

核准日期：2024年4月17日  
修改日期：2024年4月17日  
核准日期：2024年4月28日



## 二甲双胍恩格列净片(III)说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

### 警告：乳酸酸中毒

完整的黑框警告请参见本说明书【注意事项】项下。  
\*预期结果：已有上市后二甲双胍相关乳酸酸中毒病例导致死亡、低体温、低血压和顽固性代谢性酸中毒发生。其它风险包括呼吸困难、呼吸衰竭、低氧血症、酸中毒。实验室检查包括血乳酸水平升高、阴离子间隙酸中毒、肌酐/肌酐比值增加；同时伴有低血二甲双胍浓度 $<5\mu\text{g/ml}$ （参见【注意事项】乳酸酸中毒部分）。  
\*危险因素：包括肾功能损害、合并使用利尿剂、年龄 $>65$ 岁、使用造影剂的放射线检查、手术和其他药物、酸缺乏状态、过度饮酒和肝功能损害。这些高危人群的二甲双胍乳酸酸中毒风险降低和控制措施参见说明书完整信息（参见【注意事项】乳酸酸中毒部分）。  
\*管理措施：如果怀疑乳酸酸中毒，请停止服用本品并且由医院开始一般支持性措施。建议立即进行血液透析（参见【注意事项】乳酸酸中毒部分）。

### 【药品名称】

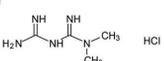
通用名称：二甲双胍恩格列净片(III)  
英文名称：Metformin Hydrochloride and Empagliflozin Tablets (III)  
汉语拼音：Erjiahuangdu Engegleijing Pian (III)

### 【成份】

本品为复方制剂，主要成份为盐酸二甲双胍和恩格列净。

盐酸二甲双胍化学名称：1,1-二甲氨基乙烷盐酸盐

化学结构式：



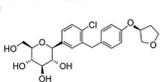
分子式： $\text{C}_4\text{H}_{12}\text{N}_2\text{Cl}$

分子量：165.63

恩格列净

化学名称：(1S)-1,5-无氧-1-(-4)-[羧基-3-[4-[(1S)-四唑-3-基]咪唑-5-基]苯基]氨基-1,2-二噁烷

化学结构式：



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组中CRF的均发生率分别为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】。

## 二甲双胍

在开始二甲双胍治疗后，最常见（>5%）的已知不良反应是腹痛、恶心/呕吐、胃气胀、腹部不适、消化不良、虚弱和头痛。

## 过敏反应

### 急性过敏反应

#### 血清肌酐升高 eGFR 降低

开始恩格列净治疗会导致开始后几周内血清肌酐升高和eGFR降低，随后这些变化保持稳定。在对中度肾损伤患者的研究中观察到恩格列净和CRF的均变化更大。在一项长期心血管预后试验中，第4周时血清肌酐和eGFR降低水平上分别高于约0.1mg/dL和-0.9mL/min/1.73 m<sup>2</sup>，且治疗停止后迅速，提示急性肾损伤的变化在恩格列净治疗引起的功能变化中可能发挥了重要的作用。

#### 低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）升高

在恩格列净治疗的患者中，安慰剂组患者中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6.3%。治疗期间基线平均LDL-C水平范围是90.3mg/dL至90.6mg/dL。

#### 低血压/低血压升高

在安慰剂组研究的汇总分析中，安慰剂治疗患者的中心收缩压和心率分别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%。安慰剂组、恩格列净10mg和恩格列净25mg治疗组中红细胞压积最初3个范围的患者，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。

#### 二甲双胍不良反应

在一项发生在29周随访期中，大约7%的患者观察到先于恩格列净发生血<sub>2</sub>水平下降至正常以下（参见【注意事项】）。

上市后使用期间已发现了其他不良反应。由于这些反应是由模拟上市后使用期间所通常不能可靠地预测其发生率/频率来确立其与药物暴露的结果关系。

## 恩格列净

### 肾功能衰竭/便秘

• 感染：急性坏死性胰腺炎（Fournier坏疽）、尿路毒症和肾盂肾炎或尿路感染/肾盂肾炎、肺炎

### 肾功能衰竭/急性肾损伤

• 皮肤反应及皮肤疾病类：血管性水肿、皮肤反应（例如皮疹、荨麻疹）

## 总氮/二甲双胍

### 肝肾功能异常；胆汁淤积、肝细胞型和混合肝细胞型肝损伤

本品适用于下列患者：  
• 中度至重度肾功能不全（eGFR < 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）。终末期肾病或透析（参见【注意事项】）。

• 急性慢性代谢性中毒患者，包括糖尿病酮症酸中毒（参见【注意事项】）。

• 对恩格列净、二甲双胍或其本品中任何辅料成分过敏。出现过过敏反应/过敏反应（参见【注意事项】）。

• 可能影响肾功能的其他急性病，如：脱水、严重感染、休克。  
• 可造成组织损伤的其他急性病（尤其是急性肾损伤或急性性肌炎和急性心衰）如：心力衰竭、心律失常、近期发作的心肌梗死和充血性心力衰竭。外科手术后，临床低血压/休克。

### 肝肾功能异常

• 肝功能不全、急性性肝衰竭、酗酒。  
• 维生素 B<sub>12</sub>、叶酸缺乏纠正者。

## 【注意事项】

### 乳酸酸中毒

二甲双胍上市后已有乳酸酸中毒病例报告，包括死亡病例。这些病例在最初期通常以急性，仅伴有不适、头痛、腹痛、呼吸窘迫或嗜睡增加等非特异性症状为特征。如在已重症化患者中观察到呼吸性酸中毒、低血氧和持续性缓慢呼吸停止。二甲双胍乳酸酸中毒的特征为血乳酸浓度>5 mmol/L，血乳酸酸度升高(>5mmol/L)。阴离子间隙酸中毒（无酮尿酸血症）以及乳酸酸/丙酮酸血症比值为增加；而酸血症二甲双胍浓度一般>5μg/mL。二甲双胍减低了肝脏对乳酸的摄取，增加了血乳酸水平。这可能会增加乳酸酸中毒风险，尤其是无氧的情况下。

如果怀疑患者有二甲双胍相关乳酸酸中毒，应立即向医院药师告知有关情况，并且应立即停用本品。在确诊患者为二甲双胍相关乳酸酸中毒的情况下，建议立即停止恩格列净治疗，以纠正患者体内去除酸基的二甲双胍（二甲双胍在吸收后，在良好的血液动力学条件下清除约4至170mL/min）。当患者通常能逆转二甲双胍酸中毒症状，并且恢复。

告知患者其家属关于二甲双胍中毒的症状，指导他们在发生这些症状时寻求帮助，并向他们的医生提供保存报告这些症状。告知对于二甲双胍相关乳酸酸中毒的任何已知危险因素和预防措施，降低和控制二甲双胍相关乳酸酸中毒风险的建议如下：

### 肾功能异常

二甲双胍上市后乳酸酸中毒病例主要在有严重肾功能损害的患者

中发生，因为二甲双胍主要通过肾脏排泄，所以二甲双胍蓄积和二甲双胍相关乳酸酸中毒的风险增加。二甲双胍相关乳酸酸中毒。基于患者肾功能临床检查包括（参见【用法用量】、【临床药理学】）。

• 在开始服用本品前，应进行肾小球滤过率估计（eGFR）。  
• 本品适用于 eGFR < 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 的患者（参见【用法用量】）。

• 对于所有服用本品的患者，至少每年评估一次eGFR。在肾功能损害者增加的患者（如老年人中，应该频繁评估肾功能损害药物相互作用）。

本品在某些情况下可能会增加二甲双胍相关乳酸酸中毒风险：损害肾功能的药物（包括强效利尿剂和非甾体类抗炎药（NSAIDs））、导致血氧饱和度明显改变、干扰肾功能或增加二甲双胍蓄积的药物（参见【药物相互作用】）。因此，这种情况下应该密切监测患者病情。

### 老年患者

二甲双胍相关乳酸酸中毒风险随着年龄的增加而增加，因为老年患者发生肝功能、肾功能或心力衰竭的可能性高于年轻患者。在老年患者中，应该频繁监测评估肾功能（参见【老年用药】）。

对于接受二甲双胍治疗的患者，肾功能临床监测结果可导致急性肾功能下降以及发生乳酸酸中毒，因此使造形的停药要求见【用法用量】。

### 手术和其他操作

手术或其他操作期间禁食水可能会造成患者脱水、低血氧和肾功能损伤。在手术禁食水时，应该暂时停用本品。在接受常规手术、脊髓或硬膜外麻醉的手术时必须停用二甲双胍。术后至至少48小时或恢复进食并肾功能评估稳定前才可重新开始服用。

### 缺血性卒中

在急性缺血性心力衰竭（尤其是伴有低灌注和血氧不足时）的背景中，接受二甲双胍和二甲双胍相关乳酸酸中毒。

急性心、脑血管性疾病以及其他与乳酸酸中毒相关的状况均可与二甲双胍中毒有关，而且也可能导致急性肾功能衰竭。当发生此类事件时，暂时停用本品。

### 饮酒/脱水

酒精和脱水可增加二甲双胍相关乳酸酸中毒风险。接受二甲双胍治疗的患者应避免过量饮酒。告诫患者在服用本品时不要过度饮酒。

### 肝肾功能异常

已有肝功能损害患者发生二甲双胍相关乳酸酸中毒病例。这可能是由于乳酸清除率下降所致，导致血乳酸水平增高。因此，对于有临床或实验室证据表明有肝病的患者，该建议停用本品。

在接受替莫唑胺葡萄糖苷转体-2（SGLT2）抑制剂（包括恩格列净）的1型和2型糖尿病患者患者的临床试验中上市后监测曾报告服用恩格列净，这是一种新型急性代谢治疗的危及生命的严重疾病。服用恩格列净的患者已有有报告酮症酸中毒或致死性病例。针对于1型糖尿病患者患者的安慰剂对照试验中，与接受安慰剂的患者相比，接受SGLT2抑制剂治疗患者出现酮症酸中毒的风险增加，本品不适用于治疗1型糖尿病患者。

接受本品治疗的患者，如出现与糖尿病代谢性中毒一致的症状和体征，无论血糖水平如何，均应立即停用本品治疗。因可能出现酮症酸中毒，应停用本品，并对患者进行进一步评估。开始治疗前，酮症酸中毒的医疗可包括胰岛素、输液和碳水化合物替代。

在许多上市报告中，尤其是1型糖尿病患者中，当无法及时发生酮症酸中毒，并可能延迟治疗，因为其血糖水平低于糖尿病酮症酸中毒预期的血糖水平（通常高于250 mg/dL）。疾病早期的症状和体征与糖尿病代谢性中毒一致，包括恶心、呕吐、腹痛、全身乏力及脱水。在鉴别诊断时，但它是全部阴性时，确诊了酮症酸中毒的易感性，如葡萄糖水平降低、急性代谢性酸中毒，输入胰岛素、手术、提示胰岛素缺乏的胰腺炎病史（1型糖尿病患者）、糖尿病酮症酸中毒。

开始本品治疗前，应考虑患者病史中酮症酸中毒的易感因素，包括糖尿病病史任何原因而分高、高热和脱水等情况。

对于手术计划中的患者，请考虑手术至少3天暂停口服本品治疗。

在接受本品治疗的患者中，如发生急性肾损伤/肾衰竭的临床情况（如血清肌酐升高或血清肌酐清除率降低），应考虑肾衰竭的情况，并暂停使用本品。重新接受本品治疗前，需确保解决了肾功能损害的原因。

指导患者观察接受本品治疗的体征和症状，并指示患者一旦出现任何症状时即应中断接受本品治疗，并立即就医。

本品可能会引起血管收缩，有时可能表现为低血压或暂时性急性一过性性低血压（参见【不良反应】）。上市后报告接受SGLT2抑制剂（包括恩格列净）治疗的2型糖尿病患者发生性功能障碍，有些患者伴有勃起功能障碍。肾功能损害患者（eGFR < 60mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）患者、老年患者或使用利尿剂的患者中观察到充血性心力衰竭或低血压的临床情况。具有一种或多种危险因素的患者可使用本品。应评估血管收缩状态。

对于与血管不足有关的患者，应在开始使用本品前纠正状况。开始治疗后，监测肾功能不足的体征和症状以及肾功能。

### 乳酸酸中毒/低血压

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乳酸酸中毒，包括乳酸酸中毒需要住院治疗的血苷盐。发生LP

制剂治疗可增加尿路感染的风险。如有指征，应评估患者尿路感染的体征和症状。

### 低血氧/低血氧血症/低氧饱和度/低氧血症

已知胰岛素和胰岛素类似物可导致低血糖，当格列净与胰岛素类似物（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】）。二甲双胍与胰岛素类或胰岛素类似物联合使用时，可能会增加低血糖风险。因此，当与本品联合使用时，可能需要降低胰岛素或胰岛素类似物的剂量。以降低低血糖风险。

服用恩格列净后（包括恩格列净治疗的患者服用者的上市后监测中，有报告急性阴部坏死性筋膜炎（也称为Fournier坏疽）的病例。这是一种罕见但严重且危及生命的罕见情况，需要紧急手术干预。女性患者平均年龄为59岁。严重后果包括导致住院、多次手术和死亡。

接受本品治疗的患者，如出现持续性发热的体征或面部或阴部的疼痛或肿胀、红肿、肿胀，应考虑持续性感染相关状况。如果怀疑为持续性感染，应立即使用广谱抗生素治疗，必要时进行外科干预。同时停用本品，密切监测临床体征，并采取适当的治疗控制血氧。

### 生殖系统感染

恩格列净可增加生殖系统感染风险（参见【不良反应】）。有慢性感染或急性生殖系统感染病史的患者更可能发生生殖系统感染。应根据需要采取预防和治疗的措施。

在恩格列净上市后有报告服用恩格列净发生严重感染风险的报告（如急性肾损伤），如发生感染风险，应停止服用本品，按照标准治疗方案积极治疗，并应密切监测直至症状消失。本品禁止用于对本品的活性成分或本品任何辅料过敏的患者（参见【禁忌】）。

### 低血压

在为期29周的二甲双胍临床研究中，发现约有7%低血压二甲双胍治疗的患者其血中维生素B<sub>12</sub>水平由原来的正常降低到不正常水平上。这些降低可能是由于干扰维生素B<sub>12</sub>、因内源性食物来源维生素B<sub>12</sub>的吸收，可引起巨幼细胞性贫血。当治疗二甲双胍使用维生素B<sub>12</sub>补充剂后，似乎与维生素B<sub>12</sub>水平恢复正常。维生素B<sub>12</sub>水平正常患者（维生素B<sub>12</sub>充足者）似乎与发生维生素B<sub>12</sub>低于正常水平。接受本品治疗的患者每应进行一次血液学参数检测，每2-3年进行一次维生素B<sub>12</sub>检测，并处理异常情况（参见【不良反应】）。

### 妊娠/哺乳期妇女用药

妊娠  
对于计划怀孕已经怀孕的患者，不推荐停用二甲双胍，但可以使用胰岛素维持血糖水平，使其尽可能接近正常水平，从而降低低血糖风险。

### 母乳喂养

不建议在妊娠中期及晚期使用恩格列净。  
孕产妇使用本品是否影响母乳喂养尚不清楚。不足以明确药物相关的母乳喂养和母乳成分。对于哺乳期服用二甲双胍的母乳喂养研究没有二甲双胍是否影响母乳喂养和风险之间在明确结果的报告。

妊娠期糖尿病控制不佳会对母体和胎儿产生相关的风险。妊娠期糖尿病，在HbA<sub>1c</sub>>6%的患者中，胰岛素原发女性中，产生出生缺陷和胎儿死亡已得到证实。在HbA<sub>1c</sub>>10%的女性中，该风险高达15%至25%。妊娠糖尿病患者中，胎儿死亡和先天性缺陷的普遍人群。在临床上已证明，妊娠期糖尿病患者出生缺陷的风险估计值分别为2%和15%-20%。

### 糖尿病患者

疾病早期的母体和/或胚胎/胎儿风险：妊娠期间血糖控制不佳增加母体糖尿病酮症酸中毒、先兆流产、自然流产、早产和分娩不良结局的风险。妊娠期间血糖控制不佳增加胎儿的严重生长缺陷、死亡和巨大儿发生疾病风险。

人体数据来自上市后研究已发表数据没有足够期间服用二甲双胍与严重出生缺陷、流产或胚胎/胎儿不良结局或畸形一致的报告。但是，由于方法的局限性，包括样本量小及对照不一致，所以这研究不能确定是否存在二甲双胍相关风险的结论。

### 二甲双胍

本品为口服片剂。恩格列净片剂。在二甲双胍治疗期间不推荐服用。本品或本品成分（恩格列净/二甲双胍）是否含有人乳乳汁成分。

母乳喂养的婴儿可能会受到二甲双胍的影响信息有限。有限的公开发表的研究报告显示，恩格列净会分泌到人体乳汁中。由于人乳中恩格列净在子宫内及可能会在哺乳暴露的婴儿出生后2年内，有可能会对人体发育发生潜在影响。

鉴于可能会对母乳喂养产生不良影响，包括报告药物可能会影响出生后母乳喂养，因此，不建议母乳喂养患者使用本品。

导致儿童已发表的临床数据有限。研究表明，二甲双胍可随乳汁分泌，导致儿童血中药物浓度低。在母乳喂养的婴儿中，母乳中乳/血浆浓度比率为在0.13至1.2%之间。但是，由于样本量小，而且儿童暴露的有限不良事件数据有限，所以这些研究不能确定母乳内使用二甲双胍的风险可能得出结论。

### 不良反应

本品与恩格列净联合使用会增加宫外孕的可能性，因为一些不排卵妇女接受二甲双胍治疗可能会干扰排卵。

### 儿童用药

尚未建立本品在年龄小于18岁的儿童患者中的安全性和有效性。【老年用药】

恩格列净治疗可能会引起肾功能异常，而二甲双胍主要通过肾脏

排泄，而且年龄增长会引起肾功能下降，所以在老年患者中用药时应更频繁地评估肾功能。

不建议根据年龄进行剂量调整。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。预期恩格列净对患者有长期损害的老化患者中的降血糖风险降低。接受安慰剂、恩格列净 10mg 和恩格列净 25mg 的 75 岁及 75 岁以下患者中血糖量不足和相关不良反应的风险增加至 1.2%、2.3% 和 4.6%。安慰剂组、恩格列净 10mg 组和恩格列净 25mg 组的 75 岁及 75 岁以下患者中血糖降低的风险分别增加至 10.5%、15.7% 和 15.1% (参见【注意事项】、【不良反应】、【糖尿病二甲双胍】)。

二甲双胍的临床研究中的老年患者数量不足，不能确定老年患者的治疗反应是否不同于年轻患者，但报告的其他临床经验未发现老年患者与年轻患者之间存在任何有意义的差异。因此，老年患者选择药物时应慎重，通常以剂量范围的下限作为起始剂量。由于这些患者肾功能、心脏或心力衰竭降低的发生率较高、合并疾病或使用其他药物治疗的频率更高，且血糖降低中的风险更高。在老年患者中用药时，应更频繁地评估肾功能 (参见【禁忌】、【注意事项】、【临床药理学】)。

#### 【药物相互作用】

药物相互作用	参见：临床相关相互作用
<b>糖蛋白抑制剂</b>	
临床影响	托吡酰胺或氯吡格雷糖蛋白抑制剂 (如阿哌沙定、乙胺吡嗪或氯吡格雷糖蛋白) 经导管导致血清浓度显著降低，并诱导非离子型中间代谢物代谢性中毒。
干预	这些药物与本品合用可能会增加糖尿病中的风险。应考虑对这些患者进行更为频繁的监测。
<b>会降低二甲双胍清除率的药物</b>	
临床影响	含有机离子转运蛋白参与二甲双胍肾清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/OTC2 多药及毒性性外排转运体 [MATE] 抑制剂，如雷美替、凡德他韦、多替拉布和索美替丁) 可能会增加二甲双胍的全身暴露量，并可能增加乳酸酸性中毒风险 (参见【注意事项】)。
干预	考虑合并用药的获益和风险。
<b>酒精</b>	
临床影响	已知酒精会增加二甲双胍对乳酸酸中毒的影响。
干预	警告患者，在服用本品期间不能过度饮酒。
<b>利尿剂</b>	
临床影响	恩格列净与利尿剂联合给药可能导致尿量增加和尿酸，从而可能增加容量不足的风险。
干预	对于患有低容量不足的患者，应在开始使用本品前对总容量不足进行充分评估。开始给药后，监测总容量不足的体征和症状以及肾功能。
<b>胰岛素或胰岛素类似物</b>	
临床影响	使用注射胰岛素类似物 (如胰岛素类似物) 或胰岛素类似物联合治疗时，会增加血糖降低风险。二甲双胍和胰岛素类似物/胰岛素促泌剂合用时可能增加血糖降低风险。
干预	本品与胰岛素类似物 (如胰岛素类似物) 联合治疗时，应减少胰岛素类似物剂量以避免低血糖风险。

**影响血糖控制的药物**

临床影响 某些药物会引起高血糖，并可能导致血糖失控。这些药物包括甲氨蝶呤和其他利尿剂、皮质类固醇、烟草类药物、吸入性糖皮质激素、雌激素、口服避孕药、苯妥英、胺碘酮、交感神经激动剂、肾上腺素能和异丙肾。

干预 某些非处方药可能属于此类药物。应对患者进行密切监测，以维持足够的血糖控制。接受本品治疗的患者停用此类药物时，应密切观察患者是否出现低血糖。

**尿酸控制相关性**

临床影响 SGLT2 抑制剂会增加尿酸排泄，并导致尿酸检测呈阳性。

干预 不建议服用 SGLT2 抑制剂的患者通过尿酸检测来监测尿酸控制。应使用替代方法监测尿酸控制。

**对 1,5-L-谷胱甘肽 (1,5-AG) 的干扰**

临床影响 在评估恩格列净 SGLT2 抑制剂的患者血糖控制时，1,5-AG 检测可能受到干扰。

干预 不建议服用 1,5-AG 检测来监测血糖控制。应使用替代方法监测血糖控制。

**锂**

临床影响 SGLT2 抑制剂 (包括恩格列净) 与锂合并用可能通过增加肾脏锂清除降低血锂水平。

干预 在开始服用恩格列净前或在调整剂量后，应频繁监测血锂水平。调整患者锂剂量时应与开具处方的医生讨论，以监测血锂水平。

#### 【药物过量】

药物过量是本品药物过量。医生应当根据患者的临床症状采用常规支持性治疗 (如清除胃肠道内未吸收的物质、采用临床监测以及开放支持性治疗)。

已发生过服用二甲双胍药物过量，包括剂量高达 50g，在二甲双胍药物过量病例中，大约 32% 的病例报告了乳酸酸中毒 (参见【注意事项】)。在良好生物利用度条件下，二甲双胍以高达 170L/min 的清除率被清除。因此，血液透析可能无法清除二甲双胍。尚未研究过通过血液透析去除恩格列净。

#### 【临床药理学】

##### 据国外文献报道：

##### 作用机制

请参见【药理毒理】中的“药理作用”。

##### 恩格列净

##### 尿糖排泄率

在 2 型糖尿病患者中，恩格列净给药后即可出现尿葡萄糖排泄增多，并且可持续到 4 周治疗期末。10mg 恩格列净每天一次给药时，平均每天排出 64g；25mg 恩格列净每天一次给药时，平均每天排出 78g。

在一项为期 5 天的研究中，25mg 恩格列净每天一次给药时，在一天 24 小时尿液相对干基线的增加值为第 1 天 341L，第 5 天 135L，*心脏左室心腔充血*。

在一项随机、安慰剂对照、活性药物对照、交叉研究中，30 例糖尿病患者接受了恩格列净 25mg、恩格列净 200mg (最大剂量的 8 倍)、莫西沙星对照剂型每日口服给药。恩格列净 25mg 或 200mg 治疗均未观察到 QTc 间期延长。

##### 药代动力学

##### 本品：

在国内外健康受试者等效性研究的结果表明，本复方制剂 (二甲双胍恩格列净片) 与相应剂量的恩格列净和盐酸二甲双胍片单制剂相比具有生物等效性。

与空腔状态相比，餐前状态给予 12.5mg 恩格列净/1000mg 二甲双胍，恩格列净 AUC 减少 9%，*C<sub>max</sub>* 减少 28%。对于二甲双胍，与空腔状态相比 AUC 减少 12%，*C<sub>max</sub>* 减少 26%。认为观察到的食欲对恩格列净和二甲双胍产生的效应并无临床相关性。

##### 恩格列净

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发现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峰值浓度。之后，血浆浓度呈双相性降低，有快速分布相和较慢消除的终末相。稳态血浆 AUC 和 *C<sub>max</sub>* 分别为 1870mg/hL 和 259 mg/L (10mg 恩格列净每日一次给药) 和 4740mg/hL 和 687mg/L (25mg 恩格列净每日一次给药)。在治疗剂量范围内，恩格列净的全身清除率与恩格列净口服给药和恩格列净静脉给药的药物动力学参数相似，提示药代动力学特性相似性。

与空腔状态相比，进食高脂肪和热量餐餐后给予 25 mg 恩格列净导致暴露降低，AUC 降低大约 16%，*C<sub>max</sub>* 降低大约 37%。认为观察到的食物对恩格列净的药代动力学的影响没有临床意义，恩格列净可以在餐后或空腹时给药。

根据群体药代动力学分析计划观察态空腹给药容积为 73.8L。健康受试者口服 [<sup>14</sup>C] 恩格列净溶液后，红细胞内大约有 36.8%。血浆蛋白结合率为 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，表明口服清除率为 10.6L/h。每日一次给药后，稳态口服相对相对于血浆 AUC，蓄积率达 22%，这与恩格列净的半衰期一致。

##### 代谢

人类类属中检测到恩格列净的主要代谢物，最主要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暴露总量的 10%。体外研究表明，人体内恩格列净主要代谢物清除途径为 S<sub>1</sub>。每日一次给药后，稳态口服清除率由 UGT1A3、UGT1A8 和 UGT1A9 进行葡萄糖苷酸反应。

健康受试者口服 [<sup>14</sup>C] 恩格列净溶液后，大约 95% 的药物相关放射性物质 (41.2%) 或尿液 (54.4%) 清除。美国以外的绝大多数药物相关放射性物质为母药物原型，随尿液排泄的大约一半药物相关放射性物质为母药物原型。

##### 剂量—不良反应

空腹服用时，500mg 盐酸二甲双胍的绝对生物利用度为 50-60%。使用盐酸二甲双胍片 500mg 至 1500mg 以及 850mg 至 2500mg 单次口服给药的研究表明，随着剂量的增加未比例化血药量反应关系。这导致吸收下降减少，而不是降低排泄性。

与相同剂量的片剂相比，口服每次服用 850mg 盐酸二甲双胍片后，*C<sub>max</sub>* 大约降低 40%，AUC 降低 25%。血药浓度达峰时间 (*T<sub>max</sub>*)

延长 35 分钟，这表明食物可降低盐酸二甲双胍的吸收程度，稍微延迟盐酸二甲双胍的吸收。这些下降的临床意义尚不明确。

盐酸二甲双胍口服给药 850 mg 单次口服给药后，盐酸二甲双胍的表观分布容积 (V<sub>D</sub>) 平均为 654±358 L，与蛋白结合率超过 90% 的磺胺类药物相似。盐酸二甲双胍的血浆蛋白结合率略低。盐酸二甲双胍分布到组织中，极有可能是与时间有关。在以常剂量口服给药和药物暴露服用盐酸二甲双胍时，盐酸二甲双胍的血浆浓度在 24—48 小时达到峰值，且随剂量 *<*1 mg/L。在盐酸二甲双胍对照临床试验中，即使在最大剂量时，盐酸二甲双胍的血药峰浓度也不超过 5 μg/mL。消除。

二甲双胍的血浆消除半衰期约为 6.2 小时，在血液中，消除半衰期约为 17.6 小时，这表明细胞内蓄积不是一个因素。

##### 代谢

在正常受试者中开展的单次静脉给药研究证明，二甲双胍以原型药物在尿中排泄。二甲双胍不能经肝代谢 (人体内未发现任何代谢产物)，也不经胆汁排泄。

##### 排泄

口服给药后，大约 90% 的吸收到剂在开始 24 小时内经肾脏排泄。肾清除率约为肌酐清除率的 3.5 倍，这表明经肾小管排泄是盐酸二甲双胍的主要消除途径。

##### 特殊人群

##### 妊娠及哺乳期妇女

尚未对功能损害患者开展任何旨在确定本品给药后恩格列净和二甲双胍的代谢动力学特征的研究。

##### 恩格列净

在轻度 (eGFR: 60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 至 <90mL/min/1.73m<sup>2</sup>)、中度 (eGFR: 45mL/min/1.73m<sup>2</sup> 至 <60mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 和重度 (eGFR: <30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 肾功能损害者和肾接受透析 (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%。恩格列净和莫西沙星/ESRD 患者与肾功能正常的恩格列净血浆峰水平相似。轻度至中度肾功能损害者恩格列净的血浆药代动力学特征与正常患者的大约 20%。群体药代动力学分析未发现，随着 eGFR 降低，恩格列净的表观口服清除率降低，导致药物蓄积。但是，随尿液排泄的药物原形尿药原形百分比例和尿排泄率 eGFR 降低而降低。

##### 盐酸二甲双胍

在肾功能降低的患者中，盐酸二甲双胍的血浆和血液清除率长期降低，肾脏清除率下降 (参见【禁忌】、【注意事项】)。

##### 肝损害

尚未在功能损害患者中开展任何旨在确定本品给药后恩格列净和二甲双胍的代谢动力学特征的研究。

##### 恩格列净

根据 Child-Pugh 分级，轻度、中度或重度肝损害患者中，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<sub>max</sub>* 分别增加大约 4%、23% 和 48%。

##### 盐酸二甲双胍

在轻度至中度肝损害患者中开展过盐酸二甲双胍药代动力学研究。食物、体重指数、性别和性别的种族。

根据群体 PK 分析，年龄、体重指数 (BMI)、性别和种族 (亚洲人与主要白人) 对药物药代动力学的特征无临床显著影响。

##### 盐酸二甲双胍

在正常受试者中，在正常受试者和 2 型糖尿病患者中盐酸二甲双胍的药物动力学参数无显著差异。同样，2 型糖尿病患者中的对照临床研究发现，二甲双胍在男性患者中产生的抗高血糖效应具有可比性。

未按照对照二甲双胍的代谢动力学参数开展研究。在 2 型糖尿病患者中的二甲双胍对照临床试验中，二甲双胍在加索人 (n=249)、黑人 (n=51) 和西班牙裔 (n=24) 中产生的高血糖效应具有可比性。参见患者。

尚未在老年患者中开展任何旨在确定本品给药后恩格列净和二甲双胍的药代动力学特征的研究 (参见【注意事项】、【老年用药】)。

##### 恩格列净

根据群体药代动力学分析，发现年龄没有对恩格列净的代谢动力学特征产生临床上有意义的差异 (参见【老年用药】)。

##### 盐酸二甲双胍

在轻度至中度肝损害患者中开展过盐酸二甲双胍药代动力学研究。食物、体重指数、性别和性别的种族。在正常受试者和 2 型糖尿病患者中，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<sub>max</sub>* 分别增加大约 4%、23% 和 48%。群体药代动力学分析未发现，随着 eGFR 降低，恩格列净的表观口服清除率降低，导致药物蓄积。但是，随尿液排泄的药物原形尿药原形百分比例和尿排泄率 eGFR 降低而降低。

##### 儿童

尚未在儿童患者中开展任何旨在确定本品给药后恩格列净和二甲双胍的药代动力学特征的研究。

尚未开展过本品的药代动力学-药物相互作用研究；然而对

恩格列净和盐酸二甲双胍单药开展过这类研究。

### 恩格列净在体内的体外研究

恩格列净在外周组织、尿液或诱导 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'-磷酸、葡萄糖醛酸转移酶 UGT1A3、UGT1A8、UGT1A9 和 UGT2B7 进行葡萄糖醛酸转移。恩格列净不会抑制 UGT1A1、UGT1A3、UGT1A8、UGT1A9 和 UGT2B7。因此，恩格列净不会对同时给予的体内 CYP450 同工型或 UGT1A1、UGT1A3、UGT1A8、UGT1A9 和 UGT2B7 底物产生影响。目前尚无评价对 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。

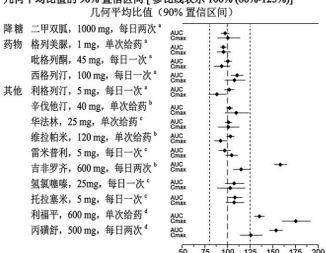
恩格列净不会抑制 P-糖蛋白 (P-gp) 和乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 底物，但在治疗剂量下不会抑制这些外排转运体。基于体外研究，认为恩格列净不太可能与 P-gp 底物药物发生相互作用。恩格列净与人眼组织性转运蛋白 OCT1、OATP1B1 和 OATP1B3 的底物，但不会抑制 OCT1 和 OCT2 的底物。在具有临床意义的剂量下，恩格列净不会抑制对他人摄取性转运蛋白的任何一种。预计恩格列净不会对同时给予的上述摄取性转运蛋白底物产生影响。

### 药物相互作用研究的体内评估

根据所进行的药代动力学研究结果，当本品与常用处方药物联合给药时，不建议调整剂量。在健康志愿者中 (无论是否与二甲双胍、格列齐尔、吡格列酮、西格列汀、利格列汀、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 (无论是否与二甲双胍和托拉唑美唑联合给药)，恩格列净对常用处方药物的药代动力学没有影响，但没有临床意义。

在肾功能不全患者中，恩格列净与丙磺舒联合给药导致尿液排泄的恩格列净百分比降低 30%，约 24 小时尿排泄量没有影响。该观察结果对肾功能患者治疗的临床意义尚不清楚。

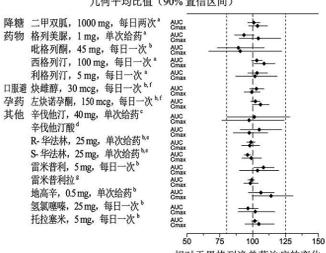
图 1 各种药物对恩格列净药代动力学的影响，显示为 AUC 和 C<sub>max</sub> 几何平均比值的 90% 置信区间 [ 参见表 1 表示 100% (80%-125%) ]



恩格列净 50mg, 每日一次<sup>a</sup>; 恩格列净 25mg, 单次给药<sup>b</sup>; 恩格列净 25mg, 每日一次<sup>c</sup>; 恩格列净 100mg, 单次给药<sup>d</sup>。注：AUC 和 C<sub>max</sub> 几何平均比值的 90% 置信区间。

恩格列净与二甲双胍、格列齐尔、吡格列酮、西格列汀、利格列汀、华法林、地西泮、雷米普利、辛伐他汀、氯吡格雷、托拉唑美唑和口服避孕药联合给药时，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 恩格列净联合各种药物药代动力学的影响，显示为 AUC 和 C<sub>max</sub> 几何平均比值的 90% 置信区间 [ 参见表 1 表示 100% (80%-125%) ]



恩格列净 50mg, 每日一次<sup>a</sup>; 恩格列净 25mg, 每日一次<sup>b</sup>; 恩格列净 25mg, 每日一次<sup>c</sup>; 恩格列净 100mg, 每日一次<sup>d</sup>。注：AUC 和 C<sub>max</sub> 几何平均比值的 90% 置信区间。

恩格列净与二甲双胍、格列齐尔、吡格列酮、西格列汀、利格列汀、华法林、地西泮、雷米普利、辛伐他汀、氯吡格雷、托拉唑美唑和口服避孕药联合给药时，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 3)。

表 4: 合并用药对血浆二甲双胍全身暴露量的影响

合并用药	合并用药的剂量*	盐酸二甲双胍剂量*	几何平均值比 (合并用药/无合并用药的比值) 无影响=1.0	
			AUC†	C <sub>max</sub>
格列本脲 5 mg	850 mg	二甲双胍	0.91†	0.93†
吡嗪类 40 mg	850 mg	二甲双胍	1.09†	1.22†
硝苯地平 10 mg	850 mg	二甲双胍	1.16	1.21
硝苯地平 40 mg	850 mg	二甲双胍	0.90	0.94
布洛芬 400 mg	850 mg	二甲双胍	1.05†	1.07†

† 通过肾小管分泌的阳离子药物可能会降低二甲双胍的清除 (参见药物相互作用)。

西替胍宁 100 mg 850 mg 二甲双胍 1.40 1.61  
碳酸酐酶抑制剂可能会加速二甲双胍清除 (参见药物相互作用)

托拉唑美唑 1100 mg 500 mg 二甲双胍 1.25 1.17

\* 二甲双胍和合并用药全部采用单剂量给药  
† AUC = AUC(0-∞)

‡ 算术均值比  
§ 托拉唑美唑 100 mg 每 12 小时给药一次和盐酸二甲双胍 500 mg 每 12 小时给药一次达稳态时; AUC = AUC<sub>0-24h}</sub>

表 5: 二甲双胍对合并用药全身暴露量的影响

合并用药	合并用药的剂量*	盐酸二甲双胍剂量*	几何平均值比 (与/不与二甲双胍联合用药的比值) 无影响=1.0	
			AUC†	C <sub>max</sub>
格列本脲 5 mg	500 mg§	二甲双胍	0.78†	0.63†
吡嗪类 40 mg	850 mg	吡嗪类	0.87†	0.69†
硝苯地平 40 mg	850 mg	硝苯地平	1.10†	1.08
辛伐他汀 40 mg	850 mg	辛伐他汀	1.01†	0.94
布洛芬 400 mg	850 mg	布洛芬	0.97†	1.01†
西替胍宁 400 mg	850 mg	西替胍宁	0.95†	1.01

\* 二甲双胍和合并用药全部采用单剂量给药  
† AUC = AUC(0-∞)

‡ 算术均值比  
§ 报告了 AUC(0-∞), 差异的 p 值 < 0.05

¶ 算术均值比

【药理毒理】  
本品为恩格列净、盐酸二甲双胍组成的复方制剂。

恩格列净  
钠-葡萄糖转运蛋白 2 (SGLT-2) 是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，可减少肾脏的葡萄糖重吸收，降低肾糖阈，促进葡萄糖从尿液中排出。

二甲双胍  
二甲双胍可减少肝糖原生成，抑制葡萄糖的肠道吸收，并增加外周组织对葡萄糖的摄取和利用。可通过增加外周组织的摄取和利用降低高血糖的敏感性。

毒理学研究  
恩格列净  
遗传毒性  
恩格列净 Ames 试验、小鼠体外淋巴瘤细胞试验、大鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性  
恩格列净在 700mg/kg 剂量 (按 AUC 计算，约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 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，可见大鼠胎仔原胚骨畸形率增加和兔胎仔和胎仔丢失增加。

在大鼠和兔胎前-胎仔发育毒性试验中，恩格列净在 300mg/kg 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 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，可见大鼠胎仔原胚骨畸形率增加和兔胎仔和胎仔丢失增加。

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 日剂量 (按 AUC 计算，分别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 300mg/kg 剂量 (按 AUC 计算，分别相当于临床最大给药剂量 25mg 的约 4 倍) 可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 日剂量，在 100mg/kg 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 周后未观察到上述现象。

恩格列净未可见大鼠乳汁。乳汁中药物浓度为母体血浆药物浓度的 5 倍。

致毒性  
在大鼠 2 年致毒性试验中，恩格列净在 1000mg/kg 日剂量下 (按暴露量计算，雄性和雌性小鼠分别相当于临床最大给药剂量 25mg 的 62 倍和 45 倍)，雄性和雌性大鼠发生率未见增加，但雌性小鼠可见肾小管管腔扩张，肾囊肿的发生可能与雌性小鼠存在特殊代谢途径有关。

在大鼠 2 年致毒性试验中，恩格列净在 700mg/kg 日剂量下 (按暴露量计算，雄性和雌性大鼠分别相当于临床最大给药剂量 25mg 的 72 倍和 52 倍)，雌性大鼠肿瘤发生率未见明显改变，雄性大鼠系膜血管管壁发生显著增加。

盐酸二甲双胍  
遗传毒性  
二甲双胍 Ames 试验、小鼠淋巴瘤细胞基因突变试验、人淋巴瘤细胞微核试验结果均显示为阴性。

生殖毒性  
雌性大鼠和雄性大鼠给予二甲双胍，剂量高达 600 mg/kg 日剂量 (按面积折算相当于临床推荐最大日剂量的 3 倍)，未见对生育能力的影响。大鼠和兔子给予二甲双胍，剂量高达 600 mg/kg 日剂量 (按面积折算相当于临床推荐最大日剂量的 2 倍和 6 倍) 时，无致畸胎作用。

哺乳大鼠的研究结果显示，盐酸二甲双胍可分泌入乳汁，并可达至母乳浓度的 90%。

致毒性  
大鼠给予二甲双胍 900 mg/kg 日 104 周，小鼠给予二甲双胍 1500 mg/kg 日 91 周，按体表面积计算的大鼠相当于人类推荐剂量的每日最大用量 2000 毫克 4 倍，小鼠和雄性大鼠未见给药发生率增加，900 mg/kg 日剂量下雌性大鼠可见轻度泌尿系小鼠发生率增加。

复方制剂  
尚未开展恩格列净与盐酸二甲双胍联合用药动物试验评价毒性。遗传毒性或生育力损伤。大鼠 13 周联合给药毒性试验结果显示，恩格列净与二甲双胍联合用药不会增加毒性。

妊娠大鼠围产期联合给予恩格列净和盐酸二甲双胍，未见对发育有明显不良影响，按临床暴露量 AUC 计算，分别是恩格列净 10 mg 和 25 mg 剂量的 35 倍和 14 倍，是二甲双胍 2000 mg 的 4 倍。

【用法用量】  
按 1:1 密封保存。

【包装】  
1. 聚乙二醇/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片/铝塑包装，10 片/1 板 x 1 盒，10 片/1 板 x 2 板 x 1 盒，10 片/1 板 x 3 板 x 1 盒，10 片/1 板 x 4 板 x 1 盒。

2. 口服固体制剂用高密度聚乙烯 (内含固体药用低密度聚乙烯干燥剂)：30 片/1 板 x 60 片/1 板/盒。

【有效期】24 个月

【执行标准】国家药品监督管理局药品注册标准 YBH0330024

【批准文号】国药准字 H202043547

【药品上市许可持有人】  
名称：江苏德源药业股份有限公司  
注册地址：连云港经济技术开发区开发区 82 号  
邮政编码：222047  
电话号码：0518-8234296 8234786  
传真号码：0518-8234788

网 址：http://www.pharmdy.com

【生产企业】  
企业名称：江苏德源药业股份有限公司  
生产地址：连云港经济技术开发区长江路 29 号  
邮政编码：222047  
电话号码：0518-8234296 8234786  
传真号码：0518-8234788

网 址：http://www.pharmdy.com

如有问题请与药品上市许可持有人联系