

核准日期：2023年06月14日
修改日期：2023年07月17日
修改日期：2023年08月09日

恩格列净片说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

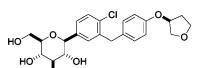


药品名称

通用名称：恩格列净片
英文名称：Empagliflozin Tablets
汉语拼音：Engeljine Pian

成份

活性成份：恩格列净
(化学名：(S)-1-[5-水-1'-丙-4-[4-(丙-3-呋喃基)氧基]苯基]-5-甲基-1-丁-葡糖
化学结构式：



分子式： $C_{16}H_{23}ClO_4$

分子量：450.91

辅料：乳糖、微晶纤维素，交联羧甲纤维素钠，羟丙纤维素，胶态二氧化硅，硬脂酸镁。薄膜包衣糖浆剂（胃溶型）。

性状

本品为淡黄色薄膜片，除去包衣后显白色或类白色。

适应症

(1) 2型糖尿病

本品适用于治疗 2 型糖尿病。

基药治疗

本品配合饮食控制和运动，用于改善 2 型糖尿病患者的血糖控制。

与盐酸二甲双胍联合使用

单独使用盐酸二甲双胍仍不能有效控制血糖时，本品可与盐酸二甲双胍联合使用，在饮食和运动基础上改善 2 型糖尿病患者的血糖控制。

与盐酸二甲双胍和胰岛素类药物联合使用

当盐酸二甲双胍和胰岛素类药物联合使用仍不能有效控制血糖时，本品可与盐酸二甲双胍和胰岛素类药物联合使用，在饮食和运动基础上改善 2 型糖尿病患者的血糖控制。

(2) 心力衰竭

有射血分数降低性心力衰竭成人患者，降低因心力衰竭住院的风险。

(3) 用途限制

本品不建议用于 2 型糖尿病患者，这可能会增加这些患者发生糖尿病酮症酸中毒的风险（见注意事项）。

不建议恩格列净用于改善 eGFR 低于 45 mL/min/1.73 m² 的 2 型糖尿病成人患者的血糖控制。根据其作用机制，在这种情况下，恩格列净可能无法降糖疗效。

【规格】

10mg。

【用法用量】

(1) 开始使用本品前

在血容量不足的患者中，开始使用本品前对血容量不足进行纠正（参见【注意事项】）。

开始使用恩格列净前建议根据临床指标评估肾功能，之后应定期评估。

(2) 推荐剂量

2型糖尿病

本品的推荐剂量是早晨 10mg，每日一次，空腹或进食后给药。在耐受本品并需要进一步控制血糖的患者中，剂量可以增加至 25 mg。心力衰竭。

本品的推荐剂量是早晨 10mg，每日一次，空腹或进食后给药。

肾损伤患者

表 1 基于患者肾功能的给药建议*

| 治疗 / 患者人群 | 基于估算的肾小球滤过率 eGFR (mL/min/1.73 m ²) | 推荐剂量 |
|-----------------|--|-----------|
| 用于 T2DM 患者的血糖控制 | 45 或以上 | 不需要调整剂量 |
| 用于 T2DM 患者的血糖控制 | 小于 45 | 不推荐使用恩格列净 |

用干或不伴 T2DM 的心力衰竭患者，降低因心力衰竭住院的风险

30 或以上

10 mg，不需要调整剂量

小于 30

不推荐使用恩格列净

糖尿病肾病

*eGFR：估算的肾小球滤过率。T2DM：2 型糖尿病。

*对于 eGFR 小于 30 mL/min/1.73 m² 的患者请参见【禁忌】。

肝损伤患者

肝损伤患者不需要调整剂量。重度肝损伤患者的恩格列净暴露量增加。重度肝损伤的患者治疗经验有限，因此，重度肝损伤患者不推荐使用本品。

【不良反应】

根据文献报告

以下最重要不良反应请参见【注意事项】：

· 脂肪酸中毒

· 血容量不足

· 尿路感染症和膀胱炎

· 合用胰岛素和胰岛素促泌剂相关低血糖

· 会阴部细菌性膀胱炎 (Fournier's 痢疾)

· 生殖器真菌感染

· 超敏反应

临床试验经验

由于临床试验是在各种不同情况下开展的，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。

已知 2 型糖尿病患者和心力衰竭患者的临床试验中评价恩格列净的总体安全性在适合的不适合的研究中大致一致。

2型糖尿病患者的临床试验

评价恩格列净 10mg 和 25mg，用于血糖控制的安慰剂对照试验汇总。

表 2 是该数据来自 2 型糖尿病患者中的所有安慰剂对照试验数据的汇总。试验中，恩格列净的使用伴治疗或治疗加添剂。

这些数据包括了 1976 例治疗的恩格列净患者，平均年龄 56 岁，平均治疗时间为 2.4 年。

在这些患者中，每天一次，单次剂量为 10 mg (N=992) 或恩格列净 25 mg (N=977)。平均年龄 56 岁，3% 的患者年龄大于 75 岁。

年龄中位数一半以上为患者 (53%) 为女性，46% 为白色人种，20% 为亚洲人。

为黑人或非裔美国人 (基线时)，57% 的人群糖尿病 5 年以上，平均血清白蛋白 A1c (HbA1c) 为 8%。基础治疗的糖尿病患者需胰岛素，并且包括胰岛素降糖药 (7%)，提摩西酮 (8%) 或神经递质 (16%)，9% 的患者继续终生治疗正常或经常性低血糖，9% 的患者中度低血糖 (平均估算肾小球滤过率 (eGFR) 为 66.8 mL/min/1.73 m²)。

表 2 显示了恩格列净使用相关最常见的不良反应 (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 2 恩格列净单药治疗或联合治疗的安慰剂对照合并临床试验中≥2% 的恩格列净治疗患者报告且发生率高于安慰剂的不良反应

不良反应

患者例数 (%)

安慰剂 (%) 恩格列净 10mg (%) 恩格列净 25 mg (%)

N=995 N=999 N=977

尿路感染*

7.6 9.3 7.6

女性生殖器真菌感染*

1.5 5.4 6.4

上呼吸道感染

3.8 3.1 4.0

排尿异常

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*

0.4 3.1 1.6

恶心

1.4 2.3 1.1

* 预定义的不良事件分组，包括，但不限于尿路感染、无症状细菌尿、膀胱炎、女性生殖器真菌感染以及以下不良反应：外阴阴道念珠菌感染、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、生殖器念珠菌感染、外阴阴道念珠菌病、子宫炎、生殖器真菌感染、细菌性阴道病。百分比计算将各组中男性或女性患者的数据作为分子，安慰剂 (N=481)、恩格列净 10mg (N=492)、恩格列净 25mg (N=420)。

预定义的不良事件分组，包括，但不限于尿路感染、尿路感染和夜尿。

女性生殖器真菌感染也包括以下不良反应：阴茎头包皮炎、阴茎头炎、生殖器真菌感染、阴茎头念珠菌病、阴茎包皮炎、阴茎真菌感染、阴茎念珠菌病。

百分比计算将各组中男性或女性患者的数据作为分子，安慰剂 (N=514)、恩格列净 10mg (N=515)、恩格列净 25mg (N=357)。

安慰剂：恩格列净 10mg 和恩格列净 25mg 分别有 0%、1.7% 和 1.5% 的患者报告口渴 (包括多饮)。

女性患者中生殖器真菌感染男性患者更常见 (见表 2)。

接受恩格列净 10 mg (小于 0.1%) 和恩格列净 25 mg (0.1%) 治疗的男性的生殖器真菌感染也包括以下不良反应：阴茎头包皮炎、阴茎头炎、生殖器真菌感染、阴茎头念珠菌病、阴茎包皮炎、阴茎真菌感染、阴茎念珠菌病。

百分比计算将各组中男性或女性患者的数据作为分子，安慰剂 (N=481)、恩格列净 10mg (N=492)、恩格列净 25mg (N=420)。

女性患者中尿路感染男性患者更常见 (见表 2)。

接受恩格列净 10 mg (小于 0.1%) 和恩格列净 25 mg (0.1%) 治疗的男性的尿路感染也包括以下不良反应：尿路感染、尿路感染和夜尿。

百分比计算将各组中男性或女性患者的数据作为分子，安慰剂 (N=481)、恩格列净 10mg (N=492)、恩格列净 25mg (N=420)。

女性患者中生殖器真菌感染男性患者更常见 (见表 2)。

接受恩格列净 10 mg (小于 0.1%) 和恩格列净 25 mg (0.1%) 治疗的男性的生殖器真菌感染也包括以下不良反应：阴茎头包皮炎、阴茎头炎、生殖器真菌感染、阴茎头念珠菌病、阴茎包皮炎、阴茎真菌感染、阴茎念珠菌病。

百分比计算将各组中男性或女性患者的数据作为分子，安慰剂 (N=481)、恩格列净 10mg (N=492)、恩格列净 25mg (N=420)。

女性患者中生殖器真菌感染男性患者更常见 (见表 2)。

接受恩格列净 10 mg (小于 0.1%) 和恩格列净 25 mg (0.1%) 治疗的男性的生殖器真菌感染也包括以下不良反应：阴茎头包皮炎、阴茎头炎、生殖器真菌感染、阴茎头念珠菌病、阴茎包皮炎、阴茎真菌感染、阴茎念珠菌病。

百分比计算将各组中男性或女性患者的数据作为分子，安慰剂 (N=481)、恩格列净 10mg (N=492)、恩格列净 25mg (N=420)。

女性患者中生殖器真菌感染男性患者更常见 (见表 2)。

接受恩格列净 10 mg (小于 0.1%) 和恩格列净 25 mg (0.1%) 治疗的男性的生殖器真菌感染也包括以下不良反应：阴茎头包皮炎、阴茎头炎、生殖器真菌感染、阴茎头念珠菌病、阴茎包皮炎、阴茎真菌感染、阴茎念珠菌病。

百分比计算将各组中男性或女性患者的数据作为分子，安慰剂 (N=481)、恩格列净 10mg (N=492)、恩格列净 25mg (N=420)。

女性患者中生殖器真菌感染男性患者更常见 (见表 2)。

接受恩格列净 10 mg (小于 0.1%) 和恩格列净 25 mg (0.1%) 治疗的男性的生殖器真菌感染也包括以下不良反应：阴茎头包皮炎、阴茎头炎、生殖器真菌感染、阴茎头念珠菌病、阴茎包皮炎、阴茎真菌感染、阴茎念珠菌病。

百分比计算将各组中男性或女性患者的数据作为分子，安慰剂 (N=481)、恩格列净 10mg (N=492)、恩格列净 25mg (N=420)。

在安慰剂对照临床试验的汇总分析中，接受本品治疗的患者较接受安慰剂的患者更常见尿路感染 (如，多尿、尿频和夜尿) (见表 2)。尤其是夜尿，在接受安慰剂、恩格列净 10 mg 和恩格列净 25 mg 治疗的患者分别有 0.4%、0.3% 和 0.3% 的患者报告。

低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 升高

在接受本品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。恩格列净 10 mg 治疗患者升高 2.8%，恩格列净 25 mg 治疗的患者升高 2.3%。恩格列净 10 mg 和恩格列净 25 mg 治疗组内红细胞压积最初在参加研究的患者中，治疗结束后分别有 0.6%、2.7% 和 3.5% 的患者数值在参考值范围上限。

上市后数据

在本品批准后使用期间还发生了其他不良反应。由于这些反应是规模不确定的个体自愿报告的，因此基本不太可能可靠估计其频率或确定其与药物暴露的关系。

· 肾功能恶化或紊乱；便秘

· 感染：会阴部细菌性膀胱炎 (Fournier's 痢疾)、尿路感染症和膀胱炎 (参见【注意事项】)

· 低血压和昏厥/跌倒；酮症酸中毒 (参见【注意事项】)

· 肾功能和肾脏系统疾病；急性肾损伤

· 皮肤和皮下组织疾病；血管水肿、皮疹 (如皮疹、荨麻疹)

【禁忌】

· 对本品的活性成份或任何辅料过敏。

· 重度肾损伤 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) 或透析患者

【注意事项】

肾功能障碍

在接受恩格列净共转运体-2 (SGLT2) 抑制剂 (包括恩格列净) 的 1 型和 2 型糖尿病患者的临床试验和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并发症。服用本品的患者中已有报告酮症酸中毒死亡。在 1 型糖尿病患者的急诊治疗中，接受恩格列净治疗的患者中酮症酸中毒风险增加。

本品可用于治疗 1 型糖尿病患者。

接受本品治疗的患者，如出现与代谢紊乱相关的典型症状，无论血清白蛋白水平如何。

· 恶心 (持续至少少于 48 小时) 或胰岛素治疗的患者的患者)。

· 第 18 天治疗初期，不能测量胰岛素敏感度。

生理性蛋白尿

在安慰剂对照临床试验的汇总分析中，接受本品治疗的患者较接受安慰剂的患者尿路感染 (如，尿路感染、尿路感染和夜尿) 的发病率增加 (见表 2)。

有复发性或慢性感染史的患者的发病率可能增加。

百分比计算将各组中男性或女性患者的数据作为分子，安慰剂 (N=514)、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发病率增加。安慰剂、恩格列净 10 mg 组和恩格列净 25 mg 组的女性患者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】)。

治疗方案变更

在本品开始治疗后治疗方案变更时，周内血清肌酐升高和 eGFR 降低。

在治疗后这些变化在治疗开始后几周内血清肌酐升高和 eGFR 降低，之后这些变化稳定。

在治疗后治疗方案变更的患者中开始使用本品后，评估血清肌酐增加和治疗后 eGFR 变化。

提示急性低流动力学的改变在恩格列净治疗引起的肾功能变化中可能发挥了不同的作用。

低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 升高

在接受本品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。恩格列净 10 mg 治疗患者升高 2.8%，恩格列净 25 mg 治疗的患者升高 2.3%。恩格列净 10 mg 和恩格列净 25 mg 治疗组内红细胞压积最初在参加研究的患者中，治疗结束后分别有 0.6%、2.7% 和 3.5% 的患者数值在参考值范围上限。

上市后数据

在本品批准后使用期间还发生了其他不良反应。由于这些反应是规模不确定的个体自愿报告的，因此基本不太可能可靠估计其频率或确定其与药物暴露的关系。

· 肾功能恶化或紊乱；便秘

· 感染：会阴部细菌性膀胱炎 (Fournier's 痢疾)、尿路感染症和膀胱炎 (参见【注意事项】)

· 低血压和昏厥/跌倒；酮症酸中毒 (参见【注意事项】)

· 心力衰竭

· 体力活动受限

· 不推荐 $eGFR < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 的 2 型糖尿病患者用于血糖控制。

· 心力衰竭

数据不足以支持推荐 $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 的患者使用本品。

血容量不足

本品可引起血容量不足，有时可表现为症状性低血压或肌酐急剧上升。

在接受 SGLT2 抑制剂 (包括恩格列净) 治疗的患者中，一些可能需要住院治疗。

指指导患者观察酮症酸中毒的特征和症状，并指示患者如果出现这些特征和症状立即停止接受本品的治疗，并立即就医。

肾功能障碍

本品禁用于透析患者。

不推荐 $eGFR < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 的 2 型糖尿病患者用于血糖控制。

· 心力衰竭</p

联合胰岛素和胰岛素促泌剂相关低血糖

已知胰岛素和胰岛素促泌剂导致低血糖。当本品与胰岛素促泌剂（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。

局部坏死性筋膜炎（Fournier's 例症）

在服用 SGLT2 抑制剂（包括恩格列净）治疗的糖尿病患者中，有报告会阴部坏死性筋膜炎（也称为 Fournier's 例症）的病例。这是一种罕见且严重且危及生命的细菌性感染，需要紧急手术干预。男性和女性中均有报告。严重后果可能包括导致失禁、多次手术和长期住院。如果怀疑为坏死性筋膜炎，应立即停止治疗并寻求医疗帮助。如果怀疑为坏死性筋膜炎，应立即使用适当的抗生素治疗。必须停止进行外科操作。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

本品可生成生殖器真菌感染的风险 [参见【不良反应】]。有慢性或复发性生殖器真菌感染史的患者可能生成生殖器真菌感染。根据需要进行监测和治疗。

超敏反应

本品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，并密切关注直至症状消失。恩格列净禁止用于对本品的活性成分或任何辅料有超敏反应的患者 [参见【禁忌】]。

孕妇及哺乳期妇女用药

妊娠期

根据数据无法推断在妊娠不能预防不良反应，不建议在妊娠中期及晚期使用本品。妊娠期仅使用本品的数据有限，不足以肯定与药物相关的重大出生缺陷及流产风险。

在 HbA1c > 7% 的孕晚期糖尿病患者中，估计重大出生缺陷或流产风险为 6%-10%，在 HbA1c > 10% 的女性中高达 20%-25%。服用人的估计产前背景风险，以及妊娠期糖尿病的结合妊娠年龄和胎龄，造成风险。

疾病用母体口服或胚胎胎盘屏障；妊娠糖尿病治疗不能会增加母体出现糖尿病酮症酸中毒、先兆子痫、自发流产、早产及分娩并发症的风险。糖尿病控制不会增加胎儿出现重大出生缺陷、死胎及巨大儿相关发病的风险。

心脏

本品是否随人类类汁分泌、本品对哺乳期婴儿的影响或对精子生成的影响尚不清楚。恩格列净可随哺乳期大鼠的类汁分泌。由于人类精子成熟是在分子内和分子外 2 年内 [可能涉及哺乳期药物] 完成的，因此目前对人类肾脏发育造成风险。

由于接受本品的哺乳期婴儿可能发生严重不良反应，包括恩格列净对婴儿肾脏发育的影响。因此应告知患者，不建议在哺乳期使用本品。

【儿童用药】

尚未建立本品在儿科患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

据文献报道

在评估恩格列净用于改善 2 型糖尿病患者的血糖控制的疗效的研究中，接受恩格列净治疗的患者共有 2721 例 (32%) ≥ 65 岁，491 (例) (75% > 75 岁，预期本品在治疗的老年患者中的降糖疗效更差。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】]。

【药物相互作用】

表4 临床相互作用

| 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，从而可能增加容量不足的风险。 |
|------------|--|
| 临床影响 | 在开始使用本品前，测血容量状态和肝功能。对于血容量不足的患者，在开始使用本品前对血容量不足进行校正，开始治疗后，监测血容量不足的征体和症状，以及肾功能。 |
| 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（如磺脲类药物）联合给药可降低低血糖风险。 |
| 临床影响 | 恩格列净与胰岛素或胰岛素促泌剂（如磺脲类药物）联合给药时，可能降低胰岛素或胰岛素促泌剂的剂量以降低低血糖风险。 |

恩格列净 SGLT2 抑制剂与利尿剂联合使用时，可能会降低血清锂浓度。
干预 在开始使用恩格列净和剂量变化期间，更频繁地监测血清锂浓度。

尿糖试验阳性

临床影响 SGLT2 抑制剂可能引起尿糖排泄，并将导致阳性尿糖试验结果。

干预 不建议用 SGLT2 抑制剂的患者通过尿糖试验监测血糖控制情况。使用其他方法监测血糖控制情况。

对 1,5-无水葡萄糖 (1,5-AG) 测定的干扰

临床影响 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。

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

【药物过量】

如果发生本品用药过量，应当根据患者的临床情况采用适当的支持治疗措施。尚未对恩格列净是否能通过血液透析清除进行研究。

【药物警戒】

药效学

循证文献报道

糖尿病治疗

在 2 型糖尿病患者中，给予首剂恩格列净后尿糖排泄立即增加，恩格列净 10mg 每日一次给药和安慰剂 25 mg 每日两次给药在 4 周治疗期间尿尿糖排泄量分别大约为 64 g/天和 78 g/天。健康受试者单次口服恩格列净的剂量表明，给予恩格列净 10mg 和 25mg 尿糖排泄的升高平均约在 3 天回到基线水平。

在一项 5 天研究中，恩格列净 25 mg 每日一次治疗，第 1 天 24 小时平均尿量显著增加 341 mL，第 5 天时增加 135 mL。

心脏生物学

在一项随机、安慰剂对照、双盲、阳性对照、交叉研究中，30 例健康受试者单次口服恩格列净 25mg、恩格列净 200 mg (最大剂量的 8 倍)、莫西沙星和安慰剂，给予 25 mg 或 200 mg 恩格列净均未观察到 QTc 延长。

药物代谢学

循证文献报道

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值浓度，之后血浆浓度呈双相衰减，分为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 18700 nmol·L 和 259 nmol (10 mg 恩格列净每日一次治疗) 和 4740 nmol·L 和 687 nmol (25mg 恩格列净每日一次治疗)。在治疗剂量范围内，恩格列净的半身暴露量增加成比例增加，恩格列净的每次给药和药物代谢力学参数相似，最大药代动力学随量程推移一致。

与非股胱胺酸相比，摄入脂肪和高蛋白餐后给予 25 mg 恩格列净导致暴露稍低，AUC 降低约 16%，Cmax 降低约 37%，认为对食物对恩格列净药代动力学的影响没有临床意义，恩格列净可以随进食或空腹时给予。

根据群体药代动力学参数估计血浆稳态分布容积为 73.8 L。健康受试者口服 [¹⁴C]-恩格列净溶液后，红细胞分布半寿期大约为 36.8%，血浆蛋白结合为 86.2%。

根据群体药代动力学参数，估计恩格列净的表观消除半衰期为 12.4 小时。表观口服清除率为 10.4 L/h。每日一次给药后，稳态时观察到血浆 AUC 累积达 22%，这与恩格列净的半衰期一致。

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醛酸苷 (2-O-, 3-O- 和 6-O- 葡萄糖醛酸)。各种代谢物的全身暴露量不及药物本身全部物质的 10%。人体内研究表明，恩格列净主要代谢途径是通过 CYP2B6、二磷酸、葡糖醛酸基转移酶 UGT2B7、UGT1A3、UGT1A8 和 UGT1A9 进行葡糖醛酸化反应。

健康受试者口服 [¹⁴C]-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 (54.6%) 排除。粪便中回收的绝大部分药物相关放射性来源于原型药物，随尿液排泄的大约一半药物相关放射性来源于原型药物。

特殊人群

在 2 型糖尿病伴轻度至中度肾功能不全 (eGFR: 60 mL/min/1.73 m² 至 < 90 mL/min/1.73 m²)、中度 (eGFR: 30 mL/min/1.73 m² 至 < 60 mL/min/1.73 m²) 和重度 (eGFR: < 30 mL/min/1.73 m²) 胃肠道疾病和因胃肠道疾病而接受透析治疗者中，与肾功能正常受试者相比，恩格列净的 AUC 分别升高约 18%、20%、66% 和 48%。中度肾损伤和因肾衰竭而接受透析患者与肾功能正常受试者的恩格列净

血浆峰值水平相似。轻度和重度肾损伤患者与肾功能正常受试者大约 20%、群体药代动力学分析发现。恩格列净的表现型口服吸收率降低，同时伴随 eGFR 的降低，会导致药物暴露量增加。但是，随尿液排泄的总型药物恩格列净的百分比与尿糖排泄 eGFR 降低而下降。肝损伤

根据 Child-Pugh 分级，轻度、中度和重度肝损伤患者，与肝功能正常受试者相比，恩格列净的 AUC 分别增加大约 23%、47% 和 75%。Cmax 分别增加大约 4%、23% 和 48%。

年龄、体重指数、性别和人种的影响 根据群体 PK 分析，年龄、体重指数 (BMI)、性别和人种 (亚洲人与主要非裔美国人) 对恩格列净的药代动力学没有临床显著影响。

药物相互作用的体内证据 恩格列净不抑制、诱导或诱导 CYP450 同工酶。体外数据表明，人体内恩格列净的药代动力学代谢途径是通过 CYP2B6、二磷酸、葡糖醛酸基转移酶 UGT1A3、UGT1A、UGT1A9 和 UGT2B7 进行葡萄糖醛酸化反应。恩格列净会竞争性抑制 UGT1A1、UGT1A3、UGT1A8 和 UGT2B7。因此，预计恩格列净不会抑制同时给予的 CYP450 同工酶 UGT1A 和 UGT1A9、UGT1A10 和 UGT2B7 产物的产生。目前尚未报告 UGT 诱导或抑制 (如，利福平) 对恩格列净暴露的影响。

恩格列净在 700mg/kg/ 日剂量 (按 AUC 计算，约相当于临床最大给药剂量 15 mg) 下未见对雌、雄大鼠生育力和早期胚胎发育的影响。

在大鼠和兔胎鼠、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 4.4 倍和 12.8 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 15.4 倍和 13.9 倍) 下可引起母体毒性及胎仔发育毒性。

在大鼠围产期毒性试验中，大鼠自最后一次灌胃 (哺乳第 20 天) 给予恩格列净 10 mg/kg/ 日剂量 (按 AUC 计算，约相当于临床最大给药剂量 25mg 的 1.6 倍) 下未见母体毒性，恩格列净在 250 mg/kg/ 日剂量 (按 AUC 计算，相当于临床最大给药剂量 25mg 的 4.4 倍) 下可导致大鼠一代代体重减轻。

幼年小鼠自出生后 21 天至第 90 天连续给予恩格列净 10、10.3 和 100 mg/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 1.3 倍) 下可引起母体体重增加、肾小管管腔阻塞、并导致小鼠死亡。

图 1 各种药物对恩格列净药代动力学的影响
AUC_{0-t}/AUC_{0-∞} (%) 平均比值的 90% 置信区间
(参比线表示 100% (80%-125%))

每项平均比值 (90% 置信区间)
药物
二甲双胍，1000 mg，每日两次 * AUC_{0-t}
药物
格列美脲，1 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
其他
辛伐他汀，40 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
华法林，25 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
维拉帕米，120 mg，单次口服 * AUC_{0-t}
雷米普利，5 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
吉非罗齐，600 mg，每日三次 * AUC_{0-t}
氯氮卓酮，25 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
托拉塞米，5 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
利福平，60 mg，单次口服 * AUC_{0-t}
丙磺舒，500 mg，每日两次 * AUC_{0-t}

相对于恩格列净单药治疗的变化
*恩格列净，50 mg，每日一次； **恩格列净，25 mg，单次给药； ***恩格列净，25 mg，每日一次； ****恩格列净，10 mg，单次给药

健康受试者中，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、氯氮卓酮、托拉塞米口服或静脉给药等合给药时，恩格列净对这些药物的药代动力学没有临床相关的影响 (见图 2)。

图 2 恩格列净对各种药物药代动力学的影响
AUC_{0-t}/AUC_{0-∞} (%) 平均比值的 90% 置信区间
(参比线表示 100% (80%-125%))

每项平均比值 (90% 置信区间)
药物
二甲双胍，1000 mg，每日两次 * AUC_{0-t}
药物
格列美脲，1 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
其他
辛伐他汀，40 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
华法林，25 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
雷米普利，5 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
吉非罗齐，600 mg，每日三次 * AUC_{0-t}
氯氮卓酮，25 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
托拉塞米，5 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
利福平，60 mg，单次口服 * AUC_{0-t}
丙磺舒，500 mg，每日两次 * AUC_{0-t}

相对于恩格列净单药治疗的变化
*恩格列净，50 mg，每日一次； **恩格列净，25 mg，单次给药； ***恩格列净，25 mg，每日一次； ****恩格列净，10 mg，单次给药

健康受试者中，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、氯氮卓酮、托拉塞米口服或静脉给药等合给药时，恩格列净对这些药物的药代动力学没有临床相关的影响 (见图 2)。

图 2 恩格列净对各种药物药代动力学的影响
AUC_{0-t}/AUC_{0-∞} (%) 平均比值的 90% 置信区间
(参比线表示 100% (80%-125%))

每项平均比值 (90% 置信区间)
药物
二甲双胍，1000 mg，每日两次 * AUC_{0-t}
药物
格列美脲，1 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
其他
辛伐他汀，40 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
华法林，25 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
雷米普利，5 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
吉非罗齐，600 mg，每日三次 * AUC_{0-t}
氯氮卓酮，25 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
托拉塞米，5 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
利福平，60 mg，单次口服 * AUC_{0-t}
丙磺舒，500 mg，每日两次 * AUC_{0-t}

相对于恩格列净单药治疗的变化
*恩格列净，50 mg，每日一次； **恩格列净，25 mg，单次给药； ***恩格列净，25 mg，每日一次； ****恩格列净，10 mg，单次给药

健康受试者中，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、氯氮卓酮、托拉塞米口服或静脉给药等合给药时，恩格列净对这些药物的药代动力学没有临床相关的影响 (见图 2)。

图 2 恩格列净对各种药物药代动力学的影响
AUC_{0-t}/AUC_{0-∞} (%) 平均比值的 90% 置信区间
(参比线表示 100% (80%-125%))

每项平均比值 (90% 置信区间)
药物
二甲双胍，1000 mg，每日两次 * AUC_{0-t}
药物
格列美脲，1 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
其他
辛伐他汀，40 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
华法林，25 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
雷米普利，5 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
吉非罗齐，600 mg，每日三次 * AUC_{0-t}
氯氮卓酮，25 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
托拉塞米，5 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
利福平，60 mg，单次口服 * AUC_{0-t}
丙磺舒，500 mg，每日两次 * AUC_{0-t}

相对于恩格列净单药治疗的变化
*恩格列净，50 mg，每日一次； **恩格列净，25 mg，单次给药； ***恩格列净，25 mg，每日一次； ****恩格列净，10 mg，单次给药

健康受试者中，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、氯氮卓酮、托拉塞米口服或静脉给药等合给药时，恩格列净对这些药物的药代动力学没有临床相关的影响 (见图 2)。

图 2 恩格列净对各种药物药代动力学的影响
AUC_{0-t}/AUC_{0-∞} (%) 平均比值的 90% 置信区间
(参比线表示 100% (80%-125%))

每项平均比值 (90% 置信区间)
药物
二甲双胍，1000 mg，每日两次 * AUC_{0-t}
药物
格列美脲，1 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
其他
辛伐他汀，40 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
华法林，25 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
雷米普利，5 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
吉非罗齐，600 mg，每日三次 * AUC_{0-t}
氯氮卓酮，25 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
托拉塞米，5 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
利福平，60 mg，单次口服 * AUC_{0-t}
丙磺舒，500 mg，每日两次 * AUC_{0-t}

相对于恩格列净单药治疗的变化
*恩格列净，50 mg，每日一次； **恩格列净，25 mg，单次给药； ***恩格列净，25 mg，每日一次； ****恩格列净，10 mg，单次给药

健康受试者中，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、氯氮卓酮、托拉塞米口服或静脉给药等合给药时，恩格列净对这些药物的药代动力学没有临床相关的影响 (见图 2)。

图 2 恩格列净对各种药物药代动力学的影响
AUC_{0-t}/AUC_{0-∞} (%) 平均比值的 90% 置信区间
(参比线表示 100% (80%-125%))

每项平均比值 (90% 置信区间)
药物
二甲双胍，1000 mg，每日两次 * AUC_{0-t}
药物
格列美脲，1 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
其他
辛伐他汀，40 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
华法林，25 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
雷米普利，5 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
吉非罗齐，600 mg，每日三次 * AUC_{0-t}
氯氮卓酮，25 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
托拉塞米，5 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
利福平，60 mg，单次口服 * AUC_{0-t}
丙磺舒，500 mg，每日两次 * AUC_{0-t}

相对于恩格列净单药治疗的变化
*恩格列净，50 mg，每日一次； **恩格列净，25 mg，单次给药； ***恩格列净，25 mg，每日一次； ****恩格列净，10 mg，单次给药

健康受试者中，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、氯氮卓酮、托拉塞米口服或静脉给药等合给药时，恩格列净对这些药物的药代动力学没有临床相关的影响 (见图 2)。

图 2 恩格列净对各种药物药代动力学的影响
AUC_{0-t}/AUC_{0-∞} (%) 平均比值的 90% 置信区间
(参比线表示 100% (80%-125%))

每项平均比值 (90% 置信区间)
药物
二甲双胍，1000 mg，每日两次 * AUC_{0-t}
药物
格列美脲，1 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
其他
辛伐他汀，40 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
华法林，25 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
雷米普利，5 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
吉非罗齐，600 mg，每日三次 * AUC_{0-t}
氯氮卓酮，25 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
托拉塞米，5 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
利福平，60 mg，单次口服 * AUC_{0-t}
丙磺舒，500 mg，每日两次 * AUC_{0-t}

相对于恩格列净单药治疗的变化
*恩格列净，50 mg，每日一次； **恩格列净，25 mg，单次给药； ***恩格列净，25 mg，每日一次； ****恩格列净，10 mg，单次给药

健康受试者中，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、氯氮卓酮、托拉塞米口服或静脉给药等合给药时，恩格列净对这些药物的药代动力学没有临床相关的影响 (见图 2)。

图 2 恩格列净对各种药物药代动力学的影响
AUC_{0-t}/AUC_{0-∞} (%) 平均比值的 90% 置信区间
(参比线表示 100% (80%-125%))

每项平均比值 (90% 置信区间)
药物
二甲双胍，1000 mg，每日两次 * AUC_{0-t}
药物
格列美脲，1 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
其他
辛伐他汀，40 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
华法林，25 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
雷米普利，5 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
吉非罗齐，600 mg，每日三次 * AUC_{0-t}
氯氮卓酮，25 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
托拉塞米，5 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
利福平，60 mg，单次口服 * AUC_{0-t}
丙磺舒，500 mg，每日两次 * AUC_{0-t}

相对于恩格列净单药治疗的变化
*恩格列净，50 mg，每日一次； **恩格列净，25 mg，单次给药； ***恩格列净，25 mg，每日一次； ****恩格列净，10 mg，单次给药

健康受试者中，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、氯氮卓酮、托拉塞米口服或静脉给药等合给药时，恩格列净对这些药物的药代动力学没有临床相关的影响 (见图 2)。

图 2 恩格列净对各种药物药代动力学的影响
AUC_{0-t}/AUC_{0-∞} (%) 平均比值的 90% 置信区间
(参比线表示 100% (80%-125%))

每项平均比值 (90% 置信区间)
药物
二甲双胍，1000 mg，每日两次 * AUC_{0-t}
药物
格列美脲，1 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
其他
辛伐他汀，40 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
华法林，25 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
雷米普利，5 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
吉非罗齐，600 mg，每日三次 * AUC_{0-t}
氯氮卓酮，25 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
托拉塞米，5 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
利福平，60 mg，单次口服 * AUC_{0-t}
丙磺舒，500 mg，每日两次 * AUC_{0-t}

相对于恩格列净单药治疗的变化
*恩格列净，50 mg，每日一次； **恩格列净，25 mg，单次给药； ***恩格列净，25 mg，每日一次； ****恩格列净，10 mg，单次给药

健康受试者中，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、氯氮卓酮、托拉塞米口服或静脉给药等合给药时，恩格列净对这些药物的药代动力学没有临床相关的影响 (见图 2)。

图 2 恩格列净对各种药物药代动力学的影响
AUC_{0-t}/AUC_{0-∞} (%) 平均比值的 90% 置信区间
(参比线表示 100% (80%-125%))

每项平均比值 (90% 置信区间)
药物
二甲双胍，1000 mg，每日两次 * AUC_{0-t}
药物
格列美脲，1 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
其他
辛伐他汀，40 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
华法林，25 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
雷米普利，5 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
吉非罗齐，600 mg，每日三次 * AUC_{0-t}
氯氮卓酮，25 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
托拉塞米，5 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
利福平，60 mg，单次口服 * AUC_{0-t}
丙磺舒，500 mg，每日两次 * AUC_{0-t}

相对于恩格列净单药治疗的变化
*恩格列净，50 mg，每日一次； **恩格列净，25 mg，单次给药； ***恩格列净，25 mg，每日一次； ****恩格列净，10 mg，单次给药

健康受试者中，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、氯氮卓酮、托拉塞米口服或静脉给药等合给药时，恩格列净对这些药物的药代动力学没有临床相关的影响 (见图 2)。

图 2 恩格列净对各种药物药代动力学的影响
AUC_{0-t}/AUC_{0-∞} (%) 平均比值的 90% 置信区间
(参比线表示 100% (80%-125%))

每项平均比值 (90% 置信区间)
药物
二甲双胍，1000 mg，每日两次 * AUC_{0-t}
药物
格列美脲，1 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
其他
辛伐他汀，40 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
华法林，25 mg，单次给药 * AUC_{0-t}
雷米普利，5 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
吉非罗齐，600 mg，每日三次 * AUC_{0-t}
氯氮卓酮，25 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
托拉塞米，5 mg，每日一次 * AUC_{0-t}
利福平，60 mg，单次口服 * AUC_{0-t}
丙磺舒，500 mg，每日两次 * AUC_{0-t}

相对于恩格列净单药