

核准日期：2023年05月19日

西格列汀二甲双胍缓释片说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用



警告：乳酸酸中毒

西格列汀二甲双胍缓释片上市后报告与二甲双胍相关的乳酸酸中毒病例已导致死亡。体温过低、低血压和抗焦虑性心律失常。与二甲双胍有关的乳酸酸中毒通常极少见，仅伴有非特异性症状，如不适、肌痛、呼吸窘迫、嗜睡和腹痛。二甲双胍相关的乳酸酸中毒的特征是血乳酸水平升高(>5mmol/L)、负离子间隙酸中毒(无酮症或酮血症证据)、乳酸/丙酮酸比率升高、二甲双胍血浆水平一般>5μg/mL(见【注意事项】)。

二甲双胍相关乳酸酸中毒的危险因素包括肾功能损害、同时使用某些药物(如磺胺嘧啶抑制剂、托吡酯)、患者年龄在65岁或以上、采用造影剂进行放射学研究、手术和其他操作、缺氧状态(如急性充血性心力衰竭)、过量饮酒和肝功能损害。

说明书中提供了降低这些高风险因素中二甲双胍相关乳酸酸中毒风险的措施(见【禁忌】、【注意事项】、【药物相互作用】)。

如果怀疑出现与二甲双胍相关的乳酸酸中毒，应立即停止使用西格列汀二甲双胍缓释片并在医院中进行常规支持措施。建议立即进行血液透析(见【注意事项】)。

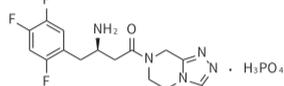
【药品名称】

通用名称：西格列汀二甲双胍缓释片
英文名称：Sitagliptin and Metformin Hydrochloride Extended-release Tablets
汉语拼音：Xigelieting Erjiahuanggua Huanshipian

【成份】

本品为复方制剂，主要成份为磷酸西格列汀和盐酸二甲双胍。

磷酸西格列汀
化学名称：7-[(3R)-3-氨基-1-氧-4-(2,4,5-三氟苯基)丁基]-5,6,7,8-四氢-3-(三氟甲基)-1,2,4-三唑啉[4,3-a]吡嗪噻唑啉化学结构式：



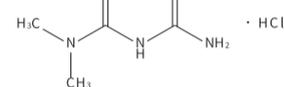
分子式：C₁₈H₁₇F₅N₅O₄·H₂PO₄

分子量：505.31

盐酸二甲双胍

化学名称：1,1-二甲氨基胍盐酸盐

化学结构式：



分子式：C₄H₁₂N₂·HCl

分子量：165.63

辅料：聚维酮、羟丙甲纤维素、微晶纤维素、胶态二氧化硅、硬脂富马酸钠、交联羧甲基纤维素、羟丙甲纤维素(LV)、聚乙烯二醇3350、白陶土、薄膜包衣预混剂(胃溶型)。

【性状】

本品为薄膜衣片，除去包衣(薄膜衣和淡黄色西格列汀包衣层)后显白色或类白色。

【适应症】

正在接受西格列汀和二甲双胍缓释片联合治疗的成人2型糖尿病患者。

使用限制

本品不适用于1型糖尿病或糖尿病酮症酸中毒。尚未在患有糖尿病的患者中对西格列汀二甲双胍缓释片进行研究。尚不清楚患有糖尿病史的患者服用西格列汀二甲双胍缓释片是否会增加糖尿病风险(见【注意事项】)。

【规格】

磷酸西格列汀50mg(以C₁₈H₁₇F₅N₅O₄计)和盐酸二甲双胍500mg

【用法用量】

剂量推荐：
用本品进行降糖治疗时，应根据患者目前的治疗方案、治疗的有效程度、对药物的耐受程度给予个性化的剂量，但不能超过磷酸西格列汀100mg和二甲双胍2000mg的每日最大推荐剂量。初始联合治疗或联合治疗的维持应个体化，并由医护人员决定。

在尚未接受二甲双胍治疗的患者中，本品的建议每日总起始剂量为100mg西格列汀和1000mg盐酸二甲双胍缓释片。采用该剂量二甲双胍血糖控制不足的患者应以逐渐增加剂量，以减少与二甲双胍相关的胃肠道副作用，直到最大每日推荐剂量。

在已接受二甲双胍治疗的患者中，本品的每日起始剂量为100mg西格列汀和目前正在服用的二甲双胍的剂量。

对于每日服用850mg或者1000mg二甲双胍缓释片的患者，本品的推荐起始剂量为两片50mg西格列汀/1000mg盐酸二甲双胍缓释片，每日一次，两片同时服用。

在西格列汀盐酸二甲双胍片和本品之间切换时，维持西格列汀和二甲双胍的每日总剂量相同。采用该剂量二甲双胍血糖控制不足的患者可以逐渐增加剂量，以减少与二甲双胍相关的胃肠道副作用，直到最大每日推荐剂量。

(本品规格为50mg西格列汀/500mg盐酸二甲双胍缓释片，不适用于其他需要剂量调整的患者)

本品应与食物同时服用，以减少由于二甲双胍引起的胃肠道副作用。本品应每日服用一次，最好随晚餐同服。本品含膳食纤维。吞咽前，不得掰开、压碎或咀嚼片剂。有报道称在粪便中存在未完全溶解的西格列汀二甲双胍缓释片。尚未明确说明是否存在完全溶解部分是否含有活性成分。若患者粪便中重复出现未完全溶解片剂，医护人员应评估患者血糖控制是否充分。

服用西格列汀二甲双胍缓释片(如两片50mg西格列汀/500mg盐酸二甲双胍缓释片，或两片50mg西格列汀/1000mg盐酸二甲双胍缓释片)的患者应将这两种片剂一起服用，每日一次。

未评估过先前服用其他口服降糖药物而服用本品的患者体内西格列汀二甲双胍缓释片的安全性、有效性。由于血糖控制可能发生改变，2型糖尿病治疗过程中的任何改变均应谨慎，并进行适当的监测。

肾功能不全患者

因本品含有二甲双胍，在开始本品治疗前应评估肾功能，并在开始治疗后定期进行评估。

对于预估肾小球滤过率(eGFR) <45ml/min/1.73m²的患者，禁用本品(见【禁忌】和【注意事项】)。

建议根据患者eGFR水平调整二甲双胍剂量。对于eGFR ≥60 ml/min/1.73 m²的患者，无需调整剂量；对于eGFR 45-59 ml/min/1.73 m²的患者，建议根据患者情况酌情减量；对于eGFR <45 ml/min/1.73 m²的患者禁用。

因代谢综合征检查而停药

因本品含有二甲双胍，对于eGFR ≥45至<60ml/min/1.73m²的患者，具有肝病、酒精中毒或心脏病史的患者，或将接受体内碘化造影剂的患者，需要在接受碘化造影剂检查前或之前停用本品。在成像检查后48小时内重新评估eGFR。如肾功能适当，可重新开始本品治疗(见【注意事项】)。

【不良反应】

据国外文献报道
临床试验经验
因为临床试验是在不同的条件下进行的，因此，不能将一个药物在临床试验中所观察到的不良反应与另一种药物在临床试验中的不良反应发生率进行直接比较，并且临床试验中不良反应的发生率也不一定完全反映临床实践中不良反应的发生率。

通过饮食和运动控制不佳的2型糖尿病患者合并使用西格列汀和二甲双胍缓释片
表1：一项24周安慰剂对照研究中报告的最常见(≥5%的患者)不良事件，不考虑研究者对因果关系的评估，该研究中，对饮食和运动控制不佳的2型糖尿病患者合并使用西格列汀和二甲双胍缓释片

表1：饮食和运动控制不佳的2型糖尿病患者合并使用西格列汀和二甲双胍缓释片：接受联合治疗的患者中不良事件的发生率≥5%(不考虑研究者对因果关系的评估，且高于接受安慰剂的患者)*

例数 (%)

安慰剂	西格列汀100mg, 每日一次	二甲双胍缓释片500mg, 每日两次	西格列汀50mg, 每日两次+二甲双胍缓释片500mg, 每日两次	二甲双胍缓释片1000mg, 每日一次
N=176	N=179	N=364	N=372	N=464
腹泻	7 (4.0)	5 (2.8)	28 (7.5)	28 (7.5)
上呼吸道感染	9 (5.1)	8 (4.5)	19 (5.2)	23 (6.2)
头痛	5 (2.8)	2 (1.1)	14 (3.8)	22 (5.9)

*意向治疗人群

给予患者较低和较高剂量的二甲双胍的数据汇总。
仅使用二甲双胍缓释剂后仍控制不佳的2型糖尿病患者加用西格列汀

在为期24周的安慰剂对照试验中，将西格列汀100mg每日一次添加至二甲双胍缓释剂每日两次给药方案中，对于≥5%患者中出现且比服用安慰剂的患者组中更常见的症状，不考虑研究者对因果关系的评估，均无不良事件报告。因临床不良事件而停止治疗的情况与安慰剂治疗组相似(西格列汀和二甲双胍缓释剂治疗为1.9%；安慰剂和二甲双胍缓释剂治疗为2.5%)。

胃肠道不良反应

在接受西格列汀和二甲双胍缓释剂治疗的患者中，预期的胃肠道不良事件的发生率与单独接受二甲双胍缓释剂治疗的患者类似。参见表2。

表2：接受西格列汀和二甲双胍缓释剂治疗的2型糖尿病患者中报告的预期胃肠道不良事件(不考虑研究者对因果关系的评估)

不良事件 (%)	例数 (%)
在饮食和运动控制不佳的患者中进行的西格列汀和二甲双胍缓释剂的研究	
西格列汀100mg, 每日一次	N=179
二甲双胍缓释剂500mg, 每日两次	N=364
西格列汀50mg, 每日两次+二甲双胍缓释剂500mg, 每日两次	N=372
二甲双胍缓释剂1000mg, 每日一次	N=464

在单药服用二甲双胍缓释剂或联合服用西格列汀和二甲双胍缓释剂的患者中进行的加用西格列汀的研究

西格列汀100mg, 每日一次	二甲双胍缓释剂1000mg, 每日一次	
N=237	N=237	
腹泻	7 (4.0)	5 (2.8)
上呼吸道感染	9 (5.1)	8 (4.5)
头痛	5 (2.8)	2 (1.1)

对于给予较低和较高剂量二甲双胍的患者数据汇总表。
*初步治疗研究中的腹痛包括腹部不适。

西格列汀与二甲双胍缓释剂和格列美脲联合用药

在为期24周的安慰剂对照研究中，接受二甲双胍缓释剂和格列美脲治疗但血糖控制不佳的2型糖尿病患者加用西格列汀100mg或安慰剂(西格列汀，N=116；安慰剂，N=113)。接受西格列汀治疗的患者中发生率≥5%，且比接受安慰剂患者更常见的不良事件(不考虑研究者对因果关系的评估)是：低血糖症(表3)和头痛(6.9%和2.7%)。

西格列汀与二甲双胍缓释剂和罗格列酮联合用药
在安慰剂对照研究中，西格列汀100mg作为添加治疗用于接受二甲双胍缓释剂和罗格列酮治疗但血糖控制不佳的2型糖尿病患者(西格列汀，N=181；安慰剂，N=97)。第18周，接受西格列汀治疗的患者中发生率≥5%且比接受安慰剂患者更常见的不良事件(不考虑研究者对因果关系的评估)是：上呼吸道感染(西格列汀：5.5%；安慰剂：6.2%)、鼻窦炎(11.0%，9.3%)、外周性水肿(8.3%，5.2%)以及头痛(5.5%，4.1%)。

西格列汀与二甲双胍缓释剂和胰岛素联合用药
在为期24周的安慰剂对照试验中，对于使用二甲双胍缓释剂和胰岛素不能有效控制血糖的2型糖尿病患者，加用西格列汀100mg(西格列汀组，N=229；安慰剂组，N=233)。采用西格列汀治疗的≥5%患者中发生低血糖症(不考虑研究者对因果关系的评估)，较安慰剂组更常见(表3)。

在为期24周安慰剂对照的研究中，西格列汀100mg作为添加治疗用于接受二甲双胍缓释剂和胰岛素治疗但血糖控制不佳的2型糖尿病患者(西格列汀，N=229；安慰剂，N=233)。接受西格列汀治疗的患者中发生率≥5%且比接受安慰剂患者更常见的不良事件(不考虑研究者对因果关系的评估)是：低血糖症(表3)和头痛(6.9%和2.7%)。

低血糖症
在所有研究(N=5)中，低血糖的不良事件基于所有症状性低血糖的报道。尽管大多数(77%)的低血糖事件伴有血糖测量值<70mg/dL，但无需同时进食血糖测量。当西格列汀和二甲双胍缓释剂组合与磺脲类胰岛素联合使用时，报告至少一种低血糖不良事件的患者百分比高于在安慰剂和二甲双胍缓释剂与磺脲类胰岛素联合治疗中观察到的结果(表3)。

表3：安慰剂对照临床研究中，西格列汀与二甲双胍缓释剂(不考虑研究者对因果关系的评估)、低血糖症*的发生率和比例

添加西格列汀+二甲双胍缓释剂(24周)	西格列汀100mg+二甲双胍缓释剂+格列美脲	安慰剂+二甲双胍缓释剂+格列美脲
N=116	N=113	N=113
总发生例数(%)	19 (16.4)	1 (0.9)
发生率(事件/患者·年) [†]	0.82	0.02
严重(%) [‡]	0 (0.0)	0 (0.0)

添加至胰岛素+二甲双胍缓释剂(24周)

西格列汀100mg+二甲双胍缓释剂	安慰剂+胰岛素+胰岛素+胰岛素	
N=229	N=233	
总发生例数(%)	35 (15.3)	19 (8.2)
发生率(事件/患者·年) [†]	0.98	0.61
严重(%) [‡]	1 (0.4)	1 (0.4)

*基于血糖过低的低血糖症的所有不良事件报告；不需要进行血糖监测。意向治疗人群。
†基于事件总数(单个患者可能具有多个事件)。
‡严重的低血糖事件被定义为需要医疗帮助或存在情绪低落、意识丧失、癫痫持续。

饮食和运动控制不佳的2型糖尿病患者使用西格列汀不良事件的总发生率：安慰剂组为0.6%，仅使用西格列汀组的患者为0.6%，仅使用二甲双胍缓释剂组为0.8%，西格列汀与二甲双胍缓释剂联合用药组为1.6%。在单独使用二甲双胍缓释剂控制不佳的2型糖尿病患者中，采用西格列汀添加治疗的患者中低血糖不良事件的总发生率为1.3%，采用安慰剂添加治疗的患者中为2.1%。

在西格列汀及二甲双胍缓释剂和罗格列酮联合用药的研究中，在添加西格列汀的18周治疗期间，患者低血糖的总体发生率为2.2%，在添加安慰剂治疗的患者中为0.0%。在54周期间，添加西格列汀治疗的患者中低血糖的总体发生率为3.9%，在添加安慰剂治疗的患者中为1.0%。

在另外一项对二甲双胍控制不佳的2型糖尿病患者为期30周的安慰剂对照研究中，比较了在开始基础胰岛素治疗时维持100mg西格列汀与停用西格列汀的情况，记录的症状性低血糖(血糖测量值<70mg/dL)发生率在西格列汀和安慰剂组之间无差异。

生命体征和心电图

西格列汀和二甲双胍缓释剂联合用药中，未观察到有临床意义的生命体征或心电图参数(包括QT/QTc)的变化。

胰腺炎

包括10246名患者的19项随机对照临床试验的汇总分析中，所有患者随机接受西格列汀100mg/天(N=5429)或相应的(阳性或安慰剂)对照(N=4817)，急性胰腺炎的发生率为为1例/100患者年(接受西格列汀治疗组7例患者发生4例，对照组3942例患者发生4例)(见【注意事项】)。

西格列汀

西格列汀单药治疗最常见≥5%的不良事件(不考虑研究者对因果关系的评估，且发生率高于安慰剂组)是鼻窦炎。

二甲双胍缓释剂

在二甲双胍缓释剂或安慰剂添加至格列本胺治疗的24周临床试验中，联合用药组中最常见的(>5%且大于安慰剂组)不良反应包括低血糖(13.7%与4.9%)、腹泻(12.5%与5.6%)和恶心(6.7%与4.2%)。

实验室检测

西格列汀与二甲双胍缓释剂联合用药组的不利反应(7.6%)与西格列汀和二甲双胍缓释剂联合用药组(8.7%)相似。在大多数但不是所有研究中，由于在粒细胞计数幅度增加，观察到白细胞计数出现小幅度增加(与安慰剂之间的差异约为200³/细胞/微升；平均基线白细胞约为6600个细胞/微升)。实验室检测的这种变化被认为与临床无关。

盐/电解质

在为期29周二甲双胍对照试验中，在约7%的患者中观察到血清维生素B₁₂水平低于用药前的正常水平，但没有临床症状。然而，这种降低可能是由于二甲双胍干扰了B₁₂在因子复合物中的吸收所致，可能与血症相关的非常罕见。在中止二甲双胍用药或补充维生素B₁₂后快速恢复(见【注意事项】)。

上市后经验

在西格列汀与二甲双胍，西格列汀或二甲双胍的批准上市后使用期间，还发现其他不良事件。由于这些不良事件是来自未知

目群体的自发报告，通常不能可靠地估计其发生频率或建立与药物暴露的因果关系。

过敏反应包括过敏症、血管性水肿、皮疹、荨麻疹、皮肤血管炎和剥脱性皮炎，包括Stevens-Johnson综合征(见【注意事项】)；上呼吸道感染、肝酶升高、急性胰腺炎，包括致死性和非致死性出血性坏死性胰腺炎(见【适应症】、【用法用量】和【注意事项】)；肾功能恶化，包括急性肾功能衰竭(有时需要透析)(见【注意事项】)；严重且致死性心律失常(见【注意事项】)；大疱性类天疱疮(见【注意事项】)；便秘、呕吐、头痛、肌痛、肢体疼痛、背痛、瘙痒、口腔溃疡、口腔炎、胆汁淤积、肝细胞及混合肝细胞肝损伤和横纹肌溶解。

【禁忌】

本品在下列患者中禁忌使用：
• 严重肾功能损害(eGFR低于45ml/min/1.73m²)(见【注意事项】)。
• 急性或慢性代谢性酸中毒，包括糖尿病酮症酸中毒。糖尿病酮症酸中毒应用胰岛素治疗。
• 对本品、西格列汀或二甲双胍有严重过敏史的患者，如对过敏反应或血管性水肿(见【注意事项】和【不良反应】)。

【注意事项】

乳酸酸中毒
与二甲双胍相关的乳酸酸中毒的上市后病例，包括致死性病例。这些病例发生时不易察觉，并非特异性症状，如不适、肌痛、腹痛、呼吸窘迫或嗜睡增加。然而，严重酸中毒时会发生体温过低、低血压和耐药性缓慢性心律失常。二甲双胍相关的乳酸酸中毒的特征是血乳酸浓度升高(>5mmol/L)，阴离子间隙增高(没有酮症或酮血症迹象)，乳酸/丙酮酸比值升高，且二甲双胍血浆水平通常>5μg/mL。二甲双胍降低肝脏对乳酸的吸收，增加血乳酸水平，这可能增加乳酸酸中毒的风险，特别是在有高风险的患者中。

如果疑似出现与二甲双胍相关的乳酸酸中毒，应立即去医院采取常规支持措施，并立即停用本品。在诊断前或怀疑出现乳酸酸中毒的使用本品患者中，建议立即进行血液透析以纠正酸中毒症状并去除累积的二甲双胍(盐酸二甲双胍是可透析的。在良好的血液动力学条件下清除率高达170mL/min)。血液透析通常可以逆转症状，使患者恢复。

告知患者及其家人乳酸酸中毒的症状。如果出现这些症状，请指导他们停止服用本品并将症状报告给医务人员。对于二甲双胍相关乳酸酸中毒的已知和可能的每个危险因素，提供降低二甲双胍相关乳酸酸中毒风险的建议如下：
• 肾功能损害：上市后二甲双胍相关的乳酸酸中毒病例主要发生在肾功能严重受损的患者中。因二甲双胍主要通过肾脏排泄，二甲双胍累积和二甲双胍相关乳酸酸中毒的风险随着肾功能严重程度而增加。临床建议基于患者肾功能：
• 在开始服用本品之前，应获得肾小球滤过率估计值(eGFR)。
• 对于eGFR低于45ml/min/1.73m²的患者禁用本品，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

同时使用本品与特定药物可能会增加二甲双胍相关的乳酸酸中毒的风险，包括：损害肾功能、导致血液动力学明显改变、干扰酸碱平衡或增加二甲双胍累积的风险(见【药物相互作用】)。因此，请考虑增加对患者监测的频率。

65岁或以上

二甲双胍相关乳酸酸中毒的风险随着患者年龄的增长而增加。因为老年患者患有肝、肾或心脏疾病的概率比年轻人高。老年患者应增加评估肾功能评估的频率(见【特殊人群】)。

使用造影剂进行放射学研究
在接受二甲双胍治疗的患者中使用血管内碘化造影剂会导致肾功能急剧下降和乳酸酸中毒的发生。对于eGFR介于45-60ml/min/1.73m²的患者，患有肝病、酗酒、有心力衰竭病史或正在接受药物性胰岛素治疗的患者，在进行碘化造影剂形成时，应谨慎使用本品。在成像后48小时内重新评估eGFR，如果肾功能稳定，可重新开始服用本品。

手术和其他治疗

在手术或其他手术过程中禁止食物和液体的限制可能会增加血容量不足、低血压和肾功能不全的风险。当患者限制食物和液体摄入时，应暂时停用本品。

缺氧状态

与二甲双胍相关的乳酸酸中毒的上市后病例中，有少数患者在急性充血性心力衰竭的情况下(尤其是低灌注和低血氧的情况下)下。乳酸酸中毒与心血管衰竭(休克)、急性心肌梗塞、败血症和其他与低氧血症相关的疾病有关，也可能引起肾前性氮质血症。如果出现这些症状，请停止服用本品。

过量饮酒

酒精可以增强二甲双胍对乳酸代谢的影响，这可能会增加二甲双胍相关乳酸酸中毒的风险。警告患者在服用本品时，请勿过量饮酒。

肝功能损害

肝功能损害患者可能发生二甲双胍相关的乳酸酸中毒。这可能是由于乳酸清除率降低导致血乳酸水平升高。因此，避免在患有肝病或实验室证据的患者中使用本品。

胰腺炎

在联合或不联合二甲双胍并接受西格列汀治疗的患者中，已经有与胰腺炎相关的急性胰腺炎病例，包括致死性和非致死性出血性或坏死性胰腺炎。在开始使用本品后，应仔细监测是否出现胰腺炎的症状和体征。若怀疑发生胰腺炎，应立即停止服用本品，并采取适当处理措施。有胰腺炎病史的患者接受本品治疗时，是否会增加胰腺炎发生的风险尚未知。

心力衰竭

在这两种DPP-4抑制剂的血管临床试验结果中，已经观察到二甲双胍(4-DPP-4)抑制剂治疗与心力衰竭之间的关系。这些试验对同时患有2型糖尿病和动脉粥样硬化性心血管疾病的患者进行了评估。

在有心力衰竭风险的患者(例如患有心力衰竭和/或血管疾病史)开始治疗之前，应考虑本品的风险和益处，并在治疗期间观察患者心力衰竭的迹象和症状。告知患者心力衰竭的典型症状，并及时报告此类症状。如果发生心力衰竭，请根据当地的护理标准进行评估，并考虑停用本品。

肾功能评估

二甲双胍和西格列汀基本上通过肾脏排泄。盐酸二甲双胍本品适用于严重肾功能不全的患者，见【禁忌】和【注意事项】。

西格列汀

已有上市后报告在联合或不联合二甲双胍并接受西格列汀治疗的患者中出现肾功能恶化，包括急性肾衰竭，有时需要透析治疗。在开始使用本品治疗前，及接受治疗后每年至少一次，评估并检查肾功能是否正常。在预期可能没有肾功能损害的患者中，特别是在老年患者中，应当增加肾功能评估的频率，如果存在肾功能不全的证据，应停用本品。

维生素B₁₂缺乏

在为期29周的二甲双胍的对照临床试验中，在约7%的患者中观察到先期正常血清维生素B₁₂水平降低并低于正常水平，但没有临床症状。这种减少，可能是由于B₁₂在因子复合物中干扰了B₁₂的吸收，可能与贫血有关，并且在中止使用二甲双胍或补充维生素B₁₂时是快速恢复的。某些患者(维生素B₁₂或铁摄入不足)似乎易于引起维生素B₁₂水平低于正常水平的情况。对这些服用本品的患者应每年检测血清维生素B₁₂，并每隔两年进行血清维生素B₁₂常规检查，对于任何异常都需要进一步处理(见【不良反应】)。

既往得到控制的2型糖尿病患者发生急性恶化
先前服用本品后仍良好控制的2型糖尿病患者如果出现异常或临床症状(尤其是模糊定义不明确的疾病)，应立即进行评估，以判定是否存在酮症或乳酸酸中毒。评估应包括血糖电解质和酮，血糖以及血清丙酮酸、乳酸、丙酮酸和二甲双胍水平(如果指示)。如果发生任何一种中毒，必须立即停用本品，并采取其他适当的纠正措施。

西格列汀

当对任何糖尿病治疗方案稳定的患者出现诸如发烧、创伤、感染或手术等情况时，可能会出现血糖水平的暂时失控。此时，有必要停止服用本品并可能给予胰岛素。在急性发作期间后可以

血糖控制不佳

当对任何糖尿病治疗方案稳定的患者出现诸如发烧、创伤、感染或手术等情况时，可能会出现血糖水平的暂时失控。此时，有必要停止服用本品并可能给予胰岛素。在急性发作期间后可以

重新恢复使用本品。

过敏反应

已有上市后报告显示，在使用西格列汀（本品的前体）治疗的患者出现了严重的过敏反应。这些反应包括过敏反应、血管性水肿和剥脱性皮肤病（包括Stevens-Johnson综合征）。在开始使用西格列汀进行治疗前的3个月内出现这些反应，有些报道发生在首次给药后。如果怀疑出现过敏反应，请停用本品，评估引起该事件的其他潜在原因，并制定糖尿病的替代治疗方案（见【不良反应】）。

对其他二肽基肽酶4（DPP4）抑制剂有血管性水肿病史的患者，应慎用，因为尚不清楚此类患者是否易于发生与本品相关的水肿性水肿。

严重和致残性关节痛

在服用DPP-4抑制剂的患者中，已有严重和致残性关节痛的上市后病例报告。症状出现往往在药物治疗开始后的一天到几年不等。患者在停止服药后症状缓解。当重新服用相同的药物或不同的DPP-4抑制剂时，部分患者会复发。鉴于DPP-4抑制剂是引起严重关节疼痛可能原因，若出现关节痛，立即停用药物。

大疱性类天疱疮

已报告使用DPP-4抑制剂后需要住院治疗的大疱性类天疱疮上市后病例。在报道的病例中，患者通过停用局部或系统免疫抑制剂，并停止使用DPP-4抑制剂可以恢复。告知患者在服用本品时报告水泡和糜烂发生的情况。如果怀疑出现大疱性类天疱疮，应停用本品并应考虑转诊给皮肤科医生进行诊断和适当的治疗。

大血管事件

尚无临床研究证实西格列汀二甲双胍缓释片会降低大血管风险。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

本品在孕中的可用数据有限，不足以告知与药物相关的重要出生缺陷和流产风险。在已发布的有关妊娠期使用二甲双胍的研究中，尚未报道二甲双胍和重大先天缺陷或流产风险之间有明确关联。妊娠期糖尿病控制不良会给母亲和胎儿带来风险（见【注意事项】）。

在血红蛋白HbA1c>7%的妊娠前糖尿病妇女中，主要出生缺陷的估计背景风险为6-10%，而血红蛋白HbA1c>10%的妇女中高达20-25%。在美国一般人群中，临床公认的妊娠中主要先天缺陷和流产的背景风险估计分别为2-4%和15-20%。

妊娠中控制不良的糖尿病会增加孕妇患糖尿病酮症酸中毒、先兆子痫、自然流产、早产和分娩并发症的风险。糖尿病控制不佳会增加胎儿患重大先天缺陷、死亡和自发性流产的发病率。

在上市后研究公布的数据中，对于妊娠期使用二甲双胍的情况，并未报告二甲双胍与主要出生缺陷、流产或不良胎儿结局之间的明确关联。然而，由于方法学的限制（包括样本量小和对照组不一致）这些研究不能确定不存在任何风险。

哺乳期妇女

没有关于西格列汀二甲双胍缓释片存在于母乳中、对母乳喂养婴儿的影响或对产奶量的影响的信息。有限的已发布研究报告表明，乳中不存在二甲双胍。没有关于二甲双胍对母乳喂养婴儿产生不良影响的报道。没有关于二甲双胍对产奶量产生影响的信息。西格列汀存在于大母乳汁中，因此可能存在于乳中。应当考虑母乳喂养对发育和健康的益处，以及母亲对西格列汀二甲双胍缓释片的临床需求以及西格列汀二甲双胍缓释片或混在母体乳汁中对母乳喂养婴儿的任何潜在不利影响。

已发布的临床哺乳研究报告显示，乳中尚含二甲双胍，婴儿剂量约为母亲体重调整剂量的0.11%至1%。乳汁/血浆比在0.13至1之间。然而，由于样本量小，且收集的婴儿不良事件数据有限，因此这些研究并未明确哺乳期使用二甲双胍的风险。

具有生育能力的男性性征

二甲双胍治疗可能导致一些无排卵妇女排卵，因此应讨论意外妊娠风险的可能性。

【儿童用药】

尚在18岁以下儿科患者中开展对西格列汀二甲双胍缓释片安全性和有效性的研究。

【老年用药】

据国外文献报道，西格列汀二甲双胍缓释片因为西格列汀和二甲双胍主要是通过肾脏排泄，而年龄的增长是与肾功能下降相关的，因此应更频繁地对老年患者进行肾功能评估。（见【注意事项】和【药理毒理】）。

西格列汀

在西格列汀上市前II期和III期临床研究的所有受试者（N=3884）中，725名患者为65岁及以上，61名患者为75岁及以上。在65岁及以上受试者和年轻受试者之间没有观察到安全性或有效性的总体差异。尽管这一临床经验和其他已报道的临床经验尚未有效老年患者和年轻患者在反应方面的差异，但不能排除某些老年患者的敏感性更高。

盐酸二甲双胍

二甲双胍的对照临床研究中没有足够数量的老年患者来比他们与年轻患者的反应是否不同，也没有其他临床报告确定老年人和年轻患者之间的反应差异。通常情况下，老年患者的剂量选择应谨慎，通常从低剂量开始，反映出肝、肾或心脏功能降低的频率增加，并随病程或其他药物治疗的风险增高，乳酸血症中毒风险增高。在老年患者中增加肾功能评估的频率。任何剂量调整应基于对肾功能评估的结果（见【禁忌】【注意事项】和【药理毒理】）。

【药物相互作用】

据国外文献报道

碳酸酐酶抑制剂

托吡酯或其他碳酸酐酶抑制剂（如噻尼沙酯、乙酰胺唑或二氯苯胺）会降低低血碳酸氢盐基，并诱导非阴离子间的高胆固醇代谢性酸中毒。伴随使用这些药物可能干扰乳酸代谢性酸中毒。与本品同时使用这些药物可能会增加乳酸血症中毒的风险。建议增加对相关患者的监测频率。

降低二甲双胍清除率的药物

同时使用干扰肾脏排泄二甲双胍的常见肾小管转运系统药物（如有机阳离子转运蛋白-2[OCT2]/多药及多药外排转运蛋白[MATE]抑制剂，如雷诺诺喹、凡他尼布、多替拉韦和西格列汀）可能增加二甲双胍的全身暴露，并可能增加乳酸血症中毒的风险（见【药代动力学】）。考虑同时使用的受益和风险。

酒精

已知酒精可增强二甲双胍对乳酸代谢的影响。警告患者在服用西格列汀二甲双胍缓释片时，请勿过量饮酒。

胰岛素促泌剂或胰岛素

本品与胰岛素促泌剂（例如磺脲类）或胰岛素共同给药可能需要较低剂量的胰岛素促泌剂或胰岛素以降低低血糖的风险（见【注意事项】）。

二甲双胍与其他药物联用

某些药物具有产生高血糖的倾向，可能导致血糖控制失效。这些药物包括糖皮质激素和其他利尿剂、皮质类固醇、吩噻嗪、甲状腺制剂、利尿薬、口服避孕药、苯妥英、烟酸、拟交感神经药、钙通道阻断药和异烟肼。当将这种药物与本品联用时，应密切观察患者状态，以维持足够的血糖控制。

地高辛

与100mg西格列汀联合使用10天，地高辛的曲线下面积（AUC，11%）和平均药物浓度峰值（C_{max}，18%）略有增加。接受地高辛治疗的患者应进行适当的监测。不建议调整地高辛或本品的剂量。

【药物过量】

一旦发生药物过量情况时，医生应采取一些常用的辅助措施应对处理，例如清除胃肠道中没有吸收的药物、使用临床监护设备（包括测量心电图），必要时还应给予相应的辅助治疗。西格列汀可中度经肾清除。临床试验中，经过3~4小时的血清透析，大约可以清除药物剂量的13.5%。必要时也可根据临床情况延长血液透析的时间。目前尚不清楚西格列汀是否通过膜透析清除。

已经发生了过量服用盐酸二甲双胍的情况，摄入量大于50克。在约10%的病例中报道了低血糖，但是没有证明与盐酸二甲双胍有任何因果关系。已报道约32%的二甲双胍过量病例中出现乳酸酸中毒（见【注意事项】）。二甲双胍可透析，在良好的血液动力学条件下具有高达170mL/min的清除率。因此，血液透析可用于清除二甲双胍过量患者体内累积的药物。

【药理毒理】

药理作用

西格列汀二甲双胍缓释片是由西格列汀和二甲双胍组成的复方制剂。

西格列汀

西格列汀是二肽基肽酶4（DPP-4）抑制剂，可通过减缓肠促胰岛素的失活，在2型糖尿病患者中发挥作用。西格列汀增加活性形式肠促胰岛素的浓度，从而增加并延长其作用。肠促胰岛素分泌包括胰高糖素样多肽-1（GLP-1）和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽（GIP），由肠道全天释放，并且在进食后水平升高。这些促胰岛素被DPP4酶快速灭活。肠促胰岛素分泌是参与葡萄糖体内稳态生理学调控的内源性系统的一部分。当血糖浓度正常或升高时，GLP-1和GIP可通过涉及环磷腺苷的细胞内信号途径增加胰β细胞合成并释放胰岛素。GLP-1还可以抑制胰α细胞分泌胰高糖素，降低葡萄糖生成。通过增加和延长活性肠促胰岛素激素水平，西格列汀能够以葡萄糖依赖性方式增加胰岛素释放并降低胰高糖素水平。西格列汀对DPP-4具有选择性，体外浓度不高于治疗剂量时，不抑制DPP-8或DPP-9的活性。

二甲双胍

二甲双胍可改善2型糖尿病患者糖耐量，可降低基础血糖和餐后血糖。可抑制肝糖原的异生，减少小肠吸收葡萄糖，并通过增加外周组织对葡萄糖的摄取和利用，改善外周组织对胰岛素的敏感性。二甲双胍治疗量可降低空腹胰岛素水平和全天胰岛素反应，但通常胰岛素分泌没有变化。

毒理研究

目前无西格列汀二甲双胍缓释片的非临床安全性的研究数据，以下数据来源于西格列汀和二甲双胍单药的研究结果。

西格列汀

西格列汀在二肽基肽酶4（DPP-4）抑制剂，可通过减缓肠促胰岛素的失活，在2型糖尿病患者中发挥作用。西格列汀增加活性形式肠促胰岛素的浓度，从而增加并延长其作用。肠促胰岛素分泌包括胰高糖素样多肽-1（GLP-1）和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽（GIP），由肠道全天释放，并且在进食后水平升高。这些促胰岛素被DPP4酶快速灭活。肠促胰岛素分泌是参与葡萄糖体内稳态生理学调控的内源性系统的一部分。当血糖浓度正常或升高时，GLP-1和GIP可通过涉及环磷腺苷的细胞内信号途径增加胰β细胞合成并释放胰岛素。GLP-1还可以抑制胰α细胞分泌胰高糖素，降低葡萄糖生成。通过增加和延长活性肠促胰岛素激素水平，西格列汀能够以葡萄糖依赖性方式增加胰岛素释放并降低胰高糖素水平。西格列汀对DPP-4具有选择性，体外浓度不高于治疗剂量时，不抑制DPP-8或DPP-9的活性。

二甲双胍

二甲双胍可改善2型糖尿病患者糖耐量，可降低基础血糖和餐后血糖。可抑制肝糖原的异生，减少小肠吸收葡萄糖，并通过增加外周组织对葡萄糖的摄取和利用，改善外周组织对胰岛素的敏感性。二甲双胍治疗量可降低空腹胰岛素水平和全天胰岛素反应，但通常胰岛素分泌没有变化。

毒理研究