

糖漸平膜衣錠 5 毫克

Trajenta® 5mg Film-Coated Tablets

衛署藥輸字第 025537 號

1 適應症

第二型糖尿病

使用上的重要限制:
TRAJENTA 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)，因為 TRAJENTA 對於此並無效。
尚未進行 TRAJENTA 與胰島素併用的相關研究。

2 用法用量

本藥須由醫師處方使用

2.1 建議劑量

TRAJENTA 的建議劑量為 5mg，成人每天一次。
可單獨使用亦可與 metformin、sulfonylurea、PPAR γ 作用劑(如 thiazolidinediones)合併使用，作為飲食控制及運動的輔助療法，以改善血糖的控制（請參閱臨床試驗(14.1)）。

TRAJENTA 錠劑可與食物一起服用，亦可空腹服用。

2.2 與磺醣尿素類藥物(Sulfonylurea)併用

TRAJENTA 與胰島素促分泌物質(insulin secretagogue)（例如，磺醣尿素類藥物）併用時，可能須降低胰島素促分泌物質的劑量，以減少低血糖症的風險（請參閱警語及注意事項(5.1)）。

3 劑型與藥物含量

TRAJENTA (linagliptin) 5mg 錠劑為淺紅色、圓形、兩面中央凸起、邊緣呈斜面的膜衣錠，兩面分別壓印「D5」字樣及百靈佳股格翰公司標誌。

4 禁忌症

TRAJENTA 禁用於曾對 linagliptin 出現過敏反應的病患（例如：蕁麻疹、血管性水腫或支氣管過敏）（請參閱不良反應(6.1)）。

5 警語及注意事項

5.1 與已知可引發低血糖症的藥物併用

胰島素促分泌物質可能引發低血糖症。在臨床試驗中，相較於安慰劑，TRAJENTA 與胰島素促分泌物質（例如，磺醣尿素類藥物）併用時的低血糖症發生率較高（請參閱不良反應(6.1)）；因此，與 TRAJENTA 併用時，可能須降低胰島素促分泌物質的劑量，以減少低血糖症的風險。

5.2 大血管指標事件

目前尚無臨床試驗確切證明 TRAJENTA 錠劑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

由於臨床試驗係於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，無法與另一種藥物的臨床試驗中所觀察到者直接進行比較，亦無法反映實際臨床狀況中的發生率。
Linagliptin 的安全性已於臨床試驗中針對 4000 名以上第二型糖尿病患者進行評估，包括 12 項以安慰劑對照以及 1 項以活性劑 glimepiride 對照的試驗。
TRAJENTA 5 mg（一天一次）單獨療法已在 2 項分別為期 18 週與 24 週、以安慰劑對照的試驗中進行研究。已有 5 項以安慰劑對照的試驗對 linagliptin 與其他口服降血糖藥物的合併療法進行研究：其中 2 項與 metformin 併用（治療時間分別為 12 週與 24 週）；1 項與磺醣尿素類藥物併用（治療時間 18 週）；1 項與 metformin 及磺醣尿素類藥物併用（治療時間 24 週）；1 項與 pioglitazone 併用（治療時間 24 週）。在以安慰劑對照的試驗中，TRAJENTA 組(n = 2566)發生率 $\geq$ 5%且高於安慰劑組(n = 1183)的不良反應包括鼻咽炎（分別為 5.8%與 5.5%）。在接受一天 5 mg TRAJENTA 單獨療法，或與 pioglitazone、磺醣尿素類藥物或 metformin 之合併療法治療者的發生率 $\geq$ 2%，且比安慰劑組至少高 2 倍的不良反應如表 1 所示。

表 1：在以安慰劑對照的 TRAJENTA 單獨療法或合併療法臨床試驗中，在 TRAJENTA 組發生率 $\geq$ 2%，且比安慰劑組至少高 2 倍的不良反應

	單獨療法* N (%)		與 Metformin 併用# N (%)		與 SU 併用 N (%)		與 Metformin + SU 併用 N (%)		與 Pioglitazone 併用 N (%)	
	TRAJENTA A n = 765	安慰劑 n = 458	TRAJENTA n = 590	安慰劑 n = 248	TRAJENTA TA n = 161	安慰劑 n = 84	TRAJENTA n = 791	安慰劑 n = 263	TRAJENTA A n = 259	安慰劑 n = 130
鼻咽炎	--	--	--	--	7 (4.3)	1 (1.2)	--	--	--	--
高血脂症	--	--	--	--	--	--	--	--	7 (2.7)	1 (0.8)
咳嗽	--	--	--	--	--	--	19 (2.4)	3 (1.1)	--	--
高三酸甘油酯血症†	--	--	--	--	4 (2.4)	0 (0.0)	--	--	--	--
體重增加	--	--	--	--	--	--	--	--	6 (2.3)	1 (0.8)

SU = 磺醣尿素類藥物(sulfonylurea)

* 來自 7 項試驗的綜合資料

來自 2 項試驗的綜合資料

† 包括高三酸甘油酯血症(n = 2；1.2%)與血中三酸甘油酯增加(n = 2；1.2%)的報告

在一項比較 linagliptin 與 glimepiride 的對照試驗中，所有的受試者亦同時接受 metformin 治療，在為期 52 週的治療之後，linagliptin 組(n = 776)發生率 $\geq$ 5%且高於磺醣尿素類藥物組(n = 775)的不良反應為關節痛（分別為 5.7%與 3.5%）、背痛（6.4%與 5.2%）與頭痛（5.7%與 4.2%）。
在 TRAJENTA 臨床試驗中所提出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）與肌肉痛。在臨床試驗計畫中，接受 TRAJENTA 治療的 4687 名受試者（4311 個病患年暴露量）中有 8 人發生胰臟炎，接受安慰劑的 1183 名受試者（433 個病患年暴露量）則無人發生。在使用最後一劑 linagliptin 之後，又出現另外 3 個胰臟炎病例。

低血糖症

在以安慰劑對照的試驗中，接受 TRAJENTA 5 mg 治療的 2566 名受試者中，有 195 人(7.6%)發生低血糖症，1183 名安慰劑組受試者中則有 49 人(4.1%)。單獨使用 linagliptin 或與 metformin 或 pioglitazone 併用時，其低血糖症發生率與安慰劑相近；當 linagliptin 與 metformin 及一種磺醯尿素類藥物併用時，791 名受試者中有 181 人(22.9%)出現低血糖症，併用安慰劑與 metformin 及一種磺醯尿素類藥物的 263 名受試者中則有 39 人(14.8%)。

實驗室檢測

接受 TRAJENTA 5mg 與接受安慰劑治療者的實驗室檢測結果相近。TRAJENTA 組發生率較安慰劑組高至少 1% 的實驗室檢測值為尿酸增加（安慰劑組為 1.3%，TRAJENTA 組為 2.7 %）。

接受 TRAJENTA 治療者的生命徵象並未出現具臨床意義的變化。

7 藥物交互作用

7.1 P-gp 或 CYP3A4 酵素之誘發劑

Rifampin 可降低 linagliptin 的暴露量，顯示 TRAJENTA 與強效 P-gp 或 CYP 3A4 誘發劑併用時，其功效可能降低。因此，當 linagliptin 須與 P-gp 或 CYP 3A4 誘發劑併用時，強烈建議應改用其他替代療法（請參閱臨床藥理學(12.3)）。

8 在特定族群的使用

8.1 懷孕

懷孕類別/B

已在大鼠與兔子進行生殖研究，但尚未針對懷孕女性進行適當且有良好對照組的研究。由於動物生殖研究未必能預測人體反應，因此僅在有明確需要時，方可於懷孕期間使用本藥物。

於器官形成期間使用 linagliptin 時，若大鼠與兔子的劑量分別在 30 mg/kg 與 150 mg/kg 以下（根據 AUC 暴露量，分別約為臨床劑量的 49 與 1943 倍），即不具致畸胎性。可於大鼠與兔子引發母體毒性的 linagliptin 劑量，亦可能導致大鼠骨骼骨化發育的遲緩與流胎率稍微增加（臨床劑量的 1000 倍），亦可能增加兔子的胚胎再吸收(fetal resorption)以及內臟與骨骼的異常（臨床劑量的 1943 倍）。

在大鼠懷孕第 6 天至第 21 天期間投予達母體毒性劑量的 linagliptin，可導致幼鼠與母鼠體重下降，以及生理及行為發育遲緩（暴露量> 1000 倍臨床劑量）。對於暴露於 49 倍臨床劑量的大鼠，未在其幼鼠觀察到身體功能、行為或生殖上的毒性。

懷孕的大鼠與兔子經口服方式用藥之後，linagliptin 可經由胎盤進入幼胎。

8.3 哺乳的母親

現有的動物實驗數據顯示，linagliptin 會以母乳對血漿 4:1 的比值分泌至母乳中。目前仍不清楚本藥物是否會分泌至人乳中。由於許多藥物皆會分泌至人乳中，因此在哺乳女性使用 TRAJENTA 時，應謹慎為之。

8.4 兒童使用

TRAJENTA 用於兒童病患時的安全性與有效性，尚未獲得確立。

8.5 老年人使用

在 TRAJENTA 臨床試驗的所有受試者中(n= 4040)，有 1085 人年滿 65 歲以上，131 人年滿 75 歲以上。TRAJENTA 在年滿 65 歲以上受試者的安全性及有效性，整體上與較年輕的受試者並無差異。雖然本試驗與其他先前報告的臨床經驗皆未發現老年人與較年輕者的反應有所差異，但無法排除某些老年人敏感性較高的可能性。對此族群病患並無劑量調整建議。

8.6 腎功能不全

對於腎功能不全病患並無劑量調整建議（請參閱臨床藥理學(12.3)）。

8.7 肝功能不全

對於肝功能不全病患並無劑量調整建議（請參閱臨床藥理學(12.3)）。

10 用藥過量

在針對健康受試者所進行的有對照組之臨床試驗期間，使用單一劑量最高 600 mg 的 TRAJENTA（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。

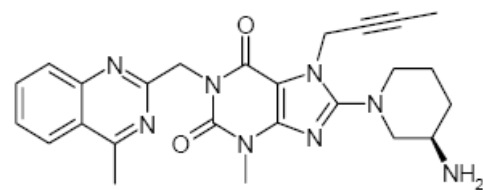
若發生用藥過量的情形，請與毒物控制中心聯絡。此時亦可施予慣常使用的支持性措施，例如：從腸胃道移除尚未吸收的物質、進行臨床監測，以及依據病患的臨床狀況給予支持性治療。Linagliptin 無法以血液透析或腹膜透析方式清除至有治療上顯著功效的程度。

11 性質說明

TRAJENTA (linagliptin)錠劑的活性成分為具口服活性的二肽基肽酶-4（dipeptidyl peptidase-4，簡稱「DPP-4」）酵素抑制劑。

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

化學最簡式為 C₂₅H₂₈N₈O₂，分子量為 472.54 g/mol。結構式為：



Linagliptin 為白色至淡黃色、不具或稍具吸濕性的固體物質，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）。

每顆 TRAJENTA 膜衣錠均含有 5 mg linagliptinru 及下列賦形劑：甘露醇(mannitol)、預糊化澱粉、玉米澱粉、copovidone、硬脂酸鎂(magnesium stearate)、羥丙甲纖維素(hypromellose)、二氧化鈦、滑石粉、Macrogol 6000 與紅氧化鐵(red ferric oxide)。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Linagliptin 為 DPP-4 抑制劑，而 DPP-4 為分解腸泌素(cretin)荷爾蒙升糖素樣肽-1（glucagon-like peptide-1，簡稱「GLP-1」）與葡萄糖依賴性促胰島素多肽（glucose-dependent insulintropic 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，在葡萄糖依賴性的狀態刺激胰島素的釋出，並降低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。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 皆可增加胰島素的合成以及從胰臟 β 細胞的分泌。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。

12.2 藥效學

Linagliptin 與 DPP-4 的結合具可逆性，其結合可升高腸泌素荷爾蒙的濃度。Linagliptin 在葡萄糖依賴性狀態下增加胰島素的分泌，並降低升糖素的分泌，因此可產生較理想的葡萄糖體內平衡調節。在體外實驗中，在相當於治療暴露量的濃度下，linagliptin 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一劑口服 linagliptin 5 mg、linagliptin 100 mg（建議劑量的 20 倍）、moxifloxacin 與安慰劑。無論使用建議劑量(5 mg)或 100 mg 劑量，QTc 皆未延長。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

已針對健康受試者與第二型糖尿病患者進行 linagliptin 的藥物動力學研究。健康受試者口服單劑 5 mg linagliptin 之後約 1.5 小時(T_{max})達到最高血漿中濃度；血漿中的曲線下面積(AUC)平均為 139 nmol·h/L，最高濃度(C_{max})為 8.9 nmol/L。

血漿中的 linagliptin 濃度以至少兩階段的方式下降，終端排除半衰期(terminal half-life)極長(>100 小時)，此與 linagliptin 和 DPP-4 呈飽和性結合有關。清除期長與藥物蓄積無關。Linagliptin 蓄積的有效半衰期(口服多劑 linagliptin 5 mg)約為 12 小時。Linagliptin 5 mg 一天一次用藥之後，血中濃度可於第三劑達到穩定狀態，與第一劑相較，穩定狀態時的 C_{max} 與 AUC 增加 1.3 倍。受試者內與受試者間的 linagliptin AUC 變異係數皆不大(分別為 12.6%與 28.5%)。在 1 至 10 mg 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。

吸收

Linagliptin 的絕對生體可用率約為 30%。高脂膳食可使 C_{max} 降低 15%，AUC 增加 4%；此影響不具臨床重要性。TRAJENTA 可與食物一起服用，亦可空腹服用。

分佈

健康受試者接受靜脈注射單劑 linagliptin 5 mg 之後，穩定狀態的虛擬分佈體積(apparent volume of distribution)平均約為 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%，≥30 nmol/L 則下降至 75~89%；此現象顯示，當 linagliptin 濃度增加時，其與 DPP-4 的結合可達到飽和。在高濃度下，DPP-4 會完全飽和，因此有 70%至 80%的 linagliptin 為結合狀態，有 20%至 30%則在血漿中呈未結合狀態。在腎功能或肝功能受損的病患，此藥物在血漿中的結合狀況並未改變。

代謝

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 會被代謝為不具藥理活性的代謝物，穩定狀態時其暴露量約為 linagliptin 的 13.3%。

排泄

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為 70 mL/min。

特定族群

腎功能不全

一項開放標示的藥物動力學研究，針對各種程度之慢性腎功能不全的男性與女性病患，進行 linagliptin 5 mg 的藥物動力學評估。此項試驗共收錄 6 名腎功能正常(肌酸酐清除率[CrCl] ≥80 mL/min)的受試者、6 名輕度腎功能不全(CrCl 50 至 <80 mL/min)的病患、6 名中度腎功能不全(CrCl 30 至 <50 mL/min)的病患、10 名重度腎功能不全(CrCl <30 mL/min)的第二型糖尿病患者，以及 11 名腎功能正常的第二型糖尿病患者。肌酸酐清除率係由 24 小時尿中肌酸酐清除量計算，或根據 Cockcroft-Gault 公式從血清肌酸酐估計。

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($AUC_{\tau,ss}$ 增加 71%， C_{max} 增加 46%)。此暴露量增加與蓄積半衰期延長、終端排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% ($AUC_{\tau,ss}$ 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所用劑量的 7%。

此項試驗與族群藥物動力學分析皆顯示，無須為腎功能不全病患進行劑量調整。

肝功能不全

相較於健康受試者，輕度肝功能不全(Child-Pugh 第 A 級)病患的穩定狀態 linagliptin 暴露量($AUC_{\tau,ss}$)大約低 25%， $C_{max,ss}$ 則約低 36%；而中度肝功能不全(Child-Pugh 第 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 第 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。無須為肝功能不全病患調整 linagliptin 的劑量。

身體質量指數(BMI)/體重

無須依據 BMI/體重調整劑量。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存在具臨床意義的影響。

性別

無須依據性別調整劑量。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存在具臨床意義的影響。

老年人

無須依據年齡調整劑量。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。

兒童

尚未針對兒童病患進行 linagliptin 之藥物動力學研究。

人種

無須依據人種調整劑量。依據現有的藥物動力學資料(包含：白人、西班牙裔、黑人與亞洲人種)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。

藥物交互作用

體外藥物交互作用評估

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

Linagliptin 為 P-glycoprotein(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研究皆顯示，治療濃度下的 linagliptin 不太可能與其他 P-gp 受質產生交互作用。

體內藥物交互作用評估

CYP3A4 或 P-gp 之誘發劑(例如 rifampin)可能導致 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(organic cationic transporter，簡稱「OCT」)產生藥物交互作用的可能性不高。根據上述藥物動力學研究結果，無須對 TRAJENTA 進行劑量調整。

表 2：併用藥物對 Linagliptin 之全身暴露量的影響

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

*多劑量（穩定狀態），除非另有註明
[#] 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

表 3：Linagliptin 對併用藥物之全身暴露量的影響

併用藥物	併用藥物的用法用量*	Linagliptin 的用法用量*	幾何平均比值 (有／無併用藥物的比值) 無影響= 1.0		
				AUC [†]	C _{max}
Metformin	850 mg TID	10 mg QD	metformin	1.01	0.89
Glyburide	1.75 mg [#]	5 mg QD	glyburide	0.86	0.86
Pioglitazone	45 mg QD	10 mg QD	pioglitazone	0.94	0.86
			代謝物 M-III	0.98	0.96
			代謝物 M-IV	1.04	1.05
Digoxin	0.25 mg QD	5 mg QD	digoxin	1.02	0.94
Simvastatin	40 mg QD	10 mg QD	simvastatin	1.34	1.10
			simvastatin acid	1.33	1.21
Warfarin	10 mg [#]	5 mg QD	R-warfarin	0.99	1.00
			S-warfarin	1.03	1.01
			INR	0.93**	1.04**
			PT	1.03**	1.15**
Ethinylestradiol 與 levonorgestrel	ethinylestradiol 0.03 mg 與 levonorgestrel 0.150 mg QD	5 mg QD	ethinylestradiol	1.01	1.08
			levonorgestrel	1.09	1.13

*多劑量（穩定狀態），除非另有註明
[#] 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：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

13 非臨床毒物學

13.1 致癌性、致突變性、生育力受損

在一項為期兩年的研究中，6、18 與 60 mg/kg 劑量的 linagliptin 並未增加雄性與雌性大鼠的腫瘤發生率。根據 AUC 暴露量，此最高劑量(60 mg/kg)約為臨床劑量（5 mg/天）的 418 倍。在一項為期兩年的研究中，最高 80 mg/kg（雄性）與 25 mg/kg（雌性）劑量的 linagliptin 並未增加小鼠的腫瘤發生率，根據 AUC 暴露量，此劑量約為臨床劑量的 35 與 270 倍。根據 AUC 暴露量，更高劑量的 linagliptin (80 mg/kg)（根據 AUC 暴露量，約為臨床劑量的 215 倍）可導致雌性小鼠的淋巴瘤發生率增加。
 在 Ames 細菌致突變性檢測、染色體畸變檢測與體內微核檢測(micronucleus assay)中，linagliptin 皆不具有致突變性或誘變性(clastogenic)（不論有或無代謝活化作用）。
 在大鼠的生殖力研究中，在最高 240 mg/kg 劑量下（根據 AUC 暴露量，約為臨床劑量的 943 倍），linagliptin 對於早期胚胎發育、交配、生殖力或活產率皆無不良影響。

14 臨床試驗

已在臨床試驗中對 TRAJENTA 單獨療法以及與 metformin、glimepiride 及 pioglitazone 的合併療法進行研究。目前尚無針對 TRAJENTA 與胰島素合併療法的研究。
 在 8 項雙盲、以安慰劑對照的臨床安全性與療效試驗中，已有大約 3800 名第二型糖尿病患者接受隨機分組，以評估 linagliptin 對於血糖的控制效果。這些臨床試驗的整體人種／種族分布約為：白人 65%、亞洲人 33%、黑人 2%，並包含 14%的西班牙裔／拉丁裔病患。有 52%的受試者為男性。受試者的整體平均年齡為 57 歲(範圍在 20 至 80 歲)。此外，亦針對無法以 metformin 有效控制血糖的 1500 名以上第二型糖尿病患者，進行為期 52 週、以活性劑(glimepiride)對照的試驗。
 相較於安慰劑，接受 TRAJENTA 治療的第二型糖尿病患者在血紅素 A1c (A1C)、空腹血糖(FPG)與飯後 2 小時血糖(PPG)方面，皆出現具臨床意義的顯著改善。

14.1 單獨療法

共有 730 名第二型糖尿病患者參與兩項雙盲、以安慰劑對照的試驗（分別為期 18 與 24 週），以評估 **TRAJENTA** 的療效與安全性。在這兩項單獨療法試驗中，正在接受抗高血糖藥物治療的病患停用藥物，接受飲食控制、運動以及約 6 週的藥物洗除期（包括最後兩週的開放標示安慰劑導入期）。洗除期之後血糖控制不良（A1C 為 7%至 10%）的病患即可接受隨機分組；當時並未接受抗高血糖藥物治療且血糖控制不良（A1C 為 7%至 10%）的病患（停止治療至少 8 週），則於完成為期兩週的開放標示安慰劑導入期之後接受隨機分組。為期 18 週的研究僅收錄不適合以 metformin 治療的病患，有 76 名受試者經隨機

分派至安慰劑組，有 151 人分派至 linagliptin 5 mg 組。在為期 24 週的試驗中，有 167 名受試者經隨機分派至安慰劑組，有 336 人分派至 linagliptin 5 mg 組。在為期 18 週的試驗期間無法達到特定血糖目標的受試者，可接受 pioglitazone 及／或胰島素救援治療；在為期 24 週的試驗中則以 metformin 作為救援療法。相較於安慰劑，一天 5 mg 的 TRAJENTA 可使 A1C、FPG 與 2 小時 PPG 獲得具統計顯著性的改善（表 4）。在為期 18 週的試驗中，TRAJENTA 5 mg 組與安慰劑組分別有 12%與 18%的受試者需要救援治療。在為期 24 週的試驗中，TRAJENTA 5 mg 組與安慰劑組分別有 10.2%與 20.9%的受試者需要救援治療。相較於安慰劑組的 A1C 改善狀況不受性別、年齡、人種、先前之抗高血糖治療、基準點 BMI 或胰島素抵抗性標準指數(HOMA-IR)的影響。如同第二型糖尿病藥物試驗的典型狀況，使用 TRAJENTA 時的 A1C 平均降幅與基準點時 A1C 升高的程度有關。在這兩個為期 18 與 24 週的試驗中，TRAJENTA 組的 A1C 與基準值的差異分別為-0.4%與-0.4%，安慰劑組則分別為 0.1%與 0.3%。在體重與基準值的變化上，兩治療組間並無顯著差異。

表 4：以安慰劑對照之 TRAJENTA 單獨療法試驗中的血糖參數*

	18 週試驗		24 週試驗	
	TRAJENTA 5 mg	安慰劑	TRAJENTA 5 mg	安慰劑
A1C (%)				
受試者人數	n = 147	n = 73	n = 333	n = 163
基準值（平均）	8.1	8.1	8.0	8.0
與基準值的變化（校正後的平均值）	-0.4	0.1	-0.4	0.3
與安慰劑組的差異（校正後的平均值）(95% CI)	-0.6 (-0.9, -0.3)		-0.7% (-0.9, -0.5)	
達 A1C <7%目標的受試者 (%)	41 (28%)	11 (15%)	77 (25%)	17 (12%)
FPG (mg/dL)				
受試者人數	n = 138	n = 66	n = 318	n = 149
基準值（平均）	178.4	175.6	164	166
與基準值的變化（校正後的平均值）	-13.3	7.2	-8.5	14.8
與安慰劑組的差異（校正後的平均值）(95% CI)	-20.5 (-31.1, -9.9)		-23.3 (-30.4, -16.3)	
2 小時 PPG (mg/dL)				
受試者人數	無此數據	無此數據	n = 67	n = 24
基準值（平均）			258	244
與基準值的變化（校正後的平均值）			-33.5	24.9
與安慰劑組的差異（校正後的平均值）(95% CI)			-58.4 (-82.3, -34.4)	

*使用參與試驗時最後一次觀察值的全分析族群

14.2 合併療法

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 與另一種抗高血糖藥物的病患(n = 207)，則於約 6 週的 metformin 單獨療法（至少一天 1500 mg）導入期之後接受隨機分組。將受試者隨機分派至添加 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 出現具統計顯著性的改善（表 5）。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。在為期 24 週的治療期間，TRAJENTA／metformin 組與安慰劑／metformin 組的 A1C 與基準點之平均變化如圖 2 所示。兩治療組的體重下降幅度相近。

表 5：以安慰劑對照之 TRAJENTA 與 Metformin 合併療法試驗中的血糖參數*

	TRAJENTA 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
與基準值的變化（校正後的平均值）	-0.5	0.15
與安慰劑+ metformin 組的差異（校正後的平均值）(95% CI)	-0.6 (-0.8, -0.5)	
達 A1C <7%目標的受試者(%)	145 (28.3)	20 (11.4)
FPG (mg/dL)		
受試者人數	n = 495	n = 159
基準值（平均）	169.0	163.8
與基準值的變化（校正後的平均值）	-10.7	10.5
與安慰劑+ metformin 組的差異（校正後的平均值）(95% CI)	-21.1 (-27.3, -15.0)	
2 小時 PPG (mg/dL)		
受試者人數	n = 78	n = 21
基準值（平均）	270	274
與基準值的變化（校正後的平均值）	-48.9	18.3
與安慰劑+ metformin 組的差異（校正後的平均值）(95% CI)	-67.1 (-94.7, -39.6)	

*使用參與試驗時最後一次觀察值的全分析族群

以 Glimepiride 作為活性對照劑的 Metformin 併用試驗

在一項為期 104 週、雙盲、以 glimepiride 對照的不劣性試驗中，針對無法以 metformin 有效控制血糖的第二型糖尿病患者評估添加 linagliptin 的療效。正在接受 metformin 單獨療法的受試者須進入為期 2 週的導入期，而正在接受 metformin 加另一種抗高血糖藥物治療的受試者則須進入為期 6 週的 metformin 單獨療法（劑量 ≥ 1500 mg/天）導入期及洗除另一種藥物，再接受 2 週的安慰劑導入期，隨後將血糖控制不佳（A1C 6.5%至 10%）的受試者隨機分派(1:1)至添加 linagliptin 5 mg 一天一次或 glimepiride 的治療組。Glimepiride 組受試者的 glimepiride 初始劑量為 1 mg/天，然後視需要於隨後 12 週期間調整劑量（最高 4 mg/天），以達到最理想的血糖控制。之後，glimepiride 的劑量即維持固定，除非是為了預防低血糖症而調降劑量。治療 52 週之後，linagliptin 與 glimepiride 皆可使 A1C 較基準點(平均值 7.7%)降低（linagliptin 組降低 0.4%，glimepiride 組降低 0.6%）（表 6）。針對意圖治療族群，採用最後觀察值前推方法時，兩治療組間在 HbA1c 相較於基準值之變化上的差異為 0.2%（雙尾 97.5%信賴區間：0.1%至 0.3%）。這些結果與完成試驗者分析(completers analysis)的結果一致。Linagliptin 組受試者的平均體重較基準點顯著下降，glimepiride 組則顯著上升（-1.1 公斤相較於+1.4 公斤， $p < 0.0001$ ）。

表 6：針對無法以 Metformin 有效控制血糖者比較添加 TRAJENTA 與 Glimepiride 的試驗中第 52 週時的血糖參數**

	TRAJENTA 5 mg + Metformin	Glimepiride + Metformin (Glimepiride 平均劑量 3 mg)
A1C (%)		
受試者人數	n = 766	n = 761
基準值（平均）	7.7	7.7
與基準值的變化（校正後的平均值）	-0.4	-0.6
與 glimepiride 組的差異（校正後的平均值） (97.5%CI)	--	0.2 (0.1, 0.3)
FPG (mg/dL)		
受試者人數	n = 736	n = 731
基準值（平均）	164.1	166.6
與基準值的變化（校正後的平均值）	-8.6	-16.2
低血糖症發生率(%)		
受試者人數	n = 778	N = 781
發生率	5.4*	31.8

* $p < 0.0001$ （相較於 glimepiride）

**使用參與試驗時最後一次觀察值的全分析族群

添加至 Pioglitazone 的合併療法

在一項評估 linagliptin 與 pioglitazone 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 389 名第二型糖尿病患者。正在接受口服抗高血糖治療的受試者須停止治療 6 週（4 週加 2 週開放標示安慰劑導入期）。未曾接受治療的受試者，可直接進入 2 週的安慰劑導入期。於導入期之後，將受試者隨機分派接受 linagliptin 5 mg 或安慰劑，兩者皆分別併用一天 30 mg 的 pioglitazone。試驗期間無法達到特定血糖控制目標的受試者，可接受 metformin 救援治療。血糖評估指標量值為 A1C 與 FPG。相較於安慰劑與 pioglitazone 合併療法，linagliptin 5 mg 與 pioglitazone 30 mg 起始併用時，可使 A1C 與 FPG 出現具統計顯著性的改善（表 7）。Linagliptin 5 mg / pioglitazone 30 mg 組與安慰劑 / pioglitazone 組分別有 7.9%與 14.1%的受試者接受救援治療。試驗期間，兩組受試者的體重皆有所增加，linagliptin 5 mg / pioglitazone 30 mg 組與安慰劑 / pioglitazone 組校正後的平均體重分別較基準點增加 2.3 與 1.2 公斤($p = 0.0141$)。

表 7：以安慰劑對照之 TRAJENTA 與 Pioglitazone 合併療法試驗中的血糖參數*

	TRAJENTA 5 mg + Pioglitazone	安慰劑 + Pioglitazone
A1C (%)		
受試者人數	n = 252	n = 128
基準值（平均）	8.6	8.6
與基準值的變化（校正後的平均值）	-1.1	-0.6
與安慰劑+ pioglitazone 組的差異（校正後的平均值） (95% CI)	-0.5 (-0.7, -0.3)	
達 A1C <7%目標的受試者，n (%)	108 (42.9)	39 (30.5)
FPG (mg/dL)		
受試者人數	n = 243	n = 122
基準值（平均）	188.4	186.4
與基準值的變化（校正後的平均值）	-32.6	-18.4
與安慰劑+ pioglitazone 組的差異（校正後的平均值） (95% CI)	-14.2 (-21.1, -7.3)	

*使用參與試驗時最後一次觀察值的全分析族群

添加至磺醯尿素類藥物的合併療法

在一項評估 linagliptin 與磺醯尿素類藥物(SU)合併療法之療效的 18 週、隨機分組、雙盲、以安慰劑對照的試驗中，共收錄 245 名第二型糖尿病患者。正在接受磺醯尿素類藥物單獨療法的受試者(n = 142)於完成 2 週的單盲安慰劑導入期之後接受隨機分組。正在接受磺醯尿素類藥物加另一種口服抗高血糖藥物治療的受試者(n = 103)，則於 4 週的洗除期與 2 週的單盲安慰劑導入期之後接受隨機分組。將受試者隨機分派至添加 linagliptin 5 mg 或安慰劑，皆為一天一次的治療組。試驗期間無法達到特定血糖控制目標的受試者，可接受 metformin 救援治療。血糖評估指標量值包括 A1C 與 FPG。與磺醯尿素類藥物併用時，相較於安慰劑，以 linagliptin 治療 18 週後，可使 A1C 出現具統計顯著性的改善；使用 linagliptin 時所觀察到的 FPG 改善幅度相較於安慰劑則不具統計顯著性（表 8）。Linagliptin 5 mg 組與安慰劑組分別有 7.6%與 15.9%的受試者接受救援治療。Linagliptin 組與安慰劑組的體重變化並無顯著差異。

表 8：以安慰劑對照之 TRAJENTA 與磺醴尿素類藥物合併療法試驗中的血糖參數*

	TRAJENTA 5 mg + SU	安慰劑 + SU
A1C (%)		
受試者人數	n = 158	n = 82
基準值（平均）	8.6	8.6
與基準值的變化（校正後的平均值）	-0.5	-0.1
與安慰劑+ SU 組的差異（校正後的平均值）(95% CI)	-0.5 (-0.7, -0.2)	--
達 A1C <7%目標的受試者(%)	15.2	3.7
FPG (mg/dL)		
受試者人數	n = 155	n = 78
基準值（平均）	180	171
與基準值的變化（校正後的平均值）	-8.2	-1.8
與安慰劑+ SU 組的差異（校正後的平均值）(95% CI)	-6.4 (-17.2, 4.3)	--

SU = 磺醴尿素類藥物(sulfonylurea)

*使用參與試驗時最後一次觀察值的全分析族群

添加至 Metformin 及一種磺醴尿素類藥物的合併療法

在一項評估 linagliptin 與一種磺醴尿素類藥物及 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醴尿素類藥物為：glimepiride (31%)、glibenclamide (26%)與 gliclazide (26%，尚未在美國上市)。正在接受一種磺醴尿素類藥物及 metformin 治療的受試者，經隨機分派接受 linagliptin 5 mg 或安慰劑皆為一天一次的治療。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。

與磺醴尿素類藥物及 metformin 併用時，相較於安慰劑，TRAJENTA 可使 A1C 與 FPG 出現具統計顯著性的改善（表 9）。相較於安慰劑，整個試驗族群（接受 TRAJENTA 與磺醴尿素類藥物及 metformin 合併療法者）的 A1C 平均降低 0.6%，FPG 亦降低 12.7 mg/dL。TRAJENTA 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，兩組間並無顯著差異。

表 9：以安慰劑對照之 TRAJENTA 與 Metformin 及磺醴尿素類藥物合併療法試驗中的血糖參數*

	TRAJENTA 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
與基準值的變化（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 (%)	243 (31.2)	24 (9.2)
FPG (mg/dL)		
受試者人數	n = 739	n = 248
基準值（平均）	159.2	162.6
與基準值的變化（校正後的平均值）	-4.6	8.1
與安慰劑組的差異（校正後的平均值）(95% CI)	-12.7 (-18.1, -7.3)	

SU = 磺醴尿素類藥物(sulfonylurea)

*使用參與試驗時最後一次觀察值的全分析族群

16 供應形式／儲存與操作

TRAJENTA 錠劑為含有 5 mg linagliptin 的淺紅色、圓形、兩面中央凸起、邊緣呈斜面的膜衣錠，兩面分別壓印「D5」字樣與百靈佳殷格翰公司標誌。

以下列包裝供應：

2- 1000 錠鋁箔盒裝。

儲存

請儲存於 30°C 以下。請存放於兒童無法取得的安全處所。

保存期限請見外盒。

17.1 使用說明

請告知病患 TRAJENTA 可能具有的風險與益處，以及替代療法。亦請告知病患配合飲食方針、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、感染或手術等壓力時立即就醫，因為病患需要的藥物可能有所改變。

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

請病患於開始接受 TRAJENTA 治療之前先詳閱病患須知，並於每次處方更新時重新閱讀。請病患於出現任何不尋常的症狀時或任何已知的症狀持續存在或惡化時通知醫師。

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。

製造廠/廠址

Boehringer Ingelheim Roxane, Inc.

1809 Wilson Road,

Columbus, Ohio 43228, USA

國外許可證持有者

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

藥商/地址

台灣百靈佳股格翰股份有限公司

台北市民生東路三段 49/51 號 12 樓

授權者：

德國股格翰市百靈佳股格翰國際公司(Boehringer Ingelheim International GmbH)

版權所有© 2011 年。百靈佳股格翰國際公司，保留所有權利。

2011 US PI