

恩格列净片说明书

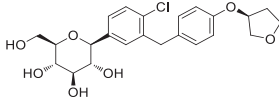
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：恩格列净片
英文名称：Empagliflozin Tablets
汉语拼音：Engeleijing Pian

【成份】

本品活性成份为恩格列净。
化学名称：(1S)-1, 5-无水-1-C-[4-氯-3-[[4-[[[(3S)-四氢-3-咪唑基]氧基]苯基]甲氧基]-D-葡萄糖。
化学结构式：



分子式：C₂₃H₂₇ClO₇
分子量：450.9

【性状】

本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

本品适用于治疗2型糖尿病。

单药治疗

本品配合饮食控制和运动，用于改善2型糖尿病患者血糖控制。

与盐酸二甲双胍联合使用

当单独使用盐酸二甲双胍仍不能有效控制血糖时，本品可与盐酸二甲双胍联合使用，在饮食和运动基础上改善2型糖尿病患者的血糖控制。

与盐酸二甲双胍和磺脲类药物联合使用

当盐酸二甲双胍和磺脲类药物联合使用仍不能有效控制血糖时，本品可与盐酸二甲双胍和磺脲类药物联合使用，在饮食和运动基础上改善2型糖尿病患者的血糖控制。

用药限制

本品不建议用于1型糖尿病患者或用于治疗糖尿病酮症酸中毒。

【规格】

(1) 10mg；(2) 25mg。

【用法用量】

推荐剂量

本品的推荐剂量是早晨10mg，每日一次，空腹或进餐后给药。在耐受本品的患者中，剂量可以增加至25mg。

在血容量不足的患者中，建议开始使用本品前对血容量不足进行纠正（参见【注意事项】）。

肾损害患者

开始使用本品前建议评估肾功能，之后应定期评估。
eGFR低于45mL/min/1.73m²的患者不应使用本品。
eGFR高于或等于45mL/min/1.73m²的患者不需要调整剂量。
如果eGFR持续低于45mL/min/1.73m²，停用本品（参见【注意事项】）。

肝损害患者

肝损害患者不需要调整剂量。重度肝损害患者的恩格列净暴露量增加。重度肝损害患者的治疗经验有限，因此，不建议该部分人群使用。

【不良反应】 据文献报道

以下重要不良反应同时请参见【注意事项】：

- 低血压
- 酮症酸中毒
- 急性肾损伤及肾功能损害
- 尿酸毒症和肾盂肾炎
- 合用胰岛素和胰岛素分泌促进剂相关低血糖
- 会阴坏死性筋膜炎（Fournier's环疽）
- 生殖器真菌感染
- 超敏反应
- 低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）升高

临床试验经验

由于临床试验是在各种不同情况下开展的，因此无法直接比较在两种不同药物的临床试验中观察到的不良反应发生率，它们可能无法反映临床实践中的发生率。

评价恩格列净 10 mg和25 mg的安慰剂对照试验汇总

表1中的数据来自多项安慰剂对照试验数据的汇总。试验中，恩格列净用作单药治疗或用作添加治疗。

这些数据反映了1976例患者的恩格列净暴露，平均暴露持续时间大约为23周。患者接受安慰剂（N=995）、恩格列净10mg（N=999）或恩格列净25mg（N=977）每日一次。该人群的平均年龄为56岁，3%的患者年龄大于75岁。人群中一半以上患者（55%）为男性，46%为白人，50%为亚洲人，3%为黑人或非裔美国人。基线时，57%的人群患糖尿病5年以上，平均血红蛋白A1c（HbA1c）为8%。基线时确诊的糖尿病微血管并发症包括糖尿病肾病（7%）、视网膜病变（8%）或神经病变（16%）。91%的患者基线肾功能正常或轻度损害，9%的患者为中度损害（平均eGFR86.8mL/min/1.73m²）。

表1显示了恩格列净使用相关常见不良反应（不包括低血糖）。即基线时未见，但服用恩格列净后发生率≥2%且高于安慰剂的不利反应。

表1恩格列净单药治疗或联合治疗的安慰剂对照中≥2%的恩格列净治疗患者报告且发生率高于安慰剂的不利反应

	患者例数 (%)		
	安慰剂 N=995	恩格列净10mg N=999	恩格列净25mg N=977
尿路感染 ^a	7.6%	9.3%	7.6%
女性生殖器真菌感染 ^a	1.5%	5.4%	6.4%
上呼吸道感染 ^a	3.8%	3.1%	4.0%
排尿增加 ^a	1.0%	3.4%	3.2%
血脂异常	3.4%	3.9%	2.9%
关节痛	2.2%	2.4%	2.3%
男性生殖器真菌感染 ^a	0.4%	3.1%	1.6%
恶心	1.4%	2.3%	1.1%

^a预定义的不良事件分组，包括，但不限于尿路感染、无症状细菌尿、膀胱炎

^b女性生殖器真菌感染包括以下不良反应：外阴阴道真菌感染、阴道感染、外阴炎、外阴阴道念珠菌病、生殖道感染、生殖道念珠菌病、生殖器真菌感染、生殖泌尿道感染、外阴阴道炎、宫颈炎、泌尿生殖器真菌感染、细菌性阴道炎。百分比计算时将各组中女性受试者的数量作为分母；安慰剂（N=481）、恩格列净10mg（N=443）、恩格列净25mg（N=420）。

^c预定义的不良事件分组，包括，但不限于多尿、尿频和夜尿。

^d男性生殖器真菌感染包括以下不良反应：阴茎头包皮炎、阴茎炎、生

殖器真菌感染、泌尿生殖道感染、阴茎头念珠菌病、阴囊脓肿、阴茎感染。百分比计算时将各组中男性受试者的数量作为分母；安慰剂（N=514）、恩格列净10mg（N=556）、恩格列净25mg（N=557）。

安慰剂、恩格列净10mg和恩格列净25mg分别有0%、1.7%和1.5%的患者报告口渴（包括多次）。

血容量不足

本品可导致渗透性利尿，而渗透性利尿可能导致血容量下降和血容量不足相关不良反应。在安慰剂对照临床试验的汇总分析中，接受安慰剂、恩格列净10mg和恩格列净25mg治疗的患者分别有0.3%、0.5%和0.3%报告血容量不足相关不良反应（如，血压（动态）下降、收缩压下降、脱水、低血压、低血容量、体位性低血压和昏厥）。在有血容量下降风险的患者中，本品可能增加低血压风险（参见【注意事项】）。

排尿增多

在安慰剂对照临床试验的汇总分析中，接受本品的患者较接受安慰剂的患者更常见排尿增多不良反应（如，多尿、尿频和夜尿）（见表1）。尤其是夜尿，在接受安慰剂、恩格列净10mg和恩格列净25mg治疗的患者分别有0.4%、0.3%和0.8%的人群报告率。

急性肾功能损害

使用本品与血清肌酐升高和eGFR降低有关（见表2）。其中，基线为中度肾损害的患者服用本品后，肌酐和eGFR平均变化更大（参见【注意事项】）。

在一项长期心血管结局试验中，观察到急性肾功能损害在停止治疗后可逆。表明急性血流动力学改变在恩格列净引起的肾功能改变中发挥作用。

表2 24周安慰剂对照研究和肾损害研究的汇总分析中，血清肌酐和eGFR^a较基线变化的变化

		24周安慰剂对照研究汇总		
		安慰剂	恩格列净10mg	恩格列净25mg
		N	825	830
基线平均值	肌酐 (mg/dL)	0.84	0.85	0.85
	eGFR (mL/min/1.73m ²)	87.3	87.1	87.8
第12周变化	N	771	797	783
	肌酐 (mg/dL)	0.00	0.02	0.01
第24周变化	N	708	769	754
	肌酐 (mg/dL)	0.00	0.01	0.01
	eGFR (mL/min/1.73m ²)	-0.3	-1.3	-1.4
	中度肾损害 ^b			
	安慰剂	187	--	187
	恩格列净25mg	1.49	--	1.46
基线平均值	肌酐 (mg/dL)	1.49	--	1.46
	eGFR (mL/min/1.73m ²)	44.3	--	45.4
第12周变化	N	176	--	179
	肌酐 (mg/dL)	0.01	--	0.12
第24周变化	N	170	--	171
	肌酐 (mg/dL)	0.01	--	0.10
第52周变化	N	164	--	162
	肌酐 (mg/dL)	0.02	--	0.11
治疗变更后 ^c	N	98	--	103
	肌酐 (mg/dL)	0.03	--	0.02
	eGFR (mL/min/1.73m ²)	0.16	--	1.48

^a治疗中观察病例。
^b肾损害研究中eGFR为30mL/min/1.73m²至<60mL/min/1.73m²的患者子集。

^c在治疗结束后约3周。

低血糖

各研究中低血糖的发生率可见表3。同时给予本品与胰岛素或磺脲类药物时，低血糖的发生率增加（参见【注意事项】）。

表3 安慰剂对照临床研究中全部^a和重度^b低血糖事件的发生率^c

单药治疗 (24周)	安慰剂 (n=229)	恩格列净 10 mg (n=224)	恩格列净25mg (n=223)
全部 (%)	0.4	0.4	0.4
重度 (%)	0	0	0
与二甲双胍联合给药 (24周)	安慰剂+二甲双胍 (n=206)	恩格列净10mg+二甲双胍 (n=217)	恩格列净25mg+二甲双胍 (n=214)
全部 (%)	0.5	1.8	1.4
重度 (%)	0	0	0
与二甲双胍+磺脲类药物联合给药 (24周)	安慰剂 (n=225)	恩格列净10mg+二甲双胍+磺脲类药物 (n=224)	恩格列净25mg+二甲双胍+磺脲类药物 (n=217)
全部 (%)	8.4	16.1	11.5
重度 (%)	0	0	0
与此类药物+/-二甲双胍联合给药 (24周)	安慰剂 (n=165)	恩格列净10mg+吡格列酮+/-二甲双胍 (n=165)	恩格列净25mg+吡格列酮+/-二甲双胍 (n=168)
全部 (%)	1.8	1.2	2.4
重度 (%)	0	0	0
与基础胰岛素+/-二甲双胍联合给药 (18周) ^d	安慰剂 (n=170)	恩格列净10mg (n=169)	恩格列净25mg (n=155)
全部 (%)	20.6	19.5	28.4
重度 (%)	0	0	1.3
与MDI胰岛素+/-二甲双胍联合给药 (18周) ^d	安慰剂 (n=188)	恩格列净10mg (n=186)	恩格列净25mg (n=189)
全部 (%)	37.2	39.8	41.3
重度 (%)	0.5	0.5	0.5

^a全部低血糖事件：血浆或毛细血管血糖低于或等于70 mg/dL。

^b重度低血糖事件：需要帮助，无论血糖水平如何。

^c治疗集（接受至少一剂研究药物的患者）。

^d最初18周治疗期间，不能调整胰岛素剂量。

生殖器真菌感染

在安慰剂对照临床试验的汇总分析中，接受本品治疗的患者较接受安慰剂的患者生殖器真菌感染（如，阴道真菌感染、阴道感染、生殖器真菌感

染、外阴阴道念珠菌病和外阴炎）的发生率增加，随机分配至安慰剂、恩格列净10mg和恩格列净25mg的患者中分别有0.9%、4.1%和3.7%发生此类事件。0%的安慰剂治疗患者和0.2%的恩格列净10mg或25mg治疗患者因生殖器感染而退出研究。

女性患者中生殖器真菌感染较男性患者更常见（见表1）。接受恩格列净10mg（小于0.1%）和恩格列净25mg（0.1%）治疗的男性患者中包茎感染较接受安慰剂患者（0%）更常见。

尿路感染

在安慰剂对照临床试验的汇总分析中，接受本品治疗的患者较接受安慰剂的患者尿路感染（如，尿路感染、无症状细菌尿和膀胱炎）的发生率增加（见表1）。有慢性或复发性尿路感染病史的患者更可能发生尿路感染。安慰剂组、恩格列净10mg组和恩格列净25mg组分别有0.1%、0.2%和0.1%的患者因尿路感染而停止治疗。

女性患者中尿路感染更常见。安慰剂组、恩格列净10mg组和恩格列净25mg组的女性患者中尿路感染的发生率分别为16.6%、18.4%和17.0%，而男性患者中尿路感染的发生率分别为3.2%、3.6%和4.1%（参见【注意事项】）。

实验室检测

低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）升高

在接受本品治疗的患者中曾观察到剂量相关低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）升高。接受安慰剂、恩格列净10mg和恩格列净25mg治疗的患者LDL-C分别升高2.3%、4.6%和6.5%（参见【注意事项】）。治疗组间基线平均LDL-C水平的范围是90.3mg/dL至90.6 mg/dL。

红细胞压积升高

在安慰剂对照研究的汇总分析中，安慰剂治疗患者的中位红细胞压积降低1.3%，恩格列净10mg治疗患者升高2.8%，恩格列净25mg治疗患者升高2.8%。安慰剂、恩格列净10mg和恩格列净25mg治疗组内红细胞压积最初在参考范围内的患者中，治疗结束时分别有0.6%、2.7%和3.5%的患者数值高于参考范围上限。

上市后经验

本品批准使用期间还发现了其他不良反应。由于这些反应是规模不确定的人群自愿报告的，因此基本不太可能靠统计推断其频率或确定其与药物暴露的因果关系。

- 酮症酸中毒（参见【注意事项】）
- 尿酸毒症和肾盂肾炎（参见【注意事项】）
- 会阴坏死性筋膜炎（Fournier's环疽）
- 血管性水肿（参见【注意事项】）
- 皮肤反应（如皮疹、荨麻疹）

【禁忌】

- 对本品的活性成分或任何辅料有严重过敏反应史
- 重度肾损害、终末期肾病或透析

【注意事项】

低血压

本品可引起血容量下降。使用本品后可能发生症状性低血压（参见【不良反应】），尤其肾损害患者、老年人、收缩压较低的患者和接受利尿剂的患者。开始使用本品前，应评估血容量下降情况，如有血容量下降，应纠正容量状态。开始治疗后，应监测低血压的体征和症状，如遇预期可发生血容量下降的临床情况，应增加监测。

酮症酸中毒

在接受钠-葡萄糖共转运体-2（SGLT2）抑制剂（包括恩格列净）的1型和2型糖尿病患者中的上市后监测中曾报告酮症酸中毒，这是一种需要紧急住院治疗的危及生命的严重疾病。服用本品的患者中已有报告酮症酸中毒致死性病例。本品不适用于治疗1型糖尿病患者。

接受本品治疗的患者，如出现与重度代谢性中毒一致的体征和症状，无论血糖水平如何，均应评估酮症酸中毒情况。因为即使血糖水平低于250mg/dL，本品相关酮症酸中毒也可能存在。如果怀疑是酮症酸中毒，应停用本品，对患者进行评价，并及时开始治疗。酮症酸中毒的治疗可能需要胰岛素、输液和糖类置换。

在许多上市后报告中，尤其是1型糖尿病患者中，可能无法及时发现酮症酸中毒，并可能延迟治疗，因为其血糖水平低于糖尿病酮症酸中毒通常预期的血糖水平（通常低于250mg/dL）。疾病呈现的体征和症状与脱水及重度代谢性中毒一致，包括恶心、呕吐、腹痛、全身乏力和呼吸急促。在部分病例，但不是全部病例中，确认了酮症酸中毒的易感因素，如胰岛素剂量降低、急性发热性疾病、因疾病或手术而减少热量摄入、提示胰岛素缺乏的胰腺炎（如，1型糖尿病、胰腺炎或胰腺手术）和酗酒。

开始本品治疗前，应考虑患者病史中酮症酸中毒的可能易感因素，包括胰腺炎、胰岛素分泌不足、热量限制和酗酒。在接受本品治疗的患者中，如发生已知易感酮症酸中毒的临床情况（如，因急性疾病或手术而长期禁食），应考虑监测酮症酸中毒情况，并暂时停用本品。

急性肾损伤及肾功能损害

本品可引起血容量下降，并可能引起肾功能损害（参见【不良反应】）。SGLT2抑制剂（包括恩格列净）上市后报告过患者发生急性肾损伤，有些需要住院及透析；有些报告为65岁以下的患者。

在开始使用本品之前，须考虑可能使患者易出现急性肾损伤的因素，包括低血容量、慢性肾功能不全、充血性心力衰竭及伴随用药（利尿剂、ACE抑制剂、ARB、NSAID）。若经口摄入减少（例如急性疾病或禁食）或存在体液丢失（例如胃肠道疾病或高温暴晒），须考虑暂时停用本品；监测患者是否出现急性肾损伤的症状和体征。如果出现急性肾损伤，则立即停用本品，并开始治疗。

本品可增加血清肌酐，并降低eGFR。低血容量患者可能更容易出现这些改变。在开始使用本品后，可能出现肾功能异常（参见【不良反应】）。开始使用本品前应评价肾功能，之后应定期监测。建议对eGFR小于60 mL/min/1.73m²的患者进行更频繁的预期功能监测。eGFR持续小于45 mL/min/1.73m²时，不建议使用本品，eGFR小于30mL/min/1.73m²的患者禁用本品（参见【用法用量】、【禁忌】）。

尿酸毒症和肾盂肾炎

SGLT2抑制剂（包括恩格列净）上市后监测中已有报告患者发生严重尿路感染，包括尿酸毒症和需要住院治疗的肾盂肾炎。SGLT2抑制剂治疗可增加尿路感染的风险。如有指征，应评价患者尿路感染的体征和症状，及时给予治疗（参见【不良反应】）。

联合胰岛素和胰岛素促泌剂相关低血糖

已知胰岛素和胰岛素促泌剂可导致低血糖。当本品与胰岛素促泌剂（如，磺脲类药物）或胰岛素联合使用时，低血糖风险增加（参见【不良反应】）。因此，当与本品联合使用时，可能需要降低胰岛素促泌剂或胰岛素的剂量，以降低低血糖风险。

会阴坏死性筋膜炎（Fournier's环疽）

在服用SGLT2抑制剂（包括恩格列净）治疗的糖尿病患者的上市后监测中，有报告会阴部坏死性筋膜炎（也称为Fournier’s坏疽）的病例。这是一种罕见但严重且危及生命的坏死性感染，需要紧急手术干预。女性和男性中均有报告。严重后果包括可导致住院治疗、多次手术和死亡。

接受本品治疗的患者，如出现伴随着发热或不适的生殖器或会阴部的疼痛或痒痛、红斑、肿胀，应进行坏死性筋膜炎评估。如果怀疑为坏死性筋膜炎，应立即使用广谱抗生素治疗，必要时进行外科清创。同时停止服用本品，密切监测血糖水平，并采用适当的替代疗法控制血糖。

生殖器真菌感染

本品可增加生殖器真菌感染风险（参见【不良反应】）。有慢性或复发性生殖器真菌感染病史的患者更可能发生生殖器真菌感染。根据需要进行监测和治疗。

超敏反应

本品上市后有患者服用恩格列净发生严重超敏反应的报告（如血管性水肿）。如发生超敏反应，应停止服用本品，按照标准医疗方案积极采取措施，并应密切观察直至症状消失。恩格列净禁止用于对本品的活性成分或任何辅料有严重超敏反应病史的患者（参见【禁忌】）。

低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）升高

本品治疗可发生LDL-C升高（参见【不良反应】）。根据需要进行监测和治疗。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期

根据动物数据提示存在肾脏不良反应，不建议在妊娠中期及晚期使用本品。

妊娠妇女使用本品的数据有限，不足以确定与药物相关的重大出生缺陷及流产风险。妊娠期糖尿病控制不佳会对母亲及胎儿造成风险。

在HbA1c >7%的孕前糖尿病女性患者中，估计重大出生缺陷背景风险为6-10%，在HbA1c >10%的女性中高达20-25%。适用人群的估计流产背景风险未知。在美国普通人群中，临床认识到妊娠中估计重大出生缺陷及流产背景风险分别约为2-4%和15-20%。

疾病相关母体和/或胚胎/胎儿风险：妊娠期糖尿病控制不佳会增加母体出现糖尿病酮症酸中毒、先兆子痫、自然流产、早产、死产及分娩并发症的风险。糖尿病控制不佳会增加胎儿出现重大出生缺陷、死产及巨大儿相关发病的风险。

哺乳期

没有本品是否会人类乳汁分泌、本品对哺乳期婴儿的影响或对乳汁生成的影响的信息。恩格列净可随哺乳大鼠的乳汁分泌。由于人类肾脏成熟是在子宫内和出生后前2年内（可能发生哺乳期暴露）完成的，因此可能对人类肾脏发育造成潜在影响，因此应告知女性，不建议在哺乳期使用本品。

【儿童用药】

尚未建立本品在年龄小于18岁的儿科患者中的安全性和有效性。

【老年用药】 据文献报道

不建议根据年龄进行本品剂量调整。在评估恩格列净用于改善2型糖尿病患者血糖控制的疗效的研究中，接受恩格列净治疗的患者共有2721例（32%）≥65岁，491例（6%）≥75岁。预期本品在肾损害的老年患者中的降血糖疗效降低。接受安慰剂、恩格列净10mg和恩格列净25mg的75岁及75岁以上患者中血容量不足相关不良反应的风险增加至2.1%、2.3%和4.4%。安慰剂组、恩格列净10mg组和恩格列净25mg组的75岁及75岁以上患者中尿路感染的风险分别增加至10.5%、15.7%和15.1%（参见【注意事项】、【不良反应】）。

【药物相互作用】

利尿剂

恩格列净与利尿剂联合给药可导致尿量增加和尿频，从而可能增加血容量不足的风险（参见【注意事项】）。

胰岛素或胰岛素促泌剂

恩格列净与胰岛素或胰岛素促泌剂联合给药可增加低血糖风险（参见【注意事项】）。

血糖试验阳性

不建议使用SGLT2抑制剂的患者通过尿糖试验监测血糖控制情况，因为SGLT2抑制剂可增加尿糖排泄，并将导致阳性尿糖试验结果。使用其他方法监测血糖控制情况。

对1,5-无水葡萄糖（1,5-AG）测定的干扰

不建议使用1,5-AG测定监测血糖控制情况，因为在使用SGLT2抑制剂的患者中，无法通过测量1,5-AG可靠地评估血糖控制情况。使用其他方法监测血糖控制情况。

【药物过量】

如果发生本品用药过量，联系中毒控制中心。根据患者的临床状况提示，采取常用支持性措施（如，去除胃肠道内未吸收的药物，进行临床监测和开始支持性治疗）。目前尚未研究通过血液透析去除恩格列净。

【药理毒理】

药理作用

钠葡萄糖共转运体2（SGLT-2）是将肾小球滤液中的葡萄糖重吸收进入血液循环的主要转运蛋白。恩格列净是一种SGLT2抑制剂，通过减少肾脏的葡萄糖重吸收，降低肾糖阈，促进葡萄糖从尿液排出。

毒理研究

遗传毒性

恩格列净Ames试验、小鼠淋巴瘤试验、大鼠体内微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

恩格列净在700mg/kg/日剂量下（按AUC计算，约为临床最大给药剂量25mg的155倍）下未见对雌、雄大鼠生育力和早期胚胎发育的影响。

在大鼠和兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，恩格列净在300mg/kg/日剂量下（按AUC计算，分别相当于临床最大给药剂量25mg的48倍和128倍）下未见致畸作用。恩格列净在700mg/kg/日剂量下（按AUC计算，分别相当于临床最大给药剂量25mg的154倍和139倍）下可引起母体毒性以及胎仔发育毒性，可见大鼠胎仔股骨畸形率增加和兔胚胎和胎仔丢失增加。

在大鼠围产期毒性试验中，大鼠自妊娠第6天至离乳（哺乳第20天）给予恩格列净100mg/kg/日（按AUC计算，约相当于临床最大给药剂量25mg的16倍）未见母体毒性，恩格列净在≥30mg/kg/日剂量下（按AUC计算，相当于临床最大给药剂量25mg的约4倍）可导致大鼠子代体重减轻。

幼年大鼠自出生后第21天至第90天连续给予恩格列净1、10、30和100mg/kg/日，在100mg/kg/日剂量下（按AUC计算，约相当于临床最大给药剂量25mg的13倍）可见肾重量增加、肾小管和肾盂扩张，停药13周后未观察到上述发现。

恩格列净可泌入大鼠乳汁，乳汁中药物浓度约为母体血浆药物浓度5倍。

致癌性

在小鼠2年致癌性试验中，恩格列净在1000mg/kg/日剂量下（按暴露量计算，雌性和雄性小鼠分别相当于临床最大给药剂量25mg的62倍和45倍），雌性小鼠肿瘤发生率未见增加，但雄性小鼠可见肾小管腺癌和癌。肾肿瘤的发生可能与雄性小鼠存在特殊代谢途径有关。

在大鼠2年致癌性试验中，恩格列净在700mg/kg/日剂量下（按暴露量计算，雌性和雄性大鼠分别相当于临床最大给药剂量25mg的72倍和42倍），雌性大鼠肿瘤发生率未见明显改变，雄性大鼠肠系膜血管癌发生率显著增加。

【药代动力学】 据文献报道

吸收

恩格列净在健康志愿者和2型糖尿病患者中的药代动力学特征未观察到具有临床意义的差异。口服给药后1.5小时达到恩格列净的血浆峰浓度。之后，血浆浓度呈双相性降低，有快速分布相和相对缓慢的终末相。稳态平均血浆AUC和C_{max}分别为1870nmol·h/L和259nmol/L（10mg恩格列净每日一次治疗）和4740nmol·h/L和687nmol/L（25mg恩格列净每日一次治疗）。在治疗剂量范围内，恩格列净的全身暴露随剂量成比例增加。恩格列净的单个给药和稳态药代动力学参数相似，提示药代动力学随时间推移呈线性。

与空腹状态相比，进食高脂肪和高热量餐后给予25mg恩格列净导致暴露稍低，AUC降低大约16%，C_{max}降低大约37%。认为观察到的食物对恩格列净药代动力学的影响没有临床意义，恩格列净可以在进食后或空腹时给予。

分布

根据群体药代动力学分析估计表观稳态分布容积为73.8L。健康受试者口服 [¹⁴C]-恩格列净溶液后，红细胞分区分大约有36.8%，血浆蛋白结合为86.2%。

代谢

人类血浆中没有检测到恩格列净的主要代谢物，最丰富的代谢物是三种葡萄糖苷共轭物（2-O-、3-O-和6-O-葡萄糖苷）。各代谢物的全身暴露不到药物相关全部物质的10%。体外研究表明，人体内恩格列净的主要代谢途径是通过尿苷5'-二磷酸-葡萄糖醛酸基转移酶UGT2B7、UGT1A3、UGT1A8和UGT1A9进行葡萄糖醛酸反应。

消除

根据群体药代动力学分析，估计恩格列净的表观终末消除半衰期为12.4小时，表观口服清除率为10.6L/小时。每日一次给药后，稳态时观察到相对于血浆AUC，累积高达22%，这与恩格列净的半衰期一致。健康受试者口服 [¹⁴C]-恩格列净溶液后，大约95.6%的药物相关放射性随粪便（41.2%）或尿液（54.4%）消除。粪便中回收的绝大多数药物相关放射性为母体药物原型。随尿液排泄的大约一半药物相关放射性为母体药物原型。

特殊人群

肾损害

在轻度（eGFR: 60mL/min/1.73m²至<90mL/min/1.73m²）、中度（eGFR: 30mL/min/1.73m²至<60mL/min/1.73m²）和重度（eGFR: <30mL/min/1.73m²）肾损害患者和肾衰竭受试者/终末期肾病（ESRD）患者中，与肾功能正常的受试者相比，恩格列净的AUC分别升高大约18%、20%、66%和48%。中度肾损害和肾衰竭/ESRD受试者与肾功能正常患者的恩格列净血浆峰水平相似。轻度和重度肾损害受试者恩格列净的血浆峰水平比肾功能正常受试者大约高20%。群体药代动力学分析发现，恩格列净的表观口服清除率降低，同时伴随eGFR的降低，会导致药物暴露增加。但是，随尿液排泄的药物原型恩格列净百分比和尿糖排泄随eGFR降低而下降。

肝损害

根据Child-Pugh分级，轻度、中度和重度肝损害受试者中，与肝功能正常的受试者相比，恩格列净的AUC分别增加大约23%、47%和75%，C_{max}分别增加大约4%、23%和48%。

年龄、体重指数、性别和人种的影响

根据群体PK分析，年龄、体重指数（BMI）、性别和人种（亚洲人与主要白人）对恩格列净的药代动力学没有临床显著影响。

儿童

目前尚未通过研究来分析恩格列净在儿科患者中的药代动力学特征。

药物相互作用

药物相互作用的体外评估

恩格列净不会抑制、灭活或诱导CYP450同工型。体外数据表明，人体内恩格列净的主要代谢途径是通过尿苷5'-二磷酸-葡萄糖醛酸基转移酶UGT1A3、UGT1A8、UGT1A9和UGT2B7进行葡萄糖醛酸反应。恩格列净不会抑制UGT1A3、UGT1A8、UGT1A9和UGT2B7。因此，预计恩格列净不会对同时给予的主要CYP450同工型或UGT1A3、UGT1A8、UGT1A9和UGT2B7底物产生影响。目前尚未评价UGT诱导（如，通过利福平或任何其他UGT酶诱导物进行诱导）对恩格列净暴露的影响。

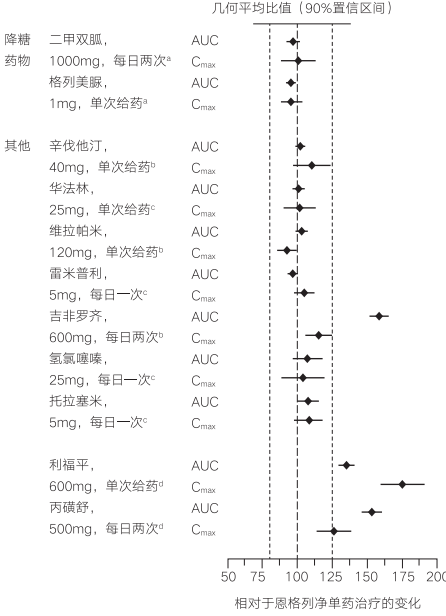
恩格列净是P-糖蛋白（P-gp）和乳腺癌耐药蛋白（BCRP）底物，但在治疗剂量下不会抑制这些外排转运体。基于体外研究，认为恩格列净不太可能与P-gp底物药物发生相互作用。恩格列净是人摄取性转运蛋白OAT3、OATP1B1和OATP1B3底物，但不是OAT1和OCT2底物。在具有临床意义的血浆浓度下，恩格列净不会抑制这些人摄取性转运蛋白中的任何一种，预计恩格列净不会对同时给予的上述摄取性转运蛋白底物产生效应。

药物相互作用的体内评估

根据所述的药代动力学研究结果，当本品与常用处方药联合给药时，不建议调整剂量。在健康志愿者中（无论是否与二甲双胍、格列美脲等糖尿病药物，及华法林、维拉帕米、雷米普利、辛伐他汀联合给药）和在2型糖尿病患者中（无论是否与氢氯噻嗪和托塞米联合给药），恩格列净的药代动力学相似（见图1）。与吉非罗齐、利福平或丙磺舒联合给药后观察到恩格列净的整体暴露（AUC）增加，但没有临床意义。

在肾功能正常的受试者中，恩格列净与丙磺舒联合给药导致随尿液排泄的恩格列净百分比降低30%，对24小时尿糖排泄没有影响。该观察结果对肾损害患者的意义尚不清楚。

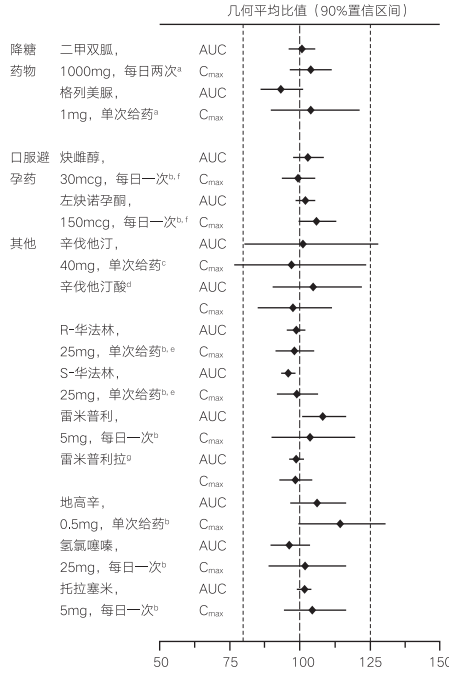
图1 各种药物对恩格列净药代动力学的影响，显示为AUC和C_{max}几何平均比值的90%置信区间[参比线表示100%（80%-125%）]



^a恩格列净，50mg，每日一次；^b恩格列净，25mg，单次给药；^c恩格列净，25mg，每日一次；^d恩格列净，10mg，单次给药

健康志愿者中，恩格列净与二甲双胍、格列美脲、华法林、地高辛、雷米普利、辛伐他汀、氢氯噻嗪、托塞米和口服避孕药等联合给药时，恩格列净对这些药物的药代动力学没有临床显著影响（见图2）。

图2 恩格列净对各种药物药代动力学的影响，显示为AUC和C_{max}几何平均比值的90%置信区间[参比线表示100%（80%-125%）]



^a恩格列净，50mg，每日一次；^b恩格列净，25mg，每日一次；^c恩格列净，25mg，单次给药；^d作为辛伐他汀给药；^e作为华法林外消旋混合物给药；^f作为Microgynon[®]给药；^g作为雷米普利给药

【贮藏】

密封保存。

【包装】

聚碳酸酯/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片和药用铝箔（PA/AL/PVC/PTP），7片板，10片板；1板/盒，2板/盒，3板/盒。

【有效期】

24个月。

【执行标准】

国家药品监督管理局标准YB/H0032021。

【批准文号】

(1) 10mg: 国药准字H20213065；

(2) 25mg: 国药准字H20213066。

【上市许可持有人】

企业名称：正大天晴药业集团股份有限公司

注册地址：江苏省连云港市郁州南路369号

【生产企业】

企业名称：正大天晴药业集团股份有限公司

生产地址：江苏省连云港市郁州南路369号

邮政编码：222062

电话号码：0518-85804002

传真号码：0518-85806524

网 址：http://www.ctta.com

健康咨询电话：4007885028