

核准日期：2008 年 05 月 04 日

修改日期：2013 年 11 月 11 日

修改日期：2019 年 01 月 09 日

盐酸二甲双胍缓释片说明书

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：盐酸二甲双胍缓释片

英文名称：Metformin Hydrochloride Sustained-release Tablets

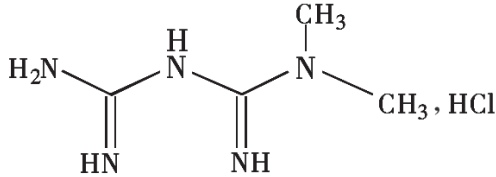
汉语拼音：Yansuan Erjiashuanggua Huanshi Pian

【成份】

主要组成成份：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： $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$

分子量：165.63

【性状】

本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

适用于单用饮食和运动治疗不能获良好控制的 2 型糖尿病患者。本品可单独用药，也可与磺酰脲类或胰岛素合用。

【规格】

0.25g (以盐酸二甲双胍计)

【用法用量】

口服，进食时或餐后服。开始用量通常为每日一次，一次 0.5g，晚餐时服用，根据血糖和尿糖调整用量，每日最大剂量不超过 2g。如果每日一次，每次 2g 不能达到满意疗效，可改为每日二次，每次 1g。

【不良反应】

部分病人口服本品后有胃肠道不适，如恶心、呕吐、腹泻、腹痛、便秘、腹胀、消化不良、胃灼热，以及头晕、头痛、流感样症状、味觉异常、肌肉疼痛、低血压、心悸、潮红、寒战、胸部不适、皮疹、乏力、疲倦等。

【禁忌】

2 型糖尿病伴有酮症酸中毒、肝肾功能不全、心力衰竭、急性心肌梗塞、严重感染和外伤、重大手术、临床有低血压和缺氧情况、既往有乳酸性酸中毒史者，以及对本品过敏者禁用。

【注意事项】

1、使用二甲双胍的病人中，由于二甲双胍的累积有可能发生乳酸性酸中毒，这是一种罕见而严重的代谢性并发症，一旦发生，则会导致生命危险，因此对服用本品的患者，应进行肾功能监测和给药以最低有效用量为标准，从而来显著降低乳酸性酸中毒的发生风险。

2、本品禁止嚼碎口服，应整片吞服，并在进食时或餐后服用。

3、当患者需要进行放射性研究而使用静脉注射碘化造影剂时，患者应暂时停止服用本品，因为这可能导致急性肾功能改变。

4、本品与磺酰脲类药物合用时，可引起低血糖，应监测患者血糖情况。

5、本品与胰岛素合用会增强降血糖作用，故应调整剂量。

6、应定期监测血糖、糖化血红蛋白、尿糖、尿酮体情况。

7、部分病人发现在临床无症状的情况下，维生素 B_{12} 的水平低于正常值，这可能是由于二甲双胍干扰了维生素 B_{12} 的吸收，这可能导致贫血，虽然可能性很小，但仍建议监测血相，患者至少每年检查一次血液参数。

8、本品与乙醇同服时会增强盐酸二甲双胍对乳酸代谢的影响，易导致乳酸性酸中毒发生，因此，服用本品时应尽量避免饮酒。

9、发生皮疹等过敏反应者应停止使用本品。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

目前尚未在孕妇进行充分、严格对照的临床研究，本品在孕妇使用的疗效和安全性尚不明确，因此孕妇禁用本品。二甲双胍可通过乳汁排泄，因此，哺乳期妇女禁用本品。

【儿童用药】

本品在儿童中临床安全性和有效性尚未证实。

【老年用药】

老年患者随年龄增大肾功能会出现生理性减退，因此需注意剂量的选择及定期检查肾功能。通常对老年患者不应接受最大剂量的本品治疗。对 80 岁以上的老年患者不应使用本品，除非其肌酐清除率显示其肾功能确实没有降低。

【药物相互作用】

格列本脲——二甲双胍与格列本脲合用时，不会影响二甲双胍的药代动力学，但格列本脲的 AUC 和 C_{max} 均降低。

速尿——单剂量的二甲双胍与速尿合用时,两药的药代参数均发生了变化。二甲双胍的 C_{max} 和 AUC 值分别增加 22% 和 15%,而肾清除率未发生显著变化。而速尿的 AUC 和 C_{max} 值分别降低了 12% 和 31%,半衰期时间缩短了 32%,但肾脏清除率也没有显著改变。没有两药长期合用的相互作用数据。

硝苯吡啶——单剂量的二甲双胍与硝苯吡啶合用时,二甲双胍的 C_{max} 和 AUC 值分别增加 20% 和 9%,且通过尿的排泄增加, T_{max} 和半衰期时间不受影响。二甲双胍对硝苯吡啶的药代动力学参数影响很小。

阳离子药物——例如:地高辛、吗啡、阿米洛利、普萘洛尔、奎尼丁、奎宁、雷尼替丁、氨苯喋啶或万古霉素等,在理论上阳离子药物通过肾小管来清除的,可能会与二甲双胍竞争性争夺肾小管运输系统来发生相互作用,因此应仔细监测血糖情况并调整用量。

其他——会导致高血糖的药物与本品合用时,如皮质类固醇、甲状腺素、雌激素、口服避孕药、尼古丁酸、钙离子通道阻滞剂、苯巴比妥类等,可能会使血糖控制失调,应密切监测血糖情况,停用上述药物时,也应密切监测低血糖情况。

【药物过量】

在服用本品过量时可出现乳酸性酸中毒。乳酸性酸中毒的开始通常不易监察,它只伴随一些非特异性的症状,如不适、肌肉酸痛、嗜睡、呼吸窘迫等,也可伴随体温降低、血压降低、心动过缓等。透析是一种去除蓄积二甲双胍的有效办法。

【药理毒理】

药理作用

盐酸二甲双胍是一种降血糖药,具有提高 2 型糖尿病患者的血糖耐受性,降低基础和餐后血糖的作用。盐酸二甲双胍的作用机理不同于其他类型的口服抗血糖药,它可减少肝糖的产生,降低肠对糖的吸收,并且可通过增加外周糖的摄取和利用而提高胰岛素的敏感性,与磺酰脲类药物不同的是,盐酸二甲双胍不会对 2 型糖尿病患者或正常血糖的患者产生低血糖症(除特殊情况下—见注意事项)。盐酸二甲双胍治疗后,胰岛素的分泌保持不变,而降低空腹胰岛素水平及每日血浆胰岛素水平。

毒理研究

遗传毒性:本品 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和小鼠微核试验均为阴性。

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剂量的 3 倍),未见对生育力的影响。大鼠与兔子给予盐酸二甲双胍,剂量高达 600mg/kg/日(按体表面积折算分别相当于人临床推荐最大剂量的 2 倍和 6 倍)时,无致畸胎作用。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:大鼠给予盐酸二甲双胍 900mg/kg/日 104 周及小鼠给予盐酸二甲双胍 1500mg/kg/日 91 周(按体表面积折算均相当于人临床推荐最大剂量的 4 倍),在动物身上未见致癌作用。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】

据文献报道:

1、吸收:二甲双胍缓释片口服后从胃肠吸收,血药浓度达峰时间平均值为 7 小时。与食物同服用,可使二甲双胍吸收增加约 50%,但对其 C_{max} 和 T_{max} 无影响。高脂肪饮食和低脂肪饮食对二甲双胍缓释片药物代谢动力学参数的影响相似。多次服用二甲双胍缓释片时,二甲双胍不会在血浆中蓄积。

2、分布:二甲双胍与血浆蛋白的结合率可忽略不计,而相对应的是磺酰脲类药物的血浆蛋白结合率高达 90%。二甲双胍可进入红细胞,极有可能与其作用持续时间有关。在以通常的临床剂量服用二甲双胍缓释片时,稳态的血药浓度在 24~48 小时内达到且通常小于 1 μ g/ml。

3、代谢和排泄:二甲双胍以原形由尿排出,不经肝脏代谢,也不经胆汁排泄。肾清除率约为肌酐清除率的 3.5 倍,表明经肾小管排泄是二甲双胍清除的主要途径。口服给药后,在 24 小时内被吸收的药物约 90% 经肾脏途径消除,血浆清除半衰期约 6.2 小时。血液中,该药的消除半衰期约为 17.6 小时。

4、特殊人群中的药物代谢动力学:

(1) 2 型糖尿病患者:在患者尚具正常肾功能情况下,患者单剂及多剂使用二甲双胍后的药物代谢动力学参数与正常受试者无统计学差异。

(2) 肾功能不全患者:在肾功能下降的患者中(以肌酐清除率测定值为指标),二甲双胍的血浆半衰期延长,从肾脏的清除减少与肌酐清除率的降低成正比。

(3) 年龄的影响:老年人对二甲双胍的血浆清除下降,半衰期延长, C_{max} 增加。

(4) 儿童:目前未见有儿童体内该药药物代谢动力学研究的资料。

(5) 性别:二甲双胍的药物代谢动力学参数在 2 型糖尿病患者中无统计学显著差异。

(6) 种族因素:尚无与种族因素有关的二甲双胍药物代谢动力学参数相关研究。在 2 型糖尿病患者中进行的二甲双胍片剂对照临床研究中,该药在白人(249 例)黑人(51 例)和西班牙人裔(24 例)人群中的抗高血糖效应相似。

【贮藏】

密封,避光,25℃以下保存。

【包装】

铝塑包装 10 片/板,2 板/盒; 10 片/板,3 板/盒; 10 片/板,6 板/盒。

【有效期】 24 个月。

【执行标准】 YBH04262008

【批准文号】 国药准字 H20080251

【上市许可持有人】

企业名称: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

【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

电话号码:0518-82342961; 82340786

传真号码:0518-82340788

网 址:www.pharmdy.com