

裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3

聯絡人員：陳小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23255

聯絡傳真：02-25798587

電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：中華民國110年04月19日

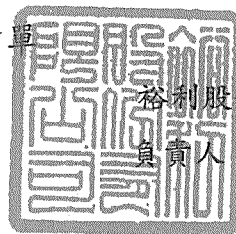
發文字號：110 裕字-第000425號

主旨：本公司銷售台灣百靈佳殷格翰股份有限公司之產品「Trajenta Duo 2.5/850mg Film-Coated Tablets (糖倍平 膜衣錠 2.5/850 毫克)」(衛署藥輸字第025792號)製造廠變更事宜，如說明段。

說明：

- 一、本公司銷售台灣百靈佳殷格翰股份有限公司之產品「Trajenta Duo 2.5/850mg Film-Coated Tablets (糖倍平 膜衣錠 2.5/850 毫克)」(衛署藥輸字第025792號)承蒙 貴院採用，特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品自批號1076031起製造廠變更，由舊廠(Boehringer Ingelheim)轉換至新廠(Dragenopharm)，藥物外盒、鋁箔、仿單皆有變更，變更前後比較表如附件。
- 三、特此通知，造成不便之處，懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文、衛服部核准函、許可證、仿單



裕利股份有限公司
負責人：許待明



台灣百靈佳殷格翰股份有限公司 函

地 址：台北市民生東路三段2號12樓
承辦人：卓韋利
電 話：02-2503-2636

受文者：裕利股份有限公司、吉程股份有限公司

發文日期：中華民國110年4月7日

發文字號：(110)百總字第049號

附 件：

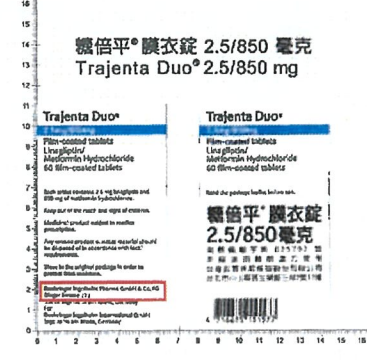
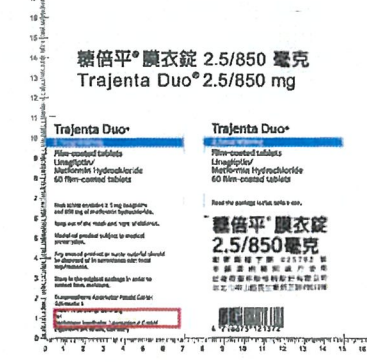
請 貴公司函轉 Trajenta Duo® 2.5/850mg Tablets (即 糖倍平®膜衣錠 2.5/850 毫克)使用單位
為荷，行文內容如下：

主旨： 有關 Trajenta Duo® 2.5/850mg Tablets (即 糖倍平®膜衣錠 2.5/850 毫克)之製造廠
變更，詳細說明如下，請查照！

說明：

- 一、 承蒙 貴院支持與採購 Trajenta Duo® 2.5/850mg Tablets (即 糖倍平®膜衣錠 2.5/850 毫克)，以下簡稱為『本產品』)，謹此致上十二萬分謝意。
- 二、 本產品製造廠變更，由舊廠(Ingelheim)轉換至新廠(Dragenopharm)，藥物外盒、鋁箔、仿單皆有變更，變更後之新包裝(批號 1076031)將陸續供應至貴院使用。
- 三、

	變更前	變更後
廠名	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co., KG	Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
廠址	Binger str. 173, D55216, Ingelheim am Rein, Germany	Göllstraße 1, 84529 Tittmoning, Germany
Barcode	4716675151577	4716675121372

鋁箔		
外盒		
仿單	製造廠/廠址 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany 國外許可證持有者 Boehringer Ingelheim International GmbH Ingelheim am Rhein, Germany 藥商/地址 台灣百靈佳殷格翰股份有限公司 台北市民生東路三段2號12樓	製造廠/廠址 Drägenopharm Apotheker Püschl GmbH Göllstraße 1, 84529 Tittmoning Germany 國外許可證持有者 Boehringer Ingelheim International GmbH Ingelheim am Rhein, Germany 藥商/地址 台灣百靈佳殷格翰股份有限公司 台北市民生東路三段2號12樓

四、敬請 貴院諒解因轉換製造廠以及外盒、仿單變更所造成的不便，前述說明若有其他疑問與意見，尚請不吝來電賜教。

敬祝醫安！

內文至此

敬祝商祈



台灣百靈佳殷格翰股份有限公司
代表人：邱建誌

完整處方資訊

警告：乳醃酸中毒
與 metformin 有關之乳醃酸中毒的上市後病例曾造成死亡、體溫過低、低血壓與頑固性緩脈心律不整。與 metformin 有關之乳醃酸中毒開始發病時往往不易察覺，僅會伴隨不具專一性的一些症狀，例如身體不適、肌肉疼痛、呼吸不順、嗜睡與腹痛。與 metformin 有關之乳醃酸中毒的特徵為血中乳醃酸濃度升高 ($>5 \text{ mmol/L}$)、陰離子間隙酸中毒 (無酮尿或酮血症證據)、乳醃酸/丙酮酸比值增高，且血漿中 metformin 濃度往往 $>5 \text{ mcg/mL}$ [詳見警語及注意事項 (5.1)]。 與 metformin 有關之乳醃酸中毒的危險因子包括腎功能不全、併用某些藥物 (例如，碳酸酐酶 [carbonic anhydrase] 抑制劑，例如 topiramate)、年滿 65 歲、接受使用顯影劑之放射檢查、手術及其他程序、缺氧狀態 (例如急性充血性心臟衰竭)、飲酒過量及肝功能不全。 對於這些高危險群，如何降低與 metformin 有關之乳醃酸中毒的風險及其治療步驟，於完整的處方資訊中提供 [詳見用法用量 (2.2)、禁忌症 (4)、警語及注意事項 (5.1)、藥物交互作用 (7.1) 與特殊族群的使用 (8.6, 8.7)]。 若懷疑發生與 metformin 有關之乳醃酸中毒，應立即停止使用 TRAJENTA DUO，並住院接受一級的支持性治療措施。建議立即進行血液透析。[詳見警語及注意事項 (5.1)]

1 適應症及用法

1.1 適應症

與飲食控制及運動配合治療，藉以改善下列第 2 型糖尿病成人病人的血糖控制效果：(1) 已在合併使用 linagliptin 與 metformin 治療且受到良好控制效果的病人、(2) 單獨使用 metformin 未能達到適當控制效果的病人、以及 (3) 與 sulphonylurea 併用 (亦即三重合併療法)，用於治療使用最高耐受劑量之 metformin 與 sulphonylurea 仍未能達到適當控制效果的病人。[詳見用法用量 (2.1) 與臨床試驗 (14.1)]。

1.2 使用上的重要限制

TRAJENTA DUO 不可用於第一型糖尿病病人，亦不可用於治療糖尿病酮酸中毒 (ketoacidosis)，因為 TRAJENTA DUO 在上述情境中並無療效。

由於尚未針對具有胰臟炎病史的病人進行 TRAJENTA DUO 的相關研究，因此目前仍不瞭解具有胰臟炎病史之病人使用 TRAJENTA DUO，是否會增加發生胰臟炎風險 [請參閱警語及注意事項 (5.2)]。

2 用法用量

本藥須由醫師處方使用。

2.1 建議劑量

TRAJENTA DUO 的劑量應根據有效性及耐受性進行個人化之調整，但不可超過最高建議劑量 (2.5 mg linagliptin/1000 mg metformin HCl，一天兩次)。TRAJENTA DUO 須一天兩次、於用餐時服用。劑量調整應採漸進式，以降低 metformin 引發的腸胃 (GI) 副作用。目前供應的劑型及藥物含量相關資訊詳見 [劑型及藥物含量 (3)]。

建議的初始劑量：

- 對於當前並未接受 metformin 治療的病人，初始劑量為 2.5 mg linagliptin/500 mg metformin HCl，一天兩次。
- 對於當前正接受 metformin 治療的病人，其初始劑量為 2.5 mg linagliptin 加上其當前使用的 metformin 劑量，一天兩次於用餐時服用 (例如，目前正在接受 metformin 1000 mg [一天兩次] 治療的病人，其初始劑量為 2.5 mg linagliptin/1000 mg metformin HCl，一天兩次於用餐時服用)。
- 當前正接受 linagliptin 及 metformin 個別成分藥物治療的病人可轉用含相同劑量之兩種成分的 TRAJENTA DUO。

若無合適的 TRAJENTA DUO 劑量可以選用，則可使用個別成分藥物 (例如 5mg linagliptin 一天一次加上 500mg metformin HCl 一天兩次) 取代固定劑量組合。

尚未特別針對先前曾接受其他口服型降血糖藥物的病人，進行其轉用 TRAJENTA DUO 之安全性及療效的研究。任何第二型糖尿病療法的變更皆應謹慎為之，並進行適當的監測，因為血糖控制狀況可能發生變化。

2.2 對於腎功能不全者的建議用藥方法

應在開始使用 TRAJENTA DUO 之前進行腎功能評估，並在之後定期進行評估。

TRAJENTA DUO 不可用於腎絲球過濾率估計值 (eGFR) 低於 $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 的病人。

不建議讓 eGFR 介於 $30\text{--}45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 的病人起始即使用 TRAJENTA DUO。

對於正在使用 TRAJENTA DUO 且隨後 eGFR 降至低於 $45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 的病人，應評估繼續治療的益處與風險。

若病人的 eGFR 隨後降至低於 $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ，則應停止使用 TRAJENTA DUO [詳見禁忌症 (4) 與警語及注意事項 (5.1)]。

2.3 因含碘顯影劑造影程序而停止用藥

對於 eGFR 介於 30 至 $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 的病人、有肝臟疾病、酒精中毒或心臟衰竭病史的病人、或將接受動脈注射含碘顯影劑的病人，在進行含碘顯影劑造影程序時或之前，應停止使用 TRAJENTA DUO。在造影程序後 48 小時重新評估 eGFR，若腎功能穩定，即可重新開始使用 TRAJENTA DUO [詳見警語及注意事項 (5.1)]。

3 劑型及藥物含量



TRAJENTA DUO 為 linagliptin 及 metformin HCl 的複合劑。TRAJENTA DUO 錠劑有下列劑型及藥物含量：

2.5 mg linagliptin/850 mg metformin HCl 錠劑為淡橘色、橢圓形、雙凸錠劑，兩面分別壓印「D2/850」字樣及百靈佳殷格翰公司標誌。

4 禁忌症

TRAJENTA DUO 不可用於有下列狀況的病人：

- 重度腎功能不全 (eGFR 低於 30 mL/min/1.73 m²) [詳見警語及注意事項 (5.1)]。
- 急性或慢性代謝性酸中毒，包括糖尿病酮酸中毒 [詳見警語及注意事項 (5.1)]。
- 對於 linagliptin、metformin 或是 TRAJENTA DUO 之賦形劑過敏者，過敏反應例如急性過敏、血管性水腫、鱗片狀脫落性皮膚疾病、蕁麻疹或支氣管過敏曾發生於 linagliptin [詳見警語及注意事項 (5.4)] 及不良反應 (6.1)]。

5 警語及注意事項

5.1 乳酸酸中毒

Metformin

曾有與 metformin 有關之乳酸酸中毒的上市後病例，包括導致死亡的病例。這些病例開始發生時往往不易察覺，僅會伴隨不具專一性的一些症狀，例如身體不適、肌肉疼痛、腹痛、呼吸不順或嗜睡，不過，在重度酸中毒病例曾發生體溫過低、低血壓與頑固性緩脈心律不整。與 metformin 有關之乳酸酸中毒的特徵為血中乳酸濃度升高 (>5 mmol/L)、陰離子間隙酸中毒 (無酮尿或酮血症證據)、乳酸/丙酮酸比值增高，與血漿中 metformin 濃度往往 >5 mcg/mL。Metformin 會降低肝臟的乳酸吸收，升高血中乳酸濃度，因而增高乳酸酸中毒的風險。

若懷疑發生與 metformin 有關之乳酸酸中毒，應立即停止使用 TRAJENTA DUO，並儘速住院接受一般的支持性治療措施。在接受 TRAJENTA DUO 治療且經確診或強烈懷疑有乳酸酸中毒的病人，建議應立即進行血液透析，以矯正酸中毒與移除蓄積的 metformin (metformin hydrochloride 可被透析清除，在血行力學狀況良好時的清除率為 170 mL/min)。血液透析通常可使症狀逆轉與恢復正常。

應教導病人及其家屬如何辨識乳酸酸中毒的症狀，並請他們在出現這些症狀時，應停止使用 TRAJENTA DUO，並向醫護人員通報這些症狀。

針對與 metformin 有關之乳酸酸中毒的所有已知與可能的危險因子，茲提供以下可降低與 metformin 有關之乳酸酸中毒的風險及其處置的建議：

腎功能不全：上市後發生與 metformin 有關之乳酸酸中毒的病例，主要發生在有嚴重腎功能不全的病人。Metformin 蓄積以及與 metformin 有關之乳酸酸中毒的風險會隨著腎功能不全的嚴重程度增高，因為大部分的 metformin 經由腎臟排除。根據病人腎功能提出的臨床建議包括 [詳見用法用量 (2.2) 與臨床藥理學 (12.3)]：

- 在開始 TRAJENTA DUO 治療之前，應先取得病人腎絲球濾過率估計值 (eGFR)。
- TRAJENTA DUO 不可用於 eGFR 低於 30 mL/min/1.73 m² 的病人 [詳見禁忌症 (4)]。
- 不建議 eGFR 介於 30-45 mL/min/1.73 m² 的病人開始使用 TRAJENTA DUO。
- 對於所有使用 TRAJENTA DUO 的病人，皆應至少每年評估一次 eGFR。對於腎功能不全之風險增高的病人 (例如老年人)，應更頻繁地進行腎功能評估。
- 對於正在使用 TRAJENTA DUO 且隨後 eGFR 降至低於 45 mL/min/1.73 m² 的病人，應評估繼續治療的益處與風險。

藥物交互作用：TRAJENTA DUO 與特定藥物併用可能使與 metformin 有關之乳酸酸中毒的風險增高；會降低腎功能、會導致血行力學顯著改變、干擾酸鹼平衡或增加 metformin 蓄積的藥物 [詳見藥物交互作用 (7.1)]。因此，應考慮更頻繁地進行病人監測。

年滿 65 歲或更年長者：與 metformin 有關之乳酸酸中毒風險會隨病人的年齡增高，因為老年病人出現肝臟、腎臟或心臟功能不全的可能性高於較年輕者，應更頻繁對老年病人進行腎功能評估 [詳見在特殊族群的使用 (8.5)]。

使用顯影劑之放射檢查：接受 metformin 治療的病人在接受靜脈注射含碘顯影劑時，曾導致急性腎功能下降與發生乳酸酸中毒。對於 eGFR 介於 30 至 60 mL/min/1.73 m² 的病人、有肝功能不全、酒精中毒或心臟衰竭病史的病人、或即將施用動脈注射含碘顯影劑的病人，在進行含碘顯影劑造影程序時或之前，應停止使用 TRAJENTA DUO。在造影程序後 48 小時重新評估 eGFR，若腎功能穩定，即可重新開始使用 TRAJENTA DUO。

手術與其他程序：在進行手術或其他程序期間須限制飲食時，可能使血容量不足、低血壓與腎功能不全的風險增加。當病人須限制飲食時，應暫時停用 TRAJENTA DUO。

缺氧狀態：有數例與 metformin 有關之乳酸酸中毒的上市後病例是發生在急性充血性心臟衰竭的狀況 (尤其是伴隨血流灌注過低與血氧過低時)。心血管衰竭 (休克)、急性心肌梗塞、敗血症以及其他血氧過低狀況皆可能引發乳酸酸中毒，亦可能造成腎前性氮血症 (prerenal azotemia)。發生這類事件時，應停止使用 TRAJENTA DUO。

飲酒過量：酒精可加劇 metformin 對乳酸代謝的作用，這可能導致與 metformin 有關之乳酸酸中毒的風險增高，因此，應警告病人勿於服用 TRAJENTA DUO 期間飲酒過量。

肝功能不全：曾有一些肝功能不全病人在 metformin 治療時出現乳酸酸中毒，這可能是因乳酸清除功能下降導致血中乳酸濃度增高，因此 TRAJENTA DUO 通常應避免用於有臨床或實驗檢測證據的肝臟疾病病人。

5.2 胰臟炎

曾有服用 linagliptin 的病人發生急性胰臟炎 (包括致命案例) 的報告。在 CARMELINA 試驗 [詳見臨床試驗 (14.2)] 中，有 9 名 (0.3%) 接受 linagliptin 治療的病人和 5 名 (0.1%) 接受安慰劑治療的病人發生急性胰臟炎。在 CARMELINA 試驗中有 2 名接受 linagliptin 治療的病人發生急性胰臟炎並因而致死。於 linagliptin 上市後，使用的病人中曾通報發生急性胰臟炎的案例，包括致命的胰臟炎案例。

應特別注意是否出現胰臟炎的潛兆與症狀，若懷疑出現胰臟炎，請立即停止使用 TRAJENTA DUO 並開始實施適當的處置。目前仍未瞭解具有胰臟炎病史之病人使用 TRAJENTA DUO，是否會增加發生胰臟炎的風險。

5.3 與已知可能引發低血糖的藥物併用

已知胰島素促分泌劑與胰島素可能引發低血糖症。在一項臨床試驗中，相較於安慰劑，linagliptin 與胰島素促分泌劑 (例如磺醯脲類藥物) 或胰島素併用有較高之低血糖症發生率 [詳見不良反應 (6.1)]。Metformin 與胰島素與/或胰島素促分泌劑併用時，低血糖症的風險可能增加。因此，在與 TRAJENTA DUO 併用時，為降低低血糖症風險，可能必須降低胰島素促分泌劑或胰島素的劑量 [詳見藥物交互作用 (7.3)]。

5.4 過敏反應

Linagliptin (TRAJENTA DUO 的其中一種成分) 的上市後報告中曾有嚴重過敏反應的案例，包括急性過敏、血管水腫和鱗片狀脫落性皮膚疾病。這些反應主要發生時間在 Linagliptin 治療開始後 3 個月內，有些案例發生在使用第一次劑量之後。如果疑似出現嚴重過敏反應，請停用 TRAJENTA DUO，評估事件的其他可能原因，並改用其他的糖尿病治療。

使用其他二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制劑，也曾有血管水腫的案例。對其他 DPP-4 抑制劑曾有血管水腫病史的病人，應特別審慎，這類病人使用 TRAJENTA DUO 是否更容易發生血管水腫，目前尚不清楚。

5.5 維他命 B12 濃度

在對照組、為期 29 週的 metformin 臨床試驗中，metformin 治療組約有 7% 受試者其先於正常的血清維他命 B12 降至正常濃度以下，但未出現臨床症狀。不過，此濃度降低的現象（可能因 B12 內生性因子複合物吸收 B12 的順序受干擾所致）可能伴隨貧血或神經性症狀發生。接受 metformin 長期治療的病人發生此狀況的風險較高，且曾有不良血液學及神經學反應的上市後報告。維他命 B12 濃度降低的狀況可於停用 metformin 或補充維他命 B12 之後迅速恢復正常。建議接受 TRAJENTA DUO 治療的病人應每年進行一次血液學參數測量，並且每二至三年進行一次血清維他命 B12 濃度檢測；一旦出現任何明顯的異常狀況，皆應加以探究及處理。某些人（維他命 B12 或鈣之攝取或吸收不足者）似乎較易出現維他命 B12 濃度低於正常值的狀況。

5.6 嚴重和致行動不便之關節疼痛

雙肽肽酶-4 (DPP-4) 抑制劑的上市後報告中曾有嚴重和造成行動不便之關節疼痛病例。這些病人是在開始用藥後第一天或幾天後發生關節疼痛症狀。病人停藥後則可緩解症狀。部分病人於接受服用相同的藥物或不同的 DPP-4 抑制劑時症狀會復發。在使用 DPP-4 抑制劑的病人，需考慮 DPP-4 抑制劑可能為導致嚴重且持續性關節疼痛的原因並適時停藥。

5.7 大胞性類天皰瘡 (Bullous Pemphigoid)

在 CARMELINA 試驗中 [詳見臨床試驗 (14.2)]，有 7 名 (0.2%) 接受 linagliptin 治療的病人發生大胞性類天皰瘡，其中 3 人 (0.1%) 需要住院治療；接受安慰劑治療者則無此病例的報告。DPP-4 抑制劑的上市後報告中曾有需要住院的大胞性類天皰瘡病例。在所報告的病例中，病人通常可在接受局部或全身性免疫抑制治療與停止使用 DPP-4 抑制劑之後復原。請告知病人，應通報在接受 TRAJENTA DUO 時出現的水泡或糜爛。若懷疑有大胞性類天皰瘡，應停止使用 TRAJENTA DUO，考慮轉診皮膚科醫師並接受診斷及適當的治療。

6 不良反應

下列嚴重不良反應將在以下或處方資訊的其他部分描述：

- 乳酸酸中毒 [詳見警語及注意事項 (5.1)]
- 胰臟炎 [詳見警語及注意事項 (5.2)]
- 與已知會引發低血糖症的藥物併用 [詳見警語及注意事項 (5.3)]
- 過敏反應 [詳見警語及注意事項 (5.4)]
- 維他命 B12 濃度 [詳見警語及注意事項 (5.5)]
- 嚴重和致行動不便之關節疼痛 [詳見警語及注意事項 (5.6)]
- 大胞性類天皰瘡 [詳見警語及注意事項 (5.7)]

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在各種不同的狀況下進行，因此在某一種藥物的臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率，無法與在另一種藥物的臨床試驗中所觀察到者直接進行比較，亦無法反映實際狀況中的發生率。

Linagliptin/Metformin

併用 linagliptin (每日劑量 5 mg) 與 metformin (每日劑量平均約為 1800 mg) 的安全性，已在臨床試驗中針對接受 ≥12 週治療的 2816 名第二型糖尿病病人進行評估。

已進行三項以安慰劑對照的 linagliptin + metformin 臨床試驗：兩項為期 24 週，一項為期 12 週。這三項以安慰劑對照的臨床試驗中，於 linagliptin + metformin 組 (n=875) 內發生率 ≥5% 且高於安慰劑 + metformin 組 (n=539) 的不良反應包括鼻咽炎 (5.7% 相較於 4.3%)。

在為期 24 週的折因設計試驗中，於 linagliptin + metformin 組內發生率 ≥5% 且高於安慰劑組的不良反應詳見表 1。

表 1、在為期 24 週的折因設計試驗中，於 linagliptin + metformin 組內發生率 ≥5% 且高於安慰劑組的不良反應

安慰劑 n=72	Linagliptin 單藥療法 n=142	Metformin 單藥療法 n=291	併用 Linagliptin 與 Metformin n=286
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
鼻咽炎 1 (1.4)	8 (5.6)	8 (2.7)	18 (6.3)
腹瀉 2 (2.8)	5 (3.5)	11 (3.8)	18 (6.3)

臨床試驗中 linagliptin + metformin 組所報告的其他不良反應包括過敏 (例如，蕁麻疹、血管性水腫或支氣管過敏)、咳嗽、食慾下降、噁心、嘔吐、發熱及眼瞼炎。

Linagliptin

在 linagliptin 5mg 組中，發生率 ≥2% 且高於安慰劑組的不良反應包括：鼻咽炎 (7.0% vs 6.1%)、腹瀉 (3.3% vs 3.0%) 與咳嗽 (2.1% vs 1.4%)。

當 linagliptin 與特定的糖尿病藥物併用時，linagliptin 5 mg 相較於安慰劑的其他不良反應發生率如下：將 linagliptin 添加至磺醯尿素類療法時為尿道感染 (3.1% vs 0%) 與高三酸甘油酯血症 (2.4% vs 0%)，將 linagliptin 添加至 pioglitazone 療法時為高脂血症 (2.7% vs 0.8%) 與體重增加 (2.3% vs 0.8%)，將 linagliptin 添加至基礎胰島素療法時為便秘 (2.1% vs 1%)。

在 linagliptin 單藥療法臨床試驗中所報告的其他不良反應包括過敏 (例如蕁麻疹、血管性水腫、局部脫皮或支氣管過敏) 及肌肉疼痛。在臨床試驗計畫中，接受 linagliptin 治療時，每 10,000 個病人年的暴露量有 15.2 個胰臟炎病例，接受對照劑治療 (安慰劑與活性對照劑磺醯尿素類藥物) 為 3.7 例，另外有三個胰臟炎病例是在使用最後一劑 linagliptin 之後發生。

Metformin

開始 metformin 治療後最常見的不良反應為腹瀉、噁心/嘔吐、脹氣、無力、消化不良、腹部不適及頭痛。

低血糖症

Linagliptin/Metformin

在為期 24 週的折因設計試驗中發生低血糖症者：linagliptin + metformin 組的 286 名受試者中有 4 人 (1.4%)、metformin 組的 291 名受試者中有 6 人 (2.1%)、安慰劑組的 72 名受試者中有 1 人 (1.4%)。在為期 24 週合併使用 metformin 和磺醯尿素類藥物的試驗中，linagliptin 組 (N=792) 之低血糖 (血糖低於 54mg/dL) 發生率為 8.1%，而安慰劑組 (N=263) 為 5.3%。

Linagliptin

在為期 52 週合併使用胰島素的試驗中 linagliptin 組 (N=631) 之嚴重低血糖 (需要協助) 發生率為 1.7%，而安慰劑組 (N=630) 為 1.1%。

實驗室檢測

Linagliptin

尿酸增加：linagliptin 組發生率較安慰劑組高至少 1% 的實驗室檢測值變化為尿酸增加 (安慰劑組為 1.3%、linagliptin 組為 2.7%)。

脂酶增加：在一項針對有微量白蛋白尿或巨量白蛋白尿的第二型糖尿病病人進行之安慰劑對照的 linagliptin 臨床試驗中，linagliptin 治療組從基期至24週的脂酶濃度平均增加30%，安慰劑組則平均減少2%。linagliptin 治療組與安慰劑組脂酶濃度高於正常值上限3倍的病人分別有8.2%與1.7%。

凝粉酶增加：在第二型糖尿病病人比較 linagliptin 和 glimepiride 之心血管安全性臨床試驗，linagliptin 治療組與 glimepiride 治療組凝粉酶濃度高於正常值上限3倍的病人分別有1%與0.5%。

因並無其他臟臟炎徵兆和症狀發生，使用 linagliptin 發生脂酶和凝粉酶濃度升高的臨床意義尚不清楚 [詳見警語及注意事項 (5.2)]。

Metformin

降低維他命 B12 吸收：以 metformin 治療可能引發維他命 B12 吸收降低，可能因此發生具臨床重要性的維他命 B12 缺乏（例如巨母紅血球形貧血 [megaloblastic anemia]）[詳見警語及注意事項 (5.5)]。

6.2 上市後使用經驗

在 linagliptin 上市後的使用期間有以下不良反應的報告，由於這些反應是由不確定人數之族群自發性通報，因此無法正確預測頻率，也無法確立與藥物暴露之間的因果關係。

Linagliptin

- 急性胰臟炎，包含致命的胰臟炎 [詳見適應症 (1)]
- 過敏性反應，包括急性過敏、血管水腫和鱗片狀脫落性皮膚疾病
- 嚴重和致行動不便之關節疼痛
- 大胞性類天疱瘡
- 紅疹
- 口腔潰瘍、口腔炎
- 橫紋肌溶解症

Metformin

- 膽汁鬱積性、肝細胞性與混合型之肝細胞性肝臟損傷

7 藥物交互作用

7.1 與 Metformin 的藥物交互作用

碳酸酐酶 (Carbonic Anhydrase) 抑制劑

Topiramate 或其他碳酸酐酶抑制劑（例如，zonisamide、acetazolamide 或 dichlorophenamide）常會降低血清中的重碳酸鹽（bicarbonate）濃度，並誘發非陰離子間隙、高氯血症性代謝性酸中毒（hyperchloremic metabolic acidosis）。TRAJENTA DUO 與這些藥物併用可能增高乳酸酸中毒的風險。應考慮更頻繁地監測這些病人。 [詳見警語及注意事項 (5.1) 與臨床藥理學 (12.3)]。

可降低 Metformin 清除率的藥物

與可能干擾參與腎臟之 metformin 清除的總腎小管轉運系統的藥物（例如有機陽離子轉運蛋白-2 [OCT2] / 多重藥物及毒索排除系統 [MATE] 抑制劑，例如 ranolazine、vandetanib、dolutegravir 及 cimetidine）併用，可能使全身性的 metformin 暴露量增高，因而增加乳酸酸中毒的風險 [詳見臨床藥理學 (12.3)]。應考量併用時的益處與風險。

酒精

已知酒精可加劇 metformin 對乳酸代謝的作用，因此，應警告病人勿於服用 TRAJENTA DUO 期間飲酒過量。

7.2 與 Linagliptin 的藥物交互作用

P-糖蛋白及 CYP3A4 酵素之誘發劑

Rifampin 可降低 linagliptin 的暴露量，顯示 linagliptin 在與強效 P-糖蛋白誘發劑或 CYP3A4 誘發劑併用時，其療效可能降低。因為 TRAJENTA DUO 為 linagliptin 與 metformin 的固定劑量複合劑，因此必須與強效 P-糖蛋白誘發劑或 CYP3A4 誘發劑併用時，強力建議改用不含 linagliptin 的其他替代療法 [詳見臨床藥理學 (12.3)]。

7.3 胰島素促分泌劑或胰島素

TRAJENTA DUO 在與胰島素促分泌劑（insulin secretagogue，例如磺醯尿素類藥物）或胰島素併用時，可能須降低胰島素促分泌劑或胰島素的劑量，以減少低血糖症的發生風險 [詳見警語及注意事項 (5.3)]。

7.4 影響血糖控制的藥物

某些藥物具有引發高血糖的傾向，可能導致血糖失去控制。這些藥物包括 thiazide 類藥物及其他利尿劑、皮質類固醇、phenothiazine 類藥物、甲狀腺素產品、雌激素、口服避孕藥、phenytoin、菸鹼酸（nicotinic acid）、擬交感神經作用劑（sympathomimetics）、鈣離子通道阻斷劑及 isoniazid。將這類藥物用於服用 TRAJENTA DUO 的病人時，應密切監測病人的血糖，以維持適當的血糖控制 [詳見臨床藥理學 (12.3)]。當接受 TRAJENTA DUO 治療的病人停止使用這類藥物時，應密切監測病人是否出現低血糖症。

8 在特定族群的使用

8.1 懷孕

風險摘要

在懷孕婦女使用 TRAJENTA DUO 與 linagliptin 的現有資料極少，因此無法據以得知 TRAJENTA DUO 或 linagliptin 與重大先天缺陷和流產風險之間是否具有相關性。已發表之於懷孕期間使用 metformin 的試驗並未報告 metformin 與重大先天缺陷或流產風險之間具有明確的相關性 [詳見「資料」一節]。懷孕期間糖尿病控制不佳可能對母體和胎兒造成風險 [詳見「臨床考量」一節]。

在動物生殖研究中，根據暴露量計算，在懷孕的大鼠之器官形成期間使用接近臨床最高建議劑量的 linagliptin 與 metformin 合併療法劑量時，未觀察到對發育有不良影響 [詳見「資料」一節]。在有孕婦糖尿病且 HbA1c > 7 的女性，其小孩出現重大先天缺陷的背景風險估計值為 6-10%，在 HbA1c > 10 的女性則高達 20-25%，但不知道此族群的流產背景風險估計值。在美國一般族群之臨床確認的懷孕中，重大先天缺陷與流產的背景風險估計值分別為 2-4% 與 15-20%。

臨床考量

疾病相關的母體和／或胎兒／胎兒風險：

懷孕期間若患有控制狀況不佳的糖尿病，會提高母體發生糖尿病酮酸血症、子癲前症、自發性流產、早產、死產和生產併發症的風險。控制狀況不佳的糖尿病也會提高胎兒發生重大先天缺陷、死產和巨嬰症相關疾病的風險。

資料

人體研究資料

已發表的上市後研究資料報告顯示，於懷孕期間使用時，metformin 與重大先天缺陷、流產或不良母體或胎兒結果之間不具有明確的相關性。但由於研究方法上的限制（包括，樣本數少及比較劑組不一致），這些研究無法確切地證明 metformin 不存在任何風險。

動物實驗數據

於懷孕 Wistar Han 大鼠的器官形成期間同時使用 TRAJENTA DUO 的兩種成分 linagliptin 與 metformin。根據暴露量計算，在使用與最高建議臨床劑量相近的劑量時，未觀察到不良的發育結

果。使用可能具有母體毒性的較高劑量時，此合併療法中的 metformin（根據暴露量計算，劑量為臨床劑量 2000 mg 的至少 9 倍）與胎兒肋骨和肩胛骨畸形的發生率上升有關。

Linagliptin

在劑量最高達 240 mg/kg 與 150 mg/kg 下，於懷孕 Wistar Han 大鼠與喜馬拉雅兔的器官形成期間使用 linagliptin 時，皆不具致畸性。根據暴露量計算，在大鼠與兔子使用的這些劑量分別為臨床劑量的 943 與 1943 倍。在雌性 Wistar Han 大鼠懷孕第 6 天至哺乳第 21 天期間，使用人體最高建議劑量 49 倍的 linagliptin 劑量時（根據暴露量計算），並未在幼鼠觀察到功能、行為或生殖毒性。在懷孕的大鼠與兔子經口服投藥之後，linagliptin 可通過胎盤進入胎兒體內。

Metformin Hydrochloride

於懷孕兔子使用 Metformin hydrochloride 高達一天 600 mg/kg 劑量時，於器官形成期間，不具對發育的不良影響。根據體表面積計算，此暴露量約為人類臨床劑量 2000mg 之六倍。

8.2 授乳

風險摘要

關於 TRAJECTA DUO 或 linagliptin 是否會進入人類的乳汁以及其對哺乳嬰兒或乳汁生成有何影響，目前尚無相關資料。然而，linagliptin 會分泌到授乳中大鼠的乳汁內。已發表的少數研究報告指出 metformin 會分泌到人類的乳汁內（詳見「資料」一節）。但尚無足夠的資訊可據以確認 metformin 對哺乳嬰兒的影響，亦無 metformin 對乳汁產量之影響的相關資訊。因此，應考量哺乳對嬰兒發育與健康的益處以及母親對 TRAJECTA DUO 的臨床需求以及 TRAJECTA DUO 或潛在母乳狀況可能對哺乳嬰兒造成的任何不利影響。

資料

已發表的臨床授乳研究報告顯示，metformin 可分泌至母乳乳汁中，嬰兒藉由授乳，劑量的母體體重校正劑量的 0.11% 至 1%，母乳與血漿比例介於 0.13 至 1 之間。然而，這些研究因樣本數太小，可收集到嬰兒的不良事件數據有限。

8.3 男性及女性生殖影響

對於停經前婦女有意外懷孕的可能性，因為 metformin 治療可能導致一些無法排卵婦女排卵。

8.4 兒童使用

TRAJECTA DUO 在未滿 18 歲兒童病人使用的安全性及有效性，尚未獲得確立。

8.5 老年人使用

雖然 linagliptin 極少經由腎臟排除，但相當大量的 metformin 是由腎臟排除。[詳見警語及注意事項 (5.1) 及臨床藥理學 (12.3)]。

Linagliptin

在 15 項使用 linagliptin 進行第二型糖尿病臨床試驗中，linagliptin 治療組年滿 65 歲以上者有 1085 人，(其中包含年滿 75 歲以上 131 人)，15 項試驗中有 12 項為雙盲安慰劑對照試驗，在這 12 項試驗中，linagliptin 治療組年滿 65 歲以上者有 591 人 (其中包含年滿 75 歲以上 82 人)。在這些 linagliptin 臨床試驗中，整體上老年病人與較年輕的受試者在效果和安全性上並無差異。

Metformin

在 Metformin 的有對照臨床試驗中所納入的老年受試者人數不夠多，因此無法判定其反應是否與年輕受試者有差異。對於年齡較長的病人，因為其腎功能可能降低，因此 metformin 初始劑量與維持劑量皆應較為保守。任何劑量調整皆應根據謹慎的腎功能評估結果進行。一般而言，為老年病人選擇劑量時應謹慎，由於老年病人的肝臟、腎臟或心臟功能降低以及同時罹患其他疾病或併用其他

藥物療法的機會較高，且乳酸中毒風險較高，通常應從較低劑量開始，且應更頻繁評估腎功能。[詳見禁忌症 (4)、警語及注意事項 (5.1) 及臨床藥理學 (12.3)]。

8.6 腎功能不全

大部分的 metformin 經由腎臟排除，metformin 蓄積與乳酸酸中毒的風險隨腎功能不全的嚴重程度增高。TRAJECTA DUO 不可用於腎臟球濾過率估計值 (eGFR) 低於 30 mL/min/1.73 m² 的重度腎功能不全病人 [詳見用法用量 (2.2)、禁忌症 (4)、警語及注意事項 (5.1) 及臨床藥理學 (12.3)]。

若 TRAJECTA DUO 因有腎功能不全證據而中斷使用時，可繼續使用相同每日總劑量 5 mg 的單一分 linagliptin 錠劑。Linagliptin 用於腎功能不全病人時，無需進行劑量調整。

於 CARMELINA 試驗病人 [詳見臨床試驗 (14.2)] 之 linagliptin 治療組，有 2200 名 (63%) 腎功能不全病人 (eGFR < 60 mL/min/1.73 m²)，其中約 20% 受試者其 eGFR ≥ 45 但 < 60 mL/min/1.73 m²，28% 受試者其 eGFR ≥ 30 但 < 45 mL/min/1.73 m²，15% 受試者其 eGFR < 30 mL/min/1.73 m²。在不良反應的整體發生率上，linagliptin 與安慰劑兩治療組之間大致相近。

8.7 肝功能不全

Metformin 用於肝功能不全病人時曾引發一些乳酸酸中毒病例。不建議肝功能不全病人使用 TRAJECTA DUO [詳見警語及注意事項 (5.1)]。

10 用藥過量

若發生 TRAJECTA DUO 用藥過量的情形，請與毒物控制中心聯繫。應視病人的臨床狀況給予慣常使用的支持性措施 (例如，移除腸胃道內尚未被吸收的藥物、進行臨床監測、以及給予支持性治療)。Linagliptin 無法以血液透析或腹膜透析方式清除。不過，在良好的血行力學狀況下，metformin 能以最高 170 mL/分鐘的速度經由透析移除。因此，對於疑似服用過量 TRAJECTA DUO 的病人，血液透析可能有助於移除蓄積的 metformin。

Metformin

曾有 metformin 用藥過量的報告，包括食入超過 50 公克的量。約有 10% 的病例發生低血糖症，但尚未確立其與 metformin 的因果關係。metformin 用藥過量的病例約有 32% 發生乳酸酸中毒 [詳見黑框警語以及警語與注意事項 (5.1)]。

11 性質說明

TRAJECTA DUO 錠劑含有兩種用於治療第二型糖尿病的口服型降血糖藥物：linagliptin 及 metformin hydrochloride。

有效成分一

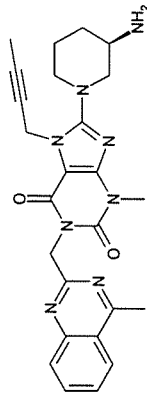
Linagliptin

Linagliptin 為口服劑型的二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase-4，簡稱 DPP-4) 酵素抑制劑。

Linagliptin 的化學名稱為 1H-Purine-2,6-dione, 8-[(3R) -3-amino-1-piperidinyl]-7- (2-butyn-1-yl) -3,7-dihydro-3-methyl-1-[(4-methyl-2-quinazolinyl) methyl]-。

其化學式為 C₂₅H₂₈N₈O₂，而分子量為 472.54 g/mol。結構式為：

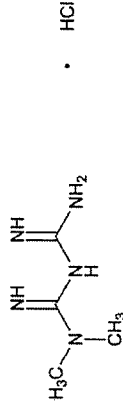




Linagliptin 為白色至淡黃色、不具或稍具吸濕性的固體物質，而水溶性極低（0.9 mg/mL）。Linagliptin 可溶於甲醇（約 60 mg/mL）、略溶於乙醇（約 10 mg/mL）、幾不溶於異丙醇（isopropanol）（<1 mg/mL）與丙酮（約 1 mg/mL）。

有效成分二 Metformin Hydrochloride

Metformin hydrochloride (N,N-dimethylimidocarbonimidic diamide hydrochloride) 與任何其他種類的口服型降血糖藥均無化學結構上的關聯性。Metformin hydrochloride 為白色至灰白色結晶化合物；分子式為 $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ，而分子量為 165.63 g/mol。Metformin hydrochloride 可溶於水，幾乎不溶於丙酮、乙醚及氯仿；metformin 的 pK_a 值為 12.4；1% 的 metformin hydrochloride 水溶液 pH 值為 6.68。其結構式如下：



TRAJENTA DUO

每顆 TRAJENTA DUO 口服膠錠含有 2.5 mg linagliptin 與 500 mg metformin hydrochloride (TRAJENTA DUO 2.5 mg/500 mg) 或 850 mg metformin hydrochloride (TRAJENTA DUO 2.5 mg/850 mg) 或 1000 mg metformin hydrochloride (TRAJENTA DUO 2.5 mg/1000 mg)。

賦形劑成份為下列：精氨酸 (arginine)、玉米澱粉 (maize starch)、共聚維酮 (copovidone)、膠態二氧化矽 (colloidal silicon dioxide)、硬脂酸鎂 (magnesium stearate)、二氧化鈦 (titanium dioxide)、丙二醇 (propylene glycol)、羧丙甲纖維素 (hypromellose)、滑石粉 (talc)。TRAJENTA DUO 2.5 mg/500 mg 及 TRAJENTA DUO 2.5 mg/850 mg 含黃色氧化鐵。TRAJENTA DUO 2.5 mg/850 mg 及 TRAJENTA DUO 2.5 mg/1000 mg 含紅色氧化鐵。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

TRAJENTA DUO

TRAJENTA DUO 併用兩種作用機轉互補的降血糖藥物，可用於改善第二型糖尿病病人的血糖控制：二肽基酶-4 (DPP-4) 抑制劑 linagliptin，與 biguanide 類藥物 metformin。

Linagliptin

Linagliptin 是一種 DPP-4 抑制劑，而 DPP-4 為可分解兩種腸泌素 (incretin) 荷爾蒙——升糖素樣肽-1 (glucagon-like peptide-1, 簡稱 GLP-1) 與葡萄糖依賴性促胰島素多肽 (glucose-dependent insulinotropic polypeptide, 簡稱 GIP) 的酵素。因此，linagliptin 可使活性腸泌素荷爾蒙的濃度增高，以具葡萄糖依賴性的方式刺激胰島素的釋出，並降低血液循環中的升糖素濃度。這兩種腸泌素荷爾蒙均參與了葡萄糖體內平衡的生理調節作用。人體平時即有基本濃度的低量腸泌素荷爾蒙分泌，但其濃度可於用餐後立即上升。在血糖濃度正常與升高時，GLP-1 與 GIP 皆可提升胰島素的分泌。

成，以及由胰臟β細胞負責的分泌作用。此外，GLP-1 亦可降低胰臟α細胞的升糖素分泌，而導致肝臟的葡萄糖輸出量降低。

Metformin

Metformin 是一種降血糖藥物，能改善第二型糖尿病病人的葡萄糖耐受性，降低基礎及飯後血中葡萄糖。Metformin 能減少肝臟葡萄糖的生成，降低腸道對葡萄糖的吸收，並可藉由增加周邊組織對葡萄糖的吸收和利用而改善胰島素敏感性。以 metformin 治療時，胰島素的分泌仍維持不變，而空腹胰島素濃度及全天的血中胰島素反應實際上可能減少。

12.2 藥效學

Linagliptin

Linagliptin 與 DPP-4 的結合具可逆性，其結合可提升腸泌素荷爾蒙的濃度。Linagliptin 以具葡萄糖依賴性的方式增加胰島素的分泌，並降低升糖素的分泌，藉此產生較理想的葡萄糖體內平衡調節。體外實驗中，在相當於治療暴露量的濃度下，linagliptin 可選擇性地與 DPP-4 結合而抑制其活性，對 DPP-8 或 DPP-9 則無作用。

心臟電生理學

在一項隨機分組、有安慰劑及活性比較劑的四向交叉 (4-way crossover) 研究中，共有 36 名健康受試者接受單劑口服 linagliptin 5 mg、linagliptin 100 mg (建議劑量的 20 倍)、moxifloxacin 與安慰劑。無論使用建議劑量 (5 mg) 或 100 mg 劑量，均未觀察到 QTc 的延長。與使用 5 mg 劑量後的血漿中最高 linagliptin 濃度相較，使用 100 mg 劑量後的最濃度大約高 38 倍。

12.3 藥物動力學

TRAJENTA DUO

針對健康受試者的生體相等性研究結果顯示，TRAJENTA DUO (linagliptin/metformin hydrochloride) 2.5 mg/500 mg、2.5 mg/850 mg 及 2.5 mg/1000 mg 複合錠劑，分別與相對劑量的 linagliptin 及 metformin 個別錠劑之併用具有生體相等性。與食物一起服用 linagliptin 2.5 mg/metformin hydrochloride 1000 mg 固定劑量複合劑時，linagliptin 的整體暴露量不會改變。與食物一起服用時，metformin AUC 沒有變化，但 metformin 的血清中最高濃度平均降低 18%。在進食狀況下，metformin 達血清中最高濃度的時間延後 2 小時。這些變化應不具臨床影響。

吸收

Linagliptin

Linagliptin 的絕對生體可用率約為 30%。口服之後，血漿中的 linagliptin 濃度以至少兩階段的方式下降，且終端排除半衰期 (terminal half-life) 極長 (>100 小時)；此與 linagliptin 和 DPP-4 呈飽和結合有關。不過，清除期長並未造成藥物的蓄積。Linagliptin 蓄積的有效半衰期 (口服多劑量 linagliptin 5 mg 時測出) 約為 12 小時。Linagliptin 5 mg 一天一次用藥之後，血中濃度可於第三劑達到穩定狀態，而與第一劑相較，穩定狀態時的 C_{max} 與 AUC 增加 1.3 倍。在 1 至 10 mg 的劑量範圍內，血漿中 linagliptin AUC 並未隨劑量等比例增加。健康受試者與第二型糖尿病病人具有相近的藥物動力學性質。

Metformin

在空腹狀況下服用 500 mg metformin hydrochloride 錠劑的絕對生體可用率約為 50% 至 60%。單次口服 metformin 錠 500 mg 至 1500 mg，及 850 mg 至 2550 mg 的研究顯示，劑量增加時生體可用率並未隨劑量等比例增加；這是由於吸收減少而非排除作用的改變。

分布

Linagliptin

健康受試者接受靜脈注射單劑 linagliptin 5 mg 之後，穩定狀態的擬似分布體積 (apparent volume of distribution) 平均約為 1110 L，顯示 linagliptin 廣泛分布於各組織。Linagliptin 與血漿中蛋白質的結

合具濃度相關性：血中濃度 1 nmol/L 下的蛋白質結合率約 99%，而 ≥ 30 nmol/L 下則下降至 75%-89%；此現象顯示，當 linagliptin 濃度增加時，其與 DPP-4 的結合將達到飽和。在高濃度下，DPP-4 完全飽和時，有 70% 至 80% 的 linagliptin 為結合狀態，而 20% 至 30% 則在血漿中呈未結合狀態。在腎功能或肝功能不全的病人，此藥物在血漿中的結合狀況並未改變。

Metformin

單次口服 850 mg metformin hydrochloride 達致錠劑後的擬似分佈體積 (V/F) 平均為 654 ± 358 公升。Metformin 幾乎不會與血漿蛋白質結合；相對而言，磺醯尿素類藥物與蛋白質結合的比例則超過 90%。Metformin 會分佈至紅血球內，且分布狀況很可能與時間具相關性。以臨床常用劑量及給藥間隔服用 metformin 錠時，metformin 的血漿濃度會在 24 至 48 小時內達到穩定狀態，而且通常小於 1 mcg/mL。在有對照組的臨床試驗中，即使服用最大劑量，metformin 的最高血中濃度亦不超過 5 mcg/mL。

排除

Linagliptin
蓄積半衰期約為 11 小時，然而穩定狀態時之終端排除半衰期約為 200 小時。穩定狀態時的腎臟清除率約為 70 mL/min。

Metformin
Metformin 血漿排除半衰期約為 6.2 小時，在血液中的排除半衰期約為 17.6 小時，這顯示紅血球可能為藥物分佈的所在之一。

代謝

Linagliptin
口服之後，大部分（約 90%）的 linagliptin 皆以原形式排出，顯示經代謝清除的路徑僅佔小部分。僅極小部分的 linagliptin 經吸收後，會被代謝為不具藥理活性的代謝產物；穩定狀態時此產物的暴露量約為 linagliptin 的 13.3%。

Metformin

針對正常受試者進行的單劑靜脈注射研究顯示，metformin 係以原形式由尿液排泄，且未進行肝臟代謝（人體中未找到其代謝產物），亦不經膽汁排泄。

排泄

Linagliptin
健康受試者口服一劑 [14 C]-linagliptin 之後，所服用的放射活性約有 85% 於 4 天內經由腸肝系統（80%）或尿液（5%）清除。

Metformin

腎臟清除率約較肌酸酐清除率高 3.5 倍，這顯示腎小管分泌是 metformin 主要的排除途徑。口服之後，所吸收的藥物約有 90% 在最初的 24 小時內經由腎臟途徑排除，而血漿排除半衰期約為 6.2 小時。在血液中的排除半衰期約為 17.6 小時，這顯示紅血球可能為藥物分佈的所在之一。

特定族群

腎功能不全

TRAJENTA DUO：尚未針對腎功能不全病人進行使用 TRAJENTA DUO 後的 linagliptin 與 metformin 藥物動力學特性研究。[詳見禁忌症 (4) 與警語及注意事項 (5.1)]。

Linagliptin：在穩定狀態下，輕度腎功能不全病人與健康受試者的 linagliptin 暴露量相近。在穩定狀態下，中度腎功能不全病人的 linagliptin 平均暴露量較健康受試者高 (AUC_{0-24} 增加 71%， C_{max} 增加 46%)。此暴露量的增加與累積半衰期延長、終端清除半衰期、或蓄積係數增加皆無關聯性。由腎臟排除的藥物量低於 5%，且不受腎功能降低影響。

相較於腎功能正常的第二型糖尿病病人，重度腎功能不全之第二型糖尿病病人的穩定狀態暴露量約增加 40% (AUC_{0-24} 增加 42%， C_{max} 增加 35%)。這兩組第二型糖尿病病人的腎臟清除量皆低於口服劑量的 7%。

Metformin：在腎臟功能降低的病人，metformin 的血漿及全血半衰期會延長，而且其腎臟清除率減少 [詳見禁忌症 (4) 與警語及注意事項 (5.1)]。

肝功能不全

TRAJENTA DUO：尚未針對肝功能不全病人進行使用 TRAJENTA DUO 後的 linagliptin 與 metformin 藥物動力學特性研究。[詳見警語及注意事項 (5.1)]。

Linagliptin：相較於健康受試者，輕度肝功能不全 (Child-Pugh A 級) 病人的穩定狀態 linagliptin 暴露量 (AUC_{0-24}) 大約低 25%， C_{max} 則約低 36%；而中度肝功能不全 (Child-Pugh B 級) 病人的 linagliptin AUC_{0-24} 大約低 14%， C_{max} 則約低 8%。就 linagliptin 暴露量 AUC_{0-24} 而言，重度肝功能不全 (Child-Pugh C 級) 病人與健康受試者相近， C_{max} 則較健康受試者約低 23%。在肝功能不全者所觀察到的藥物動力學參數下降情形，並未降低其對於 DPP-4 的抑制作用。

Metformin hydrochloride：尚無針對肝功能不全病人進行的藥物動力學研究。

身體質量指數 (BMI) / 體重

Linagliptin：族群藥物動力學分析結果顯示，BMI / 體重對於 linagliptin 的藥物動力學性質不具臨床意義的影響。

性別

Linagliptin：族群藥物動力學分析結果顯示，性別對於 linagliptin 的藥物動力學性質不具臨床意義的影響。

Metformin hydrochloride：依據性別進行分析時，metformin 的藥物動力學參數在正常受試者與第二型糖尿病病人之間並無顯著差異。同樣地，針對第二型糖尿病病人進行的有對照臨床試驗顯示，metformin 的降血糖作用在男性和女性中相當。

老年人

TRAJENTA DUO：尚未針對老年病人進行使用 TRAJENTA DUO 後的 linagliptin 與 metformin 藥物動力學特性研究。[詳見警語及注意事項 (5.1) 段在特定族群的使用 (8.5)]。

Linagliptin：族群藥物動力學分析結果顯示，年齡對於 linagliptin 的藥物動力學性質不存在具臨床意義的影響。

Metformin hydrochloride：針對健康老年受試者的有對照組藥物動力學研究的有限資料顯示，相較於年輕的健康受試者，其 metformin 的總血漿清除率降低、半衰期延長，且 C_{max} 增高。這些資料顯示，metformin 隨著年齡改變的藥物動力學性質主要由腎臟功能的變化所造成。

兒童

尚未針對兒童病人進行使用 TRAJENTA DUO 後 linagliptin 與 metformin 之藥物動力學性質的研究。

人種

Linagliptin：現有的藥物動力學資料（包含白人、拉丁美洲裔、黑人與亞洲人種的受試者）顯示，人種對於 linagliptin 的藥物動力學性質不存在具臨床意義的影響。

Metformin hydrochloride：尚未根據人種進行 metformin 藥物動力學參數的研究。在針對第二型糖尿病

病人的有對照臨床試驗中，metformin用於白人（n=249）、黑人（n=51）及拉丁美洲裔（n=24）時的降血糖效果相當。

藥物交互作用

尚未針對 TRAJENTA DUO 進行藥物動力學的藥物交互作用研究；不過，已針對 TRAJENTA DUO 的個別成分（linagliptin 與 metformin hydrochloride）進行此方面的研究。

Linagliptin

體外藥物交互作用評估

Linagliptin 為弱至中度 CYP3A4 抑制劑，但對其他 CYP 同功酶則無抑制作用，亦非下列 CYP 同功酶的誘發劑：CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 與 4A11。

Linagliptin 為 P-糖蛋白（P-gp）受質，在高濃度下可抑制 P-gp 所媒介的 digoxin 運送。這些結果以及體內藥物交互作用研究皆顯示，治療濃度的 linagliptin 不太可能與其他 P-gp 受質產生交互作用。

體內藥物交互作用評估

CYP3A4 或 P-gp 之強效誘發劑（例如 rifampin）可導致 linagliptin 的暴露量降低，甚至低於療效濃度而不具療效。[詳見藥物交互作用(7)]。體內研究證據顯示，linagliptin 與 CYP3A4、CYP2C9、CYP2C8、P-gp 及有機陽離子轉運蛋白（OCT）受質產生藥物交互作用的可能性低。

表 2 併用藥物對於 Linagliptin 之全身性暴露量的影響

併用的藥物	併用藥物的用法用量*	Linagliptin 的用法用量*	幾何平均比值 (有/無併用藥物的比值) 無影響=1.0	
			AUC†	C _{max}
Metformin	850 mg TID	10 mg QD	1.20	1.03
Glyburide	1.75 mg [#]	5 mg QD	1.02	1.01
Pioglitazone	45 mg QD	10 mg QD	1.13	1.07
Ritonavir	200 mg BID	5 mg [#]	2.01	2.96
Rifampin**	600 mg QD	5 mg QD	0.60	0.56

*多劑量（穩定狀態），除非另外註明。

**相關資料請參考臨床使用建議[詳見藥物交互作用(7.2)]

[#] 單劑量。

†單劑量治療：AUC = AUC（0至24小時），多劑量治療：AUC = AUC（TAU）。

QD = 一天一次

BID = 一天兩次

TID = 一天三次

表 3 Linagliptin 對於併用藥物之全身性暴露量的影響

併用的藥物	併用藥物的用法用量*	Linagliptin 的用法用量*	幾何平均比值 (有/無併用藥物的比值) 無影響=1.0	
			AUC†	C _{max}
Metformin	850 mg TID	10 mg QD	metformin	1.01 0.89
Glyburide	1.75 mg [#]	5 mg QD	glyburide	0.86 0.86
Pioglitazone	45 mg QD	10 mg QD	pioglitazone 代謝產物 M-III 代謝產物 M-IV	0.94 0.96 0.98 0.96 1.04 1.05

Digoxin	0.25 mg QD	5 mg QD	digoxin	1.02	0.94
Simvastatin	40 mg QD	10 mg QD	simvastatin simvastatin acid	1.34 1.33	1.10 1.21
Warfarin	10 mg [#]	5 mg QD	R-warfarin S-warfarin INR PT	0.99 1.03 0.93** 1.03**	1.00 1.01 1.04** 1.15**
Ethinylestradiol 及 levonorgestrel	ethinylestradiol 0.03 mg 及 levonorgestrel 0.150 mg QD	5 mg QD	ethinylestradiol levonorgestrel	1.01 1.09	1.08 1.13

*多劑量（穩定狀態），除非另外註明。

[#] 單劑量。

†單劑量治療：AUC = AUC（INF），多劑量治療：AUC = AUC（TAU）。

**藥效學評估指標的 AUC = AUC（0-168），C_{max} = E_{max}。

INR = 國際標準化凝血時間比（International Normalized Ratio）

PT = 凝血酶原時間（Prothrombin Time）

QD = 一天一次

BID = 一天兩次

TID = 一天三次

Metformin hydrochloride

表 4 併用藥物對於血漿中 Metformin 全身性暴露量的影響

併用的藥物	併用藥物的劑量*	Metformin 的用法用量*	幾何平均比值 (有/無併用藥物的比值) 無影響=1.0	
			AUC†	C _{max}
Glyburide	5 mg	850 mg	metformin	0.91† 0.93†
Furosemide	40 mg	850 mg	metformin	1.09† 1.22†
Nifedipine	10 mg	850 mg	metformin	1.16 1.21
Propranolol	40 mg	850 mg	metformin	0.90 0.94
Ibuprofen	400 mg	850 mg	metformin	1.05† 1.07†
經由腎小管分泌作用排除的陽離子藥物可能會降低 metformin 的排除 [詳見藥物交互作用(7.1)]。				
Cimetidine	400 mg	850 mg	metformin	1.40 1.61
碳酸酐酶抑制劑可能引發代糖性酸中毒 [詳見藥物交互作用(7.1)]。				
Topiramate**	100 mg	500 mg	metformin	1.25 1.17

*所有的 metformin 與併用藥物皆為單劑量給藥。

†AUC = AUC（INF）

‡ 算數平均值

**每 12 小時服用一次 topiramate 100 mg 與每 12 小時服用一次 metformin 500 mg 的穩定狀態；AUC = AUC_(0-12, 14h)。

表 5 Metformin 對於併用藥物之全身性暴露量的影響

併用的藥物	併用藥物的劑量*	Metformin 的用法用量*	幾何平均比值 (有/無 metformin 的比值) 無影響=1.0	
			AUC†	C _{max}
Glyburide	5 mg	850 mg	glyburide	0.78† 0.63†
Furosemide	40 mg	850 mg	furosemide	0.87† 0.69†
Nifedipine	10 mg	850 mg	nifedipine	1.10‡ 1.08

Propranolol	40 mg	850 mg	propranolol	1.01§	1.02
Ibuprofen	400 mg	850 mg	ibuprofen	0.97¶	1.01¶
Cimetidine	400 mg	850 mg	cimetidine	0.95§	1.01

* 所有的 metformin 與併用藥物皆為單劑量給藥。

† AUC = AUC (INF)，除非另外註明。

‡ 算數平均值， $p < 0.05$ 。

§ AUC (0-24 小時)。

¶ 算數平均值。

13 非臨床毒物學

13.1 致癌性、致突變性、生育力受損

TRAJENTA DUO

尚未針對 TRAJENTA DUO 複合劑進行評估致癌性、致突變性、生育力受損的動物研究。已針對 TRAJENTA DUO 在大鼠中進行最長 13 週的一般毒性研究。

以下資料為 linagliptin 與 metformin 的個別研究發現。

Linagliptin

在一項為期兩年的研究中，6、18 與 60 mg/kg 劑量的 linagliptin 並未增加雄性與雌性大鼠的腫瘤發生率。根據 AUC 暴露量，此最高劑量 (60 mg/kg) 約為臨床劑量 (5 mg/天) 的 418 倍。在一項為期兩年的研究中，最高 80 mg/kg (雄性) 與 25 mg/kg (雌性) 劑量的 linagliptin 並未增加小鼠的腫瘤發生率；根據 AUC 暴露量，前述劑量分別約為臨床劑量的 35 與 270 倍。根據 AUC 暴露量，更高劑量的 linagliptin (80 mg/kg) (根據 AUC 暴露量，約為臨床劑量的 215 倍) 可導致雌性小鼠的淋巴瘤發生率增高。

在 Ames 細菌致突變性檢測、人類淋巴球染色體畸變檢測，以及體內微核檢測 (micronucleus assay) 中，linagliptin 皆不具致突變性，也不會造成染色體斷裂 (clastogenic) (不論有或無代謝活化作用)。

在大鼠的生殖力研究中，在最高 240 mg/kg 劑量下 (根據 AUC 暴露量，約為臨床劑量的 943 倍)，linagliptin 對早期胚胎發育、交配、生殖力或活產率皆無不良影響。

Metformin Hydrochloride

已經有針對大鼠 (給藥時間 104 週) 及小鼠 (給藥時間 91 週) 進行的長期致癌性研究，使用的最高劑量分別達到 900 mg/kg/天及 1500 mg/kg/天。根據體表面積計算，這兩個劑量皆約為人體每日最大建議劑量 2000 mg/kg/天的 4 倍。在雄性小鼠及雌性小鼠中，皆未發現 metformin 具致癌性的證據。同樣地，在雄性大鼠身上亦未觀察到 metformin 具有致腫瘤的可能。然而，在雌性大鼠使用 900 mg/kg/天的劑量時，良性基質子宮內息的發生率增高。

下列體外檢測顯示 metformin 不具致突變性：Ames 檢測 (*S. typhimurium*)、基因突變檢測 (小鼠淋巴瘤細胞) 或染色體異常常檢測 (人類淋巴球)。小鼠的活體內微核檢測結果亦顯示 metformin 不具致突變性。

在高達 600 mg/kg/天的劑量下，metformin 不會影響雄性小鼠及雌性小鼠的生殖力；根據體表面積計算，此劑量約為人體每日最大建議劑量的 2 倍。

14 臨床試驗

已針對以飲食控制及運動以及併用磺脲類藥物仍無法有效控制血糖的第二型糖尿病病人，進行 linagliptin 與 metformin 併用療法的研究。

尚未針對 TRAJENTA DUO 進行臨床療效研究；不過，TRAJENTA DUO 與併用 linagliptin 與 metformin 個別錠劑之合併療法的生體相等性已在健康受試者獲得證明。

14.1 血糖控制試驗

與 Linagliptin 及 Metformin 之初始合併療法

在此項旨在評估 linagliptin 與 metformin 併用作為初始療法的療效之安慰劑對照因子試驗中，其中的 24 週、隨機分組、雙盲試驗部分，總共有 791 名無法以飲食控制及運動有效控制血糖的第二型糖尿病病人參與。已在接受降血糖藥物治療的受試者 (52%) 須接受為期 4 週的藥物洗除期。在此洗除期之後，並且完成為期 2 週的單盲安慰劑導入期之後，仍無法有效控制血糖的受試者 (AIC $\geq 7.0\%$ ，但 $\leq 10.5\%$) 將接受隨機分組。進入試驗時血糖未獲控制 (AIC $\geq 7.5\%$ ，但 $< 11.0\%$) 且未接受降血糖藥物治療的受試者 (48%)，將直接進入為期 2 週的單盲安慰劑導入期，之後再接受隨機分組。隨機分組時，依據基準點 AIC (分成 $< 8.5\%$ 與 $\geq 8.5\%$) 以及先前是否使用抗糖尿病藥物 (分成無用藥或單藥療法) 將受試者分層。依 1:2:2:2:2 比例將受試者隨機分派至安慰劑組或 5 個活性治療組之一。將大約相等數目的受試者隨機分派接受 5 mg linagliptin 一天一次、500 mg 或 1000 mg metformin 一天兩次、或 2.5 mg linagliptin 一天兩次與 500 mg 或 1000 mg metformin 一天兩次併用的初始療法。在此項試驗期間，無法達成特定血糖目標的受試者可接受磺脲類藥物、thiazolidinedione 或胰島素救護療法治療。

相較於安慰劑、metformin 的單獨使用，以及 linagliptin 的單獨使用，併用 linagliptin 與 metformin 的初始療法可顯著改善 AIC 及空腹血糖 (FPG) (表 6、圖 1)。在基準點至第 24 週 (LOCF) 的 AIC 變化方面，linagliptin 2.5 mg/metformin 1000 mg 一天兩次相較於 metformin 1000 mg 一天兩次的校正後平均治療差異為 -0.5% (95% 信賴區間：-0.7 至 -0.3； $p < 0.0001$)；linagliptin 2.5 mg/metformin 1000 mg 一天兩次相較於 linagliptin 5 mg 一天一次的差異為 -1.1% (95% 信賴區間：-1.4 至 -0.9； $p < 0.0001$)；linagliptin 2.5 mg/metformin 500 mg 一天兩次相較於 metformin 500 mg 一天兩次的差異為 -0.6% (95% 信賴區間：-0.8 至 -0.4； $p < 0.0001$)；linagliptin 2.5 mg/metformin 500 mg 一天兩次相較於 linagliptin 5 mg 一天一次的差異為 -0.8% (95% 信賴區間：-1.0 至 -0.6； $p < 0.0001$)。

血脂肪況通常不受影響。在所有 6 個治療組別皆未觀察到具有意義的體重變化。

表 6 以飲食控制及運動無法有效控制血糖的第二型糖尿病隨機分組病人接受 Linagliptin 及 Metformin (單獨或併用) 治療時最後回診 (24 週試驗) 的血糖參數**

	安慰劑	Linagliptin 5 mg, 一天一次*	Metformin 500 mg, 一天兩次	Linagliptin 2.5 mg, 一天兩次 + Metformin 500 mg, 一天兩次	Metformin 1000 mg, 一天兩次	Linagliptin 2.5 mg, 一天兩次 + Metformin 1000 mg, 一天兩次
AIC (%)						
受試者人數	n=65	n=135	n=141	n=137	n=138	n=140
基準值 (平均)	8.7	8.7	8.7	8.7	8.5	8.7
與基準值的差異 (校正後的平均值 ****)	0.1	-0.5	-0.6	-1.2	-1.1	-1.6
與安慰劑組的差異 (校正後的平均值)	--	-0.6 (-0.9, -0.3)	-0.8 (-1.0, -0.5)	-1.3 (-1.6, -1.1)	-1.2 (-1.5, -0.9)	-1.7 (-2.0, -1.4)

值) (95% CI)									
達AIC < 7%目標的受試者 [n (%)] ***	7 (10.8)	14 (10.4)	26 (18.6)	41 (30.1)	42 (30.7)	74 (53.6)			
接受救援藥物的受試者 (%)	29.2	11.1	13.5	7.3	8.0	4.3			
FPG (mg/dL)									
受試者人數	n=61	n=134	n=136	n=135	n=132	n=136			
基準值 (平均值)	203	195	191	199	191	196			
與基準值的差異 (校正後的平均值) ****)	10	-9	-16	-33	-32	-49			
與安慰劑組的差異 (校正後的平均值) (95% CI)	--	-19 (-31, 6)	-26 (-38, 14)	-43 (-56, 31)	-42 (-55, 30)	-60 (-72, 47)			

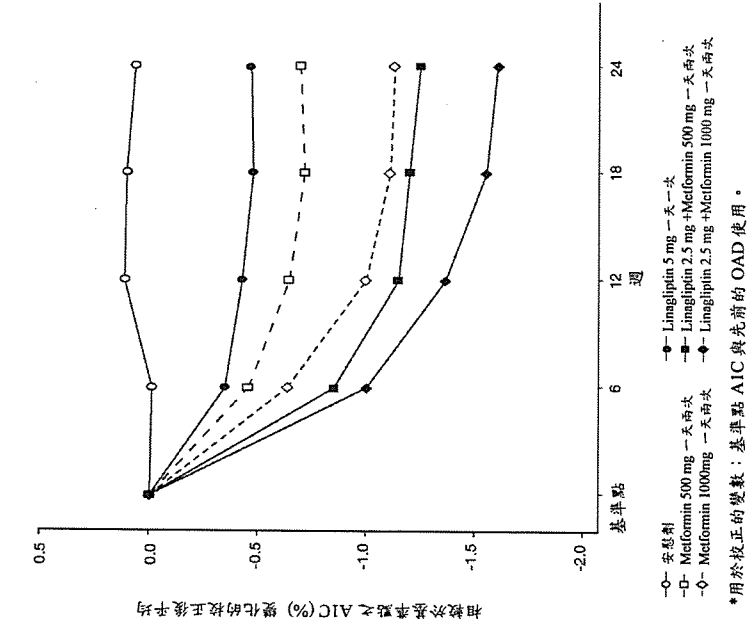
*Linagliptin 的總每日劑量為 5 mg。

**使用研究期間最後觀察值的全分析族群。

*** Metformin 500 mg (一天兩次), n=140、Linagliptin 2.5 mg (一天兩次) + Metformin 500 mg (一天兩次), n=136、Metformin 1000 mg (一天兩次), n=137、Linagliptin 2.5 mg (一天兩次) + Metformin 1000 mg (一天兩次), n=138。

****HbA1c: 在 ANCOVA 模型中納入療法與先前使用之 OAD 數目作為類別效應, 並以 HbA1c 基準值作為連續共變量。FPG: 在 ANCOVA 模型中納入療法與先前使用之 OAD 數目作為類別效應, 並以 HbA1c 基準值與 FPG 基準值作為連續共變量。

圖 1 以飲食控制及運動無法有效控制血糖的第二型糖尿病隨機分組病人接受 Linagliptin 及 Metformin (單獨或併用) 治療的 24 週期間 AIC (%) 相較於基準點的校正後平均差異-FAS 完成者。



針對未曾接受治療之病人，比較 Linagliptin 及 Metformin 初始併用治療與 Linagliptin 一項為期 24 週、旨在比較 linagliptin 及 metformin 併用與 linagliptin 之療效的隨機分派雙盲試驗，總計納入 316 名於 12 個月內被診斷為第 2 型糖尿病、未曾接受治療 (隨機分派前 12 週未接受抗糖尿病治療) 且血糖控制不佳 (AIC $\geq 8.5\%$ 至 $\leq 12.0\%$) 的病人。在為期 2 週的導入期後，病人經隨機分派 (1:1) 至 linagliptin 5 mg 併用 metformin 組 (每日 1500 至 2000 mg, n=159) 或 linagliptin 5 mg 併用安慰劑組 (每日給藥一次, n=157)。在三週期間 Linagliptin 及 metformin 治療組之病人，逐步調升至 metformin 的最大耐受劑量 (每日 1000 至 2000 mg)。

統計顯示 linagliptin 及 metformin 初始併用治療的 AIC 改善效果明顯優於 linagliptin (表 7)，兩組相較於基期之 AIC 變化的平均差異為 -0.8% (雙尾 95%信賴區間: -1.23%, -0.45%)。

表 7 在針對未曾接受治療之病人，比較 Linagliptin 及 Metformin 併用治療與 Linagliptin 之試驗中第 24 週的血糖參數*

AIC (%) *	Linagliptin 5 mg + Metformin	Linagliptin 5 mg + 安慰劑
病人人數	n=153	n=150
基期 (平均值)	9.8	9.9
相較於基期之變化 (調整後平均值)	-2.9	-2

與 linagliptin 之差異 (調整後平均值**) (95% CI)	-0.84 [†] (-1.23, -0.45)	--
達成 AIC <7% 之病人數 [n (%)]*	82 (53.6)	45 (30)
FPG (mg/dL) *	n=153	n=150
病人人數	196	198
基期 (平均值)	-54	-35
相較於基期之變化 (調整後平均值)	-18 ^{††} (-31, -5.5)	--
與 linagliptin 之差異 (調整後平均值**) (95% CI)		

[†]相較於 linagliptin p<0.0001, ^{††}相較於 linagliptin p=0.0054

*全分析集族群

**AIC: MMRM 模型包括治療、連續性基期 AIC、基期 AIC 與回診間之交互作用、回診與治療間之交互作用、基期腎功能不全與治療間之交互作用，以及基期腎功能不全、治療與回診間之交互作用。

空腹血糖 (FPG)：MMRM 模型包括治療、連續性基期 AIC、連續性基期 FPG、基期 FPG 與回診間之交互作用、回診與治療間之交互作用、基期腎功能不全與治療間之交互作用，以及基期腎功能不全、治療與回診間之交互作用。

在 24 週治療期間，與 linagliptin 單獨用藥組比較時，linagliptin 及 metformin 併用組在此段時間內 AIC (%) 相較於基期的調整後變化平均值皆持續存在。利用完成試驗者分析 (completers analysis) 與 linagliptin 單獨用藥組比較時，linagliptin 及 metformin 併用組 AIC (%) 相較於基期的調整後變化平均值分別為：第 6 週 -1.9 與 -1.3、第 12 週 -2.6 與 -1.8、第 18 週 -2.7 與 -1.9、第 24 週 -2.7 與 -1.9。在兩個治療組中體重相較於基期之變化皆無臨床意義。

添加至 Metformin 的合併療法

在一項評估 linagliptin 與 metformin 合併療法之療效的 24 週、隨機分組、雙盲、以安慰劑對照的試驗中，總共收錄 701 名第二型糖尿病患者。已在使用每天至少 1500 mg 劑量 metformin 的病人 (n=491)，於完成 2 週的開放標示安慰劑導入期之後接受隨機分組。已在使用 metformin 與另一種降血糖藥物的病人 (n=207)，則於約 6 週的 metformin 單獨療法 (至少一天 1500 mg) 導入期之後接受隨機分組。受試者係接受隨機分派至添加 linagliptin 5 mg 或安慰劑一天一次的治療組。試驗期間無法達到特定血糖控制目標的受試者可接受 glimepiride 救援治療。

與 metformin 併用時，相較於安慰劑，linagliptin 可使 AIC、FPG 與 2 小時 PPG 出現統計上顯著之改善 (表 8)。Linagliptin 5 mg 組與安慰劑組分別有 7.8% 與 18.9% 的受試者接受救援治療。兩治療組的體重下降幅度相近。

表 8 以安慰劑對照之 Linagliptin 與 Metformin 合併療法試驗中的血糖參數*

	Linagliptin 5 mg + Metformin	安慰劑 + Metformin
AIC (%)		
受試者人數	n=513	n=175
基期 (平均值)	8.1	8.0
與基期之差異 (校正後的平均值)	-0.5	0.15
與安慰劑 + metformin 的差異 (校正後的平均值) (95% CI)	-0.6 (-0.8, -0.5)	--
達 AIC <7% 目標的受試者 [n (%)]**	127 (26.2)	15 (49.2)
FPG (mg/dL)		
受試者人數	n=495	n=159

基準值 (平均)	169	164
與基準值的差異 (校正後的平均值)***	-11	11
與安慰劑 + metformin 的差異 (校正後的平均值) (95% CI)	-21 (-27, -15)	--
2-小時 PPG (mg/dL)		
受試者人數	n=78	n=21
基準值 (平均)	270	274
與基準值的差異 (校正後的平均值)***	-49	18
與安慰劑 + metformin 的差異 (校正後的平均值) (95% CI)	-67 (-95, -40)	--

*使用參與試驗時最後一次觀察值的全分析族群。

**Linagliptin 5 mg + Metformin, n=485、安慰劑 + Metformin, n=163。

***HbA1c: 在 ANCOVA 模型中納入療法與先前使用之 OAD 數目作為類別效應，並以 HbA1c 基準值作為連續共變量。FPG: 在 ANCOVA 模型中納入療法與先前使用之 OAD 數目作為類別效應，並以 HbA1c 基準值作為連續共變量。PPG: 在 ANCOVA 模型中納入療法與先前使用之 OAD 數目作為類別效應，並以 HbA1c 基準值與飯後 2 小時血糖基準值作為共變量。

以 Glimepiride 作為活性對照劑的 Metformin 併用試驗

一項為期 104 週、雙盲、以 glimepiride 對照的不劣性試驗，針對無法以 metformin 有效控制血糖的第二型糖尿病患者，評估了添加 linagliptin 的療效。正在接受 metformin 單獨療法的受試者僅進入為期 2 週的導入期，而正在接受 metformin 加另一種降血糖藥物治療的受試者則須進入為期 6 週的 metformin 單獨療法 (劑量 ≥1500 mg/天) 導入期以洗除另一種藥物。接受 2 週的安慰劑導入期後，血糖控制不佳 (AIC 6.5% 至 10%) 的受試者接受隨機分派 (1:1) 至「添加 linagliptin 5 mg 一天一次」或「添加 glimepiride」的治療組之中。隨機分組時依據基準 HbA1c (<8.5% 或 ≥8.5%) 與先前使用的降血糖藥物 (單獨使用 metformin 或 metformin 加另一種 OAD) 進行分層。Glimepiride 組受試者的 glimepiride 初始劑量為 1 mg/天，然後視需要於隨後 12 週期間調整劑量 (最高 4 mg/天)，以達到最理想的血糖控制。之後，除非為了預防低血糖症而調降劑量，否則 glimepiride 的劑量均維持固定。

治療 52 週與 104 週之後，linagliptin 與 glimepiride 皆可使 AIC 較基準值 (平均值 7.7%) 降低 (52 週: linagliptin 組降低 0.4%，glimepiride 組降低 0.6%、104 週: linagliptin 組降低 0.2%，glimepiride 組降低 0.4%) (表 9)。針對意圖治療族群採用最後觀察值前推方法分析，兩治療組間在 HbA1c 相較於基準值之變化上的差異為 0.2% (雙尾 97.5% 信賴區間: 0.1% 至 0.3%)。這些結果與完成試驗者分析 (completers analysis) 的結果一致。

表 9 針對無法以 metformin 有效控制血糖者比較添加 linagliptin 與 glimepiride 的試驗中第 52 週與 104 週時的血糖參數**

	第 52 週	第 104 週
	Linagliptin 5 mg + Metformin	Glimepiride + Metformin (glimepiride 平均劑量 3 mg)
AIC (%)		
受試者人數	n=764	n=755
基準值 (平均)	7.7	7.7
與基準值的差異 (校正後的平均值)***	-0.4	-0.6
與安慰劑 + metformin 的差異 (校正後的平均值) (95% CI)	-0.4	-0.2

與安慰劑+glimepiride的差異 (校正後 (0.1, 0.3))	0.2 (0.1, 0.3)	--	0.2 (0.1, 0.3)	--
FPG (mg/dL)				
受試者人數	n=733	n=725	n=733	n=725
基準值 (平均)	164	166	164	166
與基準值的差異 (校正後的平均值)	-8*	-15	-2†	-9

*p<0.0001 (相較於glimepiride), †p=0.0012 (相較於glimepiride)。

**使用參與試驗時最後一次觀察值的全分析族群。

***HbA1c: 在 ANCOVA 模型中納入療法與先前使用之 OAD 數目作為類別效應，並以 HbA1c 基準值作為連續共變量。FPG: 在 ANCOVA 模型中納入療法與先前使用之 OAD 數目作為類別效應，並以 HbA1c 基準值與 FPG 基準值作為連續共變量。

接受 linagliptin 治療者的基準點體重平均為 86 公斤，第 52 週時的校正後體重平均降低 1.1 公斤，第 104 週時平均降低 1.4 公斤。接受 glimepiride 治療者的基準點體重平均為 87 公斤，第 52 週時的校正後體重平均較基準點時增加 1.4 公斤，第 104 週時平均增加 1.3 公斤 (兩個時間點的治疗差異皆為 p<0.0001)。

添加至 Metformin 及一種磺醯尿類藥物的合併療法

在一項評估 linagliptin 與一種磺醯尿類藥物及 metformin 合併療法之療效的 24 週、隨機分組、雙盲、以安慰劑對照的試驗中，共收錄 1058 名第二型糖尿病病人。此項試驗中最常使用的磺醯尿類藥物為：glimepiride (31%)、glibenclamide (26%) 與 glizalazide (26%) [尚未在美國上市]。正在接受一種磺醯尿類藥物及 metformin 治療的受試者，經隨機分派接受皆為一天一次的 linagliptin 5 mg 或安慰劑治療。試驗期間無法達到特定血糖控制目標的受試者，可接受 pioglitazone 救援治療。血糖評估指標量值包括 A1C 與 FPG。

與磺醯尿類藥物及 metformin 併用時，相較於安慰劑，linagliptin 可使 A1C 與 FPG 出現統計顯著性的改善 (表 10)。相較於安慰劑，整個試驗族群 (接受 linagliptin 與磺醯尿類藥物及 metformin 合併療法者) 的 A1C 平均降低 0.6%，FPG 亦降低 13 mg/dL。Linagliptin 5 mg 組與安慰劑組分別有 5.4% 與 13% 的受試者接受救援治療。在體重與基準點的變化上，兩組間無顯著的差異。

表 10 Linagliptin 與 Metformin 及磺醯尿類藥物合併療法試驗 (為期 24 週) 中最後一次回診時的血糖參數*

	Linagliptin 5 mg + Metformin + SU	安慰劑 + Metformin + SU
A1C (%)		
受試者人數	n=778	n=262
基準值 (平均)	8.2	8.1
與基準值的差異 (校正後的平均值)***	-0.7	-0.1
與安慰劑組的差異 (校正後的平均值) (95% CI)	-0.6 (-0.7, -0.5)	--
達 A1C < 7% 目標的受試者 [n (%)] **	217 (29.2)	20 (8.1)
FPG (mg/dL)		
受試者人數	n=739	n=248
基準值 (平均)	159	163
與基準值的差異 (校正後的平均值)***	-5	8
與安慰劑組的差異 (校正後的平均值) (95% CI)	-13 (-18, -7)	--

SU = 磺醯尿類藥物 (sulfonylurea)

*使用參與試驗時最後一次觀察值的全分析族群。

**Linagliptin 5 mg + Metformin + SU, n=742、安慰劑 + Metformin + SU, n=247。

***HbA1c: 在 ANCOVA 模型中納入療法作為類別效應，並以 HbA1c 基準值作為連續共變量。

FPG: 在 ANCOVA 模型中納入療法作為類別效應，並以 HbA1c 基準值與 FPG 基準值作為連續共變量。

14.2 Linagliptin 之心血管安全性試驗

CARMELINA

CARMELINA 試驗，針對罹患第二型糖尿病且具有大血管及/或腎臟疾病病史之成人病人族群，評估 linagliptin 對心血管風險的影響，此試驗為多中心、多國、安慰劑對照、雙盲、以 linagliptin 治療組 (N=3494) 及安慰劑組 (N=3485) 作為平行組別的臨床試驗。此項試驗將 linagliptin 與安慰劑外加至糖尿病及其他心血管危險因子的標準療法中與其併用，比較兩組出現之重大不良心血管事件 (MACE) 的風險。此試驗為事件驅動，追蹤時間中位數為 2.2 年，取得 99.7% 受試者的存活狀態資料。納入此臨床試驗之標準為：患有第二型糖尿病之成人，其基期的 HbA1c 為 6.5%-10% 且具白蛋白尿及先前患有大血管疾病 (占 39% 的受試者族群) 或腎功能不全 (以 eGFR 及尿液之白蛋白/肌酐比值 UACR 標準判定) (占 42% 的受試者族群) 或兩者皆具 (占 18% 的受試者族群)

基期時，平均受試者年齡為 66 歲，受試者族群 63% 為男性，80% 為白種人，9% 為亞洲人，6% 為黑人。HbA1c 平均為 8.0%，罹患第二型糖尿病的平均期間約為 15 年。試驗族群包括 ≥ 75 歲的病人，占 17%，腎功能不全病人 eGFR < 60 mL/min/1.73 m²，占 62%。平均 eGFR 為 55 mL/min/1.73 m²，27% 受試者為輕度腎功能不全 (eGFR 60-90 mL/min/1.73 m²)，47% 受試者為中度腎功能不全 (eGFR 30-60 mL/min/1.73 m²) 及 15% 為重度腎功能不全 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²)。97% 的受試者服用至少一種抗糖尿病藥物，分別為胰島素及其類似物占 57%，metformin 占 54%，磺醯尿類占 32%。96% 的受試者服用抗血壓藥物，76% 受試者服用降血脂藥物 (其中 72% 為司他汀類藥物) 及阿斯匹靈 62%。CARMELINA 試驗的主要評估指標為：首次出現重大心血管綜合不良事件 (MACE) 三者之任一項的時間。重大心血管不良事件的定義為心血管原因死亡或非致命性心肌梗塞 (MI) 或非致命性中風。此為不劣性試驗設計，預先設定風險比之臨界點為 1.3。

CARMELINA 試驗的主要評估指標結果如表 11 所示。linagliptin 相較於安慰劑的 MACE 風險比為 1.02 (95% 信賴區間: 0.89, 1.17)。此信賴區間的上限為 1.17，低於預先界定的風險比 1.3。第一次發生重大心血管不良事件 (MACE)，Kaplan-Meier 存活分析描述於圖 2。

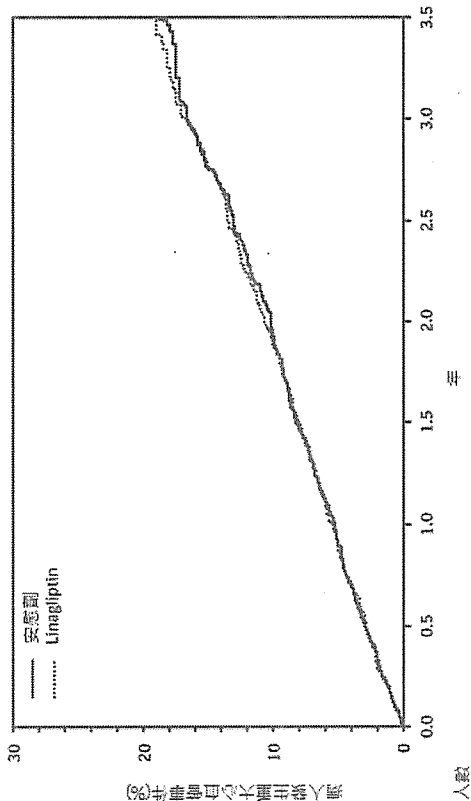
表 11 CARMELINA 試驗中個別治療組的重大不良心血管事件 (MACE)

	Linagliptin 5 mg n = 3494		安慰劑 n = 3485		風險比
	受試者人數 (%)	發生率 / 1000 PY*	受試者人數 (%)	發生率 / 1000 PY*	
首例心血管原因死亡、非致命性心肌梗塞或非致命性中風的綜合指標 (MACE)	434 (12.4)	57.7	420 (12.1)	56.3	1.02 (0.89, 1.17)
心血管原因死亡**	255 (7.3)	32.6	264 (7.6)	34.0	0.96 (0.81, 1.14)
非致命性心肌梗塞**	156 (4.5)	20.6	135 (3.9)	18.0	1.15 (0.91, 1.45)
非致命性中風	65 (1.9)	8.5	73 (2.1)	9.6	0.88 (0.63, 1.23)

*PY=病人年

**一個病人可能會經歷多於一次的不良心血管事件，故事件加總數目會大於病人數

圖 2 Kaplan-Meier: CARMELINA 試驗中首次發生 MACE 的時間



CAROLINA 試驗，針對第二型糖尿病成人病人且過去有心血管病史和/或多種心血管風險因素，評估 linagliptin 對心血管風險的影響；此試驗為多中心、多國、隨機分組、雙盲、以 linagliptin (N=3023) 和 glimepiride (N=3010) 作為平行組別的臨床試驗。此項試驗將 linagliptin 與 glimepiride 合併糖尿病及其他心血管危險因子的標準療法，比較兩組出現之重大不良心血管事件(MACE)的風險。此試驗為事件驅動設計，追蹤時間中位數為 6.23 年，取得 99.3% 受試者的存活狀態資料。納入此臨床試驗之標準為：患有第二型糖尿病且血糖控制不佳(定義為糖化血色素為 6.5%~8.5% 或 6.5%~7.5%，取決於是否未曾治療，單方治療，合併治療)，且高心血管風險如先前有心血管疾病、有末端器官損傷證據、年齡≥70 歲和/或 2 個心血管風險因素(糖尿病史≥10 年、收縮壓>140mmHg、正在抽菸者、低密度膽固醇≥135 mg/dL)。

基期時，平均受試者年齡為 64 歲，受試者族群 60% 為男性，73% 為白種人，18% 為亞洲人，5% 為黑人。HbA1c 平均值为 7.15%，罹患第二型糖尿病的持續時間平均約為 7.6 年。試驗族群包括≥70 歲的病人占 34%，定義為 eGFR <60 mL/min/1.73 m² 的腎功能不全病人占 19%，平均 eGFR 為 77 mL/min/1.73 m²，91% 的受試者服用至少一種抗糖尿病藥物。最常見的是 metformin 占 83%，磺醯尿素類占 28%。89% 的受試者服用抗血壓藥物，70% 受試者服用降血脂藥物，其中 65% 受試者服用其他汀類藥物及 47% 受試者服用阿斯匹靈。

試驗的主要評估指標為：首次出現重大心臟血管綜合不良事件 (MACE) 三者之任一項的時間。重大心臟血管不良事件的定義為心血管原因死亡或非致命性心肌梗塞 (MI) 或非致命性中風。此為劣性試驗設計，預先設定 95% 信賴區間上限值不高於風險比之臨界點為 1.3。

CAROLINA 試驗的主要評估指標結果如表 12 所示。第一次發生重大不良心血管事件(MACE) Kaplan-Meier 存活分析描述於圖 3。

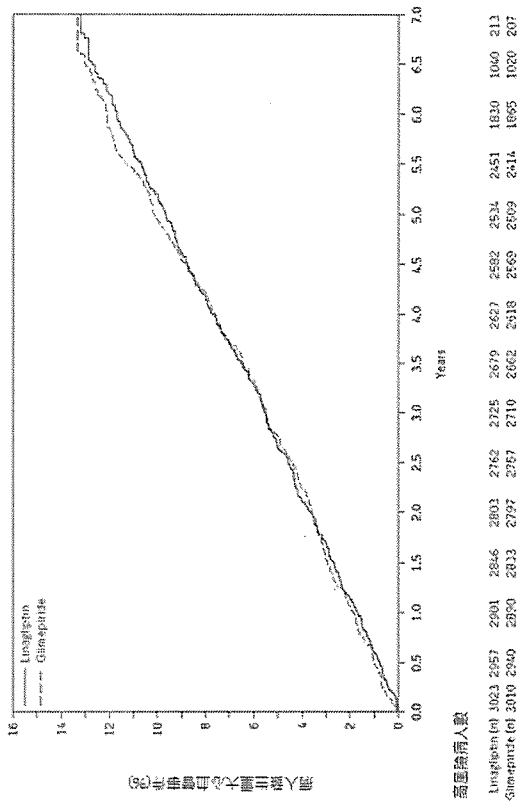
表 12 CAROLINA 試驗中個別治療組的重大不良心血管事件 (MACE)

	Linagliptin 5 mg n=3023		Glimepiride (1 mg to 4 mg) n=3010		風險比 (95% CI)
	受試者 人數 (%)	發生率/ 1000 PY*	受試者人 數 (%)	發生率/ 1000 PY*	
首例心血管原因死亡、非致命性心肌梗塞或非致命性中風的綜合指標 (MACE)	356 (11.8)	20.7	362 (12.0)	21.2	0.98 (0.84, 1.14)
心血管原因死亡**	169 (5.6)	9.2	168 (5.6)	9.2	1.00 (0.81, 1.24)
非致命性心肌梗塞**	145 (4.8)	8.3	142 (4.7)	8.2	1.01 (0.80, 1.28)
非致命性中風**	91 (3.0)	5.2	104 (3.5)	6.0	0.87 (0.66, 1.15)

*PY=病人年

**一個病人可能會經歷多於一次的不良心血管事件，故事件加總數目會大於病人數

圖 3 CAROLINA 試驗中首次發生 3P-MACE 的時間



16 儲存與包裝
TRAJENTA DUO (linagliptin 及 metformin HCl) 錠劑 2.5 mg/850 mg 以下列包裝供應：
4-1000 錠 PVC/PCFTE 泡殼膠膜鋁箔盒裝。

保存
請存放於兒童無法取得的安全處所。
儲存條件：請保存於 30°C 以下。
使用期限：請在外包裝標示之使用期限內使用。

17. 病人諮詢資訊

用藥指南

請病人於開始接受 TRAJENTA DUO 治療之前以及每次續開處方時，詳閱用藥指南。

乳酸中毒

告知病人，metformin 成分可能導致之乳酸酸中毒的危險性、症狀及容易導致該症狀發生的狀況[詳見警語及注意事項 (5.1)]。請病人若發生不明原因的過度換氣、倦怠、肌肉痛、不尋常的嗜睡、心跳緩慢或不規律、感覺寒冷（尤其手脚）、或其他非特定症狀，應立即停止服用 TRAJENTA DUO，並儘速通知醫師。開始服用 metformin 時常會發生的腸胃道症狀，亦可能發生於開始 TRAJENTA DUO 治療時；不過，應請病人於發生不明原因的症狀時，立即就醫。雖然劑量穩定之後所發生的腸胃道症狀可能與藥物無關，但應評估這些症狀是否為 metformin 所誘發之乳酸酸中毒或其他嚴重的疾病所導致。

胰臟炎

請告知病人，曾在 linagliptin 使用期間通報發生急性胰臟炎的案例，並告知病人持續性嚴重腹痛（有時會牽引至背部，且可能會發生嘔吐，也可能不會發生嘔吐）為急性胰臟炎的典型症狀。請指示病人，應在發生持續性嚴重腹痛時，立即停止使用 TRAJENTA DUO 並與醫師聯繫[請參閱警語及注意事項 (5.2)]。

監測腎功能

請告知病人，在接受 TRAJENTA DUO 治療期間，定期接受腎功能與血液學參數檢測的重要性。

由於在腎功能確認正常前可能必須暫時停用 TRAJENTA DUO，因此請指導病人在接受任何外科手術或放射程序前，告知醫師其正在服用 TRAJENTA DUO [詳見警語及注意事項 (5.1)]。

低血糖

請告知病人，當 TRAJENTA DUO 與胰島素分泌劑（例如磺醯尿素類藥物）或胰島素併用時，低血糖症風險會增高；此時可能須降低胰島素分泌劑或胰島素的劑量，以降低低血糖症的發生風險[詳見警語及注意事項 (5.3)]。

過敏反應

請告知病人 linagliptin（TRAJENTA DUO 的其中一種成分）上市後使用期間，曾發生嚴重過敏反應，例如急性過敏、血管水腫和鱗片狀脫落性皮膚疾病。如果發生過敏反應症狀（例如皮疹、皮膚剝落或脫皮、荨麻疹、皮膚腫脹；或臉部、嘴脣、舌頭和喉嚨腫脹，可能造成呼吸或吞嚥困難），必須停用 TRAJENTA DUO 並立即就醫[詳見警語及注意事項 (5.4)]。

飲酒

請警告病人，服用 TRAJENTA DUO 時，不可飲酒過量（無論是短時間或長期）[詳見警語及注意事項 (5.1)]。

監測腎功能與其他血液學參數

請告知病人，應在治療開始時與至少每年一次定期接受血液學參數（例如：血色素／血容比與紅血球指數）與腎功能（例如 eGFR）監測。[詳見警語及注意事項 (5.1, 5.5)]。

嚴重和行動不便之關節疼痛

請告知病人使用 DPP-4 抑制劑這類藥可能發生嚴重和行動不便之關節疼痛，有可能在用藥後第 1 天或幾年後發生。請告知病人如果發生嚴重關節疼痛症狀，必須立即就醫 [詳見警語及注意事項 (5.6)]。

大動性類天皰瘡

請告知病人，使用此類藥物時曾發生大動性類天皰瘡。請告知病人，出現水泡或糜爛時應就醫[詳見警語及注意事項 (5.7)]。

懷孕

請告知女性病人，服用 metformin 對於一些無法排卵的停經前婦女，有排卵及意外懷孕的可能性[詳見在特定族群的使用 (8.3)]。

錯過服藥

請病人務必依照處方服用 TRAJENTA DUO。若錯過一劑藥物，請勿於下一劑時服用雙倍劑量。

製造廠/廠址

Dragenopharm Apotheke Püschl GmbH
Güllstraße 1, 84529 Tittmoning Germany

國外許可證持有者

Boehringer Ingelheim International GmbH
Ingelheim am Rhein, Germany
藥商/地址

台灣百靈佳殷格輪股份有限公司
台北市民生東路三段 2 號 12 樓

修正日期 2020 年 5 月

USPI 2020 March

正本

檔 號：

保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號

傳 真：

聯絡人及電話：蘇珣涵02-27877427

電子郵件信箱：DoriSu@fda.gov.tw

104

台北市民生東路三段2號12樓

受文者：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

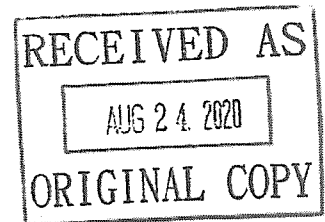
發文日期：中華民國109年8月20日

發文字號：衛授食字第1086037128號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：許可證正本一份。



主旨：有關貴公司申請「糖倍平 膜衣錠 2.5/850 毫克」(衛署藥輸字第025792號)成品製造廠、批量及膜衣製程變更一案(案號：1086037128)，本部同意，請查照。

說明：

一、復貴公司108年12月6日108百(登)字第312號藥品變更登記申請書及109年7月15日(109)百登字第238號函。

二、核准變更項目：

(一)成品製造廠變更為「Dragenopharm Apotheker Puschl GmbH (廠址為Gollstrasse 1, 84529 Tittmoning, Germany)」。

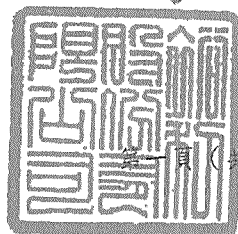
(二)批量放大3倍。

(三)製程變更：膜衣製程改用預混物。

正本：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

副本：

部長陳時中



第一頁(共一頁)

行政院衛生署藥品許可證

衛署藥輸字第 025792 號

簽審文件號碼：DHA00202579201

中文名稱：糖倍平 膜衣錠 2.5/850 毫克

英文名稱：Trajenta Duo 2.5/850mg Film-Coated Tablets

類別：本藥須由醫師處方使用

藥商名稱：臺灣百靈佳殷格翰
股份有限公司

劑型：膜衣錠

製造廠名稱：BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG
BINGER STRASSE 173, 55216
製造廠地址：INGELHEIM AM RHEIN,
GERMANY (續如後)

包裝種類：4-1000 錠鋁箔盒裝

處方：

Each film-coated tablet contains:

Linagliptin..... 2.5 mg

Metformin hydrochloride..... 850 mg

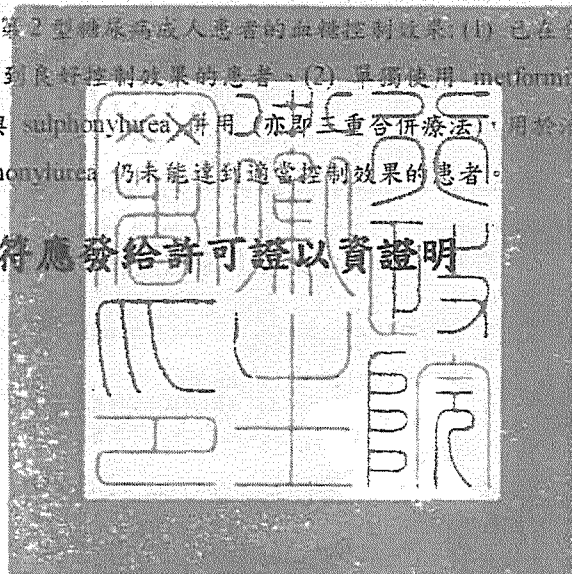
適應症：

與飲食控制及運動配合治療，藉以改善下列第2型糖尿病成人患者的血糖控制效果：(1) 已在合併使用 linagliptin 與 metformin 治療且受到良好控制效果的患者、(2) 單獨使用 metformin 未能達到適當控制效果的患者、以及 (3) 與 sulphonylurea 併用 (亦即三重合併療法)，用於治療使用最高耐受劑量之 metformin 與 sulphonylurea 仍未能達到適當控制效果的患者。

前項藥品經本署審核與藥事法之規定相符應發給許可證以資證明

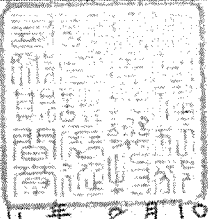
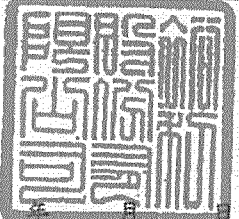
行政院衛生署署長

邱文達



發證日期 壹佰零壹 年 捌 月 拾 日

有效日期 壹佰零陸 年 捌 月 拾 日

核准 展延 至	 111 年 8 月 10 日	年 月 日	 年 月 日	 年 月 日
文號	066022429			

變更事項核准文號	核准日期	變更事項核准文號	核准日期
109. 8. 20 1086037428			
其 成品製造廠變更： 廠名：Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH 廠址：Göllstraße 1, 84529 Tittmoning Germany			
他			

(國外許可證持有者) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
INGELHEIM AM RHEIM, GERMANY

DMF Number : DMF(32)1151
成分名 : Metformin Hydrochloride
廠名(址) : 「挪威【WEIFA AS, (FIKKJEBAKKE PLANT)】
STUTTLIDALEN 4, NO-3766 SANNIDAL
NORWAY」
核准日期 : 104. 2. 5
核准文號 : FDA 藥字第 1036075318 號
本案未檢送「證明藥品製劑至少持續使用該同一來源之原料藥 1 年以上」或「出具此製劑採用 DMF 原料藥的證明文件，及完成並通過 3 批之製程確效資料」。

變更廠名：
DMF Number : DMF(32)1151
成分名 : Metformin HCL
廠名變更為：「Vistin Pharma AS, Fikkjebakke plant」

1066008485