

捷糖穩 50/500 毫克 膜衣錠

JANUMET 50/500 mg Film-Coated Tablets

衛署藥輸字第 025043 號

須由醫師處方使用

版本日期 2022-10-18

警語：乳酸酸中毒

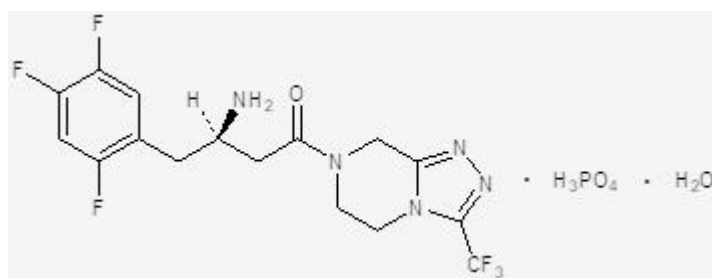
- 與metformin有關之乳酸酸中毒的上市後病例曾造成死亡、體溫過低、低血壓與頑固性緩脈心律不整。與metformin有關之乳酸酸中毒開始發病時往往不易察覺，僅會伴隨不具專一性的一些症狀，例如身體不適、肌肉疼痛、呼吸不順、嗜睡與腹痛。與metformin有關之乳酸酸中毒的特徵為血中乳酸濃度升高、陰離子間隙酸中毒、乳酸/丙酮酸比值增高，且血漿中 metformin濃度往往 >5 mcg/mL。
- 與metformin有關之乳酸酸中毒的危險因子包括腎功能不全、併用某些藥物(例如碳酸酐酶抑制劑)、65歲以上、接受使用顯影劑之放射檢查、手術及其他程序、缺氧狀態、飲酒過量及肝功能不全。對於這些高危險群，如何降低與metformin有關之乳酸酸中毒的風險及其治療步驟，請詳參仿單中劑量與用法欄、禁忌欄、注意事項欄和藥物交互作用欄。
- 若懷疑發生與metformin有關之乳酸酸中毒，應立即停止使用JANUMET，並住院接受一般的支持性措施。建議立即進行血液透析。

1 性狀

JANUMET (sitagliptin/metformin HCl)錠含有兩種口服降血糖成分，sitagliptin和metformin hydrochloride，適用於第二型糖尿病。

Sitagliptin

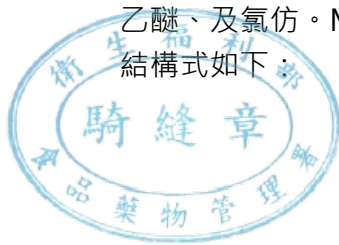
Sitagliptin是一種口服用活性二肽基肽酶4(dipeptidyl peptidase 4 ; DPP-4)抑制劑。Sitagliptin用於JANUMET製劑的化學型態為sitagliptin phosphate monohydrate，其化學名為7-[(3R)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butyl]-5,6,7,8-tetrahydro-3-(trifluoromethyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine phosphate (1:1) monohydrate，分子式為 $C_{16}H_{15}F_6N_5O \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$ ，分子量為523.32，結構式如下：



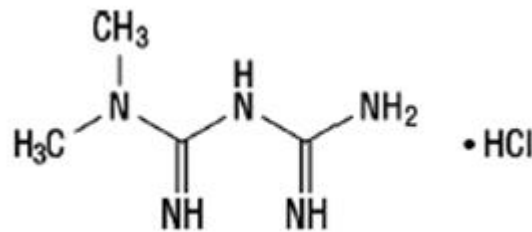
Sitagliptin phosphate monohydrate為不易潮解的白色或米白色結晶粉末，易溶於水及N,N-dimethyl formamide；微溶於甲醇；極微溶於乙醇、丙酮、及acetonitrile；不溶於異丙醇和乙酸異丙酯。

Metformin hydrochloride

Metformin hydrochloride (N,N-dimethylimidodicarbonimidic diamide hydrochloride)在化學或藥理作用分類上均不同於其他口服降血糖藥物。Metformin hydrochloride是白色或米白色結晶，分子式為 $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ，分子量165.63。Metformin hydrochloride極易溶於水，以及幾乎不溶丙酮、



乙醚、及氯仿。Metformin的pKa為12.4，metformin hydrochloride 1%水溶液其 pH值為6.68。其結構式如下：



1.1 有效成分及含量

JANUMET為一口服用錠劑，內含64.25毫克的sitagliptin phosphate monohydrate與metformin hydrochloride兩種成分，相當於50毫克游離態sitagliptin添加500毫克metformin hydrochloride (JANUMET 50毫克/500毫克) 或850毫克metformin hydrochloride (JANUMET 50毫克/850毫克)。

1.2 賦形劑

每一錠JANUMET膜衣錠含有下列賦型劑：microcrystalline cellulose、polyvinylpyrrolidone、sodium lauryl sulfate及sodium stearyl fumarate。此外，膜衣成分為polyvinyl alcohol、polyethylene glycol、talc、titanium dioxide、red iron oxide、及black iron oxide。

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

50/500毫克錠劑為淺粉紅色膠囊型膜衣錠，其中一面刻有"575"字樣。

50/850毫克錠劑為粉紅色膠囊型膜衣錠，其中一面刻有"515"字樣。

2 適應症

適用於配合飲食和運動，以改善下列第二型糖尿病病人的血糖控制：已在接受sitagliptin和metformin合併治療者；或僅使用sitagliptin或metformin但控制不佳者；或已使用metformin與sulfonylurea合併治療，但控制不佳者；或已使用metformin與PPAR γ 促效劑合併治療，但控制不佳者；或已使用metformin與胰島素合併治療，但控制不佳者。

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 一般

JANUMET的抗高血糖治療劑量應依據病人目前所接受的治療、有效性及耐受性予以個人化，但不超過sitagliptin最高每日建議劑量100毫克以及metformin 2000毫克。

JANUMET通常以每日兩次與食物併服的方式投予，漸進地提高劑量，藉以降低metformin的胃腸道(GI)副作用。

3.1.2 投藥建議

JANUMET的起始劑量應視病人目前所接受的治療而定。JANUMET應以每日兩次與食物併服

的方式投予。現有的劑量規格如下：

50毫克sitagliptin/500毫克metformin hydrochloride

50毫克sitagliptin/850毫克metformin hydrochloride

3.1.3 使用metformin單一療法仍無法獲得適當控制效果的病人：

對單獨使用metformin仍無法獲得適當控制效果的病人，JANUMET的一般起始劑量應該要能夠提供劑量相當於每日兩次50毫克(每日總劑量為100毫克)的sitagliptin再加上原先所使用的metformin劑量。

3.1.4 使用sitagliptin單一療法仍無法獲得適當控制效果的病人：

對單獨使用sitagliptin仍無法獲得適當控制效果的病人，JANUMET的一般起始劑量為每日兩次50毫克sitagliptin/500毫克metformin hydrochloride。或可將病人的劑量逐步向上調整至每日兩次50毫克sitagliptin/1000毫克metformin hydrochloride。因腎功能不全而調整sitagliptin劑量的sitagliptin單一療法的病人不可改用JANUMET(參見腎功能不全的使用建議)。

3.1.5 原先即合併使用sitagliptin與metformin治療的病人：

對原先即合併使用sitagliptin與metformin治療的病人，可依原先所使用之sitagliptin與metformin的劑量開始使用JANUMET。

3.1.6 使用metformin與sulfonylurea兩種藥物合併治療仍無法獲得適當控制效果的病人：

JANUMET的一般起始劑量應該要能夠提供劑量相當於每日兩次50毫克(每日總劑量為100毫克)的sitagliptin。決定metformin成分的起始劑量時應考慮病人的血糖控制程度以及目前所使用的metformin劑量(如果有的話)。應考慮以漸進的方式提高劑量，藉以降低metformin的胃腸道(GI)副作用。對目前正在使用或準備開始使用sulfonylurea類藥物的病人，可能必須降低sulfonylurea類藥物的劑量，藉以降低發生低血糖的風險(參見注意事項欄)。

3.1.7 使用metformin與PPAR γ 促效劑(即thiazolidinediones)兩種藥物合併治療仍無法獲得適當控制效果的病人：

JANUMET的一般起始劑量應該要能夠提供劑量相當於每日兩次50毫克(每日總劑量為100毫克)的sitagliptin。決定metformin成分的起始劑量時應考慮病人的血糖控制程度以及目前所使用的metformin劑量(如果有的話)。應考慮以漸進的方式提高劑量，藉以降低metformin的胃腸道(GI)副作用。

3.1.8 使用metformin與胰島素兩種藥物合併治療仍無法獲得適當控制效果的病人：

JANUMET的一般起始劑量應該要能夠提供劑量相當於每日兩次50毫克(每日總劑量為100毫克)的sitagliptin。決定metformin成分的起始劑量時應考慮病人的血糖控制程度以及目前所使用的metformin劑量(如果有的話)。應考慮以漸進的方式提高劑量，藉以降低metformin的胃腸道(GI)副作用。對目前正在使用或準備開始使用胰島素的病人，可能必須降低胰島素的劑量，藉以降低發生低血糖的風險(參見注意事項欄)。

目前尚未研究由其它口服抗高血糖藥物轉換成JANUMET之安全性與療效。第二型糖尿病的任何治療改變都應謹慎進行，並應採取適當的監視措施，因為血糖控制可能會發生變化。

3.3 特殊族群用法用量

3.3.1 腎功能不全之使用建議：

開始使用JANUMET之前應先評估腎功能，之後亦應定期評估。

JANUMET禁用於eGFR <30 mL/min/1.73 m²的病人(參見禁忌欄及注意事項欄)。

JANUMET不建議使用於eGFR ≥30 mL/min/1.73 m²至<45 mL/min/1.73 m²的病人，因為這些病人需要降低sitagliptin的劑量，而沒有相應劑量的JANUMET複方市售產品。

3.3.2 進行含碘顯影劑造影術時應停藥：

對eGFR ≥30至<60 mL/min/1.73 m²的病人；有肝病、酒精中毒或心臟衰竭之病史的病人；或是將要接受血管注射含碘顯影劑的病人，在進行含碘顯影劑造影檢查時或檢查前應停用JANUMET。應於造影檢查結束48小時後重新評估eGFR；如果腎功能維持穩定，可重新開始使用JANUMET(參見注意事項欄)。

4 禁忌

JANUMET (sitagliptin phosphate/metformin HCl)禁用於下列病人：

- 重度腎功能不全病人(eGFR <30 mL/min/1.73 m²)(參見注意事項欄中的Metformin hydrochloride、腎功能不全)
- 已知對sitagliptin phosphate、metformin hydrochloride或JANUMET中的任何其它成分過敏(參見注意事項欄中的Sitagliptin phosphate、過敏反應及副作用欄中的上市後經驗)。
- 併有或未併有昏迷現象的急性或慢性代謝性酸中毒，包括糖尿病酮酸血症。
- 準備採用血管注射含碘顯影劑進行放射線檢查的病人應暫時停用JANUMET，因為此類產品可能會使腎功能發生劇烈變化(參見注意事項欄中的Metformin hydrochloride)。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 JANUMET

JANUMET不可用於第一型糖尿病病人或用於治療糖尿病酮酸血症。

胰臟炎：

曾有服用JANUMET的病人發生急性胰臟炎的通報，包含致死性及非致死性出血性或壞死性胰臟炎(參見副作用)。因此，病人服用JANUMET後，應密切觀察是否有胰臟炎的徵候。如果有胰臟炎徵候，立即停用JANUMET，並採取適當處理措施。未知有胰臟炎病史的病人使用JANUMET是否有較高的胰臟炎發生率。

心臟衰竭：

在針對另外兩種二肽基肽酶4 (DPP-4)抑制劑類藥物所進行的心血管相關結果試驗中發現，在使用DPP-4抑制劑治療與心臟衰竭之間存有關聯性。這些試驗係針對患有第二型糖尿病與動脈粥樣硬化性心血管疾病的病人進行評估。對有發生心臟衰竭之風險的病人，如先前有心臟衰竭病史與腎功能不全病史的病人，在開始治療之前應權衡使用JANUMET的風險與效益，在治療期間亦應觀察這些病人是否出現心臟衰竭的徵兆與症狀。應告知病人心臟衰竭的特有症狀，並囑咐病人，如果出現這類症狀，應立即通報。如果發生心臟衰竭，應依據現行的照護標準進行評估及處置，並應考慮停用JANUMET。

監視腎功能：

Metformin與sitagliptin已知主要都是經由腎臟排出體外。發生metformin蓄積及乳酸中毒的風險會隨腎功能損害的程度而升高。JANUMET禁用於重度腎功能不全病人，eGFR <30 mL/min/1.73 m²之病人(參見劑量與用法欄、禁忌欄及注意事項欄之Metformin hydrochloride乳酸中毒)。



在開始使用JANUMET治療之前，應先進行腎功能評估，之後並應至少每年評估一次。對預期可能會發生腎功能障礙的病人，應更為頻繁地進行腎功能評估，如果出現腎功能損害的跡象，即應停用JANUMET。

與Sulfonylurea或胰島素併用時的低血糖現象：

和其它抗高血糖藥物一樣，曾有低血糖的現象發生於當sitagliptin和metformin及sulfonylurea或胰島素併用時(參見副作用)。因此，為降低sulfonylurea或胰島素引發低血糖的風險，可考慮使用較低劑量的sulfonylurea或胰島素(參見劑量與用法欄)。

5.1.2 Sitagliptin phosphate

過敏反應：

曾有以JANUMET成分之一的sitagliptin治療後發生包括全身性過敏、血管水腫以及包含史蒂芬強森症候群的皮膚剝落狀況的嚴重過敏反應的上市後通報。因為這些反應來自不知族群大小的自動通報，通常無法確立其發生頻率或與藥物使用的相關性。這些反應發生在初次以sitagliptin治療後的三個月內，其中有些發生在初次使用sitagliptin治療後。如果有發生過敏反應的可能，停用JANUMET並評估其他引發的可能因素，另以其他的糖尿病藥物替代治療。(參見藥物交互作用欄及副作用欄中的上市後經驗)

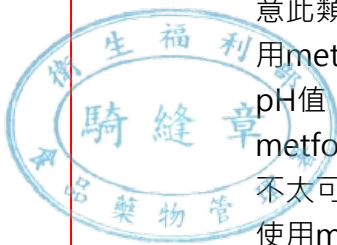
5.1.3 Metformin hydrochloride

乳酸中毒：

在使用JANUMET (sitagliptin phosphate/metformin HCl)治療期間，因metformin蓄積而發生的乳酸中毒是一種罕見但嚴重的代謝併發症；當發生乳酸中毒時，約有50%的病例會因而死亡。在某些病理生理狀態下(包括糖尿病)，以及組織灌流量與血氧量明顯過低時，也可能會發生乳酸中毒。乳酸中毒的特徵為血中乳酸濃度升高(>5 mmol/L)、血液pH值降低、電解質異常且陰離子間隙加大、以及乳酸/丙酮酸比值升高。當metformin明顯為乳酸中毒的原因時，通常都可發現metformin血中濃度>5 µg/mL的現象。

在接受metformin hydrochloride治療的病人中，乳酸中毒的報告發生率極低(約為每1000個病人年數0.03例，且死亡率約為每1000個病人年數0.015例)。在臨床試驗期間使用metformin治療的超過20,000個以上的病人年數中，並無任何發生乳酸中毒的報告。報告病例主要都是發生於併有明顯腎功能不全(包括原有腎病及腎臟灌流量過低)的糖尿病病人，且通常都是在併有多種內/外科問題以及同時使用多種藥物的情況下發生(參見劑量與用法欄之腎功能不全之使用建議)。併有必須使用藥物治療之充血性心臟衰竭的病人，特別是有灌流量過低及血氧量過低之風險的不穩定性或急性充血性心臟衰竭病人，發生乳酸中毒的風險會更為升高。發生乳酸中毒的風險會隨腎功能障礙的程度及病人的年齡而升高。因此，定期監測使用metformin治療之病人的腎功能，並使用metformin的最低有效劑量，或可使發生乳酸中毒的風險明顯降低。治療老年人時更應特別謹慎地監測其腎功能(參見老年人之使用欄之Metformin hydrochloride)。此外，如果出現任何和血氧量過低、脫水或敗血症有關的症狀，則應立即停用metformin。由於肝功能受損可能會明顯限制廓清乳酸的能力，因此，metformin通常也應避免用於臨床或實驗室證據顯示併有肝病的病人。應告誡病人在使用metformin期間不要過度飲酒，包括劇烈飲酒與長期飲酒，因為酒精會增強metformin hydrochloride對乳酸代謝的影響。此外，在進行任何的血管放射線顯影檢查及外科手術之前都應暫時停用metformin。

乳酸中毒的開始發生通常都很難以察覺，並且只會伴隨不具特異性的症狀，諸如不適、肌痛、呼吸窘迫、越來越嗜睡、以及不具特異性的腹部疼痛不適。病人可能會伴隨出現體溫低下、低血壓、頑抗性緩慢性心律不整，以及更為明顯的酸中毒症狀。病人與病人的醫師必須注



意此類症狀的可能重要性，並應指示病人，如果出現此類症狀，應立即告知醫師。此時應停用metformin，直到症狀消失為止。檢測血清電解質、酮鹽、血糖，並於必要時檢測血液pH值、乳酸濃度、甚至血液中的metformin濃度，可能會有所幫助。一旦病人在metformin的任何劑量下達到穩定狀態之後，所出現的胃腸道症狀(常見於開始治療期間)就不太可能和藥物有關。較晚出現的胃腸道症狀可能是乳酸中毒或其它嚴重疾病所致。

使用metformin治療之病人的空腹靜脈血漿乳酸濃度如果超過正常值上限但低於5 mmol/L，並不一定表示即將發生乳酸中毒，也可能是其它機轉所致，如糖尿病控制不良或肥胖、劇烈運動、或是樣本處理發生技術上的問題。

任何糖尿病病人如果發生代謝性酸中毒，但沒有酮酸中毒(酮尿症與酮血症)的跡象，即應懷疑為乳酸中毒。乳酸中毒是一種必須在醫院進行治療的內科急症。對正在使用metformin治療並發生乳酸中毒的病人，應立即停止用藥，並迅速採取一般性的支持措施。由於metformin hydrochloride可經由透析排除(在血液動力學狀況良好的情況下，廓清率可高達170 mL/min)，因此建議及時進行血液透析，以矯正酸中毒的現象，並移除蓄積的metformin。這種處置方式通常都可使症狀快速逆轉並恢復正常(參見禁忌欄)。

低血糖：

接受metformin單一藥物治療的病人在一般使用狀況下並不會發生低血糖的現象，但在卡路里攝取不足時、劇烈運動後未補充足夠的卡路里時、或在與其它降血糖藥物(如sulfonylureas與胰島素)或酒精併用期間，仍可能會發生低血糖。老年、身體衰弱、或營養不良的病人，以及併有腎上腺或腦下垂體功能不全或酒精中毒的病人，特別容易發生低血糖反應。在老年人以及正在使用β腎上腺素阻斷劑的病人中，低血糖的現象可能很難以辨識。

合併使用可能會影響腎功能或metformin清除作用的藥物：

合併使用可能會影響腎功能或造成明顯血液動力學變化或可能會干擾metformin清除作用的藥物時，如透過腎小管分泌作用排除的陽離子藥物(參見藥物交互作用欄中的Metformin hydrochloride)，應謹慎用藥。

必須血管注射含碘顯影劑的放射線檢查(如靜脈尿路攝影、靜脈膽道攝影、血管攝影、以及使用血管顯影劑的電腦斷層(CT)掃描：

使用血管注射含碘顯影劑的攝影檢查可能會使腎功能發生劇烈變化，並且會使正在接受metformin治療的病人發生乳酸中毒(參見禁忌欄)。因此，對eGFR介於30與60 mL/min/1.73 m²之間的病人；有肝病、酒精中毒或心臟衰竭之病史的病人；或是將要接受血管注射含碘顯影劑的病人，在檢查時或檢查前應暫時停用JANUMET，直到檢查完成48小時之後，並且只有在重新評估過腎功能且確定合適的腎功能情況下才可重新開始投藥。

組織缺氧狀態：

不論任何導因的心血管萎陷(休克)、急性充血性心臟衰竭、急性心肌梗塞、以及特徵為血氧量過低的其它疾病都會導致乳酸中毒，且可能也會導致腎前性氮血症。使用JANUMET治療的病人如果發生此類事件，則應立即停止用藥。

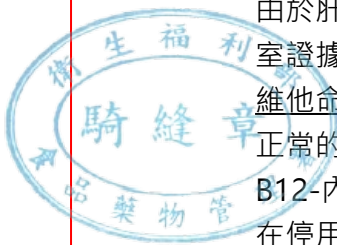
外科手術：

準備進行任何的外科手術時(不須限制飲食的小手術除外)，應暫時停用JANUMET，並應待病人恢復飲食且腎功能重新評估的結果確定合適之後才可重新開始用藥(參見劑量與用法欄)。

酒精攝取：

酒精已知會增強metformin對乳酸代謝的影響。因此，應告誡病人在使用JANUMET期間不要過度飲酒，包括劇烈飲酒與長期飲酒。

肝功能損害：



由於肝功能損害曾引發一些乳酸中毒病例，因此，JANUMET通常也應避免用於臨床或實驗室證據顯示併有肝病的病人。

維他命B12濃度：在為期29週的對照性metformin臨床試驗中，約有7%的病人曾出現原先正常的血清維他命B12濃度下降至異常程度的現象，但無任何臨床表徵。不過，這種可能是B12-內源因子複合物之B12吸收作用受到干擾所引起的降低現象極少伴隨發生貧血，且似乎在停用metformin或補充維他命B12之後即可迅速恢復正常。建議使用JANUMET治療的病人每年接受一次血液學參數評估，如果出現任何的異常現象，則應進行適當的檢查及處置。有些人(維他命B12或鈣質攝取或吸收不足的人)似乎特別容易發生維他命B12濃度異常的現象。對這類病人，每隔兩年或三年定期進行一次血清維他命B12檢測可能會有所幫助。

原先控制良好之第二型糖尿病病人的臨床狀態發生改變：使用JANUMET治療且原先控制良好的第二型糖尿病病人如果發生實驗室檢驗異常或臨床疾病(特別是模糊難辨的疾病)，應立即評估是否有酮酸中毒或乳酸中毒的現象。評估的項目應包括血清電解質、酮鹽、血糖，必要時也應檢測血液pH值、乳酸、以及metformin濃度。如果是發生其中一種形式的酸中毒，則應立即停用JANUMET，並採取其它適當的治療措施。

血糖失去控制：

病情在任何糖尿病療法的治療下達到穩定狀態的病人在遭遇如發燒、受傷、感染或手術等壓力事件時，都可能會發生血糖暫時失控的現象。在這種情況下，可能須停用JANUMET，並暫時性地投予胰島素。待急性事件解決後，可再重新開始使用JANUMET。

大血管疾病：

尚無臨床研究可確立使用JANUMET或任何其他口服對抗糖尿病藥物會減少發生大血管疾病風險的確定證據。

嚴重和造成行動不便之關節疼痛：

雙肽胜肽酶-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案例。這些病人是在開始用藥後第一天或幾年後發生關節疼痛症狀。病人停藥後則可緩解症狀。部分病人於重新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，考慮適時停藥並避用其他DPP-4抑制劑。

大皰性類天皰瘡：

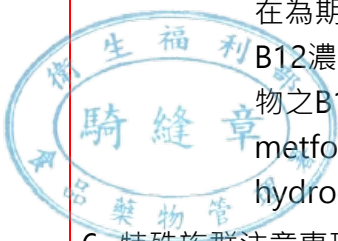
曾有在使用DPP-4抑制劑時發生須住院治療之大皰性類天皰瘡的上市後病例報告。在報告的病例中，病人通常在使用局部外用或全身性免疫抑制劑治療及停用DPP-4抑制劑後便會恢復正常。應囑咐病人，在接受JANUMET治療期間如果出現水泡或皮膚糜爛的現象，應立即通報。如果懷疑發生大皰性類天皰瘡，應停用JANUMET，並考慮轉介給皮膚科醫師進行診斷與適當的治療。

5.4 實驗室檢測

5.4.1 Sitagliptin phosphate

使用sitagliptin和metformin治療之病人中的實驗室不良反應發生率(7.6%)與使用安慰劑和metformin的病人(8.7%)大致相當。在大多數臨床研究中，白血球計數都有因嗜中性球增加而小幅升高的現象(和安慰劑組間的WBC差異約為200 cells/microL；WBC的平均基礎值約為6600 cells/microL)。在大部份的研究中(但非所有研究)都可觀察到這種現象。一般並不認為這項實驗室參數變化具有臨床關聯性。

5.4.2 Metformin hydrochloride



在為期29週的對照性metformin臨床試驗中，約有7%的病人曾出現原先正常的血清維他命B12濃度下降至異常程度的現象，但無任何臨床表徵。不過，這種可能是B12-內源因子複合物之B12吸收作用受到干擾所引起的降低現象極少伴隨發生貧血，且似乎在停用metformin或補充維他命B12之後即可迅速恢復正常(參見注意事項欄中的Metformin hydrochloride)。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

6.1.1 JANUMET

目前尚無任何適當且控制良好的對孕婦使用JANUMET或其個別成分治療的研究；因此也不確知JANUMET用於孕婦的安全性。和其它口服抗高血糖藥物一樣，JANUMET並不建議用於孕婦。

目前尚未進行過評估併用JANUMET中之兩種成分對生殖力之影響的動物研究。下列數據乃是源自個別使用sitagliptin或metformin所進行之研究中的發現。

6.1.2 Sitagliptin phosphate

在器官生成期間對大鼠口服投予高達250 mg/kg之劑量或對兔子投予高達125 mg/kg之劑量(分別高達成人每日建議劑量100 mg/day下之人類曝藥量的32倍與22倍)的結果顯示，sitagliptin並不具致畸胎性。針對大鼠所進行的研究發現，在1000 mg/kg/day的口服劑量下(約為成人每日建議劑量100 mg/day下之人類曝藥量的100倍)，致命性肋骨畸形(無肋骨、肋骨發育不全及波浪狀肋骨)的發生率有略為升高的現象。在投予1000 mg/kg/day口服劑量之大鼠的子代中發現，兩種性別的平均斷奶前體重與公鼠的斷奶後新增體重有略為降低的現象。不過，動物生殖研究的結果並不一定能預測人類的反應。

6.1.3 Metformin hydrochloride

在使用高達600 mg/kg/day之劑量的大鼠和兔子中，metformin並未呈現出致畸胎性。依據體表面積進行比較，此劑量在大鼠和兔子中所達到的曝藥量分別約相當於人類最高每日建議劑量2,000毫克所達到之曝藥量的2倍與6倍。胎兒濃度評估的結果顯示，胎盤會對metformin產生局部障蔽的作用。

6.2 哺乳

目前尚未進行過任何對授乳動物併用JANUMET中之兩種成分的研究。在使用個別成分所進行的研究中，sitagliptin與metformin都會移行進入授乳大鼠的乳汁中。目前尚未知sitagliptin是否會移行進入人類的乳汁。因此，授乳的婦女不可使用JANUMET。

6.4 小兒

曾執行兩項54週試驗，以評估sitagliptin以添加方式治療以metformin併用或不併用胰島素未達適當控制效果的10至17歲第二型糖尿病兒童病人的安全性及有效性。進行添加sitagliptin (給以JANUMET或JANUMET XR)或添加安慰劑於metformin或metformin XR的比較。

這兩項試驗第20週結果顯示，單一試驗個別分析HbA1c降幅的結果不一致。此外，第54週的結果也未觀察到JANUMET/JANUMET XR優於單用metformin的療效。目前這些試驗結果不支持JANUMET/JANUMET XR用於第二型糖尿病兒童病人(10至17歲)。

在10至17歲第二型糖尿病兒童病人所發生的副作用情況和於成人所見相當。

尚無針對10歲以下兒童病人進行使用JANUMET/JANUMET XR的研究。

6.5 老年人

6.5.1 JANUMET

由於sitagliptin與metformin主要都是經由腎臟排出體外，且老化可能會伴隨腎功能減弱的問題，因此，對年長病人使用JANUMET時應謹慎。選擇劑量時應小心，並應定期仔細監視病人的腎功能(參見注意事項欄中的監視腎功能)。

6.5.2 Sitagliptin phosphate

在臨床研究中，sitagliptin的安全性及有效性在大於65歲的老年病人與較年輕的病人(<65歲)未觀察到差異，但不能排除有些年老病人感受性可能較高。

5.5.3 Metformin hydrochloride

在metformin的對照性臨床研究中，所收錄之老年病人的人數並不足以判定其療效反應是否不同於較年輕的病人，不過，在其它已發表的臨床經驗中並未發現老年病人與較年輕的病人之間有療效反應方面的差異。一般而言，應謹慎地為老年病人選用劑量，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治療的機會較高，且乳酸中毒風險較高，通常應從較低劑量開始，且應更頻繁地評估腎功能。

7 交互作用

7.1 Sitagliptin與Metformin

對第二型糖尿病病人合併使用多重劑量的sitagliptin (50毫克b.i.d.)與metformin (1000毫克b.i.d.)並不會使sitagliptin或metformin的藥物動力學表現發生有意義的改變。

目前尚未曾進行過針對JANUMET探討其藥物動力學藥物交互作用的研究；不過，研究人員曾針對JANUMET中的個別成分(sitagliptin phosphate與metformin hydrochloride)進行過此類研究。

7.2 Sitagliptin phosphate

體外藥物交互作用評估：

Sitagliptin並非CYP3A4、2C8、2C9、2D6、1A2、2C19或2B6等CYP同功酵素的抑制劑，也不是CYP3A4的誘導劑。Sitagliptin是P糖蛋白的作用受質，但並不會抑制由P糖蛋白(p-glycoprotein)所媒介的digoxin輸送機轉。依據這些結果，一般認為sitagliptin不太可能會和其它利用這些途徑的藥物產生交互作用。

Sitagliptin並不會廣泛地和血漿蛋白結合。因此，本品因血漿蛋白結合取代作用而發生具臨床意義之藥物-藥物交互作用的可能性極低。

體內藥物交互作用評估：

Sitagliptin對其它藥物的影響

在臨床研究中(如下所述)，sitagliptin並不會使metformin、glyburide、simvastatin、rosiglitazone、warfarin或口服避孕藥的藥物動力學發生有意義的改變；這些體內研究的證據顯示，其和CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9及有機陽離子載運體(OCT)之作用受質發生藥物交互作用的可能性極低。投予多重劑量的sitagliptin會使digoxin的濃度略為升高；不過，一般認為這些升高現象並不具臨床意義，也不會促進特定的作用機轉。

Sulfonylureas：在接受多重劑量之sitagliptin治療的受試者中，單劑glyburide (CYP2C9的作用受質)的藥物動力學並未出現有意義的改變。和其它與glyburide一樣主要都是透過CYP2C9之作用排出體外的sulfonylurea類藥物(如glipizide、tolbutamide及glimepiride)併用時，咸信並不會發生具臨床意義的交互作用。

Simvastatin：在接受多重每日劑量之sitagliptin治療的受試者中，單劑simvastatin (CYP3A4的作用受質)的藥物動力學並未出現有意義的改變。因此，sitagliptin並非CYP3A4媒介性代謝作用的抑

制劑。

Thiazolidinediones：在接受多重每日劑量之sitagliptin治療的受試者中，單劑rosiglitazone的藥物動力學並未出現有意義的改變。因此，sitagliptin並非CYP2C8媒介性代謝作用的抑制劑。由於pioglitazone主要都是透過CYP2C8或CYP3A4的作用進行代謝，因此，和pioglitazone併用時，威信並不會發生具臨床意義的交互作用。

Warfarin：多重每日劑量的sitagliptin並不會使單一劑量之warfarin的藥物動力學(針對S(-)或R(+) warfarin鏡像異構物之檢測值進行評估的結果)或藥效學(針對凝血酶原INR之檢測值進行評估的結果)發生有意義的改變。由於S(-) warfarin主要乃是透過CYP2C9的作用進行代謝，因此，這些數據也印證了sitagliptin並非CYP2C9抑制劑的結論。

口服避孕藥：和sitagliptin併用並不會使norethindrone或ethinyl estradiol的穩定狀態藥物動力學發生有意義的改變。

Digoxin：Sitagliptin會對digoxin的藥物動力學產生極微弱的影響。連續10天每天合併投予0.25毫克的digoxin與100毫克的sitagliptin之後，digoxin的血中AUC會升高11%，血中Cmax會升高18%。但一般並不認為這些升高現象具有臨床上的意義。服用digoxin者仍應適當監控。

其它藥物對sitagliptin的影響

以下的臨床資料顯示，sitagliptin不太容易因與這些藥物併用而發生具臨床意義的交互作用：

Cyclosporine：有一項研究曾評估過cyclosporine(一種強力的P糖蛋白抑制劑)對sitagliptin之藥物動力學的影響。將單劑100毫克口服劑量的JANUVIA與單劑600毫克口服劑量的cyclosporine合併投予之後，會使sitagliptin的AUC與Cmax分別升高約29%及68%。一般並不認為sitagliptin的這些小幅藥物動力學變化具有臨床上的意義。此外，sitagliptin的腎臟廓清作用也未發生有意義的改變。因此，和其它的P糖蛋白抑制劑併用時，相信應該不會發生有意義的交互作用。

群體藥物動力學：研究人員曾針對第二型糖尿病病人進行群體藥物動力學分析。與其它藥物同時投予並不會對sitagliptin的藥物動力學造成具臨床意義的影響。所評估的藥物乃是第二型糖尿病病人常使用到的藥物，包括降膽固醇藥物(如statins、fibrates、ezetimibe)、抗血小板藥物(如clopidogrel)、抗高血壓藥物(如ACE抑制劑、血管收縮素接受體阻斷劑、 α 阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑、hydrochlorothiazide)、止痛劑與非類固醇抗發炎藥(如naproxen、diclofenac、celecoxib)、抗憂鬱劑(如bupropion、fluoxetine、sertraline)、抗組織胺劑(如cetirizine)、質子幫浦抑制劑(如omeprazole、lansoprazole)、以及治療勃起功能障礙的藥物(如sildenafil)。

7.3 Metformin hydrochloride

Glyburide：一項針對第二型糖尿病病人所進行的單一劑量交互作用研究顯示，將metformin與glyburide合併投予並不會使metformin的藥物動力學或藥效學表現發生任何改變。Glyburide的AUC與Cmax有降低的現象，但此現象極為多變。由於這項研究的單一劑量特性，再加上glyburide的血中濃度與藥效學作用之間缺乏關聯性，因此並無法確定這項交互作用的臨床意義。

Furosemide：一項針對健康受試者所進行的單一劑量metformin-furosemide藥物交互作用研究顯示，這兩種藥物的藥物動力學參數都會因合併使用而受到影響。Furosemide會使metformin的血漿Cmax與全血Cmax升高22%，並使其全血AUC升高15%，但不會使metformin的腎臟廓清率發生任何改變。與metformin合併投予時，furosemide的Cmax與AUC會分別較單獨投予時降低31%與12%，且終端半衰期會縮短32%，但furosemide的腎臟廓清率並不會發生任何改變。目前並無任何關於metformin與furosemide長期合併投予時之交互作用方面的資料。

Nifedipine：一項針對健康志願者所進行的單一劑量metformin-nifedipine藥物交互作用研究顯示，與nifedipine合併投予會使metformin的血漿Cmax與AUC分別升高20%及9%，並會提高其在尿液中的排除量。Tmax與半衰期並不會受到影響。Nifedipine似乎會增強metformin的吸收作用。Metformin對nifedipine的影響極微。

會降低Metformin廓清作用的藥物：併用會干擾參與metformin腎臟清除的共同腎小管轉運系統之藥物(如有機陽離子轉運體-2[OCT2]/多藥及毒素外排[MATE]抑制劑，如ranolazine、vandetanib、dolutegravir和cimetidine)，可能會升高metformin之全身性暴露量而增加發生乳酸中毒的風險。應衡量併用藥物之效益及風險。

其它：有些藥物有引發高血糖的傾向，並可能會造成血糖失控。這些藥物包括thiazides與其它利尿劑、皮質類固醇、phenothiazines、甲狀腺製劑、雌激素、口服避孕藥、phenytoin、菸鹼酸、擬交感神經作用劑、鈣離子通道阻斷劑、以及isoniazid。對正在接受JANUMET治療的病人投予此類藥物時，病人應接受嚴密的監視，以維持適當的血糖控制。

在單一劑量交互作用研究的健康志願者中，metformin與propranolol以及metformin與ibuprofen的藥物動力學表現皆未因合併投予而受到影響。

相較於會和血清蛋白廣泛結合的sulfonylureas，metformin與血漿蛋白結合的情形幾可忽略不計，因此較不可能會和高蛋白結合率的藥物發生交互作用，如salicylates、sulfonamides、chloramphenicol、以及probenecid。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

該產品仿單在其他段落也討論了以下不良反應：

- 乳酸中毒 [請見警語/注意事項 (5.1)]
- 胰臟炎 [請見警語/注意事項 (5.1)]
- 心臟衰竭 [請見警語/注意事項 (5.1)]
- 急性腎衰竭 [請見臨床試驗經驗 (8.2) 及上市後經驗 (8.3)]
- 維他命B12缺乏 [請見警語/注意事項 (5.1) 及實驗室檢測 (5.4)]
- 與Sulfonylurea或胰島素併用時的低血糖現象 [請見警語/注意事項 (5.1)]
- 過敏反應 [請見警語/注意事項 (5.1)]
- 嚴重和造成行動不便之關節疼痛 [請見警語/注意事項 (5.1)]
- 大皰性類天皰瘡 [請見警語/注意事項 (5.1)]

Sitagliptin的不良反應：

在接受sitagliptin治療的病人中，並無發生率 $\geq 1\%$ 的藥物相關不良反應的報告。

Metformin的不良反應

請參見metformin的仿單資訊

8.2 臨床試驗經驗

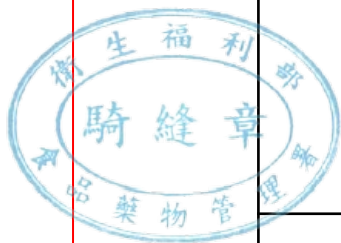
在安慰劑對照性臨床試驗的第二型糖尿病病人中，sitagliptin與metformin合併使用時的耐受性表現通常相當良好。接受sitagliptin與metformin合併治療之病人中的通報副作用的整體發生率和接受安慰劑與metformin合併治療的病人大致相當。

8.2.1 Sitagliptin與Metformin合併治療

初始治療

在一項使用每日兩次sitagliptin 50毫克合併每日兩次metformin 500或1000毫克進行初始治療的24週安慰劑對照性階乘研究中，於接受合併藥物治療之病人中的通報率 $\geq 1\%$ (且高於安慰劑組)的藥物相關不良反應如表1所示。

表1: 合併使用Sitagliptin與Metformin進行初始治療：於接受合併藥物治療之病人中的通報率 $\geq 1\%$ (且高於安慰劑組)的藥物相關不良反應[†]



	病人人數(%)			
	安慰劑	Sitagliptin 100毫克q. d.	Metformin 500或1000毫克b.i. d. ^{††}	Sitagliptin 50毫克b.i.d. + Metformin 500或1000毫克b.i. d. ^{††}
	N = 17 6	N = 179	N = 364	N = 372
腹瀉	2 (1.1)	0 (0.0)	12 (3.3)	13 (3.5)
噁心	1 (0.6)	0 (0.0)	9 (2.5)	6 (1.6)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	5 (1.3)
胃腸脹氣	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	5 (1.3)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (1.1)
頭痛	0 (0.0)	1 (0.6)	4 (1.1)	5 (1.3)
低血糖	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.5)	4 (1.1)

† 意圖治療受試對象

†† 接受較低劑量與接受較高劑量之metformin治療之病人的綜合數據。

與Metformin併用的添加式合併治療

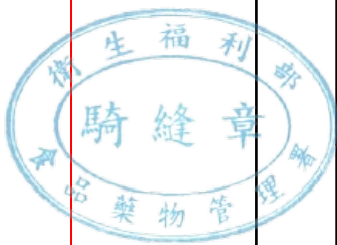
在一項於原先的metformin療程中加入sitagliptin的24週安慰劑對照性研究中，有464位正在使用metformin治療的病人另外接受每日一次sitagliptin 100毫克的治療，並有237位病人使用安慰劑加metformin治療。唯一在sitagliptin加metformin治療組中之通報率 $\square$ 1%且高於安慰劑組的藥物相關不良反應為噁心(100毫克sitagliptin加metformin治療組，1.1%；安慰劑加metformin治療組，0.4%)。

低血糖與胃腸道不良經驗

在使用sitagliptin與metformin進行合併治療的安慰劑對照性研究中，合併使用sitagliptin與metformin治療之病人中的低血糖通報率(不考慮研究人員的因果關係評估結果)和使用metformin加安慰劑治療的病人大致相當。在合併使用sitagliptin與metformin治療的病人中，預設胃腸道不良經驗的發生率和單獨使用metformin治療的病人大致相當。參見表2。

表2: 接受合併治療之病人所通報的低血糖與預設胃腸道不良經驗 (不考慮研究人員的因果關係評估結果)[†]

	病人人數(%)					
	使用Sitagliptin與Metformin做為初始治療用藥的研究				在Metformin療程中添加Sitagliptin的研究	
	安慰劑	Sitagliptin	Metformin 500或1000	Sitagliptin 50毫克b.i.d.+	安慰劑加Metformin	Sitagliptin 100毫克q.d.加Metformin



		100毫克 q.d.	毫克 b.i.d. ^{††}	Metformin 500 或1000毫克b.i.d. ^{††}	³ 每日1500 毫克	n ³ 每日1500毫克
	N = 176	N = 1 79	N = 364	N = 372	N = 237	N = 464
低 血 糖	1 (0. 6)	1 (0.6)	3 (0.8)	6 (1.6)	5 (2.1)	6 (1.3)
腹 瀉	7 (4. 0)	5 (2.8)	28 (7.7)	28 (7.5)	6 (2.5)	11 (2.4)
噁 心	2 (1. 1)	2 (1.1)	20 (5.5)	18 (4.8)	2 (0.8)	6 (1.3)
嘔 吐	1 (0. 6)	0 (0.0)	2 (0.5)	8 (2.1)	2 (0.8)	5 (1.1)
腹 痛 [†]	4 (2. 3)	6 (3.4)	14 (3.8)	11 (3.0)	9 (3.8)	10 (2.2)

† 在初始治療研究中，腹部不適也被併入腹痛計算。

†† 接受較低劑量與接受較高劑量之metformin治療之病人的綜合數據。

所有的研究中，低血糖不良經驗係以所有的低血糖症狀通報為基礎；並不需同時進行血糖檢測。

8.2.2 將Sitagliptin與Metformin及一種Sulfonylurea合併使用

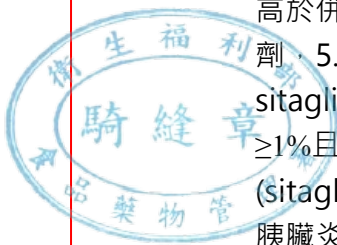
在一項於原先合併使用glimepiride $\geq$ 每日4毫克與metformin $\geq$ 每日1500毫克的療程中加入sitagliptin每日100毫克的24週安慰劑對照性研究中，於使用sitagliptin治療之病人(N=116)中的通報率³ 1%且高於安慰劑組(N=113)的藥物相關不良反應為低血糖(sitagliptin組，13.8%；安慰劑組，0.9%)與便秘(1.7%、0.0%)。

8.2.3 將Sitagliptin與Metformin及一種PPAR γ 促效劑合併使用

在一項於原先合併使用metformin與rosiglitazone的療程中加入sitagliptin每日100毫克的安慰劑對照性研究中，至第18週的主要時間點，使用sitagliptin治療之病人(N=170)中的通報率³ 1%且高於安慰劑組(N=92)的藥物相關不良反應為頭痛(sitagliptin 2.4%；安慰劑 0.0%)、下痢(1.8%，1.1%)、噁心(1.2%，1.1%)、低血糖(1.2%，0.0%)、及嘔吐(1.2%，0.0%)。至第54週通報率³ 1%且高於安慰劑組的藥物相關不良反應為頭痛(2.4%，0.0%)、低血糖(2.4%，0.0%)、上呼吸道感染(1.8%，0.0%)、噁心(1.2%，1.1%)、咳嗽(1.2%，0.0%)、皮膚霉菌感染(1.2%，0.0%)、周邊水腫(1.2%，0.0%)、及嘔吐(1.2%，0.0%)。

8.2.4 將Sitagliptin與Metformin及胰島素合併使用

在一項為期24週、安慰劑對照、100毫克sitagliptin併用於已服用每日 $\geq$ 1500毫克metformin及穩定劑量胰島素的研究中，併用sitagliptin的病人(N=229)中通報率³ 1%，且



高於併用安慰劑的病人(N=233)的藥物相關不良反應為：低血糖(sitagliptin，10.9%；安慰劑，5.2%)。在另一項為期24週，進行胰島素強化治療的同時，以添加的方式合併使用sitagliptin (併用或不併用metformin) 的研究中，sitagliptin 100 毫克治療，唯一發生率 $\geq 1\%$ 且高於以安慰劑併用metformin治療病人的藥物相關不良反應之通報為嘔吐(sitagliptin併用metformin，1.1%；安慰劑併用metformin，0.4%)。

胰臟炎：一項綜合19個雙盲臨床試驗包含10,246位經隨機分組接受sitagliptin每日100毫克(N=5429)或相應對照組(活性或安慰劑) (N=4817)，未校正過的急性胰臟炎案例的發生率在兩組均為每百病人年(per 100 patient-years) 0.1 (sitagliptin為4708病人年有4位病人發生及對照組為3942病人年有4位病人發生)。參見下段TECOS心血管安全性試驗。(見注意事項的胰臟炎)

使用sitagliptin加metformin治療時，在生命徵象或ECG(包括QTc間隔)方面並未發現任何臨床上有意義的變化。

TECOS 心血管安全性試驗：Sitagliptin對心血管風險的評估試驗(Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin; TECOS)中，在依HbA1c及心血管風險因子區域標準的日常照護外，有7,332位病人添加sitagliptin每日100毫克[或基礎期腎絲球體過濾率(eGFR) ≥ 30 且 < 50 mL/min/1.73 m²者每日50毫克]及7,339位病人添加安慰劑治療，作為意圖治療族群。治療族群中，75歲及以上的病人數總計有2,004位(970位接受sitagliptin及1,034位接受安慰劑)。兩組間有相似的嚴重不良反應的發生率。評估結果顯示組間發生率相似的預設糖尿病相關的併發症為感染(sitagliptin組為18.4%及安慰劑組為17.7%)和腎衰竭(sitagliptin組為1.4%及安慰劑組為1.5%)。75歲及以上的病人之不良事件之態樣與其他年齡族群相類似。

意圖治療族群中，基礎期時使用胰島素及/或sulfonylurea的病人，嚴重低血糖發生率在sitagliptin組為2.7%及安慰劑組為2.5%；基礎期時未使用胰島素及/或sulfonylurea的病人，嚴重低血糖發生率在sitagliptin組為1.0%及安慰劑組為0.7%。經校正確認的胰臟炎發生率在sitagliptin組為0.3%及安慰劑組為0.2%，經校正確認的腫瘤發生率在sitagliptin組為3.7%及安慰劑組為4.0%。

8.2.5 兒童病人

在一項合併分析兩個10至17歲第二型糖尿病兒童病人使用JANUMET及JANUMET XR的安慰劑對照性臨床研究中，整個54週治療期間，JANUMET/JANUMET XR組(N=107)發生率 $\geq 1\%$ 且高於Metformin/Metformin XR組(N=113)的藥物相關不良反應為腹瀉(JANUMET/JANUMET XR, 2.8%; Metformin/Metformin XR, 0.9%)、噁心(2.8%, 0.9%)以及低血糖(6.5%, 3.5%)。

其副作用發生情況與於成人所見相當。整個54週治療期間，JANUMET/JANUMET XR治療組和Metformin/ Metformin XR組之間的實驗室安全性指標、生命體徵、肥胖指數或生長發育指標都未顯示臨床相關的差異。

8.3 上市後經驗

以下為JANUMET或sitagliptin上市後曾發生其他的不良反應，這些反應的通報為JANUMET或sitagliptin單獨使用及/或合併使用其他抗高血糖藥。因為這些不良反應屬於自發性通報，病人總數不詳，通常難以可靠的評估這些不良反應的頻率或確認其與服用藥品之因果關係。

過敏性反應，包括全身性過敏、血管水腫、皮疹、蕁麻疹、皮膚血管炎及包括史蒂芬強森症候群的皮膚剝落狀況(參見禁忌欄及注意事項欄中的Sitagliptin phosphate, 過敏反應)；肝生化值上升；急性胰臟炎，包含致死性及非致死性出血性和壞死性胰臟炎(見注意事項中的胰臟炎)；腎功能惡

化，包括急性腎衰竭(有時須透析)；大皰性類天皰瘡(參見注意事項欄中的大皰性類天皰瘡)上呼吸道感染、鼻咽炎；便秘；嘔吐；頭痛；關節痛；肌痛；肢端疼痛；後背痛；搔癢。

9 過量

9.1 Sitagliptin phosphate

在針對健康受試者所進行的對照性臨床試驗中，單一劑量最高達800毫克的sitagliptin皆可表現出良好的耐受性。在一項使用單劑800毫克之sitagliptin的研究中，受試者曾出現QTc微幅擴大的現象，但一般並不認為此現象具有臨床關聯性(參見臨床藥理學欄中藥效學、心臟電氣生理學)。目前並無臨床研究使用超過800毫克以上之劑量的經驗。在第I期多重劑量研究中，於使用劑量最高達每日400毫克之sitagliptin治療達28天，以及每日600毫克之sitagliptin治療達10天的情況下，並未發現任何的劑量相關臨床不良反應。

萬一用藥過量時，可採取一般的支持措施，如移除胃腸道中未被吸收的物質、進行臨床監視(包括心電圖監視)、並於必要時施行支持療法。

透析可移除部份的sitagliptin。臨床研究顯示，經過3至4小時的血液透析之後，約可移除13.5%的劑量。如果臨床狀況允許，或可考慮延長血液透析的時間。目前並不清楚sitagliptin是否可經由腹膜透析排出體外。

9.2 Metformin hydrochloride

過去曾經發生過metformin hydrochloride過量的情形，包括服用超過50克以上的劑量。有10%左右的病例曾通報出現低血糖的現象，但其與metformin hydrochloride間的因果關係尚未確立。有32%左右的metformin過量病例曾通報出現乳酸中毒的現象(參見注意事項欄中的Metformin hydrochloride)。Metformin可經由透析排除，在血液動力學狀況良好的情況下，廓清率可高達170 mL/min。因此，對疑似metformin過量的病人，血液透析或可有效移除其蓄積體內的藥物。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

JANUMET

JANUMET (sitagliptin phosphate/metformin HCl)係由兩種作用機轉互補的抗高血糖藥物組合而成，用於改善第二型糖尿病病人的血糖控制：其中sitagliptin phosphate是一種二肽基肽酶4 (dipeptidyl peptidase 4；DPP-4)抑制劑，而metformin hydrochloride則屬於雙胍(biguanide)類的藥物。

Sitagliptin phosphate

Sitagliptin phosphate為一具高度選擇性的口服強效DPP-4抑制劑，適用於治療第二型糖尿病，在治療濃度下並不會抑制DPP-8或DPP-9這些密切相關的酵素。Sitagliptin 的血糖依賴性的機轉並不同於在sulfonylureas中所見的機轉；sulfonylureas在葡萄糖濃度偏低的情況下也會刺激胰島素釋出，致使第二型糖尿病病人和正常人發生低血糖。DPP-4抑制劑乃是一種腸泌素(incretin)增強劑類的藥物。透過抑制DPP-4酵素的作用，sitagliptin可提高兩種已知的活性腸泌素的濃度，即類昇糖素胜肽-1 (glucagonlike peptide-1；GLP-1)與葡萄糖依賴性胰島素刺激多肽(glucose-dependent insulintropic polypeptide；GIP)。Incretins乃是葡萄糖體內平衡生理調節機轉之內因系統的一部份。當血糖濃度正常或升高時，GLP-1與GIP會透過細胞內的環AMP(c-AMP)傳訊路徑提高胰臟β細胞合成及釋出胰島素(insulin)。第二型糖尿病的動物模型研究顯示，使用GLP-1或使用DPP-4抑制劑治療可增進b細胞對葡萄糖的反應性，並可刺激胰島素



的生物合成作用與釋出作用。胰島素濃度升高之後，組織的葡萄糖吸收作用便會隨之增強。此外，GLP-1也會降低胰臟 α 細胞的昇糖素(glucagon)分泌作用，進而降低肝臟的葡萄糖生成作用，進而降低血糖的濃度。GLP-1與GIP的作用都具有葡萄糖依賴性。GLP-1刺激胰島素釋出與抑制glucagon分泌的作用在血糖濃度偏低時並不會出現。當葡萄糖濃度升高超過正常範圍時，GLP-1與GIP的胰島素分泌刺激作用都會隨之增強。因此，GLP-1並不會減弱身體在低血糖的情況下所產生的正常glucagon反應。GLP-1與GIP的活性會受到DPP-4酵素的限制，此酵素會將腸泌素快速水解成不具活性的產物。Sitagliptin可遏阻DPP-4對腸泌素的水解作用，從而提高活性形態之GLP-1與GIP的血中濃度。透過提高活性腸泌素之濃度的作用，Sitagliptin可促進胰島素的釋出，並降低glucagon的濃度，且其作用具葡萄糖依賴性。在出現高血糖現象的第二型糖尿病病人中，胰島素與glucagon的濃度變化會促使血紅素A_{1c} (HbA_{1c})及空腹與餐後的血糖濃度降低。Sitagliptin的化學結構與藥理作用都不同於GLP-1類似物、胰島素、sulfonyleureas或meglitinides、biguanides、過氧化小體增生活化接受體(peroxisome proliferator-activated receptor gamma ; PPAR γ)促效劑、 α 葡萄糖苷酶抑制劑及amylin類似物。

Metformin hydrochloride

Metformin是一種可改善第二型糖尿病病人之葡萄糖耐受性，並可降低基礎血糖值及餐後血糖值的抗高血糖藥物。其藥理作用機轉不同於其它類型的口服抗高血糖藥物。Metformin可降低肝臟的葡萄糖生成作用、降低小腸的葡萄糖吸收作用、並可提高周邊組織對葡萄糖的吸收與利用，進而改善病人的胰島素敏感性。不同於sulfonyleureas類的藥物，metformin並不會使第二型糖尿病病人或正常受試者出現低血糖的現象(除了特殊情況之外，參見**注意事項**欄中的Metformin hydrochloride)，也不會導致高胰島素血症。使用metformin治療時，胰島素分泌作用會維持不變，而空腹胰島素含量與全天血中胰島素反應則可能會呈現實質降低的現象。

10.2 藥效藥理特性

Sitagliptin phosphate

概論

對第二型糖尿病病人，口服投予單一劑量的sitagliptin可產生持續24小時的DPP-4酵素活性抑制作用，從而使活性GLP-1與GIP的循環中濃度升高2至3倍，並可升高胰島素與C蛋白的血中濃度、降低昇糖素、降低空腹血糖值、以及降低口服葡萄糖補充劑或進食後的血糖上升幅度。

在為期18週與24週的第III期臨床研究期間，多項指標的評估結果顯示，對第二型糖尿病病人使用每日100毫克的sitagliptin治療可使 β 細胞功能獲得明顯的改善，這些指標包括HOMA- β (體內平衡模型評估- β)、胰島素原與胰島素的比值、以及反覆採樣進食耐受性試驗的 β 細胞反應性評估結果。第II期研究顯示，每日兩次sitagliptin 50毫克的降血糖療效和每日一次sitagliptin 100毫克大致相當。

在一項針對健康成人受試者所進行的隨機、安慰劑對照性、雙盲、雙模型(double-dummy)、四階段交叉兩日研究中，研究人員曾就sitagliptin與metformin合併投予後對活性GLP-1、整體GLP-1及葡萄糖之餐後血中濃度的影響和單獨投予sitagliptin、單獨投予metformin及投予安慰劑後的影響進行比較。和安慰劑相比較，單獨投予sitagliptin或單獨投予metformin之後，餐後4小時加權平均活性GLP-1濃度的增量會升高2倍左右。Sitagliptin與metformin合併投予後對活性GLP-1的影響具有加成性，和安慰劑相比較，活性GLP-1的濃度會升高4倍左右。單獨投予sitagliptin只能升高活性GLP-1的濃度，這也反應了DPP-4受到抑制的結果，而單獨投予metformin則可使活性GLP-1與整體GLP-1的濃度出現程度相近的升高反應。這些數據也符合不同之活性GLP-1濃度升高機轉的表現。這項研究的結果也顯示，sitagliptin會提高活性GIP的濃度，但metformin則無此作用。

在針對健康受試者所進行的研究中，sitagliptin並不會降低血糖值或導致低血糖，這表示此藥物的胰島素刺激作用與昇糖素抑制作用具有葡萄糖依賴性。

對血壓的影響

在一項針對正在使用一種(含)以上之抗高血壓藥物(包括血管收縮素轉化酶抑制劑、血管收縮素II拮抗劑、鈣離子通道阻斷劑、 α 阻斷劑和利尿劑)治療的高血壓病人所進行的隨機、安慰劑對照性、交叉研究中，受試者對合併投予sitagliptin的耐受性大致相當良好。在這些病人中，sitagliptin可產生一定程度的血壓降低作用；和安慰劑相比較，每日100毫克的sitagliptin可使24小時平均移動收縮壓降低約2毫米汞柱。在血壓正常的受試者中並未發現血壓降低的現象。

心臟電氣生理學

在一項隨機、安慰劑對照性、交叉研究中，研究人員曾對79位健康受試者口服投予單一劑量的sitagliptin 100毫克、sitagliptin 800毫克(建議劑量的8倍)、以及安慰劑。在100毫克的建議劑量下，達尖峰血中濃度時或在研究期間的任何其它時間點所測得的QTc間隔皆未受到任何影響。投予800毫克的劑量之後，在以安慰劑校正後的投藥後3小時QTc相對於基礎值的平均變化中，增幅最大者為8.0毫秒。由於此增幅極小，因此並未被認定為具有臨床意義。在800毫克的劑量下，所達到的尖峰sitagliptin血中濃度要比投予100毫克之劑量後的尖峰濃度高出11倍左右。在使用每日sitagliptin 100毫克(N=81)或sitagliptin 200毫克(N=63)治療的第二型糖尿病病人中，根據達到預期尖峰血中濃度時所獲得的ECG數據，QTc間隔並未出現任何有意義的變化。

10.3 臨床前安全性資料

臨床前毒理

致癌性、致突變性、生育力損害

JANUMET

目前尚未以動物研究過併用JANUMET所含成分引發致癌性、致突變性、或生育力損害的可能性。下列為個別以sitagliptin和metformin所進行的研究結果。

Sitagliptin

一項為期兩年的致癌性研究中，經口投予公大鼠及母大鼠50、150及500毫克/公斤/天的sitagliptin。在接受500毫克/公斤劑量的公鼠及母鼠中有較高的合併肝腺腫瘤和肝癌的發生率，在母鼠中則有較高的肝癌發生率。比對AUC，此劑量相當於60倍成人每日的最大建議劑量(100毫克/天)。接受150毫克/公斤劑量(相當於20倍成人每日的最大建議劑量)的組別中並未觀察到肝腫瘤的發生。一項為期兩年的致癌性研究中，經口投予公小鼠及母小鼠50、125、250及500毫克/公斤/天的sitagliptin，500毫克/公斤相當於70倍成人每日的最大建議劑量，任何器官腫瘤發生率並未增加。以細菌回復突變試驗(Ames bacterial mutagenicity assay)、中國倉鼠卵巢細胞染色體結構變異分析(Chinese hamster ovary chromosome aberration assay)、中國倉鼠卵巢細胞體外細胞遺傳毒理測試(in vitro cytogenetics assay)、大鼠肝細胞體外DNA核酸鹼析試驗(in vitro rat hepatocyte DNA alkaline elution assay)、體外小核分析(in vivo micronucleus assay)，不論是否有代謝活化，結果顯示，sitagliptin不具致突變性或誘變性(clastogenic)。

在多項大鼠生育力研究中，對於公大鼠，分別在交配前四週、交配期至計畫終止(總計約八週)母大鼠於交配前兩週至懷孕第七天，經口強飼公大鼠125、250及1000毫克/公斤的劑量。接受125毫克/公斤劑量(比對AUC，相當於12倍成人每日的最大建議劑量，100毫克/天)沒觀察到有生育力方面的副作用。在較高劑量組中(比對AUC，相當於25及100倍成人每日的最大建議劑量)，在母大鼠觀察到與劑量不相關的胚胎再吸收增加的現象。

Metformin hydrochloride

曾餵予大鼠900毫克/公斤/天、小鼠1500毫克/公斤/天，進行分別為期104週及91週的長期致癌

性研究。比較體表面積，這些劑量相當4倍於2000毫克的成人每日的最大建議劑量。不論對於公小鼠或母小鼠，metformin都未顯示有致癌性。對於公大鼠，metformin同樣地未顯示有引發腫瘤的可能。但接受900毫克/公斤/天劑量的母大鼠增加良性子宮角質間質性息肉(benign stromal uterine polyps)的發生率。

Metformin以下列體外試驗結果未顯示具致突變性：回復突變試驗(*S. typhimurium*)、基因突變試驗(小鼠淋巴細胞)、或染色體結構變異分析(人類淋巴細胞)。小鼠體內微核試驗也呈陰性。公小鼠或母小鼠在接受高達600毫克/公斤/天相當於的metformin劑量下(比較體表面積，相當於3倍的成人每日的最大建議劑量)，生育力未受影響。

11 藥物動力學特性

JANUMET

在健康受試者中進行的最終生體相等性研究的結果顯示，JANUMET (sitagliptin/ metformin hydrochloride) 50毫克/500毫克與50毫克/1000毫克複合錠與合併投予對應劑量的sitagliptin phosphate (JANUVIA)錠劑與metformin hydrochloride錠劑具有生體相等性。

由於最低與最高劑量規格的複合錠皆已證實具有生體相等性，因此sitagliptin/metformin 50毫克/850毫克的固定劑量複合(FDC)錠也認定具有生體相等性。

11.1 吸收

Sitagliptin phosphate

Sitagliptin的絕對生體可用率約為87%。Sitagliptin phosphate和高脂食物併用不會影響sitagliptin的藥物動力學。

Metformin hydrochloride

在空腹狀態下投予metformin hydrochloride 500毫克錠劑的絕對生體可用率約為50-60%。利用500至1500毫克及850至2550毫克的單一口服劑量metformin hydrochloride錠劑所進行的研究顯示，其吸收量並未呈現出隨劑量而升高的劑量比例性，這是吸收作用降低的緣故，而非排除作用改變所致。和在空腹狀態下投予相同劑量規格的錠劑相比較，和食物同時投予單劑850毫克的metformin錠劑之後，平均高峰血中濃度(C_{max})會降低約40%，血中濃度時間曲線下面積(AUC)會降低約25%，達高峰血中濃度的時間(T_{max})也會延長35分鐘左右，由此可見，食物會降低metformin的吸收程度，也會略為延緩其吸收速率。目前並不確知這些降低現象的臨床關聯性。

11.2 分佈

Sitagliptin phosphate

對健康受試者靜脈注射單劑100毫克的劑量之後，達穩定狀態時的平均分佈體積約為198公升。Sitagliptin和血漿蛋白進行可逆性結合的比例很低(38%)。

Metformin hydrochloride

口服投予單劑850毫克的metformin hydrochloride錠劑之後，metformin的表面分佈體積(V/F)平均為 654 ± 358 升。和蛋白結合率為90%以上的sulfonylureas相比較，metformin與血漿蛋白結合的情形幾可忽略不計。有部份的metformin會進入紅血球內，這種情形極可能會隨時間而有所改變。在metformin hydrochloride錠劑的一般臨床劑量與投藥時程下，metformin可於24-48小時內達到穩定狀態血中濃度，且通常為 <1 mcg/mL。在metformin的對照性臨床試驗期間，metformin的最高血中濃度均未超過5 mcg/mL，即便是在最高劑量下亦然。

11.3 代謝

Sitagliptin phosphate

Sitagliptin主要都是以未改變的形式經由尿液排出體外，而代謝則是一個較次要的途徑。約有79%的sitagliptin會以未改變的形式經由尿液排出體外。

口服投予一劑[14C] sitagliptin之後，約有16%的放射活性會以sitagliptin之代謝產物的形式排出體外。其中共檢出六種微量的代謝物，但一般並不認為這些代謝物有助於sitagliptin對血中DPP-4的抑制作用。體外研究顯示，和sitagliptin之有限代謝作用有關的主要酵素為CYP3A4，此外，CYP2C8也涉及其中。

Metformin hydrochloride

由正常受試者靜脈注射單一劑量的研究顯示，metformin會以原形排入尿液，並且不會經過肝臟代謝(未曾在人體內發現任何代謝物)，也不會經由膽汁排泄。

11.4 排除

Sitagliptin phosphate

對健康受試者口服投予一劑[14C] sitagliptin之後，幾近100%的放射活性都會在投藥後一週內經由糞便(13%)或尿液(87%)排出體外。口服投予一劑100毫克的sitagliptin之後，表面終端t_{1/2}約為12.4小時，腎臟廓清率則為350 mL/min左右。

Sitagliptin的排除主要是透過腎臟的排泄作用，並涉及腎小管的主動分泌作用。Sitagliptin乃是人類有機陰離子載運體-3 (human organic anion transporter-3; hOAT-3)的作用受質，hOAT-3可能和腎臟排除sitagliptin的作用有關，但hOAT-3和sitagliptin之體內運輸的臨床關聯性目前尚未確立。Sitagliptin也是P糖蛋白(p-glycoprotein)的作用受質，P糖蛋白可能也會媒介腎臟排除sitagliptin的作用。不過，Cyclosporine (一種P糖蛋白抑制劑)並不會降低腎臟對sitagliptin的廓清作用。

Metformin hydrochloride

腎臟廓清率比肌酸酐廓清率高出約3.5倍，這表示腎小管排泄乃是metformin的主要排除途徑。口服投予之後，約有90%的吸收藥物會在最初24小時內經由腎臟途徑排出體外，據此而得的血漿排除半衰期約為6.2小時。全血中的排除半衰期約為17.6小時，這表示紅血球可能是其分佈區塊之一。

11.5 病人特性

11.5.1 第二型糖尿病

Sitagliptin phosphate

Sitagliptin在第二型糖尿病病人體內的藥物動力學表現和健康受試者大致相當。

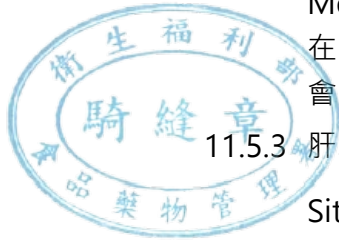
Metformin hydrochloride

在腎功能正常的情況下，第二型糖尿病病人與健康受試者之間在metformin的單一劑量或多重劑量藥物動力學表現方面皆無任何差異，各研究組在一般臨床劑量下也未出現metformin蓄積的現象。

11.5.2 腎功能不全

Sitagliptin phosphate

在中度腎功能不全中腎絲球體過濾率(estimated glomerular filtration rate; eGFR)介於30至45 mL/min/1.73 m²的病人中，sitagliptin的血中AUC值較正常的健康對照受試者升高了2倍左右，而包含接受血液透析的末期腎病(end-stage renal disease; ESRD)的重度腎功能不全病人(eGFR <30 mL/min/1.73 m²)與接受血液透析的ESRD病人則升高了4倍左右。



Metformin hydrochloride

在腎功能減弱的病人中，metformin的血漿半衰期與全血半衰期會延長，且腎臟廓清率會降低(參見禁忌欄和注意事項欄)。

11.5.3 肝功能不全

Sitagliptin phosphate

對中度肝功能不全(Child-Pugh分數為7至9分)的病人投予單劑100毫克的sitagliptin phosphate之後，sitagliptin的平均AUC與C_{max}要比健康的相應對照組分別高出約21%與13%。一般並不認為這些差異具有臨床上的意義。

在重度肝功能不全(Child-Pugh分數>9)病人方面，目前尚無任何臨床經驗。不過，由於sitagliptin主要乃是透過腎臟排出體外，因此一般並不認為嚴重的肝功能不全會影響sitagliptin的藥物動力學。

Metformin hydrochloride

目前尚未曾針對肝功能不全病人進行過metformin的藥物動力學研究。

11.5.4 性別

Sitagliptin phosphate

一項針對第I期藥物動力學研究數據及第I期與第II期群體藥物動力學研究數據所進行的綜合分析顯示，性別對sitagliptin的藥物動力學並不會造成具臨床意義的影響。

Metformin hydrochloride

依性別進行分析的結果顯示，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明顯差異。同樣地，針對第二型糖尿病病人所進行的對照性臨床研究也顯示，metformin在男性和女性病人中所呈現的抗高血糖效果大致相當。

11.5.5 老年人

Sitagliptin phosphate

一項針對第I期與第II期研究數據所進行的群體藥物動力學分析顯示，年齡對sitagliptin的藥物動力學並不會造成具臨床意義的影響。老年受試者(65至80歲)的血中sitagliptin濃度比較年輕的受試者高出約19%。

Metformin hydrochloride

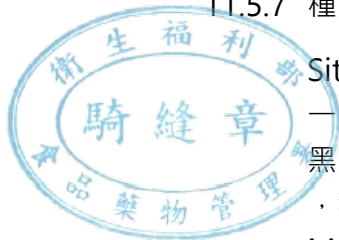
在針對健康老年受試者所進行的對照性藥物動力學研究中所獲得的有限資料顯示，和健康的年輕受試者相比較，metformin的整體血漿廓清率會出現降低的現象，半衰期會出現延長的現象，而C_{max}也會出現升高的現象。從這些資料來看，metformin的藥物動力學表現隨年齡而改變的現象似乎主要為腎功能改變所致(參見GLUCOPHAGE的處方資訊：臨床藥理學欄中的特殊族群-老年人)。

80歲以上的病人不可使用JANUMET做為初始治療用藥，除非腎絲球體過濾率的評估結果顯示其腎功能並未減弱(參見注意事項欄中的Metformin hydrochloride)。

11.5.6 小兒

曾針對第二型糖尿病兒童病人(10至17歲)進行sitagliptin (單一劑50毫克、100毫克或200毫克)的藥物動力學研究。在這族群中，使用100毫克劑量的經劑量調整後的血漿中sitagliptin AUC約比第二型糖尿病成年病人少18%。基於成年人使用50毫克與100毫克間平坦的PK/PD反應關係，這樣的差異不被認為具有臨床意義。

目前未曾對10歲以下兒童病人進行使用sitagliptin的研究。



Sitagliptin phosphate

一項針對第I期藥物動力學研究數據所進行的綜合分析與一項針對涵蓋白人、西班牙人、黑人、亞洲人及其他種族之第I期與第II期研究數據所進行的群體藥物動力學分析顯示，種族對sitagliptin的藥物動力學並不會造成任何具臨床意義的影響。

Metformin hydrochloride

目前尚未曾進行過任何依種族評估metformin之藥物動力學參數的研究。針對第二型糖尿病病人所進行的metformin對照性臨床研究顯示，其在白人(n=249)、黑人(n=51)及西班牙人(n=24)中所呈現的抗高血糖效果大致相當。

11.5.8 身體質量指數(Body Mass Index; BMI)

Sitagliptin phosphate

一項針對第I期藥物動力學研究數據所進行的綜合分析與一項針對第I期與第II期研究數據所進行的群體藥物動力學分析顯示，身體質量指數對sitagliptin的藥物動力學並不會造成任何具臨床意義的影響。

12 臨床試驗資料

Sitagliptin與metformin合併投與的方式，已在飲食控制及運動之治療下未能達到適當血糖控制效果的第二型糖尿病成人病人、以及併用其他的降血糖藥進行了臨床研究。

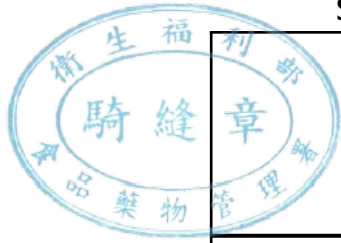
目前尚未針對JANUMET錠劑所進行的成人臨床療效研究；不過，JANUMET錠劑與合併使用sitagliptin錠劑與metformin錠劑的生體相等性已經獲得證實。

12.1 Sitagliptin與Metformin併用於在飲食控制及運動之治療下未能達到適當血糖控制效果的第二型糖尿病病人

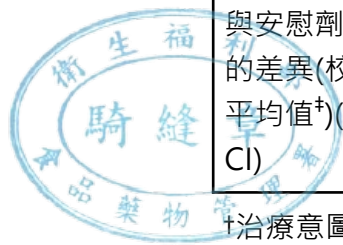
共有1,091位在飲食控制及運動之治療下，未能達到適當血糖控制效果的第二型糖尿病病人，參與一項為期24週、評估合併使用sitagliptin與metformin治療之療效的隨機、雙盲、安慰劑對照性階乘研究。正服用降血糖藥的病人(N=541)先進行最長達12週的飲食、運動、及藥物清除(washout)。清除期後，血糖控制不良的病人(HbA1c 7.5%至11%)經兩週服用安慰劑的單盲準備期(run-in)後再隨機分組。加入研究時，未服用降血糖藥物(N=550)且血糖控制不良者(HbA1c 7.5%至11%)則立即進入兩週服用安慰劑的單盲準備期，再經隨機分組。人數約略相同的病人在隨機分組後分別使用安慰劑、每日一次100毫克的sitagliptin (JANUVIA)、每日兩次500毫克或1000毫克的metformin、或每日兩次50毫克的sitagliptin合併每日兩次500毫克或1000毫克的metformin進行治療。研究期間，未能達到預設的降血糖目標，則以glyburide (glibenclamide)治療來救援。

和安慰劑、單獨使用metformin及單獨使用sitagliptin相比較，合併使用sitagliptin與metformin進行治療可使HbA1c、FPG及2小時PPG獲得明顯的改善(表3、圖1)。相對於基礎HbA1c的平均降幅較大者多為HbA1c基礎值較高者。至於那些在納入研究時未服用降血糖藥物的病人，相對於基礎HbA1c的平均降幅為：-1.1%於每日一次100毫克sitagliptin；-1.1%於每日兩次500毫克metformin；-1.2%於每日兩次1000毫克的metformin；-1.6%於每日兩次50毫克sitagliptin合併每日兩次500毫克metformin；-1.9%於每日兩次50毫克sitagliptin合併每日兩次1000毫克metformin；及-0.2%於使用安慰劑的病人。脂質影響通常並不明顯。合併使用sitagliptin與metformin之治療組中的體重減輕程度和在metformin單一治療組或安慰劑組中所見相當。

表3: 在飲食控制及運動仍未適當控制血糖的第二型糖尿病病人單獨使用及合併使用

Sitagliptin與Metformin之最後一次回診時(24週研究)的血糖參數相關結果[†]

	安慰劑	Sitagliptin 100 毫克 q.d.	Metformin 500 毫克 b.i.d.	Metformin 1000 毫克 b.i.d.	Sitagliptin 50 毫克 b.i.d. + Metformin 500 毫克 b.i.d.	Sitagliptin 50 毫克 b.i.d. + Metformin 1000 毫克 b.i.d.
HbA _{1c} (%)	N=165	N=175	N=178	N=177	N=183	N=178
基礎值(平均值)	8.7	8.9	8.9	8.7	8.8	8.8
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [‡])	0.2	-0.7	-0.8	-1.1	-1.4	-1.9
與安慰劑組間的差異(校正後平均值 [‡])(95% CI)	-	-0.8 [§] (-1.1, -0.6)	-1.0 [§] (-1.2, -0.8)	-1.3 [§] (-1.5, -1.1)	-1.6 [§] (-1.8, -1.3)	-2.1 [§] (-2.3, -1.8)
達到HbA _{1c} <7%之效果的病人數(%)	15 (9%)	35 (20%)	41 (23%)	68 (38%)	79 (43%)	118 (66%)
接受救援藥物的病人百分比	32	21	17	12	8	2
FPG (mg/dL)	N=169	N=178	N=179	N=179	N=183	N=180
基礎值(平均值)	196	201	205	197	204	197
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [‡])	6	-17	-27	-29	-47	-64
與安慰劑組間的差異(校正後平均值 [‡])(95% CI)	-	-23 [§] (-33, -14)	-33 [§] (-43, -24)	-35 [§] (-45, -26)	-53 [§] (-62, -43)	-70 [§] (-79, -60)
2小時PPG (mg/dL)	N=129	N=136	N=141	N=138	N=147	N=152
基礎值(平均值)	277	285	293	283	292	287
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [‡])	0	-52	-53	-78	-93	-117



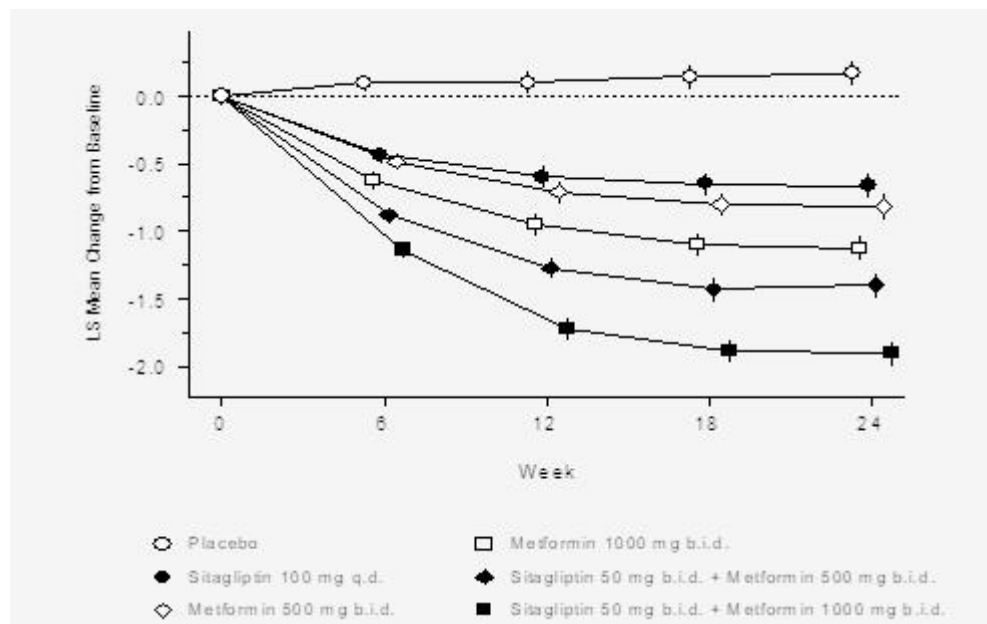
與安慰劑組間的差異(校正後平均值 [†])(95% CI)	-	-52 [§] (-67, -37)	-54 [§] (-69, -39)	-78 [§] (-93, -63)	-93 [§] (-107, -78)	-117 [§] (-131, -102)
---	---	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	---------------------------------	-----------------------------------

[†]治療意圖分析的病人以研究中以glyburide(glibenclamide)救援治療前的最後一次觀察值。

[‡]依據先前的降血糖治療狀態與基礎值加以校正後的最小平方平均值。

[§]和安慰劑相比較， $p < 0.001$ 。

圖 1: 在飲食控制及運動仍未適當控制血糖的第二型糖尿病病人[†]單獨使用Sitagliptin或Metformin或併用治療24週期間的HbA1c相對於基礎值的平均變化[‡]



[†]依據先前的降血糖治療與基礎值加以校正後的意圖治療之病人的最小平方平均值。

此外，這項研究也收錄了患有較為嚴重之高血糖(HbA1c > 11%，或血糖濃度 > 280 mg/dL)的病人(N=117)，並以開放投藥的方式讓他們接受每日兩次sitagliptin 50毫克合併每日兩次metformin 1000毫克的治療。在這組病人中，HbA1c、FPG及2小時PPG的基礎值分別為11.2%、314 mg/dL與441 mg/dL。經過24週之後發現，HbA1c、FPG及2小時PPG相對於基礎值的降低程度分別為-2.9%、-127 mg/dL與-208 mg/dL。

併用作為初始或維持治療應視個體調整並留待醫師的判斷。

12.2 對單獨使用Metformin但未達適當控制效果的第二型糖尿病病人進行Sitagliptin添加治療

總計701位第二型糖尿病病人參加一項為期24週、隨機、雙盲、安慰劑對照、評估合併使用sitagliptin與metformin之療效的研究。正使用每日劑量最少1500毫克metformin的病人(N=431)，經完成兩週單盲安慰劑準備期後，再經隨機分組至添加服用每日一次100毫克sitagliptin或安慰劑。使用metformin及其他降血糖藥的病人(N=229)、及未使用任何降血糖藥物的病人(沒服藥8週以上, N=41)則先經使用metformin(每日劑量最少1500毫克)單一治療約10週的準備期後，再經隨機分組。研究期間，未達到特定的降血糖目標者以pioglitazone救援治療。

與安慰劑相比，sitagliptin併用metformin可使HbA1c、FPG及2小時PPG獲得明顯的改善(表4)。以sitagliptin治療的病人中有5%接受降血糖救援治療，以安慰劑治療者有14%。兩個治療

組中都有程度相近的體重減輕的現象。

表4: 以添加的方式合併使用Sitagliptin與Metformin治療之病人最後一次回診時(24週研究)的血糖參數相關結果[†]

	Sitagliptin 100毫克 q. d. + Metformin	安慰劑 + Metformin
HbA_{1c} (%)	N=453	N=224
基礎值(平均值)	8.0	8.0
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [‡])	-0.7	-0.0
與安慰劑+metformin組間的差異(校正後平均值 [‡]) (95% CI)	-0.7 [§] (-0.8, -0.5)	
達到HbA _{1c} <7%之效果的病人數(%)	213 (47%)	41 (18%)
FPG (mg/dL)	N=454	N=226
基礎值(平均值)	170	174
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [‡])	-17	9
與安慰劑+metformin組間的差異(校正後平均值 [‡]) (95% CI)	-25 [§] (-31, -20)	
2小時PPG (mg/dL)	N=387	N=182
基礎值(平均值)	275	272
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [‡])	-62	-11
與安慰劑+metformin組間的差異(校正後平均值 [‡]) (95% CI)	-51 [§] (-61, -41)	

[†] 治療意圖分析的病人研究中以pioglitazone救援治療前的最後一次觀察值。

[‡] 依據先前的降血糖治療狀態與基礎值加以校正後的最小平方平均值。

[§] 和安慰劑+metformin相比較，p<0.001。

12.3 對合併使用Metformin與Glimepiride仍未達適當控制效果的第二型糖尿病病人進行Sitagliptin添加治療

共有441位第二型糖尿病病人曾參與一項評估每日一次sitagliptin 100毫克與glimepiride (單獨使用或和metformin合併使用) 之療效的24週、隨機、雙盲、安慰劑對照研究。準備期中，病人單獨以glimepiride(≥每日4毫克)或併用metformin (≥每日1500毫克)治療。經最長達16週調整劑量及穩定劑量治療及2週使用安慰劑的準備期後，未達適當血糖控制的病人(HbA_{1c} 7.5%至10.5%)經隨機分組至添加每日一次sitagliptin 100毫克或安慰劑。研究期間未達特定血糖目標的病人則以pioglitazone救援治療。

在sitagliptin、glimepiride和metformin併用的情況下，和安慰劑相比較，使HbA_{1c}(-0.9%)與

FPG(-21 mg/dL)相對於基礎值獲得明顯的改善(表5)。添加sitagliptin治療的病人中有8%接受降血糖救援治療，添加安慰劑治療者有29%。和添加安慰劑的病人相比較，添加sitagliptin治療的病人平均體重增加1.1公斤(+0.4公斤對-0.7公斤)。此外，和添加安慰劑相比，添加sitagliptin導致低血糖的比率較高(見注意事項及副作用)。

表5: Sitagliptin添加於Glimepiride和Metformin併用之病人最後一次回診時(24週研究)的血糖參數相關結果[†]

	Sitagliptin 100毫克 + Glimepiride + Metformin	安慰劑 + Glimepiride + Metformin
HbA_{1c} (%)	N=115	N=105
基礎值(平均值)	8.3	8.3
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [‡])	-0.6	0.3
與安慰劑組間的差異(校正後平均值 [‡])(95% CI)	-0.9 [§] (-1.1, -0.7)	
達到HbA _{1c} <7%之效果的病人數(%)	26 (23%)	1 (1%)
FPG (mg/dL)	N=115	N=109
基礎值(平均值)	179	179
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [‡])	-8	13
與安慰劑組間的差異(校正後平均值 [‡]) (95% CI)	-21 [§] (-32, -10)	

[†] 治療意圖分析的病人研究中以pioglitazone救援治療前的最後一次觀察值。

[‡] 依據先前的降血糖治療狀態與基礎值加以校正後的最小平方平均值。

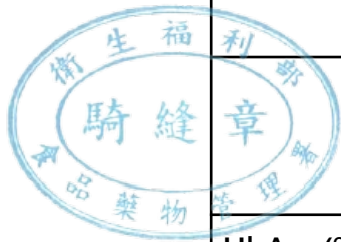
[§] 和安慰劑相比較，p<0.001。

12.4 對合併使用Metformin與Rosiglitazone仍未達適當控制效果的第二型糖尿病病人進行Sitagliptin添加治療

共有278位第二型糖尿病病人曾參與一項評估sitagliptin與metformin和rosiglitazone併用療效的54週、隨機、雙盲、安慰劑對照研究。已併用每日≥1500毫克metformin及每日≥4毫克rosiglitazone或每日≥1500毫克metformin及每日≥30毫克pioglitazone治療的病人，進入6週穩定劑量的導入期。併用其他治療藥物的病人則經最長20週的導入期，調整至換為服用每日≥1500毫克metformin及每日≥4毫克rosiglitazone的穩定劑量。導入期之後，未達適當血糖控制(HbA_{1c}為7.5%至11%)的病人，經以2:1隨機分組，分別於療程中加入每日一次100毫克的sitagliptin或安慰劑。研究中，未達預設血糖目標值的病人，以glipizide(或其他的sulfonylurea)作為救援治療。血糖參數評估的主要時間點為第18週。

相較於併用安慰劑與metformin和rosiglitazone，併用metformin和rosiglitazone，sitagliptin在第18週時使HbA_{1c}、FPG及2小時PPG獲得明顯的改善(表6)。在第54週時，以意圖治療族群為主的一項分析結果顯示，HbA_{1c}的平均降幅在以sitagliptin治療者約1.0%及接受安慰劑者約0.3%。使用救援治療者，以100毫克sitagliptin治療者為18%和接受安慰劑者為40%。體重的差異在服用sitagliptin及安慰劑之間不顯著。

表6: 以添加的方式將Sitagliptin與Metformin加Rosiglitazone併用第18週的血糖參數[†]



	第18週	
	Sitagliptin 100毫克 + Metformin + Rosiglitazone	安慰劑 + Metformin + Rosiglitazone
HbA_{1c} (%)	N = 176	N = 93
基礎值(平均值)	8.8	8.7
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [†])	-1.0	-0.4
與安慰劑 + rosiglitazone + metformin組間的差異 (校正後平均值 [†]) (95% CI)	-0.7 [§] (-0.9, -0.4)	
達到HbA _{1c} <7%之效果的病人數(%)	39 (22%)	9 (10%)
FPG (mg/dL)	N = 179	N = 94
基礎值(平均值)	181	182
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [†])	-30	-11
與安慰劑 + rosiglitazone + metformin組間的差異 (校正後平均值 [†])(95% CI)	-18 [§] (-26, -10)	
2-小時 PPG (mg/dL)	N = 152	N = 80
基礎值(平均值)	256	248
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [†])	-59	-21
與安慰劑 + rosiglitazone + metformin組間的差異 (校正後平均值 [†])(95% CI)	-39 [§] (-51, -26)	

[†]治療意圖分析的病人研究中以glipizide(或其他sulfonylurea)救援治療前的最後一次觀察值。

[‡] 依據先前的抗高血糖治療狀態與基礎值加以校正後的最小平方平均值。

[§] 和安慰劑+metformin+rosiglitazone相比較，p<0.001。

12.5 對合併使用Metformin與胰島素仍未達適當控制效果的第二型糖尿病病人進行Sitagliptin添加治療

共有641位第二型糖尿病病人曾參與一項評估sitagliptin併用於胰島素的療效之24週、隨機、雙盲、安慰劑對照研究。約有75%的病人同時也服用metformin。病人先經2週單盲的導入治療期，接受穩定劑量的預混型、長效、或中效型胰島素併用或不併metformin(每日≥1500毫克)。排除使用短效型胰島素的病人，除非短效型胰島素包含於預混型胰島素中給藥的。未達適當血糖控制(HbA_{1c}為7.5%至11%)的病人在導入期後，經隨機分組分別於療程中加入每日一次100毫克的sitagliptin(N=229)或安慰劑(N=233)。在加入研究前服用穩定劑量的胰島素的病人，服用導入期間容許的胰島素劑量，不再調整。在雙盲治療期，未達預設血糖目標值的病人，則往上調整胰島素劑量，作為救援治療。

同時服用metformin的病人之基礎期胰島素(預混型、中效或長效型)中位每日劑量，在sitagliptin治療組為40單位，和安慰劑治療組為42單位。研究結束時，兩組的相對於基礎值的

胰島素每日劑量中位變化值均為零。相較於併服安慰劑及metformin和胰島素的病人，併服sitagliptin及metformin和胰島素病人的HbA_{1c}、FPG及2小時PPG獲得明顯的改善(表7)。校正後相較於基礎期的平均體重變化，在併服sitagliptin及metformin和胰島素的病人為-0.3公斤，和併服安慰劑及metformin和胰島素的病人為-0.2公斤。以sitagliptin治療的病人低血糖發生率較高。(見注意事項及副作用)

表7: 以添加的方式合併使用Sitagliptin與穩定劑量的胰島素和Metformin治療之病人最後一次回診時(24週研究)的血糖參數[†]

	Sitagliptin 100毫克 + Metformin + 胰島素	安慰劑 + Metformin + 胰島素
HbA_{1c} (%)	N = 223	N = 229
基礎值(平均值)	8.7	8.6
相對於基礎值的變化(校正後平均值 ^{‡§})	-0.7	-0.1
與安慰劑組間的差異(校正後平均值 [†]) (95% CI)	-0.5 (-0.7, -0.4)	
達到HbA _{1c} <7%之效果的病人數(%)	32 (14%)	12 (5%)
FPG (mg/dL)	N = 225	N = 229
基礎值(平均值)	173	176
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [†])	-22	-4
與安慰劑組間的差異(校正後平均值 [†]) (95% CI)	-18 (-28, -8.4)	
2小時PPG (mg/dL)	N = 182	N = 189
基礎值(平均值)	281	281
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [†])	-39	1
與安慰劑組間的差異(校正後平均值 [†]) (95% CI)	-40 (-53, -28)	

[†]治療意圖分析的病人以研究中救援治療前的最後一次觀察值。

[‡]依據篩選時胰島素的使用與否、使用類別[預混型或非預混型(中效或長效型)]與基礎值加以校正後的最小平方平均值。

[§]以胰島素分層，其治療與分層間交互作用不顯著(p>0.10)。

||和安慰劑相比較，p<0.001。

在另一項為期24週、隨機、雙盲、安慰劑對照評估sitagliptin之胰島素節約效果(insulin-sparing efficacy)研究，有660位接受insulin glargine併用或不併用metformin (每日≥1500毫克)病人，進行胰島素強化治療，經隨機分組於療程中加入每日一次100毫克的sitagliptin (N=330)或安慰劑(N=330)。服用metformin病人基礎期之HbA_{1c}值為 8.70%及胰島素劑量為

37 IU/日。病人經教導自行指尖採血測得之空腹血糖值以調整insulin glargine的劑量。血糖評估指標包括HbA_{1c}與空腹血糖值。

在第24週，服用metformin病人之胰島素每日劑量增加在併用sitagliptin的病人為19 IU/日，併用安慰劑的病人為24 IU/日。HbA_{1c}的降幅在併用sitagliptin、metformin和胰島素的病人為-1.35%，相較於併用安慰劑、metformin和胰島素病人的-0.90%，差異為-0.45% [95% CI: -0.62, -0.29]。而FPG的降幅在併用sitagliptin、metformin和胰島素的病人為-54.8 mg/dL，相較於併用安慰劑、metformin和胰島素病人的-43.0 mg/dL，差異為-11.8 mg/dL [95% CI: -18.7, -4.9]。低血糖的發生率在併用sitagliptin、metformin和胰島素的病人為24.9%，在併用安慰劑、metformin和胰島素的病人為37.8%。

12.6 添加Sitagliptin與添加Glipizide於使用Metformin治療仍未達適當控制效果的第二型糖尿病病人

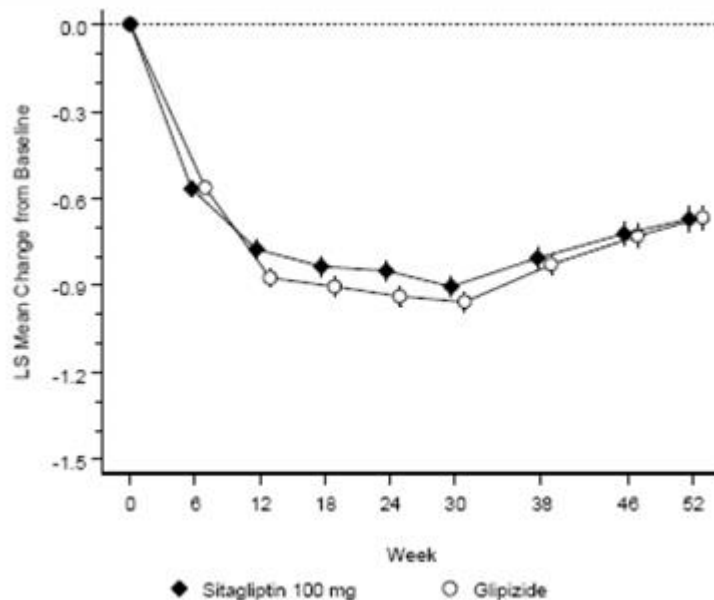
一項評估sitagliptin用於第二型糖尿病的療效、52週、雙盲、glipizide對照的非劣性試驗中，未接受治療或使用其他降血糖藥物的病人，先經metformin單一療法(≥ 1500 mg/day)至12週的準備期，期間包括若使用metformin以外的藥物的清除期。之後，血糖仍控制不當的病人(HbA_{1c} 6.5%至10%)以1:1隨機分組後分別以另外加入每日100毫克sitagliptin或glipizide的方式治療52週。在glipizide治療組中，病人一開始先使用5 mg/day的起始劑量，然後在後續18週期間由研究人員調整劑量。為達最佳血糖控制效果，最高可使用到20 mg/day的劑量。之後即將glipizide的劑量維持固定不變，除非為避免發生低血糖而調降劑量。在劑量調整階段，glipizide的平均調升劑量為10毫克。

經過52週之後，在意圖治療分析病人中，HbA_{1c}相對於基礎值的降低程度在sitagliptin治療組和glipizide治療組相當(表8)。這樣的結果與符合計畫書分析病人的一致(圖2)。研究可結論sitagliptin不劣於glipizide，但這樣的結論可能適用那些病人HbA_{1c}基礎值與本研究收載的受試者相當者(大於70%病人的HbA_{1c}基礎值 $< 8\%$ 及大於90% HbA_{1c} $< 9\%$)。

表8: 比較Sitagliptin與Glipizide添加於以Metformin控制不當的病人之52週研究的血糖參數相關結果[†]

	Sitagliptin 100毫克 Metformin	Glipizide + Metformin
HbA_{1c} (%)	N=576	N=559
基礎值(平均值)	7.7	7.6
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [‡])	-0.5	-0.6
FPG (mg/dL)	N=583	N=568
基礎值(平均值)	166	164
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [‡])	-8	-8
† 治療意圖分析的病人研究中終止治療前的最後一次觀察值。		
‡ 依據先前的降血糖治療狀態與基礎值加以校正後的最小平方平均值。		

圖2、在一項比較Sitagliptin和Glipizide添加於以Metformin未能適當控制的病人的HbA_{1c}相對於基礎值的平均變化(符合計畫書分析族群)[†]



[†]符合計畫書分析族群(平均HbA_{1c}基礎值為7.5%)包括沒有明顯違反計畫書規定，在基礎期及第52週都有觀察值的病人。

Sitagliptin治療組發生低血糖的比例(4.9%)顯著地低於glipizide(32.0%)。以sitagliptin治療的病人，相對於基礎值平均體重減輕，接受glipizide者則體重增加(-1.5公斤對+1.1公斤)。

12.7 TECOS 心血管安全性試驗

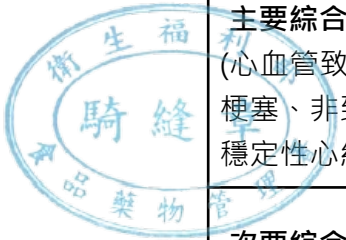
TECOS為收錄14,671位HbA_{1c} ≥6.5至8.0%，罹患心血管疾病的病人為意圖治療族群的隨機分組試驗，在依HbA_{1c}及心血管風險因子區域標準的日常照護外，添加sitagliptin每日100毫克(或基礎期腎絲球體過濾率≥30且<50 mL/min/1.73 m²者每日50毫克)(7,332位)或安慰劑治療(7,339位)。試驗排除eGFR <30 mL/min/1.73 m²的病人，試驗族群包含2,004位年齡在75歲(含)以上的病人及3,324位腎功能不全的病人(eGFR <60 mL/min/1.73 m²)。

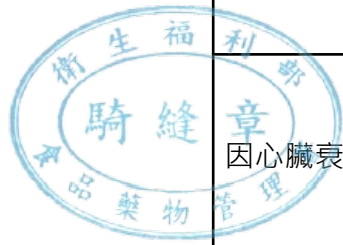
試驗全程中，sitagliptin組和安慰劑組間的HbA_{1c}總估計均數(標準差)差異為0.29% (0.01), 95% CI (-0.32, -0.27); p<0.001。Sitagliptin組的病人接受降血糖藥比安慰劑少(風險比為0.72; 95% CI, 0.68至0.77; p<0.001)，且在進入試驗時未使用胰島素的病人較少需要長期使用胰島素治療(風險比為0.70; 95% CI, 0.63至0.79; p<0.001)。

主要的心血管試驗終點為首度發生心血管致死、非致死性心肌梗塞、非致死性中風、或因不穩定型心絞痛而住院之總和。次要的心血管試驗終點包含首度發生心血管致死、非致死性心肌梗塞、或非致死性中風；首發任一項主要試驗終點；任何原因致死；需住院之鬱血性心衰竭。經3年中位數追蹤期後結果顯示，相較於未使用sitagliptin之第二型糖尿病病人，sitagliptin於日常使用，並未增加重大心血管不良事件的風險或因心臟衰竭住院的風險(表9)。

表9: 總體心血管事件發生率及重要次級事件發生率

	Sitagliptin 100 毫克		安慰劑		風 險 比 (95% CI)	p- 值 [†]
	N (%)	Incidence Rat e per 100 Pati ent-Years*	N (%)	Incidence Rat e per 100 Pati ent-Years*		
依計畫書族群之分析						
病人數	7,257		7,266		0.98	<0.

	主要綜合試驗終點 (心血管致死、非致死性心肌梗塞、非致死性中風或因不穩定性心絞痛而住院)	695 (9.6)	3.7	695 (9.6)	3.8	(0.8 8–1.0 9)	001
	次要綜合試驗終點 (心血管致死、非致死性心肌梗塞或非致死性中風)	609 (8.4)	3.2	602 (8.3)	3.3	0.99 (0.8 9–1.1 1)	<0.001
意圖治療族群之分析							
病人數	7,332		7,339				
主要綜合試驗終點 (心血管致死、非致死性心肌梗塞、非致死性中風或因不穩定性心絞痛而住院)	839 (11.4)	4.1	851 (11.6)	4.2	0.98 (0.8 9–1.0 8)	<0.001	
主要綜合試驗終點 (心血管致死、非致死性心肌梗塞、或非致死性中風)	745 (10.2)	3.6	746 (10.2)	3.6	0.99 (0.8 9–1.1 0)	<0.001	
次要試驗終點							
心血管致死	380 (5.2)	1.7	366 (5.0)	1.7	1.03 (0.89– 1.19)	0.711	
心肌梗塞(致死及非致死)	300 (4.1)	1.4	316 (4.3)	1.5	0.95 (0.8 1–1.1 1)	0.487	
中風(致死及非致死)	178 (2.4)	0.8	183 (2.5)	0.9	0.97 (0.7 9–1.1 9)	0.760	
因不穩定性心絞痛而住院	116 (1.6)	0.5	129 (1.8)	0.6	0.90 (0.7 0–1.1 6)	0.419	
任何原因致死	547 (7.5)	2.5	537 (7.3)	2.5	1.01 (0.9 0–1.1)	0.875	



					4)	
因心臟衰竭而住院 [‡]	228 (3.1)	1.1	229 (3.1)	1.1	1.00 (0.83-1.20)	0.983

* 每100病人-年的發生率計算自 $100 \times (\text{在有效的用藥追蹤期發生一個或以上事件之總病人數} / \text{換算為總病人-追蹤年數})$ 。

† 以區域分層Cox模組。對於總體試驗終點之p值相當於風險比小於1.3之不劣性試驗，至於其他試驗終點之p值相當於風險比差異分析。

‡ 因心臟衰竭而住院的分析係經基礎期具心臟衰竭病史作校正。

12.8 對使用Metformin合併或不合併使用胰島素仍未達適當控制效果的第二型糖尿病兒童病人進行Sitagliptin添加治療

總計有220位、使用metformin合併或不合併使用胰島素仍未達適當控制效果的10到17歲第二型兒童病人參與兩項隨機、雙盲、安慰劑對照、同時進行54週的試驗。進行添加sitagliptin (給以JANUMET或JANUMET XR)或添加安慰劑於metformin或metformin XR的比較。

這兩項試驗第20週結果顯示，單一試驗個別分析HbA1c降幅的結果不一致，且第54週的結果也未觀察到JANUMET/JANUMET XR優於單用metformin的療效。目前這些試驗結果不支持JANUMET/JANUMET XR用於第二型糖尿病兒童病人(10至17歲)。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

2-1000粒鋁箔盒裝。

13.2 效期

請見外盒包裝。

13.3 儲存條件

請貯存於25°C以下。

製造廠

製造廠: MSD International GmbH
(Singapore Branch)

70 Tuas West Drive Singapore 638414

分包裝廠: MERCK SHARP &
DOHME B.V.

WAARDERWEG 39,2031 BN,HAARLEM,THE NETHERLAND

藥商

美商默沙東藥廠股份有限公司台灣
分公司

台北市信義區信義路五段106號12樓