虑到可能出现的效应。

服用下列潜在导致血糖下降的药物之一，在某些情况下会导致低血糖的发生，例如：

保泰松、阿扎丙宗、羟布宗、胰岛素和口服降糖药物、水杨酸盐、对氨基水杨酸、促蛋白合成类固醇及雄性激素、氯霉素、香豆素衍生物、芬氟拉明、非尼拉朵、贝特类、ACE 抑制剂、氟西汀、胍乙啶、环磷酰胺，丙吡胺、异环磷酰胺、磺吡酮、克拉霉素、磺胺类抗生素、四环素族、单胺氧化酶抑制剂、喹诺酮类抗生素、丙磺舒、咪康唑、己酮可可碱（胃肠外高剂量给药）、曲托喹啉、曲磷铵、氟康唑。

服用下列药物之一，可能会减弱降血糖的作用及升高血糖水平，例如：

雌激素和孕激素、利尿药、甲状腺激素、皮质激素、吩噻嗪类、肾上腺素和其它拟交感神经药物、烟酸（高剂量）、泻药（长期使用时）、苯妥英、二氮嗪、高血糖素、巴比妥类、利福平、乙酰唑胺。

H_2 受体拮抗剂、β－阻滞剂、可乐定和利血平可能会增强或减弱降血糖效果。

在抗交感神经药物如 β－阻滞剂、可乐定、胍乙啶和利血平的作用下，低血糖的肾上腺素能反向调节征象可能会减弱甚至消失。

急性或慢性酒精摄入可能以某种不可预知的方式增强或者减弱格列美脲片的降血糖作用。

格列美脲可能增强或减弱香豆素衍生物的作用。

【药物过量】

急性药物过量以及长期以过高剂量格列美脲治疗可能导致危及生命的重度低血糖。一旦发现格列美脲片用药过量，必须立即通知医生，不得延误。患者必须立即摄入蔗糖，如果可能则摄入葡萄糖，除非医生已知治疗药物过量情况并且对患者病情发展有把握。

小心监测是必要的，直到医生肯定患者脱离危险。必须记住低血糖在初次恢复后可能会再次发生。

有时住院治疗是必要的，甚至应作为预防措施。尤其是**严重的药物过量和伴有体征例如意识丧失或其他严重神经障碍的严重反应，属医疗急症，要求立即治疗和住院。如果患者失去知觉，应当静脉注射浓缩葡萄糖溶液（例如对于成人，以 40ml 的 20% 溶液开始）。对成人可考虑以 0.5mg 至 1mg 剂量的胰高血糖素静脉注射、皮下注射或肌肉注射作为替代。**

尤其在对婴儿和儿童误服格列美脲片后低血糖的治疗，葡萄糖的剂量必须小心控制，必须考虑高血糖危险发生的可能性，应通过监测血糖进行控制。

摄入危及生命用量的格列美脲片的患者应进行解毒（例如洗胃和药用炭）。

在完成急性葡萄糖替代后，通常有必要以较低浓度静脉给予葡糖糖输液，以确保低血糖不再发生。应当小心监测患者的血糖水平至少 24 个小时。长时间用药的重度病例中，低血糖或反复低血糖的危险可能会持续数天。

【药理毒理】

药理学特性

对于健康人和 2 型糖尿病患者，格列美脲均能降低血糖浓度，主要通过刺激胰岛 β 细胞释放胰岛素发挥作用。这一作用主要基于增加胰岛 β 细胞对生理浓度葡萄糖的反应性。当达到等量的血糖减少时，与格列本脲相比，给予动物和健康志愿者低剂量格列美脲所导致的胰岛素释放量更小。这个事实提示格列美脲也有明显的胰腺以外（胰岛素增敏和拟胰岛素）的作用。

另外，与其他磺脲类药物相比，格列美脲对心血管系统的影响更小。它能够减少血小板聚集（动物和体外数据），并导致动脉粥样硬化斑块形成明显减少（动物数据）。

胰岛素释放：

与其他所有磺脲类药物一样，格列美脲通过与胰岛 β 细胞膜 ATP 依赖性钾通道的相互作用而调节胰岛素的分泌。与其他磺脲类药物不同，格列美脲与 β 细胞膜中的一种 65 kDa 蛋白特异性结合。格列美脲与其结合蛋白的这种相互作用决定了 ATP 依赖性钾通道开放或关闭的可能性。

格列美脲关闭钾通道，诱发 β 细胞去极化，同时开放电压敏感钙通道，导致钙离子向细胞内流入，最终，细胞内钙浓度增加，通过胞吐作用刺激胰岛素的释放。

与格列本脲相比，格列美脲与其结合蛋白的结合和分离更加迅速和频繁。因此可以假设，格列美脲与结合蛋白的这种高交换率特征是其对葡萄糖显著增敏作用和保护 β 细胞脱敏和过早枯竭的原因。

胰岛素致敏作用：格列美脲增进胰岛素对外周葡萄糖摄取的正常作用 （人类和动物数据）。

拟胰岛素作用：格列美脲模拟胰岛素对外周葡萄糖摄取和肝葡萄糖输出的作用。外周葡萄糖通过转移进入肌肉和脂肪细胞进行摄取，格列美脲直接增加肌肉和脂肪细胞质膜葡萄糖转移分子的数量。格列美脲增加糖基－磷脂酰肌醇－特异性磷脂酶 C 的活性，结果，细胞的 cAMP 水平降低，导致蛋白激酶 A 的活性减低；从而刺激葡萄糖代谢。

格列美脲通过增加细胞内 2，6－二磷酸果糖的浓度，抑制肝脏葡萄糖的产生，因 2，6－二磷酸果糖抑制葡萄糖异生。

对血小板聚集和动脉粥样硬化斑块形成的作用：格列美脲在体外和体内均可减少血小板聚集。该作用可能是由环氧化酶的选择性抑制所导致，环氧化酶负责血栓烷 A 的形成，血栓烷 A 是一种重要的内源性血小板聚集因子。

格列美脲显著减少动物体内动脉粥样硬化斑块的形成。其潜在的机制仍有待阐明。

心血管作用：通过 ATP 敏感钾通道（参见上文），磺脲类药物还影响心血管系统。与传统磺脲类药物比较，格列美脲对心血管系统的影响显著较少（动物数据）。这可能通过它与 ATP 敏感钾通道结合蛋白的相互作用的特殊性质得到解释。

药效学特性

健康个体的最小有效口服剂量约为 0.6mg。格列美脲的效果是剂量依赖的和可重复的。在服用格列美脲的情况下，激烈运动时胰岛素的分泌减少这一生理反应仍然存在。

无论餐前 30 分钟或者餐前即刻用药，其治疗效果均无显著差异。每日给药一次即可很好地控制糖尿病患者 24 小时的代谢。另外，在一项临床研究中，16 名肾功能不全（肌酐清除率为 4 ～ 79 ml/min）患者中的 12 名达到了良好代谢控制。虽然格列美脲的羟基代谢产物引起健康受试者血清葡萄糖小幅度却具有显著性降低，但这只是药物总体效果的一小部分。

临床有效性

对 285 名随机化的 2 型糖尿病儿童患者（年龄为 8–17 岁）进行了一项为期 24 周的临床对照试验（格列美脲达到每天 8mg 或二甲双胍达到每天 2000mg）。格列美脲和二甲双胍均显示 HbA_{1c} 较基线显著减少。

在治疗组之间没有观察到显著性差异。格列美脲没有显示对二甲双胍的非劣效性。

格列美脲治疗后，与成人 2 型糖尿病患者相比，没有在儿童中观察到新的安全性事件。没有关于儿科患者的长期有效性和安全性数据。

临床前毒理研究：

长期毒性：

大鼠、小鼠和犬慢性及亚慢性毒性试验中观察到血清葡萄糖水平降低及胰腺 β 细胞脱颗粒。这些反应通常是可逆的，被认为是本品的药效学相关的反应。犬慢性毒性研究发现，高剂量给药组（320mg／kg 体重）中有两只犬产生白内障。然而，体外牛晶体研究和大鼠研究显示格列美脲无致白内障毒性和协同致白内障毒性。

致癌性：

大鼠研究提示本品无潜在的致癌毒性。由于本品对 β 细胞的慢性刺激，小鼠试验发现胰岛细胞增生和胰岛细胞腺瘤的发生率升高。

格列美脲未发现有致突变和遗传毒性。

生殖毒性

给予大鼠格列美脲对生育力、妊娠和分娩过程无不良影响。剖腹产出生的胎仔生长略有迟缓。给予母鼠高剂量的本品，其自然出生的子代中出现肱骨、股骨、肩关节、髋关节畸形。在母鼠妊娠后期和／或哺乳期间口服本品导致死胎增加和肢体畸形。

未见格列美脲对子代生长发育、功能性及认知行为、记忆力或生殖能力有明显影响。格列美脲可通过母乳被幼鼠摄入，给予母鼠高剂量格列美脲会导致哺乳的幼鼠低血糖。

大鼠和兔可出现胎仔畸形（如：眼睛畸形、裂隙和骨异常），兔出现流产和宫内死亡率增加。

所有生殖毒性都可能是高剂量药物的药效学相关反应，而非药物本身特有的毒性。

【药代动力学】

据国外文献报道：

格列美脲口服给药后的生物利用度是完全的。进餐时服用不影响吸收度。口服给药后大约 2.5 小时达最大血清浓度（C_{max}）（每日 4mg 多次给药为 309 ng/ml），并且在剂量与 C_{max} 和 AUC（时间／浓度曲线下的面积）之间存在线性关系。

格列美脲的分布容积非常低（大约 8.8 升，大致相当于白蛋白的分布空间），高蛋白结合率（>99%），低清除率（大约 48 ml/min）。

格列美脲可分泌进入动物的乳汁。

平均血清半衰期与多个剂量给药情况下血清浓度有关，大约为 5 至 8 小时。高剂量给药后可观察到半衰期稍微延长。

给予单剂放射性标记的格列美脲后，58%的放射活性出现在尿中，35%在粪便中。在尿中没有检出原型药物。在尿和粪中检出两种可能在肝脏代谢（主要的酶是 CYP2C9）产生的代谢产物：羟基衍生物和羧基衍生物。口服格列美脲后，这些代谢产物的半衰期分别为 3–6 小时和 5–6 小时。

比较每日单剂给药和多次给药，在药代动力学方面未显示出明显的差别，个体内的变异非常低。无药物蓄积作用。

无论男性和女性，还是老年（超过 65 岁）和年轻患者，本品的药代动力学是相似的。

在对 15 名肾功能不全患者进行的一项单次给药、开放实验中，对 3 组不同水平平均肌酐清除率（CLcr）的患者给予格列美脲（3mg）；（组Ⅰ，CLcr = 77.7mL/min，n = 5），（组Ⅱ，CLcr = 27.4mL/min，n = 3），（组Ⅲ，CLcr = 9.4mL/min，n = 7）。在所有 3 个组中，格列美脲耐受性均良好。在肌酐清除率低的患者中，格列美脲清除率有增加的趋势，平均血浆浓度有减少的趋势，最可能的原因是蛋白结合率较低导致的清除更迅速。两种代谢产物的肾脏清除受损。对 16 名有肾功能不全的 NIDDM 患者进行了一项为期 3 个月的多次给药滴定实验，所用的剂量范围为每天 1–8mg，其结果与单次给药后观察到的结果是一致的。所有 CLcr 低于 22mL/min 的患者每天仅使用 1mg 的剂量即可充分控制其血糖水平。总体上，这类病人并无额外的药物蓄积的风险。

格列美脲是否可透析仍不清楚。

本品在 5 个非糖尿病胆管手术后病人的药代动力学与健康受试者相似。

【贮　　藏】密闭，25℃以下保存。

【包　　装】铝塑包装，10 片／板／盒，2×10 片／板／盒、3×10 片／板／盒、3×12 片／板／盒、4×12 片／板／盒、5×12 片／板／盒。

【有 效 期】24 个月

【执行标准】国家药品监督管理局药品标准 YBH05832019

【批准文号】国药准字 H20010571

【生产企业】

®
企业名称：山东新华制药股份有限公司
生产地址：山东省淄博市高新区鲁泰大道 1 号
药品上市许可持有人：山东新华制药股份有限公司
注册地址：淄博市高新技术产业开发区化工区
邮政编码：255000
电话号码：0533–2166666
传真号码：0533–2184991
网　　址：www.xhzy.com

仿制药一致性评价

A

品名规格	格列美脲片 1mg 一致性评价反）	改版项目	说明书	签字及日期	马建华 2022.09.20
包装材质		版本号	A		
成品尺寸	150mm×260mm	印刷颜色	黑色 （印刷与提供色样有偏差，以最后印刷稿为准。）		
修订日期		字体	6 号，书宋		