

## 高糖優適<sup>®</sup> 錠 50 毫克 Galvus<sup>®</sup> Tablets 50 mg

本藥須由醫師處方使用

- 【商品名】**高糖優適<sup>®</sup> 錠 50 毫克
- 【組成】**每錠含 vildagliptin 50 毫克。賦形劑：每錠含 anhydrous lactose 47.82 毫克。此藥物內含的所有賦形劑，請參閱 6.1「賦形劑」。
- 【劑型】**錠劑。白至淡黃色，圓形（約直徑 8 公釐），扁平、斜面切邊，一面印有“NVR”，另一面印有“FB”字樣。
- 【臨床特性】**
  - 【適應症】**第二型糖尿病：作為單一治療。
    - 針對僅經由運動與飲食無法良好控制的患者，以及因不耐受或是禁忌症而認為不適合使用 metformin 的患者。
    - 作為合併治療。
      - 宜用於已使用 metformin 或 sulfonylurea 或 thiazolidinedione 且血糖控制不佳者。
      - 作為二合一治療。
        - 當飲食及運動加上 sulfonylurea 及 metformin 雙重療法無法提供適當的血糖控制時，vildagliptin 可與 sulfonylurea 及 metformin 併用作為三合一口服療法。
        - 當飲食及運動加上穩定劑量的胰島素無法提供適當的血糖控制時，vildagliptin 亦適合與胰島素合併使用（併用或不併用 metformin）。
  - 【使用方法和劑量】**成人：Vildagliptin 作為單一治療使用、與 metformin 合併使用、與 thiazolidinedione 合併使用、與 metformin 及 sulfonylurea 合併使用，或與胰島素合併使用（併用或不併用 metformin）時，vildagliptin 每日建議劑量為 100 毫克，分別於早晨與晚間服用 50 毫克。若與 sulfonylurea 合併使用，vildagliptin 每日建議劑量為 50 毫克，每日一次早晨服用。對此類病人而言，每日 vildagliptin100 毫克之劑量，並沒有較 50 毫克有效。與 sulfonylurea 合併使用時，可考慮使用較低劑量的 sulfonylurea，以減少低血糖的風險。使用劑量不建議使用高於 100 毫克。如果錯過 Galvus 之服用時間，病患應於記起時儘速服用，不應於同日服用雙倍的劑量。針對 vildagliptin 與 metformin 及 thiazolidinedione 合併作為三合一口服療法的情況，目前尚

未確立相關的安全性及療效。

**特殊族群之資訊**

**老年患者**（大於等於 65 歲）老年患者不需調整劑量（詳見 5.1 及 5.2 節）。**腎功能不全：**對輕度腎功能不全（肌酸酐清除率大於等於 50 ml/min）的患者而言，無需調整劑量。對於中度或重度腎功能不全以及必須接受洗腎之末期腎臟疾病 (ESRD) 患者而言，Galvus<sup>®</sup> 的建議劑量為每日一次 50 mg（詳見 4.2、5.1 及 5.2 節）。**肝功能不全：**Galvus<sup>®</sup> 不建議使用於肝功能不全的患者，包括治療前 ALT 或 AST 大於正常值上限 3 倍者。（詳見 4.4 及 5.2 節）。**老年患者**（大於等於 65 歲）老年患者不需調整劑量（詳見 5.1 及 5.2 節）。**小兒患者**（小於 18 歲）因為缺乏此族群之安全及療效資料，Galvus<sup>®</sup> 不建議使用於 18 歲以下之兒童青少年患者（詳見 5.1 節）。**給藥方式**口服使用。Vildagliptin 可於餐前或餐後服用（詳見 5.2 節）。

### 4.3【禁忌症】

已知對 vildagliptin 或賦形劑之任何成分過敏者，禁止使用 Galvus<sup>®</sup>。

- 【特殊警語與使用注意事項】****全身性**對胰島素依賴的患者來說，Galvus<sup>®</sup> 並非胰島素的替代品。Galvus<sup>®</sup> 不適用於第一型糖尿病患者或治療糖尿病酮酸血症。**腎功能不全**對於接受洗腎之末期腎臟疾病 (ESRD) 患者的臨床使用經驗有限。因此需謹慎使用 Galvus<sup>®</sup> 於此類患者（詳見 5.2 節）。**肝功能不全**Galvus<sup>®</sup> 不建議使用於肝功能不全的病患，包括治療前 ALT 或 AST 大於正常值上限 3 倍者。

##### 肝功能監測

曾有肝功能異常（包括肝炎）的罕見個案通報。在這些案件中，患者通常無症狀，沒有臨床後遺症，且肝功能監測結果在停藥後回復正常範圍。肝功能監測需在開始使用 Galvus<sup>®</sup> 前進行，以了解病患之基礎值。在使用 Galvus<sup>®</sup> 治療的第一年內，建議每三個月需進行一次肝功能測試，直至一年，之後建議定期監測，且當病人有噁心、嘔吐、倦怠、上腹不適、黃疸等可能為肝傷害之症狀或症狀發生時，宜檢測肝生化值 (ALT)。患者的肝臟轉胺酶濃度若增加，則應進行第二次肝功能監測加以確認，並應持續進行肝功能測試追蹤，直至回復正常為止。若病患之 AST 或 ALT 值持續超過正常值上限 3 倍或更高，則建議病患停止 Galvus<sup>®</sup> 治療。患者若出現黃疸或其他肝功能異常的徵兆，應停止使用 Galvus<sup>®</sup>。

在退出 Galvus<sup>®</sup> 治療與肝功能回復正常值之後，不應再度使用 vildagliptin。

##### 心臟衰竭

一項對紐約心臟協會 (NYHA) 心臟功能分級 I - III 級的病患進行之 vildagliptin 臨床試驗顯示，相較於安慰劑，vildagliptin 治療與左心室功能的變化或既有鬱血性心臟衰竭 (CHF) 的惡化無關。有關 NYHA 心臟功能分級 III 的病患接受 vildagliptin 治療之臨床使用經驗仍有限，其結果尚無定論。目前尚無 vildagliptin 使用於 NYHA 心臟功能第 IV 類病患的臨床試驗，因此，不建議使用於此類病患。

##### 皮膚異常

於非臨床毒性試驗中，曾觀察到猴子肢端出現皮膚損害，包括水泡及潰瘍（詳見 5.3 節）。雖然於臨床試驗中並未觀察到皮膚損害之發生率增加，但於具糖尿病性病皮膚病發症之患者使用經驗有限。因此，建議於糖尿病患者日常照護中，監測其皮膚異常情況，例如：水泡及潰瘍。

##### 急性胰臟炎

研究顯示使用 vildagliptin 和急性胰臟炎發生的風險有關，應告知病患急性胰臟炎的特點。若懷疑發生胰臟炎時，應停止使用 vildagliptin；若確定發生急性胰臟炎時，不應再度使用 vildagliptin。有急性胰臟炎病史的病患使用 vildagliptin 應謹慎小心。

##### 低血糖

已知 sulfonylureas 會引起低血糖。合併使用 vildagliptin 及 sulfonylurea 治療的病患可能有低血糖的風險。因此，可考慮使用較低劑量的 sulfonylurea 以減少低血糖的風險。

##### 賦形劑

含有乳糖。罹患罕見遺傳性半乳糖不耐症、Lapp 乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良的患者不應服用這項藥物。

##### 關節疼痛

雙肽脂肪酶 -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。這些病患是在開始用藥後第一天或幾年後發生關節疼痛症狀。患者停藥後則可緩解症狀。部分患者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 抑制劑可能會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。

### 4.5【與其他藥品以及其他形式的交互作用】

Vildagliptin 與同時合併藥物產生交互作用之可能性低。因為 vildagliptin 不是 cytochrome (CYP) P450 的受質，同時也不會誘導或抑制 CYP 450 的酵素活性，故 vildagliptin 不太可能與屬於此類酵素受質、抑制劑或促進劑的藥品有交互作用。

**與 pioglitazone, metformin, glyburide 合併使用**

**Digoxin (Pgp 受質), warfarin (CYP2C9 受質)**於健康受試者之臨床試驗中，顯示並無臨床相關藥動交互作用。然而，尚未在病患族群評估此部份之交互作用。

**與 amlodipine, ramipril, valsartan 或 simvastatin 合併使用**

<div><div><span><span>1514</span></span></div></div>	<div><div><span><span>1514</span></span></div></div>
--	--

Amlodipine, ramipril, valsartan 及 simvastatin 曾於健康受試者執行藥物交互作用試驗中，於這些試驗中，觀察到在合併使用 vildagliptin 後，並未顯示臨床相關藥動交互作用。與其他口服糖尿病藥物類似，vildagliptin 的降血糖作用，可能會因合併使用某些活性物質（包括 thiazides, corticosteroids, thyroid products 和 sympathimimetics）而減低。

### 4.6【懷孕、哺乳及生殖力】

##### 懷孕

動物試驗中，曾顯示於高劑量時具生殖毒性（詳見 5.3 節）。對人類可能造成的危險仍未知。並未足夠 vildagliptin 使用於懷孕婦女資料。除非 Galvus<sup>®</sup> 對母親的重要性高於對胎兒的潛在風險。否則，懷孕期間不應使用 Galvus<sup>®</sup>。

##### 哺乳

未知 vildagliptin 是否會分泌於人類乳汁中。動物試驗中曾顯示 vildagliptin 分泌於乳汁中。Galvus<sup>®</sup> 不應使用於哺乳婦女。

##### 生殖力

過去曾以相當於 200 倍人體暴露量之 vildagliptin 進行大鼠生殖力相關研究，並無證據顯示 vildagliptin 會損害生殖力或早期胚胎發育。有關 Galvus 對人類生殖力的影響，未進行過相關試驗（請參閱第 5.3 節）。

### 4.7【對駕駛及操作機械者之影響】

至今尚無是否會影響開車或操作機器的資料。若服藥後感到暈眩的患者，請勿駕車或操作機器。

### 4.8【不良反應】

##### 安全性摘要

Vildagliptin 的安全性和耐受性（每日一次 50 mg、每日兩次 50 mg 和每日一次 100 mg）是由 36 項第二期和第三期試驗（試驗期間的範圍從 12 週至超過 104 週，包括 3 項開放性試驗）中，針對超過 11,000 名病患的整合資料進行評估。該整合分析所納入的試驗，旨在評估 vildagliptin 作為單一治療、其他口服抗糖尿病藥物 (metformin、TZD、SU 和胰島素) 的附加治療，以及搭配 metformin 或 pioglitazone 作為初始合併治療。未接受 vildagliptin 治療的病患（所有比較組）只使用安慰劑或 metformin、TZD、SU、acarbose 或胰島素。針對個別適應症所計算的不良藥物反應頻率，其安全性資料來自至少為期 12 週的樞紐性對照試驗子族群。安全性資料取自 vildagliptin 每日劑量為 50 mg（每日一次）或 100 mg（每日兩次 50 mg 或每日一次 100 mg）的病患，其可能接受 vildagliptin 作為單一治療或併用其他藥物。這些試驗中的主要的藥物不良反應皆屬輕微且暫時性，不需停藥。不良反應與年齡、種族、藥物暴露時間或每日劑量皆無關。

有罕見肝功能異常案件通報（包括肝炎）。在這些案件中，患者通常無症狀，沒有後遺症，且肝功能在停藥後回復正常。長達 24 週，在單一治療與附加治療的對照試驗中，ALT 或 AST 的增加大於等於 3 倍正常值上限 (ULN)（分為至少兩次連續檢測，或是治療期最後回診檢測）的發生率，在「50 毫克 vildagliptin 每日一次」、「50 毫克 vildagliptin 每日兩次」與「對照組」分別為 0.2%、0.3% 與 0.2%。這些肝臟轉胺酶的增加一般沒有症狀，非進行性，且與膽汁阻塞或黃疸無關。罕見血管水腫案例的發生率與對照組相似。當合併使用血管收縮素轉化酶抑制劑

<div><div><span><span>1514</span></span></div></div>	<div><div><span><span>1514</span></span></div></div>
--	--

(ACE-Inhibitor) 時，有較高比例的患者會發生上述案例。大多數事件皆為輕微且在 vildagliptin 持續治療過程中症狀消失。

##### 不良反應之列表

於雙盲試驗中，服用 Galvus<sup>®</sup> 作為單一治療與輔助治療者所發生的不良反應，針對每一個適應症，依系統器官與絕對發生頻率列出如下。在各系統器官類別中，藥物不良反應依其頻率排列，由最常見的反應開始依序列出。在各發生頻率組別中，藥物不良反應以嚴重性遞減的順序排列。此外，各藥物不良反應相對應的發生頻率依下列價例 (CIOMS III) 分類：極常見 (≥1/10)；常見 (≥1/100 至 <1/10)；不常見 (≥1/1,000 至 <1/100)；罕見 (≥1/10,000 至 <1/1,000)；極罕見 (<1/10,000)。

##### 與 metformin 合併使用

**表 1：每日 100 毫克 vildagliptin 合併使用 metformin 時所發生的藥物不良反應（N = 208）**

<b>神經系統異常</b>		
常見	震顫	
常見	頭痛	
常見	暈眩	
不常見	身體疲倦	
<b>腸胃道異常</b>		
常見	噁心	
<b>代謝及營養異常</b>		
常見	低血糖	

##### 不良反應之描述

在合併使用每日 100 毫克 vildagliptin+ metformin 的臨床試驗中，在「每日 100 毫克 vildagliptin+ metformin 組」或「安慰劑+metformin」組，皆無人因不良反應退出試驗。在臨床試驗中，低血糖發生率於服用「每日 100 毫克 vildagliptin 合併使用 metformin」組常見(1%)；而「安慰劑+ metformin」組為不常見(0.4%)。服用 vildagliptin 組沒有發生嚴重的低血糖事件。在臨床試驗中，每日 100 毫克 vildagliptin 合併使用 metformin 治療時，其體重與基值相比，並未改變（於 vildagliptin 及安慰劑分別為增加 0.2 公斤及減少 1.0 公斤）。長達 2 年以上的長期臨床試驗中，vildagliptin 合併使用 metformin 並未顯示出任何額外的安全性警訊或未預見的風險。

##### 與 sulfonylurea 合併使用

**表 2：每日 50 毫克 vildagliptin 合併使用 sulfonylurea 時所發生的藥物不良反應（N = 170）**

<b>感染及寄生蟲感染</b>		
極罕見	鼻咽炎	
<b>神經系統異常</b>		
常見	震顫	
常見	頭痛	
常見	暈眩	

<div><div><span><span>1514</span></span></div></div>	<div><div><span><span>1514</span></span></div></div>
--	--

常見	無力	
<b>腸胃道異常</b>		
不常見	便秘	
<b>代謝及營養異常</b>		
常見	低血糖	

### 不良反應之描述

在臨床試驗中，合併使用 vildagliptin 50 毫克 + sulfonylurea，整體因發生不良反應而退出試驗的比率在「vildagliptin 50 毫克 + sulfonylurea」組為 0.6%，而在「安慰劑+sulfonylurea」組為 0％。

在臨床試驗中，「每日一次 vildagliptin 50 毫克合併使用 glimepiride」組，其低血糖症發生率為 1.2%，而在「安慰劑+ glimepiride」組為 0.6%。服用 vildagliptin 組沒有發生嚴重的低血糖症事件。在臨床試驗中，當「每日 50 毫克 vildagliptin 治療合併使用 glimepiride」時，其體重與基值相比，並未改變（於 vildagliptin 及安慰劑分別為減少 0.1 公斤及減少 0.4 公斤）。

##### 與 thiazolidinedione 合併使用

**表 3：每日 100 毫克 vildagliptin 合併使用 thiazolidinedione 時所發生的藥物不良反應（N = 158）**

<b>神經系統異常</b>		
不常見	頭痛	
不常見	無力	
<b>代謝及營養異常</b>		
常見	體重增加	
不常見	低血糖	
<b>代謝及營養異常</b>		
常見	週邊水腫	

### 不良反應之描述

在每日 vildagliptin 100 毫克 + thiazolidinedione 臨床試驗中，不管是在「每日 vildagliptin 100 毫克 + thiazolidinedione」組或「安慰劑+ thiazolidinedione」組，皆無人因不良反應而退出試驗。

在臨床試驗中，「vildagliptin + pioglitazone」組低血糖發生率為不常見(0.6%)，但「安慰劑+ pioglitazone」組常見(1.9%)。服用 vildagliptin 組沒有發生嚴重的低血糖症事件。

在附加 pioglitazone 的試驗中，服用「安慰劑」組與「每日 Galvus 100 毫克」組，體重分別增加 1.4 公斤與 2.7 公斤。當每日 vildagliptin 100 毫克與最高劑量的 pioglitazone（每日一次 45 毫克）合併治療時，其週邊水腫的發生率為 7.0%，相較於單獨服用 pioglitazone 為 2.5%。

##### 單一治療

**表 4：每日 100 毫克 vildagliptin 單一治療之對照試驗中，發生的藥物不良反應（N = 1,855）**

<div><div><span><span>1514</span></span></div></div>	<div><div><span><span>1514</span></span></div></div>
--	--

<b>神經系統異常</b>		
常見	頭暈	
不常見	頭痛	
<b>腸胃道異常</b>		
不常見	便秘	
<b>肌肉骨骼及結締組織異常</b>		
不常見	關節痛	
<b>代謝及營養異常</b>		
不常見	低血糖	
<b>感染及寄生蟲感染</b>		
極罕見	上呼吸道感染	
極罕見	鼻咽炎	
<b>血管疾病</b>		
不常見	週邊水腫	

### 不良反應之描述

此外，於每日 100 毫克 vildagliptin 單一治療之對照試驗中，整體因發生不良反應而退出試驗的比率在「每日 100 毫克 vildagliptin」組沒有比較高( 0.3%)，相較於「安慰劑」組為 0.6％或「對照組」為 0.5％。

在對照比較之單一治療試驗中，「每日 100 毫克 vildagliptin」組低血糖發生率不常見(0.4%；在 1,855 例中有 7 例)，相較於「活性對照」組或「安慰劑」為 0.2％；在 1,082 例中有 2 例，沒有發生嚴重的低血糖症事件。

在臨床試驗中，以服用「每日 100 毫克 vildagliptin」為單一治療，其體重與基值相比，並未改變（於 vildagliptin 及安慰劑分別為減少 0.3 公斤及減少 1.3 公斤）。長達 2 年的長期臨床試驗中，vildagliptin 單一療法並未顯示出任何額外的安全性警訊或未預見的風險。

### 與 metformin 和 sulfonylurea 合併使用

**表 5：每日兩次 50 毫克 vildagliptin 合併使用 metformin 和 sulfonylurea 時所發生的藥物不良反應（N = 157）**

<b>代謝及營養異常</b>		
常見	低血糖	
<b>神經系統異常</b>		
常見	暈眩、震顫	
<b>皮膚和皮下組織異常</b>		
常見	多汗	
<b>綜合失調和給藥處狀況</b>		
常見	無力	

### 不良反應之描述

合併使用「vildagliptin + metformin+glimepiride」的臨床試驗中，無人因不良反應退

出試驗。而在「安慰劑+metformin+glimepiride」組之退出比例為 0.6%。低血糖發生率在兩組皆為常見（「vildagliptin+metformin+glimepiride」組為 5.1% vs「安慰劑+metformin+glimepiride」組為 1.9%）。Vildagliptin 組僅出現一例嚴重的低血糖事件。

於試驗結束，用藥對平均體重影響不大（於 vildagliptin 組增加 0.6 公斤及於安慰劑組體重減少 0.1 公斤）。

**與胰島素合併使用**

**表 6：每日一次 100 毫克 vildagliptin 合併使用 insulin（併用或不併用 metformin）於雙盲試驗中所發生的藥物不良反應（N = 371）**

<b>調查研究</b>	
常見	低血糖
<b>神經系統異常</b>	
常見	頭痛
<b>腸胃異常</b>	
常見	噁心、胃食道逆流疾病
不常見	腹瀉、胃腸氣脹
<b>綜合失調和給藥處狀況</b>	
常見	寒顫

**不良反應之描述**

在每日兩次 50 毫克 vildagliptin 併用 insulin 治療之對照臨床試驗中（與 metformin 併用或不併用），整體因發生不良反應而退出試驗的比率在「每日兩次 50 毫克 vildagliptin」組為 0.3%，「安慰劑」組無人因不良反應退出試驗。

低血糖發生率在兩試驗組相似，「每日兩次 50 毫克 vildagliptin」組為 14.0%，「安慰劑」為 16.4%。在「每日兩次 50 毫克 vildagliptin」組有 2 位患者發生嚴重低血糖，相較於「安慰劑」則為 6 位。

於試驗結束，用藥對平均體重影響不大（於 vildagliptin 組增加 0.6 公斤及於安慰劑組體重不變）。

**來自主動通報和文獻案例的藥物不良反應 - 上市後經驗（發生頻率未知）**

下列的藥物不良反應來自於使用 Galvus® 的上市後經驗中之主動通報案例和文獻案例。這些反應是由規模大小不明的族群主動通報，難以有效估計其頻率，故將其列為未知。

- 肝炎；停藥後呈現好轉。
- 蕁麻疹、大水泡與脫皮性皮膚損傷，包括大胞性類天皰瘡。
- 關節痛，有時嚴重。
- 胰臟炎。

## 4.9【過量】

vildagliptin 過量之資訊有限。

**症狀**

過量可能發生的症狀資訊取自於為期 10 天的健康受試者之逐步增加劑量耐受試驗。服用 400 毫克時，有三名受試者肌肉疼痛，並有個別案例為輕微暫時性的感覺異

常、發燒、水腫，以及暫時性的脂肪酶增加。服用 600 毫克時，有一位受試者有手腳水腫，並有過高的肌酸磷酸激酶（CPK）濃度，伴隨天門冬胺轉胺酶（AST）、C-反應蛋白（CRP）與肌紅素的增加。另外有三位受試者出現雙腳水腫，其中兩位伴隨感覺異常。所有症狀及實驗室異常數值，在無治療下皆在停藥後回復正常。

**處理方式**

過量時須給予支持性療法。Vildagliptin 不能經由血液透析排除，但其主要水解代謝物（LAY151）可藉由血液透析去除。

### 5【藥理學性質】

**5.1【藥效特性】**

藥物治療分類：糖尿病用藥，dipeptidyl-peptidase-4（DPP-4）抑制劑，ATC code:A10BH02。Vildagliptin 屬於胰島素增強劑，是一種效且選擇性的 DPP-4 抑制劑。

**作用機制**

服用 vildagliptin 能迅速且徹底抑制 DPP-4 活性，進而增加空腹或飯後的胰泌素激素 GLP-1（類升糖素肽1-）以及 GIP（葡萄糖依賴性胰島素刺激分泌肽）的內生性濃度。

**藥效作用**

藉由增加這些胰泌素激素的內生性濃度，vildagliptin 能增強 β 細胞對葡萄糖的敏感度，以促進葡萄糖依賴性的胰島素分泌。第二型糖尿病患者每日服用 50 或 100 毫克能有效改善 β 細胞的功能，包括 HOMA-β（Homeostasis Model Assessment-β），亦即「胰島素原（proinsulin）及「胰島素」（insulin）比率，以及來自定時取樣餐耐受試驗（frequently-sampled meal tolerance test）之 β 細胞反應功能測試，對沒有罹患糖尿病的人（血糖值正常）來說，vildagliptin 不會促進胰島素分泌或降低血糖。

藉由增加細胞內 GLP-1 的濃度，vildagliptin 增強 α 細胞對葡萄糖的敏感度，並依照葡萄糖濃度高低適當地增多昇糖素的分泌。

因為胰泌素激素濃度增加，於高血糖症時會增強「胰島素/昇糖素比例」的增加，使空腹及飯後的肝葡萄糖產量減少，而導致血糖降低。

在 vildagliptin 治療中，沒有觀察到已知的 GLP-1 增加，會導致胃排空延遲的結果。

**臨床療效與安全性**

超過 15,000 位第二型糖尿病患者參與為期三個月至 2 年以上雙盲、安慰劑或活性對照的臨床試驗。在這些試驗中，超過 9,000 位患者服用 vildagliptin，劑量分別為「每日一次 50 毫克」、「每日兩次 50 毫克」或「每日一次 100 毫克」。超過 5,000 位男性與超過 4,000 位女性接受 vildagliptin「每日一次 50 毫克」或「每日一次 100 毫克」。超過 1,900 位大於等於 65 歲受試者接受 vildagliptin「每日一次 50 毫克」或「每日一次 100 毫克」。在這些試驗中，vildagliptin 作為單一治療使用於未治療過之第二型糖尿病患者，或合併使用於已使用其他抗糖尿病藥物仍無法適當控制病情者。

整體來說，依據在試驗終點時與基期值相較的臨床相關 HbA<sub>1c</sub> 減低，可看到 vildagliptin 單一治療或與 metformin、sulfonylurea、thiazolidinedione 合併治療；或與 metformin 及 sulfonylurea 三合 一合併治療時可改善血糖控制（詳見表 7）。

在臨床試驗中，HbA<sub>1c</sub> 基期值較高的病人，服用 vildagliptin 病患其 HbA<sub>1c</sub> 降幅也較大。在一個為期 52 週的雙盲試驗裡，「每日兩次 vildagliptin 50 毫克」與基期比較 HbA<sub>1c</sub> 降低 1%，相較於 metformin（逐步增加至每日 2 克）HbA<sub>1c</sub> 的降幅 1.6%，並未達到統計上不劣於 metformin。服用 vildagliptin 患者相較於服用 metformin 的患者，其腸胃方面的不良反應發生率明顯較少。

在一個為期 24 週的試驗裡，比較「每日兩次 vildagliptin 50 毫克」與「每日一次

rosiglitazone 8 毫克」，兩者的平均 HbA<sub>1c</sub> 基期值為 8.7% 時，服用 vildagliptin 的患者其 HbA<sub>1c</sub> 平均減少 1.20%，而服用 rosiglitazone 的患者減少 1.48%。服用 rosiglitazone 的患者體重平均增加 1.6 公斤，而服用 vildagliptin 的患者體重沒有增加（減少 0.3 公斤）。服用 vildagliptin 者的週邊水腫發生率（2.1%）較 rosiglitazone 者為低（4.1%）。

一項 2 年的長期試驗，比較「每日兩次 vildagliptin 50 毫克」與「每日高達 gliclazide 320 毫克」，2 年後，兩者的平均 HbA<sub>1c</sub> 基期值為 8.6% 時，vildagliptin 組的 HbA<sub>1c</sub> 平均下降為 0.5%，gliclazide 則為 -0.6%；亦未達到統計上不劣於 gliclazide。vildagliptin 組低血糖症發生率（0.7%）較 gliclazide 組（1.7%）較少。

在一個為期 24 週的試驗，針對未能以 metformin 達到有效控制的患者（平均每日劑量為 2020 毫克），比較「每日兩次 vildagliptin 50 毫克」和「每日一次 pioglitazone 30 毫克」。相較於基期 HbA<sub>1c</sub> 的 8.4%，「vildagliptin 併用 metformin」組的平均下降值為 -0.9%，而在「pioglitazone 併用 metformin」組則為 -1.0%。「合併使用 pioglitazone 和 metformin」的病患平均體重增加 1.9 公斤，相較於「合併使用 vildagliptin 和 metformin」的病患體重增加 0.3 公斤。

一項長達 2 年的長期試驗，在接受 metformin 治療的病患中（平均每日劑量為 1894 毫克），比較「每日兩次 vildagliptin 50 毫克」或「每日 glimepiride 高達 6 毫克」，二年內平均劑量 4.6 毫克」。相較於基期 HbA<sub>1c</sub> 的 7.3%，1 年後「vildagliptin 併用 metformin」組的 HbA<sub>1c</sub> 平均下降值為 -0.4%，在「glimepiride 併用 metformin」組則為 -0.5%。Vildagliptin 組的體重改變為 -0.2 公斤，而 glimepiride 組則為 +1.6 公斤。Vildagliptin 組低血糖的發生率（1.7%）明顯低於 glimepiride 組的發生率（16.2%）。試驗結束時（2 年），HbA<sub>1c</sub> 值在兩個治療組均與基期值相似，體重變化及低血糖發生率差異則仍然維持。

一項為期 52 週的試驗中，曾針對 metformin 控制不佳（基期的 metformin 劑量平均為每日 1928mg）之病患施予 vildagliptin（每日兩次 50mg）或 gliclazide（平均每日劑量：229.5mg），並比較兩者之情況。經過一年後，metformin 併用 vildagliptin 組（基期的平均 HbA<sub>1c</sub> 為 8.4%）的糖化血色素（HbA<sub>1c</sub>）平均降幅為 0.81%，而 metformin 併用 gliclazide 組（基期的平均 HbA<sub>1c</sub> 為 8.5%）的 HbA<sub>1c</sub> 平均降幅為 0.85%，達到統計上之非劣性（95% CI 為 -0.11%、0.20%）。在體重變化方面，vildagliptin 組的體重增加 0.1kg，而 gliclazide 組的體重增加 1.4kg。

一項為期 24 週的試驗中，曾針對先前未接受藥物治療之病患，評估以固定劑量併用 vildagliptin 及 metformin（逐步調整劑量至每日兩次 50 mg/500 mg 或每日兩次 50 mg/1000 mg）作為初期治療的效果。相較於基期的平均 HbA<sub>1c</sub> 為 8.6%，每日兩次 vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg 組的 HbA<sub>1c</sub> 降 幅 為 1.82%，每日兩次 vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg 組的 HbA<sub>1c</sub> 降幅為 1.61%；而每日兩次 metformin 1000 mg 和每日兩次 vildagliptin 50 mg 的 HbA<sub>1c</sub> 降幅分別為 1.36% 及 1.09%。HbA<sub>1c</sub> 基期大於 9% 以上的病患則可觀察到更大 HbA<sub>1c</sub> 降幅。

一項為期 24 週多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗中，曾針對 515 位第二型糖尿病患者伴有中度腎功能不全（N=294）或重度腎功能不全（N=221）的患者，評估每日一次 vildagliptin 50 mg 相較於安慰劑的治療效益。中度及重度腎功能不全患者分別有 68.8% 及 80.5% 在基期接受觀囊素治療（平均每日劑量分別為 56 個單位和 51.6 個單位）。相較於安慰劑（差異值 -0.53%），vildagliptin 可使中度腎功能不全患者的糖化血色素（HbA<sub>1c</sub>）從平均基準點 7.9% 顯著降低。在重度腎功能不全患者方面，相較於安慰劑組（差異值 -0.56%），vildagliptin 組可使 HbA<sub>1c</sub> 從平均基準點 7.7% 顯著降低。

在 318 位病患曾進行一項 24 週、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，以評估 vildagliptin（50 毫克每日二次）合併使用 metformin（每日 ≥1500 毫克）及 glimepiride（每日 ≥4 毫克）的療效及安全性。與安慰劑組相較，vildagliptin 合併使用 metformin 及 glimepiride 可顯著降低糖化血色素（HbA<sub>1c</sub>）。與 HbA<sub>1c</sub> 平均基值 8.8% 相比，經安慰劑組調整後 HbA<sub>1c</sub> 的平均減幅為 0.76%。在 449 位病患中曾進行一項 24 週、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，以評估 vildagliptin

（50 毫克每日二次）合併使用穩定劑量之基礎胰島素或混合型胰島素（平均每日劑量 41 單位），且同時合併使用 metformin（N = 276）或未合併使用 metformin（N = 173）時的療效及安全性。與安慰劑組相較，vildagliptin 合併使用胰島素可顯著降低 HbA<sub>1c</sub>。在整體族群中，與 HbA<sub>1c</sub> 平均基值 8.8% 相比，經安慰劑組調整後 HbA<sub>1c</sub> 的平均減幅為 0.72%。在接受胰島素治療（併用或不併用 metformin）的次群組中，經安慰劑組調整後的 HbA<sub>1c</sub> 平均減幅分別為 0.63% 及 0.84%。整體族群中，vildagliptin 組和安慰劑組發生低血糖的比率分別為 8.4% 及 7.2%。接受 vildagliptin 治療的病患體重未見增加（+0.2 公斤），而接受安慰劑治療的病患體重則減少（-0.7 公斤）。

過去曾針對患有較晚期第 2 型糖尿病而無法以胰島素（短效與長效型，平均胰島素劑量為 80 IU/日）有效治療的病患進行長達 24 週試驗，結果顯示「vildagliptin（50 毫克每日二次）加入胰島素」組的 HbA1c 平均降幅大於「安慰劑加上胰島素」組（0.5% 相較於 0.2%），且達到統計顯著性。Vildagliptin 組病患發生低血糖的比率低於安慰劑組（22.9% 相較於 29.6%）。

**表 7：安慰劑對照、單一治療試驗以及附加合併治療試驗（主要療效 ITT 群體）的 vildagliptin 關鍵療效結果**

安慰劑對照的單一治療試驗	HbA <sub>1c</sub> (%) 平均基期值	第 24 週 HbA <sub>1c</sub> (%) 自基期計算之平均變化量	第 24 週 HbA <sub>1c</sub> (%) 扣除安慰劑所得之平均變化量 (95% CI)
試驗 2301：每日兩次 vildagliptin 50 毫克 (N=90)	8.6	-0.8	-0.5* (-0.8, -0.1)
試驗 2384：每日兩次 vildagliptin 50 毫克 (N=79)	8.4	-0.7	-0.7* (-1.1, -0.4)
附加 / 合併使用試驗			* 與安慰劑相較，p<0.05
每日兩次 vildagliptin 50 毫克 + metformin(N=143)	8.4	-0.9	-1.1* (-1.4, -0.8)
每日一次 vildigliptin 50 毫克 + glimepiride(N=132)	8.5	-0.6	-0.6* (-0.9, -0.4)
每日兩次 vildagliptin 50 毫克 + pioglitazone (N=136)	8.7	-1.0	-0.7* (-0.9, -0.4)
每日兩次 vildagliptin 50 毫克 + metformin + glimepiride (N=152)	8.8	-1.0	-0.8* (-1.0, -0.5)
			* 與安慰劑 + 背景治療相較，p<0.05

在一項 52 週多中心、隨機、雙盲試驗中，針對第 2 型糖尿病與慢性心血管疾病（NYHA 第 I-III 類）病患評估 vildagliptin 50 mg 每日二次（N=128）相較於安慰劑（N=126）對於左心室射出功能（LVEF）的作用。Vildagliptin 的治療並未伴隨左心室功能改變或原有 CHF 的惡化。判定為心血管事件的案例在整體上兩組並無差異。接受 vildagliptin 治療的 NYHA 第 III 類心臟衰竭病患，發生心臟事件的比例略高出安慰劑組病患。然而，由於此臨床試驗中安慰劑組的基期心血管風險較為有利，而且事件數目少，故無法做出確切結論，相較於基期平

均糖化血色素（HbA<sub>1c</sub>）7.8%，Vildagliptin 組之降幅較安慰劑組更為顯著（差異為 0.6%）。Vildagliptin 與安慰劑組的整體族群低血糖發生率分別為 4.7% 與 5.6%。

**心血管風險**

先前已在最長超過 2 年的 37 個第 III、IV 期 vildagliptin 單一治療及合併治療臨床試驗中，針對經過獨立前瞻性判定為心血管事件的案例進行統合分析。其中有 9,599 名第 2 型糖尿病患者接受 vildagliptin 50 毫克每日一次或 50 毫克每日兩次治療，並且顯示 vildagliptin 的治療未伴隨心血管風險升高。主要心血管試驗終點為發生複合的重大心血管不良事件（major adverse cardiovascular events, MACE），MACE 定義為經確診之非致死性心肌梗塞、非致死性中風或心血管死亡；分析結果顯示 vildagliptin 組相對於對照組（安慰劑及活性對照藥品）未增加發生 MACE 的風險（Mantel-Haenszel 風險比 [M-H RR] 為 0.82（95% 信賴區間 0.61-1.11）），因而可支持 vildagliptin 的心血管安全性；在 9,599 位接受 vildagliptin 治療的病患中有 83 位（0.86%）發生 MACE，在 7,102 位接受對照藥品治療的病患中有 85 位（1.20%）發生 MACE。此統合分析的次要試驗終點包含發生任一項主要試驗終點及經確診的心衰竭（heart failure, HF）事件（定義為 HF 惡化導致住院或新發生的 HF）。分析結果顯示發生任一項主要試驗終點的風險並未增加（M-H RR 相似）。通報經確診的 HF 事件，在接受 vildagliptin 治療的病患中有 41 位（0.43%），在接受對照藥品治療的病患中有 32 位（0.45%），M-H RR 為 1.08（95% 信賴區間為 0.68-1.70），顯示接受 vildagliptin 治療的病患發生 HF 的風險並未增加。

**小兒族群**

缺乏第二型糖尿病兒童的各個次族群之療效與安全性資料。

## 5.2【藥物動力學特性】

**吸收**

空腹口服 vildagliptin 吸收快速，於 1.7 小時達到最高血藥濃度。食物稍微延遲到達最高血藥濃度時間至 2.5 小時，但不會改變藥物的總暴露量（AUC）。Vildagliptin 與食物併用導致最高濃度 C<sub>max</sub> 減少 19%，然而其改變程度並未具臨床上的明顯意義，所以，vildagliptin 可以餐前或餐後服用。絕對生物體可用率為 85%。

**分佈**

Vildagliptin 與血漿蛋白的結合率低（9.3%），且在血漿與紅血球的分布相等。靜脈注射到達穩定狀態時的平均分佈體積（V<sub>ss</sub>）為 71 公升，顯示具血管外分佈。

**代謝**

代謝是 vildagliptin 於人體的主要排除路徑，佔劑量的 69%。主要代謝物為 LAY151，不具藥理活性，其為 cyano 部分的水解產物，佔劑量的 57%。其次是 amide 的水解產物（佔劑量的 4%）。在人體腎臟微粒體之體外試驗顯示，腎臟可能是促成 vildagliptin 水解為去活性主要代謝產物（LAY151）之主要器官之一。利用缺乏 DPP-4 的大鼠進行體內試驗，推測部分的 vildagliptin 會被 DPP-4 水解。Vildagliptin 不會被細胞色素 P450 酵素代謝成任何可量化的產物。體外試驗顯示 vildagliptin 不會抑制或誘發細胞色素 P450 酵素。因此，vildagliptin 與經由 CYP 1A2、CYP 2C8、CYP 2C9、CYP 2C19、CYP 2D6、CYP 2E1 和 CYP 3A4/5 代謝的藥物併用時，不太可能影響其代謝清除率。

**排除**

口服以 [<sup>14</sup>C] 標定的 vildagliptin，約 85% 的劑量隨尿液排除，15% 的劑量則排除於糞便中。口服後由腎臟排除的 vildagliptin 原型約佔 23% 之服用劑量。健康受試者於靜脈注射投藥後 vildagliptin 的總血漿及腎臟清除率分別為每小時 41 公升與每小時 13 公升。靜脈注射投藥後的平均排除半衰期約為兩小時。口服後的排除半衰期約為三小時。

生殖表現或早期胚胎發展。在大鼠身上，觀察到有波浪肋骨（wavy ribs），並伴隨母體體重指數降低，沒有造成毒性的劑量為每公斤 75 毫克（約為 10 倍人類暴露量）。在兔子身上，僅於嚴重母體毒性存在時才有胎兒體重降低及骨頭變化等象徵發育遲緩現象發生，沒有造成毒性的劑量為每公斤 50 毫克（約為 9 倍人類暴露量）。

在大鼠身上曾執行過出生前發育及出生後發育試驗，當劑量高於每公斤 150 毫克，僅觀察到與母體毒性相關連的毒性反應，包括在第一世代中，導致短暫性體重降低及降低運動功能。在大鼠以口服劑量最高到每公斤 900 毫克（約為人類最高建議劑量的 200 倍）進行為期兩年的致癌性研究，沒有發現 vildagliptin 會增加腫瘤的發生率。在小鼠以口服劑量最高到每公斤 1,000 毫克進行為期兩年的致癌性研究，發現乳腺腫瘤（mammary adenocarcinomas）及血管肉瘤（haemangiosarcomas）發生率增加，無效劑量（no-effect dose）每公斤 500 毫克（約為人類暴露量的 59 倍）及每公斤 100 毫克（約為人類暴露量的 16 倍），基於 vildagliptin 及主要代謝物並沒有基因毒性，且腫瘤僅於單一物種發生，及腫瘤發生的劑量其具全身暴露比率高，於小鼠之腫瘤發生率增加被視為對人類不會造成顯著危險性。

以獼猴進行為期 13 週的毒性試驗結果顯示，每日每公斤劑量大於 5 毫克時會造成皮膚損害。這些損害一致的分佈在肢端（手、足、耳、尾），劑量為每日每公斤劑量 5 毫克（約等 100 毫克人類 AUC 暴露量）時，僅觀察到水泡。儘管持續給藥，損害是可逆的，並且沒有伴隨組織病理上的異常。每日每公斤劑量大於 20 毫克（約為 3 倍 100 毫克人類 AUC 暴露量）時，觀察到皮膚、脫皮、齒與尾末端潰瘍伴隨有關聯性的組織病理改變。每日每公斤劑量大於 80 毫克時發生尾巴壞死性損害。猴子投與每日每公斤劑量 160 毫克，在四週回復期內皮膚損害並不可逆。

**6【藥學特性】**

**6.1【賦形劑種類】**

脫水乳糖（Lactose, anhydrous）、微結晶纖維素（Cellulose, microcrystalline）、甘醇酸鈣澱粉（Sodium starch glycolate）、硬脂酸鎂（Magnesium stearate）。

**6.2【不相容性】**無適用。

**6.3【效期】**30℃儲存有效期三年

**6.4【儲存的特殊注意事項】**為避免潮濕，須儲存於原始包裝內。

**6.5【包裝的性質和含量】**鋁箔包裝，一盒 28 錠。

**6.6【丟棄與其他處理的特殊注意事項】**無特別規定

## 7【製造廠】

廠名：Novartis Farmaceutica S.A.

廠址：Ronda Santa Maria 158, 08210 Barbera Del Valles Barcelona, Spain
**8【藥商】**
藥 商：台灣諾華股份有限公司
地 址：台北市中山區民生東路3段2號8樓

EU SmPC: 18 Dec 2014
IPL: 28 Nov 2016
MOHW announced: 1051406008A
TWI-310719

130701-A19-TW