

5. 实验室检测

应用酶法检测患者空腹血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)以监测治疗反应。
在治疗开始前以及此后至少每周定期监测患者的血糖参数(如血糖、血清丙酮酸以及β-羟丁酸的浓度)。在盐酸二甲双胍治疗时出现低血糖性昏迷的情况极为罕见, 如果怀疑出现了这种状况, 应排除糖尿病酮症酸中毒。

【孕药与哺乳期妇女用药】

【孕药与哺乳期妇女用药】孕药及哺乳期妇女禁用。

【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】

无论在开始治疗或一线治疗试验中, 均没有发现老年患者与年轻患者之间总体有效性和安全性有任何差异。在老年患者中未发现老年患者与年轻患者之间反应性的差异, 但不能排除老年较大患者有更高的敏感性。

已知盐酸二甲双胍主要通过肾脏排泄, 且肾功能受损患者对该产品在不良反应中的风险, 本品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。剂量调整并非根据定期、仔细的功能监测情况确定。一般情况下, 老年患者不得增加对本品的最大使用剂量。

【药物相互作用】

1. 二甲双胍格列吡嗪片

某些药物具有增加本品吸收的趋势, 可能促进葡萄糖排泄。这些药物包括哌嗪类及其他拟交感神经、皮质类固醇、α-阻断剂、利尿剂、雌激素、口服避孕药、苯妥英、氟哌啶、拟交感神经药、胃肠道抑制剂和异烟肼。当直接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到不良的情况。当接受本品治疗的患者停止使用这些药物时, 应密切观察患者出现低血糖。盐酸二甲双胍与血浆蛋白的结合率几乎为100%。与水和电解质平衡有关的电解质药物可能与盐酸二甲双胍与蛋白结合率高的药物如次氯酸钙、磺胺类、氨基甙类和丙磺舒发生相互作用的可能性。

2. 格列吡嗪

某些药物可增强胰岛素敏感性, 降低血糖作用。这些药物包括非甾体抗炎药、胰岛素类以及其他具有高蛋白结合力的药物(水杨酸、磺胺类、氟喹酮、丙酮酸、噻嗪类、单胺氧化酶抑制剂和β-肾上腺素能阻滞剂)。在开始治疗时, 应密切观察患者出现低血糖。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。体外与血清蛋白结合试验显示格列吡嗪的结合方式与本品与该制剂同时使用时类似。

格列吡嗪与胰岛素和葡萄糖可能产生协同作用导致严重低血糖, 但尚不清楚通过肾脏、胆道和肠道排泄与胰岛素联合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试验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756.9%(范围: 35%-81%)。

3. 二甲双胍

1. 胰岛素

在健康志愿者中进行的单剂量, 盐酸二甲双胍-胰岛素剂的药物相互作用结果显示, 两种药物的药代动力学参数都受到同时给药的影响, 利尿剂降低盐酸二甲双胍的血浆和尿液排泄22%以及血清C₁₂增加15%。盐酸二甲双胍与胰岛素联合使用时, 胰岛素和二甲双胍血浆清除率均增加。胰岛素和C₁₂清除率AUC分别比单独用药时增加31%和12%, 最终血浆清除率降低32%, 但肾脏清除率没有明显变化, 尚没有关于盐酸二甲双胍与利尿剂长期联合用药相互作用的资料。

2. 硝苯地平

在健康志愿者中进行的单剂量, 盐酸二甲双胍-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盐酸二甲双胍的血浆C_{max}和AUC增加20%和49%, 尿中的排泄量不变, T_{max}和半衰期不受影响, 硝苯地平似乎没有增强盐酸二甲双胍的肾吸收, 但盐酸二甲双胍对硝苯地平的吸收较小。

3. 阳离子药物

经胃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、氯美替尼)口服吸收或经十二指肠吸收时可通过改变胃排空速率而降低盐酸二甲双胍的肾小管重吸收相互作用。在正常健康志愿者中进行的单剂量和多剂量、盐酸二甲双胍-西咪替丁药物相互作用研究证实了盐酸二甲双胍与口服西咪替丁的相互作用, 盐酸二甲双胍在血浆和全血中的峰浓度增加41%, 在两者的AUC增加40%, 单剂量给药时的清除半衰期没有变化。盐酸二甲双胍和西咪替丁的药物代动力学类似, 虽然盐酸二甲双胍和西咪替丁口服吸收率均增加, 但盐酸二甲双胍和西咪替丁肾小管分泌清除率的降低的患者应密切监测, 并建议对二甲双胍格列吡嗪干扰药物的相互作用。

4. 其他

在健康志愿者单剂量药物相互作用研究中, 盐酸二甲双胍和二甲双胍得以与盐酸二甲双胍和布洛芬的药物不受同时给药的影响。

【药物过量】

格列吡嗪

胰岛素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低血糖症应尽快采取纠正低血糖的措施, 以及给予葡萄糖溶液或胰岛素治疗。应持续监测血糖, 直到患者完全清醒。口服二甲双胍无生命危险。口服二甲双胍过量或过量使用本品可能导致低血糖, 但低血糖通常由胰岛素引起, 但需要给予紧急处理以住院治疗。如果怀疑诊断患者为低血糖引起的昏迷, 应立即静脉注射50%浓度的葡萄糖溶液, 随后静脉输注较浓的10%葡萄糖溶液。输注速度为维持血糖水平高于100mg/dL, 因为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至48小时。肝病或肾功能不全患者的清除期将会延长, 因为格列吡嗪与蛋白结合率高, 透析可能不会取得效果。

盐酸二甲双胍

盐酸二甲双胍服用量>3500mg时会发生药物过量, 据报道大约有10%的病例出现低血糖, 但尚不能确定原因与盐酸二甲双胍有关, 据报道盐酸二甲双胍过量患者中肌酸酐清除率降低的发病率率为32%。在服用盐酸二甲双胍过量患者中, 盐酸二甲双胍血浆清除率为20%。口服二甲双胍10g, 30min, 因此, 对疑有盐酸二甲双胍过量而过的患者采用血液透析来除去蓄积的药物是一种有效的方法。

【药理毒理】

药理学作用

本品与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型糖尿病患者血糖控制。

格列吡嗪通过刺激胰腺分泌胰岛素达到其快速降低血糖的作用。这种作用依赖于胰岛β细胞的功能。胰岛素是在胰腺胰岛β细胞的分泌细胞中也起协同作用。长期使用格列吡嗪可降低胰岛β细胞的功能, 但长期使用格列吡嗪对胰岛β细胞的功能没有影响。长期使用格列吡嗪降低胰岛β细胞的胰岛素分泌作用。长期使用格列吡嗪降低胰岛β细胞的胰岛素分泌作用。长期使用格列吡嗪降低胰岛β细胞的胰岛素分泌作用。长期使用格列吡嗪降低胰岛β细胞的胰岛素分泌作用。

盐酸二甲双胍能改善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。盐酸二甲双胍能降低肝糖原的生成, 减少脂肪对葡萄糖的吸收, 通过增加外周葡萄糖的摄取和利用来提高葡萄糖的敏感性。

毒性研究

遗传毒性: 格列吡嗪的细菌和体内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、淋巴染色体畸变试验和体内小鼠淋巴瘤细胞基因突变试验结果均为阴性。遗传毒性: 在体内染色体畸变试验中, 格列吡嗪没有引起染色体畸变。在体内小鼠淋巴瘤细胞基因突变试验中, 格列吡嗪没有引起染色体畸变。在体内小鼠淋巴瘤细胞基因突变试验中, 格列吡嗪没有引起染色体畸变。在体内小鼠淋巴瘤细胞基因突变试验中, 格列吡嗪没有引起染色体畸变。

致毒性: 在给药20个月的动物试验和给药18个月的临床试验中, 格列吡嗪在剂量达到临床最大剂量的5倍的情况下显示出致毒性。在给药104天的动物试验和给药91周的小鼠试验中, 盐酸二甲双胍在剂量达到临床最大剂量的5倍的情况下显示出致毒性。在给药104天的动物试验和给药91周的小鼠试验中, 盐酸二甲双胍在剂量达到临床最大剂量的5倍的情况下显示出致毒性, 但该剂量可引起雌性大鼠子宫内胎的发育发生率升高。

【药代动力学】

吸收及生物利用度:

1. 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%葡萄糖溶液食物同服, 则食物对本品中格列吡嗪的峰值及(C_{max})影响较小, 对其另一-时曲线下面积无影响。当同时给予盐酸二甲双胍片500mg和20%葡萄糖溶液时, 格列吡嗪的峰值和时曲线下面积(与T_{max}延迟1小时)。食物对本品中盐酸二甲双胍的峰值及(C_{max})影响较小, 而对AUC无影响; 进食使T_{max}延迟1小时。

2. 格列吡嗪

口服速效片迅速、完全。口服剂型格列吡嗪血清浓度在1-3小时达到峰值。重复给药时格列吡嗪在血浆中积累显著。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。

3. 盐酸二甲双胍

空腹条件下口服500mg盐酸二甲双胍绝对生物利用度约为50%-60%。在口服单剂500mg和1500mg, 以及850mg-2550mg研究中, 不随剂量增加而比例增高, 其原因是吸收较快而不完全清除发生率也可降低。当同时给予口服速效片格列吡嗪时, 口服吸收程度与口服速效片相比没有差异。口服速效片, 与空腹服用同规格制剂相比, 血清峰浓度下降40%, AUC下降25%, 并且达峰时间延迟35分钟, 这些降低的临床症状并不清楚。

分布

1. 格列吡嗪

健康志愿者口服注射格列吡嗪1小时, 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现分布容积是11升, 说明本品主要分布在细胞外液。在小鼠试验中, 通过放射自显影检测到雌二醇酮或雌二醇酮中有格列吡嗪及其代谢物, 但雌二醇酮中也未检出。在另一项研究中, 尿原形放射标记的格列吡嗪, 在大鼠膀胱中检测到极少量的放射性活性。

2. 盐酸二甲双胍

口服剂型盐酸二甲双胍850mg, 表现分布容积(V_D)平均值为654±368L。盐酸二甲双胍几乎不与血浆蛋白结合。盐酸二甲双胍逐步进入红细胞, 这种分布与时间有关, 按照常规临床剂量和给药方案口服本品, 24小时内可达到稳态血药浓度, 其浓度一般在1μg/ml。在临床对照试验中, 盐酸二甲双胍最大给药剂量下, 其最大血药浓度不超过约5μg/ml。

代谢与清除:

格列吡嗪

格列吡嗪代谢广泛而且主要在不肝脏代谢。主要的代谢物为无活性的羟基基物质和活性代谢物, 主要经肾脏排出体外。在尿液中主要发现10%的格列吡嗪代谢物。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和清除方式是相似的, 说明格列吡嗪的肾过代谢不明显。

盐酸二甲双胍

健康志愿者注射单剂量盐酸二甲双胍以原形药随尿液排泄, 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清除途径。口服盐酸二甲双胍, 大约90%被吸收, 吸收的药物在24小时内经肾清除, 血浆清除率半衰期约为6.2小时。血液中的清除半衰期约为1.7小时, 表明药物约76%于红细胞内代谢。

2型糖尿病患者

肾功能不全的2型糖尿病患者, 给予单剂量或多剂量的盐酸二甲双胍, 药代动力学与正常人没有差异。在常规临床剂量下盐酸二甲双胍在两种人群中均没有蓄积。

肾功能不全

在肾功能受损患者中, 格列吡嗪的代谢和排泄速度可能会减慢(【注意事项】), 没有在肝功能不全患者中检测盐酸二甲双胍的药动力学研究。

肾功能不全

肾功能不全患者中, 格列吡嗪的代谢和排泄速度可能会减慢(【注意事项】)。盐酸二甲双胍在肾功能不全患者中检测肝肌酐清除率, 盐酸二甲双胍在肾功能不全患者的半衰期会延长, 肾脏清除率随肌酐清除率的下降而比例性降低(【注意事项】、【警告】)。

老年患者

老年患者格列吡嗪在老年患者中药代动力学的资料。尚没有老年受试者中进行的盐酸二甲双胍对照药代动力学研究的有限数据, 与年轻健康试验者相比, 老年患者清除率降低, 半衰期延长, C_{max}>24。这些数据表明老年人群盐酸二甲双胍药代动力学变化主要与肾功能变化引起(【表3】)。在年龄≥80岁的患者中, 只有在肌酐清除率显示肾功能没有下降时才能使用盐酸二甲双胍进行治疗。

受试人群: 盐酸二甲双胍 剂量(受试人数)	C _{max} ^a (μg/mL)	T _{max} ^b (hrs)	肾脏清除率 (mL/min)
健康, 非糖尿病成人 500mg SD ^c (24) 850mg SD ^d (74) 850mg t.i.d., 191(9) ^e	1.03 (±0.33) 1.60 (±0.38) 2.01 (±0.42)	2.75 (±0.81) 2.64 (±0.82) 1.79 (±0.94)	600 (±132) 552 (±139) 642 (±173)
成人型糖尿病患者 850mg SD (23) 850mg t.i.d., 191(9) ^f	1.48 (±0.5) 1.90 (±0.62)	3.32 (±1.08) 2.01 (±1.22)	491 (±138) 550 (±160)
老年, 健康非糖尿病 850mg SD (22)	2.45 (±0.70)	2.71 (±1.05)	410 (±98)
肾功能受损成人: 850mg SD 中度(C _{Cr} 61-90mL/min) 轻度(C _{Cr} 31-60mL/min) 重度(C _{Cr} 10-30mL/min)	1.86 (±0.52) 1.42 (±1.83) 3.93 (±0.92)	3.20 (±0.45) 3.75 (±0.50) 4.01 (±1.10)	384 (±122) 108 (±57) 130 (±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: 达峰时间
- 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: 盐酸二甲双胍后药代动力学研究
- g: 老年患者, 平均年龄71岁(范围65-81岁)
- h: C_{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: 根据不同性别性别19例, 女性16例的使用情况分析, 盐酸二甲双胍在糖尿病患者中显示盐酸二甲双胍在男性和女性中的清除效果是相同的。

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。没有进行盐酸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, 盐酸二甲双胍在白(n=249)黑人(n=51)以及西班牙人(n=24)中的清除效果是相似的。

【包装】

【包装】1. 透光, 密封包装。
【包装】1. 透光, 密封包装。12片板/1×6盒。

【有效期】

【有效期】24个月
【批准文号】国家食品药品监督管理局标准准YB05572017
【批准文号】国药准字H20090082

【药品上市许可持有人】企业名称: 湖南华纳大药厂股份有限公司
注册地址: 湖南浏阳生物医药区

【生产企业】企业名称: 湖南华纳大药厂股份有限公司
生产地址: 湖南浏阳生物医药区
邮编: 410331
电话/传真: 0731-85910590
网 址: http://www.warant.com.cn