



核准日期: 2020年09月25日
修改日期: 2022年06月24日
修改日期: 2024年11月07日

卡格列净片说明书

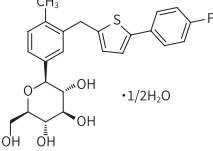
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 卡格列净片
英文名称: Canagliflozin Tablets
汉语拼音: Kageliejing Pian

【成份】

本品主要成份为卡格列净。
化学名称: (1S)-1,5-脱水-L-3-[5-[4-氟苯基]-2-噻吩基]甲基-4-氨基苯基-D-葡萄糖苷半水合物
化学结构式:



分子式: C₂₄H₂₅FO₅ · 1/2H₂O
分子量: 453.53

【性状】

本品为薄膜衣片,除去包衣后,应显白色或类白色。

【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】

0.1g (按C₂₄H₂₅FO₅·1/2H₂O)

【用法用量】

1. 开始本品治疗前

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。(参见【注意事项】)

对于既往未接受过本品治疗的血容量不足患者,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】)

2. 推荐剂量

本品的推荐起始剂量为100mg每天一次,当第一餐前服用。对于耐受本品100mg每天一次的剂量、肾小球滤过率估计值(eGFR) ≥60mL/min/1.73m²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】、【药理学】)。

3. 肾损害患者

轻度肾损害(eGFR ≥60mL/min/1.73m²)的患者无需调整剂量。

对于中度肾损害(eGFR ≥45至<60mL/min/1.73m²)的患者,本品的剂量限制为100mg每天一次。

对于eGFR <45mL/min/1.73m²的患者,不建议开始使用本品。

当eGFR持续低于45mL/min/1.73m²时,不建议使用本品(参见【注意事项】)。

eGFR低于30mL/min/1.73m²的患者禁止使用本品(参见【注意事项】)。

4. 肝损害患者

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

5. 与UDP-葡萄糖苷酶转移酶(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 ≥60mL/min/1.73m²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<60mL/min/1.73m²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】

据国外文献报道:

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(参见【注意事项】)。
- 尿酸血症和肾盂肾炎(参见【注意事项】)。
- 与联用胰岛素或胰岛素促泌剂相关的低血糖(参见【注意事项】)。
- 会阴坏死性筋膜炎(福尼尔坏疽)(参见【注意事项】)。
- 生殖真菌感染(参见【注意事项】)。
- 过敏反应(参见【注意事项】)。
- 骨折(参见【注意事项】)。

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发生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。

血糖控制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,卡格列净用单药治疗药物。在其他3项试验中,卡格列净用作联合治疗。这些数据反映了1167例患者的卡格列净暴露情况以及24周的平均卡格列净暴露时间。患者接受卡格列净100mg(N=833)、卡格列净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50%为男性,72%为高加索人,12%为亚裔,5%为黑人或非裔美国人。基线时患者患有糖尿病的平均时长为7.3年,平均HbA_{1c}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88mL/min/1.73m²)。

表1列出了与卡格列净有关的常见不良反应。这些不良反应在基线时不存在,使用卡格列净比使用安慰剂更常发生,接受卡格列净100mg或卡格列净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%卡格列净治疗患者报告的不良反

	安慰剂 N=646	卡格列净 100mg N=833	卡格列净 300mg N=834
各种不良反应 ⁽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 ⁽⁴⁾	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、肾感染和尿路感染。

⁽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器真菌感染。

⁽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。

在卡格列净100mg(1.8%)和卡格列净300mg治疗组(1.7%)比安慰剂组(0.8%)也更常报告腹痛。

糖尿病肾病的安慰剂对照试验

在参加CRENDENCE(一项在2型糖尿病合并白蛋白尿>300mg/

天的糖尿病肾病患者中进行的)研究的患者中评价了卡格列净的不良反

应发生率。这些数据反映了2201例患者的卡格列净暴露情况以及137周的卡格列净平均暴露时间。

CRENDENCE(一项在合并糖尿病肾病的2型糖尿病患者中进行的)研究,平均随访时间为2.6年)中卡格列净100mg组和安慰剂组相比,下肢截肢率分别为12.3vs11.2起事件每1000患者-年。

CRENDENCE中卡格列净100mg组和安慰剂组每100随访患者-年的糖尿病酮症酸中毒(DKA)裁定事件发生率分别为0.21(0.5%, 12/2, 200)和0.03(0.1%, 2/2, 197)每100患者-年(参见【注意事项】)。

CRENDENCE中卡格列净100mg组和安慰剂组低血压的发生率分别为2.8%和1.5%(参见【注意事项】)。

血糖控制和心血管结局的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患者中以及两项心血管试验(CANVAS和CANVAS-R)的整合分析中评价了卡格列净不良反

应发生率。

汇总的8项临床试验中(呈现了6177例患者的卡格列净暴露情况)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,与卡格列净有关的不良反应还包括疲

劳(对照组为1.8%,卡格列净100mg组为2.2%,卡格列净300mg组为2.0%)和体力或精力丧失(即,虚弱)(对照组为0.6%,卡格列净100mg组为0.7%,卡格列净300mg组为1.1%)。

汇总的8项临床试验的数据显示,在对照组、卡格列净100mg组和卡格列净300mg组中糖尿病酮症酸中毒(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)的发生率在对照组组、卡格列净100mg组和卡格列净300mg组中分别为3.0%、3.8%和4.2%。5例患者出现了与卡格列净治疗相关的严重过敏反应,其中

包括4例荨麻疹和1例过敏性皮炎和荨麻疹,发生在卡格列净暴露几小时内。这些患者中,有2例患者停止使用卡格列净。1例荨麻疹患者在再次开始卡格列净治疗后复发。

光敏相关的不良反应(包括光敏反应、多形性日光疹和晒伤)的发生率在对照组组、卡格列净100mg组和卡格列净300mg组中分别为0.1%、0.2%和0.2%。

卡格列净比对照组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危险因素的患者中进行的卡格列净与安慰剂对照试验(CANVAS和CANVAS-R)中,观察到和安慰剂组相比用卡格列净后下肢截肢的风险升高

(CANVAS: 5.9vs2.8例/1000患者-年;CANVAS-R: 7.5vs4.2例/1000患者-年)。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的截肢数据请参见表2和表3(参见【注意事项】)。

表2: CANVAS截肢情况

	安慰剂组 N=1441	卡格列净 100mg组 N=1445	卡格列净 300mg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	卡格列净100mg组 (最高滴定至300mg) 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。

肾细胞癌

在CANVAS试验中(平均随访时间为5.7年),安慰剂组和卡格列净组的肾细胞癌发生率分别为0.15%(2/1331)和0.29%(8/2716),其中排除了随访时间少于6个月、治疗时间少于90天或有肾细胞癌病史的患者。由于病例数量有限,无法确定与卡格列净的因果关系。

血容量不相关的不良反应

卡格列净会导致渗透性利尿,从而引起血容量减少。在血糖控制临床试验中,用卡格列净治疗引起血容量不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)。在卡格列净300mg剂量组的患者中观察到

了发生率升高。在这些试验中引起血容量不相关不良反应发生率出现较大升高的三大因素是使用利尿剂,中度肾损害(eGFR为30至<60mL/min/1.73m²)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项血糖控制临床试验结果)

基线特征	%	卡格列净 100mg %	卡格列净 300mg %
总体人群	1.5%	2.3%	3.4%
75岁及以上 ⁽²⁾	2.6%	4.9%	8.7%
eGFR < 60mL/min/1.73m ⁽²⁾	2.5%	4.7%	8.1%
使用利尿剂 ⁽²⁾	4.7%	3.2%	8.8%

(1) 包括安慰剂和阳性对照

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

跌倒

在汇总的9项临床试验中,卡格列净的平均暴露时间为85周,对照组、卡格列净100mg组和卡格列净300mg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。

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、卡格列净100mg组和卡格列净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卡格列净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卡格列净治疗时更易引起复

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卡格列净组分别为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、卡格列净100mg组和卡格列净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。与对照组相比,既往发生过生殖器真菌感染的男性接受卡格列净治疗时更易发生复发性感染(卡格列净组2.2%,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卡格列净组分别为0%和0.5%。

在8项评估血糖控制的随机试验的汇总分析中,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%需要进行治疗包皮环切治疗包茎(参见【注意事项】)。

低血糖

在所有血糖控制试验中,低血糖定义为:被记录为生化低血糖(等于或小于70mg/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)。在个别血糖控制临床试验中,卡格列净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5和【注意事

项】)。

表5: 血糖控制的随机临床研究中低血糖的发生率⁽¹⁾

单药治疗 (26周)	安慰剂 (N=192)	卡格列净 100mg (N=195)	卡格列净 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)	卡格列净100mg +二甲双胍 (N=368)	卡格列净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)	卡格列净100mg +二甲双胍 (N=483)	卡格列净300mg +二甲双胍 (N=485)
总计[N(%)]	165(34.2)	27(5.6)	24(4.9)
重度[N(%)] ⁽²⁾	15(5.1)	2(0.4)	3(0.6)
联合使用 磺脲类 (18周)	安慰剂+ 磺脲类 (N=69)	卡格列净100mg +磺脲类 (N=74)	卡格列净300mg +磺脲类 (N=72)
总计[N(%)]	4(5.8)	3(4.1)	9(12.5)
联合使用二甲 双胍+磺脲类 (26周)	安慰剂+二甲 双胍+磺脲类 (N=156)	卡格列净100mg +二甲双胍+磺脲类 (N=157)	卡格列净300mg +二甲双胍+磺脲类 (N=156)
总计[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)	卡格列净100mg+ 二甲双胍+磺脲类 (N=377)	卡格列净300mg+ 二甲双胍+磺脲类 (N=377)
总计[N(%)]	154(40.7)	163(43.2)	163(43.2)
重度[N(%)] ⁽²⁾	13(3.4)	15(4.0)	15(4.0)
联合使用二甲 双胍+磺脲类 (52周)	安慰剂+二甲 双胍+磺脲类 (N=115)	卡格列净100mg+ 二甲双胍+磺脲类 (N=113)	卡格列净300mg+ 二甲双胍+磺脲类 (N=114)
总计[N(%)]	3(2.6)	3(2.7)	6(5.3)
联合使用 胰岛素 (18周)	安慰剂 (N=565)	卡格列净100mg (N=566)	卡格列净300mg (N=587)
总计[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CANVAS临床试验中,经证实的骨折发生率在对照组、卡格列净100mg组和卡格列净300mg组中分别为1.09、1.59和1.79起事件每100患者随访年。在治疗的最初26周内存在不平衡的骨折分布,并且维持至研究结束。骨折多为低创性骨折(例如平地跌倒)和累及上肢及下肢远端骨折(参见【注意事

项】)。

实验室和影像学检查

血清肌酐升高和eGFR降低

开始卡格列净治疗会导致血清肌酐升高和eGFR降低。在中度肾损害患者中,血清肌酐升高一般不超过0.2mg/dL,发生在开始治疗的前6周内,之后保持稳定水平。如不合并此升高模式,应尽快进一步评估,以排除急性肾损伤的可能性(参见【注意事

项】和【药理学】)。

对eGFR的急性效应在治疗终止后逆转,这表明急性血流动力学变化可能在卡格列净治疗期间观察到的肾功能变化中发挥作用。

血清钾升高

在汇总的参加血糖控制试验中度肾损害患者(eGFR为45至低于60mL/min/1.73m²) (N=723)中,血清钾升高超过5.4mEq/L且较基线值变化超过15%的患者人数在安慰剂组、卡格列净100mg组和卡格列净300mg组中所占的百分比分别为5.3%、5.0%和8.8%。重度血清钾升高(即,达到或超过3.6mEq/L)的患者人数在安慰剂组中占0.4%,在卡格列净100mg组中没有,在卡格列净300mg组中占1.3%。

在这些患者中,血清钾升高更常见于基线时就出现血清钾升高的患者。在中度肾损害患者中,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】)。

在CRENDENCE试验中,与安慰剂组相比,卡格列净100mg组未观察到血清钾异常、高钾血症不良事件没有增加、血清钾没有绝对(>6.5mEq/L)或相对(>正常上限且较基线升高>15%)升高。

血清镁增加

在卡格列净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卡格列净100mg组和卡格列净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、卡格列净100mg组和卡格列净300mg组分别增加0.2%、9.2%和14.8%。

血清磷增加

在卡格列净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卡格列净100mg组和卡格列净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、卡格列净100mg组和卡格列净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(non-HDL-C)升高

在4项血糖控制安慰剂对照试验的汇总分析中,在卡格列净治疗的患者中观察到剂量相关的LDL-C增加。与安慰剂组相比,卡格列净100mg组和卡格列净300mg组LDL-C较基线的平均变化(百分数变化)分别为4.4mg/dL(4.5%)和8.2mg/dL(8.0%)。所有治疗组中的平均基线LDL-C水平范围为104至110mg/dL。

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

血红蛋白升高

在4项血糖控制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-0.18g/dL(-1.1%),卡格列净100mg组为0.47g/dL(3.5%),卡格列净300mg组为0.51g/dL(3.8%)。所有治疗组中的平均基线血红蛋白水平约为14.1g/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、卡格列净100mg组和卡格列净300mg组所占的百分比分别为0.8%、4.0%和7.2%。

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线吸收法对骨密度(BMD)降低情况进行了测量。在2年时间内,与安慰剂组相比,卡格列净100mg组和卡格列净300mg组全关节骨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%,卡格列净300mg组的前臂远端BMD降低了0.4%,而卡格列净100mg组的前臂远端BMD无变化。

上市后经验

在卡格列净批准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
- 急性肾损伤
- 过敏反应、血管性水肿
- 尿酸毒症和肾盂肾炎
- 会阴坏死性筋膜炎（福尼尔坏疽）

【禁忌】

对本品严重过敏反应的人群，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30mL/min/1.73m²）、终末期肾病（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²的糖尿病患者随机、安慰剂对照试验（CANVAS和CANVAS-R）中，观察到和安慰剂组相比服用卡格列净后下肢截肢的风险升高（CANVAS: 5.9vs2.8例/1000患者·年；CANVAS-R: 7.5vs4.2例/1000患者·年）。在100mg和300mg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最常见（两项试验中在接受卡格列净治疗后发生截肢的140例截肢患者中有99例）；但是也观察到了膝盖以上或膝盖以下腿部截肢的情况（两项试验中在接受卡格列净治疗后发生截肢的140例截肢患者中有41例）。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用本品。

低血压

本品可导致容量减少。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<60mL/min/1.73m²）、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、血管紧张素受体拮抗剂[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。在使用包括本品在内的2-酮-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²的治疗。

对于使用本品治疗且存在符合重度代谢性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250mg/dL，仍可能存在与本品有关²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液体、胰岛素和碳水化合物替代品。

在许多上市报告，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中毒的一般预期值（常低于250mg/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 and 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、热量摄入减少、手术、提示胰岛素缺乏的胰腺疾病（例如1型糖尿病、胰腺炎或胰腺手术史）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。

有手术计划的患者应考虑在手术前至少3天暂停使用本品。

若存在已知易发生酮症酸中毒的其他临床状况（例如因急性疾病或手术后长期禁食），应考虑监测酮症酸中毒，必要时暂停治疗。重新开始本品治疗前确保酮症酸中毒已消退。

就酮症酸中毒的症状和体征对患者进行教育，指导患者如果出现相关症状和体征，应停止本品治疗，立即就医。

急性肾损伤

本品可能导致血容量降低（参见【注意事项】），还可能导致急性肾损伤。在接受SGLT2抑制剂（包括本品）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；开始本品治疗时，也可观察到血清肌酐升高和eGFR降低（参见【不良反应】、【药理学理】）。

一些报告中患者的年龄<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。

使用本品可增加血清肌酐水平和降低eGFR。容量过低至患者更易发生这些变化响（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60mL/min/1.73m²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45mL/min/1.73m²时，不建议使用本品。eGFR低于30mL/min/1.73m²的患者禁止使用本品（参见【用法用量】、【禁忌】）。

尿酸毒症和肾盂肾炎

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²的尿酸毒症和肾盂肾炎。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】）。

与联合使用胰岛素或胰岛素促泌剂相关的低血糖

已知胰岛素和胰岛素促泌剂可引起低血糖。当与胰岛素或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。

会阴坏死性筋膜炎（福尼尔坏疽）

上市后监测数据显示，在使用包括本品在内的SGLT2抑制剂进行治疗的糖尿病患者中，发现有会阴坏死性筋膜炎（福尼尔坏疽）的报告，这是一种罕见但严重且危及生命的坏死性感染，需要紧急手术治疗。女性和男性均有病例报告。严重后果包括住院、多次手术和死亡。

如接受本品治疗的患者生殖器或会阴部位出现疼痛或触痛、红肿或肿胀，伴发痒或不适，应评估坏死性筋膜炎。如果疑似会阴坏死性筋膜炎，应立即使用广谱抗生素治疗，必要时开始手术治疗。停用本品，密切监测血糖水平，并提供适当的血糖控制替代疗法。

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

在CANVAS 临床试验中使用卡格列净的患者中观察到骨折风险增加，且最早在开始治疗后12周发生。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

卡格列净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。

请置于儿童不易拿到处。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期

风险总结

基于动物研究数据得出的肾脏不良反应，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。妊娠期间血糖控制不佳会对母亲和胎儿造成风险。

妊娠前已有糖尿病且HbA_{1c}>7%的女性，重大出生缺陷的预计背景风险为6-10%。HbA_{1c}>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，临床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

妊娠期间血糖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、早产失败、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、巨婴相关疾病的药物暴露而对人类肾脏的发育产生风险。

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。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。

【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13项相关临床试验中，共有2294例65岁及以上患者及351例75岁及以上患者暴露于卡格列净。

使用卡格列净治疗的患者中，与年轻患者相比，65岁及以上患者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】）。卡格列净对比安慰剂组，HbA_{1c}的降低在老年患者中（65岁及以上；对比安慰剂组，卡格列净100mg组变化-0.61%，卡格列净300mg组变化0.74%）要比在年轻患者中（对比安慰剂组，卡格列净100mg组变化-0.72%，卡格列净300mg组变化-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每天一次的患者，eGFR<60mL/min/1.73m²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<60mL/min/1.73m²，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

当与卡格列净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。建议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。建议使用其他方法监测血糖控制情况。

【药物过量】

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。

【药理作用】

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通过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_c），增加尿糖排泄，从而降低血糖。卡格列净通过阻断SGLT2依赖的葡萄糖和钠的重吸收，增加流向远端小管的输送。这被认为可以增加管球反馈并降低肾小球内压。

毒理学研究

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高剂量达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），虽然在最高给药剂量下引起生殖参数的轻改变，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，但对大鼠的交配、雄性生育力、生殖能力无影响。

大鼠和兔胚胎-胎仔毒性试验中，在器官形成期孕大鼠给予卡格列净剂量达100mg/kg/天，孕兔剂量160mg/kg/天，或大鼠在从怀孕6天到产后21天，（以AUC计算，暴露量约为临床剂量300mg下的19倍），观察到由于母体毒性而导致的发育、20、65、100mg/kg，各剂量组幼鼠均出现肾重量增加、剂量相关的肾盂和肾小管扩张。以AUC计，该试验最低给药剂量大于或等于临床剂量300mg下暴露量的0.5倍。这些结果随着药物量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）。幼龄大鼠中出现的肾盂扩张现象在1个月的恢复期中没有完全恢复。

卡格列净可沁入大鼠乳汁，乳汁/血浆比值为1.4。

致癌性

在CD1小鼠和SD大鼠2年研究中评估了致癌性。

小鼠给予卡格列净在10、30和100mg/kg（小于或等于临床剂量300mg暴露量的14倍），未发现肿瘤发生率升高。在所有剂量组（10、30和100mg/kg）的雄性大鼠中睾丸间质细胞瘤均显著增加，这被认为是继发于促黄体生成素（LH）的增加。在一项12周的临床试验中，未见给予卡格列净的男性体内LH升高。

雄性和雌性大鼠在100mg/kg（暴露量大约为临床剂量300mg暴露量的12倍）剂量下，肾小管腺癌和癌的发生率显著性增加。同时，在100mg/kg剂量下雄性大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤具有显著性增加，雌性大鼠出现数量上的增加。高剂量卡格列净导致的碳水化合物吸收不良，被认为是大鼠肾脏和肾上腺肿瘤发生的一个极其相关的事件。卡格列净剂量达临床推荐剂量300mg的2倍时，临床试验中未见人出现碳水化合物吸收障碍。

【药代动力学】

据国外文献报道：

在健康受试者中2型糖尿病患者中卡格列净的药代动力学相似。单次口服卡格列净100mg和300mg后1-2小时，到达卡格列净血药峰浓度（中位T_{max}）。从50mg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。卡格列净100mg至300mg每天一次给药4-5天后达到稳态。卡格列净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

卡格列净平均绝对口服生物利用度约为65%。高脂饮食对卡格列净的药代动力学无影响；因此，卡格列净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卡格列净的平均稳态分布容积为83.5L，表明其组织分布广泛。卡格列净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-葡萄糖苷酸化为卡格列净的主要代谢清除途径，主要由经UGT1A9和UGT2B4进行葡萄糖苷酸化成两种无活性的O-葡萄糖苷酸代谢物。

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、羧基代谢物和O-葡萄糖苷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%。卡格列净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-葡萄糖苷酸代谢物（30.5%）。尿液中排出的原形药物不足1%。卡格列净100mg和300mg的肾清除率变化范围为1.30至

1.55mL/min。

在健康受试者中静脉注射给药后，卡格列净的平均全身清除率约为192mL/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200mg的药代动力学。

肾损害不影响卡格列净的C_{max}。与健康受试者相比（N=3；eGFR达到或超过90mL/min/1.73m²），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<30mL/min/1.73m²）受试者中卡格列净的血浆AUC分别约增加15%、29%和53%，但终末期肾病（ESKD）受试者（N=8）与健康受试者的情况相似。

卡格列净AUC增加的幅度没有临床意义。随着肾损害严重程度的增加，卡格列净的降糖药效学作用下降（参见【禁忌】、【注意事项】）。

卡格列净几乎不能通过血液透析清除。

肝损害

与健康正常的受试者相比，卡格列净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群体PK分析，年龄、体重指数（BMI）/体重、性别和种族对卡格列净药代动力学没有具有临床意义的影响（参见【老年用药】）。

药物相互作用研究

药物相互作用的人体评估

卡格列净在人体细胞培养中不诱导CYP450酶的表达（3A4、2C9、2C19、2B6和1A2）。根据人肝微粒体的体外试验，卡格列净对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。卡格列净是P-gp的弱抑制剂。

卡格列净同时也是药物转运蛋白P-糖蛋白（P-gp）和MRP2的底物。

药物相互作用作用的评估

表12： 伴随用药对卡格列净全身暴露的影响

伴随用药	伴随用药剂量 ⁽¹⁾	卡格列净剂量 ⁽¹⁾	几何均值比率 ⁽²⁾ (有/无伴随用药比率) 无影响=1.0	
			AUC ⁽³⁾ (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	600mgQD	300mg	0.49 (0.44; 0.54)	0.72 (0.61; 0.84)
以下情况无需调整卡格列净剂量：				
环孢素	400mg	300mgQD	1.23 (1.19; 1.27)	1.01 (0.91; 1.11)
炔雌醇和左炔诺孕酮	0.03mg炔雌醇和0.15mg左炔诺孕酮	200mgQD	0.91 (0.88; 0.94)	0.92 (0.84; 0.99)
氢氯噻嗪	25mgQD	300mgQD	1.12 (1.08; 1.17)	1.15 (1.06; 1.25)
二甲双胍	2000mg	300mgQD	1.10 (1.05; 1.15)	1.05 (0.96; 1.16)
丙磺舒	500mgBID	300mgQD	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_{0-24h}

QD =每天一次； BID =每天两次

表13： 卡格列净对伴随用药全身暴露的影响

伴随用药	伴随用药剂量 ⁽¹⁾	卡格列净剂量 ⁽¹⁾	几何均值比率 ⁽²⁾ 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0.5mg每天一次，随后6天0.25mg每天一次	300mg每天一次，7天	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：				
对乙酰氨基酚	1000mg	300mgBID	1.06 ⁽³⁾ (0.98;1.14)	1.00 (0.92;1.09)
炔雌醇和左炔诺孕酮	0.03mg炔雌醇，0.15mg左炔诺孕酮	200mgQD	1.07 (0.99;1.15)	1.22 (1.10;1.35)
格列本脲	1.25mg	200mgQD	1.06 (1.00;1.13)	1.22 (1.11;1.35)
			格列本脲	1.02 (0.98;1.07)
氢氯噻嗪	25mgQD	300mgQD	3-顺式-羧基-格列本脲	1.01 (0.96;1.07)
			4-反式-羧基-格列本脲	1.03 (0.97;1.09)
二甲双胍	3000mg	7天	1.20 (1.06;1.34)	1.06 (0.87;1.01)
辛伐他汀	40mg	300mgQD	1.12 (1.09;1.13)	1.20 (1.09;1.31)
华法林	30mg	300mgQD	辛伐他汀酸	1.18 (1.03;1.35)
			(R)-华法林	1.01 (0.96;1.06)
			(S)-华法林	1.06 (1.00;1.12)
			1.05 (0.98;1.03)	1.09 (1.00;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_{0-24h}

⁽³⁾ AUC_{0-12h}

QD =每天一次； BID =每天两次； INR =国际标准化比值

【贮藏】

避光，密封保存。

【包装】

口服固体药用高密度聚乙烯瓶，30片/瓶。

【有效期】

24个月

【执行标准】

国家药品监督管理局标准YBHO4122020。

【批准文号】

国药准字H20203498。

【药品上市许可持有人】

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：0518-85804002

传 真：0518-85806524

网 址：http://www.cttg.com

健康咨询电话：4007885028