

NOVARTIS	
高糖優美 膜衣錠 50/500 毫克	衛署藥輸字第 025480 號
Galvus Met [®] 50/500 Film-coated Tablets	
高糖優美 膜衣錠 50/850 毫克	衛署藥輸字第 025481 號
Galvus Met [®] 50/850 Film-coated Tablets	
高糖優美 膜衣錠 50/1000 毫克	衛署藥輸字第 025482 號
Galvus Met [®] 50/1000 Film-coated Tablets	

	
本藥須由醫師處方使用	

1【商品名】	
高糖優美 膜衣錠 50/500 毫克	
高糖優美 膜衣錠 50/850 毫克	
高糖優美 膜衣錠 50/1000 毫克	

2【組成】	
提供三種劑量。每一錠 Galvus Met [®] 包含：	
50 毫克 vildagliptin 與 500 毫克 metformin hydrochloride。 50 毫克 vildagliptin 與 850 毫克 metformin hydrochloride。 50 毫克 vildagliptin 與 1,000 毫克 metformin hydrochloride。 此藥物內含的所有賦形劑，請參閱 6.1「賦形劑」。	

3【劑型】	
膜衣錠。	
- 高糖優美膜衣錠 50/500 毫克為淺黃色，邊緣有斜面之橢圓形膜衣錠，一面印有「NVR」字樣，另一面印有「LLO」字樣。 - 高糖優美膜衣錠 50/850 毫克為黃色，邊緣有斜面之橢圓形膜衣錠，一面印有「NVR」字樣，另一面印有「SEH」字樣。 - 高糖優美膜衣錠 50/1000 毫克為深黃色，邊緣有斜面之橢圓形膜衣錠，一面印有「NVR」字樣，另一面印有「FLO」字樣。	

4【臨床特性】	
4.1【適應症】	
第二型糖尿病之治療:	
- 適用於成年人配合飲食和運動，以改善下列第二型糖尿病患者的血糖控制：已接受 vildagliptin 與 metformin 合併治療者，或單獨使用 metformin 或 vildagliptin，但血糖控制不佳者。 - 當飲食及運動加上 sulphonylurea 及 metformin 雙重療法無法提供適當的血糖控制時，Galvus Met[®]可與 sulphonylurea 併用。 - 當飲食及運動加上穩定劑量的胰島素及 metformin 仍無法提供適當的血糖控制時，Galvus Met[®]亦適合與胰島素合併使用。	

4.2【使用方法和劑量】	
劑量	
<i>成年人</i>	
Galvus Met [®] 的使用劑量應在不超過 vildagliptin 每日最高建議量 100 毫克之下，依據病患目前的療法、效果與對藥物的耐受性個人化調整。Galvus Met [®] 的起始劑量可能為每日兩次 50 毫克/500 毫克、50 毫克/850 毫克或 50 毫克/1000 毫克錠劑，分別於早晨與晚間服用。每日建議劑量為 100 毫克 vildagliptin 加上 2000 毫克 metformin hydrochloride。—同時使用 vildagliptin 與 metformin 個別錠劑的患者，可轉換至使用含有相同成分劑量的 Galvus Met [®] 。—對於已合併使用 metformin 與 sulphonylurea，但血糖仍無法良好控制的患者: Galvus Met [®] 的使用劑量為 vildagliptin 每日兩次 50 毫克 (每日 vildagliptin 總劑量為 100 毫克)加上接近原先所使用的 metformin 劑量。當 Galvus Met [®] 與 sulphonylurea 合併使用時，可考慮使用較低劑量的 sulphonylurea，以減少低血糖的風險。—對於已使用胰島素與最高 metformin 劑量之雙方合併療法但血糖仍無法良好控制的患者: Galvus Met [®] 的使用劑量為 vildagliptin 每日兩次 50 毫克(每日 vildagliptin 總劑量為 100 毫克)加上接近原先所使用的 metformin 劑量。Vildagliptin 每日總劑量不超過 100 毫克。Metformin 之每日最高治療劑量為 3 克。針對 vildagliptin 與 metformin 及 thiazolidinedione 合併作為三合一口服療法的情況，目前尚未確立相關的安全性及療效。	

特殊族群之資訊	
腎功能不全	
Galvus Met [®] 不建議使用於肌酐廓清率小於 60 毫升/分鐘的患者(詳見 4.3~4.4 及 5.2 節)。	
肝功能不全	
Galvus Met [®] 不建議使用於肝功能不全的患者，包括治療前丙胺酸轉胺酶(ALT)或天門冬胺酸轉胺酶(AST)大於正常值上限 3 倍者(詳見 4.3、4.4 及 4.8 節)。	
老年患者(大於等於 65 歲)	
由於 metformin 會經由腎臟排出體外，且老年患者多有腎功能偏低的傾向，服用 Galvus Met [®] 的老年患者應定期接受腎功能監測(詳見 4.4 及 5.2 節)。	
80 歲以上老年病人不建議開始使用 Metformin 治療。	
Metformin 用於治療 80 歲以下之老年患者時，應特別謹慎。	
小兒患者(小於 18 歲)	
Galvus Met [®] 不建議使用於小兒及青少年患者。因為缺乏相關資料，目前小兒患者及小於 18 歲以下之青少年患者使用 Galvus Met [®] 之安全性及療效尚未建立。	

給藥方式	
口服使用。	

Galvus Met [®] 與食物併用或餐後立即服用可降低 metformin 所引起之腸胃症狀(詳見 5.2 節)。	
---	--

4.3【禁忌症】	
—已知對 vildagliptin-metformin 或賦形劑之任何成分過敏者，禁止使用 Galvus Met [®] 。	
—糖尿病酮酸血症或糖尿病性的昏迷前狀態。	
—腎衰竭或腎功能異常，多來自於併有嚴重腎衰竭的糖尿病患者。對於肝功能受損的患者，可能會影響腎功能的急性病症，例如：脫水、嚴重感染、休克、經血管注射含碘顯影劑(詳見 4.4 節)。	
—可能會導致組織缺氧的急性或慢性疾病，例如：心臟衰竭或呼吸衰竭、近期罹患的心肌梗塞、休克。	
—肝功能不全(詳見 4.2、4.4 及 4.8 節)。	
—急性酒精中毒、酗酒。	
—腎功能不全患者，男性血中肌氨酸酐(Creatinine，Scr)濃度≥1.5mg/dL，女性 Scr≥1.4mg/dL 之病患不可服用 metformin 成分藥品。	

4.4【特殊警語與使用注意事項】	
全身性	
對於需要胰島素注射的患者來說，Galvus Met [®] 並非胰島素的替代品。Galvus Met [®] 不適用於第一型糖尿病患者。	
乳酸中毒	
乳酸中毒是因 metformin 在體內積聚所引發的極罕見嚴重代謝併發症。Metformin 使用後曾通報的乳酸中毒案例，多來自於併有嚴重腎衰竭的糖尿病患者。對於肝功能受損的患者，乳酸的廓清率可能會受到限制。將其他相關的風險因子列入評估，應有助於降低乳酸中毒的發生率，例如控制不住的糖尿病、酮症、長時間空腹、飲酒過量、肝功能不全以及和組織缺氧有關的任何病症(詳見 4.3 與 4.5 節)。	
乳酸中毒的診斷	
乳酸中毒的特徵為酸中毒性呼吸困難、腹痛及體溫過低且隨後出現昏迷。供診斷用的實驗室結果包括血液酸鹼值(pH)下降、血漿乳酸濃度大於 5 毫莫耳/升，以及陰離子間隙和乳酸/丙酮酸比上升。若疑似為代謝性酸中毒，應停用藥物，患者並應立即住院接受治療(詳見 4.9 節)。	
Metformin 有導致代謝性酸中毒(例如：乳酸中毒)之風險，醫療人員宜提醒病患該不良反應，倘若出現代謝性酸中毒之不良反應，應立即停藥並回診開立處方之醫生。	
腎功能不全	
由於 metformin 會經由腎臟排出體外，應定期監測血清肌酐濃度：	
—腎功能正常的患者，每年至少接受 1 次監測。	
—血清肌酐濃度達正常值上限的患者以及老年患者，每年至少接受 2 到 4 次監測。老年患者通常會有腎功能不全的現象，且一般不會出現症狀。在腎功能可能受損的情況下，例如：開始使用抗高血壓或利尿劑治療，或開始接受非類固醇抗發炎藥物(NSAID)的治療，應要特別小心。	
肝功能不全	
Galvus Met [®] 不建議使用於肝功能不全的患者，包括治療前 ALT 或 AST 大於正常值上限 3 倍者(詳見 4.2、4.3 及 4.8 節)。	

肝功能監測	
Vildagliptin 曾有肝功能異常(包括肝炎)的罕見個案通報。在這些案件中，患者通常無症狀，沒有臨床後遺症，且肝功能監測結果在停藥後回復正常範圍。肝功能監測需在開始使用 Galvus Met [®] 前進行，以了解患者之基礎值。在使用 Galvus Met [®] 治療的第一年內，建議每三個月需進行一次肝功能測試，並於滿一年後採取定期監測。患者的肝臟轉胺酶濃度若增加，則應進行第二次肝功能監測加以確認，並應持續進行肝功能測試追蹤，直至回復正常為止。若患者之 AST 或 ALT 值持續超過正常值上限 3 倍或更高，則建議患者停止 Galvus Met [®] 治療。患者若出現黃疸或其他肝功能異常的徵兆，應停止使用 Galvus Met [®] 。	
在停止 Galvus Met [®] 治療與肝功能回復正常值之後，不應再度使用 Galvus Met [®] 。	
皮膚異常	
於非臨床毒性試驗中，曾觀察到猴子使用 vildagliptin 後在肢端出現皮膚損害，包括水泡及潰瘍(詳見 5.3 節)。雖然於臨床試驗中並未觀察到皮膚損害之發生率增加，但於具糖尿病性皮膚併發症之患者使用經驗有限。此外，上市後有水泡和脫皮性皮膚損傷的通報。因此，建議於糖尿病患者日常照護中，監測其皮膚異常情況，例如：水泡及潰瘍。	
手術	
因為 Galvus Met [®] 含有 metformin 成分，如需以全身麻醉進行非急需性手術，應在 48 小時前停止治療，且通常不可在手術完成後 48 小時內恢復使用。	
使用含碘顯影劑	
在放射學試驗中，發現血管內注射含碘顯影劑會引起腎衰竭。因此，由於 Galvus Met [®] 含有 metformin 藥物成分，應在進行檢測前或檢測時予以停用，且在完成後 48 小時內不可重新使用。Galvus Met [®] 應在重新評估腎功能且結果為正常後方可繼續使用(詳見 4.5 節)。	
(1) 靜脈注射顯影劑有導致急性腎功能下降之危險，因此醫師為病患注射顯影劑應先停用 metformin，且需確認病患術後之腎功能恢復正常，才能再開始使用該藥品。	
(2) 醫生為病患處方 metformin 時，需定期監測其腎功能。	

4.5【與其他藥品以及其他形式的交互作用】	
目前尚未針對 Galvus Met [®] 進行正式的交互作用試驗。有關各藥物成分的現有資訊如下。Vildagliptin（每日一次 100 毫克）與 metformin hydrochloride（每日一次 1000 毫克）同時施用時，未發生臨床重要之交互作用。	
Vildagliptin	
Vildagliptin 與併用藥物發生交互作用的可能性不高。因為 vildagliptin 不是 cytochrome (CYP) P450 的受質，同時也不會誘導或抑制 CYP 450 的酵素活性，故 vildagliptin 不太可能會和屬於此類酵素受質、抑制劑或促進劑的藥品有交互作用。	
根據 vildagliptin 與 pioglitazone、metformin、glyburide 等口服糖尿病藥物合併使用之試驗結果，顯示在病患族群中並無臨床重要之藥動交互作用。	
針對健康受試者所作的 digoxin (Pgp 受質)與 warfarin (CYP2C9 受質)藥物交互作用試驗中，顯示與 vildagliptin 合併使用後並無臨床重要之藥動交互作用。	
已在健康受試者中，針對 amlodipine、ramipril、valsartan 和 simvastatin 進行藥物交互作用試驗。於這些試驗中，觀察到在合併使用 vildagliptin 後，並未顯示臨床重要之藥動交互	

作用。然而，尚未在病患族群評估此部份之交互作用。	
與其他口服糖尿病藥物類似，vildagliptin 的降血糖作用，可能會因合併使用某些藥物成分(包括 thiazides、皮質類固醇、甲狀腺製劑與擬交感神經藥物)而減低。	
Metformin	
不建議合併使用	
由於 Galvus Met [®] 含有 metformin 藥物成分，急性酒精中毒者會有較高的風險出現乳酸中毒(尤其是空腹、營養不良或肝功能不全之情況)(詳見 4.4 節)。應避免飲酒及使用含有酒精成分的藥物。	
經由腎小管分泌作用排出體外的陽離子藥物成分(如 cimetidine)，可能會競爭共用的腎小管輸送系統而與 metformin 產生交互作用，如此將延緩 metformin 從體內排出的時間，並可能增加乳酸中毒的風險。根據一項在健康自願者中進行的試驗，發現每天使用兩次 400 毫克的 cimetidine，會使 metformin 的全身暴露量(曲線下面積(AUC))增加 50%。因此，合併使用經由腎小管分泌作用排出體外之陽離子藥品時，應考慮密切監測血糖控制，並在需要時依建議的範圍調整劑量和更換糖尿病治療方式(詳見 4.4 節)。	
血管內注射含碘顯影劑可能會引起腎衰竭，使 metformin 在體內積聚並導致乳酸中毒的風險。應在進行檢測前或檢測時停用 metformin，且在完成後 48 小時內不可重新使用。Metformin 應在重新評估腎功能且結果為正常後方可繼續使用。	
需謹慎使用的複方製劑	
糖皮質類固醇、beta-2-促進劑與利尿劑具有內生性升糖作用。病患應了解必要的用藥資訊，並應接受多次血糖監測，特別是開始治療時需確實監測。如有必要，可能需在併用藥物期間與停藥時調整 Galvus Met [®] 的劑量。	
血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑可能會降低血糖濃度。如有必要，應在接受其他藥物治療期間與停藥時調整抗高血糖藥物的劑量。	

4.6【懷孕與哺乳】	
懷孕	
並未有足夠 vildagliptin 使用於懷孕婦女資料。動物試驗中，曾顯示 vildagliptin 於高劑量時具生殖毒性。動物試驗中，並未顯示 metformin 具生殖毒性。動物試驗中，合併 vildagliptin 和 metformin 並無致據顯示具致畸胎性，但在對母體具毒性的劑量下，可能造成胎兒毒性(見 5.3 節)。對人類可能造成的危險仍未知。因為缺乏資料，故 Galvus Met [®] 不應使用於懷孕期間。	
哺乳	
動物試驗中曾顯示 vildagliptin 和 metformin 分泌於乳汁中。未知 vildagliptin 是否會分泌於人類乳汁中，但 metformin 會少量分泌於人類乳汁中。因為 metformin 可能造成嬰兒低血糖之潛在風險且缺乏 vildagliptin 之人類資料，故 Galvus Met [®] 不應使用於哺乳婦女(見 4.3 節)。	

4.7【對駕駛及操作機械者之影響】	
至今尚無是否會影響開車或操作機器的資料。若服藥後感到暈眩的患者，請勿駕車或操作機器。	

4.8【不良反應】	
目前尚未針對 Galvus Met [®] 進行療效臨床試驗。不過，已經證實 Galvus Met [®] 與併用 vildagliptin 和 metformin 具備生物相等性(詳見 5.2 節)。此處所提供的資料為合併使用 vildagliptin 及 metformin 的相關資料，併用的過程為將 vildagliptin 加入 metformin。	
安全性摘要	
目前尚未針對將 metformin 加入 vildagliptin 的併用過程進行試驗。這些試驗中的主要的藥物不良反應皆屬輕微且暫時性，不需停藥。不良反應與年齡、種族、藥物暴露時間或每日劑量皆無關。	
這些試驗中的主要的藥物不良反應皆屬輕微且暫時性，不需停藥。不良反應與年齡、種族、藥物暴露時間或每日劑量皆無關。	
使用 vildagliptin 曾有肝功能異常(包括肝炎)的罕見個案通報。在這些案件中，患者通常無症狀，沒有後遺症，且肝功能在停藥後回復正常。長達 24 週，在單一治療與附加治療的對照試驗中，ALT 或 AST 的增加大於等於 3 倍正常值上限 (ULN)（分為至少兩次連續檢測，或是治療期最後回診檢測)的發生率，在「50 毫克 vildagliptin 每日一次」、「50 毫克 vildagliptin 每日兩次」與「對照組」分別為 0.2%、0.3%與 0.2%。這些肝臟轉胺酶的增加一般沒有症狀，非進行性，且與膽汁阻塞或黃疸無關。	
罕見血管性水腫案例的發生率與對照組相似。當合併使用血管收縮素轉化酶抑制劑(ACE-Inhibitor) 時，有較高比例的患者會發生上述案例。大多數事件皆為輕微且在 vildagliptin 持續治療過程中症狀消失。	

不良反應之列表	
於雙盲試驗中，服用 Galvus [®] 作為單一治療與輔助治療者所發生的不良反應，依器官系統與絕對發生率列出如下表 1。依據其發生率高低定義如下：極常見 (≥ 1/10)、常見 (≥ 1/100，< 1/10)、不常見 (≥ 1/1,000，< 1/100)、罕見 (≥ 1/10,000，< 1/1,000)、極罕見 (< 1/10,000)。其不良反應發生頻率分類，依據其嚴重性降低排列。	
表 1: 每日 100 毫克 vildagliptin 合併使用 metformin 時所發生的藥物不良反應（N＝208）	

代謝及營養異常	
常見	低血糖
神經系統異常	
常見	震顫
常見	頭痛
常見	暈眩
不常見	身體疲倦
腸胃道異常	
常見	噁心

不良反應之描述	
在合併使用每日 100 毫克 vildagliptin + metformin 的對照臨床試驗中，不論是「每日 100 毫克 vildagliptin + metformin 組」或「安慰劑+metformin」組，皆無人因不良反應退出試驗。	
在臨床試驗中，低血糖發生率於服用「vildagliptin 合併使用 metformin」組常見(1%)；而「安慰劑+ metformin」組為不常見(0.4%)。服用 vildagliptin 組沒有發生嚴重的低血糖事件。	
在臨床試驗中，當「每日 100 毫克 vildagliptin 加入已經使用 metformin 的患者」時，其	

體重與基值相比並未出現變化(於 vildagliptin 組及安慰劑組分別為增加 0.2 公斤及減少 1.0 公斤)。	
長達 2 年以上的長期臨床試驗中，vildagliptin 合併使用 metformin 並未顯示出任何額外的安全性警訊或未預見的風險。	

與 sulphonylurea 合併使用	
表 2: 每日兩次 50 毫克 vildagliptin 合併使用 metformin 和 sulphonylurea 時所發生的藥物不良反應（N＝157）	

代謝及營養異常	
常見	低血糖
神經系統異常	
常見	暈眩、震顫
皮膚和皮下組織異常	
常見	多汗
綜合失調和給藥處狀況	
常見	無力

不良反應之描述	
合併使用「vildagliptin + metformin+glimepiride」的臨床試驗中，無人因不良反應退出試驗。而在「安慰劑+ metformin+glimepiride」組之退出比例為 0.6%。	
低血糖發生率在兩組皆為常見(「vildagliptin+metformin+glimepiride」組為 5.1% vs「安慰劑+ metformin+glimepiride」組為 1.9%)。Vildagliptin 組僅出現一例嚴重的低血糖事件。於試驗結束，用藥對平均體重影響不大(於 vildagliptin 組增加 0.6 公斤及於安慰劑組體重減少 0.1 公斤)。	

與胰島素合併使用	
表 3: 每日劑量 100 毫克 vildagliptin 合併使用胰島素 (併用或不併用 metformin) 於雙盲試驗中所發生的藥物不良反應（N＝371）	

代謝及營養異常	
常見	低血糖
神經系統異常	
常見	頭痛、寒顫
腸胃異常	
常見	噁心、胃食道逆流疾病
不常見	腹瀉、胃腸氣脹

不良反應之描述	
在每日兩次 50 毫克 vildagliptin 併用胰島素治療之對照臨床試驗中(與 metformin 併用或不併用)，整體因發生不良反應而退出試驗的比率在「每日兩次 50 毫克 vildagliptin」組為 0.3%，「安慰劑」組無人因不良反應退出試驗。	
低血糖發生率在兩試驗組相似，「每日兩次 50 毫克 vildagliptin」組為 14.0%，「安慰劑」組為 16.4%。在「每日兩次 50 毫克 vildagliptin」組有 2 位患者發生嚴重低血糖，「安慰劑」組則為 6 位。	
於試驗結束，用藥對平均體重影響不大(於 vildagliptin 組增加 0.6 公斤及於安慰劑組體重不變)。	

固定劑量複方製劑中各藥物成分的其他資訊	
Vildagliptin	
表 4 每日 100 毫克 vildagliptin 單一治療之雙盲試驗中所發生的藥物不良反應(N＝1,855)	

感染及寄生蟲感染	
極罕見	上呼吸道感染
極罕見	鼻咽炎
代謝及營養異常	
不常見	低血糖
神經系統異常	
常見	頭暈
不常見	頭痛
血管疾病	
不常見	週邊水腫
腸胃道異常	
不常見	便秘
肌肉骨骼及結締組織異常	
不常見	關節痛

不良反應之描述	
於單一治療對照試驗中，整體因發生不良反應而退出試驗的比率在「每日 100 毫克 vildagliptin」組沒有比較高(0.3%)，相較於「安慰劑」組為 0.6 %或「對照組」為 0.5 %。在對照比較之單一治療試驗中，「每日 100 毫克 vildagliptin」組低血糖發生率不常見 (0.4%；在 1,855 例中有 7 例)，相較於「活性對照」組或「安慰劑」為 0.2%；在 1,082 例中有 2 例)。沒有發生嚴重的低血糖症事件。	
在臨床試驗中，以服用「每日 100 毫克 vildagliptin」為單一治療，其體重與基值相比並未出現變化(於 vildagliptin 及安慰劑分別為減少 0.3 公斤及減少 1.3 公斤)。	
長達 2 年的臨床試驗中，vildagliptin 單一療法並未顯示出任何額外的安全性警訊或未預見的風險。	

Metformin	
表 5: Metformin 成分的已知不良反應	

代謝及營養異常	
極罕見	維生素 B12 吸收性下降與乳酸中毒*
神經系統異常	
常見	金屬味
腸胃道異常	
極常見	噁心、嘔吐、腹瀉、腹痛和食慾不振
肝膽異常	
極罕見	肝功能監測結果異常或肝炎**
皮膚和皮下組織異常	
極罕見	皮膚反應，例如紅斑、搔癢、蕁麻疹

**在長期接受 metformin 治療的患者中，曾觀察到罕見的維生素 B12 吸收性下降與血清濃度下降。若患者出現巨母紅血球形貧血，建議應考量此項致病因素。*

***曾有個案通報指出，肝功能監測結果異常或肝炎於停用 metformin 後獲得緩解。*

開始進行治療期間最常出現胃腸道不良反應，但大多數案例均可自行緩解。為預防出現胃腸道不良反應，建議在用餐時或用餐後服用 metformin，每日兩次。緩慢增加劑量也可能改善胃腸道耐受性。

上市後使用經驗

表 6: 上市後不良反應

腸胃異常	
未知	胰臟炎
肝膽異常	
未知	肝炎(症狀停藥可逆)
	異常肝功能試驗(症狀停藥可逆)
皮膚和皮下組織異常	
未知	蕁麻疹
	水泡或脫皮性皮膚損傷

4.9 【過量】

目前並無 Galvus Met®過量之資訊。

Vildagliptin

Vildagliptin 過量之資訊有限。

症狀

過量可能發生的症狀資訊取自於為期 10 天的健康受試者之逐步增加劑量耐受試驗。服用 400 毫克時，有三名受試者肌肉疼痛，並有個別案例為輕微暫時性的感覺異常、發燒、水腫，以及暫時性的脂肪酶增加。服用 600 毫克時，有一位受試者有手腳水腫，並有過高的肌酸磷酸激酶（CPK）濃度，伴隨天門冬胺酸轉胺酶（AST）、C-反應蛋白(CRP)與肌紅素的增加。另外有三位受試者出現雙腳水腫，其中兩位伴隨感覺異常。所有症狀及實驗室異常數值，在無治療下皆在停藥後回復正常。

Metformin

Metformin 劑量過高(或同時併有乳酸中毒風險)可能會引起乳酸中毒，此為緊急醫療事件，且需要安排住院治療。

處理方式

清除 metformin 的最有效方法為血液透析。Vildagliptin 則不能經由血液透析排除，但其主要水解代謝物(LAY 151)可藉由血液透析去除。建議給予支持性療法。

5. 【藥理學性質】

5.1 【藥效特性】

藥物治療分類：糖尿病用藥，口服降血糖藥物複方製劑，ATC 編碼：A10BD08。

作用機制

Galvus Met®合併兩種在藥物作用機轉上具互補性的抗高血糖藥物，可改善第二型糖尿病患者的血糖控制。Vildagliptin 屬於胰島增強劑，而 metformin hydrochloride 屬於 biguanide 類藥物。

Vildagliptin 屬於胰島增強劑，是一強效且選擇性的 DPP-4 抑制劑。Metformin 主要作用為降低內生性肝葡萄糖的產量。

藥效作用

Vildagliptin

Vildagliptin 主要抑制 DPP-4 活性之作用，DPP-4 為負責分解腸泌素激素 GLP-1 (類升醣素胜肽-1) 以及 GIP (葡萄糖依賴性胰島素刺激多胜肽) 的酵素。服用 vildagliptin 能迅速且徹底抑制 DPP-4 活性，進而增加空腹或飯後的腸泌素激素 GLP-1 (類升醣素胜肽-1) 以及 GIP (葡萄糖依賴性胰島素刺激多胜肽) 的內生性濃度。藉由增加這些腸泌素激素的內生性濃度，vildagliptin 能增強 β 細胞對葡萄糖的敏感度，以促進葡萄糖依賴性的胰島素分泌。第二型糖尿病患者每日服用 50 或 100 毫克能有效改善 β 細胞的功能，包括 HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β)，亦即「胰島素原」(proinsulin)及「胰島素」(insulin)比率，以及來自定時取樣餐耐受試驗 (frequently-sampled meal tolerance test)之 β 細胞反應功能測試。對沒有罹患糖尿病的人(血糖值正常)來說，vildagliptin 不會促進胰島素分泌或降低血糖。

藉由增加細胞內 GLP-1 的濃度，vildagliptin 增強 α 細胞對葡萄糖的敏感度，並依照葡萄糖濃度高低適當地增多昇糖素的分泌。因為腸泌素激素濃度增加，於高血糖症時會增強「胰島素/昇糖素比例」的增加，使空腹和飯後的肝葡萄糖產量減少，而導致血糖降低。在 vildagliptin 治療中，沒有觀察到已知的 GLP-1 增加，會導致胃排空延遲的結果。

Metformin

Metformin 是具有抗高血糖作用的 biguanide 類藥物，可降低血漿中基本葡萄糖量與飯後血糖。Metformin 並不會刺激胰島素分泌，因此不會引起低血糖或使體重增加。Metformin 可經由三種作用機轉而產生降血糖作用：

— 經由抑制糖質新生與肝糖分解來降低肝葡萄糖產量；
— 在肌肉中適度增加胰島素敏感度，改善周邊組織對葡萄糖的吸收與利用；
— 延緩腸道的葡萄糖吸收速率。Metformin 可對肝糖合成酶產生作用以刺激細胞內的肝糖合成，同時增加特定細胞膜葡萄糖運輸蛋白(GLUT-1 與 GLUT-4)類型的輸送量。Metformin 除了對人體具備與血糖有關的作用外，也對脂質代謝有所助益。目前已在多項治療劑量對照的中長期臨床試驗中，證實 metformin 可降低總膽固醇、低密度脂蛋白 (LDL)膽固醇與三酸甘油脂的血清濃度。根據前瞻性隨機分配的 UKPDS (英國前瞻性糖尿病試驗)試驗結果，已確認在加強第二型糖尿病患者的血糖控制上具備長期效益。在單獨進行飲食控制未達成效後，過重患者於接受 metformin 治療後的分析結果指出：

— 相較於僅接受飲食控制組(43.3 例事件/1,000 病患年，p = 0.0023)及併用 sulphonylurea 與胰島素單一療法組(40.1 例事件/1,000 病患年，p = 0.034)，metformin 組可明顯降低出現任何糖尿病相關併發症的絕對風險(29.8 例事件/1,000 病患年)；
— 明顯降低糖尿病相關死亡率的絕對風險：Metformin 為 7.5 例/1,000 病患年，僅接受飲食控制者為 12.7 例/1,000 病患年，p = 0.017；
— 明顯降低整體死亡率的絕對風險：相較於僅接受飲食控制組(20.6 例事件/1,000 病患年，p = 0.011)及併用 sulphonylurea 與胰島素單一療法組(18.9 例事件/1,000 病患年，

p = 0.021)，metformin 組為 13.5 例事件/1,000 病患年；

— 明顯降低心肌梗塞的絕對風險：Metformin 為 11 例/1,000 病患年，僅接受飲食控制者為 18 例/1,000 病患年（p = 0.01）。

臨床療效與安全性

針對經 metformin 單一療法治療但血糖控制仍不理想的患者加入 vildagliptin 治療，經過 6 個月治療後，發現平均 HbA1C 降幅相較於安慰劑具備額外統計顯著意義(vildagliptin 50 毫克與 100 毫克的組間差異分別為減少 0.7%與減少 1.1%)。HbA1C 降幅與基值相比大於等於 0.7%的患者比例，在兩個 vildagliptin 合併 metformin 組(分別為 46%與 60%)中均高於 metformin 合併安慰劑組(20%)，且該結果具備統計顯著性。

在一個為期 24 週的試驗，針對未能以 metformin 達到有效控制的病患(平均每日劑量為 2020 毫克)，比較「每日兩次 vildagliptin 50 毫克」和「每日一次 pioglitazone 30 毫克」。相較於基期 HbA_{1c} 的 8.4%，「vildagliptin 併用 metformin」組的平均下降值為-0.9%，而在「pioglitazone 併用 metformin」組則為-1.0%。「合併使用 pioglitazone 和 metformin」的病患平均體重增加 1.9 公斤，相較於「合併使用 vildagliptin 和 metformin」的病患體重增加 0.3 公斤。

一項長達 2 年的長期試驗，在接受 metformin 治療的病患中(平均每日劑量為 1894 毫克)，比較「每日兩次 vildagliptin 50 毫克」或「每日 glimepiride 高達 6 毫克；二年內平均劑量 4.6 毫克」。相較於基期 HbA_{1c} 的 7.3%，1 年後「vildagliptin 併用 metformin」組的 HbA_{1c} 平均下降值為 -0.4%，在「glimepiride 併用 metformin」組則為 -0.5%。Vildagliptin 組的體重改變為 -0.2 公斤，而 glimepiride 組則為 +1.6 公斤。Vildagliptin 組低血糖的發生率 (1.7%) 明顯低於 glimepiride 組的發生率 (16.2%)。試驗結束時(2 年)，HbA1c 值在兩個治療組均與基期值相似，體重變化及低血糖發生率差異則仍然維持。

一項為期52週的試驗中，曾針對metformin控制不佳(基期的metformin劑量平均為每日1928 mg)-之病患施予vildagliptin(每日兩次50mg)或gliclazide (平均每日劑量：229.5 mg)，並比較兩者之情況。經過一年後，metformin併用vildagliptin組(基期的平均HbA1c 為8.4%)的糖化血色素(HbA1c)平均降幅為0.81%，而metformin併用gliclazide組(基期的平均HbA1c為8.5%)的HbA1c平均降幅為0.85%，達到統計上之非劣性(95% CI為-0.11%, 0.20%)。在體重變化方面，vildagliptin組的體重增加0.1 kg，而gliclazide組的體重增加1.4 kg。

一項為期24週的試驗中，曾針對先前未接受藥物治療之病患，評估以固定劑量併用 vildagliptin 及 metformin (逐步調整劑量至每日兩次50 mg/500 mg或每日兩次50 mg/1000 mg) 作為初期治療的效果。相較於基準點的平均HbA_{1c}為8.6%，每日兩次vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg組的HbA_{1c}降幅為1.82%，每日兩次vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg組的HbA_{1c}降幅為1.61%；而每日兩次metformin 1000 mg和每日兩次vildagliptin 50 mg的HbA_{1c}降幅分別為1.36%及1.09%。HbA_{1c}基值大於10%的病患，可觀察到更顯著之HbA_{1c}降幅。在318位病患曾進行一項24週、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，以評估vildagliptin (50毫克每日二次)合併使用metformin (每日≥ 1500毫克)及glimepiride (每日≥ 4毫克的療效及安全性。與安慰劑組相較，vildagliptin合併使用metformin及glimepiride可顯著降低糖化血色素(HbA1c)。與HbA1c平均基值8.8%相比，經安慰劑組數值調整後的平均減幅為0.76%。在449位病患中曾進行一項24週、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，以評估vildagliptin (50毫克每日二次)合併使用穩定劑量之基礎胰島素或混合型胰島素(平均每日劑量41單位)，且同時合併使用metformin (N = 276)或不合併使用metformin (N = 173)時的療效及安全性。相較於安慰劑組，vildagliptin合併使用胰島素可顯著降低HbA1c。在整體族群中，與HbA1c平均基值8.8%相比，經安慰劑組數值調整後的平均減幅為0.72%。在接受胰島素治療(併用或不併用metformin)的次群組中，經安慰劑組數值調整後的HbA1c平均減幅分別為0.63%及0.84%。整體族群中，vildagliptin組和安慰劑組發生低血糖的比率分別為8.4%及7.2%。接受vildagliptin治療的病患體重未增加(+0.2公斤)，而接受安慰劑治療的病患體重則減少(-0.7公斤)。過去曾針對患有較晚期第2型糖尿病而無法以胰島素治療(短效與長效型，平均胰島素劑量為80 IU/日)有效控制的患者進行24週試驗，結果顯示vildagliptin (50毫克每日二次)加入胰島素的HbA1c平均降幅大於安慰劑加上胰島素組(0.5%相較於0.2%)，且達到統計顯著性。Vildagliptin組病患發生低血糖的比率低於安慰劑組(22.9%相較於29.6%)。

心血管風險

先前已在最長超過 2 年的 25 個第 III 期臨床試驗中，針對經過獨立前瞻性判定為心血管事件的案例進行統合分析。其中有 8956 名第 2 型糖尿病患者接受 vildagliptin 治療，並且顯示 vildagliptin 的治療未伴隨心血管風險升高。在判定為心腦血管(CCV)事件[急性冠狀動脈症候群(ACS)、短暫性腦缺血發作(影像證據顯示腦部梗塞)、中風或 CCV 死亡]的複合指標方面，vildagliptin 組結果與活性對照藥品加安慰劑組相近[Mantel – Haensz 風險比 0.84 (95% 信賴區間 0.63-1.12)]，因而分析結果可支持 vildagliptin 的心血管安全性。總計下來，在 vildagliptin 組的 8956 名病患中有 99 名通報事件，而對照藥物組中的 6061 名病患有 91 名通報事件。

小兒族群

Galvus Met®不建議使用於小兒及青少年患者。因缺乏 18 歲以下青少年及兒童患者使用 Galvus Met®之療效與安全性資料(詳見 4.2 節*小兒患者*之資訊)。

5.2 【藥物動力學特性】

Galvus Met®

吸收

相較於對應劑量的任一 vildagliptin 與 metformin hydrochloride 錠劑組合，Galvus Met®的三種劑量強度(50 毫克/500 毫克、50 毫克/850 毫克和 50 毫克/1000 毫克)均具備生物相等性。食物不會影響從 Galvus Met®吸收 vildagliptin 的藥量與速度。搭配食物使用時，會降低從 Galvus Met® 50 毫克/1000 毫克吸收 metformin 的速度與藥量，使血中最高濃度(C_{max})減少 26%、曲線下面積(AUC)減少 7%，並將到達血中最高濃度的時間(Tmax)從 2.0 小時延長至 4.0 小時。

以下為關於 Galvus Met®各藥物成分的藥動學特性說明。

Vildagliptin

吸收

空腹口服 vildagliptin 吸收快速，於 1.7 小時達到最高血漿濃度。食物稍微延遲到達最高血漿濃度時間至 2.5 小時，但不會改變藥物的總暴露量（AUC）。Vildagliptin 與食物併用導致最高濃度 C_{max} 減少 19%。然而其改變程度並未具臨床上的明顯意義，所以，vildagliptin 可以餐前或餐後服用。絕對生體可用率為 85%。

分佈

Vildagliptin 與血漿蛋白的結率低（9.3%），且在血漿與紅血球的分布相等。靜脈注射到達穩定狀態時的平均分佈體積（Vss）為 71 公升，顯示具血管外分佈。

代謝

代謝是 vildagliptin 於人體的主要排除路徑，佔劑量的 69%。主要代謝物為 LAY151，不具藥理活性，其為 cyano 部分的水解產物，佔劑量的 57%。其次是 amide 的水解產物（佔劑量的 4%）。在人體腎臟微粒體之體外試驗顯示，腎臟可能是促成 vildagliptin 水解為去活性主要代謝產物(LAY151)-之主要器官之一。利用缺乏 DPP-4 的大鼠進行體內試驗，推測部分的 vildagliptin 會被 DPP-4 水解。Vildagliptin 不會被細胞色素 P450 酵素代謝成任何可定量的產物。體外試驗顯示 vildagliptin 不會抑制或誘發細胞色素 P450 酵素。因此，vildagliptin 與經由 CYP 1A2、CYP 2C8、CYP 2C9、CYP 2C19、CYP 2D6、CYP 2E1 和 CYP 3A4/5 代謝的藥物併用時，不太可能影響其代謝清除率。

排除

口服以 [°C] 標定的 vildagliptin，約 85% 的劑量隨尿液排除，15% 的劑量則排除於糞便中。口服後由腎臟排除的 vildagliptin 原型約佔 23% 之服用劑量。健康受試者於靜脈注射投藥後 vildagliptin 的總血漿及腎臟清除率分別為每小時 41 公升與每小時 13 公升。靜脈注射投藥後的平均排除半衰期約為兩小時。口服後的排除半衰期約為三小時。

線性/非線性

在治療劑量範圍內，vildagliptin 最高血漿濃度和血漿濃度對時間曲線下面積(AUC)，約與劑量呈等比例增加。

於病患之藥動特性

性別: 於不同年齡層及身體質量指數(BMI)的男性及女性健康受試者間，並無臨床上相關之 vildagliptin 藥物動力學差異。Vildagliptin 對 DPP-4 抑制作用不受性別的影響。

年齡: 相較於年輕健康受試者（18 至 40 歲），健康老年受試者（大於等於 70 歲）的 vildagliptin(每日一次 100 毫克)總暴露量增加 32%，且最高血漿濃度增加 18%。這些改變不認為具有臨床相關性。Vildagliptin 對 DPP-4 抑制作用不受年齡的影響。

肝功能不全：在輕度、中度或重度肝功能不全的受試者中(Child-Pugh 分級 A 至 C)，使用 vildagliptin 後並未出現具臨床意義的變化(最多約 30%)。

腎功能不全: 與腎功能正常的受試者相較，於輕度、中度或重度之腎功能不全者，vildagliptin 全身暴露量增加(最高血漿濃度 8-66%; 血漿濃度對時間曲線下面積 32-134%)及總全身清除率降低。

種族: 有限資料顯示，種族對 vildagliptin 藥物動力學並未有任何主要影響。

Metformin

吸收

最大血漿濃度約發生於口服 metformin 後約 2.5 小時(Tmax)·500 毫克 metformin 錠劑在健康受試者中的絕對生體可用率約為 50 ~ 60%。口服藥物後，在糞便中採集到的未吸收比例約為 20 至 30%。

口服藥物後，metformin 吸收達飽和，且未能完全吸收。目前假設 metformin 吸收性的藥物動力學為非線性型式。在一般的 metformin 劑量與給藥療程下，血漿濃度可在 24 至 48 小時內達到穩定狀態，且通常低於 1 微克/毫升。在對照臨床試驗中，即便使用最高劑量，metformin 的最高血漿濃度(Cmax)未超過 4 微克/毫升。食物會稍微延緩並降低 metformin 的吸收量。使用 850 毫克劑量之後，血漿最高濃度會降低 40%、AUC 則減少 25%，且到達血漿最高濃度的時間會延長 35 分鐘。目前尚不清楚這些數值的下降是否具臨床重要性。

分佈

血漿蛋白結合率可忽略不計。Metformin 會分佈至紅血球。平均分佈體積(Vd)介於 63 至 276 公升。

代謝

Metformin 以原型方式從尿液中排出。未在體內找到代謝物。

排泄

Metformin 由腎臟排除至體外。Metformin 的腎臟清除率大於 400 毫升/分鐘，代表 metformin 可經由腎絲球過濾和腎小管分泌作用排除至體外。在口服劑量後，平均最終排除半衰期約為 6.5 小時。當腎功能受損時，腎臟清除率會依肌酸酐比例而呈現下降，進而延長排除半衰期，並導致 metformin 的血漿濃度增加。

5.3 【臨床前安全性資料】

臨床前安全性資料

目前已針對 Galvus Met®併用藥物成分進行長達 13 週的動物試驗。試驗結果並未發現與併用成分有關的任何新毒性。以下為針對 vildagliptin 或 metformin 個別進行試驗後所得到的結果。

Vildagliptin

在狗的動物試驗中，觀察到心臟內衝動傳導延遲現象；沒有造成毒性的劑量為每公斤 15 毫克(根據 Cmax，約為 7 倍人類暴露量)。於大鼠與小鼠的動物試驗中，觀察到肺臟出現的泡沫肺泡巨噬細胞累積，沒有造成毒性的劑量為在大鼠為每公斤 25 毫克(根據 AUC，約為 5 倍人類暴露量)，在小鼠為每公斤 750 毫克（約為 142 倍人類暴露量）。在狗中，高劑量時曾觀察到胃腸道症狀，特別是軟糞便、黏液狀糞便、腹瀉，高劑量實會造成血便。沒有造成毒性的劑量並未建立。Vildagliptin 在傳統體內及體外基因毒性試驗中證實並未有致突變性。在大鼠的胚胎毒性以及胚胎早期發展試驗顯示，不會因為 vildagliptin 導致生殖能力不全、生殖表現或早期胚胎發展。在大鼠身上，觀察到有波浪肋骨(wavy ribs)，並伴隨母體體重指數降低，沒有造成毒性的劑量為每公斤 75 毫克(約為 10 倍人類暴露量)。在兔子身上，僅於嚴重母體毒性存在時才有胎兒體重降低及骨頭變化等象徵發育遲緩現象發生，沒有造成毒性的劑量為每公斤 50 毫克(約為 9 倍人類暴露量)。在大鼠身上曾執行過出生前發育及出生後發育試驗，當劑量高於每公斤 150 毫克，僅觀察到與母體毒性相關連的毒性反應，包括在第一世代中，導致短暫性體重降低及降低運動功能。

在大鼠以口服劑量最高到每公斤 900 毫克（約為人類最高建議劑量的 200 倍）進行為期兩年的致癌性研究，沒有發現 vildagliptin 會增加腫瘤的發生率。在小鼠以口服劑量最高到每公斤 1,000 毫克進行為期兩年的致癌性研究，發現乳腺腫瘤(mammary adenocarcinomas)及血管肉瘤(haemangiosarcomas)發生率增加，無效應劑量(no-effect dose) 每公斤 500 毫克(約為人類暴露量的 59 倍)及每公斤 100 毫克(約為人類暴露量的 16 倍)，基於 vildagliptin 及主要代謝物並沒有基因毒性，且腫瘤僅於單一物種發生，及腫瘤發生的劑量其具全身暴露比率高，於小鼠之腫瘤發生率增加被視為對人類不會造成顯著危險

性。以獼猴進行為期 13 週的毒性試驗結果顯示，每日每公斤劑量大於 5 毫克時會造成皮膚損害。這些損害一致的分布在肢端（手、足、耳、尾）。劑量為每日每公斤劑量 5 毫克（約等同 100 毫克人類 AUC 暴露量）時，僅觀察到水泡。儘管持續給藥，損害是可逆的，並且沒有伴隨組織病理上的異常。每日每公斤劑量大於 20 毫克（約為 3 倍 100 毫克人類 AUC 暴露量）時，觀察到皮膚、脫皮、痂與尾末端潰瘍伴隨有關聯性的組織病理改變。每日每公斤劑量大於 80 毫克時發生尾巴壞死性損害。猴子投與每日每公斤劑量 160 毫克，在四週回復期內皮膚損害並不可逆。

Metformin

根據過往針對安全性藥理學、重覆劑量毒性、基因毒性、致癌可能性及生殖毒性所做的各項傳統試驗，metformin 的非臨床試驗資料顯示對人體不具特殊危險性。

6. 【藥學特性】

6.1 【賦形劑清單】

Tablet core:

Hydroxypropylcellulose

Magnesium stearate

Film-coating:

Hypromellose

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide, yellow (E172)

Macrogol 4000

Talc

6.2 【不相容性】無適用。

6.3 【效期】30℃ 儲存。

6.4 【儲存的特殊注意事項】為避免潮濕，須儲存於原始包裝內。

6.5 【包裝的性質和含量】鋁箔包裝。

6.6 【丟棄與其他處理的特殊注意事項】無特別規定。

【保存期限】標示於外盒。

7. 【製造廠】

製造廠：Novartis Pharma Stein AG

廠 址：Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein, Switzerland

藥 商：台灣諾華股份有限公司

地 址：台北市仁愛路二段 99 號 11 樓

TW1-300913

EU SmPC- 16 Aug 2013

IPL released: 10 Dec 2012

DOH#0970344756，0980325034