

泰糖捷®

2.5/500 毫克膜衣錠、7.5/500 毫克膜衣錠

SEGLUROMET®

2.5/500 mg F.C. Tablets

7.5/500 mg F.C. Tablets

(ertugliflozin/metformin hydrochloride)

本藥須由醫師處方使用

S-WPC-MK0431A-T-052017a

2.5/500 毫克 衛署藥輸字第 027457 號

MK8835B-TWN-2018-018600

7.5/500 毫克 衛署藥輸字第 027456 號

警語：乳酸中毒

上市後的 metformin 相關乳酸中毒病例曾有導致死亡、體溫降低、低血壓及頑抗性心跳過慢心律不整的報告。Metformin 相關乳酸中毒的發生通常都難以察覺，且伴有不具特異性的症狀，諸如不適、肌痛、呼吸窘迫、嗜睡及腹痛。Metformin 相關乳酸中毒的特徵為血漿乳酸濃度升高(>5 mmol/Liter)、陰離子間隙酸中毒(anion gap acidosis)(無酮尿症或酮血症之跡象)、乳酸/丙酮酸比值升高、且 metformin 的血漿濃度通常都>5 mcg/mL [參見警語及注意事項(5.1)]。

發生 metformin 相關乳酸中毒的危險因子包括腎功能不全、併用某些藥物(如 topiramate 的碳酸酐酶抑制劑)、65 歲(含)以上、進行使用顯影劑的放射線檢查、外科手術與其他處置、組織缺氧狀態(如急性充血性心臟衰竭)、過度攝取酒精、以及肝功能不全。

針對這些高危險群降低發生 metformin 相關乳酸中毒之風險及加以處理的步驟在本仿單中有詳細的說明[參見劑量與用法(2.2)、禁忌(4)、警語及注意事項(5.1)、藥物交互作用(7)及特殊族群之使用(8.6, 8.7)]。

如果懷疑發生 metformin 相關乳酸中毒，應立即停用 SEGLUROMET，並在醫院內施以一般的支持性處置措施。建議及時進行血液透析[參見警語及注意事項(5.1)]。

1 適應症與用途

適用於配合飲食控制及運動，以改善下列第二型糖尿病成人病人的血糖控制：使用 metformin 未能達到適當血糖控制者；或已在使用 ertugliflozin 與 metformin 合併治療者。

使用限制

- SEGLUROMET 不建議用於第一型糖尿病病人或用於治療糖尿病酮酸血症。

2 劑量與用法

2.1 建議劑量

- SEGLUROMET (ertugliflozin 加 metformin hydrochloride) 的起始劑量應依據病人目前所接受的治療予以個人化，但不可超過 15 mg ertugliflozin 與 2,000 mg metformin HCl 的最高每日建議劑量，應考慮複方成分的含量是否適合使用。
- 對原先使用 metformin 治療的病人，應轉換成含有 2.5 mg ertugliflozin 與相近每日總劑量之 metformin 的 SEGLUROMET 錠劑。
- 對已在使用 ertugliflozin 加 metformin 治療的病人，應轉換成含有相同每日總劑量之 ertugliflozin 與相近每日總劑量之 metformin 的 SEGLUROMET 錠劑。
- 每日兩次隨餐服用 SEGLUROMET，剛開始使用 metformin 的病人應逐步提高劑量，以降低 metformin 的胃腸道副作用[參見不良反應(6.1)]。
- 對有血容量流失(volume depletion)現象且先未使用 ertugliflozin 治療的病人，在開始使用 SEGLUROMET 之前應先矯正此現象[參見警語及注意事項(5.2)]。
- 可依據有效性與耐受性調整劑量。

2.2 腎功能不全的病人

- 在開始使用 SEGLUROMET 之前應先評估腎功能，之後亦應定期評估[參見警語及注意事項(5.4)]。
- SEGLUROMET 禁用於 eGFR 低於 30 mL/min/1.73 m² 的病人[參見禁忌(4)]。
- 對 eGFR 介於 30 mL/min/1.73 m² 至低於 60 mL/min/1.73 m² 的病人，不建議開始使用 SEGLUROMET [參見警語及注意事項(5.4)與特殊族群之使用(8.6)]。
- 當 eGFR 持續介於 30 至低於 60 mL/min/1.73 m² 之間時，不建議繼續使用 SEGLUROMET。
- 對輕度腎功能不全的病人，並不須調整劑量。

3 劑型與含量規格

- 錠劑：ertugliflozin 2.5 mg 加 metformin hydrochloride 500 mg，粉紅色，橢圓形，一面刻有「2.5/500」字樣，另一面空白。
- 錠劑：ertugliflozin 7.5 mg 加 metformin hydrochloride 500 mg，紅色，橢圓形，一面刻有「7.5/500」字樣，另一面空白。

4 禁忌

- 重度腎功能不全、末期腎病(ESRD)或接受透析治療的病人[參見警語及注意事項(5.1, 5.4)與特殊族群之使用(8.6)]。
- 急性或慢性代謝性酸中毒，包括糖尿病酮酸血症(昏迷或未昏迷)。
- 曾對 SEGLUROMET、ertugliflozin 或 metformin hydrochloride 產生嚴重過敏反應。
- 肝功能不全

5 警語及注意事項

5.1 乳酸中毒

上市後曾有發生 metformin 相關乳酸中毒的病例，包括死亡病例。這些病例的發生都難以察覺，且都是伴有不具特異性的症狀，諸如不適、肌痛、腹痛、呼吸窘迫或嗜睡增加；不過，嚴重酸中毒的病例也曾伴隨發生體溫降低、低血壓及頑抗性心跳過慢心律不整。Metformin 相關乳酸中毒的特徵為血中乳酸濃度升高(>5 mmol/Liter)、陰離子間隙酸中毒(無酮尿症或酮血症之跡象)、以及乳酸：丙酮酸比

值升高；metformin 的血漿濃度通常都>5 mcg/mL。Metformin 會降低肝臟對乳酸的吸收作用，從而升高血中乳酸濃度，這可能會升高發生乳酸中毒的風險，尤其是原來就有風險的病人。

如果懷疑發生 metformin 相關乳酸中毒，應迅速在醫院內施以一般的支持性處置措施，並立即停用 SEGLUROMET。對使用 SEGLUROMET 治療並經診斷確認為強烈懷疑發生乳酸中毒的病人，建議及時進行血液透析，以矯正酸中毒的現象，並移除蓄積的 metformin metformin hydrochloride 可經由透析排除，在血液動力學狀況良好的情況下，廓清率可高達 170 mL/min)。血液透析通常都可促使症狀逆轉並恢復正常。

應向病人及其家人說明乳酸中毒的症狀，如果發生這些症狀，應指示他們停用 SEGLUROMET，並向他們的健康照護人員通報這些症狀。

針對 metformin 相關乳酸中毒的各個已知及可能的危險因子，提供降低發生及處理 metformin 相關乳酸中毒之風險的建議如下：

腎功能不全：上市後的 metformin 相關乳酸中毒病例主要都是發生於併有明顯腎功能不全的病人。發生 metformin 蓄積及 metformin 相關乳酸中毒的風險會隨腎功能不全的嚴重程度而升高，因為 metformin 主要是經由腎臟排出體外[參見警語及注意事項(5.4)與臨床藥理學(12.3)]。

- 開始使用 SEGLUROMET 之前應先檢測 eGFR。
- SEGLUROMET 禁用於 eGFR 低於 30 mL/min/1.73 m² 的病人。
- 對 eGFR 介於 30 mL/min/1.73 m² 至低於 60 mL/min/1.73 m² 之間的病人，不建議開始使用 SEGLUROMET。
- 當 eGFR 持續介於 30 至低於 60 mL/min/1.73 m² 之間時，不建議繼續使用 SEGLUROMET。
- 在開始使用 SEGLUROMET 之前應先評估腎功能，之後亦應定期評估。對發生腎功能不全之風險較高的病人(如老年人)，應更加頻繁地評估腎功能。

藥物交互作用：將 SEGLUROMET 和特定藥物併用可能會升高發生 metformin 相關乳酸中毒的風險：會損害腎功能、導致明顯血液動力學變化、干擾酸鹼平衡、或提高 metformin 蓄積作用的藥物(如陽離子藥物)[參見藥物交互作用(7)]。因此應考慮更加頻繁地監視病人的狀況。

65 歲(含)以上：發生 metformin 相關乳酸中毒的風險會隨病人的年齡而升高，因為老年病人併有肝臟、腎臟或心臟功能不全的可能性要比較年輕的病人高。對老年病人應更加頻繁地評估腎功能[參見特殊族群之使用(8.5)]。80 歲以上老年病人不建議開始使用。

使用顯影劑的放射線檢查：靜脈注射顯影劑有導致急性腎功能下降之危險，因此醫師為病患注射顯影劑應先停用 SEGLUROMET，且須確認病患術後之腎功能恢復穩定及符合 metformin 使用規範後，才能重新開始使用。

外科手術與其他處置：在外科手術或其他處置期間如果必須停止飲食，可能會升高血容量流失、低血壓和腎損害的風險。在病人必須限制飲食期間，應暫時停用 SEGLUROMET。

組織缺氧狀態：上市後曾有數個在急性充血性心臟衰竭的情況下(尤其是在伴有灌注不足及低血氧的情況下)發生 metformin 相關乳酸中毒的病例。心血管萎陷(休克)、急性心肌梗塞、敗血症、以及其他會引發低血氧的疾病都會與乳酸中毒相關，也可能會導致腎前性氮血症。當發生這類事件時，應停用 SEGLUROMET。

過度攝取酒精：酒精會增強 metformin 對乳酸代謝的影響，這可能會升高發生 metformin 相關乳酸中毒的風險。應告誡病人在使用 SEGLUROMET 期間不要過度飲酒。

肝機能不全：曾有肝功能不全病人發生 metformin 相關乳酸中毒的病例。這可能是乳酸廓清作用降低導致血漿乳酸濃度較高所致。因此，對有臨床或實驗室證據顯示患有肝病的人，應避免使用 SEGLUROMET。

5.2 低血壓

Ertugliflozin (SEGLUROMET 的成分之一)會導致血管內血容量縮減。因此，開始使用 SEGLUROMET 後可能會發生有症狀的低血壓 [參見不良反應(6.1)]，尤其是腎功能不全(eGFR 低於 60 mL/min/1.73 m²)的病人[參見特殊族群之使用(8.6)]。老年病人(≥65 歲)、收縮壓偏低的病人、以及正在使用利尿劑的病人。在開始使用 SEGLUROMET 之前，應先評估血容量狀態，並視情況予以矯正。開始治療後應監視是否出現低血壓的徵兆及症狀。

5.3 酮酸中毒

在針對接受鈉-葡萄糖共同運輸蛋白 2 (SGLT2)抑制劑治療之第一型與第二型糖尿病病人所進行的臨床試驗中與上市後監視期間，曾有發生酮酸中毒的報告，這是一種會危及生命並須緊急住院治療的嚴重疾病，在臨床試驗使用 ertugliflozin 治療的病人中也曾有這類病例報告。在臨床研究計劃期間，共發現 3/3,409 位(0.1%)使用 ertugliflozin 治療的病人及 0%使用對照藥物治療的病人發生酮酸中毒。在使用含有 SGLT2 抑制劑之藥物治療的病人中曾有因發生酮酸中毒而死亡的病例報告。SEGLUROMET 並不適用於治療第一型糖尿病病人[參見適應症與用途(1)]。

使用 SEGLUROMET 治療的病人如果出現與重度代謝性酸中毒相符合的徵兆和症狀，不論血糖值為何，都應評估是否發生酮酸中毒，因為 SEGLUROMET 所引起的酮酸中毒即使在血糖值低於 250 mg/dL 的情況下也可能會出現。如果懷疑發生酮酸中毒，應停用 SEGLUROMET，對病人進行評估，並立即施行治療。酮酸中毒的治療可能包括投予胰島素、補充液體與碳水化合物。

在許多的報告病例中，尤其是第一型糖尿病病人，由於發生酮酸中毒時的血糖值低於一般糖尿病酮酸中毒預期呈現的血糖值(通常都低於 250 mg/dL)，因此未能即時發現酮酸中毒的情形，開始治療的時間也較為延遲。其所表現的徵兆與症狀和脫水及重度代謝性酸中毒相符合，包括噁心、嘔吐、腹痛、全身不適及呼吸急促。在某些病例(但非所有病例)中曾發現較易發生酮酸中毒的因素，如胰島素劑量降低、急性發燒性感染、熱量攝取量因疾病或手術而降低、會導致胰島素缺乏的胰臟疾病(如第一型糖尿病、胰臟炎或胰臟手術史)、以及酗酒。

在開始使用 SEGLUROMET 之前，應考慮病人病史中可能較易發生酮酸中毒的因素，包括任何原因引起的胰臟胰島素缺乏、熱量攝取限制、以及酗酒。對使用 SEGLUROMET 治療的病人，應考慮監視是否發生酮酸中毒，在已知較易發生酮酸中毒的臨床情形下(如因急性疾病或手術而長時間禁食時)，應暫時停用 SEGLUROMET。

5.4 急性腎損傷與腎功能損害

SEGLUROMET 會導致血管內血容量積收縮，並可能會導致腎功能損害[參見不良反應(6.1)]。在接受 SGLT2 抑制劑治療的病人中，曾有發生急性腎損傷的上市後報告，有些病人需要住院及接受透析治療。

在開始使用 SEGLUROMET 之前，應考慮可能讓病人較容易發生急性腎損傷的因素，包括血容量過低、慢性腎功能不全、充血性心臟衰竭、以及併用的藥物(利尿劑、ACE 抑制劑、ARBs、NSAIDs)。因任何原因而減少攝食量(如急症或禁食)或出現體液流失的現象(如胃腸道疾病或過度熱暴露的環境)時，應考慮暫時停用 SEGLUROMET，並監視病人是否出現急性腎損傷的徵兆與症狀。如果發生急性腎損傷，應立即停用 SEGLUROMET 並施以治療。

Ertugliflozin (SEGLUROMET 的成分之一)會升高血清肌酸酐及降低 eGFR。中度腎功能不全(eGFR 為 30 至低於 60 mL/min/1.73 m²)的病人對這些變化可能會較為敏感。開始使用 SEGLUROMET 之後可能發生腎功能異常[參見不良反應(6.1)]。在開始使用 SEGLUROMET 之前應先評估腎功能，之後亦應定期評估。eGFR 持續介於 30 mL/min/1.73 m² 至低於 60 mL/min/1.73 m² 之間的病人不建議使用 SEGLUROMET，eGFR 低於 30 mL/min/1.73 m² 的病人禁用 SEGLUROMET [參見劑量與用法(2.2)、禁忌(4)、特殊族群之使用(8.6)]。

5.5 尿路性敗血症與腎盂腎炎

在接受含有 SGLT2 抑制劑之藥物治療的病人中，曾有發生須住院治療之嚴重泌尿道感染(包括尿路性敗血症與腎盂腎炎)的上市後報告。在臨床試驗使用 ertugliflozin 治療的病人中也曾有發生腎盂腎炎的病例報告。使用含有 SGLT2 抑制劑的藥物治療會升高發生泌尿道感染的風險。應評估病人是否出現泌尿道感染的徵兆與症狀，如有需要，應及時治療[參見不良反應(6.1)]。

5.6 下肢截肢

在使用另一種 SGLT2 抑制劑進行的臨床研究中，曾觀察到下肢截肢(主要為腳趾截肢)的風險增加的現象。在 ertugliflozin 發展計劃的七項第 3 期臨床試驗中，有 1 位(0.1%)對照藥物治療組的病人、3 位(0.2%) ertugliflozin 5 mg 組的病人及 8 位(0.5%) ertugliflozin 15 mg 組的病人通報發生非創傷性下肢截肢。ertugliflozin 與下肢截肢的因果關係尚未確立。

在開始使用 SEGLUROMET 之前，應考慮可能會促使病人必須截肢的因素，如先前的截肢病史、周邊血管疾病、神經病變、以及糖尿病性足部潰瘍。應告知病人經常進行預防性足部護理的重要性。應監視接受 SEGLUROMET 治療的病人是否出現侵犯下肢的感染(包括骨髓炎)的徵兆與症狀、新的疼痛或觸痛、瘡腫(sores)或潰瘍，如果發生這些併發症，應停用 SEGLUROMET。

5.7 與胰島素及胰島素分泌促進劑併用時的低血糖問題

Ertugliflozin

胰島素與胰島素分泌促進劑(如 sulfonylurea 類藥物)已知會導致低血糖。Ertugliflozin (SEGLUROMET 的成分之一)與胰島素及/或胰島素分泌促進劑併用可能會升高發生低血糖的風險[參見不良反應(6.1)]。因此，與 SEGLUROMET 併用時，可能須使用較低劑量的胰島素或胰島素分泌促進劑，以降低發生低血糖的風險。

Metformin

單獨使用 metformin (SEGLUROMET 的成分之一)治療的病人在一般使用狀況下並不會發生低血糖的現象，但在熱量攝取不足時、劇烈運動後未補充足夠的熱量時、或在與其他降血糖藥物(如 sulfonylurea 類藥物與胰島素)或酒精併用期間，仍可能會發生低血糖。老年、身體衰弱或營養不良的病人，以及伴有腎上腺或腦下垂體功能不全或血液中毒的病人，特別容易發生低血糖反應。在老年人以及正在使用 β 腎上腺素阻斷劑的病人中，低血糖的現象可能很難辨識。

5.8 生殖器菌感染

Ertugliflozin (SEGLUROMET 的成分之一)會升高發生生殖器菌感染的風險。有生殖器菌感染病史或未割包皮的病人較容易發生生殖器菌感染[參見不良反應(6.1)]。應密切監視並施以適當的治療。

5.9 維生素 B₁₂ 濃度

在為期 29 週的對照性 metformin (SEGLUROMET 的成分之一)臨床試驗中，約有 7% 的病人曾出現原先正常的血清維生素 B₁₂ 濃度下降至低於正常程度的現象，但無任何臨床表徵。不過，這種可能是 B₁₂-內源因子複合物的 B₁₂ 吸收作用受到干擾所引起的降低現象，在極罕見的情況下會引發貧血，但似乎在停用 metformin 或補充維生素 B₁₂ 之後會迅速恢復正常。建議使用 SEGLUROMET 治療的病人每年接受一次血液學參數評估，如果出現任何異常現象，則應進行適當的檢查及處置。有些人(維生素 B₁₂ 或鈣質攝取或吸收不足的人)似乎特別容易發生維生素 B₁₂ 濃度低於正常的現象。對這類病人，每隔兩年至三年進行一次定期血清維生素 B₁₂ 檢測可能會有所幫助。

5.10 低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)升高

使用 ertugliflozin (SEGLUROMET 的成分之一)時可能會發生與劑量相關的 LDL-C 升高的現象[參見不良反應(6.1)]。應密切監視並施以適當的治療。

5.11 大血管病變

目前尚無任何臨床研究可提供使用 SEGLUROMET 可降低發生大血管病變之風險方面的確切證據。

6 不良反應

下列重要不良反應在本仿單的其他段落中有詳細的說明：

- 乳酸中毒[參見警語及注意事項(5.1)]
- 低血壓[參見警語及注意事項(5.2)]
- 酮酸中毒[參見警語及注意事項(5.3)]
- 急性腎損傷與腎功能損害[參見警語及注意事項(5.4)]
- 尿路性敗血症與腎盂腎炎[參見警語及注意事項(5.5)]
- 下肢截肢[參見警語及注意事項(5.6)]
- 與胰島素及胰島素分泌促進劑併用時的低血糖問題[參見警語及注意事項(5.7)]
- 生殖器菌感染[參見警語及注意事項(5.8)]
- 維生素 B₁₂ 濃度[參見警語及注意事項(5.9)]
- 低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)升高[參見警語及注意事項(5.10)]

6.1 臨床試驗的經驗

由於臨床試驗的進行條件差異極大，因此，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映實際中所觀察到的發生率。

Ertugliflozin 與 Metformin Hydrochloride

在兩項於 metformin 療程中加入 ertugliflozin 5 mg 與 15 mg 的 26 週安慰劑對照試驗中，不良反應的發生率與類型(相當於三項 26 週安慰劑對照試驗的大部份資料)都和表 1 所列的不良反應類似。

Ertugliflozin

安慰劑對照試驗的整合分析

表 1 中的資料乃是源自三項 26 週安慰劑對照試驗的整合分析結果。Ertugliflozin 在其中一項試驗中是用於做為單一治療藥物，在另兩項試驗中則是用於做為添加治療藥物[參見臨床研究(14)]。這些資料乃是反映 1,029 位病人使用 ertugliflozin 治療的結果，平均曝藥時間約為 25 週。病人均接受 ertugliflozin 5 mg (N=519)、ertugliflozin 15 mg (N=510)或安慰劑(N=515)每日一次的治療。受試者的平均年齡為 57 歲，有 2% 為 75 歲以上。有 53% 的受試者為男性，73% 為高加索人、15% 為亞洲人、7% 為黑人或非裔美國人。在基礎期時，受試者罹患糖尿病的平均時間為 7.5 年，平均 HbA_{1c} 為 8.1%，並有 19.4% 確定患有糖尿病微血管併發症。在基礎期腎功能(平均 eGFR 為 88.9 mL/min/1.73 m²)方面，有 97% 的病人為正常或輕度受損，有 3% 的病人為中度受損。

表 1 所示為使用 ertugliflozin 之相關的常見不良反應。這些都是基礎期時並未出現、在 ertugliflozin 組中的發生率高於安慰劑組、且有至少 2% 使用 ertugliflozin 5 mg 或 ertugliflozin 15 mg 治療之病人發生的不良反應。

表 1：在經過整合的 Ertugliflozin 單一療法或合併療法安慰劑對照臨床研究中，有 ≥2% 使用 Ertugliflozin* 治療之第二型糖尿病病人通報且發生率高於安慰劑組的不良反應

	病人人數(%)		
	安慰劑 N=515	Ertugliflozin 5 mg N=519	Ertugliflozin 15 mg N=510
女性生殖器菌感染†	3.0%	9.1%	12.2%
男性生殖器菌感染‡	0.4%	3.7%	4.2%
泌尿道感染§	3.9%	4.0%	4.1%
頭痛	2.3%	3.5%	2.9%
陰道搔癢¶	0.4%	2.8%	2.4%
排尿增加#	1.0%	2.7%	2.4%
鼻咽炎	2.3%	2.5%	2.0%
背痛	2.3%	1.7%	2.5%
體重減輕	1.0%	1.2%	2.4%
口渴 ^p	0.6%	2.7%	1.4%

* 這三項安慰劑對照研究包括 1 項單一療法試驗及 2 項與 metformin 併用或與 metformin 及 sitagliptin 併用的添加式合併療法試驗。

† 包括：生殖器念珠菌症、生殖器菌感染、陰道感染、外陰炎、外陰陰道念珠菌症、外陰陰道菌感染、以及外陰陰道炎。百分比是以各治療組中的女性病人人數為分母計算而得：安慰劑組(N=235)、ertugliflozin 5 mg 組(N=252)及 ertugliflozin 15 mg 組(N=245)。

‡ 包括：念珠菌龜頭炎、龜頭包皮皮炎、生殖器感染、以及生殖器菌感染。百分比是以各治療組中的男性病人人數為分母計算而得：安慰劑組(N=280)、ertugliflozin 5 mg 組(N=267)及 ertugliflozin 15 mg 組(N=265)。

§ 包括：膀胱炎、排尿困難、鏈球菌泌尿道感染、尿道炎、泌尿道感染。

¶ 包括：外陰陰道搔癢與生殖器搔癢。百分比是以各治療組中的女性病人人數為分母計算而得：安慰劑組(N=235)、ertugliflozin 5 mg 組(N=252)及 ertugliflozin 15 mg 組(N=245)。

包括：頻尿、急尿、多尿、排尿量增加、以及夜尿。

^p 包括：口渴、口乾、多飲、以及喉嚨乾燥。

血容量流失

Ertugliflozin 會引發滲透性利尿作用，這可能會導致血管內血容量縮減，以及血容量流失相關不良反應，尤其是腎功能不全(eGFR 低於 60 mL/min/1.73 m²)的病人。在中度腎功能不全的病人中，使用安慰劑、ertugliflozin 5 mg 及 ertugliflozin 15 mg 治療的病人分別有 0%、4.4% 及 1.9% 通報發生血容量流失相關不良反應(如脫水、姿勢性暈眩、暈厥前兆、暈厥、低血壓、以及姿勢性低血壓)。對其他有血容量縮減之風險的病人，ertugliflozin 可能也會升高發生低血壓的風險[參見特殊族群之使用(8.5, 8.6)]。

酮酸中毒

在臨床研究計劃期間，共發現 3/3,409 位(0.1%)使用 ertugliflozin 治療的病人及 0.0% 使用對照藥物治療的病人發生酮酸中毒[參見警語及注意事項(5.3)]。

腎功能損害

使用 ertugliflozin 治療會導致血清肌酸酐升高及 eGFR 降低(參見表 2)。基礎期有中度腎功能不全現象之病人中的平均變化會較大。一項針對中度腎功能不全病人所進行的研究發現，這些實驗室檢驗異常的現象在停止治療之後會逆轉[參見特殊族群之使用(8.5, 8.6)]。

表 2：在針對第二型糖尿病病人所進行之三項 26 週安慰劑對照研究的整合分析及一項 26 週中度腎功能不全病人研究中，血清肌酸酐與 eGFR 和基礎值相比較的變化

		26 週安慰劑對照研究的整合分析		
		安慰劑 N=515	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg
基礎期平均值	肌酸酐 (mg/dL)	0.83	0.82	0.82
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	89.5	88.2	89.0
第 6 週的變化	肌酸酐 (mg/dL)	0.00	0.03	0.03
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-0.3	-2.7	-3.1
第 26 週的變化	肌酸酐 (mg/dL)	-0.01	0.00	0.01
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.7	0.5	-0.6
中度腎功能不全病人研究				
		安慰劑 N=154	Ertugliflozin 5 mg N=158	Ertugliflozin 15 mg N=155
基礎期	肌酸酐 (mg/dL)	1.39	1.38	1.37

	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	46.0	46.8	46.9
第 6 週的變化	肌酐酞 (mg/dL)	-0.02	0.11	0.12
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.6	-3.2	-4.1
第 26 週的變化	肌酐酞 (mg/dL)	0.02	0.08	0.10
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.0	-2.7	-2.6

使用 ertugliflozin 治療的病人可能會發生腎臟相關不良反應(如急性腎損傷、腎功能損害、急性腎前性腎衰竭)，尤其是中度腎功能不全的病人，在使用安慰劑、ertugliflozin 5 mg 及 ertugliflozin 15 mg 治療的這類病人中，腎臟相關不良反應的發生率分別為 0.6%、2.5% 及 1.3%。

下肢截肢

在使用 ertugliflozin 做為單一治療藥物及與其他抗高血糖藥物併用的七項第 3 期臨床試驗中，有 1/1,450 位(0.1%)非 ertugliflozin 治療組病人、31/716 位(0.2%) ertugliflozin 5 mg 組病人及 8/1,693 位(0.5%) ertugliflozin 15 mg 組病人發生非創傷性下肢截肢。

低血糖

低血糖的發生率依各項研究分列於表 3。

表 3：針對第二型糖尿病病人所進行之安慰劑對照臨床研究中的整體*及重度†低血糖發生率

與 Metformin 併用的添加式合併療法(26 週)	安慰劑 (N=209)	Ertugliflozin 5 mg (N=207)	Ertugliflozin 15 mg (N=205)
整體[N (%)]	9 (4.3)	15 (7.2)	16 (7.8)
重度[N (%)]	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
與 Metformin 及 Sitagliptin 併用的添加式合併療法(26 週)	安慰劑 (N=153)	Ertugliflozin 5 mg (N=156)	Ertugliflozin 15 mg (N=153)
整體[N (%)]	5 (3.3)	7 (4.5)	3 (2.0)
重度[N (%)]	1 (0.7)	1 (0.6)	0 (0.0)

* 整體低血糖事件：血漿或微血管中的葡萄糖低於或等於 70 mg/dL。

† 重度低血糖事件：需要協助、喪失意識或發生癲癇發作，不論血糖值為何。

生殖器菌叢感染

在三項安慰劑對照臨床試驗的整合分析中，使用安慰劑、ertugliflozin 5 mg 及 ertugliflozin 15 mg 治療的女性病人分別有 3.0%、9.1% 及 12.2% 發生女性生殖器菌叢感染(如生殖器念珠菌症、生殖器菌叢感染、陰道感染、外陰炎、外陰陰道念珠菌症、外陰陰道菌叢感染、外陰陰道炎)(參見表 1)。在女性病人中，使用安慰劑及使用 ertugliflozin 治療的病人分別有 0% 及 0.6% 因發生生殖器菌叢感染而停藥。

在同一項整合分析中，使用安慰劑、ertugliflozin 5 mg 及 ertugliflozin 15 mg 治療的男性病人分別有 0.4%、3.7% 及 4.2% 發生男性生殖器菌叢感染(如龜頭念珠菌症、龜頭包皮炎、生殖器感染、生殖器菌叢感染)(參見表 1)。男性生殖器菌叢感染較常發生於未割包皮的男性病人。在男性病人中，使用安慰劑及使用 ertugliflozin 治療的病人分別有 0% 及 0.2% 因發生生殖器菌叢感染而停藥。有 8/1,729 位(0.5%) 使用 ertugliflozin 治療的男性病人通報出現包莖現象，其中有 4 位須進行包皮環切術。

Metformin

最常見和開始使用 metformin 治療有關且已確立的不反應(發生率為 5% (含)以上)包括腹瀉、噁心、嘔吐、脹氣、腹部不適、消化不良、無力及頭痛。

長期使用 metformin 治療會伴隨維生素 B₁₂ 吸收減少，這在極罕見的情況下可能會引發具臨床意義的維生素 B₁₂ 缺乏症(如巨母細胞性貧血)。

實驗室檢驗

Ertugliflozin

低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)升高

在三項安慰劑對照試驗的整合分析中，曾在使用 ertugliflozin 治療的病人中觀察到與劑量相關的 LDL-C 升高的現象。在 ertugliflozin 5 mg 組與 ertugliflozin 15 mg 組中，第 26 週之 LDL-C 相較於基礎值的平均百分比變化和安慰劑相比較的差異分別為 2.6% 與 5.4%。各治療組的平均基礎 LDL-C 值的範圍為 96.6 至 97.7 mg/dL [參見警語及注意事項(5.10)]。

血紅素升高

在三項安慰劑對照試驗的整合分析中，安慰劑組中的第 26 週血紅素相較於基礎值的平均變化(百分比變化)為-0.21 g/dL (-1.4%)，ertugliflozin 5 mg 組為 0.46 g/dL (3.5%)，ertugliflozin 15 mg 組則為 0.48 g/dL (3.5%)。各治療組的平均基礎血紅素值的範圍為 13.90 至 14.00 g/dL。治療結束時，使用安慰劑、ertugliflozin 5 mg 及 ertugliflozin 15 mg 治療的病人分別有 0.0%、0.2% 及 0.4% 出現血紅素升高 2 g/dL (含)以上，且超過正常值上限。

血磷升高

在三項安慰劑對照試驗的整合分析中，安慰劑組中的血磷相較於基礎值的平均變化(百分比變化)為 0.04 mg/dL (1.9%)，ertugliflozin 5 mg 組為 0.21 mg/dL (6.8%)，ertugliflozin 15 mg 組則為 0.26 mg/dL (8.5%)。各治療組的平均基礎血磷值的範圍為 3.53 至 3.54 mg/dL。在一項針對中度腎功能不全病人所進行的臨床試驗中，安慰劑組中的第 26 週血磷值相較於基礎值的平均變化(百分比變化)為-0.01 mg/dL (0.8%)，ertugliflozin 5 mg 組為 0.29 mg/dL (9.7%)，ertugliflozin 15 mg 組則為 0.24 mg/dL (7.8%)。

Metformin

在為期 29 週的對照性 metformin 臨床試驗中，約有 7% 的病人曾出現原先正常的血清維生素 B₁₂ 濃度下降至低於正常程度的現象，但無任何臨床表徵。不過，這種可能是 B₁₂-內源因子複合物的 B₁₂ 吸收作用受到干擾所引起的降低現象在極罕見的情況下會伴隨貧血，但似乎在停用 metformin 或補充維生素 B₁₂ 之後會迅速恢復正常 [參見警語及注意事項(5.9)]。

7 藥物交互作用

7.1 Ertugliflozin 的藥物交互作用

與胰島素及胰島素分泌促進劑併用

Ertugliflozin 與胰島素及/或胰島素分泌促進劑併用可能會升高發生低血糖的風險 [參

見不良反應(6.1)]。因此，與 SEGLUROMET 併用時，可能須使用較低劑量的胰島素或胰島素分泌促進劑，以降低發生低血糖的風險 [參見警語及注意事項(5.7)]。

尿糖試驗呈陽性反應

對使用含有 SGLT2 抑制劑之藥物治療的病人，不建議以尿糖試驗來監測血糖控制效果，因為 SGLT2 抑制劑會升高尿液葡萄糖排泄量，因此會導致尿糖試驗呈陽性反應。應採用其他方法來監測血糖控制效果。

干擾 1,5-脫水葡萄糖醇(1,5-AG)分析結果

不建議以 1,5-AG 分析來監測血糖控制效果，因為對使用含有 SGLT2 抑制劑之藥物治療的病人而言，用 1,5-AG 的檢測結果來評估血糖控制效果並不可靠。應採用其他方法來監測血糖控制效果。

7.2 Metformin Hydrochloride 的藥物交互作用

碳酸酐酶抑制劑

Topiramate 或其他碳酸酐酶抑制劑(如 zonisamide、acetazolamide 或 dichlorphenamide)常會導致血清碳酸鹽降低，從而引發非陰離子間隙高氯血症代謝性酸中毒。將這些藥物與 SEGLUROMET 併用可能會升高發生乳酸中毒的風險。應考慮更加頻繁地監視這類病人的狀況。

會降低 Metformin 廓清作用的藥物

併用會對涉及 metformin 腎臟排除作用之共同腎小管運輸系統造成干擾的藥物(如有機陽離子運輸蛋白 2 [OCT2]/多重藥物與毒素排除運輸蛋白[MATE]抑制劑，如 ranolazine、vandetanib、dolutegravir 與 cimetidine)會升高 metformin 的全身曝藥量，因此可能會升高發生乳酸中毒的風險 [參見臨床藥理學(12.3)]。應權衡併用使用的效益與風險。

酒精

酒精已知會增強 metformin 對乳酸代謝的影響。應告誡病人在使用 SEGLUROMET 期間不要過度飲酒。

會影響血糖控制的藥物

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

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

風險摘要

由於動物試驗的資料顯示會造成不良腎臟影響，因此，從 ertugliflozin 這方面來看，SEGLUROMET 不建議於第二與第三孕期使用。已發表的在懷孕期間使用 metformin 的研究並未指出 metformin 與發生重大出生缺陷或流產的風險之間存有明確的關聯性(參見試驗資料)。

目前有限的對孕婦使用 SEGLUROMET 的資料並不足以確認是否存有會造成重大出生缺陷或流產的藥物相關風險。懷孕期間糖尿病控制不良會對母親和胎兒造成危害(參見臨床考量)。

在動物研究中，對大鼠於腎臟發育期間(相當於人類的第二孕期後期與第三孕期)投予 ertugliflozin 時，曾觀察到不利的腎臟變化。約相當於最高臨床劑量之 13 倍的劑量會導致腎盂與腎小管擴張及腎臟礦化，且無法完全逆轉。對大鼠或兔子在器官發生期間投予 ertugliflozin 時，在較 15 mg/日之最高臨床劑量所達到之曝藥量高出約 300 倍的曝藥量下，並未發現任何造成胎兒損害的證據(參見試驗資料)。

在患有孕前糖尿病且 HbA_{1c}>7 的婦女中，發生重大出生缺陷的估計背景風險為 6-10%，並有報告指出，在 HbA_{1c}>10 的婦女中可高達 20-25%。目前並不確知本品之適用族群發生流產的估計背景風險。就美國的一般人口而言，在經過臨床確認的懷孕人口中，發生重大出生缺陷與流產的背景風險分別為 2-4% 與 15-20%。

臨床考量

與疾病相關的母體及/或胎兒風險

懷孕期間糖尿病控制不良會升高發生糖尿病酮酸中毒、子癲前症、自發性流產、早產、死產及分娩併發症的母體風險。糖尿病控制不良會升高發生重大出生缺陷、死產及巨嬰相關疾病的胎兒風險。

試驗資料

人類試驗資料

已發表的上市後研究資料並未指出在懷孕期間使用 metformin 時，metformin 與發生重大出生缺陷、流產或不良母體或胎兒影響之間存有明確的關聯性。不過，由於方法學的限制，包括樣本數太少及比較組不具一致性，這些研究並無法明確證實不存在任何的 metformin 相關風險。

動物試驗資料

Ertugliflozin

對幼鼠於出生後第 21 天(PND 21)至 PND 90 期間口服投予 ertugliflozin 時，在高於或等於 5 mg/公斤(依據 AUC，相當於人類曝藥量的 13 倍)的劑量下曾發生腎臟重量增加、腎盂與腎小管擴張、以及腎臟礦化的現象。這些影響乃是在大鼠於腎臟發育期間(相對應的人類腎臟發育期為第二孕期後期與第三孕期)暴露於藥物的情況下發生的，並且無法在 1 個月恢復期內完全逆轉。

在胚胎胎兒發育試驗中，曾對大鼠(於懷孕第 6 至 17 天)及兔子(於懷孕第 7 至 19 天)口服投予 ertugliflozin (50、100 及 250 mg/公斤/日)。在約相當於人類在 15 mg/日之最高臨床劑量下所達到之曝藥量的 300 倍(依據 AUC)的母體曝藥量下，ertugliflozin 並不會對大鼠和兔子的發育結果造成不良影響。在大鼠中，母體毒性劑量(250 mg/公斤/日，相當於臨床劑量的 707 倍)會導致胎兒存活能力降低及內臟畸形(膜型心室中隔缺陷)發生率升高。在以懷孕大鼠進行的出生前後發育試驗中，曾對母鼠於懷孕第 6 天(斷奶)期間投予 ertugliflozin。在 ≥100 mg/公斤/日(依據 AUC，高於或等於人類在 15 mg/日之最高臨床劑量下所達到之曝藥量的 331 倍)的母體劑量下，出生後的生長(體重增加)速度有減慢的現象。

Metformin hydrochloride

對大鼠和兔子投予最高達 600 mg/公斤/日的劑量時，metformin 並不會對發育結果造成不良的影響。依據體表面積進行比較，此劑量在大鼠和兔子中所達到的曝藥量分別約相當於人類最高建議劑量 2,000 mg 所達到之曝藥量的 2 倍與 6 倍。胎兒濃度評估的結果顯示，胎盤會對 metformin 產生部份障壁的作用。

8.2 授乳

風險摘要

目前並無任何關於 SEGLUROMET 或 ertugliflozin 是否會出現於人類乳汁、對餵哺

母乳之嬰兒的影響、或對乳汁生成作用之影響等方面的資料。有限的已發表研究指出，metformin 會出現在人類的乳汁中(參見試驗資料)。不過，目前並無足夠的關於 metformin 對餵哺母乳之嬰兒的影響方面的資料，也無任何關於 metformin 對乳汁生成作用之影響方面的資料。Ertugliflozin (參見試驗資料)與 metformin 會出現在授乳大鼠的乳汁中。由於人類的腎臟是在出生前與出生後最初 2 年期間發育成熟，這段期間可能會因餵哺母乳而暴露於藥物，因此，根據 ertugliflozin 的試驗資料，可能會對發育中的人類腎臟造成危害。由於餵哺母乳的嬰兒可能會發生嚴重的不良反應，因此，應囑咐女性病人，在餵哺母乳期間不建議使用 SEGLUROMET。

試驗資料

人類試驗資料

目前並無任何關於 SEGLUROMET 是否會出現在人類乳汁、對餵哺母乳之嬰兒的影響、或對乳汁生成作用之影響等方面的資料。Ertugliflozin 會出現在授乳大鼠的乳汁中(參見試驗資料)。由於人類的腎臟是在出生前與出生後最初 2 年期間發育成熟，這段期間可能會因餵哺母乳而暴露於藥物，因此可能會對發育中的人類腎臟造成危害。已發表的研究指出，metformin 會出現在人類的乳汁中，嬰兒所吸收的劑量約為依體重修正後之母體劑量的 0.11% 至 1%，乳汁/血漿比的範圍介於 0.13 與 1 之間。目前並無任何餵哺母乳的嬰兒因暴露於 metformin 而發生不良反應的報告。由於餵哺母乳的嬰兒可能會發生嚴重的不良反應，因此，應囑咐女性病人，在餵哺母乳期間不建議使用 SEGLUROMET。

試驗資料

Ertugliflozin

曾針對授乳大鼠於產後 10 至 12 天評估經放射標記之 ertugliflozin 的乳汁排泄量。在乳汁和血漿中，源自 ertugliflozin 的放射活性暴露量大致相當，乳汁/血漿比為 1.07 (依據 AUC)。幼鼠在相當於人類腎臟成熟期的發育期間直接暴露於 ertugliflozin 時，會對發育中的腎臟造成危害(器官重量持續增加、腎臟礦化、以及腎盂與腎小管擴張)。

Metformin hydrochloride

已發表的研究指出，metformin 會出現在人類的乳汁中，嬰兒所吸收的劑量約為依體重修正後之母體劑量的 0.11% 至 1%，乳汁/血漿比的範圍介於 0.13 與 1 之間。不過，這些研究的設計目的並非為了明確證實哺乳期間使用 metformin 的風險，因為樣本數太少，在嬰兒中所收集到的不良事件資料也相當有限。

8.3 具生育能力的女性與男性

應向停經前的婦女說明意外懷孕的可能性，因為使用 metformin 治療可能會使某些無排卵的婦女出現排卵的現象。

8.4 兒科之使用

SEGLUROMET 用於 18 歲以下之兒科病人的安全性及有效性尚未確立。

8.5 老年人之使用

SEGLUROMET

建議不須依據年齡調整 SEGLUROMET 的劑量。老年病人較容易併有腎功能降低的問題。由於開始使用 ertugliflozin 後可能會發生腎功能異常，且 metformin 已知主要是經由腎臟排出體外，因此，對老年病人應謹慎選擇劑量。對老年病人，在開始投藥前應先評估腎功能，之後亦應定期進行評估[參見劑量與用法(2.2)]及警語及注意事項(5.1, 5.4)]。在腎功能不全的老年病人中，SEGLUROMET 的療效預期會降低[參見特殊族群之使用(8.6)]。80 歲以上老年病人不建議開始使用。

Ertugliflozin

在臨床研究計劃中，共有 876 位(25.7%)使用 ertugliflozin 治療之病人的年齡為 65 歲(含)以上，並有 152 位(4.5%)使用 ertugliflozin 治療的病人為 75 歲(含)以上。在 65 歲(含)以上的病人中，血容量流失相關不良反應的發生率要高於較年輕的病人；在使用對照藥物、ertugliflozin 5 mg 及 ertugliflozin 15 mg 治療的病人中，分別有 1.1%、2.2% 及 2.6% 的病人通報發生這類事件[參見警語及注意事項(5.2)與不良反應(6.1)]。

Metformin hydrochloride

在對照性 metformin 的臨床研究中，所收錄之老年病人的人數並不足以判定其療效反應是否不同於較年輕的病人，不過，在其他已發表的臨床經驗中並未發現老年病人與較年輕的病人之間有療效反應方面的差異。一般而言，對老年病人都應謹慎選擇劑量，通常都是從劑量範圍的低端開始治療，因為他們較常併有肝臟、腎臟或心臟功能減弱的問題。患有合併症或同時使用其他藥物治療，發生乳酸中毒的風險也較高[參見禁忌(4)、警語及注意事項(5.1)與臨床藥理學(12.3)]。

8.6 腎功能不全

Ertugliflozin 用於併有中度腎功能不全之第二型糖尿病病人的安全性與療效尚未確立。和使用安慰劑治療的病人相比較，在中度腎功能不全並使用 ertugliflozin 治療的病人中，血糖控制效果並未獲得改善，發生腎功能損害、腎臟相關不良反應及血容量流失不良反應的風險則會升高[參見劑量與用法(2.2)、警語及注意事項(5.4)及不良反應(6.1)]。因此，SEGLUROMET 並不建議用於此類病人族群。

SEGLUROMET 禁用於重度腎功能不全、患有 ESRD 或接受透析治療的病人，對於這些病人族群 SEGLUROMET 預期不會有效[參見禁忌(4)]。

對輕度腎功能不全的病人，並不須調整劑量或加強監視。

Metformin 主要是經由腎臟排出體外，因此，發生 metformin 蓄積及乳酸中毒的風險會隨腎功能不全的程度而升高。

8.7 肝功能不全

對肝功能不全病人使用 metformin 曾引發一些乳酸中毒的病例。SEGLUROMET 不建議用於肝功能不全的病人[參見警語及注意事項(5.1)]。

10 過量

SEGLUROMET

萬一 SEGLUROMET 使用過量時，應依據病人的臨床狀態採取一般性的支持措施。

Ertugliflozin

目前尚未研究過利用血液透析移除 ertugliflozin 的效果。

Metformin hydrochloride

過去曾經發生過 metformin hydrochloride 過量的情形，包括服用超過 50 克以上的劑量(最高每日建議劑量的 25 倍)。有 10% 左右的病例曾通報出現低血糖的現象，但其與 metformin hydrochloride 間的因果關係尚未確立。約有 32% 的 metformin 過量病例曾通報發生乳酸中毒[參見警語及注意事項(5.1)]。Metformin 可經由透析排除，在血液動力學狀況良好的情況下，廓清率可高達 170 mL/min。因此，對疑似 metformin 過量的病人，血液透析或可有效移除其蓄積體內的藥物。

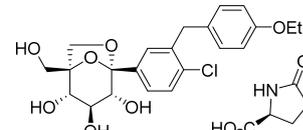
11 性狀說明

SEGLUROMET (ertugliflozin 加 metformin hydrochloride) 口服用錠劑含有 ertugliflozin L-pyroglytamic acid (一種 SGLT2 抑制劑)及 metformin hydrochloride (一種雙胍類藥物)兩種成分。

Ertugliflozin

Ertugliflozin L-pyroglytamic acid 的化學名為 (1S,2S,3S,4R,5S)-5-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-1-(hydroxymethyl)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octane-2,3,4-triol, compound with (2S)-5-oxopyrrolidine-2-carboxylic acid。其分子式為 C₂₇H₃₂ClNO₁₀，分子量為 566.00。

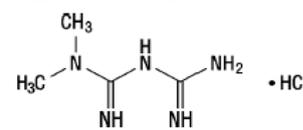
其化學結構為：



Ertugliflozin L-pyroglytamic acid 為白色至灰白色的粉末，可溶於乙醇和丙酮，微溶於乙酸乙酯和 acetonitrile，極微溶於水。

Metformin hydrochloride

Metformin hydrochloride (N,N-dimethylimidodicarbonimidic diamide hydrochloride) 的化學特性或藥理學特性皆不同於其他類型的口服抗高血糖藥物。其結構式如下：



Metformin hydrochloride 為白色或灰白色結晶化合物，其分子式為 C₄H₁₁N₅·HCl，分子量為 165.63。Metformin hydrochloride 極易溶於水，幾不溶於丙酮、乙醚和氯仿。Metformin 的 pK_a 為 12.4。Metformin hydrochloride 1% 水溶液的 pH 值為 6.68。

SEGLUROMET 為膜衣錠，每錠含有：

- 3.24 mg ertugliflozin L-pyroglytamic acid (相當於 2.5 mg ertugliflozin) 與 500 mg metformin hydrochloride (SEGLUROMET 2.5/500)
- 9.71 mg ertugliflozin L-pyroglytamic acid (相當於 7.5 mg ertugliflozin) 與 500 mg metformin hydrochloride (SEGLUROMET 7.5/500)

非活性成分包括聚維酮、微晶纖維素、交聯聚維酮、十二烷基硫酸鈉、以及硬脂酸鎂。

膜衣含有：羥丙甲纖維素、羥丙基纖維素、二氧化鈦、紅色氧化鐵、以及棕櫚蠟。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

SEGLUROMET

SEGLUROMET 係由兩種作用機轉互補的抗高血糖藥物組合而成，可用於改善第二型糖尿病病人的血糖控制效果：其中的 ertugliflozin 是一種 SGLT2 抑制劑，而 metformin hydrochloride 則是一種雙胍類藥物。

Ertugliflozin

SGLT2 乃是負責將腎絲球體過濾液中的葡萄糖再吸收回到循環的主要運輸蛋白。Ertugliflozin 是一種 SGLT2 抑制劑。透過抑制 SGLT2 的作用，ertugliflozin 可降低腎臟對過濾後之葡萄糖的再吸收作用，並可降低腎臟的葡萄糖閾值，因此會升高尿液葡萄糖排泄量。

Metformin hydrochloride

Metformin 是一種可改善第二型糖尿病病人之葡萄糖耐受性，並可降低基礎血糖值及餐後血糖值的抗高血糖藥物。其藥理作用機轉不同於其他類型的口服抗高血糖藥物。Metformin 可降低肝臟的葡萄糖生成作用、降低小腸的葡萄糖吸收作用、並可提高周邊組織對葡萄糖的吸收與利用，從而改善病人的胰島素敏感性。Metformin 並不會使第二型糖尿病病人或正常受試者出現低血糖的現象(除了特殊情況之外)[參見警語及注意事項(5.7)]，也不會導致高胰島素血症。使用 metformin 治療時，胰島素分泌作用會維持不變，而空腹胰島素濃度與全天血漿胰島素反應則可能會呈現實質降低的現象。

12.3 藥效學

Ertugliflozin

尿液葡萄糖排泄量與尿量

對健康受試者及第二型糖尿病病人投予單劑或多劑 ertugliflozin 之後發現，排入尿液的葡萄糖含量有劑量依賴性的增加現象。劑量-反應模型顯示，ertugliflozin 5 mg 與 15 mg 可達到幾近最大的尿液葡萄糖排泄量(UGE)。在投予多重劑量之後，UGE 升高的作用可維持不輟。Ertugliflozin 的 UGE 升高作用也會導致尿量增加。

心臟電氣生理學

有一項第 1 期、隨機分組、並以安慰劑及陽性藥物進行對照的 3 階段交叉研究曾針對 42 位健康受試者評估 ertugliflozin 對 QTc 間期的影響。在相當於最高建議劑量所達到的治療曝露量的 6.7 倍的曝露量下，ertugliflozin 並不會使 QTc 延長至任何具臨床關聯性的程度。

12.3 藥物動力學

通論

Ertugliflozin

Ertugliflozin 在健康受試者及第二型糖尿病病人中的藥物動力學表現大致相同。採用 5 mg ertugliflozin 每日一次之療法時的穩定狀態平均血漿 AUC 與 C_{max} 分別為 398 ng·hr/mL 與 81.3 ng/mL，採用 15 mg ertugliflozin 每日一次的療法時則分別為 1,193 ng·hr/mL 與 268 ng/mL。以每日一次的方式投予 ertugliflozin 時，可於 4 至 6 天後達到穩定狀態。Ertugliflozin 的藥物動力學並不具時間依賴性，且多次投藥後的血漿蓄積率可達 10-40%。

吸收

SEGLUROMET

投予 SEGLUROMET 錠劑時，高脂食物對 ertugliflozin 與 metformin 之藥物動力學的影響和投予個別成分之錠劑時的發現大致相當。和空腹狀態相比較，食物對 ertugliflozin 與 metformin 的 AUC_{inf} 並不會造成任何有意義的影響，但會使

ertugliflozin 的平均 C_{max} 降低約 41%，並會使 metformin 的 C_{max} 降低約 29%。

Ertugliflozin

在空腹狀態下口服投予單劑 5 mg 及 15 mg 的 ertugliflozin 之後，可於投藥後 1 小時達到 ertugliflozin 的尖峰血漿濃度(中位 T_{max})。投予單劑 0.5 mg (最低建議劑量的 0.1 倍)至 300 mg (最高建議劑量的 20 倍)的劑量之後，以及投予多劑 1 mg (最低建議劑量的 0.2 倍)至 100 mg (最高建議劑量的 6.7 倍)的劑量之後，ertugliflozin 的血漿 C_{max} 及 AUC 會以與劑量成比例的模式升高。投予 15 mg 的劑量之後，ertugliflozin 的絕對口服生體可用率約為 100%。

食物的影響

和空腹狀態相比較，隨高脂及高熱量食物投予 ertugliflozin 會使 ertugliflozin 的 C_{max} 降低 29%，並使 T_{max} 延長 1 小時，但不會改變 AUC。一般並不認為所觀察到的食物對 ertugliflozin 之藥物動力學的影響具有臨床關聯性，因此，ertugliflozin 可與食物併服，亦可不與食物併服。在第 3 期臨床試驗中，投予 ertugliflozin 時並未考慮食物的因素。

Metformin hydrochloride

於空腹狀態下投予一錠 metformin hydrochloride 500 mg 錠劑後的絕對生體可用率約為 50-60%。利用 500 至 1,500 mg 及 850 至 2,550 mg (約相當於最高每日建議劑量的 1.3 倍)的單一口服劑量 metformin hydrochloride 錠劑所進行的研究顯示，其吸收量並未呈現出隨劑量而升高的劑量比例性，其吸收會達到飽且不完全。和在空腹狀態下投予相同劑量規格的錠劑相比較，隨食物投予單劑 850 mg 的 metformin 錠劑之後，平均尖峰血漿濃度(C_{max})會降低約 40%，血漿濃度時間曲線下面積(AUC)會降低約 25%，達尖峰血漿濃度的時間(T_{max})也會延長 35 分鐘，由此可見，食物會降低 metformin 的吸收程度，也會略為延緩其吸收速率。目前並不確知這些降低現象的臨床關聯性。

分佈

Ertugliflozin

靜脈注射之後，ertugliflozin 的平均穩定狀態分佈體積為 85.5 公升。Ertugliflozin 的血漿蛋白結合率為 93.6%，並且不受 ertugliflozin 之血漿濃度的影響。在腎功能或肝功能不全的病人中，血漿蛋白結合率並不會發生有意義的改變。Ertugliflozin 的血液血漿濃度比率为 0.66。

Metformin hydrochloride

Metformin 的分佈體積(V/F)平均為 63-267 公升。相較於蛋白結合率為 90% 以上的 sulfonyleurea 類藥物，metformin 與血漿蛋白結合的情形幾可忽略不計。有部份的 metformin 會進入紅血球內，這種情形極可能會隨時間而有所改變。在 metformin hydrochloride 錠劑的一般臨床劑量與投藥時程下，metformin 可於 24-48 小時內達到穩定狀態血漿濃度，且通常為 <1 微克/毫升。在 metformin 的對照性臨床試驗期間，metformin 的最高血漿濃度均未超過 5 微克/毫升，即使是在最高劑量下亦然。

排除

代謝

Ertugliflozin

代謝是 ertugliflozin 的主要廓清機制。Ertugliflozin 的主要代謝途徑為透過 UGT1A9 與 UGT2B7 所媒介的 O-葡萄糖醛酸化作用，形成兩種在臨床相關濃度下不具藥理活性的葡萄糖醛酸化化合物。透過 CYP 所媒介之(氧化)代謝作用進行代謝的 ertugliflozin 極少(12%)。

Metformin hydrochloride

Metformin 會以原形排入尿液，人體內則未曾發現任何代謝物。

排泄

Ertugliflozin

靜脈注射 100 微克之劑量後的平均全身血漿廓清率為 11.2 升/小時。根據族群藥物動力學分析的結果，腎功能正常之第二型糖尿病病人中的平均排除半衰期估計為 16.6 小時。對健康受試者口服投予 [14 C]-ertugliflozin 溶液之後，分別約有 40.9% 及 50.2% 的藥物相關放射性排入糞便與尿液。只有 1.5% 的投予劑量以原形 ertugliflozin 的形式排入尿液，並有 33.8% 以原形 ertugliflozin 的形式排入糞便，這可能是因為葡萄糖醛酸代謝物經由膽汁排泄，然後又被水解成原形成分的緣故。

Metformin hydrochloride

腎臟廓清率 >400 ml/min，這表示腎絲球過濾及腎小管分泌作用乃是 metformin 的主要排除途徑。口服投予之後，擬以最終排除半衰期約為 6.5 小時。當腎功能受損時，腎臟廓清率與肌酸酐廓清率會成比例下降，因此排除半衰期會延長，故導致 metformin 的血漿濃度上升。

特殊族群

腎功能不全病人

SEGLUROMET

目前尚未針對腎功能不全的病人進行過探討投予 SEGLUROMET 後之 ertugliflozin 與 metformin 之藥物動力學的研究[參見劑量與用法(2.2)]。

Ertugliflozin

在一項針對輕度、中度或重度腎功能不全(以 eGFR 為判定標準)的第二型糖尿病病人所進行的第 1 期臨床藥理學研究中，投予單劑 15 mg 的 ertugliflozin 之後，和腎功能正常的受試者相比較，輕度、中度及重度腎功能不全病人中之 ertugliflozin AUC 的平均升高幅度分別為 1.6、1.7 與 1.6 倍。一般並不認為這些 ertugliflozin AUC 升高的現象具有臨床意義。24 小時尿液葡萄糖排泄量會隨腎功能不全的嚴重度升高而降低[參見警語及注意事項(5.4)與特殊族群之使用(8.6)]。在腎功能不全的病人中，ertugliflozin 的血漿蛋白結合率並不會受到影響。

Metformin hydrochloride

在腎功能減弱的病人中，metformin 的血漿半衰期與全血半衰期會延長，腎臟廓清率也會降低[參見禁藥(4)與警語及注意事項(5.1)]。

肝功能不全病人

Ertugliflozin

中度肝功能不全(依據 Child-Pugh 分級)並不會導致 ertugliflozin 的曝藥量升高。和肝功能正常的受試者相比較，ertugliflozin 的 AUC 會降低約 13%， C_{max} 會降低約 21%。一般並不認為這種 ertugliflozin 曝藥量降低的現象具有臨床意義。目前尚無任何用於 Child-Pugh C 級(重度)肝功能不全病人的臨床經驗。在中度肝功能不全的病人中，ertugliflozin 的血漿蛋白結合率並不會受到影響[參見特殊族群之使用(8.7)]。

Metformin hydrochloride

目前尚未針對肝功能不全的病人進行過 metformin 的藥物動力學研究[參見特殊族群之使用(8.7)]。

兒童病患

目前尚未針對兒童病患進行過任何 SEGLUROMET 的研究。

年齡、體重、性別及種族的影響

Ertugliflozin

根據族群藥物動力學分析的結果，年齡、體重、性別及種族都不會對 ertugliflozin 的藥物動力學造成任何具臨床意義的影響。

Metformin hydrochloride

在針對健康老年受試者所進行的對照性藥物動力學研究中所獲得的有限資料顯示，和健康的年輕受試者相比較，metformin 的整體血漿廓清率會降低，半衰期會延長，而 C_{max} 也會升高。從這些資料來看，metformin 的藥物動力學表現隨年齡而改變的現象似乎主要為腎功能改變所致。

依性別進行分析的結果顯示，metformin 的藥物動力學參數在正常受試者與第二型糖尿病病人之間並無明顯差異。同樣地，針對第二型糖尿病病人所進行的對照性臨床研究也顯示，metformin 在男性和女性病人中所呈現的抗高血糖效果大致相當。目前尚未進行過任何依種族評估 metformin 之藥物動力學參數的研究。針對第二型糖尿病病人所進行的 metformin 對照性臨床研究顯示，其在白人(n=249)、黑人(n=51)及西班牙人(n=24)中所呈現的抗高血糖效果大致相當。

藥物交互作用研究

SEGLUROMET

對健康受試者合併投予單劑 ertugliflozin (15 mg)與 metformin (1,000 mg)並不會使 ertugliflozin 或 metformin 的藥物動力學發生有意義的改變。

目前尚未針對 SEGLUROMET 進行過藥物動力學藥物交互作用研究；不過，曾針對 SEGLUROMET 中的個別成分 ertugliflozin 與 metformin 進行過此類研究。

Ertugliflozin

體外藥物交互作用評估

在體外試驗中，ertugliflozin 與 ertugliflozin 葡萄糖醛酸化化合物都不會抑制 CYP450 同功酵素(CYPs) 1A2、2C9、2C19、2C8、2B6、2D6 或 3A4 的作用，也不會誘導 CYPs 1A2、2B6 或 3A4 的作用。體外試驗顯示，ertugliflozin 並不是一種具時間依賴性的 CYP3A 抑制劑。體外試驗顯示，ertugliflozin 並不會抑制 UGT1A6、1A9 或 2B7 的作用，且只是 UGT1A1 與 1A4 的弱效抑制劑(IC_{50} > 39 μ M)。體外試驗顯示，ertugliflozin 葡萄糖醛酸化化合物並不會抑制 UGT1A1、1A4、1A6、1A9 或 2B7 的作用。整體而言，ertugliflozin 不太可能會影響透過這些酵素排出體外之藥物的藥物動力學。Ertugliflozin 是 P 糖蛋白(P-gp)及乳癌抗藥蛋白(BCRP)等運輸蛋白的作用受質，但並非有機陰離子運輸蛋白(OAT1、OAT3)、有機陽離子運輸蛋白(OCT1、OCT2)或有機陰離子運輸多肽(OATP1B1、OATP1B3)的作用受質。在臨床相關濃度下，ertugliflozin 或 ertugliflozin 葡萄糖醛酸化化合物都不會對 P-gp、OCT2、OAT1 或 OAT3 等運輸蛋白或 OATP1B1 與 OATP1B3 等運輸多肽產生有意義的抑制作用。整體而言，對同時投予且為這些運輸蛋白之作用受質的藥物，ertugliflozin 不太可能會影響其藥物動力學。

體內藥物交互作用評估

與常處方的藥物合併投予時，建議不須調整 SEGLUROMET 的劑量。在健康受試者中，與 metformin、glimepiride、sitagliptin 及 simvastatin 合併投予及不與這些藥物合併投予時，ertugliflozin 的藥物動力學表現都大致相同(參見圖 1)。和單獨投予 ertugliflozin 相比較，將 ertugliflozin 與多重劑量(600 mg 每日一次)的 rifampin (UGT 與 CYP 酵素的誘導劑)合併投予會使 ertugliflozin 的 AUC 與 C_{max} 分別降低約 39% 與 15% (平均值)。一般並不認為這些曝藥量方面的變化具有臨床關聯性。對健康受試者將 ertugliflozin 與 metformin、glimepiride、sitagliptin 及 simvastatin 合併投予時，ertugliflozin 並不會對這些藥物的藥物動力學造成任何具臨床關聯性的影響(參見圖 2)。以生理學為基礎的 PK (PBPK)模型顯示，合併投予 mefenamic acid (UGT 抑制劑)可能會使 ertugliflozin 的 AUC 與 C_{max} 分別升高 1.51 與 1.19 倍。一般並不認為這些預期的曝藥量變化具有臨床關聯性。

圖 1：其他藥物對 Ertugliflozin 之藥物動力學的影響

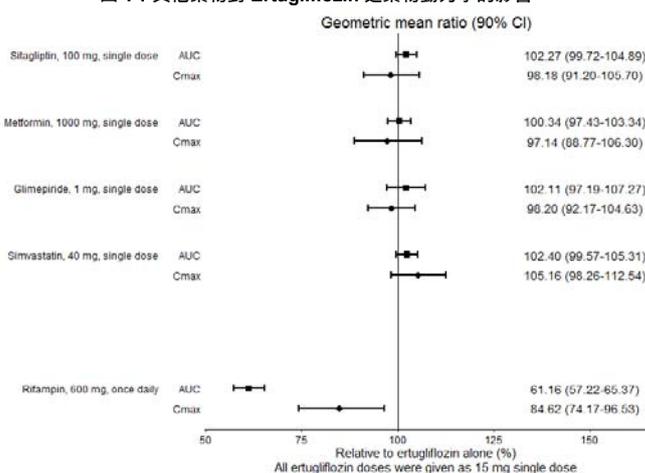
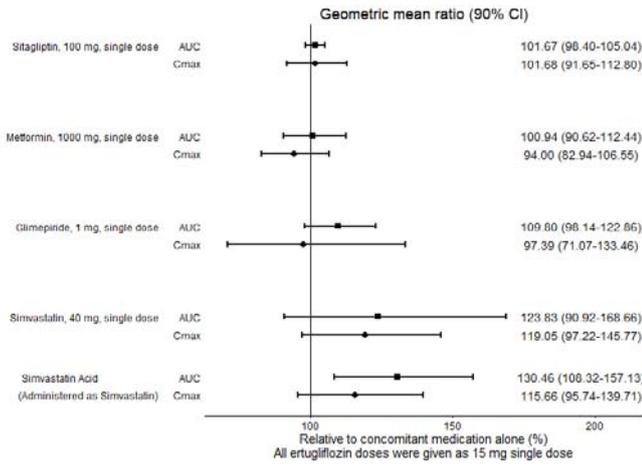


圖 2 : Ertugliflozin 對其他藥物之藥物動力學的影響



Metformin hydrochloride

表 4 : Metformin 對併用藥物之全身曝藥量的影響

併用藥物	併用藥物的劑量*	Metformin 的劑量*	幾何平均比率 (合併/未合併 metformin 時的比率) 無任何影響=1.00		
				AUC [†]	C _{max}
下列藥物並不須調整劑量：					
Cimetidine	400 mg	850 mg	Cimetidine	0.95 [‡]	1.01
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 [#]

* 所有的投予劑量皆為單一劑量，除非另外指明。
[†] AUC 皆指 AUC_{0-∞}，除非另外指明。
[‡] AUC_{0-24hr}}
[§] Metformin hydrochloride 持續性釋放錠 500 mg。
[¶] 算術平均值的比率，差異的 p 值<0.05。
[#] 算術平均值的比率。

表 5 : 併用藥物對 Metformin 之全身曝藥量的影響

併用藥物	併用藥物的劑量**	Metformin 的劑量*	幾何平均比率 (合併/未合併併用藥物時的比率) 無任何影響=1.00		
				AUC [†]	C _{max}
下列藥物並不須調整劑量：					
Glyburide	5 mg	500 mg [‡]	Metformin [‡]	0.98 [§]	0.99 [§]
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 [§]
透過腎小管分泌作用排除的藥物可能會提高 metformin 的蓄積作用【參見警語及注意事項(5.1)與藥物交互作用(7.2)】					
Cimetidine	400 mg	850 mg	Metformin	1.40	1.61
碳酸酐酶抑制劑可能會導致代謝性酸中毒【參見警語及注意事項(5.1)與藥物交互作用(7.2)】					
Topiramate	100 mg [¶]	500 mg [¶]	Metformin	1.25 [¶]	1.17

* 所有的投予劑量皆為單一劑量，除非另外指明。
[†] AUC 皆指 AUC_{0-∞}，除非另外指明。
[‡] Metformin hydrochloride 持續性釋放錠 500 mg。
[§] 算術平均值的比率。
[¶] 100 mg topiramate 每 12 小時一次+ metformin 500 mg 每 12 小時一次並達到穩定狀態，AUC=AUC_{0-12hr}}。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

致突變性

Ertugliflozin

曾針對 CD-1 小鼠與 Sprague-Dawley 大鼠進行致突變性評估。在小鼠的試驗中係以經口灌食的方式連續 97 週(公鼠)與 102 週(母鼠)投予 5、15 及 40 mg /公斤/日的 ertugliflozin。在最高達 40 mg /公斤/日(依據 AUC，約相當於每日 15 mg 之人類最高建議劑量[MRHD]所達到之人類曝藥量的 50 倍)的劑量下，並未發現任何與 ertugliflozin 相關的腫瘤。在大鼠的研究中係以經口灌食的方式連續 92 週(母鼠)與 104 週(公鼠)投予 1.5、5 及 15 mg /公斤/日的 ertugliflozin。與 ertugliflozin 相關的腫瘤發現包括在 15 mg /公斤/日的劑量下，公大鼠中的良性腎上腺髓質嗜鉻細胞瘤(PCC)發生率有升高的現象。雖然目前仍不確知其分子機制，但這項發現可能和碳水化合物吸收不良導致鈣質體內平衡改變有關，這會導致大鼠發生 PCC，但目前並不清楚其與人類風險的關聯性。腫瘤方面的未觀察到反應的劑量(NOEL)為 5 mg /公斤/日(依據 AUC，約相當於人類在每日 15 mg 之 MRHD 劑量下所達到之曝藥量的 16 倍)。

Metformin hydrochloride

曾對大鼠(投藥期間為 104 週)和小鼠(投藥期間為 91 週)進行長期致突變性試驗，投予劑量分別最高達(含) 900 mg /公斤/日與 1,500 mg /公斤/日。依據體表面積進行比較，這些劑量皆相當於 2000 mg 之人類每日最高建議劑量的 4 倍。在公小鼠或母小鼠中皆未發現任何顯示 metformin 具有致突變性的證據。同樣地，在公大鼠中也未發現 metformin 具有任何致腫瘤性。不過，在投予 900 mg /公斤/日之劑量的母大鼠中，良性子宮角質間質性息肉的發生率有升高的現象。

致突變性

Ertugliflozin

在細菌回復突變分析、體外細胞遺傳學分析(人類淋巴球)及活體大鼠微核分析中，不論是否經過代謝活化處理，ertugliflozin 都不具致突變性或染色體誘裂性。

Metformin hydrochloride

在下列體外試驗中皆無任何證據顯示 metformin 具有致突變性：Ames 試驗(S. typhimurium)、基因突變試驗(小鼠淋巴瘤細胞)或染色體變異試驗(人類淋巴球)。活體小鼠微核試驗的結果也呈陰性反應。

生育力損害

Ertugliflozin

在大鼠生育力與胚胎發育試驗中，曾對公大鼠和母大鼠投予 5、25 及 250 mg /公斤/日的 ertugliflozin。在 250 mg /公斤/日(依據 AUC 比較結果，分別約相當於男性與女性人類在 15 mg /日之 MRHD 劑量下所達到之曝藥量的 480 倍與 570 倍)的劑量下，並未發現任何生育力方面的影響。

Metformin hydrochloride

投予劑量高達 600 mg /公斤/日(依據體表面積進行比較，約相當於人類每日最高建議劑量的 3 倍)的 metformin 時，公大鼠或母大鼠的生育力皆未受到影響。

14 臨床試驗

14.1 第二型糖尿病病人臨床研究概述

有 4 項總共涵蓋 3,643 位第二型糖尿病病人的多中心、隨機、雙盲、安慰劑與活性藥物對照性臨床研究曾評估 ertugliflozin 合併 metformin 的療效與安全性。這些研究的病人包括白人、西班牙人、黑人、亞洲人及其他的人種和種族，病人的年齡範圍為 21 至 86 歲。

在第二型糖尿病病人中，和安慰劑相比較，使用 ertugliflozin 合併 metformin 治療可降低糖化血色素(HbA1c)。

在使用 ertugliflozin 合併 metformin 治療的第二型糖尿病病人中，HbA1c 降低的效果在依年齡、性別、種族、地理區域、基礎期身體質量指數(BMI)及罹患第二型糖尿病之時間長短區分的次群組中都大致相似。

14.2 使用 ertugliflozin 做為 metformin 的添加合併治療藥物

共有 621 位採用 metformin 單一療法(≥1,500 mg/日，連續≥8 週)治療無法達到適當控制效果(HbA1c 介於 7%與 10.5%之間)的第二型糖尿病病人曾參與一項評估 ertugliflozin 與 metformin 併用之療效與安全性的隨機、雙盲、多中心、26 週、安慰劑對照研究(NCT02033889)。病人先進入一個為期 2 週的單盲安慰劑導入期，然後於隨機分組後分別在繼續使用 metformin 背景療法治療之外加入每日投予一次的安慰劑、ertugliflozin 5 mg 或 ertugliflozin 15 mg。

第 26 週時，和安慰劑相比較，在 ertugliflozin 5 mg 組與 15 mg 組可觀察到具統計顯著的 HbA1c 降低效果。和安慰劑相比較，ertugliflozin 亦可使較高比例的病人達到 HbA1c<7%的效果(參見表 6 與圖 3)。

表 6 : 一項針對第二型糖尿病病人

合併使用 Ertugliflozin 與 Metformin 治療之安慰劑對照研究中的第 26 週結果

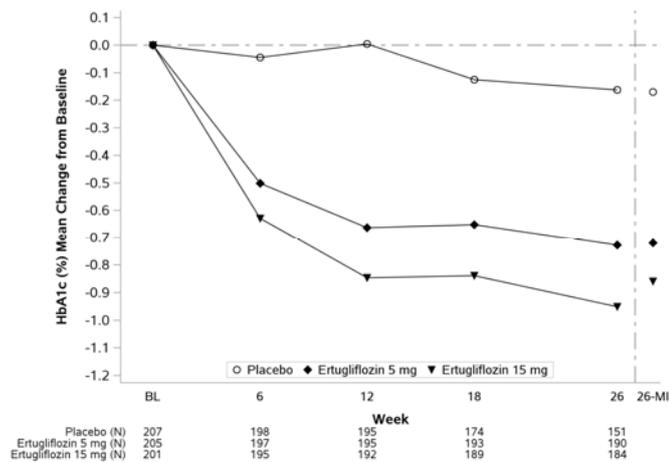
	安慰劑	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg
HbA1c (%)*	N=207	N=205	N=201
基礎值(平均值)	8.2	8.1	8.1
相較於基礎值的變化(LS 平均值 [†])	-0.2	-0.7	-0.9
和安慰劑相比較的差異(LS 平均值 [†] , 95% CI)		-0.5 [‡] (-0.7, -0.4)	-0.7 [‡] (-0.9, -0.5)
HbA1c (%)，排除接受救援藥物者[§]	N=209	N=207	N=205
基礎值(平均值)	8.2	8.1	8.1
相較於基礎值的變化(LS 平均值 [¶])	-0.0	-0.7	-0.9
和安慰劑相比較的差異(LS 平均值 [¶] , 95% CI)		-0.7 [‡] (-0.9, -0.5)	-0.9 [‡] (-1.1, -0.7)
HbA1c<7%的病人[N (%)]*	38 (18.4)	74 (36.3)	87 (43.3)
FPG (mg/dL)*	N=202	N=199	N=201
基礎值(平均值)	169.1	168.1	167.9
相較於基礎值的變化(LS 平均值 [†])	-8.7	-30.3	-40.9
和安慰劑相比較的差異(LS 平均值 [†] , 95% CI)		-21.6 [‡] (-27.8, -15.5)	-32.3 [‡] (-38.5, -26.0)

* N 包括所有於隨機分組後接受過治療並且有基礎期結果變數檢測資料的病人。在隨機分配進入安慰劑組、ertugliflozin 5 mg 組及 ertugliflozin 15 mg 組的病人中，第 26 週時分別有 12%、6%及 9%缺少主要 HbA1c 終點指標的資料，在試驗期間分別有 18%、3%及 1%開始使用救援藥物。利用平均值等於該病人之基礎值的多重插補法來插補缺失的第 26 週檢測值。結果包含開始使用救援藥物之後所收集到的檢測資料。在安慰劑組、ertugliflozin 5 mg 組及 ertugliflozin 15 mg 組中，就未接受救援藥物治療且有第 26 週檢測值的病人而言，HbA1c 相較於基礎值的平均變化分別為-0.2%、-0.7%與-1.0%。
[†] 意圖治療分析，採用依基礎值、先前使用之抗高血糖藥物、停經狀態及基礎期 eGFR 進行修正的 ANCOVA 法。
[‡] 和安慰劑相比較，p<0.001。
[§] N 包括所有於隨機分組後接受過治療且至少進行過一次結果變數檢測的病人。開始使用血糖救援藥物之後所收集到的檢測資料為設限資料(censored)。
[¶] 依據治療藥物、時間、先前的抗高血糖治療藥物、停經狀態、eGFR 基礎值及各治療藥物的時間交互影響加以校正後的最小平方平均值。

安慰劑組、ertugliflozin 5 mg 組及 ertugliflozin 15 mg 組中的平均基礎期體重分別為 84.5 公斤、84.9 公斤及 85.3 公斤。在安慰劑組、ertugliflozin 5 mg 組及

ertugliflozin 15 mg 組中，第 26 週相較於基礎期的平均變化分別為-1.4 公斤、-3.2 公斤及-3.0 公斤。和安慰劑組相比較的差異(95% CI)，ertugliflozin 5 mg 組為-1.8 公斤(-2.4, -1.2)，ertugliflozin 15 mg 組則為-1.7 公斤(-2.2, -1.1)。安慰劑組、ertugliflozin 5 mg 組及 ertugliflozin 15 mg 組中的平均基礎期收縮壓分別為 129.3 mmHg、130.5 mmHg 及 130.2 mmHg。在安慰劑組、ertugliflozin 5 mg 組及 ertugliflozin 15 mg 組中，第 26 週相較於基礎期的平均變化分別為-1.8 mmHg、-5.1 mmHg 及-5.7 mmHg。和安慰劑組相比較的差異(95% CI)，ertugliflozin 5 mg 組為-3.3 mmHg (-5.6, -1.1)，ertugliflozin 15 mg 組則為-3.8 mmHg (-6.1, -1.5)。

圖 3：一項針對第二型糖尿病病人合併使用 Ertugliflozin 與 Metformin 治療之 26 週安慰劑對照研究中的 HbA1c (%) 隨時間變化*



* 垂直線左方的資料為不含進行血糖救護後所獲得之檢測值的觀察平均值(non-model-based)。垂直線右方的資料為最終第 26 週資料，包含所有檢測值，不論是否使用血糖救護藥物及是否使用研究藥物，並利用平均值等於該病人之基礎值的多重插補法(26-MI)來插補缺失的第 26 週檢測值(參見表 6)。

14.3 Ertugliflozin 與 Sitagliptin 併用做為 Metformin 之添加治療藥物並和單獨添加 Ertugliflozin 及單獨添加 Sitagliptin 相比較

共有 1,233 位採用 metformin 單一療法(≥1,500 mg/日，連續≥8 週)治療無法達到適當血糖控制效果(HbA1c 介於 7.5%與 11%之間)的第二型糖尿病病人曾參與一項評估 ertugliflozin 5 mg 或 15 mg 與 sitagliptin 100 mg 併用之療效與安全性並和個別成分進行比較的隨機、雙盲、26 週、活性藥物對照研究(NCT02099110)。病人於隨機分組後分別進入五個治療組：ertugliflozin 5 mg、ertugliflozin 15 mg、sitagliptin 100 mg、ertugliflozin 5 mg+sitagliptin 100 mg 或 ertugliflozin 15 mg+sitagliptin 100 mg。

第 26 週時，和單獨使用 ertugliflozin (5 mg 或 15 mg)或單獨使用 sitagliptin 100 mg 相比較，ertugliflozin 5 mg 或 15 mg+sitagliptin 100 mg 可達到統計學上顯著較大的 HbA1c 降低效果。在 ertugliflozin 5 mg 或 15 mg+sitagliptin 100 mg 治療組中，HbA1c 和基礎值相比較的平均變化為-1.4%，在 ertugliflozin 5 mg、ertugliflozin 15 mg 或 sitagliptin 100 mg 治療組中則為-1.0%。和個別成分(ertugliflozin 5 mg、ertugliflozin 15 mg 或 sitagliptin 100 mg 組分別為 29.3%、33.7%及 38.5%)相比較，有較多接受 ertugliflozin 5 mg 或 15 mg+sitagliptin 100 mg 治療的病人達到 HbA1c<7%的效果(ertugliflozin 5 mg 或 15 mg+sitagliptin 100 mg 組分別為 53.3%與 50.9%)。

14.4 使用 Ertugliflozin 做為 Metformin 與 Sitagliptin 的添加合併治療藥物
共有 463 位使用 metformin (≥1,500 mg/日，連續≥8 週)與 sitagliptin 100 mg 每日一次治療無法達到適當控制效果(HbA1c 介於 7%與 10.5%之間)的第二型糖尿病病人曾參與一項評估 ertugliflozin 之療效與安全性的隨機、雙盲、多中心、26 週、安慰劑對照研究(NCT02036515)。病人先進入一個為期 2 週的單盲安慰劑導入期，然後於隨機分組後分別接受安慰劑、ertugliflozin 5 mg 或 ertugliflozin 15 mg 的治療。第 26 週時，使用每日 5 mg 或 15 mg 的 ertugliflozin 治療可達到統計學顯著的 HbA1c 降低效果。和安慰劑相比較，ertugliflozin 亦可使較高比例的病人達到 HbA1c<7%的效果(參見表 7)。

表 7：一項針對第二型糖尿病病人

合併使用 Ertugliflozin 與 Metformin 及 Sitagliptin 治療之添加治療研究中的第 26 週結果

	安慰劑	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg
HbA1c (%)*	N=152	N=155	N=152
基礎值(平均值)	8.0	8.1	8.0
相較於基礎值的變化(LS 平均值 [†])	-0.2	-0.7	-0.8
和安慰劑相比較的差異(LS 平均值 [†] , 95% CI)		-0.5 [‡] (-0.7, -0.3)	-0.6 [‡] (-0.8, -0.4)
HbA1c (%), 排除接受救護藥物者[§]	N = 153	N = 156	N = 153
基礎值(平均值)	8.0	8.1	8.0
相較於基礎值的變化(LS 平均值 [¶])	-0.1	-0.8	-0.9
和安慰劑相比較的差異(LS 平均值 [¶] , 95% CI)		-0.7 [‡] (-0.9, -0.5)	-0.8 [‡] (-0.9, -0.6)
HbA1c<7%的病人[N (%)]*	31 (20.2)	54 (34.6)	64 (42.3)

FPG (mg/dL)*	N=152	N=156	N=152
基礎值(平均值)	169.6	167.7	171.7
相較於基礎值的變化(LS 平均值 [†])	-6.5	-25.7	-32.1
和安慰劑相比較的差異(LS 平均值 [†] , 95% CI)		-19.2 [‡] (-26.8, -11.6)	-25.6 [‡] (-33.2, -18.0)

* N 包括所有於隨機分組後接受過治療並且有基礎期結果變數檢測資料的病人。在隨機分配進入安慰劑組、ertugliflozin 5 mg 組及 ertugliflozin 15 mg 組的病人中，第 26 週時分別有 10%、11%及 7%缺少主要 HbA1c 終點指標的資料，在試驗期間分別有 16%、1%及 2%開始使用救護藥物。利用平均值等於該病人之基礎值的多重插補法來插補缺失的第 26 週檢測值。結果包含開始使用救護藥物之後所收集到的檢測資料。在安慰劑組、ertugliflozin 5 mg 組及 ertugliflozin 15 mg 組中，就未接受救護藥物治療且有第 26 週檢測值的病人而言，HbA1c 相較於基礎值的平均變化分別為-0.2%、-0.8%與-0.9%。

[†] 意圖治療分析，採用依基礎值、先前使用之抗高血糖藥物及基礎期 eGFR 進行修正的 ANCOVA 法。

[‡] 和安慰劑相比較，p<0.001。

[§] N 包括所有於隨機分組後接受過治療且至少進行過一次結果變數檢測的病人。開始使用血糖救護藥物之後所收集到的檢測資料為設限資料(censored)。

[¶] 依據治療藥物、時間、先前的抗高血糖治療藥物、eGFR 基礎值及各治療藥物的時間交互影響加以校正後的最小平方平均值。

安慰劑組、ertugliflozin 5 mg 組及 ertugliflozin 15 mg 組中的平均基礎期體重分別為 86.5 公斤、87.6 公斤及 86.6 公斤。在安慰劑組、ertugliflozin 5 mg 組及 ertugliflozin 15 mg 組中，第 26 週相較於基礎期的平均變化分別為-1.0 公斤、-3.0 公斤及-2.8 公斤。和安慰劑組相比較的差異，ertugliflozin 5 mg 組(95% CI)為-1.9 公斤(-2.6, -1.3)，ertugliflozin 15 mg 組則為-1.8 公斤(-2.4, -1.2)。

安慰劑組、ertugliflozin 5 mg 組及 ertugliflozin 15 mg 組中的平均基礎期收縮壓分別為 130.2 mmHg、132.1 mmHg 及 131.6 mmHg。在安慰劑組、ertugliflozin 5 mg 組及 ertugliflozin 15 mg 組中，第 26 週相較於基礎期的平均變化分別為-0.2 mmHg、-3.8 mmHg 及-4.5 mmHg。和安慰劑組相比較的差異，ertugliflozin 5 mg 組(95% CI)為-3.7 mmHg (-6.1, -1.2)，ertugliflozin 15 mg 組則為-4.3 mmHg (-6.7, -1.9)。

14.5 使用 Ertugliflozin 或 Glimepiride 做為 Metformin 之添加合併治療藥物的活性藥物對照研究

共有 1,326 位採用 metformin 單一療法治療無法達到適當控制效果(HbA1c 介於 7%與 9%之間)的第二型糖尿病病人曾參與一項評估 ertugliflozin 與 metformin 併用之療效與安全性的隨機、雙盲、多中心、52 週、活性比較藥物對照研究(NCT01999218)。這些接受 metformin 單一療法(≥1,500 mg/日，連續≥8 週)的病人先進入一個為期 2 週的單盲安慰劑導入期，然後於隨機分組後分別在繼續使用 metformin 背景療法治療之外加入每日投予一次的 glimepiride、ertugliflozin 5 mg 或 ertugliflozin 15 mg。Glimepiride 的起始劑量為 1 mg/日，然後調升至 6 或 8 mg/日的最高劑量(視各國的最高核准劑量而定)或最高耐受劑量，或調降劑量以避免或處理低血糖。Glimepiride 的平均每日劑量為 3.0 mg。

經過 52 週的治療之後，ertugliflozin 15 mg 的表現並不劣於 glimepiride (參見表 8)。

表 8：一項針對使用 Metformin 無法達到適當控制效果之第二型糖尿病病人比較使用 Ertugliflozin 或 Glimepiride 做為添加治療藥物之活性藥物對照研究中的第 52 週結果

	Glimepiride	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg
HbA1c (%)*	N=437	N=447	N=440
基礎值(平均值)	7.8	7.8	7.8
相較於基礎值的變化(LS 平均值 [†])	-0.6	-0.5	-0.5
和 glimepiride 相比較的差異(LS 平均值 [†] , 95% CI)		0.2 [‡] (0.0, 0.3)	0.1 [‡] (-0.0, 0.2)
HbA1c (%), 排除接受救護藥物者[§]	N=437	N=448	N=440
基礎值(平均值)	7.8	7.8	7.8
相較於基礎值的變化(LS 平均值 [¶])	-0.7	-0.6	-0.6
和 glimepiride 相比較的差異(LS 平均值 [¶] , 95% CI)		0.2 (0.1, 0.3)	0.1 [‡] (-0.0, 0.2)
HbA1c<7%的病人[N (%)]*	208 (47.7)	177 (39.5)	186 (42.2)

* N 包括所有於隨機分組後接受過治療並且有基礎期結果變數檢測資料的病人。在隨機分配進入 glimepiride 組、ertugliflozin 5 mg 組及 ertugliflozin 15 mg 組的病人中，第 52 週時分別有 15%、20%及 16%缺少主要 HbA1c 終點指標的資料，在試驗期間分別有 3%、6%及 4%開始使用救護藥物。利用平均值等於該病人之基礎值的多重插補法來插補缺失的第 52 週檢測值。結果包含開始使用救護藥物之後所收集到的檢測資料。在 glimepiride 組、ertugliflozin 5 mg 組及 ertugliflozin 15 mg 組中，就未接受救護藥物治療且有第 52 週檢測值的病人而言，HbA1c 相較於基礎值的平均變化分別為-0.8%、-0.6%與-0.7%。

[†] 意圖治療分析，採用依基礎值、先前使用之抗高血糖藥物及基礎期 eGFR 進行修正的 ANCOVA 法。

[‡] 當平均差異的雙邊 95%信賴區間(CI)上限小於 0.3%時，即認為具有不劣性。

[§] N 包括所有於隨機分組後接受過治療且至少進行過一次結果變數檢測的病人。開始使用血糖救護藥物之後所收集到的檢測資料為設限資料(censored)。

[¶] 依據治療藥物、時間、先前的抗高血糖治療藥物、eGFR 基礎值及各治療藥物的時間交互影響加以校正後的最小平方平均值。

Glimepiride 組、ertugliflozin 5 mg 組及 ertugliflozin 15 mg 組中的平均基礎期體重分別為 86.8 公斤、87.9 公斤及 85.6 公斤。在 glimepiride 組、ertugliflozin 5 mg 組及 ertugliflozin 15 mg 組中，第 52 週相較於基礎期的平均變化分別為 0.6 公斤、-2.6 公斤及-3.0 公斤。Ertugliflozin 5 mg 組和 glimepiride 組相比較的差異(95% CI)為-3.2 公斤(-3.7, -2.7)，ertugliflozin 15 mg 組則為-3.6 公斤(-4.1, -3.1)。

16 包裝規格/貯存與操作

SEGLUROMET (ertugliflozin 加 metformin hydrochloride)錠劑有下列含量規格：

Ertugliflozin 2.5 mg 加 metformin hydrochloride 500 mg 錠劑為粉紅色的橢圓形錠劑，一面刻有「2.5/500」字樣，另一面空白。

Ertugliflozin 7.5 mg 加 metformin hydrochloride 500 mg 錠劑為紅色的橢圓形錠劑，一面刻有「7.5/500」字樣，另一面空白。

56 錠盒裝。

切勿存放於超過 30°C 的環境。請置於原始包裝中保存。

17 病人諮詢須知

用藥指示

應囑咐病人在開始使用 SEGLUROMET (ertugliflozin 加 metformin) 前先詳閱用藥指引，並於每次更新處方時再詳閱一次。

應告知病人 SEGLUROMET 與其他替代治療模式的潛在風險和效益。也應告知病人堅持遵守飲食指導、規律進行身體活動、定期監測血糖與進行 HbA1c 檢測、確認並處理低血糖和高血糖、以及進行糖尿病併發症評估的重要性。應囑咐病人，在發生壓力事件(如發燒、外傷、感染或手術)期間應及時就醫諮詢，因為用藥需求可能會改變。

應囑咐病人僅可依處方指示使用 SEGLUROMET。應囑咐病人，如果漏服一劑藥物，應於記起時立即服用該劑藥物，除非已經接近服用下一劑藥物的時間，在這種情況下，病人應略過漏服的劑量，然後於下一個平常排定的時間服用藥物。應囑咐病人不可同時服用兩劑 SEGLUROMET。

與胰島素及/或胰島素分泌促進劑併用時的低血糖問題

應告知病人，將 SEGLUROMET 加入胰島素及/或胰島素分泌促進劑的療程中時，低血糖的發生率可能會升高，因此，可能須使用較低劑量的胰島素或胰島素分泌促進劑，以降低發生低血糖的風險[參見警語及注意事項(5.7)]。

胎兒毒性

應告知懷孕的病人使用 SEGLUROMET 治療對胎兒的潛在風險。應囑咐病人，如果懷孕或準備懷孕，應立即告知他們的健康照護人員[參見特殊族群之使用(8.1)]。

授乳

應囑咐病人，在餵哺母乳期間不建議使用 SEGLUROMET [參見特殊族群之使用(8.2)]。

懷孕

應告知女性病人，使用 metformin 治療可能會因其對排卵作用的影響而使某些停經前期的無排卵婦女意外懷孕[參見特殊族群之使用(8.3)]。

乳酸中毒

應告知病人因 metformin 成分而發生乳酸中毒的風險、乳酸中毒的症狀、以及會促使容易發生乳酸中毒的狀況[參見警語及注意事項(5.1)]。應囑咐病人，如果發生不明原因的換氣過度、不適、肌痛、異常嗜睡、心跳緩慢或不規律、發冷的感覺(尤其是四肢)、或其他非特異性症狀，應立即停用 SEGLUROMET，並及時告知他們的醫師。在開始使用 metformin 治療期間常會出現胃腸道症狀，因此，在開始使用 SEGLUROMET 治療期間也可能會發生這類症狀；不過，應囑咐病人，如果他們出現任何不明原因的症狀，都應向他們的醫師諮詢。雖然在達到穩定狀態之後所發生的胃腸道症狀不太可能與藥物相關，仍應針對這種情況下所發生的症狀進行評估，藉以確認是否可能為 metformin 誘發的乳酸中毒所致，或是其他嚴重疾病所致。

低血壓

應告知病人，使用 SEGLUROMET 時可能會發生症狀性低血壓，並囑咐病人，如果出現這類症狀，應和他們的醫師聯絡[參見警語及注意事項(5.2)]。應告知病人，脫水可能會升高發生低血壓的風險，因此應補充足夠的液體。

酮酸中毒

應告知病人，酮酸中毒是一種會危及生命的嚴重疾病。應告知病人，曾有在使用含有 SGLT2 抑制劑之藥物(包括 ertugliflozin)治療期間發生酮酸中毒的報告。應囑咐病人，如果出現與酮酸中毒相符的症狀，即使血糖並未升高，應檢查酮體(ketones)(如果可能的話)。如果出現酮酸中毒的症狀(包括噁心、嘔吐、腹痛、疲倦及呼吸費力)，應指示病人停用 SEGLUROMET，並立即就醫[參見警語及注意事項(5.3)]。

急性腎損傷

應告知病人，曾有在使用 SEGLUROMET 期間發生急性腎損傷的報告。應囑咐病人，如果他們有攝食量減少(因急性發病或禁食)或體液流失增加(因嘔吐、腹瀉或過度熱暴露)的現象，應立即就醫，因為在這些情況下可能須暫時停用 SEGLUROMET [參見警語及注意事項(5.4)]。

監測腎功能

應告知病人在接受 SEGLUROMET 治療期間定期檢查腎功能的重要性[參見警語及注意事項(5.4)]。

嚴重泌尿道感染

應告知病人發生可能相當嚴重之泌尿道感染的可能性。應提供病人關於泌尿道感染之症狀方面的資訊。應囑咐病人，如果發生這類症狀，應就醫診察[參見警語及注意事項(5.5)]。

截肢

應告知病人截肢風險升高的可能性。應告知病人經常進行預防性足部護理的重要性。應囑咐病人注意是否出現侵犯腿部或足部之新的疼痛或壓痛、瘡腫或潰瘍、或是感染症狀，如果出現這類徵兆或症狀，應立即就醫[參見警語及注意事項(5.6)]。

女性生殖器黴菌感染(如外陰陰道炎)

應告知女性病人可能會發生陰道黴菌感染，並提供她們關於陰道黴菌感染之徵兆與症狀方面的資訊。應告知她們治療的選擇，以及何時應就醫診察[參見警語及注意事項(5.8)]。

男性生殖器黴菌感染(如龜頭炎或龜頭包皮炎)

應告知男性病人可能會發生陰莖黴菌感染(如龜頭炎或龜頭包皮炎)的可能性，尤其是未割包皮的男性。應提供他們關於龜頭炎與龜頭包皮炎的徵兆與症狀(陰莖的龜頭或包皮發疹或發紅)方面的資訊。應告知他們治療的選擇，以及何時應就醫診察[參見警語及注意事項(5.8)]。

實驗室檢驗

應告知病人，由於本品的作用機制，在使用 SEGLUROMET 期間，其尿糖檢驗會呈陽性反應。

製造廠廠名：MSD International GmbH (Puerto Rico) LLC,

製造廠廠址：Pridco Industrial Park, State Road #183, Las Piedras, PR00771,

Puerto Rico

包裝廠廠名：Merck Sharp & Dohme B.V.

包裝廠廠址：Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, The Netherlands