达格列净片说明书

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：达格列净片

英文名称：Dapagliflozin Tablets

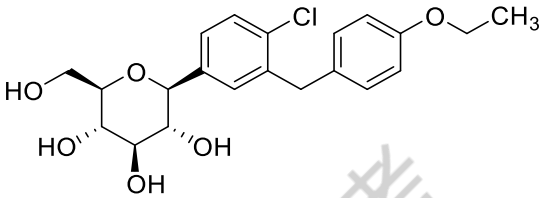
汉语拼音：Dageliejing Pian

【成份】

本品活性成份为达格列净。

化学名称：（1*S*）-1,5-酐-1-C-[4-氯-3-[（4-乙氧苯基）甲基]苯基]-D-葡萄糖醇

化学结构式：



分子式：$C_{21}H_{25}ClO_6$

分子量：408.87

辅料：微晶纤维素、乳糖、羟丙纤维素（口服）、交联聚维酮、硬脂富马酸钠、薄膜包衣预混剂（胃溶型）、黄氧化铁。

【性状】

浅棕黄色、椭圆形、双凸面薄膜衣片，一侧有刻痕。刻痕一侧刻有 1，另一侧刻有 0。

【适应症】

1、用于 2 型糖尿病成人患者：

单药治疗

可作为单药治疗，在饮食和运动基础上改善血糖控制。

联合治疗

当单独使用盐酸二甲双胍血糖控制不佳时，可与盐酸二甲双胍联合使用，在饮食和运动基础上改善血糖控制。

当单独使用胰岛素或胰岛素联合口服降糖药血糖控制不佳时，可与胰岛素联合使用，在饮食和运动基础上改善血糖控制。

2、重要的使用限制

本品不适用于治疗 1 型糖尿病或糖尿病酮症酸中毒。

【规格】

10 mg（按 $C_{21}H_{25}ClO_6$ 计）。

【用法用量】

开始本品治疗前

在开始本品治疗前应评估肾功能，之后在有临床指征时进行评估（参见注意事项）。

开始本品治疗前评估血容量状态，必要时纠正血容量不足（参见注意事项和老年用药）。

推荐剂量

根据估算肾小球滤过率（eGFR）的推荐剂量见表1。

表1：推荐剂量

eGFR（mL/min/1.73m^2）	推荐剂量
eGFR 45 或更高	用于改善血糖控制，推荐起始剂量为 5 mg，每日一次，口服。对于需要额外增加血糖控制*的患者，剂量可增加至 10 mg，口服，每日一次*。 对于其他适应症，推荐起始剂量为 10 mg，口服，每日一次。
eGFR 25 至低于 45	10 mg，口服，每日一次*。
eGFR 低于 25	不推荐起始治疗，但患者如果正在使用本品治疗，可继续口服 10 mg，每日一次，以降低 eGFR 下降、ESKD、CV 死亡和 hHF 风险。
透析	禁用

*不建议将本品用于 eGFR 低于 45 mL/min/1.73m^2 的 2 型糖尿病成年患者以改善血糖控制。基于本品的作用机制，在该条件下本品的降糖作用可能会降低。
hHF：因心力衰竭住院，CV：心血管，ESKD：终末期肾病。

肝功能受损患者

对于轻度、中度或重度肝功能受损患者无需调整剂量。但是，尚未在重度肝功能受损患者中具体研究本品的安全性和疗效，因此对该人群使用本品的获益风险应进行个体化评估。(参见药代动力学)。

【不良反应】

重要不良反应描述见如下及说明书相应部分（参见注意事项）：

- 糖尿病患者的酮症酸中毒
- 血容量不足
- 尿脓毒症和肾盂肾炎
- 与胰岛素和胰岛素促泌剂合用引起低血糖
- 会阴坏死性筋膜炎（福尼尔坏疽）

- 生殖器真菌感染

临床试验

因临床试验实施的条件大不相同，一种药物临床试验中观测到的不良反应发生率无法与另一种药物临床试验中观测到的发生率直接比较，并且无法反映临床实践中观测到的发生率。

已在 2 型糖尿病患者、心力衰竭患者和慢性肾脏病患者的临床试验中对达格列净进行评估。本品的总体安全性特征在所研究的适应症中保持一致。仅在糖尿病患者中观察到重度低血糖症和糖尿病酮症酸中毒(DKA)。

2 型糖尿病患者的临床试验

汇总 12 项安慰剂对照研究中达格列净 5 mg 和 10 mg 用于血糖控制的数据（汇总组 I）

表 2 数据来自 12 项在 2 型糖尿病患者中进行的为期 12 至 24 周的血糖控制安慰剂对照研究。包括 4 项达格列净单药治疗研究以及另外 8 项研究中达格列净联合基础抗糖尿病治疗或与二甲双胍联合治疗。

这些数据反映了 2338 例平均服用达格列净时间达 21 周的患者的暴露量。患者接受安慰剂（N=1393）、达格列净 5mg（N=1145）或达格列净 10mg（N=1193），每日一次。该人群平均年龄 55 岁，其中 2%在 75 岁以上。该人群 50%为男性；81%为白人，14%为亚洲人，3%为黑人或非裔美国人。基线时，该人群糖尿病病史平均达 6 年，平均糖化血红蛋白(HbA1c)为 8.3%，其中 21%已发现糖尿病微血管并发症。基线时 92%的患者肾功能正常或轻度肾功能不全，8%的患者中度肾功能不全（平均 eGFR 为 86mL/min/1.73m^2）。

达格列净常见不良反应见表 2。这些不良反应在基线时未发现，达格列净组比安慰剂组更常见，达格列净 5mg 或达格列净 10mg 治疗患者中 2%以上出现这些不良反应。

表 2：血糖控制安慰剂对照研究中≥2%达格列净治疗患者报告的不良反应

不良反应	患者百分比%		
	汇总 12 项安慰剂对照研究		
	安慰剂 N=1393	达格列净 5 mg N=1145	达格列净 10 mg N=1193
女性生殖器真菌感染*	1.5	8.4	6.9
鼻咽炎	6.2	6.6	6.3
尿路感染†	3.7	5.7	4.3
背痛	3.2	3.1	4.2
排尿增加‡	1.7	2.9	3.8
男性生殖器真菌感染§	0.3	2.8	2.7
恶心	2.4	2.8	2.5
流感	2.3	2.7	2.3
血脂异常	1.5	2.1	2.5
便秘	1.5	2.2	1.9
排尿不适	0.7	1.6	2.1
肢体疼痛	1.4	2.0	1.7

* 女性生殖器真菌感染包括以下不良反应，按发生频率列出：外阴阴道真菌感染、阴道感染、外阴阴道念珠菌病、外阴阴道炎、生殖器感染、生殖器念珠菌病、真菌性生殖器感染、外阴炎、泌尿生殖道感染、外阴脓肿和细菌性阴道炎。（各组女性患者数：安慰剂组=677、达格列净 5mg 组=581、达格列净 10mg 组=598）。

† 尿路感染包括以下不良反应，按报告的发生频率列出：尿路感染、膀胱炎、埃希氏菌尿路感染、泌尿生殖道感染、肾盂肾炎、膀胱三角区炎、尿道炎、肾感染、前列腺炎。

‡ 排尿增加包括以下不良反应，按报告的发生频率列出：尿频、多尿和尿量增加。

§ 男性生殖器真菌感染包括以下不良反应，按发生频率列出：龟头炎、真菌性生殖器感染、念珠菌性龟头炎、生殖器念珠菌病、男性生殖器感染、阴茎感染、龟头包皮炎、感染性龟头包皮炎、生殖器感染、包皮炎。（各组男性患者数：安慰剂组=716、达格列净 5mg 组=564、达格列净 10mg 组=595）。

汇总关于达格列净 10 mg 用于血糖控制的 13 项安慰剂对照研究（汇总组 II）

在 2 型糖尿病患者的一项大型血糖控制安慰剂对照研究汇总分析中评价达格列净 10mg。该汇总分析共纳入 13 项安慰剂对照研究，包括 3 项单药治疗研究、9 项联合基础抗糖尿病治疗的研究以及 1 项与二甲双胍起始联合研究。13 项研究中，共 2360 例患者使用达格列净 10mg 治疗，每日一次，平均暴露时间 22 周。该人群平均年龄 59 岁，其中 4%在 75 岁以上。该人群 58%为男性，84%为白人，9%为亚洲人，3%为黑人或非裔美国人。基线时，该人群

糖尿病病史平均达 9 年，平均 HbA1c 为 8.2%，其中 30%已发现微血管病变。基线时 88%的患者肾功能正常或轻度肾功能不全，11%的患者中度肾功能不全（平均 eGFR 为 82mL/min/1.73m^2）。

血容量不足

达格列净可引起渗透性利尿，可能导致血容量减少。汇总 12 项和 13 项短期、安慰剂对照研究以及 DECLARE 研究中发生的与 2 型糖尿病患者血容量不足相关的不良反应（包括脱水、低血容量、体位性低血压或低血压报告），见表 3（参见注意事项）。

表 3：在 2 型糖尿病患者的达格列净临床研究中的血容量不足*不良反应

	汇总 12 项安慰剂对照研究			汇总 13 项安慰剂对照研究		DECLARE 研究	
	安慰剂	达格列净 5 mg	达格列净 10 mg	安慰剂	达格列净 10 mg	安慰剂	达格列净 10 mg
总人群 N（%）	N=1393 5(0.4%)	N=1145 7(0.6%)	N=1193 9(0.8%)	N=2295 17(0.7%)	N=2360 27(1.1%)	N=8569 207(2.4%)	N=8574 213(2.5%)
患者亚组 n（%）							
正在服用髓袢利尿剂的患者	n=55 1 (1.8%)	n=40 0	n=31 3 (9.7%)	n=267 4 (1.5%)	n=236 6 (2.5%)	n=934 57(6.1%)	n=866 57(6.6%)
eGFR≥30 且 <60mL/min/1.73 m^2 的中度肾功能不全患者	n=107 2 (1.9%)	n=107 1 (0.9%)	n=89 1 (1.1%)	n=268 4 (1.5%)	n=265 5 (1.9%)	n=658 30(4.6%)	n=604 35(5.8%)
≥65 岁患者	n=276 1(0.4%)	n=216 1(0.5%)	n=204 3(1.5%)	n=711 6 (0.8%)	n=665 11(1.7%)	n=3950 121(3.1%)	n=3948 117(3.0%)

* 血容量不足包括脱水、低血容量、体位性低血压或低血压报告。

低血糖症

低血糖发生频率按 2 型糖尿病患者研究总结见表 4，达格列净与磺脲类药物或胰岛素合用时低血糖更常见（参见注意事项）。

表 4：2 型糖尿病患者对照血糖控制临床研究中重度低血糖症*和血糖值＜54mg/dL 低血糖症†的发生率

	安慰剂/活性对照	达格列净 5mg	达格列净 10mg
单药治疗(24 周)	N=75	N=64	N=70
重度[n(%)]	0	0	0

	安慰剂/活性对照	达格列净 5mg	达格列净 10mg
血糖值＜54mg/dL[n(%)]	0	0	0
联合二甲双胍(24 周)	N=137	N=137	N=135
重度[n(%)]	0	0	0
血糖值＜54mg/dL[n(%)]	0	0	0
联合格列美脲(24 周)	N=146	N=145	N=151
重度[n(%)]	0	0	0
血糖值＜54mg/dL[n(%)]	1(0.7)	3(2.1)	5(3.3)
联合二甲双胍和磺脲类(24 周)	N=109	-	N=109
重度[n(%)]	0	-	0
血糖值＜54mg/dL[n(%)]	3(2.8)	-	7(6.4)
联合吡格列酮(24 周)	N=139	N=141	N=140
重度[n(%)]	0	0	0
血糖值＜54mg/dL[n(%)]	0	1(0.7)	0
联合 DPP4 抑制剂(24 周)	N=226	–	N=225
重度[n(%)]	0	–	1(0.4)
血糖值＜54mg/dL[n(%)]	1(0.4)	–	1(0.4)
联合胰岛素伴或不伴其他 OAD‡(24 周)	N=197	N=212	N=196
重度[n(%)]	1(0.5)	2(0.9)	2(1.0)
血糖值＜54mg/dL[n(%)]	43(21.8)	55(25.9)	45(23.0)

* 重度低血糖发作是指因意识或行为重度受损而需要外部（第三方）援助的症状性发作，无论血糖水平如何，干预后均迅速恢复。

† 血糖值＜54mg/dL(3mmol/L)的低血糖发作是指发作符合相应血糖标准但不符合上述重度发作。

‡ OAD=口服降糖治疗。

在 DECLARE 研究中，使用本品治疗的 8574 例患者中有 58 例（0.7%）报告了重度低血糖事件，使用安慰剂治疗的 8569 例患者中有 83 例（1.0%）报告了重度低血糖事件。

生殖器真菌感染

在血糖控制研究中，生殖器真菌感染更常见于达格列净治疗组。12 项安慰剂对照研究汇总显示，安慰剂组 0.9%患者报告生殖器真菌感染，而达格列净 5mg 组和达格列净 10mg 组分别有 5.7%和 4.8%。因生殖器感染而中止研究的安慰剂治疗患者和达格列净 10mg 治疗患者比例分别为 0%和 0.2%。女性报告感染事件频率高于男性（见表 2）。最常见的生殖器真菌感染包括女性外阴阴道真菌感染和男性龟头炎。具有生殖器真菌感染史的患者相对既往无此类感染史患者在研究期间更容易发生生殖器真菌感染（相应的安慰剂、达格列净 5mg 和达格列净 10mg 组发生率分别为 10.0%、23.1%和 25.0%对 0.8%、5.9%和 5.0%）。在 DECLARE 研究中，接受达格列净治疗的患者和接受安慰剂治疗的患者中，报告严重生殖器真菌感染的

患者均＜0.1%。接受达格列净治疗的患者中有 0.9%的患者，而接受安慰剂治疗的患者中有＜0.1%的患者报告了导致研究药物治疗中止的生殖器真菌感染。

超敏反应

达格列净治疗组有报告超敏反应（如血管性水肿、荨麻疹、超敏）。在血糖控制研究中，0.2%对照药治疗患者和 0.3%达格列净治疗患者报告了严重过敏反应、重度皮肤不良反应和血管性水肿。若出现超敏反应，应停用达格列净；并按照标准疗法治疗，监测直至体征和症状恢复。

糖尿病患者的酮症酸中毒

在 DECLARE 研究中，达格列净治疗组 8574 例患者中有 27 例患者和安慰剂组 8569 例患者中有 12 例患者报告了糖尿病酮症酸中毒（DKA）事件。DKA 事件在研究期间均匀分布。

实验室检查

血清肌酐升高和 eGFR 降低

开始 SGLT2 抑制剂（包括达格列净）治疗可导致血清肌酐小幅升高和 eGFR 降低。血清肌酐和 eGFR 的上述变化通常发生在治疗开始后 2 周内，之后的变化较为缓慢，与基线肾功能无关。如果不符合这种变化模式，则应进行进一步评价，以排除急性肾损伤的可能。在纳入中度肾功能不全的 2 型糖尿病患者的两项研究中，对 eGFR 的急性作用在治疗中止后逆转，表明急性血液动力学变化可能在本品治疗中观察到的肾功能变化中具有重要作用。

红细胞压积升高

汇总 13 项血糖控制安慰剂对照研究显示，达格列净治疗患者的平均红细胞压积值自第 1 周至第 16 周相对基线持续增加，且在第 16 周观察到相对基线最大平均差异。第 24 周时，安慰剂组和达格列净 10mg 组红细胞压积相对基线平均差异分别为-0.33%和 2.30%。第 24 周时，0.4%安慰剂治疗患者和 1.3%达格列净 10mg 治疗患者报告红细胞压积值>55%。

血清无机磷升高

汇总 13 项安慰剂对照研究显示，达格列净治疗患者与安慰剂治疗患者相比，第 24 周平均血清磷水平相对基线升高（分别为平均增加 0.13 和-0.04mg/dL）。第 24 周时，有明显实验室检查异常的高磷血症（17～65 岁：≥5.6mg/dL；≥66 岁：≥5.1mg/dL）的患者比例在达格列净组更高（安慰剂和达格列净 10mg 组分别为 0.9%和 1.7%）。

低密度脂蛋白胆固醇升高

汇总 13 项血糖控制安慰剂对照研究显示，与安慰剂治疗患者相比，达格列净治疗患者平均血脂水平有相对基线的变化。安慰剂组和达格列净 10mg 组的第 24 周总胆固醇相对基线变化分别为 0.0%和 2.5%；第 24 周 LDL-C 相对基线变化分别为-1.0%和 2.9%。在 DECLARE 研究中，达格列净治疗组和安慰剂组 4 年后总胆固醇相对基线平均变化分别为

0.4 mg/dL 和 -4.1 mg/dL，而低密度脂蛋白胆固醇相对基线平均变化则为-2.5 mg/dL 和 -4.4 mg/dL。

血清碳酸氢盐降低

在一项二甲双胍基础上达格列净 10 mg 与注射用艾塞那肽微球联合治疗的研究中，联合治疗组中有 4 例患者（1.7%）的血清碳酸氢盐浓度值小于或等于 13 mEq/L，在达格列净治疗组和注射用艾塞那肽微球治疗组中各有 1 例患者（0.4%）的血清碳酸氢盐浓度值小于或等于 13 mEq/L（参见注意事项）。

上市后经验

糖尿病患者在本品上市后使用的过程中，报告了其它的不良反应。这些反应来自未知数量人群的自发报告，因此无法确切估计其发生频率或判定是否与药物暴露存在因果关系。

- 酮症酸中毒（参见注意事项）
- 急性肾损伤
- 尿脓毒症和肾盂肾炎（参见注意事项）
- 会阴坏死性筋膜炎（福尼尔坏疽）
- 皮疹

【禁忌】

- 对本品有严重超敏反应史者禁用，如过敏反应或血管性水肿（参见不良反应）。
- 透析患者禁用（参见药代动力学中的特殊人群用药）。

【注意事项】

糖尿病患者的酮症酸中毒

已识别到接受钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂(包括达格列净)的 1 型和 2 型糖尿病患者出现酮症酸中毒的报告，酮症酸中毒是一种严重危及生命的疾病，需要紧急住院治疗。在 1 型糖尿病患者的安慰剂对照试验中，与接受安慰剂的患者相比，接受 SGLT2 抑制剂的患者酮症酸中毒风险增加。使用达格列净的患者中有报告出现致死性酮症酸中毒病例。达格列净不适用于治疗 1 型糖尿病患者。

对于接受达格列净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，均应评估其是否出现酮症酸中毒，因为即便血糖水平低于 250mg/dL，也有可能出现达格列净相关酮症酸中毒。如疑似酮症酸中毒，则应停用达格列净，且应对患者进行评估并迅速开始治疗。酮症酸中毒的治疗可能需要胰岛素、补液和碳水化合物的补充。

在许多上市后报告中，尤其是在 1 型糖尿病患者中，由于血糖水平低于糖尿病酮症酸中毒患者的典型血糖水平(通常低于 250mg/dL)，因此无法立即识别出酮症酸中毒，故而其治疗会有所延迟。出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、全身不适和呼吸急促。在部分但非全部病例中，已识别出胰岛素剂量降低、急性发热性疾病、

因疾病或手术导致热量摄入量降低、提示缺乏胰岛素的胰腺疾病(例如 1 型糖尿病，胰腺炎或胰腺手术病史)以及酗酒等酮症酸中毒诱因。

在开始达格列净治疗前，需考虑患者病史中可能导致酮症酸中毒的因素，包括任何病因造成的胰腺胰岛素分泌不足、热量限制和酗酒等。对于接受达格列净治疗的患者，在已知可能导致酮症酸中毒的临床状况(例如因急症或手术延长禁食)下，应考虑监测酮症酸中毒并暂时停用达格列净。重新开始本品治疗前确保去除酮症酸中毒的风险因素。

告知患者酮症酸中毒的症状和体征，指导患者在出现此类症状和体征的情况下停用本品并立刻就医。

血容量不足

本品可能导致血容量不足。采用本品开始治疗后会发生症状性低血压或急性一过性肌酐变化。在接受 SGLT2 抑制剂（包括达格列净）的 2 型糖尿病患者中，已有上市后急性肾损伤的报告，其中一些患者需要住院治疗和透析。肾功能受损患者（eGFR 低于 60mL/min/1.73m^2）、老年患者或正在服用髓袢利尿剂的患者血容量不足和低血压风险可能增加。具有以上一种或多种特征的患者在开始本品治疗前，应评估血容量状态和肾功能，并纠正血容量状态。治疗期间应监测低血压的体征和症状以及肾功能。

肾损害患者用药

DAPA-CKD 研究在 4304 例慢性肾脏病（eGFR 25-75 mL/min/1.73m^2）患者中评价了达格列净。另外，在 DAPA-HF 研究的 1926 例 eGFR 30-60 mL/min/1.73m^2 的患者中也对达格列净进行了评估。达格列净在这两项研究各 eGFR 亚组中的安全性特征与已知的安全性特征一致（参见不良反应和临床试验）。

达格列净的有效性和安全性研究未入组 eGFR 小于 25mL/min/1.73m^2 的患者（参见用法用量），并且透析患者禁用本品（参见禁忌）。

不建议将本品用于eGFR低于45 mL/min/1.73m^{2}的2型糖尿病成年患者以改善血糖控制。基于本品的作用机制，在该条件下本品的降糖作用可能会降低。

在两项纳入中度肾损害患者（分别为eGFR45至小于60 mL/min/1.73 m^2（参见临床试验），和eGFR30至小于60 mL/min/1.73m^2）的研究中评价达格列净。糖尿病伴肾损害患者使用达格列净，可能更容易出现低血压，并可能因血容量不足导致急性肾损伤风险增加。在对于eGFR30至小于60 mL/min/1.73m^{2}患者的研究中发现，达格列净组有13例患者发生骨折，安慰剂组无骨折发生（参见不良反应）。对eGFR小于45 mL/min/1.73m^2，且未确诊CV疾病或无CV危险因素的患者不建议使用达格列净进行血糖控制（参见用法用量）。

尿脓毒症和肾盂肾炎

已有在接受 SGLT2 抑制剂(包括达格列净)治疗的患者中发生严重尿路感染的上市后报告，包括需要住院治疗的尿脓毒症和肾盂肾炎。SGLT2 抑制剂治疗可增加尿路感染的风险。如有指征，则应评估患者的尿路感染体征和症状，并及时处理（参见不良反应）。

与胰岛素和胰岛素促泌剂合用引起低血糖

已知胰岛素和胰岛素促泌剂可引起低血糖。达格列净与胰岛素或胰岛素促泌剂合用可能增加低血糖的风险（参见不良反应）。因此，与达格列净合用时，应使用较低剂量的胰岛素或胰岛素促泌剂，以降低低血糖的风险。

会阴坏死性筋膜炎（福尼尔坏疽）

在接受 SGLT2 抑制剂（包括本品）的糖尿病患者中上市后监测发现会阴坏死性筋膜炎的报告，该疾病是一种罕见但严重且危及生命的坏死性感染，需要紧急手术干预治疗。据报道，女性和男性均有病例出现。严重的结果包括住院治疗、多次手术和死亡。

本品治疗的患者在生殖器或会阴部出现疼痛或压痛、红斑或肿胀，伴有发烧或不适，应注意鉴别是否为坏死性筋膜炎。如果怀疑，要立即起用广谱抗生素治疗，必要时进行外科清创术。停用本品，密切监测血糖水平，并提供适当的替代疗法进行血糖控制。

生殖器真菌感染

达格列净会增加生殖器真菌感染风险，有生殖器真菌感染史的患者更容易生殖器真菌感染（参见不良反应），所以应监测并给予相应治疗。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

风险总结

在妊娠中期和晚期不推荐使用本品。

孕妇使用本品的数据有限，不足以确定药物相关的重大出生缺陷或流产风险。妊娠期糖尿病控制不佳可导致孕妇和胎儿风险（参见*临床考虑*）。

在妊娠前即患有糖尿病且 HbA1c 大于 7%的孕妇中，重大先天缺陷的背景风险预估为 6%-10%，在 HbA1c 大于 10%的孕妇中，该风险高达 20%至 25%。在以上人群中，没有流产的背景风险预估数据。

临床考虑

疾病相关的孕妇和/或胎儿风险

妊娠期糖尿病控制不佳会增加孕妇发生糖尿病酮症酸中毒、先兆子痫、自发性流产、早产和分娩并发症的风险。控制不佳的糖尿病增加胎儿重大先天缺陷、死胎和巨大儿相关疾病的风险。

哺乳

风险总结

尚不清楚达格列净是否会分泌至人乳汁中，也不清楚达格列净对哺乳婴儿和泌乳量的影响。人肾成熟发生在妊娠期和出生后前 2 年，此阶段会发生哺乳暴露，所以有发生肾脏不良结果的风险。

达格列净对哺乳婴儿可产生潜在严重不良反应，建议在哺乳期间不得使用本品。

【儿童用药】

尚未确定达格列净在 18 岁以下儿童患者中的安全性与疗效。

【老年用药】

不建议按年龄调整本品给药剂量。达格列净的 21 项双盲、对照、为改善血糖控制的临床有效性研究汇总显示，5936 例达格列净治疗患者中共 1424 例（24%）为 65 岁及 65 岁以上，其中 207 例（3.5%）患者为 75 岁及 75 岁以上。在对照肾功能（eGFR）水平后，发现 65 岁以下患者和这些 65 岁及 65 岁以上患者的疗效相似。对于≥65 岁患者，为控制血糖，接受达格列净治疗后患者发生低血压不良反应的发生率高于安慰剂治疗患者（参见注意事项和不良反应）。

在 DAPA-HF 和 DAPA-CKD 研究中，65 岁及以下患者和 65 岁以上患者的安全性和有效性相似。在 DAPA-HF 研究中，4744 例 HFrEF 患者中有 2714 (57%)例患者年龄大于 65 岁。在 DAPA-CKD 研究中，4304 例 CKD 患者中有 1818（42%）例患者年龄大于 65 岁。

【药物相互作用】

阳性尿糖试验

对于正服用 SGLT2 抑制剂的患者，不建议采用尿糖试验监测血糖控制，因 SGLT2 抑制剂可增加尿糖排泄，将会导致尿糖试验结果呈阳性。建议采用其他方法监测血糖控制。

与 1,5 脱水葡萄糖醇（1,5-AG）的相互作用试验

不建议用 1,5-AG 来监测血糖，因为对使用 SGLT2 抑制剂治疗的患者来说 1,5-AG 测量值不太可靠。建议采用其他方法监测血糖。

【药物过量】

临床试验期间无达格列净过量给药的报告。

过量给药时，应根据患者临床状况，采取适当的支持疗法。尚未研究通过血液透析清除达格列净。

健康志愿者单次口服高达 500mg 达格列净（50 倍最大推荐人用剂量），在剂量相关时间（500mg 剂量至少服用 5 天）内，可在这些受试者尿液中检出葡萄糖，未报告脱水、低血压或电解质失衡，对 QTc 间期没有临床意义影响。低血糖发生率与安慰剂相似。临床研究中，健康志愿者和 2 型糖尿病受试者连续 2 周服用每日一次高达 100mg（10 倍最大推荐人用剂量）达格列净，其低血糖发生率略高于安慰剂组，与剂量无相关性。治疗组中不良事件（包括脱水或低血压）发生率与安慰剂组相似，实验室参数包括血清电解质和肾功能指标，无具有临床意义的剂量相关变化。

【临床药理】

作用机制

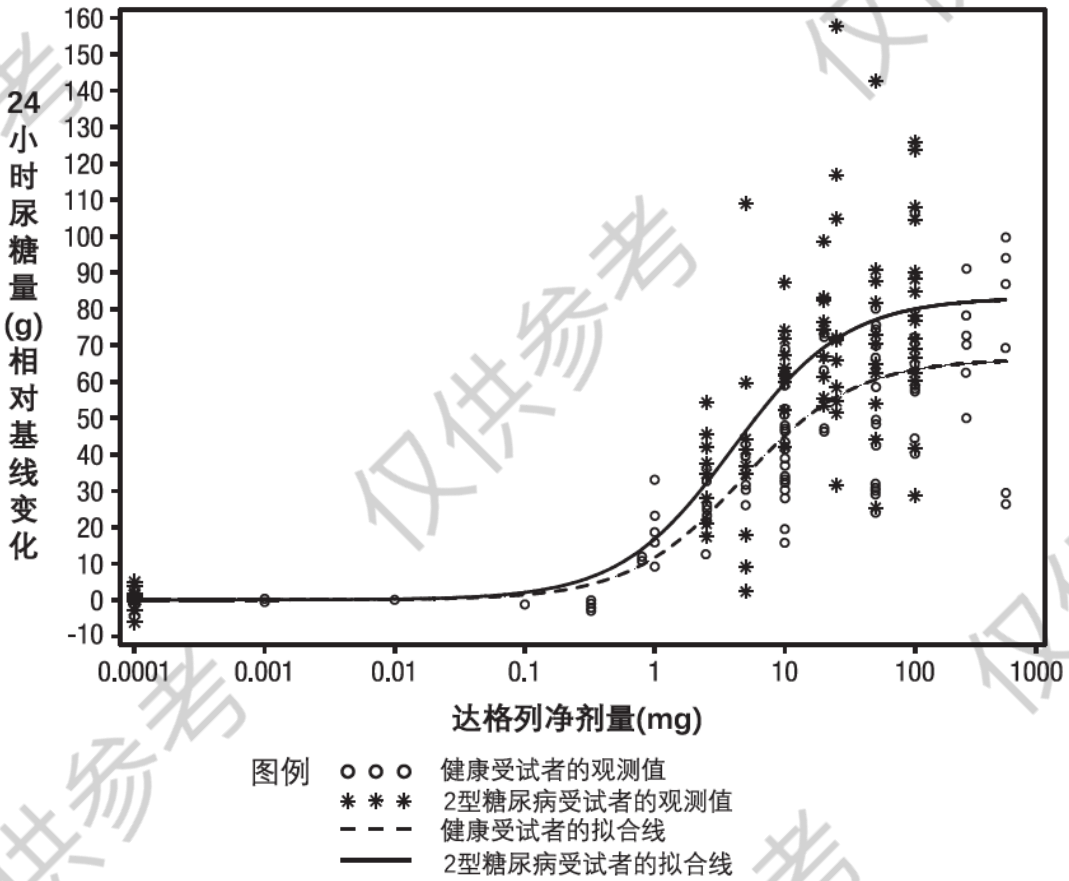
钠-葡萄糖协同转运蛋白 2（SGLT2）表达于近端肾小管中，是负责肾小管滤过的葡萄糖重吸收的主要转运体。达格列净是一种 SGLT2 抑制剂，通过抑制 SGLT2，减少滤过葡

萄糖的重吸收，从而促进尿糖排泄。达格列净还可以减少钠的重吸收，增加钠向远端小管的输送。这可能会影响某些生理功能，包括但不限于降低心脏前负荷和后负荷，下调交感神经活性，以及降低肾小球内压（可能是由管球反馈增加介导的）。

药效学

健康受试者和 2 型糖尿病患者服用达格列净后，观察发现尿液中葡萄糖排出量增加（见下图 1）。2 型糖尿病患者每天服用 5 或 10mg 达格列净连服 12 周后，第 12 周发现尿液中葡萄糖排泄量约达 70 克/天。达格列净日剂量 20mg 下观察到相似的最大葡萄糖排泄量。上述尿糖排泄也导致尿量增加（参见不良反应）。

图 1： 健康受试者和 2 型糖尿病（T2DM）受试者 24 小时尿糖量相对基线变化对应于达格列净剂量的散点图和拟合线（半对数曲线）



药代动力学

吸收

空腹状态下，血浆达峰浓度（C_{max}）通常在口服达格列净后 2 小时内达到。在治疗剂量范围内，C_{max} 和 AUC 值随着达格列净剂量增加成正比增加。给予 10mg 达格列净后，其绝对口服生物利用度是 78%。服药时同时食用高脂膳食，与空腹状态相比，达格列净 C_{max} 降低高达 50%，T_{max} 延长约 1 小时，但 AUC 不变。上述变化不被认为具有临床意义。达格

列净可与或不与食物同服。

分布

达格列净蛋白结合率约为 91%，肾功能不全或肝功能受损不会改变蛋白结合。

代谢

达格列净在人体主要经 UGT1A9 介导代谢；CYP 介导的代谢是作用较弱的清除路径。达格列净广泛代谢，主要形成达格列净 3-O-葡糖苷酸（非活性代谢产物）。50mg[^{14}C]-达格列净剂量中达格列净 3-O-葡糖苷酸占 61%，是人血浆中的主要药物有关物质。

消除

达格列净及相关代谢产物主要经肾消除途径清除。50mg[^{14}C]-达格列净单剂量给药后，总放射性的 75%和 21%分别经尿液和粪便排出。不到 2%剂量以原型药物经尿液排出，约 15%剂量以原型药物经粪便排出。单剂量口服达格列净 10mg 后，达格列净的平均血浆终末半衰期（$t_{1/2}$）大约是 12.9 小时。

特殊人群

肾功能不全患者

与肾功能正常的 2 型糖尿病患者相比，轻度、中度或重度肾功能不全（由 eGFR 确定）的 2 型糖尿病患者在稳态时（20mg，每日一次，连服 7 天）达格列净全身暴露量几何平均值分别高出 45%、100%和 200%。伴或不伴 2 型糖尿病的慢性肾脏病患者之间暴露量没有显著差异。在伴有肾功能不全的 2 型糖尿病患者中，达格列净高暴露量未导致 24 小时尿糖排泄量相应地升高。与肾功能正常的 2 型糖尿病患者相比，伴有轻度、中度和重度肾功能不全患者的 2 型糖尿病患者的稳态 24 小时尿糖排泄分别低 42%、80%和 90%。尚不清楚血液透析对达格列净暴露量是否存在影响（参见用法用量、注意事项和临床试验）。

肝功能受损患者

单剂量口服达格列净 10mg 后，轻度和中度肝功能受损受试者（Child-Pugh A 和 B 类）的达格列净平均 C_{max} 和 AUC 相对匹配的对照组健康受试者分别高出达 12%和 36%。认为这些差异不具有临床意义。对于重度肝功能受损患者（Child-Pugh C 类），达格列净的平均 C_{max} 和 AUC 值分别高出匹配的健康对照组患者 40%和 67%（参见用法用量）。

年龄、性别、种族和体重对药代动力学的作用

基于一项群体药代动力学分析，年龄、性别、种族和体重对达格列净药代动力学未产生有临床意义的作用，因此，不建议调整剂量。

儿童用药

尚未研究儿童人群的药代动力学。

药物相互作用

体外药物相互作用测定

体外研究显示，达格列净和达格列净 3-O-葡萄糖醛酸不抑制 CYP 1A2、2C9、2C19、

2D6 或 3A4，对 CYP 1A2、2B6 或 3A4 也无诱导作用。达格列净是 P 糖蛋白（P-gp）主动转运蛋白的弱底物，达格列净 3-O-葡萄糖醛酸是 OAT3 主动转运蛋白的底物。达格列净或达格列净 3-O-葡萄糖醛酸对 P-gp、OCT2、OAT1 或 OAT3 主动转运蛋白无具有意义的抑制作用。总之，达格列净不太可能影响合用药物（P-gp、OCT2、OAT1 或 OAT3 底物）的药代动力学。

其他药物对达格列净的影响

合用药物对达格列净药代动力学的影响见表 5。不建议调整达格列净的剂量。

表 5：合用药物对达格列净全身暴露量的影响

合用药物（给药方案）*	达格列净（给药方案）*	对达格列净暴露量的作用（变化%[90% CI]）	
		C_{max}	AUC†
无需调整以下用药的剂量：			
口服降糖药			
二甲双胍（1000mg）	20mg	↔	↔
其他药物			
氢氯噻嗪（25mg）	50mg	↔	↔
布美地尼（1mg）	10mg，每日一次，连续 7 天	↔	↔
缬沙坦（320mg）	20mg	↓12% [↓3%, ↓20%]	↔
辛伐他汀（40mg）	20mg	↔	↔
抗感染药			
利福平（600mg，每日一次，连服 6 天）	10 mg	↓7% [↓22%, ↑11%]	↓22% [↓27%, ↓17%]
非甾体类抗炎药			
甲芬那酸（负荷剂量 500 mg，继之以 250mg，每 6 小时一次，连服 14 次）	10 mg	↑13% [↑3%, ↑24%]	↑51% [↑44%, ↑58%]

↔ =无变化（试验药物：参考药物的几何均数比值范围为 0.80～1.25）；↓或↑ =联合治疗组参数分别低于或高于达格列净单药治疗组（试验药物：参考药物的几何均数比值低于 0.80 或高于 1.25）。

* 除非另有说明，否则按照单剂量用药。

† AUC=单剂量给药后药物的 AUC（INF），AUC=多剂量给药后药物的 AUC（TAU）。

达格列净对其他药物的影响

达格列净对其他合用药物的影响见表 6，达格列净对合用药物药代动力学无具有意义的影响。

表 6：达格列净对于联合用药全身暴露量的影响

合用药物（给药方案）*	达格列净（给药方案）*	对合并用药暴露量的作用（变化%[90% CI]）	
		C_{max}	AUC†
无需调整以下用药的剂量：			
口服降糖药			
二甲双胍（1000mg）	20mg	↔	↔
其他药物			
氢氯噻嗪（25 mg）	50mg	↔	↔
布美地尼（1mg）	10mg，每日一次，连服 7 天	↑13% [↓2%,↑31%]	↑13% [↓1%,↑30%]
缬沙坦（320mg）	20mg	↓6% [↓24%,↑16%]	↑5% [↓15%,↑29%]
辛伐他汀（40mg）	20mg	↔	↑19%
地高辛（0.25 mg）	负荷剂量 20mg，继之以 10mg，每日一次，连服 7 天	↔	↔
华法林（25 mg）	负荷剂量 20mg，继之以 10 mg，每日一次，连服 7 天	↔	↔

↔ =无变化（试验药物：参考药物的几何均数比值范围为 0.80～1.25）；↓或↑ =联合治疗组参数分别低于或高于其他药物单药治疗组（试验药物：参考药物的几何均数比值低于 0.80 或高于 1.25）。

* 除非另有说明，否则按照单剂量用药。

† AUC=单剂量给药后药物的 AUC（INF），AUC=多剂量给药后药物的 AUC（TAU）。

【临床试验】

达格列净在 2 型糖尿病患者中开展了单药治疗、与二甲双胍及胰岛素联合治疗的试验，也在中度肾功能不全的 2 型糖尿病患者中进行了达格列净的研究。达格列净也在 HFrEF 人群中开展了 DAPA-HF 研究，以及在慢性肾脏病患者中开展了 DAPA-CKD 研究。

2 型糖尿病

单药治疗

在全球开展的达格列净单药治疗临床研究中，共 840 例控制不良的 2 型糖尿病初治患者参加了这 2 项安慰剂对照研究，以评价达格列净单药治疗的安全性和疗效。

在一项单药治疗研究中，共 558 例糖尿病未完全控制的初治患者参加为期 24 周研究。在 2 周饮食与锻炼的安慰剂导入期结束后，485 例 HbA1c≥7%且≤10%的患者随机接受达格列净 5mg 或达格列净 10mg，每日一次，早上服用（QAM，主队列）或晚上服用（QPM），或安慰剂治疗。

第 24 周，与安慰剂组相比，达格列净 10mgQAM 治疗组的 HbA1c 和空腹血糖（FPG）得到显著改善（见表 7）。

表 7：达格列净单药治疗安慰剂对照研究第 24 周的结果（LOCF[a]，主队列-早上服用组）

	单药治疗		
	达格列净 10 mg	达格列净 5 mg	安慰剂
N[b]	70	64	75
糖化血红蛋白（%）			
基线平均值	8.0	7.8	7.8
相对基线的变化[c]	-0.9	-0.8	-0.2
与安慰剂的差异[c]	-0.7*	-0.5	
(95%置信区间)	(-1.0, -0.4)	(-0.8, -0.2)	
受试者（%）达到：糖化血红蛋白< 7%			
经基线校正	50.8§	44.2§	31.6
空腹血糖（mg/dL）			
基线平均值	166.6	157.2	159.9
相对基线的变化[c]	-28.8	-24.1	-4.1
与安慰剂的差异[c]	-24.7*	-19.9	
(95% 置信区间)	(-35.7, -13.6)	(-31.3, -8.5)	
体重（kg）			
基线平均值	94.1	87.2	88.8
相对基线的变化[c]	-3.2	-2.8	-2.2
与安慰剂的差异[c]	-1.0	-0.7	
(95% 置信区间)	(-2.2, 0.3)	(-1.9, 0.6)	

[a] LOCF：末次观察（挽救受试者于挽救前）结转法

[b] 在短期双盲研究期间，至少服用一次双盲研究药物的所有随机受试者

[c] 校正基线值的最小二乘法均数

* 与安慰剂比 p 值< 0.0001

§ 因为对次要终点进行了序贯检验分析，未评估统计学意义

在亚洲也进行了单药治疗 3 期临床研究，研究设计与全球开展的单药治疗相似。共计 393 例受试者随机接受治疗，其中 326 例为中国患者。在亚洲患者中，与对照组相比，达格列净 5mg/天和 10mg/天治疗 24 周后的 HbA1c、血糖控制达标率及体重指标均发生显著变化。达格列净 5mg 和 10mg 治疗组第 24 周 HbA1c 自基线平均变化校正值（LOCF）分别为-1.04%和-1.11%，相比之下，安慰剂治疗组为-0.29%（表 8）。

表 8：亚洲人群中达格列净单药治疗安慰剂对照研究第 24 周的结果（LOCF[a]）

	单药治疗

	达格列净 10 mg	达格列净 5 mg	安慰剂
N[b]	133	128	132
糖化血红蛋白（%）			
基线平均值	8.3	8.2	8.3
相对基线的变化[c]	-1.1	-1.0	-0.3
与安慰剂的差异[c]	-0.8*	-0.8*	
(95%置信区间)	(-1.0, -0.6)	(-0.9, -0.6)	
空腹血糖（mg/dL）			
基线平均值	161.8	154.2	166.6
相对基线的变化[c]	-31.6	-25.1	-2.5
与安慰剂的差异[c]	-34.2*	-27.7*	
(95% 置信区间)	(-40.4，-27.9)	(-34.0，-21.4)	
餐后 2 小时血糖（mg/dL）			
基线平均值	230.3	224.0	250.4
相对基线的变化[c]	-54.9	-46.8	1.1
与安慰剂的差异[c]	-56.0*	-47.9*	
(95%置信区间)	(-68.7, -43.3)	(-60.8, -35.0)	
体重（kg）			
基线平均值	70.8	68.9	72.2
相对基线的变化[c]	-2.3	-1.6	-0.3
与安慰剂的差异[c]	-2.0*	-1.4*	
(95% 置信区间)	(-2.6, -1.3)	(-2.0, -0.7)	
受试者（%）达到： 糖化血红蛋白< 7%			
经基线校正	49.8*	42.6*	21.3

[a] LOCF：末次观察（挽救受试者于挽救前）结转法

[b] 在短期双盲研究期间，至少服用一次双盲研究药物的所有随机受试者

[c] 最小二乘法

* 与安慰剂比 p 值< 0.0001

在中国队列中，与对照组相比，达格列净 5mg/天和 10mg/天治疗 24 周后的 HbA1c 和 FPG、餐后血糖（PPG）、血糖控制达标率及体重指标均发生显著变化。

达格列净 5mg 和 10mg 治疗组第 24 周 HbA1c 自基线平均变化校正值（LOCF）分别为-1.06%和-1.16%，相比之下，安慰剂治疗组为-0.36%；第 24 周 FPG 自基线平均变化校正值（LOCF）分别为-24.8mg/dL 和-32.9mg/dL，而安慰剂治疗组为 2.0mg/dL。第 24 周餐后 2 小时血糖水平自基线平均变化校正值（LOCF）分别为-47.2mg/dL 和-54.1mg/dL，安慰剂治疗组平均升高 3.00mg/dL；第 24 周体重自基线平均变化校正值（LOCF）分别为-1.44kg 和-2.33kg，而安慰剂治疗组为-0.23kg；血糖控制达标率分别为 45.7%和 52.5%，安慰剂治疗组为 20.3%。

联合二甲双胍治疗

在全球的达格列净联合二甲双胍治疗的试验中，共 546 例 2 型糖尿病未完全控制（HbA1c≥7%且≤10%）患者入组 1 项为期 24 周、安慰剂对照研究，以评价达格列净与二甲双胍联合治疗的情况。接受二甲双胍剂量≥1500mg/天的患者在完成为期 2 周、单盲、安慰剂导入期后随机分配治疗。导入期之后，除当前剂量的二甲双胍外，合格患者将随机接受达格列净 5mg、达格列净 10mg 或安慰剂。

作为二甲双胍的添加治疗，与安慰剂相比，达格列净 10mg 治疗第 24 周，HbA1c 和 FPG 得到有统计学显著意义的改善，体重出现有统计学显著意义的下降（见表 9）。达格列净 5mg 和 10mg+二甲双胍治疗后，收缩压相对基线的平均变化与安慰剂+二甲双胍组的差异具有统计学显著意义（2 种剂量的 p 值均小于 0.05），分别为-4.5mmHg 和-5.3mmHg。

表 9：达格列净联合二甲双胍治疗安慰剂对照研究第 24 周的结果（LOCF[a]）

	联合二甲双胍治疗		
	达格列净 10 mg +二甲双胍	达格列净 5 mg +二甲双胍	安慰剂 +二甲双胍
N[b]	135	137	137
糖化血红蛋白（%）			
基线平均值	7.9	8.2	8.1
相对基线的变化[c]	-0.8	-0.7	-0.3
与安慰剂的差异[c]	-0.5[d]	-0.4[d]	
(95%置信区间)	(-0.7, -0.3)	(-0.6, -0.2)	
受试者（%）达到：糖化血红蛋白< 7% 经基线校正	40.6%[e]	37.5%[e]	25.9%
空腹血糖（mg/dL）			
基线平均值	156.0	169.2	165.6
第 24 周时相对基线的变化[c]	-23.5	-21.5	-6.0
与安慰剂的差异[c]	-17.5[d]	-15.5[d]	
(95%置信区间)	(-25.0, -10.0)	(-22.9, -8.1)	
第 1 周时相对基线的变化[c]	-16.5[d] (N=115)	-12.0[d] (N=121)	1.2 (N=126)
体重（kg）			
基线平均值	86.3	84.7	87.7
相对基线的变化[c]	-2.9	-3.0	-0.9
与安慰剂的差异[c]	-2.0[d]	-2.2[d]	
(95% 置信区间)	(-2.6,-1.3)	(-2.8,-1.5)	

[a] LOCF：末次观察（挽救受试者于挽救前）结转法

[b] 在短期双盲研究期间，至少服用一次双盲研究药物的所有随机受试者

[c] 校正基线值的最小二乘法均数

[d] 与安慰剂+二甲双胍比 p 值< 0.0001

[e] 与安慰剂+二甲双胍比 p 值< 0.05

在亚洲也进行了达格列净联合二甲双胍治疗 3 期临床研究，研究设计与全球开展的联合二甲双胍治疗相似。共 444 名受试者随机接受治疗，其中，382 名受试者是中国人。在亚洲患者中，与对照组相比，达格列净 5mg/天和 10mg/天组的患者接受治疗 24 周后，HbA1c、空腹血糖、餐后血糖、血糖控制达标率及体重均有显著改善（表 10)。另外，第 24 周时，达格列净＋二甲双胍组的收缩压减少（-2.5 至-4.1mmHg)而安慰剂＋二甲双胍组的收缩压增加（+1.8mmHg)。

表 10：亚洲人群达格列净联合二甲双胍安慰剂对照研究第 24 周结果（LOCF[a]）

	联合二甲双胍治疗		
	达格列净 10 mg +二甲双胍	达格列净 5 mg +二甲双胍	安慰剂 +二甲双胍
N[b]	152	147	145
糖化血红蛋白（%）			
基线平均值	8.17	8.09	8.10
相对基线的变化[c]	-0.85	-0.82	-0.23
与安慰剂的差异[c]	-0.62*	-0.59*	
(95% 置信区间)	(-0.79, -0.45)	(-0.76, -0.42)	
空腹血糖（mg/dL）			
基线平均值	161.8	161.2	163.4
相对基线的变化[c]	-26.6	-21.6	0.5
与安慰剂的差异[c]	-27.1*	-22.1*	
(95%置信区间)	(-33.5, -15.7)	(-28.6, -15.6)	
餐后 2 小时血糖（mg/dL）			
基线平均值	254.1	253.5	254.9
相对基线的变化[c]	-64.6	-57.8	-15.5
与安慰剂的差异[c]	-49.1*	-42.3*	
(95% 置信区间)	(-60.53, -37.74)	(-53.84, -30.73)	
体重（kg）			
基线平均值	71.43	70.78	71.16
相对基线的变化[c]	-2.56	-1.84	-0.74
与安慰剂的差异[c]	-1.82*	-1.10*	
(95%置信区间)	(-2.36,-1.28)	(-1.65,-0.56)	
受试者（%）达到：			
糖化血红蛋白< 7% 经基线校正	33.0#	32.9#	17.5

[a] LOCF：末次观察（挽救受试者于挽救前）结转法

[b] 在短期双盲研究期间，至少服用一次双盲研究药物的所有随机受试者

[c] 几何最小二乘值平均值（校正基线值）

* 与安慰剂组比 p 值< 0.0001

[#] 与安慰剂组比 p 值< 0.001

在中国队列中，与对照组相比，达格列净 5mg/天和 10mg/天组患者接受治疗 24 周后，HbA1c、空腹血糖、餐后血糖、血糖控制率、体重和收缩压发生显著改善。

联合胰岛素治疗

在全球开展的联合胰岛素治疗试验是一项为期 24 周、安慰剂对照研究，以评价达格列净作为胰岛素添加药物的疗效。共 808 例血糖未完全控制（HbA1c≥7.5%且≤10.5%）的 2 型糖尿病患者随机入组。对于入组研究前已经接受稳定胰岛素治疗方案（每天平均注射至少 30IU 胰岛素至少治疗 8 周），并且最多接受 2 种其它口服抗糖尿病药物（OAD，包括二甲双胍）治疗的患者，在完成 2 周导入期后，在其目前使用的胰岛素和其他 OAD（如果有）上，分别接受达格列净 5mg、10mg 或安慰剂作为添加治疗药物治疗。按照患者有或无 OAD 治疗背景进行分层。治疗期间，仅允许未达到降血糖目标的患者可以增加或减少胰岛素剂量。治疗期间不得调整盲态研究药物或 OAD 的剂量，除外在停止胰岛素治疗后因担心低血糖事件而对 OAD 减量。

本研究中，50%患者在基线时接受胰岛素单药治疗，另外 50%接受一种或 2 种 OAD 加胰岛素治疗。第 24 周，与安慰剂+胰岛素（不加或最多加 2 种 OAD）联合治疗组相比，达格列净 10mg 联合治疗组可使 HbA1c 显著改善，胰岛素平均剂量显著减少，体重显著下降（表 11）；无论在胰岛素单用的受试者，还是胰岛素+OAD 联合治疗的受试者中，达格列净在 HbA1c 的疗效相似。与安慰剂+胰岛素相比，达格列净 10mg+胰岛素治疗后，收缩压相对基线的平均变化具有显著统计学意义（p<0.05)，为-3.0mmHg。

与安慰剂+胰岛素联合治疗组相比，达格列净 5mg（-5.7IU，相对安慰剂差异）与 10mg（-6.2IU，相对安慰剂差异）每日一次导致胰岛素平均日剂量具有统计学显著意义的下降（2 种剂量的 p<0.0001），且达格列净 10mg 治疗组（19.6%）降低其胰岛素剂量的患者比例在统计学上显著高于安慰剂组（11.0%）。

表 11：达格列净联合胰岛素治疗安慰剂对照研究的第 24 周治疗结果（LOCF[a]）

联合胰岛素治疗，或联合胰岛素和 1 种或 2 种口服降糖药治疗			
	达格列净 10 mg +胰岛素	达格列净 5 mg +胰岛素	安慰剂 +胰岛素
N[b]	194	211	193
糖化血红蛋白（%）			
基线平均值	8.6	8.6	8.5
相对基线的变化[c]	-0.9	-0.8	-0.3
与安慰剂的差异[c]	-0.6[d]	-0.5[d]	
(95%置信区间)	(-0.7, -0.5)	(-0.7, -0.4)	
空腹血糖（mg/dL）			
基线平均值	173.7	NT[e]	170.0

相对基线的变化 [c]	-21.7	NT[e]	3.3
与安慰剂的差异 [c]	-25.0[d]	NT[e]	
(95%置信区间)	(-34.3, -15.8)		
体重（kg）			
基线平均值	94.6	93.2	94.2
相对基线的变化 [c]	-1.7	-1.0	0.0
与安慰剂的差异 [c]	-1.7[d]	-1.0[d]	
(95%置信区间)	(-2.2, -1.2)	(-1.5, -0.5)	

[a] LOCF：末次观察（挽救受试者于挽救前）结转法

[b] 具有基线时和基线后至少一次疗效检测数据的随机入组治疗患者。

[c] ANCOVA 模型的校正基线值的最小二乘法均数

[d] 与安慰剂+胰岛素比 p 值< 0.0001

[e] 未进行正式检验，因为在早期序列检验中，终点未达到具有统计学意义的差异。

在亚洲也进行了达格列净联合胰岛素治疗的 3 期临床研究，研究设计与全球开展的联合胰岛素治疗相似。共 272 名受试者随机接受对其目前剂量胰岛素和其他 OAD（适用时）的达格列净 10mg 或安慰剂联合治疗，其中 217 名受试者为中国人。在亚洲患者人群中，与对照组相比，治疗 24 周的达格列净 10mg/日组患者的 HbA1c、空腹血糖、血糖控制达标率和体重得到显著改善（表 12）。达格列净 10mg+胰岛素组治疗后，收缩压相对基线的平均变化与安慰剂+胰岛素组的差异为-5.1mmHg（95%Cl: -8.0,-2.1），具有显著统计学意义。

表 12：亚洲人群达格列净联合胰岛素治疗安慰剂对照研究的第 24 周治疗结果（LOCF[a]）

联合胰岛素治疗，或联合胰岛素和 1 种或 2 种口服降糖药治疗		
	达格列净 10 mg +胰岛素	安慰剂 +胰岛素
N[b]	139	133
糖化血红蛋白（%）		
基线平均值	8.50	8.57
相对基线的变化 [c]	-0.87	0.03
与安慰剂的差异 [c]	-0.90*	
(95%置信区间)	(-1.09, -0.71)	
空腹血糖（mg/dL）		
基线平均值	179.0	167.7
相对基线的变化 [c]	-30.6	0.1
与安慰剂的差异 [c]	-30.7*	
(95%置信区间)	(-39.8, -21.6)	
体重（kg）		
基线平均值	71.12	72.43
相对基线的变化 [c]	-1.00	0.37
与安慰剂的差异 [c]	-1.38*	
(95%置信区间)	(-1.98, -0.77)	
胰岛素平均日总剂量（TDDI）		

基线平均值	39.29	40.96
相对基线的变化 [c]	-0.70	0.74
与安慰剂的差异 [c]	-1.43**	
(95%置信区间)	(-2.42, -0.42)	
受试者（%）达到：		
糖化血红蛋白<7%		
经基线校正	24.7	2.4
与安慰剂的差异 [c]	22.3%	
(95%置信区间)	(14.9, 29.6)	

[a] LOCF：末次观察（挽救受试者于挽救前）结转法

[b] 在短期双盲研究期间，至少服用一次双盲研究药物的所有随机受试者

[c] 最小二乘法

* 与安慰剂组比 p 值< 0.0001

** P 值< 0.01

在中国队列中，与对照组相比，达格列净 10 mg/天组患者接受治疗 24 周后，HbA1c、空腹血糖、血糖控制达标率、体重和收缩压均发生显著改善。

亚洲患者及中国队列研究的有效性和安全性结果与在全球开展的达格列净单药治疗研究、达格列净联合二甲双胍治疗研究和达格列净联合胰岛素治疗研究结果相似，且与达格列净研发项目中所有临床研究中得出的达格列净的总体产品特性一致。各治疗组之间出现不良事件的受试者比例相似。在中国队列中达格列净是安全的且耐受性良好。

2 型糖尿病患者的心血管结局研究

达格列净评估心血管事件的结局研究（DECLARE 研究）是一项国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床研究，旨在评估达格列净与安慰剂相比添加到标准治疗后对心血管结局的影响。所有的患者均为 2 型糖尿病患者，伴有已确诊的心血管疾病或至少两种心血管风险因素（男性年龄≥55 岁，女性年龄≥60 岁，伴有一种或多种以下情况：血脂异常、高血压或目前吸烟）。研究者可根据判断自行进行调整抗糖尿病和动脉硬化症的合并治疗，以确保参与者能够按照这些疾病的标准疗法接受治疗。

17160 例随机患者中，6974 例（40.6%）伴有确诊的心血管疾病，10186 例（59.4%）不伴有确诊的心血管疾病。共有 8582 例患者随机分配至达格列净 10mg 组，8578 例患者随机分配至安慰剂治疗组，患者中位随访时间为 4.2 年。其中， 中国入组 215 例患者，中位随访时间为 3.1 年。

大约 80%的试验人群为白人，4%为黑人或非裔美国人，13%为亚洲人。平均年龄为 64 岁，约 63%为男性。

糖尿病病程平均为 11.9 年；22.4%患者的糖尿病病程少于 5 年。平均 eGFR 为 85.2mL/min/1.73m^2。基线时，23.5%的患者存在微量白蛋白尿（30mg/g≤UACR≤300mg/g）和 6.8%的患者存在大量白蛋白尿（UACR > 300 mg/g）。平均 HbA1c 为 8.3%，平均 BMI 为 32.1kg/m^2。基线时，10%患者具有心衰病史。

大多数患者（98.1%）在基线时使用一种或多种糖尿病药物。82.0%的患者接受二甲双胍治疗、40.9%接受胰岛素治疗、42.7%接受磺脲类药物治疗、16.8%接受 DPP4 抑制剂治疗、4.4%接受 GLP-1 受体激动剂治疗。

大约 81.3%的患者接受血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂治疗、75.0%接受他汀类药物治疗、61.1%接受抗血小板治疗、55.5%接受乙酰水杨酸治疗、52.6%接受 β 受体阻滞剂治疗、34.9%接受钙通道阻滞剂治疗、22.0%接受噻嗪类利尿剂治疗、10.5%接受髓袢利尿剂治疗。

主要终点是首次发生心血管死亡、心肌梗死或缺血性脑卒中中风（MACE）复合终点事件的时间，以及首次发生因心力衰竭住院或心血管死亡复合终点事件的时间。次要终点是肾脏复合终点和全因死亡率。

采用 Cox 比例风险模型对心血管死亡、心肌梗死或缺血性脑卒中[MACE]的复合终点进行非劣效性检验，预先规定的风险比（HR）的非劣效界值是 1.3；如果非劣效性被确证，则对两个主要终点的优效性进行检验：1）因心衰住院或心血管死亡的复合终点，和 2）MACE。两个治疗组中 MACE 发生率相似：达格列净组 2.30 起 MACE 事件/100-患者年，而安慰剂组每 2.46 起 MACE 事 件 /100-患者年。与安慰剂相比，与达格列净相关的 MACE 风险比预估值为 0.93，置信区间为 95%（0.84，1.03）。该置信区间的上限 1.03 排除了预先规定的大于 1.3 的非劣效界值。

达格列净在降低因心衰而住院或心血管死亡的主要复合终点发生率方面也优于安慰剂（HR 0.83 [95% CI 0.73，0.95]。）

该治疗效果是由于随机接受达格列净的受试者因心衰而住院的风险显著降低（HR 0.73 [95% CI 0.61, 0.88]）引起的，而心血管死亡的风险没有变化（图 2，图 3 和表 13）。

表 13：DECLARE 研究中复合终点*及其组分的治疗作用

	发生事件的患者 n（%）		
疗效变量（至第一次发生的时间）	**达格列净 10 mg N=8582**	**安慰剂 N=8578**	**风险比（95% CI）**
主要终点			
因心力衰竭住院、CV 死亡的复合终点†	417 (4.9)	496 (5.8)	0.83 (0.73, 0.95)
CV 死亡、MI 及缺血性脑卒中的复合终点	756 (8.8)	803 (9.4)	0.93 (0.84, 1.03)
复合终点的组分‡			
因心力衰竭而住院	212 (2.5)	286 (3.3)	0.73 (0.61, 0.88)
CV 死亡	245 (2.9)	249 (2.9)	0.98 (0.82, 1.17)

心肌梗死	393 (4.6)	441 (5.1)	0.89 (0.77, 1.01)
缺血性脑卒中	235 (2.7)	231 (2.7)	1.01 (0.84, 1.21)

N =患者数量，CI =置信区间，CV =心血管，MI =心肌梗死，

*全分析集。

†与安慰剂组相比，p-值=0.005。

‡复合终点各组分发生的事件总数。

图 2：DECLARE 研究中首次因心衰而住院或发生心血管死亡的时间

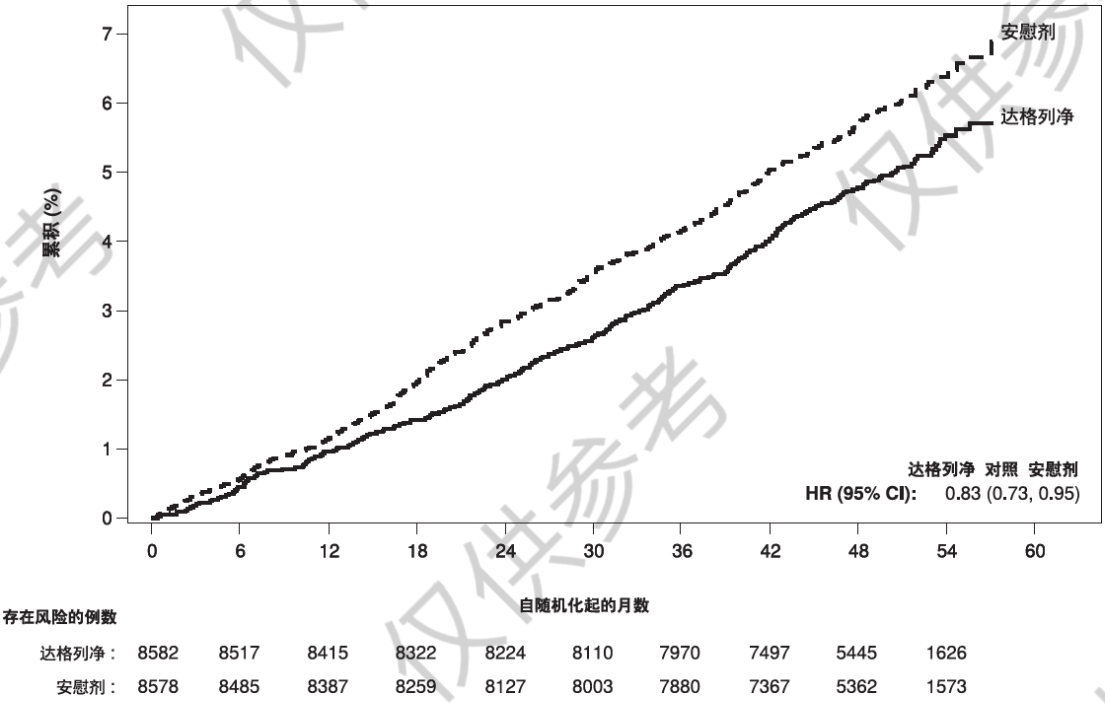
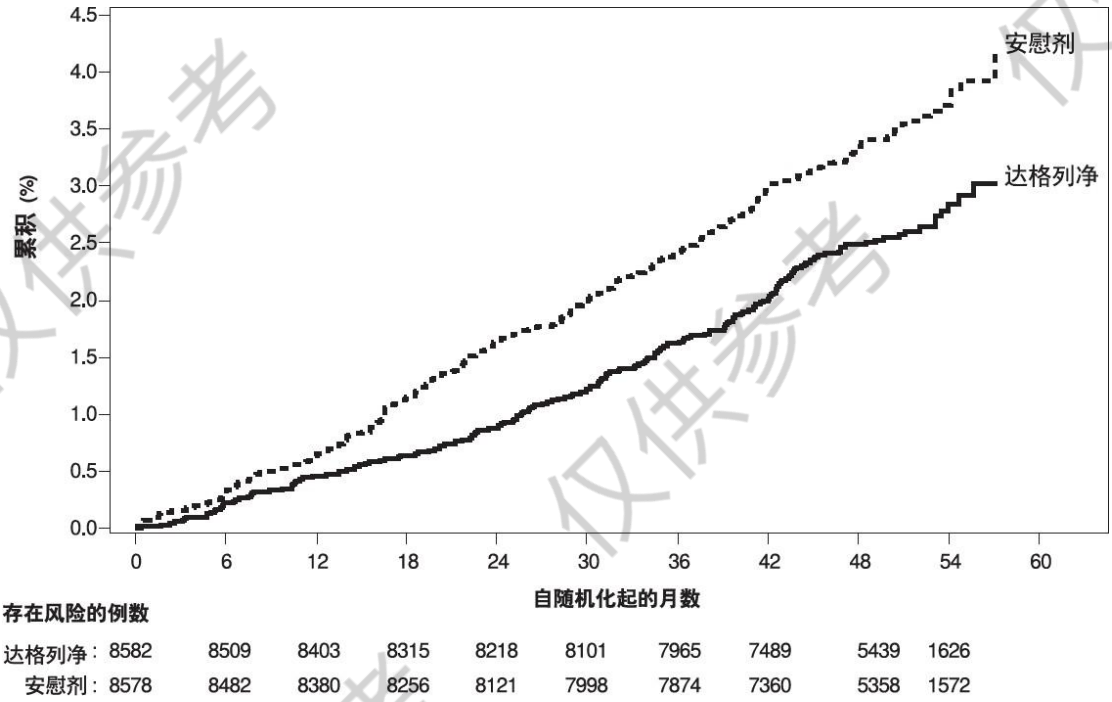


图 3：DECLARE 研究中首次因心衰而住院的时间



中度肾功能不全的 2 型糖尿病患者用药

在中度肾功能不全的2型糖尿病患者中实施的两项安慰剂对照研究中评估了达格列净。

患有 2 型糖尿病且 eGFR 在 45 至小于 60 mL/min/1.73 m^2 之间对当前糖尿病治疗反应不佳的患者参与了为期 24 周双盲、安慰剂对照的临床研究(NCT02413398)。患者随机分入达格列净 10mg 或安慰剂组，每日口服一次。在第 24 周时，与安慰剂相比，达格列净在统计学上显著降低了 HbA1c（表 14）。

表 14: 安慰剂对照研究达格列净治疗 2 型糖尿病伴肾功能不全 (eGFR 45 至小于 60 mL/min/1.73 m^2)患者的第 24 周结果

	达格列净 10 mg	安慰剂
患者数量：	N=160	N=161
HbA1c（%）		
基线（平均值）	8.3	8.0
相对基线变化（调整后平均值*）	-0.4†	-0.1
与安慰剂之间的差异（调整后平均值*）（95%CI）	-0.3† (-0.5, -0.1)	

* 最小二乘平均值调整的基线值；第 24 周，接受达格列净和安慰剂治疗后分别有 5.6%和 6.8%的患者缺失 HbA1c 值。采用恢复脱落的值，即中止治疗的受试者第 24 周观察到的 HbA1c 值来填补 HbA1c 的缺失值。

† 与安慰剂相比 p= 0.008

【药理毒理】

毒理研究

遗传毒性

达格列净Ames试验结果为阴性；达格列净在有S9活化且浓度≥100μg/mL的体外染色体畸变试验中结果为阳性；在大鼠体内微核或DNA修复的试验中，达格列净在高于临床剂量2100倍的暴露量下，结果为阴性。

生殖毒性

达格列净分别在雄性和雌性≤1708倍和998倍人体最大推荐剂量的暴露量下，对大鼠的交配行为、生育力或早期胚胎发育未见影响。

在大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，达格列净在高达75mg/kg/天剂量下（临床最大剂量10mg的1441倍），未见胚胎致死或致畸作用。在≥150mg/kg剂量下（临床最大剂量10mg的2344倍），胎仔可见血管、肋骨、椎骨、胸骨柄畸形和骨骼改变。在兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，达格列净在所有给药剂量下均未见胚胎-胎仔发育毒性。

在大鼠围产期毒性试验中，母鼠于妊娠期第6天至哺乳期第21天给予达格列净1、15或75mg/kg/天。在75mg/kg/天剂量下（母鼠和子代中达格列净暴露量分别是人临床剂量的1415

和137倍），成年子代可见肾盂扩张发生率或严重程度增加。在≥1mg/kg/天（约为人临床剂量的19倍）剂量下，幼仔可见剂量相关的体重降低。在1mg/kg/天（约为人临床剂量的19倍）剂量下，未见对发育终点的不良反应。

达格列净可通过大鼠乳汁分泌，浓度可达母鼠血浆水平的0.49倍。

致癌性

在小鼠和大鼠2年致癌性试验中，雄性和雌性小鼠经口给药剂量分别为5、15、40mg/kg/天和2、10、20mg/kg/天，雄性和雌性大鼠经口给药剂量为0.5、2和10mg/kg/天达格列净各给药剂量下均未诱发肿瘤。按AUC计算，小鼠最高给药剂量约为人临床剂量10mg/天的72倍（雄性）和105倍（雌性），大鼠约为131倍（雄性）和186倍（雌性）。

【贮藏】

密闭，不超过 30℃保存