

# 捷糖穩™ 50/500 毫克膜衣錠、50/850 毫克膜衣錠、50/1000 毫克膜衣錠

## JANUMET® 50/500 mg Film-Coated Tablets, 50/850 mg Film-Coated Tablets, 50/1000 mg Film-Coated Tablets (sitagliptin phosphate/metformin HCl, MSD)

WPC-JMT-T-052007  
MK0431A-TWN-2009-000014

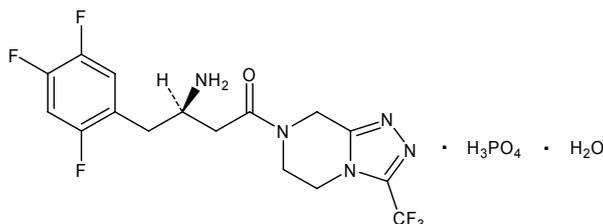
本藥須由醫師處方使用  
50/500 毫克 衛署藥輸字第 025043 號  
50/850 毫克 衛署藥輸字第 025041 號  
50/1000 毫克 衛署藥輸字第 025040 號

### 說明

JANUMET<sup>1</sup> (sitagliptin/metformin HCl) 錠含有兩種口服降血糖成分，sitagliptin 和 metformin hydrochloride，適用於第二型糖尿病。

#### Sitagliptin

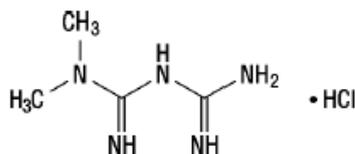
Sitagliptin 是一種口服用活性二肽基肽酶 4 (dipeptidyl peptidase 4；DPP-4) 抑制劑。Sitagliptin 用於 JANUMET 製劑的化學型態為 sitagliptin phosphate monohydrate，其化學名為 7-[(3R)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butyl]-5,6,7,8-tetrahydro-3-(trifluoromethyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine phosphate (1:1) monohydrate，分子式為 C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O•H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>•H<sub>2</sub>O，分子量為 523.32，結構式如下：



Sitagliptin phosphate monohydrate 為不易潮解的白色或米白色結晶粉末，易溶於水及 N,N-dimethyl formamide；微溶於甲醇；極微溶於乙醇、丙酮、及 acetonitrile；不溶於異丙醇和乙酸異丙酯。

#### Metformin hydrochloride

Metformin hydrochloride (N,N-dimethylimidodicarbonimidic diamide hydrochloride) 在化學或藥理作用分類上均不同於與其他口服降血糖藥物。Metformin hydrochloride 是白色或米白色結晶，分子式為 C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>•HCl，分子量 165.63。Metformin hydrochloride 極易溶於水，以及幾乎不溶丙酮、乙醚、及氯仿。Metformin 的 pK<sub>a</sub> 為 12.4，metformin hydrochloride 1% 水溶液其 pH 值為 6.68。其結構式如下：



#### JANUMET

JANUMET 為一口服用錠劑，內含 64.25 毫克的 sitagliptin phosphate monohydrate 與 metformin hydrochloride 兩種成分，相當於 50 毫克游離態 sitagliptin 添加 500 毫克 metformin hydrochloride (JANUMET 50 毫克/500 毫克)、850 毫克 metformin hydrochloride (JANUMET 50 毫克/850 毫克) 或 1000 毫克 metformin hydrochloride (JANUMET 50 毫克/1000 毫克)。每一錠 JANUMET 膜衣錠含有下列賦型劑：microcrystalline cellulose、polyvinylpyrrolidone、sodium lauryl sulfate 及 sodium stearyl fumarate。此外，膜衣成分為 polyvinyl alcohol、polyethylene glycol、talc、titanium dioxide、red iron oxide、及 black iron oxide。

<sup>1</sup> Registered trademark of MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, 08889 USA  
™ Trademark of MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, 08889 USA  
COPYRIGHT © 2007 MERCK & CO., Inc.  
All right reserved

## 治療分類

### JANUMET

JANUMET (sitagliptin phosphate/metformin HCl)係由兩種作用機轉互補的抗高血糖藥物組合而成，用於改善第二型糖尿病患者的血糖控制：其中的 sitagliptin phosphate 是一種二肽基肽酶 4 (dipeptidyl peptidase 4；DPP-4)抑制劑，而 metformin hydrochloride 則屬於雙胍 (biguanide)類的藥物。

#### *Sitagliptin phosphate*

Sitagliptin phosphate 為一具高度選擇性的口服用強效 DPP-4 抑制劑，適用於治療第二型糖尿病。DPP-4 抑制劑乃是一種腸泌素 (incretin) 增強劑類的藥物。透過抑制 DPP-4 酵素的作用，sitagliptin 可提高兩種已知的活性腸泌素的濃度，即類昇糖素胜肽-1 (glucagonlike peptide-1；GLP-1) 與葡萄糖依賴性胰島素刺激多肽 (glucose-dependent insulintropic polypeptide；GIP)。Incretins 乃是葡萄糖體內平衡生理調節機轉之內因系統的一部份。當血糖濃度正常或升高時，GLP-1 與 GIP 會提高胰臟β細胞合成及釋出胰島素 (insulin) 的作用。GLP-1 也會降低胰臟α細胞的昇糖素 (glucagon) 分泌作用，進而降低肝臟的葡萄糖生成作用。此機轉並不同於在 sulfonylureas 中所見的機轉；sulfonylureas 在葡萄糖濃度偏低的情況下也會刺激胰島素釋出，致使第二型糖尿病患者和正常人發生 sulfonylurea 誘發性低血糖。Sitagliptin 是一種強效且具高度選擇性的 DPP-4 酵素抑制劑，在治療濃度下並不會抑制 DPP-8 或 DPP-9 這些密切相關的酵素。Sitagliptin 的化學結構與藥理作用都不同於 GLP-1 類似物、胰島素、sulfonylureas 或 meglitinides、biguanides、過氧化小體增生活化接受體 (peroxisome proliferator-activated receptor gamma；PPARγ) 促動劑、α葡萄糖苷酶抑制劑及 amylin 類似物。

#### *Metformin hydrochloride*

Metformin 是一種可改善第二型糖尿病患者之葡萄糖耐受性，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它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，進而改善患者的胰島素敏感性。不同於 sulfonylureas 類的藥物，metformin 並不會使第二型糖尿病患者或正常受試者出現低血糖的現象 (除了特殊情況之外，參見注意事項欄中的 *Metformin hydrochloride*)，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，而空腹胰島素含量與全天血中胰島素反應則可能會呈現實質降低的現象。

## 臨床藥理學

### 作用機制

#### JANUMET

JANUMET 係由兩種作用機轉互補的抗高血糖藥物組合而成，可用以改善第二型糖尿病患者的血糖控制：其中 sitagliptin phosphate 是一種二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制劑，而 metformin hydrochloride 則屬於雙胍類的藥物。

#### *Sitagliptin phosphate*

Sitagliptin phosphate 係屬於一種被稱為二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制劑的口服用抗高血糖藥物，它可提高活性腸泌素的濃度，從而改善第二型糖尿病患者的血糖控制。腸泌素，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)，會全天候地自小腸釋出，且其濃度會因進食而升高。Incretins 乃是葡萄糖體內平衡生理調節機轉之內因系統的一部份。當血糖濃度正常或升高時，GLP-1 與 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。第二型糖尿病的動物模型研究顯示，使用 GLP-1 或使用 DPP-4 抑制劑治療可增進β細胞對葡萄糖的反應性，並可刺激胰島素的生物合成作用與釋出作用。胰島素濃度升高之後，組織的葡萄糖吸收作用便會隨之增強。此外，GLP-1 也會降低胰臟α細胞的 glucagon 分泌作用。Glucagons 濃度降低加上胰島素濃度升高的結果，會促使肝臟的葡萄糖生成作用降低，進而降低血糖的濃度。GLP-1 與 GIP 的作用都具有葡萄糖依賴性。GLP-1 刺激胰島素釋出與抑制 glucagon 分泌的作用在血糖濃度偏低時並不會出現。當葡萄糖濃度升高超過正常範圍時，GLP-1 與 GIP 的胰島素分泌刺激作用都會隨之增強。因此，GLP-1 並不會減弱身體在低血糖的情況下所產生的正常 glucagon 反應。GLP-1 與 GIP 的活性會受到 DPP-4 酵素的限制，此酵素會將腸泌素快速水解成不具活性的產物。Sitagliptin 可遏阻 DPP-4 對腸泌素的水解作用，從而提高活性形態之 GLP-1 與 GIP 的血中濃度。透過提高活性腸泌素之濃度的作用，Sitagliptin 可促進胰島素的釋出，並降低 glucagon 的濃度，且其作用具葡萄糖依賴性。這種具葡萄糖依賴性的機轉並不同於在 sulfonylureas 中所見的機轉；sulfonylureas 在葡萄糖濃度偏低的情況下也會刺激胰島素釋出，致使第二型糖尿病患者和正常人出現低血糖的現象。在出現高血糖現象的第二型糖尿病患者中，胰島素與 glucagon 的濃度變化會促使血紅素 A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) 及空腹與餐後的血糖濃度降低。Sitagliptin 是一種強效且具高度選擇性的 DPP-4 酵素抑制劑，因此在治療濃度下並不會抑制 DPP-8 或 DPP-9 這些密切相關的酵素。

### *Metformin hydrochloride*

Metformin 是一種可改善第二型糖尿病患者之葡萄糖耐受性，並可降低基礎血糖值及餐後血糖值的抗高血糖藥物。其藥理作用機轉並不同於其它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，從而改善患者的胰島素敏感性。不同於 sulfonylureas 類的藥物，metformin 並不會使第二型糖尿病患者或正常受試者出現低血糖的現象(除了特殊情況之外，參見**注意事項**欄中的 *Metformin hydrochloride*)，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的狀態，而空腹胰島素含量與全天血中胰島素反應則可能會呈現實質降低的現象。

### **藥物動力學** *JANUMET*

在健康受試者中進行的最終生體相等性研究的結果顯示，JANUMET (sitagliptin/metformin hydrochloride) 50 毫克/500 毫克與 50 毫克/1000 毫克複合錠與合併投予對應劑量的 sitagliptin phosphate (JANUVIA<sup>®</sup>) 錠劑與 metformin hydrochloride 錠劑具有生體相等性。

由於最低與最高劑量規格的複合錠皆已證實具有生體相等性，因此 sitagliptin/metformin 50 毫克/850 毫克的固定劑量複合(FDC)錠也認定具有生物相等性。

### **吸收**

#### *Sitagliptin phosphate*

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

#### *Metformin hydrochloride*

在空腹狀態下投予 metformin hydrochloride 500 毫克錠劑的絕對生體可用率約為 50-60%。利用 500 至 1500 毫克及 850 至 2550 毫克的單一口服劑量 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，這是吸收作用降低的緣故，而非排除作用改變所致。和在空腹狀態下投予相同劑量規格的錠劑相比較，和食物同時投予單劑 850 毫克的 metformin 錠劑之後，平均高峰血中濃度(C<sub>max</sub>)會降低約 40%，血中濃度時間曲線下面積

(AUC)會降低約25%，達高峰血中濃度的時間( $T_{max}$ )也會延長35分鐘左右，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

#### *Sitagliptin phosphate*

對健康受試者靜脈注射單劑100毫克的劑量之後，達穩定狀態時的平均分佈體積約為198公升。Sitagliptin和血漿蛋白進行可逆性結合的比例很低(38%)。

#### *Metformin hydrochloride*

口服投予單劑850毫克的metformin hydrochloride錠劑之後，metformin的表面分佈體積(V/F)平均為654±358升。和蛋白結合率為90%以上的sulfonylureas相比較，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中濃度，且通常為<1 mcg/mL。在metformin的對照性臨床試驗期間，metformin的最高血中濃度均未超過5 mcg/mL，即便是在最高劑量下亦然。

### 代謝

#### *Sitagliptin phosphate*

Sitagliptin主要都是以未改變的形式經由尿液排出體外，而代謝則是一個較次要的途徑。約有79%的sitagliptin會以未改變的形式經由尿液排出體外。

口服投予一劑[<sup>14</sup>C] sitagliptin 之後，約有 16%的放射活性會以 sitagliptin 之代謝產物的形式排出體外。其中共檢出六種微量的代謝物，但一般並不認為這些代謝物有助於 sitagliptin 對血中DPP-4 的抑制作用。體外研究顯示，和 sitagliptin 之有限代謝作用有關的主要酵素為CYP3A4，此外，CYP2C8 也涉及其中。

#### *Metformin hydrochloride*

由正常受試者靜脈注射單一劑量的研究顯示，metformin 會以原形排入尿液，並且不會經過肝臟代謝(未曾在人體內發現任何代謝物)，也不會經由膽汁排泄。

### 排除

#### *Sitagliptin phosphate*

對健康受試者口服投予一劑[<sup>14</sup>C] sitagliptin之後，幾近100%的放射活性都會在投藥後一週內經由糞便(13%)或尿液(87%)排出體外。口服投予一劑100毫克的sitagliptin之後，表面終端 $t_{1/2}$ 約為12.4小時，腎臟廓清率則為350 mL/min左右。

Sitagliptin 的排除主要是透過腎臟的排泄作用，並涉及腎小管的主動分泌作用。Sitagliptin 乃是人類有機陰離子載運體-3 (human organic anion transporter-3; hOAT-3)的作用受質，hOAT-3可能和腎臟排除 sitagliptin 的作用有關，但 hOAT-3 和 sitagliptin 之體內運輸的臨床關聯性目前尚未確立。Sitagliptin 也是 P 糖蛋白(p-glycoprotein)的作用受質，P 糖蛋白可能也會媒介腎臟排除 sitagliptin 的作用。不過，Cyclosporine (一種 P 糖蛋白抑制劑)並不會降低腎臟對 sitagliptin 的廓清作用。

#### *Metformin hydrochloride*

腎臟廓清率比肌酸酐廓清率高出約3.5倍，這表示腎小管排泄乃是metformin的主要排除途徑。

口服投予之後，約有90%的吸收藥物會在最初24小時內經由腎臟途徑排出體外，據此而得的血漿排除半衰期約為6.2小時。全血中的排除半衰期約為17.6小時，這表示紅血球可能是其分佈區塊之一。

## **病患特性**

### **第二型糖尿病**

#### ***Sitagliptin phosphate***

Sitagliptin 在第二型糖尿病患者體內的藥物動力學表現和健康受試者大致相當。

#### ***Metformin hydrochloride***

在腎功能正常的情况下，第二型糖尿病患者與健康受試者之間在 metformin 的單一劑量或多重劑量藥物動力學表現方面皆無任何差異，各研究組在一般臨床劑量下也未出現 metformin 蓄積的現象。

## **腎功能不全**

### **JANUMET**

JANUMET 不可用於腎功能不全的患者(參見禁忌症欄)。

#### ***Sitagliptin phosphate***

在中度腎功能不全的患者中，sitagliptin 的血中 AUC 值較正常的健康對照受試者升高了 2 倍左右，而重度腎功能不全患者與接受血液透析的 ESRD 患者則升高了 4 倍左右。

#### ***Metformin hydrochloride***

在腎功能減弱(根據肌酸酐廓清率的評估結果)的患者中，metformin 的血漿半衰期與全血半衰期會出現延長的現象，腎臟廓清率也會隨肌酸酐廓清率降低的程度而成比例降低。

## **肝功能不全**

#### ***Sitagliptin phosphate***

對中度肝功能不全(Child-Pugh 分數為 7 至 9 分)的患者投予單劑 100 毫克的 sitagliptin phosphate 之後，sitagliptin 的平均 AUC 與 C<sub>max</sub> 要比健康的相應對照組分別高出約 21%與 13%。一般並不認為這些差異具有臨床上的意義。

在重度肝功能不全(Child-Pugh 分數>9)患者方面，目前尚無任何臨床經驗。不過，由於 sitagliptin 主要乃是透過腎臟排出體外，因此一般並不認為嚴重的肝功能不全會影響 sitagliptin 的藥物動力學。

#### ***Metformin hydrochloride***

目前尚未曾針對肝功能不全患者進行過 metformin 的藥物動力學研究。

## **性別**

#### ***Sitagliptin phosphate***

一項針對第 I 期與第 II 期研究數據所進行的群體藥物動力學分析顯示，年齡對 sitagliptin 的藥物動力學並不會造成具臨床意義的影響。老年受試者(65 至 80 歲)的血中 sitagliptin 濃度要比較年輕的受試者高出 19%左右。

### *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患者之間並無明顯差異。同樣地，針對第二型糖尿病患者所進行的對照性臨床研究也顯示，metformin 在男性和女性患者中所呈現的抗高血糖效果大致相當。

### *老年人*

#### *Sitagliptin phosphate*

一項針對第 I 期與第 II 期研究數據所進行的群體藥物動力學分析顯示，年齡對 sitagliptin 的藥物動力學並不會造成具臨床意義的影響。老年受試者(65 至 80 歲)的血中 sitagliptin 濃度比較年輕的受試者高出約 19%。

### *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出現降低的現象，半衰期會出現延長的現象，而  $C_{max}$  也會出現升高的現象。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(參見 **GLUCOPHAGE** 的處方資訊：**臨床藥理學**欄中的特殊族群-老年人)。

80 歲以上的患者不可使用 JANUMET 做為初始治療用藥，除非肌酸酐廓清率的評估結果顯示其腎功能並未減弱(參見**注意事項**欄中的 *Metformin hydrochloride*)。

### *小兒*

目前並未曾進行過使用 JANUMET 治療小兒病患的研究。

### *種族*

#### *Sitagliptin phosphate*

一項針對第 I 期藥物動力學研究數據所進行的綜合分析與一項針對涵蓋白人、西班牙人、黑人、亞洲人及其他種族之第 I 期與第 II 期研究數據所進行的群體藥物動力學分析顯示，種族對 sitagliptin 的藥物動力學並不會造成任何具臨床意義的影響。

### *Metformin hydrochloride*

目前尚未曾進行過任何依種族評估 metformin 之藥物動力學參數的研究。針對第二型糖尿病患者所進行的 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。

### *身體質量指數(Body Mass Index; BMI)*

#### *Sitagliptin phosphate*

一項針對第 I 期藥物動力學研究數據所進行的綜合分析與一項針對第 I 期與第 II 期研究數據所進

行的群體藥物動力學分析顯示，身體質量指數對sitagliptin的藥物動力學並不會造成任何具臨床意義的影響。

## 藥效學

### Sitagliptin phosphate

#### 概論

對第二型糖尿病患者，口服投予單一劑量的 sitagliptin 可產生持續 24 小時的 DPP-4 酵素活性抑制作用，從而使活性 GLP-1 與 GIP 的循環中濃度升高 2 至 3 倍，並可升高胰島素與 C 蛋白的血中濃度、降低昇糖素、降低空腹血糖值、以及降低口服葡萄糖補充劑或進食後的血糖上升幅度。

在為期 18 週與 24 週的第 III 期臨床研究期間，多項指標的評估結果顯示，對第二型糖尿病患者使用每日 100 毫克的 sitagliptin 治療可使β細胞功能獲得明顯的改善，這些指標包括 HOMA-β (體內平衡模型評估-β)、胰島素原與胰島素的比值、以及反覆採樣進食耐受性試驗的β細胞反應性評估結果。第 II 期研究顯示，每日兩次 sitagliptin 50 毫克的降血糖療效和每日一次 sitagliptin 100 毫克大致相當。

在一項針對健康成人受試者所進行的隨機、安慰劑對照性、雙盲、雙模型(double-dummy)、四階段交叉兩日研究中，研究人員曾就 sitagliptin 與 metformin 合併投予後對活性 GLP-1、整體 GLP-1 及葡萄糖之餐後血中濃度的影響和單獨投予 sitagliptin、單獨投予 metformin 及投予安慰劑後的影響進行比較。和安慰劑相比較，單獨投予 sitagliptin 或單獨投予 metformin 之後，餐後 4 小時加權平均活性 GLP-1 濃度的增量會升高 2 倍左右。Sitagliptin 與 metformin 合併投予後對活性 GLP-1 的影響具有加成性，和安慰劑相比較，活性 GLP-1 的濃度會升高 4 倍左右。單獨投予 sitagliptin 只能升高活性 GLP-1 的濃度，這也反映了 DPP-4 受到抑制的結果，而單獨投予 metformin 則可使活性 GLP-1 與整體 GLP-1 的濃度出現程度相近的升高反應。這些數據也符合不同之活性 GLP-1 濃度升高機轉的表現。這項研究的結果也顯示，sitagliptin 會提高活性 GIP 的濃度，但 metformin 則無此作用。

在針對健康受試者所進行的研究中，sitagliptin 並不會降低血糖值或導致低血糖，這表示此藥物的胰島素刺激作用與昇糖素抑制作用具有葡萄糖依賴性。

#### 對血壓的影響

在一項針對正在使用一種(含)以上之抗高血壓藥物(包括血管收縮素轉化酶抑制劑、血管收縮素 II 拮抗劑、鈣離子通道阻斷劑、β阻斷劑和利尿劑)治療的高血壓患者所進行的隨機、安慰劑對照性、交叉研究中，受試者對合併投予 sitagliptin 的耐受性大致相當良好。在這些患者中，sitagliptin 可產生一定程度的血壓降低作用；和安慰劑相比較，每日 100 毫克的 sitagliptin 可使 24 小時平均移動收縮壓降低約 2 毫米汞柱。在血壓正常的受試者中並未發現血壓降低的現象。

#### 心臟電氣生理學

在一項隨機、安慰劑對照性、交叉研究中，研究人員曾對 79 位健康受試者口服投予單一劑量的 sitagliptin 100 毫克、sitagliptin 800 毫克(建議劑量的 8 倍)、以及安慰劑。在 100 毫克的建議劑量下，達尖峰血中濃度時或在研究期間的任何其它時間點所測得的 QTc 間隔皆未受到任何影響。投予 800 毫克的劑量之後，在以安慰劑校正後的投藥後 3 小時 QTc 相對於基礎值的平均變化中，增幅最大者為 8.0 毫秒。由於此增幅極小，因此並未被認定為具有臨床意義。在 800 毫克的劑量下，所達到的尖峰 sitagliptin 血中濃度要比投予 100 毫克之劑量後的尖峰濃度高出 11 倍左右。

在使用每日 sitagliptin 100 毫克(N=81)或 sitagliptin 200 毫克(N=63)治療的第二型糖尿病患者中，根據達到預期尖峰血中濃度時所獲得的 ECG 數據，QTc 間隔並未出現任何有意義的變化。

## 臨床前毒理

致癌性、致突變性、生育力損害

### JANUMET

目前尚未以動物研究過併用 JANUMET 所含成分引發致癌性、致突變性、或生育力損害的可能性。下列為個別以 sitagliptin 和 metformin 所進行的研究結果。

### Sitagliptin

一項為期兩年的致癌性研究中，經口投予公大鼠及母大鼠 50、150 及 500 毫克/公斤/天的 sitagliptin。在接受 500 毫克/公斤劑量的公鼠及母鼠中有較高的合併肝腺腫瘤和肝癌的發生率，在母鼠中則有較高的肝癌發生率。比對 AUC，此劑量相當於 60 倍成人每日的最大建議劑量(100 毫克/天)。接受 150 毫克/公斤劑量(相當於 20 倍成人每日的最大建議劑量)的組別中並未觀察到肝腫瘤的發生。一項為期兩年的致癌性研究中，經口投予公小鼠及母小鼠 50、125、250 及 500 毫克/公斤/天的 sitagliptin，500 毫克/公斤相當於 70 倍成人每日的最大建議劑量，任何器官腫瘤發生率並未增加。以細菌回復突變試驗(Ames bacterial mutagenicity assay)、中國倉鼠卵巢細胞染色體結構變異分析(Chinese hamster ovary chromosome aberration assay)、中國倉鼠卵巢細胞體外細胞遺傳毒理測試(*in vitro* cytogenetics assay)、大鼠肝細胞體外 DNA 核酸鹼析試驗(*in vitro* rat hepatocyte DNA alkaline elution assay)、體外小核分析(*in vivo* micronucleus assay)，不論是否有代謝活化，結果顯示，sitagliptin 不具致突變性或誘變性(clastogenic)。

在多項大鼠生育力研究中，對於公大鼠，分別在交配前四週、交配期至計畫終止(總計約八週) 母大鼠於交配前兩週至懷孕第七天，經口強飼公大鼠 125、250 及 1000 毫克/公斤的劑量。接受 125 毫克/公斤劑量(比對 AUC，相當於 12 倍成人每日的最大建議劑量，100 毫克/天)沒觀察到有生育力方面的副作用。在較高劑量組中(比對 AUC，相當於 25 及 100 倍成人每日的最大建議劑量)，在母大鼠觀察到與劑量不相關的胚胎再吸收增加的現象。

### Metformin hydrochloride

曾餵予大鼠 900 毫克/公斤/天、小鼠 1500 毫克/公斤/天，進行分別為期 104 週即 91 週的長期致癌性研究。比較體表面積，這些劑量相當 4 倍於 2000 毫克的成人每日的最大建議劑量。不論對於公小鼠或母小鼠，metformin 都未顯示有致癌性。對於公大鼠，metformin 同樣地未顯示有引發腫瘤的可能。但接受 900 毫克/公斤/天劑量的母大鼠增加良性子宮角質間質性息肉(benign stromal uterine polyps)的發生率。

Metformin 以下列體外試驗結果未顯示具致突變性：回復突變試驗(*S. typhimurium*)、基因突變試驗(小鼠淋巴細胞)、或染色體結構變異分析(人類淋巴細胞)。小鼠體內微核試驗也呈陰性。公小鼠或母小鼠在接受高達 600 毫克/公斤/天相當於的 metformin 劑量下(比較體表面積，相當於 3 倍的成人每日的最大建議劑量)，生育力未受影響。

## 臨床研究

Sitagliptin 與 metformin 合併投與的方式，已在飲食控制及運動之治療下未能達到適當血糖控制效果的第二型糖尿病患者、以及併用 glimepiride 進行了臨床研究。

目前尚未針對 JANUMET 錠劑所進行的臨床療效研究；不過，JANUMET 錠劑與合併使用 sitagliptin 錠劑與 metformin 錠劑的生物相等性已經獲得證實。

## Sitagliptin與Metformin併用於在飲食控制及運動之治療下未能達到適當血糖控制效果的第二型糖尿病患者

共有1,091位在飲食控制及運動之治療下，未能達到適當血糖控制效果的第二型糖尿病患者，參與一項為期24週、評估合併使用sitagliptin與metformin治療之療效的隨機、雙盲、安慰劑對照性階乘研究。正服用降血糖藥的病患(N=541)先進行最長達12週的飲食、運動、及藥物清除(washout)。清除期後，血糖控制不良的病患(HbA<sub>1c</sub> 7.5%至11%)經兩週服用安慰劑的單盲準備期(run-in)後再隨機分組。加入研究時，未服用降血糖藥物(N=550)且血糖控制不良者(HbA<sub>1c</sub> 7.5%至11%)則立即進入兩週服用安慰劑的單盲準備期，再經隨機分組。人數約略相同的患者在隨機分組後分別使用安慰劑、每日一次100毫克的sitagliptin (JANUVIA)、每日兩次500毫克或1000毫克的metformin、或每日兩次50毫克的sitagliptin合併每日兩次500毫克或1000毫克的metformin進行治療。研究期間，未能達到預設的降血糖目標，則以glyburide (glibenclamide)治療來救援。

和安慰劑、單獨使用metformin及單獨使用sitagliptin相比較，合併使用sitagliptin與metformin進行治療可使HbA<sub>1c</sub>、FPG及2小時PPG獲得明顯的改善(表1、圖1)。相對於基礎HbA<sub>1c</sub>的平均降幅較大者多為HbA<sub>1c</sub>基礎值較高者。至於那些在納入研究時未服用降血糖藥物的患者，相對於基礎HbA<sub>1c</sub>的平均降幅為：-1.1%於每日一次100毫克sitagliptin；-1.1%於每日兩次500毫克metformin；-1.2%於每日兩次1000毫克的metformin；-1.6%於每日兩次50毫克sitagliptin合併每日兩次500毫克metformin；-1.9%於每日兩次50毫克sitagliptin合併每日兩次1000毫克metformin；及-0.2%於使用安慰劑的病患。脂質影響通常並不明顯。合併使用sitagliptin與metformin之治療組中的體重減輕程度和在metformin單一治療組或安慰劑組中所見相當。

表1

在飲食控制及運動仍未適當控制血糖的第二型糖尿病患者單獨使用及合併使用Sitagliptin與Metformin之最後一次回診時(24週研究)的血糖參數相關結果<sup>†</sup>

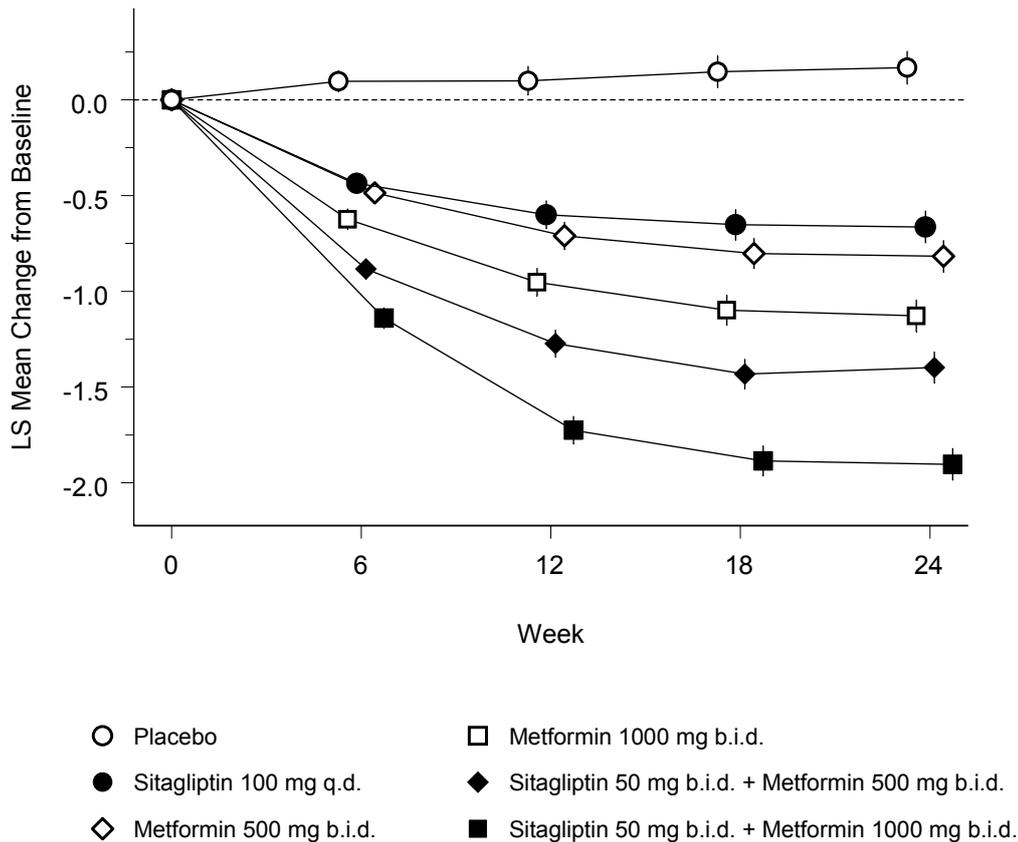
	安慰劑	Sitagliptin 100 毫克 q.d.	Metformin 500 毫克 b.i.d.	Metformin 1000 毫克 b.i.d.	Sitagliptin 50 毫克 b.i.d. + Metformin 500 毫克 b.i.d.	Sitagliptin 50 毫克 b.i.d. + Metformin 1000 毫克 b.i.d.
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>N=165</b>	<b>N=175</b>	<b>N=178</b>	<b>N=177</b>	<b>N=183</b>	<b>N=178</b>
基礎值(平均值)	8.7	8.9	8.9	8.7	8.8	8.8
相對於基礎值的變化(校正後平均值 <sup>‡</sup> )	0.2	-0.7	-0.8	-1.1	-1.4	-1.9
與安慰劑組間的差異(校正後平均值 <sup>‡</sup> ) (95% CI)	-	-0.8 <sup>§</sup> (-1.1, -0.6)	-1.0 <sup>§</sup> (-1.2, -0.8)	-1.3 <sup>§</sup> (-1.5, -1.1)	-1.6 <sup>§</sup> (-1.8, -1.3)	-2.1 <sup>§</sup> (-2.3, -1.8)
達到 HbA <sub>1c</sub> <7%之效果的患者數(%)	15 (9%)	35 (20%)	41 (23%)	68 (38%)	79 (43%)	118 (66%)
接受救援藥物的病患百分比	32	21	17	12	8	2
<b>FPG (mg/dL)</b>	<b>N=169</b>	<b>N=178</b>	<b>N=179</b>	<b>N=179</b>	<b>N=183</b>	<b>N=180</b>
基礎值(平均值)	196	201	205	197	204	197
相對於基礎值的變化(校正後平均值 <sup>‡</sup> )	6	-17	-27	-29	-47	-64
與安慰劑組間的差異(校正後平均值 <sup>‡</sup> ) (95% CI)	-	-23 <sup>§</sup> (-33, -14)	-33 <sup>§</sup> (-43, -24)	-35 <sup>§</sup> (-45, -26)	-53 <sup>§</sup> (-62, -43)	-70 <sup>§</sup> (-79, -60)
<b>2 小時 PPG (mg/dL)</b>	<b>N=129</b>	<b>N=136</b>	<b>N=141</b>	<b>N=138</b>	<b>N=147</b>	<b>N=152</b>
基礎值(平均值)	277	285	293	283	292	287
相對於基礎值的變化(校正後平均值 <sup>‡</sup> )	0	-52	-53	-78	-93	-117
與安慰劑組間的差異(校正後平均值 <sup>‡</sup> ) (95% CI)	-	-52 <sup>§</sup> (-67, -37)	-54 <sup>§</sup> (-69, -39)	-78 <sup>§</sup> (-93, -63)	-93 <sup>§</sup> (-107, -78)	-117 <sup>§</sup> (-131, -102)

<sup>†</sup> 治療意圖分析的患者以研究中以glyburide(glibenclamide)救援治療前的最後一次觀察值。

<sup>‡</sup> 依據先前的降血糖治療狀態與基礎值加以校正後的最小平方平均值。

<sup>§</sup> 和安慰劑相比較，p<0.001。

圖 1: 在飲食控制及運動仍未適當控制血糖的第二型糖尿病患者<sup>†</sup> 單獨使用 Sitagliptin 或 Metformin 或併用治療 24 週期間的 HbA<sub>1c</sub> 相對於基礎值的平均變化<sup>‡</sup>



<sup>†</sup>依據先前的降血糖治療與基礎值加以校正後的意圖治療之患者的最小平方平均值。

此外，這項研究也收錄了患有較為嚴重之高血糖(HbA<sub>1c</sub> >11%，或血糖濃度>280 mg/dL)的患者(N=117)，並以開放投藥的方式讓他們接受每日兩次sitagliptin 50毫克合併每日兩次metformin 1000毫克的治療。在這組患者中，HbA<sub>1c</sub>、FPG及2小時PPG的基礎值分別為11.2%、314 mg/dL與441 mg/dL。經過24週之後發現，HbA<sub>1c</sub>、FPG及2小時PPG相對於基礎值的降低程度分別為-2.9%、-127 mg/dL與-208 mg/dL。

併用作為初始或維持治療應視個體調整並留待醫師的判斷。

### 對單獨使用 Metformin 但未達適當控制效果的第二型糖尿病患者進行 Sitagliptin 添加治療：

總計701位第二型糖尿病患者參加一項為期24週、隨機、雙盲、安慰劑對照、評估合併使用sitagliptin與metformin之療效的研究。正使用每日劑量最少1500毫克metformin的病患(N=431)，經完成兩週單盲安慰劑準備期後，再經隨機分組至添加服用每日一次100毫克sitagliptin或安慰劑。使用metformin及其他降血糖藥的患者(N=229)、及未使用任何降血糖藥物的患者(沒服藥8週以上，N=41)則先經使用metformin(每日劑量最少1500毫克)單一治療約10週的準備期後，再經隨機分組。研究期間，未達到特定的降血糖目標者以pioglitazone救援治療。

與安慰劑相比，sitagliptin併用metformin可使HbA<sub>1c</sub>、FPG及2小時PPG獲得明顯的改善(表2)。以sitagliptin治療的病患中有5%接受降血糖救援治療，以安慰劑治療者有14%。兩個治療組中都有程度相近的體重減輕的現象。

表2  
以添加的方式合併使用Sitagliptin與Metformin治療之患者最後一次回診時(24週研究)的  
血糖參數相關結果<sup>†</sup>

	Sitagliptin 100毫克 q.d. + Metformin	安慰劑 + Metformin
HbA <sub>1c</sub> (%)	N=453	N=224
基礎值(平均值)	8.0	8.0

相對於基礎值的變化(校正後平均值 <sup>†</sup> )	-0.7	-0.0
與安慰劑+metformin組間的差異(校正後平均值 <sup>†</sup> ) (95% CI)	-0.7 <sup>§</sup> (-0.8, -0.5)	
達到HbA <sub>1c</sub> <7%之效果的患者數(%)	213 (47%)	41 (18%)
<b>FPG (mg/dL)</b>	<b>N=454</b>	<b>N=226</b>
基礎值(平均值)	170	174
相對於基礎值的變化(校正後平均值 <sup>†</sup> )	-17	9
與安慰劑+metformin組間的差異(校正後平均值 <sup>†</sup> ) (95% CI)	-25 <sup>§</sup> (-31, -20)	
<b>2 小時 PPG (mg/dL)</b>	<b>N=387</b>	<b>N=182</b>
基礎值(平均值)	275	272
相對於基礎值的變化(校正後平均值 <sup>†</sup> )	-62	-11
與安慰劑+metformin組間的差異(校正後平均值 <sup>†</sup> )(95% CI)	-51 <sup>§</sup> (-61, -41)	

<sup>†</sup> 治療意圖分析的患者研究中以pioglitazone救援治療前的最後一次觀察值。

<sup>‡</sup> 依據先前的降血糖治療狀態與基礎值加以校正後的最小平方平均值。

<sup>§</sup> 和安慰劑+metformin相比較，p<0.001。

### 對合併使用 Metformin 與 Glimepiride 仍未達適當控制效果的第二型糖尿病患者進行 Sitagliptin 添加治療：

共有441位第二型糖尿病患者曾參與一項評估每日一次sitagliptin 100毫克與glimepiride (單獨使用或和metformin合併使用) 之療效的24週、隨機、雙盲、安慰劑對照研究。準備期中，病患單獨以glimepiride(≥每日4毫克)或併用metformin (≥每日1500毫克)治療。經最長達16週調整劑量及穩定劑量治療及2週使用安慰劑的準備期後，未達適當血糖控制的病患(HbA<sub>1c</sub> 7.5%至10.5%)經隨機分組至添加每日一次sitagliptin 100毫克或安慰劑。研究期間未達特定血糖目標的病患則以pioglitazone救援治療。

在sitagliptin、glimepiride和metformin併用的情況下，和安慰劑相比較，使HbA<sub>1c</sub>(-0.9%)與FPG(-21 mg/dL)相對於基礎值獲得明顯的改善(表3)。添加sitagliptin治療的病患中有8%接受降血糖救援治療，添加安慰劑治療者有29%。和添加安慰劑的患者相比較，添加sitagliptin治療的病患平均體重增加1.1公斤(+0.4公斤對-0.7公斤)。此外，和添加安慰劑相比，添加sitagliptin導致低血糖的比率較高(見注意事項及副作用)。

**表3**  
**Sitagliptin添加於Glimepiride和Metformin併用之患者**  
**最後一次回診時(24週研究)的血糖參數相關結果<sup>†</sup>**

	Sitagliptin 100毫克 + Glimepiride + Metformin	安慰劑 + Glimepiride + Metformin
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>N=115</b>	<b>N=105</b>
基礎值(平均值)	8.3	8.3
相對於基礎值的變化(校正後平均值 <sup>†</sup> )	-0.6	0.3
與安慰劑組間的差異(校正後平均值 <sup>†</sup> ) (95% CI)	-0.9 <sup>§</sup> (-1.1, -0.7)	
達到HbA <sub>1c</sub> <7%之效果的患者數(%)	26 (23%)	1 (1%)
<b>FPG (mg/dL)</b>	<b>N=115</b>	<b>N=109</b>
基礎值(平均值)	179	179
相對於基礎值的變化(校正後平均值 <sup>†</sup> )	-8	13
與安慰劑組間的差異(校正後平均值 <sup>†</sup> ) (95% CI)	-21 <sup>§</sup> (-32, -10)	

<sup>†</sup> 治療意圖分析的患者研究中以pioglitazone救援治療前的最後一次觀察值。

<sup>‡</sup> 依據先前的降血糖治療狀態與基礎值加以校正後的最小平方平均值。

<sup>§</sup> 和安慰劑相比較，p<0.001。

## 添加 Sitagliptin 與添加 Glipizide 於使用 Metformin 治療仍未達適當控制效果的第二型糖尿病患者

一項評估 sitagliptin 用於第二型糖尿病的療效、52 週、雙盲、glipizide 對照的非劣性試驗中，未接受治療或使用其他降血糖藥物的患者，先經 metformin 單一療法(≥1500 mg/day)至 12 週的準備期，期間包括若使用 metformin 以外的藥物的清除期。之後，血糖仍控制不當的病患(HbA<sub>1c</sub> 6.5%至 10%)以 1:1 隨機分組後分別以另外加入每日 100 毫克 sitagliptin 或 glipizide 的方式治療 52 週。在 glipizide 治療組中，患者一開始先使用 5 mg/day 的起始劑量，然後在後續 18 週期間由研究人員調整劑量。為達最佳血糖控制效果，最高可使用到 20 mg/day 的劑量。之後即將 glipizide 的劑量維持固定不變，除非為避免發生低血糖而調降劑量。在劑量調整階段，glipizide 的平均調升劑量為 10 毫克。

經過 52 週之後，在意圖治療分析病患中，HbA<sub>1c</sub> 相對於基礎值的降低程度在 sitagliptin 治療組和 glipizide 治療組相當(表 4)。這樣的結果與符合計畫書分析病患的一致(圖 2)。研究可結論 sitagliptin 不劣於 glipizide，但這樣的結論可能適用那些病患 HbA<sub>1c</sub> 基礎值與本研究收載的受試者相當者(大於 70%病患的 HbA<sub>1c</sub> 基礎值<8%及大於 90% HbA<sub>1c</sub><9%)。

表4

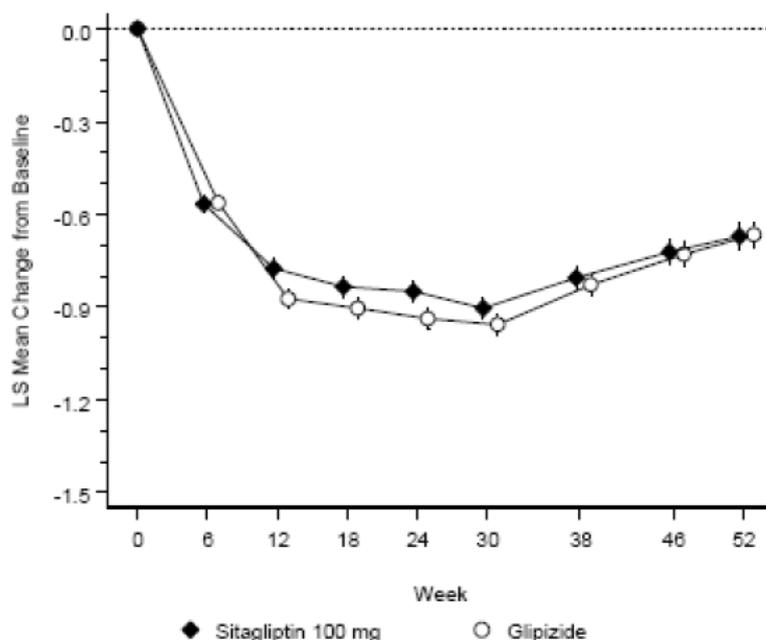
比較Sitagliptin與Glipizide添加於以Metformin控制不當的患者之52週研究的血糖參數相關結果<sup>†</sup>

	Sitagliptin 100毫克 Metformin	Glipizide + Metformin
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>N=576</b>	<b>N=559</b>
基礎值(平均值)	7.7	7.6
相對於基礎值的變化(校正後平均值 <sup>‡</sup> )	-0.5	-0.6
<b>FPG (mg/dL)</b>	<b>N=583</b>	<b>N=568</b>
基礎值(平均值)	166	164
相對於基礎值的變化(校正後平均值 <sup>‡</sup> )	-8	-8

<sup>†</sup> 治療意圖分析的患者研究中終止治療前的最後一次觀察值。

<sup>‡</sup> 依據先前的降血糖治療狀態與基礎值加以校正後的最小平方平均值。

圖 2、在一項比較 Sitagliptin 和 Glipizide 添加於以 Metformin 未能適當控制的患者的 HbA<sub>1c</sub> 相對於基礎值的平均變化(符合計畫書分析族群)<sup>†</sup>



<sup>†</sup>符合計畫書分析族群(平均 HbA<sub>1c</sub> 基礎值為 7.5%)包括沒有明顯違反計畫書規定，在基礎期及第 52 週都有觀察值的病患。

Sitagliptin 治療組發生低血糖的比例(4.9%)顯著地低於 glipizide(32.0%)。以 sitagliptin 治療的病患，相對於基礎值平均體重減輕，接受 glipizide 者則體重增加(-1.5 公斤對+1.1 公斤)。

## 適應症

適用於配合飲食和運動，以改善下列第二型糖尿病患者的血糖控制：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。

## 劑量與用法

一般：

JANUMET 的抗高血糖治療劑量應依據患者目前所接受的治療、有效性及耐受性予以個人化，但不超過 sitagliptin 最高每日建議劑量 100 毫克以及 metformin 2000 毫克。

JANUMET 通常以每日兩次與食物併服的方式投予，漸進地提高劑量，藉以降低 metformin 的胃腸道(GI)副作用。

投藥建議：

JANUMET 的起始劑量應視患者目前所接受的治療而定。JANUMET 應以每日兩次與食物併服的方式投予。現有的劑量規格如下：

50 毫克 sitagliptin/500 毫克 metformin hydrochloride  
50 毫克 sitagliptin/850 毫克 metformin hydrochloride  
50 毫克 sitagliptin/1000 毫克 metformin hydrochloride

*使用 metformin 單一療法仍無法獲得適當控制效果的患者：*

對單獨使用 metformin 仍無法獲得適當控制效果的患者，JANUMET 的一般起始劑量應該要能夠提供劑量相當於每日兩次 50 毫克(每日總劑量為 100 毫克)的 sitagliptin 再加上原先所使用的 metformin 劑量。

*使用 sitagliptin 單一療法仍無法獲得適當控制效果的患者：*

對單獨使用 sitagliptin 仍無法獲得適當控制效果的患者，JANUMET 的一般起始劑量為每日兩次 50 毫克 sitagliptin/500 毫克 metformin hydrochloride。或可將患者的劑量逐步向上調整至每日兩次 50 毫克 sitagliptin/1000 毫克 metformin hydrochloride。因腎功能不全而調整 sitagliptin 劑量的 sitagliptin 單一療法的患者不可改用 JANUMET (參見**禁忌欄**)。

*原先即合併使用 sitagliptin 與 metformin 治療的患者：*

對原先即合併使用 sitagliptin 與 metformin 治療的患者，可依原先所使用之 sitagliptin 與 metformin 的劑量開始使用 JANUMET。

*使用下列三種抗高血糖藥物中的兩種藥物合併治療仍無法獲得適當控制效果的患者：  
sitagliptin、metformin 或一種 sulfonylurea 類的藥物：*

JANUMET 的一般起始劑量應該要能夠提供劑量相當於每日兩次 50 毫克(每日總劑量為 100 毫克)的 sitagliptin。決定 metformin 成分的起始劑量時應考慮患者的血糖控制程度以及目前所使用的 metformin 劑量(如果有的話)。應考慮以漸進的方式提高劑量，藉以降低 metformin 的胃腸道(GI)副作用。對目前正在使用或準備開始使用 sulfonylurea 類藥物的患者，可能必須降低 sulfonylurea 類藥物的劑量，藉以降低發生低血糖的風險(參見**注意事項欄**)。

目前尚未研究由其它口服抗高血糖藥物轉換成 JANUMET 之安全性與療效。第二型糖尿病的任何治療改變都應謹慎進行，並應採取適當的監視措施，因為血糖控制可能會發生變化。

## 禁忌

JANUMET (*sitagliptin phosphate/metformin HCl*)禁用於下列患者：

1. 腎病或腎功能障礙，如出現血清肌酸酐濃度 $\geq 1.5$  mg/dL [男性]、 $\geq 1.4$  mg/dL [女性]、或肌酸酐廓清率異常等現象，這些現象也可能是心血管萎陷(休克)、急性心肌梗塞及敗血症等疾病所致。
2. 已知對*sitagliptin phosphate*、*metformin hydrochloride*或JANUMET中的任何其它成分過敏(參見**注意事項**欄中的*Sitagliptin phosphate*、過敏反應及**副作用**欄中的**上市後經驗**)。
3. 併有或未併有昏迷現象的急性或慢性代謝性酸中毒，包括糖尿病酮酸血症。

準備採用血管注射含碘顯影劑進行放射線檢查的患者應暫時停用 JANUMET，因為此類產品可能會使腎功能發生劇烈變化(參見**注意事項**欄中的 *Metformin hydrochloride*)。

## 注意事項

### JANUMET

JANUMET不可用於第一型糖尿病患者或用於治療糖尿病酮酸血症。

**監視腎功能：***Metformin* 與 *sitagliptin* 已知主要都是經由腎臟排出體外。發生 *metformin* 蓄積及乳酸中毒的風險會隨腎功能損害的程度而升高。因此，血清肌酸酐濃度超過其年齡之正常值上限的患者不可使用 JANUMET。對年長的患者，應謹慎調整 JANUMET 的劑量，藉以確立可產生適當血糖控制效果的最低劑量，因為老化可能會伴隨腎功能減弱的問題。

在開始使用 JANUMET 治療之前，應先進行腎功能評估並確定腎功能正常，之後並應至少每年評估一次。對預期可能會發生腎功能障礙的患者，尤其是老年患者，應更為頻繁地進行腎功能評估，如果出現腎功能損害的跡象，即應停用 JANUMET。

**與Sulfonylurea併用時的低血糖現象：**和其它抗高血糖藥物與sulfonylurea併用時一樣，當*sitagliptin*和*metformin*及已知會導致低血糖的sulfonylurea併用時，低血糖的發生率會較安慰劑併用*metformin*與sulfonylurea為高(參見**副作用**)。因此，為降低發生低血糖的風險，併用胰島素分泌刺激劑(例如sulfonylurea、*meglitinide*)的病患可能必須使用較低劑量的sulfonylurea或胰島素分泌刺激劑(參見**劑量與用法**欄)。JANUMET和胰島素合併使用方面，目前尚無足夠的研究。

### *Sitagliptin phosphate*

**過敏反應：**曾有以 JANUMET 成分之一的 *sitagliptin* 治療後發生包括全身性過敏、血管水腫以及包含史蒂芬強森症候群的皮膚剝落狀況的嚴重過敏反應的上市後通報。因為這些反應來自不知族群大小的自動通報，通常無法確立其發生頻率或與藥物使用的相關性。這些反應發生在初次以 *sitagliptin* 治療後的三個月內，其中有些發生在初次使用 *sitagliptin* 治療後。如果有發生過敏反應的可能，停用 JANUMET 併評估其他引發的可能因素，另以其他的糖尿病藥物替代治療。(參見**藥物交互作用**欄及**副作用**欄中的**上市後經驗**)

### *Metformin hydrochloride*

**乳酸中毒：**在使用JANUMET (*sitagliptin phosphate/metformin HCl*)治療期間，因*metformin*蓄積而發生的乳酸中毒是一種罕見但嚴重的代謝併發症；當發生乳酸中毒時，約有50%的病例會因而死亡。在某些病理生理狀態下(包括糖尿病)，以及組織灌流量與血氧量明顯過低時，也可

能會發生乳酸中毒。乳酸中毒的特徵為血中乳酸濃度升高(>5 mmol/L)、血液pH值降低、電解質異常且陰離子間隙加大、以及乳酸/丙酮酸比值升高。當metformin明顯為乳酸中毒的原因時，通常都可發現metformin血中濃度>5 µg/mL的現象。

在接受 metformin hydrochloride 治療的患者中，乳酸中毒的報告發生率極低(約為每 1000 個病患年數 0.03 例，且死亡率約為每 1000 個病患年數 0.015 例)。在臨床試驗期間使用 metformin 治療的超過 20,000 個以上的病患年數中，並無任何發生乳酸中毒的報告。報告病例主要都是發生於併有明顯腎功能不全(包括原有腎病及腎臟灌流量過低)的糖尿病患者，且通常都是在併有多種內/外科問題以及同時使用多種藥物的情況下發生。併有必須使用藥物治療之充血性心臟衰竭的患者，特別是有灌流量過低及血氧量過低之風險的不穩定性或急性充血性心臟衰竭患者，發生乳酸中毒的風險會更為升高。發生乳酸中毒的風險會隨腎功能障礙的程度及患者的年齡而升高。因此，定期監測使用 metformin 治療之患者的腎功能，並使用 metformin 的最低有效劑量，或可使發生乳酸中毒的風險明顯降低。治療老年人時更應特別謹慎地監測其腎功能。80 歲以上的患者不可使用 Metformin 做為初始治療用藥，除非肌酸酐廓清率的評估結果顯示其腎功能並未減弱，因為這類患者較容易發生乳酸中毒。此外，如果出現任何和血氧量過低、脫水或敗血症有關的症狀，則應立即停用 metformin。由於肝功能受損可能會明顯限制廓清乳酸的能力，因此，metformin 通常也應避免用於臨床或實驗室證據顯示併有肝病的患者。應告誡患者在使用 metformin 期間不要過度飲酒，包括劇烈飲酒與長期飲酒，因為酒精會增強 metformin hydrochloride 對乳酸代謝的影響。此外，在進行任何的血管放射線顯影檢查及外科手術之前都應暫時停用 metformin。

乳酸中毒的開始發生通常都很難以察覺，並且只會伴隨不具特異性的症狀，諸如不適、肌痛、呼吸窘迫、越來越嗜睡、以及不具特異性的腹部疼痛不適。患者可能會伴隨出現體溫低下、低血壓、頑抗性緩慢性心律不整，以及更為明顯的酸中毒症狀。患者與患者的醫師必須注意此類症狀的可能重要性，並應指示患者，如果出現此類症狀，應立即告知醫師。此時應停用 metformin，直到症狀消失為止。檢測血清電解質、酮鹽、血糖，並於必要時檢測血液 pH 值、乳酸濃度、甚至血液中的 metformin 濃度，可能會有所幫助。一旦患者在 metformin 的任何劑量下達到穩定狀態之後，所出現的胃腸道症狀(常見於開始治療期間)就不太可能和藥物有關。較晚出現的胃腸道症狀可能是乳酸中毒或其它嚴重疾病所致。

使用 metformin 治療之患者的空腹靜脈血漿乳酸濃度如果超過正常值上限但低於 5 mmol/L，並不一定表示即將發生乳酸中毒，也可能是其它機轉所致，如糖尿病控制不良或肥胖、劇烈運動、或是樣本處理發生技術上的問題。

任何糖尿病患者如果發生代謝性酸中毒，但沒有酮酸中毒(酮尿症與酮血症)的跡象，即應懷疑為乳酸中毒。

乳酸中毒是一種必須在醫院進行治療的內科急症。對正在使用 metformin 治療並發生乳酸中毒的患者，應立即停止用藥，並迅速採取一般性的支持措施。由於 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)，因此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。這種處置方式通常都可使症狀快速逆轉並恢復正常(參見**禁忌欄**)。

**低血糖：**接受 metformin 單一藥物治療的患者在一般使用狀況下並不會發生低血糖的現象，但在卡路里攝取不足時、劇烈運動後未補充足夠的卡路里時、或在與其它降血糖藥物(如 sulfonylureas 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、或營養不良的患者，以及併有腎上腺或腦下垂體功能不全或酒精中毒的患者，特別容易發生低血糖反應。在老年人以及正在使用 β 腎上腺素阻斷劑的患者中，低血糖的現象可能很難以辨識。

**合併使用可能會影響腎功能或 metformin 清除作用的藥物：**合併使用可能會影響腎功能或造成明顯血液動力學變化或可能會干擾 metformin 清除作用的藥物時，如透過腎小管分泌作用排除的陽離子藥物(參見**藥物交互作用欄**中的 Metformin hydrochloride)，應謹慎用藥。

必須血管注射含碘顯影劑的放射線檢查(如靜脈尿路攝影、靜脈膽道攝影、血管攝影、以及使用血管顯影劑的電腦斷層(CT)掃描)：使用血管注射含碘顯影劑的攝影檢查可能會使腎功能發生劇烈變化，並且會使正在接受 metformin 治療的患者發生乳酸中毒(參見**禁忌欄**)。因此，準備進行任何此類檢查的患者，在檢查時或檢查前應暫時停用 JANUMET，直到檢查完成 48 小時之後，並且只有在重新評估過腎功能且確定腎功能正常的情況下才可重新開始投藥。

組織缺氧狀態：不論任何導因的心血管萎陷(休克)、急性充血性心臟衰竭、急性心肌梗塞、以及特徵為血氧量過低的其它疾病都會導致乳酸中毒，且可能也會導致腎前性氮血症。使用 JANUMET 治療的患者如果發生此類事件，則應立即停止用藥。

外科手術：準備進行任何的外科手術時(不須限制飲食的小手術除外)，應暫時停用 JANUMET，並應待患者恢復飲食且腎功能重新評估的結果確定為正常之後才可重新開始用藥。

酒精攝取：酒精已知會增強 metformin 對乳酸代謝的影響。因此，應告誡患者在使用 JANUMET 期間不要過度飲酒，包括劇烈飲酒與長期飲酒。

肝功能損害：由於肝功能損害曾引發一些乳酸中毒病例，因此，JANUMET 通常也應避免用於臨床或實驗室證據顯示併有肝病的患者。

維他命 B<sub>12</sub>濃度：在為期 29 週的對照性 metformin 臨床試驗中，約有 7%的患者曾出現原先正常的血清維他命 B<sub>12</sub>濃度下降至異常程度的現象，但無任何臨床表徵。不過，這種可能是 B<sub>12</sub>-內源因子複合物之 B<sub>12</sub>吸收作用受到干擾所引起的降低現象極少伴隨發生貧血，且似乎在停用 metformin 或補充維他命 B<sub>12</sub>之後即可迅速恢復正常。建議使用 JANUMET 治療的患者每年接受一次血液學參數評估，如果出現任何的異常現象，則應進行適當的檢查及處置。

有些人(維他命 B<sub>12</sub>或鈣質攝取或吸收不足的人)似乎特別容易發生維他命 B<sub>12</sub>濃度異常的現象。對這類患者，每隔兩年或三年定期進行一次血清維他命 B<sub>12</sub>檢測可能會有所幫助。

原先控制良好之第二型糖尿病患者的臨床狀態發生改變：使用 JANUMET 治療且原先控制良好的第二型糖尿病患者如果發生實驗室檢驗異常或臨床疾病(特別是模糊難辨的疾病)，應立即評估是否有酮酸中毒或乳酸中毒的現象。評估的項目應包括血清電解質、酮鹽、血糖，必要時也應檢測血液 pH 值、乳酸、以及 metformin 濃度。如果是發生其中一種形式的酸中毒，則應立即停用 JANUMET，並採取其它適當的治療措施。

血糖失去控制：病情在任何糖尿病療法的治療下達到穩定狀態的患者在遭遇如發燒、受傷、感染或手術等壓力事件時，都可能發生血糖暫時失控的現象。在這種情況下，可能須停用 JANUMET，並暫時性地投予胰島素。待急性事件解決後，可再重新開始使用 JANUMET。

大血管疾病：尚無臨床研究可確立使用 JANUMET 或任何其他口服對抗糖尿病藥物會減少發生大血管疾病風險的確定證據。

## 懷孕

### JANUMET

目前尚無任何適當且控制良好的對孕婦使用 JANUMET 或其個別成分治療的研究；因此也不確知 JANUMET 用於孕婦的安全性。和其它口服抗高血糖藥物一樣，JANUMET 並不建議用於孕婦。

目前尚未進行過評估併用 JANUMET 中之兩種成分對生殖力之影響的動物研究。下列數據乃是源自個別使用 sitagliptin 或 metformin 所進行之研究中的發現。

### *Sitagliptin phosphate*

在器官生成期間對大鼠口服投予高達250 mg/kg之劑量或對兔子投予高達125 mg/kg之劑量(分別高達成人每日建議劑量100 mg/day下之人類曝藥量的32倍與22倍)的結果顯示，sitagliptin並不具致畸胎性。針對大鼠所進行的研究發現，在1000 mg/kg/day的口服劑量下(約為成人每日建議劑量100 mg/day下之人類曝藥量的100倍)，致命性肋骨畸形(無肋骨、肋骨發育不全及波浪狀肋骨)的發生率有略為升高的現象。在投予1000 mg/kg/day口服劑量之大鼠的子代中發現，兩種性別的平均斷奶前體重與公鼠的斷奶後新增體重有略為降低的現象。不過，動物生殖研究的結果並不一定能預測人類的反應。

### *Metformin hydrochloride*

在使用高達 600 mg/kg/day 之劑量的大鼠和兔子中，metformin 並未呈現出致畸胎性。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每日建議劑量2,000 毫克所達到之曝藥量的 2 倍與 6 倍。胎兒濃度評估的結果顯示，胎盤會對 metformin 產生局部障蔽的作用。

## 授乳母親

目前尚未進行過任何對授乳動物併用JANUMET中之兩種成分的研究。在使用個別成分所進行的研究中，sitagliptin與metformin都會移行進入授乳大鼠的乳汁中。目前尚未知sitagliptin是否會移行進入人類的乳汁。因此，授乳的婦女不可使用JANUMET。

## 小兒之使用

JANUMET對18歲以下小兒病患的安全性及有效性尚未獲得確立。

## 老年人之使用

### *JANUMET*

由於 sitagliptin 與 metformin 主要都是經由腎臟排出體外，且老化可能會伴隨腎功能減弱的問題，因此，對年長患者使用 JANUMET 時應謹慎。選擇劑量時應小心，並應定期仔細監視患者的腎功能(參見**注意事項欄**中的監視腎功能)。

### *Sitagliptin phosphate*

在臨床研究中，sitagliptin 的安全性及有效性在大於 65 歲的老年病患與較年輕的病患(<65 歲)未觀察到差異，但不能排除有些年老病人感受性可能較高。

### *Metformin hydrochloride*

在 metformin 的對照性臨床研究中，所收錄之老年病患的人數並不足以判定其療效反應是否不同於較年輕的病患，不過，在其它已發表的臨床經驗中並未發現老年病患與較年輕的病患之間有療效反應方面的差異。Metformin 僅可用於腎功能正常的患者，由於老年病人有潛在腎功能減低，metformin 的起始劑量與維持劑量應保守低劑量，且根據小心評估腎功能調整劑量 (參見**禁忌欄**)。

## 藥物交互作用

### *Sitagliptin 與 Metformin*

對第二型糖尿病患者合併使用多重劑量的 sitagliptin (50 毫克 b.i.d.)與 metformin (1000 毫克 b.i.d.)並不會使 sitagliptin 或 metformin 的藥物動力學表現發生有意義的改變。

目前尚未曾進行過針對 JANUMET 探討其藥物動力學藥物交互作用的研究；不過，研究人員曾針對 JANUMET 中的個別成分(sitagliptin phosphate 與 metformin hydrochloride)進行過此類研究。

### *Sitagliptin phosphate*

#### **體外藥物交互作用評估：**

Sitagliptin並非CYP3A4、2C8、2C9、2D6、1A2、2C19或2B6等CYP同功酵素的抑制劑，也不是CYP3A4的誘導劑。Sitagliptin是P糖蛋白的作用受質，但並不會抑制由P糖蛋白(p-glycoprotein)所媒介的digoxin輸送機轉。依據這些結果，一般認為sitagliptin不太可能會和其它利用這些途徑的藥物產生交互作用。

Sitagliptin並不會廣泛地和血漿蛋白結合。因此，本品因血漿蛋白結合取代作用而發生具臨床意義之藥物-藥物交互作用的可能性極低。

#### **體內藥物交互作用評估：**

##### *Sitagliptin對其它藥物的影響*

在臨床研究中(如下所述)，sitagliptin並不會使metformin、glyburide、simvastatin、rosiglitazone、warfarin或口服避孕藥的藥物動力學發生有意義的改變；這些體內研究的證據顯示，其和CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9及有機陽離子載運體(OCT)之作用受質發生藥物交互作用的可能性極低。投予多重劑量的sitagliptin會使digoxin的濃度略為升高；不過，一般認為這些升高現象並不具臨床意義，也不會促進特定的作用機轉。

**Sulfonylureas**：在接受多重劑量之sitagliptin治療的受試者中，單劑glyburide (CYP2C9的作用受質)的藥物動力學並未出現有意義的改變。和其它與glyburide一樣主要都是透過CYP2C9之作用排出體外的sulfonylurea類藥物(如glipizide、tolbutamide及glimepiride)併用時，威信並不會發生具臨床意義的交互作用。

**Simvastatin**：在接受多重每日劑量之sitagliptin治療的受試者中，單劑simvastatin (CYP3A4的作用受質)的藥物動力學並未出現有意義的改變。因此，sitagliptin並非CYP3A4媒介性代謝作用的抑制劑。

**Thiazolidinediones**：在接受多重每日劑量之sitagliptin治療的受試者中，單劑rosiglitazone的藥物動力學並未出現有意義的改變。因此，sitagliptin並非CYP2C8媒介性代謝作用的抑制劑。由於pioglitazone主要都是透過CYP2C8或CYP3A4的作用進行代謝，因此，和pioglitazone併用時，威信並不會發生具臨床意義的交互作用。

**Warfarin**：多重每日劑量的sitagliptin並不會使單一劑量之warfarin的藥物動力學(針對S(-)或R(+) warfarin鏡像異構物之檢測值進行評估的結果)或藥效學(針對凝血酶原INR之檢測值進行評估的結果)發生有意義的改變。由於S(-) warfarin主要乃是透過CYP2C9的作用進行代謝，因此，這些數據也印證了sitagliptin並非CYP2C9抑制劑的結論。

**口服避孕藥**：和sitagliptin併用並不會使norethindrone或ethinyl estradiol的穩定狀態藥物動力學發生有意義的改變。

**Digoxin**：Sitagliptin會對digoxin的藥物動力學產生極微弱的影響。連續10天每天合併投予0.25毫克的digoxin與100毫克的JANUVIA之後，digoxin的血中AUC會升高11%，血中C<sub>max</sub>會升高18%。但一般並不認為這些升高現象具有臨床上的意義。

##### *其它藥物對sitagliptin的影響*

以下的臨床資料顯示，sitagliptin不太容易因與這些藥物併用而發生具臨床意義的交互作用：

**Cyclosporine**：有一項研究曾評估過cyclosporine (一種強力的P糖蛋白抑制劑)對sitagliptin之藥物動力學的影響。將單劑100毫克口服劑量的JANUVIA與單劑600毫克口服劑量的cyclosporine合併投予之後，會使sitagliptin的AUC與C<sub>max</sub>分別升高約29%及68%。一般並不認為sitagliptin的這些小幅藥物動力學變化具有臨床上的意義。此外，sitagliptin的腎臟廓清作用也未發生有意義的改變。因此，和其它的P糖蛋白抑制劑併用時，相信應該不會發生有意義的交互作用。

**群體藥物動力學**：研究人員曾針對第二型糖尿病患者進行群體藥物動力學分析。與其它藥物同時投予並不會對 sitagliptin 的藥物動力學造成具臨床意義的影響。所評估的藥物乃是第二型糖尿病患者常使用到的藥物，包括降膽固醇藥物(如 statins、fibrates、ezetimibe)、抗血小板藥物(如 clopidogrel)、抗高血壓藥物(如 ACE 抑制劑、血管收縮素接受體阻斷劑、β阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑、hydrochlorothiazide)、止痛劑與非類固醇抗發炎藥(如 naproxen、diclofenac、celecoxib)、抗憂鬱劑(如 bupropion、fluoxetine、sertraline)、抗組織胺劑(如 cetirizine)、質子幫浦抑制劑(如 omeprazole、lansoprazole)、以及治療勃起功能障礙的藥物(如 sildenafil)。

### **Metformin hydrochloride**

**Glyburide**：一項針對第二型糖尿病患者所進行的單一劑量交互作用研究顯示，將 metformin 與 glyburide 合併投予並不會使 metformin 的藥物動力學或藥效學表現發生任何改變。Glyburide 的 AUC 與  $C_{max}$  有降低的現象，但此現象極為多變。由於這項研究的單一劑量特性，再加上 glyburide 的血中濃度與藥效學作用之間缺乏關聯性，因此並無法確定這項交互作用的臨床意義。

**Furosemide**：一項針對健康受試者所進行的單一劑量 metformin-furosemide 藥物交互作用研究顯示，這兩種藥物的藥物動力學參數都會因合併使用而受到影響。Furosemide 會使 metformin 的血漿  $C_{max}$  與全血  $C_{max}$  升高 22%，並使其全血 AUC 升高 15%，但不會使 metformin 的腎臟廓清率發生任何改變。與 metformin 合併投予時，furosemide 的  $C_{max}$  與 AUC 會分別較單獨投予時降低 31%與 12%，且終端半衰期會縮短 32%，但 furosemide 的腎臟廓清率並不會發生任何改變。目前並無任何關於 metformin 與 furosemide 長期合併投予時之交互作用方面的資料。

**Nifedipine**：一項針對健康志願者所進行的單一劑量 metformin-nifedipine 藥物交互作用研究顯示，與 nifedipine 合併投予會使 metformin 的血漿  $C_{max}$  與 AUC 分別升高 20%及 9%，並會提高其在尿液中的排除量。 $T_{max}$  與半衰期並不會受到影響。Nifedipine 似乎會增強 metformin 的吸收作用。Metformin 對 nifedipine 的影響極微。

**陽離子藥物**：透過腎小管分泌作用排除的陽離子藥物(如 amiloride、digoxin、morphine、procainamide、quinidine、quinine、ranitidine、triamterene、trimethoprim 或 vancomycin)理論上會因競爭共同的腎小管輸送系統而與 metformin 發生交互作用。在單一劑量與多重劑量的 metformin-cimetidine 藥物交互作用研究中都會在正常的健康志願者身上發現 metformin 與口服 cimetidine 之間的這種交互作用，metformin 的尖峰血漿濃度與全血濃度會升高 60%，metformin 的血漿 AUC 與全血 AUC 也會升高 40%。在單一劑量研究中，排除半衰期並未發生任何改變。Metformin 對 cimetidine 的藥物動力學表現並無任何影響。雖然這種交互作用仍在理論階段(除了 cimetidine 之外)，對正在使用透過近端腎小管分泌系統排出體外之陽離子藥物的患者，仍建議應小心進行監視，並調整 JANUMET 及(或)造成干擾之藥物的劑量。

**其它**：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 与其它利尿劑、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 JANUMET 治療的患者投予此類藥物時，患者應接受嚴密的監視，以維持適當的血糖控制。

在單一劑量交互作用研究的健康志願者中，metformin 與 propranolol 以及 metformin 與 ibuprofen 的藥物動力學表現皆未因合併投予而受到影響。

相較於會和血清蛋白廣泛結合的 sulfonylureas，metformin 與血漿蛋白結合的情形幾可忽略不計，因此較不可能會和高蛋白結合率的藥物發生交互作用，如 salicylates、sulfonamides、chloramphenicol、以及 probenecid。

## 副作用

### 臨床試驗經驗

因為執行臨床試驗的狀況非常多變，以一種藥物執行的臨床試驗所發生的不良反應比例不能與另一個藥物的臨床試驗結果直接比較，也不能反應臨床使用時的發生比例。在安慰劑對照性臨床試驗的第二型糖尿病患者中，sitagliptin 與 metformin 合併使用時的耐受性表現通常相當良好。接受 sitagliptin 與 metformin 合併治療之患者中的通報副作用的整體發生率和接受安慰劑與 metformin 合併治療的患者大致相當。

### Sitagliptin 合併 Metformin 治療經調整飲食及運動仍未能適當控制的第二型糖尿病病患

表 5 總結在一項為期 24 週、安慰劑對照性階乘研究中，服用 sitagliptin 及 metformin 合併藥物治療，經調整飲食及運動仍未能適當控制的第二型糖尿病病患中最常通報(≥5%病患)的不良反應(不考慮研究人員的因果關係評估結果)。

	病病人數(%)			
	安慰劑 N = 176	Sitagliptin 100 毫克 q.d. N = 179	Metformin 500 或 1000 毫克 b.i.d. <sup>††</sup> N = 364 <sup>††</sup>	Sitagliptin 50 毫克 b.i.d. +Metformin 500 或 1000 毫克 b.i.d. <sup>††</sup> N = 372 <sup>††</sup>
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)

<sup>†</sup> 意圖治療受試對象。

<sup>††</sup> 接受較低劑量與接受較高劑量之 metformin 治療之患者的綜合數據。

### 添加 Sitagliptin 於單獨以 Metformin 未能適當控制的第二型糖尿病病患

在一項正服用一天兩次 metformin 的療程中加入每日一次 sitagliptin 100 毫克的 24 週安慰劑對照性研究中，沒有≥5%的不考慮研究人員的因果關係評估結果且高於安慰劑組的不良反應通報。因發生臨床不良反應而終止治療的比例和以安慰劑治療組相當(併用 sitagliptin 及 metformin 為 1.9%；併用安慰劑及 metformin 為 2.5%)

### 低血糖

低血糖的不良反應率是基於所有通報的低血糖案例，不須同步測量血糖。在經調整飲食及運動仍未能適當控制的第二型糖尿病病患發生預設的低血糖不良反應率，在安慰劑組為 0.6%，服用單方 sitagliptin 組為 0.6%，服用單方 metformin 組為 0.8%，及併服 sitagliptin 和 metformin 組為 1.6%。單服 metformin 仍未能適當控制的第二型糖尿病病患中，總計發生低血糖的不良反應率，在添加 sitagliptin 組為 1.3%，添加安慰劑組為 2.1%。

### 腸胃道不良反應

在合併使用 sitagliptin 與 metformin 治療的患者中，預設胃腸道不良反應的發生率和單獨使用 metformin 治療的患者大致相當。參見表 6。

	病病人數(%)	
	飲食和運動未能適當控制的患者使用 Sitagliptin 與 Metformin 的研究	服用單方 Metformin 未能適當控制的患者 添加 Sitagliptin 的研究
	Sitagliptin	安慰劑+ Sitagliptin 100 毫克

	安慰劑	Sitagliptin 100 毫克 q.d.	Metformin 500 或 1000 毫克 b.i.d. <sup>†</sup>	50 毫克 b.i.d. + Metformin 500 或 1000 毫克 b.i.d. <sup>†</sup>	Metformin ≥每日 1500 毫克	q.d.+ Metformin ≥每日 1500 毫克
	N = 176	N = 179	N = 364	N = 372	N = 237	N = 464
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 (2.1)	2 (0.8)	5 (1.1)
腹痛 <sup>††</sup>	4 (2.3)	6 (3.4)	14 (3.8)	11 (3.0)	9 (3.8)	10 (2.2)

<sup>†</sup>接受較低劑量與接受較高劑量之 metformin 治療之患者的綜合數據。

<sup>††</sup>在初始治療研究中腹部不適也被併入腹痛計算。

### 併用 Sitagliptin 於 Metformin 及 Glimepiride

在一項於原先合併使用 metformin 與 glimepiride 仍未能適當控制的第二型糖尿病患者加入 sitagliptin 每日 100 毫克(sitagliptin 組 N=116；安慰劑組 N=113)的 24 週安慰劑對照性研究中，於使用 sitagliptin 治療之患者中的通報率≥5%、不考慮研究人員的因果關係評估結果且高於安慰劑組的藥物相關不良反應為低血糖(sitagliptin 組，16.4%；安慰劑組，0.9%)與頭痛(6.9%，2.7%)。

併用 sitagliptin 與 metformin 時，在生命徵象或 ECG (包括 QTc 間隔)方面並未發現任何臨床上有意義的變化。

使用單方 sitagliptin 治療之患者中的通報率≥5%、不考慮研究人員的因果關係評估結果且高於安慰劑組的最常見的不良反應為鼻咽炎。

最常見於因使用 metformin 治療所致的預設不良反應(≥5%)為腹瀉、噁心/嘔吐、胃腸脹氣、腹部不適、消化不良、乏力及頭痛。

#### 上市後經驗：

以下為JANUMET或sitagliptin上市後曾發生其他的不良反應。因為這些不良反應屬於自發性通報，患者總數不詳，通常難以可靠的評估這些不良反應的頻率或確認其與服用藥品之因果關係。

過敏性反應，包括全身性過敏、血管水腫、皮疹、蕁麻疹及包括史蒂芬強森症候群的皮膚剝落狀況(參見禁忌欄及注意事項欄中的Sitagliptin phosphate, 過敏反應)、上呼吸道感染、鼻咽炎。

## 實驗室檢驗發現

### Sitagliptin phosphate

使用sitagliptin和metformin治療之患者中的實驗室不良反應發生率(7.6%)與使用安慰劑和metformin的患者(8.7%)大致相當。在大多數臨床研究中，白血球計數都有因嗜中性球增加而小幅升高的現象(和安慰劑組間的WBC差異約為200 cells/microL；WBC的平均基礎值約為6600 cells/microL)。在大部份的研究中(但非所有研究)都可觀察到這種現象。一般並不認為這項實驗室參數變化具有臨床關聯性。

### Metformin hydrochloride

在為期 29 週的對照性 metformin 臨床試驗中，約有 7% 的患者曾出現原先正常的血清維他命 B<sub>12</sub> 濃度下降至異常程度的現象，但無任何臨床表徵。不過，這種可能是 B<sub>12</sub>-內源因子複合物之 B<sub>12</sub> 吸收作用受到干擾所引起的降低現象極少伴隨發生貧血，且似乎在停用 metformin 或補充維他命 B<sub>12</sub> 之後即可迅速恢復正常(參見注意事項欄中的 Metformin hydrochloride)。

## 過量

### *Sitagliptin phosphate*

在針對健康受試者所進行的對照性臨床試驗中，單一劑量最高達 800 毫克的 sitagliptin 皆可表現出良好的耐受性。在一項使用單劑 800 毫克之 sitagliptin 的研究中，受試者曾出現 QTc 微幅擴大的現象，但一般並不認為此現象具有臨床關聯性(參見**臨床藥理學**欄中**藥效學**、**心臟電氣生理學**)。目前並無針對人類使用超過 800 毫克以上之劑量的經驗。在第 I 期多重劑量研究中，於使用劑量最高達每日 400 毫克之 sitagliptin 治療達 28 天，以及每日 600 毫克之 sitagliptin 治療達 10 天的情況下，並未發現任何的劑量相關臨床不良反應。

萬一用藥過量時，可採取一般的支持措施，如移除胃腸道中未被吸收的物質、進行臨床監視(包括心電圖監視)、並於必要時施行支持療法。

透析可移除部份的 sitagliptin。臨床研究顯示，經過 3 至 4 小時的血液透析之後，約可移除 13.5% 的劑量。如果臨床狀況允許，或可考慮延長血液透析的時間。目前並不清楚 sitagliptin 是否可經由腹膜透析排出體外。

### *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。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。有 32% 左右的 metformin 過量病例曾通報出現乳酸中毒的現象(參見**注意事項**欄中的 *Metformin hydrochloride*)。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 過量的患者，血液透析或可有效移除其蓄積體內的藥物。

## 貯存

請貯存於溫度最高不超過 30°C (86°F) 的環境中。

## 劑型及含量

**50/500 毫克錠劑**為淺粉紅色膠囊型膜衣錠，其中一面刻有"575"字樣。

**50/850 毫克錠劑**為粉紅色膠囊型膜衣錠，其中一面刻有"515"字樣。

**50/1000 毫克錠劑**為紅色膠囊型膜衣錠，其中一面刻有"577"字樣。

## 包裝規格

2-1000 粒鋁箔盒裝

製造廠：Patheon Puerto Rico, Inc.

Villa Blanca Industrial Park, State Rd. 1, Km. 34.8, Jose Garrido, Caguas, Puerto Rico 00725

包裝廠：Frosst Iberica, S.A.

Via Complutense, 140 28805 Alcala de Henares, Madrid, Spain

藥商：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司

地址：台北市敦化南路二段 216 號 14 樓