

核准日期：2017年3月10日

修改日期：2017年5月11日

达格列净片说明书

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：达格列净片

商品名称：安达唐

英文名称：Dapagliflozin Tablets

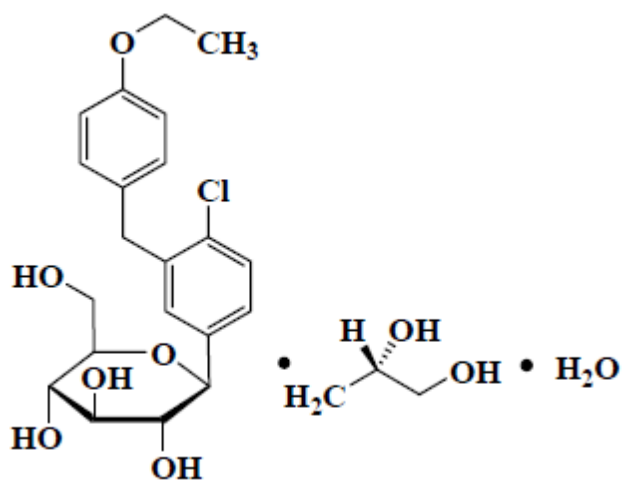
汉语拼音：Dageliejing Pian

【成份】

活性成份：达格列净。

化学名称：(1S)-1,5-酞-1-C-[4-氯-3-[(4-乙氧苯基)甲基]苯基]-D-葡萄糖醇,与(2S)-1,2-丙二醇的水合物(1:1:1)。

化学结构式：



分子式：C₂₁H₂₅ClO₆ • C₃H₈O₂ • H₂O

分子量：502.98；408.87 (达格列净)

【性状】

5mg规格：黄色、双凸、圆形薄膜衣片，一面刻有“5”，另一面刻有“1427”。

10mg规格：黄色、双凸、菱形薄膜衣片，一面刻有“10”，另一面刻有“1428”。

【适应症】

在饮食和运动基础上，本品可作为单药治疗用于2型糖尿病成人患者改善血糖控制。

重要的使用限制

本品不适用于治疗1型糖尿病或糖尿病酮症酸中毒。

【规格】

(1)5mg; (2)10mg (以 $C_{21}H_{25}ClO_6$ 计)。

【用法用量】

推荐起始剂量为5mg，每日一次，晨服，不受进食限制。对于需加强血糖控制且耐受5mg每日一次的患者，剂量可增加至10mg每日一次。

对于血容量不足的患者，建议在开始本品治疗之前纠正这种情况(参见**注意事项**和**老年用药**)。

肾功能不全患者

建议在开始本品治疗之前评估肾功能情况，并在此后定期评估。

eGFR低于60mL/min/1.73m²的患者不推荐使用本品治疗。

轻度肾功能不全患者(eGFR≥60mL/min/1.73m²)无需调整剂量。

如果出现eGFR范围持续在30至低于60mL/min/1.73m²，不推荐使用本品治疗(参见**注意事项**)。

如果出现eGFR低于30mL/min/1.73m²，禁忌使用本品(参见**禁忌**)。

肝功能受损患者

对于轻度、中度或重度肝功能受损患者无需调整剂量。但是，尚未在重度肝功能受损患者中具体研究本品的安全性和疗效，因此应单独评估该人群使用本品的获益风险(参见**药代动力学**)。

【不良反应】

重要不良反应描述见如下及说明书相应部分(参见**注意事项**):

- 低血压
- 酮症酸中毒
- 急性肾损伤和肾功能损害
- 尿脓毒症和肾盂肾炎
- 与胰岛素和胰岛素促泌剂合用引起低血糖
- 生殖器真菌感染
- 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高
- 膀胱癌

临床试验

因临床试验实施的条件大不相同，一种药物临床试验中观测到的不良反应发生率无法与另一种药物临床试验中观测到的发生率直接比较，并且无法反映临床实践中观测到的发生率。

汇总12项安慰剂对照研究中达格列净5mg和10mg的数据(汇总组 I)

表1数据来自12项为期12至24周安慰剂对照研究。包括4项达格列净单药治疗研究以及另外8项研究中达格列净联合基础抗糖尿病治疗或与二甲双胍联合治疗。

这些数据反映了2338例平均服用达格列净时间达21周的患者暴露量。患者接受安慰剂(N=1393)、达格列净5mg(N=1145)或达格列净10mg(N=1193)，每日一次。该人群平均年龄55岁，其中2%在75岁以上。该人群50%为男性；81%为白人，14%为亚洲人，3%为黑人或非裔美国人。基线时，该人群糖尿病病史平均达6年，平均糖化血红蛋白(HbA1c)为8.3%，其中21%已发现糖尿病微血管并发症。基线时92%的患者肾功能正常或轻度肾功能不全，8%的患者中度肾功能不全(平均eGFR为86mL/min/1.73m²)。

达格列净常见不良反应见表1。这些不良反应在基线时未发现，达格列净组比安慰剂组更常见，达格列净5mg或达格列净10mg治疗患者中2%以上出现这些不良反应。

表 1：安慰剂对照研究中≥2%达格列净治疗患者报告的不良反应

不良反应	患者百分比%		
	汇总12项安慰剂对照研究		
	安慰剂 N=1393	达格列净5mg N=1145	达格列净10mg N=1193
女性生殖器真菌感染 ¹	1.5	8.4	6.9
鼻咽炎	6.2	6.6	6.3
尿路感染 ²	3.7	5.7	4.3
背痛	3.2	3.1	4.2
排尿增加 ³	1.7	2.9	3.8
男性生殖器真菌感染 ⁴	0.3	2.8	2.7
恶心	2.4	2.8	2.5
流感	2.3	2.7	2.3
血脂异常	1.5	2.1	2.5
便秘	1.5	2.2	1.9
排尿不适	0.7	1.6	2.1
肢体疼痛	1.4	2.0	1.7

¹ 女性生殖器真菌感染包括以下不良反应，按发生频率列出：外阴阴道真菌感染、阴道感染、外阴阴道念珠菌病、外阴阴道炎、生殖器感染、生殖器念珠菌病、真菌性生殖器感染、

外阴炎、泌尿生殖道感染、外阴脓肿和细菌性阴道炎。(各组女性患者数：安慰剂组=677、达格列净 5mg 组=581、达格列净 10mg 组=598)。

2. 尿路感染包括以下不良反应，按报告的发生频率列出：尿路感染、膀胱炎、埃希氏菌尿路感染、泌尿生殖道感染、肾盂肾炎、膀胱三角区炎、尿道炎、肾感染、前列腺炎。

3. 排尿增加包括以下不良反应，按报告的发生频率列出：尿频、多尿和尿量增加。

4. 男性生殖器真菌感染包括以下不良反应，按发生频率列出：龟头炎、真菌性生殖器感染、念珠菌性龟头炎、生殖器念珠菌病、男性生殖器感染、阴茎感染、龟头包皮炎、感染性龟头包皮炎、生殖器感染、包皮炎。(各组男性患者数：安慰剂组=716、达格列净 5mg 组=564、达格列净 10mg 组=595)。

汇总关于达格列净10mg的13项安慰剂对照研究(汇总组 II)

在一项大型安慰剂对照研究汇总分析中评价达格列净10mg的安全性和耐受性。该汇总分析共纳入13项安慰剂对照研究，包括3项单药治疗研究、9项联合基础抗糖尿病治疗的研究以及1项与二甲双胍起始联合研究。13项研究中，共2360例患者使用达格列净10mg治疗，每日一次，平均暴露时间22周。该人群平均年龄59岁，其中4%在75岁以上。该人群58%为男性，84%为白人，9%为亚洲人，3%为黑人或非裔美国人。基线时，该人群糖尿病病史平均达9年，平均HbA1c为8.2%，其中30%已发现微血管病变。基线时88%的患者肾功能正常或轻度肾功能不全，11%的患者中度肾功能不全(平均eGFR为82mL/min/1.73m²)。

在该汇总分析中，不良事件的总体发生率在达格列净10mg治疗患者中为60.0%，在安慰剂组中为55.7%。因不良事件而中止治疗的患者在达格列净10mg组中为4.3%，在安慰剂组中为3.6%。服用达格列净10mg治疗患者中最常报告的导致中止用药且至少3例患者报告的事件包括肾功能损害(0.8%)、肌酐清除率下降(0.6%)、血肌酐升高(0.3%)、尿路感染(0.2%)以及外阴阴道真菌感染(0.1%)。

血容量不足

达格列净可引起渗透性利尿，从而导致血管内血容量减少。汇总12项和13项短期、安慰剂对照研究与血容量不足相关的不良反应(包括脱水、低血容量、体位性低血压或低血压报告)，见表2(参见**注意事项**)。

表 2：达格列净临床研究中的血容量不足¹不良反应

	汇总12项 安慰剂对照研究			汇总13项 安慰剂对照研究	
	安慰剂	达格列净 5mg	达格列净 10mg	安慰剂	达格列净 10mg
总人群 N	N=1393	N=1145	N=1193	N=2295	N=2360
至少发生一例事件的患者(%)	5(0.4%)	7(0.6%)	9(0.8%)	17(0.7%)	27(1.1%)
患者亚组 n					
正在服用髓祥利尿剂的患者	n=55	n=40	n=31	n=267	n=236
至少发生一例事件的患者(%)	1(1.8%)	0	3(9.7%)	4 (1.5%)	6 (2.5%)
eGFR≥30且<60mL/min/1.73m ² 的中度肾功能不全患者	n=107	n=107	n=89	n=268	n=265
至少发生一例事件的患者(%)	2(1.9%)	1(0.9%)	1(1.1%)	4 (1.5%)	5 (1.9%)
≥65岁患者	n=276	n=216	n=204	n=711	n=665

	汇总12项 安慰剂对照研究			汇总13项 安慰剂对照研究	
	安慰剂	达格列净 5mg	达格列净 10mg	安慰剂	达格列净 10mg
至少发生一例事件的患者(%)	1(0.4%)	1(0.5%)	3(1.5%)	6(0.8%)	11(1.7%)

1. 血容量不足包括脱水、低血容量、体位性低血压或低血压报告。

肾功能损害

使用达格列净会导致血清肌酐升高和eGFR下降(见表3)。基线肾功能正常或轻度不全的患者，第24周时血清肌酐和eGFR恢复至基线值。肾脏相关不良反应包括肾衰竭和血肌酐升高，在达格列净治疗患者中更常见(见表4)。老年患者和肾功能不全患者更容易发生上述不良反应(见表4)。在中度肾功能不全患者(eGFR \geq 30且 $<$ 60mL/min/1.73m²)中观察到eGFR持续下降。

表 3: 汇总 12 项安慰剂对照研究和中度肾功能不全研究中达格列净相关的血清肌酐和 eGFR 变化

		汇总12项安慰剂对照研究		
		安慰剂 N=1393	达格列净5mg N=1145	达格列净10mg N=1193
基线平均值	血清肌酐(mg/dL)	0.853	0.860	0.847
	eGFR (mL/min/1.73m ²)	86.0	85.3	86.7
第1周变化	血清肌酐(mg/dL)	-0.003	0.029	0.041
	eGFR (mL/min/1.73m ²)	0.4	-2.9	-4.1
第24周变化	血清肌酐(mg/dL)	-0.005	-0.001	0.001
	eGFR (mL/min/1.73m ²)	0.8	0.8	0.3
		中度肾功能不全研究		
		安慰剂 N=84	达格列净5mg N=83	达格列净10mg N=85
基线平均值	血清肌酐(mg/dL)	1.46	1.53	1.52
	eGFR (mL/min/1.73m ²)	45.6	44.2	43.9
第1周变化	血清肌酐(mg/dL)	0.01	0.13	0.18
	eGFR (mL/min/1.73m ²)	0.5	-3.8	-5.5
第24周变化	血清肌酐(mg/dL)	0.02	0.08	0.16
	eGFR (mL/min/1.73m ²)	0.03	-4.0	-7.4
第52周变化	血清肌酐(mg/dL)	0.10	0.06	0.15
	eGFR (mL/min/1.73m ²)	-2.6	-4.2	-7.3

表 4: 至少发生 1 例肾损害相关不良反应的患者比例

基线特征	汇总6项安慰剂对照研究 (长达104周) ¹			汇总9项安慰剂对照研究 (长达104周) ²	
	安慰剂	达格列净 5mg	达格列净 10mg	安慰剂	达格列净 10mg
总人群	n=785	n=767	n=859	n=1956	n=2026

基线特征	汇总6项安慰剂对照研究 (长达104周) ¹			汇总9项安慰剂对照研究 (长达104周) ²	
	安慰剂	达格列净 5mg	达格列净 10mg	安慰剂	达格列净 10mg
至少发生一例事件的患者(%)	13(1.7%)	14 (1.8%)	16 (1.9%)	82 (4.2%)	136(6.7%)
65岁及65岁以上 至少发生一例事件的患者(%)	n=190 4 (2.1%)	n=162 5 (3.1%)	n=159 6 (3.8%)	n=655 52 (7.9%)	n=620 87 (14.0%)
eGFR ≥30且<60mL/min/1.73m ² 至少发生一例事件的患者(%)	n=77 5 (6.5%)	n=88 7 (8.0%)	n=75 9 (12.0%)	n=249 40 (16.1%)	n=251 71 (28.3%)
65岁及65岁以上和eGFR≥30且 <60mL/min/1.73m ² 至少发生一例事件的患者(%)	n=41 2 (4.9%)	n=43 3 (7.0%)	n=35 4 (11.4%)	n=141 27(19.1%)	n=134 47 (35.1%)

1. 来自 12 项具有长期延长期的安慰剂对照研究的亚组患者。
2. 来自 13 项具有长期延长期的安慰剂对照研究的亚组患者。

在一项中度肾功能不全患者(eGFR范围为30至低于60mL/min/1.73m²)研究中评估达格列净的安全性(参见临床试验)。该研究显示13例患者发生骨折,治疗期长达104周。安慰剂组无患者发生骨折,达格列净5mg组5例和达格列净10mg组8例。其中8例患者的基线eGFR在30至45mL/min/1.73m²。11例患者在前52周报告骨折,关于骨折解剖部位,无明显规律。

低血糖

低血糖发生频率按研究总结见表5,达格列净与磺脲类药物或胰岛素合用时低血糖更常见(参见注意事项)。

表 5: 对照临床研究中重度¹和轻度²低血糖的发生率

	安慰剂/活性对照	达格列净5mg	达格列净10mg
单药治疗¹(24周)	N=75	N=64	N=70
重度[n(%)]	0	0	0
轻度[n(%)]	0	0	0
联合二甲双胍¹(24周)	N=137	N=137	N=135
重度[n(%)]	0	0	0
轻度[n(%)]	0	2 (1.5)	1 (0.7)
二甲双胍基础上与格列吡嗪的活性对照(52周)	N=408	-	N=406
重度[n(%)]	3 (0.7)	-	0
轻度[n(%)]	147 (36.0)	-	7 (1.7)
联合格列美脲¹(24周)	N=146	N=145	N=151
重度[n(%)]	0	0	0
轻度[n(%)]	3 (2.1)	8 (5.5)	9 (6.0)
联合二甲双胍和磺脲类(24周)	N=109	-	N=109
重度[n(%)]	0	-	0

	安慰剂/活性对照	达格列净5mg	达格列净10mg
轻度[n(%)]	4 (3.7)	-	14 (12.8)
联合吡格列酮¹(24周)	N=139	N=141	N=140
重度[n(%)]	0	0	0
轻度[n(%)]	0	3 (2.1)	0
联合DPP4抑制剂(24周)	N=226	-	N=225
重度[n(%)]	0	-	1 (0.4)
轻度[n(%)]	3 (1.3)	-	4 (1.8)
联合胰岛素伴或不伴其他OAD³(24周)	N=197	N=212	N=196
重度[n(%)]	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
轻度[n(%)]	67 (34.0)	92 (43.4)	79 (40.3)

1. 重度低血糖发作是指因意识或行为重度受损而需要外部(第三方)援助的症状性发作，毛细血管或血糖值<54mg/dL，且给予葡萄糖或胰高血糖素后立即恢复。
2. 轻度低血糖发作是指症状性发作，毛细血管或血糖测量值<63mg/dL，不管是否需要外部帮助；或无症状的毛细血管或血糖测量值<63mg/dL，但不符合重度发作。
3. OAD =口服降糖治疗。

生殖器真菌感染

生殖器真菌感染更常见于达格列净治疗组。12项安慰剂对照研究汇总显示，安慰剂组0.9%患者报告生殖器真菌感染，而达格列净5mg组和达格列净10mg组分别有5.7%和4.8%。因生殖器感染而中止研究的安慰剂治疗患者和达格列净10mg治疗患者比例分别为0%和0.2%。女性报告感染事件频率高于男性(见表1)。最常见的生殖器真菌感染包括女性外阴阴道真菌感染和男性龟头炎。具有生殖器真菌感染史的患者相对既往无此类感染史患者在研究期间更容易发生生殖器真菌感染(相应的安慰剂、达格列净5mg和达格列净10mg组发生率分别为10.0%、23.1%和25.0%对0.8%、5.9%和5.0%)。

超敏反应

达格列净治疗组有报告超敏反应(如血管性水肿、荨麻疹、超敏)。临床研究中，0.2%对照药治疗患者和0.3%达格列净治疗患者报告了严重过敏反应、重度皮肤不良反应和血管性水肿。若出现超敏反应，应停用达格列净；并按照标准疗法治疗，监测直至体征和症状恢复。

实验室检查

红细胞压积升高

汇总13项安慰剂对照研究显示，达格列净治疗患者的平均红细胞压积值自第1周至第16周相对基线持续增加，且在第16周观察到相对基线最大平均差异。第24周时，安慰剂组和达格列净10mg组红细胞压积相对基线平均差异分别为-0.33%和2.30%。第24周时，0.4%安慰剂治疗患者和1.3%达格列净10mg治疗患者报告红细胞压积值>55%。

血清无机磷升高

汇总 13 项安慰剂对照研究显示，达格列净治疗患者与安慰剂治疗患者相比，第 24 周平均血清磷水平相对基线升高(分别为平均增加 0.13 和-0.04mg/dL)。第 24 周时，有明显实验室检查异常的高磷血症(17~65 岁： $\geq 5.6\text{mg/dL}$ ； ≥ 66 岁： $\geq 5.1\text{mg/dL}$)的患者比例在达格列净组更高(安慰剂和达格列净 10mg 组分别为 0.9% 和 1.7%)。

低密度脂蛋白胆固醇升高

汇总 13 项安慰剂对照研究显示，与安慰剂治疗患者相比，达格列净治疗患者平均血脂水平有相对基线的变化。安慰剂组和达格列净 10mg 组的第 24 周总胆固醇相对基线变化分别为 0.0%和 2.5%；第 24 周 LDL-C 相对基线变化分别为 -1.0%和 2.9%。

上市后经验

在本品上市后使用的过程中，报告了其它的不良反应。这些反应来自未知数量人群的自发报告，因此无法确切估计其发生频率或判定是否与药物暴露存在因果关系。

- 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**)
- 尿脓毒症和肾盂肾炎(参见**注意事项**)

【禁忌】

- 对本品有严重超敏反应史者禁用(参见**不良反应**)。
- 重度肾损害(eGFR 低于 $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)、终末期肾病(ESRD)或需要透析的患者禁用(参见**注意事项**)。

【注意事项】

低血压

达格列净可导致血管内体积收缩。采用本品开始治疗后会发​​生症状性低血压(参见**不良反应**)，尤其是肾功能不全患者(eGFR 低于 $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)、老年患者或正在服用髓袢利尿剂的患者。具有以上一种或多种特征的患者在开始本品治疗前，应评估并纠正血容量状态。治疗期间应监测低血压体征和症状。

酮症酸中毒

已在上市后监测中识别到接受钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂(包括达格列净)的1型和2型糖尿病患者出现酮症酸中毒的报告,酮症酸中毒是一种严重危及生命的疾病，需要紧急住院治疗。达格列净不适用于治疗1型糖尿病患者(参见**适应症**)。

对于接受达格列净治疗且出现重度代谢性酸中毒体征和症状的患者，无论血糖水平如何，均应评估其是否出现酮症酸中毒，因为即便血糖水平低于250mg/dL，也有可能出现达格列净相关酮症酸中毒。如疑似酮症酸中毒，则应停用达格列净，且应对患者进行评估并迅速开始治疗。酮症酸中毒的治疗可能需要胰岛素、补液和碳水化合物的补充。

在许多上市后报告中，尤其是在1型糖尿病患者中，由于血糖水平低于糖尿病酮症酸中毒患者的典型血糖水平(通常低于250mg/dL)，因此无法立即识别出酮症酸中毒，故而其治疗会有所延迟。出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、全身不适和呼吸急促。在部分但非全部病例中，已识别出胰岛素剂量降低、急性发热性疾病、因疾病或手术导致热量摄入量降低、提示缺乏胰岛素的胰腺疾病(例如1型糖尿病，胰腺炎或胰腺手术病史)以及酗酒等酮症酸中毒诱因。

在开始达格列净治疗前，需考虑患者病史中可能导致酮症酸中毒的因素，包括任何病因造成的胰腺胰岛素分泌不足、热量限制和酗酒等。在已接受达格列净治疗的患者中，已知可能导致酮症酸中毒的临床状况(例如因急症或手术延长禁食)下，应考虑监测酮症酸中毒并暂时停用达格列净。

急性肾损伤和肾功能损害

达格列净可导致血容量下降，并导致肾损伤(参见**不良反应**)。已有在接受达格列净治疗的患者中发生急性肾损伤的上市后报告，其中部分病例需要住院和透析治疗，一些报告所涉及的患者年龄小于65岁。

开始达格列净治疗前，需考虑是否存在可能导致患者急性肾损伤的因素，包括低血容量、慢性肾功能不全、充血性心脏衰竭和合并用药(利尿药、ACE抑制剂、ARB、NSAID类药物)。发生任何进食量下降(如急性病或禁食)或体液丧失(胃肠道疾病或暴露在高温处)的情况时，应考虑暂停达格列净治疗；监测患者是否出现急性肾损伤的体征和症状。如发生急性肾损伤，立即中止达格列净治疗并给予治疗。

达格列净可升高血清肌酐和降低eGFR。老年患者和肾功能不全患者更易发生上述变化。本品治疗后会与肾功能相关的不良反应(参见**不良反应**)。在本品治疗开始前应评估肾功能，并在之后定期监测。eGFR范围持续在30至低于60mL/min/1.73m²的患者不推荐使用达格列净，eGFR低于30mL/min/1.73m²的患者禁忌使用(参见**用法用量**和**禁忌**)。

在一项纳入中度肾功能不全患者(eGFR范围为30至低于60mL/min/1.73m²)研究中评价本品的安全性和疗效。与安慰剂治疗患者相比，中度肾功能不全患者在本品治疗后血糖控制未得到改善(参见**临床试验**)，肾脏相关不良反应和骨折更常见(参见**用法用量**和**不良反应**)；因此，该人群不推荐使用本品治疗。

基于本品的作用机制，预期在重度肾功能不全(eGFR低于30mL/min/1.73m²)或ESRD患者中无效(参见**禁忌**)。

尿脓毒症和肾盂肾炎

已有在接受SGLT2抑制剂(包括达格列净)治疗的患者中发生严重尿路感染的上市后报告，包括需要住院治疗的尿脓毒症和肾盂肾炎。SGLT2抑制剂治疗可增加尿路感染的风险。如有指征，则应评估患者的尿路感染体征和症状，并及时处理(参见**不良反应**)。

与胰岛素和胰岛素促泌剂合用引起低血糖

已知胰岛素和胰岛素促泌剂可引起低血糖。达格列净与胰岛素或胰岛素促泌剂合用会增加低血糖的风险(参见**不良反应**)。因此，与达格列净合用时，应使用较低剂量的胰岛素或胰岛素促泌剂，以降低低血糖的风险。

生殖器真菌感染

达格列净会增加生殖器真菌感染风险，有生殖器真菌感染史的患者更容易生殖器真菌感染(参见**不良反应**)，所以应监测并给予相应治疗。

低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高

达格列净会导致LDL-C升高(参见**不良反应**)。本品开始治疗后，监测LDL-C并按照标准疗法治疗。

膀胱癌

22项临床研究中，10/6045例(0.17%)达格列净治疗患者和1/3512例(0.03%)安慰剂/对照药治疗患者报告新确诊膀胱癌。剔除从药物暴露到确诊膀胱癌时间不到一年的患者后，达格列净组有4例，安慰剂/对照药组无。基线时，治疗组间膀胱癌风险因素和血尿情况(潜在肿瘤的指标)是均衡的。病例太少从而无法确定发生上述事件是否与达格列净有关。

无充分数据确定达格列净对已有的膀胱癌是否有影响。因此，活动性膀胱癌患者禁用本品。对于既往有膀胱癌病史的患者，应权衡血糖控制获益和达格列净导致癌症复发的未知风险。

大血管病变结果

尚无临床研究有结论性证据表明本品或任何其他降糖药可减少大血管风险。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

尚未在孕妇中对达格列净进行充分严格的对照研究。基于动物生殖发育毒理研究结果，达格列净可能影响肾脏的发育和成熟。一项幼年大鼠研究显示，在最低试验剂量下(大约是临床暴露量10mg的15倍)，肾盂和肾小管扩张发生率和/或严重度明显增加。

动物发育期间(相当于人类妊娠中期和晚期)给予药物后可见上述不良结果。妊娠期间，尤其在妊娠中期和晚期，应采用适当的替代疗法。只有潜在获益大于对胎儿的潜在危害时，才可以在妊娠期间使用本品。

在幼年大鼠毒性研究中，幼年大鼠自出生后(PND)第21天至PND第90天直接给予达格列净1、15或75mg/kg/天，各给药组均显示肾重量增加、肾盂和肾小管扩张。按AUC计算，最低试验剂量下的暴露量约为最大临床剂量的15倍。上述肾盂及肾小管扩张停药后1个月未能完全恢复。

在大鼠围产期毒性试验中，母鼠于妊娠期第6天至哺乳期第21天给予达格列净1、15或75mg/kg/天。在75mg/kg/天剂量下(母鼠和子代中达格列净暴露量分别是人临床剂量的1415和137倍)，成年子代可见肾盂扩张发生率或严重程度增加。在 ≥ 1 mg/kg/天(约为临床剂量的19倍)剂量下，幼仔可见剂量相关的体重降低。

在1mg/kg/天(约为人临床剂量的19倍)剂量下, 未见对发育终点的不良反应。

大鼠和兔胚胎-胎仔发育毒性试验中, 达格列净给药时间与妊娠早期人体器官发育的时间相重合。在大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中, 达格列净在高达75mg/kg/天剂量下(临床最大剂量10mg的1441倍), 未见胚胎致死或致畸作用。在 ≥ 150 mg/kg剂量下(临床最大剂量10mg的2344倍), 胎仔可见血管、肋骨、椎骨、胸骨柄畸形和骨骼改变。在兔胚胎-胎仔发育毒性试验中, 达格列净在所有给药剂量下均未见胚胎-胎仔发育毒性。

哺乳

尚不清楚达格列净是否会排泄至人乳汁中。达格列净可通过大鼠乳汁分泌, 浓度可达母鼠血浆水平的0.49倍。幼年大鼠直接暴露达格列净的数据显示, 在成熟期间有发生肾脏不良结果(肾盂和肾小管扩张)的风险。人肾成熟发生在子宫内和出生后前2年, 所以有发生肾脏不良结果的风险。由于许多药物可分泌至人乳中, 并且达格列净对哺乳婴儿可产生潜在严重不良反应, 因此应权衡达格列净治疗对母亲的重要性, 再决定是否终止哺乳或停用本品。

【儿童用药】

尚未确定达格列净在18岁以下儿童患者中的安全性与疗效。

【老年用药】

不建议按年龄调整本品给药剂量。达格列净的21项双盲、对照、临床安全性和有效性研究汇总显示, 5936例达格列净治疗患者中共1424例(24%)为65岁及65岁以上, 其中207例(3.5%)患者为75岁及75岁以上。在对照肾功能(eGFR)水平后, 发现65岁以下患者和这些65岁及65岁以上患者的疗效相似。对于 ≥ 65 岁患者, 达格列净治疗后患者发生与血容量不足、肾损害或肾衰相关不良反应的发生率高于安慰剂治疗患者(参见**注意事项和不良反应**)。

【药物相互作用】

阳性尿糖试验

对于正服用SGLT2抑制剂的患者, 不建议采用尿糖试验监测血糖控制, 因SGLT2抑制剂可增加尿糖排泄, 将会导致尿糖试验结果呈阳性。建议采用其他方法监测血糖控制。

与1,5脱水葡萄糖醇(1,5-AG)的相互作用试验

不建议用1,5-AG来监测血糖, 因为对使用SGLT2抑制剂治疗的患者来说使1,5-AG测量值不太可靠。建议采用其他方法监测血糖。

【药物过量】

临床试验期间无达格列净过量给药的报告。

过量给药时, 应根据患者临床状况, 采取适当的支持疗法。尚未研究通过血液透析清除达格列净。

健康志愿者单次口服高达500mg达格列净(50倍最大推荐人用剂量), 在剂量相关时间(500mg剂量至少服用5天)内, 可在这些受试者尿液中检出葡萄糖, 未报告脱水、低血压或电解质失衡, 对QTc间期没有临床意义影响。低血糖发生率与

安慰剂相似。临床研究中，健康志愿者和2型糖尿病受试者连续2周服用每日一次高达100mg(10倍最大推荐人用剂量)达格列净，其低血糖发生率略高于安慰剂组，与剂量无相关性。治疗组中不良事件(包括脱水或低血压)发生率与安慰剂组相似，实验室参数包括血清电解质和肾功能指标，无具有临床意义的剂量相关变化。

【临床试验】

单药治疗

在全球开展的达格列净单药治疗临床研究中，共840例控制不良的2型糖尿病初治患者参加了这2项安慰剂对照研究，以评价达格列净单药治疗的安全性和疗效。

在一项单药治疗研究中，共558例糖尿病未完全控制的初治患者参加为期24周研究。在2周饮食与锻炼的安慰剂导入期结束后，485例HbA1c \geq 7%且 \leq 10%的患者随机接受达格列净5mg或达格列净10mg，每日一次，早上服用(QAM，主队列)或晚上服用(QPM)，或安慰剂治疗。

第24周，与安慰剂组相比，达格列净10mg QAM治疗组的HbA1c和空腹血糖(FPG)得到显著改善(见表6)。

表6.达格列净单药治疗安慰剂对照研究第24周的结果(LOCF^a，主队列-早上服用组)

	单药治疗		
	达格列净 10mg	达格列净 5mg	安慰剂
N^b	70	64	75
糖化血红蛋白(%)			
基线平均值	8.0	7.8	7.8
相对基线的变化 ^c	-0.9	-0.8	-0.2
与安慰剂的差异 ^c	-0.7*	-0.5	
(95% 置信区间)	(-1.0, -0.4)	(-0.8, -0.2)	
受试者(%)达到： 糖化血红蛋白 < 7%			
经基线校正	50.8 [§]	44.2 [§]	31.6
空腹血糖(mg/dL)			
基线平均值	166.6	157.2	159.9
相对基线的变化 ^c	-28.8	-24.1	-4.1
与安慰剂的差异 ^c	-24.7*	-19.9	
(95% 置信区间)	(-35.7, -13.6)	(-31.3, -8.5)	
体重(kg)			
基线平均值	94.1	87.2	88.8
相对基线的变化 ^c	-3.2	-2.8	-2.2
与安慰剂的差异 ^c	-1.0	-0.7	
(95% 置信区间)	(-2.2, 0.3)	(-1.9, 0.6)	

^aLOCF：末次观察(挽救受试者于挽救前)结转法

^b在短期双盲研究期间，至少服用一次双盲研究药物的所有随机受试者

^c校正基线值的最小二乘法均数

*与安慰剂比p值< 0.0001

§ 因为对次要终点进行了序贯检验分析，未评估统计学意义

在亚洲也进行了单药治疗3期临床研究，研究设计与全球开展的单药治疗相似。共计393例受试者随机接受治疗，其中326例为中国患者。在亚洲患者中，与对照组相比，达格列净5mg/天和10mg/天治疗24周后的HbA1c、血糖控制达标率及体重指标均发生显著变化。达格列净5mg和10mg治疗组第24周HbA1c自基线平均变化校正值(LOCF)分别为-1.04%和-1.11%，相比之下，安慰剂治疗组为-0.29%(表7)。

表7.亚洲人群中达格列净单药治疗安慰剂对照研究第24周的结果(LOCF^a)

	单药治疗		
	达格列净 10mg	达格列净 5mg	安慰剂
N^b	133	128	132
糖化血红蛋白(%)			
基线平均值	8.3	8.2	8.3
相对基线的变化 ^c	-1.1	-1.0	-0.3
与安慰剂的差异 ^c	-0.8*	-0.8*	
(95% 置信区间)	(-1.0, -0.6)	(-0.9, -0.6)	
空腹血糖(mg/dL)			
基线平均值	161.8	154.2	166.6
相对基线的变化 ^c	-31.6	-25.1	-2.5
与安慰剂的差异 ^c	-34.2*	-27.7*	
(95% 置信区间)	(-40.4,-27.9)	(-34.0,-21.4)	
餐后2小时血糖(mg/dL)			
基线平均值	230.3	224.0	250.4
相对基线的变化 ^c	-54.9	-46.8	1.1
与安慰剂的差异 ^c	-56.0*	-47.9*	
(95% 置信区间)	(-68.7,-43.3)	(-60.8,-35.0)	
体重(kg)			
基线平均值	70.8	68.9	72.2
相对基线的变化 ^c	-2.3	-1.6	-0.3
与安慰剂的差异 ^c	-2.0*	-1.4*	
(95% 置信区间)	(-2.6, -1.3)	(-2.0, -0.7)	
受试者(%)达到:			
糖化血红蛋白 < 7%			
经基线校正	49.8*	42.6*	21.3

^aLOCF: 末次观察(挽救受试者于挽救前)结转法

^b在短期双盲研究期间，至少服用一次双盲研究药物的所有随机受试者

^c校正基线值的最小二乘法均数

*与安慰剂比p值< 0.0001

在中国队列中，与对照组相比，达格列净5mg/天和10mg/天治疗24周后的HbA1c和FPG、餐后血糖(PPG)、血糖控制达标率及体重指标均发生显著变化。

达格列净5mg和10mg治疗组第24周HbA1c自基线平均变化校正值(LOCF)分别为-1.06%和-1.16%，相比之下，安慰剂治疗组为-0.36%；第24周FPG自基线平均变化校正值(LOCF)分别为-24.8mg/dL和-32.9mg/dL，而安慰剂治疗组为2.0mg/dL。第24周餐后2小时血糖水平自基线平均变化校正值(LOCF)分别为-47.2mg/dL和-54.1mg/dL，安慰剂治疗组平均升高3.00mg/dL；第24周体重自基线平均变化校正值(LOCF)分别为-1.44kg和-2.33kg，而安慰剂治疗组为-0.23kg；血糖控制达标率分别为45.7%和52.5%，安慰剂治疗组为20.3%。

亚洲患者及中国队列研究的有效性和安全性结果与在全球开展的单药治疗研究结果相似，且与达格列净研发项目中所有临床研究中得出的达格列净的总体产品特性一致。在中国队列中达格列净是安全的且耐受性良好。各治疗组之间出现不良事件的受试者比例相似。

肾功能不全患者

在一项全球开展的中度肾功能不全的糖尿病患者(252例患者，平均eGFR为45mL/min/1.73m²)研究中，评估达格列净的疗效。达格列净在该研究中未显示任何疗效。达格列净5mg(n=83)和10mg(n=82)的第24周安慰剂校正平均HbA1c变化均为-0.1%(95% CI [-0.4%, 0.2%])。

【药理毒理】

药理作用

钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)表达于近端肾小管中，是负责肾小管滤过的葡萄糖重吸收的主要转运体。达格列净是一种SGLT2抑制剂，通过抑制SGLT2，减少滤过葡萄糖的重吸收，降低葡萄糖的肾阈值，从而增加尿糖排泄。

毒理研究

遗传毒性

达格列净Ames试验结果为阴性；达格列净在有S9活化且浓度 $\geq 100\mu\text{g/mL}$ 的体外染色体畸变试验中结果为阳性；在大鼠体内微核或DNA修复的试验中，达格列净在高于临床剂量2100倍的暴露量下，结果为阴性。

生殖毒性

达格列净分别在雄性和雌性 ≤ 1708 倍和998倍人体最大推荐剂量的暴露量下，对大鼠的交配行为、生育力或早期胚胎发育未见影响。

在大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，达格列净在高达75mg/kg/天剂量下(临床最大剂量10mg的1441倍)，未见胚胎致死或致畸作用。在 $\geq 150\text{mg/kg}$ 剂量下(临床最大剂量10mg的2344倍)，胎仔可见血管、肋骨、椎骨、胸骨柄畸形和骨骼改变。在兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，达格列净在所有给药剂量下均未见胚胎-胎仔发育毒性。

在大鼠围产期毒性试验中，母鼠于妊娠期第6天至哺乳期第21天给予达格列净1、15或75mg/kg/天。在75mg/kg/天剂量下(母鼠和子代中达格列净暴露量分别是人临床剂量的1415和137倍)，成年子代可见肾盂扩张发生率或严重程度增加。在 $\geq 1\text{mg/kg}$ /天(约为人临床剂量的19倍)剂量下，幼仔可见剂量相关的体重降低。

在1mg/kg/天(约为人临床剂量的19倍)剂量下, 未见对发育终点的不良反应。

达格列净可通过大鼠乳汁分泌, 浓度可达母鼠血浆水平的0.49倍。

致癌性

在小鼠和大鼠2年致癌性试验中, 雄性和雌性小鼠经口给药剂量分别为5、15、40mg/kg/天和2、10、20mg/kg/天, 雄性和雌性大鼠经口给药剂量为0.5、2和10mg/kg/天达格列净各给药剂量下均未诱发肿瘤。按AUC计算, 小鼠最高给药剂量约为人临床剂量10mg/天的72倍(雄性)和105倍(雌性), 大鼠约为131倍(雄性)和186倍(雌性)。

【药代动力学】

吸收

空腹状态下, 血浆达峰浓度(C_{max})通常在口服达格列净后2小时内达到。在治疗剂量范围内, C_{max} 和AUC值随着达格列净剂量增加成正比增加。给予10mg达格列净后, 其绝对口服生物利用度是78%。服药时同时食用高脂膳食, 与空腹状态相比, 达格列净 C_{max} 降低高达50%, T_{max} 延长约1小时, 但AUC不变。上述变化不被认为具有临床意义。达格列净可与或不与食物同服。

分布

达格列净蛋白结合率约为91%, 肾功能不全或肝功能受损不会改变蛋白结合。

代谢

达格列净在人体主要经UGT1A9介导代谢; CYP介导的代谢是作用较弱的清除路径。达格列净广泛代谢, 主要形成达格列净3-O-葡萄糖苷酸(非活性代谢产物)。50mg[14C]-达格列净剂量中达格列净3-O-葡萄糖苷酸占61%, 是人血浆中的主要药物有关物质。

消除

达格列净及相关代谢产物主要经肾消除途径清除。50mg[14C]-达格列净单剂量给药后, 总放射性的75%和21%分别经尿液和粪便排出。不到2%剂量以原型药物经尿液排出, 约15%剂量以原型药物经粪便排出。单剂量口服达格列净10mg后, 达格列净的平均血浆终末半衰期($t_{1/2}$)大约是12.9小时。

特殊人群

肾功能不全患者

与肾功能正常的2型糖尿病患者相比, 轻度、中度或重度肾功能不全(由eGFR确定)的2型糖尿病患者在稳态时(20mg, 每日一次, 连服7天)达格列净全身暴露量几何平均值分别高出45%、2.04倍和3.03倍。在伴有肾功能不全的2型糖尿病患者中, 达格列净高暴露量未导致24小时尿糖排泄量相应地升高。与肾功能正常的2型糖尿病患者相比, 伴有轻度、中度和重度肾功能不全患者的2型糖尿病患者的稳态24小时尿糖排泄分别低42%、80%和90%。尚不清楚血液透析对达格列净暴露量是否存在影响(参见用法用量、注意事项和临床试验)。

肝功能受损患者

单剂量口服达格列净10mg后，轻度和中度肝功能受损受试者(Child-Pugh A和B类)的达格列净平均C_{max}和AUC相对匹配的对照组健康受试者分别高出达12%和36%。认为这些差异不具有临床意义。对于重度肝功能受损患者(Child-Pugh C类)，达格列净的平均C_{max}和AUC值分别高出匹配的健康对照组患者40%和67%(参见用法用量)。

年龄、性别、种族和体重对药代动力学的作用

基于一项群体药代动力学分析，年龄、性别、种族和体重对达格列净药代动力学未产生有临床意义的作用，因此，不建议调整剂量。

儿童用药

尚未研究儿童人群的药代动力学。

药物相互作用

体外药物相互作用测定

体外研究显示，达格列净和达格列净3-O-葡萄糖醛酸不抑制CYP 1A2、2C9、2C19、2D6或3A4，对CYP 1A2、2B6或3A4也无诱导作用。达格列净是P糖蛋白(P-gp)主动转运蛋白的弱底物，达格列净3-O-葡萄糖醛酸是OAT3主动转运蛋白的底物。达格列净或达格列净3-O-葡萄糖醛酸对P-gp、OCT2、OAT1或OAT3主动转运蛋白无具有意义的抑制作用。总之，达格列净不太可能影响合用药物(P-gp、OCT2、OAT1或OAT3底物)的药代动力学。

其他药物对达格列净的影响

合用药物对达格列净药代动力学的影响见表8。不建议调整达格列净的剂量。

表 8: 合用药物对达格列净全身暴露量的影响

合用药物(给药方案) ¹	达格列净(给药方案) ¹	对达格列净暴露量的作用 (变化%[90% CI])	
		C _{max}	AUC ²
无需调整以下用药的剂量:			
氢氯噻嗪(25mg)	50mg	↔	↔
布美地尼(1mg)	10mg, 每日一次, 连续7天	↔	↔
缬沙坦(320mg)	20mg	↓12% [↓3%, ↓20%]	↔
辛伐他汀(40mg)	20mg	↔	↔
抗感染药			
利福平 (600mg, 每日一次, 连服6天)	10mg	↓7% [↓22%, ↑11%]	↓22% [↓27%, ↓17%]
非甾体类抗炎药			
甲芬那酸(负荷剂量500mg, 继之以250mg, 每6小时一次, 连服14次)	10mg	↑13% [↑3%, ↑24%]	↑51% [↑44%, ↑58%]

↔=无变化(试验药物: 参考药物的几何均数比值范围为 0.80~1.25); ↓或↑=联合治疗组参数分别低于或高于达格列净单药治疗组(试验药物: 参考药物的几何均数比值低于 0.80 或高于 1.25)。

1. 除非另有说明, 否则按照单剂量用药。

2. AUC=单剂量给药后药物的 AUC(INF), AUC=多剂量给药后药物的 AUC(TAU)。

达格列净对其他药物的影响

达格列净对其他合用药物的影响见表9, 达格列净对合用药物药代动力学无具有意义的影响。

表 9: 达格列净对于联合用药全身暴露量的影响

合用药物(给药方案) ¹	达格列净(给药方案) ¹	对合并用药暴露量的作用 (变化%[90% CI])	
		C _{max}	AUC ²
无需调整以下用药的剂量:			
氢氯噻嗪(25mg)	50mg	↔	↔
布美地尼(1mg)	10mg, 每日一次, 连服7天	↑13% [↓2%, ↑31%]	↑13% [↓1%, ↑30%]
缬沙坦(320mg)	20mg	↓6% [↓24%, ↑16%]	↑5% [↓15%, ↑29%]
辛伐他汀(40mg)	20mg	↔	↑19%
地高辛(0.25mg)	负荷剂量20mg, 继之以 10mg, 每日一次, 连服7天	↔	↔
华法林(25mg)	负荷剂量20mg, 继之以 10mg, 每日一次, 连服7天	↔	↔

↔=无变化(试验药物: 参考药物的几何均数比值范围为 0.80~1.25); ↓或↑=联合治疗组参数分别低于或高于其他药物单药治疗组(试验药物: 参考药物的几何均数比值低于 0.80 或高于 1.25)。

1. 除非另有说明, 否则按照单剂量用药。

2. AUC=单剂量给药后药物的 AUC(INF), AUC=多剂量给药后药物的 AUC(TAU)。

【贮藏】

密闭, 不超过30℃保存。

【包装】

铝/铝泡罩包装, 7片/板/盒, 7片/板×2板/盒。

【有效期】

36个月。

【执行标准】

进口药品注册标准JX20140204。

【批准文号】

进口药品大包装注册证号：

(1) 5mg： H20170205

(2) 10mg： H20170206

进口药品小包装注册证号：

(1) 5mg： H20170117， H20170118

(2) 10mg： H20170119， H20170120

分包装批准文号：

(1) 5mg： 国药准字J20170039

(2) 10mg： 国药准字J20170040

【生产企业】

生产企业： AstraZeneca Pharmaceuticals LP

生产地址： 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, 美国

分包装企业： 阿斯利康制药有限公司

分包装地址： 江苏省无锡市新区黄山路2号

邮政编码： 214028

质量投诉电话： 800 828 1755, 400 828 1755

产品信息免费咨询电话： 800 820 8116, 400 820 8116

传真： 021-38723255

网址： www.astrazeneca.com.cn