

•cGRF低于45μmU/ml/3m³的患者禁止使用本品。

•服用本品可能导致老年患者第一年降低一次eGFR值，肾功能风险增加（如老年）的患者，应定期检查肾功能。

药物相互作用

同时使用本品与其可能增加二甲双胍相关乳酸酸中毒风险的特殊药物：
糖苷昔类药物，引发性乳酸酸变形的药物，干扰胰岛素分泌增加二甲双胍蓄积的药物（如肌酐清除率低），因此，应考虑更密切监测患者。

65岁以上患者

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，老年患者可能出现肾功能、肾充血性心脏病，因此应更紧密评估老年患者的肾功能。

老年患者的研究

使用二甲双胍缓释片的患者在使体内血管内磷酸盐浓度时导致磷酸盐下降，以发生乳酸酸中毒。对于eGFR在45～60μmU/ml/3m³之间的患者，有肝病、酒精中毒或心力衰竭，或者接受放射线注射造影剂的患者，必须在服用前或服用期间监测血乳酸。在临床研究中，观察到服用48小时，应监测患者eGFR。如果功能稳定，可以考虑重新启用本品。

手术和其它药物

手术或其它药物中的禁食禁水可能会导致血乳酸增高、低血压和肾损伤的风险。禁食禁水和饮水时应暂时停止使用本品。

临床上手术后事件出现了急性充血性心力衰竭（特别是伴有液体不足和血氧不足）引起的二甲双胍相关乳酸酸中毒。心血管衰竭（休克）、急性心力衰竭、糖尿病是其伴有充血性心力衰竭药物与乳酸酸中毒相关，且可能引起肾性氮质血症。当出现这些条件时，应迅速停止使用本品。

饮酒

酒精会放大二甲双胍对乳酸酸毒的影响。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。

药物性

二甲双胍患者发生二甲双胍相关乳酸酸中毒的案例，可能是因为治疗糖尿病不受控制较高的血乳酸浓度。因此，所有糖尿病患者或实验室特征的患者应避免服用本品。

3.水剂

此药片的风险相对较低。在使用该药物的患者较使用水剂的患者出现更多不良反应，且剂量相关性。上市后监测中，同样收到了新发以及水剂化的报道。

二甲双胍患者使用本品，因为唯唯糖二酮类，包括吡格列酮，会引起乳酸酸中毒。由此导致充血性心脏衰竭或充血。有充血性心脏衰竭病史的患者应谨慎服用本品。当注意监测使用本品患者充血性心力衰竭的症状或体征。

4.低血糖

二甲双胍的患者同时服用胰岛素或其它抗糖尿病药物，可能是胰岛素分泌剂，如磺胺类药物，可能引起低血糖。为降低低血糖风险，应调整胰岛素或其它使用抗糖尿病药物剂量。血糖过低不足或过高与老年患者的高血糖程度相似。应密切监测血糖。老年患者、糖尿病患者或不进食者，早上服胰岛素和/或使用不及胰岛素治疗患者尤其容易引发低血糖。老年患者以及在使用本品+上胰岛素治疗的患者可能无法察觉低血糖的发生。

5.肝肾功能

上市后监测表明二甲双胍与使用此药片的患者出现致命性或非致命性肝肾功能异常。这些异常后的信息不足以评估其原因。目前为止，此药片临床前动物试验数据中未有证据显示药物性肝毒性。

2型糖尿病患者可能有脂肪肝或急性病毒性肝炎或慢性乙肝（两种疾病都可引起肝脂肪肝病异常），以及其它病毒性肝病（其中有些可导致肝硬化）。因此，在使用本品前应进行肝功能检测（AST、ALT、碱性磷酸酶和总胆红素）进行评估。

肾功能检测异常的患者应谨慎开始使用本品。
•有酒精性肝病（包括急性、反复、或右上腹不适、尿黄或黄疸）的患者应立即进行肝功能检测。在临床试验中，若患者有肝功能异常（ALT升高或胆红素升高上），应停止使用本品，并谨慎重新使用本品。

其它药物中的许多不可重新启用使用本品。
•血肌酐(AI)高于正常范围上限三倍，且血清肌酐升高高于正常范围三倍，并无法选择性肾功能不全有严重药物性肝损伤风险，不可重新使用本品。血清肌酐升高或降低较强，且有与参数相关性患者，谨慎使用本品。

6.胃肠道作用

不能完全排除服用此药片患者的肠梗阻风险。治疗开始后，应向患者或其家属充分解释肠梗阻风险。当发生任何血尿、腹痛、排便异常时，病人必须立即寻求医疗。服用此药片期间应定期检查粪便。如果发生腹泻，应采取适当的治疗。此外，停止服用此药片时应联系医生。

7.肝肾

据国外文献报道，葡萄糖阳性临床试验中，共2328名2型糖尿病患者进行试验，其中2605名大血管病变者被纳入吡格列酮治疗。给药剂量45mg/天，安慰剂组共2633名。进阶分析显示，在后续平均34.5个月的临床试验中，吡格列酮治疗组发生死亡率5.1%（44/870），安慰剂组为2.5%（23/905）。约一半患者在接受整个疗程均观察到上述差异。观察到老年患者发生的骨密度下降为骨质疏松骨，包括下部和远端上肢。吡格列酮治疗组的骨骨折发生率相对较高（约1.7%vs1.2%）。使用吡格列酮的患者应定期骨密度检查，尤其是老年患者。应定期进行医疗评估。服用本品时应注意骨质疏松及骨折风险。

8.糖尿病水

有报道：上市后服用吡格列酮或二甲双胍缓释片患者出现黄斑水肿。部分患者出现视力模糊或视力下降，但其它患者则在常规眼科检查中未确诊。大多数患者在停止服用吡格列酮或二甲双胍缓释片后症状缓解。部分患者在停止使用吡格列酮或二甲双胍缓释片后症状加重。

糖尿病患者在接受眼底检查时定期眼科检查。任何急性或慢性症状的糖尿病患者应立即转诊就医，无论是定期眼科检查或出现其它症状。

9.维生素B12浓度

据国外文献报道，在一项为期约29周的临床试验中，约有7%的患者服用本品出现维生素B12浓度下降。患者使用本品时间越长，且血糖控制越好，这种下降可能因为干涉了从B₁₂衍生物复合体中吸收B₁₂。然而，这种下降极少与贫血相关，并在停止使用二甲双胍或补充维生素B₁₂后会很快恢复。建议在服用本品的前每年进行一次血液学检查，由出现异常检查结果及贫血、部分患者，如那些维生素B₁₂或铁摄入/吸收不足的患者。发现低于正常范围低B₁₂浓度的患者，对于这些患者，建议间隔2-3年进行一次常规血细胞计数B₁₂测定。

10.大血管研究

未有数据表明服用本品造成大血管风险下降。

【适应症】糖尿病2型用药

对于计划怀孕或已经怀孕的患者，禁用本品。
•本品为吡格列酮与二甲双胍的复方制剂，不足以满足重大先天性缺陷和/或的预防相关风险。患有二甲双胍服用过量研究患者+二甲双胍与最大先天性缺陷或死亡风险。在临床研究中，观察到服用二甲双胍患者中，约32%的患者出现低血糖。HbA1c<7%的妊娠期糖尿病患者，重大先天性缺陷的预估风险为6～10%；HbA1c>10%的妊娠期糖尿病患者，高达20～25%。孕前糖尿病人群中中的波在二甲双胍服用过量研究中，最大先天性缺陷的先天性出生缺陷或先天性缺陷和流产的预估风险分为2～4%和15～20%。

类似国外文献报道，HbA1c<7%的妊娠期糖尿病患者，重大先天性缺陷的预估风险为6～10%；HbA1c>10%的妊娠期糖尿病患者，高达20～25%。孕前糖尿病人群中中的波在二甲双胍服用过量研究中，最大先天性缺陷的先天性出生缺陷或先天性缺陷和流产的预估风险分为2～4%和15～20%。

•对于糖尿病2型患者，在服用本品前，应充分评估自、早产、死产、死产分娩及流产的风险。血糖控制差会增加加大先天性缺陷、死产和巨大儿发生及流产的风险。
•吡格列酮会增加大血管风险。

上市研究目前的数据本报告孕期服用二甲双胍与重大先天性缺陷、流产、死产及先天性缺陷发生率增加无相关性。包括怀孕患者，包括怀孕患者小和/或不相一致。这项研究不能确定不存在二甲双胍相关的风险。

【用法用量】

在本品治疗期间不可嗜睡。

未有临床信息表明本品或吡格列酮存在于人类乳汁，对哺乳婴儿有影响。
•服用本品期间应定期监测患者的依从性。

【不良反应】

据国外文献报道，二甲双胍在人类乳汁中存在，婴儿约为母乳喂养体重重的剂量的0.11%-1%。乳汁+血清浓度值为0.1-1.1%。

【不良反应】

本品儿童患者的安全性，有效性尚无定论。

根据国外上市文献的不良反，包括低血糖、脱水、充血性心脏衰竭、骨折和膀胱痛，不排除儿童患者使用本品。

【老年用药】

据国外文献报道，3项随机16～26岁患者、安慰剂对照、单药的临床试验，92例患者（14.2%）≥65岁，2例患者（0.3%）≥75岁。2项随机16～24岁磺胺类药物对照试验中，201例（18.7%）吡格列酮患者≥65岁，19例（1.8%）≥75岁。2项随机16～24岁二甲双胍服用过量试验中，155例（15.5%）吡格列酮患者≥65岁，19例（1.1%）≥75岁。2项随机16～24岁吡格列酮对照试验中，21例患者（28.4%）服用吡格列酮患者≥65岁，2例（1.6%）≥75岁。

•口服吡格列酮，1068（41.0%）例服用吡格列酮患者≥65岁，42例（1.6%）≥75岁。

•对吡格列酮进行的药代动力学研究中，老年患者和年轻患者的药代动力学参数没有显著差异。
•在上市后监测中，老年患者（≥65岁）和年轻患者间有效性和安全性的差异，因患者的样本量不足，结果有限。
•二甲双胍不良反应
•虽然老年患者的临床检验结果来确定老年患者和年轻患者的用药反差异，但二甲双胍不良反应发生率与年龄相关性不足的数据不足以评估这种反差异。通常情况下，老年患者与肝、肾功能下降以及并发疾病或服用其它药物治疗时更复杂，乳酸酸中毒风险较高。老年患者应谨慎使用本品。一般使用吡格列酮中的最低剂量开始治疗。老年患者应更谨慎地进行药物评估。

【药物相互作用】

【药物相互作用】

CYP2C8抑制剂（如非贝非齐）会显著增加吡格列酮的暴露量（血清浓度时，时间曲线下面积）和半衰期（t_{1/2}）。因此，如果同时服用非贝非齐其它强效CYP2C8抑制剂，吡格列酮的每日最高推荐剂量为15mg。

2.CYP2C8诱导剂

CYP2C8诱导剂（如利福平）可能显著降低吡格列酮的暴露量（因此，如果在服用吡格列酮期间或停止服用CYP2C8诱导剂，需要根据临床反改变糖尿病治疗，但不过通过吡格列酮每日最高推荐剂量45mg。

3.磺胺类药物吡格列酮的磺胺类药物（如磺胺嘧啶、乙酰磺胺嘧啶）经常可引起血清磺胺类药物或介导非离子型阴离子、高氯酸代谢产物。服用本品的糖尿病患者可能会增加高氯酸中毒风险。应考虑到磺胺类这些患者。

4.减少二甲双胍清除率的药物

•非酶抑制二甲双胍肾清除率的药物+非肾小管运输系统的药物（如有机阴离子转运体OAT2）抑制剂，如磺胺类、唑类药物等影响了肾小管和肾外排泄途径[MATE]抑制剂）会增加二甲双胍的全身暴露量。增加乳酸酸中毒的风险。应谨慎同时考虑风险和收益。

5.磺脲类

•磺脲类二甲双胍或吡格列酮代谢的抑制剂。患者在服用本品期间不可过量服药。

6.胰岛素受体拮抗剂类药物

•如果患者同时服用本品和胰岛素（如胰岛素），应降低胰岛素剂量。如果患者同时服用本品和胰岛素出现了低血糖，应将胰岛素剂量减少到10%以下，并密切监测血糖和个体情况进一步调整胰岛素剂量。

7.影响血糖检测的药物

•一些药物可引起血糖检测导致血糖失真，包括糖类类和某些利尿剂、皮质类固醇、咖啡碱、甲氨蝶呤、利尿剂、M-受体拮抗剂、胰岛素、烟酸、叔交感

神经药、钙通道阻滞剂和异烟肼。服用本品的患者同时服用这些药物时，应考虑同时服用吡格列酮或二甲双胍。服用本品的患者禁止使用这些药物，应密切观察患者是否出现低血糖。

8.托吡酰胺

•同时服用吡格列酮和托吡酰胺时，可观察到吡格列酮及其活性代谢物的暴露量。这种减少的暴露水平和临床意义不清楚；因此，当同时服用本品和托吡酰胺时，应谨慎评估是否有足够的暴露量。

【药物性】

吡格列酮

据国外文献报道，在对照临床试验中，有1例服用过量吡格列酮的报告。1例患者在每日口服120mg，连续4天，在之后的7日，每日服用180mg，总剂量为6480mg，患者死于非自然原因自杀性试验中。

患者吞吞在此期间服用任何其它药物。

当出现过量服用时，应根据患者的临床症状和体征进行适当的治疗。

吡格列酮+二甲双胍

有数据：二甲双胍服用过量的暴露，包括摄入量超过50g，40%的患者出现低血糖或低血糖症状。在临床研究中，观察到服用二甲双胍患者中，约32%的患者出现低血糖。血乳酸水平学良性的降低。二甲双胍的透析清除率为170mL/min。因此反对使用二甲双胍服用过量的患者，通过血液透析可清除体内过多的二甲双胍。

【药理学】

本品为吡格列酮和二甲双胍组成的复方制剂。
•吡格列酮
•吡格列酮主要通过氧化还原作用，代谢产物经转化乙酰葡萄糖苷和硫酸乙葡萄糖苷。吡格列酮M-III和M-IV是人体中重要的活性代谢物。吡格列酮的清除率与吡格列酮的清除率类似。吡格列酮的清除率，包括肝清除率，包括CYP3A4。

吡格列酮

吡格列酮主要通过氧化还原作用，代谢产物经转化乙酰葡萄糖苷和硫酸乙葡萄糖苷。吡格列酮M-III和M-IV是人体中重要的活性代谢物。吡格列酮的清除率与吡格列酮的清除率类似。吡格列酮的清除率，包括肝清除率，包括CYP3A4。吡格列酮的清除率与吡格列酮的清除率类似。吡格列酮的清除率，包括肝清除率，包括CYP3A4。吡格列酮的清除率与吡格列酮的清除率类似。吡格列酮的清除率，包括肝清除率，包括CYP3A4。

吡格列酮

吡格列酮主要通过氧化还原作用，代谢产物经转化乙酰葡萄糖苷和硫酸乙葡萄糖苷。吡格列酮M-III和M-IV是人体中重要的活性代谢物。吡格列酮的清除率与吡格列酮的清除率类似。吡格列酮的清除率，包括肝清除率，包括CYP3A4。吡格列酮的清除率与吡格列酮的清除率类似。吡格列酮的清除率，包括肝清除率，包括CYP3A4。

浓度（C_{max}）或AUC_{0-∞}。

•口服吡格列酮，口服剂量2小时内摄入2000₀，食物会延迟T_{max}至3～4小时，但不是改变吸收程度（AUC）。

吡格列酮

•空腹状态下口服500mg二甲双胍片的绝对生物利用度为50～60%。餐后口服二甲双胍片500mg或1500mg餐前，增加餐后，血药浓度水平相比口服二甲双胍片有所降低，但不影响吸收程度。对于二甲双胍的临床应用患者服用药物，二甲双胍会在24-48小时内达到稳态血药浓度。

•口服于1mg/mL，在对照临床研究中，即使使用最大剂量时，二甲双胍的血药浓度也不会超过5mg/mL。

•食物会降低吡格列酮口服吸收程度，平均C_{max}降低大约40%，AUC下降的25%。这些降低与临床的相关性尚不明确。

分布

•吡格列酮的吡格列酮的平均表观分布容积（VdF）为0.63±0.41（平均±标准差）升/公斤体重。吡格列酮和CYP7同时参与吡格列酮代谢。吡格列酮的主要代谢物是吡格列酮。吡格列酮与血浆白蛋白结合，和胆红素+胆，代谢产物M-III和M-IV能结合与血清蛋白广泛结合（>98%）。

吡格列酮+二甲双胍

二甲双胍几乎不与血浆蛋白结合。随着时间作用，二甲双胍会进入红细胞。

吡格列酮

吡格列酮主要通过氧化还原作用，代谢产物经转化乙酰葡萄糖苷和硫酸乙葡萄糖苷。吡格列酮M-III和M-IV是人体中重要的活性代谢物。吡格列酮的清除率与吡格列酮的清除率类似。吡格列酮的清除率，包括肝清除率，包括CYP3A4。吡格列酮的清除率与吡格列酮的清除率类似。吡格列酮的清除率，包括肝清除率，包括CYP3A4。

吡格列酮

吡格列酮主要通过氧化还原作用，代谢产物经转化乙酰葡萄糖