）需要治疗的充血性心力衰竭患者。

（3）对格列吡嗪或盐酸二甲双胍过敏患者。

（4）急、慢性代谢性酸中毒，包括伴有或不伴昏迷症状的糖尿病酮症酸中毒患者。糖尿病酮症酸中毒须用胰岛素治疗。

（5）接受血管内注射碘化造影剂患者应暂停使用本品，因为这类产品可能导致急性肾

功能改变。

【注意事项】

对二甲双胍可能引起乳酸性酸中毒的警告：

乳酸性酸中毒

乳酸性酸中毒是一种罕见但严重的代谢性疾病，发生的原因可能是由于给予二甲双胍格列吡嗪治疗时二甲双胍在体内的蓄积。发生该症的致死率约 50%。乳酸性酸中毒的发生也可能与多种病理生理条件有关，包括糖尿病以及当出现显著的组织低灌注和血氧不足。乳酸性酸中毒的特征表现为血液中乳酸水平升高（ $> 5\text{mmol/L}$ ）、血 pH 降低、伴有阴离子间隙增加和乳酸盐/丙酮酸盐比值增大的电解质紊乱。当二甲双胍可能是引起乳酸性酸中毒的原因时，通常二甲双胍的血浆浓度水平 $> 5\mu\text{g/ml}$ 。

据报道，接受盐酸二甲双胍的患者发生乳酸性酸中毒的概率非常低（约 0.03 例/1000 患者一年，约 0.015 致死例/1000 患者一年）。所报道的病例主要发生在有显著肾功能不全的糖尿病患者中，包括内源性肾病和肾低灌注患者，且通常在同时进行多重内外科治疗以及接受多种药物的患者中。充血性心力衰竭患者必须接受药物治疗，尤其是患有非稳定性或急性心力衰竭容易出现低灌注和血氧不足的危险的患者，是发生乳酸性酸中毒的高危人群。发生乳酸性酸中毒的危险随着患者肾功能不全的程度以及年龄增大而增加，采取定期监测服用二甲双胍患者的肾功能以及服用最小有效剂量的二甲双胍的方法可以显著降低乳酸性酸中毒发生的危险，对接受治疗的老年患者应密切监测肾功能。对于年龄 ≥ 80 岁的患者，只有在通过测定肌酐清除率显示肾功能没有降低后才能使用本品，因为这类患者较易发生乳酸性酸中毒。当出现任何与血氧不足、脱水和脓血症有关的症状时应立即停止服用本品，因为肝功能受损会明显限制其对乳酸盐的清除能

力，本品应避免在带有临床或实验室肝病症状的患者中使用。服用本品的患者应避免急性或慢性过量酒精的摄入，因为酒精会增强盐酸二甲双胍对乳酸盐的代谢作用，另外，在接受血管内造影术或任何外科手术前应暂时停止使用本品。

乳酸性酸中毒症的发生起初往往比较轻微，仅伴有一些非特异性症状如不适、肌痛、呼吸不畅、嗜睡以及非特异性腹部不适等。可能出现相关的体温降低、低血压、伴有更明显酸中毒症状的抵抗性慢性心律失常。患者以及医生充分意识到出现这些症状的可能重要意义，告知患者在出现这类症状时立即通知医生，并停止使用本品。血清电解质、酮、血糖，特别是血 pH 值、乳酸盐水平甚至血液中二甲双胍的水平都具有重要的参考价值。一旦患者在使用某一剂量的二甲双胍格列吡嗪后病情稳定下来，这时出现的胃肠道症状（这种症状在使用二甲双胍治疗初始时较为常见）可能与药物无关。此后发生的胃肠道症状可能是由于乳酸性酸中毒以及其他严重的疾病所引起的。

服用本品的患者空腹时静脉血浆中的乳酸盐水平超过正常值上限但低于 5mmol/L 时并不意味着可能会发生乳酸性酸中毒，这种情形可用其他机制进行解释，例如未能很好控制糖尿病或肥胖、剧烈运动或样品处理中的技术问题。

对于缺少患有酮症酸中毒（酮尿和酮血症）迹象却伴有代谢性酸中毒症的糖尿病患者，可怀疑其可能发生了乳酸性酸中毒。

乳酸性酸中毒症是一种严重的急诊疾病，患者必须入院治疗，正在服用本品的乳酸性酸中毒患者应立即停止使用本品，并迅速采取常规支持疗法。因为二甲双胍可被透析除去（在血液动力学良好的条件下其清除率可达到 170ml/min），推荐立即进行透析以校正酸中毒并除去蓄积的二甲双胍，这种处理方法可迅速改善症状并恢复病情。

对增加心血管死亡率风险的特别警告：

据报道，与仅采用饮食或饮食加胰岛素疗法比较，服用口服降糖药与心血管死亡率的增加有关。这项警告是根据大学联合糖尿病活动（UGDP）为评价降糖药在预防和延迟非胰岛素依赖性糖尿病患者的血管疾病发作所进行的一项长期前瞻性研究的结果得出的，该项研究有 823 例患者参加，被随机分为 4 组。

UGDP 报道采用饮食加固定剂量甲苯磺丁脲（每日 1.5g）治疗 5~8 年的患者，其心血管死亡率大约是单纯采用饮食疗法的 2.5 倍，没有发现总体死亡率的明显升高，但由于心血管死亡率的增加而中止使用甲苯磺丁脲，限制了该研究总体死亡率的增加。尽管对这些结果的解释尚有争议，UGDP 的研究还是对提出这项警告提供了足够的根据。患者应被告知使用格列吡嗪的潜在风险和益处以及可替代的其他治疗方式。

虽然在这项研究中只包括了一种磺脲类药物（甲苯磺丁脲），从安全角度考虑认为这项警告也适用于此类药物中的其他降糖制剂，因为它们具有相似的作用方式以及化学结构。

总则

大血管结局

目前仍无临床研究确证二甲双胍格列吡嗪或其它降糖药能减少大血管结局的风险。

二甲双胍格列吡嗪

低血糖

本品可引起低血糖，因此，为避免出现潜在的低血糖，适当地选择病人、剂量以及正确指导病人用药非常重要。当热量摄取不足，紧张的运动后热量补充不够或同时使用其他降糖剂或饮酒会增加低血糖发生的风险。肾功能不全可导致格列吡嗪和盐酸二甲双胍水平的升高。肝功能不全可能会增加格列吡嗪的药物水平以及糖异生能力的减弱，这两种情形都可能增加低血糖发生的风险。老年、过劳、营养不良的病人以及肾上腺或垂体功能不全、酗酒的患者更易发生低血糖。低血糖症状在老年人以及使用 β -肾上腺素能受体阻滞剂人群中往往比较

难以被识别。

格列吡嗪

肾病和肝病

格列吡嗪在肝和/或肾功能损害患者中的代谢和排泄速度可能减慢，如果在这类患者中出现低血糖症状，则低血糖持续的时间可能会延长，对此应采取适当的处理措施。

溶血性贫血

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G6PD）缺乏的患者服用磺酰脲类药物后会产生溶血性贫血。因为二甲双胍格列吡嗪属于此类药物，G6PD 缺乏的患者应慎重服药，或口服其它非磺酰脲类药物。国外上市后报告显示，一些未获知 G6PD 缺乏的患者服用后也发生了溶血性贫血。

盐酸二甲双胍

肾功能的监测

已知二甲双胍主要经肾脏排泄，二甲双胍蓄积以及乳酸性酸中毒症发生的风险会随肾脏受损程度而增加，因此，血清肌酐水平超过其年龄正常值上限的患者不得使用本品。对于老年患者，应仔细调整本品使用剂量使其达到能够充分控制血糖的最低剂量。因为年龄增加与肾功能降低有关，在老年尤其是≥80 岁的患者中，应定期对肾功能进行监测，一般不得将本品增加至最大剂量。在开始使用本品治疗以及此后至少每年一次对患者的肾功能进行评估并确认为正常。对于预期可能发展成肾功能不全的患者应增加肾功能评估的频率，如出现肾功能损害的迹象应停止使用本品。

与可能影响肾功能及二甲双胍分布的药物合用

对可能影响肾功能或引起血液动力学明显改变，或可能干扰二甲双胍分布的药物，例如通过肾小管分泌清除的阳离子型制剂，联合用药时要慎重（见【药物相互作用】）。

接受血管内注射碘化造影剂研究（例如，血管内给予碘化剂的静脉造影，胆管造影，血

管造影和计算机 X-线断层摄影扫描)

接受血管内注射碘化造影剂研究可导致急性肾功能变化,与接受二甲双胍患者出现乳酸性酸中毒有关(见【禁忌】)。因此,任何准备进行这项研究的患者在研究开始前、进行过程中以及完成后 48 小时内都应暂时停止使用本品,只有对肾功能进行再评估并确认为正常后才能重新服用。

缺氧状态

不管是何种原因引起的心力衰竭(休克)、急性充血性心力衰竭、急性心肌梗死以及其他有缺血症状的情形均与乳酸性酸中毒症有关,也可能引起肾前性氮质血症。当使用本品的患者出现这类症状时应立即停止给予本品。

外科手术过程

在接受任何外科手术时应暂时停止给予本品的治疗(除非手术很小,食物以及液质的摄取不受到限制),只有在患者恢复口服摄取功能以及肾功能再评价为正常后才能重新使用本品。

酒精摄入

已知酒精能增强二甲双胍对乳酸的代谢作用,故应提醒患者在接受二甲双胍治疗时不要过量或长期摄入过量酒精。由于对肝脏糖异生功能的影响,酒精可能增加低血糖发作的风险。

肝功能损害

由于受损的肝功能曾与一些发生乳酸性酸中毒症的病例有关,本品一般应避免在患有临床或实验室肝病的患者中使用。

维生素 B₁₂ 水平

在二甲双胍 29 周的临床对照试验期间,约 7%的患者之前正常的血清降低至亚正常水平,但没有出现任何临床表现。这种降低可能是由于干扰了 B₁₂ 从 B₁₂-内因子复合物中的吸

收所致，与贫血症几乎没有关系，并且在停用二甲双胍或补充 B₁₂ 后迅速得到恢复。建议接受二甲双胍治疗的患者每年测定一次血液学参数，如发现明显的异常应调查原因并采取合适的处理措施。

某些个体(维生素 B₁₂ 或钙的摄取或吸收不足)似乎更易于形成维生素 B₁₂ 亚正常水平。在这类患者中，有必要每 2 至 3 年进行一次例行的血清维生素 B₁₂ 水平测定。

此前得到控制的 2 型糖尿病患者临床状态的变化

对此前使用二甲双胍已充分控制症状但又出现实验室检查异常或临床病情(特别是定义模糊或不明确的疾病) 的 2 型糖尿病患者应立即进行评估，考察是否发生酮症酸中毒或乳酸性酸中毒症。评估应包括血清电解质和酮、血糖，如果需要，还应测定血 pH 值、乳酸盐、丙酮酸盐以及二甲双胍的水平。如出现任何类型的酸中毒都应立即停止给予本品，并采取适当的校正措施。

告知患者的信息

二甲双胍格列吡嗪

患者应被告知使用本品的潜在风险和受益以及可替代的其他治疗方式，并告知他们坚持饮食治疗，有规律的运动方案，以及定期检测血糖、糖化血红蛋白、肾功能以及血液参数的重要性。

应向患者说明与二甲双胍治疗有关的乳酸性酸中毒的风险，它的症状以及形成的条件(见【**注意事项**】项下的警告)。建议患者如出现不能解释的过度呼气、肌痛、不适、嗜睡及其它非特异性症状应立即停止使用本品并通知医生。如果患者已稳定在某一剂量的二甲双胍格列吡嗪，此时出现的胃肠道症状(这种症状在开始使用二甲双胍治疗时较为常见)可能是与药物无关的，此后发生的胃肠道症状可能是因乳酸性酸中毒症和其他严重疾病引起的。

患者以及负责监护的家庭成员应了解低血糖的危险，其症状、治疗方法以及形成的原因。

应告知患者在使用本品时应避免过量酒精摄入。

实验室检测

应周期性检测患者的空腹血糖、HbA1c，以监测治疗反应。

在治疗初始以及此后至少每年周期性监测患者的血液学参数（如血红蛋白/红细胞比容以及红细胞指数）和肾功能（血清肌酐）。在二甲双胍治疗时出现巨红细胞性贫血的情况极为罕见，如果怀疑出现了这种症状，则应排除维生素 B₁₂ 缺乏症。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇及哺乳期妇女禁用。

【儿童用药】

本品在儿童中使用的安全性和有效性尚未确立，故儿童禁用本品。

【老年用药】

无论在初始治疗或二线治疗试验中，均没有发现老年患者与较年轻患者之间在总体有效性和安全性有任何差异。在其他报道的临床实践中也没有发现老年患者与较年轻患者之间反应性的差异，但不能排除年龄较大个体患者有更高的敏感性。

已知盐酸二甲双胍主要是经肾脏排泄，且肾功能受损患者对该药存在严重不良反应的风险，本品只可在肾功能正常的患者中使用。因为年龄增加与肾功能降低有关，本品在年龄较大的患者中应慎用。剂量选择应慎重并根据定期、仔细的肾功能监测情况确定。一般情况下，老年患者不得增加到本品的最大使用剂量。

【药物相互作用】

二甲双胍格列吡嗪

某些药物具有升血糖的趋势，可能会导致血糖失控，这些药物包括噻嗪类及其他利尿剂，

皮质类固醇、吩噻嗪、甲状腺制剂、雌激素、口服避孕药、苯妥英、烟酸、拟交感神经药、钙通道阻滞剂和异烟肼。当正接受本品治疗的患者使用这些药物时，则应密切观察患者血糖控制不良的情况。当接受本品治疗的患者停止使用这些药物时应密切观察患者是否出现低血糖。二甲双胍与血浆蛋白的结合率几乎可以忽略不计，故与和血清蛋白广泛结合的磺脲类药物相比，二甲双胍与蛋白结合率高的药物如水杨酸盐、磺胺类、氯霉素和丙磺舒发生相互作用的可能性很小。

格列吡嗪

某些药物可增强磺脲类的降血糖作用，这些药物包括非甾体抗炎药、氮杂茂类以及其他具有高蛋白质结合的药物如水杨酸类、磺胺类、氯霉素、丙磺舒、香豆素、单胺氧化酶抑制剂和 β -肾上腺素能受体阻滞剂，当接受本品治疗的患者使用这类制剂时，应密切注意观察是否出现低血糖，当接受本品治疗的患者停止使用这类制剂时，则应密切观察患者血糖控制不良的情况。体外与人血清蛋白结合试验研究显示格列吡嗪的结合方式与甲苯磺丁脲不同，并且不与水杨酸盐和双香豆素发生相互作用。但将这些结果推及至临床情形以及本品与这类制剂合用时应慎重。

据报道口服咪康唑与降糖药可能出现相互作用导致严重低血糖，但尚不清楚通过静脉、局部和阴道给予咪康唑制剂是否也会发生这种相互作用。在健康志愿者中进行的安慰剂对照交叉研究显示了同时给予氟康唑和格列吡嗪会产生这种作用，所有受试者先单独服用格列吡嗪，然后口服氟康唑 100mg，每天一次，共 7 天，使用氟康唑后格列吡嗪的药-时曲线下面积 (AUC) 平均增加了 56.9% (范围：35%~81%)。

盐酸二甲双胍

速尿

在健康试验者中进行的单剂量、二甲双胍-利尿剂的药物相互作用结果显示，两种药物

的药代动力学参数均受到同时给药的影响，利尿剂使二甲双胍的血浆和血 C_{max} 增加 22% 以及血 AUC 增加 15%，而二甲双胍的肾脏消除率没有明显变化。当与二甲双胍合用时，利尿剂的 C_{max} 和 AUC 分别比单用时减少 31% 及 12%，终末半衰期降低 32%，但肾脏消除率没有明显变化，尚没有关于二甲双胍与利尿剂长期合用相互作用的资料。

硝苯地平

在健康志愿者中进行的单剂量、二甲双胍-硝苯地平的药物相互作用结果显示，同时给予硝苯地平分别使二甲双胍的血浆 C_{max} 和 AUC 增加 20% 和 9%，尿中的排泄量增加。 T_{max} 和半衰期不受影响。硝苯地平似乎能增强二甲双胍的吸收，但二甲双胍对硝苯地平的影响非常小。

阳离子药物

经肾小管清除的阳离子药物（如阿米洛利、地高辛、吗啡、普鲁卡因胺、奎纳定、奎宁、雷尼替丁、氨苯喋啶、甲氧苄胺嘧啶或万古霉素）理论上通过竞争普通肾小管运输系统而可能与二甲双胍发生相互作用。在正常健康志愿者中进行的单剂量和多剂量、二甲双胍-西咪替丁药物相互作用研究证实了二甲双胍与口服西咪替丁的相互作用，二甲双胍在血浆和全血中的峰浓度增加 60%，在两者中的 AUC 增加 40%，单剂量研究中的清除半衰期没有变化。二甲双胍对西咪替丁的药代动力学没有影响。虽然这种相互作用只是理论上的（西咪替丁除外），对于正在接受主要经近肾小管分泌系统分泌的药物的患者应密切监测，并建议对二甲双胍格列吡嗪和干扰药物的剂量进行调整。

其他

在健康志愿者单剂量药物相互作用研究中，二甲双胍和心得安以及二甲双胍和布洛芬的药代动力学不受同时给药的影响。

【药物过量】

格列吡嗪

磺脲类包括格列吡嗪的药物过量可导致低血糖,未出现意识丧失和神经症状的轻度低血糖症状应采取积极的口服葡萄糖以及调整给药剂量和/或饮食方式等措施进行治疗。应持续对患者进行密切监测直到确信患者已脱离危险。严重的低血糖反应如昏迷、癫痫发作以及其他神经损害的发生率很低,但需要给予急诊处理以及住院治疗。如果怀疑或诊断患者为低血糖引起的昏迷,应立即静脉注射浓度为 50%的葡萄糖溶液,随后静脉输注浓度较稀的 10%葡萄糖溶液。输注速度为维持血糖水平高于 100mg/dL,因为即使在临床上出现明显的恢复后也可能再次发生低血糖,故应密切监测患者至少 24~48 小时。肝病患者的血浆中格列吡嗪的消除期将会延长,因为格列吡嗪大部分与蛋白结合,透析可能不会取得效果。

盐酸二甲双胍

盐酸二甲双胍摄入量超过 50 克时会发生药物过量,据报道大约有 10%的病例出现低血糖,但尚不能确定其原因与盐酸二甲双胍有关。据报道二甲双胍药物过量的患者中乳酸性酸中毒的发生率约为 32%(见【**注意事项**】项下的警告),在血液动力学良好的条件下,二甲双胍透析的清除率可以达到 170ml/min,因此,对疑有二甲双胍药物过量的患者采用血液透析除去蓄积的药物是一种有效的方法。

【药理毒理】

本品为格列吡嗪与盐酸二甲双胍的复方制剂,两种药物通过互补的作用机制,改善 2 型糖尿病患者的血糖控制。

格列吡嗪是通过刺激胰腺分泌胰岛素达到其快速降血糖的作用,这种作用依赖于胰岛中 β 细胞的功能。胰腺外效应在磺脲类口服降糖药物的作用机制中也起部分作用。长期使用格列吡嗪降血糖的作用机制尚不清楚。在人体中,格列吡嗪可刺激膳食反应性胰岛素的分泌,增强糖尿病患者的食物促胰岛素分泌作用。长期使用格列吡嗪,空腹胰岛素水平也未

见升高。在使用格列吡嗪治疗至少 6 个月后，餐后胰岛素的反应仍持续增强。

盐酸二甲双胍能够改善 2 型糖尿病患者对葡萄糖的耐受性，降低基础血糖和餐后血糖。盐酸二甲双胍能够降低肝糖的生成，减少肠道对葡萄糖的吸收，通过增加外周葡萄糖的摄取和利用提高胰岛素的敏感性。

毒理研究

遗传毒性：

格列吡嗪的细菌和体内致突变试验结果均为阴性。盐酸二甲双胍在体外 Ames 试验、小鼠淋巴瘤细胞基因突变试验、人淋巴瘤细胞染色体畸变试验和体内小鼠微核试验中的结果均为阴性。

生殖毒性：

在剂量达到临床最大用量的 75 倍时，格列吡嗪没有对大鼠生育力产生影响。与甲苯磺丁脲等磺酰脲类药物类似，格列吡嗪在 5~50mg/kg 剂量范围内，在大鼠生殖毒性试验中显示出轻度的胚胎毒性，这种作用发生在围产期，且与格列吡嗪的药理作用有关。在大鼠和家兔试验中没有发现格列吡嗪具有致畸作用，盐酸二甲双胍在剂量为本品中二甲双胍每日最高用量的 3 倍时对雌性和雄性大鼠生育力均无影响。在剂量分别为本品中二甲双胍每日最高用量的 2 倍和 6 倍时，在大鼠和家兔中无致畸作用。

致癌、致突变：

二甲双胍格列吡嗪没有进行动物试验，以下资料为单独用药的试验结果。

格列吡嗪

给药 20 个月的大鼠试验和给药 18 个月的小鼠试验表明，格列吡嗪在剂量达到人用最大剂量的 75 倍时不会引起大鼠或小鼠的致癌毒性，格列吡嗪的致突变试验的结果为阴性。

人用剂量 75 倍的格列吡嗪对动物的生殖能力没有影响。

盐酸二甲双胍

动物的二甲双胍长期致癌试验研究中,灌胃给药,大鼠的剂量为 900mg/kg/天,共 104 周;小鼠的剂量为 1500mg/kg/天,共 91 周,所用剂量是人每天最大推荐剂量的 4 倍(按体表面积折算)。二甲双胍对雌性或雄性小鼠没有致癌毒性。在雄性大鼠中也没有致癌毒性,在 900mg/kg/天时雌性大鼠发生良性子宫息肉的几率增加。

体外试验表明二甲双胍没有致突变毒性(微生物回复突变试验、基因突变试验及染色体畸变试验),体内小鼠微核试验也为阴性。

600mg/kg/天的二甲双胍(大约是人推荐剂量的 3 倍)对雌性或雄性大鼠的生殖能力没有影响。

【药代动力学】

据国外文献报道:

吸收及生物利用度

二甲双胍格列吡嗪片

健康志愿者口服单剂二甲双胍格列吡嗪片 500mg/5mg 的生物利用度与同时服用盐酸二甲双胍片 500mg 和格列吡嗪片 5mg 相同。一次给予健康志愿者二甲双胍格列吡嗪片 500mg /5mg 与 20%葡萄糖溶液,或 20%葡萄糖溶液和食物同服,则食物对本品中格列吡嗪的峰值浓度(C_{max})影响较小,对其药-时曲线下面积(AUC)无影响;当给予相同规格的本品时,进食与空腹给予 20%葡萄糖溶液相比格列吡嗪组分的达峰时间(T_{max})延迟 1 小时。食物可使本品中盐酸二甲双胍组分的 C_{max} 下降 14%,而对 AUC 无影响;进食使 T_{max} 延迟 1 小时。

格列吡嗪

胃肠道吸收迅速、完全。口服单剂量格列吡嗪血药浓度在 1~3 小时达到峰值。重复给

药时格列吡嗪在血浆中不会蓄积。正常志愿者总体口服吸收及分布不受进食影响，但吸收时间延迟 40 分钟。

盐酸二甲双胍

空腹条件下口服 500mg 二甲双胍片绝对生物利用度约为 50%~60%。在口服单剂 500mg 及 1500mg，以及 850mg~2550mg 研究中，不随剂量增加成比例增长，其原因是吸收减少而不是清除发生变化。进食可降低盐酸二甲双胍吸收程度且吸收时间稍有延迟；进食条件下给予单剂量 850mg 盐酸二甲双胍，与空腹服用相同规格的制剂相比，血药峰浓度下降 40%，AUC 下降 25%，并且达峰时间延后 35 分钟，这些降低的临床相关性尚不清楚。

分布

格列吡嗪

健康志愿者口服或注射格列吡嗪 1 小时后，两种给药途径的血清蛋白结合率均为 98%~99%。静脉注射格列吡嗪后的表观分布容积是 11 升，显示本品主要分布在细胞外液中。在小鼠试验中，通过放射自显影未检测到雌雄动物脑或脊髓中有格列吡嗪或其代谢物，妊娠鼠的胚胎中也未检出。在另一项研究中，大鼠服用放射标记的格列吡嗪后，在大鼠胚胎中检测到极少量的放射活性。

盐酸二甲双胍

口服单剂量盐酸二甲双胍 850mg，表观分布容积 (V/F) 平均值约为 $654 \pm 358L$ 。二甲双胍几乎不与血浆蛋白结合。二甲双胍逐步进入红细胞，这种分布与时间有关，按照常用临床剂量及给药方案口服本品，24~48 小时内可达到稳态血浆浓度，其浓度值一般小于 $1\mu g/ml$ 。在临床对照试验中，二甲双胍在最大给药剂量下，其最大血浆浓度也不超过 $5\mu g/ml$ 。

代谢与清除

格列吡嗪

格列吡嗪代谢广泛而且主要在肝脏代谢。主要的代谢物为无活性的羟基化物质和极性结合物，主要经尿液排出体外。在尿液中发现不足 10%的格列吡嗪原形药。在健康志愿者中，无论是口服还是静脉给药，其清除半衰期为 2~4 小时，而且两种给药途径的代谢及消除方式是相似的，说明格列吡嗪的首过代谢不明显。

盐酸二甲双胍

健康志愿者注射单剂量盐酸二甲双胍是以原形药随尿液排出，不经肝脏代谢，也不经胆汁排泄；肾脏清除率是肌酐清除率的 3.5 倍，说明肾小管分泌是盐酸二甲双胍的主要消除途径。口服二甲双胍，大约 90%被吸收的药物在 24 小时内经肾清除，血浆清除半衰期约为 6.2 小时。血液中的清除半衰期约为 17.6 小时，表明本品亦分布于红细胞介质中。

特殊人群

2 型糖尿病患者

肾功能正常的 2 型糖尿病患者，给予单剂量或多剂量的二甲双胍，药代动力学与正常人群没有差异。在常规临床剂量下二甲双胍在两种人群中均没有蓄积。

肝功能不全

在肝功能损害患者中，格列吡嗪的代谢和排泄速度可能会减慢（见【**注意事项**】），没有在肝功能不全患者中进行二甲双胍的药代动力学研究。

肾功能不全

在肾功能损害患者中，格列吡嗪的代谢和排泄速度可能会减慢（见【**注意事项**】）。

在肾功能低下患者中（根据肌酐清除率），二甲双胍在血浆及血液中的半衰期延长，肾脏清除率随肌酐清除率的下降同比例降低（见表 3，见【**注意事项**】项下的警告）。

老年患者

尚没有格列吡嗪在老年患者中药代动力学的有关资料。

在健康老年受试者中进行的二甲双胍对照药代动力学研究的有限数据显示,与年轻健康试验者相比,总血浆清除率降低,半衰期延长, C_{max} 增大。这些数据表明老年人群二甲双胍药代动力学变化主要因肾功能变化引起(见表3)。在年龄 ≥ 80 岁的患者中,只有在肌酐检测显示肾功能没有下降时才能使用二甲双胍进行治疗。

表3 口服单剂量或多剂量二甲双胍后药代动力学参数,均值(\pm SD)

受试人群:二甲双胍 剂量 ^a (受试人数)	C_{max}^b ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max}^c (hrs)	肾脏清除率 (ml/min)
健康,非糖尿病成人			
500mg SD ^d (24)	1.03(\pm 0.33)	2.75(\pm 0.81)	600(\pm 132)
850mg SD(74) ^e	1.60(\pm 0.38)	2.64(\pm 0.82)	552(\pm 139)
850mgt.i.d,19剂(9) ^f	2.01(\pm 0.42)	1.79(\pm 0.94)	642(\pm 173)
成人2型糖尿病患者			
850mg SD(23)	1.48(\pm 0.5)	3.32(\pm 1.08)	491(\pm 138)
850mgt.i.d,19剂(9) ^f	1.90(\pm 0.62)	2.01(\pm 1.22)	550(\pm 160)
老年 ^g ,健康非糖尿病			
850mg SD(12)	2.45(\pm 0.70)	2.71(\pm 1.05)	412(\pm 98)
肾功能损害成人:850mg SD			
轻度($CL_{cr}^h 61\sim 90\text{ml/min}$)	1.86(\pm 0.52)	3.20(\pm 0.45)	384(\pm 122)
中度($CL_{cr} 31\sim 60\text{ml/min}$)	4.12(\pm 1.83)	3.75(\pm 0.50)	108(\pm 57)
重度($CL_{cr} 10\sim 30\text{ml/min}$)	3.93(\pm 0.92)	4.01(\pm 1.10)	130(\pm 90)

a：除多剂量研究中的前面 18 次给药外，均在空腹状态下使用

b：血浆峰浓度

c：达峰时间

d：SD=单剂量给药

e：5 项研究的合并结果（平均值），平均年龄 32 岁（年龄范围 23~59 岁）

f：空腹给药 19 次后的动力学研究

g：老年患者，平均年龄 71 岁（范围 65~81 岁）

h：CL_{cr} =按体表面积 1.73m² 校正的肌酐清除率

儿童

尚没有关于格列吡嗪或盐酸二甲双胍在儿童中使用的药代动力学数据。

性别

尚没有有关性别对格列吡嗪药代动力学影响的资料。

根据不同性别（男性 19 例，女性 16 例）的使用情况分析，二甲双胍在糖尿病或非糖尿病试验人群中的药代动力学参数没有差异。同样，在 2 型糖尿病患者中进行的对照临床研究中，显示二甲双胍在男性和女性中的降糖效果是相似的。

种族

尚没有有关不同种族格列吡嗪药代动力学差异的资料。

没有进行二甲双胍在不同种族中使用的药代动力学参数的研究。在临床对照研究中，二甲双胍在白人（n=249），黑人（n=51），以及西班牙人（n=24）中的降糖效果是相似的。

【贮藏】

密封，不超过 25°C 干燥处保存。

【包装】

高密度聚乙烯塑料瓶装。(1) 15 粒/瓶, 1 瓶/盒;(2) 30 粒/瓶, 1 瓶/盒。

【有效期】

18 个月。

【执行标准】

YBH04162012

【批准文号】

国药准字 H20120124

【生产企业】

企业名称：北京万辉双鹤药业有限责任公司

生产地址：北京市门头沟区石龙开发区上园路 1 号

邮政编码：102308

电 话：010-60803846

传真号码：010-60803846