核准日期：2026年03月31日
修改日期：2026年04月27日

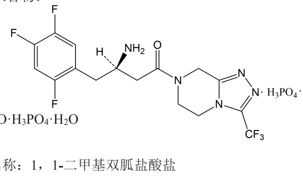
西格列汀二甲双胍片（Ⅱ）说明书

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。

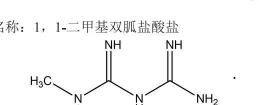
【药品名称】
通用名称：西格列汀二甲双胍片(Ⅱ)
英文名称：Sitagliptin Phosphate and Metformin Hydrochloride Tablets (Ⅱ)
汉语拼音：Xigelieting Erjiashuanggua Pian (Ⅱ)

【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：$C_{16}H_{15}F_6N_5O·H_3PO_4·H_2O$
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：$C_4H_{11}N_5·HCl$
分子量：165.63
辅料：聚维酮 K30、十二烷基硫酸钠、微晶纤维素、硬脂富马酸钠、薄膜包衣预混剂（胃溶型）。

【性状】
本品为淡粉色或粉红色薄膜衣片，除去包衣后显白色。

【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）和盐酸二甲双胍 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/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）<45mL/min/1.73m² 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≥60mL/min/1.73m² 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<45mL/min/1.73m² 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<60mL/min/1.73m² 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成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 周的安慰剂对照析因设计试验中，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 100mg q.d.	二甲双胍 500 或 1000mg b.i.d.[2]	西格列汀 50mg b.i.d. + 二甲双胍 500 或 1000mg 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 100mg q.d.	二甲双胍 500 或 1000mg b.i.d.[2]	西格列汀 50mg b.i.d. + 二甲双胍 500 或 1000mg b.i.d.[2]	安慰剂+二甲双胍≥1500mg/天	西格列汀 100mg q.d.+二甲双胍≥1500mg/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[1]	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：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（≥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组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同时给药时，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 100mg+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（%）	0（0.0）	0（0.0）
添加至胰岛素+二甲双胍（24 周）	磷酸西格列汀 100mg+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（%）	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（即一例患者可能有多例事件）。§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癫痫发作的事件。

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 名随机接受西格列汀每日 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。
TECOS 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 100mg 每日一次（若基线估计肾小球滤过率（eGFR）≥30 且 < 50mL/min/1.73m²，则为 50mg 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，治疗组间的发生率相似，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，包括致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。在大多数但不是所有研究中，由于嗜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；白细胞的基线平均值大约为 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<45mL/min/1.73m²）（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改变（参见**注意事项**：*盐酸二甲双胍*）。

【注意事项】
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发生的风险。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 抑制剂治疗和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。本品含有二甲双胍，禁用于重度肾损害患者（eGFR<45mL/min/1.73m²）（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。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，患者通常在局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：血乳酸水平升高（>5mmol/L）、血 pH 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的报告。报告的乳酸酸中毒病例主要发生在有严重肾功能不全的糖尿病患者身上，包括肾脏本身疾病和肾脏低灌注的患者，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**，*肾损害患者推荐剂量*）。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，尤其是那些非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**老年用药**，*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。医生还应当告诫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注射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性的症状，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。测量患者的电解质、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）时，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物（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、注射静脉造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<60mL/min/1.73m² 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，直到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正常以后才能重新开始本品治疗（参见**用法用量**）。
饮酒：已知饮酒可以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临床状况发生变化的 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（尤其是模糊和很难界定的症状）时，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，并给予恰当的治疗措施。
血糖控制不佳：既往血糖控制良好的患者，一旦发生应激例如发热、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的治疗。

【孕妇及哺乳期妇女用药】
孕妇：
目前还没有关于妊娠妇女服用本品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。
目前未进行本品对生殖能力影响的动物研究。以下是单独针对西格列汀或二甲双胍的研究发现。
哺乳期妇女：
目前还没有对哺乳期动物进行过关于本品的研究。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】
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。医生应仔细、规律地监测患者的肾功能，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
西格列汀和二甲双胍
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。
尚无研究评价本品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、华法令以及口服避孕药。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（如他汀类、贝特类、依折麦布）、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。目前认为这种增加程度没有临床意义。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药物之间的相互作用。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。
硝苯地平：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硝苯地平之间的相互作用。研究结果表明，与硝苯地平合用可以使二甲双胍的 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。硝苯地平似乎还可以增加二甲双胍的吸收。二甲双胍对硝苯地平的影响很小。
降低二甲双胍清除率的药物：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。需考虑伴随用药的获益和风险。
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上述药物，则医生应当密切监测患者的血糖，保证血糖控制良好。
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。
磺酰脲类药物可以与血清蛋白广泛结合，与之不同的是二甲双胍几乎不与血浆蛋白结合，因此蛋白结合力高的药物与二甲双胍之间的发生相互作用的可能性较小，这类药物包括水杨酸盐、氨磺酰、氯乙酸和丙磺舒。

【药物过量】据文献报道
磷酸西格列汀
以健康受试者为研究对象的对照临床试验表明，受试者对西格列汀 800mg 的单次给药剂量通常都能很好地耐受。在一项西格列汀剂量为 800mg 的试验中，观察到有患者出现了 QTc 轻度延长，但这种变化没有临床意义（参见**临床药理学，药效学**，*心脏电生理学*）。在临床研究中，尚未获得剂量大于 800mg 的经验。在Ⅰ期多次给药研究中，当西格列汀的最大剂量为每日 600mg，最长为期 10 天和每日 400mg，最长为期 28 天，未出现剂量相关的临床不良反应。
一旦发生药物过量的情况，医生应当采取一些常用的辅助措施对症处理，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），必要时还要给予相应的辅助治疗。
西格列汀可中度经透析清除。临床试验中，经过 3~4 小时的血液透析，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。目前还不知道西格列汀能否通过腹膜透析清除。
盐酸二甲双胍
临床上曾经发生过患者服用过量盐酸二甲双胍的事件，甚至包括剂量超过 50g 的药物过量事件。服用二甲双胍的患者中约有 10%的人报告发生了低血糖，但还没有发现低血糖与服用盐酸二甲双胍有任何因果关系。二甲双胍过量的病例中约有 32%的患者报告发生了乳酸酸中毒（参见**注意事项-***盐酸二甲双胍*）。二甲双胍是可以被透析清除的，在血流动力学良好的情况下清除率可达 170mL/min。因此，血液透析可能有助于清除服用过量二甲双胍的患者体内累积的药物。

【药理毒理】
药理作用
本品为西格列汀和二甲双胍组成的复方制剂。
磷酸西格列汀
西格列汀是二肽基肽酶 4（DPP-4）抑制剂，肠促胰岛激素包括胰高血糖素样多肽-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，并且在进餐后水平升高。肠促胰岛激素是参与葡萄糖内环境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腺 β 细胞合成并释放胰岛素。此外 GLP-1 还可以抑制胰腺 α 细胞分泌胰高糖素。胰高糖素浓度的降低和胰岛素水平的升高可降低肝葡萄糖生成，从而降低血糖水平。GLP-1 和 GIP 的作用具有葡萄糖依赖性，当血糖浓度较低时，GLP-1 不会促进胰岛素释放，也不会抑制胰高糖素分泌。当葡萄糖水平高于正常浓度时，GLP-1 和 GIP 促进胰岛素释放的作用增强。此外，GLP-1 不会损伤机体对低血糖的正常胰高糖素释放反应。GLP-1 和 GIP 的活性受到 DPP-4 酶的抑制，后者可以快速水解肠促胰岛激素，产生非活性产物。西格列汀能够防止 DPP-4 水解肠促胰岛激素，从而增加活性形式的 GLP-1 和 GIP 的血浆浓度。通过增加活性肠促胰岛激素水平，西格列汀能够以葡萄糖依赖的方式增加胰岛素释放并降低胰高糖素水平。
盐酸二甲双胍
二甲双胍可改善 2 型糖尿病患者糖耐量，能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。二甲双胍除特殊情况外，一般不会引起 2 型糖尿病患者和正常人发生低血糖，也不会导致高胰岛素血症。二甲双胍治疗虽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复方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。
磷酸西格列汀
重复给药：犬经口给予西格列汀，每日 2、10 和 50mg/kg，连续 53 周，试验中未见不良反应剂量为 10mg/kg，按照成人每日推荐剂量 100mg 计算，上述剂量水平大约相当于人体暴露量的 6 倍。50mg/kg 组的犬，出现了一过性给药相关的体征，其中包括张口呼吸、流涎症、呕吐白色泡沫、共济失调、震颤、活动减少和/或弓背体态。在毒性试验第 14-27 周，50mg/kg 组动物组织学检查结果提示轻度骨骼肌退化。在毒性试验第 53 周未见发生骨骼肌退化，提示这一变化随着给药持续时间的延长没有重现或进展。每日剂量 50mg/kg 的动物全身暴露量为人体暴露量的 26 倍。
遗传毒性：西格列汀未显示遗传毒性。
生殖毒性：大鼠经口灌胃西格列汀 125、250 和 1000mg/kg，雄性大鼠于交配前、交配期间以及计划的中止期间（总共大约 8 周）给药 4 周，雌性大鼠自交配前 2 周至孕第 7 日给药。在 125mg/kg 剂量组未见生育力的不良反应（按 AUC 比较，暴露量大约是人最大临床推荐剂量（MRHD 100mg/日时人体药物暴露量的 12 倍）。在中高剂量时，雌性大鼠中未观察到与剂量相关的药物重吸收增加（按 AUC 比较，暴露量大约是 MRHD 的 25 倍和 100 倍）。大鼠经口给药剂量达 1000mg/kg/日时，观察到与给药相关的胚胎肋骨畸形（缺失、发育不全和波状肋骨）发生率轻度升高。大鼠在给予西格列汀 250mg/kg/日、兔给予 125mg/kg/日（按 AUC 计算，相当于 MRHD100mg 的 22 倍）时未见致畸作用。西格列汀可通过哺乳大鼠的乳汁分泌。
致癌性：小鼠 2 年经口给予西格列汀 500mg/kg/日，未见肿瘤发生率增加。大鼠 2 年经口给予西格列汀，剂量为 50、150 和 500mg/kg/日，在 500mg/kg/日组雄性大鼠中，可见肝腺瘤和肝癌发生率增加；在 500mg/kg/日组雌性大鼠中，可见肝癌发生率增加。按 AUC 计算，500mg/kg/日相当于 MRHD 100mg 的 60 倍，在此剂量下可见大鼠肝毒性。西格列汀未观察到诱发肝瘤作用的剂量为每日 150mg/kg/日（按 AUC 计算，相当于 MRHD 100mg 的 20 倍）。由于已经发现药物的肝毒性与诱发大鼠肝肿瘤相关，因此大鼠肝肿瘤发生率的增高可能是继发于高剂量药物的慢性肝脏毒性作用，这一发现对人类临床使用的意义不明。
二甲双胍
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和小鼠体内微核试验均呈阴性。
生殖毒性：给予二甲双胍 600mg/kg/日，雄性和雌性大鼠的生育能力均未见影响，此剂量按体表面积计算大约相当于人类推荐每日最大用量的 3 倍。
致癌性：大鼠给予二甲双胍 900mg/kg/日 104 周，小鼠给予二甲双胍 1500mg/kg/日 91 周，按体表面积计算大约相当于人类所推荐的每日最大用量 2000mg 的 4 倍。小鼠和雄性大鼠未见肿瘤发生率增加，900mg/kg/日剂量下雌性大鼠可见良性泌尿系统系小息肉发生率增加。

【药代动力学】据文献报道
一项在健康受试者中开展的权威性生物等效性研究表明，西格列汀/盐酸二甲双胍的 50mg/500mg 和 50mg/1000mg 复方片剂与联合服用相应剂量磷酸西格列汀和盐酸二甲双胍是生物等效的。
由于目前已经证明已有的最低和最高剂量规格复方片剂的生物等效性，因此生物等效也适用于（西格列汀/二甲双胍）50mg/850mg 固定剂量联合（FDC）片剂。
吸收
磷酸西格列汀
西格列汀的绝对生物利用度约为 87%。同时进食高脂饮食对西格列汀的药代动力学没有影响。
盐酸二甲双胍
空腹条件下服用盐酸二甲双胍 500mg 片后，药物的绝对生物利用度约为 50~60%。有试验研究了单次口服 500~1500mg 以及 850~2550mg 盐酸二甲双胍片的吸收，结果发现，随着药物剂量增加药物的吸收比例并没有增加，这不是因为药物的清除发生了改变而是因为药物的吸收减少了。食物可以减少二甲双胍的吸收范围并轻度延缓它的吸收时间，在数值上表现为进食后药物的平均峰值血药浓度（C_{max}）降低了约 40%，血药浓度-时间的曲线下面积（AUC）减少了 25%，另外，与空腹服药相比，进食后再服用 850mg 的药片会使得药物达到峰值血药浓度（T_{max}）的时间延迟 35 分钟。上述药代动力学变化的临床意义目前还不清楚。
分布
磷酸西格列汀
健康受试者接受单次静脉注射西格列汀 100mg 后药物达到稳态时的平均分布体积约为 198 升。能够与血浆蛋白可逆性结合的西格列汀比例很低（38%）。
盐酸二甲双胍
单次口服盐酸二甲双胍片 850mg 后，二甲双胍的平均表观分布容积为 654±358L。磺酰脲类药物与血浆蛋白的结合比例在 90%以上，与之相比二甲双胍则很少与血浆蛋白结合。二甲双胍可以分布在红细胞里，且分布的量与时间很可能存在函数关系。按照常规临床剂量和用法服用盐酸二甲双胍片以后，达到稳态血药浓度的时间约为 24~48 小时，血药浓度一般<1mcg/mL。二甲双胍的对照临床试验表明，即使是服用最高剂量的二甲双胍，药物的最大血药浓度也不会超过 5mcg/mL。
代谢
磷酸西格列汀
西格列汀主要以原形通过尿液排泄，体内的代谢只占很少的部分，约有 79%的西格列汀以原形通过尿液排泄。
口服以[^{14}C]标记的西格列汀以后，约有 16%的放射能以西格列汀代谢产物的形式排泄。血浆中能够检测到微量水平的 6 种代谢产物，且这些代谢产物与西格列汀抑制血浆 DPP-4 的行为无关。体外试验表明，与西格列汀的少量代谢过程有关的酶主要是 CYP3A4，CYP2C8 对这一过程也有影响。
盐酸二甲双胍
在正常受试者中开展的二甲双胍静脉内单次给药研究表明，二甲双胍以原形经尿液排泄，而且既不经过肝脏代谢（人体内没有检测到任何代谢物）也不通过胆汁排泄。
清除
磷酸西格列汀
健康受试者口服以[^{14}C]标记的西格列汀，在给药后的一周以内，约 100%的放射能都通过粪便（13%）或尿液（87%）清除了。口服 100mg 西格列汀后，药物的表观终末半衰期约为 12.4 小时，肾脏清除率约为 350mL/min。
西格列汀的清除主要是通过肾脏的排泄并参与了活性肾小管分泌。西格列汀是人有机阴离子转运蛋白-3（hOAT-3）的底物，这种转运蛋白可能参与了西格列汀经肾脏清除的过程。hOAT-3 在西格列汀运输过程中的临床关联还不是很清楚。西格列汀也是 p-糖蛋白的一个底物，这种糖蛋白也可能参与西格列汀在肾脏的清除。尽管如此，作为 p-糖蛋白抑制剂的环孢霉素却并不能降低西格列汀的肾脏清除率。
盐酸二甲双胍
盐酸二甲双胍的肾脏清除率大约是肌酐清除率的 3.5 倍，这说明肾小管分泌是二甲双胍清除的主要途径。口服二甲双胍后，约 90%的吸收药物在 24 小时内经肾脏途径清除，药物的血浆清除半衰期约为 6.2 小时。血液中药物的清除半衰期约为 17.6 小时，这说明红细胞集块可能是药物分布的一个小室。
2 型糖尿病患者
磷酸西格列汀
一般情况下，西格列汀在 2 型糖尿病患者体内的药代动力学与其在健康受试者体内的药代动力学相近。
盐酸二甲双胍
在肾功能正常的情况下，2 型糖尿病患者和正常受试者的单剂量或多剂量药代动力学没有差别，在常用临床剂量范围内也没有观察到二甲双胍在体内的累积。
肾损害患者
磷酸西格列汀
临床试验中可以观察到，与健康对照组正常肾功能受试者相比，中度肾损害的患者（eGFR 介于 30-45mL/min/1.73m²）西格列汀的血浆 AUC 值升高了 2 倍左右，重度肾损害（eGFR<30mL/min/1.73m²）包括终末期肾病血液透析的患者的 AUC 值升高了 4 倍左右。
盐酸二甲双胍
肾功能减退患者的血浆和血液的二甲双胍半衰期会延长，肾脏清除率下降（参见**禁忌**和**注意事项**）。
肝损害
磷酸西格列汀
中度肝损害（Child-Pugh 评分 7~9 分）的患者在服用了磷酸西格列汀 100mg 以后，西格列汀的平均 AUC 和 C_{max} 与对照组的健康受试者相比分别高出了 21%和 13%。目前认为这种差别可能没有临床意义。
目前还没有关于重度肝损害（Child-Pugh 评分>9 分）患者的资料。但由于西格列汀主要是通过肾脏清除，因此严重的肝损害应当不会影响西格列汀的药代动力学。
盐酸二甲双胍
目前尚无二甲双胍在肝损害患者中的药代动力学研究。
性别
磷酸西格列汀
基于对Ⅰ期药代动力学数据的综合分析以及Ⅰ期和Ⅱ期数据的人口药代动力学分析，性别对于西格列汀的药代动力学没有具临床意义的影响。
盐酸二甲双胍
从性别角度分析发现正常受试者和 2 型糖尿病患者的二甲双胍药代动力学参数没有显著差异。同样的，在 2 型糖尿病患者中开展的对照临床研究表明，二甲双胍的抗高血糖效果在男性患者与女性患者中是相似的。
老年患者
磷酸西格列汀
基于对Ⅰ和Ⅱ期数据的人口药代动力学分析，年龄对于西格列汀的药代动力学不具有临床意义的影响。老年受试者（65~80 岁）西格列汀的血药浓度比青年受试者高出大约 19%。
盐酸二甲双胍
从有限的以老年健康受试者为研究对象的二甲双胍对照药代动力学研究来看，与健康的青年受试者相比，老年患者二甲双胍的总血浆清除率下降、半衰期延长、C_{max} 增加。从这些数据看来，二甲双胍的药代动力学随着患者年龄而发生改变主要是因为患者的肾功能随着年龄的增加而发生了变化。
儿童
还没有在儿童患者中开展关于本品的研究。
种族
磷酸西格列汀
基于对Ⅰ期药代动力学数据的综合分析以及Ⅰ期和Ⅱ期数据的人口药代动力学分析，种族对于西格列汀的药代动力学没有具临床意义的影响。这里所说的种族包括白人、西班牙人、黑人、亚洲人以及其他种族。
盐酸二甲双胍
目前还没有试验从种族角度来研究二甲双胍的药代动力学参数。在 2 型糖尿病患者中开展的安慰剂对照临床试验表明，白人（n=249）、黑人（n=51）和西班牙人（n=24）服用二甲双胍的抗高血糖效果相当。
体重指数（BMI）
磷酸西格列汀
基于对Ⅰ期药代动力学数据的综合分析以及Ⅰ期和Ⅱ期数据的人口药代动力学分析，体重指数（BMI）对于西格列汀的药代动力学没有具临床意义的影响。

【贮藏】
不超过 30℃保存。请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】
聚氯乙烯/聚乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片及药用铝箔包装。7 片/板，4 板/盒。
口服固体药用高密度聚乙烯瓶装。60 片/瓶。

【有效期】
12 个月

【执行标准】YBH05962026

【批准文号】国药准字 H20263765

【上市许可持有人】
名称：甘李药业山东有限公司
注册地址：山东省临沂市经济开发区朝阳街道长安路 88 号
邮政编码：276027
电话和传真号码：400-610-5560
网址：www.ganlee.com.cn

【生产企业】
企业名称：甘李药业山东有限公司
生产地址：山东省临沂市经济开发区朝阳街道长安路 88 号
邮政编码：276027
电话和传真号码：400-610-5560
网址：www.ganlee.com.cn