

康併莎 持續性藥效膜衣錠 2.5 毫克/1000 毫克, 5 毫克/500 毫克, 5 毫克/1000 毫克**KOMBIGLYZE XR[®] (saxagliptin and metformin HCl extended-release) Tablets**
2.5mg/1000mg, 5mg/500mg, 5mg/1000mg

本藥須由醫師處方使用
 2.5 毫克/1000 毫克 衛署藥輸字第 025455 號
 5 毫克/500 毫克 衛署藥輸字第 025454 號
 5 毫克/1000 毫克 衛署藥輸字第 025453 號

警語：乳酸中毒

上市後metformin併發乳酸中毒的案例中，曾發生死亡、失溫、低血壓和抗藥性緩脈心律不整等現象。Metformin併發之乳酸中毒通常是在不知不覺的情況下發病，伴有非專一性症狀，例如：不適、肌肉痛、呼吸窘迫、嗜睡和腹痛。Metformin併發之乳酸中毒的特徵為血中乳酸濃度上升 (> 5 mmol/Liter)、陰離子間隙酸中毒 (無酮尿症或酮血症的證據)、乳酸鹽/丙酮酸鹽比例增加及metformin血漿濃度通常 > 5 mcg/mL [見警語及注意事項 (5.1)]。

Metformin併發之乳酸中毒的風險因子包括腎功能不全、併用特定藥物 (例如topiramate等脫水碳酸酐酶抑制劑)、年齡65歲以上、接受顯影劑放射檢查、手術或其他程序、缺氧狀態 (例如充血性心臟衰竭)、飲酒過量及肝功能不全。

請參閱完整處方資訊，瞭解上述高風險族群的適用措施，藉以降低 metformin 併發乳酸中毒的風險，並予以正確處置 [見用法用量 (2.2)、禁忌症 (4)、警語及注意事項 (5.1)、藥物交互作用 (7)、特殊族群之使用 (8.6、8.7)]。

如果懷疑是 metformin 併發乳酸中毒，應立即停止使用 KOMBIGLYZE XR，並在醫院採取一般支持性治療。建議立即進行血液透析 [見警語及注意事項 (5.1)]。

1 適應症

適用於配合飲食與運動，以改善下列第二型糖尿病病人的血糖控制：已在接受 saxagliptin 和 metformin 合併治療者；或僅使用 saxagliptin 或 metformin 但控制不佳者。[見臨床試驗(13)]

1.1 使用上的限制：

KOMBIGLYZE XR 不適用於第一型糖尿病或糖尿病酮酸血症。

2 用法用量

本藥須由醫師處方使用。

2.1 建議劑量

KOMBIGLYZE XR 的劑量應根據病人目前的治療方案、有效性與耐受性做個別調整。KOMBIGLYZE XR 通常每天服用一次，與晚餐併服，漸進地提高劑量以降低 metformin 對胃腸道的副作用。現有劑量規格如下：

- KOMBIGLYZE XR 持續性藥效膜衣錠 (saxagliptin與持效型metformin HCl) 5 毫克/500毫克
- KOMBIGLYZE XR 持續性藥效膜衣錠 (saxagliptin與持效型metformin HCl) 5 毫克/1000毫克
- KOMBIGLYZE XR 持續性藥效膜衣錠 (saxagliptin與持效型metformin HCl) 2.5 毫克/1000毫克

對於需使用 saxagliptin 5 毫克而目前未使用 metformin 治療的病人，KOMBIGLYZE XR 的建議起始劑量為每日一次 saxagliptin 5 毫克/持效型 metformin 500 毫克，以漸進的方式提高劑量以降低 metformin 對胃腸道的副作用。

對於已使用 metformin 治療的病人，KOMBIGLYZE XR 的劑量應該要提供與原先所服用的 metformin 劑量相同，或最接近的適當治療劑量。從立即釋放型 metformin 轉換成持效型 metformin 之後，應密切監測血糖控制，據以調整劑量。

需使用 saxagliptin 2.5 毫克與持效型 metformin 治療的病人，可使用 KOMBIGLYZE XR 2.5 毫克/1000 毫克治療。對於需使用 saxagliptin 2.5 毫克，但未曾用過 metformin 或 metformin 需要量超過 1000 毫克的病人，應使用個別的成分。

每日最大建議劑量為 saxagliptin 5 毫克與持效型 metformin 2000 毫克。

並無特別針對之前以其他口服降血糖製劑治療轉換至以KOMBIGLYZE XR治療的病人進行的安全性及

有效性的研究。第二型糖尿病病人任何治療上的改變皆應審慎處理並適度監測，因為血糖控制可能發生變化。

KOMBIGLYZE XR 持效錠必須整粒吞服，絕不可磨碎、切割或嚼碎。KOMBIGLYZE XR 的非活性成分有時可能會以類似於原藥錠的含水軟塊從糞便排出。

2.2 與CYP3A4/5的強力抑制劑併用時之劑量調整

與強效的cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5)抑制劑 (如ketoconazole、atazanavir、clarithromycin、indinavir、itraconazole、nefazodone、nelfinavir、ritonavir、saquinavir 和telithromycin) 合併使用時，saxagliptin 的最大建議劑量是2.5 mg每日一次。這些病人的KOMBIGLYZE XR劑量限制是2.5 毫克/1000毫克 一天一次。[見用法用量 (2.1)、藥物交互作用 (7.1)、及臨床藥理學 (11.3)]。

2.3 腎功能不全之用法用量建議

在開始使用KOMBIGLYZE XR前先評估腎功能，並在使用期間定期評估。

KOMBIGLYZE XR不可用於腎絲球體過濾率(eGFR)低於30 mL/minute/1.73 m²的病人。

eGFR介於30 – 45 mL/minute/1.73m² 的病人，不建議開始使用KOMBIGLYZE XR。

正在使用KOMBIGLYZE XR且其eGFR下降至低於45 mL/minute/1.73m²的病人，應評估繼續治療的效益風險，並限制saxagliptin成分的劑量為每日一次2.5mg。

eGFR下降至低於30 mL/minute/1.73m²的病人，應停用KOMBIGLYZE XR [見禁忌症 (4)、警語及注意事項 (5.1)]。

3 劑型與含量

- KOMBIGLYZE XR 持續性藥效錠 (saxagliptin 與持效型 metformin HCl) 5 毫克/500 毫克：淡棕色至棕色、兩面凸出、膠囊形膜衣錠，一面印有「5/500」，另一面印有「4221」之藍色字樣。
- KOMBIGLYZE XR 持續性藥效錠 (saxagliptin 與持效型 metformin HCl) 5 毫克/1000 毫克：粉紅色、兩面凸出、膠囊形膜衣錠，一面印有「5/1000」，另一面印有「4223」之藍色字樣。
- KOMBIGLYZE XR 持續性藥效錠 (saxagliptin 與持效型 metformin HCl) 2.5 毫克/1000 毫克：淺黃至淡黃色、兩面凸出、膠囊形膜衣錠，一面印有「2.5/1000」，另一面印有「4222」之藍色字樣。

4 禁忌症

KOMBIGLYZE XR禁用於下列病人：

- 嚴重腎功能不全 (eGFR低於30 mL/min/1.73 m²)
- 對metformin hydrochloride過敏。
- 急性或慢性代謝性酸中毒，包括糖尿病酮酸血症。糖尿病酮酸血症應該用胰島素治療。
- 禁用於對於KOMBIGLYZE XR或saxagliptin曾發生嚴重過敏反應，如全身過敏性反應、血管性水腫、或剝落性皮膚病，或是對於本品之任何成分過敏者。[見警語及注意事項 (5.7) 及不良反應 (6.2)]

5 警語及注意事項

5.1 乳酸中毒

已有上市後metformin併發乳酸中毒的案例，其中包含死亡案例。這些案例在不知不覺的情況下發病，且伴有非專一性症狀，如：不適、肌肉痛、腹痛、呼吸窘迫或嗜睡；但是嚴重酸中毒時，會發生失溫、低血壓及抗藥性的緩脈心律不整。

Metformin 併發乳酸中毒的特徵為血中乳酸濃度上升(>5 mmol/Liter)、陰離子間隙酸中毒 (無酮尿症或酮血症的證據) 及乳酸鹽比丙酮酸鹽的比例上升；metformin 血漿濃度通常>5 mcg/mL。Metformin 減少肝臟吸收乳酸使得血液乳酸濃度升高，其可能增加乳酸中毒的風險，特別是具風險的病人。

如果懷疑是 metformin 併發乳酸中毒，應在醫院立即採取一般支持性治療，並立即停用 KOMBIGLYZE XR。

在接受KOMBIGLYZE XR治療，且確診或高度疑似是乳酸中毒的病人，建議立即進行血液透析以矯正酸質，並移除累積的metformin (metformin hydrochloride為可透析的，在良好血液動力學條件下，清除率高達170 mL/min)。血液透析通常可使症狀逆轉及復原。

向病人及其家屬宣導乳酸中毒症狀；如發生相關症狀，則指示停用KOMBIGLYZE XR，並將症狀通報給負責的醫護專業人員。

請參閱以下建議，瞭解Metformin併發乳酸中毒的各項已知及潛在風險因子，藉以減少風險，並予以正確處置：

腎功能不全：上市後通報的Metformin併發乳酸中毒病例主要發生在有顯著腎功能不全的病人。Metformin大部分經由腎臟排泄，因此Metformin蓄積和Metformin併發乳酸中毒的風險隨著腎功能不全的嚴重程度而增加。根據病人腎功能的臨床建議包括 [見臨床藥理學 (11.3)]：

- 在開始使用KOMBIGLYZE XR前，先評估預估腎絲球過濾率 (eGFR)。
- KOMBIGLYZE XR不可用於eGFR低於30 mL/minute/1.73 m²的病人 [見禁忌症 (4)]。
- eGFR介於30 – 45 mL/minute/1.73m² 的病人，不建議開始使用KOMBIGLYZE XR。
- 當病人正在使用KOMBIGLYZE XR時，應至少每年追蹤一次eGFR。在發生腎功能不全風險提高的病人中(如老年人)，應更頻繁地評估腎功能。
- 正在使用KOMBIGLYZE XR且其eGFR下降至低於45 mL/minute/1.73m²的病人，應評估繼續治療的效益風險。

藥物交互作用：KOMBIGLYZE XR 併用特定藥物可能提高 Metformin 併發乳酸中毒風險：會損害腎功能、導致顯著的血液動力學變化、干擾酸鹼平衡或增加 metformin 累積的藥物 [見藥物交互作用 (7)]。因此，應更頻繁地監測病人。

65 歲以上：Metformin 併發乳酸中毒的風險會隨病人的年齡增加而提高，因相較於年輕病人，老年病人更可能有肝臟、腎臟或心臟功能不全。老年病人應更頻繁地評估腎功能 [見特殊族群之使用 (8.5)]。

靜脈注射顯影劑有導致急性腎功能下降之危險，因此醫師為病人注射顯影劑應先停用Metformin，且需確認病人術後之腎功能恢復穩定且符合metformin使用規範後，才能再開始使用該藥品。

顯影劑放射檢查：在接受 metformin 治療的病人中，曾有案例因施用血管內含碘顯影劑，而導致腎功能急性降低並發生乳酸中毒。病人應於含碘顯影劑造影程序時或之前停用 KOMBIGLYZE XR：如 eGFR 介於 30 和 60 mL/min/1.73 m²；曾有肝臟疾病、酗酒或心臟衰竭；或是將要施用動脈內含碘顯影劑。造影程序 48 小時後重新評估 eGFR；如腎功能穩定，則重新開始使用 KOMBIGLYZE XR。

醫師為病人處方 Metformin 時，需定期監測其腎功能。

手術及其他程序：手術或其他程序期間禁用食物和液體，可能增加血容量不足、低血壓、腎功能不全的風險。病人若已限制食物和液體攝取，應暫時停用 KOMBIGLYZE XR。

缺氧狀態：上市後 Metformin 併發乳酸中毒的案例中，有幾件是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，以及其他與低血氧症相關的病症，皆與乳酸中毒相關，並可能引起腎前氮血症。若發生這類事件，請停用 KOMBIGLYZE XR。

飲酒過量：酒精會影響 metformin 對乳酸代謝的作用，此可能會增加併發乳酸中毒的風險。應警告病人，在 KOMBIGLYZE XR 治療期間不可過量飲酒。

肝功能不全：曾有肝功能不全的病人有 Metformin 併發乳酸中毒的案例。這可能是由於乳酸清除率不良，導致血中乳酸濃度偏高。因此，有臨床或實驗室證據顯示的肝臟疾病病人應避免使用 KOMBIGLYZE XR。

5.2 胰臟炎

上市後曾經有服用saxagliptin的病人發生急性胰臟炎的報告。在一個收錄有動脈粥狀硬化心血管疾病 (Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD)或有ASCVD多種危險因子的受試者的心血管預後試驗 (SAVOR 試驗)中，被確診急性胰臟炎病例的，在接受saxagliptin的病人中有17/8240例(0.2%)，而在接受安慰劑的病人中有9/8173例(0.1%)。其中原本就有胰臟炎危險因子的，在接受saxagliptin的病人中有88%(15/17)，在接受安慰劑的病人中則是100% (9/9)。

開始服用KOMBIGLYZE XR之後，要仔細觀察病人有無胰臟炎的症狀和徵象。如果懷疑是胰臟炎，要立即停用KOMBIGLYZE XR，且開始適當的處置。有胰臟炎病史的病人使用KOMBIGLYZE XR時，是否會增加胰臟炎的風險仍未知。

5.3 心衰竭

在收錄有ASCVD或有ASCVD多種危險因子的受試者的心血管預後試驗(SAVOR 試驗)中，相較於隨機接受安慰劑的病人(228/8212, 2.8%)，有較多隨機分配到saxagliptin的病人因心衰竭住院(289/8280, 3.5%)。發生首次事件所需時間分析顯示，saxagliptin組因心衰竭住院的風險較高(預估風險比：1.27；95% CI：1.07, 1.51)。有心衰竭病史的病人和腎功能不全病人因心衰竭住院的風險較高，不論治療分配為何。

在開始治療心衰竭風險較高的病人前，要考慮KOMBIGLYZE XR的風險和效益。治療期間觀察病人有無心衰竭的表徵和症狀。告知病人心衰竭的典型症狀，並且立即通報此類症狀。如果發生心衰竭，評估並按照目前的標準療法處理，且考慮停用KOMBIGLYZE XR。

5.4 維生素B₁₂濃度

根據為期29週的metformin對照臨床試驗顯示，約有7%病人本來正常的血清維生素B₁₂濃度會降到正常濃度以下，但並沒有臨床表徵；這可能是因為干擾從B₁₂內因子(intrinsic factor)複合物吸收B₁₂所致，然而極少與貧血有關，而且只要停止使用metformin或補充維生素B₁₂似乎就可迅速恢復。建議服用KOMBIGLYZE XR的病人每年檢查一次血液參數，若出現任何顯著的異常，都要查明原因並加以處理 [見不良反應 (6.1)]。

有些人(維生素B₁₂或鈣攝取量不足或吸收不良)似乎比較容易發生維生素B₁₂濃度低於正常值的情況。對於這些病人，每隔2到3年例行檢測一次血清維生素B₁₂之濃度可能有幫助。

5.5 先前控制良好的第二型糖尿病人的臨床狀況改變

對於服用KOMBIGLYZE XR而控制良好的第二型糖尿病人，若出現檢驗數值異常或臨床症狀 (尤其是不明確或不易確定的疾病)，應立即評估是否為酮酸中毒或乳酸中毒。評估項目包括血清電解質和酮體、血糖值，若有需要，血液酸鹼值(pH)、乳酸、丙酮酸和metformin濃度等也有幫助。如果發生酸中毒，無論是那一種型式，都必須立即停止KOMBIGLYZE XR治療，改用其他適當的藥物控制血糖。

5.6 併用Sulfonylurea或胰島素造成之低血糖

Saxagliptin

當saxagliptin與磺脲類(sulfonylurea)或與胰島素等會造成低血糖的藥物併用時，低血糖發生率增加，比安慰劑與磺脲類(sulfonylurea)或與胰島素併用時為高 [見不良反應 (6.1)]。因此與KOMBIGLYZE XR併用時，胰島素分泌促進劑或胰島素的劑量可能需要降低，以降低低血糖的風險。[見用法用量(2.3)]

Metformin hydrochloride

在一般情況下接受metformin單一治療的病人，不會發生低血糖症。但是當熱量攝取不足，或補充的熱量無法彌補劇烈運動的消耗，或同時使用其他降血糖藥物(例如sulfonylurea類和胰島素) 或喝酒，就可能發生低血糖症。老年人、衰弱或營養不良的病人，以及腎上腺或腦下垂體功能不足或酒精中毒的人，都特別容易出現低血糖狀況。老年人和服用β腎上腺素阻斷劑的人，其低血糖症狀可能會很難認出。

5.7 過敏反應

上市後有使用saxagliptin治療的病人發生嚴重過敏反應的報告，這些反應包括全身過敏性反應、血管性水腫、和剝落性皮膚病。這些不良反應在開始saxagliptin治療的頭三個月內出現，有些發生在投予第一劑之後。如果懷疑發生嚴重過敏反應，應停用KOMBIGLYZE XR，評估其他可能造成此過敏反應的原因，並以其他的糖尿病治療替代。[見不良反應 (6.2)]

對於任何二肽基肽酶4(DPP4)抑制劑有血管性水腫反應病史之病人應小心使用，因此類病人使用KOMBIGLYZE XR治療是否較易產生血管性水腫反應仍未知。

5.8 嚴重和導致無法行動的關節痛

雙肽基肽酶-4(DPP-4)抑制劑的上市後報告中曾有嚴重和造成行動不便之關節疼痛案例。這些病人是在開始用藥後第一天或幾年後發生關節疼痛症狀。病人停藥後則可緩解症狀。部分病人於重新服用相同的藥物或不同的DPP-4抑制劑時症狀會復發。在使用DPP-4抑制劑的病人，需考慮DPP-4抑制劑可能為導致嚴重且持續性關節疼痛的原因，考慮適時停藥並避用其他DPP-4抑制劑。

5.9 類天皰瘡

曾有使用DPP-4抑制劑通報需要住院治療的類天皰瘡上市後案例。在通報的案例中，病人通常可在局部性或全身性的免疫抑制治療及停止使用DPP-4抑制劑後復原。應告知病人在接受KOMBIGLYZE XR治療時，通報發生水皰或糜爛情況。如懷疑是類天皰瘡，應考慮停止使用KOMBIGLYZE XR並轉介至皮膚科醫生診斷及接受適當的治療。

5.10 大血管事件

臨床試驗中並沒有確切的證據足以證明KOMBIGLYZE XR可以降低大血管事件的風險。

6 不良反應

下列嚴重不良反應在下方或仿單其他部分有更詳細的討論：

- 胰臟炎[見警語和注意事項(5.2)]
- 心衰竭[見警語和注意事項(5.3)]
- 併用Sulfonylurea或胰島素造成之低血糖[見警語和注意事項(5.6)]
- 過敏反應[見警語和注意事項(5.7)]
- 嚴重和導致無法行動的關節痛 [見警語和注意事項(5.8)]
- 類天皰瘡 [見警語和注意事項(5.9)]

6.1 臨床試驗經驗

因為臨床試驗是在各種不同的條件下所進行，所以藥物臨床試驗中觀察到的不良反應發生率，無法與其他藥物臨床試驗的發生率直接比較，也未必能反應臨床實務上所觀察到的不良反應發生率。

療效試驗之不良反應

Metformin hydrochloride

在一項緩釋型metformin單一療法安慰劑對照臨床研究中，腹瀉與噁心／嘔吐在接受metformin治療的病人中的通報率超過5%，並且比在接受安慰劑治療的病人中更常見（腹瀉：9.6%對2.6%；噁心／嘔吐：6.5%對1.5%）。在接受緩釋型metformin治療的病人中，有0.6%因為腹瀉停止服藥。

Saxagliptin

表1中的數據是源自於5項安慰劑對照臨床試驗的合併分析結果[見臨床試驗(13)]。表中顯示的數據反映882名使用saxagliptin且平均使用期間為21週的病人。這些病人的平均年齡為55歲，1.4%為75歲以上，48.4%為男性。67.5%為白人，4.6%為黑人或非裔美國人，17.4%為亞洲人，其他10.5%和9.8%為西班牙裔或拉丁美洲裔。基準期時受試族群的糖尿病病程平均5.2年，平均HbA1c為8.2%。基準期時91%的病人腎功能被估計為正常或輕度腎功能不全(eGFR \geq 60mL/min/1.73m²)。

表1顯示與使用saxagliptin有關的常見不良反應，但不包括低血糖。這些不良反應在saxagliptin治療組比安慰劑組更常見，且在saxagliptin治療組病人中的發生率至少是5%。

表 1：在安慰劑對照試驗中*，saxagliptin 5 mg治療組發生率 \geq 5%且高於安慰劑組的不良反應

	病人%	
	saxagliptin 5 mg N=882	安慰劑 N=799
上呼吸道感染	7.7	7.6
泌尿道感染	6.8	6.1
頭痛	6.5	5.9

* 這 5 項安慰劑對照試驗包含兩項單一療法試驗，以及下列藥物的附加合併療法試驗各一項：metformin、thiazolidinedione及glyburide。此表說明24週的數據，不論有無血糖救援。

在saxagliptin 2.5 mg治療組，頭痛(6.5%)是唯一發生率 \geq 5%且高於安慰劑組的不良反應。

在本合併分析中，saxagliptin 2.5mg組或5 mg組治療組發生率 \geq 2%且高於安慰劑組 \geq 1%的不良反應包括：鼻竇炎(各為2.9%、2.6%對1.6%)，腹痛(各為2.4%、1.7%對0.5%)，胃腸炎(各為1.9%、2.3%對0.9%)，嘔吐(2.2%、2.3%對1.3%)。

在併用thiazolidinedione (TZD)的附加試驗中，saxagliptin 5 mg治療組的周邊水腫發生率高於安慰劑組(分別是8.1%和4.3%)。saxagliptin 2.5 mg治療組的周邊水腫發生率是3.1%。所通報的周邊水腫不良反應均未導致停用試驗藥物。在作為單一療法時，saxagliptin 2.5 mg治療組和saxagliptin 5 mg相較於安慰劑組，周邊水腫的發生率是3.6%和2%對3%，在作為併用 metformin 的附加合併療法時是2.1%和2.1%對2.2%，在作為併用glyburide的附加合併療法時是2.4%和1.2%對2.2%。

Saxagliptin (綜合2.5 mg、5 mg、10 mg的分析結果) 與安慰劑對照組的骨折發生率各為每100人年1.0及0.6例。10mg的劑量不是核准劑量。使用saxagliptin病人的骨折發生率並不會隨時間而提高。尚未確定因果關係，非臨床試驗也未證實saxagliptin對骨骼有不良影響。

臨床試驗中觀察到一個血小板減少病例，經診斷為自發性血小板缺乏紫斑症，該案例與 saxagliptin 用藥的關係不明。

在saxagliptin 2.5 mg治療組、saxagliptin 5 mg治療組及安慰劑組，病人因不良事件而停止治療的比例各為2.2%、3.3%及1.8%。與提早停藥相關的最常見不良事件(saxagliptin 2.5 mg組或5 mg組至少有2名以上病人發生)包括淋巴球缺少症(各為0.1%、0.5%對0%)、紅疹(0.2%、0.3%對0.3%)、血中肌酸酐升高(0.3%、0%對0%)、血中肌酸磷酸激酶升高(0.1%、0.2%對0%)。

與胰島素併用之不良反應

在胰島素的附加試驗中[見臨床試驗(13.1)]，不良事件(包括嚴重不良事件和因不良事件停藥)的發生率，除了經證實的低血糖之外，saxagliptin組和安慰劑組之間是相似的[見不良反應(6.1)之低血糖小節]。

未曾接受治療之第二型糖尿病病人，併用saxagliptin及立即釋放型metformin的相關不良反應

表2顯示在另一項未曾接受治療的病人併用saxagliptin與metformin之24週活性藥物對照研究中， \geq 5%病人通報的不良反應(不論試驗主持人對因果關係的評估為何)。

表 2：未曾接受治療的病人併用saxagliptin及立即釋放型metformin作為起始治療：Saxagliptin 5 mg合併立即釋放型Metformin治療組，發生率 $\geq 5\%$ ，而且發生率高於Metformin單一治療組的不良反應

	病人人數 (%)	
	Saxagliptin 5 mg + Metformin*	Metformin*
	N=320	N=328
頭痛	24 (7.5)	17 (5.2)
鼻咽炎	22 (6.9)	13 (4.0)

* 立即釋放型metformin的起始劑量是每天500 mg，逐漸調高至每天2000 mg的最高劑量。

在併用saxagliptin與立即釋放型metformin的病人中，無論是作為立即釋放型metformin的saxagliptin附加合併療法，或是在未曾接受治療的病人中作為起始治療，腹瀉都是在這兩項臨床試驗任一治療組中，唯一發生率 $\geq 5\%$ 的胃腸道不良反應。在併用立即釋放型metformin的saxagliptin附加合併療法試驗中，在saxagliptin 2.5 mg治療組、saxagliptin 5 mg治療組及安慰劑組，腹瀉的發生率各為9.9%、5.8%及11.2%。當未曾接受治療的病人併用saxagliptin與立即釋放型metformin作為起始治療時，腹瀉在saxagliptin 5 mg併用立即釋放型metformin組的發生率為6.9%，在安慰劑併用立即釋放型metformin組則為7.3%。

低血糖

在saxagliptin的臨床試驗中，低血糖不良反應是根據所有病人自訴的低血糖事件，並未要求同時測量血糖，有些病人的血糖值則是正常的，因此無法確定這些報告全數反映了真正的低血糖。

使用saxagliptin 2.5 mg、5 mg、安慰劑單一療法的低血糖發生率各為4%、5.6%、4.1%；併用立即釋放型metformin的附加合併治療，低血糖發生率各為7.8%、5.8%、5%。未曾接受治療的病人併用saxagliptin 5 mg和立即釋放型metformin後，低血糖的發生率是3.4%，併用安慰劑和立即釋放型metformin病人的低血糖發生率則是4%。

在針對單獨使用metformin控制不佳的病人，比較saxagliptin 5 mg和glipizide附加治療的活性藥物對照試驗中，低血糖的發生率在saxagliptin 5 mg組是3% (13名病人發生19起事件)，glipizide組是 36.3% (156名病人發生750起事件)。saxagliptin治療組沒有人通報經證實有症狀的低血糖(伴有指尖血糖值 ≤ 50 mg/dL)，而glipizide治療組有35人(8.1%) ($p < 0.0001$)。

在saxagliptin附加於胰島素的試驗中，低血糖的總發生率在saxagliptin 5 mg組是18.4%，安慰劑組是19.9%。然而，經證實有症狀的低血糖(伴有指尖血糖值 ≤ 50 mg/dL)在saxagliptin 5 mg組的發生率(5.3%)比安慰劑(3.3%)組高。而在有合併使用胰島素及metformin的病人中，經證實有症狀的低血糖發生率在saxagliptin 5 mg組是4.8%相較於在安慰劑組是1.9%。

在saxagliptin附加於metformin加sulfonylurea的試驗中，低血糖的總發生率在saxagliptin 5 mg組是 10.1%，安慰劑組是6.3%。Saxagliptin治療組有1.6%的病人通報經證實的低血糖症狀，但安慰劑組則無 [見警語及注意事項(5.6)]。

過敏反應

Saxagliptin

過敏相關的事件，如蕁麻疹、臉部水腫，5項試驗合併的分析通報，至第24週時，使用saxagliptin 2.5 mg、5 mg、安慰劑的發生率各為1.5%、1.5%、0.4%。服用saxagliptin的病人發生的過敏病例，均不需住院治療，試驗主持人亦認為無威脅生命之虞。在這項合併分析中，有一名接受saxagliptin治療的病人，因全身性蕁麻疹與臉部水腫停藥。

腎功能不全

在SAVOR試驗，與腎功能不全有關的不良反應，包括實驗室檢驗數值變化(即，與基準期相比，血清肌酸酐加倍且大於6 mg/dL)，在saxagliptin治療組有5.8%病人(483/8280)通報，安慰劑組有5.1%病人(422/8212)通報。在saxagliptin治療組與安慰劑組，最常見的不良反應分別包括腎功能不全(2.1%對1.9%)、急性腎衰竭(1.4%對1.2%)和腎衰竭(0.8%對0.9%)。從基準期到治療結束時，saxagliptin治療組病人的eGFR平均降低2.5 mL/min/1.73m²，安慰劑組病人的平均降低2.4 mL/min/1.73m²。隨機分配到saxagliptin治療組的受試者中，eGFR從 > 50 mL/min (即正常或輕度腎功能不全)下降到 ≤ 50 mL/min(即中度或重度腎功能不全)的受試者(421/5227, 8.1%)比隨機分配到安慰劑組多(344/5073, 6.8%)。有腎臟不良反應通報的受試者比例隨基準期腎功能惡化程度和年齡增加而增加，不論治療分配為何。

感染

Saxagliptin

到目前為止，在saxagliptin的對照臨床試驗已解盲的資料庫中，4959名接受saxagliptin治療的病人已有6例(0.12%) 結核病的通報(每1000人年1.1例)，相形之下，在2868名接受比較藥物治療的病人中，則無結核病通報。這6個結核病案例有2例經實驗室檢驗確診；其餘病例的資料有限或被推定診斷為結核病。這6個病例都不是在美國或西歐發生。一例發生在加拿大，這名來自印尼的病人最近去過印尼。直到通報結核病之前，saxagliptin治療持續了144天到929天。四起病例的治療後淋巴球計數皆落在參考範圍之內。一名病人在開始使用saxagliptin之前有淋巴球減少症，這種情況在整個saxagliptin治療期間保持穩定。最後一名病人在通報結核病之前四個月左右，有一次淋巴球計數低於正常值。沒有與使用saxagliptin有關的肺結核自發性通報。因果關係尚未建立，至今累積的病例太少，無法確定結核病是否與使用saxagliptin有關。

到目前為止，在saxagliptin的對照臨床試驗資料庫中，有一名接受saxagliptin治療的病人可能發生伺機性感染，他在接受saxagliptin治療約600天後發生疑似食物中毒的致死性沙門桿菌敗血症。沒有與使用saxagliptin有關的伺機性感染的自發性通報。

生命徵象

Saxagliptin

單用saxagliptin或併用saxagliptin和metformin的病人，其生命徵象未出現具有臨床意義的變化。

實驗室檢驗

絕對淋巴球計數

Saxagliptin

Saxagliptin治療組的平均絕對淋巴球計數出現與劑量相關的減低現象。從涵蓋五項安慰劑對照臨床研究的綜合分析觀察到，相較於安慰劑，使用saxagliptin 5 mg、10 mg的病人，平均絕對淋巴球計數從約2200 cells/microL的基準值，在用藥第24週時各減少100及120 cells/microL。在未曾接受治療的病人中，saxagliptin 5 mg併用metformin與安慰劑併用metformin相較，也觀察到類似現象。Saxagliptin 2.5 mg組相對於安慰劑組並未觀察到此差異。在saxagliptin 2.5 mg、5 mg、10 mg、安慰劑組，淋巴球絕對計數值 \leq 750 cells/microL的病人比例各為0.5%、1.5%、1.4%、0.4%。雖然有些病人再度用藥會導致淋巴球數值再次下降，最後必須停藥，但對大多數的病人而言，重複使用saxagliptin並不會導致淋巴球數值下降的情形復發。淋巴球計數降低未伴隨臨床上有意義的不良反應。10mg的劑量不是核准劑量。

在SAVOR試驗觀察到，相較於安慰劑，使用saxagliptin的病人淋巴球計數平均下降約84 cells/microL。在saxagliptin組和安慰劑組，淋巴球絕對計數值下降至 \leq 750 cells/microL的病人比例分別為1.6% (136/8280) 和1.0% (78/8212)。

這種相較於安慰劑，淋巴球計數下降的臨床意義不明。臨床上有必要時，例如發生不尋常或長期感染，應測量淋巴球計數。Saxagliptin對淋巴球異常(如愛滋病毒 HIV感染)病人的淋巴球計數影響不明。

維生素 B₁₂ 濃度

Metformin hydrochloride

Metformin可能使血清維生素B₁₂濃度降低。建議服用KOMBIGLYZE XR的病人每年檢查一次血液參數，若出現任何顯著的異常，都要查明原因並加以處理 [見警語及注意事項 (5.4)]。

6.2 上市後經驗

上市後使用有發現額外的不良反應。因為這些不良反應屬於自發性通報，病人總數不詳，通常難以可靠的評估這些不良反應發生的頻率或確定與用藥的因果關係。

Saxagliptin

- 過敏反應包括全身過敏性反應、血管性水腫、及剝落性皮膚病[見禁忌(4)及警語及注意事項 (5.7)]
- 胰臟炎[見警語及注意事項 (5.2)]
- 嚴重和導致無法行動的關節痛[見警語及注意事項 (5.8)]
- 類天皰瘡[見警語及注意事項 (5.9)]

Metformin hydrochloride

- 膽汁鬱積、肝細胞及混和型肝損傷

7 藥物交互作用

7.1 CYP3A4/5 的強效抑制劑

Ketoconazole會顯著增加saxagliptin的暴露量。其他強效的CYP3A4/5抑制劑(如atazanavir、clarithromycin、indinavir、itraconazole、nefazodone、nelfinavir、ritonavir、saquinavir、telithromycin) 預期也會導致類似的saxagliptin顯著上升現象。因此，如果併用強效的CYP3A4/5抑制劑，saxagliptin劑量應以2.5 mg為限。[見用法用量 (2.2) 及臨床藥理學 (11.3)]

7.2 碳酸酐酶抑制劑

Topiramate或其他碳酸酐酶抑制劑(如，zonisamide、acetazolamide或dichlorphenamide)經常導致血清中碳酸氫鈉減少，並誘發非陰離子間隙、高氯血性代謝性酸中毒。這類藥物併用KOMBIGLYZE XR，可能提高乳酸中毒的風險。

7.3 降低Metformin清除率的藥物

特定藥物會干擾共同的腎小管運輸系統，進而影響腎臟排除metformin的功能(如有機陽離子轉運蛋白-2 [OCT2] / 多藥毒素排出蛋白[MATE]抑制劑，包括ranolazine、vandetanib、dolutegravir、cimetidine)，併用後可能增加metformin的全身暴露，並增加乳酸中毒風險 [見臨床藥理學 (11.3)]。考量併用的效益及風險。

7.4 酒精

已知飲酒會強化metformin對於乳酸鹽代謝的作用。應提醒病人，在KOMBIGLYZE XR治療期間不可過量飲酒。

7.5 胰島素分泌促進劑或胰島素

Saxagliptin附加於磺醯脲類藥物、附加於胰島素及附加於metformin併用sulfonylurea等試驗中，發現saxagliptin治療組確診低血糖的情形，較安慰劑組更常見。搭配胰島素分泌促進劑(如sulfonylurea)或胰島素使用時，可能必需降低胰島素分泌促進劑或胰島素的劑量，將低血糖風險減少到最低。

7.6 使用其他藥物

有些藥物容易引起高血糖，並可能導致血糖失控。這些藥物包括thiazides類及其他利尿劑、皮質類固醇、phenothiazine類、甲狀腺產品、雌激素、口服避孕藥、phenytoin、菸鹼酸、擬交感神經作用劑(sympathomimetics)、鈣離子通道阻斷劑和isoniazid。當服用KOMBIGLYZE XR的病人與這些藥物併服時，應密切觀察病人的血糖控制情況。當服用KOMBIGLYZE XR的病人停止併服這些藥物時，應密切觀察病人是否發生低血糖。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

風險摘要

懷孕女性使用 KOMBIGLYZE XR 或 saxagliptin 的可用資料有限，不足以判斷藥物相關的重大先天缺陷和流產風險。懷孕期間使用 metformin 的已發表試驗，尚未確認 metformin 與重大先天缺陷或流產風險的明顯相關性 [見試驗資料]。

懷孕大鼠和兔子在胎兒器官形成期間，分別或合併施用 saxagliptin 和 metformin，排除母體毒性因素後，均未顯示對發育有不良影響 [見試驗資料]。

患有妊娠前糖尿病且 HbA1c >7 的女性，重大先天缺陷背景風險約為 6% 至 10%；而 HbA1c >10 的女性，則曾通報高達 20 至 25% 的背景風險。有關特定族群發生流產的預估背景風險尚不清楚。在美國一般族群，臨床確認的懷孕中，發生重大先天缺陷和流產的預估背景風險比例分別為 2 至 4% 和 15 至 20%。

臨床評估事項

疾病相關的母體和/或胚胎/胎兒風險

懷孕中糖尿病控制不佳增加母體罹患糖尿病酮酸症、子癇前症、自發性流產、早產、死胎及分娩併發症的風險。糖尿病控制不佳增加胎兒發生重大先天缺陷、死胎及巨大嬰兒相關發病率的風險。

試驗資料

動物試驗資料

Saxagliptin

在胚胎 - 胎兒發育試驗中，懷孕大鼠和兔子於器官形成期間施用 saxagliptin，此階段相當於人類的第一孕期。依據 AUC，大鼠和兔子的暴露量分別達到臨床劑量 5 mg 的 1503 和 152 倍時，兩個物種均未顯示不良發育影響。對懷孕的大鼠投藥後，saxagliptin 會經由胎盤進入胎兒體內。

在產前及產後發育試驗中，雌性大鼠從妊娠第 6 天到哺乳第 21 天施用 saxagliptin，暴露量依據 AUC 計算，最多達到臨床劑量 5 mg 的 470 倍時，並未發現不良發育影響。

Metformin hydrochloride

懷孕 Sprague Dawley 大鼠和兔子在器官形成期間，施用 metformin hydrochloride 最高劑量達 600

mg/kg/day，結果未造成不良發育影響。這表示大鼠和兔子的暴露量，依據體表面積(mg/m²)計算分別約為臨床劑量 2000 mg 的 2 倍和 6 倍。

*Saxagliptin*和*Metformin*

懷孕大鼠和兔子在器官形成期間併用*saxagliptin*和*metformin*，兩個物種並未出現臨床意義的不良發育影響。大鼠檢測劑量的暴露量達到臨床暴露的100和10倍，兔子檢測劑量的暴露量達到臨床暴露的249和1倍，相當於臨床劑量5mg *saxagliptin*和2000 mg *metformin*。在大鼠曾觀察到與母體毒性相關的輕度骨骼異常。在母兔，一些個體(30隻中有12隻)對併服*saxagliptin*和*metformin*的耐受性差，導致死亡、奄奄一息、或流產。然而，在有可評估仔兔的倖存母兔當中，母體毒性限於在妊娠第21至29天體重減輕伴隨胎兒體重減輕7%，以及低發生率的胎兒舌骨骨化遲緩現象。

8.2 哺乳

風險摘要

尚無資料顯示 KOMBIGLYZE XR 或 *saxagliptin* 是否會排入人類的乳汁、對接受哺乳嬰兒的影響，或對母乳分泌的作用。在少數已發表的試驗中，曾通報 *metformin* 存在於人類乳汁中[見試驗資料]。但是，目前並無充分、可用的資訊足以判斷 *metformin* 對於哺乳嬰兒和泌乳功能的影響。*Saxagliptin* 會分泌至哺乳大鼠的乳汁中[見試驗資料]。

考量哺乳對於發育和健康時，應顧及母親的 KOMBIGLYZE XR 臨床需求，以及 KOMBIGLYZE XR 或潛在母體狀況是否對哺乳嬰兒有不良作用。

試驗資料

人類

已發表的臨床哺乳試驗中，曾通報 *metformin* 存在於人類乳汁，導致嬰兒暴露劑量達到母體劑量(依體重調整)約 0.11%至 1%，乳汁/血漿比例則介於 0.13 至 1。但是，這些試驗無法絕對確立哺乳期間使用 *metformin* 的風險，因為樣本數過小，且嬰兒族群的相關不良事件資料有限。

動物

目前尚未對授乳的動物進行KOMBIGLYZE XR複合成分的研究。在個別成分的研究中，*saxagliptin*和*metformin*都會分泌至哺乳大鼠的乳汁中。*Saxagliptin* 會分泌至哺乳大鼠的乳汁中，其和血漿藥物濃度的比例約1:1。

8.4 兒童之使用

尚未確立未滿18歲的兒童病人使用KOMBIGLYZE XR的安全性及療效。此外，未有試驗描述KOMBIGLYZE XR在兒童病人之藥動學特性。

8.5 老年人之使用

KOMBIGLYZE XR

因為老年病人較常有腎功能減退的情況，老年病人應更頻繁地評估腎功能。[見警語及注意事項 (5.1)、及臨床藥理學 (11.3)]

Saxagliptin

在 7 項雙盲且具對照組設計的*saxagliptin*臨床安全性及療效試驗中，11301名參與隨機分配到*saxagliptin*組的病人中，65歲以上有4751人 (42.0%)，而75歲以上有1210人 (10.7%)。65歲以上受試者與較年輕的受試者族群之間，並未觀察到整體安全性或功效方面的差異。雖然這種臨床經驗在老年人與較年輕病人之間並未發現反應的差別，仍不能排除有些老年人對*saxagliptin*之反應會較為敏感。

Metformin hydrochloride

雖然在其他臨床經驗的報告中，並未發現老年人和年輕病人對於*metformin*的反應有差別，但由於*metformin*對照性臨床研究所收納的老年病人人數不夠多，所以無法確定其反應是否和年輕病人不同。已知*metformin*大部分從腎臟排除。一般而言，老年病人的劑量選擇應特別謹慎，通常從範圍內的最低劑量開始，這是因為老年病人發生肝臟、腎臟或心臟功能退化的頻率較高，且同時存在疾病、其他藥物治療、以及有較高的乳酸中毒風險。老年病人應更頻繁地評估腎功能。[見禁忌症 (4)、警語及注意事項 (5.1)、及臨床藥理學 (11.3)]

8.6 腎功能不全

Saxagliptin

在一項為期12週的隨機安慰劑對照試驗中，對85名有中度(n=48)或重度(n=18)腎功能不全或末期腎病(ESRD)(n=19)的受試者授予*saxagliptin* 2.5mg [見臨床研究(14)]。*Saxagliptin*組和安慰劑的不良事件發生率(包括嚴重不良事件和因不良事件而停藥)相似。通報低血糖的總發生率在*saxagliptin* 2.5 mg治療組是

20%，安慰劑組是22%。有4名saxagliptin治療組受試者(4.7%)和3名安慰劑組受試者(3.5%)通報至少發生一次經證實的低血糖症狀(伴有指尖血糖值 ≤ 50 mg/dL)。

Metformin hydrochloride

Metformin 大部分經由腎臟排除，因此 metformin 累積和乳酸中毒的風險，會隨腎功能不全的程度增加而提高。KOMBIGLYZE XR 禁用於重度腎功能不全、預估腎小球濾過率(eGFR)低於 30 mL/min/1.73 m² 的病人 [見用法用量 (2.3)、禁忌症 (4)、警語及注意事項 (5.1)、臨床藥理學 (11.3)]。

8.7 肝功能不全

使用 metformin 的肝功能不全病人，曾出現乳酸中毒的案例。肝功能不全病人不建議使用 KOMBIGLYZE XR [見警語及注意事項 (5.1)]。

9 藥物過量

Saxagliptin

在一項以健康受試者為對象，每日一劑、劑量達400 mg (80 倍 MRHD)，連續口服2週saxagliptin的對照臨床試驗中，並未觀察到劑量相關的臨床不良反應，未伴有臨床意義的QTc間期或心搏率效應。

如果發生服藥過量，應依病人的臨床狀態給予適當的支持性治療。Saxagliptin及其活性代謝產物可經由血液透析排出 (4小時可除去23%的劑量)。

Metformin hydrochloride

Metformin hydrochloride 曾經發生過藥物過量的情況，其中包括服用藥物超過 50 公克。大約 10%的病例有低血糖的報告，但是與 metformin hydrochloride 的因果關係並未確定。在 metformin 藥物過量的病例中，大約 32% 有乳酸中毒的報告 [見警語及注意事項 (5.1)]。因為 metformin 可以透析，在良好的血液動力情況下，清除率高達 170 mL/min，所以懷疑病人發生 metformin 過量時，血液透析可以有效移除病人體內堆積的藥物。

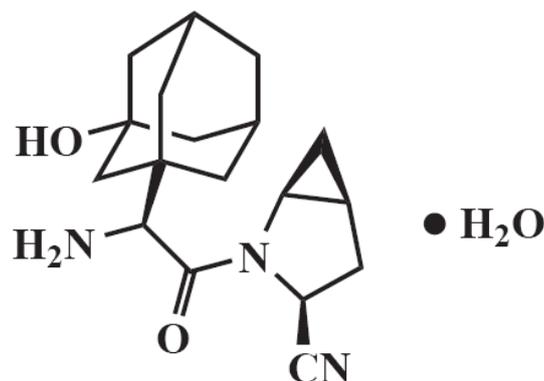
10 說明

KOMBIGLYZE XR (saxagliptin 與緩釋型 metformin HCl) 緩釋錠含有兩種治療第二型糖尿病的降血糖藥物：saxagliptin 與 metformin hydrochloride。

Saxagliptin

Saxagliptin 是雙肽基肽酶-4 (dipeptidyl-peptidase-4, DPP4) 的口服活性抑制劑。

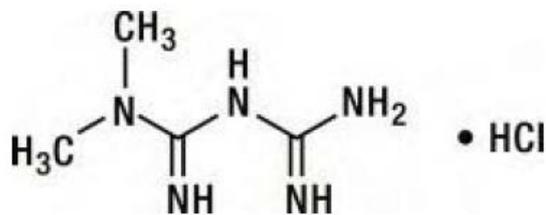
Saxagliptin monohydrate 化學名為 (1*S*,3*S*,5*S*)-2-[(2*S*)-2-Amino-2-(3-hydroxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)acetyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile, monohydrate 或 (1*S*,3*S*,5*S*)-2-[(2*S*)-2-Amino-2-(3-hydroxyadamantan-1-yl)acetyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile hydrate。實驗式為 C₁₈H₂₅N₃O₂·H₂O，分子量 333.43。結構式如下：



Saxagliptin 單水游離基是白色至淡黃色或淡棕色不吸濕結晶性粉末。在 24°C±3°C 時略溶於水，微溶於乙酸乙酯，溶於甲醇、乙醇、異丙醇、乙腈、丙酮及聚乙二醇 400 (PEG 400)。

Metformin hydrochloride

Metformin hydrochloride (*N,N*-dimethylimidodicarbonimidic diamide hydrochloride) 是一種白色到灰白色的結晶化合物，分子式C₄H₁₁N₅·HCl，分子量 165.63。Metformin hydrochloride 易溶於水，微溶於酒精，幾乎不溶於丙酮 (acetone)、乙醚 (ether) 和氯仿 (chloroform)。Metformin 的 pKa 是12.4。Metformin hydrochloride 1%水溶液的酸鹼值(pH) 是6.68。結構式如下：



KOMBIGLYZE XR

每粒KOMBIGLYZE XR 5 mg/500 mg口服錠含有相當於 5 mg saxagliptin 的 5.58 mg saxagliptin hydrochloride (無水化合物)和500 mg metformin hydrochloride；每粒KOMBIGLYZE XR 5 mg/1000 mg口服錠含有相當於5 mg saxagliptin的5.58 mg saxagliptin hydrochloride (無水化合物)和1000 mg metformin hydrochloride，每粒KOMBIGLYZE XR 2.5 mg/1000 mg口服錠含有相當於2.5 mg saxagliptin的2.79 mg saxagliptin hydrochloride (無水化合物)和1000 mg metformin hydrochloride。每粒KOMBIGLYZE XR口服錠還含有下列非活性成份：羧甲基纖維素鈉、羥丙甲纖維素(hypromellose 2208)、和硬脂酸鎂。KOMBIGLYZE XR 5 mg/500 mg口服錠也含有微晶性纖維素、羥丙甲纖維素 (hypromellose 2910)。此外，膜衣還含有下列非活性成分：聚乙烯醇、聚乙二醇 (polyethylene glycol 3350)、二氧化鈦、滑石及氧化鐵。

錠劑中無生理活性的成分有時會在胃腸道中保持完整，以柔軟的含水塊狀物從糞便中排出。

11 臨床藥理學

11.1 作用機制

KOMBIGLYZE XR

KOMBIGLYZE XR結合兩種作用機制互補的降血糖藥物，改善第二型糖尿病成人病人的血糖控制：雙肽胜肽酶-4 (DPP-4)抑制劑saxagliptin和雙胍類藥物metformin hydrochloride。

Saxagliptin

進食後小腸會分泌腸泌素如類升糖素胜肽-1 (GLP-1)，以及葡萄糖依賴型胰島素刺激多肽(GIP)，進入血液。這些荷爾蒙會使胰臟 β 細胞，依葡萄糖濃度高低釋出胰島素出來，但數分鐘後在雙肽胜肽酶-4 (DPP-4)的作用下即失去活性。GLP-1也會使胰臟 α 細胞的升糖素分泌減少，進而減少肝醣製造。第二型糖尿病病人的GLP-1濃度減低，但仍然保有刺激胰島素分泌的功能。Saxagliptin是一種競爭性的DPP4抑制劑，在第二型糖尿病病人體中，使腸泌素失去活性的速度減緩，從而增加在血液中的濃度，且能依葡萄糖濃度不同，而降低空腹及餐後血糖。

Metformin hydrochloride

Metformin改善第二型糖尿病病人的葡萄糖耐受性，以及降低基礎和餐後血糖值。Metformin能減少肝臟葡萄糖的製造、腸道的葡萄糖吸收，並藉由增加周邊葡萄糖的攝取和利用，從而改善胰島素的敏感性。Metformin與sulfonylurea類藥物不同，無論是第二型糖尿病人或正常受試者 (特殊狀況除外)，metformin都不會造成低血糖症 [見警語及注意事項(5.6)]，也不會造成高胰島素血症。接受metformin治療時，胰島素的分泌量卻保持不變，而空腹胰島素濃度和一天的血漿胰島素反應實際上可能會降低。

11.2 藥效學

Saxagliptin

在第二型糖尿病病人，投予saxagliptin能夠抑制DPP4酵素的活性達24小時。口服葡萄糖或進食後，這種DPP4抑制作用導致血液循環中活性GLP-1及GIP的濃度增加2-3 倍、升糖素濃度降低及葡萄糖依賴性胰島素從胰臟 β 細胞分泌增加。胰島素增加和升糖素減少，與空腹血糖濃度減低，以及口服葡萄糖負荷量或用餐之後葡萄糖濃度變動減少有關。

心臟電生理學

Saxagliptin

在一項針對40名健康的受試者進行的隨機、雙盲、安慰劑對照、四路交叉、使用moxifloxacin為活性對照品的試驗中，saxagliptin在高達40 mg的每日劑量下(MRHD的8倍)並未伴隨有臨床意義的QTc間期或心搏率延長。

11.3 藥動學

KOMBIGLYZE XR

在低熱量飲食下，描述KOMBIGLYZE XR的生體相等性和食物的影響。低熱量飲食提供324大卡，食物組成包括11.1%的蛋白質，10.5%的脂肪，78.4%的碳水化合物。對健康受試者進行的生體相等性研究結

果表明，KOMBIGLYZE XR複方錠與在進食情況下同時給予相同劑量的saxagliptin (ONGLYZA®)和持效型metformin hydrochloride具生體相等性。

Saxagliptin

Saxagliptin及活性代謝產物(5-hydroxy saxagliptin)的藥動學在健康受試者與第二型糖尿病病人中是類似的。Saxagliptin及其主要代謝產物的C_{max}和AUC，在2.5 mg至400 mg的劑量範圍內，隨saxagliptin劑量增加而成比例增加。對健康的受試者投予saxagliptin 5 mg單一口服劑量後，saxagliptin及其活性代謝產物的平均血漿AUC值各為78 ng•h/mL及214 ng•h/mL；血漿C_{max}值各為 24 ng/mL及47 ng/mL。Saxagliptin 及其活性代謝物的AUC與C_{max}的平均變異性(%CV)小於25%。

以任何劑量每天服用一次重覆給藥後，saxagliptin及其活性代謝產物都沒有明顯的蓄積現象。以2.5 mg至400 mg每天一次的劑量投予14天，saxagliptin及其活性代謝產物的清除率沒有劑量依賴性，亦無時間依賴性。

Metformin hydrochloride

服用持效型metformin後，達到C_{max}的時間中位數是7小時，範圍從4到8小時。在穩定狀態時，持效型metformin在500 mg到2000 mg的劑量範圍內，其AUC和C_{max}都低於劑量比例性。重複給予持效型metformin後，metformin並不會堆積於血漿中。Metformin以原型態從尿液排出，不經肝臟代謝。持效型metformin的最高血漿濃度大約比相同劑量的立即釋放型metformin低20%；然而吸收程度(測量AUC)則和立即釋放型metformin類似。

吸收

Saxagliptin

每日投予5 mg saxagliptin，投藥後達最高濃度所需時間的中位數(T_{max})為2小時，活性代謝物則在4小時達到最高濃度。與空腹投藥相較，於高脂肪飲食後投藥，會使saxagliptin的T_{max}延長約20分鐘。一般餐後服用與空腹投藥相較，saxagliptin的AUC增加27%。投予KOMBIGLYZE XR複方錠時，食物對saxagliptin的藥動學沒有顯著影響。

Metformin hydrochloride

口服單一劑量的持效型metformin後，達到C_{max}的時間中位數是7小時，範圍從4到8小時。雖然持效型metformin和食物併服時，metformin的吸收程度(測量 AUC)大約增加50%，但是食物對metformin的C_{max}和T_{max}並沒有影響。無論高脂肪餐或低脂肪餐，對持效型metformin藥動學的影響都一樣。投予KOMBIGLYZE XR複方錠時，食物對metformin的藥動學沒有顯著影響。

分佈

Saxagliptin

Saxagliptin及其活性代謝產物在體外幾乎不會與人類血清中的蛋白質結合。因此，預料各種疾病狀態(如腎或肝功能不全)血中蛋白質含量的變化不會改變saxagliptin的分佈及排除。

Metformin hydrochloride

未曾進行持效型metformin分佈的研究；然而，口服立即釋放型metformin 850 mg單一劑量後，metformin的擬似分佈容積(apparent volume of distribution, V/F)平均是654±358 L。與sulfonylurea類藥物超過90%與蛋白質結合相反，metformin幾乎不會與血漿蛋白質結合。Metformin分配到紅血球的模式，大概呈現為一時間的函數。與大量與血清蛋白質結合的sulfonylurea類藥物比較，metformin幾乎不會與血漿蛋白質結合，因此不大可能與蛋白質結合率高的藥物如salicylate類、sulfonamide類、chloramphenicol、及probenecid交互作用。

代謝

Saxagliptin

Saxagliptin主要經由細胞色素P450 3A4/5 (CYP3A4/5)代謝。Saxagliptin的主要代謝產物也是DPP4抑制劑，其效價是saxagliptin的一半。因此，強效的CYP3A4/5抑制劑和誘導劑，會改變saxagliptin及其活性代謝物的藥動學。[見藥物交互作用 (7.1)]

Metformin hydrochloride

以健康受試者為對象的靜脈注射單一劑量研究顯示，metformin 不經改變而由尿液排泄，並未進行肝臟代謝 (在人體未鑑別出代謝產物)，也不經由膽汁排泄。未曾進行持效型 metformin 的代謝研究。

排泄

Saxagliptin

Saxagliptin經由腎臟排泄與肝臟代謝。投予¹⁴C-saxagliptin 50 mg的單一劑量後，分別有24%、36%及75%的劑量以saxagliptin、其活性代謝產物及總放射活度(radioactivity)的形式從尿液排除。Saxagliptin的平均

腎臟清除率(~230 mL/min)大於平均預估腎小球濾過率(~120 mL/min)，代表有一些腎臟主動分泌作用。所投予的放射性藥物，總計22%從糞便回收，代表由膽汁排除和/或未被腸胃道吸收藥物的saxagliptin劑量分率。對健康的受試者投予saxagliptin 5 mg的口服單一劑量之後，saxagliptin及其主要代謝產物的平均末相半衰期($t_{1/2}$)各為2.5小時及3.1小時。

Metformin hydrochloride

腎臟清除率大約比肌酸酐(creatinine)清除率高出3.5倍，這表示腎小管分泌是metformin主要的排除途徑。口服之後，所吸收的藥物約有90%在最初的24小時內經由腎臟途徑排除，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，這表示metformin可能分布於紅血球。

特定族群

腎功能不全

Saxagliptin

一項單一劑量開放標記試驗評估 saxagliptin (10 mg 劑量)用於各種程度慢性腎功能不全的受試者和腎功能正常族群的藥物動力學。10 mg 不是核准的劑量。腎功能不全的程度，不影響 saxagliptin 或其代謝產物的 C_{max} 。在 eGFR 30 至未達 45 mL/min/1.73 m² 的中度腎功能不全、eGFR 15 至未達 30 mL/min/1.73 m² 的重度腎功能不全及接受血液透析治療的末期腎臟病(ESRD)受試者中，saxagliptin 或其活性代謝物的 AUC 數值大於腎功能正常者的 2 倍。

Metformin hydrochloride

在腎功能減退的病人身上，metformin的血漿及血液半衰期會延長且腎臟清除率減少。[見禁忌 (4) 與警語及注意事項 (5.1)]。

肝功能不全

尚未對肝功能不全病人進行metformin的藥動學研究。

身體質量指數

Saxagliptin

不建議根據身體質量指數(BMI)調整劑量，在群體藥動學分析中，BMI並非為saxagliptin及其活性代謝產物的擬似清除率的顯著共變數。

性別

Saxagliptin

不建議根據性別調整劑量。Saxagliptin的藥動學並無性別差異。相較於男性，女性的活性代謝產物暴露量高出25%，但這種差異不太可能有臨床相關性。在群體藥動學分析中，性別並非為saxagliptin及其活性代謝產物的擬似清除率的顯著共變數。

Metformin hydrochloride

依據性別(男性19人，女性16人)進行分析時，metformin的藥動學參數在正常受試者及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對照性臨床研究中，metformin的降血糖作用在男性和女性之間相當。

老年人

Saxagliptin

不建議單獨根據年齡調整劑量。老年受試者(65-80歲) saxagliptin的幾何平均 C_{max} 和幾何平均AUC值分別比年輕受試者(18-40歲)高出23%和59%。在老年與年輕受試者之間，活性代謝產物的藥動學差異通常反映在所觀察到的saxagliptin藥動學差異上。在年輕與年老的受試者之間，saxagliptin及其活性代謝產物的藥動學差異可能有多種因素，包括腎功能及代謝能力隨著年紀老邁而減退。在群體藥動學分析中，年齡並非為saxagliptin及其活性代謝產物的擬似清除率的顯著共變數。

Metformin hydrochloride

於健康老年受試者的對照性藥動學研究的有限資料顯示，和年輕的健康受試者相較之下，老年人的metformin總血漿清除率降低、半衰期延長、 C_{max} 提高。從這些數據看出，metformin的藥動學之所以隨著老化而產生變化，主要是由於腎功能改變所致。

80歲以上老年病人不建議開始使用Metformin治療。

種族與族群

Saxagliptin

不建議根據種族調整劑量。曾有一項群體藥動學分析比較saxagliptin及其主要代謝產物在309名白人和105名非白人(由六個種族群體組成)中的藥動學。在這兩個群體之間，並未偵測到saxagliptin及其活性代謝產物的藥動學有顯著差異。

Metformin hydrochloride

目前尚未進行不同種族間的metformin藥動學參數研究。在以第二型糖尿病病人為對象的對照性臨床研究中，metformin用於白人(n = 249)、黑人(n = 51)及西班牙裔(n = 24)的降血糖效果相當。

藥物交互作用研究

目前尚未進行KOMBIGLYZE XR的藥動學交互作用研究，然而曾對saxagliptin和metformin這兩種成分分別進行此類研究。

藥物交互作用的體外評估

在體外試驗，saxagliptin及其活性代謝產物不會抑制CYP1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1或3A4，也不會誘導CYP1A2、2B6、2C9 或 3A4。因此，預料saxagliptin不會改變經由這些酵素代謝之併服藥物的代謝性清除率。Saxagliptin為P-糖蛋白(P-gp)的受質，但並非P-gp的重要抑制劑或誘導劑。

藥物交互作用的體內評估**表 3：併服藥物對 Saxagliptin 和活性代謝物 5-hydroxy Saxagliptin 全身暴露量的影響**

併服藥物	併服藥物劑量*	Saxagliptin劑量*	幾何平均比率 (有/無併服藥物的比率) 無影響 = 1.00		
				AUC†	C _{max}
以下無須調整劑量：					
Metformin	1000 mg	100 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	0.98 0.99	0.79 0.88
Glyburide	5 mg	10 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	0.98 ND	1.08 ND
Pioglitazone‡	45 mg QD 服用 10 天	10 mg QD 服用 5 天	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	1.11 ND	1.11 ND
Digoxin	第一天 0.25 mg q6h，第二天 q12h，隨後 QD 服用 5 天	10 mg QD 服用 7 天	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	1.05 1.06	0.99 1.02
Dapagliflozin	10 mg 單一劑量	5 mg 單一劑量	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	↓1% ↑9%	↓7% ↑6%
Simvastatin	40 mg QD 服用 8 天	10 mg QD 服用 4 天	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	1.12 1.02	1.21 1.08
Diltiazem	360 mg LA QD 服用 9 天	10 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	2.09 0.66	1.63 0.57
Rifampin§	600 mg QD 服用 6 天	5 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	0.24 1.03	0.47 1.39
Omeprazole	40 mg QD 服用 5 天	10 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	1.13 ND	0.98 ND
Aluminum hydroxide + magnesium hydroxide + simethicone	aluminum hydroxide: 2400 mg magnesium hydroxide: 2400 mg simethicone: 240 mg	10 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	0.97 ND	0.74 ND
Famotidine	40 mg	10 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	1.03 ND	1.14 ND
與強效 CYP3A4/5 抑制劑併服時，KOMBIGLYZE XR 劑量限制在 2.5 mg/1000 mg 每日一次[見藥物交互作用(7.1)和用法用量(2.2)]：					
Ketoconazole	200 mg BID 服用 9 天	100 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	2.45 0.12	1.62 0.05
Ketoconazole	200 mg BID 服用 7 天	20 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	3.67 ND	2.44 ND

* 單一劑量，除非另有說明。Saxagliptin 10 毫克不是核准劑量。

† 就投予單一劑量的藥物而言，AUC = AUC(INF)，就投予多劑量的藥物而言，AUC = AUC(TAU)

‡ 結果排除一名受試者

§ 在 24 小時的給藥間隔期間，對血漿中 dipeptidyl peptidase-4 (DPP4)活性的抑制作用不受 rifampin 之影響
ND=未測定；QD=每日一次；q6h=6 小時一次；q12h=12 小時一次；BID=每日二次；LA=長效

表 4：Saxagliptin 對併服藥物全身暴露量的影響

併服藥物	併服藥物劑量*	Saxagliptin 劑量*	幾何平均比率 (有/無併服藥物的比率) 無影響 = 1.00		
				AUC [†]	C _{max}
以下無須調整劑量：					
Metformin	1000 mg	100 mg	metformin	1.20	1.09
Glyburide	5 mg	10 mg	glyburide	1.06	1.16
Pioglitazone [‡]	45 mg QD 服用 10 天	10 mg QD 服用 5 天	pioglitazone hydroxy-pioglitazone	1.08 ND	1.14 ND
Digoxin	第一天 0.25 mg q6h，第二天 q12h，隨後 QD 服用 5 天	10 mg QD 服用 7 天	digoxin	1.06	1.09
Simvastatin	40 mg QD 服用 8 天	10 mg QD 服用 4 天	simvastatin simvastatin acid	1.04 1.16	0.88 1.00
Diltiazem	360 mg LA QD 服用 9 天	10 mg	diltiazem	1.10	1.16
Ketoconazole	200 mg BID 服用 9 天	100 mg	ketoconazole	0.87	0.84
Ethinyl estradiol 及 Norgestimate	ethinyl estradiol 0.035 mg 及 norgestimate 0.250 mg 服用 21 天	5 mg QD 服用 21 天	ethinyl estradiol norelgestromin norgestrel	1.07 1.10 1.13	0.98 1.09 1.17

* 單一劑量，除非另有說明。Saxagliptin 10 毫克不是核准劑量。

[†] 就授予單一劑量的藥物而言，AUC = AUC(INF)，就授予多劑量的藥物而言，AUC = AUC(TAU)

[‡] 結果排除一名受試者

ND=未測定；QD=每日一次；q6h=6 小時一次；q12h=12 小時一次；BID=每日二次；LA=長效

表 5：併服藥物對血漿 Metformin 全身暴露量的影響

併服藥物	併服藥物劑量*	Metformin 劑量*	幾何平均比率 (有/無併服藥物的比率) 無影響 = 1.00		
				AUC [†]	C _{max}
以下無須調整劑量：					
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 [‡]
由腎小管分泌排除的陽離子藥物可能會使 metformin 的累積增加。[見藥物交互作用 (7.3)]					
Cimetidine	400 mg	850 mg	metformin	1.40	1.61

* metformin 和併用藥物均授予單一劑量

[†] AUC = AUC(INF)

[‡] 算術平均比率

表 6：Metformin 對併服藥物全身暴露量的影響

併服藥物	併服藥物劑量*	Metformin 劑量*	幾何平均比率 (有/無併服藥物的比率) 無影響 = 1.00		
				AUC [†]	C _{max}
以下無須調整劑量：					
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	ibuprofen	0.95 [§]	1.01

表 6：Metformin 對併服藥物全身暴露量的影響

併服藥物	併服藥物劑量*	Metformin劑量*	幾何平均比率 (有/無併服藥物的比率) 無影響 = 1.00		
				AUC [†]	C _{max}

* metformin 和併用藥物均投予單一劑量

[†] AUC = AUC(INF)，除非另有說明

[‡] 算術平均比率，差異的 p 值 < 0.05

[§] 報告的 AUC(0-24 hr)

[¶] 算術平均比率

12 非臨床毒理學

12.1 致癌性、致突變性與生殖力損害

KOMBIGLYZE XR

未曾進行動物實驗評估 KOMBIGLYZE XR 中併用藥品的致癌性、致突變性與生殖力損害。以下資料是以 saxagliptin 和 metformin 個別給藥的研究為依據。

Saxagliptin

致癌性

已於 CD-1 小鼠和 Sprague-Dawley 大鼠進行 2 年期試驗以評估致癌作用。在小鼠口服劑量為 50、250、600 mg/kg，依據 AUC，最多達到臨床劑量 5 mg/天的 870 倍(雄鼠)及 1165 倍(雌鼠)，saxagliptin 並未增加腫瘤發生率。在大鼠口服劑量為 25、75、150、300 mg/kg，依據 AUC，最多達到臨床劑量 5 mg/天的 355 倍(雄鼠)及 2217 倍(雌鼠)，saxagliptin 並未增加腫瘤發生率。

致突變性

Saxagliptin 在一系列遺傳毒性檢測中不具致突變作用或誘裂作用(Ames 細菌致突變性、人類和大鼠淋巴球的細胞遺傳學、大鼠骨髓微核分析和 DNA 修復分析)。Saxagliptin 的活性代謝物在 Ames 細菌分析中不具致突變作用。

損害生育能力

依據 AUC，雄性和雌性的暴露量最多達到臨床劑量 5 mg 的 603 倍和 776 倍時，施用 saxagliptin 對於大鼠的生育能力或維持胎兒的能力沒有影響。

Metformin hydrochloride

致癌性

在大鼠(給藥時間 104 週)及小鼠(給藥時間 91 週)已有進行的長期致癌性研究，最高劑量分別達到 900 mg/kg/day 及 1500 mg/kg/day。根據體表面積比較，這些劑量都約為 metformin 人類每日最大建議劑量 2000 mg 的 4 倍。在雄性小鼠及雌性白鼠都沒有發現 metformin 具致癌性的證據。同樣地，也沒有在雄性大鼠觀察到 metformin 有引發腫瘤的可能。然而，使用 900 mg/kg/day 的雌性大鼠，良性子宮基質息肉的發生率卻有提高的現象。

致突變性

下列體外測試顯示 metformin 不具致突變性：Ames 測試(*S. typhimurium*)、基因突變測試(小鼠淋巴瘤細胞)或染色體異常測試(人類淋巴球)。活體小鼠微核測試的結果也顯示 metformin 沒有致突變性。

生殖力損害

在高達 600 mg/kg/day 的劑量下，metformin 不會影響雄性及雌性大鼠的生殖力，根據體表面積比較，此劑量約為 metformin 人類每日最大建議劑量的 3 倍。

12.2 動物毒理學

Saxagliptin

Saxagliptin 會使長尾獼猴的四肢出現不良的皮膚變化(尾部、指端、陰囊及/或鼻子的疥癬及/或潰瘍)。在暴露量約為臨床劑量 5 mg 的 20 倍內，皮膚病灶尚為可逆，但在某些情況則不可回復，且於更高暴露量時會造成壞死。當暴露量近似(1至3倍)臨床劑量 5 mg 時，並未觀察到不良的皮膚變化。在 saxagliptin 的人體臨床試驗中，並未見到與猴子皮膚病灶有臨床相關的情形。

13 臨床試驗

未曾以KOMBIGLYZE XR作過臨床療效或安全性研究，以評估其對糖化血紅素A1C (A1C)減少的影響。KOMBIGLYZE XR與同時授予saxagliptin錠和metformin hydrochloride持效錠的生體相等性已被證實，但未進行KOMBIGLYZE XR與同時授予saxagliptin錠和metformin hydrochloride立即釋放錠之間相對生體可用率的研究。Metformin hydrochloride持效錠與metformin hydrochloride立即釋放錠的吸收程度類似(按AUC衡量)，然而持效錠的最高血漿濃度卻比同一劑量之立即釋放錠低約20%。

13.1 降血糖療效試驗

已在針對單獨使用metformin控制血糖效果不好，以及只靠飲食和運動控制血糖效果不好且未曾接受降血糖藥物的第二型糖尿病成人病人進行併用saxagliptin錠和metformin hydrochloride立即釋放錠的研究。在這二個試驗中，與對照組比較，早上授予saxagliptin併用各種劑量的metformin hydrochloride立即釋放錠治療對於糖化血紅素A1C (A1C)、空腹血糖值(FPG)和施行標準口服葡萄糖耐試驗(OGTT)後的餐後 2小時血糖值(PPG)產生臨床相關和顯著的改善。A1C降低在各次族群都可以觀察到，包括性別、年齡、種族、身體質量指數(BMI)基準值。

在這二個試驗中，併用 saxagliptin 和立即釋放型 metformin hydrochloride 治療組體重減輕的情況與單獨給予立即釋放型 metformin hydrochloride 治療組類似。與單獨給予 metformin 比較，併用 saxagliptin 與立即釋放型 metformin hydrochloride 不會使空腹血脂相較於基準值產生明顯的變化。

在一個活性藥物對照，比較 saxagliptin 或 glipizide 附加療法的試驗，共 858 名單獨使用 metformin 控制不佳的第二型糖尿病病人，以及在一個安慰劑對照試驗之次群體，包括 314 名用胰島素和 metformin 後血糖控制不佳的病人，比較 saxagliptin 5 mg 或安慰劑附加療法，並在一個比較 saxagliptin 和安慰劑附加於 257 名以 metformin 和 sulfonylurea 控制不佳的病人之臨床試驗中，評估 saxagliptin 與立即釋放型 metformin 合併使用的療效，以及在 315 名使用 dapagliflozin 和 metformin 控制不佳的病人試驗中，比較 saxagliptin 和安慰劑。

在一項為期 24 週的雙盲、隨機試驗中，服用立即釋放型 metformin 500 mg 每日二次至少 8 週的病人，隨機分配至繼續服用立即釋放型 metformin 500 mg 每日二次，或服用持效型 metformin 1000 mg 每日一次或 1500 mg 每日一次。A1C 從基準值到 24 週的平均變化為：立即釋放型 metformin 治療組 0.1% (95% 信賴區間 0%、0.3%)，持效型 metformin 1000 mg 治療組 0.3% (95% 信賴區間 0.1%、0.4%)，持效型 metformin 1500 mg 治療組 0.1% (95% 信賴區間 0%、0.3%)。這個試驗的結果顯示，接受立即釋放型 metformin 治療的病人，可以安全地用相同的每日總劑量轉換為持效型 metformin，最高劑量達 2000 mg 每天一次。從立即釋放型 metformin 轉換成持效型 metformin 之後，應密切監測血糖控制，據此調整劑量。

早上和晚上服用Saxagliptin

一項為期24週的單一療法試驗，評估一系列的saxagliptin用量。未曾接受治療且血糖控制不良(A1C ≥7% 至 ≤10%)的第二型糖尿病病人，經過兩週的單盲飲食、運動及安慰劑導入期。總計365名病人隨機分配至接受saxagliptin 2.5 mg每天早上一次、5 mg每天早上一次、2.5 mg且可調高到5 mg每天早上一次、5 mg每天晚上一次，或安慰劑治療。在試驗期間未達到指定血糖目標的病人，以metformin 救援療法，附加於安慰劑或saxagliptin治療。各治療組隨機分配的病人人數為71至74人。

相較於安慰劑，saxagliptin 5 mg每天早上一次或5 mg每天晚上一次治療，可使A1C顯著改善（安慰劑校正後平均降幅各為-0.4%及-0.3%）。

Saxagliptin與立即釋放型Metformin併用於未曾接受治療的病人

總計1306名未曾接受治療的第二型糖尿病病人參加此項為期24週的隨機分配、雙盲、活性藥物對照試驗，評估saxagliptin與立即釋放型metformin合併作為起始治療對於僅以飲食及運動無法適當控制血糖病人 (A1C ≥ 8%至≤ 12%)的療效與安全性。病人必須未曾接受治療才能進入此項試驗。

達到合格標準的病人進入單盲、為期1週的飲食與運動安慰劑導入期。病人隨機分配至四治療組：saxagliptin 5 mg +立即釋放型metformin 500 mg、saxagliptin 10 mg +立即釋放型metformin 500 mg、saxagliptin 10 mg +安慰劑、或立即釋放型metformin 500 mg +安慰劑(saxagliptin核准的最大建議劑量是每日5 mg；saxagliptin每日10 mg的療效並不大於每日5 mg，而且saxagliptin 10mg的劑量不是核准劑量)。Saxagliptin每天服用一次。施用立即釋放型metformin的三個治療組，每週調高metformin的劑量，每次提高每日500 mg劑量，在可耐受的情況下，依空腹血糖數據，最高調整到每日2000 mg。試驗期間未達成指定血糖目標的病人，以pioglitazone救援作為附加療法。

相較於安慰劑+ metformin，併用saxagliptin 5 mg與立即釋放型metformin治療時，A1C、FPG及PPG均顯著改善(表7)。

表 7： 針對未曾接受治療的病人，以Saxagliptin併用立即釋放型Metformin之安慰劑對照試驗中第 24 週的血糖數據*

療效指標	Saxagliptin 5 mg + Metformin N=320	安慰劑 + Metformin N=328
血紅素A1C (%)	N=306	N=313
基準值(平均)	9.4	9.4
相較於基準值的變化 (校正後平均值 [†])	-2.5	-2.0
與安慰劑+ metformin的差異 (校正後平均值 [†])	-0.5 [‡]	
95%信賴區間	(-0.7, -0.4)	
達到A1C<7%的病人百分比	60% [§] (185/307)	41% (129/314)
空腹血漿葡萄糖 (mg/dL)	N=315	N=320
基準值 (平均)	199	199
相較於基準值的變化 (校正後平均值 [†])	-60	-47
與安慰劑+ metformin的差異 (校正後平均值 [†])	-13 [§]	
95%信賴區間	(-19, -6)	
餐後2小時血糖 (mg/dL)	N=146	N=141
基準值 (平均)	340	355
相較於基準值的變化 (校正後平均值 [†])	-138	-97
與安慰劑+ metformin的差異 (校正後平均值 [†])	-41 [§]	
95%信賴區間	(-57, -25)	

* 意圖治療 (ITT) 族群，採用試驗中最後一次觀察數據，或需要pioglitazone救援治療前最後一次觀察數據。

[†] 以基準值校正後的最小均方。

[‡] 相較於安慰劑 + metformin， $p < 0.0001$

[§] 相較於安慰劑 + metformin， $p < 0.05$

Saxagliptin附加於立即釋放型Metformin合併治療

總計743名第二型糖尿病病人參與此項為期24週的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，針對metformin單一療法血糖控制不佳的病人(A1C $\geq 7\%$ 至 $\leq 10\%$)，評估併用 saxagliptin 與立即釋放型metformin的療效與安全性。病人須接受穩定的metformin劑量(每天1500 mg至2550 mg)至少8週，才能參與本試驗。

合格的病人進入單盲、為期2週的飲食與運動安慰劑導入期，在此期間病人接受試驗前所服用的立即釋放型metformin劑量，最多每天2500 mg。在導入期之後，合格的病人除了繼續接受當時服用的開放標記metformin劑量之外，經隨機分配至併用saxagliptin 2.5 mg、5 mg、10 mg或安慰劑治療組(saxagliptin核准的最大建議劑量是每日5 mg；saxagliptin每日10 mg的療效並不大於每日5 mg，而且10mg的劑量不是核准劑量)。試驗期間未達到指定血糖目標的病人，以pioglitazone救援療法，附加於原來的試驗用藥。Saxagliptin及立即釋放型metformin的劑量不得調整。

相較於安慰劑併用立即釋放型metformin組，saxagliptin 2.5 mg及5 mg與立即釋放型metformin合併時，A1C、FPG及PPG均得到顯著的改善(表 8)。各時間點及試驗終點的A1C與基準值之間的差異，則如圖 1所示。因血糖控制不良而停止治療，或達到預定血糖標準而使用救援治療的病人，在saxagliptin 2.5 mg併用立即釋放型metformin組為15%，saxagliptin 5 mg併用立即釋放型metformin組為13%，而安慰劑併用立即釋放型metformin組為27%。

表 8：以Saxagliptin附加於立即釋放型Metformin合併治療、安慰劑對照試驗中的第24週的血糖數據*

療效指標	Saxagliptin 2.5 mg + Metformin N=192	Saxagliptin 5 mg + Metformin N=191	安慰劑 + Metformin N=179
血紅素 A1C (%)	N=186	N=186	N=175
基準值 (平均)	8.1	8.1	8.1
相較於基準值的變化 (校正後平均值 [†])	-0.6	-0.7	+0.1
與安慰劑的差異 (校正後平均值 [†])	-0.7 [‡]	-0.8 [‡]	
95%信賴區間	(-0.9, -0.5)	(-1.0, -0.6)	

達到A1C<7%的病人百分比	37% [§] (69/186)	44% [§] (81/186)	17% (29/175)
空腹血漿葡萄糖 (mg/dL)	N=188	N=187	N=176
基準值 (平均)	174	179	175
相較於基準值的變化 (校正後平均值 [†])	-14	-22	+1
與安慰劑的差異 (校正後平均值 [†])	-16 [§]	-23 [§]	
95%信賴區間	(-23, -9)	(-30, -16)	
餐後2小時血糖 (mg/dL)	N=155	N=155	N=135
基準值 (平均)	294	296	295
相較於基準值的變化 (校正後平均值 [†])	-62	-58	-18
與安慰劑的差異 (校正後平均值 [†])	-44 [§]	-40 [§]	
95%信賴區間	(-60, -27)	(-56, -24)	

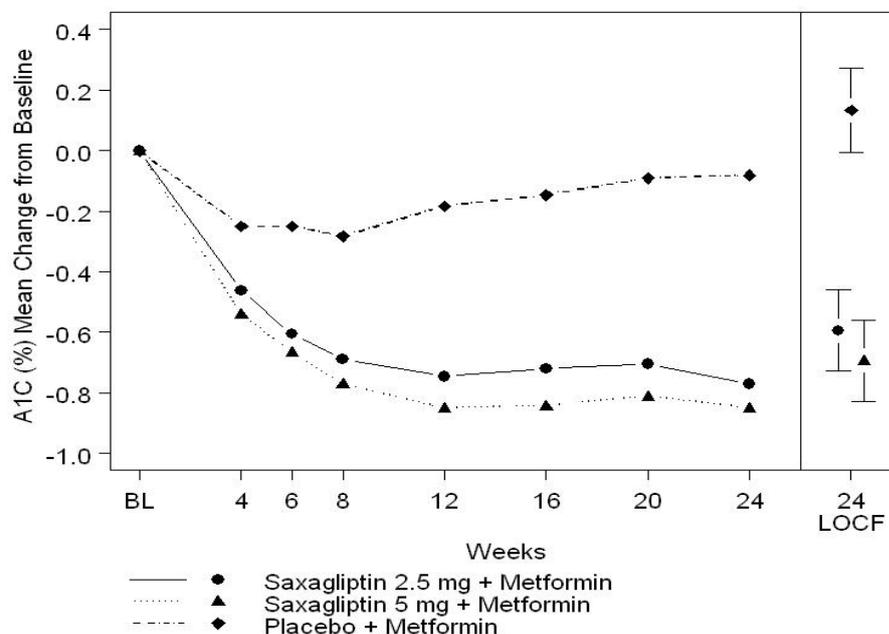
* 意圖治療族群，採用試驗中最後一次觀察數據，或需要pioglitazone救援治療前最後一次觀察數據。

[†] 以基準值校正後的最小均方。

[‡] 相較於安慰劑 + metformin， $p < 0.0001$

[§] 相較於安慰劑 + metformin， $p < 0.05$

圖 1：以Saxagliptin附加於立即釋放型Metformin合併治療、安慰劑對照試驗中A1C相較於基準值的變化*



* 包括同時具有基準期及第24週觀察值的病人。

第24週(LOCF)包括最後一次試驗觀察或需要pioglitazone救援治療之前最後一次觀察的意圖治療群體。相較於基準值的平均變化以基準值加以校正。

Saxagliptin附加於立即釋放型Metformin之合併療法和Glipizide附加於立即釋放型Metformin之合併療法的比較

在這個為期52週的活性藥物對照試驗中，總計858名單獨使用立即釋放型metformin控制不佳(A1C >6.5%且≤ 10%)的第二型糖尿病病人隨機分組，接受雙盲saxagliptin或glipizide附加療法。進入試驗前，病人必須服用穩定劑量的立即釋放型metformin (至少每天1500 mg)至少8週。

合格的病人進入單盲、為期2週的飲食與運動安慰劑導入期，期間病人接受立即釋放型 metformin (根據試驗前所服用的劑量，1500-3000 mg)。在導入期之後，除了繼續接受病人當時服用的開放標記的立即釋放型metformin劑量之外，合格的病人再經隨機分配至併用saxagliptin 5 mg或glipizide 5 mg。Glipizide加立即釋放型metformin組病人在試驗頭18週進行盲性glipizide劑量調整，最高劑量至glipizide每天20 mg。劑量調整以FPG ≤ 110 mg/dL的目標或glipizide的最大耐受劑量為依據。接受glipizide治療的病人，有50%的病人glipizide劑量調到每天20 mg；21%的病人glipizide最終每日劑量是5 mg或更低。Glipizide的最終每日劑量平均是15 mg。

治療52週之後，saxagliptin與glipizide附加於立即釋放型metformin，兩組的A1C從基準值的平均降幅類似(表9)。這個結論可能限於A1C基準值與本試驗相當的病人(91%病人的A1C基準值<9%)。

病人的平均基準體重為89公斤，接受saxagliptin治療的病人平均減輕1.1公斤，而接受glipizide治療的病人則平均增加1.1公斤，具統計意義($p < 0.0001$)。

表 9：比較Saxagliptin和Glipizide分別與立即釋放型Metformin併用的活性藥物對照試驗第52週的血糖數據*

療效指標	Saxagliptin 5 mg + Metformin N=428	劑量調整的Glipizide + Metformin N=430
血紅素 A1C (%)	N=423	N=423
基準值 (平均)	7.7	7.6
相較於基準值的變化 (校正後平均值 [†])	-0.6	-0.7
與glipizide + metformin的差異 (校正後平均值 [†])	0.1	
95% 信賴區間	(-0.02, -0.2) [‡]	
空腹血糖 (mg/dL)	N=420	N=420
基準值 (平均)	162	161
相較於基準值的變化 (校正後平均值 [†])	-9	-16
與glipizide + metformin的差異 (校正後平均值 [†])	6	
95% 信賴區間	(2, 11) [§]	

* 意圖治療(ITT)族群，採用試驗中最後一次觀察數據。

[†] 以基準值校正後的最小均方。

[‡] 因為此信賴區間上限小於預定的非劣性邊際值0.35%，所以認為saxagliptin + metformin不劣於glipizide + metformin

[§] 未檢定顯著性

Saxagliptin併用胰島素的附加合併療法(併用或未併用立即釋放型metformin)

總計455名第二型糖尿病病人參加此項為期24週的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，評估saxagliptin與胰島素合併使用對於單獨使用胰島素(N=141)或併用胰島素和穩定劑量的立即釋放型metformin (N=314)後血糖控制不良病人(A1C $\geq 7.5\%$ 至 $\leq 11\%$)的療效與安全性。篩選前，病人必須使用至少 8 週穩定劑量的胰島素(每天 ≥ 30 單位至 ≤ 150 單位)，每日總劑量變異 $\leq 20\%$ 。病人進入試驗時接受中效或長效(基礎)胰島素或預混型胰島素。使用短效胰島素的病人被排除，除非短效胰島素為預混型胰島素的一部分。

符合收納條件不符合排除條件的病人進入單盲、為期4週的飲食與運動安慰劑導入期，並接受試驗前使用的胰島素劑量(倘若適用，加上立即釋放型metformin)。在導入期之後，合格的病人經隨機分配接受saxagliptin 5 mg或安慰劑附加療法。抗糖尿病藥物的劑量保持穩定，但如果試驗期間未達到指定血糖目標，或者試驗主持人得知病人自行調高胰島素劑量 $>20\%$ ，則給予救援療法且可容許調整胰島素的劑量。救援後的數據被排除於主要療效分析之外。

相較於安慰劑組，使用saxagliptin 5 mg附加療法對第24週的A1C和PPG 與基準值相較，有顯著的改善(表10)。saxagliptin 5 mg附加於單獨使用胰島素組與saxagliptin 5 mg附加於胰島素及立即釋放型metformin合併療法組的A1C從基準值的平均降幅類似(分別是-0.4%和-0.4%)。因血糖控制不良而停止治療或使用救援治療的病人百分比，在saxagliptin組為23%，安慰劑組為32%。

基準期的平均每日胰島素劑量在saxagliptin 5 mg治療組是53單位，安慰劑治療組是55單位。每日胰島素劑量相較於基準值的平均變化在saxagliptin 5 mg組是2單位，安慰劑治療組是5單位。

表 10：以Saxagliptin附加於胰島素合併治療的安慰劑對照試驗第24週的血糖數據*

療效指標	Saxagliptin 5 mg + 胰島素 (+/- Metformin) N=304	安慰劑 + 胰島素 (+/- Metformin) N=151
血紅素 A1C (%)	N=300	N=149

基準值 (平均)	8.7	8.7
相較於基準值的變化 (校正後平均值†)	-0.7	-0.3
與安慰劑組間的差異 (校正後平均值†)	-0.4‡	
95% 信賴區間	(-0.6, -0.2)	
2 小時餐後血糖 (mg/dL)	N=262	N=129
基準值 (平均)	251	255
相較於基準值的變化 (校正後平均值†)	-27	-4
與安慰劑組間的差異 (校正後平均值†)	-23§	
95% 信賴區間	(-37, -9)	

* 意圖治療(ITT)族群，採用試驗中最後一次觀察數據，或需要胰島素救援治療前最後一次觀察數據。

† 以基準值校正及基準期使用metformin後的最小均方。

‡ 相較於安慰劑+胰島素， $p < 0.0001$

§ 相較於安慰劑+胰島素， $p < 0.05$

也檢測了空腹血糖從基線到第24週的變化，但無統計學意義。Saxagliptin合併胰島素治療組達到A1C <7%的病人百分比是17% (52/300)，安慰劑組是7% (10/149)。未檢定統計顯著性。

Saxagliptin附加於Metformin加Sulfonylurea的合併療法

總計257名第二型糖尿病病人參加此項為期24週的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，評估saxagliptin與metformin加sulfonylurea合併使用對於血糖控制不良病人(A1C $\geq 7\%$ 至 $\leq 10\%$)的療效與安全性。進入試驗前，病人必須使用穩定的metformin持續釋放型或立即釋放型劑量 (最大耐受劑量，進入試驗的最低劑量是1500mg)和sulfonylurea劑量(最大耐受劑量，進入試驗的最低劑量 $\geq 50\%$ 最大建議劑量)至少 8 週。

達到合格標準的病人進入為期2週的參加期，評估納入/排除條件。在參加期之後，合格的病人經隨機分配接受雙盲saxagliptin (每天1次5 mg)或相配的雙盲安慰劑治療24週。在24週雙盲治療期間，病人接受的metformin和sulfonylurea劑量與在參加期確定的固定劑量相同。如果發生重大低血糖事件或輕微低血糖事件復發，sulfonylurea的劑量可以調低一次。若未發生低血糖事件，治療期間不容許調整(調高或調低)研究藥物的劑量。

相較於安慰劑與metformin加sulfonylurea併用，saxagliptin與metformin加sulfonylurea併用使A1C和PPG得到顯著的改善(表11)。因血糖控制不良而停止治療的病人百分比，在saxagliptin組為6%，安慰劑組為5%。

表11：以Saxagliptin附加於Metformin加Sulfonylurea合併治療的安慰劑對照試驗第24週的血糖數據*

療效指標	Saxagliptin 5 mg + Metformin 加 Sulfonylurea N=129	安慰劑 + Metformin 加 Sulfonylurea N=128
血紅素 A1C (%)	N=127	N=127
基準值 (平均)	8.4	8.2
相較於基準值的變化 (校正後平均值†)	-0.7	-0.1
與安慰劑組間的差異 (校正後平均值†)	-0.7‡	
95% 信賴區間	(-0.9, -0.5)	
2 小時餐後血糖 (mg/dL)	N=115	N=113
基準值 (平均)	268	262
相較於基準值的變化 (校正後平均值†)	-12	5
與安慰劑組間的差異 (校正後平均值†)	-17§	
95% 信賴區間	(-32, -2)	

* 意圖治療族群，採用試驗中最後一次觀察數據。

† 以基準值校正後的最小均方。

‡ 相較於安慰劑+ metformin 加 sulfonylurea， $p < 0.0001$

§ 相較於安慰劑+ metformin 加 sulfonylurea， $p < 0.05$

也檢測了空腹血糖從基線到24週的變化，但無統計學意義。Saxagliptin與metformin加sulfonylurea合併療法組達到A1C <7%的病人百分比是31% (39/127)，安慰劑組是9% (12/127)。未檢定統計顯著性。

Saxagliptin 併用 Metformin 加上 SGLT2 抑制劑的附加合併療法

總計315名第二型糖尿病病人參加這項為期24週的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，針對基準點HbA1c $\geq 7\%$

至≤10.5%的病人，評估saxagliptin附加至dapagliflozin（一種SGLT2抑制劑）和metformin的療效與安全性。這些受試者的平均年齡為54.6歲，其中1.6%為75歲以上，且52.7%為女性。試驗族群包含87.9%的白人、6.3%的黑人、4.1%的亞洲人和1.6%的其他種族。基準點時試驗族群平均患有糖尿病7.7年，平均HbA1c為7.9%。基準點時平均eGFR為93.4 mL/min/1.73 m²。病人需在參加試驗前接受穩定劑量的metformin（每天 ≥1500 mg）至少8週。合格受試者完成篩選期後，將開始導入治療期，包括16週開放標記的metformin和10 mg dapagliflozin 治療。導入期之後，合格受試者隨機分配至saxagliptin 5 mg組（N=153）或安慰劑組（N=162）。

附加saxagliptin治療組的HbA1c自基準點減幅大於安慰劑組，且達到統計顯著（見表12）。

表 12：Saxagliptin 附加於 Dapagliflozin 及 Metformin 的安慰劑對照試驗，第 24 週 HbA1c 自基準點的變化[§]

	Saxagliptin 5 mg (N=153) [†]	安慰劑 (N=162) [†]
	併用 Dapagliflozin 和 Metformin	
血紅素 A1C (%)[*]		
基準點 (平均)	8.0	7.9
自基準點的變化 (校正後平均值 [‡]) 95%信賴區間	-0.5 (-0.6, -0.4)	-0.2 (-0.3, -0.1)
與安慰劑的差異 (校正後平均值) 95%信賴區間	-0.4 [‡] (-0.5, -0.2)	

^{*} 共變數分析納入所有基準點後資料，不論使用急救藥物或停藥。模型估計值是以多重插補法計算而得，在建模當中，遺失第 24 週資料受試者的安慰劑療效因子均已排除。

[†] 隨機分配且接受治療的病人數。

[‡] 基準值調整後的最小均方。

[§] Saxagliptin 組隨機分配受試者中的 6.5% (n=10)及安慰劑組隨機分配受試者中的 3.1% (n=5)，缺少第 24 週自基準點變化的 HbA1c 資料。在提早停用試驗藥物的受試者中，saxagliptin 組 9.1% (11 名中有 1 名)和安慰劑組 16.7% (6 名中有 1 名)的受試者在第 24 週測量 HbA1c。

[¶] p 值<0.0001

第24週時達到HbA1c <7%的已知病人比例為：saxagliptin治療組35.3%；安慰劑治療組為23.1%。

13.2 心血管安全性試驗

Saxagliptin的心血管風險在SAVOR試驗進行了評估，這是一項多中心、多國、隨機、雙盲研究，在有高風險罹患動脈粥樣硬化性心血管疾病的第二型糖尿病成人病人中，比較saxagliptin (N=8280)和安慰劑(N=8212)，二者皆合併標準療法。在隨機分配的受試者中，97.5%完成了試驗，中位追蹤時間約2年。此為事件驅動試驗(event-driven trial)，並且追蹤病人直到累積了足夠數量的事件為止。

受試者的年齡至少40歲，A1C≥6.5%，且有多種心血管疾病的危險因子(男性≥55歲和女性≥60歲，加上至少另一種危險因子：血脂異常、高血壓、或當時還有吸煙)(佔隨機分配受試者的21%)，或已確定有心血管疾病(佔隨機分配受試者的79%)，其定義為有缺血性心臟病、周邊血管疾病或缺血性中風的病史。

大多數受試者為男性(67%)和高加索人(75%)，平均年齡為65歲。受試族群中約有16%為中度(預估腎小球濾過率[eGFR]≥30至≤50 mL/min)至重度(eGFR <30 mL/min)腎功能不全，13%有心衰竭病史。受試者的第二型糖尿病中位病程約10年，平均A1C基準值為8.0%。約5%受試者在基準期時只接受飲食和運動治療。總體而言，各治療組糖尿病藥物的使用情形相當(metformin 69%，胰島素41%，sulfonylurea 40%，TZD類6%)，心血管疾病藥物的使用情形也相當(血管收縮素轉化酶 [ACE] 抑制劑或血管收縮素受體阻斷劑 [ARB] 79%，statin類78%，aspirin 75%，β-阻斷劑 62%，和非aspirin抗血小板藥物24%)。

在SAVOR試驗中，主要分析是第一次出現重大不良心臟事件(Major Adverse Cardiac Event, MACE)的時間。在SAVOR試驗中，重大不良心臟事件被定義為心血管死亡、非致死性心肌梗塞(MI)、或非致死性缺血性中風。這項研究的設計是作為非劣性試驗，MACE風險比的預設風險邊際值為1.3，如果非劣性被證明，也有檢力比較優效性。

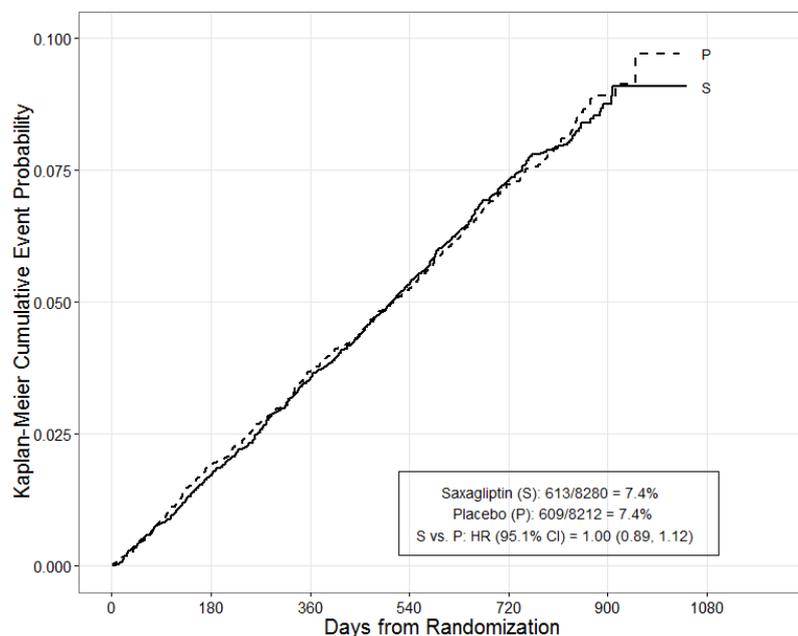
表13顯示SAVOR試驗的結果，包括單一事件對主要綜合試驗終點的貢獻。兩個治療組的MACE發生率相似：安慰劑組每100病人-年有3.8例MACE，saxagliptin治療組每100病人-年有3.8例MACE。Saxagliptin相對於安慰劑的MACE預估風險比為1.00，95.1% 信賴區間(0.89, 1.12)。此信賴區間的上限1.12，排除了大於1.3的風險邊際值。

表13：在SAVOR試驗中各治療組的重大不良心臟事件(MACE)

	Saxagliptin		安慰劑		風險比 (95.1% CI)
	受試者人數 (%)	每100病人- 年發生率	受試者人數 (%)	每100病人-年發 生率	
第一次心血管死亡、非致死性心肌梗塞或非致死性缺血性中風事件(MACE)的綜合終點	N=8280	總病人-追蹤 年數= 16308.8	N=8212	總病人-追蹤年 數= 16156.0	1.00 (0.89, 1.12)
	613 (7.4)	3.8	609 (7.4)	3.8	
心血管(CV)死亡	245 (3.0)	1.5	234 (2.8)	1.4	
非致死性心肌梗塞(MI)	233 (2.8)	1.4	260 (3.2)	1.6	
非致死性缺血性中風	135 (1.6)	0.8	115 (1.4)	0.7	

圖2顯示各治療組自隨機分配至第一次出現主要MACE綜合試驗終點的累積事件機率Kaplan-Meier曲線。Saxagliptin組和安慰劑組的曲線在整個試驗期間一直靠得很近。兩組的預估累積事件機率都幾乎呈現線性，這顯示兩組的MACE發生率在試驗期間保持一致。

圖2：自隨機分配至第一次出現MACE的累積百分比



N at Risk	P	8212	7983	7761	7267	4855	851	0
	S	8280	8071	7836	7313	4920	847	0

本試驗取得了99%受試者的存活狀態。在SAVOR試驗中，共有798人死亡。在數值上，saxagliptin組死亡的病人(5.1%)比安慰劑組(4.6%)多。治療組間所有原因死亡的風險(表14)沒有統計上的差異(HR：1.11；95.1% CI：0.96，1.27)。

表14：SAVOR研究中各治療組的所有原因死亡率

	Saxagliptin		安慰劑		風險比 (95.1% CI)
	受試者人數 (%)	每100病人-年	受試者人數 (%)	每100病人-年	

		發生率		發生率	
	N=8280	病人-追蹤年數=16645.3	N=8212	病人-追蹤年數=16531.5	
所有原因死亡	420 (5.1)	2.5	378 (4.6)	2.3	1.11 (0.96, 1.27)
心血管死亡	269 (3.2)	1.6	260 (3.2)	1.6	
非心血管死亡	151 (1.8)	0.9	118 (1.4)	0.7	

14 包裝／儲存與處理

包裝

KOMBIGLYZE™ XR (saxagliptin 與持效型 metformin HCl) 持續藥效膜衣錠的兩面皆有標誌，規格與包裝列於表 15。

表 15：KOMBIGLYZE XR 錠外觀

錠劑含量 (saxagliptin 和持效型 metformin HCl)	膜衣錠 顏色/形狀	錠劑標誌
5 mg/500 mg	淡棕色至棕色、 兩面凸出、 膠囊形	一面標示“5/500” 另一面標示“4221” 藍色字體
5 mg/1000 mg	粉紅色、 兩面凸出、 膠囊形	一面標示“5/1000” 另一面標示“4223” 藍色字體
2.5 mg/1000 mg	淺黃至淡黃色、 兩面凸出、 膠囊形	一面標示“2.5/1000” 另一面標示“4222” 藍色字體

包裝大小

參閱藥品外盒

儲存與處理

儲存於 30°C 以下。

保存期限

標示於外盒

製造廠：AstraZeneca Pharmaceuticals LP

廠 址：4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, USA

藥 商：臺灣阿斯特捷利康股份有限公司

地 址：台北市敦化南路二段207號21樓

修訂日期：2018年10月

Kombiglyze XR US PI 2017/02