核准日期：2023 年 12 月 26 日

修改日期： 2024 年 01 月 12 日

2024 年 03 月 06 日

2025 年 04 月 01 日

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

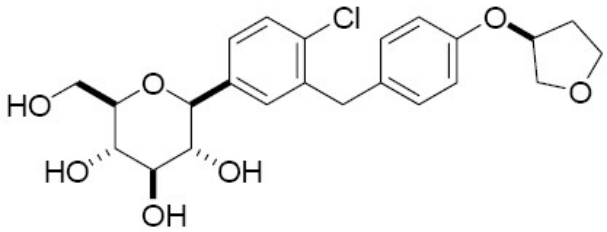
汉语拼音：Engeliejing Pian

【成份】

活性成份：恩格列净

化学名称：（1S）-1, 5-无水-1-C-[4-氯-3-[[4-[[（3S）-四氢-3-呋喃基]氧基]苯基]甲基]苯基]- D-葡糖醇

化学结构式：



分子式：$C_{23}H_{27}ClO_7$

分子量：450.91

辅料：乳糖、微晶纤维素、羟丙纤维素、交联羧甲纤维素钠、二氧化硅、硬脂酸镁、胃溶型薄膜包衣预混剂。

【性状】

本品为淡黄色薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

（1） 2 型糖尿病

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 型糖尿病患者的血糖控制。

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。

（2） 心力衰竭

用于症状性慢性心力衰竭成人患者，降低因心力衰竭住院的风险。

（3） 用药限制

本品不建议用于 1 型糖尿病患者。这可能会增加这些患者发生糖尿病酮症酸中毒的风险[见警告和注意事项]。

不建议恩格列净用于改善 eGFR 低于 45 mL/min/1.73 m^2 的 2 型糖尿病成人患者的血糖控制。根据其作用机制，在这种情况下，恩格列净可能无降糖疗效。

【规格】

（1）10mg；（2）25mg。

【用法用量】

（1） 开始使用本品前

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

开始使用恩格列净前建议根据临床指标评估肾功能，之后应定期评估。

（2） 推荐的剂量

2 型糖尿病

本品的推荐剂量是早晨 10 mg，每日一次，空腹或进食后给药。在耐受本品并需要进一步控制血糖的患者中，剂量可以增加至 25 mg。

心力衰竭

本品的推荐剂量是早晨 10 mg，每日一次，空腹或进食后给药。

肾损伤患者

表 1 基于患者肾功能的给药建议 [a]

治疗/患者人群	**基于估算的肾小球滤过率 eGFR（mL/min/1.73 m^2）的推荐剂量**	
用于 T2DM 患者的血糖控制	45 或以上 小于 45	不需要调整剂量 不推荐使用恩格列净
用于伴或不伴 T2DM 的心力衰竭患者，降低因心力衰竭住院的风险	30 或以上 小于 30	10 mg，不需要调整剂量 不推荐使用恩格列净

eGFR：估算的肾小球滤过率，T2DM：2 型糖尿病

[a] 对于 eGFR 小于 30mL/min/1.73m^2/透析请参见【禁忌】

肝损伤患者

肝损伤患者不需要调整剂量。重度肝损伤患者的恩格列净暴露增加。重度肝损伤患者的治疗经验有限，因此，重度肝损伤患者不推荐使用本品。

【不良反应】

根据文献报告

以下重要不良反应同时请参见【注意事项】：

- 酮症酸中毒
- 血容量不足
- 尿脓毒症和肾盂肾炎
- 合用胰岛素和胰岛素促泌剂相关低血糖
- 会阴部坏死性筋膜炎（Fournier's 坏疽）
- 生殖器真菌感染
- 超敏反应

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。

已在 2 型糖尿病患者和心力衰竭患者的临床试验中评价恩格列净。恩格列净的总体安全性特征在不同适应症的研究中基本一致。

2 型糖尿病患者的临床试验

评价恩格列净 10 mg 和 25 mg 用于血糖控制的安慰剂对照试验汇总

表 2 中的数据来自 2 型糖尿病患者中的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 10 mg（N=999）或恩格列净 25 mg（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（平均估算肾小球滤过率（eGFR） 86.8 mL/min/1.73 m^2）。

表 2 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%且高于安慰剂的不良反应。

表 2 恩格列净单药治疗或联合治疗的安慰剂对照合并临床试验中≥2%的恩格列净治疗患者报告且发生率高于安慰剂的不良反应

不良反应	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 [b]	1.5	5.4	6.4
上呼吸道感染	3.8	3.1	4.0
排尿增加 [c]	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 [d]	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、子宫颈炎、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、阴茎头炎、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 10 mg 和恩格列净 25 mg 分别有 0%、1.7%和 1.5%的患者报告口渴（包括多饮）。

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 2）。尤其是夜尿，在接受安慰剂、恩格列净 10 mg 和恩格列净 25 mg 治疗的患者分别有 0.4%、0.3%和 0.8%的人群报告率。

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　安慰剂对照临床试验中全部[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 25 mg（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 10 mg + 二甲双胍（n=217）**	**恩格列净 25 mg + 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 10 mg + 二甲双胍 + 磺脲类药物（n=224）**	**恩格列净 25 mg + 二甲双胍 + 磺脲类药物（n=217）**
全部（%）	8.4	16.1	11.5
重度（%）	0	0	0
与吡格列酮 +/- 二甲双胍联合给药（24 周）	**安慰剂（n=165）**	**恩格列净 10 mg + 吡格列酮 +/- 二甲双胍（n=165）**	**恩格列净 25 mg + 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 10 mg（n=169）**	**恩格列净 25 mg（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 10 mg（n=186）**	**恩格列净 25 mg（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（接受过至少一剂研究药物治疗的患者）。

[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 10 mg 和恩格列净 25 mg 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 10 mg 或 25 mg 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 2）。

接受恩格列净 10 mg（小于 0.1%）和恩格列净 25 mg（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 2）。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 10 mg 组和恩格列净 25 mg 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 10 mg 组和恩格列净 25 mg 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

血清肌酐升高和 eGFR 降低

开始使用本品会导致开始治疗后几周内血清肌酐升高和 eGFR 降低，随后这些变化稳定。在对中度肾损伤患者的研究中观察到肌酐和 eGFR 的均值变化更大。在一项长期心血管结局试验中，第 4 周时血清肌酐升高和 eGFR 降低大致上分别不超过 0.1 mg/dL 和-9.0 mL/min/1.73 m^2，且治疗停止后可逆，提示急性血流动力学的改变在恩格列净治疗引起的肾功能变化中可能发挥了一定的作用。

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%。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

本品批准后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，因此基本不太可能可靠估计其频率或确定其与药物暴露的因果关系。

- *胃肠道功能紊乱：*便秘
- *感染：*会阴部坏死性筋膜炎（Fournier's 坏疽）、尿脓毒症和肾盂肾炎（参见【注意事项】）
- *代谢和营养失调：*酮症酸中毒（参见【注意事项】）
- *肾脏和泌尿系统疾病：*急性肾损伤
- *皮肤和皮下组织疾病：*血管性水肿、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过敏
- 重度肾损伤（eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2）或透析患者

【注意事项】

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 型糖尿病患者的临床试验和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。在 1 型糖尿病患者的安慰剂对照试验中，与接受安慰剂治疗的患者相比，接受 SGLT2 抑制剂治疗的患者的酮症酸中毒风险增加。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酸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 250 mg/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，并应及时开始治疗。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 250 mg/dL）。疾病呈现的体征和症状与脱水和重度代谢性酸中毒一致，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、减少热量摄入、手术、提示胰岛素缺乏的胰腺疾病（如，1 型糖尿病、胰腺炎或胰腺手术史）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，包括胰腺胰岛素因任何原因而分泌不足、热量限制和酗酒。

对于有手术计划的患者，请考虑在手术前至少 3 天暂时中止接受本品的治疗。

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。重新接受本品的治疗之前，请确保解决了酮症酸中毒的危险因素。

指导患者观察酮症酸中毒的体征和症状，并指示患者如出现体征和症状时立即中止接受本品的治疗，并立即就医。

肾损伤患者中使用

本品禁用于透析患者。

2 型糖尿病

不推荐 eGFR<45ml/min/1.73 m^2 的 2 型糖尿病患者用于血糖控制。

心力衰竭

数据不足以支持推荐 eGFR<30 mL/min/1.73 m^2 的患者使用本品。

血容量不足

本品可引起血管内容量不足，有时可表现为症状性低血压或肌酐急性一过性变化【参见不良反应】。在接受 SGLT2 抑制剂（包括恩格列净片）治疗的 2 型糖尿病患者中，已有急性肾损伤的上市后报告，其中一些需要住院及透析。肾功能损害患者（eGFR 低于 60 mL/min/1.73 m^2）、老年患者或接受髓袢利尿剂治疗的患者发生血容量不足或低血压的风险可能增加。在具有一个或多个这些特征的患者中开始使用本品前，评估血容量状态和肾功能。在血容量不足的患者中，在开始使用本品前对血容量不足进行校正。开始治疗后，监测血容量不足的体征和症状，以及肾功能。

尿脓毒症和肾盂肾炎

SGLT2 抑制剂（包括恩格列净）监测中已经有报告患者发生严重尿路感染，包括尿脓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。

会阴部坏死性筋膜炎（Fournier's 坏疽）

在服用 SGLT2 抑制剂（包括恩格列净）治疗的糖尿病患者中，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压痛、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超敏反应的患者（参见【禁忌】）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期

根据动物数据显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，临床认识到的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

本品是否会随人类乳汁分泌、本品对哺乳期婴儿的影响或对乳汁生成的影响的信息有限。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风险。

由于接受本品的哺乳期婴儿有可能发生严重不良反应，包括恩格列净对婴儿肾脏发育的潜在影响，因此应告知患者，不建议在哺乳期使用本品。

【儿童用药】

尚未建立本品在儿科患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

据文献报道

在评估恩格列净用于改善 2 型糖尿病患者的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。预期本品在肾损伤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】

表 4 临床相关相互作用

利尿剂	
临床影响	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。
干预	在开始使用本品前，评估血容量状态和肾功能。对于血容量不足的患者，在开始使用本品前对血容量不足进行校正。开始治疗后，监测血容量不足的体征和症状，以及肾功能。
胰岛素或胰岛素促泌剂	
临床影响	恩格列净与胰岛素或胰岛素促泌剂（如磺脲类药物）联合给药可增加低血糖风险
干预	恩格列净与胰岛素或胰岛素促泌剂（如磺脲类药物）联合给药时，可能需降低胰岛素或胰岛素促泌剂的剂量以降低低血糖风险。
锂	
临床影响	SGLT2 抑制剂与锂联合使用时，可能会降低血清锂浓度。
干预	在开始使用恩格列净和剂量变化期间，更频繁地监测血清锂浓度。
尿糖试验阳性	
临床影响	SGLT2 抑制剂可增加尿糖排泄，并将导致阳性尿糖试验结果。
干预	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。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	
临床影响	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。
干预	不建议使用 1,5-AG 测定监测血糖控制情况。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，应当根据患者的临床情况采用适当的支持治疗措施。尚未对恩格列净是否能通过血液透析清除进行研究。

【临床药理】

药效学

据文献报道

尿糖排泄

在 2 型糖尿病患者中，给予首剂恩格列净后尿糖排泄立即增加，恩格列净 10 mg 每日一次给药和恩格列净 25 mg 每日一次给药在 4 周治疗期结束时尿糖排泄分别大约为 64 g/天和 78 g/天。健康受试者单次口服恩格列净的数据表明，给予恩格列净 10 mg 和 25 mg，尿糖排泄的升高平均约在 3 天回到基线水平。

尿量

在一项 5 天研究中，恩格列净 25 mg 每日一次治疗，第 1 天 24 小时平均尿量较基线增加 341 mL，第 5 天时增加 135 mL。

心脏电生理学

在一项随机、安慰剂对照、阳性对照、交叉研究中，30 例健康受试者单次口服恩格列净 25 mg、恩格列净 200 mg（最大剂量的 8 倍）、莫西沙星和安慰剂。给予 25 mg 或 200 mg 恩格列净均未观察到 QTc 延长。

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，分为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 1870 nmol·h/L 和 259 nmol/L（10 mg 恩格列净每日一次治疗）和 4740 nmol·h/L 和 687 nmol/L（25 mg 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。恩格列净的单次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 25 mg 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 73.8 L。健康受试者口服[^{14}C]-恩格列净溶液后，红细胞分配率大约有 36.8%，血浆蛋白结合为 86.2%。

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 10.6 L/小时。每日一次给药后，稳态时观察到血浆 AUC 累积达 22%，这与恩格列净的半衰期一致。

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糖苷酸共轭物（2-O-、3-O-和 6-O-葡糖苷酸）。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-葡糖醛酸基转移酶 UGT2B7、UGT1A3、UGT1A8 和 UGT1A9 进行葡萄糖醛酸反应。

排泄

健康受试者口服[^{14}C]-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来源于原型药物，随尿液排泄的大约一半药物相关放射性来源于原型药物。

特殊人群

肾损伤

在 2 型糖尿病伴轻度（eGFR：60 mL/min/1.73 m^2 至＜90 mL/min/1.73 m^2）、中度（eGFR：30 mL/min/1.73 m^2 至＜60 mL/min/1.73 m^2）和重度（eGFR：＜30 mL/min/1.73 m^2）肾损伤患者和因肾衰竭而接受透析患者中，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%。中度肾损伤和因肾衰竭而接受透析患者与肾功能正常受试者的恩格列净血浆峰水平相似。轻度和重度肾损伤患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，随尿液排泄的原型药物恩格列净的百分比和尿糖排泄随 eGFR 降低而下降。

肝损伤

根据 Child-Pugh 分级，轻度、中度和重度肝损伤患者中，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。

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 同工酶。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-葡糖醛酸基转移酶 UGT1A3、UGT1A8、UGT1A9 和 UGT2B7 进行葡萄糖醛酸化反应。恩格列净不会抑制 UGT1A1、 UGT1A3、UGT1A8、UGT1A9 和 UGT2B7。因此，预计恩格列净不会对同时给予的主要 CYP450 同工酶或 UGT1A1、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。

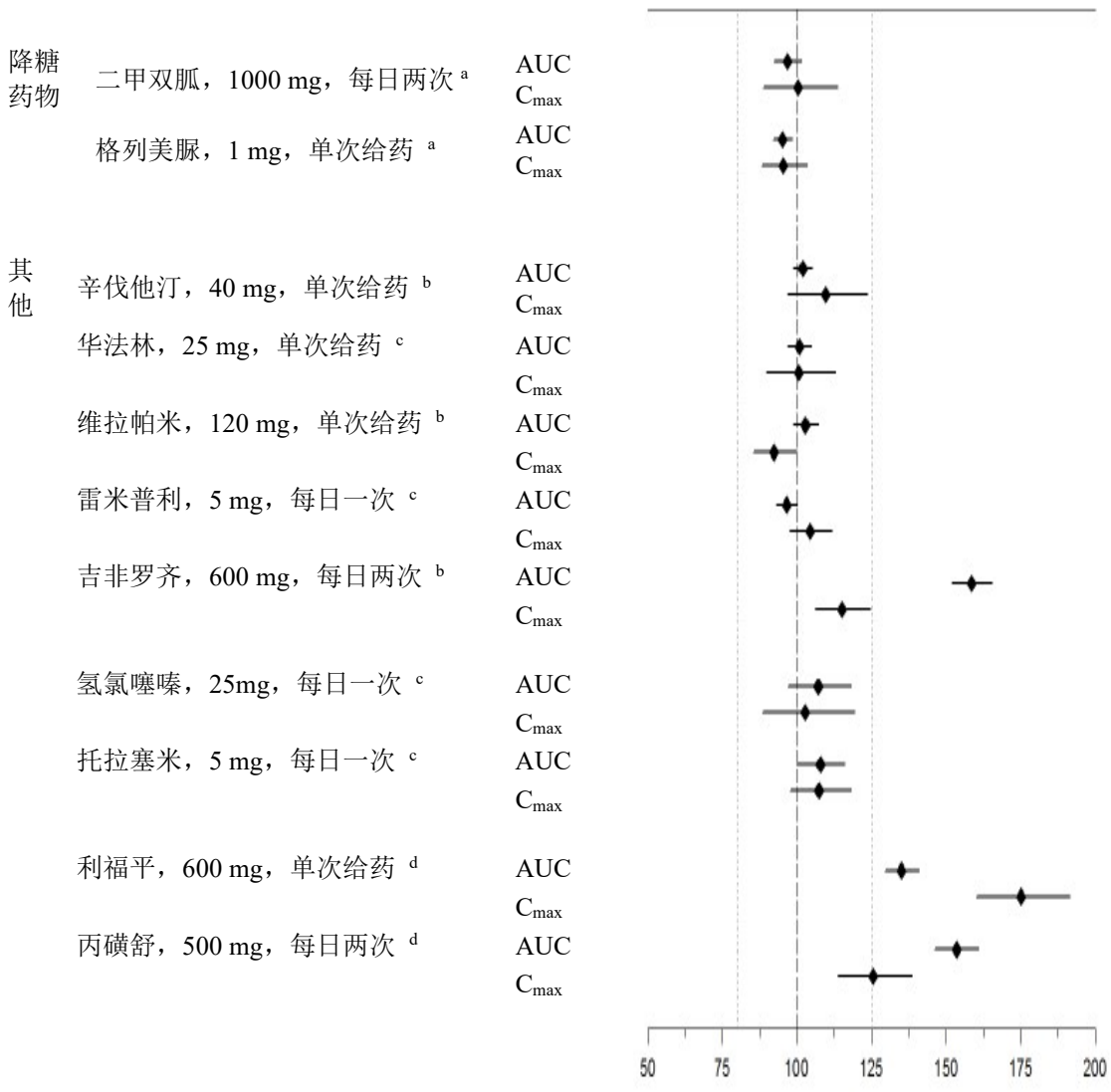
药物相互作用的体内评估

在健康受试者中（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）。

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 小时尿糖排泄没有任何影响。该观察结果对肾损伤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

AUC 和 C_{max} 几何平均比值的 90%置信区间[参比线表示 100%（80%-125%）]

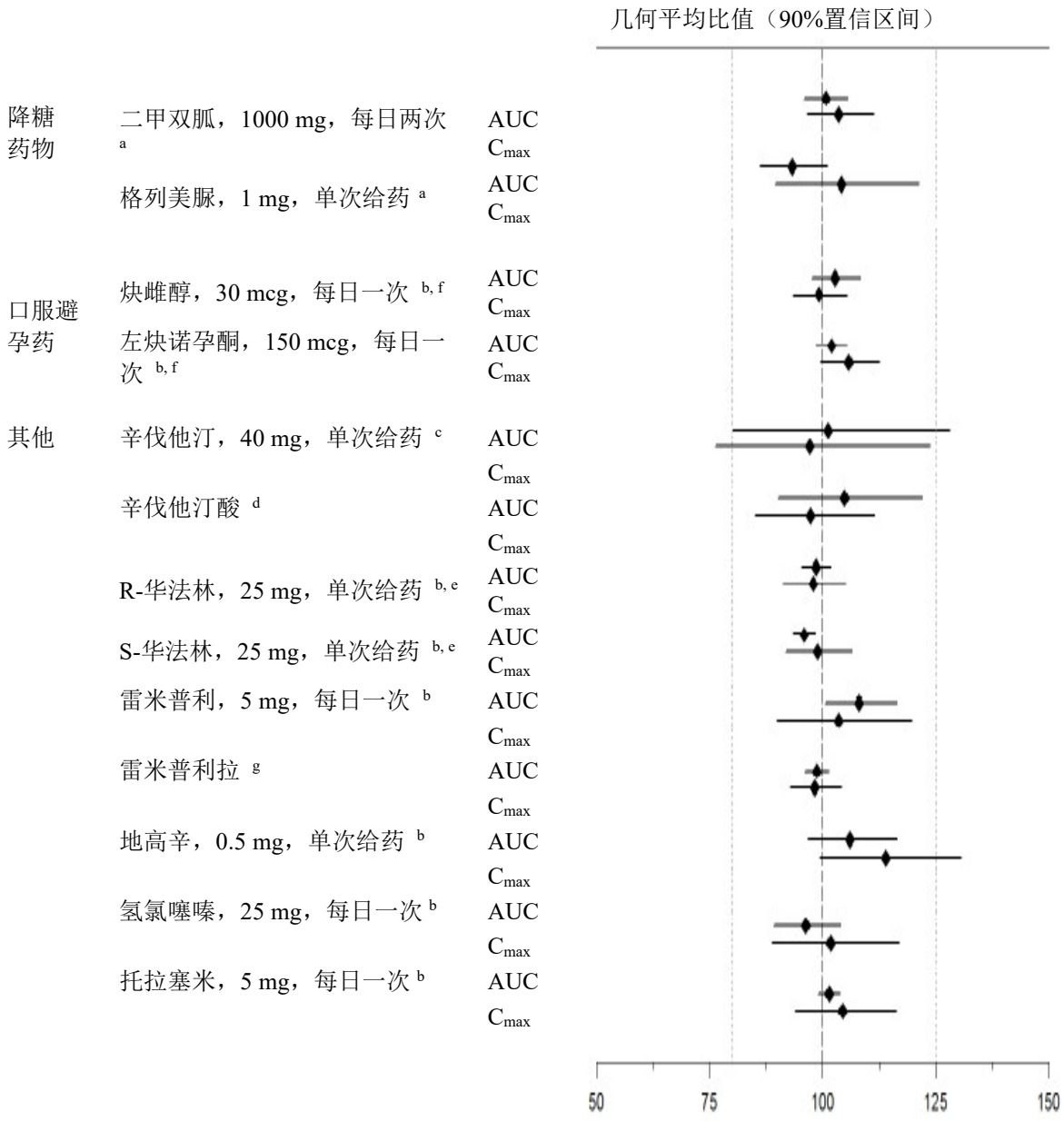


[a] 恩格列净，50 mg，每日一次； [b] 恩格列净，25 mg，单次给药； [c] 恩格列净，25 mg，每日一次； [d] 恩格列净，10 mg，单次给药

健康受试者中，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相关的影响（见图 2）。

图 2　　恩格列净对各种药物药代动力学的影响

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，50 mg，每日一次； [b] 恩格列净，25 mg，每日一次； [c] 恩格列净，25 mg，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

【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。

恩格列净还可减少钠重吸收，增加钠向远端小管的转运。这可能影响几种生理功能，如降低心脏前后负荷和下调交感神经活性。

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（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（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（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，可见大鼠胎仔屈肢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瘤和癌。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瘤发生率显著增加。

【贮藏】密闭保存。

【包装】10mg：聚氯乙烯固体药用硬片和药用铝箔，7 片/板×2 板/盒；15 片/板×1 板/盒。

25mg：聚氯乙烯固体药用硬片和药用铝箔，7 片/板×2 板/盒。

【有效期】

(1)10mg：24 个月

(2)25mg：18 个月

【执行标准】YBH18472023

【批准文号】

(1)10mg：国药准字 H20234685

(2)25mg：国药准字 H20234686

【上市许可持有人】

名称：青岛黄海制药有限责任公司

注册地址：青岛市崂山区科苑经四路 17 号

邮政编码：266101

电话号码：4007089177　0532-88704020

网　　址：www.qdhuanghai.com

【生产企业】

企业名称：青岛黄海制药有限责任公司

生产地址：青岛市崂山区科苑经四路 17 号

邮政编码：266101

电话号码：4007089177　0532-88704020

网　　址：www.qdhuanghai.com