

核准日期：XXXX 年 XX 月 XX 日

卡格列净片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

警示语

下肢足中部位的截肢（在两项试验中，140 例截肢的患者中有 99 例接受了本品治疗）最常见；但是也观察到了膝盖以上或膝盖以下腿部截肢的情况（在两项试验中，140 例截肢的患者中有 41 例接受了本品治疗）。少数患者多次截肢，或涉及双下肢：

- 在两项针对既往有心血管疾病（CVD）史或 CVD 危险因素的 2 型糖尿病患者的大型、随机、安慰剂对照试验（CANVAS 和 CANVAS-R）中，观察到服用本品后下肢截肢的风险升高了约一倍。
- 脚趾和足中部位截肢最常见；但是也观察到腿部截肢的情况。少数患者多次截肢，或涉及双下肢。
- 在开始用药前，应考虑到可能增加截肢风险的因素，例如既往截肢史、外周血管病变和神经病变，以及糖尿病性足部溃疡。
- 应监测服用本品的患者是否出现下肢部位的感染、下肢新发疼痛或触痛、疮或溃疡，如出现这些并发症应停药（参见【注意事项】）。

【药品名称】

通用名称：卡格列净片

商品名称：怡可安®

英文名称：Canagliflozin Tablets

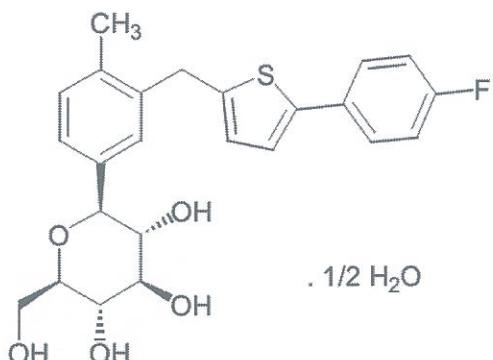
汉语拼音：Kageliejing Pian

【成份】

主要成份：卡格列净

化学名称：(1S)-1,5-脱水-1-C-(3-{[5-(4-氟苯基)噻吩-2-基]甲基}-4-甲基苯基)-D-葡萄糖醇

化学结构式:



分子式: C₂₄H₂₅FO₅S•1/2 H₂O

分子量: 453.53

【性状】

本品为黄色胶囊形薄膜衣片(100mg规格)或白色至类白色胶囊形薄膜衣片(300mg规格)，除去包衣后应显白色。

【适应症】

本品与二甲双胍联用：当单独使用二甲双胍血糖控制不佳时，可与二甲双胍联合使用，配合饮食和运动改善成人2型糖尿病患者的血糖控制。

本品与二甲双胍和磺脲类药物联用：当联用二甲双胍和磺脲类药物血糖控制不佳时，可与二甲双胍和磺脲类药物联合使用，配合饮食和运动改善成人2型糖尿病患者的血糖控制。

本品不建议用于1型糖尿病患者或糖尿病酮症酸中毒(患者)的治疗。

【规格】

(1) 100mg; (2) 300mg (以卡格列净无水物(C₂₄H₂₅FO₅S)计)

【用法用量】

本品的推荐起始剂量为100mg每天一次，当天第一餐前服用。对于耐受本品100mg每天一次的剂量、肾小球滤过率估计值(eGFR) $\geqslant 60\text{ mL/min}/1.73\text{ m}^2$ 且需要额外血糖控制的患者，剂量可增加至300mg每天一次(参见【注意事项】、【药理毒理】)。对于血容量不足的患者，开始本品治疗前建议纠正这种情况(参见【注意事项】、【老年用药】)。

肾损害患者

在开始本品治疗前，建议评估肾功能，并在治疗开始后定期进行评估。

轻度肾损害(eGFR $\geqslant 60\text{ mL/min}/1.73\text{ m}^2$)的患者无需调整剂量。

对于中度肾损害(eGFR $\geqslant 45$ 至 $<60\text{ mL/min}/1.73\text{ m}^2$)的患者，本品的剂量限制为100mg每天一次。

对于eGFR $<45\text{ mL/min}/1.73\text{ m}^2$ 的患者，不建议使用本品。

当 eGFR 持续低于 $45 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ 时，不建议使用本品（参见【注意事项】）。

eGFR 低于 $30 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ 的患者禁止使用本品（参见【注意事项】）。

肝损害患者

轻度至中度肝损害患者无需调整剂量。目前没有在重度肝损害患者中开展临床研究，故不推荐重度肝损害的患者使用本品。

与 UDP-葡萄糖醛酸转移酶（UGT）诱导剂联合使用

如果一种 UGT 诱导剂（例如利福平、苯妥英、苯巴比妥和利托那韦）与本品联合使用，则对于目前耐受本品 100mg 每天一次的剂量、eGFR $\geq 60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ 且需要额外血糖控制的患者，可考虑增加剂量至 300mg 每天一次（参见【药物相互作用】）。

对于 eGFR 为 ≥ 45 至 $< 60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ 并联合使用 UGT 诱导剂的患者，可考虑使用另一种降糖药。

【不良反应】

在说明书的其他章节讨论了以下重要不良反应：

- 下肢截肢（参见【注意事项】）。
- 低血压（参见【注意事项】）。
- 酮症酸中毒（参见【注意事项】）。
- 急性肾损伤和肾功能损害（参见【注意事项】）。
- 高钾血症（参见【注意事项】）。
- 尿脓毒症和肾盂肾炎（参见【注意事项】）。
- 低血糖与联合使用胰岛素或胰岛素促泌剂（参见【注意事项】）。
- 生殖器真菌感染（参见【注意事项】）。
- 过敏反应（参见【注意事项】）。
- 骨折（参见【注意事项】）。
- 低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）升高（参见【注意事项】）。

临床试验数据

由于开展临床试验的条件各异，一项临床试验中的不良反应率不能与另一项临床试验中的发生率直接比较，并且可能并不反映临床实践中的实际发生率。

安慰剂对照试验汇总

表 1 中的数据来自 4 项 26 周安慰剂对照试验。在一项试验中，本品用作单药治疗药物；在其他 3 项试验中，本品用作联合治疗。这些数据反映了 1667 例患者的本品暴露情况以及 24 周的平均卡格列净暴露时间。患者接受本品 100mg (N=833)、本品 300mg (N=834)或安慰剂(N=646) 每天一次进行治疗。该人群的平均年龄为 56 岁，2%的患者超过 75 岁。人群中有 50%为男性，72%为高加索人，12%为亚裔，5%为黑人或非洲裔美国人。基线时患者患有糖尿病的平

均时长为 7.3 年，平均 HbA1C 为 8.0%，有 20% 有确定的糖尿病微血管并发症。基线肾功能正常或轻度受损（平均 eGFR 为 88 mL/min/1.73 m²）。

表 1 列出了与本品有关的常见不良反应。这些不良反应在基线时不存在，使用本品比使用安慰剂更常发生，接受本品 100mg 或本品 300mg 治疗的患者中至少 2% 患者发生的不良反应。

表 1 汇总 4 项 26 周安慰剂对照研究中 ≥ 2% 本品治疗患者报告的不良反应

不良反应	安慰剂 N= 646	本品 100 mg N= 833	本品 300 mg N= 834
各种尿路感染 ⁽²⁾	3.8%	5.9%	4.4%
排尿增加 ⁽³⁾	0.7%	5.1%	4.6%
口渴 ⁽⁵⁾	0.1%	2.8%	2.4%
便秘	0.9%	1.8%	2.4%
恶心	1.6%	2.1%	2.3%
女性	N=312	N=425	N=430
女性生殖器真菌感染 ⁽¹⁾	2.8%	10.6%	11.6%
外阴阴道瘙痒	0.0%	1.6%	3.2%
男性	N=334	N=408	N=404
男性生殖器真菌感染 ⁽⁴⁾	0.7%	4.2%	3.8%

(1) 女性生殖器真菌感染包括以下不良反应：外阴阴道念珠菌病、外阴阴道真菌感染、外阴阴道炎、阴道感染、外阴炎及生殖器真菌感染。

(2) 尿路感染包括以下不良反应：尿路感染、膀胱炎、肾感染和尿脓毒症。

(3) 排尿增加包括以下不良反应：多尿、尿频、尿量增加、尿急和夜尿。

(4) 男性生殖器真菌感染包括以下不良反应：龟头炎或包皮龟头炎、念珠菌性龟头炎和生殖道真菌感染。

(5) 口渴包括以下不良反应：口渴、口干和烦渴。

注：百分比是各研究的加权平均值。研究权重与三个治疗组的样本量的调和平均数成比例。

在本品 100mg (1.8%) 和本品 300mg 治疗组 (1.7%) 比安慰剂组 (0.8%) 也更常报告腹痛。

安慰剂和阳性对照试验汇总

在参加安慰剂和阳性对照试验的更大的汇总患者人群中也评价了本品不良反应的发生率。

汇总了 8 项临床试验的数据，这些数据反映了 6177 例受试者的本品暴露情况。本品的平均暴露持续时间为 38 周，其中 1832 例个体的本品暴露时长超过 50 周。患者接受本品 100mg (N=3092)、本品 300mg (N=3085) 或阳性对照药 (N=3262) 每天一次。人群平均年龄为 60 岁，有 5% 患者超过 75 岁。人群的 58% 为男性，73% 为高加索人，16% 为亚裔，4% 为黑人或非洲裔美国人。基线时，人群患糖尿病的平均时长为 11 年，平均 HbA1C 为 8.0%，33% 有确定的糖尿病微

血管并发症。基线肾功能正常或轻度受损（平均 eGFR 为 81 mL/min/1.73 m²）。

汇总的 8 项临床试验中观察到的常见不良反应类型和频率与表 1 中所列一致。百分比是各研究的加权平均值。研究权重与三个治疗组的样本量的调和平均数成比例。在本汇总数据中，与本品有关的不良反应还包括疲劳（对照组为 1.8%，本品 100mg 组为 2.2%，本品 300mg 组为 2.0%）和体力或精力丧失（即，虚弱）（对照组为 0.6%，本品 100mg 组为 0.7%，本品 300mg 组为 1.1%）。

汇总的 8 项临床试验的数据显示，对照药组、本品 100mg 组和本品 300mg 组中胰腺炎（急性或慢性）的发生率为 0.1%、0.2% 和 0.1%。

汇总的 8 项临床试验中，过敏相关的不良反应（包括红斑、皮疹、瘙痒、荨麻疹和血管水肿）的发生率在对照药物组、本品 100mg 组和本品 300mg 组中分别为 3.0%、3.8% 和 4.2%。5 例患者出现了与本品治疗相关的严重过敏反应，其中包括 4 例荨麻疹及 1 例弥漫性皮疹和荨麻疹，发生在本品暴露几小时内。这些患者中，有 2 例患者停止使用本品。1 例荨麻疹患者在再次开始本品治疗后复发。

光敏相关的不良反应（包括光敏反应、多形性日光疹和晒伤）的发生率在对照药物组、本品 100mg 组和本品 300mg 组中分别为 0.1%、0.2% 和 0.2%。

本品比对照药物组更常见的其他不良反应包括：

下肢截肢

在两项针对既往有心血管疾病（CVD）史或 CVD 危险因素的 2 型糖尿病患者的大型、随机、安慰剂对照试验（CANVAS 和 CANVAS-R）中，观察到服用本品后下肢截肢的风险升高了约一倍。CANVAS 和 CANVAS-R 患者的平均随访时间分别为 5.7 和 2.1 年。CANVAS 和 CANVAS-R 的截肢数据请分别见表 2 和表 3（参见【注意事项】）。

表 2：CANVAS 截肢情况

	安慰剂组 N=1441	本品 100 mg组 N=1445	本品 300 mg组 N=1441	(汇总) N=2886
截肢患者数， n (%)	22 (1.5)	50 (3.5)	45 (3.1)	95 (3.3)
截肢总事件数	33	83	79	162
截肢发生率（每1000患者·年）	2.8	6.2	5.5	5.9
风险比 (95% CI)	--	2.24 (1.36, 3.69)	2.01 (1.20, 3.34)	2.12 (1.34, 3.38)

(1) 基于至少接受过一次截肢的患者人数，而不是截肢总事件数计算了发生率。

(2) 患者随访从第 1 天计算至首次发生截肢事件的日期。有些患者截肢次数超过 1 次。

表 3：CANVAS-R 截肢情况

安慰剂组 N=2903	本品 100 mg 组 (最高滴定至 300 mg) N=2904

截肢患者数, n (%)	25 (0.9)	45 (1.5)
截肢总事件数	36	59
截肢发生率 (每1000患者·年)	4.2	7.5
风险比 (95% CI)	--	1.80 (1.10, 2.93)

(1) 基于至少接受过一次截肢的患者人数, 而不是截肢总事件数计算了发生率。

(2) 患者随访从第 1 天计算至首次发生截肢事件的日期。有些患者截肢次数超过 1 次。

血容量不足相关的不良反应

本品会导致渗透性利尿, 从而引起血容量减少。在临床研究中, 用本品治疗引起血容量不足相关的不良反应发生率呈剂量依赖性升高(如, 低血压、体位性头晕、直立性低血压、晕厥和脱水)。在本品 300mg 剂量组的患者中观察到了发生率升高。引起血容量不足相关不良反应发生率出现较大升高的三大因素是使用袢利尿剂, 中度肾损害 (eGFR 为 30 至 <60 mL/min/1.73 m²) 以及年龄达到或超过 75 岁(参见表 4、【用法用量】、【注意事项】和【老年用药】)。

表 4 至少出现 1 次血容量不足相关不良反应的患者比例(汇总 8 项临床试验结果)

基线特征	对照药物组 ⁽¹⁾ %	本品 100mg %	本品 300mg %
总体人群	1.5%	2.3%	3.4%
75 岁及以上 ⁽²⁾	2.6%	4.9%	8.7%
eGFR 小于 60 mL/min/1.73 m ² ⁽²⁾	2.5%	4.7%	8.1%
使用袢利尿剂 ⁽²⁾	4.7%	3.2%	8.8%

(1) 包括安慰剂和阳性对照组

(2) 患者可能有 1 种以上风险因素(包括: 使用袢利尿剂、中度肾损害、年龄大于或等于 75 岁)

跌倒

在汇总的 9 项临床试验中, 本品的平均暴露时间为 85 周, 对照组、本品 100 mg 组和本品 300 mg 组发生跌倒的患者比例分别为 1.3%、1.5% 和 2.1%。观察到患者在使用卡格列净治疗的最初几周内发生跌倒的风险更高。

肾功能损害

本品可引起血清肌酐剂量依赖性升高, 并伴随 eGFR 下降(参见表 5)。基线时中度肾损害的患者具有更大的平均变化。

表 5 在 4 项安慰剂对照试验和中度肾损害试验的汇总分析中, 本品相关的血清肌酐和 eGFR 变化

			安慰剂 N= 646	本品 100mg N= 833	本品 300mg N= 834
4 项安慰剂对照试验汇总	基线	肌酐(mg/dL)	0.84	0.82	0.82
		eGFR (mL/min/1.73 m ²)	87.0	88.3	88.8

第 6 周变化	肌酐(mg/dL)	0.01	0.03	0.05
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-1.6	-3.8	-5.0
	治疗结束变化 ⁽¹⁾	肌酐(mg/dL)	0.01	0.02
		eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-1.6	-2.3
中度肾损害试验	基线	安慰剂	本品 100mg N= 90	本品 300mg N= 89
		肌酐(mg/dL)	1.61	1.62
	第 3 周变化	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	40.1	39.7
		肌酐(mg/dL)	0.03	0.18
	治疗结束变化 ⁽¹⁾	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-0.7	-4.6
		肌酐(mg/dL)	0.07	0.16
		eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-1.5	-3.6
				-4.0

⁽¹⁾ mITT 人群第 26 周末次观察结转法

在 4 项安慰剂对照试验中（基线时患者肾功能正常或轻度损害），至少出现 1 起显著肾功能下降事件（定义为 eGFR 小于 80 mL/min/1.73 m² 且较基线值降低超过 30%）的患者比例为：安慰剂组 2.1%，本品 100mg 组 2.0%，本品 300mg 组 4.1%。治疗结束时，发生显著肾功能下降事件的比例为：安慰剂组 0.5%，本品 100mg 组 0.7%，本品 300mg 组 1.4%。

一项在中度肾损害（基线 eGFR 为 30 至 <50 mL/min/1.73 m²，平均基线 eGFR 为 39 mL/min/1.73 m²）患者中进行的试验结果显示，至少出现 1 起显著肾功能下降事件（定义为较基线值降低超过 30%）的患者比例为：安慰剂组 6.9%，本品 100mg 组 18%，本品 300mg 组 22.5%。治疗结束时，发生显著肾功能下降事件的比例为：安慰剂组为 4.6%，本品 100mg 组为 3.4%，本品 300mg 组为 2.2%。

在汇总的中度肾损害（基线 eGFR 为 30 至 <60 mL/min/1.73 m²，平均基线 eGFR 为 48 mL/min/1.73 m²）患者人群中(N=1085)，这些事件的整体发生率比在上述专项试验中低，但与安慰剂组相比，仍然观察到了显著肾功能下降发生次数呈剂量依赖性增加。

本品的使用会引起肾功能相关不良反应的发生率升高（如，血肌酐升高、肾小球滤过率降低、肾损害、急性肾衰竭），尤其常见于中度肾损害患者。

在中度肾损害患者的汇总分析中，肾功能相关不良反应的发生率为：安慰剂组 3.7%、本品 100mg 组 8.9%、本品 300mg 组 9.3%。肾功能相关不良反应导致的停药发生率为：安慰剂组 1.0%、本品 100mg 组 1.2%、本品 300mg 组 1.6%（参见【注意事项】）。

生殖器真菌感染

在 4 项安慰剂对照临床试验的汇总分析中，女性生殖器真菌感染（如，霉菌性外阴阴道感染、外阴阴道念珠菌病、外阴阴道炎）在安慰剂组、本品 100mg 组

和本品 300mg 组的发生率分别为 2.8%、10.46%、和 11.46%。有生殖器真菌感染史的患者接受本品治疗时更易于出现生殖器真菌感染。既往发生过生殖器真菌感染的女性接受本品治疗时更易引起复发，需要使用口服或外用抗真菌和抗微生物药物进行治疗。在女性患者中，因生殖器真菌感染而停止药物治疗的比例在安慰剂和本品组分别为 0% 和 0.7%（参见【注意事项】）。

在 4 项安慰剂对照临床试验的汇总分析中，男性生殖器真菌感染（例如，念珠菌性龟头炎、包皮龟头炎）在安慰剂组、本品 100mg 组和本品 300mg 组的发生率分别为 0.7%、4.2%、和 3.8%。男性生殖器真菌感染更常发生在未进行包皮环切的男性中，及既往有龟头炎或包皮龟头炎病史的男性中。与对照药物组相比，既往发生过生殖器真菌感染的男性接受本品治疗时更易发生复发感染（本品组占 22%，安慰剂组没有），需要使用口服或外用抗真菌和抗微生物药物进行治疗。在男性患者中，因生殖器真菌感染而停止药物治疗的比例在安慰剂和本品组分别为 0% 和 0.5%。在 8 项对照试验的汇总分析中，未进行包皮环切的患者接受卡格列净治疗时有 0.3% 报告了包茎，其中 0.2% 需要进行包皮环切来治疗包茎（参见【注意事项】）。

低血糖

在所有临床试验中，低血糖定义为：被记录为生化低血糖（等于或小于 70 mg/dL 的任何血糖值）的任何事件，不管症状如何。

重度低血糖定义为：低血糖患者发生需要他人帮助恢复、失去知觉或发生癫痫发作等事件（不考虑是否已获得生化记录的低血糖值）。在个别临床试验中，本品与胰岛素或磺脲类药物联合使用时低血糖的发生率会升高（参见表 6 和【注意事项】）。

表 6 对照临床研究中低血糖的发生率⁽¹⁾

单药治疗 (26 周)	安慰剂 (N= 192)	本品 100mg (N= 195)	本品 300mg (N= 197)
总计[N (%)]	5 (2.6)	7 (3.6)	6 (3.0)
联合使用 二甲双胍 (26 周)	安慰剂 + 二甲双胍 (N=183)	本品 100mg + 二甲双胍 (N= 368)	本品 300mg + 二甲双胍 (N=367)
总计[N (%)]	3 (1.6)	16 (4.3)	17 (4.6)
重度 [N (%)] ⁽²⁾	0 (0)	1 (0.3)	1 (0.3)
联合使用 二甲双胍 (52 周)	格列美脲 + 二甲双胍 (N=482)	本品 100mg + 二甲双胍 (N= 483)	本品 300mg + 二甲双胍 (N=485)
总体[N (%)]	165 (34.2)	27 (5.6)	24 (4.9)
重度 [N (%)] ⁽²⁾	15 (3.1)	2 (0.4)	3 (0.6)
联合使用 磺脲类 (18 周)	安慰剂 +磺脲类 (N= 69)	本品 100mg +磺脲类 (N= 74)	本品 300mg +磺脲类 (N= 72)
总体[N (%)]	4 (5.8)	3 (4.1)	9 (12.5)
联合使用二甲双胍 + 磺脲	安慰剂 + 二甲双	本品 100mg + 二甲	本品 300mg + 二

类 (26 周)	胍 + 磺脲类 (N=156)	双胍 + 磺脲类 (N= 157)	甲双胍 + 磺脲类 (N=156)
总体[N (%)]	24 (15.4)	43 (27.4)	47 (30.1)
重度 [N (%)] ⁽²⁾	1 (0.6)	1 (0.6)	0
联合使用二甲双胍 + 磺脲类 (52 周)	西格列汀 + 二甲 双胍 + 磺脲类 (N=378)		本品 300mg + 二 甲双胍 + 磺脲类 (N=377)
总体[N (%)]	154 (40.7)		163 (43.2)
重度 [N (%)] ⁽²⁾	13 (3.4)		15 (4.0)
联合使用二甲双胍 + 吡格 列酮 (26 周)	安慰剂 + 二甲双 胍 + 吡格列酮 (N=115)	本品 100mg + 二甲 双胍 + 吡格列酮 (N= 113)	本品 300mg + 二 甲双胍 + 吡格列酮 (N=114)
总体[N (%)]	3 (2.6)	3 (2.7)	6 (5.3)
联合使用 胰岛素 (18 周)	安慰剂 (N= 565)	本品 100mg (N= 566)	本品 300mg (N= 587)
总体[N (%)]	208 (36.8)	279 (49.3)	285 (48.6)
重度 [N (%)] ⁽²⁾	14 (2.5)	10 (1.8)	16 (2.7)

⁽¹⁾ 意向治疗人群中发生至少 1 起基于生化记录的低血糖或重度低血糖事件的患者人数

⁽²⁾ 低血糖严重发作被定义为：低血糖患者发生需要他人帮助恢复、失去知觉或发生癫痫发作等事件（不考虑是否已获得生化记录的低血糖值）

骨折

在 9 项临床试验中对骨折的发生率进行了汇总评估，本品的平均暴露时间为 85 周。经证实的骨折发生率在对照组、本品 100mg 组和本品 300mg 组中分别为 1.1、1.4 和 1.5 每 100 患者年暴露量。最早在开始治疗 12 周后即观察到骨折，且多为低创性骨折（例如平地跌倒）和上肢骨折（参见【注意事项】）。

实验室和影像学检查

血清钾升高

在汇总的中度肾功能受损患者（eGRF 为 45 至低于 60mL/min/1.73m²）(N =723) 中，血钾升高超过 5.4 mEq/L 且较基线值变化超过 15% 的患者人数在安慰剂组、本品 100mg 组和本品 300mg 组中所占的百分比分别为 5.3%、5.0% 和 8.8%。重度血钾升高（即，达到或超过 6.5 mEq/L）的患者人数在安慰剂组中占 0.4%，在本品 100mg 组中没有，在本品 300mg 组中占 1.3%。

在这些患者中，血钾升高更常见于基线时就出现血钾升高的患者。在有中度肾功能损伤的患者中，约有 84% 当时正在使用可干扰钾排泄的药物，例如保钾利尿药、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂（参见【注意事项】）。

血清镁增加

在本品开始治疗的早期阶段（6 周内）观察到了剂量相关的血清镁增加，并在这个治疗过程中持续升高。在 4 项安慰剂对照试验的汇总分析中，血清镁水平变化的平均百分比在本品 100mg 组和本品 300mg 组分别为 8.1% 和 9.3%，而安慰剂组为 -0.6%。在中度肾损害患者的试验中，血清镁水平在安慰剂组、本品

100mg 组和本品 300mg 组分别增加 0.2%、9.2% 和 14.8%。

血清磷增加

在本品治疗中观察到了剂量相关的血清磷增加。在 4 项安慰剂对照试验的汇总分析中，血清磷水平变化的平均百分比在本品 100mg 组和本品 300mg 组分别为 3.6% 和 5.1%，安慰剂组为 1.5%。在中度肾损害患者的试验中，平均血清磷水平在安慰剂组、本品 100mg 组和本品 300mg 组中分别增加 1.2%、5.0% 和 9.3%。

低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和非高密度脂蛋白胆固醇 (非-HDL-C) 升高

在 4 项安慰剂对照试验的汇总分析中，在本品治疗的患者中观察到了剂量相关的 LDL-C 增加。与安慰剂组相比，本品 100mg 组和本品 300mg 组 LDL-C 较基线的平均变化（百分数变化）分别为 4.4 mg/dL(4.5%) 和 8.2 mg/dL(8.0%)。所有治疗组中的平均基线 LDL-C 水平范围为 104 至 110 mg/dL(参见【注意事项】)。

本品治疗时观察到剂量相关非 HDL-C 升高。与安慰剂组相比，本品 100mg 组和本品 300mg 组非 HDL-C 较基线的平均变化（百分数变化）分别为 2.1 mg/dL(1.5%) 和 5.1 mg/dL(3.6%)。所有治疗组中的平均基线非 HDL-C 水平范围为 140 至 147 mg/dL。

血红蛋白升高

在 4 项安慰剂对照试验的汇总分析中，血红蛋白较基线的平均变化（百分数变化）：安慰剂组为 -0.18 g/dL (-1.1%)，本品 100mg 组为 0.47 g/dL (3.5%)，本品 300mg 组为 0.51 g/dL (3.8%)。所有治疗组中的平均基线血红蛋白水平约为 14.1 g/dL。在治疗结束时，血红蛋白水平高于正常值上限的患者数量在安慰剂组、本品 100mg 组和本品 300mg 组所占的百分比分别为 0.8%、4.0% 和 2.7%。

骨密度降低

一项在 714 例老年患者（平均年龄 64 岁）中进行的临床试验中，使用双能 X 光吸收法对骨密度（BMD）的降低情况进行了测量。在 2 年时间内，与安慰剂组相比，本品 100 mg 组和本品 300 mg 组全髋关节 BMD 分别降低了 0.9% 和 1.2%，腰椎 BMD 分别降低了 0.3% 和 0.7%。此外，与安慰剂组相比，这两个剂量组的股骨颈 BMD 均降低了 0.1%，本品 300 mg 组的前臂远端 BMD 降低了 0.4%，而本品 100 mg 组的前臂远端 BMD 无变化。

上市后经验

在本品批准后使用期间发现了其他不良反应。因为这些不良反应均来自于自发报告且报告的人群规模不确定，所以通常不能准确估计其发生率，也不能确定其与药物暴露的因果关系。

- 酮症酸中毒（参见【注意事项】）
- 急性肾损伤和肾功能受损（参见【注意事项】）
- 过敏反应、血管性水肿（参见【注意事项】）

- 尿脓毒症和肾盂肾炎（参见【注意事项】）

【禁忌】

对本品有严重过敏反应史的人群，如过敏反应或血管性水肿（参见【注意事项】）。

重度肾损害（eGFR 低于 $30 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ ）、晚期肾脏疾病患者（ESRD）或正在接受透析的患者（参见【注意事项】、【用法用量】）。

【注意事项】

下肢截肢

在两项针对既往有心血管疾病（CVD）史或 CVD 危险因素的 2 型糖尿病患者的大型、随机、安慰剂对照试验（CANVAS 和 CANVAS-R）中，观察到服用本品后下肢截肢的风险升高了约一倍。在 CANVAS 试验中，接受本品治疗的患者和接受安慰剂治疗的患者每年发生的截肢数分别为每 1000 例患者中有 5.9 例和 2.8 例。在 CANVAS-R 试验中，接受本品治疗的患者和接受安慰剂治疗的患者每年发生的截肢数分别为每 1000 例患者中有 7.5 例和 4.2 例。在 100 mg 和 300 mg 每天一次给药剂量方案中均观察到下肢截肢风险。CANVAS 和 CANVAS-R 的截肢数据分别显示在表 2 和表 3（参见【不良反应】）。

脚趾和足中部位的截肢（在两项试验中，140 例截肢的患者中有 99 例接受了本品治疗）最常见；但是也观察到了膝盖以上或膝盖以下腿部截肢的情况（在两项试验中，140 例截肢的患者中有 41 例接受了本品治疗）。少数患者多次截肢，或涉及双下肢。

下肢感染、坏疽和糖尿病性足部溃疡是最常见的导致截肢的诱发医学事件。既往有截肢病史、外周血管病变和神经病变的受试者截肢风险最高。

在开始本品用药前，应考虑到患者病史中可能增加截肢风险的因素，例如既往截肢史、外周血管病变和神经病变，以及糖尿病性足部溃疡。需要向患者强调（或说明）采取常规预防性足部护理的重要性。监测服用本品的患者是否出现以下体征和症状：下肢部位的感染（包括骨髓炎）、下肢新发疼痛或触痛、疮或溃疡，如果出现这些并发症应停服本品。

低血压

本品可致血容量减少。开始本品治疗后，患者可能出现症状性低血压（参见【不良反应】），特别是肾损害患者（ $eGFR < 60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ ）、老年患者、接受利尿剂或使用干扰肾素-血管紧张素-醛固酮系统药物（如：血管紧张素转换酶[ACE]抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂[ARB]）的患者，或收缩压较低的患者。具有一种或多种这些特征的病人在开始本品治疗前，应评估血容量状态并进行纠正。治疗开始后监测体征和症状。

酮症酸中毒

酮症酸中毒是一种严重危及生命的病症，需要紧急住院治疗。上市后药物监测发现，在使用包括本品在内的钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂进行治疗的 1 型和 2 型糖尿病患者中已有酮症酸中毒报告。使用本品的患者中报告了酮症酸中毒致死事件。本品不适用于 1 型糖尿病患者的治疗。

对于使用本品治疗且存在符合重度代谢性酸中毒的体征和症状的患者，无论其血糖水平如何，均应评估其酮症酸中毒的可能性，因为即使血糖水平低于 250 mg/dL，仍可能存在与本品有关的酮症酸中毒。如果疑似酮症酸中毒，应停用本品并对患者进行评估，并且应立即进行治疗。治疗酮症酸中毒可能需要使用胰岛素、液体和碳水化合物替代品。

在许多上市后报告，特别是 1 型糖尿病患者的报告中，由于患者的血糖水平低于糖尿病酮症酸中毒的一般预期值（常低于 250 mg/dL），所以未能立即诊断出酮症酸中毒，以致延误了治疗。酮症酸中毒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、全身不适和呼吸短促。在一些（但并非所有）病例中，发现的酮症酸中毒易感因素包括胰岛素剂量减少、急性发热性疾病、疾病或手术引起的热量摄入减少、提示胰岛素缺乏的胰腺疾病（例如 1 型糖尿病、胰腺炎史或胰腺手术史）和酒精滥用。

在开始本品治疗前，应考虑患者医疗史中是否存在酮症酸中毒易感因素，包括任何原因引起的胰腺胰岛素缺乏、热量限制和酒精滥用。在使用本品治疗的患者中，若存在已知易发生酮症酸中毒的临床状况（例如因急性疾病或手术而长期禁食），应考虑监测酮症酸中毒，必要时暂停治疗。

急性肾损伤和肾功能受损

本品可导致血管内血容量减少（参见【注意事项】）。在接受本品的患者中，有急性肾损伤的上市后报告，其中一些患者需要住院和透析；一些报告中患者的年龄小于 65 岁。

在开始本品治疗前，应考虑可能导致患者出现急性肾损伤的因素，包括低血容量、慢性肾功能不全、充血性心脏衰竭及合并用药（利尿剂、ACE 抑制剂、ARB、NSAID）。若发生经口进食减少（如急性疾病或禁食）或体液流失（如胃肠道疾病或暴露于高温环境），考虑暂停本品治疗；监测患者是否出现急性肾损伤的体征和症状。如果出现急性肾损伤，立即停用本品并采取相应治疗。

本品可增加血清肌酐水平和降低 eGFR。血容量过低患者更容易受这些变化影响。开始本品治疗后，患者可能会出现肾功能异常（参见【不良反应】）。在开始本品治疗前，应评估肾功能，并在治疗开始后定期进行评估。对于 eGFR 低于 60 mL/min/1.73 m² 的患者，建议进行更频繁的肾功能监测。如果 eGFR 低于或者持续低于 45 mL/min/1.73 m² 时，不建议使用本品。eGFR 低于 30 mL/min/1.73 m² 的患者禁止使用本品（参见【用法用量】、【禁忌】）。

高钾血症

本品可能导致高钾血症。中度肾损害患者使用干扰钾排泄药物（如，保钾利尿药）或干扰肾素-血管紧张素-醛固酮系统药物可增加发生高钾血症的风险（参见【不良反应】）。

肾损害患者和由于药物或其他医学情况导致易患高钾血症的患者，在开始本品治疗后，定期监测其血清钾水平。

尿脓毒症和肾盂肾炎

上市后监测数据显示，在使用包括本品在内的 SGLT2 抑制剂进行治疗的患者中已有严重尿路感染的报告，包括需要住院治疗的尿脓毒症和肾盂肾炎。使用 SGLT2 抑制剂进行治疗可增加尿路感染风险。应评估患者是否存在尿路感染的体征和症状，若存在，应立即给予治疗（参见【不良反应】）。

低血糖与联合使用胰岛素和胰岛素促泌剂

已知胰岛素和胰岛素促泌剂可引起低血糖。当与胰岛素和胰岛素促泌剂联用时，本品可能增加低血糖风险（参见【不良反应】）。因此，当与本品联合用药时，应考虑降低胰岛素或胰岛素促泌剂的剂量，以降低低血糖风险。

生殖器真菌感染

本品会增加生殖器真菌感染的风险。有生殖器真菌感染史的患者或未进行包皮环切的男性更易发生生殖器真菌感染（参见【不良反应】）。进行适当监测和治疗。

过敏反应

接受本品治疗的患者中，有过敏反应（包括血管性水肿和过敏反应）的报告；这些反应通常发生在开始本品治疗后的几个小时至几天内。如发生过敏反应，应停止使用本品，给予治疗并进行监测，直至体征和症状消退（参见【不良反应】、【禁忌】）。

骨折

鉴于在使用本品的患者中曾观察到骨折风险增加，且最早在开始治疗 12 周后即发生，故在开始本品治疗前，应考虑可增加骨折风险的因素（参见【不良反应】）。

低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）升高

本品治疗中出现了剂量相关的 LDL-C 升高（参见【不良反应】）。开始本品治疗后，应监测 LDL-C 水平，在适当的时候给予治疗。

大血管病变结局

尚无明确临床研究证据证明本品能够降低大血管病变风险。

请置于儿童不宜拿到处。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期

风险总结

基于动物研究数据显示的肾脏不良反应，不建议在妊娠中晚期使用本品。

孕妇接受本品治疗的数据有限，不足以确认重大出生缺陷或流产风险是否与药物有关。妊娠期间糖尿病控制不佳会对母亲和胎儿造成风险。

动物研究中，在大鼠肾脏发育期间（相当于人类妊娠的中晚期）进行卡格列净给药（根据 AUC 计算，暴露量为 300 mg 临床剂量的 0.5 倍）时，观察到不可逆的不良反应肾盂和肾小管扩张。

妊娠前已有糖尿病且 HbA1c>7% 的女性，重大出生缺陷的预计背景风险为 6-10%。HbA1c>10% 的女性中报告的预计背景风险高达 20-25%。适应症人群中流产的预计背景风险未知。在美国普通人群中，临幊上认定的孕妇的重大出生缺陷和流产的预计背景风险分别为 2-4% 和 15-20%。

临床注意事项

母体和/或胚胎/胎儿的疾病相关风险

妊娠期间糖尿病控制不佳会增加孕妇糖尿病酮症酸中毒、先兆子痫、自然流产、提早分娩、死产、分娩并发症的风险。糖尿病控制不佳会增加胎儿的重大出生缺陷、死产、巨婴相关疾病的风险。

动物数据

幼年大鼠在出生后（PND）第 21 天至第 90 天直接接受卡格列净 4、20、65 或 100 mg/kg 给药，所有剂量水平都出现了肾脏重量增加，同时肾盂和肾小管扩张的发生率和严重程度都出现了剂量依赖性升高。根据 AUC 计算，最低剂量下的暴露量大于或等于 300 mg 临床剂量的 0.5 倍。这些结果随着药物的暴露发生于大鼠肾脏发育期（相当于人类肾脏发育的中晚期）。在幼年大鼠中观察到的肾盂扩张在 1 个月的恢复期内未完全逆转。

在大鼠和兔的胚胎-胎仔发育研究中，卡格列净给药的间隔与人类器官形成期的早期妊娠期一致。在胚胎器官形成期间分别以 100 mg/kg 和 160 mg/kg 剂量给予妊娠大鼠和妊娠兔卡格列净时，或在一项从妊娠日（GD）第 6 天至 PND 第 21 天以约为 300 mg 临床剂量的 19 倍（根据 AUC 计算）的暴露量给予母鼠卡格列净的研究中，观察到的发育毒性事件均与母体毒性有关。

哺乳期

风险总结

尚无有关本品是否存在于人类乳汁、对母乳喂养婴儿的影响或对乳汁分泌的影响的信息。哺乳期大鼠分泌的乳汁中存在卡格列净。鉴于人类肾脏发育成熟的过程发生在子宫内及出生后的头两年，此时本品可能通过哺乳造成婴儿的药物暴露而对人类肾脏的发育产生风险。

由于母乳喂养的婴儿可能出现严重不良反应，建议在哺乳期间不要使用本品。

动物数据

产后第 13 天，哺乳期大鼠接受放射标记的卡格列净给药后的乳汁/血浆比值为 1.40，表明卡格列净及其代谢物在乳汁中的浓度与血浆中的浓度相当。直接暴露于卡格列净的幼年大鼠的数据显示了发育中的肾脏在成熟过程中的风险(肾盂和肾小管扩张)。

【儿童用药】

尚未确定本品在 18 岁以下儿童患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

在 9 项相关临床研究中，共有 2034 例 65 岁及以上患者及 345 例 75 岁及以上患者暴露于本品。

使用本品治疗的患者中，与年轻患者相比，65 岁及以上患者血管内血容量减少相关的不良反应(例如，低血压、体位性头晕、直立性低血压、晕厥、脱水)发生率更高，尤其是每天 300mg 剂量组；75 岁及以上患者的不良反应发生率增加的更明显(参见【用法用量】、【不良反应】)。本品对比安慰剂组，HbA1C 的降低在老年患者中(65 岁及以上；对比安慰剂组，本品 100mg 组降低-0.61%，本品 300mg 组降低-0.74%)要比在年轻患者中(对比安慰剂组，本品 100mg 组降低-0.72%，本品 300mg 组降低-0.87%)幅度小。

【药物相互作用】

UGT 酶诱导剂

利福平：联合使用卡格列净与利福平(多种 UGT 酶的非选择性诱导剂，包括 UGT1A9、UGT2B4)能够降低卡格列净的药时曲线下面积(AUC)达 51%。上述卡格列净暴露降低可能降低疗效。如果这些 UGT 诱导剂中的一种(如利福平、苯妥英、苯巴比妥和利托那韦)必须与本品联合使用，则对于耐受本品 100mg 每天一次的剂量、eGFR >60 mL/min/1.73 m²且需要额外血糖控制的患者，可考虑增加剂量至 300mg 每天一次。对于 eGFR 为 45 至<60 mL/min/1.73 m²，联合使用 UGT 诱导剂且需要额外血糖控制的患者，可考虑其他降糖治疗(参见【用法用量】、【药代动力学】)。

地高辛

当与本品 300mg 联合使用时，地高辛 AUC 和平均峰浓度(C_{max})升高(分别为 20% 和 36%) (参见【药代动力学】)。应对联合使用本品和地高辛治疗的患者进行适当的监测。

阳性尿糖检测

接受 SGLT2 抑制剂治疗的患者不推荐使用尿糖检测来监测血糖控制情况，因为 SGLT2 抑制剂增加尿葡萄糖排泄并导致阳性尿糖检测结果。使用其他方法监测血糖控制情况。

干扰 1,5-脱水葡萄糖醇（1,5-AG）检测

不推荐使用 1,5-脱水葡萄糖醇检测监测血糖控制情况，因为 1,5-AG 测量在评估接受 SGLT2 抑制剂治疗患者的血糖控制情况是不可靠的。使用其他方法监测血糖控制情况。

【药物过量】

在本品临床开发计划期间无用药过量的报告。

如果出现药物过量情况，应及时联系医务人员。也可采取常规支持治疗措施，例如从消化道中去除未吸收药物、采取临床监测以及根据患者临床状态给予支持治疗。4 小时血液透析几乎未能清除卡格列净，预计卡格列净不能通过腹膜透析去除。

【临床试验】

已经研究了本品与二甲双胍、二甲双胍和磺脲类在 2 型糖尿病患者中，与安慰剂相比，使用本品治疗可在 HbA1C 水平方面产生具有临床和统计学意义的改善。在年龄、性别、种族和基线体重指数（BMI）亚组均观察到 HbA1C 降低。

联合治疗

与二甲双胍联合治疗

共 1284 例二甲双胍单药治疗（达到或超过 2000 mg/天，或者如果无法耐受更高剂量至少 1500 mg/天）血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者参与了一项 26 周、双盲、安慰剂和阳性对照研究，评价本品与二甲双胍联用的疗效和安全性。受试者平均年龄为 55 岁，47% 为男性，平均基线 eGFR 为 89 mL/min/1.73 m²。完成 2 周、单盲、安慰剂导入期后，目前服用二甲双胍且剂量达到要求患者（N=1009）被随机分组。目前二甲双胍的剂量低于要求剂量的患者或目前接受二甲双胍和另一种降糖药联合治疗的患者（N=275）转为二甲双胍单药治疗（按上述剂量）至少持续 8 周，然后进入 2 周、单盲、安慰剂导入期。安慰剂导入期后，患者被随机分配至本品 100mg 组、本品 300mg 组、西格列汀 100mg 组或安慰剂组，接受每天一次给药，作为评价与二甲双胍联用的疗效和安全性。

与二甲双胍联用，在治疗结束时，与安慰剂组相比，本品 100mg 和 300mg 组的 HbA1C 水平达到了有统计学意义的改善（两个剂量组 p-值均 <0.001）。同时，本品 100mg 和 300mg 每天一次也在更大比例的患者中使 HbA1C 水平降至 7% 以下，使空腹血糖（FPG）显著降低，改善了餐后血糖（PPG），降低了体重百分比（参见表 5）。与安慰剂组相比，本品 100mg 组和 300mg 组收缩压较基线具有统计学意义（两个剂量组 p-值均 <0.001），两个剂量组的收缩压自基线平均变化值减去安慰剂效应分别为 -5.4 mmHg 和 -6.6 mmHg。

表 7 本品和二甲双胍联合用药的 26 周安慰剂对照临床试验结果⁽¹⁾

疗效参数	安慰剂 + 二甲双胍 (N=183)	本品 100mg + 二甲双胍 (N= 368)	本品 300mg + 二甲双胍 (N= 367)
HbA1C (%)			
基线 (均值)	7.96	7.94	7.95
较基线的变化 (调整均值)	-0.17	-0.79	-0.94
与安慰剂差异 (调整均值) (95% CI) ⁽²⁾		-0.62 ⁽³⁾ (-0.76; -0.48)	-0.77 ⁽³⁾ (-0.91; -0.64)
达到 HbA1C < 7% 的患者百分数	30	46 ⁽³⁾	58 ⁽³⁾
空腹血糖 (mg/dL)			
基线 (均值)	164	169	173
较基线的变化 (调整均值)	2	-27	-38
与安慰剂差异 (调整均值) (95% CI) ⁽²⁾		-30 ⁽³⁾ (-36; -24)	-40 ⁽³⁾ (-46; -34)
餐后 2 小时血糖(mg/dL)			
基线 (均值)	249	258	262
较基线的变化 (调整均值)	-10	-48	-57
与安慰剂差异 (调整均值) (95% CI) ⁽²⁾		-38 ⁽³⁾ (-49; -27)	-47 ⁽³⁾ (-58; -36)
体重			
基线 (均值), kg	86.7	88.7	85.4
较基线变化% (调整均值)	-1.2	-3.7	-4.2
与安慰剂差异 (调整均值) (95% CI) ⁽²⁾		-2.5 ⁽³⁾ (-3.1; -1.9)	-2.9 ⁽³⁾ (-3.5; -2.3)

⁽¹⁾ 采用血糖补救治疗之前试验中末次观察值的意向治疗人群

⁽²⁾ 对基线值和分层因子校正的最小二乘均值。

⁽³⁾ p<0.001

与二甲双胍和磺脲类联合治疗

共 469 例联合使用二甲双胍（达到或超过 2000 mg/天，或者如果无法耐受更高剂量至少 1500 mg/天，）和磺脲类（最大或接近最大有效剂量）血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者参与了一项 26 周、双盲、安慰剂对照研究，评价本品与二甲双胍和磺脲类联用的疗效和安全性。受试者平均年龄为 57 岁，51% 为男性，平均基线 eGFR 为 89 mL/min/1.73 m²。已经按方案规定剂量接受二甲双胍和磺脲类治疗的患者 (N=372) 进入 2 周、单盲、安慰剂导入期。其他患者 (N=97) 首先需要接受固定方案规定剂量的二甲双胍和磺脲类至少 8 周，然后进入 2 周导入期。导入期后，患者被随机分组至本品 100mg 组、本品 300mg 组或安慰剂组，每天接受一次治疗，与二甲双胍和磺脲类联合使用。

作为与二甲双胍和磺脲类联合使用，在治疗结束时，与安慰剂组相比，本品 100mg 和 300mg 组的 HbA1C 水平达到了有统计学意义的改善（两个剂量组 p-

值均<0.001)。作为与二甲双胍和磺脲类联合使用，与安慰剂相比，本品 100mg 和 300mg 每天一次也在更大比例的患者中使 HbA1C 水平降至 7% 以下，使空腹血糖 (FPG) 显著降低，且降低了体重百分比 (参见表 8)。

表 8 本品与二甲双胍和磺脲类联用的 26 周安慰剂对照临床试验结果⁽¹⁾

疗效参数	安慰剂 + 二甲双胍和磺脲类 (N=156)	本品 100mg + 二甲双胍和磺脲类 (N= 157)	本品 300mg + 二甲双胍和磺脲类 (N= 156)
HbA1C (%)			
基线 (均值)	8.12	8.13	8.13
较基线的变化 (调整均值)	-0.13	-0.85	-1.06
与安慰剂差异 (调整均值) (95% CI) ⁽²⁾		-0.71 ⁽³⁾ (-0.90; -0.52)	-0.92 ⁽³⁾ (-1.11; -0.73)
达到 HbA1C < 7% 的患者百分数	18	43 ⁽³⁾	57 ⁽³⁾
空腹血糖 (mg/dL)			
基线 (均值)	170	173	168
较基线的变化 (调整均值)	4	-18	-31
与安慰剂差异 (调整均值) (95% CI) ⁽²⁾		-22 ⁽³⁾ (-31, -13)	-35 ⁽³⁾ (-44; -25)
体重			
基线 (均值), kg	90.8	93.5	93.5
较基线变化% (调整均值)	-0.7	-2.1	-2.6
与安慰剂差异 (调整均值) (95% CI) ⁽²⁾		-1.4 ⁽³⁾ (-2.1; -0.7)	-2.0 ⁽³⁾ (-2.7; -1.3)

⁽¹⁾ 采用血糖补救治疗之前试验中末次观察值的意向治疗人群

⁽²⁾ 对基线值和分层因子校正的最小二乘均值。

⁽³⁾ p<0.001

在特殊人群中开展的临床研究

老年患者 (55 至 80 岁成人)

共 714 例接受当前糖尿病治疗 (单纯控制饮食和运动或联用口服或肠道外降糖药物) 血糖控制不佳的 2 型糖尿病老年患者参与一项 26 周、双盲、安慰剂对照试验，评价本品与当前糖尿病治疗联用的疗效和安全性。受试者平均年龄为 64 岁，55% 为男性，平均基线 eGFR 为 77 mL/min/1.73 m²。患者随机分组接受本品 100mg、本品 300mg 或安慰剂每天一次治疗。

在治疗结束时，与安慰剂组相比，接受本品 100mg 或 300mg 每天一次的受试者的 HbA1C 水平较基线达到了有统计学意义的改善 (两个剂量组 p-值均 <0.001)，其中本品 100mg 组为-0.57% (95% CI: -0.71; -0.44)，本品 300mg 组为 -0.70% (95% CI: -0.84; -0.57)。同时，本品 100mg 和 300mg 组的空腹血糖 (FPG) 和体重较基线也达到了有统计学意义的改善 (两个剂量组 p-值均<0.001) (参见

【老年用药】。

中度肾损害

共 269 例接受当前糖尿病治疗血糖控制不佳的 2 型糖尿病（同时 eGFR 为 30 mL/min/1.73 m² 至小于 50 mL/min/1.73 m²）患者参与一项 26 周、双盲、安慰剂对照临床试验，评价本品与当前糖尿病治疗联用的疗效和安全性。平均年龄为 68 岁，61% 的患者为男性，平均基线 eGFR 为 39 mL/min/1.73 m²。患者随机分组接受本品 100mg、本品 300mg 或安慰剂每天一次治疗。

在治疗结束时，与安慰剂组相比，接受本品 100mg 或 300mg 每天一次的受试者的 HbA1C 水平具有更大的降低，其中本品 100mg 组为 -0.30% (95% CI: -0.53; -0.07)，本品 300mg 组为 -0.40%，(95% CI: -0.64; -0.17) (参见【注意事项】、【不良反应】、【用法用量】)。

【药理毒理】

药理作用

卡格列净是一种钠-葡萄糖协同转运蛋白 (SGLT2) 抑制剂。肾小管管腔滤过的葡萄糖主要经表达于近端肾小管的 SGLT2 进行重吸收，卡格列净通过抑制 SGLT2 减少肾脏对滤过葡萄糖的重吸收，降低肾糖阈 (RT_G)，增加尿糖排泄，从而降低血糖。

毒理研究

遗传毒性

卡格列净 Ames 试验结果为阴性，体外小鼠淋巴瘤试验有代谢活化条件下试验结果为阳性，无代谢活化条件下试验结果为阴性。大鼠体内微核试验、彗星试验结果均为阴性。

生殖毒性

大鼠经口给予卡格列净 100mg/kg (雄性大鼠和雌性大鼠的暴露量分别相当于临床推荐剂量 300mg 下暴露量的 14 倍和 18 倍) 可引起生殖参数的轻微改变，包括精子运动速度降低、异常精子数量增加、黄体数量轻微减少、着床数减少、每窝胎仔数减少，此外未观察到卡格列净对大鼠生育力的显著影响。

大鼠于妊娠第 6 天至离乳 (仔鼠出生后第 21 天) 经口给予卡格列净，未观察到肾脏发育毒性。大鼠和兔胚胎-胎仔毒性试验中仅在母体毒性剂量下 (暴露量约为临床推荐剂量 300mg 下暴露量的 19 倍) 观察到骨化不全胎仔数量轻度增加，未观察到其他母体和胎仔毒性反应，无明显毒性反应剂量 (NOAEL) 分别

为 100mg/kg/天和 160mg/kg/天。

在一项大鼠 10 周重复给药毒性试验中，幼鼠自出生后第 21~90 天经口给予卡格列净，剂量为 4、20、65、100mg/kg，各剂量组幼鼠均出现尿量增加并伴有葡萄糖和钙分泌增加、肾脏重量增加以及剂量相关的肾盂和肾小管扩张，1 个月恢复期结束后肾盂扩张不能完全恢复，该试验最低给药剂量下动物体内暴露量大于等于临床推荐剂量 300mg 下暴露量的 0.5 倍。

卡格列净可泌入大鼠乳汁，乳汁中水平高于母体血浆水平 1.4 倍。

致癌性

小鼠和大鼠经口给药 2 年致癌性试验中，卡格列净给药剂量为 10、30 和 100mg/kg/d。小鼠在 100mg/kg/d（暴露量小于临床推荐剂量 300mg 下暴露量的 14 倍）剂量下未发现与给药相关的肿瘤发生率升高。各剂量组雄性大鼠睾丸间质细胞瘤发生率明显增加。100mg/kg 剂量下，雄性和雌性大鼠肾小管腺瘤和癌、肾上腺嗜铬细胞瘤发生率升高，其中雄性肾上腺嗜铬细胞瘤增加较雌性显著。临床前机制研究提示雄性大鼠睾丸间质细胞瘤发病与卡格列净升高促黄体生成素 (LH) 水平有关，大鼠肾和肾上腺肿瘤与高剂量卡格列净导致的碳水化合物吸收不良有关，但 LH 水平升高和碳水化合物吸收障碍在临床试验中均未见。

【药代动力学】

健康受试者和 2 型糖尿病患者中本品的药代动力学相似。单次口服本品 100mg 和 300mg 后 1-2 小时，到达本品血药峰浓度（中位 T_{max} ）。从 50 mg 至 300mg，卡格列净血浆 C_{max} 和 AUC 随剂量成比例增加。100mg 和 300mg 剂量表观终末半衰期 ($t_{1/2}$) 分别为 10.6 小时和 13.1 小时。本品 100mg 至 300mg 每天一次给药 4-5 天后达到稳态。本品药代动力学非时间依赖性，100mg 和 300mg 多次给药后在血浆蓄积达到 36%。

吸收

本品平均绝对口服生物利用度约为 65%。高脂饮食对本品的药代动力学无影响；因此，本品可在进食或不进食情况下服用。但由于肠道葡萄糖吸收的延缓可能降低餐后血糖波动，最好在每天第一餐的餐前服用（参见【用法用量】）。

分布

健康受试者单次静脉给药后本品的平均稳态分布容积为 83.5L，表明其组织分布广泛。本品与血浆蛋白广泛结合（99%），主要与白蛋白结合。蛋白结合不依赖于卡格列净的血药浓度。肾或肝损害患者体内血浆蛋白结合的变化无意义。

代谢

O-葡萄糖醛酸化为本品的主要代谢消除途径，主要经由 UGT1A9 和 UGT2B4 进行葡萄糖醛酸化生成两种无活性的 *O*-葡萄糖醛酸代谢物。

CYP3A4 介导的卡格列净（氧化）代谢在人体中所占比重较小（约 7%）。

排泄

健康受试者单次口服 [¹⁴C] 标记的卡格列净后，从粪便中回收的卡格列净原形药、羟基代谢物和 *O*-葡萄糖醛酸代谢物分别占所服用放射性药物剂量的 41.5%、7.0% 和 3.2%。本品的肝肠循环可忽略不计。

所服用的放射性药物剂量的约 33% 经尿液排泄，主要形式为 *O*-葡萄糖醛酸代谢物（30.5%）。尿液中排泄的原形药物不足 1%。本品 100mg 和 300mg 的肾清除率变化范围为 1.30 至 1.55 mL/min。

在健康受试者中静脉注射给药后，本品的平均全身清除率约为 192 mL/min。

特殊人群

肾损害

一项单次给药、开放性试验在不同程度肾损害（使用 MDRD-eGFR 方程进行分类）的受试者和健康受试者中比较了卡格列净 200 mg 的药代动力学。

肾损害不影响本品的 C_{max} 。与健康受试者相比（N=3；eGFR 达到或超过 90 mL/min/1.73 m²），轻度（N=10）、中度（N=9）、重度（N=10）肾损害（eGFR 分别为 60 至 <90, 30 至 <60 和 15 至 <30 mL/min/1.73 m²）受试者中本品的血浆 AUC 分别约增加 15%、29% 和 53%，但终末期肾病（ESRD）受试者（N=8）与健康受试者的情况相似。

本品 AUC 增加的幅度没有临床意义。随着肾损害严重程度的增加，本品的药效学作用下降（参见【禁忌】、【注意事项】）。

本品几乎不能通过血液透析清除。

肝损害

与肝功能正常的受试者相比，本品 300mg 单次给药后，Child-Pugh 评级 A 级（轻度肝损害）的受试者体内 C_{max} 和 AUC_{∞} 的几何平均比值分别为 107% 和 110%，Child-Pugh 评级 B 级（中度肝损害）的受试者 C_{max} 和 AUC_{∞} 的几何平均比值分别为 96% 和 111%。

一般认为上述差异无临床意义。尚无在 Child-Pugh 评级 C 级（重度）肝损害患者中的临床经验（参见【用法用量】）。

年龄、体重指数（BMI）/体重、性别和种族的药代动力学影响

根据对 1526 例受试者的数据进行的群体 PK 分析，年龄、体重指数（BMI）/体重、性别和种族对本品药代动力学没有具有临床意义的影响（参见【老年用药】）。

儿童

尚未在儿童患者中进行本品的药代动力学试验。

药物相互作用研究

药物相互作用的体外评估

本品在人肝细胞培养中不诱导 CYP450 酶的表达（3A4、2C9、2C19、2B6 和 1A2）。根据人肝微粒体的体外试验，本品对 CYP450 同工酶（1A2、2A6、2C19、2D6 或 2E1）没有抑制作用，对 CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 和 CYP3A4 有较弱抑制作用。本品是 P-gp 的弱抑制剂。

本品同时也是药物转运蛋白 P-糖蛋白（P-gp）和 MRP2 的底物。

药物相互作用的体内评估

表 9 伴随用药对本品全身暴露的影响

伴随用药	伴随用药剂量 ⁽¹⁾	本品剂量 ⁽¹⁾	几何均值比率 (有/无伴随用药比率) 无影响=1.0	
			AUC ⁽²⁾ (90% CI)	C _{max} (90% CI)
关于下列药物的临床相关性, 请参见【药物相互作用】				
利福平	600 mg QD 8 天	300mg	0.49 (0.44; 0.54)	0.72 (0.61; 0.84)
以下情况无需调整本品剂量:				
环孢素	400 mg	300mg QD 8 天	1.23 (1.19; 1.27)	1.01 (0.91; 1.11)
炔雌醇和左炔诺孕酮	0.03 mg 炔雌醇 和 0.15 mg 左炔诺孕酮	200 mg QD 6 天	0.91 (0.88; 0.94)	0.92 (0.84; 0.99)
氢氯噻嗪	25 mg QD 35 天	300mg QD 7 天	1.12 (1.08; 1.17)	1.15 (1.06; 1.25)
二甲双胍	2,000 mg	300mg QD 8 天	1.10 (1.05; 1.15)	1.05 (0.96; 1.16)
丙磺舒	500 mg BID 3 天	300mg QD 17 天	1.21 (1.16; 1.25)	1.13 (1.00; 1.28)

⁽¹⁾ 单次给药, 除非另有说明

⁽²⁾ 单次给药时为 AUC_{inf}, 多次给药时为 AUC_{24h}。

QD = 每天一次; BID = 每天两次

表 10 本品对伴随用药全身暴露的影响

伴随用药	伴随用药剂量 ⁽¹⁾	本品剂量 ⁽¹⁾	几何均值比率 (有/无伴随用药比率) 无影响=1.0		
				AUC ⁽²⁾ (90% CI)	C _{max} (90% CI)
关于下列药物的临床相关性, 请参见【药物相互作用】					
地高辛	第一天 0.5 mg 每天一次, 随后 6 天 0.25 mg 每天一次	300mg 每天 一次, 7 天	地高辛	1.20 (1.12; 1.28)	1.36 (1.21; 1.53)
以下情况无需调整伴随用药剂量:					

伴随用药	伴随用药剂量 ⁽¹⁾	本品剂量 ⁽¹⁾	几何均值比率 (有/无伴随用药比率) 无影响=1.0		
				AUC ⁽²⁾ (90% CI)	Cmax (90% CI)
对乙酰氨基酚	1000 mg	300mg BID 25 天	对乙酰氨基酚	1.06 ⁽³⁾ (0.98; 1.14)	1.00 (0.92; 1.09)
炔雌醇和左炔诺孕酮	0.03 mg 炔雌醇, 0.15 mg 左炔诺孕酮	200 mg QD 6 天	炔雌醇	1.07 (0.99; 1.15)	1.22 (1.10; 1.35)
			左炔诺孕酮	1.06 (1.00; 1.13)	1.22 (1.11; 1.35)
格列本脲	1.25 mg	200 mg QD 6 天	格列本脲	1.02 (0.98; 1.07)	0.93 (0.85; 1.01)
			3-顺式-羟基-格列本脲	1.01 (0.96; 1.07)	0.99 (0.91; 1.08)
			4-反式-羟基-格列本脲	1.03 (0.97; 1.09)	0.96 (0.88; 1.04)
氢氯噻嗪	25 mg QD 35 天	300mg QD 7 天	氢氯噻嗪	0.99 (0.95; 1.04)	0.94 (0.87; 1.01)
二甲双胍	2000 mg	300mg QD 8 天	二甲双胍	1.20 (1.08; 1.34)	1.06 (0.93; 1.20)
辛伐他汀	40 mg	300mg QD 7 天	辛伐他汀	1.12 (0.94; 1.33)	1.09 (0.91; 1.31)
			辛伐他汀酸	1.18 (1.03; 1.35)	1.26 (1.10; 1.45)
华法林	30 mg	300mg QD 12 天	(R)-华法林	1.01 (0.96; 1.06)	1.03 (0.94; 1.13)
			(S)-华法林	1.06 (1.00; 1.12)	1.01 (0.90; 1.13)
			INR	1.00 (0.98; 1.03)	1.05 (0.99; 1.12)

⁽¹⁾ 单次给药，除非另有说明

⁽²⁾ 单次给药时为 AUC_{inf}，多次给药时为 AUC_{24h}。

⁽³⁾ AUC_{0-12h}

QD =每天一次； BID =每天两次； INR =国际标准化比值

【贮藏】

不超过 25°C 保存。

允许温度在 15~30°C 短期保存。

【包装】

聚氯乙烯（PVC）/铝箔泡罩包装。10 片/板/盒。

【有效期】

24 个月

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20150364

【进口药品注册证】

【生产企业】

企业名称：Janssen Ortho, LLC

生产地址：State Road 993, Km 0.1, Mamey Ward, Gurabo, Puerto Rico 00778,
美国

国内联系方式

名称：西安杨森制药有限公司

地址：陕西省西安市新城区万寿北路 34 号

邮政编码：710043

电话号码：400 888 9988

传真号码：(029)82576616