

糖倍平 膜衣錠 2.5/850 毫克

Trajenta Duo 2.5/850mg Film-Coated Tablets

衛署藥輸字 第 025792 號

須由醫師處方使用

版本日期 2025-06-19

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（ $>5 \text{ mmol/L}$ ）、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 $>5 \text{ mcg/mL}$ [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[詳見用法及用量 (3)、禁忌 (4)、警語及注意事項 (5.1)、交互作用 (7) 與特殊族群注意事項 (6)]。

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 性狀

1.1 有效成分及含量

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 HCl。

Linagliptin

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

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

其實驗式為 $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_2$ ，而分子量為472.54 g/mol。結構式為：

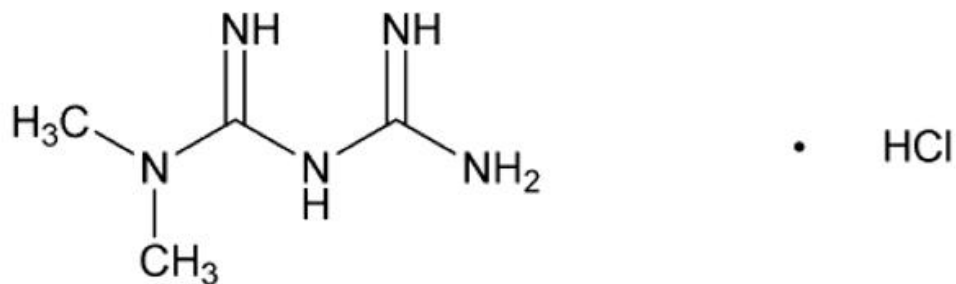


Linagliptin為白色至淡黃色、不具或稍具吸濕性的固體物質，而水溶性極低（0.9 mg / mL）。Linagliptin可溶於甲醇（約60 mg / mL）、略溶於乙醇（約10 mg / mL）、幾乎不溶於異丙醇（isopropanol）（<1 mg / mL）與丙酮（約1 mg / mL）。

Metformin HCl

Metformin HCl（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 HCl為白色至灰白色結晶化合物；分子式為 $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ，而分子量為165.63 g/mol。Metformin HCl可溶於水，幾乎不溶於丙酮、乙醚及氯仿；metformin的pKa值為12.4；1%的metformin hydrochloride水溶液 pH 值為6.68。其結構式如下：



TRAJENTA DUO

每顆TRAJENTA DUO口服膜衣錠含有2.5 mg linagliptin與850 mg metformin HCl (相當於662.88 mg metformin)。

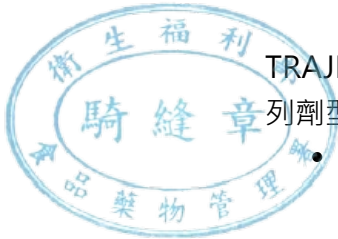
1.2 賦形劑

賦形劑成份為下列：精氨酸（arginine）、玉米澱粉（corn 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/850 mg含黃色氧化鐵及紅色氧化鐵。

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀



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

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

2 適應症

2.1 適應症

與飲食控制及運動配合治療，藉以改善下列第2型糖尿病成人病人的血糖控制效果：（1）已在合併使用linagliptin與metformin治療且受到良好控制效果的病人、（2）單獨使用metformin未能達到適當控制效果的病人、以及（3）與sulphonylurea併用（亦即三重合併療法），用於治療使用最高耐受劑量之metformin與sulphonylurea仍未能達到適當控制效果的病人。[詳見用法及用量（3）與臨床試驗資料（12）]。

2.2 使用上的重要限制

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

由於尚未針對具有胰臟炎病史的病人進行TRAJENTA DUO的相關研究，因此目前仍不瞭解具有胰臟炎病史之病人使用TRAJENTA DUO，是否會增加發生胰臟炎的風險[請參閱警語及注意事項（5.1）]。

3 用法及用量

本藥須由醫師處方使用。

3.1 用法用量

TRAJENTA DUO的劑量應根據有效性及耐受性進行個人化之調整，但不可超過最高建議劑量（2.5 mg linagliptin / 1000 mg metformin HCl，一天兩次）。TRAJENTA DUO須一天口服兩次、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[性狀（1）]。

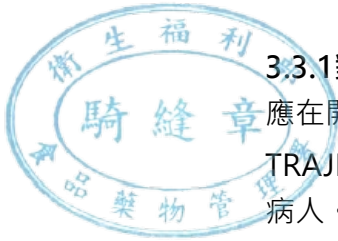
建議的初始劑量：

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

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

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

3.3 特殊族群用法用量



3.3.1 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 m²的病人。

不建議讓eGFR介於30-45 mL/min/1.73 m²的病人起始即使用TRAJENTA DUO。

對於正在使用TRAJENTA DUO且隨後eGFR降至低於45 mL/min/1.73 m²的病人，應評估繼續治療的益處與風險。

若病人的eGFR隨後降至低於30 mL/min/1.73 m²，則應停止使用TRAJENTA DUO [詳見禁忌 (4) 與警語及注意事項 (5.1)]。

3.3.2 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 m²的病人、有肝臟疾病、酒精中毒或心臟衰竭病史的病人、或將接受動脈注射含碘顯影劑的病人，在進行含碘顯影劑造影程序時或之前，應停止使用TRAJENTA DUO。在造影程序後48小時重新評估eGFR，若腎功能穩定，即可重新開始使用TRAJENTA DUO [詳見警語及注意事項 (5.1)]。

3.3.3 肝功能不全者

不建議肝功能不全病人使用TRAJENTA DUO [詳見警語及注意事項(5.1)]。

3.3.4 小兒

TRAJENTA DUO在兒童病人使用的安全性及有效性，尚未獲得確立[詳見特殊族群注意事項(6.4)]。

4 禁忌

TRAJENTA DUO不可用於有下列狀況的病人：

- 重度腎功能不全 (eGFR低於30 mL/min/1.73 m²) [詳見警語及注意事項 (5.1)]。
- 急性或慢性代謝性酸中毒，包括糖尿病酮酸中毒[詳見警語及注意事項 (5.1)]。
- 對於linagliptin、metformin或是TRAJENTA DUO之賦形劑過敏者，過敏反應例如急性過敏、血管性水腫、鱗片狀脫落性皮膚疾病、蕁麻疹或支氣管過敏曾發生於linagliptin[詳見警語及注意事項 (5.1) 及不良反應 (8)]。

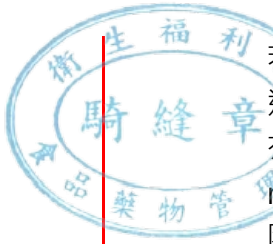
5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 乳酸酸中毒

Metformin

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



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

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

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

腎功能不全：上市後發生與metformin有關之乳酸酸中毒的病例，主要發生在有嚴重腎功能不全的病人。Metformin蓄積以及與metformin有關之乳酸酸中毒的風險會隨腎功能不全的嚴重程度增高，因為大部分的metformin經由腎臟排除。根據病人腎功能提出的臨床建議包括[詳見用法及用量 (3) 與臨床藥理學 (10)]：

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

藥物交互作用：TRAJENTA DUO與特定藥物併用可能使與metformin有關之乳酸酸中毒的風險增高：會降低腎功能、會導致血行力學顯著改變、干擾酸鹼平衡或增加metformin蓄積的藥物[詳見交互作用 (7)]。因此，應考慮更頻繁地進行病人監測。

年滿65歲或更年長者：與metformin有關之乳酸酸中毒風險會隨病人的年齡增高，因為老年病人出現肝臟、腎臟或心臟功能不全的可能性高於較年輕者，應更頻繁對老年病人進行腎功能評估[詳見特殊族群注意事項 (6)]。

放射性影像檢查使用顯影劑：在放射性影像檢查中，接受metformin治療的病人以血管注射含碘顯影劑可能導致腎功能急速下降而發生乳酸中毒。若病人的eGFR介於30-60 mL/min/1.73m²、或具有肝臟疾病病史、酗酒、心臟衰竭、或將經由動脈投予含碘顯影劑，應在檢查時或檢查前暫時停用本品。在造影程序48小時後重新評估eGFR，確認病人的腎功能穩定後才能重新開始使用本品。

手術與其他程序：由於進行手術或其他程序期間禁食和禁水，可能使血容量不足、低血壓和腎功能不全的風險增加，當病人被限制食物和液體的攝取時，應暫時停用TRAJENTA DUO。

缺氧狀態：在metformin相關的乳酸中毒上市後案例中，有數件發生於急性鬱血性心臟衰竭的情況 (尤其是伴隨器官灌流不足和低血氧症時)。心血管虛脫 (休克)、急



性心肌梗塞、敗血症和其他可能的低血氧情況，皆可能引發乳酸中毒，亦可能引起腎前性氮血症（prerenal azotemia）。若病人發生這類事件，請停用TRAJENTA DUO。

過量酒精攝取：酒精可加劇metformin對乳酸代謝的作用，而可能增加metformin相關的乳酸中毒風險。應提醒病人在接受TRAJENTA DUO治療的期間，不可過量飲酒。

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

5.1.2 胰臟炎

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

應特別注意是否出現胰臟炎的潛在徵兆與症狀，若懷疑出現胰臟炎，請立即停止使用TRAJENTA DUO並開始實施適當的處置。目前仍不瞭解具有胰臟炎病史之病人使用TRAJENTA DUO，是否會增加發生胰臟炎的風險。

5.1.3 併用胰島素與胰島素促分泌物質時發生的低血糖

已知胰島素促分泌劑與胰島素可能引發低血糖症。TRAJENTA DUO與胰島素促分泌物質（例如，磺醯尿素類藥物）或胰島素併用時，低血糖的發生風險較高 [請參閱不良反應 (8)]。因此，在與TRAJENTA DUO併用時，為降低低血糖症風險，可能必須降低胰島素促分泌劑或胰島素的劑量[詳見交互作用 (7)]。

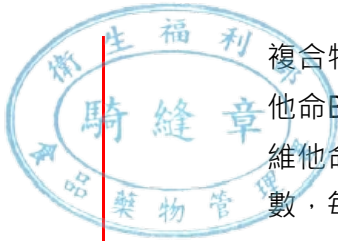
5.1.4 過敏反應

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

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

5.1.5 維他命B₁₂ 缺乏

在為期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B₁₂降至正常濃度以下。不過，此濃度降低的現象（可能因B₁₂-內生性因子



複合物吸收B₁₂的程序受干擾所致)可能伴隨貧血,但停止使用metformin或是補充維他命B₁₂可以迅速逆轉。某些人(維他命B₁₂或鈣之攝取或吸收不足者)似乎較易出現維他命B₁₂濃度低於正常值的狀況。每年測量一次TRAJENTA DUO病人的血液學參數,每隔2至3年測量一次維生素B₁₂,並處理任何異常[請參閱不良反應(8)]。

5.1.6嚴重和致行動不便之關節疼痛

Linagliptin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並適時停藥。

5.1.7 大疱性類天皰瘡 (Bullous Pemphigoid)

在CARMELINA試驗中[詳見臨床試驗資料(12)],有7名(0.2%)接受linagliptin治療的病人發生大疱性類天皰瘡,其中3人(0.1%)需要住院治療;接受安慰劑治療者則無此病例的報告。DPP-4抑制劑的上市後報告中曾有需要住院的大疱性類天皰瘡案例。在所報告的病例中,病人通常可在接受局部或全身性免疫抑制治療與停止使用DPP-4抑制劑之後復原。請告知病人,應通報在接受TRAJENTA DUO時出現的水泡或糜爛。若懷疑有大疱性類天皰瘡,應停止使用TRAJENTA DUO,考慮轉診皮膚科醫師並接受診斷及適當的治療。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

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

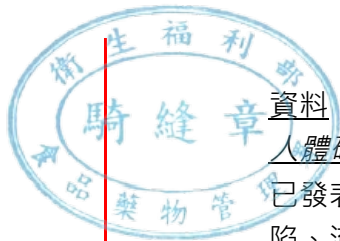
在動物生殖研究中,根據暴露量計算,在懷孕的大鼠之器官形成期間使用接近臨床最高建議劑量的linagliptin與metformin合併療法劑量時,未觀察到對發育有不良影響(詳見「資料」一節)。

在有孕前糖尿病且HbA_{1c} >7的女性,其小孩出現重大先天缺陷的背景風險估計值為6-10%,在HbA_{1c} >10的女性則高達20-25%,但不知道此族群的流產背景風險估計值。在美國一般族群之經臨床確認的懷孕中,重大先天缺陷與流產的背景風險估計值分別為2-4%與15-20%。

臨床考量

疾病相關的母體和/或胚胎/胎兒風險:

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



資料

人體研究資料

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

動物實驗數據

於懷孕Wistar Han大鼠的器官形成期間同時使用TRAJENTA DUO的兩種成分linagliptin與metformin。根據暴露量計算，在使用與最高建議臨床劑量相近的劑量時，未觀察到不良的發育結果。使用可能具有母體毒性的較高劑量時，此合併療法中的metformin（根據暴露量計算，劑量為臨床劑量2000 mg的至少9倍）與胎兒肋骨和肩胛骨畸形的發生率上升有關。

Linagliptin

在劑量最高達240 mg/kg與150 mg/kg下，於懷孕Wistar Han大鼠與喜馬拉雅兔的器官形成期間使用linagliptin時，皆不具致畸胎性。根據暴露量計算，在大鼠與兔子使用的這些劑量約分別為臨床劑量的943與1943倍。在雌性Wistar Han大鼠懷孕第6天至哺乳第21天期間，使用人體最高建議劑量49倍的linagliptin劑量時（根據暴露量計算），並未在幼鼠觀察到功能、行為或生殖毒性。

在懷孕的大鼠與兔子經口服投藥之後，linagliptin可通過胎盤進入胎兒體內。

口服投藥給予懷孕大鼠及兔子後，Linagliptin會穿過胎盤進入胎兒。

Metformin HCl

於懷孕Sprague Dawley大鼠和兔子使用Metformin HCl 高達一天600 mg/kg劑量時，於器官形成期間，不具對發育的不良影響。根據體表面積計算，此暴露量分別約為人類臨床劑量2000mg之二和六倍。

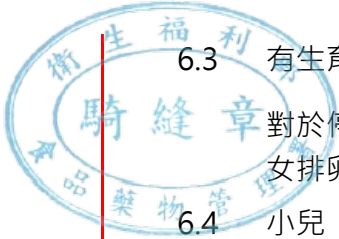
6.2 哺乳

風險摘要

關於TRAJENTA DUO 或其成分(linagliptin或metformin)是否會進入人類的乳汁以及其對哺乳嬰兒或乳汁生成有何影響，資料有限。然而，linagliptin會分泌到授乳中大鼠的乳汁內。已發表的少數研究報告指出metformin會分泌到人類的乳汁內（詳見「資料」一節）。因此，應考量餵哺母乳對嬰兒發育與健康的益處以及母親對TRAJENTA DUO的臨床需求以及TRAJENTA DUO或潛在母體狀況可能對哺乳嬰兒造成的任何不利影響。

資料

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



6.3 有生育能力的女性與男性

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

6.4 小兒

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

一項針對157位10至17歲第二型糖尿病控制不佳的小兒病人執行之為期26週隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗中，並未證實linagliptin的有效性。

6.5 老年人

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)及藥理特性(10)]。

Linagliptin

在linagliptin臨床試驗中，1085名給予linagliptin的病人為65歲以上的病人，131名為75歲以上的病人。在這些linagliptin的臨床試驗中，並沒有在老年和年輕成年病人中觀察到linagliptin安全性或有效性的整體差異。

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。對於年齡較長的病人，因為其腎功能可能降低，因此metformin初始劑量與維持劑量皆應較為保守。任何劑量調整皆應根據謹慎的腎功能評估結果進行。一般而言，為老年病人選擇劑量時應謹慎，由於老年病人的肝臟、腎臟或心臟功能降低以及同時罹患其他疾病或併用其他藥物療法的機會較高，且乳酸中毒風險較高，通常應從較低劑量開始，本品用於年長病人時應更頻繁進行腎功能評估。[詳見禁忌(4)、警語及注意事項(5.1)及藥理特性(10)]。

6.6 肝功能不全

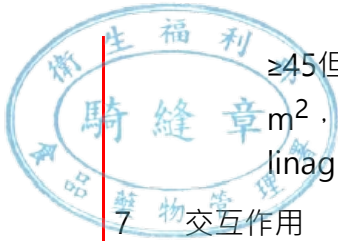
曾有肝功能不全的病人使用metformin後發生乳酸中毒。本品避免使用於具有肝臟疾病的病人。[詳見警語及注意事項(5.1)]。

6.7 腎功能不全

Metformin主要經由腎臟排除，其在體內推積和乳酸中毒的風險會隨著腎功能不全的嚴重程度而增加。TRAJENTA DUO禁用於腎絲球濾過率估計值(eGFR)低於30 mL/min/1.73 m²的重度腎功能不全病人[詳見用法及用量(3)、禁忌(4)、警語及注意事項(5.1)及藥理特性(10)]。

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用於腎功能不全病人時，無需進行劑量調整。

於CARMELINA試驗病人[詳見臨床試驗資料(12)]之linagliptin治療組，有2200名(63%)腎功能不全病人(eGFR < 60 mL / min / 1.73 m²)，其中約20%受試者其eGFR

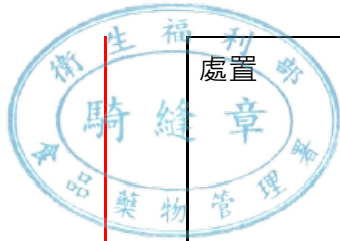


≥ 45 但 < 60 mL / min / 1.73 m^2 · 28% 受試者其 eGFR ≥ 30 但 < 45 mL / min / 1.73 m^2 · 15% 受試者其 eGFR < 30 mL / min / 1.73 m^2 。在不良反應的整體發生率上，linagliptin 與安慰劑兩治療組之間大致相近。

7 交互作用

表1 與TRAJENTA DUO 臨床上相關的交互作用

碳酸酐酶 (Carbonic Anhydrase) 抑制劑	
臨床上的影響	Topiramate或其他碳酸酐酶抑制劑 (例如，zonisamide、acetazolamide或dichlorophenamide) 常會降低血清中的重碳酸鹽 (bicarbonate) 濃度，並誘發非陰離子間隙、高氯血症性代謝性酸中毒 (hyperchloremic metabolic acidosis)。TRAJENTA DUO與這些藥物併用可能增高乳酸酸中毒的風險。
處置	應考慮更頻繁地監測這些病人。[詳見警語及注意事項 (5.1) 與臨床藥理特性學 (10)]。
可降低Metformin清除率的藥物	
臨床上的影響	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[詳見藥理特性 (10)]。
處置	應考量併用時的益處與風險。
酒精	
臨床上的影響	已知酒精可加劇metformin對乳酸代謝的作用
處置	應警告病人勿於服用TRAJENTA DUO期間飲酒過量。
胰島素促分泌劑或胰島素	
臨床上的影響	TRAJENTA DUO與胰島素促分泌物質 (例如，磺醯尿素類藥物) 或胰島素併用時，低血糖的發生風險較高



處置	TRAJENTA DUO在與胰島素促分泌劑 (insulin secretagogue , 例如磺醯尿素類藥物) 或胰島素併用時 , 可能須降低胰島素促分泌劑或胰島素的劑量 , 以減少低血糖症的發生風險[詳見警語及注意事項 (5.1)]。
影響血糖控制的藥物	
臨床上的影響	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。
處置	將這類藥物用於服用TRAJENTA DUO的病人時 , 應密切監測病人的血糖 , 以維持適當的血糖控制[詳見藥理特性 (10)]。當接受TRAJENTA DUO治療的病人停止使用這類藥物時 , 應密切監測病人是否出現低血糖症。
P-gp及CYP3A4酵素之誘導劑	
臨床上的影響	Rifampin可降低linagliptin的暴露量 , 顯示linagliptin在與強效P--gp誘導劑或CYP 3A4誘導劑併用時 , 其療效可能降低。
處置	在必須與強效P-gp誘導劑或CYP 3A4誘導劑併用時 , 強烈建議改用不含linagliptin的其他替代療法[詳見藥理特性 (10)]。

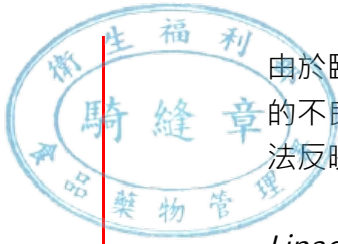
8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列嚴重不良反應將在以下或處方資訊的其他部分描述：

- 乳酸酸中毒 [詳見警語及注意事項 (5.1.1)]
- 胰臟炎 [詳見警語及注意事項 (5.1.2)]
- 併用胰島素與胰島素促分泌物質時發生的低血糖[詳見警語及注意事項(5.1.3)]
- 過敏反應 [詳見警語及注意事項 (5.1.4)]
- 維他命B₁₂缺乏 [詳見警語及注意事項 (5.1.5)]
- 嚴重和致行動不便之關節疼痛 [詳見警語及注意事項 (5.1.6)]
- 大疱性類天皰瘡 [詳見警語及注意事項 (5.1.7)]

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

已進行三項以安慰劑對照的linagliptin + metformin臨床試驗：兩項為期24週，一項為期12週。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) 的不良反應包括鼻咽炎 (5.7%相較於4.3%)。

在為期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詳見表2。

表2、在為期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
鼻咽炎	1.4	5.6	2.7	6.3
腹瀉	2.8	3.5	3.8	6.3

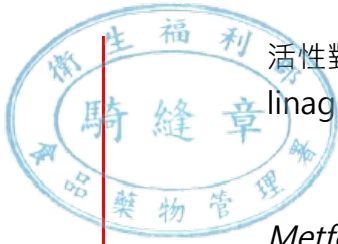
臨床試驗中linagliptin + metformin組所報告的其他不良反應包括過敏 (例如，蕁麻疹、血管性水腫或支氣管過敏)、咳嗽、食慾下降、噁心、嘔吐、發癢及胰臟炎。

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為尿道感染 (3.1% vs 0%) 與高三酸甘油酯血症 (2.4% vs 0%)，將linagliptin添加至pioglitazone療法時為高脂血症 (2.7% vs 0.8%) 與體重增加 (2.3% vs 0.8%)，將linagliptin添加至基礎胰島素療法時為便秘 (2.1% vs 1%)。

在linagliptin單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) 為3.7例，另外有三個胰臟炎病例是在使用最後一劑linagliptin之後發生。

Metformin

開始metformin治療後最常見的不良反應(>5%)為腹瀉、噁心 / 嘔吐、脹氣、腹部不適、消化不良、無力及頭痛。

其它不良反應

低血糖症

Linagliptin/Metformin

在為期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%)。在為期24週合併使用metformin 和磺醯尿素類藥物的試驗中，linagliptin組(N=792)之低血糖(血糖低於54mg/dL)發生率為8.1%，而安慰劑組(N=263)為5.3%。

Linagliptin

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

Linagliptin及Metformin臨床試驗實驗室檢測異常

Linagliptin

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

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

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

因並無其他胰臟炎徵兆和症狀發生，使用linagliptin發生脂酶和澱粉酶濃度升高的臨床意義尚不清楚 [詳見警語及注意事項 (5.1)]。

Metformin

降低維他命B₁₂：在為期 29 周的metformin臨床試驗中，約 7% 的病人觀察到先前正常的血清維生素 B₁₂含量降低至低於正常值。

8.3 上市後經驗

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

Linagliptin

- 胃腸消化系統異常: 急性胰臟炎，包含致命的胰臟炎[詳見適應症 (1)]、口腔潰瘍、口腔炎
- 免疫系統異常: 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
- 肌肉骨骼及結締組織異常: 橫紋肌溶解症、嚴重和致行動不便之關節疼痛
- 皮膚和皮下組織異常: 大疱性類天皰瘡、紅疹

Metformin

- 肝膽系統異常: 膽汁鬱積性、肝細胞性與混合型之肝細胞性肝臟損傷

9 過量

若發生TRAJENTA DUO用藥過量的情形，請與毒物控制中心聯繫。應視病人的臨床狀況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的病人，血液透析可能有助移除蓄積的metformin。

Metformin

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

10 藥理特性

10.1 作用機轉

TRAJENTA DUO

TRAJENTA DUO含二肽基肽酶-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為可分解兩種腸泌素 (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 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，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病人的葡萄糖耐受性，降低基礎及飯後血中葡萄糖。Metformin能減少肝臟葡萄糖的生成，降低腸道對葡萄糖的吸收，並可藉由增加周邊組織對葡萄糖的吸收和利用而改善胰島素敏感性。以metformin治療時，胰島素的分泌仍維持不變，而空腹胰島素濃度及全天的血中胰島素反應實際上可能減少。

10.2 藥效藥理特性

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。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 非臨床毒物學

致癌性、致突變性、生育力受損

TRAJENTA DUO

無linagliptin及metformin HCl複方組合之致癌性、致突變性或生育力受損的研究。

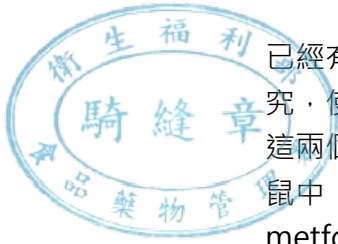
Linagliptin

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

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

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

Metformin HCl



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

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，此劑量約為人體每日最大建議劑量的2倍。

11 藥物動力學特性

TRAJENTA DUO

與食物一起服用linagliptin 2.5 mg/metformin HCl 1000 mg固定劑量複合劑時，linagliptin的整體暴露量不會改變。與食物一起服用時，metformin AUC沒有變化，但metformin的血清中最高濃度平均降低18%。在進食狀況下，metformin達血清中最高濃度的時間延後2小時。這些變化應不具臨床影響。

吸收

Linagliptin

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

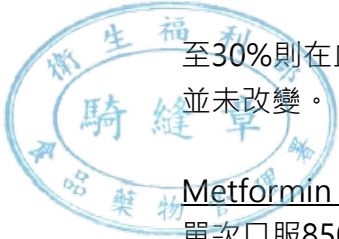
Metformin HCl

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

分佈

Linagliptin

健康受試者接受靜脈注射單劑linagliptin 5 mg之後，穩定狀態的擬似分佈體積（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%，而≥30 nmol / L下則下降至75%-89%；此現象顯示，當linagliptin濃度增加時，其與DPP-4的結合將達到飽和。在高濃度下、DPP-4完全飽和時，有70%至80%的linagliptin為結合狀態，而20%



至30%則在血漿中呈未結合狀態。在腎功能或肝功能不全的病人，此藥物在血漿中的結合狀況並未改變。

Metformin HCl

單次口服850 mg metformin HCl速效錠劑後的擬似分佈體積 (V/F) 平均為 654 ± 358 公升。Metformin 幾乎不會與血漿蛋白質結合。Metformin會分布至紅血球內，且分布狀況很可能與時間具相關性。

排除

Linagliptin

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

Metformin HCl

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

代謝

Linagliptin

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

Metformin HCl

針對正常受試者進行的單劑靜脈投藥研究顯示，metformin未進行肝臟代謝 (人體中未找到其代謝產物)，亦不經膽汁排泄。

排泄

Linagliptin

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

Metformin HCl

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。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。

特定族群

腎功能不全

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

Linagliptin：在穩定狀態下，輕度腎功能不全病人與健康受試者的linagliptin暴露量相近。在穩定狀態下，中度腎功能不全病人的linagliptin平均暴露量較健康受試者高 ($\text{AUC}_{\text{T,SS}}$ 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病人，重度腎功能不全之第二型糖尿病病人的穩定狀態暴露量約增加40% ($AUC_{T,SS}$ 增加42%， C_{max} 增加35%)。這兩組第二型糖尿病病人的腎臟清除量皆低於口服劑量的7%。

這些發現進一步得到了族群藥物動力學分析結果的支持。

Metformin HCl：在腎臟功能降低的病人，metformin的血漿及全血半衰期會延長，而且其腎臟清除率減少[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人進行使用TRAJENTA DUO後的linagliptin與metformin藥物動力學特性研究。[詳見警語及注意事項 (5.1)]。

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

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

年齡、體重指數 (BMI)、性別和種族的影響

Linagliptin：根據族群藥物動力學分析，年齡、BMI、性別和種族對linagliptin的藥物動力學不具臨床意義的影響。

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

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。

尚未根據人種進行metformin藥物動力學參數的研究。在針對第二型糖尿病病人的有對照組臨床試驗中，metformin HCl 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 HCl）進行此方面的研究。

Linagliptin

體外藥物交互作用評估

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

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

體內藥物交互作用評估

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

表3 顯示併用藥物對於Linagliptin之全身性暴露量的影響

表3 併用藥物對於Linagliptin之全身性暴露量的影響

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

*多劑量（穩定狀態），除非另外註明。

**相關資料請參考臨床使用建議[詳見交互作用(7)]

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4 顯示Linagliptin對於併用藥物之全身性暴露量的影響

表4 Linagliptin對於併用藥物之全身性暴露量的影響

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

Metformin HCl

表5顯示併用藥物對於血漿中Metformin全身性暴露量的影響

表5 併用藥物對於血漿中Metformin全身性暴露量的影響

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

* 所有的metformin與併用藥物皆為單劑量給藥。

† AUC = AUC (INF)

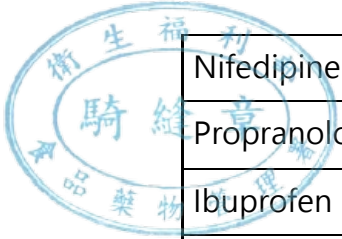
‡ 算數平均比值

**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_(0-12小時)。

表6顯示Metformin對於併用藥物全身性暴露量的影響

表6 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的用法用量*	幾何平均比值 (有 / 無metformin的比值) 無影響 = 1.0		
				AUC [†]	C _{max}
Glyburide	5 mg	850 mg	glyburide	0.78 [‡]	0.63 [‡]
Furosemide	40 mg	850 mg	furosemide	0.87 [‡]	0.69 [‡]



Nifedipine	10 mg	850 mg	nifedipine	1.10§	1.08
Propranolol	40 mg	850 mg	propranolol	1.01§	1.02
Ibuprofen	400 mg	850 mg	ibuprofen	0.97††	1.01††
Cimetidine	400 mg	850 mg	cimetidine	0.95§	1.01

* 所有的metformin與併用藥物皆為單劑量給藥。

† AUC = AUC (INF)，除非另外註明。

‡ 算數平均比值， $p < 0.05$ 。

§ AUC (0-24小時)。

†† 算數平均比值。

12 臨床試驗資料

12.1 第二型糖尿病成人病人的血糖控制試驗

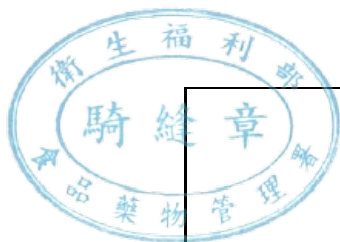
與Linagliptin及Metformin之初始合併療法

在此項旨在評估linagliptin與metformin併用作為初始療法的療效之安慰劑對照因子試驗中，其中的24週、隨機分組、雙盲試驗部分，總共有791名無法以飲食控制及運動有效控制血糖的第二型糖尿病病人參與。已在接受降血糖藥物治療的受試者（52%）須接受為期4週的藥物洗除期。在此洗除期之後，並且完成為期2週的單盲安慰劑導入期之後，仍無法有效控制血糖的受試者（ $A1C \geq 7.0\%$ ，但 $\leq 10.5\%$ ）將接受隨機分組。進入試驗時血糖未獲控制（ $A1C \geq 7.5\%$ ，但 $< 11.0\%$ ）且未接受降血糖藥物治療的受試者（48%），將直接進入為期2週的單盲安慰劑導入期，之後再接受隨機分組。隨機分組時，依據基準點A1C（分成 $< 8.5\%$ 與 $\geq 8.5\%$ ）以及先前是否使用抗糖尿病藥物（分成無用藥或單藥療法）將受試者分層。依1:2:2:2:2比例將受試者隨機分派至安慰劑組或5個活性治療組之一。將大約相等數目的受試者隨機分派接受5 mg linagliptin一天一次、500 mg或1000 mg metformin一天兩次、或2.5 mg linagliptin一天兩次與500 mg或1000 mg metformin一天兩次併用的初始療法。在此項試驗期間，無法達成特定血糖目標的受試者可接受磺醯尿素類藥物、thiazolidinedione或胰島素救援療法治療。

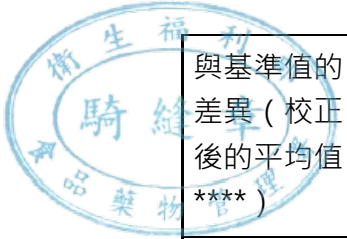
相較於安慰劑、metformin的單獨使用，以及linagliptin的單獨使用，併用linagliptin與metformin的初始療法可顯著改善A1C及空腹血糖（FPG）（表6、圖1）。在基準點至第24週（LOCF）的A1C變化方面，linagliptin 2.5 mg/metformin 1000 mg一天兩次相較於metformin 1000 mg一天兩次的校正後平均治療差異為-0.5%（95%信賴區間：-0.7至-0.3； $p < 0.0001$ ）；linagliptin 2.5 mg/metformin 1000 mg一天兩次相較於linagliptin 5 mg一天一次的差異為-1.1%（95%信賴區間：-1.4至-0.9； $p < 0.0001$ ）；linagliptin 2.5 mg/metformin 500 mg一天兩次相較於metformin 500 mg一天兩次的差異為-0.6%（95%信賴區間：-0.8至-0.4； $p < 0.0001$ ）；linagliptin 2.5 mg/metformin 500 mg一天兩次相較於linagliptin 5 mg一天一次的差異為-0.8%（95%信賴區間：-1.0至-0.6； $p < 0.0001$ ）。

血脂狀況通常不受影響。在所有6個治療組別皆未觀察到具有意義的體重變化。

表7 以飲食控制及運動無法有效控制血糖的第二型糖尿病隨機分組病人接受Linagliptin及Metformin（單獨或併用）治療時最後回診（24週試驗）的血糖參數**



	安慰劑	Linagliptin 5 mg，一 天一次*	Metformi n 500 mg，一天 兩次	Linagliptin 2.5 mg， 一天兩次* + Metformi n 500 mg，一天 兩次	Metformi n 1000 mg，一天 兩次	Linagliptin 2.5 mg， 一天兩次* + Metformi n 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)

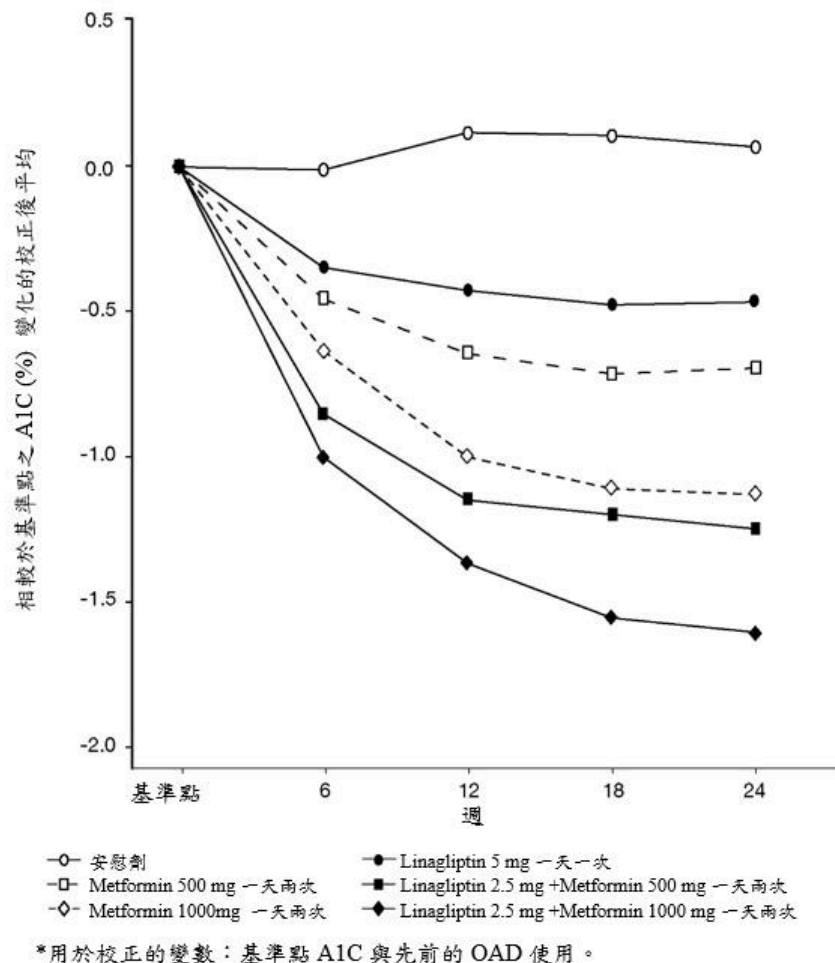
*Linagliptin的總每日劑量為5 mg。

**使用研究期間最後觀察值的全分析族群。

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

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

圖1 以飲食控制及運動無法有效控制血糖的第二型糖尿病隨機分組病人接受Linagliptin及Metformin (單獨或併用) 治療的24週期間A1C (%) 相較於基準點的校正後平均差異- FAS完成者。

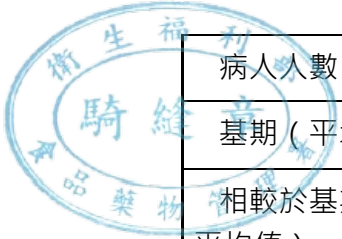


針對未曾接受治療之病人，比較Linagliptin及Metformin初始併用治療與Linagliptin一項為期24週、旨在比較linagliptin及metformin併用與linagliptin之療效的隨機分派雙盲試驗，總計納入316名前12個月內被診斷為第2型糖尿病、未曾接受治療（隨機分派前12週未接受抗糖尿病治療）且血糖控制不佳（A1C $\geq 8.5\%$ 至 $\leq 12.0\%$ ）的病人。在為期2週的導入期後，病人經隨機分派（1：1）至linagliptin 5 mg併用metformin組（每日1500至2000 mg，n=159）或linagliptin 5 mg併用安慰劑組（每日給藥一次，n=157）。在三週期間Linagliptin及metformin治療組之病人，逐步調升至metformin的最大耐受劑量（每日1000至2000 mg）。

統計顯示linagliptin及metformin初始併用治療的A1C改善效果明顯優於linagliptin（表8），兩組相較於基期之A1C變化的平均差異為 -0.8%（雙尾95%信賴區間：-1.23%，-0.45%）。

表8 在針對未曾接受治療之病人，比較Linagliptin及Metformin併用治療與Linagliptin之試驗中第24週的血糖參數*

	Linagliptin 5 mg + Metformin	Linagliptin 5 mg + 安慰劑
A1C (%) *		



病人人數	n=153	n=150
基期 (平均值)	9.8	9.9
相較於基期之變化 (調整後平均值)	-2.9	-2
與linagliptin之差異 (調整後平均值**) (95% CI)	-0.84 [†] (-1.23, -0.45)	--
達成A1C <7%之病人數 [n (%)]*	82 (53.6)	45 (30)
FPG (mg/dL) *		
病人人數	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為: 第6週-1.9與-1.3、第12週-2.6與-1.8、第18週-2.7與-1.9、第24週-2.7與-1.9。

在兩個治療組中體重相較於基期之變化皆無臨床意義。

添加至Metformin的合併療法

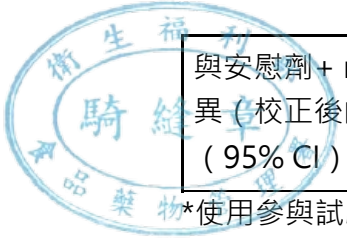
在一項評估linagliptin與metformin合併療法之療效的24週、隨機分組、雙盲、以安慰劑對照的試驗中, 總共收錄701名第二型糖尿病病人。已在使用每天至少1500 mg劑量metformin的病人 (n = 491) , 於完成2週的開放標示安慰劑導入期之後接受隨機分組。已在使用metformin與另一種降血糖藥物的病人 (n = 207) , 則於約6週的metformin單獨療法 (至少一天1500 mg) 導入期之後接受隨機分組。受試者係接受隨機分派至添加linagliptin 5 mg或安

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9）。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9 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 (9.2)
FPG (mg/dL)		
受試者人數	n=495	n=159
基準值 (平均)	169	164
與基準值的差異 (校正後的平均值***)	-11	11
與安慰劑+ metformin的差異 (校正後的平均值) (95% CI)	-21 (-27, -15)	--
2-小時PPG (mg/dL)		
受試者人數	n=78	n=21
基準值 (平均)	270	274
與基準值的差異 (校正後的平均值***)	-49	18



與安慰劑+ metformin的差異 (校正後的平均值)
(95% CI)

-67 (-95, -40)

--

*使用參與試驗時最後一次觀察值的全分析族群。

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

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

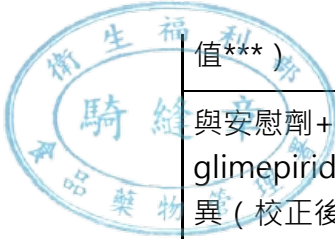
以Glimepiride作為活性對照劑的Metformin併用試驗

一項為期104週、雙盲、以glimepiride對照的不劣性試驗，針對無法以metformin有效控制血糖的第二型糖尿病病人，評估了添加linagliptin的療效。正在接受metformin單獨療法的受試者僅進入為期2週的導入期，而正在接受metformin加另一種降血糖藥物治療的受試者則須進入為期6週的metformin單獨療法（劑量 ≥ 1500 mg / 天）導入期以洗除另一種藥物。接受2週的安慰劑導入期後，血糖控制不佳（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 $\geq 8.5\%$ ）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初始劑量為1 mg / 天，然後視需要於隨後12週期間調整劑量（最高4 mg / 天），以達到最理想的血糖控制。之後，除非為了預防低血糖症而調降劑量，否則glimepiride的劑量均維持固定。

治療52週與104週之後，linagliptin與glimepiride皆可使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10）。針對意圖治療族群採用最後觀察值前推方法分析，兩治療組間在HbA1c相較於基準值之變化上的差異為0.2%（雙尾97.5%信賴區間：0.1%至0.3%）。這些結果與完成試驗者分析（completers analysis）的結果一致。

表10 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)	-0.4	-0.6	-0.2	-0.4



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

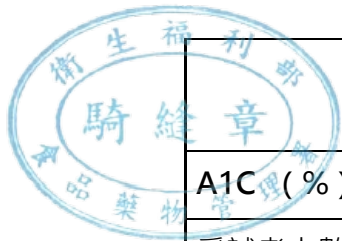
接受linagliptin治療者的基準點體重平均值為86公斤，第52週時的校正後體重平均降低1.1公斤，第104週時平均降低1.4公斤。接受glimepiride治療者的基準點體重平均值為87公斤，第52週時的校正後體重平均較基準點時增加1.4公斤，第104週時平均增加1.3公斤（兩個時間點的治療差異皆為p<0.0001）。

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名第二型糖尿病病人。此項試驗中最常使用的磺醯尿素類藥物為：glimepiride (31%)、glibenclamide (26%) 與gliclazide (26% [尚未在美國上市])。正在接受一種磺醯尿素類藥物及metformin治療的受試者，經隨機分派接受皆為一天一次的linagliptin 5 mg或安慰劑治療。試驗期間無法達到特定血糖控制目標的受試者，可接受pioglitazone救援治療。血糖評估指標量值包括A1C與FPG。

與磺醯尿素類藥物及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11）。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11 Linagliptin與Metformin及磺醯尿素類藥物合併療法試驗（為期24週）中最後一次回診時的血糖參數*



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

SU = 磺醯尿素類藥物 (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模型中納入療法作為類別效應，並以HbA1c基準值作為連續共變量。

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

12.2 Linagliptin於第二型糖尿病病人的心血管安全性試驗

CARMELINA

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

基期時，平均受試者年齡為66歲，受試者族群63%為男性，80%為白種人，9%為亞洲人，6%為黑人或非裔美洲人，36%為西班牙裔或拉丁裔。HbA1c平均值為8.0%，罹患第二型糖尿病的平均期間約為15年。試驗族群包括≥75歲的病人，占17%，腎功能不全病人eGFR <60 mL / min / 1.73 m²，占62%。平均eGFR為55 mL / min / 1.73 m²，27%受試者為輕度腎功能不全(eGFR 60-90 mL / min / 1.73 m²)，47%受試者為中度腎功能不全(eGFR 30- <60 mL / min / 1.73 m²)及15%為重度腎功能不全(eGFR <30 mL / min / 1.73 m²)。97%的受試者服用至少一種抗糖尿病藥物，分別為胰島素及其類似物占57%，metformin 占54%，磺醯尿素類占32%。96%的受試者服用抗血壓藥物，76%受試者服用降血脂藥物(其中72%為司他汀類藥物)及阿斯匹靈62%。CARMELINA試驗的主要評估指標為：首次出現重大心臟血管綜合不良事件 (MACE) 三者之任一項的時間。重大心臟血管不良事件的定義為心血管原因死亡或非致命性心肌梗塞 (MI) 或非致命性中風。此為不劣性試驗設計，預先設定風險比值之臨界點為1.3。CARMELINA試驗的主要評估指標結果如表12所示。linagliptin相較於安慰劑的MACE風險比值為1.02 (95%信賴區間：0.89, 1.17)。此信賴區間的上限值為1.17，低於預先界定的風險比值1.3。第一次發生重大心臟血管不良事件 (MACE)，Kaplan-Meier 存活分析描述於圖2。

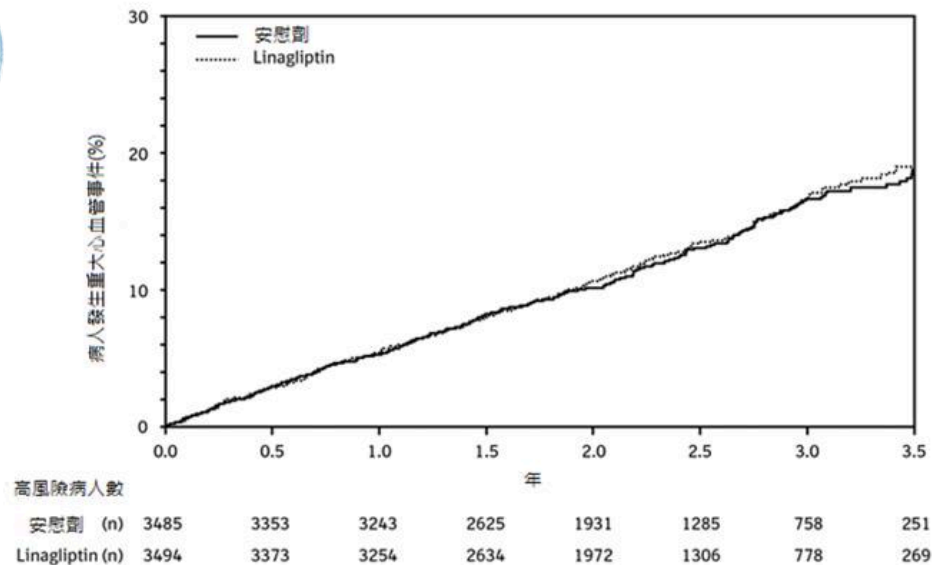
表12 CARMELINA試驗中個別治療組的重大不良心血管事件 (MACE)

	Linagliptin 5 mg n = 3,494		安慰劑 n = 3,485		風險比
	受試者人數 (%)	發生率 / 1,000 PY*	受試者人數 (%)	發生率 / 1,000 PY*	(95% CI)
首例心血管原因死亡、非致命性心肌梗塞或非致命性中風的綜合指標 (MACE)	434 (12.4)	57.7	420 (12.1)	56.3	1.02 (0.89, 1.17)
心血管原因死亡**	255 (7.3)	32.6	264 (7.6)	34.0	0.96 (0.81, 1.14)
非致命性心肌梗塞**	156 (4.5)	20.6	135 (3.9)	18.0	1.15 (0.91, 1.45)
非致命性中風	65 (1.9)	8.5	73 (2.1)	9.6	0.88 (0.63, 1.23)

*PY=病人年

**一個病人可能會經歷多於一次的不良心血管事件，故事件加總數目會大於病人數

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



CAROLINA

CAROLINA試驗，針對第二型糖尿病成人病人且過去有心血管病史和/或多種心血管風險因素，評估linagliptin對心血管風險的影響；此試驗為多中心、多國、隨機分組、雙盲、以linagliptin (N=3023)和glimepiride (N=3010)作為平行組別的臨床試驗。此項試驗將linagliptin與glimepiride合併糖尿病及其他心血管危險因子的標準療法，比較兩組出現之重大不良心血管事件(MACE)的風險。此試驗為事件驅動設計，追蹤時間中位數為6.23年，取得99.3%受試者的存活狀態資料。

納入此臨床試驗之標準為：患有第二型糖尿病且血糖控制不佳(定義為糖化血色素為6.5%~8.5%或6.5%~7.5%，取決於是否未曾治療，單方治療，合併治療)，且高心血管風險如先前有心血管疾病、有末端器官損傷實證、年齡≥70歲和/或2個心血管風險因素(糖尿病史≥10年、收縮壓>140mmHg、正在抽菸者、低密度膽固醇≥135 mg/dL)。

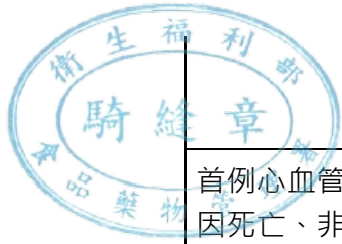
基期時，平均受試者年齡為64歲，受試者族群60%為男性，73%為白種人，18%為亞洲人，5%為黑人或非裔美洲人，17%為西班牙裔或拉丁裔。HbA1c平均值為7.15%，罹患第二型糖尿病的持續時間平均約為7.6年。試驗族群包括≥70歲的病人占34%，定義為eGFR <60 mL/min/1.73 m²的腎功能不全病人占19%，平均eGFR為77 mL/min/1.73 m²，91%的受試者服用至少一種抗糖尿病藥物。最常見的是metformin 占83%，磺醯尿素類占28%。89%的受試者服用抗血壓藥物，70%受試者服用降血脂藥物，其中65%受試者服用司他汀類藥物及47%受試者服用阿斯匹靈。

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

CAROLINA試驗的主要評估指標結果如表13所示。第一次發生重大不良心血管事件(MACE)，Kaplan-Meier 存活分析描述於圖3。

表13 CAROLINA試驗中個別治療組的重大不良心血管事件 (MACE)

	Linagliptin 5 mg n=3023	Glimepiride (1 mg to 4 mg) n=3010	風險比

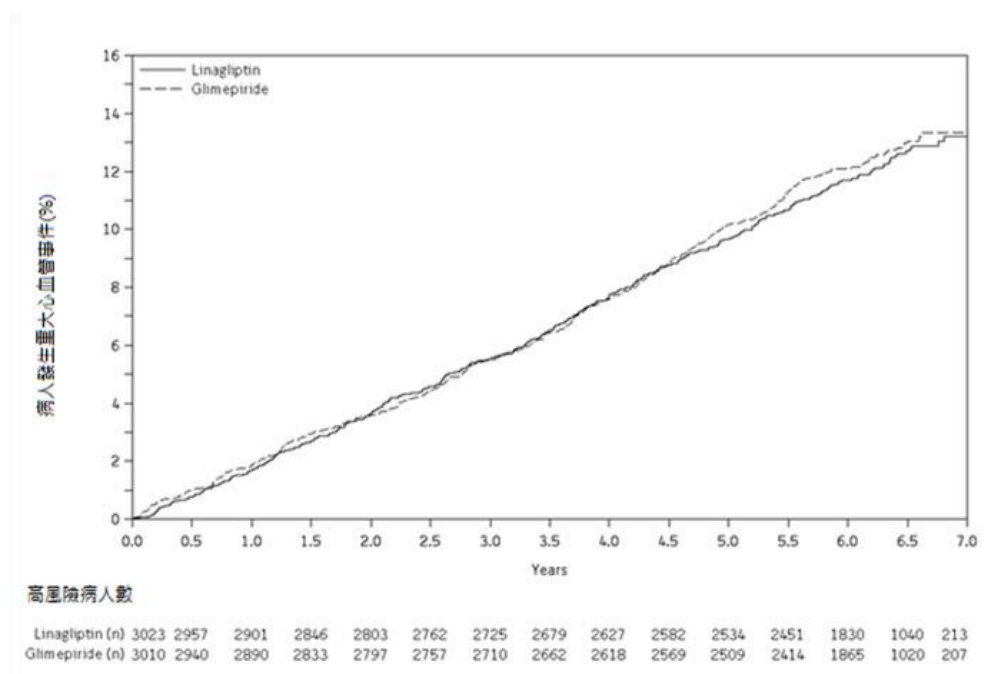


	受試者人數 (%)	發生率 / 1000 PY*	受試者人數 (%)	發生率 / 1000 PY*	(95% CI)
首例心血管原因死亡、非致命性心肌梗塞或非致命性中風的綜合指標 (MACE)	356 (11.8)	20.7	362 (12.0)	21.2	0.98 (0.84, 1.14)
心血管原因死亡**	169 (5.6)	9.2	168 (5.6)	9.2	1.00 (0.81, 1.24)
非致命性心肌梗塞**	145 (4.8)	8.3	142 (4.7)	8.2	1.01 (0.80, 1.28)
非致命性中風**	91 (3.0)	5.2	104 (3.5)	6.0	0.87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

*PY=病人年

**一個病人可能會經歷多於一次的不良心血管事件，故事件加總數目會大於病人數

圖 3 CAROLINA試驗中首次發生3P-MACE的時間



13 包裝及儲存

13.1 包裝

TRAJENTA DUO (linagliptin及metformin HCl) 錠劑2.5 mg/850 mg以下列包裝供應：

4-1000錠PVC/PCTFE泡殼膠膜鋁箔盒裝。

13.2 效期

使用期限：請在外包裝標示之使用期限內使用。

13.3 儲存條件

請存放於兒童無法取得的安全處所。

儲存條件：請儲存於25°C以下。

14 病人使用須知

用藥指引

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

乳酸中毒

告知病人，metformin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。請病人若發生不明原因的過度換氣、倦怠、肌肉痛、不尋常的嗜睡、心跳緩慢或不規律、感覺寒冷（尤其手腳）、或其他非特定症狀，應立即停止服用TRAJENTA DUO，並儘速通知醫師。建議病人不要過量飲酒。請告知病人，在接受TRAJENTA DUO治療期間，定期接受腎功能與血液學參數檢測的重要性。由於在腎功能確認正常前可能必須暫時停用TRAJENTA DUO，因此請指導病人在接受任何外科手術或放射程序前，告知醫師其正在服用TRAJENTA DUO [詳見警語及注意事項 (5.1)]。

開始服用metformin 時常會發生的腸胃道症狀，亦可能發生於開始TRAJENTA DUO治療時；不過，應請病人於發生不明原因的症狀時，立即就醫。雖然劑量穩定之後所發生的腸胃道症狀可能與藥物無關，但應評估這些症狀是否為metformin所誘發之乳酸酸中毒或其他嚴重的疾病所導致。

胰臟炎

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

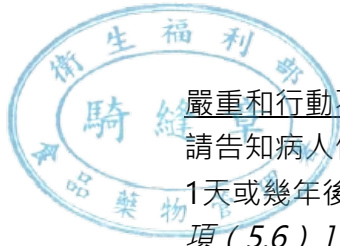
併用胰島素與胰島素促分泌物質時發生的低血糖請告知病人，當TRAJENTA DUO與胰島素促分泌劑（例如磺醯尿素類藥物）或胰島素併用時，低血糖症風險會增高 [詳見警語及注意事項 (5.1)]。

過敏反應

請告知病人linagliptin（TRAJENTA DUO的其中一種成分）上市後使用期間，曾發生嚴重過敏反應，例如急性過敏、血管水腫和鱗片狀脫落性皮膚疾病。如果發生過敏反應症狀（例如皮疹、皮膚剝落或脫皮、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 (5.1)]。

缺乏維他命B₁₂

請告知病人服用TRAJENTA DUO時，定期檢測血液學參數的重要性 [詳見警語及注意事項 (5.1)]。



嚴重和行動不便之關節疼痛

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

大疱性類天皰瘡

請告知病人，使用此類藥物時曾發生大疱性類天皰瘡。請告知病人，出現水泡或糜爛時應就醫 [詳見警語及注意事項 (5.1)]。

具生育能力的病人

請告知病人，服用metformin對於一些無法排卵的停經前婦女，有造成意外懷孕的可能性 [詳見特殊族群注意事項(6)]。

錯過服藥

請病人務必依照處方服用TRAJENTA DUO。若錯過一劑藥物，需盡快服用，請告知病人勿於下一劑時服用雙倍劑量。

15 其他

修正日期 2025年01月

核准日期 2025年05月

製造廠

DRAGENOPHARM APOTHEKER
PUSCHL GMBH

GOLLSTRAßE 1, 84529 TITTMONING, GERMANY

BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH

INGELHEIM AM RHEIN GERMANY

藥商

台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

台北市中山區民生東路三段2號12樓