核准日期：2011 年 01 月 28 日
修改日期：2013 年 02 月 27 日
2020 年 07 月 31 日
2021 年 05 月 18 日
2023 年 12 月 08 日
2023 年 12 月 20 日

吡格列酮二甲双胍片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告：充血性心脏衰竭和乳酸酸中毒

充血性心脏衰竭

噻唑烷类二酮类药物，包括吡格列酮（本品成份之一），在某些患者中有导致或加重充血性心脏衰竭的危险（参考【注意事项】盐酸吡格列酮）。

开始服用本品或增加剂量后，应严密监测患者心衰的症状和体征（例如体重增长过快、呼吸困难和／或水肿）。如果出现心衰，应按照标准心衰治疗方案进行处理，而且必须停止使用本品或减少剂量（参考【注意事项】盐酸吡格列酮）。

不推荐将本品用于有症状的心衰患者，禁用于纽约心脏学会（NYHA）III 级或 IV 级心衰患者（参考【禁忌】和【注意事项】盐酸吡格列酮）。

乳酸酸中毒

已有上市后报道二甲双胍相关乳酸酸中毒引起的死亡、低体温、低血压和顽固性缓慢心律失常。症状包括精神萎靡、肌肉酸痛、呼吸困难、困倦以及腹痛。试验异常包括血液乳酸浓度升高，阴离子间隙酸中毒（无酮尿或酮血症症状），乳酸／丙酮酸盐比值增加；丙酮酸比值增加以及血浆二甲双胍浓度高于 5mcg/mL。（参考【注意事项】）。

二甲双胍相关乳酸酸中毒的风险因子包括肾损伤，与某些药物同用，老龄（65 岁以上），放射性对比研究，外科手术及其他操作，缺氧状态，过量摄入酒精以及肝损伤。如何减少二甲双胍相关乳酸酸中毒风险以及管理这些高风险人群的信息详见完整说明书信息（参考【用法用量】【禁忌】【注意事项】【药物相互作用】）。

如疑似出现二甲双胍相关乳酸酸中毒，立即停止使用本品，并在医院接受常规支持性治疗。建议立即进行血液透析（参考【注意事项】）。

【药品名称】

通用名称：吡格列酮/二甲双胍片（15mg/500mg）
吡格列酮/二甲双胍片（15mg/850mg）
英文名称：Pioglitazone Hydrochloride and Metformin Hydrochloride Tablets(15mg/500mg)
Pioglitazone Hydrochloride and Metformin Hydrochloride Tablets(15mg/850mg)
汉语拼音：Biguelietong Erjiashuangguan Pian(15mg/500mg)
Biguelietong Erjiashuangguan Pian(15mg/850mg)

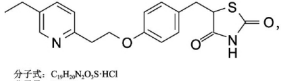
【成　份】

本品为复方制剂，其组份为盐酸吡格列酮和盐酸二甲双胍。

盐酸吡格列酮

化学名称：(+) S-[4-[2- (5- 乙基 -2- 吡啶基) 乙氧基] 苯甲基] -2,4- 噻唑二酮盐酸盐

化学结构式：



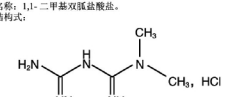
分子式：$C_{19}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$

分子量：392.89

盐酸二甲双胍

化学名称：1,1- 二甲基双胍盐酸盐。

化学结构式：



分子式：$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$

分子量：165.63

辅料：微晶纤维素、聚维酮 K30、交联聚维甲纤维素钠、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂（胃溶型）。

【性　状】

本品为白色薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

【适 应 症】

本品适用于在饮食控制和运动的基础上，用于目前使用盐酸吡格列酮和盐酸二甲双胍联合治疗的 2 型糖尿病患者或单用盐酸二甲双胍治疗后血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者。

使用的恶果强制：

吡格列酮仅在内源性胰岛素存在的情况下发挥其降血糖作用。本品不可用于治疗 1 型糖尿病或糖尿病酮症酸中毒。因本品对此类情况无效。

肝病患者使用本品务必谨慎（参考【注意事项】）。

【规　格】

（1）每片含盐酸吡格列酮（以吡格列酮计）15mg 和盐酸二甲双胍 500mg，
（2）每片含盐酸吡格列酮（以吡格列酮计）15mg 和盐酸二甲双胍 850mg。

【用法用量】

推荐剂量：

2 型糖尿病的治疗应需根据有效性和耐受性个体化用药，且不超过最大日推荐剂量吡格列酮 45mg，盐酸二甲双胍 2550mg。高于 2000mg 的二甲双胍二日分三次使用时耐受性更好。

根据患者当时的吡格列酮和／或二甲双胍用量，选择本品的起始剂量，开始使用本品或增加剂量时，应密切监测患者的液体潴留相关不良反应，如体重增加、水肿以及充血性心衰的征兆或症状。

应在开始使用本品前进行肝功能检查（如血清丙氨酸和天门冬氨酸氨基转移酶，碱性磷酸酶和血清胆红素以及总胆红素）。非肝病患者在使用本品治疗期间无需进行肝功能的常规定期检查。在使用本品前或使用期间肝功能检查异常的患者，参考【注意事项】采取相应措施。

本品一日剂量可分次服用，与食物同服可降低与盐酸二甲双胍有关的胃肠道副反应。

使用吡格列酮/二甲双胍片的推荐起始剂量为 15mg/500mg（每日 2 次，每次 1 片）或 15mg/850mg（每日 1 次或 2 次，每次 1 片）。根据治疗反应和耐受性的评估结果再逐渐增加剂量。

NYHA 分级为 I 或 II 的充血性心衰患者，15mg/500mg 或 15mg/850mg 每日 1 次，根据治疗反应和耐受性的评估结果再逐渐增加剂量。

1. 单用二甲双胍血糖控制不佳者的起始用量

基于通常吡格列酮的起始剂量为 15 ～ 30mg/ 日，开始可用本品 15mg/500mg（每日 2 次，每次 1 片）或 15mg/850mg（每日 1 次或 2 次，每次 1 片，根据正在服用的二甲双胍剂量决定），根据治疗反应的评估结果再逐渐增加剂量。

2. 已经使用盐酸吡格列酮和盐酸二甲双胍联合治疗转为本品治疗者的起始剂量

对于血糖控制理想的患者，本品的使用剂量应尽可能接近原来服用的二甲双胍片和吡格列酮片用量；对于血糖控制欠佳的患者，根据治疗反应的评估结果再逐渐增加剂量。

肾病患者用药

开始服用本品前评估肾功能，并在用药后定期监测。

eGFR 低于 45mL/min/1.73m^2 患者禁用本品。

与强效 CYP2C8 抑制剂同用

吡格列酮（本品甲的一种成分）和强效 CYP2C8 抑制剂吉非贝齐同时使用，会导致吡格列酮的暴露增加约 3 倍，因此，当本品与吉非贝齐或其他强效 CYP2C8 抑制剂同时使用时，建议最大剂量为每天一片。

确化准影剂成像体止用药情况

对于 eGFR 在 45 ～ 60 mL/min/1.73m^2 之间的患者；有肝病、酒精中毒或心力衰竭史；或将接受动脉内注射碘造影剂的患者，必须在碘造影剂成像检查时或者检查开始前停止使用本品。在成像检查后 48 小时，应该重新评价 eGFR。如果肾功能稳定，可以重新开始使用本品。

【不良反应】

据国外文献报道：

临床试验经验

由于临床试验条件不同，一种药物的临床试验不良反应率不能直接与其他药物的发生率进行比较，但无法反映实际使用的发生率。

吡格列酮

超过 8500 名 2 型糖尿病患者接受吡格列酮治疗，进行随机、双盲、对照临床试验，其中包括 2605 名在前瞻性临床试验中使用吡格列酮治疗的伴大血管病变的 2 型糖尿病患者。这些试验中，超过 6000 名患者服用吡格列酮至少 6 个月，超过 4500 名患者服用吡格列酮至少 1 年，以及超过 3000 名患者服用吡格列酮至少 2 年。

汇总后的 6 项 16 ～ 26 周安慰剂对照作用的治疗和 16 ～ 24 周附加联合用药试验中，吡格列酮组和对照组中因不良事件而退出试验的比率分别为 4.5% 和 5.8%。导致退出试验的最常见不良反应为血糖控制不佳相关，吡格列酮组的此类事件发生率（1.5%）低于安慰剂组（3.0%）。

前瞻性试验中，吡格列酮组和安慰剂组因不良事件而退出试验的退出率分别为 9.0% 和 7.7%。充血性心脏衰竭是导致退出试验的最常见不良反应，吡格列酮组和安慰剂组的发生率分别为 1.3% 和 0.6%。

常见不良反应：16 ～ 26 周单药治疗试验

汇总后的 3 项吡格列酮 16 ～ 26 周安慰剂对照单药治疗试验中，常见不良反应的类型与发生率见表 1。表中所报告的不良反应或吡格列酮组比安慰剂组更常见，且发生率高于 5%。这些不良反应无一例与吡格列酮剂量相关。

表 1. 汇总后的 3 项 16 ～ 26 周安慰剂对照临床吡格列酮单独用药试验：不良反应吡格列酮组比安慰剂组更常见，且发生率 >5%。

	患者百分数（%）	
	安慰剂 n=259	吡格列酮 n=606
上呼吸道感染	8.5	13.2
头痛	6.9	9.1
鼻窦炎	4.6	6.3
肌痛	2.7	5.4
咽炎	0.8	5.1

常见不良反应：16 ～ 24 周联合用药试验

吡格列酮加二甲双胍联合用药试验中常见不良反应的发生率与类似见表 2。表中所报告的不良反应吡格列酮组比安慰剂组更常见，且发生率高于 5%。

表 2. 16 ～ 24 周吡格列酮加二甲双胍联合用药临床试验

	16 周安慰剂对照试验 不良反应吡格列酮+二甲双胍组比安慰剂+二甲双胍组更常见，且发生率高于 5%	
	患者百分数（%）	
	安慰剂 + 二甲双胍 n=160	吡格列酮 30mg+ 二甲双胍 n=168
水肿	2.5	6.0
头痛	1.9	6.0
	24 周非对照双盲试验 不良反应吡格列酮 45mg+ 二甲双胍组发生率高于吡格列酮 30mg+ 二甲双胍组，且发生率高于 5%	
	患者百分数（%）	
	吡格列酮 30mg+ 二甲双胍 n=411	吡格列酮 45mg+ 二甲双胍 n=416
上呼吸道感染	12.4	13.5
水肿	5.8	13.9
头痛	5.4	5.8
体重增加	2.9	6.7

注：周边水肿、全身性水肿以及液体潴留均以“水肿”表示。

常见不良反应：24 周吡格列酮二甲双胍片临床试验

24 周双盲临床对照试验中不良反应的发生率与类型见表 3，在该试验中，饮食和运动无法充分控制血糖的患者接受吡格列酮二甲双胍片（n=600），

表 3. 一项 24 周双盲临床试验中，饮食和运动无法充分控制血糖的患者每日 2 次服用吡格列酮二甲双胍片后报道的不良反应（吡格列酮二甲双胍片不良反应发生率 ≥5%）

	患者百分数（%）		
	吡格列酮二甲双胍片 15/850mg 每日 2 次 N=201	吡格列酮 15mg 每日 2 次 N=190	二甲双胍 850mg 每日 2 次 N=209
腹泻	9.0	2.6	15.3
头痛	5.5	2.6	4.8

该项 24 周试验中，报道的腹痛不良反应分别为：吡格列酮二甲双胍片组 2.0%，吡格列酮单药组 1.6% 以及二甲双胍单药组 3.3%。

常见不良反应：动脉性试验

前瞻性试验中常见不良反应的发生率和类型见表 4。报道的不良反应吡格列酮组高于安慰剂组，且发生率 > 5%。

表 4. 前瞻性试验：不良反应吡格列酮组高于安慰剂组，且发生率 > 5%

	患者百分数（%）	
	安慰剂 n=2633	吡格列酮 n=2605
低血糖	18.8	27.3
水肿	15.3	26.7
心衰	6.1	8.1
四肢疼痛	5.7	6.4
背痛	5.1	5.5
胸痛	5.0	5.1

患者平均随访期为 34.5 个月。

充血性心脏衰竭

16 ～ 24 周增加二甲双胍联用试验中，充血性心脏衰竭相关不良反应发生率见表 5。无致命性的事件。

表 5. 使用吡格列酮或安慰剂 + 二甲双胍患者的充血性心脏衰竭（CHF）不良事件发生率

	患者百分数（%）			
	安慰剂对照试验（16 周）		非对照双盲试验（24 周）	
	安慰剂 + 二甲双胍 n=160	吡格列酮 30mg+ 二甲双胍 n=168	吡格列酮 30mg+ 二甲双胍 n=411	吡格列酮 45mg+ 二甲双胍 n=416
至少 1 例充血性心脏衰竭事件	0	1（0.6%）	0	1（0.2%）
住院	0	1（0.6%）	0	1（0.2%）

表 6. 充血性心脏衰竭（CHF）急性不良反应

	吡格列酮 / 安慰剂 + 磺脲类			
	患者百分数（%）			
	安慰剂对照试验（16 周）		非对照双盲试验（24 周）	
	安慰剂 + 磺脲 n=187	吡格列酮 15mg+ 磺脲 n=184	吡格列酮 30mg+ 磺脲 n=189	吡格列酮 30mg+ 磺脲 n=351	吡格列酮 45mg+ 磺脲 n=351
至少 1 例充血性心脏衰竭事件	2（1.1%）	0	0	1（0.3%）	6（1.7%）
住院	2（1.1%）	0	0	0	2（0.6%）
	吡格列酮 / 安慰剂 + 胰岛素				
	患者百分数（%）				
	安慰剂对照试验（16 周）		非对照双盲试验（24 周）		
	安慰剂 + 胰岛素 n=187	吡格列酮 15mg+ 胰岛素 n=191	吡格列酮 30mg+ 胰岛素 n=188	吡格列酮 30mg+ 胰岛素 n=345	吡格列酮 45mg+ 胰岛素 n=345
至少 1 例充血性心脏衰竭事件	0	2（1.0%）	2（1.1%）	3（0.9%）	5（1.4%）
住院	0	2（1.0%）	1（0.5%）	1（0.3%）	3（0.9%）
	吡格列酮 / 安慰剂 + 二甲双胍				
	患者百分数（%）				
	安慰剂对照试验（16 周）		非对照双盲试验（24 周）		
	安慰剂 + 二甲双胍 n=160	吡格列酮 30mg+ 二甲双胍 n=168	吡格列酮 30mg+ 二甲双胍 n=411	吡格列酮 45mg+ 二甲双胍 n=416	
至少 1 例充血性心脏衰竭事件	0	1（0.6%）	0	1（0.2%）	
住院	0	1（0.6%）	0	1（0.2%）	

表 7. NYHA II 级或 III 级的充血性心脏衰竭患者服用吡格列酮或格列本脲后出现的急性 CHF 不良反应

	患者百分数（%）	
	吡格列酮 n=262	格列本脲 n=256
心血管不良反应引起的死亡	5（1.9%）	6（2.3%）
CHF 恶化导致的整夜住院	26（9.9%）	12（4.7%）
CHF 导致的急诊	4（1.5%）	3（1.2%）
试验中患者 CHF 病程发展	35（13.4%）	21（8.2%）

前瞻性试验期间发生的充血性心脏衰竭事件导致的住院见表 8。

表 8. 前瞻性试验中急性 CHF 不良反应

	患者百分数（%）	
	安慰剂 n=2633	吡格列酮 n=2605
至少 1 例住院性充血性心脏衰竭事件	108（4.1%）	149（5.7%）
致命	22（0.8%）	25（1.0%）
住院，非致命性	86（3.3%）	124（4.7%）

心血管安全性

前瞻性试验中，共 5238 名 2 型糖尿病患者进行试验，其中 2605 名大血管病变患者随机进入吡格列酮组，给药剂量达 45mg/day。安慰剂组共 2633 名，进行标准护理。几乎所有试验患者（95%）都正在服用心血管药物（β 受体阻滞剂、ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体阻断剂、钙离子通道阻断剂、硝酸盐、利尿剂、阿司匹林、他汀类药物或贝特类药物）。患者的平均年龄为 62 岁，平均糖尿病史为 9.5 年，平均 HbA1c 为 8.1%。平均随访期为 34.5 个月。

本试验的主要目的为吡格列酮对有心血管大血管事件的 2 型糖尿病患者的死亡率和大血管疾病发病率的影响。主要药效变量为首次出现任何心血管复合终点事件的时间，包括全因性死亡、非致命性心肌梗塞（MI），包括无溶心梗、中风、急性冠脉综合征，包括冠脉旁路搭桥术或经皮介入的心脏介入，即刷以上大腿截肢，旁路手术或腿部血管重塑，514 名吡格列酮组患者（19.7%）和 572 名（21.7%）安慰剂组患者中出现了主要复合终点中的至少 1 例事件（HR 0.90；95%CI：0.80，1.02；p=0.10）。

尽管在该组合中，吡格列酮组与安慰剂组的首次事件的三年发生率没有显著差异，但是吡格列酮组的死亡率以及大血管事件发生率没有增加。主要复合终点事件的首次发生率以及所有个体事件见表 9。

表 9. 前瞻性试验：心血管复合终点中各组成的首次和总事件数量

心血管事件	安慰剂 n=2633		吡格列酮 n=2605	
	首次事件 n（%）	总事件 n	首次事件 n（%）	总事件 n
任何事件	572（1.7）	900	514（19.7）	803
全因性死亡	122（4.6）	186	110（4.2）	177
非致命性心梗（MI）	118（4.5）	157	105（4.0）	131
中风	96（3.6）	119	76（2.9）	92
急性冠脉综合征	63（2.4）	78	42（1.6）	65
心脏介入（CABG/PCI）	101（3.8）	240	101（3.9）	195
大腿截肢	15（0.6）	28	9（0.3）	28
腿部血管重塑	57（2.2）	92	71（2.7）	115

体重增长

吡格列酮单独用药或与其他抗糖尿病药物联用时出现剂量依赖性体重增长。尚未明确体重增长的机制，但是可能与液体潴留和脂肪蓄积的联合作用有关。

表 10、11 和 12 总结了 16 ～ 26 周随机双盲吡格列酮单药治疗和 16 ～ 24 周联合用药试验。前瞻性试验以及 24 周吡格列酮二甲双胍片试验中体重变化情况。

表 10. 随机双盲临床试验中与基线相比的体重变化（kg）

		对照组（安慰剂）	吡格列酮 15mg	吡格列酮 30mg	吡格列酮 45mg
		中位数（第 25 百分个、75 个百分位数）	中位数（第 25 百分个、75 个百分位数）	中位数（第 25 百分个、75 个百分位数）	中位数（第 25 个、75 个百分位数）
单药治疗（16 ～ 26 周）		-1.4（-2.7，0.0）N=256	0.9（-0.5，3.4）N=79	1.0（-0.9，3.4）N=188	2.6（0.2，5.4）N=79
联合用药治疗（16 ～ 24 周）	磺脲	-0.5（-1.8，0.7）N=187	2.0（0.2，3.2）N=183	3.1（1.1，5.4）N=528	4.1（1.8，7.3）N=333
	二甲双胍	-1.4（-3.2，0.3）N=160	N/A	0.9（-1.3，3.2）N=567	1.8（-0.9，5.0）N=407
	胰岛素	0.2（-1.4，1.4）N=182	2.3（0.5，4.3）N=190	3.3（0.9，6.3）N=522	4.1（1.4，6.8）N=338

表 11. 前瞻性试验中可双盲用药期间吡格列酮组患者与安慰剂组患者的体重中值变化

	安慰剂	吡格列酮
	中位数（第 25 个、75 个百分位数）	中位数（第 25 个、75 个百分位数）
基线至末次随访的变化（kg）	-0.5（-3.3，2.0）N=2581	+3.6（0.0，7.5）N=2560

注：吡格列酮与安慰剂的暴露中位数为2.7年。

表 12. 饮食和运动无法有效控制血糖的患者在双盲临床试验中服用吡格列酮二甲双胍片后与基线相比的体重变化（kg）

	吡格列酮二甲双胍片 15/850mg 每日 2 次	吡格列酮 15mg 每日 2 次	二甲双胍 850mg 每日 2 次
	患者百分数（%）		
心血管不良反应引起的死亡	5（1.9%）	6（2.3%）	
CHF 恶化导致的整夜住院	26（9.9%）	12（4.7%）	
CHF 导致的急诊	4（1.5%）	3（1.2%）	
试验中患者 CHF 病程发展	35（13.4%）	21（8.2%）	
基线至末次随访的变化（kg）	1.00（-1.0，3.0）N=198	1.35（-0.7，4.1）N=178	-1.00（-2.6，0.4）N=203

水肿

服用吡格列酮引起的水肿在停止用药后可以恢复。水肿通常不需要住院，除非同时出现了充血性心脏衰竭。

24 周吡格列酮二甲双胍片试验中，水肿不良反应分别为：吡格列酮二甲双胍片组 3.0%，吡格列酮单独用药组 4.2%，二甲双胍单独用药组 1.4%。

临床观察吡格列酮中出现的水肿不良反应的发生率和类型见表 13。

表 13. 服用吡格列酮的患者出现的水肿不良反应

		患者百分数（%）			
		安慰剂	吡格列酮 15mg	吡格列酮 30mg	吡格列酮 45mg
单独用药（16 ～ 26 周）		3（1.2%）n=259	2（2.5%）n=81	13（4.7%）n=275	11（6.5%）n=169
联合用药（16 ～ 24 周）	磺脲	4（2.1%）n=187	3(1.6%) n=184	61（11.3%）n=540	81（23.1%）n=351
	二甲双胍	4（2.5%）n=160	N/A	34（5.9%）n=579	58（12.9%）n=416
	胰岛素	13（7.0%）n=187	24（12.6%）n=191	109（20.5%）n=533	90（26.1%）n=345

表 14. 前瞻性试验中患者出现的水肿不良反应

	患者百分数（%）	
	安慰剂 n=2633	吡格列酮 n=2605
419（15.9%）	712（27.3%）	

肝脏影响

目前为止，吡格列酮临床对照试验数据库中尚未有证据显示药物性肝毒性。特别设计了一项随机、双盲、为期三年、比较吡格列酮和格列本脲分别与二甲双胍和胰岛素联合治疗的试验，以评估血清 ALT 升高超过正常范围上限 3 倍的发生率，试验前 48 周中每 8 周测定一次，此后每 12 周测定一次。吡格列酮组和格列本脲组分别有 3/1051（0.3%）和 9/1046（0.9%）的患者出现 ALT 值高于正常范围上限的 3 倍。吡格列酮对照临床试验中未有吡格列酮组患者的血清 ALT 增长至高于正常范围上限的 3 倍或总胆红素高于正常范围上限的 2 倍，这两项指标可以预测严重的药物性肝损伤。

低血糖

吡格列酮临床试验中，有报道基于观察员的临床判断，且不需要进行手指针刺葡萄糖测试确认的低血糖不良反应。

16 周镇静联合用药试验中，吡格列酮 30mg 组和安慰剂组的低血糖发生率分别为 3.7% 和 0.5%。16 周与胰岛素联合用药的试验中，吡格列酮 15mg 组报道的低血糖发生率为 7.9%。吡格列酮 30mg 组为 15.4%，安慰剂组为 4.8%。

24 周与磺脲联用的试验以及 24 周与胰岛素联用的试验中，吡格列酮 45mg 的低血糖发生率均高于吡格列酮 30mg 组（分别为 15.7% vs 13.4% 和 47.8% vs 43.5%）。

4 项试验中有 3 名患者因低血糖住院。所有 3 名患者均来自 24 周吡格列酮 30mg 联用胰岛素试验（0.9%）。另有 14 名患者报道了严重低血糖（定义为干涉了患者的日常活动），但不需要住院。这些患者服用了吡格列酮 45mg + 磺脲（n=2）或吡格列酮 30mg 或 45mg+ 胰岛素（n=12）。

膀胱肿瘤

在历时 2 年的致癌性研究中发现，雄性大鼠膀胱内存在肿瘤。此外，3 年 PROactive 临床试验期间，随机分配至盐酸吡格列酮片组的 14/2605（0.54%）名患者以及随机分配至安慰剂组的 5/2633（0.19%）名患者被诊断为膀胱癌。将诊断为膀胱癌时服用药物不到一年的患者排除后，盐酸吡格列酮片组有 6 例病例（0.23%），而安慰剂组有 2 例（0.08%）被诊断为膀胱癌。试验完成后，对大部分患者额外观察多达 10 年，盐酸吡格列酮片几乎没有额外的暴露。在为期 13 年的 PROactive 和观察随访期中，随机分配至盐酸吡格列酮片（ACTOS）组或安慰剂组的患者膀胱癌的发生率无差异（HR=1.00；[95% CI：0.59-1.72]）。

在观察性研究中，服用盐酸吡格列酮片的患者膀胱癌风险相关结果存在差别：一项研究发现膀胱癌风险增高与盐酸吡格列酮片不相关，而其他研究则发现一者相关。

在美国进行的一项为期 10 年的大型前瞻性观察性队列研究中，与从未服用盐酸吡格列酮片（ACTOS）的患者相比，服用过盐酸吡格列酮片患者的膀胱癌风险没有统计学显著增高（HR =1.06 [95% CI：0.89–1.26]）。

对来自英国的数据进行的回顾性队列研究发现，服用盐酸吡格列酮片和腙肼嗪之间具有统计学显著关联（HR：1.63；[95% CI：1.22–2.19]）。

在一些研究中没有检测到盐酸吡格列酮片暴露的累积剂量或累积持续时间膀胱癌之间的关联。这些研究的不一致结果和局限性导致无法解释观察性数据，进而无法得出结论。

盐酸吡格列酮片可能与膀胱肿瘤的风险增加相关。没有充分的数据确定吡格列酮是否为膀胱癌的肿瘤促进剂。

盐酸二甲双胍

一项对 2 型糖尿病患者进行的二甲双胍双盲临床试验中，共有 141 名患者接受二甲双胍治疗（最高剂量为 2550mg/ 天），145 名患者接受安慰剂。二甲双胍组患者的不良反应率高于 5%，且二甲双胍组发生率高于安慰剂组的不良反应，具体见表 15。本试验中，二甲双胍组有 6% 的患者因腹泻导致停药。

表 15. 二甲双胍单药治疗的一项安慰剂对照临床试验中最常见的不良反应（>5.0%）

	二甲双胍单独用药 N=141	安慰剂 N=145
	患者百分数（%）	
腹泻	53.2	11.7
恶心 / 呕吐	25.5	8.3
胀气	12.1	5.5
乏力	9.2	5.5
消化不良	7.1	4.1
腹痛	6.4	4.8
头痛	5.7	4.8

实验室异常

血液学影响

吡格列酮可能会使血红蛋白含量和红细胞压积下降。在安慰剂对照单药治疗研究中，与安慰剂组血红蛋白均值 -1%~-1% 变化相比，吡格列酮组患者的血红蛋白均值降低了 2% 到 4%。这些变化出现在治疗最初的 4-12 周，之后保持平稳。这些变化可能与吡格列酮造成的血浆容量增加相关，目前尚未发现其有重要的临床意义或意义。

维生素 B12 浓度

二甲双胍会降低血清维生素 B_{12} 浓度。建议服用本品的患者每年进行血液学检查，明显的异常应进行适当的调查和处理。

血清肌酸磷酸激酶

在吡格列酮临床试验方案规定的血清肌酸磷酸激酶（CPK）检查中，有 9 例吡格列酮治疗的患者（0.2%）出现超过正常值上限的 10 倍（数值为 2150 至 11400IU/L）的 CPK 升高，此外还有 1 名服用本品的患者继续接受吡格列酮治疗，2 例患者是在用药最后一天出现 CPK 升高。1 例患者因 CPK 升高终止了服用吡格列酮，这些升高动得以恢复，且无明显临床后遗症。这些事件与吡格列酮用药的关系尚不明确。

上市后研究

下列不良反应在吡格列酮批准上市后的使用中得到确认。由于这些反应来自不定规模的人群的自愿报道，一般无法确切估计其发生率以及评估其余药物暴露的因果关系。

吡格列酮

· 新发或恶化糖尿病伴黄斑水肿，并伴随视力下降

· 致命和非致命性肝脏衰竭

上市后报告有服用吡格列酮出现了充血性心脏衰竭的患者，与之前是否有患有心脏病或伴随使用胰岛素无关。

上市后用药经验中，报告了不寻常的体重增长，超过一般临床试验中观察到的体重增长。这些患者应接受就体潴留以及广泛性水肿和充血性心脏衰竭等容量相关事件的评估。

二甲双胍

胆汁淤积、肝细胞和混合性肝细胞肝脏损伤。

【禁忌】

1. 确诊为纽约心脏学会（NYHA）心衰 III 级或 IV 级；
2. 严重肾损伤（eGFR 低于 45 mL/min/1.73m^2）；
3. 已知对吡格列酮、二甲双胍或其它任何对本品成份过敏；
4. 代谢性酸中毒，包括糖尿病性酮酸中毒急性期；糖尿病性酮酸中毒应使用胰岛素治疗。
5. 现有或既往有肠胰癌病史的患者或存在不明原因的肉眼血尿的患者禁用本品。

【注意事项】

1.充血性心脏衰竭

吡格列酮：

和其它噻唑烷二酮类一样，吡格列酮单独使用或与其它抗糖尿病药物联用会引起剂量依赖性液体潴留，与胰岛素联用时最为常见，液体潴留可能会导致或加重心衰。正在使用本品的患者应密切监测患者的症状和体征。如发生充血性心脏衰竭，应根据当前标准进行护理，并且考虑停止用药或减少用药剂量。

2.乳酸酸中毒

盐酸二甲双胍：

乳酸酸中毒

目前已有二甲双胍相关的上市后乳酸酸中毒事件报道，包括致命事件，这些事件发病初期只有轻微不明确的症状，如精神萎靡、肌肉酸痛、腹痛、呼吸困难或嗜睡感增强；然而，会发生伴随严重酸中毒的低体温、低血压以及顽固性心率失常症状。二甲双胍相关乳酸酸中毒表现为血液乳酸浓度升高（高于 5mmol/L），阴离子间隙酸中毒（无酮尿或酮血症症状）以及乳酸增高；丙酮酸比值增加以及血浆二甲双胍浓度通常高于 5mcg/mL。二甲双胍降低肝脏对乳酸吸收，引起致乳酸血液浓度增加，从而导致乳酸酸中毒风险增加，尤其是风险患者。

如疑似出现二甲双胍相关乳酸酸中毒，应在医院接受常规支持性治疗，并且立即停止使用本品。被诊断为乳酸酸中毒或高度疑似乳酸酸中毒的使用本品的患者，建议立即进行血液透析以校正乳酸以及去除蓄积的二甲双胍（盐酸二甲双胍是可透析的，在良好的血液学条件下，清除率可达 170mL/min）。血液透析结果通常能纠正症状并恢复。

对患者及其家属进行乳酸酸中毒症状教育，指导他们在相关症状出现时，停止使用本品，并将相关症状告知医生。

对每个已知的或可能的二甲双胍相关乳酸酸中毒的风险因子，建议按下述内容减少风险并进行管理：

肾损伤

上市后二甲双胍相关乳酸酸中毒事件主要发生在有显著肾损伤患者身上。由于二甲双胍主要经肾排泄，因此二甲双胍蓄积风险以及二甲双胍相关乳酸酸中毒风险随着肾损伤严重程度增加而增加。基于患者肾功能的临床建议包括以下内容：

· 开始使用本品前，检测 eGFR 值。

· eGFR 低于 45mL/min/1.73m^2 的患者禁止使用本品。

· 所有服用本品的患者至少每年检测一次 eGFR 值。肾损伤风险增加（如老年）的患者，应经常检查肾功能。

药物相互作用

同时使用本品与其他可能增加二甲双胍相关乳酸酸中毒风险的特定药物：损伤肾功能的药物，引起明显血液学变化的药物，干扰酸碱平衡或增加二甲双胍蓄积的药物（如阳离子药物）。因此，应考虑更频繁监测此类患者。

65 岁以上患者

二甲双胍相关乳酸酸中毒的风险随着患者年龄的增加而增加。与年轻患者相比，老年患者更可能出现肝、肾或心脏损伤，因此应更频繁地评估老年患者的肾功能。

放射性对比研究

使用二甲双胍治疗的患者在使用血管内碘化造影剂时会导致肾功能急剧下降，以及发生乳酸酸中毒。对于 eGFR 在 45 ~ 60 mL/min/1.73m^2 之间的患者：有肝病、酒精中毒或心力衰竭史；或者将接受动脉内注射碘造影剂的患者，必须在碘造影剂成像检查时或者检查开始前停止使用本品。在成像检查后 48 小时，应该重新评估 eGFR：如果肾功能稳定，可以重新开始使用本品。

手术和其它操作

手术或其它操作中的禁食禁水可能会增加容量衰竭、低血压和肾损伤的风险，患者限制进食和饮水时应密切停止使用本品。

缺氧状态

几例上市后事件出现了急性充血性心脏衰竭（特别是伴有灌流不足和血氧不足）引起的二甲双胍相关乳酸酸中毒。心血管衰竭（休克）、急性心肌梗塞、败血症和其它伴有血氧不足的疾病均与乳酸酸中毒相关，并且可能引起肾前性氮质血症。如出现这类事件，应立即停止使用本品。

过量摄入情况

游离会放大二甲双胍对乳酸代谢的影响，这可能增加二甲双胍相关乳酸酸中毒的风险。警告患者服用本品期间不可过量摄入酒精。

肝损伤

已有肝损伤患者发生二甲双胍相关乳酸酸中毒的案例。可能是因为乳酸清除率受损导致较高的血液乳酸浓度。因此，有肝病临床症状或实验室指征的患者避免使用本品。

3.水肿

吡格列酮的临床对照试验中，使用吡格列酮的患者较使用安慰剂的患者出现更多水肿，且呈剂量相关性。上市后调查中，同样收到了新发的以及水肿恶化的报道。

水肿患者通慎使用本品，因为噻唑烷二酮类，包括吡格列酮，会引起液体潴留，由此导致充血性心脏衰竭或恶化。因此，有肝病临床症状或实验室指征的患者避免使用本品。

4.低血糖症

使用本品的患者同时使用胰岛素或其它抗糖尿病药物（尤其是胰岛素促分泌剂，如磺脲类）可能会引起低血糖。为降低低血糖风险，可能需要减少同时使用的抗糖尿病药物的剂量。卡路里摄入不足或没有卡路里补充的高强度锻炼同样可能引起低血糖。老年患者，虚弱患者或营养不良患者，肾上腺或脑垂体功能不足以及酒精中毒者尤其容易引起低血糖。老年患者以及正在服用 β- 肾上腺素阻断剂的患者可能难以察觉低血糖的发生。

5.肝脏影响

已有上市后报道关于服用含吡格列酮的患者出现致命性或非致命性肝衰事件，尽管这些报告中的信息不足以评估致病原因。目前为止，吡格列酮临床对照试验数据库中尚未有证据显示药物性肝毒性。

2 型糖尿病患者可能患有脂肪肝或发展无充血性心脏衰竭等心脏病（两种疾病都可能引起肝功能检查异常），以及其它类型肝病（其中多数可以被治疗或控制）。因此，建议在使用本品前进行肝功能检测（AST、ALT、碱性磷酸盐和总胆红素）并进行评估。

肝功能检测异常的患者应谨慎开始使用本品。

肝新病例定义（包括疲乏、厌食、右上腹不适、尿液深或黄疸）的患者应立即进行肝功能检测。在临床试验中，若患者出现肝功能检测异常（ALT≥3 倍参考范围上限），应停止使用本品，并调查可能致病原因。肝功能检测异常无其它解释的患者不可重新开始使用本品。

血清 ALT 高于参考范围上限三倍，且血清总胆红素高于参考范围 2 倍，并无可选择性病因的患者具有严重药物性肝损伤风险，不可重新使用本品。血清 ALT 或胆红素恢偏较低，且具有参考致病原因的患者，谨慎使用本品。

6.膀胱肿瘤

不能完全排除服用吡格列酮患者的膀胱癌风险。治疗开始之前，应向患者或其家属充分解释膀胱癌风险。当发生任何血尿、尿急、排尿疼痛症状时，病人必须立即咨询医生。服用吡格列酮过程中应定期检查，如尿液检查。如观察到异常，应采取适当的措施。此外，停止服用吡格列酮后应继续观察。

7.骨折

据因外文数据报道，前糖性阳性临床试验中，共 5238 名 2 型糖尿病患者进行试验，其中 2605 名大血管病变患者随机进入吡格列酮组，给药高达 45mg/ 天，安慰剂组共 2633 名，进行标准护理。在后续平均 34.5 个月的随访期中，吡格列酮组女性的骨折发生率为 5.1%（44/870），安慰剂组为 2.5%（23/905）。治疗第一年及此后整个试验中均观察到了这种差异，观察到女性患者发生的骨折大部分为非椎骨骨折，包括下肢骨和远端上肢。吡格列酮组的男性骨折事较安慰剂组未存增加（1.7%vs 2.1%）。使用吡格列酮的患者应考虑骨折风险，尤其是女性患者，根据现有医护标准，使用本品时应注意评估及维持骨骼健康。

8.黄斑水肿

有报道上市后服用吡格列酮或其它噻唑烷二酮的糖尿病患者出现黄斑水肿。部分患者出现视力模糊或视力下降，但其它患者则是在常规眼科检查中被确诊。

大部分患者在诊断出黄斑水肿时伴有外周性水肿。部分患者在停止使用噻唑烷二酮类药物后黄斑水肿得到缓解。

糖尿病患者应根据现有医疗标准定期接受眼科检查。任何报告视觉症状的糖尿病患者应立即转诊眼科，无论是在服药期间还是体检期间发现这些症状。

9.维生素B_{12}浓度

据国外文献报道，在二甲双胍为期 29 周的临床对照试验中，约有 7% 的患者出现服用二甲双胍后正常血清维生素 B_{12} 浓度下降至低于正常水平，且无临床表现。这种下降可能是因为干涉了从 B_{12} 内源因子复合体中吸收 B_{12}，然而，这种下降极少与贫血相关，并在停止使用二甲双胍或补充维生素 B_{12} 后会很快恢复。建议正在服用本品的患者每年进行血液学检查，出现任何异常应进行调查及管理。部分患者，如那些维生素 B_{12} 或钙摄入 / 吸收不足的患者，表现出低于正常维生素 B_{12} 浓度的趋势，对于这些患者，建议间隔 2-3 年进行常规血清维生素 B_{12} 测定。

10.大血管病变

未有临床试验表明使用本品造成大血管风险下降。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇：

对于计划怀孕或已经怀孕的患者，禁用本品。

本品或吡格列酮与孕妇相关的用药数据有限，不足以确定重大先天缺陷或流产的药物相关风险。发布的二甲双胍孕期使用研究未报告二甲双胍与重大先天缺陷或流产风险的明确联系。存在母体和胎儿孕期难以控制糖尿病的风险。

据相关文献报道，HbA1c>7% 的孕期糖尿病女性中，重大先天性缺陷的预估风险为 6 ~ 10%；HbA1c > 10% 的孕前糖尿病女性中，高达 20 ~ 25%。孕前糖尿病人群中的流产预估风险尚未确定。在美国一般人群中，临床确认怀孕的女性出现重大先天性缺陷和流产的预估风险分别为 2 ~ 4% 和 15 ~ 20%。

孕期血糖控制差会增加母体糖尿病酮症酸中毒、先兆子痫、自然流产、早产、死产和分娩并发症的风险。血糖控制差会增加胎儿发生重大先天性缺陷、死产和巨大儿相关发病率的风险。

上市后研究公布的数据未报告孕期服用二甲双胍与重大先天性缺陷、流产、以及母体或胎儿不良结果的明确联系。但是，因为方法学问题，包括样本数量小和对比分组不一致，这些研究不能确定不存在与二甲双胍相关的风险。

哺乳期妇女：

在本品治疗期间不推荐哺乳。

未有相关信息表明本品或吡格列酮存在于人类乳汁，对哺乳期婴儿有影响，或影响产乳。

据国外文献报道：二甲双胍在人类乳汁中存在，婴儿剂量约为经母体体重校正过的剂量的 0.11%~1%。乳汁 / 血浆比值范围为 0.13~1。

【儿童用药】

本品对儿童用药的安全性、有效性尚无定论。

根据在成年人身上观察到的不良反应，包括液体潴留、充血性心脏衰竭、骨折和脆胱症，不推荐儿童患者使用本品。

【老年用药】

吡格列酮

据国外文献报道：3 项汇集的 16 ~ 26 周双盲、安慰剂对照、单药治疗试验中，92 例患者（15.2%）265 岁，2 例患者（0.3%）265 岁。2 项汇集的 16 ~ 24 周磺脲联合用药试验中，201 例（18.7%）吡格列酮组患者 265 岁，19 例（1.8%）265 岁。2 项汇集的 16 ~ 24 周二甲双胍联合用药试验中，155 例（15.5%）吡格列酮组患者 265 岁，19 例（1.9%）265 岁。2 项汇集的 16 ~ 24 周胰岛素联合用药试验中，272 例（25.4%）吡格列酮组患者 265 岁，22 例（2.1%）265 岁。

前糖性试验中，1068（41.0%）例服用吡格列酮的患者 265 岁，42 例（1.6%）265 岁。

吃吡格列酮进行的药代动力学研究中，老年患者和年轻患者在有效性和安全性的差异，因 265 岁患者的样本量不足，结论有限。

盐酸二甲双胍

虽然其它报道的临床经验未确定老年患者和年轻患者的用药反应差异，但是二甲双胍的临床对照试验未纳入足够的老年患者确定与年轻患者存在反应差异。通常情况下，老年患者肝、肾、心脏功能下降以及并发疾病或服用其它药物治疗更频繁，乳酸酸中毒风险较高，老年患者应谨慎选择剂量，一般选择剂量范围中的最低剂量开始用药。老年患者应更频繁地进行肾功能评估。

【药物相互作用】

1. 强效 CYP2C8 抑制剂

CYP2C8 抑制剂（如吉非贝齐）会显著增加吡格列酮的暴露（血清浓度 - 时间曲线下面积或 AUC）和半衰期（$t_{1/2}$）。因此，如果同时服用吉非贝齐或其它强效 CYP2C8 抑制剂，吡格列酮的每日最高推荐剂量为 15mg。

2.CYP2C8 诱导剂

CYP2C8 诱导剂（如利福平）可能显著降低吡格列酮的暴露（AUC）。因此，如果在服用吡格列酮期间同服用或停止服用 CYP2C8 诱导剂，需要根据临床反应改变糖尿病治疗，但是不超过吡格列酮每日最高推荐剂量 45mg。

3. 碳酸酐酶抑制剂

托吡酯或其它碳酸酐酶抑制剂（如唑尼沙胺、乙酰唑胺或二氯苯胺）经常引起血清碳酸氢盐降低或介导非离子同隔、高氯代谢酸中毒。服用本品的伴随服用这些药物会增加乳酸酸中毒风险。应考虑密切监测这些患者。

4. 减少二甲双胍清除的药物

伴随服用干扰二甲双胍肾脏清除涉及的肾小管运输系统的药物（如有机阳离子转运体 -2[OCT2]/ 雷诺嘧、苦德他尼、度鲁特韦和西咪替丁等多药和毒素外排转运蛋白 [MATE] 抑制剂）会增加二甲双胍的全身暴露，增加乳酸酸中毒的风险。伴随服用时考虑风险和收益。

5. 酒精

酒精会放大二甲双胍对乳酸代谢的影响。患者在使用本品期间不可过量饮酒。

6. 胰岛素分泌物或胰岛素

如果患者同时服用本品和胰岛素促分泌素（如磺脲）出现了低血糖，应降低胰岛素促分泌素的剂量。

如果患者同时服用本品和胰岛素出现了低血糖，应将胰岛素的剂量减少 10% ~ 25%，并根据血糖反应和个体情况进一步调整胰岛素剂量。

7. 影响血糖控制的药物

一些药物会引起高血糖或导致血糖失控，包括噻嗪类和其他利尿剂、皮质类固醇、动噻唑、甲状腺产品、雌激素、口服避孕药、苯妥英、烟酸、报交感神经药、钙通道阻滞剂和异烟肼。服用本品的患者同时服用这些药物时，应密切监测血糖控制情况。如服用本品的患者停止使用这些药物，应密切观察患者是否出现低血糖。

8. 托吡酯

同时服用吡格列酮和托吡酯时，可观察到吡格列酮及其活性代谢物的暴露减少。这种减少的临床相关性尚不清楚；但是，当同时服用本品和托吡酯时，应监测患者是否有足够的血糖控制。

【药物过量】

吡格列酮

据国外文献报道：在对照临床试验中，有 1 例服用过量吡格列酮的报告，1 例男性患者每日服用 120mg，连续 4 日，在之后的 7 日，每日服用 180mg。该患者没有出此期间出现任何临床症状。

当出现服药过量时，应根据患者的临床症状和指征进行适当的治疗。

盐酸二甲双胍

有盐酸二甲双胍服用过量的报告，包括摄入量超过 50g。大约 10% 的患者出现低血糖反应，但尚未确定低血糖反应与盐酸二甲双胍的因果相关性。大约 32% 的患者出现腹泻和呕吐等症状。在血液动力学复杂的情况下，二甲双胍的透析清除率可达 170mL/min，因此对疑似二甲双胍服用过量的患者，通过血液透析可清除体内著名的二甲双胍。

【药理毒理】

药理作用

本品为吡格列酮和二甲双胍组成的复方制剂。

盐酸吡格列酮

吡格列酮属噻唑烷二酮类口服抗糖尿病药，为高选择性过氧化物酶体增殖激活受体（PPAR）的激动剂，通过提高外周和肝脏等胰岛素敏感性而控制血糖水平。其主要作用机理为激活脂肪、骨骼肌和肝脏等胰岛素所作用组织的 PPAR 核受体，从而调节胰岛素应答基因的转录，控制血糖的生成、转运和利用。

盐酸二甲双胍

二甲双胍可减少肝糖生成，抑制葡萄糖的肠道吸收，并通过增加外周糖的摄取和利用而提高胰岛素的敏感性。

毒理研究

目前无吃格列酮二甲双胍复方的非临床安全性的研究数据，以下数据来源于吡格列酮和二甲双胍单药的研究结果。

盐酸吡格列酮

遗传毒性：吡格列酮 Ames 试验、哺乳动物细胞正向基因突变试验（CHO/HPRT 和 AS52/XPRT）、CHL 细胞体外细胞遗传学试验、程序外 DNA 合成试验和体内微核试验结果均为阴性。

生殖毒性：妊娠大鼠在器官形成期给予吡格列酮 20mg/kg（根据体表面积换算，约为临床剂量 45mg 的 5 倍）未见毒性反应，但当剂量为 40 和 80mg/kg（约≥9 倍临床剂量 45mg），出现分娩延迟和存活行活力降低。妊娠兔在器官形成期给予吡格列酮 80mg/kg（约为临床剂量 45mg 的 35 倍）未见毒性反应，但当剂量为 160mg/kg（约为临床剂量 45mg 的 69 倍）时，可见胎仔活力降低，大鼠妊娠后期和哺乳期经口给药剂量≥10mg/kg（按体表面积折算，相当于临床剂量的 2 倍），幼仔出生后发育延迟（体重下降）。

吡格列酮能分泌至大鼠乳汁中，但是否分泌至人乳汁中尚不清楚。

致癌性：大鼠 2 年致癌性试验中，经口给药剂量达 63mg/kg/ 日（按体表面积折算，相当于临床剂量 45mg 的 14 倍），除雌性大鼠膀胱外，其它器官未出现给药所致的肿瘤，给药剂量≥4mg/kg/ 日（按体表面积折算，相当于临床剂量 45mg）时，雌性大鼠可见良性和/或恶性移行细胞肿瘤。雌性大鼠生育期膀胱肿瘤的机制研究与尿路结石引起刺激和增生有关。2 年雌性大鼠饮食酸化减少尿路结石的机制研究中发现，饮食酸化可以减少膀胱增生性改变但不能消除增生，结石的存在加剧了吡格列酮引起的增生性反应，但不认为是诱发增生的主要原因。不能排除雌性大鼠发生膀胱肿瘤的结果与人的相关性。

小鼠 2 年致癌性试验中，经口给药剂量达 100mg/kg/ 日（按体表面积折算，相当于临床剂量 45mg 的 11 倍），未见给药所致的肿瘤。

盐酸二甲双胍

遗传毒性：二甲双胍体外 Ames 试验、小鼠淋巴细胞基因突变试验、人淋巴细胞染色体畸变试验，及小鼠体内微核试验结果均为阴性。

生殖毒性：大鼠经口给予二甲双胍剂量达 600mg/kg/ 日（按体表面积计算大约相当于人临床推荐每日最大用量 2000mg 的 3 倍），未见对雄性和雌性大鼠生育力的影响。

妊娠大鼠及兔在器官形成期分别经口给予二甲双胍 600、140mg/kg/ 日，均未见致畸性。哺乳期大鼠研究结果显示，盐酸二甲双胍可分泌入乳汁，并可达到在血浆的水平。

致癌性：大鼠连续 104 周经口给予二甲双胍 900mg/kg/ 日，小鼠连续 91 周经口给予二甲双胍 1500mg/kg/ 日，按体表面积计算大约相当于人临床推荐每日最大用量 2000mg 的 4 倍，小鼠及雌性大鼠未见致癌性，雌性大鼠在剂量达 900mg/kg/ 日时，良性间质子宫息肉发生率增加。

【药代动力学】

据国外文献报道：

吸收

在健康受试者空腹状态下进行的吡格列酮二甲双胍片 15mg/500mg 的生物等效性试验中，单剂量复方片剂的吡格列酮和二甲双胍的曲线下面积（AUC）和最大血药浓度（C_{max}）与服用吡格列酮 15mg 并伴随服用二甲双胍 500mg 生物等效。

食物不影响盐酸二甲双胍的 AUC，但平均峰血清浓度下降 28%。食物均使吡格列酮和盐酸二甲双胍的达峰时间延迟（吡格列酮延迟 1.9 小时，二甲双胍延迟 0.8 小时），这些变化无显著临床意义。

吡格列酮

每日 1 次服用吡格列酮后，吡格列酮及其主要活性代谢产物 M-II 和 M-IV 在 7 天内达到了稳态血清浓度。稳态时，M-III 和 M-IV 达到的血清浓度大于或等于吡格列酮，稳态时，健康受试者和 2 型糖尿病患者的吡格列酮的占总吡格列酮峰血清浓度（吡格列酮 + 活性代谢产物）的 30 ~ 50%，占总 AUC 的 20 ~ 25%。

每日服用 15mg 和 30mg，吡格列酮、M-III 和 M-IV 的 C_{max}、AUC 和谷血清浓度（C_{min}）成比例增加。

口服吡格列酮后，吡格列酮在 2 小时内达到 T_{max}，食物会延迟 T_{max} 至 3 ~ 4 小时，但是不改变吸收程度（AUC）。

盐酸二甲双胍

空腹状态下口服 500mg 二甲双胍片的绝对生物利用度大约是 50 ~ 60%。单剂量口服二甲双胍片从 500mg 到 1500mg 表明，增加剂量时，血药浓度不会同比例增加，这是因为吸收减少，而不是药物消除发生了变化。对于二甲双胍的临床通用剂量和服药疗程，二甲双胍会在 24~48 小时内达到稳态血浆浓度，一般小于 1mcg/mL。在对照临床研究中，即使在最大剂量时，二甲双胍的最大血浆浓度也不超过 5mcg/mL。

食物会轻微延迟和减少二甲双胍的吸收，平均 C_{max} 降低大约 40%，AUC 下降约 25%。这些降低与临床的相关性尚不明确。

分布

吡格列酮

单剂量给药的吡格列酮的平均表观分布容积（Vd/F）为 0.63±0.41（平均值 ± 标准差）L/kg 体重。吡格列酮在人体血清中与蛋白广泛结合（> 99%），主要是血清白蛋白。吡格列酮也与其它血清蛋白结合，但浓和力低。代谢产物 M-III 和 M-IV 也能与血清白蛋白广泛结合（> 98%）。

盐酸二甲双胍

二甲双胍几乎不与血浆蛋白结合。随着时间作用，二甲双胍会进入红细胞。

代谢

吡格列酮

吡格列酮主要通过羟化和氧化作用代谢，代谢物部分转化成葡萄糖苷酸或硫酸盐并排泄。代谢物 M-III 和 M-IV 是人体中主要的流通活性代谢物。

体外试验数据证明多种 CYP 同功酶参与吡格列酮代谢过程，包括 CYP2C8，相对较少的是 CYP2C9 和 CYP3A4。如主要分布在肝外的 CYP1A1，联合服用强效 CYP2C8 抑制剂吉非罗齐与吡格列酮的体内研究表明，吡格列酮是 CYP2C8 底物，测量服用吡格列酮的患者的尿 6-β 羟基皮质醇表明，吡格列酮不是一种强 CYP3A4 酶诱导物。

盐酸二甲双胍

健康受试者静脉注射单剂量的二甲双胍证明，二甲双胍以原形从尿液排出，不经肝脏代谢（在人体中未发现代谢产物），也不经胆汁排泄。

排泄和消除

吡格列酮

口服给药后，在尿液中可检测到约 15%至 30%的吡格列酮。肾脏对吡格列酮的消除作用可忽略不计，该药主要以代谢物及其结合物的形式排出。可推测出大部分口服的吡格列酮以原形或代谢产物的形式排出至胆汁中，最后通过粪便排出体外。

吡格列酮及其代谢物（M-III 和 M-IV）的平均血清半衰期分别为 3 ~ 7 小时和 16 ~ 24 小时，计算出的吡格列酮表观清除率（CL/F）为 5 ~ 7 升 / 小时。

盐酸二甲双胍

二甲双胍的肾脏清除率比肌酐清除率大约高 3.5 倍，说明肾小管分泌是二甲双胍消除的主要途径。口服后，约 90%的吸收药物 24 小时内经肾脏消除，血浆消除半衰期约为 6.2 小时。金由中的消除半衰期约为 17.6 小时，表明红细胞可能是一个分布室。

特殊人群

肾功能不全：

吡格列酮：在中度（肌酐清除率 30 ~ 50mL / 分钟）至重度（肌酐清除率<30mL / 分钟）肾功能不全的病人中，吡格列酮、M- II和 M- IV 的血清消除半衰期与正常人相同，无需对肾功能不全的患者进行剂量调整。

盐酸二甲双胍：在肾功能下降的病人中，盐酸二甲双胍的血浆和血液半衰期延长，肾脏清除率降低。

肝功能不全：

吡格列酮：与健康受试者相比，肝功能不全（Child-Turcotte-Pugh 分级 B/C）受试者吡格列酮和总吡格列酮（吡格列酮、M- II和 M- IV）平均 C_{max} 降低约 45%，平均 AUC 降低 25%。因此，无需对肝功能不全的患者进行剂量调整。

吡格列酮肝衰竭上市后报告和临床研究一般会排除血清转氨酶大于 2.5 倍参考范围上限的患者。有肝脏疾病的患者慎用本品。

盐酸二甲双胍：尚无肝功能不全的受试者的药代动力学研究数据。

老年人：

吡格列酮：在健康老年受试者中，吡格列酮 C_{max} 没有显著变化，但是 AUC 较年轻受试者升高了约 21%。老年受试者的平均半衰期（约 10 小时）较年轻受试者（约 7 小时）同样有所延长。这些变化不足以被认为具有临床相关。

盐酸二甲双胍：有限的健康老年受试者对照药代动力学研究中的数据表明，与健康青年受试者比较，总血浆清除率下降，半衰期延长，C_{max} 增加，这些数据表明，老年人肾功能变化导致二甲双胍药代动力学发生变化。

儿童：

吡格列酮：尚无儿童的药代动力学数据。不推荐儿童患者使用本品。

盐酸二甲双胍：肾功能正常的 2 型糖尿病儿童（12 ~ 16 岁），餐后口服单剂量二甲双胍片 500mg，与性别 · 体重匹配且肾功能正常的健康成年人（20 ~ 45 岁）相比，二甲双胍的几何平均 C_{max} 和 AUC 差异小于 5%。

性别：

吡格列酮：与男性相比，女性的平均 C_{max} 和 AUC 值增加 20%到 60%。在对照临床试验中，与基线浓度相比，女性血红蛋白 A1c (HbA1c) 比男性降低的大一些（HbA1c 均值差别对于男性为 0.5%），为达到良好血糖控制，治疗应个体化，但无需仅就性别差异而进行剂量调整。

盐酸二甲双胍：根据性别分析（男性 19 人，女性 16 人），在正常受试者和 2 型糖尿病患者中，盐酸二甲双胍药代动力学参数无显著差异。在 2 型糖尿病人的对照临床研究中，盐酸二甲双胍的降糖效果在白人（n=249）、黑人（n=51）和西班牙人（n=53）中相当。

药物相互作用

本品未进行特异性药代动力学药物相互作用试验，吡格列酮和二甲双胍单独进行了此类试验。

吡格列酮：

表 16. 同时服用吡格列酮对其它药物的全身暴露的影响

吡格列酮剂量（mg）*	同时服用的药物				
	药物和剂量	AUC 的变化 ˆ		C_{max} 的变化 ˆ	
45mg(n=12)	华法林 ++				
	日初始剂量和随后维持剂量根据 PT 和 INR 值快速值 =35±5%	R- 华法林	↓3%	R- 华法林	↓2%
		S- 华法林	↓1%	S- 华法林	↑1%
45mg(n=12)	地高辛				
	一次 0.200mg，每日 2 次（初始剂量），随后每日 0.250mg（维持剂量，7 日）	↑15%		↑17%	
每日 45mg，连续服用 21 日（n=35）	口服避孕药				
	乙炔雌二醇（EE）0.035mg+ 炔诺酮（NE）1mg，连续服用 21 日	EE	↓11%	EE	↓13%
		NE	↑3%	NE	↓7%
45mg(n=23)	非索非那定				
	一次 60mg，每日 2 次，连续服用 7 日	↓20%		↑37%	
45mg(n=14)	格列吡嗪				
	每日 5mg，连续服用 7 日	↓3%		↓8%	
每日 45mg，连续服用 8 日（n=16）	二甲双胍				
	第 8 日 1000mg，单剂量	↓3%		↓5%	
45mg(n=21)	咪达唑仑				
	第 15 日 7.5mg，单剂量	↓26%		↓26%	
45mg(n=24)	雷尼替丁				
	一次 150mg，每日 2 次，连续服用 7 日	↑1%		↓1%	
每日 45mg，连续服用 4 日（n=24）	硝苯地平缓释片				
	每日 30mg，连续服用 4 日	↓13%		↓17%	
45mg(n=25)	同托伐他汀钙				
	每日 80mg，连续服用 7 日	↓14%		↓23%	
45mg(n=22)	茶碱				
	一次 4g，每日 2 次，连续服用 7 日	↑2%		↑5%	

* 代表每日 1 次，连续服用 7 天，除非另有说明。

+% 变化百分数（同时服用 / 未同时服用其它药物并且无变化 =0%）；↑ 和 ↓ 分别代表暴露的增加和减少。

++ 代表吡格列酮对凝血酶原时间没有临床显著影响。

表 17. 同时服用的药物对吡格列酮全身暴露的影响

同时服用的药物和剂量	吡格列酮		
	剂量（mg）*	AUC 变化 ˆ	C_{max} 变化 ˆ
吉非罗齐 600mg 每日 2 次，连续服用 2 日，（N=12）	15mg 单剂量	↑3.2 倍 ++	↑6%
酮康唑 200mg 每日 2 次，连续服用 2 日（N=28）	45mg	↑34%	↑14%
利福平 600mg 每日 1 次，连续服用 5 日（N=10）	30mg 单剂量	↓54%	↓5%
非索非那定 60mg 每日 2 次，连续服用 7 日 N=23	45mg	↑1%	0%
雷尼替丁 150mg 每日 2 次，连续服用 4 日（N=23）	45mg	↓13%	↓16%
硝苯地平缓释片 30mg 每日 1 次，连续服用 7 日（N=24）	45mg	↑5%	↑4%
同托伐他汀钙 80mg 每日 1 次，连续服用 7 日（N=24）	45mg	↓24%	↓31%
茶碱 400mg 每日 2 次，连续服用 7 日（N=22）	45mg	↓4%	↓2%
托吡酯 96mg 每日 2 次，连续服用 7 日 # （N=26）	30mg#	↓15%¶	0%

* 代表每日 1 次，连续服用 7 天，除非另有说明。

+ 平均比值（同时服用 / 未同时服用其它药物并且没有变化 =1 倍）变化百分比 %（同时服用 / 未同时服用其它药物并且没有变化 =0%）；↑ 和 ↓ 分别代表暴露的增加和减少。

++ 在吉非贝齐同时存在的条件下，吡格列酮的半衰期从 8.3 小时增加至 22.7 小时。

§ 表示从第 14 天起每天两次最高剂量的托吡酯至研究的第 22 天结束时伴随用药的平均值。

¶ 活性代谢物进一步减少：M-III 为 60%，M-IV 为 16%。

盐酸二甲双胍：

表 18. 同时服用的药物对血浆二甲双胍全身暴露的影响

同时服用的药物	同时服用的药物的剂量 *	二甲双胍的剂量 *	几何平均比值（与同时服用 / 未同时服用药物的比值）无影响 =1.00	
			AUC ˆ	C_{max} ˆ
以下无需调整剂量				
格列本脲	5mg	500mg#	0.98++	0.99++
呋塞米	40mg	850mg	1.09++	1.22++
硝苯地平	10mg	850mg	1.16	1.21
普萘洛尔	40mg	850mg	0.90	0.94
布洛芬	400mg	850mg	1.05++	1.07++
经肾小管消除的药物可能增加二甲双胍的蓄积				
西咪替丁	400mg	850mg	1.40	1.61
碳酸酐酶抑制剂可能引起代谢性酸中毒				
托吡酯	100mg#	500mg#	1.25¶	1.17

* 所有二甲双胍和共同给药的药物均为单剂量。

+AUC=$AUC_{0-\infty}$

++ 算术平均比值

§ 盐酸二甲双胍缓释片 500mg

¶ 每 12 小时 100mg 托吡酯和每 12 小时 500mg 二甲双胍达到稳态时；AUC=AUC_{0-12h}

表 19. 二甲双胍对同时服用药物全身暴露的影响

同时服用的药物	同时服用药物的剂量	二甲双胍的剂量	几何平均比值（与同时使用 / 未同时使用药物的比值）无影响 =1.00	
			AUC+	C_{max}
以下无需调整剂量				
格列本脲	5mg	500mg	0.78++	0.63++
呋塞米	40mg	850mg	0.87++	0.69++
硝苯地平	10mg	850mg	1.10§	1.08
普萘洛尔	40mg	850mg	1.01§	0.94
布洛芬	400mg	850mg	0.97§	1.01§
西咪替丁	400mg	850mg	0.95§	1.01

* 所有二甲双胍和共同给药的药物均为单剂量。

+AUC=$AUC_{0-\infty}$

++ 算术平均比值，$p < 0.05$

§ 报告的 AUC_{0-24hr}

¶ 几何平均比值

【贮　　藏】

避光，密封保存。

【包　　装】

（1）15mg/500mg：

1. 聚氯乙烯固体药用硬片 / 药用铝箔，外加聚酯 / 铝 / 聚乙烯药用复合膜袋；10 片 / 板 ×1 板 / 袋 / 盒，10 片 / 板 ×2 板 / 袋 / 盒，10 片 / 板 ×3 板 / 袋 / 盒。

2. 口服固体药用高密度聚乙烯瓶：30 片 / 瓶 / 盒，60 片 / 瓶 / 盒。

注：包装内含有干燥剂。

（2）15mg/850mg：口服固体药用高密度聚乙烯瓶：30 片 / 瓶 / 盒，60 片 / 瓶 / 盒。

注：包装内含有干燥剂。

【有 效 期】

24 个月

【执行标准】

（1）15mg/500mg：国家药品监督管理局标准 YBH10562020

（2）15mg/850mg：国家药品监督管理局标准 YBH19892023

【批准文号】

（1）15mg/500mg：国药准字 H20110005

（2）15mg/850mg：国药准字 H20237171

【上市许可持有人】

名称：江苏德源药业股份有限公司

注册地址：连云港经济技术开发区长江路 29 号

邮政编码：222047

联系方式：0518-82342961　82340786

传真号码：0518-82340788

网　址：http://www.pharmdy.com

【生产企业】

企业名称：江苏德源药业股份有限公司

生产地址：连云港经济技术开发区长江路 29 号

邮政编码：222047

联系方式：0518-82342961　82340786

传　真：0518-82340788

网　址：http://www.pharmdy.com