

核准日期:

盐酸二甲双胍缓释片（IV）说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】

通用名称：盐酸二甲双胍缓释片（IV）

英文名称：Metformin Hydrochloride Sustained-release Tablets（IV）

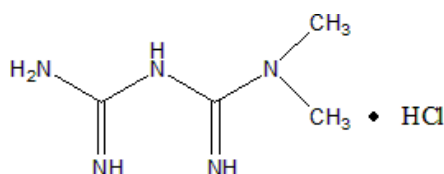
汉语拼音：Yansuan Erjiashuanggua Huanshipian（IV）

【成份】

本品活性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

辅料：胶态二氧化硅、聚乙烯醇、交联聚维酮、山嵛酸甘油酯、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、羟丙甲纤维素、聚乙二醇 8000、滑石粉、二氧化钛、二甲硅油、聚山梨酯 80 和薄膜包衣预混剂（胃溶型）。

【性状】 本品为白色椭圆形薄膜衣片，除去包衣显白色。

【适应症】

本品用于单纯饮食控制及体育锻炼治疗无效的成人 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 g

【用法用量】

必须整片吞服，不得碾碎或咀嚼后服用。

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≥90 mL/min/1.73m²）的成人

单药治疗以及与其它口服降糖药联合治疗

本品适用于已服用其他盐酸二甲双胍产品 1000 毫克或 2000 毫克稳定剂量的患者，改用本品时每日服用与原剂量相同的剂量，1 次/日随晚餐服用，每周剂量增加 500 毫克，最大剂量至每日 2000 毫克。如果漏服一剂本品，请不要在同一天服用两剂，并在下一个计划剂量下恢复正常剂量。

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实验结果提示，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 1 次/日的治疗，最高至 2000 毫克，1 次/日。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苯脲（优降糖）之间相互作用的临床和药代动力学的的数据。

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起始剂量应为 500 毫克，1 次/日。如果患者的反应不够时，1 周后增加 500 毫克，此后可以每周增加 500 毫克直到达到满意的血糖控制。推荐的每日最大剂量是 2000 毫克。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 \geq 60mL/min/1.73m²无需调整剂量，eGFR 45~59mL/min/1.73m²减量，eGFR<45mL/min/1.73m²禁用。

碘化造影成像患者的暂时停药

eGFR 在 45~60 mL/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、酗酒或心脏衰竭病史的患者给予动脉灌注碘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。

不良反应发生频率定义如下：十分常见（ \geq 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的报告。

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，头昏，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（ $eGFR < 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）；
- 可能影响肾功能的急性病情，如：脱水、严重感染、休克；
- 可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，外科大手术，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分过敏；
- 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；
- 糖尿病昏迷前驱期；
- 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：

乳酸酸中毒是一种非常罕见但严重的代谢并发症，可由于二甲双胍在体内蓄积而诱发，常见于肾功能急性恶化、患有心肺疾病或败血症的患者中。

出现脱水（严重腹泻或呕吐、发热或液体摄入量减少）的患者应暂时停用二甲双胍并告知医生。

在服用二甲双胍患者中，应警惕使用可以引起肾功能急性受损的药物【包括降压药、利尿剂和非甾体类抗炎药（NSAIDs）】。乳酸酸中毒的风险因素还包括过量饮酒、肝功能不全、糖尿病控制不佳、酮症、长期禁食和任何可能引起缺氧的疾病，以及同时使用可能引起乳酸酸中毒的药物。

应告知患者和/或看护者乳酸酸中毒的风险。乳酸酸中毒的特点为酸中毒呼吸困难、腹痛、肌肉痉挛、衰弱和体温降低，进而昏迷。一旦出现可疑症状，患者应立即停用二甲双

胍并及时告知医生。实验室检查异常包括 pH 值降低 (<7.35)、血浆乳酸水平高于 5mmol/L 和阴离子间隙以及乳酸/丙酮酸比值升高。

乳酸酸中毒是必须在医院治疗的急症。服用本品的乳酸酸中毒患者应立即停药并及时进行支持诊断的检查。

一般注意事项

肾功能:

慢性肾脏病变是糖尿病的常见并发症,一旦确诊糖尿病,应常规检查肾功能。二甲双胍经过肾脏排泄,随着肾功能受损的程度的增加,二甲双胍蓄积和发生乳酸酸中毒的危险性随之增加。开始治疗前以及治疗后应至少每年检查肾功能。

本品禁用于 eGFR<45mL/min/1.73m² 的患者。出现脱水、严重感染或休克等影响肾功能的急性病情的患者应暂时停用本品。(见【禁忌】)

心功能:

心衰患者缺氧和肾功能不全的风险更高。稳定性慢性心衰的患者在定期检查心、肾功能的情况下可以服用二甲双胍。

二甲双胍禁用于急性和不稳定性心衰的患者(见【禁忌】)。

碘化造影剂的使用

向血管内注射碘化造影剂可能导致造影剂肾病,这可能引起二甲双胍蓄积和增加乳酸酸中毒的风险。因此,计划做这类检查的患者,在检查前或检查时必须停止服用二甲双胍,在检查完成至少 48 小时后且仅在再次检查肾功能稳定的情况下才可以恢复用药。

外科手术

在接受常规、脊髓或硬膜外麻醉的手术时必须停止服用二甲双胍。术后至少 48 小时或恢复进食并且肾功能经评估稳定后才可以重新开始治疗。

其他注意事项

所有患者应继续合理安排碳水化合物的饮食摄入。超重患者应继续热量限制性饮食。

应定期进行常规实验室检查以监测糖尿病。

维生素 B12 水平——某些患者(那些摄入或吸收维生素 B12 和钙不足的患者)可能更容易发生维生素 B12 水平的降低。这种患者每隔 2—3 年测定一次血清维生素 B12 水平是有益的。

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。

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。

【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苯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. 二甲双胍与呋塞米（速尿）合用，二甲双胍的 AUC 和 C_{max} 增加，但肾清除无变化。同时呋塞米的 C_{max} 和 AUC 均下降，终末半衰期缩短，肾清除无改变。

3. 经肾小管排泄的阳离子药物(例如氨氯吡咪、地高辛、吗啡、普鲁卡因胺、奎尼丁、奎宁、雷尼替丁、氨苯喋啶、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、苯妥英、烟碱酸、拟交感神经药、钙离子通道阻滞剂和异烟肼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、氨苯磺胺、氯霉素、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和二甲双胍，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普萘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谢性酸中毒。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 85 g 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 170 mL/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

遗传毒性

二甲双胍 Ames 试验、小鼠淋巴瘤细胞基因突变试验、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。

大鼠于妊娠前至器官形成期给予盐酸二甲双胍剂量达 900mg/kg，或免于器官形成期给

药剂量达 90mg/kg，均未见致畸或胚胎致死作用。

长期致癌性试验中，雄性 SD 大鼠给予二甲双胍 50、300、450mg/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 2、4、8 倍），雌性大鼠给予二甲双胍 150、450、900、1200mg/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、7、12、16 倍），均未见明显致癌性。Tg.AC 转基因小鼠致癌性试验中，经皮给药剂量达 2000mg，未见明显致癌性。

【药代动力学】据国外文献报道

吸收

餐后单次口服 1000 mg（2×500 mg 片剂）盐酸二甲双胍缓释片（IV）后，血药浓度达峰时间（ T_{max} ）约 7-8 小时。在健康受试者的单剂量和多剂量研究中，盐酸二甲双胍缓释片（IV）每日一次 1000 mg（2×500 mg 片剂）相比于盐酸二甲双胍片每日两次 500mg，暴露量（AUC）相同， C_{max} 高 35%。在临床常规剂量和给药方案下，二甲双胍在 24~48 小时内达到稳态血药浓度，且一般小于 1 $\mu\text{g/mL}$ 。

一项在健康受试者中的餐后单剂量、双交叉临床研究，服用盐酸二甲双胍缓释片（IV）1000mg 一片与 500mg 两片，基于 C_{max} 和 AUCs 等效。

单次口服剂量盐酸二甲双胍缓释片（IV）从 500 mg 到 2500 mg，AUC 和 C_{max} 的增幅不成比例。

食物的影响

相比空腹，低脂肪饮食和高脂肪饮食状态下服用盐酸二甲双胍缓释片（IV），药物暴露量（AUC）分别增加了约 38%和 73%。两种饮食均使二甲双胍 T_{max} 延长约 3 小时，但 C_{max} 未受影响。

分布

单次口服 850mg 盐酸二甲双胍后，二甲双胍的表观分布体积（V/F）平均为 $654 \pm 358\text{L}$ ，二甲双胍与血浆蛋白无明显结合。二甲双胍可分裂成红细胞，极有可能与其作用持续时间有关。

代谢

对健康受试者进行的单剂量静脉注射研究表明，二甲双胍以原形由尿排泄，不经肝脏代谢（在人类中没有发现代谢物），也不经胆道排泄。

排泄

肾清除率约为肌酐清除量的 3.5 倍，表明经肾小管排泌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，血浆消除半衰期约 6.2 小时。血液中消除半衰期约为 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

肾功能损害

在轻度和中度肾功能损害患者中，单剂量给予盐酸二甲双胍缓释片（IV）500mg 后，二甲双胍的口服和肾清除率分别下降了 33%和 50%、16%和 53%。与正常受试者相比，二甲双胍峰值和全身暴露分别高出患有轻度肾损伤的受试者 27%和 61%，高出中度肾损伤的受试者 74%和 2.36 倍。

肝脏损害

没有在肝损伤患者进行药代动力学研究。

老年人

与健康的年轻受试者相比，健康老年人的盐酸二甲双胍药代动力学的有限数据表明，其血浆总清除率降低 35%，半衰期延长 64%，C_{max} 增加 76%。从这些数据来看，二甲双胍的药代动力学随年龄的变化主要是由肾功能的变化引起的。

性别

在健康志愿者的药代动力学研究中，男性和女性受试者在二甲双胍 AUC 和 t_{1/2} 没有显著差异，但女性受试者二甲双胍 C_{max} 比男性高 40%。在 2 型糖尿病患者的对照临床研究中，盐酸二甲双胍片抗高血糖作用在男性和女性是相似的，故不同性别的 C_{max} 差异无显著临床意义。

种族

与白种人、西班牙人和黑人相比，亚洲受试者二甲双胍的 C_{max} 和 AUC 值高出 10%，亚洲人和白种人人群之间的差异无显著临床意义。在 2 型糖尿病患者进行的二甲双胍片剂的对照临床研究中，该药在白人（249 例）、黑人（51 例）和西班牙人（24 例）人群中的抗高血糖效应相似。

儿童

目前未见有儿童体内该药药物代谢动力学的资料。

【贮藏】 密封，不超过 30℃干燥处保存。

【包装】 口服固体药用高密度聚乙烯瓶，30 片/瓶和 90 片/瓶。

【有效期】 24 个月

【执行标准】 YBH05182023

【批准文号】

【上市许可持有人】

企业名称：广州玻思韬控释药业有限公司

注册地址：广州高新技术产业开发区科学城开源大道11号C2栋第六层

邮政编码：510530

电话号码：020-22017907

传真号码：020-22017917

网址：<http://www.bostaldrug.com>

【生产企业】

企业名称：广州玻思韬控释药业有限公司

生产地址：广州高新技术产业开发区科学城开源大道11号C2栋第六层

邮政编码：510530

电话号码：020-22017907

传真号码：020-22017917

网址：<http://www.bostaldrug.com>