

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性中毒病例已导致死亡、体温过低、低血压和抗缓慢性心律失常。与二甲双胍有关的乳酸酸性中毒通常很少见，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性中毒的特征是血乳酸水平升高（ $>5\text{mmol/L}$ ）、负离子间隙酸中毒（无酮尿症或酮血证据）、乳酸/丙酮酸比率升高、二甲双胍血浆水平 $>5\mu\text{g/mL}$ （见【注意事项】）。

二甲双胍相关乳酸酸性中毒的危险因素包括肾功能损害、同时使用某些药物（如碳酸酐酶抑制剂、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性中毒风险的措施（见【禁忌】、【注意事项】、【药物相互作用】）。

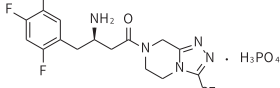
如果怀疑出现与二甲双胍相关的乳酸酸性中毒，立即停止使用西格列汀二甲双胍缓释片并在医院中进行常规支持措施。建议立即进行血液透析（见【注意事项】）。

【药品名称】

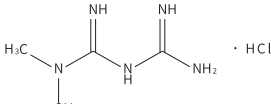
通用名称：西格列汀二甲双胍缓释片
英文名称：Sitagliptin and Metformin Hydrochloride Extended-release Tablets
汉语拼音：Xigelieting Erjiahuanggua Huanshipian

【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]吡嗪磷酸盐
化学结构式：



分子式： $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_4 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$
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： $\text{C}_2\text{H}_6\text{N}_4 \cdot \text{HCl}$
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、没食子酸丙酯、羟丙甲纤维素（LV）、聚乙二醇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。

尚未在患有胰岛素抵抗的患者中对西格列汀二甲双胍缓释片进行研究。尚不清楚有胰岛素抵抗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 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_4$ 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总量为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二甲双胍缓释剂的患者，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。本品需整片吞服，不得掰开、压碎或咀嚼片。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。尚未明确粪便中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剂片，医护人员应评估患者血糖控制是否充分。

服用两片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转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。由于血糖控制可能被动改变，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。

【警告】

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。

对于预估小球滤过率（eGFR） $<45\text{mL/min/1.73m}^2$ 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 $\geq 60\text{mL/min/1.73m}^2$ 的患者，无需调整剂量；对于eGFR45-59mL/min/1.73m²的患者，建议根据患者情况酌情减量；对于eGFR $<45\text{mL/min/1.73m}^2$ 的患者禁用。

因酸化造影剂成像检查而停药

因本品含有二甲双胍，对于eGFR ≥ 45 至 $<60\text{mL/min/1.73m}^2$ 的患者，具有肝病、酒精中毒或急性尿病的患者，或将接受动脉内酸化造影剂的患者，需要在接受酸化造影剂成像检查之前停用本品。在成像检查后48小时重新评估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能反映临床实践中的不良反应发生率。

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剂

表1：一项24周安慰剂对照研究中报告的最常见（ $\geq 5\%$ ）的不良事件，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剂

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剂：接受联合治疗的患者中不良反应的发生率 $\geq 5\%$ （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500mg，每日两次 ¹	西格列汀50mg，每日两次 ¹ 或1000mg，每日两次 ¹	二甲双胍500mg，每日两次 ¹	二甲双胍1000mg，每日两次 ¹
N=176	N=179	N=364 ¹	N=372 ¹		
腹泻	7 (4.0)	5 (2.8)	28 (7.7)	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

¹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 $\geq 5\%$ 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组为1.9%；安慰剂和二甲双胍缓释剂组为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）

		病例数（%）			
		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		在单独服用二甲双胍缓释剂控制不佳的患者中进行的加用西格列汀的研究	
安慰剂	西格列汀100mg，每天一次	二甲双胍500mg，每天两次 ¹ 或1000mg，每日两次 ¹	西格列汀50mg，每天两次 ¹ 或1000mg，每天两次 ¹	安慰剂和二甲双胍缓释剂 ¹	西格列汀100mg，每天一次 ¹ 或二甲双胍缓释剂 ¹
N=176	N=179	N=364	N=372	N=237	N=464
腹泻	7 (4.0)	5 (2.8)	28 (7.7)	28 (7.5)	6 (2.5)
恶心	2 (1.1)	2 (1.1)	20 (5.5)	18 (4.8)	2 (0.8)
呕吐	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.5)	8 (2.2)	5 (1.1)
腹痛	4 (2.3)	6 (3.4)	14 (3.8)	11 (3.0)	9 (3.8)

*对于给予较低和较高剂量的二甲双胍的患者数据汇总。

¹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）。在接受西格列汀治疗的患者中发生率 $\geq 5\%$ ，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（8.3%）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

在二甲双胍对照研究中，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报告发生率 $\geq 5\%$ 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：5.2%）和鼻咽炎（6.1%，4.1%）。第54周，接受西格列汀治疗的患者中报告发生率 $\geq 5\%$ 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：15.5%；安慰剂：6.2%）、鼻咽炎（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

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 $\geq 5\%$ 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）。

在二甲双胍对照对照的研究中，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报告发生率 $\geq 5\%$ 且比接受安慰剂的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）。

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 $<70\text{mg/dL}$ ，但无需同时进行血糖测量。当西格列汀和二甲双胍缓释剂组合与磺脲类或胰岛素联合使用时，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或胰岛素联合的治疗方案中观察到的结果（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和格列美脲或胰岛素联合治疗，低血糖症*的发生率和比例（不考虑研究者对因果关系的评估）

添加至格列美脲+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	
总发生例数(%)	19 (16.4)	1 (0.9)
发生率(事件/患者·每年) ¹	0.82	0.02
严重(%) ²	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+胰岛素	安慰剂+二甲双胍缓释剂+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·每年) ¹	0.98	0.61
严重(%) ²	1 (0.4)	1 (0.4)

*基于血糖过低导致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。

¹基于事件总数（单个患者可能具有多个事件）。

²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型糖尿病患者中的低血糖症不良反应的总发生率：安慰剂组为0.6%，仅使用西格列汀的患者为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反应的总发生率为1.3%，采用安慰剂添加治疗的患者中为2.1%。

表3：西格列汀与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 $<70\text{mg/dL}$ ）发生率在西格列汀组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期，未观察到有临床意义的生命体征或心电图参数（包括QTc间期）的变化。

糖尿病

对于10246名患者的13项双盲临床试验治疗的汇总分析中，所有患者随机接受西格列汀100mg/天（N=5429）或相应的（阴性或安慰剂）对照（N=4817），急性糖尿病的发生率为0.1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 $\geq 5\%$ 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）是鼻咽炎。

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脲治疗的24周临床试验中，联合用药治疗组中最常见的（ $>5\%$ 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

西格列汀与二甲双胍缓释剂联合用药组的不良反应（7.6%）与安慰剂和二甲双胍联合用药组（8.7%）相似。在大多数但不是所有研究中，由于中性粒细胞小幅增加，观察到白细胞计数出现小幅下降（WBC与安慰剂之间的差异约为200³/细胞/微升；平均基线WBC约为6000个细胞/微升）。实验室参数的这种变化被认为与临床无关。

盐酸二甲双胍

在为期29周二甲双胍临床对照试验中，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，这种降低可能与由于二甲双胍干扰了B₁₂在因子复合物中的吸收所致，与贫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，还发现其他的不利事件。由于这些不良事件是来自未知数

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肤病，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】）；严重且致残性关节痛（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】

乳酸酸性中毒

与二甲双胍相关的乳酸酸性中毒的上市后病例，包括致死病例。这些病例发作时不易察觉，伴有非特异性症状，如不适、肌痛、腹痛，呼吸窘迫或嗜睡增加。然而，严重中毒时可能会发生体温过低，低血压和耐药性缓慢性心律失常。二甲双胍相关的乳酸酸性中毒的特征是血乳酸浓度升高（ $>5\text{mmol/L}$ ），阴离子中毒（没有酮尿症或酮血证据），乳酸/丙酮酸比值升高，且二甲双胍血浆水平通常 $>5\mu\text{g/mL}$ 。二甲双胍降低肝脏对乳酸的吸收，增加乳酸血水平，这可能增加乳酸酸性中毒的风险，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性中毒，应立即去医院采取常规治疗措施，并立即停用本品。在诊断前或怀疑出现乳酸酸性中毒的使用本品患者中，建议立即进行血液透析以纠正中毒症状并去除剩余的二甲双胍（血液透析和血液透析可透析的，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，使患者痊愈。

告知患者及其家人乳酸酸性中毒的症状，如果出现这些症状，请指导他们停止使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性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性中毒风险的建议如下：

肾功能损害

肾功能损害：上市后二甲双胍相关的乳酸酸性中毒病例主要发生在肾功能严重受损的患者中。因为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性中毒的风险随着肾损伤的严重程度而增加。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性中毒的风险，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性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、肾或心脏疾病的可能性大于年轻患者。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

在使用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性中毒的发生。对于eGFR小于45-60mL/min/1.73m²的患者，患有肝病、酗酒、有心力衰竭病史或给予造影剂动脉内碘化造影剂的患者，在进行碘化造影成像时或在此之前停用本品。在成像后48小时重新评估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摄入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中毒的上市后案例中，有数例发生在急性充血性心力衰竭的情况（尤其是伴低灌注和低血氧的情况下）。乳酸中毒与心血管衰竭（休克）、急性心肌梗塞、败血症和其他与低血氧相关的疾病有关，也可能引起肾前性氮质血症。如果出现这些症状，请立即停用本品。

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乳酸血水平升高。因此，避免在患有肝病临床或实验室证据的患者中使用本品。

糖尿病

在联合或不联合二甲双胍接受西格列汀治疗的患者中，已经有上市后报告急性胰腺炎病例，包括致死性和非致死性出血性或坏死性胰腺炎。在开始使用本品治疗后，应仔细观察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

在两种DPP-4抑制剂的血管临床试验结果中，已经观察到二肽基肽酶-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（例如患有心力衰竭史和肾功能损害史）开始治疗之前，应考虑本品的风险和受益，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，并立即报告此类症状。如果发生心力衰竭，请根据当地的护理标准评估管理，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

本品禁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。在预期可能具有肾功能障碍的患者中，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%的患者中观察到血清维生素B₁₂水平低于正常水平，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B₁₂吸收引起，可能与贫血有关，并且在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或铁摄入或吸收不足）似乎易于引起维生素B₁₂水平低于正常水平的情况。对于这些服用本品的患者应每年检测血液学参数，并每两年进行一次血清维生素B₁₂常规检查，对于任何异常都需要进行处置（见【不良反应】）。

既往得到控制的2型糖尿病患者临床状态发生恶化

先前服用本品后得到良好控制的2型糖尿病患者如果出现实验室异常或临床疾病（无论是模糊定义或不明确的疾病），应立即进行评估，以判定是否正在酮症酸中毒或乳酸酸性中毒。评估应包括水电解质和酮，血糖以及血液pH、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。

使用其他药物引起的低血糖

西格列汀

当西格列汀与可能会引起低血糖的药物，如磺脲类或胰岛素联合使用时，与磺脲类或胰岛素联合使用的安慰剂相比，低血糖的总发生率增加（见【不良反应】）。因此，接受磺脲类或胰岛素治疗（例如磺脲类或胰岛素）的患者可能需要较低剂量的胰岛素促分泌剂或胰岛素以降低发生低血糖的风险（见【用法用量】）。

盐酸二甲双胍

通常情况下，仅接受二甲双胍的患者并不会发生低血糖症，/但是，当热量摄取不足，或当剧烈运动不能通过热量补偿，或与其他降糖药物（例如磺脲类类和胰岛素）联合使用或饮酒时，可能会发生低血糖症。老年人，虚弱或营养不良的患者，以及具有肾上腺或垂体功能不全或酒精中毒的患者特别容易发生低血糖。难以判断老年患者和正在服用β-肾上腺素阻断药物的患者是否出现低血糖。

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。此后，有必要

