

· 世界新药信息 ·

治疗成人 2 型糖尿病的复方缓释片 Invokamet[®] XR

陈本川 编译

(湖北丽益医药科技有限公司, 武汉 430205)

摘要 复方缓释片 Invokamet[®] XR 由美国强生公司 (Johnson & Johnson) 旗下的杨森制药公司 (Janssen Pharms) 研发, 为固定剂量的坎格列净 (canagliflozin) 和缓释盐酸二甲双胍 (metformin hydrochloride) 组成的复方缓释片。该药于 2016 年 9 月 20 日获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市, 商品名为 Invokamet[®] XR, 是美国批准的首个由一种钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制药和缓释骨架、盐酸二甲双胍组成的复方缓释片, 为成人 2 型糖尿病的一线治疗药。该文对 Invokamet[®] XR 的非临床和临床药理毒理学、临床研究、适应证、剂量与用法、用药注意事项、不良反应、知识产权状态和国内外研究进展等进行介绍。

中图分类号 R977.15

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2017)03-0353-09

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.03.027

复方缓释片 Invokamet[®] XR 由美国强生公司 (Johnson & Johnson, JNJ) 旗下的杨森制药公司 (Janssen Pharms) 研发, 为固定剂量的坎格列净 (canagliflozin) 和缓释骨架的盐酸二甲双胍 (metformin hydrochloride, MET) 组成的复方缓释片。该药于 2016 年 9 月 20 日获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市, 商品名 Invokamet[®] XR。主要组分之一 MET 于 1995 年 9 月 13 日获 FDA 批准上市, 商品名 Glucophage[®], 至今已是全世界治疗 2 型糖尿病的一线药物; 另一组分 Canagliflozin, 暂译名坎格列净, 异名卡格列净、卡那氟星等, 代号 JNJ-28431754 及 TA-7284, 缩写 CANA, 英文化学名 (2S,3R,4R,5S,6R) -2-[3-[5-[4-fluoro-phenyl]-thiophen-2-ylmethyl]-4-methylphenyl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-Triol hemihydrate, 中文化学名 (2S,3R,4R,5S,6R) -2-[3-[5-[4-氟苯基]-噻吩亚甲基-2-]-4-甲基苯基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇半水合物。CANA 由 JNJ 的比利时杨森研究与发展有限责任公司 (Janssen Research & Development LLC) 研制, 是选择性钠-葡萄糖协同转运蛋白 (sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2) 抑制药, 于 2013 年 3 月 29 日首次获得 FDA 批准上市, 商品名 Invokana[®], 有 100 和 300 mg 薄膜包衣片 2 种规格, 作为成年 2 型糖尿病患者对食物和运动

改善血糖控制的辅助治疗药。随后, 于 2013 年 11 月 29 日获得欧洲药品管理局 (EMA) 批准上市。因 CANA 几乎不溶于水, 单药治疗成年 2 型糖尿病疗效欠佳。杨森制药公司研制了固定剂量的 CANA 和速释 MET 组成的复方片, 商品名 Vokanamet[®], 于 2014 年 5 月 15 日首先获得 EMA 批准, 用于治疗成人 2 型糖尿病。由 CANA 50 或 150 mg 和 MET 850 或 1 000 mg 组成 4 种剂量规格的复方片剂, 适用于 18 岁以上成人 2 型糖尿病患者, 以改善其血糖控制, 适用于对 MET 单药治疗已达最大耐受剂量但仍不能充分控制血糖的患者; 服用最大耐受剂量 MET 联合其他口服降糖药物或胰岛素治疗仍不能充分控制血糖的患者; 正在接受 CANA 片和 MET 片联合治疗的患者。而杨森制药公司在美国申请上市的复方制剂由 CANA 50 或 150 mg 和 MET 1500 或 1 000 mg 组成 4 种剂量规格的复方片剂。2014 年 1 月申请新药上市遭到 FDA 拒绝, FDA 要求提供更多临床有效性和安全性的数据。经与 Vokanamet[®] 进行临床试验等效性验证, 取得一致性的结果, 于 2014 年 8 月 8 日获得美国 FDA 批准上市, 商品名 Invokamet[®]。推荐剂量每日服药两次。相对于单服 MET 或 CANA, Invokamet[®] 能更有效降低糖化血红蛋白 (Hemoglobin A1c, HbA1c)。而首次批准上市的 Invokamet[®] XR 是含有缓释骨架的 MET 复方缓释片, 1 日只服 1 次, 可改善 Invokamet[®] 药动学特性, 减少服药频率, 降低不良反应^[1-3]。

1 非临床毒理学^[1-2]

尚未查阅到对复方缓释片 Invokamet[®] XR 在动物试验进行致畸、致突变和影响生育能力的评价研究, 所

收稿日期 2016-11-22 修回日期 2016-12-28

作者简介 陈本川 (1936-), 男, 福建厦门人, 研究员, 主要研究方向: 药物化学、药物信息调研。电话: 027-81628599, E-mail: chbch@163.com。

列举的数据分别依据对 CANA 和 MET 研究的结果。

1.1 致畸、致突变 ①CANA:对 CD1 小鼠和 SD 大鼠进行为期 2 年的致癌性评估,对小鼠给予 10,30 或 100 mg·kg⁻¹,相当于 ≥14 倍 300 mg 临床剂量的接触量,不增加肿瘤发生率。雄性大鼠在所有受试剂量(10,30 和 100 mg·kg⁻¹)均观察到睾丸间质细胞瘤显著增加,可能是促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)继发性增加的缘故。一项为期 12 周的临床研究发现,经 CANA 治疗的男性患者未出现 LH 增加。给予雄、雌大鼠 CANA 100 mg·kg⁻¹或接近 12 倍临床剂量的接触量(300 mg),肾小管腺瘤和恶性肿瘤显著增加。并且,给予 100 mg·kg⁻¹,雄性大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤显著增加,雌性大鼠也增加。高剂量 CANA 与碳水化合物吸收障碍密切相关,被认为是大鼠中出现肾和肾上腺肿瘤必要的近端事件。临床研究中,服用约 2 倍推荐剂量 CANA(300 mg)接触量,未发现碳水化合物吸收障碍。基因毒性:Ames 试验无论代谢物是否活化,均为阴性;体外小鼠淋巴瘤试验,代谢物活化致突变为阳性,没有活化为阴性;体内大鼠口服微核试验和 Comet 试验无致突变或致染色体断裂作用。②MET:已对大鼠和小鼠进行长期致癌性研究,给药周期分别达到 104 周和 91 周,剂量各为 900 和 1 500 mg·kg·d⁻¹,上述剂量按照体表面积计算均约为人用最大日推荐剂量(2 000 mg)的 4 倍,无证据表明 MET 对雄、雌性小鼠和雄性大鼠有致癌性;给予雌性大鼠日剂量 900 mg·kg⁻¹时,出现良性间质性子官息肉发病率增加。基因毒性:Ames 试验,小鼠淋巴瘤基因致变试验或人淋巴细胞染色体畸变试验及体内小鼠微核试验均为阴性。

1.2 对生育能力的影响 ①CANA 对大鼠交配和繁殖能力无影响。给予雌、雄大鼠较高剂量的 CANA(100 mg·kg⁻¹),即约人用临床日剂量(300 mg)的 14 倍和 18 倍,大鼠生殖参数有轻微变化,如精子运动速度减低,畸形精子增加,黄体略微降低,着床部位减少,胎仔数较少。②对雄、雌大鼠给予高达 600 mg·kg·d⁻¹的 MET,按体表面积计算,约为人用最大推荐剂量的 3 倍,未发现对大鼠生殖能力有影响。

2 临床药理学^[1-2]

2.1 作用机制 ①Invokamet® XR 由两种口服降血糖药组成,其作用机制对于 2 型糖尿病患者改善血糖控制有互补作用,CANA 是 SGLT2 抑制药,MET 是双胍类降糖药。②CANA:SGLT2 在近端肾小管内表达,承担从肾小管管腔被过滤的大部分葡萄糖的重吸收,抑制 SGLT2,减少了被过滤葡萄糖的重吸收并降低肾糖

阈值(renal threshold for glucose,RTG),增加尿中葡萄糖的排泄(urinary glucose excretion,UGE)。③MET 是一类改善 2 型糖尿病患者糖耐量、降低空腹和餐后血糖的降糖药,还能降低肝糖异生和肠壁对葡萄糖的吸收,通过增加外周组织对葡萄糖的摄取和利用,改善胰岛素敏感性。除非在特殊情况下,2 型糖尿病患者和血糖正常患者服用 MET 不发生低血糖,也不会引起高胰岛素血症,采用 MET 治疗,胰岛素分泌维持不变,但空腹胰岛素水平和全天血浆胰岛素反应可能降低。

2.2 药效学

2.2.1 CANA 2 型糖尿病患者单次和多次口服 CANA 后,RTG 有剂量相关性减低,尿葡萄糖排泄量增加。RTG 起点值约 2 400 mg·L⁻¹,口服 CANA100 和 300 mg,qd,24 h 内始终抑制 RTG。I 期临床研究发现,2 型糖尿病患者服用 CANA300 mg,24 h 内抑制 RTG 最大均数 700~900 mg·L⁻¹。2 型糖尿病患者服用 CANA100 或 300 mg,RTG 值下降使 UGE 均值增加约 100 g·d⁻¹。每日给药 1 或 2 次,24 h 稳态 RTG 均值与每天总剂量为 100 或 300 mg 类似。2 型糖尿病患者 16 d 内给予 CANA 100~300 mg,qd,服药期内 RTG 降低,UGE 增加,给药第 1 天血浆葡萄糖下降与剂量有相关性。

2.2.2 心脏电生理 一项随机、双盲、安慰药和阳性药对照的 4 交叉试验研究显示,60 例健康受试者单次口服 CANA300 mg 或 4 倍最大推荐剂量 CANA(1 200 mg),与阳性药莫西沙星(moxifloxacin,400 mg)和安慰药比较,未观察到 CANA300 和 1 200 mg 组 QTc 间期有临床意义的变化。

2.3 药动学

2.3.1 吸收 ①Invokamet® XR。与空腹比较,进食高脂餐后服药,CANA 达到血药浓度峰值(C_{max})及药-时曲线下面积(AUC)总的药物接触量无明显改变,而 MET 的 AUC 增加约 61%, C_{max} 升高约 13%。②CANA。健康受试者与 2 型糖尿病患者服用 CANA 的药动学特性基本相似,单次口服 100 或 300 mg,中位达峰时间 1~2 h,在 50~300 mg 范围内,CANA 血浆 C_{max} 和 AUC 与剂量呈正相关,服用 100 和 300 mg,表现终末半衰期($t_{1/2}$)分别为 10.6 和 13.1 h。给予 CANA100~300 mg,qd,4~5 d 后达到稳态。CANA 药动学无时间依赖性,多次给予 CANA 100 或 300 mg,血浆积蓄量达 36%,AUC 全身接触量在稳态时相似。CANA 口服绝对生物利用度均值 65%。③餐后单次口服 MET 缓释片 1 000 mg(2 片,每片 500 mg),达到 C_{max} 的时间(t_{max})约 7~8 h。比较健康受试者单次与多次服药效

果,服缓释片 1 000 mg, qd., C_{\max} 增加 35%;服速释片 500 mg, bid. 以 AUC 量度,全身药物接触量无变化。

2.3.2 分布 ①CANA,健康受试者单次静脉输注后,稳态分布容积均值 83.5 L,提示其广泛分布于各组织,CANA 在血浆中与蛋白广泛结合(99%),主要与白蛋白结合。蛋白结合率与 CANA 血浆浓度无关。肾或肝功能受损患者中,血浆蛋白结合率无显著差异。②MET,单次口服速释片 850 mg 后,表观分布容积(V/F)均值(654 ± 358) L,几乎不与血浆蛋白结合。多次服用 MET 缓释片,未见 MET 在体内蓄积。在常规临床剂量和给药时间内,达到稳态血药浓度的时间为 24~48 h,稳态血药浓度 $< 1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。对照临床试验,即使服用最大剂量 MET,其血浆浓度不超过 $5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.3.3 代谢 ①CANA,与 *O*-葡萄糖醛酸结合是 CANA 代谢消除的主要途径,被 UGT1A9 和 UGT2B4 葡萄糖醛酸化,生成 2 个无活性 *O*-葡萄糖苷酸代谢物。CANA 在人体被 CYP3A4 介导的氧化代谢较少,仅约 7%。②MET,健康受试者静脉注射单剂量 MET,药物以原型从尿液排出,不经肝脏代谢,也不经胆汁排泄,肾小管分泌是 MET 消除的主要途径。笔者未见对 MET 缓释片进行代谢的研究。

2.3.4 排泄 ①CANA,健康受试者单次口服给予 ^{14}C -CANA 后,从粪中回收 41.5%、7.0% 和 3.2% 的放射性剂量。分别为原形药、羟基化代谢物和 *O*-葡萄糖醛酸化代谢物;CANA 的肠肝循环可忽略不计。约 33% 放射性剂量从尿中排泄,主要是 *O*-葡萄糖醛酸化代谢物,占 30.5%, $< 1\%$ 是原形药。口服 CANA 100 或 300 mg,肾清除率 $1.30 \sim 1.55 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。健康受试者静脉注射 CANA 后,全身清除率均值约为 $192 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。②MET,肾清除率约比肌酐清除率高 5 倍,表明肾小管分泌是 MET 主要消除途径。口服后,前 24 h 内约 90% 吸收到体内的药物经肾脏消除,血浆消除半衰期约 6.2 h,全血消除半衰期接近 17.6 h,提示红细胞可能是 MET 的一个分布室。

3 临床试验^[3]

3.1 临床试验概况 研发计划进行了 9 项临床试验,共纳入受试者 1 432 例,其中 I 期临床试验 8 项,纳入 246 例,进行 Invokamet[®] XR 毒理药理研究和与 CANA 合用缓释 MET 单一片剂的生物等效性比较试验,尚有 I 期临床试验 4 项未获最后结果,另有一项 III 期临床试验,纳入病例 1 186 例,评估 Invokamet[®] XR 对未经治疗的 2 型糖尿病初治的有效性和安全性。

3.1.1 III 期临床试验入选标准 ①必须是没有通过

饮食与运动充分控制血糖的 2 型糖尿病患者;②未经降糖药治疗,在筛选前 12 周和筛选随访期间, $7.0\% \leq$ 指尖血 HbA1c $\leq 12.5\%$;③筛选随访期间经中心实验室测定, $7.5\% \leq \text{HbA1c} \leq 12.0\%$;④随机分组之前空腹血糖 $\geq 16.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$;⑤随机分组之前在家自测或研究中心检测指尖空腹血糖 $\geq 6.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

3.1.2 III 期临床试验排除标准 ①有糖尿病酮症酸中毒病史,1 型糖尿病(T1DM),胰腺或 β -细胞移植史,糖尿病继发胰腺炎或胰腺切除者;②空腹 C-肽 $< 0.23 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$,研究者根据临床评价不能合理排除欲参与临床实验者患有 T1DM;③尽管加强饮食和运动咨询,在随机分组前,每周重复自测 ≥ 2 次,空腹血糖仍 $> 16.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$;④有遗传性葡萄糖-半乳糖吸收不良症病史或原发性肾性糖尿;⑤研究者认为有临床意义的疾病病史或近期处于活跃期的疾病,以及研究者考虑应该排除进入临床研究或可能干扰研究结果解释的其他疾病。

3.1.3 临床疗效主要观察指标 从基线至 26 周 HbA1c 的变化,以及与不同治疗组疗效的比较。

3.1.4 临床疗效次要观察指标 ①从基线至 26 周体质量变化百分比,不同治疗组之间差别比较;②第 26 周 HbA1c $< 7.0\%$ 患者的比例,并与不同治疗组之间比较;③治疗第一天(基线)和第 26 周收缩血压变化并与不同治疗组比较;④从基线至第 26 周空腹高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)变化的百分比,并与不同治疗组比较;⑤从基线至第 26 周三酰甘油变化的比例,并与不同治疗组比较;⑥从末次给药至 30 周后,参与治疗者出现的不良反应事件(AEs)发生率。

3.2 临床试验一 临床试验编号 NCT01809327,该项试验纳入经饮食调节和运动锻炼未能有效控制 2 型糖尿病的患者 1 186 例,进行为期 26 周双盲、阳性药物对照、多中心、5 个平行组的临床试验,评价 CANA 与盐酸二甲双胍缓释片(MET XR)合用起始治疗的有效性和安全性。患者基线肾小球滤过率估算均值(eGFR)为 $87.6 \text{ mL} \cdot \text{min} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$,糖尿病病程中位数为 1.6 年,72% 患者未经治疗。

3.2.1 试验方法与分组 在为期 26 周的双盲临床试验和 4 周的随访期,MET XR 初始剂量第一周为 $500 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,其后增加至 $1 000 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,以后 8 周,每隔 2~3 周,MET XR 与匹配的安慰药递增一次剂量,若耐受性可,最大日剂量可达到 $1 500 \sim 2 000 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,约 90% 患者达到 $2 000 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。在完成 2 周单盲安慰药磨合期之后,含意向治疗人群,按 1:1:1:1:1 由计算机生成随机码,分为 5 个治疗组:

A组($n=237$)为CANA 100 mg 加服MET XR, HbA1c 基线均值为 $(8.8 \pm 1.1)\%$ [(73 ± 12) mmol·mol⁻¹]; HbA1c $<9.0\%$ (<75 mmol·mol⁻¹) 占57.0% (135/237), $\geq 9.0\%$ (≥ 75 mmol·mol⁻¹) 占43.0% (102/237); 空腹血糖 PEG 为 (1.91 ± 0.51) g·L⁻¹ [(10.6 ± 2.8) mmol·L⁻¹]; 体质量 (88.3 ± 17.6) kg; eGFR (89 ± 19) mL·min·(1.73 m²)⁻¹。

B组($n=237$)为CANA 300 mg 加服MET XR, HbA1c 基线均值为 $(8.9 \pm 1.2)\%$ [(74 ± 13) mmol·mol⁻¹]; HbA1c $<9.0\%$ (<75 mmol·mol⁻¹) 占57.8% (137/237), $\geq 9.0\%$ (≥ 75 mmol·mol⁻¹) 占42.2% (100/237); 空腹血糖 PEG (2.02 ± 0.56) g·L⁻¹ [(11.2 ± 3.1) mmol·L⁻¹]; 体质量 (91.4 ± 21.4) kg; eGFR (87 ± 19) mL·min·(1.73 m²)⁻¹。

C组($n=237$)为CANA 100 mg, HbA1c 基线均值为 $(8.8 \pm 1.2)\%$ [(73 ± 13) mmol·mol⁻¹]; HbA1c $<9.0\%$ (<75 mmol·mol⁻¹) 占60.8% (144/237), $\geq 9.0\%$ (≥ 75 mmol·mol⁻¹) 占40.3% (93/237); 空腹血糖 PEG (1.96 ± 0.54) g·L⁻¹ [(10.9 ± 3.0) mmol·L⁻¹]; 体质量 (90.2 ± 18.6) kg; eGFR (90 ± 19) mL·min·(1.73 m²)⁻¹。

D组($n=238$)为CANA 300 mg, HbA1c 基线均值为 $(8.8 \pm 1.2)\%$ [(73 ± 13) mmol·mol⁻¹]; HbA1c $<9.0\%$ (<75 mmol·mol⁻¹) 占59.7% (142/238), $\geq 9.0\%$ (≥ 75 mmol·mol⁻¹) 占40.3% (96/238); 空腹血糖 PEG (1.93 ± 0.52) g·L⁻¹ [(10.9 ± 3.0) mmol·L⁻¹]; 体质量 (93.0 ± 19.9) kg; eGFR (85 ± 18) mL·min·(1.73 m²)⁻¹。

E组($n=237$)为MET, HbA1c 基线均值为 $(8.8 \pm 1.2)\%$ [(73 ± 13) mmol·mol⁻¹]; HbA1c $<9.0\%$ (<75 mmol·mol⁻¹) 占61.6% (146/237), $\geq 9.0\%$ (≥ 75 mmol·mol⁻¹) 占38.4% (91/237); 空腹血糖 PEG (1.91 ± 0.49) g·L⁻¹ [(10.6 ± 2.7) mmol·L⁻¹]; 体质量 (92.1 ± 20.1) kg; eGFR (87 ± 19) mL·min·(1.73 m²)⁻¹。

3.2.1 试验结果的统计方法 HbA1c、空腹血糖(FPG)、体质量和血压变化采用重复测量的混合效应模型(mixed-effects model repeated measures, MMRM)严格的最大似然法(maximum likelihood, ML)估算临床试验中纵向缺失数据; 脂类数据分析用协方差分析法(analysis of covariance, ANCOVA), 补足缺失数据。第26周实测值与基线差距用最小二乘法(least squares, LS)加标准差修正。

3.2.2 试验结果 包括接受 ≥ 1 次剂量的修正后意

向治疗患者, 共1 186例参与随机分组, 其中1 069例(90.1%)完成26周治疗。A~E组分别为5.1% (12/237)、10.5% (25/237)、11.1% (26/234)、9.2% (22/238)和13.5% (32/237)。中断治疗最常见的原因是满足血糖退出标准(2.3%)和不良反应(2.2%)。各组治疗26周后各项指标如下:

①HbA1c。A组($n=235$), 经26周治疗后数值变化与基线差距的LS均值 \pm SE为 $(-1.77 \pm 0.07)\%$ [(-19.3 ± 0.8) mmol·mol⁻¹], 与E组MET差异的95% CI = -0.46 ($-0.66 \sim -0.27$)% [-5.0 ($-7.2 \sim -3.0$) mmol·mol⁻¹], $P < 0.01$, 差异有统计学意义; 与C组, CANA 100 mg 差异的95% CI = -0.40 ($-0.59 \sim -0.21$)% [-4.4 ($-6.4 \sim -2.3$) mmol·mol⁻¹], $P < 0.01$, 差异有统计学意义。B组($n=236$)经26周治疗后数值变化与基线差距的LS均值 \pm SE为 $(-1.78 \pm 0.07)\%$, [(-19.5 ± 0.8) mmol·mol⁻¹], 与E组MET差异的95% CI = -0.48 ($-0.67 \sim -0.28$)% [-5.2 ($-7.3 \sim -3.1$) mmol·mol⁻¹], $P < 0.01$, 差异有统计学意义; 与D组CANA 300 mg 的差异95% CI = -0.36 ($-0.56 \sim -0.17$)% [-3.9 ($-6.1 \sim -1.9$) mmol·mol⁻¹], $P < 0.01$, 差异有统计学意义; C组($n=230$)经26周治疗后数值变化与基线差距的LS均值 \pm SE为 $(-1.37 \pm 0.07)\%$ [(-15.0 ± 0.8) mmol·mol⁻¹], 与E组MET差异的95% CI = -0.06 ($-0.26 \sim -0.13$)% [-0.7 ($-2.8 \sim 1.4$) mmol·mol⁻¹], $P < 0.05$, 差异有统计学意义; D组($n=234$), 经26周治疗后数值变化与基线差距的LS均值 \pm SE为 $(-1.42 \pm 0.07)\%$ [(-15.5 ± 0.8) mmol·mol⁻¹], 与E组MET差异的95% CI = -0.11 ($-0.31 \sim -0.08$)% [-1.2 ($-3.4 \sim 0.9$) mmol·mol⁻¹], $P < 0.05$, 差异有统计学意义。②空腹血糖。A组($n=235$), 经26周治疗后数值变化与基线差距的LS均值 \pm SE为 (530 ± 30) mg·L⁻¹ [(-2.9 ± 0.1) mmol·L⁻¹], 与E组MET差异的95% CI = -180 ($-250 \sim 110$) mg·L⁻¹ [-1.0 ($-1.4 \sim -0.6$) mmol·L⁻¹]; 与C组, CANA 100 mg 差异的95% CI = -150 ($-220 \sim -80$) mg·L⁻¹ [-0.8 ($-1.2 \sim -0.4$) mmol·L⁻¹]; B组($n=236$), 经26周治疗后数值变化与基线差距的LS均值 \pm SE为 (560 ± 30) mg·L⁻¹ [(-3.1 ± 0.1) mmol·L⁻¹], 与E组MET差异的95% CI = -220 ($-290 \sim 150$) mg·L⁻¹ [-1.2 ($-1.6 \sim -0.8$) mmol·L⁻¹]; 与D组, CANA 300 mg 差异的95% CI = -120 ($-190 \sim -50$) mg·L⁻¹ [-0.7 ($-1.1 \sim -0.3$) mmol·L⁻¹]; ③体质量。A组($n=237$), 经

26 周治疗后数值变化与基线差距的 LS 均值 \pm SE 为 $(-3.5 \pm 0.3)\% [(-3.2 \pm 0.2)\text{kg}]$, 与 E 组 MET 差异的 95% $CI = -1.4 (-2.1 \sim -0.6)\% [-1.2 (-1.9 \sim -0.6)\text{kg}]$, $P < 0.01$, 差异有统计学意义。B 组 ($n = 236$), 经 26 周治疗后数值变化与基线差距的 LS 均值 \pm SE 为 $(-4.2 \pm 0.3)\% [(-3.9 \pm 0.2)\text{kg}]$, 与 E 组 MET 差异的 95% $CI = -0.9 (-1.6 \sim -0.2)\% [-0.9 (-1.6 \sim -0.2)\text{kg}]$, $P < 0.01$, 差异有统计学意义。C 组 ($n = 236$), 经 26 周治疗后数值变化与基线差距的 LS 均值 \pm SE 为 $(-3.0 \pm 0.3)\% [(-2.8 \pm 0.2)\text{kg}]$, 与 E 组 MET 差异的 95% $CI = -0.9 (-1.6 \sim -0.2)\% [-0.9 (-1.6 \sim -0.2)\text{kg}]$, $P < 0.01$, 差异有统计学意义。D 组 ($n = 236$), 基线均值 \pm SD 为 $(93.0 \pm 20.0)\text{kg}$, 经 26 周治疗后数值变化与基线差距的 LS 均值 \pm SE 为 $(-3.9 \pm 0.3)\% [(-3.7 \pm 0.2)\text{kg}]$, 与 E 组 MET 差异的 95% $CI = -1.8 (-2.6 \sim -1.1)\% [-1.8 (-2.4 \sim -1.1)\text{kg}]$, $P < 0.01$, 差异有统计学意义。④收缩压 (SBP)。A 组 ($n = 237$), 基线均值 \pm SD 为 $(127.6 \pm 11.5)\text{mmHg}$, 经 26 周治疗后数值变化与基线差距的 LS 均值 \pm SE 为 $(-2.2 \pm 0.6)\text{mmHg}$, 与 E 组 MET 差异的 95% $CI = -1.9 (-3.6 \sim -0.2)\text{mmHg}$, 差异无统计学意义。B 组 ($n = 236$), 基线均值 \pm SD 为 $(128.1 \pm 12.2)\text{mmHg}$, 经 26 周治疗后数值变化与基线差距的 LS 均值 \pm SE 为 $(-1.7 \pm 0.6)\text{mmHg}$, 与 E 组 MET 差异的 95% $CI = -1.3 (-3.1 \sim 0.4)\text{mmHg}$, 差异无统计学意义。C 组 ($n = 236$), 基线均值 \pm SD 为 $(128.9 \pm 11.7)\text{mmHg}$, 经 26 周治疗后数值变化与基线差距的 LS 均值 \pm SE 为 $(-2.2 \pm 0.6)\text{mmHg}$; D 组 ($n = 236$), 基线均值 \pm SD 为 $(130.1 \pm 11.5)\text{mmHg}$, 经 26 周治疗后数值变化与基线差距的 LS 均值 \pm SE 为 $(-2.4 \pm 0.6)\text{mmHg}$ 。E 组 ($n = 237$), 基线均值 \pm SD 为 $(129.4 \pm 12.0)\text{mmHg}$, 经 26 周治疗后数值变化与基线差距的 LS 均值 \pm SE 为 $(-0.3 \pm 0.6)\text{mmHg}$ 。⑤舒张压 (DBP)。A 组 ($n = 237$) 基线均值 \pm SD 为 $(78.4 \pm 7.7)\text{mmHg}$, 26 周后数值变化与基线差距的 LS 均值 \pm SE 为 $(-1.5 \pm 0.4)\text{mmHg}$, 与 E 组 MET 差异的 95% $CI = -1.1 (-2.3 \sim 0.1)\text{mmHg}$, 差异无统计学意义。B 组 ($n = 236$), 基线均值 \pm SD 为 $(78.1 \pm 8.3)\text{mmHg}$, 经 26 周治疗后数值变化与基线差距的 LS 均值 \pm SE 为 $(-1.02 \pm 0.4)\text{mmHg}$, 与 E 组 MET 差异的 95% $CI = -0.6 (-1.8 \sim 0.6)\text{mmHg}$, 差异无统计学意义。C 组 ($n = 236$), 基线均值 \pm SD 为 $(79.0 \pm 7.8)\text{mmHg}$, 经 26 周治疗后数值变化与基线差距的 LS 均值 \pm SE

为 $(-1.1 \pm 0.4)\text{mmHg}$, 与 E 组 MET 差异的 95% $CI = -0.7 (-1.9 \sim 0.6)\text{mmHg}$, 差异无统计学意义。D 组 ($n = 236$), 基线均值 \pm SD 为 $(130.1 \pm 11.5)\text{mmHg}$, 经 26 周治疗后数值变化与基线差距的 LS 均值 \pm SE 为 $(-2.4 \pm 0.6)\text{mmHg}$, 与 E 组 MET 差异的 95% $CI = -1.3 (-2.5 \sim -0.1)\text{mmHg}$, 差异无统计学意义。E 组 ($n = 237$), 基线均值 \pm SD $(129.4 \pm 12.0)\text{mmHg}$, 经 26 周治疗后数值变化与基线差距的 LS 均值 \pm SE 为 $(-0.3 \pm 0.6)\text{mmHg}$ 。⑥空腹高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)。A 组 ($n = 227$), 基线均值 \pm SD 为 $(444.0 \pm 109.0)\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} [(1.2 \pm 0.3)\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}]$, 经 26 周治疗后数值变化与基线差距的 LS 均值 \pm SE 为 $(64.0 \pm 6.0)\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} [(0.16 \pm 0.02)\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}]$, LS 均值百分比变化 \pm SE 为 $(15.5 \pm 1.5)\%$, 与 E 组 MET 差别的 95% $CI = 5.3 (1.2 \sim 9.5)\%$, 未进行统计学检验。B 组 ($n = 225$), 基线均值 \pm SD 为 $(435.0 \pm 103.0)\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} [(1.1 \pm 0.3)\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}]$, 经 26 周治疗后数值变化与基线差距的 LS 均值 \pm SE 为 $(55.0 \pm 7.0)\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} [(0.14 \pm 0.02)\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}]$, LS 均值百分比变化 \pm SE 为 $(14.5 \pm 1.5)\%$, 与 E 组 MET 差别的 95% $CI = 4.3 (0.2 \sim 8.5)\%$, 未进行统计学检验; C 组 ($n = 225$), 基线均值 \pm SD 为 $(431.0 \pm 91.0)\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} [(1.1 \pm 0.2)\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}]$, 经 26 周治疗后数值变化与基线差距的 LS 均值 \pm SE 为 $(69.0 \pm 7.0)\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} [(0.18 \pm 0.02)\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}]$, LS 均值百分比变化 \pm SE 为 $(17.6 \pm 1.5)\%$, 与 E 组 MET 差别的 95% $CI = 7.4 (3.2 \sim 11.6)\%$, 未进行统计学检验。D 组 ($n = 228$), $(440.0 \pm 119.0)\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} [(1.1 \pm 0.3)\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}]$, 经 26 周治疗后数值变化与基线差距的 LS 均值 \pm SE 为 $(68.0 \pm 6.0)\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} [(0.17 \pm 0.02)\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}]$, LS 均值百分比变化 \pm SE 为 $(16.6 \pm 1.5)\%$, 与 E 组 MET 差别的 95% $CI = 6.5\% (2.3\% \sim 10.6\%)$, 未进行统计学检验。⑦三酰甘油。A 组 ($n = 229$) 基线均值 \pm SD 为 $(1\ 666.0 \pm 841.0)\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} [(1.9 \pm 0.9)\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}]$, 经 26 周治疗后数值变化与基线差距的 LS 均值 \pm SE 为 $(-14.0 \pm 67.0)\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} [(-0.02 \pm 0.08)\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}]$, 百分比变化中位数为 $2.9 (-82.2 \sim 1\ 022.6)\%$, Hodges-Lehmann 检验的评估值 95% $CI = -3.7 (-11.1 \sim 3.4)$ 分, 未进行统计学检验。B 组 ($n = 225$) 基线均值 \pm SD 为 $(1\ 790.0 \pm 1\ 051.0)\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} [(2.0 \pm 1.2)\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}]$, 经 26 周治疗后数值变化与基线差距的 LS 均值 \pm SE 为 $(155.0 \pm 68.0)\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} [(0.17 \pm 0.08)\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}]$, 百分比变化中位数为 $7.8 (-81.4 \sim 415.1)\%$, Hodges-Leh-

mann 检验的评估值 95% $CI = 1.3 (-7.3 \sim 0.0)$ 分, 未进行统计学检验。C 组 ($n = 225$) 基线均值 $\pm SD$ 为 $(1\ 871.0 \pm 1\ 188.0) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} [(2.1 \pm 1.3) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}]$, 经 26 周治疗后数值变化与基线差距的 LS 均值 $\pm SE$ 为 $(-159.0 \pm 68.0) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} [(-0.18 \pm 0.08) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}]$, 百分比变化中位数为 $-8.7 (-81.2 \sim 268.2)\%$ 。D 组 ($n = 229$) 基线均值 $\pm SD$ 为 $(1\ 871.0 \pm 1\ 188.0) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} [(2.1 \pm 1.3) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}]$, 经 26 周治疗后数值变化与基线差距的 LS 均值 $\pm SE$ 为 $(-159.0 \pm 68.0) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} [(-0.18 \pm 0.08) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}]$, 百分比变化中位数为 $-8.7 (-81.2 \sim 268.2)\%$ 。E 组 ($n = 223$) $(1\ 886.0 \pm 1\ 266.0) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} [(2.1 \pm 1.4) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}]$, 经 26 周治疗后数值变化与基线差距的 LS 均值 $\pm SE$ 为 $(152.0 \pm 68.0) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} [(0.17 \pm 0.08) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}]$, 百分比变化中位数为 $4.2 (-83.1 \sim 278.6)\%$ 。⑧低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)。A 组 ($n = 225$), 基线均值 $\pm SD$ 为 $1\ 186.0 \pm 376.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} [(3.1 \pm 1.0) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}]$, 经 26 周治疗后数值变化与基线差距的 LS 均值 $\pm SE$ 为 $(-11.0 \pm 21.0) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} [(-0.03 \pm 0.05) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}]$, LS 均值百分比变化 $\pm SE$ 为 $(3.8 \pm 2.2)\%$, 与 E 组 MET 差别的 95% $CI = -0.2 (-6.2 \sim 5.9)\%$, 未进行统计学检验。B 组 ($n = 223$), 基线均值 $\pm SD$ 为 $(1\ 188.0 \pm 412.0) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} [(3.1 \pm 1.1) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}]$, 经 26 周治疗后数值变化与基线差距的 LS 均值 $\pm SE$ 为 $(-4.0 \pm 21.0) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} [(-0.01 \pm 0.05) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}]$, LS 均值百分比变化 $\pm SE$ 为 $(5.2 \pm 2.2)\%$, 与 E 组 MET 差别的 95% $CI = 1.2 (-4.8 \sim 7.3)\%$, 未进行统计学检验。C 组 ($n = 222$) 基线均值 $\pm SD$ 为 $(1\ 160.0 \pm 381) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} [(3.0 \pm 1.0) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}]$, 经 26 周治疗后数值变化与基线差距的 LS 均值 $\pm SE$ 为 $(98.0 \pm 21.0) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} [(0.25 \pm 0.05) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}]$, LS 均值百分比变化 $\pm SE$ 为 $(14.3 \pm 2.2)\%$, 与 E 组 MET 差别的 95% $CI = 10.3 (4.2 \sim 16.4)\%$, 未进行统计学检验。D 组 ($n = 228$) 基线均值 $\pm SD$ 为 $(1\ 225.0 \pm 380.0) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} [(3.2 \pm 1.0) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}]$, 经 26 周治疗后数值变化与基线差距的 LS 均值 $\pm SE$ 为 $(90.0 \pm 21.0) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} [(0.23 \pm 0.05) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}]$, LS 均值百分比变化 $\pm SE$ 为 $(11.4 \pm 2.2)\%$, 未进行统计学检验。E 组 ($n = 228$), 基线均值 $\pm SD$ 为 $(1\ 155.0 \pm 363.0) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} [(3.0 \pm 0.9) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}]$, 经 26 周治疗后数值变化与基线差距的 LS 均值 $\pm SE$ 为 $(-60.0 \pm 21.0) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} [(-0.02 \pm 0.05) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}]$, LS 均值百分比变化 $\pm SE$ 为 $(4.0 \pm 2.2)\%$ 。

3.2.3 临床试验结论 未经治疗的 2 型糖尿病患者, 服用 Invokamet[®] XR 比单服 CANA 和 MET 疗效更佳, 耐受性更好。

4 适应证

Invokamet[®] XR 是适用于成人 2 型糖尿病患者通过调节饮食和运动锻炼的一线辅助治疗药物。不推荐用于 1 型糖尿病患者或治疗糖尿病酮酸血症。

5 剂量和服法

5.1 剂型与规格 Invokamet[®] XR 是口服薄膜包衣片, 有 4 种规格: ①每片含无水 CANA 50 mg (半水物 51 mg) 和 MET 500 mg; ②每片含无水 CANA 50 mg (半水物 51 mg) 和 MET 1 000 mg; ③每片含无水 CANA 150 mg (半水物 153 mg) 和 MET 500 mg; ④每片含无水 CANA 150 mg (半水物 153 mg) 和 MET 1 000 mg。

5.2 推荐剂量

5.2.1 一般患者 ①根据患者现行治疗方案的有效性和耐受性, Invokamet[®] XR 起始剂量为早餐时服 1 片, qd。患者此前未服用过 CANA 或 MET, 初始剂量可服 2 片 Invokamet[®] XR, 相当于含 CANA 50 mg 和 MET 500 mg; 若患者正在服 MET, 转为服 Invokamet[®] XR 2 片, 相当于初始日剂量为 CANA 100 mg 和目前服 MET 的日剂量; 若患者正在服 CANA, 转为服 Invokamet[®] XR 2 片, 其 CANA 的剂量与总剂量相当, 而 MET 起始日剂量为 1 000 mg; 患者已经在服 CANA 和 MET, 转为服 Invokamet[®] XR 2 片, CANA 和 MET 与服用日总剂量相当。②患者已服 CANA $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 需额外增加药物以控制血糖, 可服含 CAN 300 mg 的 Invokamet[®] XR 片, qd。③MET 剂量应逐步递增, 以减少胃肠道不良反应。④患者若每晚服 MET XR, 应省略最后一次剂量, 再开始每日早晨服 Invokamet[®] XR。⑤若患者血容量不足, 之前未用 CANA 治疗, 服用 Invokamet[®] XR 之前应先纠正血容量。⑥患者肾小球滤过率估算值 (eGFR) $\geq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, 应根据疗效和耐受性调整剂量, 最大推荐日剂量不得超过 MET 2 000 mg 和 CANA 300 mg。

5.2.2 肾功能受损患者 在开始服用 Invokamet[®] XR 之前及此后继续服药, 应定期检测肾功能; 禁用于 $\text{eGFR} < 45 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者; 中度肾损伤患者 eGFR 为 $45 \sim < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, 限制剂量为含 CANA 50 mg 的 Invokamet[®] XR 2 片。

5.2.3 与二磷酸尿苷-葡萄糖醛酸基转移酶 (UDP-glucuronosyltransferase, UGT) 诱导药共服患者 若将 UDP-UGT 诱导药, 如利福平、苯妥英钠、苯巴比妥和利托那韦等与 Invokamet[®] XR 共服, 其 $\text{eGFR} \geq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$

·(1.73 m²)⁻¹,在 Invokamet® XR CANA 100 mg 能耐受的情况下,为额外增加药物以控制血糖,可考虑增加 CANA 日总剂量至 300 mg。

5.2.4 碘造影剂成像测试者停止服药 患者 eGFR 在 45~60 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹,有肝病、酗酒或心衰病史或拟动脉内注射碘造影剂,在之前或正在进行碘造影剂成像测试时,应停止服 Invokamet® XR,成像测试后 48 h,重新评估 eGFR,肾功能稳定后可恢复服药。

6 用药注意事项与警示

6.1 乳酸酸中毒 ①MET 上市后,出现与 MET 相关的乳酸性酸中毒病例,包括致死性病例。这些病例的发作有隐蔽性,伴有非特异性症状,如不适、肌肉疼痛、腹痛、呼吸窘迫或嗜睡。而严重的乳酸性酸中毒会出现低体温、血压过低和顽固性心动过缓。与 MET 相关的乳酸性酸中毒的特征是血中乳酸浓度 > 5 mmol·L⁻¹,乳酸与丙酮酸比例增加,阴离子失衡引起酸中毒, MET 血药浓度为 > 5 μg·mL⁻¹。MET 能降低肝脏对乳酸的摄取,使血中乳酸浓度升高,增加患者乳酸性酸中毒风险。若怀疑乳酸性酸中毒与 MET 有关,应迅速检测,并立即停服 Invokamet® XR,正在服 Invokamet® XR 的患者,已诊断或强烈怀疑有乳酸性酸中毒,推荐进行血液透析,以纠正酸毒症和去除累积的 MET,使症状逆转和康复。②MET 主要通过肾脏排泄, MET 蓄积量与增加乳酸性酸中毒风险性有相关性,也增强了患者产生严重的肾功能损害。③MET 相关乳酸性酸中毒的风险随年龄增长而增加, ≥ 65 岁老年患者比年轻患者更易出现肝、肾或心血管损伤,老年患者服用含 MET 的药物,应更频繁地评估肾功能。④与 MET 相关乳酸性中毒的某些病例会突发充血性心力衰竭,特别是伴随脑灌注不足和低氧血症的心力衰竭、休克、心肌梗死、败血症和低氧血症有关的其他疾病等,都与乳酸性酸中毒有关。乳酸性酸中毒也可引起肾前性氮质血症,当发生这些事件时,应停服 Invokamet® XR。

6.2 低血压 CANA 会引起血管内体积收缩,对于 eGFR < 60 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 老年患者,服利尿药或干扰素-血管紧张素-醛固酮系统的药物,如血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体阻断药及收缩压较低的患者,开始服 Invokamet® XR 会发生低血压,服药之前应对血容量进行评估,服药后监控体征和症状。

6.3 酮症酸中毒 2 型糖尿病患者服用包括 CANA、Invokamet® XR 在内的 SGLT2 抑制剂,曾报告发生严重威胁生命的酮症酸中毒,需紧急住院治疗。患者服 Invokamet® XR,若出现严重代谢性酸中毒体征和症状,不论其血糖状况如何,都应评估是否存在酮症酸中

毒,此症状与 Invokamet® XR 相关,即使血糖 < 13.9 mmol·L⁻¹。若怀疑有酮症酸中毒,应立即停药,及时输注胰岛素,补充体液和碳水化合物。开始服 Invokamet® XR 之前,应考虑患者是否有酮症酸中毒先兆,如胰腺胰岛素缺乏症、限制热量饮食和酒精滥用史等;正在服药的患者,若罹患急性重症或外科手术需长时间禁食,应暂时停药。

6.4 急性肾损伤和肾功能受损 某些 < 65 岁的患者接受 CANA 治疗,曾报告发生急性肾损伤,需住院血液透析。开始服 Invokamet® XR 之前,应考虑患者是否有肾损伤先兆性隐患,如血容量不足、肾功能不全、充血性心力衰竭及同时服利尿药、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻断药和非甾体消炎药等。任何情况下,若减少经口进食(如急性疾病或禁食)或体液丢失(如胃肠道疾病或暴露于过高的温度),应考虑暂停服药,并监控患者体征和症状;发生急性肾损伤应停止服药,及时住院治疗。CANA 能增加血肌酐,降低 eGFR,血容量不足的患者对此变化更敏感。开始服 Invokamet® XR 后,可能发生肾功能异常;服药之前应对肾功能进行评估。其后定期监控,患者 eGFR < 60 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 应频繁监控肾功能,并随时调整剂量。

6.5 高钾血症 CANA 可导致高钾血症,中度肾损伤患者服干扰钾离子排泄的药物,如保钾利尿药或干扰肾素-血管紧张素-醛固酮系统的药物是增加高钾血症的风险因素;肾功能受损患者开始服 Invokamet® XR 后,应定期监控血钾浓度。药物和其他医疗条件也容易发生高钾血症。

6.6 尿脓毒症与肾盂肾炎 患者服含 CANA 的 SGLT2 抑制剂,曾报告出现泌尿道严重感染,如尿脓毒症与肾盂肾炎,需住院治疗。经 SGLT2 抑制剂治疗的患者有增加泌尿道感染的风险,应定期评估患者泌尿道感染的体征和症状,一旦出现发病迹象应立即治疗。

6.7 与磺酰脲类降糖药或胰岛素共服的低血糖 ①CANA:胰岛素和促胰岛素分泌药能引起低血糖, CANA 与其共服会增加低血糖风险,为降低风险,与 Invokamet® XR 共服时,应减少胰岛素和促胰岛素分泌药的剂量。②MET:一般情况下,单服 MET 不会发生低血糖,但在热量摄入不足时,尤其是剧烈运动后没有补充足够的热量,或与其他降糖药如磺酰脲类降糖药或胰岛素以及乙醇共服,则易发生低血糖;对老年患者、身体虚弱者、营养不良患者、肾上腺或脑垂体功能不全的患者、酒精中毒者等,该药降糖作用特别敏感。

对这些患者应区别对待,老年患者和服 β -肾上腺素能阻断药患者需要减少 Invokamet[®] XR 剂量,以减轻低血糖风险。

6.8 生殖器真菌感染 CANA 会增加生殖器真菌感染风险,有生殖器真菌感染病史及未受割礼的男性发生生殖器真菌感染可能性更高,应适当监控和处理。

6.9 超敏反应 有研究曾报告,经 CANA 治疗的患者发生超敏反应,包括血管性水肿和过敏反应。在治疗的最初几小时至几天内出现,若发生超敏反应,应停药 Invokamet[®] XR,给予治疗和监控,直至体征和症状消退。

6.10 骨折 在 CANA 治疗的最初 12 周易发生骨折,开始服 Invokamet[®] XR 之前应查明发生骨折的风险因素。

6.11 维生素 B₁₂ (VB₁₂) 浓度异常 一项为期 29 周的 MET 临床对照试验表明,患者 VB₁₂ 浓度低于此前正常水平;非临床试验也观察到经 MET 治疗的患者,VB₁₂ 浓度下降近 7.0%,可能是内在的复杂因素干扰了其吸收;临床试验的周期一般少于 1 年,极少出现贫血和神经系统症状。其风险性与长期接受 MET 治疗密切相关,曾报告出现贫血和神经系统的不良反应,但停药 MET 或补充 VB₁₂ 可迅速逆转。服 Invokamet[®] XR 的患者应检测血液参数,发现异常时应查明原因,予以治疗。VB₁₂ 和钙摄取和吸收不足的患者,易发生 VB₁₂ 低于正常水平,应每隔 2~3 年检测 VB₁₂。

6.12 低密度脂蛋白 (LDL-C) 升高 LDL-C 升高与 CANA 剂量相关,开始服 Invokamet[®] XR 应检测 LDL-C,一旦出现异常,应立即处置。

6.13 大血管病变 临床研究没有确凿证据确定 Invokamet[®] XR 和其他抗糖尿病药能降低大血管病变风险。

6.14 妊娠妇女 根据动物实验数据对肾脏的影响,妇女自妊娠第 4 个月起不宜推荐服用 Invokamet[®] XR。Invokamet[®] XR 或 CANA 有限的证据不足以确定妊娠妇女服用该药是否与胎儿出生缺陷、流产等相关,MET 报告也没有明确指出药物与妊娠妇女流产和胎儿出生缺陷有关联。妊娠妇女控制糖尿病与母亲和胎儿的相关风险十分微弱。妇女妊娠初期是否服 Invokamet[®] XR 治疗,应充分权衡病情的发展与药物不良反应的利弊。

6.15 哺乳期 CANA 存在人乳汁中,对哺乳婴儿有潜在严重不良反应,哺乳期妇女不宜服用 Invokamet[®] XR。

7 不良反应

为期 26 周的临床试验整体安全性及不良反应按

5 组平行试验汇总如下:A 组 ($n = 237$)、B 组 ($n = 237$)、C 组 ($n = 237$)、D 组 ($n = 238$) 和 E 组 ($n = 237$)。

7.1 任何性质的不良反应 依次为 41.8% (99/237)、44.3% (105/237)、37.1% (88/237)、39.9% (95/238) 和 37.6% (89/237);因不良反应而停止治疗分别为 1.7% (4/237)、3.0% (7/237)、1.3% (3/237)、2.9% (7/238) 和 1.7% (4/237);与研究药物有关的不良反应分别为 6.3% (15/237)、14.8% (35/237)、10.1% (24/237)、9.2% (22/238) 和 7.2% (17/237);严重不良反应为 3.0% (7/237)、1.7% (4/237)、1.7% (4/237)、2.9% (7/238) 和 3.0% (7/237);死亡病例为 E 组 0.4% (1/237)。

7.2 泌尿道感染 (urinary tract infections, UTIs) 分别为 1.3% (3/237)、3.0% (7/237)、1.3% (3/237)、2.1% (5/238) 和 1.3% (3/237)。生殖器真菌感染:男性患者包括包皮阴茎头炎和生殖器念珠菌病等,分别为 0.9% (1/108)、1.7% (2/115)、1.9% (2/105)、4.0% (5/125) 和 0%;女性患者包括生殖道感染、阴道感染、外阴炎、阴道念珠菌病、外阴阴道真菌感染和外阴阴道炎等,分别为 2.3% (3/129)、3.3% (4/122)、2.3% (3/132)、4.4% (5/113) 和 0%。渗透性利尿相关不良反应,包括口干、尿频、多尿和口渴等,分别为 0.8% (2/237)、2.5% (6/237)、2.1% (5/237)、1.7% (4/238) 和 0.8% (2/237)。

7.3 血容量不足相关不良反应 包括脱水、体位性头晕、低血压、直立性低血压和晕厥等,分别为 1.7% (4/237)、0.8% (2/237)、0.4% (1/237)、1.3% (3/238) 和 0.4% (1/237)。

7.4 肾脏相关不良反应 包括血肌酐升高、肾小球滤过率较低和肾功能损害等分别为 0.4% (1/237)、1.3% (3/237)、3.0% (7/237)、1.3% (3/238) 和 0%。

7.5 胃肠道相关不良反应 包括腹泻、恶心和呕吐等分别为 4.6% (11/237)、4.6% (11/237)、1.7% (4/237)、2.9% (7/238) 和 4.2% (10/237)。

7.6 低血糖发作 ①病历记录的低血糖,指无论有无症状,其指尖血糖和血浆血糖 $\leq 3.9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,分别为 4.2% (10/237)、5.5% (13/237)、3.0% (7/237)、3.8% (9/238) 和 4.6% (11/237);②严重低血糖,指突然发作,需他人帮助或认知障碍,意识丧失,仅 E 组出现 1 例。

8 知识产权状态与国内外研究进展

复方缓释片 Invokamet[®] XR 含 MET 和 CANA, MET 的品种专利在国内外均已期满,缓释片未申请专

利; CANA 在美国申请的品种专利 US7943788、US8222219 和 US8785403 已授权, 专利期于 2024 年 7 月 30 日至 2027 年 7 月 14 日期满, 相应的中国专利 CN1829729、CN10321447、CN103819465 和 CN104109155 尚在实审中, 若获得授权, 将于 2024 年 7 月 30 日期满; 晶型专利 US7943582 和 US8513202 已授权, 专利期于 2027 年 12 月 3 日至 2029 年 2 月 26 日期满, 相应的中国专利 CN101573368 已授权, 专利期至 2029 年 11 月 4 日期满。笔者未查阅到复方缓释片 Invokamet® XR 在国内外的知识产权状态, 也没有向国家食品药品监督管理总局申请进口注册证的信息; 我国有多家药品企业能生产 MET 的速释片和缓释片, 杭州华东医药集团新药研究院公司申请 CANA 与

速释 MET 复方片的临床验证尚在审理中。

参考文献

- [1] Janssen Pharmaceuticals Inc [EB/OL]. [2016-07-12] Important safety information for Invokana® (canagliflozin), Invokamet® (canagliflozin/metformin HCl), and Invokamet® XR <https://www.invokanahcp.com>
- [2] FDA. Invokamet® XR [EB/OL]. [2016-09-20] http://101.110.118.66/www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/205879s0001bl.pdf
- [3] ROSENSTOCK J, CHUCK L, GONZÁLEZ-ORTIZ M. et al Initial combination therapy with canagliflozin plus metformin versus each component as monotherapy for drug-naïve type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2016, 39(3): 353-362.

2017 年全国医药学术交流会暨 临床药学与药学服务研究进展培训班征文通知

2016 年 8 月习近平主席在全国卫生与健康大会上强调, 要坚持正确的卫生与健康工作方针, 以基层为重点, 以改革创新为动力, 预防为主, 中西医并重, 将健康融入所有政策, 人民共建共享。习近平主席的讲话使广大医药卫生工作者对健康中国建设充满信心。在习主席重要讲话精神指引下, 我们将进一步坚定改革的信心和决心, 深化医药卫生体制改革。当下, 以患者为中心的药学服务逐渐成为医院药学的核心工作, 进一步明确药师职业定位, 努力提升药师专业服务技能成为行业的当务之急, 也是医院药学工作者坚持正确的卫生与健康工作方针的实际行动。为此, 中国药理学会和《医药导报》编辑部研究决定, 于 2017 年 5 月下旬在江苏泰州举办“2017 年全国医药学术交流会暨临床药学与药学服务研究进展培训班”。会议主题为“新时代医院药学的机遇与挑战: 改革与信心”。会议由中国药理学会主办, 《医药导报》编辑部承办。届时将邀请国内专家、学者就会议主题作专题报告, 并进行学术交流和研讨, 参加会议代表均可获得国家继续医学教育学分 10 分。现将征文内容及有关事项通知如下。

1 征文内容

①“互联网+”时代药学信息服务的机遇与挑战; ② 新型媒体平台在药学服务中的应用研究; ③ 大数据时代药物安全信号的发现与评价; ④ 药品零加成后的医院药学管理与建设实践; ⑤ 精准医学背景下的个体化用药研究; ⑥ 循证药学与合理用药研究; ⑦ 临床药师进行药学服务的典型案例分析; ⑧ 用药差错的表现与防范措施; ⑨ 药品不良反应监测与药源性疾病研究; ⑩ 抗菌药物专项整治的效果评价; ⑪ 与会议主题相关的其他内容。

2 征文要求

未公开发表的论文均可作为本次征文稿件, 来稿全文在 4 000 字以内(论文撰写格式请参照《医药导报》2017 年第 1 期第 IX 页投稿须知或登陆《医药导报》网站首页查看), 综述不超过 5 000 字。论文请通过《医药导报》网站(www.yydbzz.com 或 www.yydb.cn)在线投稿, 请在论文首页右上角注明“会议征文”。与会代表提交的论文将作为大会交流材料, 若经大会学术组研究同意, 优秀论文可作大会发言, 请论文发言者预先制作 PPT 课件并按时与会。征文经有关专家审阅通过后, 可在《医药导报》正刊或增刊上发表。征文截止时间: 2017 年 3 月 30 日。会议具体地点将另行通知。

编辑部地址: 武汉市解放大道 1095 号同济医院《医药导报》编辑部, 邮编: 430030, 电话: 027-83643083, 027-83666619(fax), E-mail: yydbzz@163.com。