糖倍平® 膜衣錠
2.5/500 毫克
2.5/850 毫克
2.5/1000 毫克
Trajenta Duo®
2.5/500 mg
2.5/850 mg
2.5/1000 mg
Film-Coated Tablets

Boehringer
Ingelheim

衛署藥輸字第 025793號
衛署藥輸字第 025792號
衛署藥輸字第 025794號

完整處方資訊

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爲血中乳酸濃度升高(>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，且血漿中metformin濃度往往 >5 mcg/mL *[詳見警語及注意事項(5.1)]*。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[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有關之乳酸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)與在特殊族群的使用(8.6, 8.7)]*。
若懷疑發生與metformin有關之乳酸酸中毒，應立即停止使用TRAJENTA DUO，並住院接受一般的支持性治療措施。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。*[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患者，亦不可用於治療糖尿病酮酸中毒(ketoacidosis)，因爲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患進行TRAJENTA DUO的相關研究，因此目前仍不瞭解具有胰臟炎病史之病患使用TRAJENTA DUO，是否會增加發生胰臟炎的風險*[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 hydrochloride，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治療的病患，初始劑量爲2.5 mg linagliptin/500 mg metformin hydrochloride，一天兩次。
- 對於當前正接受metformin治療的病患，其初始劑量爲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]治療的病患，其初始劑量爲2.5 mg linagliptin/1000 mg metformin hydrochloride，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患可轉用含相同劑量之兩種成分的TRAJENTA DUO。

尚未特別針對先前曾接受其他口服型降血糖藥物的病患，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爲之，並進行適當的監測，因爲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不可用於腎絲球濾過率估計值(eGFR)低於30 mL/min/1.73 m^{2}的病患。

不建議讓eGFR介於30-45 mL/min/1.73 m^{2}的病患使用TRAJENTA DUO。對於正在使用TRAJENTA DUO且隨後eGFR降至低於45 mL/min/1.73 m^{2}的病患，應評估繼續治療的益處與風險。

若病患的eGFR隨後降至低於30 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 mL/min/1.73 m^{2}的病患、有肝臟疾病、酒精中毒或心臟衰竭病史的病患、或將接受動脈注射含碘顯影劑的病患，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爲linagliptin及metformin hydrochloride的複合劑。TRAJENTA DUO錠劑有下列劑型及藥物含量：
- 2.5 mg linagliptin/500 mg metformin hydrochloride錠劑爲淡黃色、橢圓形、雙凸錠劑，兩面分別壓印「D2/500」字樣及百靈佳殷格翰公司標誌。
- 2.5 mg linagliptin/850 mg metformin hydrochloride錠劑爲淡橘色、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。
- 2.5 mg linagliptin/1000 mg metformin hydrochloride錠劑爲淡粉紅色、橢圓形、雙凸錠劑，兩面分別壓印「D2/1000」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患：
- 重度腎功能不全(eGFR低於30 mL/min/1.73 m^2)[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。糖尿病酮酸中毒應以胰島素進行治療*[詳見警語及注意事項(5.1)]*。
- 曾對linagliptin過敏(例如急性過敏、血管性水腫、鱗片狀脫落性皮膚疾、蕁麻疹或支氣管過敏)*[詳見警語及注意事項(5.6)及不良反應(6.1)]*。
- 對metformin過敏

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爲血中乳酸濃度升高(>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患，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爲170 mL/min)。血液透析通常可使症狀逆轉與恢復正常。

應教導病患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患。Metformin蓄積以及與metformin有關之乳酸酸中毒的風險會隨腎功能不全的嚴重程度增高，因爲大部分的metformin經由腎臟排除。根據病患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，應先取得病患腎絲球濾過率估計值(eGFR)。
- TRAJENTA DUO不可用於eGFR低於30 mL/min/1.73 m^{2}的病患 *[詳見禁忌症(4)]*。
- 不建議讓eGFR介於30-45 mL/min/1.73 m^{2}的病患開始使用TRAJENTA DUO。
- 對於所有使用TRAJENTA DUO的病患，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患(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 m^{2}的病患，應評估繼續治療的益處與風險。*[詳見用法用量(2.2)、禁忌症(4)與臨床藥理學(12.3)]*

*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患監測。

*年滿65歲或更年長者：*與metformin有關之乳酸酸中毒風險會隨病患的年齡增高，因爲老年病患出現肝臟、腎臟或心臟功能不全的可能性高於較年輕者，應更頻繁對老年病患進行腎功能評估*[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治療的病患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 m^{2}的病患、有肝功能不全、酒精中毒或心臟衰竭病史的病患、或即將施用動脈注射含碘顯影劑的病患，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。當病患須限制飲食時，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)。心血管萎陷(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，應警告病患勿於服用TRAJENTA DUO期間飲酒過量。

*肝功能不全：*曾有一些肝功能不全患者在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患者。

5.2 胰臟炎
於linagliptin上市後，使用的病患中曾通報發生急性胰臟炎的案例，包括致命的胰臟炎案例，因此應特別注意是否出現胰臟炎的潛在徵兆與症狀，若懷疑出現胰臟炎，請立即停止使用用TRAJENTA DUO並開始實施適當的處置。目前仍不瞭解具有胰臟炎病史之病患使用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症的藥物併用
Linagliptin

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(例如磺醯尿素類藥物)併用有較高之低血糖症發生率 *[詳見不良反應(6.1)]*。重度腎功能不全者併用linagliptin與胰島素時，低血糖症的發生率較高*[詳見不良反應(6.1)]*，因此，在與TRAJENTA DUO併用時，爲降低低血糖症風險，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)]* 。

Metformin

一般的使用狀況下，單獨接受metformin治療的病患不會發生低血糖症，但低血糖症可能發生於熱量攝取不足時、劇烈運動但未補充足夠熱量時、或併用其他降血糖藥物(例如磺醯尿素類藥物[SU]及胰島素)或酒精時。老年人、虛弱或營養不良的病患，以及腎功能或腦下腺功能不足者或酒精中毒者，特別容易發生低血糖症。老年人或正在服用β-腎上腺素阻斷劑者發生低血糖症時，可能較難確認。

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。這些反應的發生時間在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患者，應特別審慎，這類患者使用TRAJENTA DUO是否更容易發生血管水腫，目前尚不清楚。

5.5 維他命B$_{12}$ 濃度
在有對照組、爲期29週的metformin臨床試驗中，metformin治療組約有7%受試者其先前正常的血清維他命B$_{12}$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B$_{12}$-內生性因子複合物吸收B$_{12}$的程序受干擾所致)極少伴隨貧血或神經性症狀發生，因爲這些臨床試驗的持續時間都不長(<1年)。接受metformin長期治療的病患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B$_{12}$濃度降低的狀況可於停用metformin或補充維他命B$_{12}$之後迅速恢復正常。建議接受TRAJENTA DUO治療的病患每年進行一次血液學參數測量；一旦出現任何明顯的異常狀況，皆應加以探究及處置。某些人(維他命B$_{12}$或鈣之攝取或吸收不足者)似乎較易出現維他命B$_{12}$濃度低於正常值的狀況。對於這類病患，每二至三年進行一次血清B$_{12}$濃度檢測可能有所幫助。

5.6 嚴重和致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。這些病患是在開始用藥後第一天或幾年後發生關節疼痛症狀。患者停藥後則可緩解症狀。部分患者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抑制劑可能爲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。

5.7 大皰性類天皰瘡(Bullous Pemphigoid)
DPP-4抑制劑的上市後報告中曾有需要住院的大皰性類天皰瘡案例。在所報告的病例中，病患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。請告知病患，應通報在接受TRAJENTA DUO時出現的水泡或糜爛。若懷疑有大皰性類天皰瘡，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。

5.8 大血管指標事件
目前尚無臨床試驗確切證明linagliptin或metformin或任何其他糖尿病藥物可降低大血管事件的發生風險。

6 不良反應
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(每日劑量平均約爲1800 mg)的安全性，已在臨床試驗中針對接受≥12週治療的2816名第二型糖尿病患者進行評估。

已進行三項以安慰劑對照的linagliptin + metformin臨床試驗：兩項爲期24週，一項爲期12週。在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)的不良事件包括鼻咽炎(5.7%相較於4.3%)。

在爲期24週的析因設計試驗中，於linagliptin + metformin組內發生率≥5%且高於安慰劑組的不良事件詳見表1。

表1、在爲期24週的析因設計試驗中，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 單獨療法 n=142	Metformin 單獨療法 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、發癢及胰臟炎。

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爲尿道感染(3.1% vs 0%)與高三酸甘油酯血症(2.4% vs 0%)，將linagliptin添加至pioglitazone療法時爲高脂血症(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爲便秘(2.1% vs 1%)。

在linagliptin單獨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)爲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爲腹瀉、噁心/嘔吐、脹氣、無力、消化不良、腹部不適及頭痛。

長期以metformin治療可能引發維他命B$_{12}$吸收降低；有極少數病患可能因此發生具臨床重要性的維他命B$_{12}$缺乏(例如巨母紅血球性貧血[megaloblastic anemia])*[詳見警語及注意事項(5.6)]*。

低血糖症

Linagliptin/Metformin

在爲期24週的析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%)。當linagliptin與metformin及一種磺醯尿素類藥物併用時，792名受試者中有181人(22.9%)出現低血糖症，而併用安慰劑與metformin及磺醯尿素類藥物的263名受試者中則有39人(14.8%)。低血糖症的不良反應是根據所有通報的低血糖症計算。由於無須同時測量血糖，或部分病患的血糖測量結果爲正常。因此，無法確切判定所有報告皆可反映眞正的低血糖症。

Linagliptin

在將linagliptin添加至已使用穩定劑量之胰島素療法作爲輔助療法達52週的試驗中(n=1261)，試驗主持人報告的低血糖症(定義爲：自我測量血糖值爲≤70 mg/dL的所有有症狀或無症狀之事件)發生率，在linagliptin組(31.4%)與安慰劑組(32.9%)之間無顯著差異。

腎功能不全者使用

在以133位重度腎功能不全病患(GFR估計值<30 mL/min)爲對象，比較將linagliptin與安慰劑添加至原有之糖尿病療法中做爲輔助療法，治療52週之功效的試驗中，最初12週期間，必須維持穩定的糖尿病背景療法，包括胰島素、磺醯尿素類藥物、glinides與pioglitazone。在此試驗的其餘期間，則允許調整糖尿病背景療法的劑量。

一般而言，不良事件(包括重度低血糖症)的發生率與其他linagliptin試驗所通報者相近。觀察到的低血糖症發生率，因無症狀之低血糖症事件增加而較高(linagliptin組爲63%，安慰劑組爲49%)，尤其在維持穩定之糖尿病背景療法的前12週期間，有10位linagliptin組受試者(15%)與11位安慰劑組受試者(17%)被通報發生至少一件經確認有症狀的低血糖症(伴隨指尖血糖值≤54 mg/dL)。在同一期間，linagliptin組有3位(4.4%)，安慰劑組亦有3位(4.6%)受試者發生重度低血糖症事件(定義爲：需要他人協助投予碳水化合物、升糖素或其他復甦急救措施的事件)。Linagliptin組有2位(2.9%)，安慰劑組則有1位(1.5%)受試者發生被視爲危及性命或需要住院的事件。

在52週治療期間，相較於安慰劑，以eGFR與肌酸酐清除率平均值評量的腎功能皆未改變。

實驗室檢測

Linagliptin + metformin組與安慰劑+ metformin組的實驗室檢測結果變化情形相近。Linagliptin + metformin組並未偵測到任何發生率較安慰劑組高≥1%的實驗室檢測值變化。

未在接受linagliptin治療者發現任何具臨床重要性的生命徵象變化。

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顧通報，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*[請參閱適應症(1.2)和警語及注意事項(5.2)]*
- 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*(請參警語及注意事項(5.6))*
- 嚴重和致行動不便之關節疼痛*(請參警語及注意事項(5.6))*
- 紅疹
- 大皰性類天皰瘡*[詳見警語及注意事項(5.7)]*
- 口腔潰瘍、口腔炎

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dichlorphenamide)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患。*[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] / 多重藥物及毒素排除系統[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，應警告病患勿於服用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CYP 3A4誘發劑併用時，其療效可能降低。因爲TRAJENTA DUO爲linagliptin與metformin的固定劑量複合劑，因此在必須與強效P-糖蛋白誘發劑或CYP 3A4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

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的病患時，應密切監測病患的血糖，以維持適當的血糖控制*[詳見臨床藥理學(12.3)]*。當接受TRAJENTA DUO治療的病患停止使用這類藥物時，應密切監測病患是否出現低血糖症。

8 在特定族群的使用
8.1 懷孕
懷孕類別B

TRAJENTA DUO

目前尚無針對懷孕婦女進行TRAJENTA DUO或其個別成分藥物之適當且有良好對照的研究；而metformin則有一些臨床資料顯示，在懷孕第一至三個月期間服用metformin，並不會增加重大畸形風險。此外，metformin也不會導致出生前後的併發症增加。然而，由於這些臨床資料尚無法排除其造成傷害的可能性，因此僅在明確需要時，才可於懷孕期間使用TRAJENTA DUO。

在與臨床暴露量相近之劑量下，於Wistar Han大鼠的器官形成期間使用TRAJENTA DUO時，並不具致畸胎性。在較高的母體毒性劑量下，使用本複合劑的metformin成分時，胎兒肋骨及肩胛畸形的發生率增高(根據暴露量計算，此爲臨床劑量的9與23倍)。

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，皆不具致畸胎性。根據暴露量計算，在大鼠與兔子使用的這些劑量約分別爲臨床劑量的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、行爲或生殖毒性。

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

Metformin已在2種大鼠品系與兔子中進行其對胚胎-胎兒作用的研究。Sprague Dawley大鼠使用高達600 mg/kg劑量時，或Wistar Han大鼠使用最高200 mg/kg劑量(根據體表面積或暴露量計算，分別爲臨床劑量的2-3倍)時，metformin不具致畸胎性。在較高的母體毒性劑量(根據暴露量計算，爲臨床劑量的9與23倍)下，在Wistar Han品種大鼠中可觀察到肋骨與肩胛骨骼畸形發生率上升。在高達140 mg/kg劑量(根據體表面積計算，與臨床劑量相近)下，metformin對兔子不具致畸胎性。

在雌性Sprague Dawley大鼠懷孕第6天至哺乳第21天期間，使用高達600 mg/kg/天劑量(根據體表面積計算，爲最高臨床劑量的2倍)的metformin時，對出生前與出生後的幼鼠發育並無影響。

Metformin在大鼠及人類中，可通過胎盤進入胎兒。

8.3 哺乳的婦女
尚未針對哺乳的動物進行TRAJENTA DUO複合劑的研究；而在針對個別成分進行的研究中，linagliptin與metformin皆可分泌至哺乳大鼠的乳汁中。目前仍不清楚linagliptin是否會分泌至人乳中。Metformin可分泌至人乳中，但濃度低。由於哺乳嬰兒發生低血糖症的可能性存在，因此必須考量藥物對母親的重要性，再決定是否要中斷哺乳或停止用藥。

8.4 兒童使用
TRAJENTA DUO在未滿18歲兒童病患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linagliptin臨床試驗中，已有4040位第二型糖尿病患者接受linagliptin 5 mg治療，年滿65歲以上者佔1085人(27%)，年滿75歲以上者有131人(3%)，而在這些受試者中，總共有2566人參與了12項雙盲、安慰劑對照試驗，年滿65歲者佔591人(23%)，年滿75歲者有82人(3%)。Linagliptin在年滿65歲受試者的安全性或有效性，整體上與較年輕的受試者並無差異。因此，對老年病患族群並無調整劑量之建議。雖然linagliptin的臨床試驗並未發現老年人與較年輕者的反應有所差異，但無法排除部分老年人敏感性較高的可能性。

Metformin

在Metformin的有對照組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；然而，在其他的臨床經驗報告中並未發現老年與年輕病患之間的反應存在差異。對於年齡較長的病患，因爲其腎功能可能降低，因此metformin初始劑量與維持劑量皆應較爲保守。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，爲老年病患選擇劑量時應謹慎，由於老年病患的肝臟、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。TRAJENTA DUO不可用於腎絲球濾過率估計值(eGFR)低於30 mL/min/1.73 m^{2}的重度腎功能不全患者*[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TRAJENTA 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的單一成分linagliptin錠劑。Linagliptin用於腎功能不全患者時，無需進行劑量調整。

8.7 肝功能不全
Metformin用於肝功能不全患者時曾引發一些乳酸酸中毒病例。不建議肝功能不全患者使用TRAJENTA DUO *[詳見警語及注意事項(5.1)]*。

10 用藥過量
若發生TRAJENTA DUO用藥過量的情形，應視病患的臨床狀況施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TRAJENTA DUO的病患，血液透析可能有助移除蓄積的metformin。

Linagliptin

在針對健康受試者所進行的有對照組臨床試驗期間，使用最高600 mg的單劑linagliptin(相當於每日建議劑量的120倍)時，並未發生具劑量相關性的臨床不良藥物反應。尚無在人體使用高於600 mg劑量的經驗。

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
TRAJENTA 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。

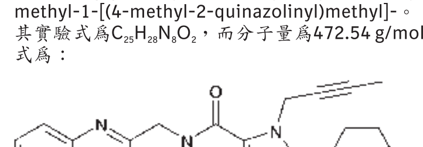
有效成份一

Linagliptin

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

Linagliptin的化學名稱爲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]-。

其實驗式爲$C_{25}H_{28}N_8O_2$，而分子量爲472.54 g/mol。結構式爲：

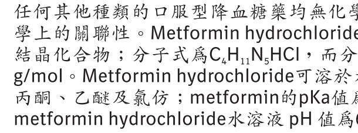


Linagliptin爲白色至淡黃色、不具或稍具吸濕性的固體物質，而水溶性極低(0.9 mg／mL)。Linagliptin可溶於甲醇(約60 mg／mL)、略溶於乙醇(約10 mg／mL)、幾不溶於異丙醇(isopropanol)(<1 mg／mL) 與丙酮(約1 mg/mL)。

有效成份二

Metformin Hydrochloride

Metformin hydrochloride (N,N-dimethylimidodicarbonimidic diamide hydrochloride) 與任何其他種類的口服型降血糖藥均無化學結構上或藥理學上的關聯性。Metformin hydrochloride爲白色至灰白色結晶化合物；分子式爲$C_4H_{11}N_5HCl$，而分子量爲165.63 g/mol。Metformin hydrochloride可溶於水，幾乎不溶於丙酮、乙醚及氯仿；metformin的pKa值爲12.4；1%的metformin hydrochloride水溶液 pH 值爲6.68。其結構式如下：



TRAJENTA DUO

每顆TRAJENTA DUO口服膜衣錠含有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)。

賦形劑成份爲下列：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)、羥丙甲纖維素(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患者的血糖控制：二肽基肽酶-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爲可分解兩種腸泌素(incretin)荷爾蒙–升糖素樣胜肽-1(glucagon-like peptide-1，簡稱GLP-1)與葡萄糖依賴性促胰島素多胜肽(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皆可提升胰島素的生合成，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患者的葡萄糖耐受性，降低基礎及飯後血中葡萄糖。其藥理作用機轉不同於其他種類的口服降血糖藥物。

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。不同於磺醯尿素類藥物，metformin對於第二型糖尿病患者或正常人(除非在特殊的狀況下)*[見警語及注意事項(5.5)]*，皆不會造成低血糖，亦不會引發高胰島素血症。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型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劑量後的最高濃度大約高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爲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)約爲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患者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爲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。

分佈

Linagliptin

健康受試者接受靜脈注射單劑linagliptin 5 mg之後，穩定狀態的表觀分佈容積(apparent volume of distribution)平均約爲1110 L，顯示linagliptin廣泛分佈於各組織。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爲結合狀態，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患，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速效錠劑後的擬似分佈體積(V/F)平均爲 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會分布至紅血球內，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 µg/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 µg/mL。

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，會被代謝爲不具藥理活性的代謝產物；穩定狀態時此產物的暴露量約爲linagliptin的13.3%。

Metformin

針對正常受試者進行的單劑靜脈投藥研究顯示，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。穩定狀態時的腎臟清除率約爲70 mL/min。

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爲6.2小時。在血液中的排除半衰期約爲17.6小時，這顯示紅血球可能爲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患進行使用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，輕度腎功能不全病患與健康受試者的linagliptin暴露量相近。在穩定狀態下，中度腎功能不全病患的linagliptin平均暴露量較健康受試者高(AUC$_{τ,ss}$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患者，重度腎功能不全之第二型糖尿病患者的穩定狀態暴露量約增加40% (AUC$_{τ,ss}$增加42%，C$_{max}$增加35%)。這兩組第二型糖尿病患者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患，metformin的血漿及全血半衰期會延長，而且其腎臟清除率減少*[請見禁忌症(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患進行使用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)病患的穩定狀態linagliptin暴露量(AUC$_{τ,ss}$)大約低25%，C$_{max,ss}$則約低36%；而中度肝功能不全(Child-Pugh B級)病患的linagliptin AUC$_{ss}$大約低14%，C$_{max,ss}$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)病患與健康受試者相近，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患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患者之間並無顯著差異。同樣地，針對第二型糖尿病患者進行的有對照組臨床試驗顯示，metformin的降血糖作用在男性和女性中相當。

老年人

TRAJENTA DUO：尚未針對老年病患進行使用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)與在特定族群的使用(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

尚未針對兒童病患進行使用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患者的有對照組臨床試驗中，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爲弱至中度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爲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或強效P-gp之誘發劑(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。對於需使用這類藥物治療的病患，強烈建議以其他療法替代linagliptin。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。根據上述藥物動力學研究結果，無須對linagliptin進行劑量調整。

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$_{max}$
與以下藥物併用時，linagliptin無須調整劑量。				
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
與CYP3A4或P-gp的強效誘發劑(例如rifampin)併用時，TRAJENTA DUO的療效可能降低。強力建議應改用其他替代療法 *[詳見藥物交互作用(7.2)]*。				
Rifampin	600 mg QD	5 mg QD	0.60	0.56

*多劑量(穩定狀態)，除非另外註明。
#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

[1]

Metformin hydrochloride

[2]

[3]

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。

以下資料爲linagliptin與metformin的個別研究發現。

Linagliptin

在一項爲期兩年的研究中，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)約爲臨床劑量(5 mg/天)的418倍。在一項爲期兩年的研究中，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，前述劑量分別約爲臨床劑量的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，約爲臨床劑量的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，約爲臨床劑量的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，這兩個劑量皆約爲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，良性基質子宮息肉的發生率增高。

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，此劑量約爲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醯尿素類藥物仍無法有效控制血糖的第二型糖尿病患者，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。

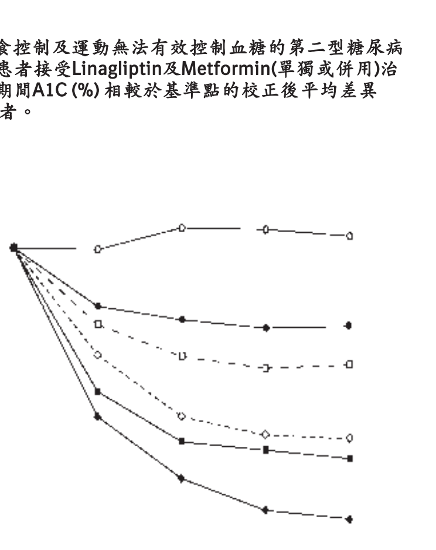
14.1 與Linagliptin及Metformin之初始合併療法
在此項旨在評估linagliptin與metformin併用作爲初始療法的療效之安慰劑對照因子試驗中，其中的24週、隨機分組、雙盲試驗部分，總共有791名無法以飲食控制及運動有效控制血糖的第二型糖尿病患者參與。已在接受降血糖藥物治療的受試者(52%)須接受爲期4週的藥物洗除期。在此洗除期之後，並且完成爲期2週的單盲安慰劑導入期之後，仍無法有效控制血糖的受試者(A1C≥7.0%，但≤10.5%)將接受隨機分組。進入試驗時血糖未獲控制(A1C≥7.5%，但<11.0%)且未接受降血糖藥物治療的受試者(48%)，將直接進入爲期2週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A1C (分成<8.5%與≥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1:2:2:2:2:2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醯尿素類藥物、thiazolidinedione或胰島素救援療法治療。

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A1C及空腹血糖(FPG)(表6、圖1)。在基準點至第24週(LOCF)的A1C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爲-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一天一次的差異爲-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一天兩次的差異爲-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一天一次的差異爲-0.8% (95%信賴區間：-1.0至-0.6；p<0.0001)。

血脂狀況通常不受影響。在所有6個治療組別皆未觀察到具有意義的體重變化。

[4]

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患者接受Linagliptin及Metformin(單獨或併用)治療的24週期間A1C (%) 相較於基準點的校正後平均差異 - FAS完成者。



*用於校正的變數：基準點A1C與先前的OAD使用。

14.2 針對未曾接受治療之患者，比較Linagliptin及Metformin初始併用治療與Linagliptin
一項爲期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名前12個月內被診斷爲第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(A1C≥8.5%至≤12.0%)的患者。在爲期2週的導入期後，患者經隨機分派(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治療組之患者，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A1C改善效果明顯優於linagliptin(表7)，兩組相較於基期之A1C變化的平均差異爲 -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患者，比較Linagliptin及Metformin併用治療與Linagliptin之試驗中第24週的血糖參數*

	Linagliptin 5 mg + Metformin	Linagliptin 5 mg + 安慰劑
A1C (%)*		
患者人數	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A1C <7% 之患者數[n (%)]*	82 (53.6)	45 (30)
FPG (mg/dL)		
患者人數	n=153	n=150
基期(平均值)	196	198
相較於基期之變化 (調整後平均值)	-54	-35
與linagliptin 之差異 (調整後平均值**) (95% CI)	-18††(-31, -5.5)	--

†相較於linagliptin p<0.0001，††相較於linagliptin p=0.0054

*全分析集族群
**A1C：MMRM模型包括治療、連續性基期A1C、基期A1C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A1C、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A1C(%)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A1C(%)相較於基期的調整後變化平均值分別爲：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。

14.3 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的病患(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患(n = 207)，則於約6週的metformin單獨療法(至少一天1500 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A1C、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
A1C (%)		
受試者人數	n=513	n=175
基準值(平均)	8.1	8.0
與基準值的差異 (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A1C <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數目作爲類別效應，並以HbA1c基準值作爲連續共變量。FPG：在ANCOVA模型中納入療法與先前使用之OAD數目作爲類別效應，並以HbA1c基準值與FPG基準值作爲連續共變量。PPG：在ANCOVA模型中納入療法與先前使用之OAD數目作爲類別效應，並以HbA1c基準值與飯後2小時血糖基準值作爲共變量。

14.4 以Glimepiride作爲活性對照劑的Metformin併用試驗
一項爲期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爲期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爲期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(A1C 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點HbA1c(<8.5%或≥8.5%)與先前使用的糖尿病藥物(單獨使用metformin或metformin加另一種OAD)進行分層。Glimepiride組受試者的glimepiride初始劑量爲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，除非爲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A1C較基準點(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爲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。

[5]

接受linagliptin治療者的基準點體重平均值爲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值爲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(兩個時間點的治療差異皆爲p<0.0001)。

14.5 添加至Metformin及一種磺醯尿素類藥物的合併療法
在一項評估linagliptin與一種磺醯尿素類藥物及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名第二型糖尿病患者。此項試驗中最常使用的磺醯尿素類藥物爲：glimepiride(31%)、glibenclamide(26%)與gliclazide(26% [尚未在美國上市])。正在接受一種磺醯尿素類藥物及metformin治療的受試者，經隨機分派接受皆爲一天一次的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。

與磺醯尿素類藥物及metformin併用時，相較於安慰劑，linagliptin可使A1C與FPG出現具統計顯著性的改善(表10)。相較於安慰劑，整個試驗族群(接受linagliptin與磺醯尿素類藥物及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及磺醯尿素類藥物合併療法試驗(爲期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 = 磺醯尿素類藥物(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模型中納入療法作爲類別效應，並以HbA1c基準值作爲連續共變量。FPG：在ANCOVA模型中納入療法作爲類別效應，並以HbA1c基準值與FPG基準值作爲連續共變量。

14.6 添加至胰島素的合併療法
總計有1261位單獨使用基礎胰島素(basal insulin)或基礎胰島素併用口服藥物仍無法有效控制血糖的第二型糖尿病患者，參與一項隨機分組、雙盲、以安慰劑對照的試驗，此試驗旨在於評估將linagliptin添加至基礎胰島素療法中治療24週的療效。此試驗隨機分組時，係依據基準點HbA1c (<8.5%或≥8.5%)、腎功能不全狀態(依據基準點eGFR)與併用的口服糖尿病藥物(無使用、單獨使用metformin、單獨使用pioglitazone或使用metformin + pioglitazone)進行分層，且僅納入基準點A1C≥7%但≤10%的病患，包括709位腎功能不全(eGFR <90 mL/min)的病患，其中大部分(n=575)是屬於輕度腎功能不全(eGFR 60至<90 mL/min)。受試者進入2週的安慰劑導入期，接受添加或不添加metformin與/或pioglitazone背景療法的基礎胰島素(例如insulin glargine、insulin detemir或NPH insulin)治療，在導入期之後，血糖控制不良的受試者即隨機分派至添加一天一次5 mg linagliptin或安慰劑的治療組。受試者在登錄參與之前、導入期期間與進行治療前24週期間，必須維持使用穩定劑量的胰島素，而在雙盲治療期間，無法達到特定血糖目標的受試者，則可藉由增加背景胰島素的劑量進行救援。

相較於安慰劑，linagliptin併用胰島素(添加或不添加metformin與/或pioglitazone)治療24之後，A1C與FPG皆已獲得統計顯著的改善(表11)。Linagliptin組受試者的基準點每日胰島素總劑量平均爲42單位，安慰劑組則爲40單位，基準點背景糖尿病療法包括單獨使用胰島素(16.1%)、胰島素併用metformin(75.5%)、胰島素併用metformin與pioglitazone(7.4%)，以及胰島素併用pioglitazone(1%)。第24週時安慰劑組的每日胰島素劑量相較於基準點的平均變化量爲+1.3 IU，linagliptin組則爲+0.6 Iu，第24週時兩治療組相較於基準點的體重平均變化量相近，而在此項試驗的前24週期間，兩組的低血糖症(定義爲：經自我測量之血糖值證明的所有有症狀或無症狀之事件)發生率亦相近(linagliptin組21.4%；安慰劑組22.9%)。

表11：以安慰劑對照之Linagliptin併用胰島素試驗的血糖參數*

	Linagliptin 5 mg + 胰島素	安慰劑 + 胰島素
A1C (%)		
受試者人數	n=618	n=617
基準值(平均)	8.3	8.3
與基準值的差異 (校正後的平均值***)	–0.6	0.1
與安慰劑的差異 (校正後的平均值) (95% CI)	–0.7 (-0.7, -0.6)	--
達A1C <7% 目標的受試者[n (%)]**	116 (19.5)	48 (8.1)
FPG (mg/dL)		
受試者人數	n=613	n=608
基準值(平均)	147	151
與基準值的差異 (校正後的平均值***)	–8	3
與安慰劑的差異 (校正後的平均值) (95% CI)	–11 (-16, -6)	--

*試驗中採用最後觀察值前推(LOCF)方法的全分析族群。
**Linagliptin +胰島素，n=595；安慰劑+胰島素，n=593。
***HbA1c：在ANCOVA模型中納入療法、腎功能不全狀態類別與同時使用之OAD作爲類別效應，並以HbA1c基準值作爲連續共變量。FPG：在ANCOVA模型中納入療法、腎功能不全狀態類別與同時使用之OAD作爲類別效應，並以HbA1c基準值與FPG基準值作爲連續共變量。

在治療24週之後，linagliptin組與安慰劑組之腎功能正常者(eGRF ≥90 mL/min，n=539)與輕度腎功能不全者(eGFR 60至<90 mL/min，n=565)，或中度腎功能不全者(eGFR 30至<60 mL/min，n=124)之HbA1c，相較於基準點之校正後變化平均值的差異皆相近。

14.7 腎功能不全
總共有133位第二型糖尿病患者參與一項爲期52週、雙盲、隨機分組、以安慰劑對照的試驗，此項試驗係旨於評估重度慢性腎功能不全之第二型糖尿病患者使用linagliptin時的療效與安全性，符合試驗參與資格的受試者爲GFR估計值(根據含有4個變數的腎臟疾病改良飲食[modified diet in renal disease，簡稱MDRD]公式)<30 mL/min的患者。此試驗之隨機分組，係依據基準點HbA1c(≤8%或>8%)與糖尿病背景療法(胰島素或任何與胰島素的合併療法、SU或glinides單獨療法，以及pioglitazone或任何其他糖尿病藥物[除任何其他DPP-4抑制劑外])進行分層，且在試驗頭12週期間，必須維持穩定的糖尿病背景療法，包括胰島素、磺醯尿素類藥物、glinides與pioglitazone，而於此試驗的其餘時間，則可調整糖尿病背景療法的劑量。在本試驗的基準點時，有62.5%的受試者單獨接受胰島素做爲糖尿病背景療法，有12.5%的受試者單獨接受磺醯尿素類藥物。

治療12週之後，相較於安慰劑，linagliptin 5 mg可具統計顯著性地改善A1C，根據採用最後觀察值前推(LOCF)方法的分析，校正後的差異平均值爲-0.6%(95%信賴區間爲-0.9至-0.3)。在治療12週後調整糖尿病背景療法，其療效可維持52週，根據使用LOCF方法的分析，相較於安慰劑，A1C與基準點的校正後平均差異爲-0.7%(95%信賴區間爲-1.0至-0.4)。

16 儲存與包裝
TRAJENTA DUO (linagliptin及metformin hydrochloride) 錠劑2.5 mg/500 mg以下列包裝供應：
4-1000錠PVC/PCTFE泡殼膠膜鋁箔盒裝。
TRAJENTA DUO (linagliptin及metformin hydrochloride) 錠劑2.5 mg/850 mg以下列包裝供應：
4-1000錠PVC/PCTFE泡殼膠膜鋁箔盒裝。
TRAJENTA DUO (linagliptin及metformin hydrochloride) 錠劑2.5 mg/1000 mg以下列包裝供應：
4-1000錠PVC/PCTFE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 病患諮詢資訊
請病患詳閱FDA所核准的病患藥品標示(病患資訊)。

請病患於開始接受TRAJENTA DUO治療之前以及每次續開處方時，詳閱病患資訊。請病患若出現任何不尋常的症狀，或有任何已知症狀持續不退或惡化，應即告知醫師或藥劑師。

請告知病患TRADJENTA DUO可能具有的風險與益處，以及替代療法。亦請告訴病患配合飲食方針、規律運動、定期血糖監測與A1C檢測、低血糖症與高血糖症之辨識與控制以及糖尿病併發症之評估的重要性。請病患於出現發燒、外傷、感染或手術等壓力事件時立即就醫，因爲病患所需藥物可能有所改變。

告知病患，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)]*。請病患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(尤其手腳)、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，應請病患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爲metformin所誘發之乳酸酸中毒或其他嚴重的疾病所導致。

請告知病患，linagliptin上市後，曾在使用期間通報發生急性胰臟炎的案例，並告知病患持續性嚴重腹痛(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)爲急性胰臟炎的典型症狀。請指示病患，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)]*。

請告知病患，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，因此請指導患者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)]*。

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

請告知病患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、蕁麻疹、皮膚腫脹；或臉部、嘴唇、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)]*。

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

請警告病患，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)]*。

請告知病患使用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。請告知病患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)]*。

請告知病患，使用此類藥物時可能發生大皰性類天皰瘡。請告知病患，出現水泡或糜爛時應就醫*[詳見警語及注意事項(5.7)]*。

17.2 實驗室檢測
請告知病患，對於所有糖尿病療法的反應，均必須藉由定期測量血糖與A1C濃度進行監測，目標是將此等濃度降至正常範圍。A1C監測對於長期血糖控制狀況的評估尤其有用。

請告知病患，應於開始治療時進行血液學參數(例如，血紅素/血球容積比以及紅血球指數)及腎功能(例如eGFR)檢測，並且至少每年進行一次定期監測 *[詳見警語及注意事項(5.1, 5.5)]*。

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49/51號12樓

USPI 23Dec2016

[1]

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$_{max}$
無須調整以下併用藥物的劑量：					
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 0.98 1.04	0.86 0.96 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

[2]

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的劑量*	幾何平均比值 (有/無併用藥物的比值) 無影響= 1.0		
				AUC†	C$_{max}$
無須調整以下併用藥物的劑量：					
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藥物可能會增加metformin的蓄積 *[詳見警語及注意事項(5.1)與藥物交互作用(7.1)]*。					
Cimetidine	400 mg	850 mg	metformin	1.40	1.61
碳酸酐酶抑制劑可能引發代謝性酸中毒 *[詳見警語及注意事項(5.1)與藥物交互作用(7.1)]*。					
Topiramate**	100 mg	500 mg	metformin	1.25	1.17

* 所有的metformin與併用藥物皆爲單劑量給藥。
†AUC = AUC(INF)
‡算數平均比值
**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$_{0-12h}$。

[3]

表5 Metformin對於併用藥物全身性暴露量的影響

併用的藥物	併用藥物的劑量*	Metformin的劑量*	幾何平均比值 (有/無metformin的比值) 無影響= 1.0		
				AUC†	C$_{max}$
無須調整以下併用藥物的劑量：					
Glyburide	5 mg	500 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§	0.94
Ibuprofen	400 mg	850 mg	ibuprofen	0.97¶	1.01¶

* 所有的metformin與併用藥物皆爲單劑量給藥。
†AUC = AUC(INF)，除非另外註明。
‡算數平均比值，p<0.05。
§ AUC(0-24小時)。
¶ 算數平均比值。

[4]

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患者接受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
A1C (%)						
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) (95% CI)	--	-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)
達A1C <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)	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的總每日劑量爲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數目作爲類別效應，並以HbA1c基準值作爲連續共變量。FPG：在ANCOVA模型中納入療法與先前使用之OAD數目作爲類別效應，並以HbA1c基準值與FPG基準值作爲連續共變量。

[5]

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)	Linagliptin 5 mg + Metformin	Glimepiride + Metformin (glimepiride平均劑量3 mg)
A1C (%)				
受試者人數	n=764	n=755	n=764	n=755
基準值(平均)	7.7	7.7	7.7	7.7
與基準值的差異 (校正後的平均值****)	-0.4	-0.6	-0.2	-0.4
與安慰劑+ glimepiride的差異 (校正後的平均值) (97.5% CI)	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數目作爲類別效應，並以HbA1c基準值作爲連續共變量。
FPG：在ANCOVA模型中納入療法與先前使用之OAD數目作爲類別效應，並以HbA1c基準值與FPG基準值作爲連續共變量。