核准日期：2020年07月29日
修改日期：2023年07月25日
修改日期：2024年07月11日
修改日期：2024年12月28日
修改日期：2025年02月27日
修改日期：2025年09月08日
修改日期：2026年09月01日

艾托格列净片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

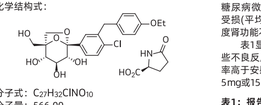
通用名称：艾托格列净片
商品名称：捷诺妥®(英文：STEGLATRO®)
英文名称：Ertugliflozin Tablets
汉语拼音：Aituogelijing Pian

【成分】

活性成份：L-焦谷氨酸艾托格列净。

化学名称：(1S,2S,3S,4R,5S)-5-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂二环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇与(2S)-5-吡咯烷酮-2-羧酸的共晶化合物。

化学结构式：



分子式：$C_{27}H_{32}ClNO_{10}$

分子量：566.00

辅料：微晶纤维素，乳糖，羧甲淀粉钠，硬脂酸镁，欧巴代®粉红色

【性状】

本品为粉红色三角形双面凸的薄膜衣片，一面刻有"701"字样。

【适应症】

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：本品不建议用于1型糖尿病患者或者糖尿病酮症酸中毒的治疗。

【规格】

5mg (以艾托格列净计)

【用法用量】

推荐起始剂量为5mg，每日一次，早晨服用，与食物一同或空腹服药。

对于低血容量的患者，建议在开始艾托格列净治疗之前纠正这种情况*(参见注意事项)*。

如果错过一次服药，患者应在想起后尽快服用。患者不得在同一天服用两次艾托格列净。

肾功能不全的患者

建议在开始使用艾托格列净之前评估肾功能，之后定期评估*(参见注意事项)*。

在估算肾小球滤过率(eGFR)低于45mL/min/1.73m^{2}的患者中，不推荐使用艾托格列净治疗*(参见注意事项)*。

在eGFR低于30mL/min/1.73m^{2}的患者中禁止使用艾托格列净。

肝功能不全的患者

对于轻度或中度肝功能不全的患者，无需调整艾托格列净的剂量。目前尚未在重度肝功能不全的患者中开展临床研究，故不推荐在这些患者中使用。

【不良反应】

临床试验的经验

评估艾托格列净5mg和15mg安全性的安慰剂对照试验数据汇总

表1中数据来自3项为期26周、安慰剂对照试验的数据汇总，这些数据反映了本品在1029例患者中的暴露情况，平均暴露时间约为25周。患者接受艾托格列净5mg(N=519)、艾托格列净15mg(N=510)或安慰剂(N=515)每日一次治疗。该人群的平均年龄为57岁，2%的患者年龄大于75岁。该人群中53%为男性，73%为高加索人，15%为亚洲人，7%为黑人或非洲裔美国人。基线时，该人群糖尿病的平均患病时间为7.5年。糖化血红蛋白(HbA1c)平均值为8.1%，而且19.4%的患者确定存在糖尿病微血管并发症；97%的患者肾功能正常或轻度受损(平均eGFR为88.9 mL/min/1.73m^2)，3%的患者中度肾功能不全。

表1显示与艾托格列净使用相关的常见不良反应。这些不良反应在基线时未出现，在艾托格列净组中的发生率高于安慰剂组，而且发生于至少2%接受了艾托格列净5mg或15mg治疗的患者中。

表1：报告发生于≥2%接受艾托格列净*治疗的2型糖尿病患者并且在艾托格列净单药或联合治疗的安慰剂对照临床研究汇总中发生率高于安慰剂组的不良反应

	患者百分率		
	安慰剂 N = 515	艾托格列净 5 mg N = 519	艾托格列净 15 mg N = 510
女性生殖器霉菌感染†	3.0%	9.1%	12.2%
男性生殖器霉菌感染‡	0.4%	3.7%	4.2%
泌尿系感染§	3.9%	4.0%	4.1%
头痛	2.3%	3.5%	2.9%
阴道瘙痒¶	0.4%	2.8%	2.4%
排尿增多#	1.0%	2.7%	2.4%
鼻咽炎	2.3%	2.5%	2.0%
背痛	2.3%	1.7%	2.5%
体重减轻	1.0%	1.2%	2.4%
渴感Þ	0.6%	2.7%	1.4%

* 3项安慰剂对照研究包括1项单药治疗试验和2项在二甲双胍或二甲双胍和西格列汀基础上联合治疗的临床试验。

† 包括：生殖器念珠菌病、生殖器真菌感染、阴道感染、外阴阴道念珠菌病、外阴阴道念珠菌感染、外阴阴道真菌感染和外阴阴道炎，计算百分比时，每组的女性患者人数作为分母：安慰剂(N=235)、艾托格列净5mg(N=252)、艾托格列净15mg(N=245)。

‡ 包括：念珠菌性龟头炎、龟头包皮炎、生殖器感染和生殖器真菌感染。计算百分比时，每组的男性患者人数作为分母：安慰剂(N=280)、艾托格列净5mg(N=267)、艾托格列净15mg(N=265)。

§ 包括：膀胱炎、排尿困难、链球菌尿路感染、尿道炎、尿路感染。

¶ 包括：外阴阴道瘙痒和生殖器瘙痒。计算百分比时，每组的女性患者人数作为分母：安慰剂(N=235)、艾托格列净5mg(N=252)、艾托格列净15mg(N=245)。

包括：尿频、尿急、多尿、尿排出量升高和夜尿症。

Þ 包括：口渴、口干、烦渴和喷干。

低血容量

艾托格列净可引起渗透性利尿，这可能导致血管内容量下降和与低血容量相关的不良反应，尤其在肾功能不全的患者中(eGFR低于60mL/min/1.73m^2)。在中度肾功能不全患者中，接受安慰剂、艾托格列净5mg和艾托格列净15mg治疗的患者中分别有0%、4.4%和1.9%的患者报告了与低血容量相关的不良反应(例如：脱水、体位性头晕、晕厥前期、晕厥、低血压和直立性低血压)。艾托格列净也可能会增加其他具有血容量下降风险的患者发生低血压的风险。

酮症酸中毒

在艾托格列净心血管结局有效性及安全性研究(VERTIS CV)中，19例(0.3%)和2例(0.1%)接受安慰剂治疗的患者发生酮症酸中毒。在其他7项艾托格列净III期临床试验中，接受艾托格列净治疗的患者中有3例(0.1%)发生酮症酸中毒，接受对照药物治疗的患者酮症酸中毒发生率为0.0%*(参见注意事项)*。

血肌酐升高/肾小球滤过率降低和肾脏相关事件

在持续治疗过程中，接受艾托格列净治疗的患者平均肌酐的初始升高和平均eGFR的降低通常是一过性的。基线时中度肾功能损害的患者平均变化较软大，在第26周时未恢复至基线；这些变化在停止治疗后逆转。

在VERTIS CV中，艾托格列净治疗与平均eGFR的初始降低(在第6周时，艾托格列净5 mg、艾托格列净15mg和安慰剂组分别下降2.7, 3.8和0.4mL/min/1.73m^2)有关，随后恢复至基线水平。直至第260周，与安慰剂相比，继续使用艾托格列净治疗与eGFR的更缓慢下降有关。

在VERTIS CV中，总人群中使用艾托格列净5mg、艾托格列净15 mg和安慰剂治疗的患者中，肾脏相关不良反应(例如，急性肾损伤、肾功能损害、急性肾衰性竭)的发生率分别为4.2%、4.3%和4.7%，而在eGFR为30至小于60mL/min/1.73m^{2}的患者中，接收艾托格列净5mg、艾托格列净15mg和安慰剂组患者的发生率分别为9.7%、10.0%和10.2%。

低血糖

低血糖的发生率按研究显示在表2中。

表2：在2型糖尿病患者中进行的安慰剂对照临床研究中总体*和重度†低血糖的发生率

单药治疗(26周)	安慰剂 (N=153)	艾托格列净 5 mg (N=156)	艾托格列净 15 mg (N=152)
总计 [N(%)]	1(0.7)	4(2.6)	4(2.6)
重度 [N(%)]	0(0.0)	0(0.0)	2(1.3)
二甲双胍加药联合治疗 (26周)	**安慰剂 (N=209)**	**艾托格列净 5 mg (N=207)**	**艾托格列净 15 mg (N=205)**
总计 [N(%)]	9(4.3)	15(7.2)	16(7.8)
重度 [N(%)]	1(0.5)	1(0.5)	0(0.0)
二甲双胍和西格列汀的加药联合治疗 (26周)	**安慰剂 (N=153)**	**艾托格列净 5 mg (N=156)**	**艾托格列净 15 mg (N=153)**
总计 [N(%)]	5(3.3)	7(4.5)	3(2.0)
重度 [N(%)]	1(0.7)	1(0.6)	0(0.0)

中度肾功能受损患者中与胰岛素和/或胰岛素促分泌剂联合使用(26周)	安慰剂 (N=133)	艾托格列净 5 mg (N=148)	艾托格列净 15 mg (N=143)
总计 [N(%)]	48(36.1)	53(35.8)	39(27.3)
重度 [N(%)]	3(2.3)	5(3.4)	3(2.1)
联合胰岛素加或不加二甲双胍治疗(18周)	**安慰剂 (N=347)**	**艾托格列净 5 mg (N=348)**	**艾托格列净 15 mg (N=370)**
总计 [N(%)]	130(37.5)	137(39.4)	144(38.9)
重度 [N(%)]	12(3.5)	13(3.7)	19(5.1)
联合磺脲类药物治疗(18周)	**安慰剂 (N = 48)**	**艾托格列净 5 mg (N = 55)**	**艾托格列净 15 mg (N = 54)**
总计 [N(%)]	2(4.2)	4(7.3)	5(9.3)
重度 [N(%)]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
联合二甲双胍和磺脲类药物治疗(18周)	**安慰剂 (N = 117)**	**艾托格列净 5 mg (N = 100)**	**艾托格列净 15 mg (N = 113)**
总计 [N(%)]	17(14.5)	20(20.0)	30(26.5)
重度 [N(%)]	1(0.9)	2(2.0)	2(1.8)

* 总体低血糖事件：血浆或毛细血管中葡萄糖水平低于或等于70mg/dL。

† 重度低血糖事件：需要帮助、意识丧失或出现惊厥的低血糖事件，无论血糖浓度值。

生殖器霉菌感染

三项安慰剂对照临床试验汇总中，对于接受安慰剂、艾托格列净5mg和艾托格列净15mg治疗的患者，女性生殖器霉菌感染(例如：生殖器念珠菌病、生殖器真菌感染、阴道感染、外阴炎、外阴阴道念珠菌病、外阴阴道真菌感染、外阴阴道炎)的发生率分别为3%、9.1%和12.2%(见表1)。在女性患者中，接受安慰剂和艾托格列净治疗的患者中分别有0%和0.6%的患者因为生殖器霉菌感染终止研究。

在相同的研究汇总中，对于接受安慰剂、艾托格列净5mg和艾托格列净15mg治疗的男性患者，分别有0.4%、3.7%和4.2%的患者发生男性生殖器霉菌感染(例如：念珠菌性龟头炎、龟头包皮炎、生殖器感染、生殖器真菌感染)(见表1)。未割包皮的男性中男性生殖器霉菌感染的发生更为普遍。男性中，接受安慰剂和艾托格列净治疗的患者中分别有0%和0.2%的患者因为生殖器霉菌感染终止研究。1729例接受艾托格列净治疗的男性患者中有8例(0.5%)报告了包皮过长，其中4例需要进行包皮环切术。

尿路感染

在VERTIS CV研究中，接受艾托格列净5mg、艾托格列净15 mg和安慰剂治疗的患者分别有12.2%、12.0%和10.2%的患者发生了各种泌尿道感染(例如：尿路感染、膀胱炎、排尿困难)。使用艾托格列净5mg、艾托格列净15mg和安慰剂时，严重泌尿道感染的发生率分别为0.9%、0.4%和0.8%。

实验室检查

低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高

在三项安慰剂对照试验的汇总分析中，在接受艾托格列净治疗的患者中观察到剂量相关的LDL-C升高。相对于安慰剂组，艾托格列净5mg和艾托格列净15mg组LDL-C第26周相较于基线的平均百分比变化值分别为2.6%和5.4%。不同治疗组之间平均基线LDL-C的范围为96.6至977mg/dL。

血红蛋白升高

在三项安慰剂对照试验的汇总分析中，安慰剂组、艾托格列净5mg组和艾托格列净15mg组中，第26周相对于基线血红蛋白的平均变化(变化百分比)分别为-0.21g/dL(-1.4%)、0.46g/dL(3.5%)和0.48g/dL(3.5%)。不同治疗组中平均基线血红蛋白的范围为13.90至14.00g/dL。在治疗结束时，接受安慰剂、艾托格列净5mg和艾托格列净15mg治疗的患者中分别有0.0%、0.2%和0.4%的血红蛋白升幅大于2g/dL且高于正常上限值。

血清镁酸盐升高

在三项安慰剂对照试验的汇总分析中，安慰剂组、艾托格列净5mg组和艾托格列净15mg组中，血清镁酸盐相对于基线的平均变化(变化百分比)分别为0.04mg/dL(1.9%)、0.21mg/dL(6.8%)和0.26mg/dL(8.5%)。不同治疗组中平均基线血清镁酸盐的范围为3.53至3.54mg/dL。在一项中度肾功能不全患者的临床试验中，安慰剂组、艾托格列净5 mg组和艾托格列净15 mg组中，第26周相对于基线血清镁酸盐的平均变化(变化百分比)分别为-0.01mg/dL(0.8%)、0.29mg/dL(9.7%)和0.24 mg/dL(7.8%)。

上市后经验

本品上市期间出现了其它不良反应，由于这些反应来源于不确定数量人群的自发报告，通常无法可靠的评估这些不良反应的发生频率，也无法与本品的暴露建立因果关系。

- 会阴坏死性筋膜炎(特发性阴囊坏疽)
- 皮疹

【禁忌】

重度肾功能不全、终末期肾病(ESRD)或透析患者。

对艾托格列净有严重过敏反应史者禁用。

【注意事项】

低血容量

艾托格列净可引起血容量下降，有时表现为症状性低血压或肌酐急性一过性变化*(参见不良反应)*。在接受SGLT2抑制剂(包括艾托格列净)治疗的2型糖尿病患者中，已有急性肾损伤(部分需要住院治疗和透析)的上市后报告。肾功能损伤(eGFR < 60mL/min/1.73m^2)患者*(参见临床试验，中度肾功能不全患者，26周安慰剂对照研究)*、老年患者、低收缩压患者或接受髓袢利尿剂的患者发生低血容量或低血压的风险可增加。在具有一种或多种上述特征的患者开始使用艾托格列净前需要评估容量状态和肾功能。对于低血容量的患者，在开始使用艾托格列净前应纠正该状况。在启动治疗后需监测低血容量的症状和体征以及肾功能。

酮症酸中毒

在接受SGLT2抑制剂治疗的糖尿病患者中进行的临床试验和上市后监测中已识别到酮症酸中毒(一种危及生命的严重状况，需要紧急住院)报告，并且在接受艾托格列净治疗的患者中已经报告了酮症酸中毒病例。临床试验中，3409例接受艾托格列净治疗的患者中发现3例(0.1%)酮症酸中毒，而对照药物治疗组中为0%。上市后服用SGLT2抑制剂的患者中发现致死性酮症酸中毒病例。艾托格列净不适用于治疗1型糖尿病患者。

对接受艾托格列净片治疗之前，考虑患者病史中可能存在诱发截酸的因素，例如既往截酸、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。监测正在接受艾托格列净治疗的患者是否出现感染(包括骨髓炎)、新发瘢痕或压痛、累及下肢的疮口或溃疡，如果出现这些并发症，则立即停用艾托格列净片。

伴随使用胰岛素和胰岛素促泌剂引起的低血糖

已知胰岛素和胰岛素促泌剂会引起低血糖。艾托格列净与胰岛素和/或胰岛素促泌剂联用时，艾托格列净可能增加低血糖风险*(参见不良反应)*。因此，当与艾托格列净联用时，应考虑降低胰岛素或胰岛素促泌剂的剂量，以避免低血糖风险。

会阴坏死性筋膜炎(特发性阴囊坏疽)

上市后监测中发现，在使用SGLT2抑制剂的糖尿病患者中也现了会阴坏死性筋膜炎(特发性阴囊坏疽)的报道。特发性阴囊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。

当接受艾托格列净治疗患者的生殖器或者会阴区出现疼痛或压痛、红斑或肿胀伴伴有发烧或不适时，应考虑为坏死性筋膜炎。若疑似为坏死性筋膜炎，应立刻开始使用广谱抗生素，且必要时进行手术清创。当停止服用艾托格列净时，应密切监测血糖水平，并提供适当的血糖控制替代疗法。

生殖器霉菌感染

艾托格列净增加生殖器霉菌感染风险。具有生殖器霉菌感染史的患者和未割包皮的男性患者更容易发生生殖器霉菌感染。应适当监测并治疗。

低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高

使用艾托格列净治疗可能会使LDL-C出现剂量相关上升。监测并且视具体情况给予治疗。

心力衰竭

纽约心脏协会(NYHA) IV级患者中没有使用艾托格列净的经验。

在VERTIS CV研究中，评估了艾托格列净对8246例已确诊动脉粥样硬化性心血管疾病的2型糖尿病的心血管死亡和心血管风险的影响。该研究比较了在糖尿病和动脉粥样硬化性心血管疾病标准治疗基础上，联合应用艾托格列净和安慰剂对发生重大心血管不良事件(MACE)的风险。MACE发生率在接受艾托格列净和安慰剂治疗的患者间相似。相对于安慰剂，艾托格列净不增加患者的主要心血管不良事件的风险。相关的MACE估计风险比为0.97 (95.6% CI 0.85, 1.11)。该置信区间的上限排除了大于1.3的风险，单个5 mg和15mg剂量的结果与合并剂量的结果一致。其他次要心血管评价中的因心力衰竭住院估计风险比为0.7(95 % CI 0.54, 0.90)，其中，在接受艾托格列净5mg心力衰竭住院估计风险比为0.71 (95%CI 0.52, 0.96)。

乳糖

片剂中含有乳糖一水合物。具有半乳糖不耐受、总乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕见遗传性问题的患者不得使用本品。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期

目前艾托格列净尚无在妊娠期女性中进行的充分且对照良好的研究。基于动物研究得出结果，艾托格列净可影响肾脏的发育和成熟。因此，尽量避免在妊娠期内使用艾托格列净，并考虑使用合适的替代治疗。

哺乳期

目前尚无本品在人类乳汁存在、对喂养婴儿的影响以及对乳汁分泌影响的相关信息。研究发现，艾托格列净存在于哺乳期大鼠的乳汁中。由于人类肾脏发育于子宫的胚胎期和出生后前2年的哺乳期，在此期间使用本品可能对人类肾脏发育有一定风险。母乳喂养的婴儿有潜在严重不良反应的可能性，因此不建议在哺乳期使用艾托格列净。

【儿童用药】

艾托格列净在18岁以下儿童患者中的安全性和有效性尚未确立。

【老年用药】

不建议基于年龄对艾托格列净作出剂量调整。在临床试验中，共876 (25.7%)例接受艾托格列净治疗的患者年龄达到65岁及以上，152 (4.5%)例接受艾托格列净治疗的患者年龄达到75岁及以上。相对于年轻患者，65岁或以上患者低血容量相关的不良反应发生率更高；对照药物、艾托格列净5 mg和艾托格列净15 mg组中分别有1.1%、2.2%和2.6%的患者报告发生事件*(参见注意事项和不良反应)*。

在VERTIS CV中接受托格列净的患者中，有2780 (50.5%)例患者的年龄≥65岁，有595(10.8%)例患者的年龄≥75岁。年龄≥65岁及以上患者与年龄65岁以下患者相比，安全性和疗效大致相近。

【药物相互作用】

药物相互作用体外评估

体外研究中，艾托格列净和艾托格列净葡糖苷酸不抑制 CYP450同工酶 (CYP) 1A2、2C9、2C19、2C8、2B6、2D6或3A4，且不诱导CYP1A2、2B6或3A4。体外条件下，艾托格列净并非CYP3A的时间依赖性抑制剂。体外条件下，艾托格列净不抑制UGT1A6，1A9或2B7，是UGT1A1和1A4的弱抑制剂(IC$_{50}$>39μM)。艾托格列净葡糖苷酸在体外不抑制UGT1A1、1A4、1A6、1A9或2B7。总体而言，艾托格列净不太可能会影响通过这些酶清除的药物的药动学学。艾托格列净是P-糖蛋白(P-gp)和乳腺癌抗药性蛋白(BCRP)转运蛋白的底物，非有机阴离子转运蛋白(OAT1、OAT3)、有机阳离子转运蛋白(OCT1、OCT2)或有机阴离子转运多肽(OATP1B1、OATP1B3)的底物。艾托格列净或艾托格列净葡糖苷酸在临床相关浓度水平下，不能对P-gp、OCT2、OAT1或OAT3转运蛋白或转运多肽OATP1B1和OATP1B3产生抑制作用。总体而言，艾托格列净不太可能会影响作为这些转运蛋白底物的合并用药物的药动力学。

药物相互作用体内评估

与常用处方药物联合使用时，建议无需进行剂量调整。在健康受试者中，无论是否联合二甲双胍、格列美脲、西格列汀和辛伐他汀给药，艾托格列净的药代动力学特征相似(见图1)。利福平(一种UGT和CYP酶诱导剂)600mg每日一次重复给药与艾托格列净联用，使得艾托格列净AUC和C$_{max}$相对于艾托格列净单药给药分别上升了39%和15%。这些暴露量水平的变化被视为无临床意义。健康受试者中，与二甲双胍、格列美脲、西格列汀和辛伐他汀联用的，艾托格列净对这些药物的药代动力学不产生具有临床意义的影响(见图2)。

基于生理学的药代动力学(PBPK)模型结果表明，与甲芬那酸(UGT抑制剂)联合用药可能会使艾托格列净的AUC和C$_{max}$分别上升1.51和1.19倍。这些可预计的暴露水平的变化被认为无临床意义。

其它药物对艾托格列净的药代动力学的影响(参见图1)

已在药物-药物相互作用研究中评估艾托格列净对合并用药的药代动力学影响

西格列汀

与西格列汀单用相比，单次西格列汀100mg与艾托格列净15 mg对西格列汀的暴露水平不产生具有临床意义的变化。西格列汀与艾托格列净联用和西格列汀单用时西格列汀的AUC$_{inf}$和C$_{max}$的几何平均比值(GMR)和90%置信区间(以百分比表示)分别为101.67% (98.40%, 105.04%)和101.68%(91.65%，112.80%)。

二甲双胍

与二甲双胍单用相比，单次二甲双胍1000mg与艾托格列净15mg联合给药对二甲双胍的暴露水平不产生具有临床意义的变化。二甲双胍与艾托格列净联用和二甲双胍单用时二甲双胍的AUC$_{inf}$和C$_{max}$的几何平均比值(GMR)和90%置信区间(以百分比表示)分别为100.94% (90.62%，112.44%)和94.00%(82.94%，106.55%)。

格列美脲

与格列美脲单用相比，单次格列美脲1mg与艾托格列净15mg联合用药对格列美脲的暴露水平不产生具有临床意义的变化。格列美脲与艾托格列净联用与艾托格列净单用时艾托格列净的AUC$_{inf}$和C$_{max}$的几何平均比值(GMR)和90%置信区间(以百分比表示)分别为102.11%(97.19%，107.27%)和98.20%(92.17%，104.63%)。

辛伐他汀

辛伐他汀40mg单次给药对艾托格列净15mg的暴露水平不产生具有临床意义的影响。艾托格列净与辛伐他汀联用与艾托格列净单用时艾托格列净的AUC$_{inf}$和C$_{max}$的几何平均比值(GMR)和90%置信区间(以百分比表示)分别为123.83% (90.92%，168.66%)和119.05%(97.22%，145.77%)。辛伐他汀酸的AUC$_{inf}$和C$_{max}$的几何平均比值(GMR)和90%置信区间(以百分比表示)分别为130.46% (108.32%，157.13%)和115.66%(95.74%，139.71%)。

图2：艾托格列净对其它药物药代动力学的影响

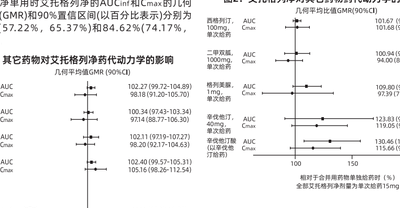
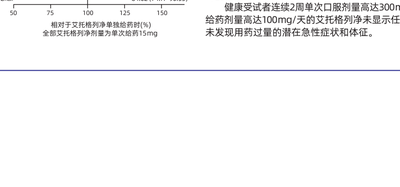


图1：其它药物对艾托格列净药代动力学的影响



【药物过量】

健康受试者连续2周单次口服剂量高达300mg和多次给药剂量高达100mg/天的艾托格列净未显示任何毒性。未发现用药过量的潜在急性症状和体征。

如果发生用药过量，根据患者的临床状态，采取常规支持性措施(例如：去除胃肠道中未吸收物质、进行临床监测并开始支持性治疗)。尚未研究血液透析对艾托格列净的清除情况。

【临床试验】

艾托格列净与二甲双胍联合治疗

共有621例接受二甲双胍单药治疗(≥1500 mg/天，持续≥8周)血糖控制不充分(HbA1c介于7%至10.5%)的2型糖尿病患者参与了随机、双盲、多中心、26周、安慰剂对照研究(NCT02033889)，以评估艾托格列净与二甲双胍联合治疗的疗效和安全性。这些患者进入2周的单盲安慰剂导入期，除继续接受背景二甲双胍治疗外，还随机接受安慰剂、艾托格列净5 mg或艾托格列净15mg，每天一次。

第26周时，艾托格列净5mg或15mg每日一次相对于安慰剂HbA1c出现具有统计学显著意义的下降。相对于安慰剂，艾托格列净也使得更高比例的患者达到HbA1c<7%(见表3)。

表3：在2型糖尿病患者中进行的艾托格列净与二甲双胍联合治疗的安慰剂对照研究的第26周结果*

	安慰剂	艾托格列净5 mg	艾托格列净15 mg
HbA1c(%)	**N=207**	**N=205**	**N=201**
基线(平均值)	8.2	8.1	8.1
相对基线期的变化(最小二乘均值)†	-0.2	-0.7	-0.9
相对安慰剂的差异(最小二乘均值)†，95%置信区间)		-0.5‡ (-0.7, -0.4)	-0.7‡ (-0.9, -0.5)
HbA1c<7%的患者 [N(%)]	38 (18.4)	74 (36.3)	87 (43.3)
空腹血糖(FPG，mg/dL)	**N=202**	**N=199**	**N=201**
基线(平均值)	169.1	168.1	167.9
相对基线期的变化(最小二乘均值)†	-8.7	-30.3	-40.9
相对安慰剂的差异(最小二乘均值)†，95%置信区间)		-21.6‡ (-27.8, -15.5)	-32.3‡ (-38.5, -26.0)

* N包括所有具有基线结局变量测量结果的接受了随机分组和治疗的患者。第26期时，随机分入安慰剂、艾托格列净5mg和艾托格列净15mg组的患者中分别有12%、6%和9%的患者主要HbA1c终点缺失，而且试验期间，分别有18%、3%和1%的患者开始了救援药物治疗，使用多重替代法补充缺失的第26周测量结果，平均值等于患者的基线值。结果包括开始救援药物治疗之后收集到的测量结果。对于未接受救援药物治疗且具有第26周测量结果值的患者，安慰剂、艾托格列净5mg和艾托格列净15mg组中，HbA1c相对于基线的变化分别为-0.2%、+0.7%和-1.0%。

† 使用基线结果值、既往抗高血糖药物、地经状态以及基线eGFR调整的ANCOVA进行的意向治疗分析。

‡ 相对于安慰剂p<0.001。

安慰剂、艾托格列净5mg和艾托格列净15mg组中，平均基线体重分别为84.5kg、84.9kg和85.3kg。安慰剂、艾托格列净5mg和艾托格列净15mg组中，第26周时相对于基线的平均变化分别为-1.4 kg、-3.2 kg和-3.0kg。艾托格列净5mg相对于安慰剂的差异(95%置信区间)为-1.8kg(-2.4，-1.2)，艾托格列净15mg相对于安慰剂的差异(95%置信区间)为-1.7kg(-2.2，-1.1)。

安慰剂、艾托格列净5mg和艾托格列净15mg组中，平均基线收缩压分别为129.3 mmHg、130.5mmHg和130.2mmHg。安慰剂、艾托格列净5mg和艾托格列净15mg组中，第26周时相对于基线的变化分别为-1.8mmHg、-5.1mmHg和-5.7mmHg。艾托格列净5mg相对于安慰剂的差异(95%置信区间)为-3.3 mmHg(-5.6，-1.1)，艾托格列净15mg相对于安慰剂的差异(95%置信区间)为-3.8mmHg(-6.1，-1.5)。

此外，在506例接受二甲双胍单药治疗血糖控制不佳的亚洲2型糖尿病患者中(406例来自中国大陆的患者)进行了一项随机、双盲、安慰剂对照研究，以评价艾托格列净与二甲双胍联合治疗的疗效和安全性。第26周时，艾托格列净5mg和15mg每日一次相对于安慰剂HbA1c发生显著改善，更多比例的患者血糖控制达标(HbA1c <7%)。

表4：在亚洲人群中二甲双胍联合艾托格列净治疗第26周结果*

	安慰剂	艾托格列净5 mg	艾托格列净15 mg
HbA1c(%)	N=166	N=169	N=169
基线(平均值)	8.1	8.1	8.1
相对基线的变化(最小二乘法平均值)†	-0.2	-0.9	-0.8
相对安慰剂的差异(最小二乘法平均值†，95% 置信区间)		-0.7‡ (-0.8,-0.5)	-0.5‡ (-0.7,-0.4)
HbA1c<7%的患者数目[N (%)]	30(18.3)	66(39.0)	72(42.4)
空腹血糖(FPG，mg/dL)	N=166	N=167	N=168
基线(平均值)	165.8	170.1	167.3
相对基线的变化(最小二乘法平均值)†	-11.6	-36.4	-33.4
相对安慰剂的差异(最小二乘法平均值†，95%置信区间)		-24.8‡ (-30.6, -19.1)	-21.9‡ (-27.7, -16.1)

* N包括所有具有基线结局变量测量结果的接受了随机分组和治疗的患者。第26周时，随机分入安慰剂、艾托格列净5mg和艾托格列净15mg组的患者中分别有11%、6%和8%的患者主要HbA1c终点缺失，而且试验期间，分别有10%、1%和1%的患者开始了救援药物治疗。使用多重替代法补充缺失的第26周测量结果，平均值等于患者的基线值。结果包括开始救援药物治疗之后收集到的测量结果。对于未接受救援药物治疗且具有第26周测量结果值的患者，安慰剂、艾托格列净5 mg和艾托格列净15mg组中，HbA1c相对于基线的变化分别为-0.2%、-1.0%和-0.9%。

† 使用基线结果值、既往抗高血糖药物、国别以及基线eGFR调整的ANCOVA进行的意向治疗分析。

‡ 与安慰剂比p值<0.001

安慰剂、艾托格列净5mg和艾托格列净15mg组中，平均基线体重分别为70.1 kg、71.4 kg和69.5 kg。安慰剂、艾托格列净5mg和艾托格列净15mg组中，第26周时相对于基线的平均变化分别为-0.9kg、-2.7kg和-2.8kg。艾托格列净5 mg相对于安慰剂的差异(95%置信区间)为-1.8 kg(-2.3，-1.3)，艾托格列净15mg相对于安慰剂的差异(95%置信区间)为-1.9kg (-2.4,-1.4)。

安慰剂、艾托格列净5mg和艾托格列净15mg组中，平均基线收缩压分别为128.3 mmHg、126.3 mmHg和125.6 mmHg。安慰剂、艾托格列净5 mg和艾托格列净15mg组中，第26周时相对于基线的变化分别为1.2mmHg、-3.8mmHg和-2.2mmHg。艾托格列净5mg相对于安慰剂的差异(95%置信区间)为-4.9mmHg (-7.2，-2.6)，艾托格列净15mg相对于安慰剂的差异(95%置信区间)为-3.4mmHg (-5.7,-1.0)。

中度肾功能不全患者

26周安慰剂对照研究

在中度肾功能不全2型糖尿病患者的研究(468例患者的eGFR≥30至<60mL/min/1.73m²)中进行的多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究(NCT01986855)评估了艾托格列净的疗效。

202例暴露于艾托格列净的患者(5mg或15mg)的eGFR介于45至60mL/min/1.73m²之间，111例暴露于艾托格列净的患者(5mg或15mg)的eGFR介于30至45 mL/min/1.73m²之间。研究人群的平均糖尿病患病时间大约为14年，大多数患者正在接受背景胰岛素(55.9%)和/或磺酰脲类药物(40.3%)治疗。大约50%的患者具有心血管疾病或心力衰竭病史。

研究未显示出艾托格列净疗效，安慰剂和艾托格列净5mg或15mg之间，第26周时相对于基线HbA1c的下降方面无显著差异。

18周安慰剂对照研究

在VERTIS CV研究中，1776名患有2型糖尿病并已确诊动脉粥样硬化性心血管疾病的患者有中度肾功能损害(eGFR≥30至<60mL/min/1.73m²)。其中，1319名患者的eGFR≥45至<60mL/min/1.73 m²，包括879名暴露于艾托格列净的患者(见表5)，457名患者的eGFR ≥30至<45mL/min/1.73m²，包括299名暴露于艾托格列净的患者。

在eGFR≥30至<45mL/min/1.73m²的患者中，HbA1c从基线至第18周的下降在安慰剂组和艾托格列净5mg组之间有显著差异，但在安慰剂组和艾托格列净15mg组之间没有显著差异。

表5：患有2型糖尿病和心血管疾病并且基线eGFR ≥45至<60mL/min/1.73m²的患者使用艾托格列净的第18周结果*

	艾托格列净5 mg	艾托格列净15 mg	安慰剂
HbA1c (%)	**N = 465**	**N = 413**	**N = 439**
基线(平均值)	8.2	8.2	8.2
相对于基线的变化(LS均值†)	-0.5	-0.6	-0.3
与安慰剂的差异(LS均值†，95%CI)	-0.3‡ (-0.4, -0.1)	-0.3‡ (-0.4, -0.2)	
体重(kg)	**N = 465**	**N = 413**	**N = 439**
基线(平均值)	92.1	92.5	92.3
相对于基线的变化(LS均值†)	-1.8	-1.9	-0.5
与安慰剂的差异(LS均值†，95%CI)	-1.3‡ (-1.7, -0.9)	-1.4‡ (-1.8, -1.0)	

* N包括有至少一个结局变量测量结果的所有随机分组和治疗的患者。

† 根据时间、基线eGFR和时间-治疗相互作用调整的最小二乘均值。

‡ p<0.001，与安慰剂相比。

【药理毒理】

药理作用

钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)是负责将葡萄糖从肾小球滤液中重吸收回体循环中的主要转运蛋白。艾托格列净是一种SGLT2抑制剂，通过抑制SGLT2，减少肾脏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

重复给药毒性

在大鼠及犬的重复给药毒性试验中，主要不良反应包括药理作用引起的体重和体脂降低、摄食量增加、腹泻、脱水、血糖降低以及与蛋白代谢增强相关糖异生、电解质紊乱，以及多尿、尿糖、尿钙等尿液改变。在大鼠3个月重复给药毒性试验中，≥25mg/kg/d剂量可见肾脏重量增加、肾小管扩张、肾上腺球状带肥大、骨小梁增多、胃部溃疡/糜烂、幽门处小凹增生和隐窝变性、胰腺胸原颗粒的减少等，该试验未观察到不良反应的剂量(NOAEL)为5mg/kg/d，根据AUC计算，约为人体最大推荐剂量(MRHD)15mg/d的12倍。大连续9个月经口给予艾托格列净150mg/kg/d(根据AUC计算，约为MRHD 15mg/d的379倍)，未见不良反应。

幼龄大鼠自出生21天至90天经口给予艾托格列净，在≥5mg/kg剂量下(根据AUC计算，相当于人体暴露量的13倍)可见肾脏重量增加、肾小管和肾盂扩张、肾矿化。大鼠在相当于人肾脏发育的中晚期和晚期的肾脏发育阶段可引起上述改变，在1个月的恢复期内未能完全恢复。

生殖毒性

在大鼠生育力和胚胎发育试验中，雄性和雌性大鼠经口给予艾托格列净5、25、250mg/kg/d，在250mg/kg/d剂量下(根据AUC计算，雄性和雌性的为MRHD 15mg/d的480倍和570倍)，未发现对生育力产生影响。

在胚胎-胎仔发育毒性试验中，大鼠于妊娠6~17天、兔于妊娠7~19天，经口给予艾托格列净50、100、250mg/kg/d，根据AUC计算，在大鼠和兔的母体暴露量相当于MRHD 15mg/d的300倍时，未发现对大鼠和兔的发育产生不良影响。在母体大鼠剂量250mg/kg/d(相当于临床剂量的707倍)时，可见胎仔存活力降低、内脏畸形率(膜性室间隔缺损)升高。在大鼠产前及产后发育试验中，大鼠自妊娠第6天至产后21天需乳时经口给予艾托格列净，在≥100mg/kg/d剂量时(根据AUC计算，大于或相当于MRHD15mg/d的331倍)可见子代出生后体重增加减少。

在分娩后10~12天，哺乳期大鼠中艾托格列净在乳汁和血浆中的放射性暴露量相似。对应于人肾脏成熟发育期的幼龄大鼠直接暴露于艾托格列净，可见与肾脏发育相关的风险(持续增加的肾脏重量、肾矿化、肾盂和肾小管扩张)。

遗传毒性

艾托格列净细菌回复突变试验、人淋巴细胞体外染色体畸变试验及大鼠体内微核试验结果为阴性。

致癌性

在小鼠致癌性试验中，雄性及雌性CD-1小鼠分别连续97周、102周经口给予艾托格列净5、15、40mg/kg/d，剂量达40mg/kg/d(根据AUC计算，约为MRHD15mg/d的50倍)时未见艾托格列净相关致癌性。

在大鼠致癌性试验中，雄性及雌性SD大鼠分别连续104周、92周经口给予艾托格列净1.5、5、15mg/kg/d，15mg/kg/d剂量下雄性大鼠肾上腺髓质嗜铬细胞瘤(PCC)的发生率升高。虽然分子机制尚不清楚，但可能与大鼠碳水化合物吸收不良导致钙稳态改变有关，大鼠中PCC与人体相关性尚不明确。艾托格列净致癌性的最大无反应剂量(NOEL)为5mg/kg/d(根据AUC计算，约为MRHD 15mg/d的16倍)。

【药代动力学】

在健康受试者和2型糖尿病患者中，艾托格列净的药代动力学相似。5mg艾托格列净每日一次治疗下，稳态平均血浆AUC和C_{max}分别为398ng·hr/mL和81.3ng/mL。15mg艾托格列净每日一次治疗下稳态平均血浆AUC和C_{max}分别为1193ng·hr/mL和268ng/mL。艾托格列净每日一次给药4-6日后达到稳态。艾托格列净未表现出时间-依赖性药代动力学特征，多次给药后血浆中蓄积为10-40%。

吸收

空腹状态下，单次口服给予5mg和15mg艾托格列净后，1小时达到峰值血浆浓度(中位T_{max})。0.5mg至300mg单次给药和1mg至100mg多次给药，艾托格列净的血浆C_{max}和AUC随剂量成比例增加。15mg剂量给药后，艾托格列净的绝对口服生物利用度约为100%。

食物影响

高脂高热量餐时给药，与空腹状态相比，艾托格列净的C_{max}下降29%，T_{max}延迟1小时，但AUC不变。所观察到的食物对艾托格列净药代动力学的影响无临床意义，艾托格列净可与或不与食物同服。在3期临床试验中，艾托格列净给药未考虑进餐影响。

分布

单次静脉给药后艾托格列净的平均稳态分布容积为85.5L。艾托格列净的血浆蛋白结合率为93.6%，并且不依赖于艾托格列净血药浓度。在肾功能或肝功能不全患者中，血浆蛋白结合率不受影响。艾托格列净的血液-血浆浓度比为0.66。

代谢

代谢是艾托格列净的主要清除机制。艾托格列净的主要代谢途径是UGT1A9和UGT2B7介导的O-葡萄糖醛酸化为两种葡糖苷酸，这两种葡糖苷酸在临床相关浓度下无药理学活性。CYP介导的艾托格列净(氧化)代谢在人体中所占比重很小(12%)。

排泄

静脉给予100μg剂量后，平均全身血浆清除速率为11.2 L/小时。基于群体药代动力学分析估算，肾功能正常的2型糖尿病患者的平均消除半衰期为16.6小时。健康受试者口服给予 [14C]-艾托格列净溶液后，大约分别有40.9%和50.2%的药物相关放射性经粪便和尿液排泄。其中33.8%以原形艾托格列净经粪便排泄，仅有给药剂量的1.5%以原型形式经尿液排泄。可能是由于葡糖苷酸代谢产物经胆汁排泄并随后水解至母体化合物所致。

特殊人群

肾功能不全患者

在具有轻度、中度或重度肾功能不全(根据eGFR确定)的2型糖尿病患者中进行的一项1期临床药理学研究中，艾托格列净15mg单次给药后，相对于肾功能正常的受试者，艾托格列净的AUC平均升高≤1.7倍。艾托格列净AUC的增加幅度被认为无临床意义。在不同肾功能组之间，艾托格列净的C_{max}值不存在具有临床意义的差异。随着肾功能不全严重程度的增加，24小时葡萄糖排泄量逐渐下降。肾功能不全患者中，艾托格列净的血浆蛋白结合率不受影响。

肝功能不全患者

中度肝功能不全(基于Child-Pugh分类标准)不导致艾托格列净暴露量升高。与肝功能正常患者相比，艾托格列净的AUC下降约13%，C_{max}下降约21%。艾托格列净暴露水平的这种下降被认为无临床意义。目前尚无在Child-Pugh C类(重度)肝功能不全患者中的临床用药经验。中度肝功能不全患者中，艾托格列净的血浆蛋白结合率不受影响。

儿童患者

目前尚未在儿童患者中进行艾托格列净的研究。

年龄、体重、性别和种族的影响

基于群体药代动力学分析，年龄、体重、性别和种族对艾托格列净的药代动力学无临床意义的影响。

【贮藏】

密封，不超过30°C保存。

【包装】

铝铝泡罩包装，7片/板；1板/盒、2板/盒

【有效期】

36个月。

【执行标准】

进口药品注册标准JX20190140

【批准文号】

国药准字HJ20200023

【药品上市许可持有人】

名　　称：Merck Sharp & Dohme B.V.

注册地址：Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands.

【生产企业】

企业名称：Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

生产地址：Mooswaldallee 1, 79108 Freiburg Im Breisgau, Germany

【分包装厂名称】杭州默沙东制药有限公司

分包装厂地址：杭州市杭州经济技术开发区文海北路199号

邮政编码：310018

【境内责任人】

名　　称：默沙东（中国）投资有限公司

注册地址：上海市徐汇区虹桥路183号A座42层

邮政编码：200030

电话和传真号码：021-22118888（电话）；021-22118899（传真）

网　　址：www.msdchina.com.cn

MSD