核准日期：2021年06月01日
修改日期：2021年08月25日
2021年09月13日
2021年09月29日
2021年11月15日

仿制药一致性评价

二甲双胍恩格列净片（I）说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

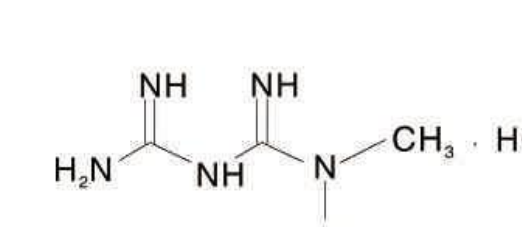
警告：乳酸酸中毒

完整的黑框警告请参见本品的完整说明书【注意事项】。

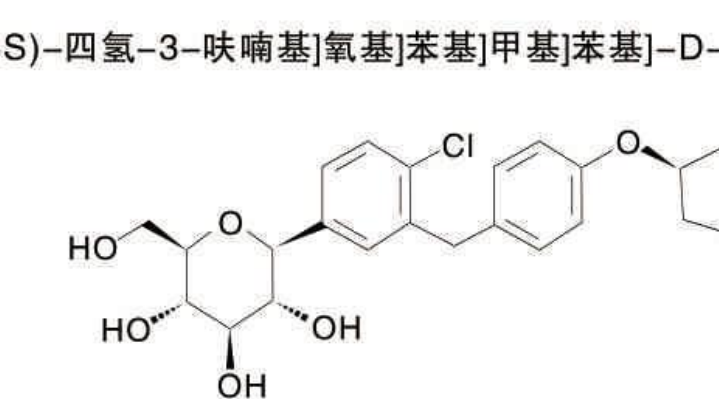
1. **已有上市后二甲双胍相关乳酸酸中毒病例导致死亡、低体温、低血压和顽固性缓慢型心律失常发生。其症状包括不适、肌痛、呼吸窘迫、嗜睡和腹痛。实验室异常包括血乳酸水平升高、阴离子间隙酸中毒、乳酸/丙酮酸比值增加；同时伴有血浆二甲双胍浓度一般>5 μg/mL。**
2. **危险因素包括肾功能损害、合并使用某些药物、年龄≥65岁、使用造影剂的放射成像检查、手术和其他操作、缺氧状态、过度饮酒和肝功能损害。这些高危人群的二甲双胍乳酸酸中毒风险降低和控制措施参见说明书完整信息。**
3. **如果怀疑乳酸酸中毒，请停止服用本品并且到医院开始一般支持性措施。建议立即进行血液透析。**

【药品名称】
通用名称：二甲双胍恩格列净片（I）
英文名称：Metformin Hydrochloride and Empagliflozin Tablets（I）
汉语拼音：Erjiashuanggua Engeliejing Pian（I）

【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：1，1-二甲基双胍盐酸盐
化学结构式：



分子式：$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$
分子量：165.63
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

【性 状】
本品为薄膜衣片，除去包衣后，显白色或类白色。

【适应症】
本品配合饮食控制和运动，适用于正在接受恩格列净和盐酸二甲双胍治疗的2型糖尿病成人患者，用于改善这些患者的血糖控制。

用药限制

本品不建议用于1型糖尿病患者或用于治疗糖尿病酮症酸中毒。

【规 格】
每片含盐酸二甲双胍500mg与恩格列净5mg

【用法用量】
推荐剂量

- 对于先前没有接受过恩格列净治疗的血容量不足患者，在开始服用本品前应该纠正血容量不足状态（参见【注意事项】。
- 应该根据患者现在使用的治疗方案个体化决定本品起始剂量：
  本品可供选择及剂量为：盐酸二甲双胍500mg和恩格列净5mg。
  - 如果患者是从盐酸二甲双胍更换为本品，起始剂量为含恩格列净5mg的本品；同时盐酸二甲双胍的每日总剂量与原治疗方案近似，分为每日2次随餐服用。
  - 如果患者是从恩格列净更换为本品，起始剂量为含盐酸二甲双胍500mg的本品；同时恩格列净的每日总剂量与原治疗方案近似，分为每日2次随餐服用。
  - 如果患者是从恩格列净与二甲双胍的联合用药更换为本品，则应保持恩格列净和二甲双胍每日总剂量与原治疗方案一致。
- 每日2次随餐服用，逐渐递增剂量，以减轻二甲双胍的胃肠道不良反应。
- 应该根据治疗的有效性以及耐受性调整剂量，但是不可以超出每日推荐的最大剂量（盐酸二甲双胍2000 mg和恩格列净25 mg）。

（本品规格为盐酸二甲双胍500mg和恩格列净5mg，不适用于其他需要调整剂量的患者，如需要恩格列净日剂量大于10mg或二甲双胍日剂量大于1000mg的患者）。

在肾功能损害患者中的推荐剂量

- 在开始服用本品之前建议评估肾功能，之后还需定期评估。
- 本品禁用于eGFR <45 mL/min/1.73 m^2的患者（参见【禁忌】以及【注意事项】）。

因碘造影剂成像造成的停药

由于本品含有二甲双胍，因碘造影剂成像相关停药要求详细如下所示：

对于eGFR在45 ~60 mL/min/1.73 m^2之间的患者；有肝病、酒精中毒或心力衰竭史；或者将接受动脉内注射碘造影剂的患者，必须在碘造影剂成像检查时或者检查开始前停止使用本品。在成像检查后48小时，应该重新评价eGRF；如果肾功能稳定，可以重新开始使用本品。

肝损害患者

本品一般应避免用于存在临床或实验室肝病证据的患者（参见【注意事项】。

【不良反应】
据国外文献报道：
以下重要不良反应同时请参见【注意事项】：

- 乳酸酸中毒
- 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并用药时低血糖
- 会阴部坏死性筋膜炎（Fournier's坏疽）
- 生殖器真菌感染
- 超敏反应
- 维生素B_{12}缺乏
- 低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）升高

临床试验经验

由于临床试验是在各种不同的条件下开展的，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。

在3456例接受16-24周治疗的2型糖尿病患者中评价了恩格列净（每日剂量10 mg和25 mg）与盐酸二甲双胍（每日平均剂量约为1800 mg）联合治疗的安全性，其中926例患者接受了安慰剂，1271例患者接受了每日10 mg恩格列净联合盐酸二甲双胍治疗，1259例患者接受了每日25 mg恩格列净联合盐酸二甲双胍治疗。在安慰剂、恩格列净10 mg和恩格列净25 mg治疗组中，因不良事件导致终止治疗的比例分别为3.0%、2.8%和2.9%。

在盐酸二甲双胍基础上联合恩格列净治疗

在一项盐酸二甲双胍基础上联合恩格列净10 mg和25 mg每日一次治疗的24周安慰剂对照临床试验中，不管研究者评估的因果关系如何，不良反应的报告率均小于5%，而且均不超过安慰剂组的报告率。

恩格列净

表1中数据来自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eGFR 86.8 mL/min/1.73 m^2）。

表1显示了使用恩格列净后常见不良反应（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1：恩格列净单药治疗或联合治疗的安慰剂对照临床研究中恩格列净治疗组发生率≥2%且发生率高于安慰剂组的不良反应

	患者人数（%）		
	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%
排尿增多[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

恩格列净可导致渗透性利尿，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、体位性低血压和晕厥）。在有血容量下降风险的患者中，恩格列净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，接受恩格列净的患者较接受安慰剂的患者更常见排尿增多的不良反应（如，多尿、尿频和夜尿）（见表1）。尤其是夜尿，在接受安慰剂、恩格列净10 mg和恩格列净25 mg治疗的患者中分别有0.4%、0.3%和0.8%的人群报告率。

急性肾功能损害

使用本品与血清肌酐升高和eGFR降低有关（见表2）。其中，基线为中度肾损害的患者服用本品后，肌酐和eGFR平均变化更大（参见【注意事项】）。

在一项长期心血管结局试验中，观察到急性肾功能损害在停止治疗后可逆，表明急性血流动力学改变在恩格列净引起的肾功能改变中发挥作用。

表2：24周安慰剂对照研究和肾损害研究的汇总分析中，血清肌酐和eGFR[a]较基线的变化

		24周安慰剂对照研究汇总		
		安慰剂	恩格列净10 mg	恩格列净25 mg
基线平均值	N	825	830	822
	肌酐（mg/dL）	0.84	0.85	0.85
	eGFR（mL/min/1.73 m^2）	87.3	87.1	87.8
第12周变化值	N	771	797	783
	肌酐（mg/dL）	0.00	0.02	0.01
	eGFR（mL/min/1.73 m^2）	-0.3	-1.3	-1.4
第24周变化值	N	708	769	754
	肌酐（mg/dL）	0.00	0.01	0.01
	eGFR（mL/min/1.73 m^2）	-0.3	-0.6	-1.4
		中度肾损害[b]		
		安慰剂		恩格列净25 mg
基线平均值	N	187	--	187
	肌酐（mg/dL）	1.49	--	1.46
	eGFR（mL/min/1.73 m^2）	44.3	--	45.4
第12周变化值	N	176	--	179
	肌酐（mg/dL）	0.01	--	0.12
	eGFR（mL/min/1.73 m^2）	0.1	--	-3.8
第24周变化值	N	170	--	171
	肌酐（mg/dL）	0.01	--	0.10
	eGFR（mL/min/1.73 m^2）	0.2	--	-3.2
第52周变化值	N	164	--	162
	肌酐（mg/dL）	0.02	--	0.11
	eGFR（mL/min/1.73 m^2）	-0.3	--	-2.8
治疗后变化值[c]	N	98	--	103
	肌酐（mg/dL）	0.03	--	0.02
	eGFR（mL/min/1.73 m^2）	0.16	--	1.48

[a] 治疗中观察到的病例

[b] 肾功能损害研究中eGFR为30 mL/min/1.73 m^2至<60 mL/min/1.73 m^2的患者子集

[c] 治疗结束后约3周

低血糖

各研究的低血糖发生率参见表3。当恩格列净与胰岛素或磺脲类药物联合用药时，低血糖发生率增加（参见【注意事项】）。

表3：安慰剂对照的临床研究中总体[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）
总体（%）	0.4	0.4	0.4
重度（%）	0	0	0
与二甲双胍联合用药（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）
总体（%）	0.5	1.8	1.4
重度（%）	0	0	0
与二甲双胍和磺脲类联合用药（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)
总体（%）	8.4	16.1	11.5
重度（%）	0	0	0
与吡格列酮+/-二甲双胍联合用药（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）
总体（%）	1.8	1.2	2.4
重度（%）	0	0	0
与基础胰岛素 +/- 二甲双胍联合用药（18周[d]）	安慰剂（n=170）	恩格列净10 mg（n=169）	恩格列净25 mg（n=155）
总体（%）	20.6	19.5	28.4
重度（%）	0	0	1.3
与MDI胰岛素 +/- 二甲双胍联合用药（18周[d]）	安慰剂（n=188）	恩格列净10 mg（n=186）	恩格列净25 mg（n=189）
总体（%）	37.2	39.8	41.3
重度（%）	0.5	0.5	0.5

[a] 总体低血糖事件：血糖或毛细血管血糖≤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（接受至少一剂研究药物治疗的患者）。

[d] 最初18周治疗期内，不得调整胰岛素剂量。

生殖器真菌感染

在安慰剂对照临床试验的汇总分析中，接受恩格列净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组的患者中分别有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1）。

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，接受恩格列净治疗的患者较接受安慰剂的患者尿路感染（如，尿路感染、无症状菌尿和膀胱炎）的发生率增加（见表1）。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】）。

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泻、恶心/呕吐、胃气胀、腹部不适、消化不良、虚弱和头痛。

二甲双胍长期治疗与维生素B_{12}吸收下降有关，在极少数情况下可能会导致具有临床意义的维生素B_{12}缺乏（例如巨幼细胞性贫血）（参见【注意事项】）。

实验室检查

恩格列净

低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）升高：

在接受恩格列净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%（参见【注意事项】）。治疗组间基线平均LDL-C水平的范围是90.3mg/dL至90.6 mg/dL。

血细胞积压升高：

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。

二甲双胍

在二甲双胍的29周对照临床研究中，大约7%的患者观察到先前正常的血清维生素B_{12}水平降到正常值以下，但没有临床表现。此类下降可能是由于维生素B_{12}-内因子复合物干扰维生素B_{12}的吸收造成；但是，极少伴发贫血，而且在停止使用二甲双胍或者补充维生素B_{12}后很快逆转（参见【注意事项】）。

上市后经验

上市后使用期间已发现了其他不良反应。由于这些反应是由规模不确定的人群自发报告，所以通常不能可靠地估测其发生频率或确立其与药物暴露量的因果关系。

恩格列净

- 酮症酸中毒（参见【注意事项】）
- 尿脓毒症和肾盂肾炎（参见【注意事项】）
- 会阴部坏死性筋膜炎（Fournier's 坏疽）（参见【注意事项】）
- 血管性水肿（参见【注意事项】）
- 皮肤反应（如皮疹、荨麻疹）

盐酸二甲双胍

- 胆汁淤积型、肝细胞型和混合肝细胞型肝损伤

【禁 忌】
本品禁用于下列患者：

- 中度至重度肾功能损害（eGFR <45 mL/min/1.73 m^2）、终末期肾病或透析（参见【注意事项】）。
- 急性或慢性代谢性酸中毒，包括糖尿病酮症酸中毒。糖尿病酮症酸中毒应该用胰岛素治疗（参见【注意事项】）。
- 对恩格列净、二甲双胍或者本品的任何辅料成分有严重过敏史（参见【注意事项】）。

【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难以察觉，仅伴有不适、肌痛、腹痛、呼吸窘迫或嗜睡增加等非特异性症状；但是，已在重度酸中毒患者中观察到低体温、低血压和顽固性缓慢型心律失常。二甲双胍乳酸酸中毒的特征为血乳酸浓度升高（>5 mmol/L）、阴离子间隙酸中毒（无酮尿或酮血证据）以及乳酸盐/丙酮酸盐比值增加；而且血浆二甲双胍浓度一般>5 μg/mL。二甲双胍减缓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，尤其是有危险的患者。

如果怀疑发生二甲双胍相关乳酸酸中毒，应该立即到医院开始一般支持性措施，而且应该立即停用本品。在确诊或强烈怀疑乳酸酸中毒的本品治疗患者中，建议立即进行血液透析，以纠正酸中毒和去除蓄积的二甲双胍（盐酸二甲双胍是可透析的，在良好的血液动力学条件下，清除率高达170 mL/min）。血液透析通常能逆转乳酸酸中毒症状，并且恢复。

教育患者及其家属关于乳酸酸中毒的症状；指导他们在发生这些症状时停用本品，并且向他们的医疗保健提供者报告这些症状。

对于二甲双胍相关乳酸酸中毒的任何已知和潜在危险因素，降低和控制二甲双胍相关乳酸酸中毒风险的建议如下：

肾功能损害：

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风险随肾功能损害严重度的增加而增加。基于患者肾功能的临床建议包括（参见【用法用量】、【药代动力学】）：

- 在开始服用本品之前，应确认肾小球滤过率估计值（eGFR）。
- 本品禁用于eGFR <45 mL/min/1.73 m^2的患者（参见【禁忌】）。
- 对于所有服用本品的患者，至少每年评估一次eGFR。在肾功能损害风险增加的患者（如老年人）中，应该更频繁地评估肾功能。

药物相互作用：本品与某些药物合并用药可能会增加二甲双胍相关乳酸酸中毒风险：损害肾功能、导致血流动力学明显改变、干扰酸碱平衡或增加二甲双胍蓄积的药物（参见【药物相互作用】）。因此，这种情况下应该考虑更频繁地监测患者。

年龄≥65岁：

二甲双胍相关乳酸酸中毒风险随患者年龄的增高而增加，因为老年患者发生肝功能、肾功能或心脏功能损害的可能性高于年轻患者。在老年患者中，应该更频繁地评估肾功能（参见【老年用药】）。

使用造影剂的放射成像检查：

对接受二甲双胍治疗的患者进行静脉注射碘造影剂可导致急性肾功能下降以及发生乳酸酸中毒。因使用造影剂的停药要求详见【用法用量】。

手术和其他操作：

手术或其他操作期间禁食禁水可能会增加血容量不足、低血压和肾功能损害风险。在患者禁食禁水时，应该暂时停用本品。

缺氧状态：

在急性充血性心力衰竭（尤其是伴有低灌注和血氧不足时）的背景下报告了数例上市后二甲双胍相关乳酸酸中毒病例。循环衰竭（休克）、急性心肌梗死、脓毒症以及其他与低氧血症相关的状况均可与乳酸酸中毒有关，而且也可能会导致肾前性氮质血症。当发生此类事件时，停止使用本品。

过度饮酒：

酒精可能会增强二甲双胍对乳酸代谢的影响，这可能会增加二甲双胍相关乳酸酸中毒风险。告诫患者在服用本品时不要过度饮酒。

肝功能损害：

已有肝功能损害患者发生二甲双胍相关乳酸酸中毒病例。这可能是因为乳酸清除率下降，导致血乳酸水平增高。因此，对于有临床或实验室证据表明患有肝病的患者，应该避免使用本品。

低血压

恩格列净可引起血容量下降。使用本品后可能发生症状性低血压（参见【不良反应】），尤其是肾损害患者、老年人、收缩压较低的患者和接受利尿剂的患者。开始使用本品前，应评估血容量下降情况，如有血容量下降，应纠正容量状态。开始治疗后，应监测低血压的体征和症状，如遇预期可发生血容量下降的临床情况，应增加监测。

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。服用恩格列净的患者中已有报告酮症酸中毒致死性病例。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，也可能存在本品相关酮症酸中毒。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、输液和碳水化合物替代。

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、因疾病或手术而减少热量摄入、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。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的情况，并暂时停用本品。

急性肾损伤和肾功能损害

恩格列净会引起血容量下降（参见【注意事项】），并可能引起肾功能损害（参见【不良反应】）。SGLT2抑制剂（包括恩格列净）上市后报告过患者发生急性肾损伤，有些需要住院及透析；有些报告为65岁以下的患者。

在开始使用本品之前，须考虑可能使患者容易出现急性肾损伤的因素，包括低血容量、慢性肾功能不全、充血性心力衰竭及伴随用药（利尿剂、ACE抑制剂、ARB、NSAID）。若经口摄入减少（例如急性疾病或禁食）或存在体液丢失（例如胃肠道疾病或高温暴晒），须考虑暂时停用本品；监测患者是否出现急性肾损伤的症状和体征。如果出现急性肾损伤，则立即停用本品，并开始治疗。

恩格列净可增加血清肌酐，并降低eGFR。低血容量患者可能更容易出现这些改变。在开始使用本品后，可能出现肾功能异常（参见【不良反应】）。开始使用本品前应评价肾功能，之后应定期监测。建议对eGFR<60 mL/min/1.73 m^2的患者进行更频繁的肾功能监测。eGFR <45 mL/min/1.73 m^2的患者禁用本品（参见【用法用量】、【禁忌】）。

尚未确立恩格列净在重度肾功能损害患者、ESRD患者或接受透析的患者中的有效性和安全性。预计恩格列净不能有效治疗这些患者人群。

在肾功能下降的患者中，恩格列净25 mg的降血糖获益降低。随着肾功能的下降，肾功能损害、容量不足不良反应和尿路感染相关不良反应的风险增加。

尿脓毒症和肾盂肾炎

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，应评估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

恩格列净

已知胰岛素和胰岛素促泌剂可导致低血糖。当恩格列净与胰岛素促泌剂（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。

二甲双胍

患者在常规情况下接受二甲双胍单独用药时不会发生低血糖，但在热量摄入不足时、补充的热量不能补偿剧烈运动时或者与其他降血糖药物（如磺脲类药物和胰岛素）或乙醇合用时，可能会发生低血糖。老年患者、身体虚弱患者或营养不良患者以及肾上腺或垂体功能减退或者酒精中毒患者尤其容易发生低血糖。在老年人以及正在服用β-肾上腺素能阻断剂的患者中，可能很难发现低血糖。应监测这些患者是否需要降低本品的剂量，将低血糖风险降至最低。

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）治疗的糖尿病患者的上市后监测中，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

恩格列净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。应根据需要进行监测和治疗。

超敏反应

在恩格列净（本品的一种成分）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。本品禁止用于对本品的活性成分或任何辅料有严重超敏反应病史的患者（参见【禁忌】）。

维生素B_{12}水平

据国外文献报道，在为期29周的二甲双胍临床对照试验中，发现大约有7%使用二甲双胍治疗的患者其血清中维生素B_{12}水平由原来的正常降低到正常水平之下，且无临床症状。这些降低可能是由于干扰了维生素B_{12}-内因子复合物对维生素B_{12}的吸收，然而，由于临床试验的持续时间较短（<1年）很少伴有贫血或神经系统表现。这种风险可能更多地是与患者长期使用二甲双胍治疗有关，且在上市后已有血液和神经系统不良反应的报告。当停用二甲双胍或使用维生素B_{12}补充剂后，维生素B_{12}水平的降低似乎可被迅速逆转。建议使用本品的患者每年检测血液学参数，并对任何明显异常进行适当的观察和处理。某些个别患者（维生素B_{12}或钙的摄入或吸收不足者）似乎易于发生维生素B_{12}低于正常水平。可对这些患者每2-3年进行一次血清维生素B_{12}常规检测。

低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）升高

恩格列净会使LDL-C升高。应该进行监测和适当治疗。

【孕妇及哺乳期妇女用药】
妊娠期

不建议在妊娠中期及晚期使用本品。

孕妇使用本品或恩格列净的可用数据有限，不足以确定药物相关的严重出生缺陷和流产风险。有关妊娠期内使用二甲双胍的已发表研究没有二甲双胍与严重出生缺陷或流产风险之间存在明确关系的报告。妊娠期血糖控制不佳会对母体和胎儿产生相关的风险。

文献报道，在HbA1c >7%的孕前糖尿病女性中，严重出生缺陷的背景风险估计为6-10%，但在HbA1c >10%的女性中，该风险高达20-25%。本品适用人群中流产的背景风险估计值不详。对于美国的普通人群，在临床上已证实的孕妇中严重出生缺陷和流产的背景风险估计值分别为2-4%和15-20%。

临床考虑

疾病相关的母体和/或胚胎/胎儿风险：妊娠期内糖尿病控制不佳增加母体的糖尿病酮症酸中毒、先兆子痫、自然流产、早产、死产和分娩并发症风险。糖尿病控制不佳增加胎儿的严重出生缺陷、死产和巨大儿相关发病率风险。

人体数据来自上市后研究的已发表数据没有妊娠期间使用的二甲双胍与严重出生缺陷、流产或母体或胎儿不良结局存在明确关系的报告。但是，由于方法的局限性，包括样本量小以及对照组不一致，所以这些研究不能明确得出不存在二甲双胍相关风险的结论。

哺乳期

尚无本品或恩格列净是否会随人类乳汁分泌、对哺乳婴儿的影响或者对乳汁生成影响的信息。有限的已发表的研究报告，二甲双胍会分泌到人体乳汁中。但是，二甲双胍对哺乳婴儿的影响信息有限，而且尚无关于二甲双胍对乳汁生成影响的可用信息。由于人肾脏成熟发生在子宫内以及可能会存在哺乳暴露的出生后初始2年内，所以可能会对人体肾脏发育产生风险。

鉴于可能会对哺乳婴儿产生严重不良反应，包括恩格列净可能会影响出生后肾脏发育，因此，不建议哺乳期妇女使用本品。

研究数据已发表的临床哺乳期研究报告，二甲双胍可随乳汁分泌，导致婴儿暴露剂量约为母体体重校正剂量的0.11%至1%，而且母乳/血浆浓度比值在0.13至1之间。但是，由于样本量小，而且在婴儿中收集的不良事件数据有限，所以这些研究不能对哺乳期内使用二甲双胍的风险得出明确结论。

育龄期女性

应该与绝经前妇女讨论意外怀孕的可能性，因为一些不排卵妇女接受二甲双胍治疗可能会导致排卵。

【儿童用药】
尚未建立本品在年龄小于18岁的儿科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。

恩格列净

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型糖尿病患者的血糖控制疗效的研究中，接受恩格列净治疗的患者共有2721例（32%）≥65岁，491例（6%）≥75岁。预期恩格列净在肾功能损害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】）。

盐酸二甲双胍

盐酸二甲双胍的对照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的治疗反应存在差异。一般说来，为老年患者选择剂量应慎重，通常以剂量范围的下限作为起始剂量，因为这些患者肝功能、肾功能或心脏功能降低的发生率较高、合并疾病或使用其他药物治疗的频率更高，且乳酸酸中毒的风险更高。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】、【药代动力学】）。

【药物相互作用】
恩格列净

利尿剂

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（参见【注意事项】）。

胰岛素或胰岛素促泌剂

恩格列净与胰岛素或胰岛素促泌剂联合给药可增加低血糖风险（参见【注意事项】）。

尿糖试验阳性

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，因为SGLT2抑制剂可增加尿糖排泄，并将导致阳性尿糖试验结果。使用其他方法监测血糖控制情况。

对1,5-无水葡萄糖醇（1,5-AG）测定的干扰

不建议使用1,5-AG测定监测血糖控制情况，因为在使用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。使用其他方法监测血糖控制情况。

盐酸二甲双胍

降低二甲双胍清除率的药物

与干扰盐酸二甲双胍肾排泄所涉及的常见肾小管转运系统的药物（如雷诺嗪、凡他尼布、多替拉韦和西咪替丁等有机阳离子转运蛋白-2[OCT2]/多药及毒素外排转运蛋白[MATE]抑制剂）合并用药可能会增加二甲双胍的全身暴露量，而且可能会增加乳酸酸中毒风险（参见【药代动力学】）。应该考虑合并用药的获益和风险。

碳酸酐酶抑制剂

托吡酯或其他碳酸酐酶抑制剂（如唑尼沙胺、乙酰唑胺或双氯非那胺）常常会降低血清碳酸氢盐，并且引起非阴离子间隙、高血氯代谢性酸中毒。这些药物与本品合并用药可能会增加乳酸酸中毒风险。应该考虑更频繁地监测这些患者（参见【注意事项】、【药代动力学】）。

影响血糖控制的药物

某些药物趋于引起高血糖，而且可能会导致血糖失去控制。这些药物包括噻嗪类药物和其他利尿剂、皮质类固醇、酚噻嗪类、甲状腺制剂、雌激素类、口服避孕药、苯妥英、烟酸、拟交感神经药、钙通道阻滞药和异烟肼。当对接受本品的患者给予此类药物时，应该密切观察患者，以保持适当的血糖控制（参见【药代动力学】）。当对接受本品的患者停用此类药物时，应该密切监测患者是否出现低血糖。

酒精

已知酒精会增强二甲双胍对乳酸盐代谢的影响。应告诫患者在服用本品时不要过度饮酒。

【药物过量】
如果发生本品药物过量，医生应当根据患者的临床情况采用常规支持治疗措施（如清除胃肠道内未吸收的物质、采用临床监测以及开始支持性治疗）。尚未进行血液透析是否可清除恩格列净的研究。但是，二甲双胍是可透析的，在良好的血流动力学条件下，清除率高达170 mL/min。因此，如果怀疑本品药物过量，血液透析可以从患者体内有效清除一部分蓄积的二甲双胍。

盐酸二甲双胍

已发生过盐酸二甲双胍药物过量，包括服药量大于50 g。大约10%的病例报告了低血糖，但尚未确立与盐酸二甲双胍的因果关系。在盐酸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】）。

【药理毒理】
药理作用

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。

二甲双胍

二甲双胍可减少肝糖生成，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，可通过增加外周糖的摄取和利用而提高胰岛素的敏感性。

毒理研究

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/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。

盐酸二甲双胍

遗传毒性

二甲双胍Ames试验、小鼠淋巴细胞基因突变试验、人淋巴细胞染色体畸变试验和小鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

雄性大鼠和雌性大鼠给予盐酸二甲双胍，剂量高达600 mg/kg/日（按体表面积折算相当于人临床推荐最大日剂量的3倍），未见对生育能力的影响。大鼠和兔给予盐酸二甲双胍，剂量高达600 mg/kg/日（按体表面积折算相当于人临床推荐最大日剂量的2倍和6倍）时，无致畸胎作用。

哺乳期大鼠的研究结果显示，盐酸二甲双胍可分泌入乳汁，并可达到在血浆的水平。

致癌性

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，按体表面积计算大约相当于人类所推荐的每日最大用量2000mg的4倍。小鼠和雄性大鼠未见肿瘤发生率增加，900mg/kg/日剂量下雌性大鼠可见良性泌尿系小息肉发生率增加。

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致癌性、遗传毒性或生育力损伤。大鼠13周重复给药毒性研究结果显示，恩格列净与二甲双胍联合用药不会增加毒性。

妊娠大鼠于器官发生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AUC计算，分别约是恩格列净10mg和25mg剂量的35倍和14倍，是二甲双胍2000mg的4倍。

【药代动力学】
据国外文献报道：

本品

在国内外健康受试者生物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方制剂联合使用具有生物等效性。

与空腹状态相比，餐后状态给予12.5 mg恩格列净/1000 mg二甲双胍，恩格列净的AUC减少9%，C_{max}减少28%。对于二甲双胍，与空腹状态相比AUC减少12%，C_{max}减少26%。认为观察到的食物对恩格列净和二甲双胍产生的效应不具有临床相关性。

恩格列净

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，有快速分布相和相对缓慢的终末相。稳态平均血浆AUC和Cmax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，红细胞分区大约有36.8%，血浆蛋白结合为86.2%。

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

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，稳态时观察到相对于血浆AUC，累积高达22%，这与恩格列净的半衰期一致。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为母体药物原型，随尿液排泄的大约一半药物相关放射性为母体药物原型。

盐酸二甲双胍

吸收

空腹服用时，500 mg盐酸二甲双胍片的绝对生物利用度约为50-60%。使用盐酸二甲双胍片500 mg至1500 mg以及850 mg至2550 mg单次口服给药的研究表明，随着剂量的增加未见比例化剂量反应关系，这是由吸收下降造成，而不是排泄变化造成。

与相同规格的片剂空腹给药相比，随餐单次服用850 mg盐酸二甲双胍片后，C_{max}大约下降40%，AUC下降25%，血药浓度达峰时间（T_{max}）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详。

分布

盐酸二甲双胍速释片850 mg单次口服给药后，盐酸二甲双胍的表观分布容积（V/F）平均为654±358 L。与蛋白结合率超过90%的磺脲类药物相比，盐酸二甲双胍的血浆蛋白结合可忽略不计。盐酸二甲双胍会分布到红细胞中，极有可能与时间有关。在以常用临床剂量和给药方案服用盐酸二甲双胍片时，盐酸二甲双胍的血药浓度在24~48小时内达稳，而且通常<1 μg/mL。在盐酸二甲双胍的对照临床试验中，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。

代谢

在正常受试者中开展的单次静脉给药研究证明，二甲双胍以原形药物从尿液中排出，不经肝脏代谢（人体内未发现任何代谢产物），也不经胆汁排泄。

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清除途径。口服给药后，大约90%的吸收药物在初始24小时内经肾脏途径消除，血浆消除半衰期约6.2小时。在血液中，消除半衰期约为17.6小时，这表明红细胞可能是一个分布室。

特殊人群

肾损害

本品：

尚未对肾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药代动力学特征的研究。

恩格列净：

在轻度（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）肾损害患者和肾衰竭受试者/终末期肾脏病（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%。中度肾损害和肾衰竭/ESRD受试者与肾功能正常患者的恩格列净血浆峰水平相似。轻度和重度肾损害受试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，随着eGFR的降低，恩格列净的表观口服清除率降低，导致药物暴露增加。但是，随尿液排泄的药物原型恩格列净百分比和尿糖排泄随eGFR降低而下降。

盐酸二甲双胍：

在肾功能下降的患者中，盐酸二甲双胍的血浆和血液半衰期延长，肾脏清除率下降（参见【禁忌】、【注意事项】）。

肝损害

本品：

尚未在肝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药代动力学特征的研究。

恩格列净：

根据Child-Pugh分级，轻度、中度和重度肝损害受试者中，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%。

盐酸二甲双胍：

未在肝功能损害受试者中开展过盐酸二甲双胍药代动力学研究。

年龄、体重指数、性别和人种的影响

恩格列净：

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。

盐酸二甲双胍：

性别分析发现，在正常受试者和2型糖尿病患者中盐酸二甲双胍的药代动力学参数无显著差异。同样，2型糖尿病患者的对照临床研究发现，二甲双胍在男性和女性中产生的抗高血糖效应具有可比性。

尚未按照种族对二甲双胍的药代动力学参数开展研究。在2型糖尿病患者的二甲双胍对照临床研究中，二甲双胍在高加索人（n=249）、黑人（n=51）和西班牙裔（n=24）中产生的抗高血糖效应具有可比性。

老年患者

本品：

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药代动力学特征产生临床上有意义的影响（参见【老年用药】）。

盐酸二甲双胍：

从健康老年受试者的对照药代动力学研究中得到的有限数据表明，与健康的年轻受试者相比，盐酸二甲双胍的总血浆清除率降低、半衰期延长以及Cmax增加。根据这些数据，似乎盐酸二甲双胍药代动力学随年龄增长的变化主要可以通过肾功能的变化进行解释。

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药代动力学特征的研究。

药物相互作用

尚未开展过本品的药代动力学药物-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

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'-二磷酸-葡糖醛酸基转移酶UGT1A3、UGT1A8、UGT1A9和UGT2B7进行葡萄糖醛酸反应。恩格列净不会抑制UGT1A3、UGT1A8、UGT1A9和UGT2B7。因此，预计恩格列净不会对同时给予的主要CYP450同工型或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。

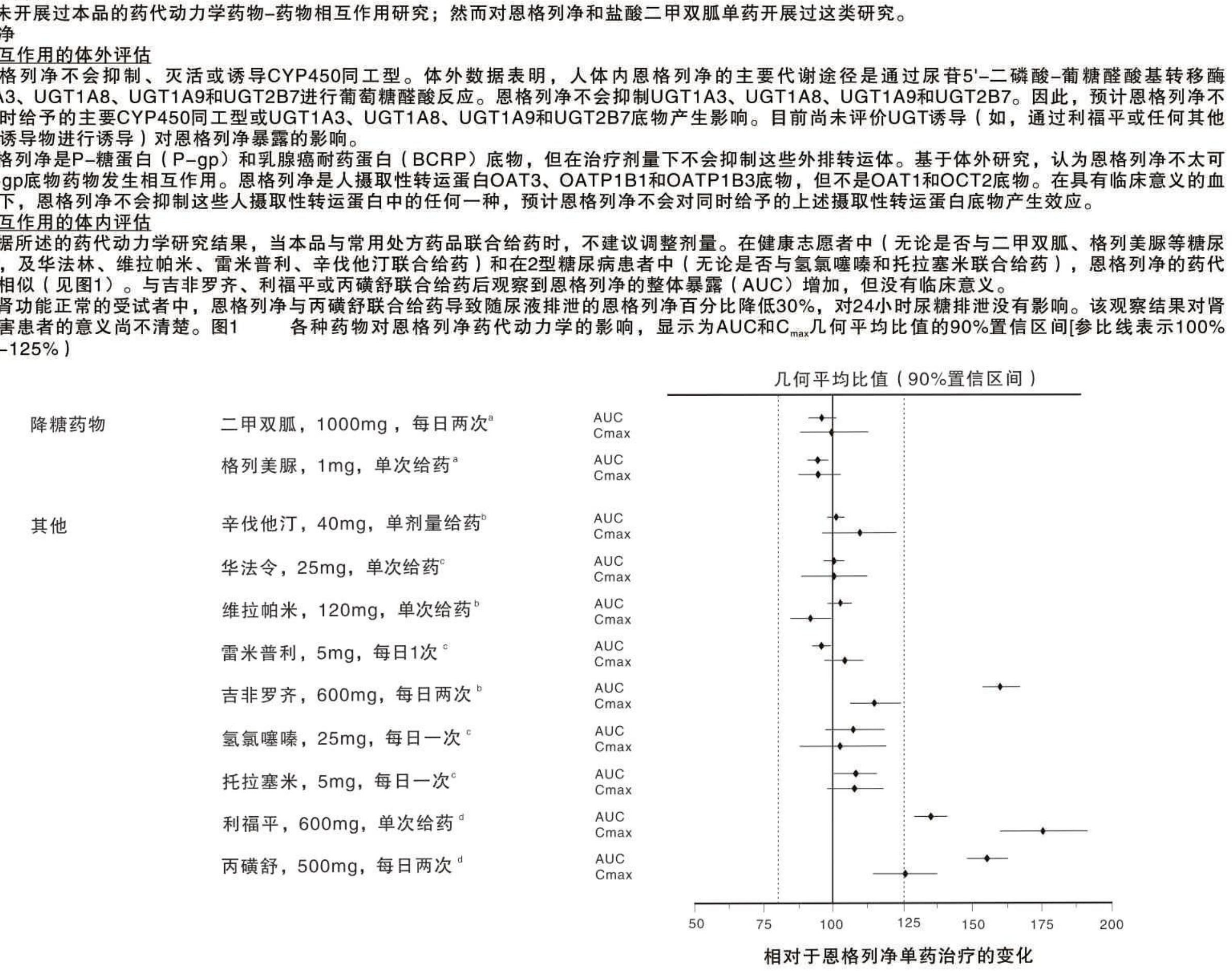
恩格列净是P-糖蛋白（P-gp）和乳腺癌耐药蛋白（BCRP）底物，但在治疗剂量下不会抑制这些外排转运体。基于体外研究，认为恩格列净不太可能与P-gp底物药物发生相互作用。恩格列净是人摄取性转运蛋白OAT3、OATP1B1和OATP1B3底物，但不是OAT1和OCT2底物。在具有临床意义的血浆浓度下，恩格列净不会抑制这些人摄取性转运蛋白中的任何一种，预计恩格列净不会对同时给予的上述摄取性转运蛋白底物产生效应。

药物相互作用的体内评估

根据所述的药代动力学研究结果，当本品与常用处方药品联合给药时，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拉塞米联合给药），恩格列净的药代动力学相似（见图1）。与吉非罗齐、利福平或丙磺舒联合给药后观察到恩格列净的整体暴露（AUC）增加，但没有临床意义。

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小时尿糖排泄没有影响。该观察结果对肾功能损害患者的意义尚不清楚。

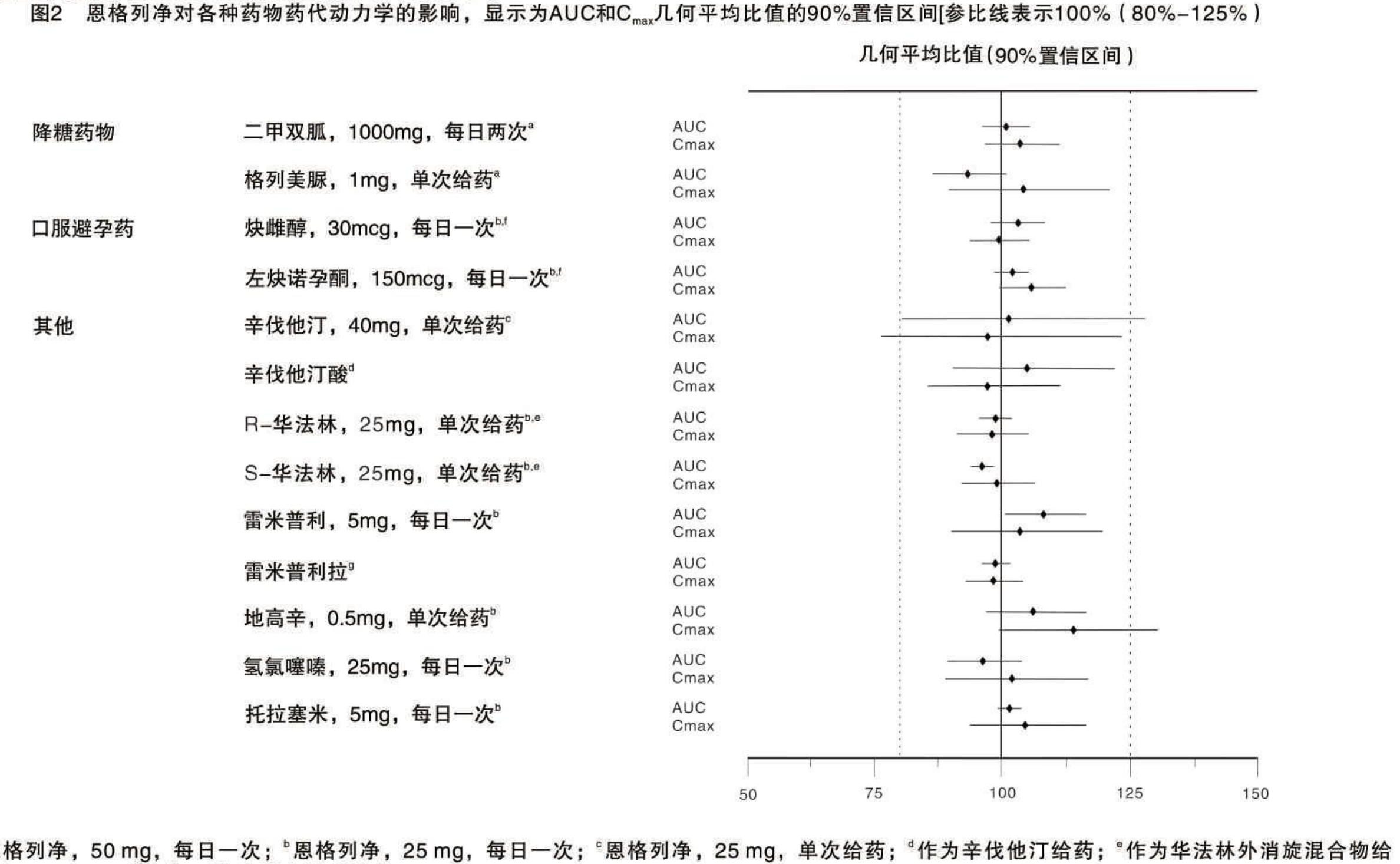
图1 各种药物对恩格列净药代动力学的影响，显示为AUC和C_{max}几何平均比值的90%置信区间[参比线表示100%（80%-125%）



[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

健康志愿者中，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、托拉嘧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显著影响（见图2）。

图2 恩格列净对各种药物药代动力学的影响，显示为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

盐酸二甲双胍

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*	几何均值比（合并用药/无合并用药的比值）无影响=1.0		
				AUC†	C_{max}
下列合并用药不需要调整剂量：					
呋塞米	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
普萘洛尔	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‡
通过肾小管分泌排泄的药物可能会增加二甲双胍的蓄积[*参见警告与注意事项（5.1）以及药物相互作用（7.1）*]					
西咪替丁	400 mg	850 mg	二甲双胍	1.40	1.61
碳酸酐酶抑制剂可能会引起代谢性酸中毒[*参见警告与注意事项（5.1）以及药物相互作用（7.1）*]					
托吡酯**	100 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(INF)

‡ 算术均值比

** 托吡酯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_{0-12h}

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*	几何均值比（与/不与二甲双胍合并用药的比值）无影响=1.0		
				AUC†	C_{max}
下列合并用药不需要调整剂量：					
格列本脲	5 mg	500 mg §	格列本脲	0.78‡	0.63‡
呋塞米	40 mg	850 mg	呋塞米	0.87‡	0.69‡
硝苯地平	10 mg	850 mg	硝苯地平	1.10 §	1.08
普萘洛尔	40 mg	850 mg	普萘洛尔	1.01 §	0.94
布洛芬	400 mg	850 mg	布洛芬	0.97¶	1.01¶

* 二甲双胍和合并用药全部采用单剂量给药

† 除非另有说明，否则AUC = AUC(INF)

‡ 算术均值比，差异的p值 <0.05

§ 报告了$AUC_{(0-24\ hr)}$

¶ 算术均值比

【贮 藏】
密封保存。

【包 装】
铝铝泡罩包装（聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片、药用铝箔），10片/板，1板/盒、3板/盒、6板/盒。

【有效期】
36个月

【执行标准】 YBH06612021

【批准文号】 国药准字H20213448

【药品上市许可持有人】
名 称：**杭州中美华东制药有限公司**
注册地址：杭州市莫干山路866号祥符桥

【生产企业】
企业名称：杭州中美华东制药有限公司
生产地址：杭州市莫干山路866号祥符桥
邮政编码：310011
电话号码：0571-89903388，800-8571016，4009057136
传真号码：0571-89903366
网 址：www.eastchinapharm.com