中美华东 西双平®

修改日期：2022年10月21日
修改日期：2023年08月18日

西格列汀二甲双胍片(II)说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告：乳酸性酸中毒

关于完整的黑框警告请详见说明书[注意事项]部分。

1.乳酸性酸中毒是一种罕见但严重的并发症，可以在本品治疗过程中由于二甲双胍的蓄积而发生。在败血症、脱水、过度饮酒、肝损害、肾损害和急性充血性心力衰竭等情况下，发生风险增加。

2.发作时仅伴有非特异性症状，包括全身不适、肌痛、呼吸困难、嗜睡加重和非特异性腹部不适。实验室检查异常包括pH值下降、阴离子间隙增高和血乳酸水平升高。

3.一旦怀疑酸中毒，应让患者立即停用本品并住院治疗。

[药品名称]

通用名称：西格列汀二甲双胍片（II）

英文名称：Sitagliptin Phosphate and Metformin Hydrochloride Tablets（II）

汉语拼音：Xigelieting Erjiashuanggua Pian（II）

[成　份]

本品为复方制剂，其组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）-1，2，4-三唑酮[4，3-a]吡嗪磷酸盐（1：1）一水合物

化学结构式：

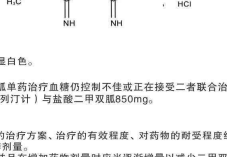
分子式：$C_{16}H_{15}F_6N_5O \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$

分子量：523.32

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：$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$

分子量：165.63

[性　状]

本品为粉红色异形薄膜衣片，除去包衣后呈白色。

[适 应 症]

本品配合饮食和运动治疗，用于经二甲双胍单药治疗血糖仍控制不佳或正在接受二者联合治疗的2型糖尿病患者。

[规　格]每片含磷酸西格列汀50mg（以西格列汀计）与盐酸二甲双胍850mg。

[用法用量]

一般建议：

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体化的剂量，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。

通常的给药方法是每日两次，餐中服药，并且在增加药物剂量时应当逐渐增量以减少二甲双胍相关的胃肠道副作用。

剂量推荐：

根据患者目前的治疗方案来决定本品的初始剂量。每日服药两次，餐中服药。

可供选择的药物剂量有：

50mg西格列汀/500mg盐酸二甲双胍

50mg西格列汀/850mg盐酸二甲双胍

对于单独服用二甲双胍血糖控制不佳的患者：

对于单独服用二甲双胍血糖控制不佳的患者，本品的初始剂量应当提供西格列汀的剂量为50mg每日两次（每日总剂量100mg）再加上目前正在服用的二甲双胍的剂量。

对于正同时接受西格列汀和二甲双胍治疗，现需要更换治疗方案的患者：

对于正同时接受西格列汀和二甲双胍治疗，现需要更换治疗方案的患者，本品的初始剂量可根据患者目前正在服用的西格列汀和二甲双胍的剂量选择。

对肾损害患者用药的建议如下：

因本品含有二甲双胍，在开始本品治疗前应评估肾功能，并在开始治疗后应进行定期评估。

对于肾小球滤过率(eGFR)＜45 mL/min/1.73 m^2的患者禁用本品（参见禁忌和注意事项）。

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 m^2的患者，无需调整剂量；对于eGFR 45-59 mL/min/1.73 m^2的患者，建议根据患者情况酌情减量；对于eGFR＜45 mL/min/1.73 m^2的患者禁用。

因碘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 mL/min/1.73 m^2的患者，具有肝病、酒精中毒或心衰病史的患者，或将接受动脉内碘化造影剂的患者，需在接受碘化造影剂或像检查时或之前停用本品。在成像检查后48小时重新评估eGFR；若肾功能适当，可重新开始本品治疗（参见注意事项）。

[不良反应]据文献报道

临床试验经验

因为临床试验是在不同条件下进行的，因此，不能将一个药物在临床试验中所观察到的不良反应发生率与另一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不良反应的发生率。

西格列汀和二甲双胍联合治疗

初始联合治疗

在一项为期24周的安慰剂对照研因设计试验中，患者的初始治疗方案为西格列汀50mg，每日两次，联合使用二甲双胍500mg或1000mg，每日两次，联合治疗组患者中发生率≥5%（并且发生率大于接受安慰剂治疗的患者）的不良反应（无论研究者对因果关系的评估如何）可参见表1。

表1 西格列汀和二甲双胍初始联合治疗：
联合治疗组患者中发生率≥5%（并且发生率超过接受安慰剂治疗的患者）的不良反应
（无论研究者对因果关系的评估如何）[1]

	患者数量（%）			
	安慰剂	西格列汀 100 mg q.d.	二甲双胍500或1000 mg b.i.d.[2]	西格列汀50 mg b.i.d.＋二甲双胍500或1000 mg b.i.d.[2]
	N=176	N=179	N=364	N=372
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）

备注：1：意向治疗人群

2：将接受较低或较高剂量二甲双胍的患者数据进行汇总

二甲双胍基础上添加西格列汀的联合治疗

在一项为期24周的安慰剂对照试验中，二甲双胍单药治疗血糖仍控制不佳的2型糖尿病患者随机添加西格列汀或安慰剂治疗。其中464例接受二甲双胍治疗的患者添加了西格列汀100mg，每日一次的治疗，237例患者接受了二甲双胍加安慰剂治疗。磷酸西格列汀每日100mg在接受二甲双胍单药治疗的2型糖尿病患者中具有良好的耐受性。在接受西格列汀和二甲双胍治疗的患者中，不良事件的总体发生率与接受安慰剂和二甲双胍治疗的患者相似。在西格列汀与二甲双胍联合治疗组中没有发生率≥5%（并且发生率高于安慰剂加二甲双胍治疗组患者）的不良反应（无论研究者对因果关系的评估结果如何）。

低血糖和胃肠道不良事件

两项安慰剂对照试验研究了西格列汀和二甲双胍联合治疗。

联合治疗组患者报告的低血糖（无论研究者对发生低血糖的原因如何评定）与二甲双胍+安慰剂治疗组的患者发生率相近。研究中低血糖不良事件根据所有症状性低血糖的报告确定；不需要同时测量血糖水平。参见表2。

在接受西格列汀和二甲双胍联合治疗的患者中，预定的胃肠道不良事件的发生率与接受二甲双胍单药治疗的患者相似。参见表2。

表2 联合治疗组患者报告的低血糖和预定的胃肠道不良反应事件
（无论研究者对因果关系的评估如何）[1]

	患者数量（%）					
	西格列汀+二甲双胍为初始治疗的研究			在二甲双胍基础上添加西格列汀治疗的研究		
	安慰剂	西格列汀100 mg q.d.	二甲双胍500或1000 mg b.i.d.[2]	西格列汀50 mg b.i.d.＋二甲双胍500或1000 mg b.i.d.[2]	安慰剂＋二甲双胍≥1500 mg/天	西格列汀100 mg q.d.＋二甲双胍≥1500 mg/天
	N=176	N=179	N=364	N=372	N=237	N=464
低血糖	1（0.6）	1（0.6）	3（0.8）	6（1.6）	5（2.1）	6（1.3）
腹泻	7（4.0）	5（2.8）	28（7.7）	28（7.5）	6（2.5）	11（2.4）
恶心	2（1.1）	2（1.1）	20（5.5）	18（4.8）	2（0.8）	6（1.3）
呕吐	1（0.6）	0（0.0）	2（0.5）	8（2.1）	2（0.8）	5（1.1）
腹痛[3]	4（2.3）	6（3.4）	14（3.8）	11（3.0）	9（3.8）	10（2.2）

备注：1：在初始治疗的研究中，患者的腹痛症状中包括腹部不适。

2：将接受较低或较高剂量二甲双胍的患者数据进行汇总。

西格列汀与二甲双胍和格列美脲联合治疗

在一项为期24周的安慰剂对照试验中，接受格列美脲≥4mg/天和二甲双胍≥1500mg/天治疗但血糖控制不佳的2型糖尿病患者随机添加西格列汀100mg/天和安慰剂治疗（磷酸西格列汀，n=116；安慰剂，n=113）。在接受磷酸西格列汀治疗的患者中发生率≥5%（并且发生率高于安慰剂患者更常见）的不良反应（无论研究者对因果关系的评估如何）是：低血糖（表3）和头痛（6.9%，2.7%）。

西格列汀与二甲双胍和罗格列酮联合治疗

在一项安慰剂对照的研究中，磷酸西格列汀100mg做为添加治疗用于接受二甲双胍和罗格列酮治疗但血糖控制不佳的2型糖尿病患者（磷酸西格列汀，N=181；安慰剂，N=97）。第18周，西格列汀治疗组的患者（N=170）中报告发生率≥5%且比接受安慰剂患者（N=92）更常见的不良反应（无论研究者对因果关系的评估如何）是：上呼吸道感染（磷酸西格列汀，5.5%；安慰剂，5.2%）和鼻咽炎（6.1%，4.1%）。第54周，西格列汀治疗组的患者中报告发生率≥5%且比接受安慰剂患者更常见的不良反应（无论研究者对因果关系的评估如何）是：上呼吸道感染（磷酸西格列汀，15.5%；安慰剂，6.2%）、鼻咽炎（11.0%，9.3%）、周围性水肿（8.3%，5.2%）以及头痛（5.5%，4.1%）。

西格列汀与二甲双胍和胰岛素联合治疗

在一项24周安慰剂对照研究中，磷酸西格列汀100mg做为添加治疗用于接受二甲双胍（≥1500mg/日）和稳定剂量胰岛素治疗但血糖控制不佳的2型糖尿病患者。在接受磷酸西格列汀治疗的患者中发生率≥5%且比接受安慰剂患者（N=233）更常见的不良反应（无论研究者对因果关系的评估如何）是低血糖（参见表3）。在另一项为期24周的研究中，西格列汀作为添加疗法同时进行胰岛素强化治疗（加用或不加用二甲双胍），发生率≥1%并且西格列汀联合二甲双胍治疗组高于安慰剂联合二甲双胍治疗的唯一不良反应是呕吐（西格列汀联合二甲双胍治疗组，1.1%；安慰剂联合二甲双胍治疗组，0.4%）。

低血糖

当磷酸西格列汀和二甲双胍联用与磺酰脲类或胰岛素联用时给药时，报告至少一次低血糖不良反应（无论研究者对因果关系的评估如何）的患者百分比高于安慰剂和二甲双胍与磺酰脲类或胰岛素同时给药观察到的百分比（参见表3）。

表3 安慰剂对照临床研究中磷酸西格列汀和二甲双胍联用与格列美脲或胰岛素同时给药，低血糖的发生率和比例[1]（无论研究者对因果关系的评估如何）

添加至格列美脲＋二甲双胍（24周）	磷酸西格列汀100 mg＋二甲双胍＋格列美脲	安慰剂＋二甲双胍＋格列美脲
	N=116	N=113
总体（%）	19（16.4）	1（0.9）
发生率（事件/患者-年）[2]	0.82	0.02
重度（%）[3]	0（0.0）	0（0.0）
添加至胰岛素＋二甲双胍（24周）	磷酸西格列汀100 mg＋二甲双胍＋胰岛素	安慰剂＋二甲双胍＋胰岛素
	N=229	N=233
总体（%）	35（15.3）	19（8.2）
发生率（事件/患者-年）[2]	0.98	0.61
重度（%）[3]	1（0.4）	1（0.4）

备注：1：低血糖的不良反应是根据全部有症状的低血糖报告；不需要当时的血糖测量结果：意向治疗人群。

2：基于事件总数（同一例患者可能有多例事件）。

3：重度低血糖事件的定义是需要医疗支持或出现意识水平下降或无意识或瘫痪发作的事件。

在磷酸西格列汀和二甲双胍和罗格列酮联合治疗的研究中，在添加磷酸西格列汀的18周治疗期间，患者低血糖的总体发生率为2.2%，在添加安慰剂的患者中为0.0%。在54周期间，添加磷酸西格列汀的患者中低血糖的总体发生率为3.9%，在添加安慰剂的患者中为1.0%。

胰腺炎

在19项包含10246名糖尿病接受西格列汀每日100mg（N=5429）或相应的（活性或安慰剂）对照（N=4817）治疗的患者数据的双盲临床试验的汇总分析中，每个治疗组中非裁定的急性胰腺炎事件的发生率均为0.1/100患者-年（西格列汀治疗组共计4708患者-年中，4名患者出现一次不良事件，对照组共计3942患者-年中，4名患者出现一次不良事件）。同时见下文TECOS心血管安全性研究。（参见注意事项，*胰腺炎*）。

在西格列汀和二甲双胍联合治疗下，生命体征或心电图（包括QTc间期）未出现有临床意义的变化。

西格列汀二甲双胍复方制剂中各活性成分的不良反应

西格列汀已报告的不良反应

在西格列汀单药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）是鼻咽炎。

二甲双胍已报告的不良反应

二甲双胍治疗的患者中发生率≥5%且比接受安慰剂患者更常见的已报告的不良反应（不考虑因果关系）是腹泻、恶心/呕吐、胃肠胀气、腹部不适、消化不良、衰弱和头痛。其他少见者为大便异常、低血糖、肌痛、头晕、指甲异常、皮疹、出汗增加、味觉异常、胸部不适、寒战、流感样症状、潮热、心悸、体重减轻等。二甲双胍可减少维生素B_{12}吸收，但极少引起贫血。本品在治疗剂量范围内，引起乳酸性酸中毒罕见。

TECOSc心血管安全性研究

西格列汀心血管临床结果评估试验（TECOS）中，意向性治疗人群中的7332例患者接受西格列汀100 mg每日一次（若基线估计肾小球滤过率（eGFR）≥30且＜50 mL/min/1.73 m^2，则为50 mg每日一次），意向性治疗人群中7339例患者接受安慰剂治疗。在常规治疗的基础上补充这两种研究治疗，旨在改善糖化血红蛋白（HbA_{1c}）和心血管（CV）风险因素。研究人群共有2004例≥75岁的患者（970例接受西格列汀治疗，1034例接受安慰剂治疗）。西格列汀治疗患者中严重不良事件的整体发生率与安慰剂治疗患者相似。预先设定的糖尿病相关并发症的评估显示，治疗组间的发生率类似，包括感染（西格列汀和安慰剂治疗患者中的发生率分别为18.4%和17.7%）和肾功能衰竭（西格列汀和安慰剂治疗患者中的发生率分别为1.4%和1.5%）。≥75岁患者中的不良事件特征与整体人群大致类似。

意向性治疗人群中，在基线时使用胰岛素和/或磺酰脲类的患者中，西格列汀和安慰剂治疗患者中重度低血糖的发生率分别为2.7%和2.5%；在基线时不使用胰岛素和/或磺酰脲类的患者中，西格列汀和安慰剂治疗患者中重度低血糖的发生率分别为1.0%和0.7%。西格列汀和安慰剂治疗患者中，经裁定确认的胰腺炎事件的发生率分别为0.3%和0.2%。西格列汀和安慰剂治疗患者中，经裁定确认的恶性肿瘤事件的发生率分别为3.7%和4.0%。

上市后经验：

在本品或其成分之一西格列汀上市使用后，有如下其他的不良反应报告。这些不良反应可见于本品或西格列汀单药治疗和/或与其它降血糖药联合治疗。由于这些反应由不确定数量的人群自发报告，通常不可能可靠地估计其发生频率或与药物暴露量建立因果关系。

过敏反应：包括过敏症、血管性水肿、疹、风疹、皮肤血管炎和剥脱性皮肤损害，包括Stevens-Johnson综合征（参见禁忌和注意事项，*磷酸西格列汀*，过敏反应）；急性胰腺炎，包括胶死性和非致死性出血性和坏死性胰腺炎（参见注意事项，*胰腺炎*）；肾功能恶化，包括急性肾功能衰竭（有时候需要透析）（参见禁忌和注意事项）；大疱性类天疱疮（参见注意事项，*大疱性类天疱疮*）；上呼吸道感染；肝酶水平升高；便秘；呕吐；头痛；重度和失能性关节痛；肌痛；肢体疼痛；背痛；瘙痒；口腔溃疡、口腔炎；胆汁淤积性、肝细胞性和混合肝细胞性肝损伤。

实验室检查

磷酸西格列汀

在接受西格列汀和二甲双胍治疗的患者中实验室不良反应的发生率（7.6%）与接受安慰剂和二甲双胍治疗的患者（8.7%）相似。在大多数组中是所有研究中，由于喷中性粒细胞小幅度增加，观察到白细胞计数出现小幅度增加（相对于安慰剂，白细胞的差异大约为200细胞/μL）；在随时的基线平均值大约6600细胞/μL）。实验室参数的变化被视为没有临床意义。

盐酸二甲双胍

在二甲双胍的一项为期29周的对照试验中，在大约7%的患者中观察到既往正常的维生素B_{12}血清浓度降低到正常水平以下，但没有临床表现。这种维生素B_{12}水平的下降可能是由于二甲双胍干扰了B_{12}-内因子复合物吸收B_{12}所致，然而，该现象伴有贫血非常罕见。停用二甲双胍或补充维生素B_{12}后很快缓解（参见注意事项-*盐酸二甲双胍*）。

[禁　忌]

本品（*磷酸西格列汀/盐酸二甲双胍*）的禁忌包括：

1、因本品含有二甲双胍，重度肾损害（eGFR＜45 mL/min/1.73 m^2）（参见注意事项，*盐酸二甲双胍*，肾损害）。

2、已知对磷酸西格列汀、盐酸二甲双胍或本品的任何其它成分过敏（参见注意事项，*磷酸西格列汀*，过敏反应和不良反应，*上市后经验*）。

3、急性或慢性代谢性酸中毒，包括糖尿病酮症酸中毒在内，无论是否伴有昏迷。对于接受影像学检查需要血管内注射含碘造影剂的患者，应暂时停止本品治疗，因为这类造影剂可能造成急性肾功能衰变（参见注意事项：*盐酸二甲双胍*）。

[注意事项]

本品

本品不能用于1型糖尿病或糖尿病酮症酸中毒患者。

*胰腺炎：*在上市后经验中，接受西格列汀治疗的患者中曾报道了急性胰腺炎，包括致死性和非致死性出血性或坏死性胰腺炎（参见不良反应）。在开始西格列汀二甲双胍治疗后必须仔细观察患者的症状和体征。若怀疑胰腺炎，必须立即停用本品并给予相应的治疗。目前尚未在既往有胰腺炎病史的患者中进行西格列汀二甲双胍的研究。目前还不清楚既往有胰腺炎病史的患者使用西格列汀二甲双胍是否会增加胰腺炎的风险。必须将急性胰腺炎的特征性症状告知患者：持续性、重度腹痛。

*心力衰竭：*在其他两种DPP-4抑制剂的心血管安全性研究中发现DPP-4抑制剂治疗与心力衰竭之间的联系。这些研究评估了具有2型糖尿病和动脉粥样硬化性心血管疾病的患者。

在具有心力衰竭高风险的患者中，应在起始治疗前评估风险和获益，如既往有心力衰竭病史和肾功能损伤病史，治疗期间需观察患者的症状和体征。应告知患者心力衰竭的典型症状，在出现相应症状时立即向医生报告。如果发生心力衰竭，应根据当前的治疗标准进行评价处理，考虑停用。

西格列汀心血管临床结果评估试验(TECOS)为一项在14671例HbA$_{1c}$≥6.5至8.0%且已患CV疾病的意向性治疗人群患者中开展的随机研究。在3年的中位随访后，相比于仅接受常规治疗而未接受西格列汀用药的2型糖尿病患者，在常规治疗的基础上补充西格列汀用药，未增加主要心血管不良事件的风险或因心力衰竭住院的风险。

监测肾功能：已知二甲双胍和西格列汀都主要通过肾脏排泄。随着肾功能损害程度加重，二甲双胍在体内蓄积和乳酸酸中毒的发生风险相应增加。本品会有二甲双胍，禁用于重度肾损害患者（eGFR＜45 mL/min/1.73 m^2）（参见用法用量，禁忌和注意事项，*盐酸二甲双胍，乳酸性酸中毒*）。

已有关于肾功能恶化的上市后报告，包括急性肾衰竭，有时需要透析。在开始本品治疗前应当先评价患者的肾功能，开始服药后每年至少检查一次肾功能。对于估计肾功能正在恶化的患者，尤其是老年人，应当经常检查肾功能，一旦发现肾功能损害时应立即停止本品治疗。

磷酸西格列汀

过敏反应：在接受本品成分之一西格列汀治疗的患者中，曾出现严重的过敏反应的上市后报告。这些不良反应包括过敏症、血管性水肿和剥脱性皮肤损害，包括Stevens-Johnson综合征。由于这些反应由不确定数量的人群自发报告，通常不能可靠地估计其发生频率或与药物暴露建立因果关系。这些不良反应在开始西格列汀治疗后3个月内发生，其中部分报告见于首次给药后。如果怀疑过敏反应，必须停止本品治疗，评估导致不良事件的其它潜在原因并开始针对糖尿病的其他治疗（参见禁忌和不良反应，*上市后经验*）。

大疱性类天疱疮：据报告，随着DPP-4抑制剂的使用，上市后阶段已出现需要住院治疗的大疱性类天疱疮病例。在此类报告病例中，患者通常在用部外用或进行全身性免疫抑制治疗并停止DPP-4抑制剂用药后病情缓解。须告知患者在接受本品治疗的同时报告是否出现水疱或破溃。如果怀疑为大疱性类天疱疮，则应停止本品用药，并考虑转诊至皮肤科医生，以便进行诊断并适当治疗。

重度和失能性关节痛：已经有患者服用DPP-4抑制剂发生重度和失能性关节痛的上市后报告。药物起始治疗后至出现症状的时间间隔从一天到几年不等。病人在停药后症状得到缓解。部分患者在再次服用同一药物或其它DPP-4抑制剂治疗时症状复发。如果适当应考虑DPP-4抑制剂为引起重度关节疼痛的原因并停药。

盐酸二甲双胍

乳酸酸中毒：乳酸酸中毒是一种罕见但严重的代谢系统并发症，可以在本品（*磷酸西格列汀/盐酸二甲双胍*）治疗过程中因为二甲双胍的蓄积而发生；一旦发生，致死率在50%左右。乳酸酸中毒的发生还与许多病理生理情况有关，包括糖尿病以及任何导致组织严重灌注不足和低氧的状况。乳酸酸中毒的临床特点为：酸中毒（血乳酸水平升高（>5mmol/L），anp间值下降、电解质紊乱伴阴离子间隙增高以及乳酸/丙酮比率增高。如果导致乳酸酸中毒的原因是二甲双胍，此时二甲双胍血浆水平一般会>5μg/mL。

据文献记录，接受盐酸二甲双胍治疗的患者乳酸酸中毒的发生率是非常低的（约0.03例/1000患者/年，其中死亡病例约0.015例/1000患者/年）。临床试验中每年有2万多例患者接受二甲双胍治疗，没有发生乳酸酸中毒病例报告。报告的乳酸酸中毒病例主要发生在有重度肾损害的糖尿病患者身上，包括肾脏本身疾病和肾脏低灌流注的患者，且这些患者往往还患有其它内科/外科疾病，服用了多种伴随药物（参见用法用量，*肾损害患者用药建议*）。需要药物治疗的充血性心力衰竭患者发生乳酸酸中毒的危险性增高，尤其是那些稳定性或急性充血性心力衰竭的患者，这些患者组织发生灌注不足和低氧血症的危险性高于常人。患者肾损害的程度越重、年龄越大，发生乳酸性酸中毒的危险性越高。因此，如果能够定期监测服用二甲双胍患者的肾功能并将二甲双胍调整到最低有效剂量，则患者发生乳酸酸中毒的危险性将大大降低。老年患者在治疗时尤其应当注意监测肾功能的变化（参见患者用药，*盐酸二甲双胍*）。另外，一旦患者出现与低氧血症、脱水或败血症相关的任何临床症状，都应立即停止二甲双胍治疗。由于肝功能受损会严重削弱患者体内乳酸的清除能力，因此如果患者存在肝病的临床症状或实验室检查证据，应避免服用二甲双胍的患者避免过度饮酒（无论是短期还是长期的大量饮酒），因为酒精会增强盐酸二甲双胍对乳酸代谢的影响。此外，患者在接受任何血管内造影剂的影像学检查或任何手术之前都应当暂时停止二甲双胍治疗。

乳酸酸中毒的发生往往非常隐匿，患者一般只有一些非特异的症状，如全身不适、肌痛、呼吸困难、嗜睡、非特异性腹部不适。酸中毒进一步进展可能会出现与之相关的低体温、低血压和顽固性心动过缓。患者和医生都必须意识到这些症状背后可能潜伏的危险性。患者一旦发生这些症状应当及时告知医生。若发生乳酸酸中毒，应当停止二甲双胍治疗，直到病情得到缓解。酸中毒的电解质、酮体、血糖对乳酸酸中毒的诊断可能有所帮助，如果需要，还可以测量患者的血pH值、乳酸浓度，甚至血二甲双胍水平。患者稳定服用某一剂量的二甲双胍后，出现的胃肠道症状与药物相关的可能性不大，这种胃肠道症状在治疗的初始阶段是很常见的。治疗后期出现的胃肠道症状很可能是由乳酸酸中毒或其他严重疾病引起的。

服用二甲双胍的患者，如果空腹静脉乳酸水平高于正常值上限，但小于5mmol/L时，不一定表示患者即将发生乳酸酸中毒，也可能用其他机制来解释，例如糖尿病控制不佳、肥胖、剧烈体力活动或标本处理过程中发生的技术问题。

任何糖尿病患者如果发生代谢性酸中毒，但缺乏酮症酸中毒的证据（酮尿和酮血症），都应怀疑有乳酸酸中毒的可能。

乳酸酸中毒是一种急症，必须住院治疗。服用二甲双胍的患者一旦发生乳酸酸中毒应当立即停止二甲双胍治疗，并迅速给予全身支持性治疗措施。由于盐酸二甲双胍是可以通过透析清除的（血流动力学稳定情况下清除率为170mL/min），所以对于乳酸酸中毒患者可以推荐通过血液透析来缓解酸中毒并清除蓄积的二甲双胍。通过这种治疗措施常常可以快速扭转患者的症状，帮助患者痊愈（参见禁忌）。

低血糖：接受二甲双胍单药治疗的患者在通常情况下不会发生低血糖。低血糖经常发生在以下情况：能量摄入不足、剧烈运动后没有及时补充能量、同时还接受了其他降血糖药（比如磺酰脲类药物和胰岛素）治疗或饮酒。老年、体弱、营养不良的患者以及肾上腺或垂体功能不足、酒精中毒的患者，尤其容易发生低血糖。老年人和接受β-肾上腺受体阻滞剂治疗的患者发生低血糖时通常难以发现。

服用其他可能影响肾功能或二甲双胍代谢的药物：这些药物由于可以影响肾功能，或导致血流动力学状态的变化，或影响二甲双胍的代谢，例如通过肾小管排泄清除的阳离子药物（参见药物相互作用-*盐酸二甲双胍*），服用时应谨慎。

涉及血管内注射碘造影剂的影像学检查（例如静脉尿路造影、静脉胆管造影、血管造影、注射静脉尿路影剂的计算机断层扫描[CT]）：血管内注射碘造影剂的影像学检查，可能导致急性肾功能改变，并且与接受二甲双胍治疗的患者发生乳酸酸中毒相关（参见禁忌）。因本品含有二甲双胍，对于eGFR ≥ 45 至 ＜ 60 mL/min/1.73 m^2的患者，具有肝病、酒精中毒或心衰病史的患者，或将接受动脉内碘化造影剂的患者，应暂时停止服用本品，且在检查结束后的48小时内也不能服用，且则再次检查肾功能证实可接受以后才能重新服用本品治疗（参见用法用量）。

低氧状态：任何原因引起的循环衰竭（休克）、急性充血性心力衰竭、急性心肌梗死以及其他引起低氧血症的情况，都可能引起乳酸酸中毒，还可以引起肾前性氮质血症。一旦接受本品治疗的患者发生上述事件，应当立即停药。

手术：患者在接受任何手术（除非是不限制食物和液体摄入的小手术）之前都应当暂时停止本品治疗，除非患者能够重新进食且复查肾功能可接受以后才能重新开始本品治疗（参见用法用量）。

饮酒：已知酒可以对增强二甲双胍对乳酸代谢的影响。因此医生应当告诫接受本品治疗的患者避免过度饮酒，无论是短期或长期大量饮酒。

肝功能受损：由于发生过几例与肝功能受损有关的乳酸酸中毒，因此对于有肝病的临床表现或实验室证据的患者，都应当避免使用本品。

维生素B_{12}水平：在一项为期29周的二甲双胍临床试验中观察到，约7%既往血维生素B_{12}水平正常的患者，服药后维生素B_{12}水平降低到正常范围以下，但没有临床症状。这种维生素B_{12}水平的下降可能是因为二甲双胍干扰了维生素B_{12}-内因子复合物吸收维生素B_{12}所致，但发生这种情况的患者罕见贫血，且在停用二甲双胍或补充维生素B_{12}后很快缓解。建议服用本品的患者每年接受一次血液学参数的检查，一旦出现任何明显的参数异常都应当仔细追查并给予相应的处理。

某些个体（维生素B_{12}或钙的摄入或吸收不足）似乎更容易发生维生素B_{12}水平低于正常值。这类患者每2-3年常规检查一次血维生素B_{12}水平可能会有益。

既往血糖控制良好但近期胰岛床状况发生变化的2型糖尿病患者：既往通过本品治疗病情一直控制良好的2型糖尿病患者，如果出现实验室检查异常或出现临床症状（尤其是缺氧和很难界定的症状），应立即检查有无酮症酸中毒或乳酸酸中毒。检查项目包括测量患者的电解质、酮体、血糖，如果需要还可以测量血pH值、乳酸、丙酮酸以及二甲双胍水平。一旦患者发生任何一种酸中毒都应当立即停止本品治疗，并给予检当的治疗措施。

血糖控制不佳：既往血糖控制良好的患者，一旦发生血激例如发热、创伤、感染或接受手术时，都有可能出现暂时的血糖控制不佳。此时，有必要停止本品治疗，暂时给予胰岛素治疗。急性期过后可以重新开始本品治疗。

[孕妇及哺乳期妇女用药]

孕妇：

西格列汀二甲双胍片

目前还没有关于妊娠妇女服用西格列汀二甲双胍片或其所含成分的充分对照研究，所以对本品在妊娠妇女中的安全性还不清楚。跟其他口服降血糖药物一样，不推荐妇女在妊娠期服用本品。

目前未进行西格列汀二甲双胍片对生殖能力影响的动物研究。

哺乳期妇女：

目前还没有对哺乳期动物进行过关于西格列汀二甲双胍片的研究。从对各单独成分的研究来看，西格列汀和二甲双胍都可以经哺乳期大鼠乳汁分泌。西格列汀是否会分泌到人乳中目前还不清楚。因此哺乳期妇女不能服用本品。

[儿童用药]

尚未在18岁以下的儿童患者中开展对本品疗效和安全性的研究。

[老年用药]

西格列汀二甲双胍片

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，因此随着患者年龄的增长应当谨慎服用本品。医生应在开始、调整治疗剂量以及随时监测患者的肾功能，并在此基础上谨慎选择药物剂量（参见注意事项-肾功能监测）。

磷酸西格列汀

临床试验的结果表明，西格列汀在老年人群（≥65岁）中的安全性和疗效与年轻患者（＜65岁）相当。

盐酸二甲双胍

二甲双胍的对照临床试验并没有招募到足够数量的老年患者，因此无法衡量老年患者对药物的反应是否与年轻患者不同，尽管从其他已经取得的临床报道来看，还没有发现老年患者和年轻患者对药物反应的区别。

[药物相互作用]据文献报道

西格列汀二甲双胍

对于2型糖尿病患者，西格列汀（50mg，每日两次）和二甲双胍（1000mg，每日两次）多剂量联合给药并不会明显改变各成分药物的药代动力学。

尚无研究评价西格列汀二甲双胍片药代动力学方面的药物相互作用，但是，已有研究评价本品的独立成分西格列汀和二甲双胍。

磷酸西格列汀

研究药物相互作用的试验表明，西格列汀对以下药物的药代动力学不会产生临床意义的影响：二甲双胍、罗格列酮、格列本脲、辛伐他汀、华法林以及口服避孕药。这些资料说明西格列汀不会抑制CYP辅酶CYP3A4、2C8或2C9。体内试验的结果也表明，西格列汀不会抑制CYP辅酶CYP2D6、1A2、2C19或2B6，也不会诱导产生CYP3A4。

已经有研究对2型糖尿病患者的人群药代动力学特点进行了分析。结果发现这些患者服用的其他药物对西格列汀的药代动力学没有产生有临床意义的影响。这些药物主要是指2型糖尿病患者经常服用的药物，包括降胆固醇药物（如辛伐他汀）、抗血小板药物（如氯吡格雷）、降压药（如血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂、β受体阻滞剂、钙离子通道阻滞剂、氢氯噻嗪）、镇痛和非甾体抗炎药（如萘普生、双氯芬酸、塞来考昔）、抗抑郁药（如丁氨苯丙酮、氟西汀、舍曲林）、抗组胺药（如西替利嗪）、质子泵抑制剂（如奥美拉唑、兰索拉唑）以及治疗勃起功能障碍的药物（如西地那非）。

当地高辛与西格列汀合用时，西格列汀药代动力学曲线的曲线下面积（AUC，11%）和平均峰药浓度（C_{max}，18%）都有轻度增加。目前认为这种增加和程度将有临床意义。尽管如此，对于接受地高辛治疗的患者仍应适当监测。当患者同时服用100mg西格列汀和600mg环孢霉素（一种强效的p-糖蛋白抑制剂）时，西格列汀药代动力学曲线的AUC和C_{max}分别增加了29%和68%左右。但上述西格列汀的药代动力学变化被认为不具有临床意义。

盐酸二甲双胍

格列本脲：一项以2型糖尿病患者为研究对象的试验研究了单次给药西格列汀的间的相互作用。结果表明，二甲双胍和格列本脲联合治疗不会对二甲双胍的药代动力学或药效学造成任何影响。研究中还可以观察到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。由于是单次给药药物试验，且格列本脲的血药浓度与其药效学之间没有相关性，因此观察到的这种药物相互作用的临床意义不大。

呋塞米：一项以健康受试者为研究对象的临床试验研究了单次给药二甲双胍和呋塞米之间的相互作用。研究结果表明，联合治疗对两种药物各自的药效学参数都有影响。呋塞米使得二甲双胍的血C_{max}值增加了22%，AUC值增加了15%，但肾脏清除率没有明显变化。而二甲双胍使呋塞米的C_{max}值比单独用药时降低了31%，AUC值减少了12%，药物的终末半衰期减少了32%，但肾脏清除率没有明显变化。没有文献记录有关二甲双胍和呋塞米长期共同用药时二者之间的相互作用。

胍塞地平：一项以健康受试者为研究对象的临床试验研究了单次给药二甲双胍和胍塞地平之间的相互作用。研究结果表明，与胡萝卜平合用时可以观察到二甲双胍的C_{max}值升高20%，AUC升高9%，并增加尿液中二甲双胍的排泄量。二甲双胍的T_{max}和半衰期不受影响。胡萝卜平似乎还可以增加二甲双胍的吸收。二甲双胍对胡萝卜平的影响很小。

陕氏二甲双胍清除率的影响：伴随使用干扰涉及二甲双胍肾消除的常见肾小管转运系统的药物（例如有机阳离子转运蛋白-2[OCT2]/多药物和毒素外排蛋白[MATE]抑制剂，如雷诺嗪、凡德他尼、多替拉韦和西咪替丁）可能会增加系统性二甲双胍暴露，并可能增加乳酸性酸中毒的风险。需考虑伴随使用药物的获益和风险。

其他药物：有些药物容易引起高血糖，从而导致患者的血糖控制不佳。这类药物包括噻嗪类及其他利尿药、皮质类固醇、吩噻嗪、甲状腺药物、雌激素、口服避孕药、苯妥英类、烟酸、拟交感神经药、钙离子通道阻滞剂以及异烟肼。如果接受本品治疗的患者还服用了