

二甲双胍格列吡嗪片说明书

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：二甲双胍格列吡嗪片
英文名称：Metformin Hydrochloride and Glipizide Tablets
汉语拼音：Erjiahuangguo Geliyizide Pian

【成份】本品为复方制剂，其组分为：每片含盐酸二甲双胍250mg与格列吡嗪2.5mg。

【性状】本品为白色或类白色片，除包衣后显白色片。

【适应症】本品用于2型糖尿病的治疗，用于改善单独饮食及运动疗法不能有效控制血糖的2型糖尿病患者。

【规格】每片含盐酸二甲双胍250mg与格列吡嗪2.5mg

【用法用量】

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盐酸二甲双胍2000mg/格列吡嗪20mg。本品应与食物一起服用并从较低剂量开始给药。按下述方法逐步增加个体至发生低血糖症状而血糖得到良好控制，降低血糖不良反应(主要由本品引起)，对于个体来说可以确定能充分控制血糖的最低有效剂量。

在初始给药及剂量调整时期，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。此后应每隔两至三个月左右测定HbA1c(糖化血红蛋白)以评估治疗的有效性。对所有2型糖尿病患者均适用的标准是HbA1c应达到或低于7.0%。合理的起始使用HbA1c来评估治疗的有效性，因为该值比HbA1c更能反映长期血糖控制情况。

没有进行专门研究来考虑使用格列吡嗪/二甲双胍的患者在改用本品后的治疗方式的有效性。因此，在改变糖尿病治疗方案时应密切监测血糖的变化。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。

对于仅采用饮食及运动疗法不能满意控制血糖的2型糖尿病患者，推荐的起始剂量为本品(250mg/2.5mg)每日1次，每次一片，与食物一起服用。对于FPG血糖在280-320mg/dL范围内的患者可考虑将剂量改为二甲双胍每次500mg/2.5mg，每日2次，每次一片。本品在FPG血糖≥320mg/dL范围内患者通常应每日服用2片。剂量增大方式可采取每周增加每日增加一片，直到达到最大剂量每日二甲双胍格列吡嗪100mg/10mg或200mg/10mg，并且至少服用1周。在使用本品进行初始治疗的患者中，没有每日给药总剂量超过2000mg/10mg的临床不良反应。

特殊患者人群

不适用于老年或儿童患者中使用。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、过度营养不良以及营养不良的患者不得将剂量大至最大给药量以免发生低血糖的风险。特别在老年患者中，必须对肾功能进行评估以预防出现与二甲双胍相关的乳酸性酸中毒(见【注意事项】：“警告”)。

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4周临床试验中，17例患者接受二甲双胍格列吡嗪250mg/2.5mg，17例患者接受二甲双胍每次500mg/2.5mg，17例患者接受格列吡嗪片，17例患者接受盐酸二甲双胍。在这些初始治疗组中出现临床不良反应见表2。

表1 初始治疗组中各组5%的临床不良反应

不良反应	患者数 (%)			
	格列吡嗪 5mg N=170	盐酸二甲双胍 500mg N=177	二甲双胍格列吡嗪 250mg/2.5mg N=172	二甲双胍250mg/2.5mg 500mg/2.5mg 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例患者接受盐酸二甲双胍，在临床中最常出现的不良反应见表2。

表2 二线治疗组中各组5%的临床不良反应

不良反应	患者数 (%)		
	格列吡嗪 5mg N=84	盐酸二甲双胍 500mg N=75	二甲双胍格列吡嗪 500mg/5mg 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. 格列吡嗪剂量调整为每日30mg，调整盐酸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或500mg/2.5mg的对照临床试验中，出现低血糖症状(如头晕、发抖、出汗、饥饿感)以及手指血糖测定值≤56mg/dL的患者数量分别为：格列吡嗪(2.9%)，盐酸二甲双胍(0%)，二甲双胍格列吡嗪250mg/2.5mg(19.7/6%)，二甲双胍格列吡嗪500mg/2.5mg(19.0/3%)。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(2.0%)患者出现低血糖症状，其中一例接受治疗方式为一项使用二甲双胍格列吡嗪500mg/2.5mg的对照临床试验。出现低血糖症状以及手指血糖测定值≤56mg/dL的患者数量分别为：格列吡嗪(0%)，盐酸二甲双胍(1.3%)，二甲双胍格列吡嗪1例(12.6%)，1例(1.1%)患者因低血糖症需要停药，没有患者因低血糖症需要住院治疗(见【注意事项】)。

胃肠道反应

在一项临床试验中最常发生的不良反应为腹泻和恶心/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盐酸二甲双胍治疗。有1例(1.2%)患者初始治疗时因腹泻反应停止给予二甲双胍格列吡嗪片。在一项治疗中，给予二甲双胍格列吡嗪、格列吡嗪和盐酸二甲双胍患者的腹泻、恶心/呕吐以及腹痛等副作用发生情况基本相似。有4例(4.6%)患者在二线治疗试验中因腹泻不得不停用二甲双胍格列吡嗪片。

【禁忌】本品在以下患者中禁用：

- (1) 可能由心血管衰竭(休克)、急性心肌梗塞和充血性心力衰竭引起的肾功能不全患者(如男性血清肌酐水平≥1.5mg/dL，女性≥1.4mg/dL或肌酐清除率异常)。
- (2) 急性肾病的患者。
- (3) 对格列吡嗪或盐酸二甲双胍过敏患者。
- (4) 急性代谢性酸中毒，包括伴有或不伴有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) 接受血管内注射放射性造影剂患者应暂停使用本品，因为此类产品可能导致急性肾功能改变。

【注意事项】

- 1、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片治疗2型糖尿病患者。发生该病的致死率约50%。乳酸性酸中毒的发展也可能有多种病理生理条件有关，包括肝病以及出现明显的组织灌注不足和血氧不足。乳酸性酸中毒的特征表现为血液乳酸水平升高(>5mmol/L)、阴离子隙增大和阴离子隙/阴离子比增高。

的电解质紊乱。当盐酸二甲双胍可能是引起乳酸性酸中毒的原因时，通常盐酸二甲双胍的血浆浓度>5ug/ml。

据报道，接受盐酸二甲双胍的患者发生乳酸性酸中毒的发病率非常低(约0.03例/1000患者-年，约0.015例/1000患者-年)。所述病例的主要发生者在显著肾功能不全和血氧不足的患者中，包括肾功能不全患者。通常患者同时伴有多种危险因素以及接受多种药物的患者中。在血氧不足患者中必须接受药物治疗。尤其是患有非特异性或慢性心衰导致低灌注和低血氧不足的危险的患者，发生乳酸性酸中毒的高风险。发生乳酸性酸中毒的危险随着肾功能不全的程度以及年龄增大而增加。采取适当监测预防盐酸二甲双胍格列吡嗪片以及服用较小有效剂量的盐酸二甲双胍片可以减少发生乳酸性酸中毒发生的危险。对接受治疗的老年患者应监测肾功能。在对年龄≥60岁的患者，只有在通过测定耐酒精尿素显示肾功能没有降低才可使用本品。对于这类患者易发生乳酸性酸中毒。当出现肾功能不全、脱水和高血钠血症应立即停止服用本品。因为肾功能受损会严重影响肾脏对乳酸的清除能力。二甲双胍应避免在术前临床或实验室异常患者中应用。服用本品的患者应避免急性慢性酒精的摄入。因为酒精会增加低血糖的危险。二甲双胍格列吡嗪片的代谢作用，另外，在接受手术前患者及任何外科手术前应停止使用本品。

乳酸性酸中毒的发生起始于比较轻微，仅伴有一些非特异性症状如不适、肌痛、呼吸不畅、嗜睡以及非特异性虚弱等。可能出现的其他低灌注、低血压、伴轻度或中度酸中毒的抵抗性代谢性酸中毒。当出现上述症状时应考虑出现上述症状的可能性非常重要，应考虑患者在出现上述症状时立即就医，并禁止使用本品。血清电解质、阴、阳离子、特别是血pH值、肌酐肌酐水平升高及血中盐离子二甲双胍的水平都具有重要的参考价值。一旦患者在使其开始服用二甲双胍片水平升高时，这时出现的胃肠道症状(如呕吐)症状在使用盐酸二甲双胍治疗时经常出现(见【不良反应】)。此后发生乳酸性酸中毒可能由于二甲双胍的血浆水平超过正常上限值于5mmol/L可能与并不意味可能会导致乳酸性酸中毒。这种情况可用其机制来解释，例如不能很好控制糖尿病或肥胖、剧烈运动或急性肾功能不全(酮酸和酮血酸血症)患者伴有代谢性酸中毒的糖尿病患者，可怀疑其可能发生乳酸性酸中毒。

乳酸性酸中毒是一种严重的危及生命的疾病，必须予以治疗。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。对于接受二甲双胍可透析除去(在血液透析良好的条件下)患者血清可达到70ml/min)，推荐立即进行透析以校正电解质紊乱并去除乳酸二甲双胍。这种治疗方法可迅速改善症状并恢复病情。

2、二甲双胍心血管死亡风险的特别警告

据报道，与采用饮食及运动疗法或胰岛素治疗法比较，服用口服降糖药心血管死亡率的增加有关。这项警告是根据与二甲双胍格列吡嗪(UOP)评价降糖药在预防和延迟胰岛素依赖性糖尿病患者的心血管疾病发生的一项前瞻性研究的结果得出的，该研究涉及823例患者，被随机分为4组。

UOP报告采用饮食加固剂量二甲双胍(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治疗的2倍。尽管死亡率随死亡率的提升升高，但由于心血管死亡率的增加而中止服用二甲双胍了。限制了其对死亡率是否增加的研究机会。尽管对这些结果的解释有争议，UOP的初步研究还是提供了这项警告提供了足够的证据。患者应该被告知使用降糖药的潜在风险和益处以及替代的其他治疗方法。

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

3、低血糖警告

低血糖

本品可引起低血糖。因此，要避免出现低血糖，通常选择降糖药、剂型以及正确指导用药非常非常重要。剂量调整不足，胰岛素启动后血糖过低，不够及时使用其他降糖药或增加胰岛素剂量均可引起低血糖。低血糖的早期症状包括出汗、颤抖、饥饿感、头晕、心悸、视力模糊、言语不清、意识丧失、行为异常、低血糖的严重程度以及患者能力的减弱，这两种情形都可能导致低血糖发生的危险。老年、过度营养不良的患者以及在上层或肾功能不全、酗酒的患者更易发生低血糖。低血糖症状在老年以及使用β-肾上腺素阻滞剂人群中往往比较难以被识别。

肾前和肾后

格列吡嗪在肝和/或肾功能损害患者的代谢和排泄速度可能会减慢。如果在这些患者中出现低血糖症状，则低血糖事件可能会更严重，对此应采取适当的处理措施。

盐酸二甲双胍的禁忌

已知盐酸二甲双胍主要经肾排泄，盐酸二甲双胍累积以及乳酸性酸中毒中毒发生的风险会随肾功能程度增加而增加。当血清肌酐水平超过正常的正常值上限的患者不得使用本品。对于老年患者，应仔细监测肾功能以确定达到充分控制血糖的最低剂量。因为在年龄增加与肾功能降低有关，老年患者≥60岁的患者中，应定期检测肾功能。一般将血清肌酐增加至最大剂量。在开始使用本品治疗以及此后至少至有一次对患者的肾功能进行评估并认为正常。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，如出现肾功能增强的迹象应立即停止使用本品。

与可能影响降糖药二甲双胍分布的药物合用

二甲双胍可能影响由肾清除引起的药物相互作用，或可能干扰由二甲双胍分布的药物，例如通过肾小管分泌清除的阳离子药物。联合用药时须慎重(见【药物相互作用】)。

接受血管内注射放射性造影剂研究时，血管内注射碘化剂的肾腺造影，胆腺造影，血管造影和计算机X线断层扫描技术。

接受血管内注射造影剂研究时可能引起急性肾功能不全，或与盐酸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应进行研究前、进行过程中以及完成后48小时内应暂停使用本品，只有对肾功能再评估并认为正常才可重新服用。

驾驶及操作

驾驶及操作可能因引起的心血管衰竭(休克)、急性充血性心衰、急性心肌梗塞以及其他有血运障碍的情况均可能导致中毒患者。也可能引起暂时性视力模糊。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前应停止给予本品的治疗(除非手术很小，食物以及液体的摄取不受限制)，在患者恢复口服摄取功能以及肾功能再评估为正常后再重新使用本品。

酒精摄入

已知酒精会增加盐酸二甲双胍格列吡嗪的代谢作用。应提醒患者在接受盐酸二甲双胍格列吡嗪时不要急性或慢性摄入大量酒精。对于肝肾功能异常的影响，酒精可能增加低血糖发生的危险。

药物相互作用

由于受损的肾功能可能与一些发生乳酸性酸中毒的病例有关，本品一般应避免在患者临床或实验室监测肾功能的患者中使用。

妊娠与哺乳

在一项涉及孕29周的临床对照试验中，约7%的患者在妊娠之前至妊娠中期降低至正常水平，但没有出现任何低血糖。孕降低可能由于干扰TxB₂从B₂内-内源性复合物的吸收所致，与没有妊娠患者无关系，并且在孕晚期二甲双胍或吡嗪B₂迅速清除。建议接受盐酸二甲双胍治疗的患者每两周一次进行孕酮检测。如发现异常的孕酮应停药并应采取合适的处理措施。

本品在哺乳期服用是安全的，但可能引起低血糖。本品在哺乳期服用可能引起母体血清维生素B₁₂水平。在这些患者中，有必要每3至6个月进行一次例行的血清维生素B₁₂水平测定。

二甲双胍格列吡嗪片

此前使用过的二甲双胍已充分控制症状但出现实验室检查异常或临床症状时是定义明确或不明确的糖尿病的诊断标准应立即停止治疗，考虑是否发生糖尿病或乳酸性酸中毒。评估包括血清葡萄糖耐量试验，血糖测定，血酮测定，血pH值，肌酐肌酐水平以及二甲双胍的水平。如出现任何类型的糖尿病中毒应立即停止给予本品，并采取适当的处理措施。

4、给药者的信息

二甲双胍格列吡嗪片

有特殊的运送方案，以及定期检测肾功能、糖化血红蛋白、肾功能以及血液酸碱度的重要性。

应向患者说明盐酸二甲双胍格列吡嗪片有潜在的急性中毒的危险，它的症状以及形成的条件(见【注意事项】：“警告”)。要强调说明出现不能解释的过度嗜睡、肌痛、不适、头痛以及其他非特异性症状时应立即就医。如患者出现上述症状，应告知患者应立即停止服用本品。二甲双胍格列吡嗪片(这种症状在开始服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乳酸性酸中毒或二甲双胍中毒所致。

患者以及负责监督的家庭成员应了解低血糖的危险，其症状、治疗方式以及形成的原因。

患低血糖患者使用本品时应避免过度酒精摄入。

