

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

## 吡格列酮二甲双胍片(15mg/500mg)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

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】)

开始服用本品或增加剂量时，应严密监测患者的心脏症状和体征(例如体重增加、呼吸困难和/或水肿)，如果出现心衰，应按照标准心血管治疗方案进行处理，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，禁用于纽约心脏病学会(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性心衰，症状包括精神萎靡、肌肉酸痛、呼吸困难、因便而腹痛，试验通常包括液体乳酸浓度升高，高阴离子间隙中毒以及总胆红素。非肝病患者在使用本品治疗期间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。

1. 单用二甲双胍控制不佳者的起始用量

基于通常此格列酮的起始剂量为15~30mg/d，开始可用本品15mg/500mg(1片)，每日1~2次，根据治疗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

根据原来服用的二甲双胍片和吡格列酮片用量，可从本品15mg/500mg(1片)开始服用本品，本品应随餐服用，以减少二甲双胍引起的胃肠道不良反应。

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)  
英文名称：Pioglitazone Hydrochloride and Metformin Hydrochloride Tablets (15mg/500mg)

汉语拼音：Bieglietong Erjiashuangyu Pian (15mg/500mg)

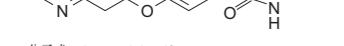
【成份】

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：(±)-5-[4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基]苯甲基]-2-噻唑烷二酮盐酸盐

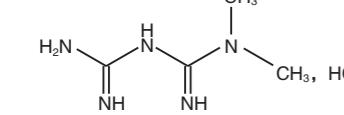
化学结构式：



分子式： $C_{19}H_{20}N_4O_3S \cdot HCl$   
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： $C_4H_{10}N_4 \cdot HCl$   
分子量：165.63

【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。

使用的限制要求：

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I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】

每片含盐酸吡格列酮(以吡格列酮计)15mg和盐酸二甲双胍500mg。

【用法用量】

推荐剂量：

2型糖尿病的治疗应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的二甲双胍一日分3次使用时耐受性好。

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转移酶、碱性磷酸酶以及总胆红素)。非肝病患者在使用本品治疗期间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。

1. 单用二甲双胍控制不佳者的起始用量

基于通常此格列酮的起始剂量为15~30mg/d，开始可用本品15mg/500mg(1片)，每日1~2次，根据治疗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

根据原来服用的二甲双胍片和吡格列酮片用量，可从本品15mg/500mg(1片)开始服用本品，本品应随餐服用，以减少二甲双胍引起的胃肠道不良反应。

如疑似出现二甲双胍相关乳酸酸中毒的危险因子，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)  
英文名称：Pioglitazone Hydrochloride and Metformin Hydrochloride Tablets (15mg/500mg)

汉语拼音：Bieglietong Erjiashuangyu Pian (15mg/500mg)

【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发生率进行比较，也无法反映实际使用的发生率。

常见不良反应：前瞻性试验

超过8500名2型糖尿病患者服用吡格列酮，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周安慰剂对照单药治疗和16~24周附加联合用药试验中，吡格列酮组和对照组中不良事件而退出试验的发生率为4.5%和5.8%，导致退出试验的最常见不良反应与糖化控制不佳相关，吡格列酮组的此类事件发生率为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

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2. 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n=259 吡格列酮n=606

至少1例充血性心脏衰竭事件 0 1(0.6%)

致命 0 2(0.8%)

住院：非致命性 0 86(3.3%)

非致命性 0 124(4.7%)

变效量为首次出现任何心血管复合终点事件的时间，包括全因死亡、非致命性心梗(MI)，包括无痛心梗、中风、急性冠脉综合征，包括冠脉搭桥术或经皮介入的心脏介入、脚踝以上大腿截肢、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三年发生率没有显著差异，但是吡格列酮组的死亡率以及总心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。

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. 使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n=2605 吡格列酮n=2605

至少1例水肿事件 2(1.1%) 0

住院：水肿 2(1.1%) 0

患者百分数(%)

安慰剂n=187 吡格列酮n=187

至少1例充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

住院：充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

患者百分数(%)

安慰剂n=187 吡格列酮n=187

至少1例充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

住院：充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

患者百分数(%)

安慰剂n=187 吡格列酮n=187

至少1例充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

住院：充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

患者百分数(%)

安慰剂n=187 吡格列酮n=187

至少1例充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

住院：充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

患者百分数(%)

安慰剂n=187 吡格列酮n=187

至少1例充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

住院：充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

患者百分数(%)

安慰剂n=187 吡格列酮n=187

至少1例充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

住院：充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

患者百分数(%)

安慰剂n=187 吡格列酮n=187

至少1例充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

住院：充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

患者百分数(%)

安慰剂n=187 吡格列酮n=187

至少1例充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

住院：充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

患者百分数(%)

安慰剂n=187 吡格列酮n=187

至少1例充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

住院：充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

患者百分数(%)

安慰剂n=187 吡格列酮n=187

至少1例充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

住院：充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

患者百分数(%)

安慰剂n=187 吡格列酮n=187

至少1例充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

住院：充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

患者百分数(%)

安慰剂n=187 吡格列酮n=187

至少1例充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

住院：充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

患者百分数(%)

安慰剂n=187 吡格列酮n=187

至少1例充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

住院：充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

患者百分数(%)

安慰剂n=187 吡格列酮n=187

至少1例充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

住院：充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

患者百分数(%)

安慰剂n=187 吡格列酮n=187

至少1例充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

住院：充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

患者百分数(%)

安慰剂n=187 吡格列酮n=187

至少1例充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

住院：充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

患者百分数(%)

安慰剂n=187 吡格列酮n=187

至少1例充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

住院：充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

患者百分数(%)

安慰剂n=187 吡格列酮n=187

至少1例充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

住院：充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

患者百分数(%)

安慰剂n=187 吡格列酮n=187

至少1例充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

住院：充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

患者百分数(%)

安慰剂n=187 吡格列酮n=187

至少1例充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

住院：充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

患者百分数(%)

安慰剂n=187 吡格列酮n=187

至少1例充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

住院：充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

患者百分数(%)

安慰剂n=187 吡格列酮n=187

至少1例充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

住院：充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

患者百分数(%)

安慰剂n=187 吡格列酮n=187

至少1例充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

住院：充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

患者百分数(%)

安慰剂n=187 吡格列酮n=187

至少1例充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

住院：充血性心脏衰竭事件 2(1.1%) 0

患者百分数(%)

安慰剂n=187 吡格列酮n=187

</div

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 $170\text{mL}/\text{min}$ ）。血液透析结果通常是在症状好转和恢复。

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，停止使用药品，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，建立按上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，因此二甲双胍累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：

- 开始使用药品前，检测eGFR值。
- eGFR低于 $45\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 的患者禁止使用药品。
- 所有服用药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，引起明显血流变化的药物、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岁及以上患者**  
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，因此更应频繁地评估老年患者的肾功能。

**放射对比研究**  
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 $45\text{~}60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 之间的患者，有肝病、酒精中毒或轻度衰竭；或者将接受动脉内碘化造影剂检查时或者开始前停止使用本品。如果肾功能稳定，可以重新开始使用药品。

**手术和其他操作**  
手术或其他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暂停使用药品。

**缺血状态**  
几例上市后事件出现了急性充血性心脏衰竭（特别是伴有低血糖不足和血氧不足）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。

**维生素B<sub>12</sub>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<sub>12</sub>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<sub>12</sub>内源因子复合体吸收B<sub>12</sub>，然而，这种下降较少与贫血相关，并在停止使用二甲双胍或补充维生素B<sub>12</sub>后很快恢复。建议正在服用本品的患者每年进行血清B<sub>12</sub>浓度检测，观察任何异常应停药。部分患者，如那些维生素B<sub>12</sub>或钙摄入吸收不足的患者，表现出低于正常维生素B<sub>12</sub>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<sub>12</sub>测定。

**10. 大血管病变**  
尚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，禁用药品。本品或此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/出生缺陷的风险。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/出生缺陷的风险。

**5. 酒精**  
酒精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。可能是因为乳酸酸中毒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药品。

**3. 水肿**  
此格列酮的临床对照试验中，使用此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，同样收到了新的以及水肿恶化的报道。

水肿患者谨慎使用本品，因为噻唑烷二酮类，包括此格列酮，会引起液体潴留，由此导致急性心力衰竭或水肿。有充血性心脏病风险的患者应谨慎使用本品。应注意监测使用本品患者出现充血性心脏病衰竭的症状或指征。

**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，虚症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此格列酮的患者出现致命性和非致命性肝衰事件，尽管这些报告中的信息不足以评估致病原因。目前为止，此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炎症性心脏病（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药品。

有肝损伤症状（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（ $\text{ALT} \geq 3.25 \times \text{参考范围上限}$ ），应停止使用药品，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药品。

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，不可重新使用药品。血清ALT或胆红素涨幅较低，且具有参考致病原因的患者，谨慎使用药品。

## 6. 胃肠道

不能完全排除服用此格列酮患者的膀胱癌风险。治疗开始之前，应向患者及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。服用此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，停止服用此格列酮后应继续观察。

## 7. 骨折

据国外文献报道，前瞻性阴性临床试验中，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此格列酮组，给药达 $45\text{mg}/\text{天}$ ，安慰剂组2633名，进行标准护理。

在后续平均34.5个月的随访期中，此格列酮组女性的骨折发生率为5.1%（ $44/870$ ），安慰剂组为2.5%（ $23/905$ ）。治疗第一年及之后整个试验中均观察到了这种差异，女性患者骨折的大部分为非椎骨骨折，包括下肋骨和远端上肢。此格列酮组的男性骨折率较安慰剂组未见增加（ $1.7\% \sim 2.1\%$ ），使用此格列酮的患者应考虑骨折风险，尤其是女性患者。根据现有护标准，使用药品时应注意评估及维持骨骼健康。

## 8. 黄斑

有报道上市后服用此格列酮或其它噻唑烷二酮的糖尿病患者出现黄斑水肿。部分患者表现出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。大部分患者在出现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的卫生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. 减少二甲双胍清除的药物

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，引起明显血流变化的药物、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。

## 10. 哮喘

有报道上市后服用此格列酮或其它噻唑烷二酮类药物后出现哮喘。部分患者在停止使用噻唑烷二酮类药物后哮喘得到缓解。

糖尿病患者应根据现有的卫生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。

## 11. 生殖毒性

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<sub>12</sub>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<sub>12</sub>内源因子复合体吸收B<sub>12</sub>，然而，这种下降较少与贫血相关，并在停止使用二甲双胍或补充维生素B<sub>12</sub>后很快恢复。

建议正在服用本品的患者每年进行血清维生素B<sub>12</sub>浓度检测，观察任何异常应停药。部分患者，如那些维生素B<sub>12</sub>或钙摄入吸收不足的患者，表现出低于正常维生素B<sub>12</sub>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<sub>12</sub>测定。

## 12. 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此格列酮二甲双胍片 $15\text{mg}/500\text{mg}$ 生物等效性试验中，单剂量复方制剂的此格列酮和二甲双胍的曲线下面积（AUC）和最大血药浓度（C<sub>max</sub>）与服用此格列酮 $15\text{mg}$ 并伴随服用二甲双胍 $500\text{mg}$ 生物等效性。

**代谢/稳定性：**

如果患者同时服用本品和胰岛素出现低血糖，应将胰岛素剂量减少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，包括噻唑烷和其他利尿剂、皮质类固醇、口服避孕药、甲状腺激素、雌激素、口服避孕药、苯妥英、烟酸、拟交感神经药，钙通道阻滞剂和烟肼。服用本品的患者同时服用这些药物时，应密切观察患者的血糖控制情况。

**8. 肾功能不全：**

此格列酮：在中度（肌酐清除率 $30\text{~}50\text{mL}/\text{min}$ ）至重度（肌酐清除率 $<30\text{mL}/\text{min}$ ）肾功能不全的病人中，此格列酮、M-III 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浆半衰期延长，肾脏清除率降低。

**9. 肝功能不全：**

此格列酮：与健康受试者相比，肝功能不全（Child-Turcotte-Pugh 分级 B/C）受试者此格列酮和总胆固醇（此格列酮、M-III 和 M-IV）平均 Cmax 降低约 45%，平均 AUC 值不变。因此，无需对肝功能不全的患者进行剂量调整。

此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。

**10. 血糖控制：**

此格列酮：与健康受试者相比，肝功能不全（Child-Turcotte-Pugh 分级 B/C）受试者此格列酮和总胆固醇（此格列酮、M-III 和 M-IV）平均 Cmax 降低约 45%，平均 AUC 值不变。因此，无需对肝功能不全的患者进行剂量调整。

盐酸二甲双胍：有严重的健康老年受试者对照药代动力学研究中的数据表明，与健康青年受试者相比，总浆液消除率下降，半衰期延长。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改变。

**11. 肿瘤：**

此格列酮：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 型糖尿病患者（12~16 岁），餐后口服单剂量二甲双胍 $500\text{mg}$ ，与性别、体重匹配且肾功能正常的健康成年人（20~45 岁）相比，二甲双胍的几乎平均 Cmax 和 AUC 差异小于 5%。

**12. 药物相互作用：**

本品为此格列酮和二甲双胍组成的复方制剂。

据国外文献报道：  
**二甲双胍：**

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、骨质和膀胱癌，不推荐儿童患者使用本品。

**【老年用药】**

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、骨质和膀胱癌，不推荐儿童患者使用本品。

**【儿童用药】**

本品对儿童用药的安全性、有效性尚无定论。

盐酸二甲双胍  
据国外文献报道：  
**二甲双胍：**

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、骨质和膀胱癌，不推荐儿童患者使用本品。

**【毒理学】**

目前无此格列酮二甲双胍复方的非临床安全性研究数据，以下数据来源于此格列酮和二甲双胍单药的研究结果。

## 盐酸二甲双胍

### 遗传毒性：

#### Ames 试验：

#### CHL 细胞外细胞遗传学试验：

#### 程序 DNA 合成试验：

#### 体外核试验：

#### 药物和剂量：

#### 药物和剂量：