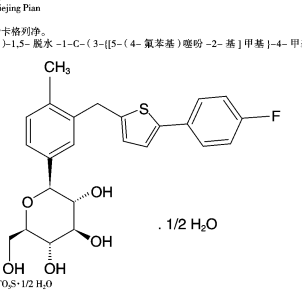
核准日期：2023 年 01 月 09 日
修改日期：2023 年 02 月 20 日

卡格列净说明书

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　分】
本品主要成份为卡格列净。
化学名称：(1S)-1,5- 脱水 -1-C-(3-[[5-(4- 氟苯基)噻吩 -2- 基] 甲基]-4- 甲基苯基)-D- 葡萄糖醇
化学结构式：



分子式：$C_{24}H_{25}FO_5S \cdot 1/2\ H_2O$
分子量：453.53
辅料：无水乳糖、微晶纤维素、交联羧甲纤维素钠、羟丙纤维素（口服）、硬脂酸镁和薄膜包衣预混剂（胃溶型）。

【性　状】
本品为黄色薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

【适 应 症】
本品与二甲双胍联用：当单独使用二甲双胍和磺脲类药物血糖控制不佳时，可与二甲双胍联合使用，配合饮食和运动改善成人 2 型糖尿病患者的血糖控制。
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 $C_{24}H_{25}FO_5S$ 计）

【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 1】）
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 1】、【老年用药】）
2. 推荐剂量
本品的推荐起始剂量为 100mg 每天一次，当天第一餐前服用，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/1.73m^2 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 1】、【药理毒理】）。
3. 肾损害患者
轻度肾损害（eGFR ≥ 60mL/min/1.73m^2）的患者无需调整剂量。
对于中度肾损害（eGFR ≥ 45 至 <60mL/min/1.73m^2）的患者，本品的剂量限制为 100mg 每天一次。
对于 eGFR<45mL/min/1.73m^2 的患者，不建议开始使用本品。
当 eGFR 持续低于 45mL/min/1.73m^2 时，不建议使用本品（参见【注意事项 1】）。
eGFR 低于 30mL/min/1.73m^2 的患者禁止使用本品（参见【注意事项 1】）。
4. 肝损害患者
轻度至中度肝损害患者无需调整剂量。目前没有在重度肝损害患者中开展临床研究，故不推荐重度肝损害的患者使用本品。
5. 与 UDP- 葡萄糖醛酸转移酶（UGT）诱导剂联合使用
如果一种 UGT 诱导剂（如利福平、苯妥英、苯巴比妥和利托那韦）与本品联合使用，则对于目前剂定本品 100mg 每天一次的剂量，eGFR ≥ 60mL/min/1.73 m^2 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/1.73m^2 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】
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 1】）。
- 低血压（参见【注意事项 1】）。
- 酮症酸中毒（参见【注意事项 1】）。
- 急性肾损伤（参见【注意事项 1】）。
- 尿脓毒症和肾盂肾炎（参见【注意事项 1】）。
- 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 1】）。
- 会阴坏死性筋膜炎（福尼尔坏疽）（参见【注意事项 1】）。
- 生殖器真菌感染（参见【注意事项 1】）。
- 过敏反应（参见【注意事项 1】）。
- 骨折（参见【注意事项 1】）。

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，本品用作单药治疗药物；在其他 3 项试验中，本品用作联合治疗，这些数据反映了 1667 例患者的本品暴露情况以及 24 周的平均卡格列净暴露时间。患者接受本品 100mg（N=833）、本品 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。人群中有 50% 为男性，72% 为高加索人，12% 为亚裔，5% 为黑人或非洲裔美国人。基线时患者患有糖尿病的平均时长为 7.3 年，平均 HbA1C 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/1.73m^2）。
表 1 列出了与本品有关的发生率大于不良反应，这些不良反应在基线时不存在，使用本品比使用安慰剂更常发生，接受本品 100mg 或本品 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% 本品治疗患者报告的不良反应

不良反应	安慰剂 N=646	本品 100mg N=833	本品 300mg N=834
各种尿路感染 (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 (1)	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、肾感染和尿路毒症。
(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道真菌感染。
(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。

在本品 100mg(1.8%) 和本品 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 CREDENCE（一项在 2 型糖尿病合并白蛋白尿 >300 mg/ 天的糖尿病肾病患者中进行的研究）的患者中评价了本品的不良反应发生率（参见【临床试验】）。这些数据反映了 2201 例患者的本品暴露情况及 137 周的本品平均暴露时间。
CREDENCE（一项在合并糖尿病肾病的 2 型糖尿病患者中进行的结局研究，平均随访时间为 2.6 年）中本品 100 mg 组和安慰剂组的、下肢截肢率分别为 12.3 vs 11.2 起事件每 1000 患者 - 年（参见【临床试验】）。
CREDENCE 中本品 100mg 组和安慰剂组每 1000 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 1】）。CREDENCE 中本品 100mg 组和安慰剂组急性肾损伤的发生率相似（参见【注意事项 1】）。
CREDENCE 中本品 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 1】）。
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本品不良反应的发生率。
汇总的 8 项临床试验中（呈现了 6177 例患者的本品暴露情况）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，与本品有关的不良反应还包括疲劳（对照组为 1.8%，本品 100mg 组为 2.2%，本品 300mg 组为 2.0%）和体力或精力丧失（即，虚弱）（对照组为 0.6%，本品 100mg 组为 0.7%，本品 300mg 组为 1.1%）。
汇总的 8 项临床试验的数据显示，对照药组、本品 100mg 组和本品 300mg 组中胰腺炎（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）的发生率在对照药物组、本品 100mg 组和本品 300mg 组中分别为 3.0%、3.8% 和 4.2%。5 例患者出现了与本品治疗相关的严重过敏反应，其中包括 4 例等级检发疹和荨麻疹，发生在本品暴露几小时内。这些患者中，有 2 例患者停止使用本品。1 例等麻疹患者在再次开始本品治疗后复发。
光敏相关的不良反应（包括光敏反应、多形性日光疹和瞬伤）的发生率在对照药物组、本品 100mg 组和本品 300mg 组中分别为 0.1%、0.2% 和 0.2%。
本品比对照药物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 2 型糖尿病患者的随机、安慰剂对照试验（CANVAS 和 CANVAS-R）中，观察到和安慰剂组比较时本品后下肢截肢的风险升高（CANVAS：5.9 vs 2.8 例 /1000 患者 - 年；CANVAS-R：7.5 vs 4.2 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（参见【临床试验】）。CANVAS 和 CANVAS-R 的截肢数据请分别见表 2 和表 3（参见【注意事项 1】）。

表 2：CANVAS 截肢情况

	安慰剂组 N=2903	本品 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。

表 3：CANVAS-R 截肢情况

	安慰剂组 N=1347	本品 100mg 组 N=1344	本品 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。

肾损害
在 CANVAS 试验中（平均随访时间为 5.7 年）（参见【临床试验】），安慰剂组和本品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，无法确定与本品的因果关系。
血容量不足相关的不良反应
本品会导致渗透性利尿，从而引起血容量减少。在血糖控制临床试验中，用本品治疗引起血容量不足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）。在本品 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足相关不良反应发生率此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/1.73m^2）以及年龄达到或超过 75 岁（参见表 4、【用法用量】、【注意事项 1】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	对照药组 (1) %	本品 100mg %	本品 300mg %
总体人群	1.5%	2.3%	3.4%
75 岁及以上 (2)	2.6%	4.9%	8.7%
eGFR 小于 60mL/min/1.73 m^2 (2)	2.5%	4.7%	8.1%
使用袢利尿剂 (2)	4.7%	3.2%	8.8%

(1) 包括安慰剂和阳性对照组
(2) 患者可能有 1 种以上风险因素（包括：使用袢利尿剂、中度肾损害、年龄大于或等于 75 岁）
跌倒
在汇总的 9 项临床试验中，本品的平均暴露时间为 85 周，对照组、本品 100mg 组和本品 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 项安慰剂对照血糖控制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、本品 100mg 组和本品 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本品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本品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进行治疗。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本品组分别为 0% 和 0.7%（参见【注意事项 1】）。
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、念珠性心脏炎或龟头炎）在安慰剂组、本品 100mg 组和本品 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。与对照药物组相比，既往发生过生殖器真菌感染的男性接受本品治疗时更易发生复发感染（本品组占 22%，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进行治疗。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本品组分别为 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% 需要进行包皮环切来治疗包茎（参见【注意事项 1】）。
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，本品与胰岛素或磺酰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)	本品 100mg (N=195)	本品 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)	本品 100mg+ 二甲双胍 (N=368)	本品 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)	本品 100mg+ 二甲双胍 (N=483)	本品 300mg+ 二甲双胍 (N=485)
总体 [N(%)]	165(34.2)	27(5.6)	24(4.9)
重度 [N(%)](2)	15(3.1)	2(0.4)	3(0.6)
联合使用磺脲类（18 周）	安慰剂 + 磺脲类 (N=69)	本品 100mg+ 磺脲类 (N=74)	本品 300mg+ 磺脲类 (N=72)
总体 [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)	本品 100mg+ 二甲双胍 + 磺脲类 (N=157)	本品 300mg+ 二甲双胍 + 磺脲类 (N=156)
总体 [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)		本品 300mg+ 二甲双胍 + 磺脲类 (N=377)
总体 [N(%)]	154(40.7)		163(43.2)
重度 [N(%)](2)	13(3.4)		15(4.0)
联合使用二甲双胍 + 吡格列酮（26 周）	安慰剂 + 二甲双胍 + 吡格列酮 (N=116)	本品 100mg+ 二甲双胍 + 吡格列酮 (N=113)	本品 300mg+ 二甲双胍 + 吡格列酮 (N=114)
总体 [N(%)]	3(2.6)	3(2.7)	6(5.3)
联合使用胰岛素（18 周）	安慰剂 (N=565)	本品 100mg (N=566)	本品 300mg (N=587)
总体 [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) 低血糖严重发生被定义为：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（参见【临床试验】），经证实的骨折发生率在对照组、本品 100mg 组和本品 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 周内存在明显不均衡的骨折分布，并且维持至研究结束。骨折多为低创性骨折（例如平地跌倒）和第 2 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
开始本品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 0.2 mg/dL，发生在开始治疗的前 6 周内，之后保持稳定水平。如不符合此升高模式，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【药理毒理】）。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。
血钾升高
在汇总的两项临床试验中度肾功能受损患者（eGFR 为 45 至低于 60mL/min/1.73m^2）（N=723）中，血钾升高超过 5.4mEq/L 且较基线值变化超过 15% 的患者人数在安慰剂组、本品 100mg 组和本品 300mg 组中所占的百分比分别为 5.3%、5.0% 和 8.8%。重度血钾升高（即，达到或超过 6.5mEq/L）的患者人数在安慰剂组中占 0.4%，在本品 100mg 组中没有，在本品 300mg 组中占 1.3%。
在这些患者中，血钾升高更常见于基线时就出现血钾升高的患者。在有中度肾功能损伤的患者中，约有 60% 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、或 ARB。
在 CREDENCE 研究中，与安慰剂组相比，本品 100 mg 组未观察到血钾差异，高钾血症不良事件没有增加。血清钾没有绝对（>6.5 mEq/L）或相对（≥ 正常上限且较基线升高 >15% ）升高。
血清镁增加
在本品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本品 100mg 组和本品 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、本品 100mg 组和本品 300mg 组分别增加 0.2%、9.2% 和 14.8%。
血清磷增加
在本品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本品 100mg 组和本品 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、本品 100mg 组和本品 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（非 -HDL-C）升高
在 4 项血糖控制安慰剂对照试验的汇总分析中，在本品治疗的患者中观察到了剂量相关的 LDL-C 增加。与安慰剂组相比，本品 100mg 组和本品 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。
本品治疗时观察到剂量相关非 HDL-C 升高。与安慰剂组相比，本品 100mg 组和本品 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%)，本品 100mg 组为 0.47g/dL(3.5%)，本品 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、本品 100mg 组和本品 300mg 组所占的百分比分别为 0.8%、4.0% 和 2.7%。
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 光吸收法对骨密度（BMD）的降低情况进行了测量。在 2 年时间内，与安慰剂组相比，本品 100mg 组和本品 300mg 组全髋关节 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%，本品 300mg 组的前臂远端 BMD 降低了 0.4%，而本品 100mg 组的前臂远端 BMD 无变化。

上市后经验
在本品批准后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
- 尿脓毒症和肾盂肾炎
- 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/1.73m^2）、终末期肾脏病（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 危险因素的 2 型糖尿病患者的随机、安慰剂对照试验（CANVAS 和 CANVAS-R）中，观察到和安慰剂组比服用本品后下肢截肢的风险升高（CANVAS：5.9 vs 2.8 例 /1000 患者 - 年；CANVAS-R：7.5 vs 4.2 例 /1000 患者 - 年）。在 100mg 和 300mg 每天一次给药剂量方案中均观察到了下肢截肢风险。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（所该试验中在接受本品治疗后发生截肢的 140 例截肢患者中有 99 例）；但是也观察到了膝盖以上或腰盆以下腿部截肢的情况（两项试验中在接受本品治疗后发生截肢的 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、炮或溃疡。如果出现这些并发症应停服本品。
低血压
本品可致血容量减少。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/1.73m^2）、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、血管紧张素受体阻滞剂 [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病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钠 - 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 型糖尿病患者的治疗。
对于使用本品治疗且存在符合重度代谢性酸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胰岛素、液体和碳水化合物替代品。
在许多上市后报告，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酸中毒的一般预期值（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、摄乐膜鸟素缺乏的胰腺疾病（例如 1 型糖尿病、胰腺炎史或胰腺手术史）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易感素缺乏、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而长期禁食），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
本品可导致血管内血容量减少（参见【注意事项】），还可导致急性肾损伤。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】、【药理毒理】）。
一些报告中患者的年龄小于 65 岁。
在开始本品治疗前，应考虑可能导致血容量减少或肾损害的因素，包括低血容量、慢性肾功能不全、充血性心脏衰竭、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）或休渴流失（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，血容量过低患者更容易受这些变化影响（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/1.73m^2 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/1.73m^2 时，不建议使用本品。eGFR 低于 30mL/min/1.73m^2 的患者禁止使用本品（参见【用法用量】、【禁忌】）。
尿脓毒症和肾盂肾炎
上市后监测数据显示，在使用包括本品在内的 SGLT2 抑制剂进行治疗的糖尿病患者中已有严重尿路感染的报告，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、红斑或肿胀，发热或不适，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，必要时开始手术清创。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 临床试验中使用本品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
本品治疗可出现了剂量相关的 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
基于动物研究数据显示的肾脏不良反应，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。妊娠期间糖尿病控制不佳会对母亲和胎儿造成风险。
妊娠前已有糖尿病且 HbA1C ＞ 7% 的女性，重大出生缺陷的预计背景风险为 6–10%。HbA1C ＞ 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
妊娠期间糖尿病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、提早分娩、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渡期发生在了产后为儿出生后的头两年，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本品（参见【临床试验】）。
使用本品治疗的患者中，与年轻患者相比，65 岁及以上患者血管内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】）。本品对比安慰剂组、HbA1C 的降低在老年患者中（65 岁及以上；对比安慰剂组，本品 100mg 组变化 -0.61%，本品 300mg 组变化 0.74%）要比在年轻患者中（对比安慰剂组，本品 100mg 组变化 -0.72%，本品 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平均药物血液浓度和药物血液下面积（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 每天一次的剂量，eGFR≥60mL/min/1.73m^2 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/1.73m^2，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
当与本品 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消除卡格列净，预计卡格列净不能通过腹膜透析去除。
【临床试验】
成人 2 型糖尿病的血糖控制临床试验
已经研究了本品与二甲双胍、二甲双胍和磺脲类联用在 2 型糖尿病患者中，与安慰剂相比，使用本品治疗可在 HbA_{1C} 水平方面产生具有临床和统计学意义的改善。在年

糖（PPG），降低了体重百分比（参见表 6）。与安慰剂组相比，本品 100mg 组和 300mg 组收缩压较基线具有统计学意义（两个剂量组 p 值均 <0.001），两个剂量组的收缩压自基线平均变化值减去安慰剂效应分别为 -5.4mmHg 和 -6.6mmHg。

表 6：本品和二甲双胍联合用药的 26 周安慰剂对照临床试验结果 [1]

疗效参数	安慰剂 + 二甲双胍 (N=183)	本品 100mg+二甲双胍（N=368）	本品 300mg+二甲双胍（N=367）
HbA1C(%)			
基线（均值）	7.96	7.94	7.95
较基线的变化（调整均值）	-0.17	-0.79	-0.94
与安慰剂差异（调整均值）(95%CI)[2]		-0.62[3] (-0.76，-0.48)	-0.77[3] (-0.91；-0.64)
达到 HbA_{1C}<7% 的患者百分数	30	46[3]	58[3]
空腹血糖 (mg/dL)			
基线（均值）	164	169	173
较基线的变化（调整均值）	2	-27	-38
与安慰剂差异（调整均值）(95%CI)[2]		-30[3] (-36；-24)	-40[3] (-46；-34)
餐后 2 小时血糖 (mg/dL)			
基线（均值）	249	258	262
较基线的变化（调整均值）	-10	-48	-57
与安慰剂差异（调整均值）(95%CI)[2]		-38[3] (-49；-27)	-47[3] (-58；-36)
体重			
基线（均值），kg	86.7	88.7	85.4
较基线变化 %（调整均值）	-1.2	-3.7	-4.2
与安慰剂差异（调整均值）(95%CI)[2]		-2.5[3] (-3.1；-1.9)	-2.9[3] (-3.5；-2.3)

[1] 采用血糖补救治疗之前试验中未次观察值的意向治疗人群
[2] 对基线值和分层因子校正的最小二乘均值。
[3] p<0.001

与二甲双胍和磺脲类联合治疗

共 469 例联合使用二甲双胍（达到或超过 2000mg/ 天，或者如果无法耐受更高剂量至少 1500mg/ 天），和磺脲类（最大或接近最大有效剂量）血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者参与了一项 26 周、双盲、安慰剂对照临床试验，评价本品与二甲双胍和磺脲类联用的疗效和安全性。受试者平均年龄为 57 岁，51% 为男性，平均基线 eGFR 为 89mL/min/1.73m^2，已经按方案规定用量接受二甲双胍和磺脲类治疗的患者（N=372）进入 2 周、单盲、安慰剂导入期，其他患者（N=97）盲先需要接受固定方案规定剂量的二甲双胍和磺脲类至少 8 周，然后进入 2 周导入期。导入期后，患者被随机分组至本品 100mg 组、本品 300mg 组或安慰剂组，每天接受一次治疗，与二甲双胍和磺脲类联合使用。

作为与二甲双胍和磺脲类联合使用，在治疗结束时，与安慰剂组相比，本品 100mg 和 300mg 组的 HbA1C 水平达到了有统计学意义的改善（两个剂量组 p 值均 <0.001）。作为与二甲双胍和磺脲类联合使用，与安慰剂相比，本品 100mg 和 300mg 每天一次也在更大比例的患者中使 HbA1C 水平降至 7% 以下，使空腹血糖（FPG）显著降低，且降低了体重百分比（参见表 7）。

表 7：本品与二甲双胍和磺脲类联用的 26 周安慰剂对照临床试验结果 [1]

疗效参数	安慰剂 + 二甲双胍和磺脲类 (N=156)	本品 100mg+ 二甲双胍和磺脲类（N=157）	本品 300mg+ 二甲双胍和磺脲类（N=156）
HbA1C(%)			
基线（均值）	8.12	8.13	8.13
较基线的变化（调整均值）	-0.13	-0.85	-1.06
与安慰剂差异（调整均值）(95%CI)[2]		-0.71[3] (-0.90；-0.52)	-0.92[3] (-1.11；-0.73)
达到 HbA_{1C}<7% 的患者百分数	18	43[3]	57[3]
空腹血糖 (mg/dL)			
基线（均值）	170	173	168
较基线的变化（调整均值）	4	-18	-31
与安慰剂差异（调整均值）(95%CI)[2]		-22[3] (-31；-13)	-35[3] (-44；-25)
体重			
基线（均值），kg	90.8	93.5	93.5
较基线变化 %（调整均值）	-0.7	-2.1	-2.6
与安慰剂差异（调整均值）(95%CI)[2]		-1.4[3] (-2.1；-0.7)	-2.0[3] (-2.7；-1.3)

[1] 采用血糖补救治疗之前试验中未次观察值的意向治疗人群
[2] 对基线值和分层因子校正的最小二乘均值。
[3] p<0.001

在特殊人群中开展的临床研究

老年患者（55 至 80 岁成人）

共 714 例 55–80 岁、患有 2 型糖尿病、且当前糖尿病治疗（单纯控制饮食和运动或联用口服或肠道外降糖药物）血糖控制不佳的患者参与的一项 26 周、双盲、安慰剂对照试验，评价本品与当前糖尿病治疗联用的疗效和安全性。受试者平均年龄为 64 岁，55% 为男性，平均基线 eGFR 为 77mL/min/1.73m^2。患者按 1:1:1 的比例随机分组接受本品 100mg、本品 300mg 或安慰剂每天一次治疗。在治疗结束时，与安慰剂组相比，接受本品 100mg 或 300mg 每天一次的受试者的 HbA_{1C} 水平权重统计学有统计学意义的改善（两个剂量组 p 值均 <0.001），其中本品 100mg 组为 -0.57%(95%CI:-0.71%；-0.44%)，本品 300mg 组为 -0.70%(95%CI:-0.84%；-0.57%)（参见【老年用药】）。

中度肾损害患者的血糖控制

共 269 例接受当前糖尿病治疗血糖控制不佳的 2 型糖尿病（同时 eGFR 为 30mL/min/1.73m^2 至小于 50mL/min/1.73m^2）患者参与一项 26 周、双盲、安慰剂对照临床试验，评价本品与当前糖尿病治疗联用的疗效和安全性。平均年龄为 68 岁，61% 的患者为男性，平均基线 eGFR 为 39mL/min/1.73m^2。患者按 1:1:1 随机分组接受本品 100mg、本品 300mg 或安慰剂每天一次治疗。

在治疗结束时，与安慰剂组相比，接受本品 100mg 或 300mg 每天一次的受试者的 HbA1C 水平具有更大的降低，其中本品 100mg 组为 -0.30%（95%CI:-0.53%;-0.07%），本品 300mg 组为 -0.40%,（95%CI:-0.64%;-0.17%）（参见【注意事项】、【不良反应】、【用法用量】）。

合并动脉粥样硬化性心血管疾病的 2 型糖尿病患者的心血管结局

CANVAS 和 CANVAS-R 试验均为多中心、多国家（地区）、随机、双盲、平行组研究，具有相似的入选和排除标准，符合入组 CANVAS 和 CANVAS-R 试验的患者为：≥ 30 岁已确诊心血管或脑血管或外周动脉疾病且病情稳定（占入组人群的 66%）；或 ≥ 50 岁有 2 个或 2 个以上其他特定心血管疾病风险因素的患者（占入组人群的 34%）。

CANVAS 和 CANVAS-R 试验的汇总分析比较了卡格列净和安慰剂分别与糖尿病和动脉粥样硬化性心血管疾病标准治疗联合治疗时的主要心血管不良事件（MACE）的发生风险。主要终点事件 MACE 定义为首次发生以下 3 个组成事件的复合终点的时间，包括（1）心血管死亡、（2）非致死性心肌梗死和（3）非致死性卒中。

在 CANVAS 研究中，将受试者以 1:1:1 的比例随机分配至本品 100 mg、本品 300 mg 或匹配的安慰剂组，并且在第 13 周后根据研究者的判断（基于受试者的耐受性和血糖控制需求）允许滴定至 300mg。伴随的抗糖尿病和动脉粥样硬化治疗可根据研究者的判断进行调整，以确保受试者按照这些疾病的标准治疗指南进行治疗。

共 10134 例患者接受治疗（CANVAS 中 4327 例，CANVAS-R 中 5807 例；随机分配至安慰剂组共 4344 例，本品组共 5790 例），平均暴露时间为 149 周 [CANVAS 为 223 周 (4.3 年)，CANVAS-R 为 94 周 (1.8 年)]。大约 78% 的试验人群是高加索人，13% 是亚洲人，3% 是黑人。平均年龄为 63 岁，约 64% 的受试者为男性。

基线 HbA_{1C} 均值为 8.2%，平均糖尿病病程为 13.5 年，70% 的患者患有糖尿病时间为 10 年或更长时间。分别约有 31%、21% 和 17% 的患者报告了神经病变、视网膜病和肾病的既往史，eGFR 均值为 76 mL/min/1.73 m^2。在基线时，患者接受一种（19%）或多种（80%）抗糖尿病药物治疗，包括二甲双胍（77%）、胰岛素（50%）和磺脲类药物（43%）。

基线时，收缩压均值为 137 mmHg，舒张压均值为 78 mmHg，LDL 均值为 89 mg/dL，HDL 均值为 46mg/dL，原白蛋白肌酐比值（UACR）均值为 1159mg/g。在基线时，大约 80% 的患者接受肾素血管紧张系统抑制剂治疗，53% 接受 β 受体阻滞剂治疗，13% 接受噻利尿剂治疗，36% 接受非袢利尿剂治疗，75% 接受他汀类药物治疗，74% 抗血小板药物治疗（多为阿司匹林）。在试验期间，研究者可以更换抗糖尿病和心血管疾病的治疗方案，以使血糖、血脂和血压等达到当地的治疗目标。在试验期间，本品组服用抗血栓药（5.2%vs 4.2%）和他汀类药物（5.8%vs 4.8%）的患者较安慰剂组多。

主要终点事件的分析采用了一个分层 Cox 比例风险模型，与预先设定的 MACE 风险比的风险界值 1.3 相比，进行非劣效性检验。

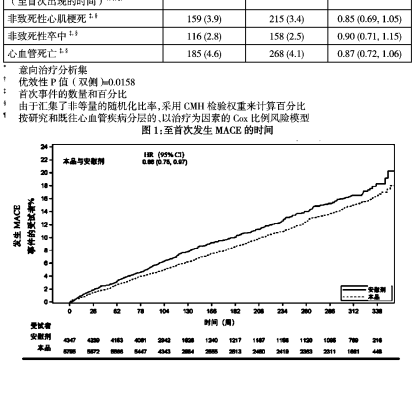
在 CANVAS 和 CANVAS-R 试验的汇总分析中，本品降低了首次发生 MACE 的风险，至首次发生 MACE 时间的风险比（95% CI）估值为 0.86（0.75，0.97）。参见表 8。整个试验获取了 99.6% 患者的生存状态。图 1 为至首次发生 MACE 时间的 Kaplan–Meier 曲线。

表 8：CANVAS 和 CANVAS-R 研究汇总分析中主要复合终点 MACE 及其组成部分的治疗效应 *

	安慰剂 N=4347（%）	本品 N=5795（%）	风险比（95% $C.I.$）[†]
心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中的复合终点（至首次出现的时间）[1,2,3]	426 (10.4)	585 (9.2)	0.86 (0.75, 0.97)
非致死性心肌梗死[1,3]	159 (3.9)	215 (3.4)	0.85 (0.69, 1.05)
非致死性卒中[1,3]	116 (2.8)	158 (2.5)	0.90 (0.71, 1.15)
心血管死亡[1,3]	185 (4.6)	268 (4.1)	0.87 (0.72, 1.06)

* 意向治疗分析集
† 优效性 P 值（双侧）=0.0158
‡ 首次事件的数量和百分比
§ 由于汇集了非等量的随机化比率，采用 CMH 检验权重来计算百分比
¶ 按研究和既往心血管疾病分层的，以治疗为因素的 Cox 比例风险模型

图 1：至首次发生 MACE 的时间



境内中国患者的疗效数据总结

CANVAS 研究未入组任何中国受试者。CANVAS-R 研究中共有 92 例境内中国受试者随机分配并接受研究药物治疗，其中安慰剂组和卡格列净组各有 46 例受试者，共报告了 8 例 MACE 事件。表 9 列出了 CANVAS-R 研究境内中国患者亚组的有效性分析结果。

表 9：CANVAS 和 CANVAS-R 研究汇总分析中的境内中国受试者的主要复合终点 MACE 及其组成部分的治疗效应 [1]

	------ 安慰剂 ------		------ 卡格列净 ------			
	n/N（%）	$EVRT^2$	n/N（%）	$EVRT^2$	$HR^{3,5}$ (95% CI)	P 值 [3,5]
MACE [4]	3/46 (6.5)	43.23	5/46 (10.9)	72.42	–	–
非致死性 MI	0/46 (0.0)	0.00	3/46 (6.5)	42.49	–	–
非致死性卒中	3/46 (6.5)	43.23	2/46 (4.3)	28.09	–	–
心血管死亡	0/46 (0.0)	0.00	0/46 (0.0)	0.00	–	–

注：1. 意向治疗分析集。
2. 每 1000 患者 – 年的事件发生率。
3. P 值对应于双侧显著性水平为 0.05 的优效性检验。
采用分层 Cox 比例风险模型（以治疗组作为解释变量）估算风险比（卡格列净与安慰剂相比）,95%CI 和 p 值，并按先前的心血管疾病亚组分层。
4. 至首次发生 MACE 的时间。MACE 是主要心血管不良事件的缩写，是心血管死亡、非致死性心肌梗死（MI）和非致死性卒中的复合终点。
5. 只有当两个治疗组的事件总数大于 10 且每组中至少有 1 例事件时，才提供风险比及其 95%CI 和 p 值。

糖尿病肾病且伴有白蛋白尿的患者的肾脏和心血管结局

在已确诊肾病的糖尿病患者中评估卡格列净和安慰剂对肾脏终点事件影响的临床试验（CREDENCE）是一项多国家（地区、随机、双盲、安慰剂对照试验，在已接受标准治疗 [包括最大可耐受的，说明书标记的日剂量的血管紧张素转换酶抑制剂（ACEi）或血管紧张素 II 受体阻滞剂（ARB）] 的 2 型糖尿病且 eGFR ≥ 30 至 <90 mL/min/1.73 m^2，伴有白蛋白尿 [尿白蛋白 / 肌酐 >300 至 ≤ 5000 mg/g] 的患者中进行。

CREDENCE 的主要目的是评估卡格列净与安慰剂相比降低复合终点的疗效，包括终末期肾病（ESKD）、血清肌酐倍增以及肾性或心血管死亡。

患者随机接受卡格列净 100 mg（N=2202）或安慰剂（N=2199）治疗，并持续至患者开始接受透析或肾移植。

4401 例随机化受试者的中位随访期为 137 周。获取了 99.9% 受试者的生存状态数据。

该人群中白种人占 67%，亚洲人占 20%（东亚国家正蔡占总体人群 9%），黑人占 5%，32% 为西班牙裔或拉丁裔，平均年龄为 63 岁，66% 的受试者为男性。

随机化时，平均 HbA1c 为 8.3%，尿白蛋白 / 肌酐的中值为 927mg/g，平均 eGFR 为 56.2 ml/min/1.73m^2，50% 有既往 CV 疾病，15% 有心衰史。基线时最常使用的降糖药（AHA）是胰岛素（66%），双胍类（58%）和磺酰脲类（29%）药物。随机化时，几乎所有受试者（99.9%）都在接受 ACEi 或 ARB 治疗，约 60% 在服用批准剂量（包括阿司匹林），69% 在服用他汀类药物。

CREDENCE 研究的主要复合终点为至首次发生 ESKD（定义为 eGFR<15 mL/min/1.73 m^2，开始慢性透析或肾移植）、血清肌酐倍增、肾性或心血管死亡的时间，基于至事件发生时间数据的分析，卡格列净 100 mg 显著降低了主要复合终点的风险 [HR：0.70；95% CI: 0.59，0.82；p<0.0001]（见图 2）。如表 10 和图 2 所示，疗效结果显示 ESKD、血清肌酐倍增和心血管死亡的进展降低，试验期间肾性死亡数量极少。卡格列净 100 mg 还显著降低了心衰住院的风险 [HR：0.61；95% CI: 0.47 至 0.80；p<0.001]。

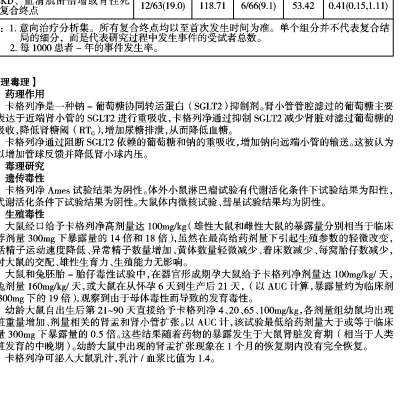
表 10：CREDENCE 研究的主要终点（包括单个组分）和次要终点分析

	安慰剂		卡格列净		
终点	N=2199（%）	事件发生率 [a]	N=2202（%）	事件发生率 [a]	HR[†]（95% CI）
主要复合终点（ESKD、血清肌酐倍增、肾性死亡或心血管死亡）	340 (15.5)	6.1	245 (11.1)	4.3	0.70 (0.59, 0.82) [‡]
ESKD	165 (7.5)	2.9	116 (5.3)	2.0	0.68 (0.54, 0.86)
血清肌酐倍增	188 (8.5)	3.4	118 (5.4)	2.1	0.60 (0.48, 0.76)
肾死亡	5 (0.2)	0.1	2 (0.1)	0.0	
心血管死亡	140 (6.4)	2.4	110 (5.0)	1.9	0.78 (0.61, 1.00)
心血管死亡或心衰住院	253 (11.5)	4.5	179 (8.1)	3.1	0.69 (0.57, 0.83) [§]
心血管死亡、非致死性心肌梗死，非致死性卒中	269 (12.2)	4.9	217 (9.9)	3.9	0.80 (0.67, 0.95) [¶]
非致死性心肌梗死	87 (4.0)	1.6	71 (3.2)	1.3	0.81 (0.59, 1.10)
非致死性卒中	66 (3.0)	1.2	53 (2.4)	0.9	0.80 (0.56, 1.15)
心衰住院	141 (6.4)	2.5	89 (4.0)	1.6	0.61 (0.47, 0.80) [‖]
ESKD、血清肌酐倍增或肾性死亡	224 (10.2)	4.0	153 (6.9)	2.7	0.66 (0.53, 0.81) [‡]

意向治疗分析集。所有复合终点均以至首次发生时间为准。
单个组分并不代表复合终点的细分，而是代表研究过程中发生事件的受试者总数。
[a] 发生率 /100 患者 – 年）
[†] 采用分层 Cox 比例风险模型（将治疗组作为解释变量，使用筛选期 eGFR ≥ 30 至 <45 mL/min/1.73 m^2、≥ 45 至 <60 mL/min/1.73 m^2、≥ 60 至 <90 mL/min/1.73 m^2 进行分层）来估算风险比（卡格列净与安慰剂相比）,95% CI 和 p 值。由于每组事件数量较少，因此未给出肾性死亡的 HR。
[‡] P 值 <0.0001
[§] P 值 <0.001
[¶] P 值 <0.02
[‖] P 值 <0.02

Kaplan–Meier 曲线（图 2）显示了至首次出现主要复合终点（ESKD、血清肌酐倍增、肾性死亡或心血管死亡）的时间。曲线在第 52 周开始分离，此后继续分离。

图 2:CREDENCE:至首次发生主要复合终点的时间



境内中国患者的疗效数据总结

CREDENCE 研究中共有 129 例境内中国受试者随机分配并接受研究药物治疗，其中安慰剂组和卡格列净组分别有 63 例和 66 例受试者。表 11 列出了 CREDENCE 研究境内中国患者亚组的有效性分析结果。

表 11：CREDENCE 研究境内中国受试者主要终点（包括单个组分）和次要终点分析 [1]

	安慰剂		卡格列净		
终点	n/N(%)	$EVRT^2$	n/N(%)	$EVRT^2$	HR[b] (95% CI)
主要复合终点（ESKD、血清肌酐倍增、肾性死亡或心血管死亡）	12/63(19.0)	118.71	7/66(10.6)	62.32	0.49(0.19,1.26)
ESKD	10/63(15.9)	97.21	4/66(6.1)	35.42	0.33(0.10,1.09)
血清肌酐倍增	10/63(15.9)	98.41	5/66(7.6)	43.92	0.38(0.13,1.15)
肾脏死亡	0	0.00	0	0.00	
心血管死亡	3/63(4.8)	27.39	1/66(1.5)	8.63	
心血管死亡或心衰住院复合终点	5/63(7.9)	46.64	4/66(6.1)	35.25	
心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中（MACE）复合终点	8/63(12.7)	75.46	5/66(7.6)	44.82	0.60(0.20,1.84)
非致死性心肌梗死	2/63(3.2)	18.46	2/66(3.0)	17.60	
非致死性卒中	3/63(4.8)	27.99	2/66(3.0)	17.56	
心衰住院	4/63(6.3)	37.31	3/66(4.5)	26.44	
ESKD、血清肌酐倍增或肾性死亡复合终点	12/63(19.0)	118.71	6/66(9.1)	53.42	0.41(0.15,1.11)

注：1. 意向治疗分析集。所有复合终点均以至首次发生时间为准。单个组分并不代表复合终点的细分，而是代表研究过程中发生事件的受试者总数。
2. 每 1000 患者 – 年的事件发生率。

【药理毒理】

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经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$_G$），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，增加钠向远端小管的输送，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微改变，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、母鼠胎仔数减少，但对大鼠的交配、雌性生育力、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 天到生产后 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毒性。

幼龄大鼠自出生后第 21–90 天直接给予卡格列净 4、20、65、100mg/kg，各剂量组幼鼠均出现肾脏重量增加，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 个月的恢复期内没有完全恢复。

卡格列净可跨入大鼠乳汁，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，雄性和雌性大鼠中肾小管腺瘤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】

在健康受试者和 2 型糖尿病患者中本品的药代动力学相似。单次口服本品 100mg 和 300mg 后 1–2 小时，到达本品血药峰浓度（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 剂量表现终末半衰期（$t_{1/2}$）分别为 10.6 小时和 13.1 小时。本品 100mg 至 300mg 每天一次给药 4–5 天后达到稳态。本品药代动力学非时间依赖性，100mg 和 300mg 多次给药后在血浆蛋白结合到 36%。

吸收

本品平均绝对口服生物利用度约为 65%，高脂饮食对本品的药代动力学无影响；因此，本品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本品的平均稳态分布容积为 83.5L，表明其组织分布广泛。本品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药物浓度，肾或肝损害患者体内血浆蛋白结合的变化无显文。

代谢

O– 葡萄糖醛酸化为本品的主要代谢消除途径，主要经由 UGT1A9 和 UGT2B4 进行葡萄糖醛酸化生成两种无活性的 *O*– 葡萄糖醛酸代谢物。

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 [^{14}C] 标记的卡格列净后，从粪便中回收的卡格列净原形药、羟基代谢物和 *O*– 葡萄糖醛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%。本品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*– 葡萄糖醛酸代谢物（30.5%）。尿液中排泄的原形药物不足 1%。本品 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，本品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。

肾损害不影响本品的 C_{max}。与健康受试者相比（N=3；eGFR 达到或超过 90mL/min/1.73m^2），轻度（N=10，中度（N=10）肾损害（N=9）,重度（N=10）肾损害（eGFR 分别为 60 至 <90、30 至 <60 和 15 至 <30mL/min/1.73m^2）受试者中本品的血浆 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。

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

本品几乎不能通过血液透析清除。

肝损害

与肝功能正常的受试者相比，本品 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。的几何平均比值分别为 107% 和 110%，Child–Pugh 评级 B 级（中度肝损害）的受试者 C_{max} 和 AUC。的几何平均比值分别为 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的群体 PK 分析，年龄、体重指数（BMI）/ 体重、性别和种族对本品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

药物相互作用的体外评估

本品在人肝细胞培养中不诱导 CYP450 酶的表达（3A4、2C9、2C19、2B6 和 1A2）。根据人肝微粒体的体外试验，本品对 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。本品是 P–gp 的弱抑制剂。

本品同时也是药物转运蛋白 P– 糖蛋白（P–gp）和 MRP2 的底物。

药物相互作用的体内评估

表 12：伴随用药对本品全身暴露的影响

伴随用药	伴随用药剂量 [1]	本品剂量 [1]	几何均值比率（有 / 无伴随用药比率）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】				
利福平	600mgQD 8 天	300mg	0.49 (0.44；0.54)	0.72 (0.61；0.84)
以下情况无需调整本品剂量：				
环孢素	400mg	300mgQD 8 天	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 6 天	0.91 (0.88；0.94)	0.92 (0.84；0.99)
氢氯噻嗪	25mgQD 35 天	300mgQD 7 天	1.12 (1.08；1.17)	1.15 (1.06；1.25)
二甲双胍	2000mg	300mgQD 8 天	1.10 (1.05；1.15)	1.05 (0.96；1.16)
丙磺舒	500mgBID 3 天	300mgQD 17 天	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 AUCinf，多次给药时为 AUC24h。
QD= 每天一次；BID= 每天两次

表 13：本品对伴随用药全身暴露的影响

伴随用药	伴随用药剂量 [1]	本品剂量 [1]	几何均值比率（有 / 无伴随用药比率）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	地高辛	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 25 天	对乙酰氨基酚	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 6 天	炔雌醇	1.07 (0.99；1.15)	1.22 (1.10；1.35)
			左炔诺孕酮	1.06 (1.00；1.13)	1.22 (1.11；1.35)
格列本脲	1.25mg	200mgQD 6 天	格列本脲	1.02 (0.98；1.07)	0.93 (0.85；1.01)
			3– 顺式 – 羟基 – 格列本脲	1.01 (0.96；1.07)	0.99 (0.91；1.08)
			4– 反式 – 羟基 – 格列本脲	1.03 (0.97；1.09)	0.96 (0.88；1.04)
氢氯噻嗪	25mgQD 35 天	300mgQD 7 天	氢氯噻嗪	0.99 (0.95；1.04)	0.94 (0.87；1.01)
二甲双胍	2000mg	300mgQD 8 天	二甲双胍	1.20 (1.08；1.34)	1.06 (0.93；1.20)
辛伐他汀	40mg	300mgQD 7 天	辛伐他汀	1.12 (0.94；1.33)	1.09 (0.91；1.31)
			辛伐他汀酸	1.18 (1.03；1.35)	1.26 (1.10；1.45)
华法林	30mg	300mgQD 12 天	(R)– 华法林	1.01 (0.96；1.06)	1.03 (0.94；1.13)
			(S)– 华法林	1.06 (1.00；1.12)	1.01 (0.90；1.13)
			INR	1.00 (0.98；1.03)	1.05 (0.99；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_{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】

密封保存。

【包　装】

（1）聚氯乙烯固体药用硬片 / 药用铝箔：10 片 / 板 ×1 板 / 盒，10 片 / 板 ×2 板 / 盒，10 片 / 板 ×3 板 / 盒。

（2）口服固体药用高密度聚乙烯瓶：30 片 / 瓶，60 片 / 瓶，90 片 / 瓶。

【有 效 期】

18 个月

【执行标准】

国家药品监督管理局药品注册标准 YBH14792022

【批准文号】

国药准字 H20233014

【上市许可持有人】

名　称：江苏德源药业股份有限公司
注册地址：连云港经济技术开发区长江路 29 号
邮政编码：222047
电话号码：0518–82342961 82340786
传真号码：0518–82340788

【生产企业】

企业名称：江苏德源药业股份有限公司
生产地址：连云港经济技术开发区长江路 29 号
邮政编码：222047
电话号码：0518–82342961 82340786
传真号码：0518–82340788
网　址：http:// www.pharmdy.com