捷糖穩®緩釋錠

JANUMET® XR Tablets

(sitagliptin phosphate/metformin HCl extended-release, MSD)

100/1000 毫克

CCDS-MK0431A-TWN-000013429-202007

本藥須由醫師處方使用
100/1000 毫克 衛部藥輸字第 026166 號

1 適應症及使用

JANUMET® XR適用於配合飲食和運動，以改善下列第二型糖尿病病人的血糖控制：已在接受sitagliptin和metformin合併治療者；或僅使用sitagliptin或metformin 但控制不佳者*[見臨床研究(13)]*。

重要的使用限制

JANUMET XR不可使用於第1型糖尿病病人或治療糖尿病酮酸血症。

JANUMET XR未曾對有胰臟炎病史的病人做過研究。有胰臟炎病史的病人接受JANUMET XR治療是否會增加胰臟炎發生的風險，目前仍不得而知 *[見警語及注意事項(5.2)]*。

2 用法用量

2.1 建議劑量

JANUMET XR的劑量因人而異，應依照病人目前的治療方式，在不超過每日最高建議劑量(sitagliptin 100 mg 及metformin 2000 mg)的情況下給藥。

- 目前未使用metformin治療的病人，JANUMET XR的每日建議劑量為sitagliptin 100 mg與緩釋型metformin hydrochloride (HCl) 1000 mg。
- 已使用metformin治療的病人，metformin的每日總劑量不可超過2000 mg。
- 目前使用JANUMET (sitagliptin及metformin HCl速放錠) 50 mg/500 mg每日兩次的病人，可改用JANUMET XR 100 mg/1000 mg每日一顆，以維持相同的sitagliptin及metformin每日總劑量。

JANUMET XR應與食物併服以降低metformin成分對胃腸道的副作用。JANUMET XR應每日一次於用餐時服藥，最好在晚餐時給藥。JANUMET XR錠劑於吞服前不可剝半、破損、壓碎，或咀嚼。曾有未完全溶解的JANUMET XR錠劑自糞便排出的通報，未知其是否仍含有有效成分。若有病人經常排出錠片於糞便中，醫師應評估其血糖是否得到適當地控制。

Sitagliptin 100 mg/metformin hydrochloride 1000 mg 緩釋錠應每日吞服一顆。

病人接受胰島素分泌促進劑(insulin secretagogue)或胰島素治療

當JANUMET XR 與胰島素分泌促進劑(例如，磺醯尿素類藥物(sulfonylurea))或胰島素併用時，可能必須降低胰島素分泌促進劑或胰島素的劑量以減少低血糖發生的風險 *[見警語及注意事項(5.7)]*。

未曾特別針對先前接受其他口服降血糖藥物治療並在之後更換為JANUMET XR的病人做過JANUMET XR的安全性及療效研究。第二型糖尿病的治療作任何改變時應小心，因為血糖控制可能發生變化，因此應予以適當監測。

2.2 腎功能不全之使用建議

開始使用JANUMET XR之前應先評估腎功能，之後亦應定期評估。

JANUMET XR禁用於腎絲球體過濾率(estimated glomerular filtration rate; eGFR) <30 mL/min/1.73 m²的病人，服用JANUMET XR期間若eGFR降至30 mL/min/1.73 m²以下應即停藥*[參見禁忌欄(4)及注意事項欄(5.1)]*.

JANUMET XR不建議使用於eGFR ≥30 mL/min/1.73 m²至<45 mL/min/1.73 m²的病人。

在接受JANUMET XR治療期間eGFR降至45 mL/min/1.73 m²以下的病人，建議停用。

本品可使用於輕度腎功能不全病人(eGFR ≥45 mL/min/1.73m²。

3 劑型與單位含量

- 100 mg/1000 mg錠劑為藍色、雙面凸起的橢圓形膜衣錠，其中一面印有"81"字樣。

4 禁忌

JANUMET XR禁用於以下病人：

- 重度腎功能不全病人(eGFR <30 mL/min/1.73m²) *[見警語及注意事項(5.1)]*
- 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。糖尿病酮酸血症應使用胰島素治療。
- 對JANUMET XR或sitagliptin有嚴重過敏反應史，例如過敏性休克或血管水腫*[見警語及注意事項(5.9)；不良反應(6.2)]*。

5 警語及注意事項

5.1 乳酸中毒

Metformin hydrochloride

上市後曾發生服用metformin引起的乳酸中毒案例，包含死亡案例。這些案例剛發生時通常難以察覺，它只會伴隨出現一些非特定性的症狀，例如全身無力、肌痛、腹痛、呼吸窘迫或更加嗜睡；而體溫過低、低血壓，以及頑抗性緩慢性心律不整曾發生於嚴重酸中毒。Metformin引起的酸中毒之特徵為血中乳酸濃度升高(>5 mmol/L)、陰離子間隙酸中毒(沒有酮尿症或酮血症的證據)，以及乳酸/丙酮酸比值升高；metformin血中濃度通常>5 mcg/mL。Metformin降低肝臟對乳酸的吸收，致使血中乳酸增加，提高了乳酸中毒的風險，尤其是具風險的病人。

一旦懷疑可能為metformin引起的乳酸中毒，必須立即住院採取一般性的支持措施，並立刻停用JANUMET XR。病人在接受JANUMET XR治療期間經診斷或強烈懷疑為乳酸中毒時，建議迅速進行血液透析以矯正酸中毒並移除蓄積的metformin (metformin hydrochloride可經由透析排除，在血液動力學良好的情況下，其廓清率可達170 mL/min)。血液透析通常可以迅速逆轉症狀並使其恢復正常。

應告知病人及其親人有關乳酸中毒的症狀，一旦出現這些症狀應立刻停用JANUMET XR並向醫師報告。

已知和可能引起metformin相關的乳酸中毒的危險因素，如何降低風險的建議和處理如下列：

腎功能不全:上市後發生metformin相關的乳酸中毒案例主要發生於嚴重腎功能不全病人，因為metformin基本上由腎臟排泄。依病人的腎功能狀態的臨床建議包括*[參見用法用量(2.2)，臨床藥理學(11.3)]*：

- 開始使用JANUMET XR之前，先取得eGFR值。
- JANUMET XR禁用於eGFR小於30 mL/min/1.73 m²的病人。用藥之後，一旦eGFR落於30 mL/min/1.73 m²以下，即停用JANUMET XR *[參見禁忌(4)]*。
- JANUMET XR不建議使用於eGFR ≥30 mL/min/1.73 m²至<45 mL/min/1.73 m²的病人，因為沒有含sitagliptin的建議劑量(50 mg)的JANUMET XR複方市售產品。
- 在接受JANUMET XR治療期間eGFR降至45 mL/min/1.73 m²以下的病人，建議停用JANUMET XR，因為沒有含sitagliptin的建議劑量(50 mg)的JANUMET XR複方市售產品。
- 所有服用JANUMET XR 的病人應至少每年測量一次eGFR。對於比較有發生腎功能不全風險的病人(例如老年人)，應更頻繁地監測腎功能。

藥物交互作用

與JANUMET XR同時併用會增加metformin引起乳酸中毒風險的藥物：如可能影響腎功能、導致血液動力學的明顯變化、干擾酸鹼平衡或增加metformin蓄積的藥物*[見藥物交互作用(7)]*。因此，應考慮更頻繁地監視病人的狀況。

年齡65歲(含)以上

Metformin引起乳酸中毒的風險會隨病人的年齡增加而上升，因為老年病人比年輕病人可能有肝、腎或心臟功能問題。對於老年病人應更頻繁地監測腎功能*[見老年人的使用(8.4)]*。

放射線顯影檢查

靜脈注射顯影劑有導致急性腎功能下降之危險，因此醫師為病人注射顯影劑應先停用JANUMET XR，且須確認病人術後之腎功能穩定並符合metformin使用規範後，才能重新開始使用。

手術及其他處置

手術或其他處置時，限制食物或流體攝取會增加血容量大量流失、低血壓及腎功能損傷的風險。當病人被限制攝取飲食時，應暫時停用JANUMET XR。

缺氧狀態

有一些上市後通報metformin引起乳酸中毒發生於急性鬱血性心臟衰竭(尤其當伴隨灌流不足及缺氧時)的案例。心血管虛脫(休克)、急性心肌梗塞、膿血症及其他的缺氧狀況都會造成乳酸中毒且可能導致腎前性氮血症(prerenal azotemia)。出現這些事件時，應立刻停用JANUMET XR。

過量攝取酒精

酒精會強化metformin對乳酸代謝的影響且會增加metformin引起乳酸中毒的風險，告誡病人在JANUMET XR治療期間避免過度飲酒。

肝功能不全

曾有肝功能不全病人發生metformin引起乳酸中毒的案例，可能因乳酸清除不全導致高乳酸血中濃度。因此，臨床確診或檢驗數據顯示罹患肝臟疾病的病人應避免使用JANUMET XR。

5.2 胰臟炎

曾有病人服用sitagliptin後(併用或不併用metformin)發生急性胰臟炎的上市後通報，這包括致死性及非致死性的出血性或壞死性胰臟炎。病人開始使用JANUMET XR治療後，應仔細觀察胰臟炎的徵兆及症狀。當懷疑有胰臟癌發生時，JANUMET XR應立刻停藥並給予適當的處理。有胰臟炎病史的病人接受JANUMET XR治療是否會增加誘發胰臟炎的危險，目前尚不得而知。

5.3 心臟衰竭

在針對另外兩種二肽基肽酶4 (DPP-4)抑制劑類藥物所進行的心血管相關結果試驗中發現，在使用DPP-4抑制劑治療與心臟衰竭之間存有關聯性。這些試驗係針對患有第二型糖尿病與動脈粥樣硬化性心血管疾病的病人進行評估。

對有發生心臟衰竭之風險的病人，如先前有心臟衰竭病史與腎功能不全病史的病人，在開始治療之前應權衡使用JANUMET XR的風險與效益，在治療期間亦應觀察這些病人是否出現心臟衰竭的徵兆與症狀。應告知病人心臟衰竭的特有症狀，並囑咐病人，如果出現這類症狀，應立即通報。如果發生心臟衰竭，應依據現行的照護標準進行評估及處置，並應考慮停用JANUMET XR。

5.4 腎功能評估

Metformin及sitagliptin 主要經由腎臟排除。

Metformin hydrochloride

JANUMET XR禁用於嚴重腎功能不全的病人*[參見禁忌欄(4)及注意事項欄(5.1)]*。

Sitagliptin

曾有病人服用sitagliptin後(併用或不併用metformin)發生腎功能惡化的上市後通報，包括急性腎衰竭，有時需要給予透析治療。JANUMET XR開始治療前及用藥後應每年至少評估一次腎功能。若預期病人有可能出現腎功能不全，特別是老年病人，則應更頻繁地進行腎功能評估，一旦有腎功能受損的證據，JANUMET XR就必須停藥。

5.5 維他命B12濃度

以 metformin 治療 29 週的對照性臨床研究中，約有 7%病人(原本的血清維他命 B_{12} 濃度正常)的血清維他命 B_{12} 濃度降至正常值以下，但沒有出現臨床表徵。血清維他命 B_{12} 濃度的降低有可能是因為 B_{12} 內在因子複合物對維他命 B_{12} 的吸收受到干擾所致，但這極少造成貧血，且在 metformin 停藥後或補充維他命 B_{12} 後就能迅速恢復正常。當病人接受 JANUMET XR 治療時，建議每年檢測一次血液學參數，若檢測值有任何顯著異常，應進行適當的檢查及處置*[見不良反應(6.1)]*。

有些人(維他命B_{12}或鈣質的攝取或吸收不足)比較容易出現維他命B_{12}濃度低下的情況。對於這些病人，每隔2-3年定期檢測一次血清維他命B_{12}濃度可能會有所幫助。

5.6 原先已控制良好的第二型糖尿病病人之臨床狀態變化

原先已控制良好的第二型糖尿病病人在接受JANUMET XR治療後，若出現實驗室檢驗異常或臨床疾病(特別是模糊難辨的疾病)，應立刻評估是否有酮酸中毒或乳酸中毒的證據。評估的項目應包括血清電解質、酮類、血糖，必要時也應檢測血液pH值、乳酸、丙酮酸及metformin血中濃度。若發生任何形式的酸中毒，JANUMET XR必須立刻停藥並採取其他適當的矯正措施。

5.7 與會造成低血糖的藥物併用

Sitagliptin

和其它抗高血糖藥物一樣，曾有低血糖的現象發生於當sitagliptin和metformin及sulfonylurea或胰島素併用時*[見不良反應(6)]*。因此，當病人併用胰島素分泌促進劑(例如sulfonylurea)或胰島素治療時，可能要降低胰島素分泌促進劑或胰島素的劑量以減少低血糖發生的風險*[見藥物交互作用(7.4)]*。

Metformin hydrochloride

病人在一般情況下使用metformin單方治療並不會引發低血糖，但若熱量攝取不足、劇烈運動後未能補充能量、或併用其它降血糖藥物(例如sulfonylurea及胰島素)或飲酒，就有可能發生低血糖現象。老年人、體弱者、或營養不良病人，及腎上腺或腦下垂體功能不全或酒精中毒者，特別容易出現低血糖反應。老年人及正在服用β-腎上腺素阻斷劑的病人較難辨識出有低血糖的情況。

5.8 血糖失去控制

以任何糖尿病療法使糖尿病獲得穩定控制的病人，在壓力下(例如發燒、外傷、感染或手術)血糖有可能會暫時失去控制。此時，JANUMET XR可能必須停藥並暫時改用胰島素。待緊急事件解決後，JANUMET XR才可以再次給藥。

5.9 過敏反應

曾有上市後通報指出，病人在接受sitagliptin(JANUMET XR的成分之一)治療後出現嚴重的過敏反應。這些反應包括全身性過敏、血管水腫及皮膚剝落狀況[包括史蒂芬強森症候群(Stevens-Johnson syndrome)]。這些反應通常在sitagliptin開始治療後的最初3個月內發生，有些個案在第一次給藥後就出現。若懷疑出現過敏反應，應停用JANUMET XR並評估該事件發生的其他可能原因，同時施以糖尿病的替代治療*[見不良反應(6.2)]*。

若病人使用另一種二肽基肽酶-4(DPP4)抑制劑曾有血管水腫之病史，則使用JANUMET XR時應小心，因為不確定這類病人使用JANUMET XR是否較容易引發血管水腫。

5.10 嚴重和造成行動不便之關節疼痛

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。

5.11 大皰性類天皰瘡

曾有在使用DPP-4抑制劑時發生須住院治療之大皰性類天皰瘡的上市後病例報告。在報告的病例中，病人通常在使用局部外用或全身性免疫抑制劑治療及停用DPP-4抑制劑後便會恢復正常。應囑咐病人，在接受JANUMET XR治療期間如果出現水泡或皮膚糜爛的現象，應立即通報。如果懷疑發生大皰性類天皰瘡，應停用JANUMET XR，並考慮轉介給皮膚科醫師進行診斷與適當的治療。

5.12 對大血管的影響

JANUMET XR是否能降低大血管疾病的風險，目前尚無臨床研究能提供定論。

6 不良反應

6.1 臨床試驗經驗

因為臨床試驗的執行條件差異極大，因此在臨床試驗中所觀察到的一種藥物之不良反應率無法與另一種藥物在臨床試驗中的不良反應率直接做比較，且該反應率也無法反映臨床實際狀況。

透過飲食及運動無法使第二型糖尿病獲得良好控制的病人給予Sitagliptin及Metformin速放錠合併治療

表1所統整的數據為一項為期24週、安慰劑對照的階乘研究中，對於透過飲食及運動無法使第二型糖尿病獲得良好控制的病人給予sitagliptin及metformin速放錠合併治療之最常見(病人發生率≥5%)的不良反應(不考慮研究人員的因果關係評估結果)。

表1： 透過飲食及運動無法使第二型糖尿病獲得良好控制的病人給予Sitagliptin及Metformin速放錠合併治療：接受合併治療的病人其發生率≥ 5%的不良反應(且發生率高於安慰劑組)(不考慮研究人員的因果關係評估結果)*

	病人人數(%)			
	安慰劑	Sitagliptin 100 mg 每日 1 次	Metformin 速放錠 500 mg 或 1000 mg 每日 2 次†	Sitagliptin 50 mg 每日 2 次 + Metformin 速放錠 500 mg 或 1000 mg 每日 2 次†
	176 人	179 人	364†人	372†人
腹瀉	7 (4.0)	5 (2.8)	28 (7.7)	28 (7.5)
上呼吸道感染	9 (5.1)	8 4.5)	19 (5.2)	23 (6.2)
頭痛	5 (2.8)	2 (1.1)	14 (3.8)	22 (5.9)

* 意向治療族群。

† 涵括使用低劑量及高劑量metformin的病人數據 。

對單獨使用Metformin速放錠但未達適當控制效果的病人進行Sitagliptin添加治療

在一項為期24週、安慰劑對照的研究中給予病人sitagliptin 100 mg 每日1次併用metformin速放錠每日2次之治療，皆未見發生率≥5%且發生率高於安慰劑組的不良反應(不考慮研究人員的因果關係評估結果)。治療組因臨床上不良反應而停藥的發生率與安慰劑組相當(sitagliptin+metformin速放錠組：1.9%；安慰劑+ metformin速放錠組：2.5%)

胃腸道不良反應：

Sitagliptin併用metformin速放錠治療組病人的預設(pre-selected)胃腸道不良經驗發生率與接受metformin速放錠單方治療之病人的發生率相當。見表2。

表 2： 接受 Sitagliptin 併用 Metformin 速放錠治療之第二型糖尿病病人的預設(pre-selected)胃腸道不良反應發生率(不考慮研究人員的因果關係評估結果)

	病人人數(%)					
	以飲食及運動無法獲得良好控制的病人給予 Sitagliptin 與 Metformin 速放錠合併治療之研究				病人以 Metformin 速放錠單方治療控制不佳，再併用 Sitagliptin 之研究	
	安慰劑	Sitagliptin 100 mg 每日 1 次	Metformin 速放錠 500 mg 或 1000 mg 每日 2 次*	Sitagliptin 50mg 每日 2 次 +Metformin 速放錠 500 mg 或 1000 mg 每日 2 次*	安慰劑 + Metformin 速放錠 ≥每日 1500 mg	Sitagliptin 100mg 每日 1 次 +Metformin 速放錠 ≥每日 1500mg
	176 人	179 人	364 人	372 人	237 人	464 人
腹瀉	7 (4.0)	5 (2.8)	28 (7.7)	28 (7.5)	6 (2.5)	11 (2.4)
噁心	2 (1.1)	2 (1.1)	20 (5.5)	18 (4.8)	2 (0.8)	6 (1.3)
嘔吐	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.5)	8 (2.2)	2 (0.8)	5 (1.1)
腹痛†	4 (2.3)	6 (3.4)	14 (3.8)	11(3.0)	9 (3.8)	10 (2.2)

* 涵括使用低劑量及高劑量metformin的病人數據。

† 研究剛開始治療時的腹部不適也併入腹痛的分析數據。

Sitagliptin併用Metformin速放錠及Glimepiride

在一項為期24週、安慰劑對照的研究中，對於併用metformin速放錠和glimepiride治療未能獲得良好控制的第二型糖尿病病人，再加入sitagliptin 100 mg作為併用治療藥物後(sitagliptin治療組：116人；安慰劑組：113人)，sitagliptin治療組之不良反應(不考慮研究人員的因果關係評估結果)發生率≥5%且高於安慰劑組者有：低血糖(表3)及頭痛(6.9%比2.7%)。

Sitagliptin 併用Metformin速放錠及Rosiglitazone

在一項安慰劑對照研究中，對於併用metformin速放錠及rosiglitazone治療未能獲得良好控制的第二型糖尿病病人，再加入sitagliptin 100 mg作為併用治療藥物後(sitagliptin治療組：181人；安慰劑組：97人)，sitagliptin治療組在治療18週後之不良反應(不考慮研究人員的因果關係評估結果)發生率≥5%且高於安慰劑組者有：上呼吸道感染(sitagliptin治療組：5.5%；安慰劑組：5.2%)及鼻咽炎(6.1%比4.1%)。經過54週治療後的不良反應(不考慮研究人員的因果關係評估結果)發生率≥5%且高於安慰劑組者有：上呼吸道感染(sitagliptin治療組：15.5%；安慰劑組：6.2%)、鼻咽炎(11.0%vs 9.3%)、周邊水腫(8.3% vs 5.2%)及頭痛(5.5% vs 4.1%)。

Sitagliptin 併用Metformin速放錠及胰島素

在一項為期24週、安慰劑對照研究中，對於併用metformin速放錠和穩定劑量的胰島素治療未能獲得良好控制的第二型糖尿病病人，再加入sitagliptin 100 mg作為併用治療藥物後(sitagliptin治療組：229人；安慰劑組：233人)，sitagliptin治療組只有一種不良反應(不考慮研究人員的因果關係評估結果)之發生率≥5%且高於安慰劑組，此即為低血糖(表3)。在另一項為期24週，進行胰島素強化治療的同時，以添加的方式合併使用sitagliptin (併用或不併用metformin) 的研究中，sitagliptin 100 毫克治療，唯一發生率≥1%且高於以安慰劑併用metformin治療病人的藥物相關不良反應之通報為嘔吐(sitagliptin併用metformin，1.1%；安慰劑併用metformin，0.4%)。

低血糖

在所有(5項研究)研究中，低血糖不良反應的通報基礎為所有的症狀性低血糖個案；雖然大多數(77%)低血糖個案都有附上血糖≤70 mg/dL的檢測值，但並未要求一定要測量血糖值。Sitagliptin和metformin速放錠與sulfonylurea或胰島素併用治療組通報至少有一個低血糖不良反應的發生率較安慰劑和metformin速放錠與sulfonylurea或胰島素併用治療組的發生率高(表3)。

表3：在安慰劑對照研究中，Sitagliptin+Metformin速放錠與Glimepiride或胰島素合併治療的低血糖發生率及比例*(不考慮研究人員的因果關係評估結果)

併用Glimepiride+Metformin速放錠(24週)	Sitagliptin 100 mg + Metformin速放錠 +Glimepiride	安慰劑 + Metformin速放錠 +Glimepiride
	116人	113人
總計(%)	19 (16.4)	1 (0.9)
比例(發作/病人-年)†	0.82	0.02
嚴重(%)‡	0 (0.0)	0 (0.0)
併用胰島素+Metformin速放錠(24週)	**Sitagliptin 100 mg + Metformin速放錠 +胰島素**	**安慰劑 + Metformin速放錠 +胰島素**
	229人	233人
總計(%)	35 (15.3)	19 (8.2)
比例(發作/病人-年)†	0.98	0.61
嚴重(%)‡	1 (0.4)	1 (0.4)

* 低血糖不良反應是以所有症狀性低血糖的通報為基礎；並不需要同時進行血糖檢測；意向治療族群。

† 依據事件的總發生數(例如，一位病人可能發生多次事件)。

‡ 低血糖嚴重事件之定義為該事件需要醫療協助或已出現憂鬱症狀/失去意識或癲癇。

透過飲食及運動無法使第二型糖尿病獲得良好控制的病人，其通報的低血糖不良反應總發生率於安慰劑組為0.6%，sitagliptin單方治療組為0.6%，metformin速放錠單方治療組為0.8%，sitagliptin併用metformin速放錠治療組為1.6%。若為以metformin速放錠單方治療無法獲得良好控制的第二型糖尿病病人，其低血糖不良反應的總發生率於sitagliptin添加治療組為1.3%，安慰劑添加組為2.1%。

在metformin速放錠併用rosiglitazone療程加入sitagliptin治療的研究中，經過18週治療後，sitagliptin添加治療組的低血糖總發生率為2.2%，安慰劑添加組為0.0%。若為經過54週的治療，sitagliptin添加治療組的低血糖總發生率為3.9%，安慰劑添加組為1.0%。

生命徵象及心電圖

併用sitagliptin與metformin速放錠治療在臨床上並未發現生命徵象或心電圖參數(包括QTc間距)出現任何有意義的變化。

胰臟炎

綜合19項雙盲臨床研究進行分析，其中共有10,246名病人隨機接受sitagliptin 100 mg/day(5429人)或相對應的對照藥物(活性藥物或安慰劑)治療(4817人)，未校正過的急性胰臟炎案例在各組的發生率皆為0.1/每100病人-年(sitagliptin組為4例/4708病人-年；對照組為4例/3942病人-年)。亦請參見下段TECOS心血管安全性試驗。*[見警語及注意事項(5.2)]*。

Sitagliptin

Sitagliptin單方治療最常見的不良經驗(不考慮研究人員的因果關係評估結果)發生率≥5%且高於安慰劑組者為鼻咽炎。

Metformin緩釋錠

在一項為期24週的臨床試驗中，於原有的glyburide治療中再加上metformin 緩釋錠或安慰劑，併用治療組最常見(發生率≥5%且高於安慰劑組)的不良反應為低血糖(13.7%比4.9%)、腹瀉(12.5%比5.6%)及噁心(6.7%比4.2%)。

TECOS心血管安全性試驗

Sitagliptin對心血管風險的評估試驗(Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin; TECOS)中，在依HbA_{1c}及心血管風險因子區域標準的日常照護外，有7,332位病人添加sitagliptin每日100毫克[或基礎期腎絲球體過濾率(eGFR)≥30且<50 mL/min/1.73 m^2者每日50毫克]及7,339位病人添加安慰劑治療，作為意圖治療族群。治療族群中，75歲及以上的病人數總計有2,004位(970位接受sitagliptin及1,034位接受安慰劑)。兩組間有相似的嚴重不良反應的發生率。評估結果顯示組間發生率相似的預設糖尿病相關的併發症為感染(sitagliptin組為18.4%及安慰劑組為17.7%)和腎衰竭(sitagliptin組為1.4%及安慰劑組為1.5%)。75歲及以上的病人之不良事件之態樣與其他年齡族群相類似。

意圖治療族群中，基礎期時使用胰島素及/或sulfonylurea的病人，嚴重低血糖發生率在sitagliptin組為2.7%及安慰劑組為2.5%；基礎期時未使用胰島素及/或sulfonylurea的病人，嚴重低血糖發生率在sitagliptin組為1.0%及安慰劑組為0.7%。經校正確認的胰臟炎發生率在sitagliptin組為0.3%及安慰劑組為0.2%，經校正確認的腫瘤發生率在

sitagliptin組為3.7%及安慰劑組為4.0%。

兒童病人

在一項合併分析兩個10至17歲第二型糖尿病兒童病人使用JANUMET及JANUMET XR的安慰劑對照性臨床研究中，整個54週治療期間，JANUMET/JANUMET XR組(N=107)發生率≥1%且高於Metformin/Metformin XR組(N=113)的藥物相關不良反應為腹瀉(JANUMET/JANUMET XR, 2.8%; Metformin/Metformin XR, 0.9%)、噁心(2.8%, 0.9%)以及低血糖(6.5%, 3.5%)。

其副作用發生情況與於成人所見相當。整個54週治療期間，JANUMET/JANUMET XR治療組和Metformin/metformin XR組之間的實驗室安全性指標、生命體徵、肥胖指數或生長發育指標都未顯示臨床相關的差異。

實驗室檢驗

Sitagliptin

病人併用sitagliptin和metformin速放錠治療的實驗室檢驗之不良反應發生率(7.6%)與安慰劑併用metformin治療組的發生率(8.7%)相當。在大多數(但非全部)研究中，接受sitagliptin治療的病人會因為嗜中性白血球的小幅增加而使得白血球計數稍高於安慰劑組(sitagliptin治療組與安慰劑組的白血球計數差異約為200 cells/microL；白血球的基準點平均值約為6600 cells/microL)。這項實驗檢驗參數的變化並不具臨床意義。

Metformin hydrochloride

以 metformin 治療 29 週的對照性臨床研究中，約有 7%病人(原本的血清維他命 B_{12} 濃度正常)的血清維他命 B_{12} 濃度會降至正常值以下，但沒有出現臨床表徵。血清維他命 B_{12} 濃度的降低有可能是因為 B_{12} 內在因子複合物對維他命 B_{12} 的吸收干擾所致，但這極少造成貧血，且在 metformin 停藥後或補充維他命 B_{12} 後就能迅速恢復正常 *[見警語及注意事項(5.5)]*。

6.2 上市後經驗

其他的不良反應曾出現在sitagliptin併用metformin、sitagliptin或metformin上市後的使用。因為這些反應皆為自發性通報且病人總數不詳，因此通常難以估計出可靠的不良反應發生率或確認其與藥物之間的因果關係。

過敏反應包括全身性過敏、血管水腫、皮疹、蕁麻疹、皮膚血管炎，及皮膚剝落狀況(包括史蒂芬強森症候群) *[見警語及注意事項(5.9)]*；上呼吸道感染；肝生化值上升；急性胰臟炎，包括致死性及非致死性的出血性和壞死性胰臟炎 *[見適應症及使用(1)；警語及注意事項(5.2)]*；腎功能惡化，包括急性腎衰竭(有時需要透析) *[見警語及注意事項(5.3)]*；嚴重和造成行動不便之關節疼痛 *[見警語及注意事項(5.10)]*；大皰性類天皰瘡 *[見警語及注意事項(5.11)]*；便秘；嘔吐；頭痛；肌痛；肢端疼痛；後背痛；搔癢；膽汁淤積性、肝細胞性及混合型肝細胞性肝損傷。

7 藥物交互作用

7.1 碳酸酐酶抑制劑

Topiramate或其他的碳酸酐酶抑制劑(例zonisamide、acetazolamide或 dichlorphenamid)通常會降低血清碳酸氫根濃度並誘發暫時性高氯血性代謝性酸中毒(non-anion gap, hyperchloremic metabolic acidosis)。這些藥物合併使用JANUMET XR會增加乳酸中毒的風險，考量更頻繁地監視這類病人。

7.2 降低**Metformin**清除率的藥物

併用會干擾參與metformin經由腎臟排泄之腎小管輸送系統的藥物(如有機陽離子運輸蛋白-2[organic cationic transporter-2, OCT2]/多重藥物及毒物排除[multidrug and toxin extrusion, MATE]抑制劑，例如ranolazine、vandetanib、dolutegravir及cimetidine)可能會增加metformin的全身曝藥量，進而提高乳酸中毒的風險*[見臨床藥理學(11.3)]*。併用此類藥物應權衡效益和風險。

7.3 酒精

酒精已知會強化metformin對乳酸代謝的影響，告誡病人在JANUMET XR治療期間避免過度飲酒。

7.4 胰島素分泌促進劑或胰島素

JANUMET XR併用胰島素分泌促進劑(例如sulfonylurea)或胰島素治療時，可能要降低胰島素分泌促進劑或胰島素的劑量以減少低血糖發生的風險*[見警語及注意事項(5.7)]*。

7.5 Metformin與其他藥物併用

某些藥物容易引發高血糖，因而使血糖失去控制。這些藥物包括thiazides及其他利尿劑、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。當接受JANUMET XR治療的病人同時併用這些藥物時，應予以嚴密監測以維持適當的血糖控制。

8 特殊族群的使用

8.1 懷孕

懷孕分類 B：

JANUMET XR

目前尚無孕婦接受 JANUMET XR 或其個別成分治療之適當且控制良好的研究；因此，JANUMET XR 使用於孕婦的安全性仍不得而知。除非有明確的需求，否則懷孕期間不應使用 JANUMET XR。

目前尚無動物併用JANUMET XR之兩種成分以評估其對生殖力影響的研究。以下數據為sitagliptin或metformin之個別研究的發現。

Sitagliptin

針對大鼠及兔子已進行過生殖研究。當sitagliptin的劑量高達125 mg/kg時(約為人類最高建議劑量下之人類曝藥量的12倍)，並不會損害生殖能力，也不會對胎兒造成傷害。然而，目前並無懷孕婦女使用sitagliptin治療之適當且控制良好的研究。

懷孕的雌性大鼠及兔子於妊娠第6天至第20天期間(器官形成期)投予口服劑量達250 mg/kg(大鼠)及125 mg/kg(兔子)，或大約為人類最高建議劑量(MRHD)(100 mg/day)下之人類曝藥量的30倍及20倍(以濃度曲線下面積為比較基準)並不具致畸性。當劑量為1000 mg/kg時，或大約為人類最高建議劑量(MRHD)下之人類曝藥量的100倍時，較高的劑量會增加子代肋骨畸形的發生率。

雌性大鼠從妊娠第6天開始至授乳第21天期間投予sitagliptin 1000 mg/kg，不論雄性或雌性子代都有體重減輕的現象。但在大鼠子代身上並未發現有功能性或行為性的毒性。

懷孕大鼠在sitagliptin投藥後2小時及24小時，分別有約45%及80%的藥物會通過胎盤。懷孕兔子在sitagliptin投藥後2小時及24小時，通過胎盤的藥物比例分別約為66%及30%。

Metformin hydrochloride

大鼠及兔子的 metformin 投藥劑量達 600 mg/kg/day 時，意即為人類每日最高建議劑量 2000 mg 的 3 倍及 6 倍(以大鼠及兔子的體表面積作為比較基準)並未出現致畸性。然而，因為動物生殖研究的結果並不一定能預測人類的反應，因此除非有明確的需要，否則懷孕婦女不應使用 metformin hydrochloride。

8.2 授乳母親

目前尚無授乳動物併用JANUMET XR之兩種成分的研究。在個別成分的研究中，sitagliptin及metformin皆會分泌於授乳大鼠的乳汁中。Sitagliptin或metformin是否會分泌於人類乳汁，目前尚不清楚。因為許多藥物都會分泌於人類乳汁中，因此授乳婦女使用JANUMET XR時應小心。

8.3 兒童的使用

曾執行兩項 54 週試驗，以評估 sitagliptin 以添加方式治療以 metformin 併用或不併用胰島素未達適當控制效果的 10 至 17 歲第二型糖尿病兒童病人的安全性及有效性。進行添加 sitagliptin (給以 JANUMET 或 JANUMET XR)或添加安慰劑於 metformin 或 metformin XR 的比較。

這兩項試驗第 20 週結果顯示，單一試驗個別分析 HbA_{1c} 降幅的結果不一致。此外，第 54 週的結果也未觀察到 JANUMET/JANUMET XR 優於單用 metformin 的療效。目前這些試驗結果不支持 JANUMET 或 JANUMET XR 用於第二型糖尿病兒童病人(10 至 17 歲)。

在10至17歲第二型糖尿病兒童病人所發生的副作用情況和於成人所見相當。

尚無針對 10 歲以下兒童病人進行使用 JANUMET 及 JANUMET XR 的研究。

8.4 老年人的使用

JANUMET XR

因為sitagliptin及metformin主要經由腎臟排除，且老化可能使腎功能下降，因此應更頻繁地檢測老年人的腎功能*[見警語及注意事項(5.1，5.3)；臨床藥理學(11.3)]*。

Sitagliptin

Sitagliptin的上市前第II及第III階段臨床試驗總共收納了3884名病人，其中725名病人的年齡≥65歲，61名病人的年齡≥75歲。年齡≥65歲者與較年輕病人在整體的安全性或療效上並無差異。雖然年長病人及年輕病人在這些研究及其他臨床經驗上的反應並無差異，但仍不能排除有些年長病人的敏感度可能較高。

Metformin hydrochloride

因為metformin對照性臨床研究所收納的老年病人人數不足，因此無法判定其反應是否不同於年輕病人，雖然根據其他臨床經驗的報告，老年病人與年輕病人的反應並無差異。一般而言，年長病人的給予劑量應謹慎，通常由低劑量給起，因應這群病人有較多頻率的肝、腎或心臟功能降低、併發其他疾病或併用其他藥物治療、及發生乳酸中毒的風險較高。年長病人須更頻繁地評估腎功能*[見禁忌(4)；警語及注意事項(5.3)；臨床藥理學(11.3)]*。

8.5 腎功能不全

Metformin主要經由腎臟排除，且metformin蓄積及乳酸中毒的風險會隨著腎功能受損程度的增加而上升。因此，JANUMET XR禁用於重度腎功能不全，eGFR小於30 mL/min/1.73 m^2的病人。*[參見用法用量(2.2)；見禁忌(4)；警語及注意事項(5.1)；臨床藥理學(11.3)]*若eGFR降低至45 mL/min/1.73m^2以下，sitagliptin的劑量須限制在每日50 mg。

8.6 肝功能不全

使用metformin的肝功能不全病人曾發生乳酸中毒的案例，JANUMET XR不建議使用於肝功能不全病人。*[參見警語及注意事項(5.1)]*

9 過量

Sitagliptin

在對照性臨床研究中，健康受試者所服用的 sitagliptin 單一劑量最高達 800 mg。根據一項 sitagliptin 使用劑量為 800 mg 的研究結果顯示，QTc 間距的最大平均增幅為 8.0 msec，該平均效應並不具臨床重要性*[見臨床藥理學(11.2)]*。目前尚無臨床研究使用 sitagliptin 劑量超過 800 mg 之經驗。在第 I 階段的多劑量研究中，sitagliptin 的每日劑量最高達 400 mg 且治療期間不超過 28 天，未見有與劑量相關的臨床不良反應。

當藥物過量發生時，可採取一般性的支持療法，例如清除胃腸道未被吸收的物質、進行臨床監測(包括心電圖檢查)及依病人臨床狀況施以支持療法。

Sitagliptin可被適度地透析。依臨床研究顯示，3-4小時的血液透析約可清除sitagliptin 13.5%的劑量。若臨床狀況許可，可以考慮延長血液透析的時間。Sitagliptin是否可經由腹膜透析排除，目前尚不清楚。

Metformin hydrochloride

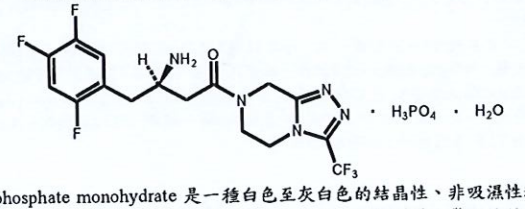
Metformin hydrochloride曾有使用過量的情形，包括使用劑量超過50克。個案中約有10%出現低血糖，但不能確定其與metformin hydrochloride之間的因果關係。乳酸中毒約占過量個案的32%*[見警語及注意事項(5.1)]*。Metformin在血液動力學良好的情況下，透析的閒清率可達170 mL/min。因此，當病人疑似metformin使用過量時，血液透析或許為清除體內蓄積藥物的有效方式。

10 描述

JANUMET XR 錠劑含有兩種治療第二型糖尿病的口服抗糖尿病藥物：sitagliptin 及 metformin hydrochloride 緩釋配方。

Sitagliptin

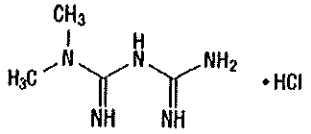
Sitagliptin是一種口服有效的二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4))抑制劑。JANUMET XR 內的成分為sitagliptin phosphate monohydrate。Sitagliptin phosphate monohydrate的化學名為7-[(3R)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5-trifluorophenyl) butyl]-5,6,7,8-tetrahydro-3-(trifluoromethyl)-1,2,4-triazolo[4,3-α] pyrazine phosphate (1:1) monohydrate，實驗式為$C_{16}H_{15}F_6N_5O \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$，分子量為523.32。結構式如下：



Sitagliptin phosphate monohydrate 是一種白色至灰白色的結晶性、非吸濕性粉末。它可溶於水及二甲基甲醯胺(N,N-dimethyl formamid)；極微溶於甲醇；幾不溶於乙醇、丙酮及氯甲烷(acetonitrile)；不溶於異丙醇及乙酸異丙酯。

Metformin hydrochloride

Metformin hydrochloride (*N,N*-dimethylimidodicarbonimidic diamide hydrochloride) 是一種白色至灰白色的結晶性化合物，分子式為$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$，分子量為165.63。Metformin hydrochloride易溶於水，但幾乎不溶於丙酮、乙醚及氯仿。Metformin的解離常數(pKa)為12.4。Metformin hydrochloride1%水溶液的pH值為6.68。其結構式如下：



JANUMET XR

JANUMET XR的核心為metformin緩釋錠，外層包覆sitagliptin速放層。Sitagliptin層外再包覆水溶性的聚合物膜衣層。JANUMET XR為口服錠劑，內含sitagliptin phosphate monohydrate 128.5 mg(相當於sitagliptin anhydrate 100 mg)及metformin hydrochloride緩釋錠1000 mg(100 mg/1000 mg)。

JANUMET XR錠劑含有下列的非活性成分：povidone、羥丙基甲基纖維素(hypromellose)、膠態二氧化矽(silicon dioxide)、反丁烯二酸硬脂酸鈉(sodium stearyl fumarate)、3,4,5-三羥苯甲酸丙酯(propyl gallate)、聚乙二醇(polyethylene glycol)及高嶺土(kaolin)。此外，膜衣含有下列的非活性成分：羥丙基甲基纖維素(hypromellose)、羥丙基纖維素(hydroxypropyl cellulose)、二氧化鈦(titanium dioxide)、食用色素FD&C #2/Indigo Carmine Aluminum Lake及棕櫚蠟。

11 臨床藥理學

11.1 作用機轉

JANUMET XR

JANUMET XR錠劑可用於改善第二型糖尿病成年病人的血糖控制，它內含兩種作用機轉互補的抗糖尿病藥物：sitagliptin(一種二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制劑)及metformin hydrochloride緩釋配方(屬於雙胍類(biguanide)藥物)。

Sitagliptin

Sitagliptin是一種DPP-4抑制劑，它可以減緩第二型糖尿病病人的腸泌素(incretin)失去活性。Sitagliptin會增加活性完整的荷爾蒙濃度，因而增加及延長這些荷爾蒙的作用。腸泌素賀爾蒙(包括類昇糖素胜肽-1 (GLP-1)與葡萄糖依賴性胰島素刺激多肽(GIP))會全天候自小腸釋出，且進食後濃度會上升。這些荷爾蒙在DPP-4的作用下會迅速失去活性。腸泌素為參與血糖恆定之生理調節的內生性系統的一部分。當血糖濃度正常或上升時，GLP-1及GIP會透過細胞內的環AMP(c-AMP)傳訊路徑提高胰臟β細胞合成及釋出胰島素的作用。GLP-1也會降低胰島α細胞分泌昇糖素，進而減少肝醣的生成。藉由增加及延長活性腸泌素的濃度，sitagliptin會增加胰島素的釋出並降低體循環的昇糖素，但此作用具有血糖依賴性。Sitagliptin對DPP-4具有選擇性，它在體外試驗的治療濃度下不會抑制DPP-8或DPP-9的活性。

Metformin hydrochloride

Metformin是一種雙胍類(biguanide)藥物，它可改善第二型糖尿病病人的血糖控制，並降低基礎血糖值及餐後血糖值。Metformin會降低肝醣的生成、減少腸道對葡萄糖的吸收，同時提高周邊組織對葡萄糖的吸收及利用，進而改善胰島素的敏感性。除非是特殊情況，否則不論是第二型糖尿病病人或健康受試者皆不會因服用 metformin 而導致低血糖*[見警語及注意事項(5.7)]*，也不會導致高胰島素血症。接受metformin 治療時，胰島素的分泌維持不變，但空腹胰島素濃度及全天血中胰島素反應可能呈現實質下降。

11.2 藥物藥效學

Sitagliptin

第二型糖尿病病人接受sitagliptin治療後，DPP-4的活性會受到24小時的全天抑制。口服葡萄糖負荷量(an glucose load)或用餐後，DPP-4的抑制作用會使得體循環中的活性GLP-1及GIP濃度上升2-3倍、昇糖素(glucagon)的濃度下降，並加強胰島素對葡萄糖的反應而釋出，進而提高C-胜肽及胰島素的濃度。因為胰島素的濃度增加及昇糖素濃度下降，因此空腹血糖值會隨之下降，同時也會降低口服葡萄糖負荷量或用餐後的血糖波動變化。

Sitagliptin及Metformin hydrochloride併用治療

根據一項為期2天，以健康受試者為對象所作的研究顯示，sitagliptin單方治療會增加活性GLP-1的濃度，而metformin單方治療對活性GLP-1濃度及GLP-1總濃度皆有類似程度的增加。因此，當sitagliptin及metformin兩者併用時，對活性GLP-1濃度的影響會有加乘效果。Sitagliptin會增加活性GIP的濃度，metformin則否。目前尚不清楚這些發現對第二型糖尿病病人在血糖控制變化上之意義。

對健康受試者所做的研究顯示，sitagliptin不會降低血糖濃度，也不會導致低血糖。

心臟電氣生理學

在一項隨機、安慰劑對照性的交叉研究中，共有79位健康受試者接受sitagliptin 100 mg、sitagliptin 800 mg(建議劑量的8倍)及安慰劑的口服單一劑量治療。若為服用100 mg的建議劑量，則不論在最高血漿濃度時或研究期間的任何時間點，對QTc間距皆無影響。若為服用800 mg的劑量，則在服藥後3小時QTc間距相對於基準點之變化的最大增幅平均值(以安慰劑校正)為8.0 msec。這個增幅並不具臨床意義。服用sitagliptin 800 mg所達到的最高血中濃度比服用100 mg的最高血中濃度要高出約11倍。

第二型糖尿病病人接受每日劑量sitagliptin 100 mg(81人)或200 mg(63人)之治療，依據預期為最高血中濃度時間點的心電圖數據顯示，病人的QTc間距並未出現有意義的變化。

11.3 藥物動力學

JANUMET XR

根據健康受試者所做的研究結果顯示，JANUMET XR 50 mg/500 mg及100 mg/1000 mg錠劑與合併使用相對應劑量之sitagliptin及 metformin hydrochloride個別單方緩釋錠具有生體相等性。

JANUMET XR 50 mg/500 mg錠劑2顆與JANUMET XR 100 mg/1000 mg錠劑1顆亦證實具有生體相等性。

健康成人受試者在晚餐時間每日一次，每次服用2顆JANUMET XR 50 mg/1000 mg錠劑，連續服藥7天後，sitagliptin及metformin的血中濃度分別在第4天及第5天達到穩定狀態。Sitagliptin 及metformin達到穩定狀態最高血中濃度的中位時間(median T_{max})分別為服藥後的3小時及8小時。若服用JANUMET(速放錠)單一錠劑，則sitagliptin 及metformin之T_{max}中位數分別為服藥後的3小時及3.5小時。

吸收

JANUMET XR

JANUMET XR錠劑與高脂早餐併服後，sitagliptin的濃度曲線下面積(AUC)不受影響。雖然相較於禁食狀態，T_{max}中位數不變，但最高血中濃度(C_{max})平均值下降了17%。JANUMET XR錠劑與高脂早餐併服後，相較於禁食狀態metformin的AUC增加了62%、C_{max}下降了9%、T_{max}中位數則延後了2小時。

Sitagliptin

Sitagliptin的絕對生體可用率約為87%。Sitagliptin和高脂食物併用不會影響sitagliptin的藥物動力學。

分佈

Sitagliptin

健康受試者接受sitagliptin 100 mg單一劑量靜脈注射後，達到穩定狀態的平均分佈體積約為198 L。Sitagliptin和血漿蛋白進行可逆性結合的比例很低(38%)。

Metformin hydrochloride

Metformin緩釋錠未曾做過體內分佈研究；然而，口服metformin hydrochloride 850 mg速放錠單一劑量後，其平均擬似分佈體積(V/F)為654 ± 358 L。Metformin幾乎不與血漿蛋白結合。Metformin有一部分會進入紅血球，這種情形極可能會隨時間而有所改變。Metformin hydrochloride錠劑以一般臨床劑量及投藥時程給藥時，metformin的穩定狀態濃度大約在24-48小時內達到且通常<1 mcg/mL。在metformin對照性臨床研究期間，metformin的最高血中濃度不會超過5 mcg/mL，即便在最高劑量下亦然。

代謝

Sitagliptin

Sitagliptin大約有79%會以原型經由尿液排出體外，少部分藥物經代謝後排除。

口服投予一劑[^{14}C] sitagliptin之後，大約有16%的放射活性會以sitagliptin代謝物的形式排出體外。Sitagliptin共被檢出六種微量代謝物，但這些代謝物一般認為與sitagliptin抑制血漿DPP-4的活性無關。根據體外研究顯示，CYP3A4為負責sitagliptin少量代謝的主要酵素， CYP2C8也同時參與其中。

Metformin hydrochloride

正常受試者接受 metformin 單一劑量靜脈注射的研究結果顯示，metformin 會以原型排除於尿液，且不會經由肝臟代謝(人體內未曾發現代謝物)或膽汁排泄。Metformin 緩釋錠未曾進行過代謝方面的研究。

排除

Sitagliptin

健康受試者口服一劑[^{14}C] sitagliptin之後，幾乎100%的放射活性在投藥後一週內會經由糞便(13%)或尿液(87%)排出體外。口服投予一劑 sitagliptin 100 mg後，擬似末端半衰期$t_{1/2}$約為12.4小時，腎臟廓清率約為350 mL/min。

Sitagliptin 主要經由腎臟排除，這其中也包括了腎小管的主動分泌。Sitagliptin 為人類有機陰離子載體-3 (human organic anion transporter-3; hOAT-3)的受質，hOAT-3 可能與sitagliptin 的腎臟排除有關。但 hOAT-3 與 sitagliptin 體內運輸的臨床關連性尚未確立。Sitagliptin 也是 p-glycoprotein 的受質，p-glycoprotein 可能也與調節 sitagliptin 之腎臟排除有關。不過，cyclosporine(一種 p-glycoprotein 抑制劑)並不會降低 sitagliptin 的腎臟廓清率。

Metformin hydrochloride

Metformin的腎臟廓清率比肌酸酐廓清率要高出約3.5倍，這表示腎小管分泌為metformin的主要排除途徑。Metformin在口服給藥後，約有90%的吸收藥物會在最初24小時內經由腎臟排除，血漿排除半衰期約為6.2小時。全血的排除半衰期約為17.6小時，這表示紅血球細胞可能是主要的分佈位置。

特殊族群

腎功能不全

Sitagliptin

相較於對照組的正常健康受試者，eGFR 30 至<45 mL/min/1.73 m^2 的中度腎功能不全病人的 sitagliptin 血漿 AUC 大約增加了 2 倍，重度腎功能不全病人(包括接受血液透析的末期腎病(ESRD)病人)則大約增加了 4 倍。

Metformin hydrochloride

若病人的腎功能降低，則metformin的血漿半衰期與全血半衰期會延長，且腎臟廓清率會降低*[參見禁忌(4)；警語及注意事項(5.1)]*。

肝功能不全

Sitagliptin

中度肝功能不全病人(Child-Pugh 分數為 7 至 9 分)給予 sitagliptin 100 mg 單一劑量後，sitagliptin 的 AUC 與 C_{max} 平均值分別比對照組的健康受試者要高出約 21%與 13%。這些差異並不被視為具有臨床意義。

目前尚無重度肝功能不全病人(Child-Pugh 分數>9 分)使用 sitagliptin 之臨床經驗。

Metformin hydrochloride

目前尚無以肝功能不全病人為對象所做的 metformin 藥物動力學研究。

性別

Sitagliptin

根據第 I 期藥物動力學研究數據及第 I 期與第 II 期群體藥物動力學研究數據的綜合分析結果顯示，性別對 sitagliptin 藥物動力學不會造成具臨床意義的影響。

Metformin hydrochloride

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，以第二型糖尿病病人為對象所進行的對照性臨床研究也顯示，metformin對男性和女性病人的降血糖效果相當。

老年人

Sitagliptin

根據群體藥物動力學的分析結果，若將年齡對腎功能影響的因素考慮進去後，單項年齡因素對sitagliptin藥物動力學不會造成具臨床意義的影響。年長受試者(65至80歲)的sitagliptin血中濃度大約比年輕受試者高出19%。

Metformin hydrochloride

以健康的年長受試者為對象所作的對照性藥物動力學研究之有限數據顯示，年長者相較於年輕健康的受試者，其metformin的血漿總廓清率較低、半衰期較長及C_{max}較高。從這些資料看來，metformin的藥動學隨年齡而變化者主要肇因於腎功能的改變。

兒童

曾針對第二型糖尿病兒童病人(10至17歲)進行sitaglitpin (單一劑50毫克、100毫克或200毫克)的藥物動力學研究。在這族群中，使用100毫克劑量的經劑量調整後的血漿中sitagliptin AUC比第二型糖尿病成年病人少約18%。基於成年人使用50毫克與100毫克間平坦的PK/PD反應關係，這樣的差異不被認為具有臨床意義。

目前未曾對10歲以下兒童病人進行使用sitagliptin的研究。

種族

Sitagliptin

根據藥物動力學數據的綜合分析結果顯示，種族對 sitagliptin 藥物動力學不會造成具臨床意義的影響，其中的受試者包括白人、西班牙人、黑人、亞洲人及其他種族。

Metformin hydrochloride

目前尚無針對種族所做 metformin 藥動學參數研究。以第二型糖尿病病人為對象所作的 metformin 對照性臨床研究顯示，不論白人(249 人)、黑人(51 人)或西班牙人(24人)，其接受 metformin 治療後所得到的降血糖效果相當。

身體質量指數(BMI)

Sitagliptin

根據第 I 期藥物動力學研究數據及第 I 期與第 II 期群體藥物動力學研究數據的綜合分

析結果顯示，身體質量指數對 sitagliptin 藥物動力學不會造成具臨床意義的影響。

藥物交互作用

Sitagliptin及Metformin hydrochloride

第二型糖尿病病人同時服用sitagliptin(50 mg)及metformin(1000 mg)，每日給藥兩次，經多次給藥後，對sitagliptin或metformin的藥物動力學皆未造成有意義的影響。

JANUMET XR 尚未進行過藥動學的藥物交互作用研究；然而，JANUMET XR的個別成分(sitagliptin及metformin hydrochloride緩釋錠)則進行過此類研究。

Sitagliptin

藥物交互作用的*體外*評估

Sitagliptin並非CYP3A4、2C8、2C9、2D6、1A2、2C19或2B6這些CYP同功酶的抑制劑，亦非CYP3A4的誘導劑。Sitagliptin是p-glycoprotein的受質，但不會抑制digoxin經由p-glycoprotein媒介之輸送。根據這些結果，一般認為sitagliptin不太可能與使用這些途徑的其他藥物產生交互作用。

Sitagliptin不會與血漿蛋白進行廣泛地結合。因此，本品因血漿蛋白結合取代作用而發生具臨床意義的藥物-藥物交互作用之可能性極低。

藥物交互作用的*體內*評估

表 4：**Sitagliptin** 對併用藥物之全身曝藥量的影響

併用的藥物	併用藥物的劑量*	Sitagliptin 劑量*	幾何平均值比值 併用/未併用sitagliptin之比值) 無影響 = 1.00		
				AUC†	C_{max}
下列情況不需調整劑量：					
Digoxin	0.25 mg‡ 每日1次，共10天	100 mg‡每日一次，共10天	Digoxin	1.11 §	1.18
Glyburide	1.25 mg	200 mg‡每日一次，共6天	Glyburide	1.09	1.01
Simvastatin	20 mg	200 mg‡每日一次，共5天	Simvastatin	0.85¶	0.80
			Simvastatin Acid	1.12¶	1.06
Rosiglitazone	4 mg	200 mg‡每日一次，共5天	Rosiglitazone	0.98	0.99
Warfarin	30 mg 單一劑量，第5天給藥	200 mg‡每日一次，共11天	S(-) Warfarin	0.95	0.89
			R(+) Warfarin	0.99	0.89
Ethinyl estradiol及norethindrone	Ethinyl estradiol 35 μg每日1次，共21天+ Norethindrone 0.5 mg x 7天，0.75 mg x 7天，1.0 mg x 7天	200 mg‡每日一次，共21天	Ethinyl estradiol	0.99	0.97
			Norethindrone	1.03	0.98
Metformin	1000 mg‡ 每日2次，共14天	50 mg‡每日2次，共7天	Metformin	1.02 #	0.97

* 除非特別註明，否則所有使用劑量皆為單一劑量
† 除非特別註明，否則AUC 即為$AUC_{0-\infty}$
‡ 多劑量給藥
§ AUC_{0-24hr}
¶ AUC_{0-last}
# AUC_{0-12hr}

表 5：併用的藥物對 **Sitagliptin** 之全身曝藥量的影響

併用的藥物	併用藥物的劑量*	Sitagliptin 劑量*	幾何平均值比值 (有/無併用藥物之比值) 無影響 = 1.00		
				AUC†	C_{max}
下列情況不需調整劑量：					
Cyclosporine	600 mg 每日1次	100 mg每日1次	Sitagliptin	1.29	1.68
Metformin	1000 mg‡每日2次，共14天	50 mg‡每日2次，共7天	Sitagliptin	1.02§	1.05

* 除非特別註明，否則所有使用劑量皆為單一劑量
† 除非特別註明，否則AUC 即為$AUC_{0-\infty}$
‡ 多劑量給藥
§ AUC_{0-12hr}

表 6：**Metformin** 對併用藥物之全身曝藥量的影響

併用的藥物	併用藥物的劑量*	Metformin 劑量*	幾何平均值比值 (有/無metformin之比值) 無影響 = 1.00		
				AUC†	C_{max}
下列情況不需調整劑量：					
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#

* 除非特別註明，否則所有使用劑量皆為單一劑量
† 除非特別註明，否則AUC 即為$AUC_{0-\infty}$
‡ AUC_{0-24hr}
§ 算術平均值比值，p值<0.05
¶ GLUMETZA(metformin hydrochloride 緩釋錠)500 mg
#算術平均值比值

表 7：併用的藥物對 **Metformin** 之全身曝藥量的影響

併用的藥物	併用藥物的劑量*	Metformin 劑量*	幾何平均值比值 (有/無併用藥物之比值) 無影響 = 1.00		
				AUC†	C_{max}
下列情況不需調整劑量：					
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§
經由腎小管分泌排除的藥物可能會增加**metformin**的蓄積*[見警語及注意事項(5.1)及藥物交互作用(7.2)]*。					
Cimetidine	400 mg	850 mg	Metformin	1.40	1.61
碳酸酐酶抑制劑可能會造成代謝性酸中毒，因此在使用上應小心*[見警語及注意事項(5.1)及藥物交互作用(7.1)]*。					
Topiramate	100 mg¶	500 mg¶	Metformin	1.25§	1.17

* 除非特別註明，否則所有使用劑量皆為單一劑量
† 除非特別註明，否則AUC 即為$AUC_{0-\infty}$
‡ GLUMETZA(metformin hydrochloride 緩釋錠)500 mg
§算術平均值比值
¶穩定狀態下Topiramate 100 mg 每12小時給藥一次+ metformin 500 mg每12小時給藥一次。AUC = AUC_{0-12hr}

12 非臨床毒性

12.1 致癌性、致突變性、生育力受損

JANUMET XR

目前尚無投予動物JANUMET XR複方藥物以評估該藥之致癌性、致突變性或生育力受損的動物研究。以下資料來自於sitagliptin及metformin 個別研究之發現。

Sitagliptin

在一項為期2年的致癌性研究中，雄性及雌性大鼠所接受的sitagliptin口服劑量為 50、150及500 mg/kg/day。當sitagliptin劑量為500 mg/kg時，雄性及雌性大鼠的肝細胞腺瘤/肝癌合併發生率及雌性大鼠的肝癌發生率都會上升。大鼠接受該劑量的曝藥量大約為人體接受成人每日最高建議劑量(MRHD)100 mg/day之曝藥量的60倍(以AUC做為比較基準)。當sitagliptin的劑量為150 mg/kg時，未見有肝腫瘤的情況發生，此時的曝藥量大約為人類MRHD曝藥量的20倍。另一項以雄性及雌性小鼠為對象所進行的2年期致癌性研究中，sitagliptin的口服劑量為50、125、250及500 mg/kg/day。其劑量即使高達500 mg/kg，任何器官的腫瘤發生率皆無增加現象，此時的曝藥量大約為人類MRHD曝藥量的70倍。依據安姆氏細菌突變檢測(the Ames bacterial mutagenicity assay)、中國倉鼠卵巢細胞(CHO)染色體變異檢測(chromosome aberration assay)、中國倉鼠卵巢細胞的體外細胞遺傳檢測(*in vitro* cytogenetics assay in CHO)、大鼠肝細胞的體外DNA鹼析試驗(*in vitro* rat hepatocyte DNA alkaline elution assay)及體內微核試驗(*in vivo* micronucleus assay)的結果顯示，sitagliptin不論是否經過代謝活化皆不具突變性或誘變性(clastogenic)

在大鼠的生育力研究中，sitagliptin的灌食劑量為125、250及1000 mg/kg，公鼠的治療期間包括交配前4週、交配期間及至治療預定終止日為止(總計約8週)，母鼠則從交配前2週開始治療直到妊娠第7天為止。在125 mg/kg的劑量下(以AUC為比較基準，其曝藥量大約為MRHD 100 mg/day之人類曝藥量的12倍)，對生育力並無不良影響。在較高的劑量下(以AUC為比較基準，其曝藥量大約為MRHD之人類曝藥量的25倍及100倍)，母鼠會增加與劑量無關的藥物再吸收反應。

Metformin hydrochloride

對 Sprague Dawley 大鼠所進行的長期致癌性研究中，公鼠的給藥劑量為 150、300 及 450 mg/kg/day，母鼠的給藥劑量為 150、450、900 及 1200 mg/kg/day。這些劑量大約為人類每日最高建議劑量 2000 mg 的 2 倍、4 倍及 8 倍(公鼠)及 3 倍、7 倍、12 倍及 16 倍(母鼠)(以體表面積做為比較基準)。不論雄性大鼠或雌性大鼠皆未見 metformin 的致癌性證據。Tg.AC 基因轉殖小鼠也曾進行過一項致癌性研究，其經由皮膚投予的劑量最高達 2000 mg。不論雄性小鼠或雌性小鼠皆未見 metformin 的致癌性證據。

安姆氏試驗(the Ames test)、基因突變試驗(小鼠淋巴細胞)、染色體變異試驗(人類淋巴細胞)及小鼠體內微核試驗對metformin所做的基因毒性評估結果皆為陰性。當metformin的給藥劑量高達600 mg/kg/day時(以體表面積做為比較基準，該劑量大約為人類每日最高建議劑量的3倍)，並不會對雄性大鼠及雌性大鼠的生育能力造成影響。

13 臨床研究

對於透過飲食及運動仍無法使血糖獲得良好控制的第二型糖尿病成年病人，已進行多項sitagliptin與metformin速放錠合併治療及併用其他抗糖尿病藥物之研究。

目前尚無JANUMET XR在降低成人糖化血色素(A1C)作用上的臨床療效或安全性研究。JANUMET XR錠劑與sitagliptin及metformin緩釋錠兩種錠劑合併使用在所有的錠劑單位含量下均具有生體相等性 *[見臨床藥理學(11.3)]*。

第二型糖尿病病人使用**Metformin**緩釋錠及**Metformin**速放錠之比較

在一項多中心、隨機、雙盲、有活性對照組、不同劑量的平行組別研究中，比較metformin緩釋錠每日1500 mg給藥一次、metformin緩釋錠每日1500 mg分次給藥(早上服用500 mg，傍晚服用1000 mg)及metformin緩釋錠每日2000 mg給藥一次這三種給藥方式與metformin速放錠每日1500 mg分次給藥(早上服用500 mg，傍晚服用1000 mg)之差異。這項研究收納了338名剛被診斷出有糖尿病的病人、只接受過飲食控制及運動治療的病人、只接受一種抗糖尿病藥物治療的病人(sulfonylureas、α-葡萄糖苷酶抑製劑(alpha-glucosidase inhibitors)、thiazolidinediones，或meglinitides)，以及368名接受metformin至多1500 mg/day併用一種sulfonylurea(其劑量等於或小於最高劑量的一半)治療的病人。不論病人被分配至單方治療組或合併抗糖尿病藥物治療組都會先經過6週的藥物洗出期。經隨機分配至metformin緩釋錠治療組的病人，先投予1000 mg/day的起始劑量，並於3週內調整至指定的治療劑量。若病人被隨機分配至metformin速放錠治療組，則第1週會先給予500 mg，每日2次，第2週則改為早餐給藥500 mg，晚餐給藥1000 mg。於3週療程結束後，後續的21週療程則依隨機分配組別之指定劑量給藥。在HbA_{1c}和空腹血糖值方面，metformin緩釋錠的每一種治療方案皆與metformin速放錠的療效相當。此外，metformin緩釋錠每日給藥一次與metformin速放配方每日給藥2次的療效相當。

Sitagliptin併用**Metformin**速放錠於透過飲食及運動仍無法使血糖獲得良好控制的第二型糖尿病病人

在一項為期24週、隨機、雙盲、安慰劑對照的階乘研究中，對於1091位經飲食及運動仍無法使血糖獲得良好控制的第二型糖尿病病人給予sitagliptin合併 及metformin速放錠治療以評估其療效。若病人有使用一種降血糖藥物(541人)，則先經過長達12週的飲食調整、運動及藥物洗出期。在藥物洗出期之後，血糖控制不佳(A1C值為7.5%~11%)的病人會先進入2週的單盲安慰劑導入期(run-in period)，再經隨機分組。在納入研究時未使用任何降血糖藥物(550人)且血糖控制不佳者(A1C值為7.5%~11%)，則會立刻進入2週的單盲安慰劑導入期，再經隨機分組。經隨機分配至下列各組的病人人數大約相等，包括使用安慰劑、sitagliptin 100 mg每日1次、metformin速放錠500 mg或1000 mg每日2次，或sitagliptin 50 mg每日2次併用metformin速放錠500 mg或1000 mg每日2次。若病人在研究期間無法達到特定的血糖目標值，則必須施以glyburide(glibenclamide)救助治療。

相較於使用安慰劑、metformin速放錠單方治療及sitagliptin單方治療， sitagliptin與metformin速放錠併用治療能顯著改善A1C、空腹血糖值(FPG)及2-hour餐後血糖值(PPG)(表8、圖1)。對於納入研究時沒有使用降血糖藥物的病人而言，其A1C相對於基準

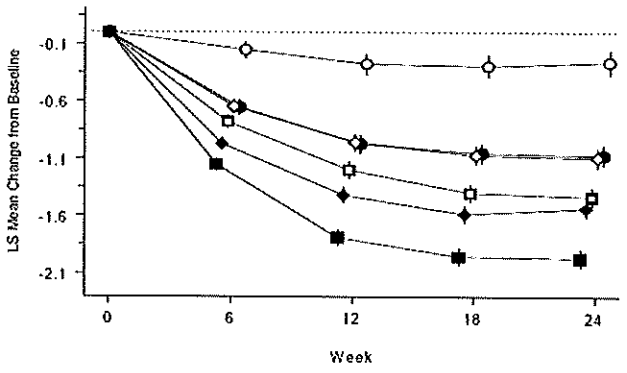
點的下降平均值分別為：-1.1%(sitagliptin 100 mg每日1次)；-1.1%(metformin速放錠500 mg每日2次)；-1.2%(metformin速放錠1000 mg每日2次)；-1.6%(sitagliptin 50 mg每日2次+metformin速放錠500 mg每日2次)；-1.9%(sitagliptin 50 mg每日2次+metformin速放錠1000 mg每日2次)；及-0.2%(安慰劑)。腎質的影響通常不顯著。Sitagliptin與metformin速放錠併用治療組所造成的體重減輕與metformin單方治療組或安慰劑組相當。

表 8：對於透過飲食及運動仍無法使血糖獲得良好控制的第二型糖尿病病人給予 Sitagliptin 與 Metformin 速放錠之單方治療及併用治療，其最後一次訪視(為期 24 週的研究)的血糖參數值*

	安慰劑	Sitagliptin 100 mg 每日1次	Metformin 速放錠 500 mg 每日2次	Metformin 速放錠 1000 mg 每日2次	Sitagliptin 50 mg 每日2次+ Metformin 速放錠 500 mg 每日2次	Sitagliptin 50 mg 每日2次+ Metformin 速放錠 1000 mg 每日2次
HbA_{1c}(%)	**165 人**	**175 人**	**178 人**	**177 人**	**183 人**	**178 人**
基準點(平均值)	8.7	8.9	8.9	8.7	8.8	8.8
相對於基準點的變化(校正後的平均值†)	0.2	-0.7	-0.8	-1.1	-1.4	-1.9
與安慰劑組的差異(校正後的平均值†)(95%信賴區間)		-0.8‡ (-1.1, -0.6)	-1.0‡ (-1.2, -0.8)	-1.3‡ (-1.5, -1.1)	-1.6‡ (-1.8, -1.3)	-2.1‡ (-2.3, -1.8)
達到 A1C<7%的病人比例(%)	15 (9%)	35 (20%)	41 (23%)	68 (38%)	79 (43%)	118 (66%)
接受救助治療的病人比例(%)	32	21	17	12	8	2
空腹血糖值 (mg/dL)	**169 人**	**178 人**	**179 人**	**179 人**	**183 人**	**180 人**
基準點(平均值)	196	201	205	197	204	197
相對於基準點的變化(校正後的平均值†)	6	-17	-27	-29	-47	-64
與安慰劑組的差異(校正後的平均值†)(95%信賴區間)		-23‡ (-33, -14)	-33‡ (-43, -24)	-35‡ (-45, -26)	-53‡ (-62, -43)	-70‡ (-79, -60)
2 小時餐後血糖值 (mg/dL)	**129 人**	**136 人**	**141 人**	**138 人**	**147 人**	**152 人**
基準點(平均值)	277	285	293	283	292	287
相對於基準點的變化(校正後的平均值†)	0	-52	-53	-78	-93	-117
與安慰劑組的差異(校正後的平均值†)(95%信賴區間)		-52‡ (-67, -37)	-54‡ (-69, -39)	-78‡ (-93, -63)	-93‡ (-107, -78)	-117‡ (-131, -102)

*意向治療族群在研究中接受glyburide (glibenclamide)救助治療前的最後一次觀察值
†依據接受降血糖藥物治療前之狀態及基準值進行校正的最小平方平均值
‡相較於安慰劑組， p<0.001

圖 1：對於透過飲食及運動仍無法使血糖獲得良好控制的第二型糖尿病病人給予 Sitagliptin 與 Metformin 速放錠之單方治療及併用治療，經過 24 週後其 A1C(%)相對於基準點的平均變化†



○ 安慰劑(N=89)
● Sitagliptin 100 mg 每日 1 次(N=113)
◇ Metformin 速放錠 500 mg 每日 2 次(N=128)
□ Metformin 速放錠 1000 mg 每日 2 次(N=139)
◆ Sitagliptin 50 mg 每日 2 次 + Metformin 速放錠 500 mg 每日 2 次(N=150)
■ Sitagliptin 50 mg 每日 2 次 + Metformin 速放錠 1000 mg 每日 2 次(N=156)

†完成研究的族群：依據接受降血糖藥物治療前之狀態及基準值進行校正的最小平方平均值

使用合併藥物作為起始治療或維持治療必須依病人個人狀況調整，並交由健康照護提供者來決定。

對於已接受Metformin速放錠單方治療但未獲良好控制的第二型糖尿病病人給予Sitagliptin添加治療

在一項為期24週、隨機、雙盲、安慰劑對照的研究中，共有701位第二型糖尿病病人接受sitagliptin 與metformin速放錠合併治療以評估其療效。對於已接受metformin速放錠單方治療且每日劑量不少於1500 mg的病人(431人)，經過2週的單盲安慰劑導入期後，隨機分組。接受metformin速放錠及另一種降血糖藥物治療的病人(229人)以及沒有接受任何降血糖藥物治療(已停止治療至少8週，41人)的病人，則先進入約10週的metformin速放錠單方治療(每日劑量至少1500 mg)導入期，再隨機分組。病人經隨機分配至添加sitagliptin 100 mg或安慰劑，每日給藥一次。若病人在研究期間無法達到特定的血糖目標值，便會給予pioglitazone救助治療。

相較於安慰劑併用metformin速放錠，sitagliptin與metformin速放錠併用治療能顯著改善A1C、FPG及2-hour PPG(表9)。Sitagliptin 100 mg治療組及安慰劑組分別有5%及14%病人接受降血糖的救助治療。兩組的體重減輕情況類似。

表 9：Metformin 速放錠加上 Sitagliptin 合併治療之最後一次訪視(為期 24 週的研究)的血糖參數值*

	Sitagliptin 100 mg 每日1次 + Metformin速放錠	安慰劑 + Metformin 速放錠
A1C(%)	**453 人**	**224 人**
基準點(平均值)	8.0	8.0
相對於基準點的變化(校正後的平均值†)	-0.7	-0.0
與安慰劑+metformin 速放錠組的差異(校正後的平均值†)(95%信賴區間)	-0.7‡ (-0.8, -0.5)	
達到 A1C<7%的病人比例(%)	213 (47%)	41 (18%)
空腹血糖值 (mg/dL)	**454 人**	**226 人**
基準點(平均值)	170	174
相對於基準點的變化(校正後的平均值†)	-17	9
與安慰劑+metformin 速放錠組的差異(校正後的平均值†)(95%信賴區間)	-25‡ (-31, -20)	
2 小時餐後血糖值(mg/dL)	**387 人**	**182 人**
基準點(平均值)	275	272
相對於基準點的變化(校正後的平均值†)	-62	-11
與安慰劑+metformin 速放錠組的差異(校正後的平均值†)(95%信賴區間)	-51‡ (-61, -41)	

*意向治療族群在研究中接受pioglitazone救助治療前的最後一次觀察值
†依據接受降血糖藥物治療前之狀態及基準值進行校正的最小平方平均值
‡相較於安慰劑+ metformin， p<0.001

對於已接受Metformin速放錠與Glimepiride併用治療但未獲良好控制的第二型糖尿病病人給予Sitagliptin添加治療

在一項為期24週、隨機、雙盲、安慰劑對照的研究中，共有441位第二型糖尿病病人接受sitagliptin與glimepiride合併治療(併用或不併用metformin速放錠)以評估其療效。病人先經glimepiride(≥4 mg/day)單方治療或glimepiride併用metformin速放錠(≥1500 mg/day)治療的導入期。經長達16週的劑量調整及劑量穩定之導入期及2週的安慰劑導入期後，若病人的血糖控制不佳(A1C值為7.5%~10.5%)，則經隨機分配至添加sitagliptin 100 mg或安慰劑組，每日給藥一次。若病人在研究期間無法達到特定的血糖目標值，便會給予pioglitazone救助治療。

相較於併用安慰劑與metformin速放錠及glimepiride的病人，接受sitagliptin與metformin速放錠及glimepiride併用治療的病人能顯著改善A1C及FPG(表10)，A1C及FPG相對於基準點的下降平均值比安慰劑組分別低了0.9%及21 mg/dL。Sitagliptin 100 mg治療組及安慰劑組分別有8%及29%病人接受降血糖藥物的救助治療。Sitagliptin治療組病人的平均體重比安慰劑組增加了1.1 kg(+0.4 kg比-0.7 kg)。另外，sitagliptin治療組的低血糖發生率則高於安慰劑組*[見警語及注意事項(5.7)；不良反應(6.1)]*。

表 10：Metformin 速放錠及 Glimepiride 加上 Sitagliptin 合併治療之最後一次訪視(為期 24 週的研究)的血糖參數值*

	Sitagliptin 100 mg + Metformin速放錠+ Glimepiride	安慰劑 + Metformin速放錠+ Glimepiride
A1C(%)	**115 人**	**105 人**
基準點(平均值)	8.3	8.3
相對於基準點的變化(校正後的平均值†)	-0.6	0.3
與安慰劑組的差異(校正後的平均值†)(95%信賴區間)	-0.9‡ (-1.1, -0.7)	
達到 A1C<7%的病人比例(%)	26 (23%)	1 (1%)
空腹血糖值 (mg/dL)	**115 人**	**109 人**
基準點(平均值)	179	179
相對於基準點的變化(校正後的平均值†)	-8	13
與安慰劑組的差異(校正後的平均值†)(95%信賴區間)	-21‡ (-32, -10)	

*意向治療族群在研究中接受pioglitazone救助治療前的最後一次觀察值
†依據接受降血糖藥物治療前之狀態及基準值進行校正的最小平方平均值
‡相較於安慰劑組， p<0.001

對於已接受Metformin速放錠與Rosiglitazone併用治療但未獲良好控制的第二型糖尿病病人給予Sitagliptin添加治療

在一項為期54週、隨機、雙盲、安慰劑對照的研究中，共有278位第二型糖尿病病人接受sitagliptin與metformin速放錠及rosiglitazone合併治療以評估其療效。若病人所接受的雙重治療為metofromin速放錠≥1500 mg/day + rosiglitazone ≥4 mg/day、或metformin速放錠≥1500 mg/day + pioglitazone ≥30 mg/day(轉換為rosiglitazone ≥4 mg/day)，就直接進入6週的劑量穩定導入期。若是接受其他兩種藥物之治療，則病人必須在20週的劑量調整/穩定導入期內將藥物轉換成metformin速放錠≥1500 mg/day + rosiglitazone≥4 mg/day。導入期後，血糖控制不佳(A1C值為7.5%~11%)的病人會以2:1的比例隨機分配至添加sitagliptin 100 mg或安慰劑組，每日給藥一次。若病人在研究期間無法達到特定的血糖目標值，便會給予glipizide(或其他sulfonylurea類藥物)救助治療。血糖參數評估的主要時間點在第18週。

相較於安慰劑併用metformin速放錠及rosiglitazone，sitagliptin與metformin速放錠及rosiglitazone併用治療在第18週時能顯著改善A1C、FPG及2-hour PPG(表11)。第54週時，以意向治療族群為基礎所進行的分析結果顯示，sitagliptin治療組及安慰劑組的A1C下降平均值分別為-1.0%及-0.3%。Sitagliptin 100 mg治療組及安慰劑組分別有18%及40%病人接受降血糖藥物的救助治療。Sitagliptin治療組及安慰劑組在體重變化上並無顯著差異。

表 11：Metformin 速放錠及 Rosiglitazone 加上 Sitagliptin 合併治療在第 18 週時的血糖參數值*

	第18週	
	Sitagliptin 100 mg + Metformin速放錠+ Rosiglitazone	安慰劑 + Metformin速放錠+ Rosiglitazone
A1C(%)	**176 人**	**93 人**
基準點(平均值)	8.8	8.7
相對於基準點的變化(校正後的平均值†)	-1.0	-0.4
與安慰劑+ rosiglitazone +metformin 速放錠組的差異(校正後的平均值†)(95%信賴	-0.7‡ (-0.9, -0.4)	

區間)		
達到 A1C<7%的病人比例(%)	39 (22%)	9 (10%)
空腹血糖值 (mg/dL)	179 人	94 人
基準點(平均值)	181	182
相對於基準點的變化(校正後的平均值†)	-30	-11
與安慰劑+ rosiglitazone +metformin 速放錠組的差異(校正後的平均值†)(95%信賴區間)	-18‡ (-26, -10)	
2 小時餐後血糖值(mg/dL)	152 人	80 人
基準點(平均值)	256	248
相對於基準點的變化(校正後的平均值†)	-59	-21
與安慰劑+ rosiglitazone +metformin 速放錠組的差異(校正後的平均值†)(95%信賴區間)	-39‡ (-51, -26)	

*意向治療族群在研究中接受glipizide(或其他sulfonylurea類藥物)救助治療前的最後一次觀察值

†依據接受降血糖藥物治療前之狀態及基準值進行校正的最小平方平均值

‡相較於安慰劑+ metformin+ rosiglitazone， p<0.001

對於已接受**Metformin**速放錠與胰島素併用治療但未獲良好控制的第二型糖尿病病人給予**Sitagliptin**添加治療

在一項為期24週、隨機、雙盲、安慰劑對照的研究中，共有641位第二型糖尿病病人接受穩定劑量的胰島素加上sitagliptin併用治療以評估其療效，其中約有75%病人同時也使用了metformin速放錠。病人會先進入2週的單盲導入期，期間給予預混型(pre-mixed)、長效或中效胰島素，併用/或不併用metofromin速放錠(≥1500 mg/day)。使用短效胰島素的病人會被排除，除非該短效胰島素為預混型胰島素的一部分。導入期後，若病人的血糖控制不佳(A1C值為7.5%~11%)，則經隨機分配至添加sitagliptin 100 mg(229人)或安慰劑(233人)組，每日給藥一次。若病人在納入研究前已使用穩定的胰島素劑量，則導入期不需調整胰島素的劑量。病人在雙盲治療期若無法達到特定的血糖目標值，則應向上調整原有的胰島素劑量作為救助治療。

對於那些也服用metofromin速放錠的病人，其基準點的胰島素每日劑量中位數(預混型、中效或長效)分別為40單位(sitagliptin治療組)及42單位(安慰劑組)。兩組治療組至研究結束時，胰島素每日劑量相對於基準點之變化中位數皆為零。相較於併用安慰劑與metformin速放錠及胰島素的病人，接受sitagliptin與metformin速放錠及胰島素併用治療的病人能顯著改善A1C、FPG及2-hour PPG(表12)。體重相對於基準點的校正後變化平均值於sitagliptin與metformin速放錠及胰島素併用治療組為-0.3 kg，安慰劑與metformin速放錠及胰島素併用治療組為-0.2 kg。Sitagliptin治療組有較高的低血糖發生率*[見警語及注意事項(5.7)；不良反應(6.1)]*。

表12：**Metformin**速放錠及穩定劑量的胰島素加上**Sitagliptin**合併治療之最後一次訪視(為期24週的研究)的血糖參數值*

	Sitagliptin 100 mg + Metformin速放錠+ 胰島素	安慰劑 + Metformin速放錠+ 胰島素
A1C(%)	223 人	229 人
基準點(平均值)	8.7	8.6
相對於基準點的變化(校正後的平均值†,‡)	-0.7	-0.1
與安慰劑組的差異(校正後的平均值†)(95%信賴區間)	-0.5§ (-0.7, -0.4)	
達到 A1C<7%的病人比例(%)	32 (14%)	12 (5%)
空腹血糖值 (mg/dL)	225 人	229 人
基準點(平均值)	173	176
相對於基準點的變化(校正後的平均值†)	-22	-4
與安慰劑組的差異(校正後的平均值†)(95%信賴區間)	-18§ (-28, -8.4)	
2 小時餐後血糖值(mg/dL)	182 人	189 人
基準點(平均值)	281	281
相對於基準點的變化(校正後的平均值†)	-39	1
與安慰劑組的差異(校正後的平均值†)(95%信賴區間)	-40§ (-53, -28)	

*意向治療族群在研究中接受救助治療前的最後一次觀察值

†依據篩選訪視時是否使用胰島素、篩選訪視時所使用的胰島素種類[預混型vs. 非預混型(中效或長效)]及基準值進行校正的最小平方平均值

‡胰島素分層治療之交互作用並不顯著(p>0.10)

§相較於安慰劑組， p<0.001

在另一項為期24週、隨機、雙盲、安慰劑對照評估sitagliptin之胰島素節約效果(insulin-sparing efficacy)研究，有660位接受insulin glargine併用或不併用metformin(每日≥1500毫克)病人，進行胰島素強化治療，經隨機分組於療程中加入每日一次100毫克的sitagliptin (N=330)或安慰劑(N=330)。服用metformin病人基礎期之HbA1c值為8.70%及胰島素劑量為37 IU/日。病人經教導自行指尖採血測得之空腹血糖值以調整insulin glargine的劑量。血糖評估指標包括HbA1c與空腹血糖值。

在第24週，服用metformin病人之胰島素每日劑量增加在併用sitagliptin的病人為19 IU/日，併用安慰劑的病人為24 IU/日。HbA1c的降幅在併用sitagliptin、metformin和胰島素的病人為-1.35%，相較於併用安慰劑、metformin和胰島素病人的-0.90%，差異為-0.45% [95% CI: -0.62, -0.29]。而FPG的降幅在併用sitagliptin、metformin和胰島素的病人為-54.8 mg/dL，相較於併用安慰劑、metformin和胰島素病人的-43.0 mg/dL，差異為-11.8 mg/dL [95% CI: -18.7, -4.9]。低血糖的發生率在併用sitagliptin、metformin和胰島素的病人為24.9%，在併用安慰劑、metformin和胰島素的病人為37.8%。

對於已接受**Metformin**速放錠治療但未獲良好控制的第二型糖尿病病人給予**Sitagliptin**或**Glipizide**之添加治療

在一項為期52週、雙盲、以glipizide作為對照的不劣性研究中，評估第二型糖尿病病人使用sitagliptin治療之療效。若病人尚未接受治療或接受其他的降血糖藥物治療，則會被安排進入12週的metformin速放錠(≥1500 mg/day)單方治療導入期，這段期間也包括了非metformin速放錠藥物的洗出期。導入期後，血糖控制不佳(A1C值為6.5%~10%)的病人會以1:1的比例被隨機分配至添加sitagliptin 100 mg每日給藥一次，或添加glipizide組，共給藥52週。病人使用glipizide治療的起始劑量為5 mg/day，接下來的18週則選擇性調整劑量(最高劑量為20 mg/day)以使血糖達到最適控制。此後，glipizide的劑量維持固定，但若為避免低血糖而降低劑量者除外。經過劑量調整期後的glipizide平均劑量為10 mg。

經過52週的治療後，從意向治療族群(intent-to-treat)的分析結果看來，A1C相對於基準點的下降平均值在兩組(sitagliptin組及glipizide組)之間相當(表13)。這些結果與遵循計劃書族群(per protocol)所做的分析結果一致(圖2)。本研究關於sitagliptin不劣於glipizide的結論可能僅適用於比較A1C基準值與本研究相當的病人(超過70%病人的A1C基準值<8%，及超過90%病人的A1C基準值<9%)的病人。

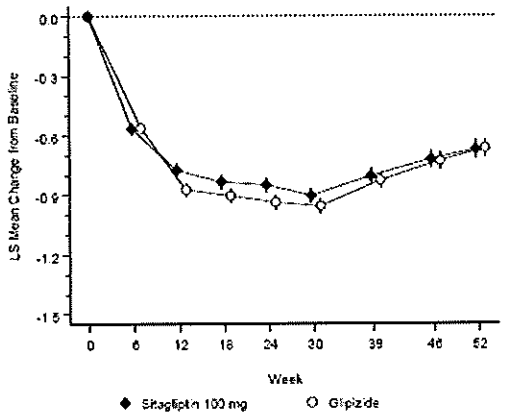
表13：對於已接受**Metformin**速放錠治療但血糖未獲良好控制的第二型糖尿病病人給予**Sitagliptin**或**Glipizide**添加治療，在治療52週後比較其血糖參數值(意向治療族群)*

	Sitagliptin 100 mg + Metformin速放錠	Glipizide + Metformin速放錠
A1C(%)	576 人	559 人
基準點(平均值)	7.7	7.6
相對於基準點的變化(校正後的平均值†)	-0.5	-0.6
空腹血糖值 (mg/dL)	583 人	568 人
基準點(平均值)	166	164
相對於基準點的變化(校正後的平均值†)	-8	-8

*意向治療族群的分析是採用本研究停藥前的最後一次觀察值

†依據接受降血糖藥物治療前之狀態及基準值進行校正的最小平方平均值.

圖2：對於已接受**Metformin**速放錠治療但血糖未獲良好控制的第二型糖尿病病人給予**Sitagliptin**或**Glipizide**添加治療，在治療52週後比較其**A1C(%)**相對於基準點的變化平均值(遵循計劃書族群)†



†遵循計劃書族群(A1C的基準點平均值為7.5%)的病人不得有違反計畫書的重大情事且必須有基準點及第52週的觀察值

Sitagliptin治療組的低血糖發生率(4.9%)顯著低於glipizide治療組(32.0%)(p<0.001)。Sitagliptin治療組病人相對於基準點的體重變化平均值明顯減輕，glipizide治療組病人的體重則明顯增加(-1.5 kg vs. +1.1 kg)。

TECOS 心血管安全性試驗

TECOS為收錄14,671位HbA1c≥6.5至8.0%，罹患心血管疾病的病人為意圖治療族群的隨機分組試驗，在依HbA1c及心血管風險因子區域標準的日常照護外，添加sitagliptin每日100毫克(或基礎期腎絲球體過濾率 ≥30且<50 mL/min/1.73 m²者每日50毫克)(7,332位)或安慰劑治療(7,339位)。試驗排除eGFR <30 mL/min/1.73 m²的病人，試驗族群包含2,004位年齡在75歲(含)以上的病人及3,324位腎功能不全的病人(eGFR <60 mL/min/1.73 m²)。

試驗全程中，sitagliptin組和安慰劑組間的HbA1c絕佳計均數(標準差)差異為0.29% (0.01), 95% CI (-0.32, -0.27); p<0.001。Sitagliptin組的病人接受降血糖藥比安慰劑少(風險比為0.72; 95% CI, 0.68至0.77; p≤0.001)，且在進入試驗時未使用胰島素的病人較少需要長期使用胰島素治療(風險比為0.70; 95% CI, 0.63至0.79; p<0.001)。

主要的心血管試驗終點為首度發生心血管致死、非致死性心肌梗塞、非致死性中風、或因不穩定型心絞痛而住院之總和。次要的心血管試驗終點包含首度發生心血管致死、非致死性心肌梗塞、或非致死性中風；首發任一項主要試驗終點；任何原因致死；需住院之嚴血性心衰竭。

經3年中位數追蹤期後結果顯示，相較於未使用sitagliptin之第二型糖尿病病人，sitagliptin於日常使用，並未增加重大心血管不良事件的風險或因心臟衰竭住院的風險(表14)。

表14、總體心血管事件發生率及重要次級事件發生率

	Sitagliptin 100 毫克		安慰劑		風險比 (95% CI)	p-值†
	N (%)	Incidence Rate per 100 Patient Years*	N (%)	Incidence Rate per 100 Patient-Years*		
依計畫書族群之分析						
病人數	7,257		7,266			
主要綜合試驗終點 (心血管致死、非致死性心肌梗塞、非致死性中風或因不穩定性心絞痛而住院)	695 (9.6)	3.7	695 (9.6)	3.8	0.98 (0.88-1.09)	<0.001
次要綜合試驗終點 (心血管致死、非致死性心肌梗塞或非致死性中風)	609 (8.4)	3.2	602 (8.3)	3.3	0.99 (0.89-1.11)	<0.001

意圖治療族群之分析						
病人數	7,332		7,339			
主要綜合試驗終點 (心血管致死、非致死性心肌梗塞、非致死性中風或因不穩定性心絞痛而住院)	839 (11.4)	4.1	851 (11.6)	4.2	0.98 (0.89–1.08)	<0.001
主要綜合試驗終點 (心血管致死、非致死性心肌梗塞、或非致死性中風)	745 (10.2)	3.6	746 (10.2)	3.6	0.99 (0.89–1.10)	<0.001
次要試驗終點						
心血管致死	380 (5.2)	1.7	366 (5.0)	1.7	1.03 (0.89-1.19)	0.711
心肌梗塞(致死及非致死)	300 (4.1)	1.4	316 (4.3)	1.5	0.95 (0.81–1.11)	0.487
中風(致死及非致死)	178 (2.4)	0.8	183 (2.5)	0.9	0.97 (0.79–1.19)	0.760
因不穩定性心絞痛而住院	116 (1.6)	0.5	129 (1.8)	0.6	0.90 (0.70–1.16)	0.419
任何原因致死	547 (7.5)	2.5	537 (7.3)	2.5	1.01 (0.90–1.14)	0.875
因心臟衰竭而住院‡	228 (3.1)	1.1	229 (3.1)	1.1	1.00 (0.83–1.20)	0.983

* 每 100 病人-年的發生率計算自 100 ×(在有效的用藥追蹤期發生一個或以上事件之總病人數換算為總病人-追蹤年數)。

† 以區域分層 Cox 模組。對於總體試驗終點之 p 值相當於風險比小於 1.3 之不劣性試驗，至於其他試驗終點之 p 值相當於風險比差異分析。

‡ 因心臟衰竭而住院的分析係經基礎期具心臟衰竭病史作校正。

對使用 **Metformin** 合併或不合併使用胰島素仍未達適當控制效果的第二型糖尿兒童病人進行 **Sitagliptin** 添加治療

總計有220位、使用metformin合併或不合併使用胰島素仍未達適當控制效果的10到17歲第二型兒童病人參與兩項隨機、雙盲、安慰劑對照、同時進行54週的試驗。進行添加sitagliptin (給以JANUMET或JANUMET XR)或添加安慰劑於metformin或metformin XR的比較。

這兩項試驗第 20 週結果顯示，單一試驗個別分析 HbA_{1c} 降幅的結果不一致。此外，第 54 週的結果也未觀察到 JANUMET/JANUMET XR 優於單用 metformin 的療效。目前這些試驗結果不支持 JANUMET 或 JANUMET 用於第二型糖尿病兒童病人(10 至 17 歲)。

14 供應/儲存及處理

請儲存30°C以下。請儲存於乾燥處並緊閉瓶蓋。當容器內藥品需要分裝時，應選用密閉防潮容器。

15 包裝

4-1000錠、HDPE塑膠瓶(內含乾燥劑)。

16 實驗室檢驗

所有抗糖尿病治療的反應都必須進行監測，藉由定期測量血糖值及糖化血色素，以期這些測量值能降低至正常值範圍。A1C特別適用於血糖長期控制之評估。

血液學參數(例如，血紅素/血容比及紅血球指數)及腎功能(血清肌酸酐)應進行初期及定期監測，每年至少一次。巨紅芽性貧血(megaloblastic anemia)曾罕見地發生於metformin治療時，當懷疑有此情況時，應先排除維他命B_{12}缺乏的可能性。

製造廠：MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC
Road #2, Km. 60.3, Sabana Hoyos, Arecibo, Puerto Rico 00688
包裝廠：Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, The Netherlands
藥　商：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司
地　址：台北市信義路五段106號12樓