

釋多糖持續性藥效膜衣錠

5 毫克/500 毫克, 5 毫克/1000 毫克, 10 毫克/500 毫克, 10 毫克/1000 毫克

Xigduo® XR Extended-Release Tablets 5mg/500mg, 5mg/1000mg, 10mg/500mg, 10mg/1000mg

本藥須由醫師處方使用

5 毫克/500 毫克	衛部藥輸字第 027114 號
5 毫克/1000 毫克	衛部藥輸字第 027115 號
10 毫克/500 毫克	衛部藥輸字第 027116 號
10 毫克/1000 毫克	衛部藥輸字第 027117 號

1 適應症

適用於配合飲食和運動，以改善以下第二型糖尿病成人病人的血糖控制：已在接受 dapagliflozin 和 metformin hydrochloride (HCl) 合併治療者，或使用 metformin 但控制不佳者 [見臨床研究 (14)]。用於具第二型糖尿病且已有心血管疾病(CVD)或多重心血管風險因子的成人病人時，dapagliflozin 可降低心衰竭住院的風險。

使用限制

XIGDUO XR 不可用於第一型糖尿病或糖尿病酮酸中毒的病人。

2 用法用量

2.1 開始使用 XIGDUO XR 前

- 在開始 XIGDUO XR 治療前及治療期間應定期評估腎功能 [見警語和注意事項 (5.1, 5.4)]。
- 對於血容量不足的病人，應於開始 XIGDUO XR 治療前矯正這種情況 [見警語和注意事項 (5.2)，在特殊族群中使用 (8.5, 8.6)]。

2.2 建議劑量

- XIGDUO XR 每天服用一次，於早晨與食物併服。
- XIGDUO XR 錠必須整粒吞服，切勿磨碎、切割或嚼碎。XIGDUO XR 錠中無活性的成分有時會以柔軟的含水塊狀物從糞便中排出，形狀類似原錠。
- 應根據病人治療現況個別調整 XIGDUO XR 的起始劑量。
- 為改善血糖控制，對於尚未服用過 dapagliflozin 的病人，建議的起始劑量是 5mg 每天 1 次。
- 為降低心衰竭住院的風險，dapagliflozin 的建議劑量為 10mg 每天 1 次。
- 劑量可根據有效性和耐受性調整，但不可超過 dapagliflozin 10 mg 和 metformin HCl 2000 mg 的每日最大建議劑量。
- 原先在晚上服用 metformin XR 的病人，應先跳過最後一次劑量，再開始服用 XIGDUO XR。

2.3 腎功能不全病人

XIGDUO XR 不可用於腎絲球體過濾率(eGFR)小於 30 mL/min/1.73 m² 的病人 [見禁忌症 (4)，警語和注意事項 (5.1, 5.4)，和用於特殊族群 (8.6)]。

在 eGFR 大於或等於 45 mL/min/1.73 m² 的病人，無須調整 XIGDUO XR 劑量。

當 eGFR 低於 45 mL/min/1.73m²，不建議使用 XIGDUO XR。

2.4 進行含碘顯影劑檢查的停藥

有肝功能不全、酒精中毒或心衰竭病史的病人，或計畫接受動脈注射含碘顯影劑的病人，在進行血管內注射含碘顯影劑的放射性檢查時或檢查前都要先暫停 XIGDUO XR 治療，等到檢查後 48 小時重新評估 eGFR，確定腎功能穩定後，方可重新開始服藥 [見警語和注意事項 (5.1)]。

2.5 肝功能不全病人

XIGDUO XR 不建議用於肝功能不全病人 [見警語和注意事項 (5.1)，特殊族群 (8.7)]。

3 劑型和規格

XIGDUO XR (dapagliflozin 和 metformin HCl) 持續性藥效膜衣錠如下：

- 5 mg/500 mg 錠：橙色雙凸膠囊形膜衣錠，一面壓印“1070”和“5/500”的字樣，反面無花紋。
- 5 mg/1000 mg 錠：粉紅色到深粉紅色雙凸橢圓形膜衣錠，一面壓印“1071”和“5/1000”的字樣，反面無花紋。
- 10 mg/500 mg 錠：粉紅色雙凸膠囊形膜衣錠，一面壓印“1072”和“10/500”的字樣，反面無花紋。
- 10 mg/1000 mg 錠：黃色到深黃色雙凸橢圓形膜衣錠，一面壓印“1073”和“10/1000”的字樣，反面無花紋。

4 禁忌症

XIGDUO XR 禁用於以下病人：

- 重度腎功能不全 (eGFR 小於 30 mL/min/1.73 m²)，末期腎病或洗腎的病人 [見警語和注意事項 (5.1)]。
- 對 dapagliflozin 曾發生嚴重過敏反應(如過敏反應或血管性水腫)或對 metformin HCl 過敏 [見不良反應 (6.1)]。
- 急性或慢性代謝性酸中毒，包括糖尿病酮酸中毒，有或無伴隨昏迷。糖尿病酮酸中毒應該用胰島素治療。

5 警語和注意事項

5.1 乳酸中毒

曾有 metformin 相關乳酸中毒之上市後病例，包括致死病例。乳酸中毒在開始時往往難以察覺，只伴隨非特異性症狀，例如身體不適、肌肉痠痛、腹痛、呼吸窘迫、或嗜睡；然而，嚴重的酸中毒可能還有體溫過低、低血壓和對治療反應不佳的緩脈性心律不整 (resistant bradyarrhythmias)。

Metformin 相關乳酸中毒的特徵為血中乳酸濃度升高 (> 5 mmol/L)、陰離子間隙酸中毒(沒有酮尿或酮血症的證據)、以及乳酸/丙酮酸比值增加；metformin 的血漿濃度通常 > 5 mcg/mL。Metformin 減少肝臟的乳酸攝入，增加血中乳酸濃度，可能增加乳酸中毒的風險，特別是有風險的病人。

如果懷疑是 metformin 相關乳酸中毒，應迅速住院開始一般支持性治療，並且立即停用 XIGDUO XR。接受 XIGDUO XR 治療的病人若被確診或強烈懷疑發生乳酸中毒，建議立即進行血液透析，以矯正酸中毒和排除蓄積在體內的 metformin (因為 metformin HCl 可經透析排除，在良好的血行動力狀況下，清除率高達 170 mL/min)。這種處置經常導致症狀逆轉而痊癒。

教育病人及其家屬乳酸中毒的症狀，也要指示病人若有這些症狀，必須立即停用 XIGDUO XR，並通知醫師。

對於 metformin 相關乳酸中毒的各種已知和可能的危險因子，提出下列降低 metformin 相關乳酸中毒風險和治療的建議：

腎功能不全：上市後通報的 metformin 相關乳酸中毒病例主要發生在有顯著腎功能不全的病人。

Metformin 大體由腎臟排泄，因此 metformin 蓄積和 metformin 相關乳酸中毒的風險隨著腎功能不全的嚴重程度而增加。根據病人腎功能的臨床建議包括 [見用法用量(2.1, 2.3)和臨床藥理學(12.3)]：

- 在開始 XIGDUO XR 之前得到預估腎絲球過濾率(eGFR)。
- XIGDUO XR 禁用於 eGFR 小於 30mL/min/1.73 m² [見禁忌症(4)]。
- 所有服用 XIGDUO XR 的病人至少每年追蹤一次 eGFR。發生腎功能不全風險增加的病人(例如老年人)應該更頻繁地評估腎功能。

藥物交互作用：XIGDUO XR 與特定藥物併用可能會增加 metformin 相關乳酸中毒的風險：會損害腎功能、導致顯著的血行動力變化、干擾酸鹼平衡或增加 metformin 蓄積(如陽離子藥物)的藥物 [見藥物交互作用(7)]。因此，考慮更頻繁地監測病人。

65 歲或以上：metformin 相關乳酸中毒的風險隨著病人年齡的增長而增加，因為老年病人發生肝、腎或心臟功能不全的可能性比年輕病人大。老年病人須更頻繁地評估腎功能 [見在特殊族群之使用(8.5)]。

含顯影劑的放射性檢查：接受 metformin 的病人血管內注射含碘顯影劑可能造成腎功能急劇下降，發生乳酸中毒。有肝功能不全、酒精中毒或心衰竭病史的病人，或計畫接受動脈注射含碘顯影劑的病人，在進行血管內注射含碘顯影劑的放射性檢查時或檢查前都要先暫停 XIGDUO XR 治療，等到檢查後 48 小時重新評估 eGFR，確定腎功能穩定後，方可重新開始服藥。

手術和其他手術：在手術或其他醫療程序期間禁食和禁水可能會增加血容量不足、低血壓和腎功能不足的風險。當病人被限制食物和液體的攝取量時，應暫時停用 XIGDUO XR。

缺氧狀態：幾個 metformin 相關乳酸中毒的上市後案例發生在急性充血性心衰竭的病人(特別是伴有灌流量不足和低血氧症時)。心血管虛脫(休克)、急性充血性心衰竭、急性心肌梗塞、和其他伴隨低血氧症的狀況曾與乳酸中毒有關，也可能引起腎前性氮血症(prerenal azotemia)。當服用 XIGDUO XR 的病人發生這類事件時，應立即停藥。

過量飲酒：酒精會加強 metformin 對乳酸代謝的影響，這可能會增加 metformin 相關乳酸中毒的風險。應警告服用 XIGDUO XR 的病人不要飲酒過度。

肝功能不全：肝功能不全病人曾有發生 metformin 相關乳酸中毒的病例。這可能因為乳酸清除率降低，導致血中乳酸濃度升高，所以對於在臨床或檢驗室檢查出有肝病證據的病人，要避免使用 XIGDUO XR。

5.2 低血壓

Dapagliflozin 會導致血管內容積收縮。開始 dapagliflozin 治療後，可能會發生症狀性低血壓 [見不良反應 (6.1)]，尤其是腎功能不全的病人(eGFR 低於 60 mL/min/1.73 m²)、老年病人或正在使用環利尿劑(loop diuretics)的病人。

對於有一種或多種上述特徵的病人，開始 XIGDUO XR 治療前，應先評估並矯正血容量狀態。開始治療後，要監測低血壓的症狀和徵候。

5.3 酮酸中毒

服用鈉 - 葡萄糖共同轉運蛋白 2(SGLT2)抑制劑(包括 Dapagliflozin)的病人，有發生酮酸中毒這種危及生命，需要緊急住院治療之嚴重疾病的案例 [見不良反應(6.1)]。服用 dapagliflozin 的病人有發生致命酮酸中毒的通報案例。XIGDUO XR 不可用於第一型糖尿病病人之治療 [見適應症 (1)]。

使用 XIGDUO XR 治療而呈現與嚴重代謝性酸中毒相符之徵兆與症狀的病人，不論血糖值如何，皆須就酮酸中毒進行評估，因為即使血糖值低於 250 mg/dL，酮酸中毒仍然可能伴隨 XIGDUO XR 而來。如果懷疑是酮酸中毒，應停用 XIGDUO XR，評估病人並立即開始治療。酮酸中毒的治療可能需要注射胰島素，補充液體和碳水化合物。

在許多上市後通報中，尤其是在第一型糖尿病病人，酮酸中毒並未立即被認出，治療也被延誤，因為血糖值低於一般對糖尿病酮酸中毒預期的數值(通常少於 250 mg/dL)。呈現的徵兆和症狀符合脫水和嚴重代謝性酸中毒，包括噁心、嘔吐、腹痛、身體不適、呼吸急促。在一些但不是所有的案例中，鑑定出誘發酮酸中毒的因子，例如胰島素劑量減少，急性發熱性疾病，由於熱量攝入減少，手術，胰臟疾病導致的胰島素不足(如第一型糖尿病，胰臟炎或胰臟手術的病史)，和酒精濫用。

啟用 XIGDUO XR 之前，考慮病人病史中可能誘發酮酸中毒的因素，包括任何原因引起胰臟分泌減少的胰島素缺乏，熱量限制和酒精濫用。

預計接受非緊急、選擇性手術的病人，應考慮至少 3 天前暫時中斷 XIGDUO XR。

對於用 XIGDUO XR 治療的病人，在已知誘發酮酸中毒的臨床情況(例如，由於急症或手術而長時間禁食)，考慮監測酮酸中毒並且暫停使用 XIGDUO XR。

教導病人有關酮酸中毒的症狀。並指導病人在症狀發生時，中斷 XIGDUO XR，並立即尋求醫療協助。

5.4 急性腎損傷

Dapagliflozin 導致血管內容積收縮[見警語和注意事項(5.1)]，並且可能引起急性腎衰竭。接受 dapagliflozin 治療的病人有急性腎損傷的上市後通報，有些病人需要住院和透析治療。

開始使用 dapagliflozin 時，可能會發現血清肌酸酐上升，及 eGFR 下降。老年病人和腎功能不全的病人可能比較容易受到這些變化的影響。在開始 dapagliflozin 之前，考慮可能使病人容易發生急性腎損傷的因子，包括血容量不足、慢性腎功能不全、充血性心衰竭和併用藥物(利尿劑、ACE 抑制劑、ARBs、NSAIDs)。考慮在進食量減少(例如急症或空腹)或體液流失(例如腸胃道疾病或過度暴露於高溫)的情況暫時停用 dapagliflozin；監測病人有無急性腎損傷的徵兆和症狀。如果發生急性腎損傷，立即停用 dapagliflozin 並開始治療。

應在開始使用 XIGDUO XR 前評估腎功能，此後還要定期監測。當 eGFR 低於 45 mL/min/1.73m²，不建議使用 XIGDUO XR。XIGDUO XR 禁用於 eGFR 低於 30 mL/min/1.73 m²的病人 [見用法用量(2.3)，禁忌症(4)，警語和注意事項(5.1)和在特殊族群之使用(8.6)]。

5.5 尿路敗血症和腎盂腎炎

接受 Dapagliflozin 和其他的 SGLT2 抑制劑的病人，有發生需要住院之嚴重泌尿道感染，包括尿路敗血症和腎盂腎炎的上市後通報案例。使用 SGLT2 抑制劑治療會增加尿路感染的風險。如有需要，評估病人有無泌尿道感染的徵兆和症狀，並且及時治療 [見不良反應(6.2)]。

5.6 與胰島素和胰島素分泌促進劑同時使用伴隨的低血糖

已知胰島素和胰島素分泌促進劑(例如 sulfonylurea)會引發低血糖。當 XIGDUO XR 與胰島素和/或胰島素分泌促進劑併用時，可能會增加低血糖的風險[見 *不良反應(6.1)*]。因此，與 XIGDUO XR 併用時，胰島素或胰島素分泌促進劑的劑量可能需要降低，以減少低血糖的風險 [見 *與其他藥物併用 (7.6)*]。

5.7 會陰部壞死性筋膜炎 (弗尼爾氏壞疽)

會陰部壞死性筋膜炎(弗尼爾氏壞疽)是一種罕見但嚴重且可能危及性命的壞死性感染，需要緊急手術治療。在接受 SGLT2 抑制劑(包括 dapagliflozin)之糖尿病病人的上市後監測中，曾發現會陰部壞死性筋膜炎的罕見案例；在女性與男性皆有病例。其中嚴重者也有可能住院、多次手術甚或死亡。

對於接受 XIGDUO XR 治療如有出現生殖器或會陰區域疼痛或壓痛、紅斑或腫脹並伴隨發燒或身體不適的病人，皆應評估是否發生壞死性筋膜炎。如有懷疑，應立即以廣效性抗生素進行治療，如有必要，可進行手術清創，停用 XIGDUO XR，密切監測血糖濃度，並提供適當的血糖控制替代療法。

5.8 維生素 B₁₂ 濃度

根據為期 29 週的 metformin 對照臨床試驗顯示，約有 7% 病人本來正常的血清維生素 B₁₂ 濃度會降到正常濃度以下，但並沒有臨床表徵；這可能是因為干擾從 B₁₂ 內因子(intrinsic factor)複合物吸收 B₁₂ 所致，可能與貧血有關，但只要停止使用 metformin 或補充維生素 B₁₂，似乎就可迅速恢復。

有些人(維生素 B₁₂ 或鈣攝取或吸收不足)似乎比較容易發生維生素 B₁₂ 濃度低於正常值的狀況。建議服用 XIGDUO XR 治療的病人每年檢測一次血液學參數且於每 2 至 3 年檢測維生素 B₁₂ 濃度，並確認是否出現異常 [見 *不良反應 (6.1)*]。

5.9 生殖器真菌感染

Dapagliflozin 增加生殖器真菌感染的風險。有生殖器真菌感染病史的病人比較容易發生生殖器真菌感染 [見 *不良反應 (6.1)*]。進行適當的監測和治療。

6 不良反應

以下重要不良反應描述於下和仿單其他部分：

- 乳酸中毒[見 *警語和注意事項(5.1)*]
- 低血壓[見 *警語和注意事項(5.2)*]
- 酮酸中毒[見 *警語和注意事項(5.3)*]
- 急性腎損傷[見 *警語和注意事項(5.4)*]
- 尿路敗血症和腎盂腎炎[見 *警語和注意事項(5.5)*]
- 使用已知會引發低血糖的藥物[見 *警語和注意事項(5.6)*]
- 會陰部壞死性筋膜炎 (弗尼爾氏壞疽) [見 *警語和注意事項(5.7)*]
- 維生素 B₁₂ 濃度[見 *警語和注意事項(5.8)*]
- 生殖器真菌感染[見 *警語和注意事項(5.9)*]

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在各種不同的條件下進行的，因此藥物臨床試驗中觀察到的不良反應發生率，不能與在另一藥物的臨床試驗中觀察到的發生率直接比較，也未必能反映臨床實務上觀察到的不良反應發生率。

用從 8 個 dapagliflozin 與速效型或緩釋型 metformin 併用的短期安慰劑對照研究的預設病人群體得到的資料來評估安全性。這個病人群體包括一些附加研究 (metformin 單獨使用、與雙基胜肽酶[dipeptidyl peptidase-4, 簡稱 DPP-4]抑制劑和 metformin 併用、或與胰島素和 metformin 併用、2 個與 metformin 之初始併用研究, 以及 2 個心血管疾病[CVD]和第二型糖尿病病人接受其一般治療[以 metformin 為背景治療]的研究)。就包括含有或不含 metformin 背景治療的研究而言, 只有接受 metformin 的病人被納入 8 個安慰劑對照研究病人群體中。在這 8 項研究中, 983 名病人接受 dapagliflozin 10 mg 每天一次和 metformin 治療, 1185 名病人接受安慰劑和 metformin 治療。這 8 項研究的平均暴露時間為 23 週。受試者平均年齡 57 歲, 其中 2% 超過 75 歲。54% 是男性; 88% 為白人, 6% 為亞裔, 3% 為黑人或非裔美國人。在基線時, 受試者的糖尿病病齡平均 8 年, 平均糖化血色素 A1c (HbA1c) 為 8.4%, 90% 的腎功能正常或輕度受損, 10% 病人腎功能中度受損。

這 8 項短期安慰劑對照研究病人群的不良事件總發生率在 dapagliflozin 10 mg 和 metformin 治療組為 60.3%, 安慰劑和 metformin 組為 58.2%。dapagliflozin 10 mg 和 metformin 治療組因不良事件停止治療的比例是 4%, 安慰劑和 metformin 組則是 3.3%。最常導致停藥, 而且 dapagliflozin 10 mg 和 metformin 治療組至少有 3 名病人通報的事件是腎功能不全(0.7%)、血液肌酸酐增加(0.2%)、腎肌酸酐清除率降低(0.2%)、尿路感染(0.2%)。

表 1 顯示與使用 dapagliflozin 和 metformin 相關的常見不良反應。這些不良反應在基線時不存在, dapagliflozin 和 metformin 組比安慰劑組更常發生, 而且在 dapagliflozin 5 mg 或 dapagliflozin 10 mg 治療組發生率至少是 2%。

表 1：在安慰劑對照研究中，dapagliflozin 和 metformin 治療組發生率≥2%的不良反應

不良反應	病人%		
	合併 8 項安慰劑對照研究		
	安慰劑和 Metformin N=1185	Dapagliflozin 5 mg和 Metformin N=410	Dapagliflozin 10 mg和 Metformin N=983
女性生殖器真菌感染 ¹	1.5	9.4	9.3
鼻咽炎	5.9	6.3	5.2
尿路感染 ²	3.6	6.1	5.5
腹瀉	5.6	5.9	4.2
頭痛	2.8	5.4	3.3
男性生殖器真菌感染 ³	0	4.3	3.6
流感	2.4	4.1	2.6
噁心	2.0	3.9	2.6
背痛	3.2	3.4	2.5
頭暈	2.2	3.2	1.8
咳嗽	1.9	3.2	1.4
便秘	1.6	2.9	1.9
血脂異常	1.4	2.7	1.5
咽炎	1.1	2.7	1.5
排尿增加 ⁴	1.4	2.4	2.6
排尿不適	1.1	2.2	1.6

1 生殖器真菌感染包括以下不良反應，按女性通報頻率順序列出：外陰陰道真菌感染、陰道感染、生殖器感染、陰道炎、黴菌性生殖器感染、念珠菌性外陰陰道炎、外陰周圍膿腫、生殖器念珠菌病和細菌性陰道炎。(女性病人數 N：安慰劑和 metformin= 534 · dapagliflozin 5 mg 和 metformin= 223 · dapagliflozin 10 mg 和 metformin= 430)。

2 尿路感染包括以下不良反應，按通報頻率順序列出：尿路感染、膀胱炎、腎盂腎炎、尿道炎、和前列腺炎。

3 生殖器真菌感染包括以下不良反應，按男性通報頻率順序列出：龜頭炎、黴菌性生殖器感染、念珠菌性龜頭炎、生殖器念珠菌病、生殖器感染、包皮、龜頭包皮。 (男性病人數 N：安慰劑和 metformin= 651 · dapagliflozin 5 mg 和 metformin= 187 · dapagliflozin 10 mg 和 metformin= 553)。

4 排尿增加包括以下不良反應，按通報頻率順序列出：頻尿、多尿、尿量增加。

Metformin HCl

在緩釋型 metformin 單一療法的安慰劑對照試驗中，腹瀉和噁心/嘔吐在 metformin 治療組病人的發生率超過 5%，而且比在安慰劑治療組中更常見(腹瀉：9.6%比 2.6%，噁心/嘔吐：6.5%比 1.5%)。在緩釋型 metformin 治療組中，0.6%病人因腹瀉導致停藥。

合併 12 項 dapagliflozin 5 和 10 mg 對於血糖控制的安慰劑對照研究

Dapagliflozin

表 2 中的資料來自 12 項為期 12 至 24 週安慰劑對照研究。Dapagliflozin 在 4 項研究中作為單一療法，在另外 8 項研究中作為背景抗糖尿病治療的附加療法或與 metformin 之合併療法 [見 *臨床研究(14.1)*]。這些資料顯示，2338 名病人對 dapagliflozin 的平均暴露時間為 21 週。病人接受安慰劑 (N=1393)、dapagliflozin 5 mg (N=1145)、或 dapagliflozin 10 mg (N=1193)，皆為每天 1 次。受試者平均年齡 55 歲，其中 2% 超過 75 歲；50% 是男性；81% 為白人，14% 為亞裔，3% 為黑人或非裔美國人。在基線時，受試者糖尿病病齡平均 6 年，平均 HbA1c 為 8.3%，21% 確定有糖尿病併發症。92% 病人基線腎功能正常或輕度受損，8% 病人中度受損(平均 eGFR 86 mL/min/1.73 m²)。

表 2 顯示與使用 dapagliflozin 相關的常見不良反應。這些不良反應在基線時不存在，dapagliflozin 組比安慰劑組更常發生，而且在 dapagliflozin 5 mg 或 dapagliflozin 10 mg 發生率至少是 2%。

表 2：在安慰劑對照研究中，dapagliflozin 治療組發生率≥2%的不良反應

不良反應	病人%		
	合併 12 項安慰劑對照研究		
	安慰劑 N=1393	Dapagliflozin 5 mg N=1145	Dapagliflozin 10 mg N=1193
女性生殖器真菌感染 ¹	1.5	8.4	6.9
鼻咽炎	6.2	6.6	6.3
尿路感染 ²	3.7	5.7	4.3
背痛	3.2	3.1	4.2
排尿增加 ³	1.7	2.9	3.8
男性生殖器真菌感染 ⁴	0.3	2.8	2.7
噁心	2.4	2.8	2.5
流感	2.3	2.7	2.3
血脂異常	1.5	2.1	2.5
便秘	1.5	2.2	1.9
排尿不適	0.7	1.6	2.1
肢痛	1.4	2.0	1.7

¹ 生殖器真菌感染包括以下不良反應，按女性通報頻率順序列出：外陰陰道真菌感染、陰道感染、外陰陰道念珠菌病、外陰陰道炎、生殖器感染、生殖器念珠菌病、黴菌性生殖器感染、外陰炎、生殖泌尿道感染、外陰周圍膿腫和細菌性陰道炎。(女性病人數 N：安慰劑 = 677 · dapagliflozin 5 mg = 581 · dapagliflozin 10 mg = 598)。

² 尿路感染包括以下不良反應，按通報頻率順序列出：尿路感染、膀胱炎、大腸桿菌尿路感染、生殖泌尿道感染、腎盂腎炎、膀胱三角炎、尿道炎、腎感染和前列腺炎。

³ 排尿增加包括以下不良反應，按通報頻率順序列出：頻尿、多尿、尿量增加。

⁴ 生殖器真菌感染包括以下不良反應，按男性通報頻率順序列出：龜頭炎、黴菌性生殖器感染、念珠菌性龜頭炎、生殖器念珠菌病、男性生殖器感染、陰莖感染、龜頭包皮皮炎、龜頭感染、生殖器感染、包皮皮炎。(男性病人數 N：安慰劑= 716 · dapagliflozin 5 mg = 564 · dapagliflozin 10 mg = 595)。

合併 13 項 dapagliflozin 10 mg 對於血糖控制的安慰劑對照研究

在一項較大的安慰劑對照合併研究進行了 dapagliflozin 10 mg 的評估。這個對照合併研究結合了 13 項安慰劑對照研究，包括 3 項單一療法研究，9 項附加於背景抗糖尿病治療研究，和一項與 metformin 初始合併研究。在這 13 項研究中，2360 名病人接受 dapagliflozin 10 mg 治療每天 1 次，平均暴露時間為 22 週。受試者平均年齡 59 歲，其中 4% 超過 75 歲；58% 是男性；84% 為白人，9% 為亞裔，3% 為黑人或非裔美國人。在基線時，受試者糖尿病病齡平均 9 年，平均 HbA1c 為 8.2%，30% 確定有大血管疾病。88% 病人基線腎功能正常或輕度受損，11 % 病人中度受損(平均 eGFR 82 mL/min/1.73 m²)。

血容量不足

Dapagliflozin 引起滲透性利尿，可能導致血管內容積減少。表 3 顯示對 12 項和 13 項短期安慰劑對照研究的統整及 DECLARE 試驗中與血容量不足相關的不良反應(包括脫水、低血容量、姿勢性低血壓、或低血壓的報告)[見 警語和注意事項 (5.2)]。

表 3：Dapagliflozin 臨床研究中血容量不足¹的不良反應

	12項安慰劑對照研究的合併			13項安慰劑對照研究的合併		DECLARE試驗	
	安慰劑	Dapagliflozin 5 mg	Dapagliflozin 10 mg	安慰劑	Dapagliflozin 10 mg	安慰劑	Dapagliflozin 10mg
人群總數N (%)	N=1393 5 (0.4%)	N=1145 7 (0.6%)	N=1193 9 (0.8%)	N=2295 17 (0.7%)	N=2360 27 (1.1%)	N=8569 207 (2.4%)	N=8574 213 (2.5%)
子群病人數 n (%)							
使用環利尿劑的病人	n=55 1 (1.8%)	n=40 0	n=31 3 (9.7%)	n=267 4 (1.5%)	n=236 6 (2.5%)	n=934 57 (6.1%)	n=866 57 (6.6%)
中度腎功能不全病人 eGFR ≥30且<60 mL/min/1.73 m ²	n=107 2 (1.9%)	n=107 1 (0.9%)	n=89 1 (1.1%)	n=268 4 (1.5%)	n=265 5 (1.9%)	N=658 30 (4.6%)	n=604 35 (5.8%)
年齡≥65歲病人	n=276 1 (0.4%)	n=216 1 (0.5%)	n=204 3 (1.5%)	n=711 6 (0.8%)	n=665 11 (1.7%)	n=3950 121 (3.1%)	n=3948 117 (3.0%)

¹ 血容量不足包括脫水、低血容量、姿勢性低血壓、或低血壓的報告。

低血糖

表 4 中顯示各項研究的低血糖發生率[見 臨床研究(14.1)]。當 dapagliflozin 附加於 sulfonylurea 類或胰島素時，更容易發生低血糖[見 警語和注意事項(5.6)]。

表 4：在對照臨床研究中重度低血糖*和血糖值< 54 mg/dL 之低血糖+的發生率

	安慰劑	Dapagliflozin 5 mg	Dapagliflozin 10 mg
附加於 Metformin* (24 週)	N=137	N=137	N=135
重度 [n (%)]	0	0	0
血糖值 < 54 mg/dL [n (%)]	0	0	0
附加於 DPP4 抑制劑 (有或無 Metformin) (24 週)	N=226	–	N=225
重度 [n (%)]	0	–	1 (0.4)
血糖值 < 54 mg/dL [n (%)]	1 (0.4)	–	1 (0.4)
附加於胰島素有或無其他 OADs† (24 週)	N=197	N=212	N=196
重度 [n (%)]	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (1.0)
血糖值 < 54 mg/dL [n (%)]	43 (21.8)	55 (25.9)	45 (23.0)

* 重度低血糖事件被定義為無論血糖值為何，其意識或行為嚴重受損，需要外界(第三方)幫助，並於介入後迅速恢復。

† 血糖值 < 54 mg/dL (3 mmol/L) 的低血糖事件被定義為其低血糖達血糖設限但未達重度事件。

‡ OAD = 口服降血糖藥療法。

在 DECLRAE 試驗中[見臨床試驗(14.2)]，8574 名 dapagliflozin 10mg 治療組的病人中有 58 人(0.7%)、8569 名安慰劑組的病人中有 83 人(1.0%)通報出現重度低血糖事件。

生殖器真菌感染

使用 dapagliflozin 治療較常發生生殖器真菌感染。在 12 項安慰劑對照研究的合併中，通報生殖器黴菌性感染的比例，使用安慰劑的病人為 0.9%，使用 dapagliflozin 5 mg 的病人為 5.7%，使用 dapagliflozin 10 mg 的病人為 4.8%。由於生殖器感染停藥的比例，使用安慰劑治療的病人為 0%，使用 dapagliflozin 10 mg 治療的病人為 0.2%。通報感染的頻率女性比男性高(見表 2)。最常見的生殖器真菌感染在女性是外陰陰道真菌感染，男性則是龜頭炎。有生殖器真菌感染病史的病人和無既往史的病人比較，更容易在研究期間發生生殖器黴菌性感染(安慰劑組、dapagliflozin 5 mg 組和 dapagliflozin 10 mg 組分別是 10.0%、23.1%和 25.0%比 0.8%、5.9%和 5.0%)。在 DECLARE 試驗中[見臨床試驗(14.2)]，分別在 dapagliflozin 10mg 治療組中有 < 0.1% 的病人及安慰劑組中有 < 0.1% 的病人通報出現嚴重生殖器黴菌感染。另因生殖器感染而導致停用試驗藥物的病人，在 dapagliflozin 10mg 治療組中為 0.9%，在安慰劑組中為 < 0.1%。

過敏反應

使用 dapagliflozin 治療有發生過敏反應的報告(例如血管水腫、蕁麻疹、過敏性)。在臨床研究中，報告嚴重過敏反應和嚴重皮膚不良反應和血管水腫的比例，使用對比藥治療的病人為 0.2%，使用 dapagliflozin 治療的病人為 0.3%。如果發生過敏反應，應停用 dapagliflozin，按照照護標準治療，並且監視直至徵候和症狀消除。

酮酸中毒

在 DECLARE 試驗中 [見臨床試驗 (14.2)]，8574 名 dapagliflozin 治療組的病人中有 27 名、8569 名安慰劑組的病人中有 12 名通報出現糖尿病酮酸中毒(DKA)的事件，事件平均分布於試驗期間。

實驗室檢驗

血清肌酸酐上升及 eGFR 下降

開始使用 dapagliflozin 時，可能導致血清肌酸酐上升及 eGFR 下降。基線時腎功能正常或輕微腎功能不全的病人，其血清肌酸酐及 eGFR 在第 24 週時回歸到基線。中度腎功能不全的病人(eGFR 30 至低於 60 ml/min/1.73m²)其 eGFR 呈現持續性下降 [見警語和注意事項(5.4)及作用機制(12.1)]。

血球容積比(Hematocrit)增加

Dapagliflozin

13 項安慰劑對照研究的合併數據顯示，在使用 dapagliflozin 的病人觀察到血球容積比平均值在第 1 週開始較基線值增加，而且繼續增加，到第 16 週時觀察到與基線值的最大平均差。在第 24 週時，血球容積比相較於基線的平均變化，安慰劑組為-0.33%，dapagliflozin 10 mg 組為 2.30%。至第 24 週，血球容積比值>55%的比例，安慰劑組為 0.4%，dapagliflozin 10 mg 組為 1.3%。

低密度脂蛋白膽固醇增加

Dapagliflozin

在 13 項安慰劑對照研究的合併數據中，比較使用 dapagliflozin 病人與使用安慰劑病人平均血脂值相較於基線的變化。在第 24 週時，安慰劑組和 dapagliflozin 10 mg 組相較於基線的平均變化，總膽固醇是 0.0%比 2.5%，LDL 膽固醇是-1.0%比 2.9%。在 DECLARE 試驗中[見臨床試驗(14.2)]，dapagliflozin 10mg 治療組及安慰劑組病人其四年後的總膽固醇從基線平均變化分別是 0.4 mg/dL 及-4.1 mg/dL，而 LDL 膽固醇分別是-2.5 mg/dL 及-4.4 mg/dL。

維生素 B₁₂ 濃度

Metformin HCl

在為期 29 週的 metformin 臨床試驗中，觀察到約 7%的病人其血清維生素 B₁₂ 的濃度由正常值降低至低於正常的階段。

6.2 上市後經驗

Dapagliflozin

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

- 酮酸中毒
- 急性腎損傷
- 尿路敗血症和腎盂腎炎
- 會陰部壞死性筋膜炎 (弗尼爾氏壞疽)
- 皮疹

Metformin HCl

- 膽汁鬱積型、肝細胞型和混合型肝損傷

7 藥物交互作用

7.1 陽性尿糖試驗

Dapagliflozin

不建議服用 SGLT2 抑制劑的病人用尿糖試驗監測血糖控制，因為 SGLT2 抑制劑增加尿糖排泄，會導致陽性尿糖試驗。改用其他方法監測血糖控制。

7.2 干擾 1,5-脫水葡萄糖醇(1,5-AG)檢測

Dapagliflozin

因為在服用 SGLT2 抑制劑的病人中，用 1,5-AG 測量值來評估血糖控制並不可靠，所以不建議用 1,5-AG 檢測法監測血糖控制。改用其他方法監測血糖控制。

7.3 碳酸酐酶抑制劑(Carbonic Anhydrase Inhibitor)

Topiramate 或其他碳酸酐酶抑制劑(例如 zonisamide、acetazolamide 或 dichlorphenamide)常導致血清重碳酸鹽濃度降低，誘發正常陰離子間隙性、高氯性代謝性酸中毒(non-anion gap, hyperchloremic metabolic acidosis)。這些藥物與 XIGDUO XR 同時使用可能會增加乳酸中毒的風險。考慮更頻繁地監測這些病人。

7.4 減少 Metformin 清除的藥物

併用會干擾涉及 metformin 腎清除的共同腎小管運輸系統的藥物(例如有機陽離子轉運蛋白-2 [OCT2] /多重藥物與毒素排出轉運蛋白[MATE]抑制劑，例如 ranolazine、vandetanib、dolutegravir 和 cimetidine)可能會增加 metformin 的全身暴露量，並且可能增加乳酸中毒的風險[見 *臨床藥理學*(12.3)]。考慮併用的效益和風險。

7.5 酒精

已知酒精會加強 metformin 對乳酸代謝的影響。警告服用 XIGDUO XR 的病人不要飲酒過度。

7.6 影響血糖控制的藥物

Metformin HCl

某些藥物可能會導致高血糖症，並且可能導致血糖失控。這些藥物包括 thiazides 類和其他利尿劑、皮質類固醇、phenothiazines 類、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、鈣離子通道阻斷劑和 isoniazid。當服用 XIGDUO XR 的病人與這些藥物併服時，應密切觀察病人是否發生血糖失控情況。當服用 XIGDUO XR 的病人停止併服這些藥物時，應密切觀察病人是否發生低血糖。

8 在特殊族群之使用

8.1 懷孕

風險摘要

依據動物資料顯示有腎臟不良反應，不建議在懷孕的第二和第三孕期中使用 XIGDUO XR。

懷孕女性使用 XIGDUO XR 或 dapagliflozin 的資料有限，不足以判斷對於重大先天缺陷或流產的藥物相關風險。於已發表的研究中，在懷孕中使用 metformin，無通報顯示 metformin 與重大先天缺陷或流產的風險具明顯相關[見 *試驗資料*]。糖尿病控制不佳對於懷孕中母親和胎兒是有風險的[見 *臨床評估事項*]。

在動物試驗中，在對應至人類懷孕第二孕期後期和第三孕期的腎臟發育期間，大鼠暴露於 dapagliflozin 時，所有測試劑量皆曾觀察到非完全可逆的腎盂及腎小管不良擴張；最低劑量的暴露量是臨床劑量 10 mg 的 15 倍[見試驗資料]。

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

臨床評估事項

疾病相關的母體和/或胚胎/胎兒風險

懷孕中糖尿病控制不佳會增加母體罹患糖尿病酮酸血症、子癇前症、自發性流產、早產及分娩併發症的風險。糖尿病控制不佳會增加胎兒發生重大先天缺陷、死胎及巨嬰症相關發病率的風險。

試驗資料

人體試驗資料

於上市後研究的已發表資料中，在懷孕中使用 metformin，無通報顯示 metformin 與重大先天缺陷、流產或對母親/胎兒的有害影響具明顯相關。然而，因為試驗方法的限制(包含樣本數少和不一致的對照組)，這些研究無法明確地確立與 metformin 相關之風險的不存在性。

動物試驗資料

Dapagliflozin

大鼠幼鼠從出生後(PND)第 21 天至第 90 天(PND 90)被直接給予 dapagliflozin 1、15 或 75 mg/kg/天的劑量，所有劑量組都會增加腎臟重量及增加腎盂和腎小管擴張發生率。根據 AUC 計算，最低測試劑量的暴露量是人類臨床暴露量 10mg 的 15 倍。在幼年動物所觀察到的腎盂和小管擴張並未在 1 個月的恢復期內完全恢復。

在一項周產期前後的發育研究中，對懷孕大鼠從妊娠第 6 天至哺乳第 21 天給予 dapagliflozin 1、15 或 75 mg/kg/天的劑量，而幼鼠在出生之前和整個哺乳期都間接暴露於此藥。在接受 75 mg/kg/天劑量之懷孕大鼠的 21 天大之幼鼠子代中，觀察到腎盂擴張發生率或嚴重程度增加(根據 AUC 計算，懷孕大鼠和幼鼠的 dapagliflozin 暴露量分別相當於人類臨床暴露量 10mg 的 1415 倍和 137 倍)。根據 AUC 計算，在高於或等於臨床劑量 10mg 的 29 倍時，觀察到幼鼠呈現與劑量相關的體重減輕。在 1 mg/kg/天(根據 AUC 計算，臨床劑量 10mg 的 19 倍)劑量組中，並未發現對於發育評估指標的不良影響。這些藥物暴露的結果發生在大鼠腎臟發育之期間，相當於人類發育期的第二期晚期與第三期。

在大鼠和兔子胚胎胎兒發育研究中，在相當於人類懷孕初期(first trimester)器官形成期的期間給予 dapagliflozin。在大鼠劑量高於 75 mg/kg/天(根據 AUC 計算，臨床劑量 10 mg 的 1441 倍)時，dapagliflozin 仍無胚胎致死性，亦無致畸胎性。大鼠胎兒與劑量相關的影響(結構上的異常及體重下降)僅發生在接受較高劑量，高於 150 mg/kg(根據 AUC 計算，超過臨床劑量 10 mg 的 2344 倍)時，其與母體毒性有關。當兔子接受高於 180mg/kg/天的劑量時(根據 AUC 計算，臨床劑量 10mg 的 1191 倍)未觀察到發育毒性。

Metformin HCl

Metformin HCl 在高達 600mg/kg/天的劑量下，對懷孕大鼠和兔子在器官形成期的期間都沒有造成不良發展影響。如果分別以大鼠和兔子的體表面積(mg/m²)，其暴露量相當於 2000mg 臨床劑量的 2 倍和 6 倍。胎兒的藥物濃度檢測結果顯示，胎盤可部分屏障 metformin (placental barrier)。

8.2 哺乳

風險摘要

尚無資料顯示 XIGDUO XR 或 dapagliflozin 是否會分泌至人類乳汁、對接受哺乳嬰兒的影響，或對乳汁分泌的影響。目前對於 metformin 會分泌至人類乳汁的已發表研究有限[見試驗資料]。然而，資料仍不足以顯示 metformin 對於接受哺乳嬰兒的影響，且無資料顯示 metformin 對於乳汁分泌的影響。

Dapagliflozin 會分泌至哺乳大鼠的乳汁中[見試驗資料]。然而，不同物種的泌乳生理學各有差異，因此目前尚未確立這些資料的臨床相關性。由於人類腎臟在子宮內和出生後 2 年內發育成熟，這段期間哺乳暴露可能對人類腎臟的發育有風險。

由於對接受哺乳嬰兒可能潛在嚴重不良反應的風險，不建議使用 XIGDUO XR 的婦女在哺乳時使用。

試驗資料

Dapagliflozin

Dapagliflozin 在大鼠乳汁中出現的乳汁/血漿比為 0.49，顯示 dapagliflozin 和其代謝物會轉移進入乳汁，其濃度約為母體血漿中的 50%。直接暴露於 dapagliflozin 的幼鼠顯示其在成熟期間具有腎臟發育的風險(腎盂和腎小管擴張)。

Metformin HCl

已發表的臨床哺乳研究顯示 metformin 會分泌至人類乳汁中，導致胎兒會接受到約母體體重調整劑量的 0.11% 至 1%，乳汁/血漿的比例在 0.13 至 1 之間。然而，因樣本數少且蒐集到的胎兒不良反應資料有限，這些研究並非設計以確立 metformin 使用在哺乳期間的風險。

8.3 具有生育能力的女性與男性

請與停經前的婦女討論意外懷孕的可能性，因為 metformin 治療可能造成某些無排卵的婦女開始排卵。

8.4 兒童使用

尚未確立未滿 18 歲的兒童病人使用 XIGDUO XR 的安全性和有效性。

8.5 老年人使用

XIGDUO XR

尚無根據年齡調整 XIGDUO XR 劑量的建議。建議更頻繁地評估老年病人的腎功能。

Dapagliflozin

在 21 項評估 dapagliflozin 改善血糖控制療效的雙盲對照性臨床研究的統整中，5936 名使用 dapagliflozin 治療的病人中，65 歲以上有 1424 人(24%)，75 歲以上有 207 人(3.5%)。調整腎功能(eGFR)水平之後，未滿 65 歲的病人和 65 歲以上病人的療效相似。在年齡≥65 歲的病人中，使用 dapagliflozin 治療的病人出現低血壓不良反應的比例較高 [見警語和注意事項(5.2) 和不良反應(6.1)]。

Metformin HCl

由於 metformin 對照臨床研究所納入的老年病人人數不夠多，所以無法確定其反應是否和年輕病人不同。一般而言，應該謹慎選擇老年病人的劑量，通常從給藥範圍的低端開始，反映出肝、腎或心臟功能減退、同時並存疾病或其他藥物治療的頻率較高，乳酸中毒的風險較高。在老年病人中更頻繁地評估腎功能 [見警語和注意事項(5.1)]。

8.6 腎功能不全

Dapagliflozin

當病人 eGFR 低於 45 mL/min/1.73m² 時，不建議使用 dapagliflozin [見用法用量(2.3)、警語和注意事項(5.4)]，且 dapagliflozin 禁用於嚴重腎功能不全(eGFR 低於 30 mL/min/1.73m²)或 ESRD 的病人 [見禁忌(4)]。

在兩項包括中度腎功能不全病人(eGFR 45 至低於 60 mL/min/1.73 m² 和 eGFR 30 至低於 60 mL/min/1.73m²)的血糖控制研究中評估 dapagliflozin [見臨床研究(14.1)]。在一項病人 eGFR 45 至低於 60 mL/min/1.73m² 的研究中，dapagliflozin 的安全性與一般第二型糖尿病病人相似。儘管相較於安慰劑組，dapagliflozin 組的病人其 eGFR 下降。但在停止治療後，其 eGFR 向基線回歸。使用 dapagliflozin 作為血糖控制的腎功能不全病人，其較可能發生低血壓且發生急性腎損傷的風險較高。在一項病人 eGFR 30 至低於 60 mL/min/1.73m² 的研究中，有 13 名病人使用 dapagliflozin 的治療期間發生骨折，其中安慰劑組未發生骨折。

Metformin HCl

Metformin 大部分藉由腎臟排出，metformin 蓄積和乳酸中毒的風險隨著腎功能不全的程度而增加。XIGDUO XR 不可用於腎絲球體過濾率(eGFR)低於 30 mL/min/1.73m² 的重度腎功能不全病人 [見用法用量(2.3)、禁忌症(4)、警語和注意事項(5.1)和臨床藥理學(12.3)]。

8.7 肝功能不全

肝功能不全病人使用 metformin 與一些乳酸中毒病例有關。XIGDUO XR 不建議用於肝功能不全病人[見警告和注意事項(5.1)]。

10 用藥過量

Dapagliflozin

Dapagliflozin 在臨床開發期間沒有用藥過量報告。萬一發生用藥過量，聯繫毒藥物管控中心(Poisoning Control center)。可根據病人口述的臨床狀態進行支持性治療。尚未研究通過血液透析排除 dapagliflozin。

Metformin HCl

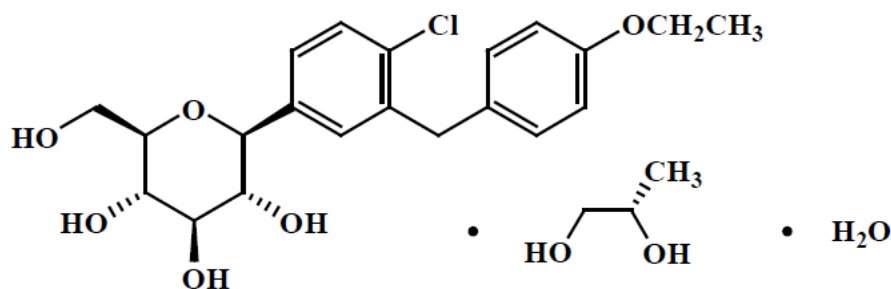
Metformin HCl 曾經發生過用藥過量的情況，其中包括服用量超過 50 克。在 metformin 用藥過量的病例中，大約 32% 有乳酸中毒的報告[見警語和注意事項(5.1)]。因為 metformin 可以透析，在良好的血行動力情況下，清除率高達 170 mL/min，所以懷疑病人發生 metformin 過量時，血液透析可以有效移除病人體內堆積的藥物。

11 說明

XIGDUO XR (dapagliflozin 和緩釋型 metformin HCl) 錠含有兩種用於治療第二型糖尿病的口服降血糖藥：dapagliflozin 和 metformin HCl。

Dapagliflozin

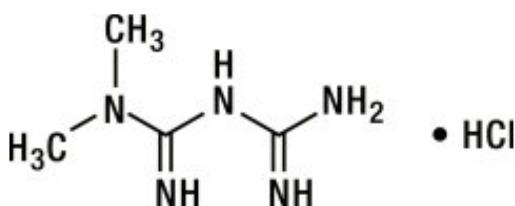
Dapagliflozin 化學上被描述為 D-glucitol, 1,5-anhydro-1-C-[4-chloro-3-[(4-ethoxyphenyl)methyl]phenyl]-, (1S)-, compounded with (2S)-1,2-propanediol, hydrate (1:1:1)。實驗式是 C₂₁H₂₅ClO₆•C₃H₈O₂•H₂O，分子量 502.98。結構式如下：



Metformin

hydrochloride

Metformin hydrochloride (N,N-dimethylimidodicarbonimidic diamide hydrochloride)為白色至灰白色結晶化合物，分子式為 $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ，分子量 165.63。Metformin hydrochloride 易溶於水，微溶於乙醇，幾乎不溶於丙酮、乙醚及氯仿；metformin 的 pKa 值為 12.4；1% 的 metformin hydrochloride 水溶液 pH 值為 6.68。結構式如下：



XIGDUO XR

XIGDUO XR 是口服錠，含有相當於 5 mg dapagliflozin 的 dapagliflozin propanediol 和 500 mg metformin hydrochloride，相當於 389.9mg metformin base (XIGDUO XR 5 mg/500 mg)；相當於 5 mg dapagliflozin 的 dapagliflozin propanediol 和 1000 mg metformin hydrochloride，相當於 779.86 mg metformin base (XIGDUO XR 5 mg/1000 mg)；相當於 10 mg dapagliflozin 的 dapagliflozin propanediol 和 500 mg metformin hydrochloride，相當於 389.9 mg metformin base (XIGDUO XR 10 mg/500 mg)；或相當於 10 mg dapagliflozin 的 dapagliflozin propanediol 和 1000 mg metformin hydrochloride，相當於 779.86 mg metformin base (XIGDUO XR 10 mg/1000 mg)。

XIGDUO XR 膜衣錠含有以下非活性成分：微晶纖維素、無水乳糖、交聯聚維酮、二氧化矽、硬脂酸鎂、羧甲基纖維素鈉、和羥丙甲纖維素 2208。5 mg/500 mg 和 10mg/500 mg XIGDUO XR 錠還含有羥丙甲纖維素 2910。

膜衣含有下列非活性成分：聚乙烯醇、二氧化鈦、聚乙二醇和滑石。此外，XIGDUO XR 5 mg/500 mg 錠的膜衣含有 FD&C 黃色 6 號/日落黃 FCF 鋁麗基，XIGDUO XR 5 mg/1000 mg、10 mg/500 mg 和 10 mg/1000 mg 錠的膜衣含有氧化鐵。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

XIGDUO XR

XIGDUO XR 結合了兩種作用機制互補的降血糖藥，改善第二型糖尿病病人的血糖控制：一為 dapagliflozin，是一種鈉-葡萄糖協同轉運蛋白 2 (SGLT2) 抑制劑，另一為 metformin HCl，是一種 biguanide 類藥物。

Dapagliflozin

在近端腎小管表現的鈉-葡萄糖協同轉運蛋白 2(SGLT2) · 負責再吸收大部分在人類腎小管腔內被過濾的葡萄糖。Dapagliflozin 是 SGLT2 的抑制劑。通過抑制 SGLT2 · dapagliflozin 減少已過濾葡萄糖的再吸收和減低葡萄糖腎閾值 · 因此增加尿糖排泄。Dapagliflozin 也會降低鈉的再吸收並增加鈉輸送至遠曲小管 · 其可能影響一些生理作用 · 包括但不限於：減少心臟的前負荷及後負荷、和交感神經活動的向下調控作用。

Metformin HCl

Metformin 為一種降血糖劑 · 可改善第二型糖尿病病人的葡萄糖耐受性 · 降低基礎血糖值和飯後血糖值。Metformin 能減少肝臟葡萄糖生成、減少腸道的葡萄糖吸收 · 並藉由增加周邊葡萄糖的攝取和利用 · 從而改善胰島素的敏感性。接受 metformin 治療時 · 胰島素的分泌量能保持不變 · 而空腹胰島素濃度和全天的血漿胰島素反應可能會降低。

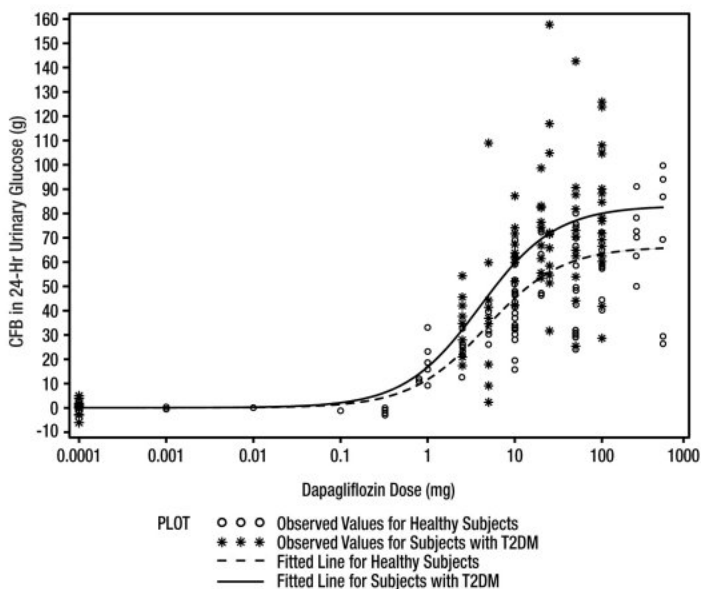
12.2 藥效學

一般

Dapagliflozin

健康受試者和在第二型糖尿病病人使用 dapagliflozin 後 · 尿中葡萄糖排泄量增加(見圖 1)。第二型糖尿病病人服用 dapagliflozin 每天 5 或 10 mg 的劑量 12 週 · 導致每天約 70 克尿中葡萄糖排泄量。使用 dapagliflozin 每天 20 mg 的劑量 · 觀察到接近最大葡萄糖排泄。Dapagliflozin 造成的尿糖排泄也導致尿量增加[見不良反應反應(6.1)]。

圖 1：健康受試者和第二型糖尿病受試者(T2DM)服藥後 · 24 小時尿糖量從基線變化對 dapagliflozin 劑量的散佈圖和配適曲線(半對數圖)



心臟電生理

在健康受試者的研究中 · 直到 dapagliflozin 每日劑量達 150 mg (建議最大劑量的 15 倍) · 皆未見臨床上有意義的 QTc 間期延長。此外 · 健康受試者服用單劑量 dapagliflozin 直到 500 mg(建議最大劑量的 50 倍) · 亦未見臨床上有意義的 QTc 間期影響。

12.3 藥動學

XIGDUO XR

XIGDUO XR 複方錠被認為與同時投與相同劑量的 dapagliflozin (FORXIGA™)和緩釋型 metformin hydrochloride (GLUCOPHAGE® XR) 個別錠劑具有生體相等性。

健康受試者在吃完標準餐後服用 XIGDUO XR 與空腹服藥相比，達到的 dapagliflozin 和緩釋型 metformin 暴露量相同。與空腹服藥相比，與標準餐併服導致 dapagliflozin 的最高血漿濃度降低 35%，而且延遲 1 至 2 小時達到。這種食物影響不具臨床意義。服用 XIGDUO XR 複方錠時，食物對 metformin 的藥動學沒有相關影響。

吸收

Dapagliflozin

在空腹狀態下口服 dapagliflozin 後，通常在 2 小時內達到最高血漿濃度(C_{max})。 C_{max} 和 AUC 值在治療劑量範圍內隨劑量增加而成比例增加。服用 10 mg 劑量後，dapagliflozin 的絕對口服生體可用率為 78%。Dapagliflozin 與高脂肪餐併服， C_{max} 可降低 50%， T_{max} 延後約 1 小時，但與空腹狀態比較，不改變 AUC。這些變化不具臨床意義，因此 dapagliflozin 可與食物併服，也可空腹服用。

Metformin HCl

口服單劑量緩釋型 metformin 後，達到 C_{max} 的時間中位數是 7 小時，範圍從 4 至 8 小時。Metformin 緩釋錠與食物併服時，metformin 的吸收程度大約增加 50% (測量 AUC)。食物對 metformin 的 C_{max} 和 T_{max} 沒有影響。

分佈

Dapagliflozin

Dapagliflozin 約有 91% 與蛋白質結合。腎功能或肝功能不全病人的蛋白質結合率不變。

Metformin HCl

尚未進行緩釋型 metformin 分佈的研究；然而，口服單劑 850 mg metformin 速效錠後，metformin 的擬似分佈體積(V/F)平均是 654 ± 358 L。Metformin 幾乎不會與血漿蛋白質結合；反之，sulfonylureas 類藥物與蛋白質結合的比例則超過 90%。Metformin 會分配到紅血球內。

代謝

Dapagliflozin

Dapagliflozin 的代謝主要是通過 UGT1A9 負責；在人類由 CYP 負責的代謝是次要清除途徑。

Dapagliflozin 被廣泛地代謝，主要產生一種無活性的代謝物 dapagliflozin 3-O-glucuronide。Dapagliflozin 3-O-glucuronide 占 50 mg [14 C]-dapagliflozin 劑量的 61%，是人類血漿中主要與藥物相關的成分。

Metformin HCl

正常受試者靜脈注射單劑量 metformin 之研究顯示，metformin 不經改變而由尿液排泄，並未進行肝臟代謝(在人體鑑別出代謝產物)，也不經由膽排泄。

尚未進行 metformin 緩釋錠的代謝研究。

排除

Dapagliflozin

Dapagliflozin 和相關代謝物主要通過腎途徑排除。給予單劑 50 mg [¹⁴C]-dapagliflozin 後，在尿和糞中分別排泄總放射性的 75% 和 21%。尿液中有低於 2% 的劑量以原型排泄。糞便中約 15% 的劑量以原型排泄。口服單劑 dapagliflozin 10 mg 後，dapagliflozin 平均血漿終端半衰期($t_{1/2}$)約為 12.9 小時。

Metformin HCl

腎臟清除率約比肌酸酐清除率高 3.5 倍，這表示腎小管分泌是 metformin 主要的排除途徑。口服後，所吸收的藥物約有 90% 在頭 24 小時內經由腎臟排除，血漿排除半衰期約 6.2 小時。在血液中的排除半衰期約 17.6 小時，這表示 metformin 可能分佈於紅血球。

特殊族群

腎功能不全

Dapagliflozin

在穩定狀態時(dapagliflozin 20 mg 每天 1 次共 7 天)，與腎功能正常的第二型糖尿病病人比較，有輕度、中度或重度腎功能不全(測量 eGFR)的第二型糖尿病病人的幾何平均 dapagliflozin 全身暴露量分別增加 45%、2.04 倍和 3.03 倍。在腎功能不全的第二型糖尿病病人中，較高的 dapagliflozin 全身暴露量並未相應地增加 24 小時尿糖排泄。與腎功能正常的第二型糖尿病病人比較，有輕度、中度和重度腎功能不全的第二型糖尿病病人穩定狀態 24 小時尿糖排泄分別減低 42%、80%、和 90%。血液透析對 dapagliflozin 暴露量的影響還不清楚。[見用法用量(2.3)，警語和注意事項(5.1)，和用於特殊族群(8.6)]。

Metformin HCl

在腎功能減退病人，metformin 的血漿及血液半衰期會延長，而且其腎臟清除率的減少成比例[見禁忌症(4)和警語和注意事項(5.1)]。

肝功能不全

Dapagliflozin

與健康匹配的對照組比較，有輕度和中度肝功能不全的病人(Child-Pugh 分級 A 級和 B 級)服用單劑量 dapagliflozin 10 mg 後，dapagliflozin 的平均 C_{max} 和 AUC 分別增加 12% 和 36%。這些差別不被認為有臨床意義。有重度肝功能不全病人(Child-Pugh 分級 C 級)與健康匹配的對照組比較，dapagliflozin 的平均 C_{max} 和 AUC 分別增加 40% 和 67%。

Metformin HCl

尚未針對肝功能不全病人進行 metformin 藥動學研究。

老年人

Dapagliflozin

根據族群藥動學分析結果顯示，年齡對於 dapagliflozin 藥動學的影響不具臨床意義，因此無須調整劑量。

Metformin HCl

健康老年受試者的對照藥動學研究的有限資料顯示，與健康年輕受試者比較，老年人的 metformin 總血漿清除率降低、半衰期延長、 C_{max} 升高。這些數據顯示，metformin 的藥動學隨老化而改變的主要原因是腎功能改變。

兒童

尚未在兒童族群研究 XIGDUO XR 的藥動學。

性別

Dapagliflozin

根據族群藥動學分析結果顯示，性別對於 dapagliflozin 藥動學的影響不具臨床意義，因此無須調整劑量。

Metformin HCl

根據性別(男性=19，女性=16)進行分析時，metformin 的藥動學參數在正常受試者和第二型糖尿病病人之間並無顯著差異。同樣地，第二型糖尿病病人的臨床對照研究顯示，metformin 的降血糖作用在男性和女性中相當。

種族

Dapagliflozin

根據族群藥動學分析結果顯示，種族(白人、黑人或亞洲人)對於 dapagliflozin 全身暴露量的影響不具臨床意義，因此無須調整劑量。

Metformin HCl

尚未根據種族進行 metformin 藥動學參數的研究。在第二型糖尿病病人的對照臨床研究中，metformin 用於白人(n=249)、黑人(n=51)和西班牙裔(n=24)的降血糖效果相當。

體重

Dapagliflozin

根據族群藥動學分析結果顯示，體重對於 dapagliflozin 全身暴露量的影響不具臨床意義，因此無須調整劑量。

藥物交互作用

尚未針對 XIGDUO XR 進行藥動學的交互作用研究；然而曾對其個別成分 dapagliflozin 與 metformin 進行此類研究。

藥物交互作用的體外評估

Dapagliflozin

在體外研究中，dapagliflozin 和 dapagliflozin 3-O-glucuronide 都不會抑制 CYP 1A2, 2C9、2C19、2D6 或 3A4，也不誘導 CYP 1A2、2B6 或 3A4。Dapagliflozin 是 P-醣蛋白(P-gp)的弱受質，而 dapagliflozin 3-O-glucuronide 是 OAT3 轉運蛋白的受質。Dapagliflozin 或 dapagliflozin 3-O-glucuronide 並未有意義地抑制 P-gp、OCT2、OAT1 或 OAT3 轉運蛋白。總之，dapagliflozin 與 P-gp、OCT2、OAT1 或 OAT3 受質藥物併用時，不太可能影響其藥動學。

其他藥物對 metformin 的影響

表 5 顯示其他併用藥物對 metformin 的影響。

表 5：併用藥物對血漿 Metformin 全身暴露量的影響

併用藥物 (劑量) ¹	Metformin (劑量) ¹	Metformin	
		AUC ³ 變化 ²	C _{max} 變化 ²

以下無須調整劑量：			
Glyburide (5 mg)	850 mg	↓9% ⁴	↓7% ⁴
Furosemide (40 mg)	850 mg	↑15% ⁴	↑22% ⁴
Nifedipine (10 mg)	850 mg	↑9%	↑20%
Propranolol (40 mg)	850 mg	↓10%	↓6%
Ibuprofen (400 mg)	850 mg	↑5% ⁴	↑7% ⁴
由腎小管分泌排除的藥物可能會增加 metformin 的蓄積 [見藥物交互作用 (7.4)]。			
Cimetidine (400 mg)	850 mg	↑40%	↑60%

¹ metformin 和併用藥物都是給予單劑量。

² 百分比變化 (有/無併用藥物和無變化= 0%) ; ↑、↓分別表示暴露量增加和減少。

³ AUC = AUC (INF)。

⁴ 算術平均比值。

Metformin 對其他藥物的影響

表 6 顯示 metformin 對其他併用藥物的影響。

表 6：Metformin 對併用藥物全身暴露量的影響

併用藥物(劑量) ¹	Metformin (劑量) ¹	併用藥物	
		AUC ³ 變化 ²	C _{max} 變化 ²
以下無須調整劑量：			
Glyburide (5 mg)	850 mg	↓22% ⁴	↓37% ⁴
Furosemide (40 mg)	850 mg	↓12% ⁴	↓31% ⁴
Nifedipine (10 mg)	850 mg	↑10% ⁵	↑8%
Propranolol (40 mg)	850 mg	↑1% ⁵	↑2%
Ibuprofen (400 mg)	850 mg	↓3% ⁶	↑1% ⁶
Cimetidine (400 mg)	850 mg	↓5% ⁵	↑1%

¹ metformin 和併用藥物都是給予單劑量。

² 百分比變化 (有/無併用藥物和無變化= 0%) ; ↑、↓分別表示暴露量增加和減少。

³ AUC = AUC (INF)。

⁴ 算術平均比值。差異的 p 值<0.05。

⁵ 報告的 AUC (0-24 小時)。

⁶ 算術平均比值。

其他藥物對 dapagliflozin 的影響

表 7 顯示其他併用藥物對 dapagliflozin 的影響，併用時無須調整 dapagliflozin 劑量。

表 7：併用藥物對血漿 dapagliflozin 全身暴露量的影響

併用藥物(劑量) ¹	Dapagliflozin (劑量) ¹	Dapagliflozin	
		AUC ³ 變化 ²	C _{max} 變化 ²
以下無須調整劑量：			
口服降血糖藥			
Metformin (1000 mg)	20 mg	↓1%	↓7%
Pioglitazone (45 mg)	50 mg	0%	↑9%
Sitagliptin (100 mg)	20 mg	↑8%	↓4%
Glimepiride (4 mg)	20 mg	↓1%	↑1%
Voglibose (0.2 mg 每天 3 次)	10 mg	↑1%	↑4%

其他藥物			
Hydrochlorothiazide (25 mg)	50 mg	↑7%	↓1%
Bumetanide (1 mg)	10 mg 每天 1 次共 7 天	↑5%	↑8%
Valsartan (320 mg)	20 mg	↑2%	↓12%
Simvastatin (40 mg)	20 mg	↓1%	↓2%
抗感染劑			
Rifampin (600 mg 每天一次共 6 天)	10 mg	↓22%	↓7%
非類固醇抗發炎劑			
Mefenamic Acid (負荷劑量 500 mg 接著每 6 小時 250 mg 共 14 劑)	10 mg	↑51%	↑13%

¹ 單次劑量，除非另有說明。

² 百分比變化 (有/無併用藥物和無變化=0%) ; ↑、↓分別表示暴露量增加和減少。

³ 對於給予單劑量的藥物 AUC = AUC (INF) · 對於給予多劑量藥物 AUC = AUC (TAU)。

Dapagliflozin 對其他藥物的影響

表 8 顯示 dapagliflozin 對其他併用藥物的影響。Dapagliflozin 對併用藥物的藥動學不具有意義的影響。

表 8：Dapagliflozin 對併用藥物全身暴露量的影響

併用藥物(劑量) ¹	Dapagliflozin (劑量) ¹	併用藥物	
		AUC ³ 變化 ²	C _{max} 變化 ²
以下無須調整劑量：			
口服降血糖藥			
Metformin (1000 mg)	20 mg	0%	↓5%
Pioglitazone (45 mg)	50 mg	0%	↓7%
Sitagliptin (100 mg)	20 mg	↑1%	↓11%
Glimepiride (4 mg)	20 mg	↑13%	↑4%
其他藥物			
Hydrochlorothiazide (25 mg)	50 mg	↓1%	↓5%
Bumetanide (1 mg)	10 mg 每天 1 次共 7 天	↑13%	↑13%
Valsartan (320 mg)	20 mg	↑5%	↓6%
Simvastatin (40 mg)	20 mg	↑19%	↓6%
Digoxin (0.25 mg)	20 mg 起始劑量然 後 10 mg 每天 1 次 共 7 天	0%	↓1%
Warfarin (25 mg) S-warfarin R-warfarin	20 mg 起始劑量然 後 10 mg 每天 1 次 共 7 天	↑3% ↑6%	↑7% ↑8%

¹ 單次劑量，除非另有說明。

² 百分比變化 (有/無併用藥物和無變化=0%) ; ↑、↓分別表示暴露量增加和減少。

³ 對於給予單劑量的藥物 AUC = AUC (INF) · 對於給予多劑量藥物 AUC = AUC (TAU)。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性，致突變性，生育力損害

XIGDUO XR

未曾進行動物實驗評估 XIGDUO XR 的致癌性、致突變性與生育力損害。以下資料是以 dapagliflozin 和 metformin 個別研究為依據。

Dapagliflozin

在為期 2 年的致癌性研究中，dapagliflozin 在任何測試劑量下都未在小鼠或大鼠引發腫瘤。雄性小鼠的口服劑量是 5、15 和 40 mg/kg/天，雌性小鼠則是 2、10 和 20 mg/kg/天，而雄性和雌性大鼠的口服劑量均為 0.5、2 和 10 mg/kg/天。以 AUC 暴露量計算，小鼠的最高測試劑量約為臨床劑量 10 mg/天暴露量的 72 倍(雄性)和 105 倍(雌性)。以 AUC 暴露計算，大鼠最高劑量約為臨床劑量 10 mg/天暴露量的 131 倍(雄性)和 186 倍(雌性)。

在 Ames 致突變性測試中，dapagliflozin 不具致突變性，在一系列體外染色體異常測試於 S9 活化存在和濃度大於或等於 100 µg/mL 時呈現陽性結果。在一系列暴露量倍數大於臨床劑量 2100 倍的評估微核或 DNA 修復的大鼠體內試驗中，dapagliflozin 不會造成染色體結構異常(clastogenicity)。

在動物試驗未見到致癌性或致突變性，表示 dapagliflozin 對人類沒有基因毒性之風險。

在雄性或雌性大鼠暴露量倍數分別低於或等於 1708 倍和 998 倍男性和女性人類最大建議劑量時，dapagliflozin 對於其交配、生育力、或早期胚胎發育沒有影響。

Metformin HCl

在大鼠(用藥期 104 週)和小鼠(用藥期 91 週)曾進行過長期致癌性試驗，劑量分別高達 900 mg/kg/天和 1500 mg/kg/天。以體表面積進行比較，這兩個劑量約為人類每日最大建議劑量(MRHD)2000 mg 的 4 倍。在雄性小鼠及雌性小鼠都沒有出現 metformin 具有致癌性的證據。同樣地，亦未在雄性大鼠觀察到 metformin 具有致腫瘤的可能。然而，接受 900 mg/kg/天劑量的雌性大鼠，良性基質子宮息肉的發生率有增加的現象。

下列體外試驗顯示 metformin 不具致突變性：Ames 檢測 (*S. typhimurium*)、基因突變檢測 (小鼠淋巴瘤細胞) 或染色體異常檢測 (人類淋巴球)。小鼠體內微核檢測結果亦顯示 metformin 不具致突變性。

在高達 600mg/kg/天的劑量下，metformin 不會影響雄性小鼠及雌性小鼠的生育力；以體表面積計算，此劑量約為人類每日最大建議劑量的 3 倍。

14 臨床研究

尚未以 XIGDUO XR 複方錠進行臨床療效研究，以評估其對 HbA1c 減少的影響。XIGDUO XR 被認為與同時投予 dapagliflozin 和 metformin HCl 緩釋錠 (XR)具有生物等效性[見 *臨床藥理學* (12.3)]。尚未進行 XIGDUO XR 和併用 dapagliflozin 和 metformin HCl 速效錠(IR)之間相對生體可用率的研究。在 metformin hydrochloride XR 錠和 metformin HCl IR 錠具有類似的吸收程度(測量 AUC)，但 XR 錠的最高血漿濃度約比相同劑量的 IR 錠低 20%。

14.1 血糖控制

有研究於未曾接受治療且僅以飲食及運動仍控制不佳的病人中使用 dapagliflozin 併服 metformin XR 錠劑之結果。另有研究於 metformin 控制不佳的第二型糖尿病病人中使用 dapagliflozin 併服 metformin IR 或 XR 對照 sulfonylurea (glipizide)及 metformin 之結果。相較於安慰劑併服 metformin(初始或附加治

療) · dapagliflozin 併服任一劑量 metformin 的治療 · 在 HbA1c 和空腹血糖(FPG)的改善上有臨床意義且統計上顯著差異。在包括性別、年齡、種族、病程、和基線身體質量指數(BMI)等子群都見到 HbA1c 減低。

與緩釋型 metformin 初始合併療法

總共 1236 名未曾接受治療血糖控制不佳的第二型糖尿病病人(HbA1c ≥7.5%且≤12%)參加 2 項為期 24 週的活性藥物對照研究 · 評估 dapagliflozin 5 mg (NCT00643851)或 10 mg (NCT00859898)與 metformin 緩釋劑型(XR)併用初始治療。

在一項研究中 · 638 名病人在 1 週導入期後被隨機分配到 3 個治療組中：dapagliflozin 10 mg 加 metformin XR(直至 2000 mg/天) · dapagliflozin 10 mg 加安慰劑 · 或 metformin XR(直至 2000 mg/天)加安慰劑。若病人可忍受 · metformin XR 劑量每週以 500 mg 增量向上調整 · 劑量中位數達 2000 mg。與任何一種單一療法比較 · dapagliflozin 10 mg 加 metformin XR 合併療法使 HbA1c 和空腹血糖值(FPG)得到統計上顯著的改善；與單獨使用 metformin XR 比較 · 體重也有統計上顯著的下降(見表 9 和圖 2)。Dapagliflozin 10 mg 單一療法與單獨使用 metformin 比較 · FPG 也有統計上顯著的改善和統計上顯著的體重下降 · 降低 HbA1c 的效果不劣於 metformin XR 單一療法。

表 9：Dapagliflozin 與 metformin XR 初始合併療法的活性藥物對照研究第 24 週(LOCF¹)的結果

療效參數	Dapagliflozin 10 mg + Metformin XR N=211 ²	Dapagliflozin 10 mg N=219 ²	Metformin XR N=208 ²
HbA1c (%)			
基線值 (平均)	9.1	9.0	9.0
相較於基線值的變化(校正後平均值 ³)	-2.0	-1.5	-1.4
與dapagliflozin的差異(校正後平均值 ³) (95% CI)	-0.5 ⁴ (-0.7, -0.3)		
與metformin XR的差異(校正後平均值 ³) (95% CI)	-0.5 ⁴ (-0.8, -0.3)	0.0 ⁵ (-0.2, 0.2)	
以基線值校正後 · 達到HbA1c <7%的病人百分比	46.6% ⁶	31.7%	35.2%
FPG (mg/dL)			
基線值 (平均)	189.6	197.5	189.9
相較於基線值的變化(校正後平均值 ³)	-60.4	-46.4	-34.8
與dapagliflozin的差異(校正後平均值 ³) (95% CI)	-13.9 ⁴ (-20.9, -7.0)		
與metformin XR的差異(校正後平均值 ³) (95% CI)	-25.5 ⁴ (-32.6, -18.5)	-11.6 ⁶ (-18.6, -4.6)	
體重 (kg)			
基線值 (平均)	88.6	88.5	87.2
相較於基線值的變化(校正後平均值 ³)	-3.3	-2.7	-1.4
與metformin XR的差異(校正後平均值 ³) (95% CI)	-2.0 ⁴ (-2.6, -1.3)	-1.4 ⁴ (-2.0, -0.7)	

¹ LOCF：最終觀察值 (需救援病人使用救援治療之前)。

² 所有隨機分組的病人在短期雙盲期間至少使用一劑雙盲研究藥物。

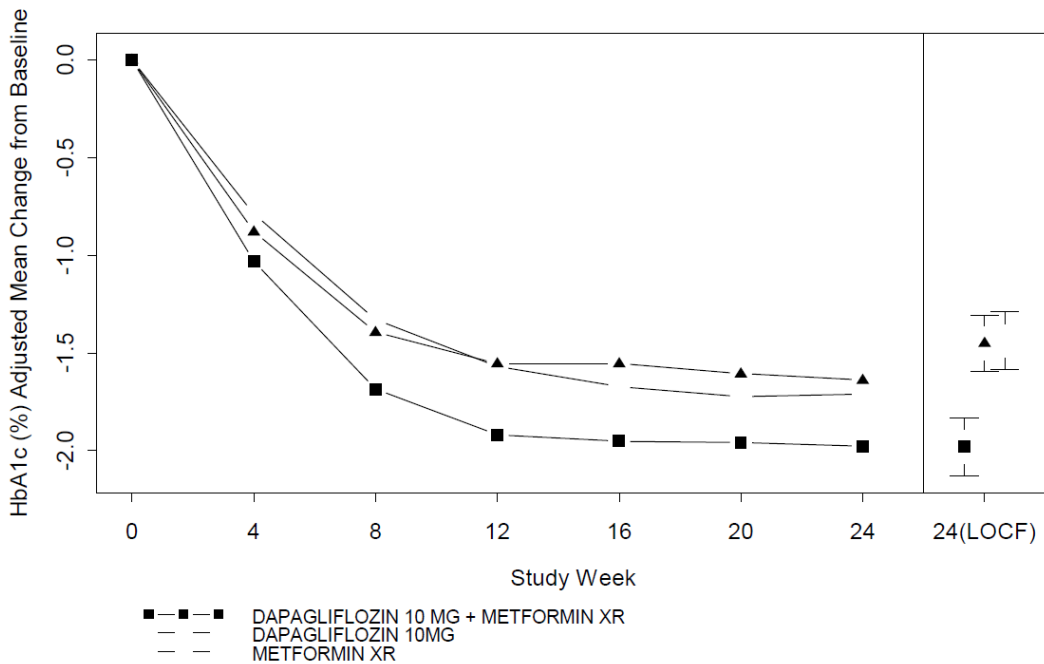
³ 對基線值校正的最小平方均值。

⁴ p 值<0.0001。

⁵ 不劣於 metformin XR。

⁶ p 值<0.05。

圖 2：在 Dapagliflozin 與 metformin XR 初始合併療法的 24 週活性藥物對照研究期間 HbA1c (%)相較於基線值的變化校正後平均值



左側圖：根據縱貫性重複測量模型相較於基線值的變化校正後平均值，包括完成了研究，有基線和第 24 週 HbA1c 值，未使用救援治療的隨機分組受試者。

右側圖為第 24 週最終觀察值(LOCF)：相較於基線值的變化校正平均值和根據 ANCOVA 模型的 95% CI，包括有基線和至少一次基線後救援前 HbA1c 值的隨機分組受試者。

在第二項研究中，603 名病人在 1 週導入期後被隨機分配到 3 個治療組中：dapagliflozin 5 mg 加 metformin XR(直至 2000 mg/天)、dapagliflozin 5 mg 加安慰劑、或 metformin XR(直至 2000 mg/天)加安慰劑。若病人可忍受，metformin XR 劑量每週以 500 mg 增量向上調整，劑量中位數達 2000 mg。與任何一種單一療法比較，dapagliflozin 5 mg 加 metformin XR 合併療法使 HbA1c 和 FPG 得到統計上顯著的改善；與單獨使用 metformin XR 比較，體重也有統計上顯著的下降(見表 10)。

表 10：Dapagliflozin 與 metformin XR 初始合併療法的活性藥物對照研究第 24 週(LOCF¹)的結果

療效參數	Dapagliflozin 5 mg + Metformin XR N=194 ²	Dapagliflozin 5 mg N=203 ²	Metformin XR N=201 ²
HbA1c (%)			
基線值 (平均)	9.2	9.1	9.1
相較於基線值的變化(校正後平均值 ³)	-2.1	-1.2	-1.4
與dapagliflozin的差異(校正後平均值 ³) (95% CI)	-0.9 ⁴ (-1.1, -0.6)		
與metformin XR的差異(校正後平均值 ³) (95% CI)	-0.7 ⁴ (-0.9, -0.5)		
以基線值校正後，達到HbA1c <7%的病人百分比	52.4% ⁵	22.5%	34.6%
FPG (mg/dL)			
基線值 (平均)	193.4	190.8	196.7
相較於基線值的變化(校正後平均值 ³)	-61.0	-42.0	-33.6
與dapagliflozin的差異(校正後平均值 ³) (95% CI)	-19.1 ⁴ (-26.7, -11.4)		
與metformin XR的差異(校正後平均值 ³) (95% CI)	-27.5 ⁴ (-35.1, -19.8)		

體重 (kg)			
基線值 (平均)	84.2	86.2	85.8
相較於基線值的變化(校正後平均值 ³)	-2.7	-2.6	-1.3
與metformin XR的差異(校正後平均值 ³) (95% CI)	-1.4 ⁴ (-2.0, -0.7)		

¹ LOCF：最終觀察值 (需救援病人使用救援治療之前)。

² 所有隨機分組的病人在短期雙盲期間至少使用一劑雙盲研究藥物。

³ 對基線值校正的最小平方均值。

⁴ p 值<0.0001。

⁵ p 值<0.05。

附加於速效型 metformin

總共 546 名血糖控制不佳(HbA1c ≥7%且≤10%)的第二型糖尿病病人參加為期 24 週的安慰劑對照研究，評估併用 dapagliflozin 與 metformin 之效果(NCT00528879)。每天至少服用 1500 mg metformin 的病人(n = 491)，完成 2 週的開放標示安慰劑導入期後，合格的病人除了繼續接受他們當時的 metformin 劑量之外，還被隨機分配至併用 dapagliflozin 5 mg、dapagliflozin 10 mg、或安慰劑治療組。

作為附加於 metformin 的治療，dapagliflozin 10 mg 與安慰劑比較，第 24 週的 HbA1c 和 FPG 有統計上顯著的改善，體重也有統計上顯著的下降(見表 11 和圖 3)。與安慰劑加 metformin 組比較，dapagliflozin 5 mg 和 10 mg 加 metformin 治療組收縮壓相較於基線值的變化平均值有統計意義，分別是-4.5 mmHg 和-5.3 mmHg (兩種劑量都是 p<0.05)。

表 11：Dapagliflozin 附加於 metformin 之合併療法的安慰劑對照研究第 24 週(LOCF¹)的結果

療效參數	Dapagliflozin 10 mg + Metformin N=135 ²	Dapagliflozin 5 mg + Metformin N=137 ²	安慰劑 + Metformin N=137 ²
HbA1c (%)			
基線值(平均)	7.9	8.2	8.1
相較於基線值的變化(校正後平均值 ³)	-0.8	-0.7	-0.3
與安慰劑的差異(校正後平均值 ³) (95% CI)	-0.5 ⁴ (-0.7, -0.3)	-0.4 ⁴ (-0.6, -0.2)	
以基線值校正後，達到HbA1c <7%的病人百分比	40.6% ⁵	37.5% ⁵	25.9%
FPG (mg/dL)			
基線值(平均)	156.0	169.2	165.6
第24週時相較於基線值的變化(校正後平均值 ³)	-23.5	-21.5	-6.0
與安慰劑的差異(校正後平均值 ³) (95% CI)	-17.5 ⁴ (-25.0, -10.0)	-15.5 ⁴ (-22.9, -8.1)	
第1週時相較於基線值的變化(校正後平均值 ³)	-16.5 ⁴ (N=115)	-12.0 ⁴ (N=121)	1.2 (N=126)
體重(kg)			
基線值 (平均)	86.3	84.7	87.7
相較於基線值的變化(校正後平均值 ³)	-2.9	-3.0	-0.9
與安慰劑的差異(校正後平均值 ³) (95% CI)	-2.0 ⁴ (-2.6, -1.3)	-2.2 ⁴ (-2.8, -1.5)	

¹ LOCF：最終觀察值 (需救援病人使用救援治療之前)。

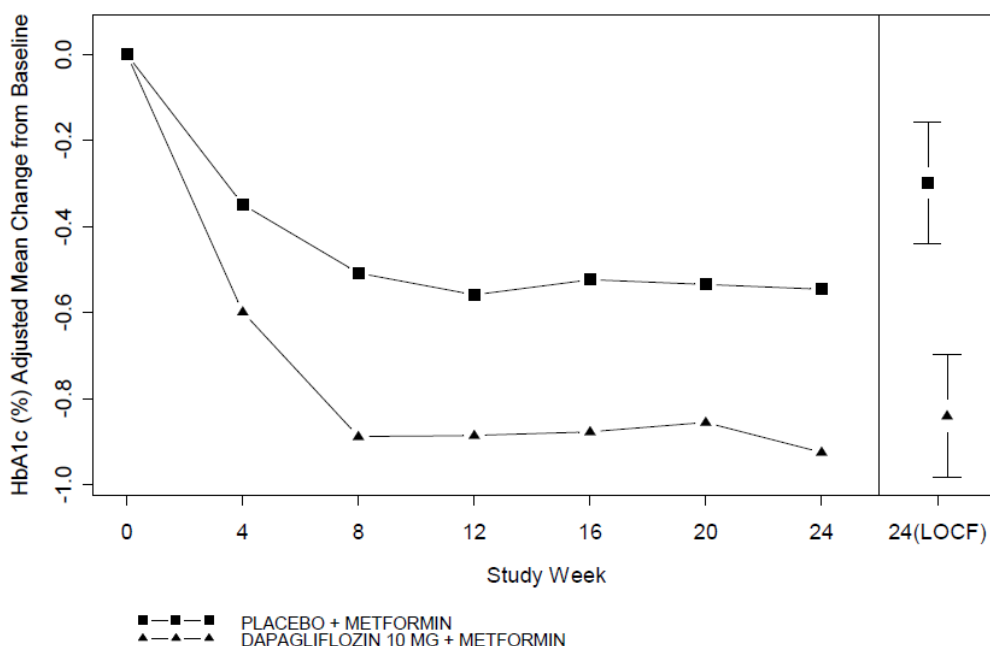
² 所有隨機分組的病人在短期雙盲期間至少使用一劑雙盲研究藥物。

³ 對基線值校正的最小平方均值。

⁴ 相對於安慰劑+metformin，p 值<0.0001。

⁵ 相對於安慰劑+metformin · p 值<0.05。

圖 3：在 Dapagliflozin 與 metformin 合併療法的 24 週安慰劑對照研究期間 HbA1c (%)相較於基線值的校正後平均變化



左側圖：根據縱貫性重複測量模型相較於基線值的變化校正平均值，包括完成了短期，有基線和第 24 週 HbA1c 值，未使用救援治療的隨機分組受試者。

右側圖為第 24 週最終觀察值(LOCF)：相較於基線值的變化校正平均值和根據 ANCOVA 模型的 95% CI，包括有基線和至少一次基線後救援前 HbA1c 值的隨機分組受試者。

附加於速效型 metformin 之 glipizide 活性藥物對照研究

在一項為期 52 週，以 glipizide 為對照組的非劣效性研究中，總共 816 名血糖控制不佳的第二型糖尿病病人(HbA1c >6.5%和≤10%)被隨機分組，評估 dapagliflozin 作為附加於 metformin 治療的效果 (NCT00660907)。每天至少服用 1500 mg metformin 的病人，於完成 2 週的安慰劑導入期後，合格的病人除了繼續接受他們當時的 metformin 劑量之外，還被隨機分配至併用 glipizide 或 dapagliflozin(分別 5 mg 或 2.5 mg)治療組，若病人可忍受，在 18 週期間內調高劑量，以得到最佳血糖控制(FPG <110 mg/dL，<6.1 mmol/L)或至最高劑量(至 glipizide 20 mg 和 dapagliflozin 10 mg)。之後，除非為了預防低血糖而調降劑量，否則劑量均保持固定。

劑量調整期結束時，87% dapagliflozin 組病人的劑量已達最大劑量(10 mg)，73% glipizide 組病人的劑量已達最大劑量(20 mg)。第 52 週時(LOCF)，dapagliflozin 與 glipizide 比較，HbA1c 從基線值的平均降幅類似，因此證實了非劣效性(見表 12)。在第 52 週(LOCF)，dapagliflozin 組的平均體重相較於基線值有統計上顯著的下降，而 glipizide 組則平均體重增加。與 glipizide 加 metformin 組比較，dapagliflozin 加 metformin 組收縮壓相較於基線值的變化平均值為-5.0 mmHg，有統計意義。

表 12：比較 Dapagliflozin 和 Glipizide 分別作為 metformin 附加療法的活性藥物對照研究第 52 週 (LOCF¹)的結果

療效參數	Dapagliflozin + Metformin	Glipizide + Metformin

	N=400 ²	N=401 ²
HbA1c (%)		
基線值 (平均)	7.7	7.7
相較於基線值的變化(校正後平均值 ³)	-0.5	-0.5
與glipizide + metformin的差異(校正後平均值 ³) (95% CI)	0.0 ⁴ (-0.1, 0.1)	
體重(kg)		
基線值 (平均)	88.4	87.6
相較於基線值的變化(校正後平均值 ³)	-3.2	1.4
與glipizide + metformin的差異(校正後平均值 ³) (95% CI)	-4.7 ⁵ (-5.1, -4.2)	

¹ LOCF：最終觀察值。

² 所有隨機分組的病人在短期雙盲期間至少使用一劑雙盲研究藥物。

³ 對基線值校正的最小平方均值。

⁴ 不劣於 glipizide+metformin。

⁵ p 值<0.0001。

在中度腎功能不全的第二型糖尿病病人中使用

有兩項安慰劑對照研究評估 dapagliflozin 於第二型糖尿病且中度腎功能不全病人。

糖尿病治療控制不佳的第二型糖尿病且 eGFR 介於 45 至低於 60 mL/min/1.73m² 的病人參加一項 24 週、雙盲、安慰劑對照研究 (NCT02413398)。病人被隨機分組至口服一天 1 次 dapagliflozin 10mg 或安慰劑。第 24 週時，相較於安慰劑組，dapagliflozin 組在 HbA1c 有顯著的改善 (見表 13)。

表 13：Dapagliflozin 於第二型糖尿病且腎功能不全(eGFR 45 至低於 60mL/min/1.73m²)病人的安慰劑對照研究在第 24 週的結果

	Dapagliflozin 10 mg	安慰劑
病人人數：	N=160	N=161
HbA1c (%)		
基線值 (平均)	8.3	8.0
相較於基線值的變化(校正後平均值*)	-0.4 [†]	-0.1
與安慰劑的差異(校正後平均值*) (95% CI)	-0.3 [†] (-0.5, -0.1)	

* 對基線值校正的最小平方平均值：第 24 週時，dapagliflozin 組及安慰劑組分別有 5.6%及 6.8%之 HbA1c 數值遺漏，採用糾正退出分析 (retrieved dropouts)，也就是停止用藥之受試者於第 24 週時所觀察到之 HbA1c 來計算。

† 相較於安慰劑，p 值<0.001

14.2 第二型糖尿病病人的心血管結果

Dapagliflozin 對心血管事件的影響 (DECLARE, NCT01730534) 是一項多國多中心隨機雙盲安慰劑對照的臨床試驗，用以確立當附加於現有背景治療時，dapagliflozin 10mg 相較於安慰劑其對心血管結果的影響。所有病人皆為第二型糖尿病病人，確診有心血管疾病或二項以上額外的心血管風險因子 (男性年齡 ≥55 歲或女性 ≥60 歲，以及一項以上的血脂異常、高血壓或有抽菸習慣)。為確保受試者所接受之治療有依據這些疾病之標準照護，研究人員可斟酌調整其伴隨的降血糖治療與動脈粥狀硬化之治療。

在隨機的 17160 名病人中，有 6974 名(40.6%)有確診的心血管疾病，而 10186 名(59.4%)則無心血管疾病。其中 8582 名隨機分配至 dapagliflozin 10 mg 組，8578 名分配至安慰劑組，並追蹤病人達中位數 4.2

年。

在試驗族群中，約有 80% 為白人，4% 為黑人或非裔美國人，及 13% 為亞洲人。平均年齡為 64 歲，且約有 63% 為男性。

平均罹患糖尿病的期間為 11.9 年，其中 22.4% 的病人不到 5 年。平均 eGFR 為 85.2 mL/min/1.73 m²。在基線時，23.5% 的病人有微量白蛋白尿 (UACR ≥30 至 ≤300 mg/g)，6.8% 的病人有巨量白蛋白尿 (UACR >300 mg/g)，平均 HbA1c 為 8.3% 及平均 BMI 為 32.1 kg/m²。在基線時，10% 的病人有心衰竭病史。

大部分的病人(98.1%)在基線時使用一種或多種糖尿病藥物，82.0% 的病人以 metformin 治療、40.9% 以胰島素、42.7% 以磺醯尿素類、16.8% 以 DPP4 抑制劑，及 4.4% 以 GLP-1 受體促效劑治療。

大約 81.3% 的病人接受血管收縮素轉化酶抑制劑或血管收縮素受體阻斷劑的治療，75.0% 以 statin 類、61.1% 以抗血小板治療、55.5% 以乙醯水楊酸(Aspirin)、52.6% 以 β-阻斷劑、34.9% 以鈣離子通道阻斷劑、22.0% 以 thiazide 利尿劑及 10.5% 以環利尿劑治療。

Cox 比例風險模式用於檢測相較於 1.3 的事先擬定風險邊際，其對心血管原因死亡、心肌梗塞(MI)或缺血性中風[MACE]之複合式指標的風險比例 (HR) 的不劣性。若結果有達不劣性，則會檢測其對兩項主要療效指標的優越性：心衰竭住院或心血管原因死亡和 MACE 之複合式指標。

在兩項治療組中，其 MACE 的發生率相似：在 dapagliflozin 組，每 100 病人-年中有 2.3 件 MACE 事件，在安慰劑組，每 100 病人-年中有 2.46 件 MACE 事件。相較於安慰劑組，與 dapagliflozin 相關的 MACE 其預估風險比例為 0.93，95.38% 的信賴區間(0.84, 1.03)。此信賴區間的上限為 1.03，其排除了大於 1.3 的風險邊際。

Dapagliflozin 10mg 在降低心衰竭住院或心血管原因死亡之主要複合型指標的發生率上，優於安慰劑組 (HR 0.83 [95% CI 0.73, 0.95])。

其治療效果是歸因於隨機分配至 dapagliflozin 10mg 組之受試者，其對於心衰竭住院的風險有顯著的降低 (HR 0.73 [95% CI 0.61, 0.88])，而心血管原因死亡的風險則沒有明確的差異 (表 14, 圖 4 及圖 5)。

表 14: 在 DECLARE 試驗中，複合式評估指標*和其單一指標之治療效果

療效變數 (首次發生的時間)	發生事件的病人數 n(%)		風險比例 (95% CI)
	Dapagliflozin 10 mg N=8582	安慰劑 N=8578	
主要療效指標			
心衰竭住院、心血管原因死亡之複合式指標†	417 (4.9)	496 (5.8)	0.83 (0.73, 0.95)
心血管原因死亡、MI、缺血性中風之複合式指標	756 (8.8)	803 (9.4)	0.93 (0.84, 1.03)
複合式指標中的單一指標‡			
心衰竭住院	212 (2.5)	286 (3.3)	0.73 (0.61, 0.88)
心血管原因死亡	245 (2.9)	249 (2.9)	0.98 (0.82, 1.17)
心肌梗塞	393 (4.6)	441 (5.1)	0.89 (0.77, 1.01)
缺血性中風	235 (2.7)	231 (2.7)	1.01 (0.84, 1.21)

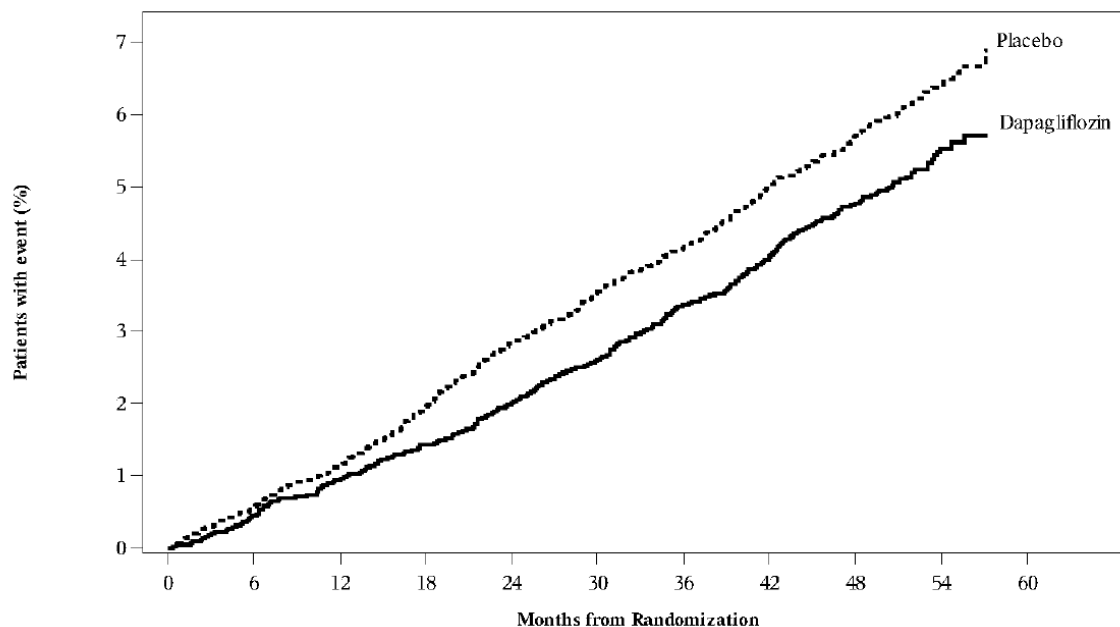
N=病人人數，CI=信賴區間，CV=心血管，MI=心肌梗塞。

* 全分析組。

† 相較於安慰劑組，p值 =0.005。

‡ 複合式指標中各單一指標之總事件數。

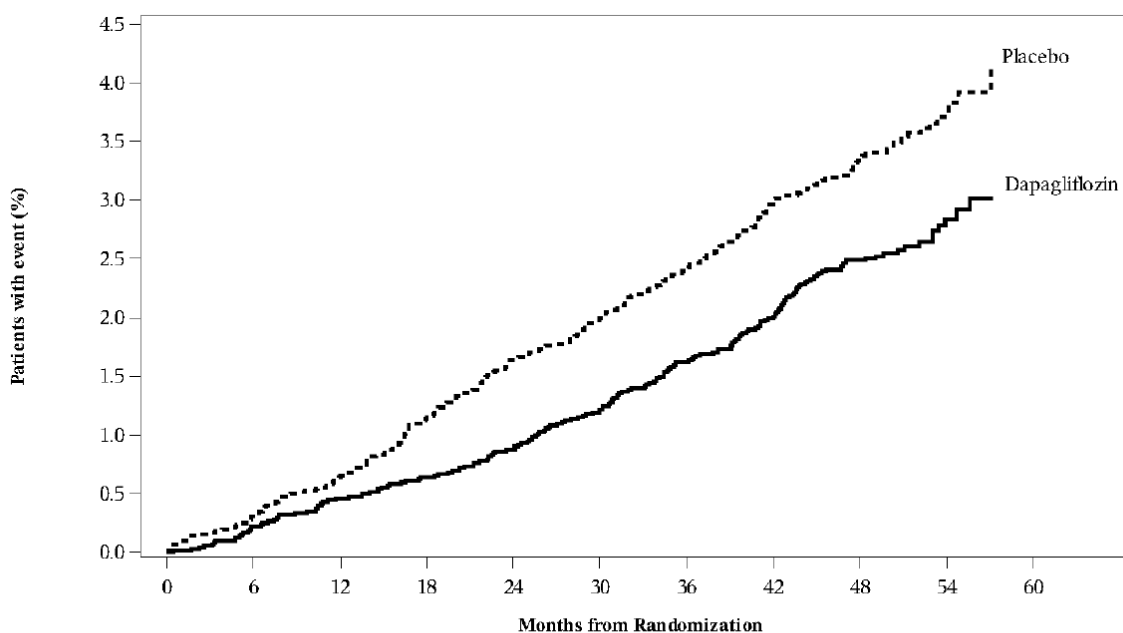
圖 4: 在 DECLARE 試驗中第一次發生心衰竭住院或心血管原因死亡的時間



Patients at risk

Dapagliflozin:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

圖 5: 在 DECLARE 試驗中第一次發生心衰竭住院的時間



Patients at risk

Dapagliflozin:	8582	8509	8403	8315	8218	8101	7965	7489	5439	1626
Placebo:	8578	8482	8380	8256	8121	7998	7874	7360	5358	1572

16 包裝 / 儲存與處理

包裝

XIGDUO® XR (dapagliflozin 和緩釋型 metformin HCl) 錠劑一面有標記，反面無紋路，規格和包裝列於表 15。

表 15：XIGDUO XR 錠外觀

錠劑規格	膜衣錠 顏色/形狀	錠劑標記	包裝規格
5/500 mg	橙色，雙凸，膠囊形	一面壓印“1070”和“5/500”字樣，反面無紋路	8片×7錠鋁箔盒裝
5/1000 mg	粉紅色到深粉紅色，雙凸，橢圓形	一面壓印“1071”和“5/1000”字樣，反面無紋路	8片×7錠鋁箔盒裝
10/500 mg	粉紅色，雙凸，膠囊形	一面壓印“1072”和“10/500”字樣，反面無紋路	8片×7錠鋁箔盒裝
10/1000 mg	黃色到深黃色，雙凸，橢圓形	一面壓印“1073”和“10/1000”字樣，反面無紋路	8片×7錠鋁箔盒裝

儲存與處理

儲存於 30°C 以下。

Xigduo 為 AstraZeneca group of companies 之註冊商標

修訂日期：2020 年 4 月

製造廠：AstraZeneca Pharmaceuticals LP

廠址：4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, USA

藥商：臺灣阿斯特捷利康股份有限公司

地址：臺北市大安區敦化南路二段 207 號 21 樓