



盐酸二甲双胍缓释片（Ⅲ）说明书

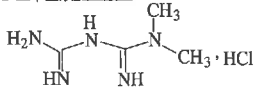
请仔细阅读说明书并在医师指导下购买和使用

【药品名称】

通用名称：盐酸二甲双胍缓释片（Ⅲ）
英文名称：Metformin Hydrochloride Sustained-release Tablets（Ⅲ）
汉语拼音：Yansuan Erjishuanggua Huanshi Pian（Ⅲ）

【成份】

本品主要成份为盐酸二甲双胍。
化学名称：1,1-二甲基双胍盐酸盐
化学结构式：



分子式：C₄H₁₁N₅·HCl
分子量：165.63

【性状】

本品为白色包衣片，除去包衣后显白色。

【适应症】

本品用于单纯饮食控制及体育锻炼无效的成人2型糖尿病，可以单药治疗，也可以与磺脲类药物或胰岛素联合。

【规格】

(1) 0.5g (2) 1.0g

【用法用量】

必须整片吞服，不得碾碎或咀嚼后服用。
2型糖尿病患者使用本品治疗高血糖时没有固定的剂量。在不超过最大推荐日剂量2000mg的情况下，根据疗效和耐受个体化调整剂量。

本品通常随晚餐单次服药。为了减少胃肠道并发症的发生，也为了使用最小剂量的药物使患者的血糖足以控制，应从小剂量开始服用，逐渐增加剂量。

治疗开始和调整剂量期间（见推荐的服药计划），测定空腹血糖可用于确定本品治疗反应，以及确定患者最小的有效剂量。此后，应每隔三月测定糖化血红蛋白。无论是单独使用，还是与磺脲类药物或胰岛素联合使用，治疗的目标都是使用最低的有效剂量使空腹血糖和糖化血红蛋白水平降至正常或接近正常水平。

推荐的服药计划
肾功能正常（eGFR≥90mL/min/1.73m²）的成人
通常本品的起始剂量为500mg每日一次，随晚饭后用一杯水送服，根据临床需要也可以1000mg每日一次。每周剂量增加500mg，至最大剂量2000mg每日一次，随晚餐服用。

一项使用盐酸二甲双胍片治疗的患者转变为盐酸二甲双胍缓释片试验结果提示，接受盐酸二甲双胍片治疗的患者可以安全的以相同剂量转换为盐酸二甲双胍缓释片每日一次的治疗，最高至2000mg每日一次。转变后要严密监测血糖，并相应调整剂量。

从其他降糖治疗转变治疗：

除了氯磺丙脲，患者从其他的口服降糖药转为本品治疗时通常是不需要转换期。服用氯磺丙脲的患者在换用本品的最初2周要密切注意，因为氯磺丙脲在体内滞留时间长，易导致药物作用过量，发生低血糖。

与磺脲类药物联合使用：
如果服用最大推荐剂量的本品四周后仍无反应的患者，应当考虑在维持最大剂量治疗的同时逐渐加用磺脲类口服降糖药物，除非患者已存在对磺脲类药物失效。目前仅有二甲双胍与格列本脲（优降糖）之间相互作用的临床和药代动力学的数据。

联合服用本品与磺脲类药物，通过调整两种药物的剂量可以达到满意的血糖控制。联合本品治疗，磺脲类药物发生低血糖的危险性持续存在，甚至有所增加，应当进行恰当的预防。（见所选择的磺脲类药物的包装说明）。

如果患者联合最大剂量的本品与最大剂量的口服磺脲类药物治疗1至3个月仍不能满意控制血糖，要考虑改变治疗方法，包括联合本品和胰岛素治疗或胰岛素单独治疗。

与胰岛素在成人中联合使用
开始加用本品时可以维持胰岛素的剂量。胰岛素治疗的患者本品的起始剂量应为500mg每日一次。如果患者的反应不够时，1周后增加500mg，此后可以每周增加500mg直到达到满意的血糖控制。推荐的每日最大剂量是2000mg。当联合使用本品与胰岛素的患者的空腹血糖降至120mg/dL以下时，建议减低胰岛素剂量的10%-25%。应当根据血糖降低的反应继续进行个体化的调整或遵医嘱。

肾功能损伤患者使用推荐
在给予本品前，应评估患者的肾功能，随后应定期评估。eGFR≥60mL/min/1.73m²无需调整剂量，eGFR 45~59mL/min/1.73m²减量，本品不适于肾小球滤过率低于45mL/min/1.73m²的患者。

碘化造影成像患者的暂时停药
eGFR在45~60mL/min/1.73m²之间的患者应在进行碘化造影成像时或之前应停止服用本品，有肝损伤病史、酗酒或心脏病衰竭病史的患者给予动脉灌注造影前应停止服用本品。造影结束48小时后重新评估eGFR，肾功能恢复后可以重新开始用药。

【不良反应】
据国外文献报道：初始治疗时，最常见的不良反应有恶心、呕吐、腹泻、腹痛和食欲不振，大多数患者通常可以自行缓解。

以下不良反应可能在服用盐酸二甲双胍缓释片时出现。不良反应发生率定义如下：十分常见（≥10%）；常见（1%~10%，含1%），偶见（0.1%~1%，含0.1%）；罕见（0.01%~0.1%，含0.01%），十分罕见（<0.01%）。每个频率组中，不良反应是按照严重程度递减的顺序排列的。

代谢和营养障碍：

十分罕见

- 乳酸酸中毒（见【注意事项】）
- 长期服用二甲双胍可能减少维生素B₁₂的吸收。若患者出现巨幼红细胞贫血时应考虑该原因。

神经系统异常：

常见：

- 味觉障碍
- 胃肠道异常：
十分常见：
● 胃肠道异常例如恶心、呕吐、腹泻、腹痛和食欲不振。这些不良反应大多发生在开始治疗时，大多数患者通常可以自行缓解。缓慢增加剂量可提高胃肠道耐受性。

肝胆功能异常：

- 十分罕见：
● 有肝功能检查异常或肝炎的个别病例在停止服用二甲双胍后恢复正常。

皮肤和皮下组织异常：

- 十分罕见：
● 皮肤反应，例如红斑、瘙痒、荨麻疹。

其他可能出现的不良反应包括：胃胀，乏力，消化不良，腹部不适及头痛，大便异常，便秘，腹胀，低血糖，肌痛，头痛，头晕，指甲异常，皮疹，出汗增加，胸部不适，寒战，流感症状，潮热，心悸，体重减轻、意外损伤、感染、鼻窦炎等。

上市后使用二甲双胍治疗出现的不良反应报告有胆汁淤积、肝细胞和混合性肝细胞损伤。

【禁忌】

- 严重的肾功能衰竭（eGFR<45mL/min/1.73m²）；
- 可能影响肾功能的急性病情，如：脱水、严重感染、休克；
- 可能造成组织缺氧的疾病（尤其是急性疾病或慢性疾病的恶化），例如失代偿性心力衰竭、呼吸衰竭、近期发作的心肌梗死和休克；
- 严重感染和外伤，外科手术，临床有低血压和缺氧等；

- 已知对盐酸二甲双胍和本品中任何成份过敏；
- 任何急性代谢性酸中毒，包括乳酸酸中毒、糖尿病酮症酸中毒；

- 糖尿病昏迷前期；
- 肝功能不全、急性酒精中毒、酗酒；维生素B₁₂、叶酸缺乏未纠正者。

【注意事项】

警告
乳酸酸中毒：
上市后二甲双胍相关的乳酸酸中毒病例已导致死亡。低体温、低血压和顽固性缓慢型心律失常。二甲双胍相关的乳酸酸中毒发病往往是隐匿的，仅伴有一些非特征性的症状例如不适、肌痛、呼吸困难、嗜睡和腹痛。二甲双胍相关乳酸酸中毒的特征有血乳酸水平升高(>5mmol/l)、阴离子间隙酸中毒(无酮酮尿或酮血症)。乳酸/丙酮酸比值升高，血浆二甲双胍的浓度通常>5µg/mL。

二甲双胍相关的乳酸酸中毒风险因素包括肾损伤、合并用药（如磺脲类降糖药、利尿剂、抗凝药）、年龄在65岁及以上、使用造影剂的放射检查、手术和其他操作、缺

氧状态（如急性充血性心衰）、饮酒过量、肝损伤。

提供了对于高风险人群降低二甲双胍相关乳酸酸中毒风险的方法【见用法用量、禁忌、注意事项】。如果怀疑发生二甲双胍相关的乳酸酸中毒，应立即停止服用本品并开始住院的一般性支持治疗，建议立即进行血液透析【见注意事项】。

一般注意事项

乳酸酸中毒：

上市后已经有二甲双胍相关的乳酸酸中毒的报告，包含死亡病例。这些患者发病隐匿并伴有非特异性症状例如不适、肌痛、腹痛、呼吸窘迫、嗜睡，严重的可能发生低血压和顽固性缓慢型心律失常。二甲双胍相关乳酸酸中毒的特征有血乳酸水平升高(>5mmol/l)、血酸碱度降低(酮尿或酮血症)、阴离子间隙酸中毒(无酮酮尿或酮血症)、乳酸/丙酮酸比值升高，血浆二甲双胍的浓度通常>5µg/mL。二甲双胍能降低肝脏对乳酸的摄入，从而增加血液中乳酸的含量，增加乳酸酸中毒的风险，尤其是高风险的患者。

如果怀疑有与二甲双胍相关的乳酸酸中毒，应立即开始住院的一般性支持治疗，同时立即停止服用本品。

服用本品并诊断或非怀疑乳酸酸中毒的患者，推荐立即进行血液透析纠正酸中毒，排除蓄积的二甲双胍（血液动力学状况良好时盐酸二甲双胍可以170mL/min的清除率进行透析），经过这样的治疗通常症状会迅速缓解和痊愈。

应对患者及其家人进行乳酸酸中毒症状的教育，如果症状发生指导他们立即停止服用本品并就医。

对于每一个已知和可能存在的二甲双胍相关乳酸酸中毒风险因素，推荐以下的方法降低风险和进行管理：肾功能损伤—上市后二甲双胍相关乳酸酸中毒病例主要发生在有明显肾功能损伤的病人中。因为二甲双胍主要经肾排泄，严重肾功能损伤增加了二甲双胍蓄积及其相关乳酸酸中毒的风险。临床建议基于患者的肾功能，见【用法用量】：

- 在开始治疗前，检测估算的肾小球滤过率（eGFR）。
- eGFR低于45mL/min/1.73m²的患者应禁止服用，eGFR 45~59mL/min/1.73m²减量。

- 所有服用本品的患者应至少每年检测eGFR，可能有肾功能损伤风险的患者（如老年人），应当更频繁的评估肾功能。

药物相互作用—联合特定药物可能会增加二甲双胍相关乳酸酸中毒的风险，如损伤肾功能、导致明显血流动力学改变、干扰酸碱平衡、增加二甲双胍蓄积的药物，考虑更密切地监测。

65岁及以上—患者年龄与二甲双胍相关的乳酸酸中毒风险增加有关，因为老年患者比年轻患者更可能有肝、肾、心脏的损害。老年患者应密切评估肾功能。

使用造影剂的放射检查—二甲双胍治疗的患者静脉注射碘化造影剂会导致急性肾功能改变，发生乳酸酸中毒。eGFR在45~60mL/min/1.73m²之间的患者应在进行碘化造影成像时或之前应停止服用本品，有肝损伤病史、酗酒或心脏病衰竭病史的患者给予动脉灌注造影前应停止服用本品。造影结束48小时后重新评估eGFR，肾功能恢复后可以重新开始用药。

外科手术—在手术或其他操作过程对食物和液体的限制可能会增加血容量减少、低血压和肾功能损伤的风险

险。当患者限制饮食和液体摄入时应暂时停用本品。
组织缺氧状态—上市后多例二甲双胍相关乳酸酸中毒发生在急性充血性心力衰竭患者中（特别伴随灌注不足和血氧不足）。心血管功能衰竭（休克）、急性心肌梗梗、败血症或其他血氧不足为特征的情况与乳酸酸中毒相关，也可以导致肾前性氮质血症。出现上述情况时应立即停止服用本品。

过量饮酒—已知酒精能够影响二甲双胍对乳酸代谢的作用。因此应当警告接受本品治疗的患者避免突然或长期的过量饮酒。

肝功能受损—已经有一些肝损伤患者进展到二甲双胍相关的乳酸酸中毒，可能是由于乳酸清除率下降，导致血中乳酸水平升高。因此有肝脏疾病的临床或实验室诊断的肝病患者应避免使用本品。

维生素B₁₂水平
在一项为期29周的二甲双胍片临床试验中观察到，约7%既往维生素B₁₂水平正常的患者，服药后维生素B₁₂水平降低到正常范围以下，但没有临床症状。这种维生素B₁₂水平的下降可能是因为二甲双胍干扰了维生素B₁₂-内因子复合物吸收维生素B₁₂所致，但发生这种情况的患者罕见贫血，且在停用二甲双胍或补充维生素B₁₂后很快缓解。建议服用本品的患者每年接受一次血液学参数的检查（如血红蛋白/红细胞压积和红细胞指数），一旦出现任何明显的参数异常应当仔细追查并给予相应的处理。虽然巨幼细胞性贫血很少出现在速释二甲双胍治疗中，但如果你怀疑应该排除维生素B₁₂缺乏。某些个体（维生素B或钙的摄入或吸收不足）似乎更容易发生维生素B₁₂水平低于正常值，这类患者每2~3年常规检查一次维生素B₁₂水平可能会有益。

低血糖
单独接受本品治疗的患者正常情况下不会产生低血糖，但当进食过少、大运动量后没有补充足够的热量、与其他降糖药物联合使用（例如磺脲类药物或胰岛素）、饮酒等情况下会出现低血糖。老年、衰弱或营养不良的患者，以及肾上腺和垂体功能低减、酒精中毒的患者更易发生低血糖。老年患者和服用β-肾上腺阻滞剂的患者的低血糖很难辨认。

对驾驶和操作机械的能力的影响
单独接受二甲双胍治疗的患者正常情况下不会产生低血糖，因此二甲双胍对驾驶和操作机械的能力没有影响。但与胰岛素或其他降糖药物（例如磺脲类药物或格列奈类药物）联合使用应警惕低血糖。

【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，不推荐使用二甲双胍，但可以使用胰岛素来维持血糖水平，使其尽可能接近正常水平，从而降低胎儿畸形的风险。

哺乳期妇女
二甲双胍可以通过乳汁排泄。在二甲双胍治疗期间不推荐哺乳。

【儿童用药】
儿童（17岁以下）使用本品的安全性和疗效尚未建立，暂不推荐使用。

【老年患者用药】
由于老年患者可能出现肾功能减退，应定期检查肾功

能并根据肾功能进行调整二甲双胍的剂量。

【药物相互作用】

1. 单剂联合使用二甲双胍和格列本脲未发现二甲双胍的药代动力学参数改变。格列本脲药代动力学曲线的AUC减少、C_{max}降低，但没有固定的趋势，临床意义不大。
2. 二甲双胍与味塞米（速尿）合用，二甲双胍的AUC和C_{max}增加，但肾清除无变化。同时味塞米的C_{max}和AUC均下降，终末半衰期缩短，肾清除无改变。
3. 肾肾小管分泌的阳离子药物（例如氨基苄咪、地高辛、吗啡、普鲁卡因胺、奎尼丁、奎宁、雷尼替丁、氨茶碱、甲氧苄氨嘧啶和万古霉素）理论上可能与二甲双胍竞争肾小管转运系统，发生相互作用，可能会增加乳酸酸中毒的风险，因此建议密切监测，调整本品及/或相互作用的药物剂量。
4. 二甲双胍与西咪替丁合用，二甲双胍的血浆和全血AUC增加，未见二甲双胍清除半衰期改变。西咪替丁的药代动力学未见变化。
5. 如同时服用某些可能引起血糖升高的药物，如噻嗪类药物或其他利尿剂、糖皮质激素、吩噻嗪、甲状腺制剂、雌激素、口服避孕药、茶妥英、烟碱酸、拟交感神经药、钙离子通道阻滞剂和丹癸脂等时要密切监测血糖，而在这些药物停用后，要密切注意低血糖的发生。
6. 二甲双胍不与血浆蛋白结合。因此与蛋白高度结合的药物，如水杨酸盐、氨基磺胺、氢氯噻嗪、丙磺舒等与磺脲类药物相比不易发生相互作用，后者主要与血清蛋白结合。
7. 除氯磺丙脲，患者从其他口服降糖药转为本品治疗时，通常不需转换期。服用氯磺丙脲的患者在换用本品的最初2周要密切注意，因为氯磺丙脲在体内有较长滞留，易导致药物作用过量，发生低血糖。
8. 健康人单剂联合使用硝苯地平 and 二甲双胍，二甲双胍的C_{max}和AUC分别增加20%和9%，且尿中排泄增加，T_{max}和半衰期无影响。
9. 二甲双胍有增加华法林的抗凝血倾向。
10. 树脂类药物与本品合用，可减少二甲双胍吸收。
11. 在健康受试者中开展的试验表明，单次给药时二甲双胍与替茶洛尔以及二甲双胍和布洛芬之间不会相互影响各自的药代动力学。
12. 托吡酯或其他碳酸酐酶抑制剂（例如唑尼沙胺、乙酰唑胺、双氯非那胺）能引起血浆中碳酸氢盐的减少，降低非阴离子间隙和代偿性酸中毒。这些药物与本品的联合用药会增加乳酸酸中毒的风险，对这些患者应加强监测。
13. 已知酒精能够影响二甲双胍对乳酸代谢的作用。因此应当警告接受本品治疗的患者避免过量饮酒。

【药物过量】
即使二甲双胍服药量达到85g都没有发生低血糖，但在这种情况下会发生乳酸酸中毒。在良好的血液动力学状况下二甲双胍可以以170ml/min的速度透析清除。因此怀疑二甲双胍过量的患者，血透可以清除蓄积的药物。

【药理毒理】

药理作用
二甲双胍可减少肝脏生成，抑制葡萄糖的肠道吸收，并增加外周组织对葡萄糖的摄取和利用，可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
遗传毒性
本品Ames试验、小鼠淋巴瘤基因突变试验、人淋巴细胞染色体畸变试验和小鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性
雄性大鼠和雌性大鼠给予盐酸二甲双胍，剂量高达600mg/kg/日（按体表面积折算相当于人临床推荐最大日剂量的3倍），未见对生育能力的影响。大鼠和兔给予盐酸二甲双胍，剂量高达600mg/kg/日（按体表面积折算相当于人临床推荐最大日剂量的2倍和6倍）时，无效胎作用。哺乳期大鼠的研究结果显示，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
大鼠给予二甲双胍900mg/kg/日104周，小鼠给予二甲双胍1500mg/kg/日91周致癌性研究（这些剂量按体表面积计算相当于二甲双胍临床每日最大推荐剂量2000mg的4倍）。雄性和雌性小鼠中均未发现二甲双胍致癌作用的证据。二甲双胍在雄性大鼠中也未发现致癌作用，但在900mg/kg/日的雌性大鼠中，有良性间质子宫息肉发生的增加。

【药代动力学】 据国外文献报道：

吸收和生物利用度
与速释二甲双胍片相比，二甲双胍缓释片在血浆中的药物释放速度更慢，药效延长。
多剂量口服本品2000mg每日1次（晚饭后）与盐酸二甲双胍片1000mg每日2次（早、晚饭后），稳定状态下，本品达峰中位时间约6小时（范围3-10小时），药时曲线下面积（AUC_{0-24h}）平均值（±标准差）为26811（±7055）ng·hr/mL，最高血药浓度（C_{max}）平均值（±标准差）为2849（±797）ng/mL。本品2000mg每日一次（晚饭后）和盐酸二甲双胍片1000mg每日两次（早晚饭后），按AUC计算，两种制剂生物等效。

本品分别在晚饭后服用2000mg、早饭后和晚饭后各服用1000mg、晚饭后服用2500mg，二甲双胍的药代动力学AUC与剂量呈线性相关性。

本品与食物同时服，按照AUC计算的二甲双胍吸收增加约60%，C_{max}增加约30%，与空腹相比T_{max}延长（6.1小时 vs 4.0小时）。

药物分布
本品未进行药物分布研究。
速释二甲双胍片研究显示，相比磺脲类药物90%的蛋白结合率，二甲双胍极少与血浆蛋白结合。二甲双胍可以分布在红细胞里，很可能是按照一定的时间函数分布。

按照常规临床剂量和用法服用速释盐酸二甲双胍片以

后，24~48小时达到稳态血药浓度且一般<1μg/mL。速释二甲双胍片的对照临床试验表明，即使是服用最高剂量，二甲双胍最大血药浓度也不会超过5μg/mL。

代谢
本品未进行代谢研究。单剂量静脉内给药研究表明，二甲双胍以原形经尿液排泄，即不经过肝脏代谢（人体内没有检测到任何代谢物），也不通过胆汁排泄。

排泄
每日一次口服本品2500mg，24小时后40.9%的二甲双胍经尿液排泄，肾清除率为542±310ml/min，重复给药后血浆中几乎没有二甲双胍蓄积，大部分药物在24小时后经肾脏清除。本品半衰期t_{1/2}为5.4小时。盐酸二甲双胍的肾脏清除率大约是肌酐清除率的3.5倍，这说明肾小管分泌是二甲双胍清除的主要途径。口服二甲双胍后，约90%的吸收药物在24小时内经肾脏途径清除，药物的血浆清除半衰期约为6.2小时。血液中药物的清除半衰期约为17.6小时，提示红细胞集块可能是二甲双胍分布之处。

特殊人群
老年人
与健康的青年受试者相比，老年患者二甲双胍的总血浆清除率下降、半衰期延长、C_{max}增加。二甲双胍的药代动力学随着患者年龄而发生改变主要是因为患者的肾功能随着年龄的增加而发生了变化。

儿童
目前尚无儿童患者的药代动力学数据。
性别
男性和女性的药代动力学结果一致。

肾功能不全
肾功能减退患者的血浆和血液的二甲双胍半衰期会延长，肾脏清除率下降。

肝功不全
目前尚无肝功能不全患者的二甲双胍药代动力学研究。

种族
目前二甲双胍尚无种族方面的药代动力学研究。

【贮藏】 密封，避光，在25℃以下干燥处保存。

【包装】 高密度聚乙烯瓶，20片/瓶，30片/瓶，60片/瓶。

【有效期】 24个月

【执行标准】 YBH03042019

【批准文号】 0.5g：国药准字H20193408；1.0g：国药准字H20193409

【上市许可持有人】
企业名称：青岛百洋制药有限公司
注册地址：青岛即墨市营城路268号
【生产企业】
企业名称：青岛百洋制药有限公司
生产地址：青岛即墨市营城路268号
邮政编码：266200
电话号码：0532-85563809
传真号码：0532-85563800

