

核准日期:

修改日期:

## 脯氨酸恒格列净片说明书

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: 脯氨酸恒格列净片

商品名称: 瑞沁

英文名称: Henagliflozin Proline Tablets

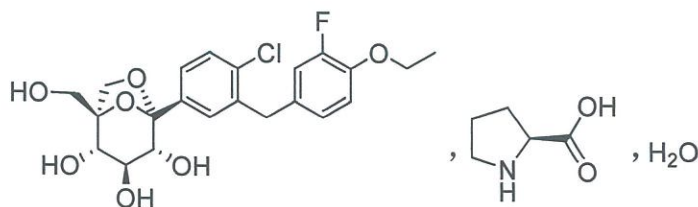
汉语拼音: Fu'ansuan Henggeliejing Pian

### 【成份】

本品活性成份为脯氨酸恒格列净。

化学名称: 1,6-脱水-1-C-{4-氯-3-[(3-氟-4-乙氧苯基)甲基]苯基}-5-C-(羟甲基)-β-L-艾杜吡喃糖 L-脯氨酸一水复合物

化学结构式:



分子式:  $C_{22}H_{24}ClFO_7 \cdot C_5H_9NO_2 \cdot H_2O$

分子量: 588.02

### 【性状】

本品为粉色薄膜衣片, 除去包衣后显白色。

### 【适应症】

本品适用于改善成人 2 型糖尿病患者的血糖控制。

单药: 本品单药可配合饮食控制和运动, 改善成人 2 型糖尿病患者的血糖控制。

与盐酸二甲双胍联合使用: 在单独使用盐酸二甲双胍血糖控制不佳时, 本品可与盐酸二甲双胍联合使用, 配合饮食和运动改善成人 2 型糖尿病患者的血糖控制。

### 用药限制:

本品不适用于 1 型糖尿病或糖尿病酮症酸中毒。

### **【规格】**

按  $C_{22}H_{24}ClFO_7$  计 (1) 5 mg (2) 10 mg

### **【用法用量】**

#### 推荐剂量

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

对血容量不足的患者，建议开始使用本品前先纠正这种情况（参见【注意事项】）。

#### 肾功能不全

开始使用本品前建议评估肾功能，之后应定期评估。

预估肾小球滤过率（eGFR）高于或等于 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 的患者不需要调整剂量。

尚未在 eGFR 低于 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 的患者中开展临床研究，eGFR 低于 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 的患者不推荐使用本品。

#### 肝功能不全

开始使用本品前建议评估肝功能，之后应定期评估。

轻度肝功能不全（Child-Pugh A 级）的患者不需要调整剂量。

中度与重度肝功能不全（Child-Pugh B 级与 C 级）患者本品的暴露量增加，本品的推荐剂量应降低至 5 mg，每日一次，并应谨慎加量（参见【药代动力学】）。

### **【不良反应】**

#### 临床试验

由于开展临床试验的条件各异，不同临床试验中观察到的不良反应的发生率不能直接进行比较，并且可能不能反映临床实践中的实际发生率。

本品共完成了 21 项临床试验，总共 1486 例受试者至少服用了一次本品。以下安全性数据来源于 2 项 II 期和 2 项 III 期临床试验的汇总分析。

#### *汇总 4 项安慰剂对照研究中本品 5 mg 和 10 mg 的数据（汇总）*

汇总的数据来源于 4 项为期 12 周或 24 周的安慰剂对照试验，包括 2 项本品单药治疗和 2 项本品与二甲双胍联合治疗。这些数据反映了 792 例 2 型糖尿病受

试者接受本品 5 mg 或 10 mg 平均约 21 周的暴露情况。受试者接受本品 5 mg (N=399)、本品 10 mg (N=393) 或安慰剂 (N=400)，每日一次。该人群的平均年龄为 54 岁，16% 的患者超过 65 岁，62% 为男性，97% 为汉族。基线时糖尿病的平均病程为 4.4 年，糖化血红蛋白 (HbA<sub>1c</sub>) 平均为 8.6%。基线肾功能正常或轻度受损 (平均 eGFR 为 125 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)。

表 1 列出了与本品有关的常见不良反应，包括基线时未发现，但受试者接受本品 5 mg 或 10 mg 治疗后，发生率≥2%且高于安慰剂的不良反应。

表 1. 4 项安慰剂对照研究中≥2%本品治疗受试者报告的不良反应 (%)

不良反应	安慰剂 (N=400)	本品 5 mg (N=399)	本品 10 mg (N=393)
尿酮体阳性	2.8	6.5	9.4
糖尿病酮症 <sup>1</sup>	1.0	2.5	7.1
甲状旁腺素增高 <sup>2</sup>	1.5	3.8	4.1
体重降低	1.0	2.8	4.3
尿白蛋白/肌酐比率升高 <sup>3</sup>	1.0	3.8	2.3
尿路感染 <sup>4</sup>	3.0	3.3	3.3

1. 糖尿病酮症包括以下不良反应，按发生频率的高低顺序为：糖尿病酮症、酮症、血酮体升高、血酮体阳性。
2. 甲状旁腺素升高包括以下不良反应，按发生频率的高低顺序为：血甲状旁腺素升高、血甲状旁腺素异常。治疗第 24 周，安慰剂组、本品 5 mg 组和本品 10 mg 组的血清甲状旁腺素较基线变化的平均百分比分别为 6.5%、18.7%、12.1%。
3. 尿白蛋白/肌酐比率升高包括以下不良反应，按发生频率的高低顺序为：尿白蛋白/肌酐比率升高、尿白蛋白/肌酐比率异常。
4. 尿路感染包括以下不良反应，按发生频率的高低顺序为：尿路感染、无症状性菌尿、尿路炎症。

汇总的分析人群中，本品比安慰剂更常见的其他重要不良反应包括：

- **血容量不足**

本品可引起渗透性利尿，可能导致血容量下降和血容量不足相关不良反应。安慰剂组和本品 5 mg、本品 10 mg 组分别有 0%、0.5% (2 例)、0.5% (2 例) 的受试者报告血容量不足相关不良反应 (包括低血压、血压降低)。在有血容量下降风险的患者中，本品可能增加低血压风险 (参见【注意事项】)。

- **排尿增加**

与安慰剂比较，接受本品治疗的受试者更常发生排尿增加的不良反应。接受安慰剂、本品 5 mg 和本品 10 mg 治疗的受试者分别有 0.3% (1 例)、0.8% (3 例) 和 0.5% (2 例) 报告排尿增加 (均为尿频)。

- 肾功能损害

安慰剂组和本品 5 mg 组、本品 10 mg 组肾功能损害相关不良反应(包括 eGFR 降低、血肌酐升高)的发生率分别为 0.3% (1 例)、1.3% (5 例)、0.3% (1 例) (参见【注意事项】)。

使用本品早期会出现血肌酐一过性升高和 eGFR 一过性下降, 在接受治疗第 4 周时出现, 第 24 周时已经恢复到接近基线值, 详见表 2。

表 2. 4 项安慰剂对照研究中血肌酐和 eGFR 较基线的变化

		安慰剂	本品 5 mg	本品 10 mg
基线平均值	N	400	399	393
	肌酐 ( $\mu\text{mol/L}$ )	63.92	64.60	64.00
	eGFR ( $\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ )	125.1	123.1	125.5
第 4 周变化	N	391	392	388
	肌酐 ( $\mu\text{mol/L}$ )	-0.09	0.92	1.17
	eGFR ( $\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ )	0.6	-2.0	-2.9
第 12 周变化	N	380	381	372
	肌酐 ( $\mu\text{mol/L}$ )	-0.15	0.05	0.45
	eGFR ( $\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ )	0.3	-0.1	3.5
第 24 周变化	N	303	296	297
	肌酐 ( $\mu\text{mol/L}$ )	0.24	0.27	0.40
	eGFR ( $\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ )	-1.1	-0.6	-0.3

注: eGFR 使用 CKD-EPI 公式进行计算。

- 低血糖

安慰剂组和本品 5 mg 组、本品 10 mg 组低血糖的不良事件发生率分别为 1.5% (6 例)、1.8% (7 例)、2.5% (10 例), 均为轻度, 未报告中重度低血糖不良事件。

- 生殖器感染

安慰剂组和本品 5 mg 组、本品 10 mg 组生殖器感染相关不良反应 (包括龟头包皮炎、阴道感染、萎缩性外阴阴道炎、外阴炎) 的发生率分别为 0.3% (1 例)、0.8% (3 例)、0.8% (3 例) (参见【注意事项】)。

- 超敏反应

本品 10 mg 组超敏反应 (均为皮肤过敏) 的发生率为 0.5% (2 例), 安慰

剂组和本品 5 mg 组未报告。未报告严重超敏反应。

#### 实验室检测

- **红细胞压积升高**

治疗第 24 周，安慰剂组的红细胞压积较基线平均降低 0.4%，本品 5 mg 组和 10 mg 组较基线分别升高 1.5%。

- **血红蛋白升高**

治疗第 24 周，安慰剂组、本品 5 mg 组和本品 10 mg 组的血红蛋白较基线变化的平均百分比分别为-1.0%、2.7%和 2.6%。

- **血清磷升高**

治疗第 24 周，安慰剂组、本品 5 mg 组和本品 10 mg 组的血清磷较基线变化的平均百分比分别为 2.3%、6.0%和 6.1%。

同时，本品的 2 项 III 期临床试验，在 24 周核心期治疗的基础上进行了 28 周的延伸期治疗，这两项研究共有 631 例 2 型糖尿病受试者接受本品 5 mg 或 10 mg 的暴露情况。本品 5 mg 组和本品 10 mg 组常见不良反应的发生率与表 1 结果相似，其中糖尿病酮症的发生率分别为 3.5%和 11.5%，尿路感染的发生率分别为 4.7%和 3.2%。

#### 【禁忌】

- 1、对本品活性成份或任何辅料过敏者禁用。
- 2、重度肾损害、终末期肾病或需要透析的患者禁用（参见【注意事项】）。

#### 【注意事项】

##### 血容量不足

使用本品后可能发生与血容量不足相关的不良反应（参见【不良反应】），如症状性低血压等，尤其是老年人、肾功能不全、收缩压较低和接受利尿剂的患者。开始使用本品前，应评估血容量情况，如有血容量不足，应纠正血容量状态。开始本品治疗后，应监测血容量不足的体征和症状（如低血压、体位性头晕、直立性低血压、脱水），如遇预期可发生血容量不足的临床情况，应增加监测并及时纠正。

##### 酮症酸中毒

酮症酸中毒是一种需要紧急住院治疗的危及生命的严重疾病，其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。

本品临床试验中未报告酮症酸中毒的不良反应。钠-葡萄糖协同转运蛋白2 (SGLT2)抑制剂同类药物上市后监测发现,使用该类药物治疗的糖尿病患者中,已有酮症酸中毒报告,并报告了酮症酸中毒致死事件,因此在使用本品过程中,应特别关注酮症酸中毒风险。

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,包括任何原因引起的胰腺胰岛素分泌不足(如胰腺炎或胰腺手术史等)、胰岛素剂量降低、热量限制(如急性发热性疾病、疾病或手术引起的热量摄入减少等)和酗酒。

接受本品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,均应评估其酮症酸中毒的可能性,因为即使血糖水平低于13.9 mmol/L,本品相关酮症酸中毒也可能存在。在接受本品治疗的患者中,若发生已知易导致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情况,并暂时停用本品。如果怀疑是酮症酸中毒,应停用本品并对患者进行评估,并应及时开始治疗。酮症酸中毒的治疗可能需要胰岛素、输液和碳水化合物的补充。

#### 急性肾损伤及肾功能损害

本品临床试验中未报告急性肾损伤的不良反应。SGLT2抑制剂同类药物上市后报告显示,有患者发生急性肾损伤,有些患者需要住院及透析。在开始使用本品之前,应考虑可能使患者容易出现急性肾损伤的因素,包括但不限于低血容量、慢性肾功能不全、充血性心力衰竭及伴随用药(如利尿剂、血管紧张素转换酶[ACE]抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂[ARB]、非甾体抗炎药[NSAID])。若发生进食减少(如急性疾病或禁食)或体液丢失(如胃肠道疾病或高温暴晒)等情况,应考虑暂时停用本品,并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,立即停用本品,并采取相应治疗。

本品使用的早期阶段可能会使血肌酐升高、eGFR 下降(参见【不良反应】),在低血容量患者中可能更容易出现。开始使用本品前应评估肾功能状态,之后应定期监测(如每6个月)。eGFR 持续小于 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>时,不建议使用本品(参见【用法用量】)。

#### 尿路感染

SGLT2抑制剂可能增加尿路感染风险。本品临床试验中,尿路感染的不良反应发生率与安慰剂相比未见明显增加(参见【不良反应】)。SGLT2抑制剂同类

药物上市后监测中，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。如有指征，应评价患者尿路感染的体征和症状，及时给予治疗。

### 下肢截肢

在使用其它SGLT2抑制剂进行的临床研究中已经观察到下肢截肢风险上升（主要为脚趾及足中部）。目前尚不清楚这是否构成SGLT2抑制剂这一类药物的类效应。

本品临床试验未发现下肢截肢相关不良事件，开始本品治疗之前，考虑患者病史中可能存在诱发截肢的因素，例如既往截肢、外周血管疾病、神经病变与糖尿病足溃疡病史。建议患者进行常规预防性足部护理。监测正在接受本品治疗的患者是否出现下肢部位的感染（包括骨髓炎）、下肢新发疼痛或压痛，累及下肢的疮口或溃疡，如果出现这些并发症，则立即停用本品。

### 会阴坏死性筋膜炎（福尼尔坏疽）

上市后监测中发现，在使用其他SGLT2抑制剂的糖尿病患者中出现了会阴坏死性筋膜炎（福尼尔坏疽）的报道。福尼尔坏疽是一种罕见但是严重且危及生命的坏死性感染，需要紧急的外科手术。男女患者均有报道。严重的结果包括住院治疗、多次手术和死亡。

本品临床试验未发现会阴坏死性筋膜炎（福尼尔坏疽）相关不良反应。当接受本品治疗患者的生殖器或者会阴区出现疼痛或压痛、红斑或肿胀并伴有发烧或不适时，应注意鉴别是否为坏死性筋膜炎。若疑似为坏死性筋膜炎，应立刻开始使用广谱抗生素，必要时进行手术清创，停止服用本品，密切监测血糖水平，并采用适当的血糖控制替代疗法。

### 生殖器感染

本品可增加生殖器感染风险（参见【不良反应】）。有生殖器感染史的患者更可能出现生殖器感染复发。根据需要进行监测和治疗。

### 尿糖试验阳性

SGLT2 抑制剂可以增加尿糖排泄，并将导致尿糖试验阳性。不建议接受本品治疗的患者通过尿糖试验监测血糖控制情况。建议使用其他方法监测血糖。

### 心血管影响

尚未开展长期服用本品对心血管安全性影响的临床研究和评估。

## 【孕妇及哺乳期妇女用药】

### 妊娠期

本品尚未在妊娠妇女中进行充分的和对照良好的临床研究。不建议在妊娠期使用本品。

### 哺乳

尚无本品及其代谢物是否会经人乳汁分泌的数据。不建议在哺乳期使用本品。

## 【儿童用药】

尚未确定本品在 18 岁以下患者中的安全性和有效性。

## 【老年用药】

不建议按年龄调整本品给药剂量。本品 2 项 III 期临床试验中，年龄超过 65 岁的受试者占 15%，未观察到老年受试者与年轻受试者在安全性和有效性方面的总体差别。但是，不能排除某些老年患者对本品具有更强的敏感性。

## 【药物相互作用】

### 利福平

利福平可诱导多种参与恒格列净代谢清除的代谢酶和转运体，与利福平联用，可能会降低恒格列净疗效，参见本节“药物-药物相互作用研究”。如果与利福平联合使用，可考虑增加剂量至 10 mg 每日一次。

### 利尿剂

本品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

SGLT2 抑制剂与胰岛素或胰岛素促泌剂联合给药可增加低血糖风险。

## 药物-药物相互作用研究

### 体外药物相互作用

体外研究显示，治疗剂量下，恒格列净对肝脏 CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4 以及肠道 CYP3A4 不具有抑制作用；对 CYP3A4 不具有时间依赖性抑制作用；对肝脏 CYP1A2、CYP2B6 和 CYP3A4 酶不具有诱导作用；对 P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 和 OCT2 转运体不具有抑制作用。恒格列净是 BCRP 和 P-gp 转运体的底物，不是 OAT、OCT、OATP 转运体的底物。



## 体内药物相互作用（参见图 1、图 2）

本品与利福平合用时，血浆中恒格列净的药-时曲线下面积  $AUC_{0-t}$  和  $AUC_{0-\infty}$  分别降低 33%和 37%。

与二甲双胍、瑞格列汀、缬沙坦、格列美脲、地高辛、华法林、辛伐他汀、氢氯噻嗪、厄贝沙坦合用时，本品的药动学参数未受到明显影响，合用药物的药动学参数未产生具有临床意义的改变；因此本品与以上药物合用时不建议进行剂量调整。

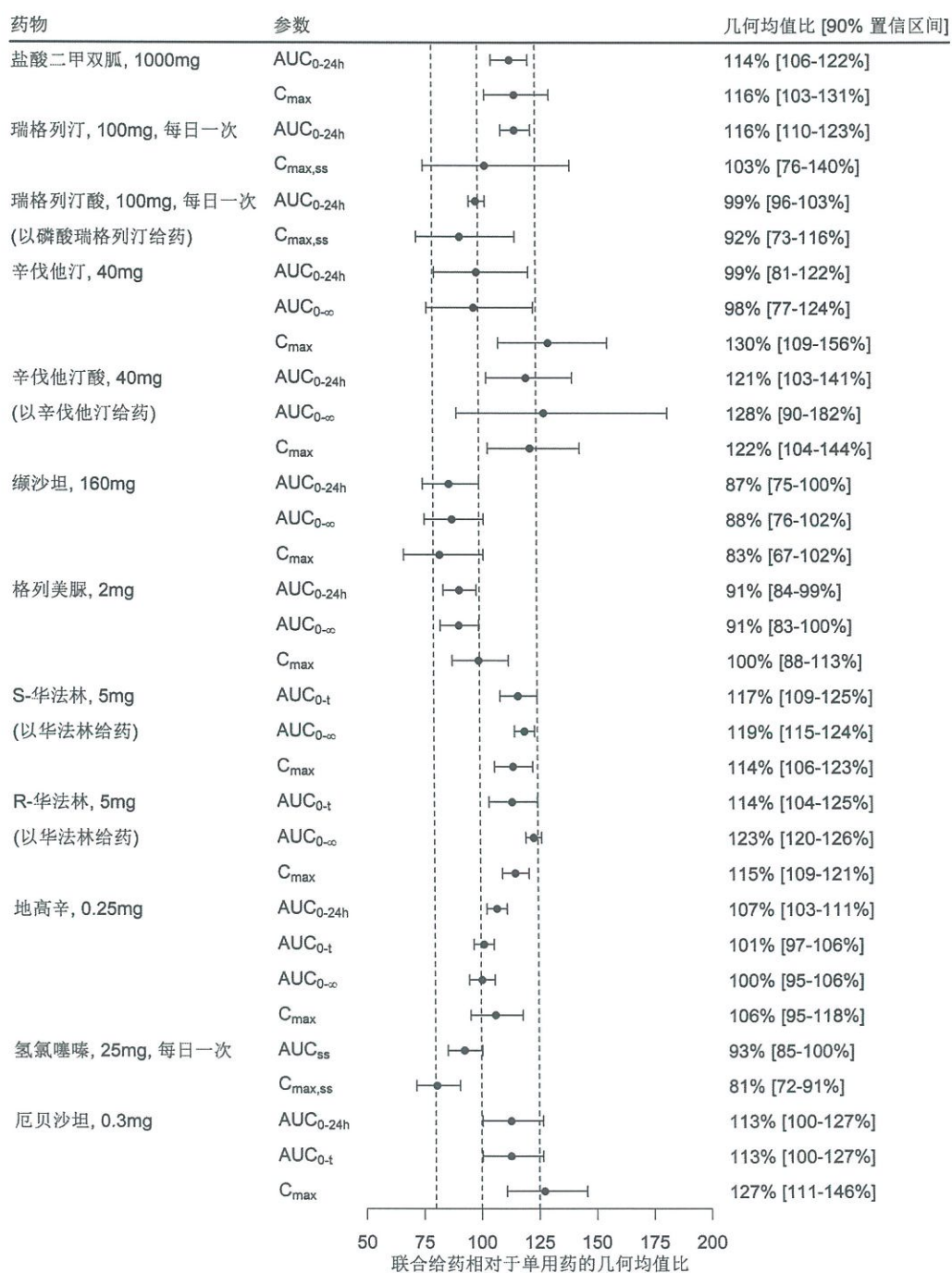


图 1. 联合用药本品对各合用药物 PK 参数的影响

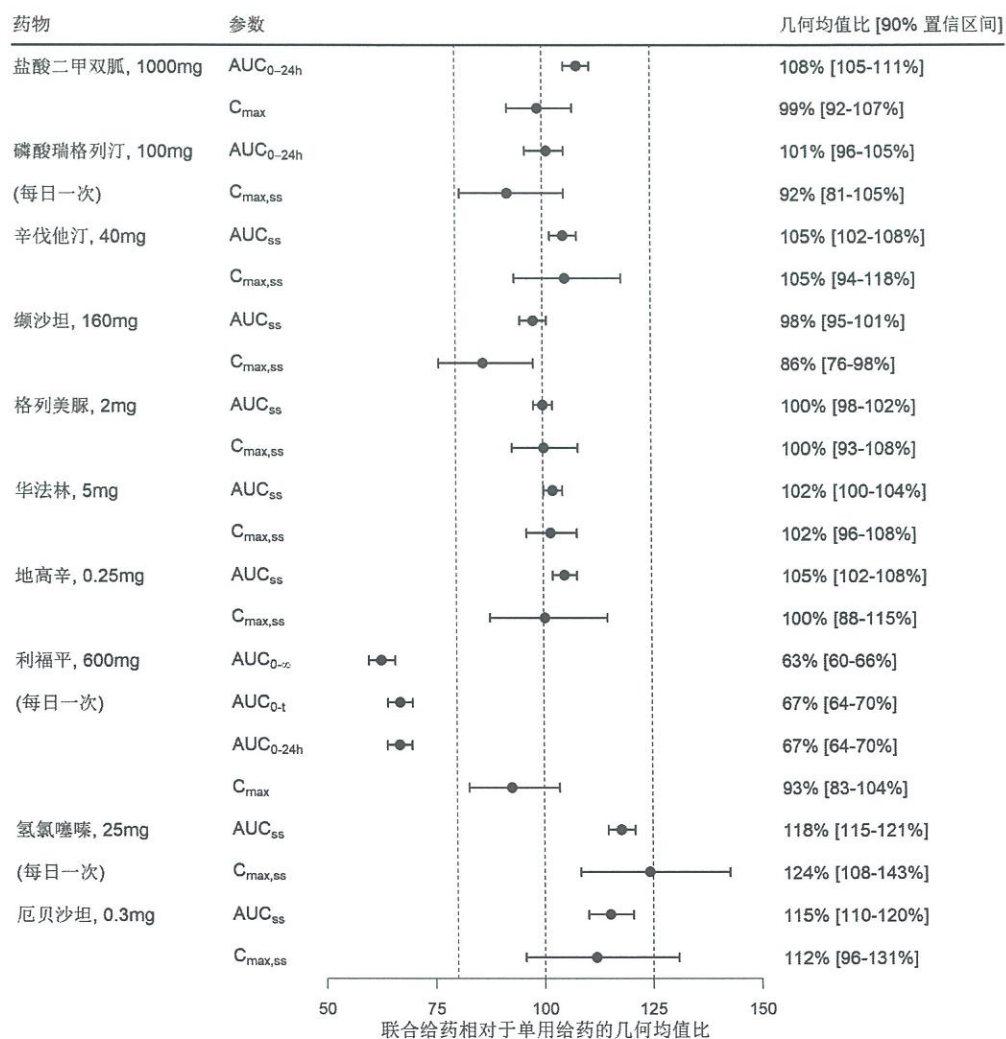


图 2. 联合用药合用药对本品 PK 参数的影响

### 【药物过量】

在临床试验中无本品药物过量的报告。如果出现药物过量情况，应及时联系医务人员。可采取常规支持治疗措施（如去除胃肠道内未吸收的药物，进行临床监测，以及根据患者临床情况给与支持性治疗）。目前尚未研究通过血液透析去除本品。

### 【临床试验】

本品开展了单药治疗及与二甲双胍联合治疗的有效性和安全性临床试验。与安慰剂相比，使用本品治疗的 2 型糖尿病受试者的 HbA<sub>1c</sub> 出现了具有临床和统计学意义的改善。

### 单药治疗

本品单药治疗 2 型糖尿病受试者的 III 期临床试验包括 24 周核心期及 28 周延伸期。该试验共随机入组单纯饮食运动血糖控制不佳的受试者 468 例，在 24 周核心期分别接受本品 5 mg、10 mg 或安慰剂每日一次口服治疗，完成核心期后进入延伸期，原本品 5 mg、10 mg 组受试者的治疗维持不变，原安慰剂组受试者随机分组接受本品 5 mg 或 10 mg 治疗。

第 24 周核心期结束时，与安慰剂组相比，本品 5 mg 组和本品 10 mg 组的 HbA<sub>1c</sub> 相对于基线降低 0.82% 和 0.84% (P 值均 < 0.0001，具有统计学意义)，空腹血浆葡萄糖、餐后 2 h 血糖降低的点值较对照高、HbA<sub>1c</sub> < 7.0% 的达标比例的点值较对照高、收缩压和空腹体重改善的点值较对照高 (参见表 3)。

表 3. 本品单药治疗 24 周 (核心期) 疗效结果汇总 (全分析集)

疗效指标	安慰剂 (N=151)	本品 5 mg (N=150)	本品 10 mg (N=151)
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
基线 (均值)	8.63	8.59	8.59
相对基线变化 (LSM)	-0.44	-1.26	-1.28
与安慰剂差异 (LSM) (95%CI)	-	-0.82* (-0.99, -0.65)	-0.84* (-1.01, -0.67)
<b>HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% 的受试者 (%)</b>			
百分数	12.6	33.3	35.1
与安慰剂差异 (95%CI)	-	20.8* (11.5, 30.0)	22.5* (13.2, 31.8)
<b>空腹血浆葡萄糖 (mmol/L)</b>			
基线 (均值)	9.83	9.90	9.88
相对基线变化 (LSM)	-0.24	-2.07	-2.21
与安慰剂差异 (LSM) (95%CI)	-	-1.83* (-2.15, -1.51)	-1.98* (-2.30, -1.66)
<b>餐后 2 小时血糖 (mmol/L)</b>			
基线 (均值)	16.49	16.86	16.61
相对基线变化 (LSM)	-1.47	-4.44	-4.16
与安慰剂差异 (LSM) (95%CI)	-	-2.97* (-3.55, -2.38)	-2.69* (-3.27, -2.10)
<b>收缩压 (mmHg)</b>			
基线 (均值)	123.7	123.6	122.8
相对基线变化 (LSM)	-1.4	-6.4	-5.9
与安慰剂差异 (LSM) (95%CI)	-	-5.0* (-7.3, -2.7)	-4.5* (-6.8, -2.2)
<b>体重 (kg)</b>			
基线 (均值)	71.40	69.74	70.28
相对基线变化 (LSM)	-0.73	-1.99	-2.20

疗效指标	安慰剂 (N=151)	本品 5 mg (N=150)	本品 10 mg (N=151)
与安慰剂差异 (LSM) (95%CI)	-	-1.25* (-1.68, -0.83)	-1.47* (-1.90, -1.04)

N 为各组全分析集人数；HbA<sub>1c</sub> <7% 的受试者的分析采用无反应填补法 (NRI) 填补缺失值，其他分析均基于重复测量混合效应模型 (MMRM)，模型包含治疗组、访视、治疗组与访视的交互项，以及 HbA<sub>1c</sub> 基线值

LSM=最小二乘均数，CI=置信区间

\* P<0.0001, # P<0.005

在延伸期，本品 5 mg 组和本品 10 mg 组降低 HbA<sub>1c</sub> 的疗效延续至第 52 周；核心期使用安慰剂的受试者改用本品（5 mg 或 10 mg）治疗 28 周后，HbA<sub>1c</sub> 明显下降（参见图 3）。

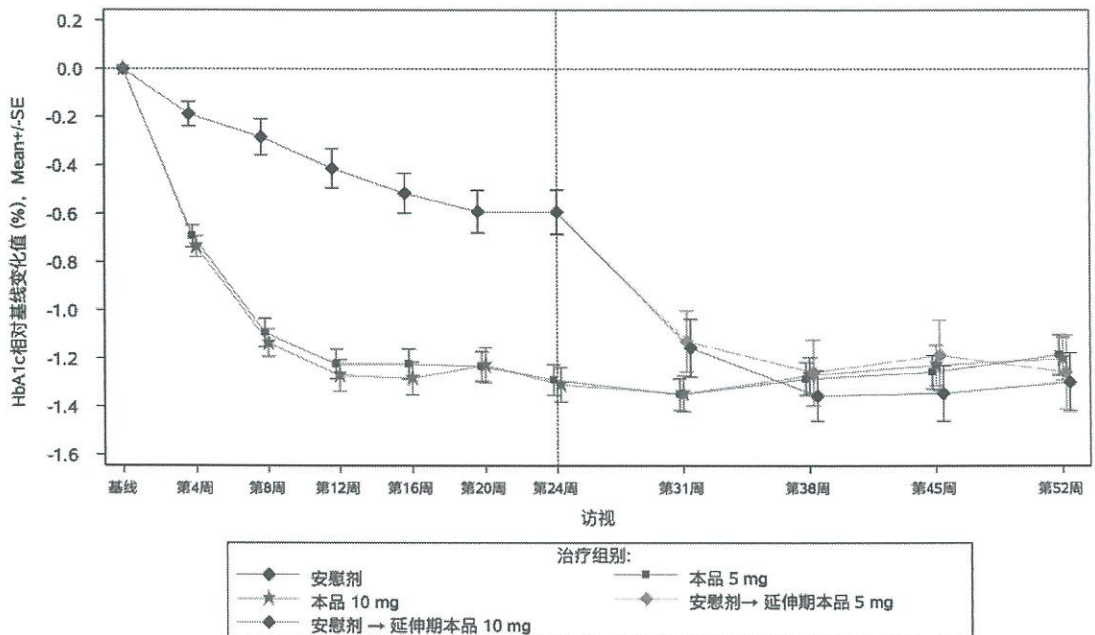


图 3. 本品单药治疗各组 HbA<sub>1c</sub> 相对基线变化随时间的趋势

### 与二甲双胍联合治疗

本品与二甲双胍联合治疗 2 型糖尿病受试者的 III 期临床试验包括 24 周核心期及 28 周延伸期。该试验共随机入组二甲双胍（剂量稳定在 ≥1500mg/日 超过 8 周）单药治疗控制不佳的受试者 495 例，在 24 周核心期分别接受本品 5 mg、10 mg 或安慰剂每日一次联合二甲双胍口服治疗，完成核心期后进入延伸期，原本品 5 mg、10 mg 组受试者的治疗维持不变，原安慰剂组受试者随机分组接受本品 5 mg 或 10 mg 治疗。

第 24 周核心期结束时，与安慰剂组相比，本品 5 mg 组和本品 10 mg 组的 HbA<sub>1c</sub> 相对于基线下降 0.72% 和 0.77% (P 值均 <0.0001，具有统计学意义)，空

腹血浆葡萄糖、餐后 2 h 血糖降低的点值较对照高、HbA<sub>1c</sub><7.0%的达标比例的点值较对照高、收缩压和空腹体重改善的点值较对照高（参见表 4）。

表 4. 本品与二甲双胍联合治疗 24 周（核心期）疗效结果汇总（全分析集）

疗效指标	安慰剂 (N=161)	本品 5 mg (N=162)	本品 10 mg (N=160)
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
基线 (均值)	8.45	8.45	8.40
相对基线变化 (LSM)	-0.30	-1.02	-1.06
与安慰剂差异 (LSM) (95%CI)	-	-0.72* (-0.87, -0.58)	-0.77* (-0.91, -0.62)
<b>HbA<sub>1c</sub> &lt;7% 的受试者 (%)</b>			
百分数	11.2	32.1	32.5
与安慰剂差异 (95%CI)	-	20.9* (12.2, 29.6)	21.3* (12.6, 30.1)
<b>空腹血浆葡萄糖 (mmol/L)</b>			
基线 (均值)	9.80	9.99	10.02
相对基线变化 (LSM)	-0.52	-2.11	-2.22
与安慰剂差异 (LSM) (95%CI)	-	-1.59* (-1.93, -1.25)	-1.70* (-2.04, -1.36)
<b>餐后 2 小时血糖 (mmol/L)</b>			
基线 (均值)	15.50	15.71	15.60
相对基线变化 (LSM)	-1.23	-4.08	-3.95
与安慰剂差异 (LSM) (95%CI)	-	-2.85* (-3.44, -2.26)	-2.72* (-3.32, -2.13)
<b>收缩压 (mmHg)</b>			
基线 (均值)	127.4	126.8	127.3
相对基线变化 (LSM)	-2.4	-6.7	-8.5
与安慰剂差异 (LSM) (95%CI)	-	-4.3# (-6.8, -1.8)	-6.1* (-8.7, -3.6)
<b>体重 (kg)</b>			
基线 (均值)	68.88	69.80	70.19
相对基线变化 (LSM)	-1.52	-2.73	-2.71
与安慰剂差异 (LSM) (95%CI)	-	-1.21* (-1.64, -0.78)	-1.19* (-1.62, -0.76)

N 为各组全分析集人数；HbA<sub>1c</sub> <7% 的受试者的分析采用无反应填补法 (NRI) 填补缺失值，其他分析均基于重复测量混合效应模型 (MMRM)，模型包含治疗组、访视、治疗组与访视的交互项，以及 HbA<sub>1c</sub> 基线值

LSM=最小二乘均数，CI=置信区间

\* P<0.0001, # P<0.001, + P<0.05

在延伸期，本品 5 mg 组和本品 10 mg 组降低 HbA<sub>1c</sub> 的疗效延续至第 52 周；核心期使用安慰剂的受试者改用本品（5 mg 或 10 mg）治疗 28 周后，HbA<sub>1c</sub> 明显下降（参见图）。

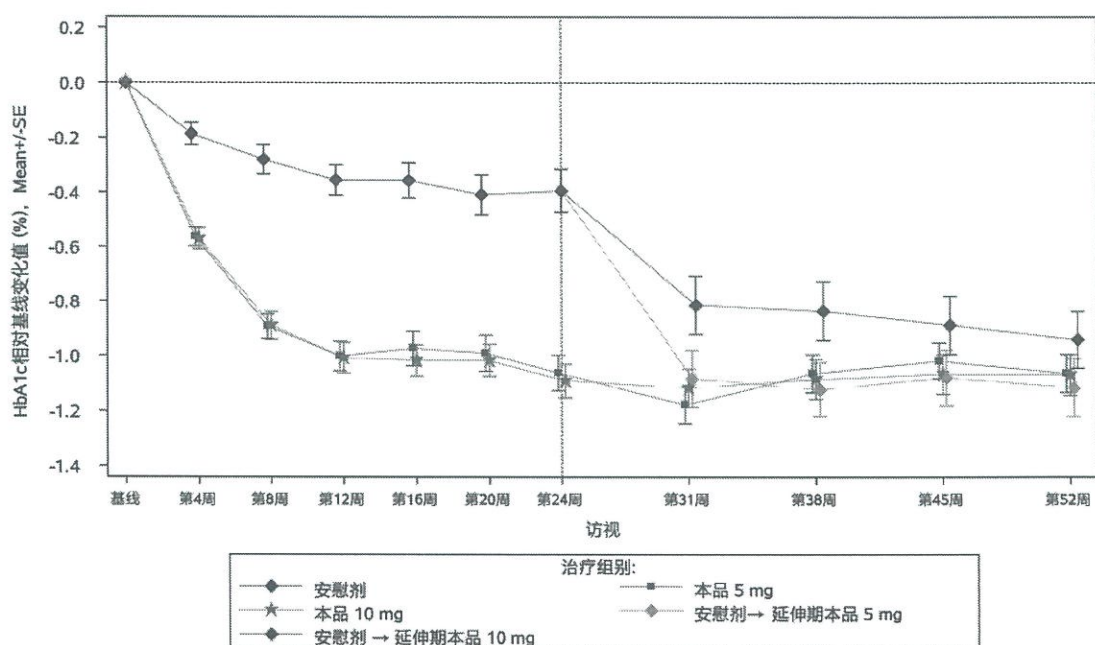


图 4. 本品与二甲双胍联合治疗各组第 52 周 HbA<sub>1c</sub> 相对基线变化随时间的趋势

## 【药理毒理】

### 药理作用

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。脯氨酸恒格列净是一种 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

脯氨酸恒格列净的 Ames 试验、CHL 细胞染色体畸变试验、小鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

#### 生殖毒性

大鼠经口给予脯氨酸恒格列净剂量达 120 mg/kg/天，对大鼠的生育力及早期胚胎发育均未见不良影响。

胚胎-胎仔发育毒性试验中，大鼠经口给予脯氨酸恒格列净 3、20、120 mg/kg/天（按 AUC 计，最高剂量下的暴露量超过 2 型糖尿病患者 10 mg/天时暴露量的 130 倍），兔经口给予 20、60 和 180 mg/kg/天（按 AUC 计，分别相当于 2 型糖尿病患者 10mg/天时暴露量的 36.6、148.5、541.1 倍），未见胚胎-胎仔毒性。

大鼠围产期毒性试验中，大鼠于妊娠第 6 天至哺乳期第 21 天经口给予脯氨酸恒格列净 3、10 和 45 mg/kg/天，对母体和子代的 NOAEL 值均为 45 mg/kg/天

（按 AUC 计，最高剂量下母体暴露量相当于 2 型糖尿病患者 10 mg/天时暴露量的 102.0 倍）。脯氨酸恒格列净可通过胎盘，母鼠血药浓度约为胎仔血药浓度的 4.25 倍，可分泌至乳汁，乳汁中药物浓度可达母鼠血浆水平的约 1.45 倍。

### 致癌性

Tg rasH2 转基因小鼠连续 26 周经口给予脯氨酸恒格列净 7.5、30、100 mg/kg/天，在 ≤100 mg/kg 剂量下对 Tg rasH2 转基因小鼠无致癌性，该剂量下的暴露量（按 AUC 计）相当于 2 型糖尿病患者 10 mg/天剂量时暴露量的 160.8 倍（雌）和 146.7 倍（雄）。

大鼠连续 104 周经口给予脯氨酸恒格列净 5、15/10、50/20 mg/kg/天，剂量 ≤50/20 mg/kg（按 AUC 计，相当于 2 型糖尿病患者 10 mg/天剂量时暴露量的 49.7 倍）时，对雌性大鼠无致癌性；剂量 ≤15/10 mg/kg（按 AUC 计，相当于 2 型糖尿病患者 10 mg/天剂量时暴露量的 13.1 倍）时，对雄性大鼠无致癌性；在 50/20 mg/kg/天剂量下，雄性大鼠睾丸间质细胞瘤合并间质细胞增生的发生率显著升高。睾丸病变的发生与大鼠的高敏感性相关，因此与人群罹患风险相关性不大。

### 【药代动力学】

本品在健康受试者和 2 型糖尿病受试者中进行的药代动力学研究表明，2 型糖尿病受试者中恒格列净的药动学参数和健康受试者一致。

#### 吸收

空腹状态下，2 型糖尿病受试者口服本品后，血浆药物峰浓度( $C_{max}$ )在 1.0-2.0 h 达到。在治疗剂量范围内，恒格列净  $C_{max}$  和 AUC 随剂量增加成正比增加。服药时同时食用高脂饮食，与空腹状态相比，恒格列净  $C_{max}$  降低 36.4%，AUC 降低 19.4%。上述变化不被认为具有临床意义。本品不受进食限制。

#### 分布

恒格列净与人血浆蛋白结合率约为 94.5-95.9%。

#### 代谢

恒格列净在人体主要经 UGT 酶(UGT2B4/7、UGT1A9、UGT1A3、UGT1A6)代谢；CYP 酶介导的代谢是作用较弱的清除途径。恒格列净代谢广泛，血浆中主要形成 3 个失活的葡萄糖醛酸结合型代谢产物 SHR141234 (2-O-β-葡萄糖醛酸结合物)、SHR141235 (6-O-β-葡萄糖醛酸结合物)和 SHR141236 (3-O-β-

葡萄糖醛酸结合物)。

## 排泄

口服给药后,消除半衰期为 9.1~14.0 小时,恒格列净主要通过葡萄糖醛酸化形成代谢产物 (SHR141234、SHR141235 和 SHR141236) 再通过尿液排出;未被吸收或代谢的原形药物以及由 II 相结合产物在胃肠道分解形成的原形药物主要通过粪便排出。尿中原形药物累积排泄率仅 1.9%,代谢物 SHR141236 为 16.6%,SHR141234 为 9.1%,SHR141235 为 2.5%,原形与 3 个代谢物在尿中的累积排泄率之和为 30.1%;粪便中以原形排泄为主,累积排泄率为 50.0%。尿和粪便中原形和代谢物的总累积排泄率为 80.1%。

## 特殊人群

### 肝功能不全患者

受试者空腹单次口服本品 20 mg 后,相较于肝功能正常组,轻度肝功能不全受试者(Child-Pugh A)恒格列净的  $C_{max}$  增加了约 23.42%, $AUC_{0-t}$  增加了约 35.16%, $AUC_{0-\infty}$  增加了约 34.87%;相较于肝功能正常组,中度和重度肝功能不全受试者(Child-Pugh B 和 C)恒格列净的  $C_{max}$  分别增加了约 28.78%和 40.55%, $AUC_{0-t}$  分别增加了约 97.26%和 100.74%, $AUC_{0-\infty}$  分别增加了约 96.96%和 102.21%。

此外,受试者空腹单次口服本品 20 mg 后,中度和重度肝功能不全组 0-24 小时平均累积尿糖排泄量是肝功能正常组的 2-3 倍。中度与重度肝功能不全患者服用本品时推荐使用低剂量(见【用法用量】)。

### 肾功能不全患者

受试者空腹单次口服本品 20 mg 后,恒格列净在轻度和中度肾功能不全受试者(根据 eGFR 确定)体内的暴露水平与肾功能正常受试者相比,无明显差异。未开展重度、终末期肾功能不全方面的研究。此外,受试者空腹单次口服本品 20 mg 后,正常、轻度和中度肾功能不全受试者的 0-24 小时平均累积尿糖排泄量曲线及平均尿糖排泄速率曲线基本处于同一水平,肾功能不全患者中的剂量选择参见【用法用量】。

### 年龄、体重、性别对药代动力学的影响

根据对 351 例受试者的数据进行的群体药代动力学分析,年龄、体重对本品的药代动力学有一定影响,但改变均不明显,不需要进行剂量调整(参见【老年用药】)。



**【贮藏】**

密封，不超过 25℃ 保存。

**【包装】**

采用聚氯乙烯固体药用硬片加药用铝箔，外加纸盒包装。每板 10 片，每盒 1 板。

**【有效期】**

18 个月。

**【执行标准】**

YBH16602021

**【批准文号】**

**【药品上市许可持有人】**

名 称：江苏恒瑞医药股份有限公司

注册地址：连云港经济技术开发区黄河路 38 号

邮政编码：222047

联系方式：800-8283900 400-8283900

传 真：0518—85463261

网 址：<http://www.hrs.com.cn>

**【生产企业】**

企业名称：江苏恒瑞医药股份有限公司

生产地址：连云港经济技术开发区黄河路 38 号

邮政编码：222047

电话号码：800-8283900 400-8283900

传真号码：0518—85463261

网 址：<http://www.hrs.com.cn>