

福適佳 膜衣錠 5 毫克、10 毫克

Forxiga Film-coated Tablets 5 mg, 10 mg

本藥須由醫師處方使用
5 毫克 衛部藥輸字第 026475 號
10 毫克 衛部藥輸字第 026476 號

1 適應症

1.1 第二型糖尿病

Forxiga (dapagliflozin)適用於：

- 血糖控制：配合飲食和運動，以改善第二型糖尿病成人的血糖控制。
- 預防心血管事件：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，Forxiga 可降低心衰竭住院的風險。

1.2 心衰竭

用於心衰竭(NYHA 分類第二至四級) 且心室射出分率降低($\leq 40\%$)的成人時，Forxiga 可降低心血管死亡和心衰竭住院的風險。

1.3 使用限制

不建議 Forxiga 用於第一型糖尿病或糖尿病酮酸中毒之治療。

2 用法用量

2.1 開始使用 Forxiga 前

在開始 Forxiga 治療前應評估腎功能，之後依臨床需要進行評估 [見警語和注意事項 (5.1)]。

對於血容量不足的病人，應於開始 Forxiga 治療前矯正這種情況 [見警語和注意事項 (5.1)及在特殊族群中使用 (8.5 · 8.6)]。

2.2 第二型糖尿病

Forxiga 可單獨使用亦可與 metformin、sulfonylurea、thiazolidinedione、DPP-4 抑制劑(併用或不併用 metformin)、metformin 加一種 sulfonylurea、胰島素、或 GLP-1 受體促效劑併用 metformin 合併使用，做為附加於飲食控制及運動之外的治療藥物，藉以改善第二型糖尿病病人的血糖控制效果。對於併用其他降血糖藥物之資訊，詳見 14 臨床試驗段。

為改善血糖控制，Forxiga 的建議起始劑量是 5 mg 每天口服 1 次，早晨服用，隨餐或空腹服用皆可。在耐受 Forxiga 5 mg 每天 1 次的病人，需要額外血糖控制時，劑量可增至 10 mg 每天 1 次。

為降低具第二型糖尿病且已有心血管疾病或多重心血管風險因子的病人其心衰竭住院的風險，Forxiga 的建議劑量為 10mg 每天口服 1 次。

2.3 心衰竭

Forxiga 的建議劑量為 10mg 每天口服 1 次。

2.4 腎功能不全病人

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

- eGFR 大於或等於 30 mL/min/1.73m² 至小於 45 mL/min/1.73m²，在治療心衰竭且心室射出分率降低的病人，無須調整劑量。在第二型糖尿病人預防心血管事件時，資料有限，不足以提供劑量建議。在第二型糖尿病人的血糖控制時，則不建議使用。
- eGFR 小於 30 mL/min/1.73 m² 的病人，在治療心衰竭且心室射出分率降低的病人及第二型糖尿病人預防心血管事件時，資料有限，不足以提供劑量建議。在第二型糖尿病人的血糖控制，禁用 Forxiga。
- ESRD 及透析的病人，禁用 Forxiga。

3 劑型和規格

Forxiga 5mg 錠是黃色的雙凸圓形膜衣錠，一面刻有“5”，另一面刻有“1427”。

Forxiga 10mg 錠是黃色的雙凸菱形膜衣錠，一面刻有“10”，另一面刻有“1428”。

4 禁忌

- 對 Forxiga 嚴重過敏反應病史，如過敏反應或血管性水腫 [見不良反應(6.1)]。
- 用於血糖控制，在無已知的心血管疾病或多重心血管風險因子，但伴隨著重度腎功能不全(eGFR 低於 30 mL/min/1.73 m²) 的病人 [見在特殊族群中使用(8.6)]。
- 透析病人 [見在特殊族群中使用(8.6)]。

5 警語和注意事項

5.1 血容量不足

Forxiga 可導致血管內容積減少，有時可能引起症狀性低血壓或肌酸酐急性短暫變化。曾有上市後報告指出，接受 SGLT2 抑制劑(包含 Forxiga)治療的第二型糖尿病病人發生急性腎損傷，部分案例需要住院及透析。腎功能不全的病人(eGFR 小於 60 mL/min/1.73 m²)、老年病人或使用環利尿劑(loop diuretics)的病人，發生血容量不足或低血壓的風險可能增加。當病人有上述任一種特徵時，應在開始使用 Forxiga 前，評估血容量狀態和腎功能，並在開始治療後持續監測低血壓的徵象和症狀與腎功能。

5.2 於糖尿病病人的酮酸中毒

第一型和第二型糖尿病的病人在服用 Forxiga 等 SGLT2 抑制劑後，有出現酮酸中毒的案例；這是一種危及生命且需立即住院的情形[見不良反應(6.1)]。曾有病人服用 Forxiga 發生酮酸中毒的致命案例。Forxiga 不適用於第一型糖尿病病人的治療 [見使用限制(1.3)]。

使用 Forxiga 治療的病人，若出現嚴重代謝性酸中毒的症狀，無論血糖值為何，皆應評估是否發生酮酸中毒，因為與 Forxiga 相關的酮酸中毒有可能發生在血糖值低於 250 mg/dL 的情況。當懷疑是酮酸中毒時，應停用 Forxiga，並評估病人狀況立即採取適當的治療。酮酸中毒的治療可能需要給予病人胰島素、補充水分和碳水化合物。

許多通報案例 (尤其是第一型糖尿病的病人) 因血糖值低於典型糖尿病酮酸中毒的預期值 (小於 250 mg/dL)，而未及時判定為酮酸中毒，導致延遲治療。其呈現的徵象及症狀與脫水和嚴重代謝性酸中毒一致，包括噁心、嘔吐、腹痛、全身倦怠及呼吸急促。在部分案例中，誘發酮酸中毒的因素有：胰島素劑量降低、急性發燒性疾病、減少熱量攝取、手術、胰臟疾病導致的胰島素不足 (例如第一型糖尿病、胰臟炎或胰臟手術相關病史)，和酒精濫用。

在開始使用 Forxiga 前，應考慮病人病史中可能容易產生酮酸中毒的因素，包括任何原因所導致的胰島素不足、熱量限制及酗酒。

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 Forxiga [見臨床藥理學 (12.2, 12.3)]。當病人在已知可能會發生酮酸中毒的其他臨床情況時(例如因急性疾病或手術後而長時間禁食)，應考慮是否監測發生酮酸中毒現象並暫時停止使用 Forxiga。在重新開始使用 Forxiga 前，應確認酮酸中毒的風險因子

已解決。

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 Forxiga，並立即尋求醫療協助。

5.3 尿路敗血症和腎盂腎炎

接受 SGLT2 抑制劑(包括 Forxiga)的病人，有發生因嚴重泌尿道感染，包括尿路敗血症和腎盂腎炎，而需要住院的通報案例。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)]。

5.4 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會導致低血糖。當與胰島素或胰島素分泌促進劑併用，Forxiga 可能會增加低血糖風險[見不良反應 (6.1)]。因此，當這些藥與 Forxiga 併用時，可能需要使用較低劑量的胰島素或胰島素分泌促進劑，以減少低血糖風險。

5.5 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 Forxiga)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 Forxiga 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 Forxiga，密切監測血糖濃度，並提供適當的血糖控制替代療法。

5.6 生殖器黴菌感染

Forxiga 會增加生殖器黴菌感染風險。有生殖器黴菌感染病史的病人更易發生生殖器黴菌感染[見不良反應 (6.1)]。應適當地監測和治療。

6 不良反應

下列重要不良反應描述如下和說明書的其他部分：

- 血容量不足[見警語和注意事項(5.1)]
- 於糖尿病病人的酮酸中毒[見警語和注意事項(5.2)]
- 尿路敗血症和腎盂腎炎[見警語和注意事項(5.3)]
- 與胰島素和胰島素分泌促進劑同時使用伴隨的低血糖[見警語和注意事項(5.4)]
- 會陰部壞死性筋膜炎 (弗尼爾氏壞疽) [見警語和注意事項 (5.5)]
- 生殖器黴菌感染[見警語和注意事項(5.6)]

6.1 臨床試驗經驗

因為臨床試驗是在廣泛不同情況下進行的，臨床試驗觀察到的不良反應率不能與另一種藥的臨床試驗發生率直接比較，而且可能不會反映臨床作業中觀察到的發生率。

Forxiga 曾在第二型糖尿病病人和心衰竭病人中進行臨床試驗評估，Forxiga 在各項研究的適應症中具有一致的整體安全性，僅在糖尿病病人中觀察到重度低血糖和糖尿病酮酸中毒 (DKA)。

於第二型糖尿病病人的臨床試驗

12 項 Forxiga 5mg 和 10 mg 對於血糖控制的安慰劑對照研究的統整

表 1 的數據來自 12 項為期 12 至 24 週在第二型糖尿病病人對於血糖控制的安慰劑對照研究。Forxiga 在 4

項研究被用作單一治療，在 8 項研究 Forxiga 被附加於背景降血糖治療或作為與 metformin 合併治療[見臨床研究(14)]。

這些資料反映 2338 名病人暴露於 Forxiga 的平均暴露時間為 21 週。病人接受安慰劑(N=1393)、Forxiga 5 mg (N=1145)、或 Forxiga 10 mg (N=1193)每天 1 次。群體平均年齡 55 歲，2%大於 75 歲；50%是男性；81%為白種人，14%為亞裔，3%為黑人或非裔美國人。在基線時，群體平均罹患糖尿病 6 年，平均血紅素 A1c(HbA1c)為 8.3%，21% 已有糖尿病的小血管併發症。92%病人的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 1 顯示使用 Forxiga 常見的不良反應。這些不良反應在基線不存在，使用 Forxiga 比使用安慰劑更常見，而且發生在至少 2%使用 Forxiga 5 mg 或 Forxiga 10 mg 治療的病人。

表 1：對於血糖控制的安慰劑對照研究中，使用 Forxiga 治療的病人報導≥2%的不良反應

不良反應	病人%		
	12項安慰劑對照研究的統整		
	安慰劑 N=1393	Forxiga 5 mg N=1145	Forxiga 10 mg N=1193
女性生殖器黴菌感染*	1.5	8.4	6.9
鼻咽炎	6.2	6.6	6.3
尿路感染†	3.7	5.7	4.3
背痛	3.2	3.1	4.2
排尿增加‡	1.7	2.9	3.8
男性生殖器黴菌感染§	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
肢體疼痛	1.4	2.0	1.7

*生殖器黴菌感染包括下列不良反應，按通報頻率順序列出，女性：外陰陰道黴菌感染、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、外陰膿瘍、細菌性陰道炎。(女性 N：安慰劑=677，Forxiga 5 mg=581，Forxiga 10 mg=598)。

†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、前列腺炎。

‡增加排尿包括以下不良反應，按通報頻率順序列出：尿頻、多尿、尿量增加。

§生殖器黴菌感染包括下列不良反應，按通報頻率順序列出，男性：龜頭炎、黴菌生殖器感染、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、龜頭包皮質炎、傳染性龜頭包皮質炎、生殖器感染及包皮質炎。(男性 N：安慰劑=716，Forxiga 5 mg=564，Forxiga 10 mg=595)。

13 項 Forxiga 10 mg 對於血糖控制的安慰劑對照研究的統整

Forxiga 10mg 也有在一項較大型對於第二型糖尿病病人血糖控制的安慰劑對照研究統整中進行評估。這個統整結合 13 項安慰劑的對照研究，包括 3 項單一治療研究、9 項附加於背景降血糖治療研究，和一項與 metformin 初始合併研究。在這 13 項研究中，2360 名病人每天服用 1 次 Forxiga 10 mg，平均暴露時間 22 週。群體平均年齡 59 歲，4%大於 75 歲。群體的 58%是男性；84%為白種人，9%為亞裔，和 3%為黑人或非裔美國人。在基線時，群體罹患糖尿病平均 9 年，平均 HbA1c 為 8.2%，30%有確定的小血管疾病。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

Forxiga 引起滲透性利尿，可能導致血管內容積減低。表 2 顯示在 12 項和 13 項對於第二型糖尿病病人的短期安慰劑對照研究統整中及 DECLARE 試驗中，血容量不足的不良反應(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(5.1)]。

表 2：對於第二型糖尿病病人，Forxiga 臨床研究中與血容量不足*相關的不良反應

	12項安慰劑對照研究的統整			13項安慰劑對照研究的統整		DECLARE試驗	
	安慰劑	Forxiga 5 mg	Forxiga 10mg	安慰劑	Forxiga 10 mg	安慰劑	Forxiga 10 mg
總族群 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%)

病人子群數 n (%)

使用環利尿劑病人	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 和 <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%)
≥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%)

*血容量不足包括脫水、低血容量、姿勢性低血壓、或低血壓報導。

低血糖

表 3 按研究顯示在第二型糖尿病病人中低血糖的頻率[見臨床研究(14.1)]。當 Forxiga 附加於磺醯尿素類(sulfonylurea)或胰島素時，低血糖較常發生[見警語和注意事項(5.5)]。

表 3：在第二型糖尿病病人中對於血糖控制的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/活性 對照	Forxiga 5 mg	Forxiga 10 mg
單一治療* (24 週)	N=75	N=64	N=70
重度 [n (%)]	0	0	0
血糖值 < 54 mg/dL [n (%)]	0	0	0
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 Glimepiride* (24 週)	N=146	N=145	N=151
重度 [n (%)]	0	0	0
血糖值 < 54 mg/dL [n (%)]	1 (0.7)	3 (2.1)	5 (3.3)
附加於 Metformin 與一種 Sulfonylurea (24 週)	N=109	–	N=109

重度 [n (%)]	0	–	0
血糖值 < 54 mg/dL [n (%)]	3 (2.8)	–	7 (6.4)
附加於 Pioglitazone* (24 週)	N=139	N=141	N=140
重度 [n (%)]	0	0	0
血糖值 < 54 mg/dL [n (%)]	0	1 (0.7)	0
附加於 DPP4 抑制劑(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 Insulin 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 = 口服降血糖治療。			

在 DECLARE 試驗中 [見臨床試驗(14.2)]，8574 名 Forxiga 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。

生殖器黴菌感染

在血糖控制的試驗中，使用 Forxiga 治療的生殖器黴菌感染較常發生。在 12 項研究安慰劑對照試驗之統整中，0.9% 使用安慰劑者報告生殖器黴菌感染，使用 Forxiga 5 mg 者為 5.7%，使用 Forxiga 10 mg 者為 4.8%。由於發生生殖器感染而終止研究的比率，在使用安慰劑治療者為 0%，在使用 Forxiga 10 mg 治療者為 0.2%。女性比男性更常通報感染(見表 1)。最常通報的生殖器黴菌感染在女性是外陰陰道黴菌感染，男性是龜頭炎。有生殖器黴菌感染病史的病人比無既往史的病人更容易在研究期間發生生殖器黴菌感染(使用安慰劑、Forxiga 5 mg、和 Forxiga 10 mg 的病人分別是 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 Forxiga 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 Forxiga 治療組中為 0.9%，在安慰劑組中為 < 0.1%。

過敏反應

使用 Forxiga 治療曾有過敏反應(例如血管水腫，蕁麻疹，過敏)的案例。在血糖控制的試驗中，嚴重過敏反應和嚴重皮膚不良反應和血管水腫鑑於 0.2% 使用對照品治療的病人和 0.3% 使用 Forxiga 治療的病人。如果發生過敏反應，停止使用 Forxiga；按照照護標準治療並監測直到徵象和症狀消失。

於糖尿病病人的酮酸中毒

在 DECLARE 試驗中 [見臨床試驗 (14.2)]，8574 名 Forxiga 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 SGLT2 抑制劑(包含 Forxiga) 時，可能導致血清肌酸酐輕微上升及 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 的變化通常發生在開始治療後幾週內，之後即會穩定。如果升高情形的出現與上述不符，應進一步評估，以排除急性腎損傷的可能性 [見警語和注意事項 (5.1)]。eGFR 的急性變化在中斷治療後即會復原，顯示 Forxiga 治療中觀察到的腎功能改變，急性血液動力學變化可能具有一定的作用。

血比容增加

在 13 項對於血糖控制的安慰劑對照研究的統整中，在 Forxiga 治療組病人觀察到平均血比容值在第 1 週開始從基線增加，並且持續到第 16 週，這時觀察到與基線的最大平均差。在 24 週時，血比容從基線的平均變化在安慰劑組是-0.33%，Forxiga 10 mg 組是 2.30%。至第 24 週，血比容值>55%的病人在安慰劑治療組有 0.4%，Forxiga 10 mg 治療組有 1.3%。

低密度脂蛋白膽固醇增加

在 13 項對於血糖控制的安慰劑對照研究的統整中，報導了 Forxiga 治療組病人與安慰劑組治療病人比較，其平均脂質從基線的變化。在 24 週時安慰劑組和 Forxiga 10 mg 組的總膽固醇從基線的平均變化是 0.0% 比 2.5%，LDL 膽固醇從基線的平均變化是-1.0% 比 2.9%。在 DECLARE 試驗中 [見臨床試驗 (14.2)]，Forxiga 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。

血清重碳酸鹽減少

在一項併用 Forxiga 10 mg 及 exenatide 緩釋劑型(背景療法為 metformin)的試驗中，合併治療組有四位病人(1.7%)血清重碳酸鹽值低於或等於 13 mEq/L，Forxiga 組及 exenatide 緩釋劑型組則各有一人(0.4%)[見警語和注意事項(5.2)]。

DAPA-HF 心衰竭試驗

在 DAPA-HF 心衰竭試驗中並未發現新的不良反應。

6.2 上市後經驗

在 Forxiga 上市後使用在糖尿病病人中發現有其他的不良反應，但這些自行回報不良反應人數無法確定，因此不能確切評估其頻率或建立與藥物暴露的因果關係。

- 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

7 藥物交互作用

7.1 尿糖檢驗陽性反應

SGLT2 抑制劑會促進葡萄糖由尿液排泄，而造成尿糖檢驗結果呈陽性。不建議服用 SGLT2 抑制劑的病人以

尿糖檢驗做為監測血糖控制的方法，應使用其他方式監測血糖控制情形。

7.2 干擾 1, 5 -無水葡萄糖醇(1,5-anhydroglucitol (1,5-AG))檢驗

SGLT2 抑制劑會影響 1,5-AG 檢驗之數據。不建議服用 SGLT2 抑制劑的病人以 1,5-AG 檢驗作為監測血糖控制的方法，應使用其他方式監測血糖控制情形。

8 在特殊族群中使用

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 Forxiga。

懷孕女性使用 Forxiga 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。懷孕中糖尿病控制不佳且未治療心衰竭對於母親和胎兒有相關風險[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 10 mg 臨床劑量的 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。有關特定族群發生流產的預估背景風險尚不清楚。在美國一般族群，臨床確認的懷孕中，發生重大先天缺陷和流產的預估背景風險比例分別為 2 至 4% 和 15 至 20%。

臨床評估事項

疾病相關的母體和/或胚胎胎兒風險

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

試驗資料

動物試驗資料

從大鼠幼鼠出生後(PND)21 天直到 PND 90 天直接給予 dapagliflozin 1、15、或 75 mg/kg/天的劑量，所有劑量組都有腎臟重量增加、腎盂和腎小管擴張發生率增加。最低測試劑量的暴露量是 10 mg 臨床劑量的 15 倍(根據 AUC)。在幼年動物觀察到的腎盂和腎小管擴張在 1 個月恢復期內無完全恢復。

在一項產前和產後發育研究中，雌性大鼠從妊娠第 6 天至哺乳第 21 天接受 dapagliflozin 1、15、或 75 mg/kg/天之劑量，而幼鼠在子宮內直到哺乳期都間接暴露於此藥。在接受 75 mg/kg/天劑量之母大鼠的 21 天大幼鼠子代觀察到腎盂和腎小管擴張的發生率或嚴重程度增加(根據 AUC，母體和幼鼠的 dapagliflozin 暴露分別是 10 mg 臨床劑量時人類暴露的 1415 倍和 137 倍)。這些結果在大鼠的腎臟發育期間使用藥物時發生，而此時期對應至人類發育的第二孕期後期和第三孕期。

在高於或等於 10 mg 臨床劑量的 29 倍(根據 AUC)觀察到幼鼠呈現劑量相關的體重減輕。在 1 mg/kg/天(10 mg 臨床劑量的 19 倍，根據 AUC)，注意到對發育指標無不良影響。在大鼠和兔子胚胎胎兒發育研究中，於相當於人類第一孕期的器官形成期給予 dapagliflozin。在大鼠，dapagliflozin 劑量高達 75 mg/kg/天(10 mg 臨床劑量的 1441 倍，依據 AUC)時，無造成胚胎死亡，也無致畸胎性。大鼠胎兒與劑量相關的影響(結構上的異常及體重下降)僅發生在較高劑量，等於或高於 150 mg/kg(超過 10 mg 臨床劑量的 2344 倍)時，其與母體毒性有關。兔子在接受高達 180 mg/kg/天的劑量時(10 mg 臨床劑量的 1191 倍，根據 AUC)，沒有觀察到發育毒性。

8.2 哺乳

風險摘要

尚無資料顯示 dapagliflozin 是否會排入人類的乳汁、對接受哺乳嬰兒的影響，或對母乳分泌的作用。Dapagliflozin 會分泌至哺乳大鼠的乳汁中[見試驗資料]。不過，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。因為人類腎臟在子宮內和生命頭 2 年期間發育成熟，這段時間哺乳暴露可能對發育中的人類腎臟有危險。

因為對於哺乳新生兒可能導致嚴重不良反應，應告知女性在哺乳期間不建議使用 Forxiga。

試驗資料

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 的幼鼠顯示在成熟期間有腎臟發育風險(腎盂和腎小管擴張)。

8.4 兒童使用

尚未確定 Forxiga 在 18 歲以下兒童病人的安全性和療效。

8.5 老年人使用

建議 Forxiga 無須根據年齡改變劑量。

在 21 項評估 Forxiga 用於第二型糖尿病改善血糖控制療效的雙盲對照臨床研究的統整中，5936 名使用 Forxiga 治療的病人中共有 1424 人(24%)年齡在 65 歲以上，207 人(3.5%)是 75 歲以上。控制腎功能(eGFR)水平後，對年齡小於 65 歲和 65 歲以上病人的療效相似。在 ≥ 65 歲中使用 Forxiga 治療血糖控制的病人，其發生低血壓不良反應的比例較高 [見警語和注意事項(5.1)和不良反應(6.1)]。

在 DAPA-HF 試驗，4744 名 HFrEF 病人中，有 2714 人(57%)年齡在 65 歲以上。Forxiga 對年齡在 65 歲以下和 65 歲以上的病人，其安全性和療效相似。

8.6 腎功能不全

有兩項對於第二型糖尿病且中度腎功能不全病人(分別為 eGFR 45 至低於 60 mL/min/1.73 m² [見臨床研究 (14.7)]和 eGFR 30 至低於 60 mL/min/1.73m²)的血糖控制研究評估 Forxiga。在一項病人 eGFR 45 至低於 60 mL/min/1.73m² 的研究中，Forxiga 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，Forxiga 組的病人其 eGFR 下降。但在停止治療後，其 eGFR 向基線回歸。在糖尿病和腎功能不全的病人中使用 Forxiga，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 Forxiga 的治療期間發生骨折，其中安慰劑組未發生骨折。若病人 eGFR 低於 45 mL/min/1.73 m² 且無已知的心血管疾病或心血管風險因子，不建議使用 Forxiga 進行血糖控制 [見用法用量 (2.4)]，且禁用於重度腎功能不全病人 (eGFR 低於 30 mL/min/1.73 m²) [見禁忌症 (4)]。

在 DAPA-HF 試驗 [見臨床研究 (14.3)]中納入 eGFR 等於或大於 30 mL/min/1.73 m² 的病人，其中 1926 人 (41%) eGFR 低於 60 mL/min/1.73 m²，719 人(15%) eGFR 低於 45 mL/min/1.73 m²。相較於腎功能正常的病人，並未觀察到上述病人的安全性或療效有整體差異。eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上的 HFrEF 病人，無須調整劑量 [見用法用量 (2.4)]。

8.7 肝功能不全

對有輕度、中度、或重度肝功能不全病人並無調整劑量之建議。但是，在有重度肝功能不全病人中，應個別評估使用 dapagliflozin 的獲益-風險，因為尚未在此族群專門研究 dapagliflozin 的安全性和療效[見臨床藥理學(12.3)]。

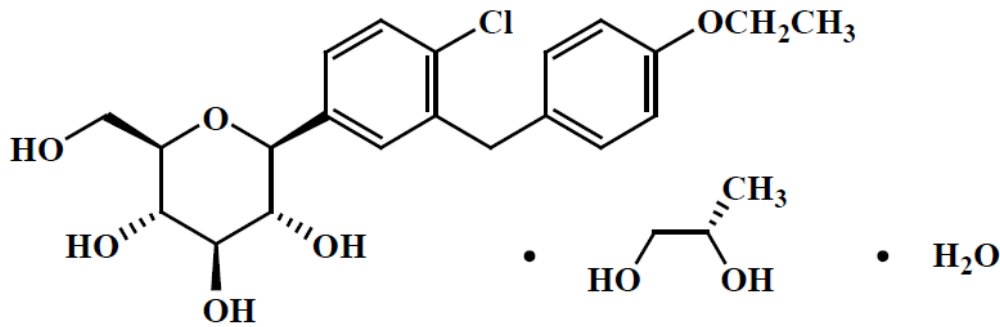
10 藥物過量

在 Forxiga 臨床開發計畫期間沒有用藥過量報告。

倘若藥物過量，聯繫美國中毒控制中心。採取支持性措施也是合理的，由病人的臨床狀態決定。未曾研究通過血液透析去除 dapagliflozin。

11 描述

Dapagliflozin 的化學名稱為 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)。其實驗式為 $C_{21}H_{25}ClO_6 \cdot C_3H_8O_2 \cdot H_2O$ ，分子量 502.98。結構式為：



Forxiga 為口服膜衣錠，含有相當於 5 mg dapagliflozin 的 dapagliflozin propanediol 或相當於 10 mg dapagliflozin 的 dapagliflozin propanediol，和以下無活性成分：微晶纖維素、無水乳糖、交聯聚維酮 (crospovidone)、二氧化矽、和硬脂酸鎂。此外，膜衣含下列無活性成分：聚乙烯醇、二氧化鈦、聚乙二醇、滑石、和黃色氧化鐵。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

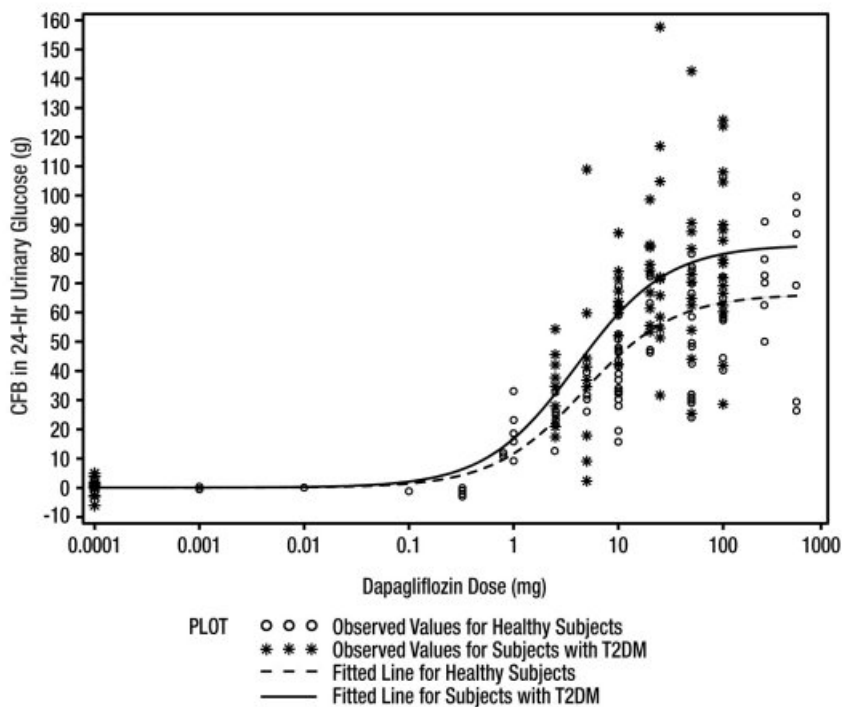
在近端腎小管表現的鈉-葡萄糖共同轉運蛋白 2(SGLT2)，負責從人類腎小管腔再吸收大部分被過濾的葡萄糖。Dapagliflozin 是 SGLT2 的抑制劑。Dapagliflozin 經由抑制 SGLT2 減少被過濾的葡萄糖再吸收，和降低腎葡萄糖閾值，因此增加葡萄糖經由尿液排泄。Dapagliflozin 也會降低鈉的再吸收並增加鈉輸送至遠曲小管，其可能影響一些生理作用，包括但不限於：減少心臟的前負荷及後負荷、和交感神經活動的向下調控作用。

12.2 藥效學

一般

對健康受試者和第二型糖尿病病人給予 dapagliflozin 後，觀察到尿中葡萄糖排泄量增加(見圖 1)。在第二型糖尿病病人中，給予 dapagliflozin 每天 5mg 或 10 mg 共 12 週導致在 12 週時每天尿中葡萄糖排泄約 70 克。在 dapagliflozin 每天 20 mg 的劑量觀察到接近最大之葡萄糖排泄。這種 dapagliflozin 引起的尿葡萄糖排泄也會導致尿量增加[見不良反應(6.1)]。在中斷 10mg 劑量的 dapagliflozin 後，其在尿中葡萄糖排泄的升高在平均 3 天左右會接近回基線。

圖 1：在健康受試者和第二型糖尿病受試者(T2DM)中，24 小時尿葡萄糖量之從基線變化相對於 dapagliflozin 劑量的散佈圖和配適線(Fitted Line)(半對數圖)



心臟電生理

在一項健康受試者的研究中，每日劑量高達 dapagliflozin 150 mg (建議最大劑量的 15 倍)未伴隨臨床上有意義的 QTc 間期延長。此外，在健康受試者中，給予單劑量達 dapagliflozin 500 mg (建議最大劑量的 50 倍)亦未觀察到對 QTc 間期臨床上有意義的影響。

12.3 藥動學

吸收

口服給予 dapagliflozin 後，在空腹狀態下通常 2 小時內達到最高血漿濃度(C_{max})。在治療劑量範圍內，C_{max} 和 AUC 值隨劑量增加之比例增加。給予 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，減低其 C_{max} 達 50%，延長 T_{max} 約 1 小時，但與空腹狀態比較，AUC 不變。不認為這些變化有臨床意義，dapagliflozin 可空腹或隨餐服用。

分佈

Dapagliflozin 約有 91% 與蛋白質結合。有腎或肝功能不全的病人，蛋白質結合率不變。

代謝

Dapagliflozin 的代謝主要藉由 UGT1A9；CYP 媒介代謝在人類是次要清除途徑。Dapagliflozin 被廣泛代謝，主要產生 dapagliflozin 3-O-glucuronide，其為無活性代謝物。Dapagliflozin 3-O-glucuronide 佔 50 mg [14C]-dapagliflozin 劑量的 61%，是人類血漿中主要的藥物相關成分。

排除

Dapagliflozin 和相關代謝物主要透過腎途徑排除。給予單劑量[14C]- dapagliflozin 50 mg 後，總放射活性的 75% 和 21% 分別被排泄到尿和糞便中。在尿中，原型藥物的排泄小於 2% 劑量。在糞中，約 15% 劑量以原型藥物排泄。單次口服 Forxiga 10 mg 劑量後，dapagliflozin 平均血漿終端半衰期(t_{1/2})約 12.9 小時。

特殊族群

腎功能不全

在穩定狀態(dapagliflozin 20 mg 每天 1 次共 7 天)，有輕度、中度、或重度腎功能不全(由 eGFR 判定)的第二型糖尿病病人，與腎功能正常的第二型糖尿病病人比較，其幾何平均 dapagliflozin 全身暴露量分別增加為

1.45 倍、2.04 倍、和 3.03 倍。在腎功能不全的第二型糖尿病病人，較高的 dapagliflozin 全身暴露量不會導致相應較高的 24 小時尿葡萄糖排泄。在有輕度、中度、和重度腎功能不全的第二型糖尿病病人，穩定狀態 24 小時尿葡萄糖排泄分別比腎功能正常的第二型糖尿病病人低 42%、80%、和 90%。不清楚血液透析對 dapagliflozin 暴露量的影響。[見用法用量(2.4)，警語和注意事項(5.1)，在特殊族群中使用(8.6)，和臨床研究(14)]。

肝功能不全

在有輕度和中度肝功能不全的受試者(Child-Pugh 分類 A 和 B 級) 給予 dapagliflozin 10 mg 單劑量後，dapagliflozin 的平均 C_{max} 和 AUC 分別比健康匹配對照受試者高出達 12% 和 36%。不認為這些差別有臨床意義。在有重度肝功能不全病人(Child-Pugh 分類 C 級)，dapagliflozin 的平均 C_{max} 和 AUC 分別比健康匹配對照組高出至 40% 和 67% [見在特殊族群中使用(8.7)]。

年齡、性別、種族、體重對藥動學的影響

根據群體藥動學分析，年齡、性別、種族、體重對 dapagliflozin 的藥動學沒有臨床上有意義的影響，因此無需調整劑量。

兒童

尚未在兒童族群研究藥動學。

藥物交互作用

藥物交互作用的體外評估

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-糖蛋白(P-gp)主動轉運蛋白的弱受質，而 dapagliflozin 3-O-glucuronide 是 OAT3 主動轉運蛋白的受質。Dapagliflozin 或 dapagliflozin 3-O-glucuronide 沒有有意義地抑制 P-gp、OCT2、OAT1、或 OAT3 主動轉運蛋白。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 Dapagliflozin 的影響

表 4 顯示併用藥物對 dapagliflozin 藥動學的影響。建議無需調整 dapagliflozin 的劑量。

表 4：併用藥物對 dapagliflozin 全身暴露量的影響

併用藥物 (給藥法)*	Dapagliflozin (給藥法)*	對 dapagliflozin 全身暴露量 的影響 (變化%[90% CI])	
		C _{max}	AUC [†]
以下無須調整劑量：			
口服降血糖藥			
Metformin (1000 mg)	20 mg	↔	↔
Pioglitazone (45 mg)	50 mg	↔	↔
Sitagliptin (100 mg)	20 mg	↔	↔

併用藥物 (給藥法)*	Dapagliflozin (給藥法)*	對 dapagliflozin 全身暴露量 的影響 (變化%[90% CI])	
		Cmax	AUC†
Glimepiride (4 mg)	20 mg	↔	↔
Voglibose (0.2 mg 每天 3 次)	10 mg	↔	↔
其他藥物			
Hydrochlorothiazide (25 mg)	50 mg	↔	↔
Bumetanide (1 mg)	10 mg 每天 1 次共 7 天	↔	↔
Valsartan (320 mg)	20 mg	↓12% [↓3%, ↓20%]	↔
Simvastatin (40 mg)	20 mg	↔	↔
抗感染藥			
Rifampin (600 mg 每天 1 次共 6 天)	10 mg	↓7% [↓22%, ↑11%]	↓22% [↓27%, ↓17%]
非類固醇抗發炎藥			
Mefenamic Acid (負荷劑量 500 mg · 之後每 6 小時 250 mg 共 14 劑)	10 mg	↑13% [↑3%, ↑24%]	↑51% [↑44%, ↑58%]
<p>* 單劑量，除非另有說明。</p> <p>† 對於給予單劑量之藥物 AUC = AUC(INF) · 對於給予多劑量之藥物 AUC = AUC(TAU)。</p> <p>↔ = 無變化 (試驗：對照的幾何平均比值在 0.80 至 1.25 範圍內)；↓或↑=同時給藥與單獨給予 dapagliflozin 比較，參數分別是較低或較高 (試驗：對照的幾何平均比值低於 0.80 或高於 1.25)。</p>			

Dapagliflozin 對其他藥物的影響

表 5 顯示 dapagliflozin 對其他併用藥物的影響。Dapagliflozin 對併用藥物的藥動學沒有有意義的影響。

表 5：Dapagliflozin 對併用藥物全身暴露量的影響

併用藥物 (給藥法)*	Dapagliflozin (給藥法)*	對併用藥物全身暴露量的影響 (變化%[90% CI])	
		Cmax	AUC†
以下無須調整劑量：			

併用藥物 (給藥法)*	Dapagliflozin (給藥法)*	對併用藥物全身暴露量的影響 (變化%[90% CI])	
		Cmax	AUC†
口服降血糖藥			
Metformin (1000 mg)	20 mg	↔	↔
Pioglitazone (45 mg)	50 mg	↓7% [↓25%, ↑15%]	↔
Sitagliptin (100 mg)	20 mg	↔	↔
Glimepiride (4 mg)	20 mg	↔	↑13% [0%, ↑29%]
其他藥物			
Hydrochlorothiazide (25 mg)	50 mg	↔	↔
Bumetanide (1 mg)	10 mg 每天 1 次共 7 天	↑13% [↓2%, ↑31%]	↑13% [↓1%, ↑30%]
Valsartan (320 mg)	20 mg	↓6% [↓24%, ↑16%]	↑5% [↓15%, ↑29%]
Simvastatin (40 mg)	20 mg	↔	↑19%
Digoxin (0.25 mg)	負荷劑量 20 mg · 之後 10 mg 每天 1 次共 7 天	↔	↔
Warfarin (25 mg)	負荷劑量 20 mg · 之後 10 mg 每天 1 次共 7 天	↔	↔
↔ = 無變化 (試驗：對照的幾何平均比值在 0.80 至 1.25 範圍內)；↓或↑=同時給藥與單獨給予其他藥物比較，參數分別是較低或較高 (試驗：對照的幾何平均比值低於 0.80 或高於 1.25)。			
* 單劑量，除非另有說明。			
† 對於給予單劑量之藥物 AUC = AUC(INF)，對於給予多劑量之藥物 AUC = AUC(TAU)。			

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育能力受損

在小鼠或大鼠執行 2 年致癌性研究中，dapagliflozin 在任何劑量組皆無誘發腫瘤。小鼠的口服劑量為雄性：5、15、和 40 mg/kg/天，雌性：2、10、和 20 mg/kg/天；大鼠的口服劑量雄性和雌性均為 0.5、2、和 10 mg/kg/天。根據 AUC 暴露，在小鼠的最高測試劑量約為臨床劑量每天 10 mg 之暴露量的 72 倍(雄性)和 105 倍(雌性)。根據 AUC 暴露，在大鼠的最高劑量約為臨床劑量每天 10 mg 之暴露量的 131 倍(雄性)和 186 倍(雌性)。

Dapagliflozin 在 Ames 致突變性試驗是陰性，在體外染色體變異試驗加入 S9 活化和濃度大於或等於 100 µg/mL 時是陽性。Dapagliflozin 在大鼠體內評估微核或 DNA 修復的研究中，在大鼠暴露倍數高於 2100 倍臨床劑量時，染色體變異是陰性。

在動物研究中無觀察到致癌性或致突變性信號，推測 dapagliflozin 對人類沒有基因毒性的風險。Dapagliflozin 在暴露倍數分別為男性和女性人類最大建議劑量低於或等於 1708 倍和 998 倍時，對給藥的雄性或雌性大鼠交配、生育能力、或早期胚胎發育沒有影響。

14 臨床研究

14.1 於第二型糖尿病病人的血糖控制

Forxiga 對第二型糖尿病的臨床研究概述

Forxiga 曾被研究過作為單一治療，與 metformin、pioglitazone、磺醯尿素類(glimepiride)、sitagliptin(有或無 metformin)、metformin 加一種 sulfonylurea、或胰島素(有或無其他口服降糖藥治療)併用，與一種磺醯尿素類藥物(glipizide)比較，以及併用 GLP-1 受體促效劑 (exenatide 緩釋劑型)附加於 metformin。Forxiga 也曾在有中度腎功能不全的第二型糖尿病病人中進行研究。

Forxiga 作為單一治療和與 metformin、glimepiride、pioglitazone、sitagliptin、或胰島素併用，與對照組比較，在 24 週時 HbA1c 從基線的平均變化產生統計上顯著的改善。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。

單一治療

總共 840 名未治療過的控制不佳第二型糖尿病病人參加 2 項安慰劑對照研究，評估 Forxiga 單一治療的安全性和療效。

在一項單一治療研究中，總共 558 名未治療過的控制不佳第二型糖尿病病人參加 24 週的研究 (NCT00528372)。在 2 週飲食和運動安慰劑導入期後，485 名 HbA1c $\geq 7\%$ 和 $\leq 10\%$ 的病人被隨機分至 Forxiga 5 mg 或 Forxiga 10 mg 每天 1 次，在早晨(QAM，主要群組)或傍晚(QPM)服藥，或安慰劑。在第 24 週，相較於安慰劑組，使用 Forxiga 10 mg QAM 治療顯著改善 HbA1c 和空腹血糖(FPG) (見表 6)。

表 6：在第 2 型糖尿病病人中 Forxiga 單一治療安慰劑對照研究在第 24 週的結果 (LOCF*) (主要群組 AM 劑量)

療效參數	Forxiga 10 mg N=70†	Forxiga 5 mg N=64†	安慰劑 N=75†
HbA1c (%)			
基線 (平均值)	8.0	7.8	7.8
從基線變化 (校正平均值‡)	-0.9	-0.8	-0.2
與安慰劑差異 (校正平均值‡) (95% CI)	-0.7§ (-1.0, -0.4)	-0.5 (-0.8, -0.2)	
達到 HbA1c <7% 的病人百分比 以基線值校正	50.8%¶	44.2%¶	31.6%
FPG (mg/dL)			
基線 (平均值)	166.6	157.2	159.9
從基線變化 (校正平均值‡)	-28.8	-24.1	-4.1

與安慰劑差異 (校正平均值‡) (95% CI)	-24.7§ (-35.7, -13.6)	-19.9 (-31.3, -8.5)	
<p>* LOCF：採最後觀察值 (對援救病人援救前) 前推法。</p> <p>† 所有隨機分配病人在短期雙盲期間至少使用 1 劑雙盲藥物。</p> <p>‡ 對基線值校正的最小平方平均值。</p> <p>§ 相較於安慰劑之 p 值 <0.0001。靈敏度分析產生與安慰劑治療差異的較小估算值。</p> <p>¶ 對次要終點逐次檢定過程的結果未評估統計學意義。</p>			

與 metformin XR 初始合併治療

總共 1236 名未治療過的控制不佳第二型糖尿病病人(HbA1c ≥7.5%和≤12%)參加 2 項為期 24 週的活性藥物對照研究，評估使用 Forxiga 5 mg (NCT00643851)或 10 mg (NCT00859898)與 metformin 緩釋劑型(XR)合併初始治療。

在第一項研究中，638 名病人在 1 週導入期後被隨機分至 3 個治療組：Forxiga 10 mg 加 metformin XR(高達每天 2000 mg)、Forxiga 10 mg 加安慰劑、或 metformin XR(高達每天 2000 mg)加安慰劑。Metformin XR 劑量在耐受情況下，以 500 mg 的增量每週向上調整，中位劑量達到 2000 mg。

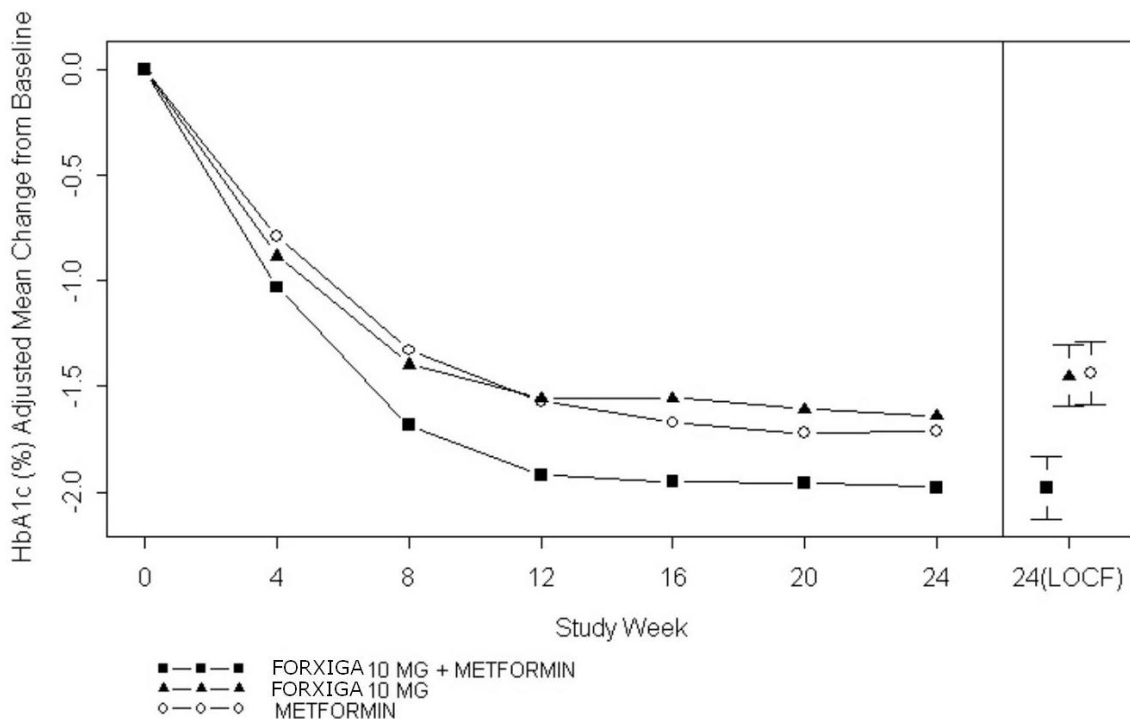
Forxiga 10 mg 加 metformin XR 的合併治療與任一種單一治療比較，HbA1c 和 FPG 都有統計上顯著的改善；與單獨使用 metformin XR 比較，有統計上顯著的體重減輕(見表 7 和圖 2)。Forxiga 10 mg 單一治療與單獨使用 metformin 比較，也有統計上顯著的 FPG 改善和統計上顯著的體重減輕，在降低 HbA1c 方面不劣於 metformin XR 單一治療。

表 7：Forxiga 與 metformin XR 初始合併治療的活性藥物對照研究在第 24 週的結果 (LOCF*)

療效參數	Forxiga 10 mg + Metformin XR	Forxiga 10 mg	Metformin XR
	N=211†	N=219†	N=208†
HbA1c (%)			
基線 (平均值)	9.1	9.0	9.0
從基線變化 (校正平均值‡)	-2.0	-1.5	-1.4
與 Forxiga 差異 (校正平均值‡) (95% CI)	-0.5§ (-0.7, -0.3)		
與 metformin XR 差異 (校正平均值‡) (95% CI)	-0.5§ (-0.8, -0.3)	0.0¶ (-0.2, 0.2)	
達到 HbA1c <7%的病人百分比 以基線值校正	46.6%#	31.7%	35.2%
FPG (mg/dL)			
基線 (平均值)	189.6	197.5	189.9
從基線變化 (校正平均值‡)	-60.4	-46.4	-34.8
與 Forxiga 差異 (校正平均值‡)	-13.9§ (-20.9, -7.0)		

療效參數	Forxiga 10 mg + Metformin XR	Forxiga 10 mg	Metformin XR
	N=211†	N=219†	N=208†
(95% CI)			
與 metformin XR 差異 (校正平均值‡) (95% CI)	-25.5§ (-32.6, -18.5)	-11.6# (-18.6, -4.6)	
體重 (kg)			
基線 (平均值)	88.6	88.5	87.2
從基線變化 (校正平均值‡)	-3.3	-2.7	-1.4
與 metformin XR 差異 (校正平均值‡) (95% CI)	-2.0§ (-2.6, -1.3)	-1.4§ (-2.0, -0.7)	
<p>* LOCF：採最後觀察值 (對援救病人援救前) 前推法。</p> <p>† 所有隨機分配病人在短期雙盲期間至少使用 1 劑雙盲藥物。</p> <p>‡ 對基線值校正的最小平方平均值。</p> <p>§ p 值 <0.0001。</p> <p>¶ 不劣於 metformin XR。</p> <p># p 值 <0.05。</p>			

圖 2：在一項 Forxiga 與 metformin XR 初始合併治療的 24 週活性藥物對照研究中，HbA1c (%) 隨時間從基線的校正平均變化



Left side graph: Values for adjusted mean change from baseline based on a longitudinal repeated measures model, including randomized subjects who completed the study with both baseline and Week 24 HbA1c values without rescue.
Right side graph for Week 24 (LOCF): Values for adjusted mean change from baseline and 95% CIs based on an ANCOVA model, including randomized subjects with a baseline and at least one post baseline HbA1c before rescue.

在第二項研究中，603 名病人在 1 週導入期後被隨機分至 3 個治療組：Forxiga 5 mg 加 metformin XR(高達每天 2000 mg)、Forxiga 5 mg 加安慰劑、或 metformin XR(高達每天 2000 mg)加安慰劑。Metformin XR 劑量在耐受情況下，以 500 mg 的增量每週向上調整，中位劑量達到 2000 mg。

Forxiga 5 mg 加 metformin XR 的合併治療與任一種單一治療治療比較，HbA1c 和 FPG 都有統計上顯著的改善；與單獨使用 metformin XR 比較，有統計上顯著的體重減輕(見表 8)。

表 8：Forxiga 與 metformin XR 初始合併治療的活性藥物對照研究在第 24 週的結果 (LOCF*)

療效參數	Forxiga 5 mg + Metformin XR	Forxiga 5 mg	Metformin XR
	N=194†	N=203†	N=201†
HbA1c (%)			
基線 (平均值)	9.2	9.1	9.1
從基線變化 (校正平均值‡)	-2.1	-1.2	-1.4
與 Forxiga 差異 (校正平均值‡) (95% CI)	-0.9§ (-1.1, -0.6)		
與 metformin XR 差異 (校正平均值‡) (95% CI)	-0.7§ (-0.9, -0.5)		
達到 HbA1c <7% 的病人百分比 以基線值校正	52.4%¶	22.5%	34.6%
FPG (mg/dL)			
基線 (平均值)	193.4	190.8	196.7
從基線變化 (校正平均值‡)	-61.0	-42.0	-33.6
與 Forxiga 差異 (校正平均值‡) (95% CI)	-19.1§ (-26.7, -11.4)		
與 metformin XR 差異 (校正平均值‡) (95% CI)	-27.5§ (-35.1, -19.8)		
體重 (kg)			
基線 (平均值)	84.2	86.2	85.8
從基線變化 (校正平均值‡)	-2.7	-2.6	-1.3
與 metformin XR 差異 (校正平均值‡) (95% CI)	-1.4§ (-2.0, -0.7)		
* LOCF：採最後觀察值 (對援救病人援救前) 前推法。			
† 所有隨機分配病人在短期雙盲期間至少使用 1 劑雙盲藥物。			
‡ 對基線值校正的最小平方平均值。			
§ p 值 <0.0001。			
¶ p 值 <0.05。			

附加於 metformin

總共 546 名血糖控制不佳(HbA1c ≥7%和≤10%)的第二型糖尿病病人參加一項 24 週安慰劑對照研究，評估 Forxiga 與 metformin 合併使用的情形 (NCT00528879)。服用 metformin 至少每天 1500 mg 劑量的病人，完

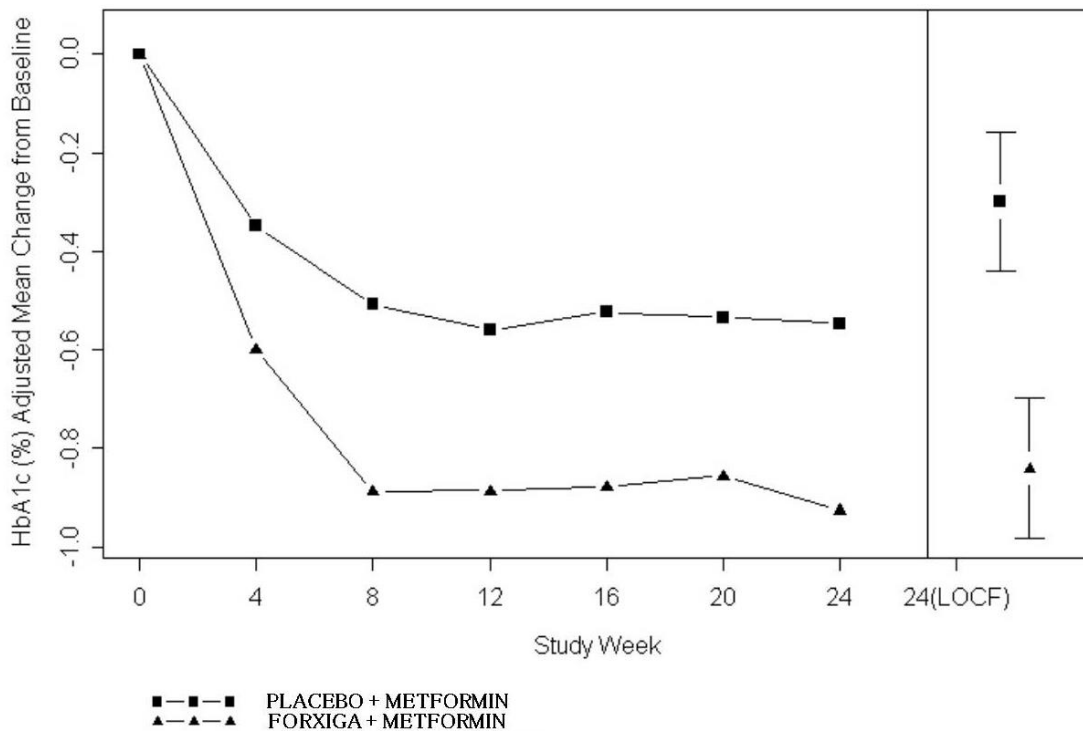
成 2 週單盲安慰劑導入期後，合格的病人除了他們當時的 metformin 劑量之外，被隨機分至 Forxiga 5 mg、Forxiga 10 mg、或安慰劑。

作為附加於 metformin 的治療，Forxiga 10 mg 與安慰劑比較，在 24 週時，HbA1c 和 FPG 有統計上顯著的改善和統計上顯著的體重減輕（見表 9 和圖 3）。相對於安慰劑加 metformin，使用 Forxiga 5 mg 和 10 mg 加 metformin 有統計上顯著的收縮壓從基線平均變化，分別為 -4.5 mmHg 和 -5.3 mmHg（兩種劑量都是 $p < 0.05$ ）。

表 9：Forxiga 附加於 metformin 合併治療的安慰劑對照研究在第 24 週的結果 (LOCF*)

療效參數	Forxiga 10 mg + Metformin N=135†	Forxiga 5 mg + Metformin N=137†	安慰劑 + Metformin N=137†
HbA1c (%)			
基線 (平均值)	7.9	8.2	8.1
從基線變化 (校正平均值‡)	-0.8	-0.7	-0.3
與安慰劑差異 (校正平均值‡) (95% CI)	-0.5§ (-0.7, -0.3)	-0.4§ (-0.6, -0.2)	
達到 HbA1c <7% 的病人百分比 以基線值校正	40.6%¶	37.5%¶	25.9%
FPG (mg/dL)			
基線 (平均值)	156.0	169.2	165.6
在第 24 週從基線變化 (校正平均值‡)	-23.5	-21.5	-6.0
與安慰劑差異 (校正平均值‡) (95% CI)	-17.5§ (-25.0, -10.0)	-15.5§ (-22.9, -8.1)	
在第 1 週從基線變化 (校正平均值‡)	-16.5§ (N=115)	-12.0§ (N=121)	1.2 (N=126)
體重 (kg)			
基線 (平均值)	86.3	84.7	87.7
從基線變化 (校正平均值‡)	-2.9	-3.0	-0.9
與安慰劑差異 (校正平均值‡) (95% CI)	-2.0§ (-2.6, -1.3)	-2.2§ (-2.8, -1.5)	
* LOCF：採最後觀察值 (對援救病人援救前) 前推法。			
† 所有隨機分配病人在短期雙盲期間至少使用 1 劑雙盲藥物。			
‡ 對基線值校正的最小平方平均值。			
§ 相較於安慰劑+ metformin，p 值 <0.0001。			
¶ 相較於安慰劑+ metformin，p 值 <0.05。			

圖 3：在 Forxiga 與 metformin 併用的 24 週安慰劑對照研究中，HbA1c (%) 隨時間從基線的校正平均變化



Left side graph: Values for adjusted mean change from baseline based on a longitudinal repeated measures model, including randomized subjects who completed Short-Term Period with both baseline and Week 24 HbA1c values without rescue. Right side graph for Week 24 (LOCF): Values for adjusted mean change from baseline and 95% CIs based on an ANCOVA model, including randomized subjects with a baseline and at least one post baseline HbA1c before rescue.

附加於 metformin 活性的 Glipizide 對照研究

在一項為期 52 週的 glipizide 對照非劣效性研究中，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 Forxiga 作為 metformin 的附加治療情形(NCT00660907)。服用 metformin 每天至少 1500 mg 劑量的病人完成 2 週單盲安慰劑導入期後，被隨機分至 glipizide 組或 dapagliflozin 組(劑量分別是 5 mg 或 2.5 mg)，18 週內調高劑量以達到最佳血糖作用(FPG <110 mg/dL，<6.1 mmol/L)或至病人耐受的最高劑量(直至 glipizide 20 mg，Forxiga 10 mg)。其後，除了防止低血糖而調降劑量以外，劑量保持固定。

劑量調整期結束時，87% 使用 Forxiga 治療的病人已調整至最大研究劑量(10 mg)，73% 使用 glipizide 治療的病人已調整至最大研究劑量(20 mg)。第 52 週時(LOCF)，Forxiga 與 glipizide 比較，HbA1c 從基線的平均降幅相似，因此證實非劣效性(見表 10)。第 52 週時(LOCF)，Forxiga 治療組有統計上顯著的體重從基線平均減低，相較之下，glipizide 組平均體重增加。Forxiga 加 metformin 相對於 glipizide 加 metformin，有統計上顯著的(p<0.0001)收縮壓從基線平均變化，為-5.0 mmHg。

表 10：一項活性藥品對照研究比較 Forxiga 和 Glipizide 附加於 metformin 在第 52 週 (LOCF*) 的結果

療效參數	Forxiga + Metformin N=400†	Glipizide + Metformin N=401†
HbA1c (%)		
基線 (平均值)	7.7	7.7
從基線變化 (校正平均值‡)	-0.5	-0.5

療效參數	Forxiga + Metformin N=400†	Glipizide + Metformin N=401†
與 glipizide + metformin 差異 (校正平均值‡) (95% CI)	0.0§ (-0.1, 0.1)	
體重 (kg)		
基線 (平均值)	88.4	87.6
從基線變化 (校正平均值‡)	-3.2	1.4
與 glipizide + metformin 差異 (校正平均值‡) (95% CI)	-4.7¶ (-5.1, -4.2)	

* LOCF：採最後觀察值(對援救病人援救前)前推法。

† 所有隨機分配病人在短期雙盲期間至少使用 1 劑雙盲藥物。

‡ 對基線值校正的最小平方平均值。

§ 不劣於 glipizide + metformin。

¶ p 值 <0.0001。

與其他抗糖尿病藥物附加合併治療

與磺醯尿素類藥物附加合併治療

在這項 24 週安慰劑對照研究中，總共 597 名血糖控制不佳的第二型糖尿病病人(HbA1c $\geq 7\%$ 和 $\leq 10\%$)被隨機分組，評估 Forxiga 與 glimepiride(一種磺醯尿素類藥物)合併使用的情形 (NCT00680745)。

使用 glimepiride 的最大建議劑量至少一半作為單一治療(4 mg)至少 8 週導入的病人，除了 glimepiride 每天 4 mg 之外，被隨機分至 Forxiga 5 mg、Forxiga 10 mg、或安慰劑組。治療期間允許因低血糖調降 glimepiride 劑量至 2 mg 或 0 mg；不許調高 glimepiride 劑量。

與安慰劑加 glimepiride 比較，Forxiga 10 mg 與 glimepiride 併用時，在第 24 週，HbA1c、FPG 和餐後 2 小時血糖[PPG]有統計上顯著的改善，和統計上顯著的體重減輕(見表 11)。Forxiga 5 mg 和 10 mg 加 glimepiride 相對於安慰劑加 glimepiride，有統計上顯著的收縮壓從基線平均變化(兩種劑量都是 $p < 0.05$)，分別是 -2.8 mmHg 和 -3.8 mmHg。

與 Metformin 和一種磺醯尿素類藥物附加合併治療

總共 218 名血糖控制不佳(HbA1c $\geq 7\%$ 和 $\leq 10.5\%$)的第二型糖尿病病人參加一項 24 週安慰劑對照研究，評估 Forxiga 與 metformin 和一種磺醯尿素類藥物合併使用 (NCT01392677)。收案前服用 metformin (立即釋放或緩釋劑型) \geq 每天 1500 mg 穩定劑量加磺醯尿素類藥物最大耐受劑量(必須至少是最大劑量的一半)至少 8 週的病人，在 8 週安慰劑導入期後被隨機分至 Forxiga 10 mg 組或安慰劑組。在 24 週治療期間不許調整 Forxiga 或 metformin 的劑量；允許調降磺醯尿素類藥物的劑量以預防低血糖，但不許調高。作為 metformin 和一種磺醯尿素類藥物的附加治療，Forxiga 10 mg 治療與安慰劑比較，在第 24 週時 HbA1c 和 FPG 有統計上顯著的改善，以及統計上顯著的體重減輕(表 11)。Forxiga 10 mg 與 metformin 和一種磺醯尿素類藥物併用相對於安慰劑與 metformin 和一種磺醯尿素類藥物併用，在第 8 週時有統計上顯著的($p < 0.05$)收縮壓從基線平均變化 -3.8 mmHg。

與一種 Thiazolidinedione 類藥物附加合併治療

總共 420 名血糖控制不佳(HbA1c $\geq 7\%$ 和 $\leq 10.5\%$)的第二型糖尿病病人參加一項 24 週安慰劑對照研究，評估 Forxiga 與單獨 pioglitazone(一種 Thiazolidinedione 類藥物 [TZD]) 併用的情形(NCT00683878)。服用 pioglitazone 每天 45 mg (或每天 30 mg，如果不能忍受每天 45 mg)穩定劑量共 12 週的病人，在 2 週導入期後被隨機分組，除了他們當時的 pioglitazone 劑量外，添加 Forxiga 5、10 mg 或安慰劑。研究期間不許調整 Forxiga 或 pioglitazone 的劑量。

Forxiga 10 mg 與 pioglitazone 併用治療時，與安慰劑加 pioglitazone 治療組比較，在第 24 週時 HbA1c、2 小時 PPG、FPG、達到 HbA1c $< 7\%$ 的病人比例有統計上顯著的改善，和統計上顯著的體重減輕(見表 11)。Forxiga 10 mg 與 pioglitazone 併用相對於安慰劑與 pioglitazone 併用，有統計上顯著的($p < 0.05$)收縮壓從基線平均變化 -4.5 mmHg。

與 DPP4 抑制劑附加合併治療

總共 452 名未曾用藥治療，或在納入時單獨用或併用 metformin 或 DPP4 抑制劑治療的血糖控制不佳的第二型糖尿病病人(在隨機分組時 HbA1c $\geq 7.0\%$ 和 $\leq 10.0\%$)參加一項 24 週安慰劑對照研究，評估 Forxiga 與 sitagliptin(一種 DPP4 抑制劑)有或無 metformin 合併使用的情形(NCT00984867)。

合格的病人根據有無背景 metformin(\geq 每天 1500 mg)分層，在各層內被隨機分至 Forxiga 10 mg 加 sitagliptin 100 mg 每天 1 次，或安慰劑加 sitagliptin 100 mg 每天 1 次。對總體研究組(sitagliptin 不論有無 metformin)和各分層(單獨使用 sitagliptin 或併用 sitagliptin 與 metformin)測試 Forxiga 10 mg 相較於安慰劑的療效指標。37% 病人未曾用藥治療，32% 單獨使用 metformin，13% 單獨使用 DPP4 抑制劑，18% 使用 DPP4 抑制劑加 metformin。研究期間不許調整 Forxiga、sitagliptin、或 metformin 的劑量。

與安慰劑加 sitagliptin(有或無 metformin)組比較，Forxiga 10 mg 與 sitagliptin(有或無 metformin)併用時，在第 24 週時 HbA1c 和 FPG 有統計上顯著的改善，和統計上顯著的體重減輕(見表 11)。這些改善也在接受 Forxiga 10 mg 加 sitagliptin 的病人層見到(HbA1c 安慰劑校正平均變化 -0.56% ； $n=110$)，與安慰劑加 sitagliptin 相比($n=111$)；且在接受 Forxiga 10 mg 加 sitagliptin 和 metformin 的病人層也有見到(HbA1c 安慰劑校正平均變化 -0.40 ； $n=113$)，與安慰劑加 sitagliptin 與 metformin($n=113$)相比。

與胰島素附加合併治療

在一項 24 週安慰劑對照研究中，總共 808 名血糖控制不佳的第二型糖尿病病人(HbA1c $\geq 7.5\%$ 和 $\leq 10.5\%$)被隨機分組，評估 Forxiga 作為胰島素的附加治療 (NCT00673231)。病人在納入前接受穩定胰島素療法至少 8 週，平均劑量至少每天 30 IU 注射用胰島素，以及服用最多 2 種口服降血糖藥(OADs)，包括 metformin，完成 2 週納入期後，除了他們當時的胰島素劑量和其他 OADs(如適用)以外，隨機接受 Forxiga 5 mg、Forxiga 10 mg、或安慰劑。病人根據有無背景 OADs 分層。未達成特定血糖目標的病人，在治療期間只容許調高或調降胰島素劑量。除了在停止胰島素治療後因顧慮低血糖減低 OAD(s)劑量以外，治療期內不許調整盲性研究藥物或 OAD(s)劑量。

在這項研究中，50% 病人在基線時使用胰島素單一治療，另外 50% 除了胰島素還使用 1 或 2 種 OADs。在第 24 週，與安慰劑與胰島素併用，有或無最多 2 種 OADs 比較，Forxiga 10 mg 劑量組有統計上顯著的 HbA1c 改善，平均胰島素劑量減少，和統計上顯著的體重減輕(見表 11)；在單獨使用胰島素治療的病人和使用胰島素加 OAD 治療的病人中，Forxiga 對 HbA1c 的作用相似。Forxiga 10 mg 與胰島素併用相對於安慰劑與胰島素併用，有統計上顯著的($p < 0.05$)收縮壓平均從基線變化 -3.0 mmHg。

在第 24 週，與安慰劑與胰島素併用比較，Forxiga 5 mg (與安慰劑差值 -5.7 IU)和 10 mg (與安慰劑差值 -6.2 IU)每天 1 次有統計上顯著的平均每日胰島素劑量減低(兩種劑量都是 $p < 0.0001$)，而使用 Forxiga 10 mg 有統計上顯著較高比例的病人(19.6%)與安慰劑比較(11.0%)，其胰島素劑量減低至少 10%。

表 11：Forxiga 與降血糖藥併用的安慰劑對照研究第 24 週 (LOCF*) 的結果

療效參數	Forxiga 10 mg	Forxiga 5 mg	安慰劑
與磺醯尿素類併用(Glimepiride)			
意圖治療族群	N=151†	N=142†	N=145†
HbA1c (%)			
基線 (平均值)	8.1	8.1	8.2
從基線變化 (校正平均值‡)	-0.8	-0.6	-0.1
與安慰劑差異 (校正平均值‡) (95% CI)	-0.7§ (-0.9, -0.5)	-0.5§ (-0.7, -0.3)	
達到 HbA1c <7% 的病人百分比 以基線值校正	31.7%§	30.3%§	13.0%
FPG (mg/dL)			
基線 (平均值)	172.4	174.5	172.7
從基線變化 (校正平均值‡)	-28.5	-21.2	-2.0
與安慰劑差異 (校正平均值‡) (95% CI)	-26.5§ (-33.5, -19.5)	-19.3§ (-26.3, -12.2)	
2 小時 PPG† (mg/dL)			
基線 (平均值)	329.6	322.8	324.1
從基線變化 (校正平均值‡)	-60.6	-54.5	-11.5
與安慰劑差異 (校正平均值‡) (95% CI)	-49.1§ (-64.1, -34.1)	-43.0§ (-58.4, -27.5)	
Body Weight (kg)			
基線 (平均值)	80.6	81.0	80.9
從基線變化 (校正平均值‡)	-2.3	-1.6	-0.7
與安慰劑差異 (校正平均值‡) (95% CI)	-1.5§ (-2.2, -0.9)	-0.8§ (-1.5, -0.2)	
與 Metformin 及一種 Sulfonylurea 併用			
意圖治療族群	N=108†	-	N=108†
HbA1c (%)			
基線 (平均值)	8.08	-	8.24
從基線變化 (校正平均值‡#)	-0.86	-	0.17
與安慰劑差異 (校正平均值‡#) (95% CI)	-0.69§ (-0.89, -0.49)	-	
達到 HbA1c ≥0.7% 的病人百分比(校正百分比)	31.8%§	-	11.1%
FPG (mg/dL)			
基線 (平均值)	167.4	-	180.3
第 24 週時從基線變化 (校正平均值‡)	-34.2	-	-0.8

療效參數	Forxiga 10 mg	Forxiga 5 mg	安慰劑
與安慰劑差異 (校正平均值‡) (95% CI)	-33.5§ (-43.1, -23.8)	-	
體重 (kg)			
基線 (平均值)	88.57	-	90.07
從基線變化 (校正平均值‡)	-2.65	-	-0.58
與安慰劑差異 (校正平均值‡) (95% CI)	-2.07§ (-2.79, -1.35)	-	
與 Thiazolidinedione 類併用 (Pioglitazone)			
意圖治療族群	N=140‡	N=141‡	N=139‡
HbA1c (%)			
基線 (平均值)	8.4	8.4	8.3
從基線變化 (校正平均值‡)	-1.0	-0.8	-0.4
與安慰劑差異 (校正平均值‡) (95% CI)	-0.6§ (-0.8, -0.3)	-0.4§ (-0.6, -0.2)	
達到 HbA1c <7%的病人百分比 以基線值校正	38.8%‡	32.5%‡	22.4%
FPG (mg/dL)			
基線 (平均值)	164.9	168.3	160.7
從基線變化 (校正平均值‡)	-29.6	-24.9	-5.5
與安慰劑差異 (校正平均值‡) (95% CI)	-24.1§ (-32.2, -16.1)	-19.5§ (-27.5, -11.4)	
2 小時 PPG‡ (mg/dL)			
基線 (平均值)	308.0	284.8	293.6
從基線變化 (校正平均值‡)	-67.5	-65.1	-14.1
與安慰劑差異 (校正平均值‡) (95% CI)	-53.3§ (-71.1, -35.6)	-51.0§ (-68.7, -33.2)	
體重 (kg)			
基線 (平均值)	84.8	87.8	86.4
從基線變化 (校正平均值‡)	-0.1	0.1	1.6
與安慰劑差異 (校正平均值‡) (95% CI)	-1.8§ (-2.6, -1.0)	-1.6§ (-2.3, -0.8)	
與 DPP4 抑制劑(Sitagliptin) 有或無 Metformin 併用			
意圖治療族群	N=223‡	-	N=224‡
HbA1c (%)			
基線 (平均值)	7.90	-	7.97

療效參數	Forxiga 10 mg	Forxiga 5 mg	安慰劑
從基線變化 (校正平均值‡)	-0.45	-	0.04
與安慰劑差異 (校正平均值‡) (95% CI)	-0.48§ (-0.62, -0.34)	-	
達到 HbA1c≥0.7%的病人百分比(校正百分比)	35.4%	-	16.6%
FPG (mg/dL)			
基線 (平均值)	161.7	-	163.1
第 24 週時從基線變化 (校正平均值‡)	-24.1	-	3.8
與安慰劑差異 (校正平均值‡) (95% CI)	-27.9§ (-34.5, -21.4)	-	
體重 (kg)			
基線 (平均值)	91.02	-	89.23
從基線變化 (校正平均值‡)	-2.14	-	-0.26
與安慰劑差異 (校正平均值‡) (95% CI)	-1.89§ (-2.37, -1.40)	-	
與胰島素併用有或無最多 2 種口服降血糖藥			
意圖治療族群	N=194†	N=211†	N=193†
HbA1c (%)			
基線 (平均值)	8.6	8.6	8.5
從基線變化 (校正平均值‡)	-0.9	-0.8	-0.3
與安慰劑差異 (校正平均值‡) (95% CI)	-0.6§ (-0.7, -0.5)	-0.5§ (-0.7, -0.4)	
FPG (mg/dL)			
基線 (平均值)	173.7	NTÀ	170.0
從基線變化 (校正平均值‡)	-21.7	NTÀ	3.3
與安慰劑差異 (校正平均值‡) (95% CI)	-25.0§ (-34.3, -15.8)	NTÀ	
體重 (kg)			
基線 (平均值)	94.6	93.2	94.2
從基線變化 (校正平均值‡)	-1.7	-1.0	0.0
與安慰劑差異 (校正平均值‡) (95% CI)	-1.7§ (-2.2, -1.2)	-1.0§ (-1.5, -0.5)	
<p>* LOCF：採最後觀察值 (對援救病人援救前) 前推法。</p> <p>† 有基線和至少 1 次基線後療效測定的所有隨機分配和治療病人。</p> <p>‡ 對基線值校正的最小平方平均值基於共變數分析模型。</p> <p>§ 相較於安慰劑，p 值 <0.0001。</p> <p>¶ 餐後 2 小時水平作為對 75 克口服葡萄糖耐量試驗 (OGTT) 的反應。</p>			

療效參數	Forxiga 10 mg	Forxiga 5 mg	安慰劑
# 對基線值校正的最小平方平均值基於長期性重複測量模型。			
p 在短期雙盲期間至少使用 1 劑雙盲藥物。			
β 相較於安慰劑，p 值 <0.05。			
À NT：未正式測試，因為早於測試順序終點，未能達到統計上顯著的差異。			

併用 Exenatide 緩釋劑型作為 Metformin 的附加治療

一項 28 週、雙盲、有效藥物對照試驗，曾評估共 694 名血糖控制不佳(HbA1c ≥ 8.0 至 $\leq 12.0\%$)的第二型糖尿病成年病人接受 metformin 治療，比較 Forxiga 併用 exenatide 緩釋劑型(GLP-1 受體促效劑)及單獨使用 Forxiga、單獨使用 exenatide 緩釋劑型，作為 metformin 的附加治療 (NCT02229396)。病人的 metformin 每日劑量至少在 1,500 mg 以上，在 1 週安慰劑導入期後隨機分組接受 Forxiga 10 mg 每天一次(QD)併用 exenatide 緩釋劑型 2 mg 每週一次(QW)、Forxiga 10 mg 每天一次或 exenatide 緩釋劑型 2 mg 每週一次。第 28 週時，相較於單獨使用 Forxiga 組(-1.32%，p=0.001)和單獨使用 exenatide 緩釋劑型組(-1.42%，p=0.012)，Forxiga 併用 exenatide 緩釋劑型組的 HbA1c 降低幅度統計上顯著較大(-1.77%)。相較於單獨使用 Forxiga 組(-44.72 mg/dL，p=0.006)和單獨使用 exenatide 緩釋劑型組(-40.53，p <0.001)，Forxiga 併用 exenatide 緩釋劑型組的 FPG 降低幅度統計上顯著較大(-57.35 mg/dL)。

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 Forxiga 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 Forxiga 10mg 或安慰劑。第 24 週時，相較於安慰劑組，Forxiga 組在 HbA1c 有統計上顯著的改善 (見表 12)。

表 12：Forxiga 於第二型糖尿病且腎功能不全(eGFR 45 至低於 60 mL/min/1.73m²)病人的安慰劑對照研究在第 24 週的結果

	Forxiga 10 mg	安慰劑
病人人數	N=160	N=161
HbA1c (%)		
基線 (平均值)	8.3	8.0
從基線變化 (校正平均值*)	-0.4	-0.1
與安慰劑差異 (校正平均值*) (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，Forxiga 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 =0.008。

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，Forxiga 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 Forxiga 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。

Forxiga 在降低心衰竭住院或心血管死亡之主要複合式指標的發生率上，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 Forxiga 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])，而心血管死亡的風險則沒有明確的差異 (表 13, 圖 4 及圖 5)。

表 13: 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)
	Forxiga 10 mg N=8582	安慰劑 N=8578	
主要療效指標			
心衰竭住院、心血管死亡之複合式指標†	417 (4.9)	496 (5.8)	0.83 (0.73, 0.95)
心血管死亡、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死亡的時間

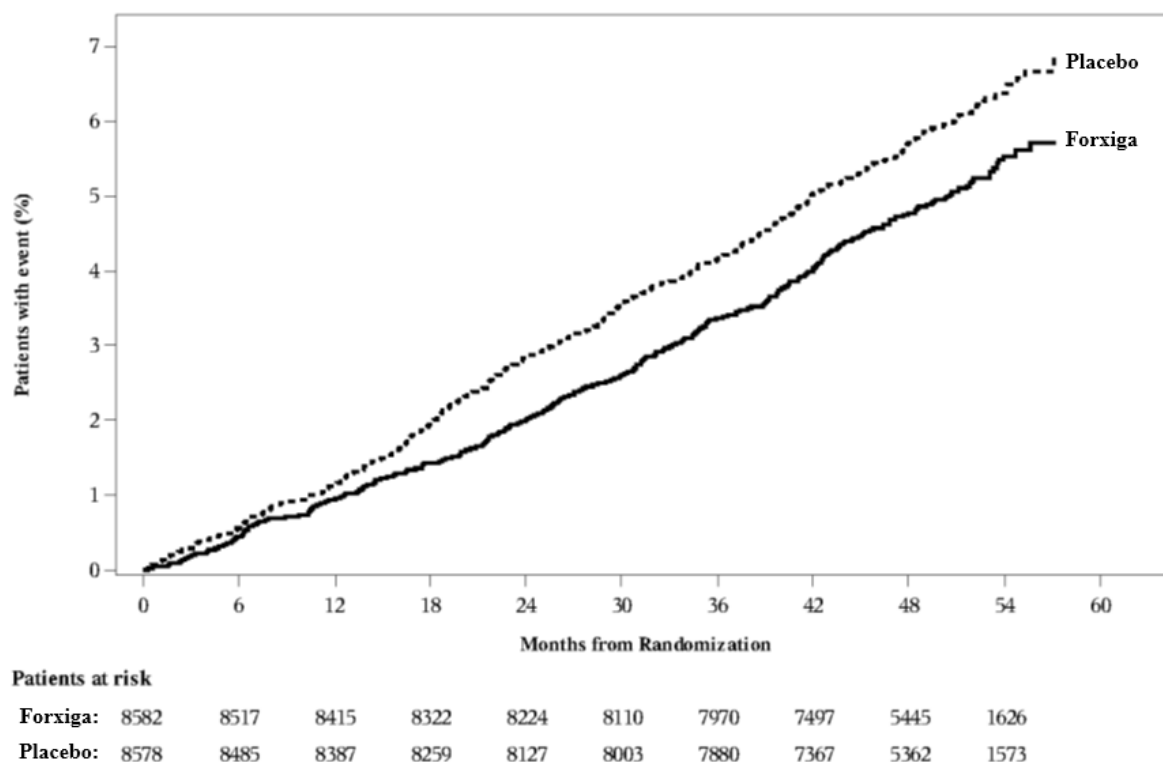
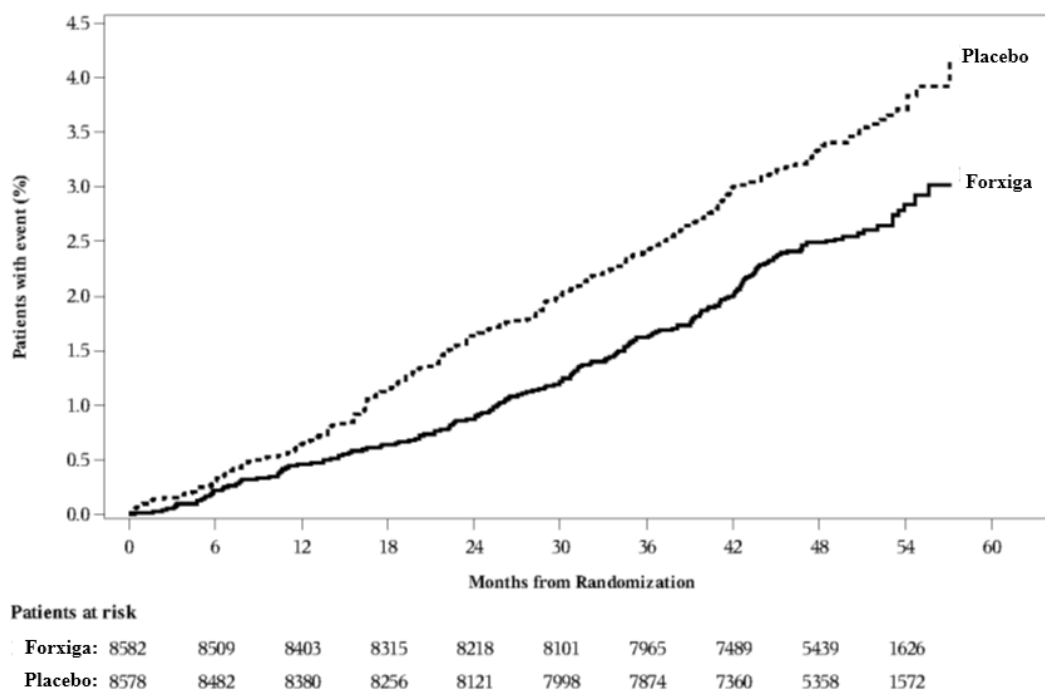


圖 5: 在 DECLARE 試驗中第一次發生心衰竭住院的時間



14.3 心室射出分率降低的心衰竭

Dapagliflozin 與預防心衰竭不良結果 (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure (DAPA-HF, NCT03036124) 是一項多國多中心隨機雙盲安慰劑對照的試驗，用以確立 Forxiga 對於心衰竭

(NYHA 分類第二至四級) 且心室射出分率降低(左心室射出分率 [LVEF] 40%或以下)的病人時，是否可降低心血管死亡和心衰竭住院的風險。

在 4744 名病人中，有 2373 名隨機分配至 Forxiga 10mg 組，2371 名分配至安慰劑組，並追蹤病人達中位數 18 個月。試驗族群平均年齡為 66 歲，77% 為男性，70% 為白人，5% 為黑人或非裔美國人，24% 為亞洲人。在基線時，68% 的病人為 NYHA 第二級，32% 為第三級，1% 為第四級；LVEF 中位數為 32%。在納入及隨機分配時，42% 的病人有第二型糖尿病病史，另有額外 3% 的病人依據 HbA1c ≥ 6.5 有第二型糖尿病。

在基線時，94% 的病人有使用血管收縮素轉化酶抑制劑 (ACEi)、血管收縮素受體阻斷劑 (ARB) 或血管收縮素受體中性溶酶抑制劑 (ARNI，包括 sacubitril/valsartan 11%)，96% 有使用 β -阻斷劑，71% 有使用礦物性皮質素受體拮抗劑 (MRA)，93% 有使用利尿劑治療，26% 有植入式裝置。

Forxiga 降低了心血管死亡、心衰竭住院或心衰竭緊急就醫之主要複合式指標的發生率 (HR 0.74 [95% CI 0.65, 0.85]; $p < 0.0001$)。主要複合式指標中的三項指標皆各別達到療效反應。Forxiga 組和安慰劑組的事件曲線在早期就區隔開，並於試驗期間持續保持差異 (表 14、圖 6A、6B 和 6C)。

表 14：在 DAPA-HF 試驗中，主要複合式指標*、個別項目*之療效及全因性死亡率

療效變數 (首次發生的時間)	發生事件的病人數 (事件發生率)		風險比率 (95% CI)	p 值†
	Forxiga 10 mg N=2373	安慰劑 N=2371		
心衰竭住院、心血管死亡或心衰竭緊急 就醫之複合式指標	386 (11.6)	502 (15.6)	0.74 (0.65, 0.85)	<0.0001
心血管死亡或心衰竭住院之複合式指標	382 (11.4)	495 (15.3)	0.75 (0.65, 0.85)	<0.0001
複合式指標中的單一指標				
心血管死亡	227 (6.5)	273 (7.9)	0.82 (0.69, 0.98)	
心衰竭住院或心衰竭緊急就醫	237 (7.1)	326 (10.1)	0.70 (0.59, 0.83)	
心衰竭住院	231 (6.9)	318 (9.8)	0.70 (0.59, 0.83)	
心衰竭緊急就醫	10 (0.3)	23 (0.7)	0.43 (0.20, 0.90)	
全因性死亡	276 (7.9)	329 (9.5)	0.83 (0.71, 0.97)	

N=病人人數，CI=信賴區間。

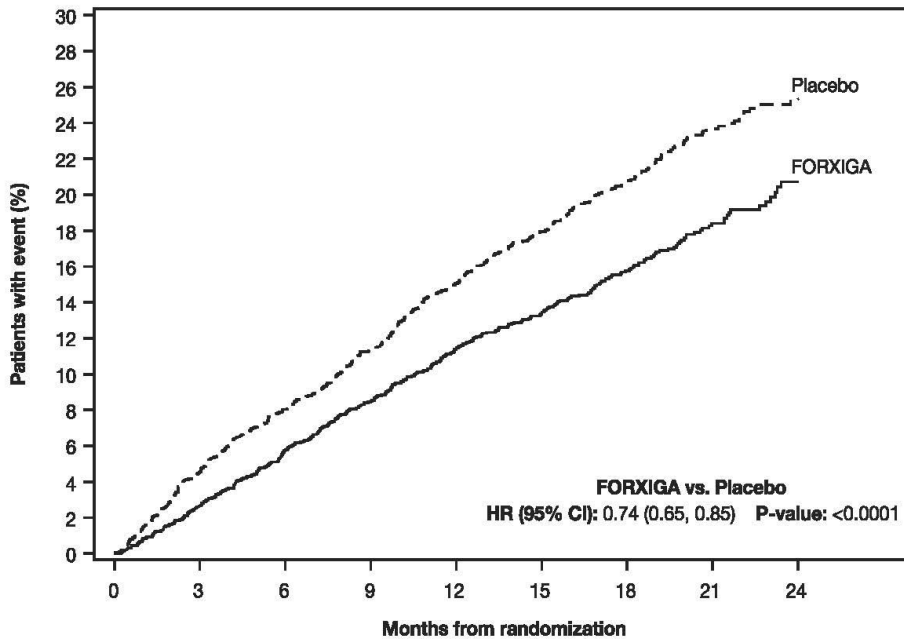
* 全分析組。

† 雙邊 p 值。

註：在 Cox 風險比例模式分析首次發生事件的時間。單一指標的首次發生事件數，為每項指標首次發生事件的實際次數，且不重複計入複合式指標的事件次數。事件發生率為追蹤每 100 病人年發生事件的受試者人數。

圖 6：主要複合式指標(A)、心血管死亡(B)和心衰竭住院(C)之 Kaplan-Meier 曲線

圖 6A：第一次發生心血管死亡、心衰竭住院或心衰竭緊急就醫之複合式指標的時間



Patients at risk

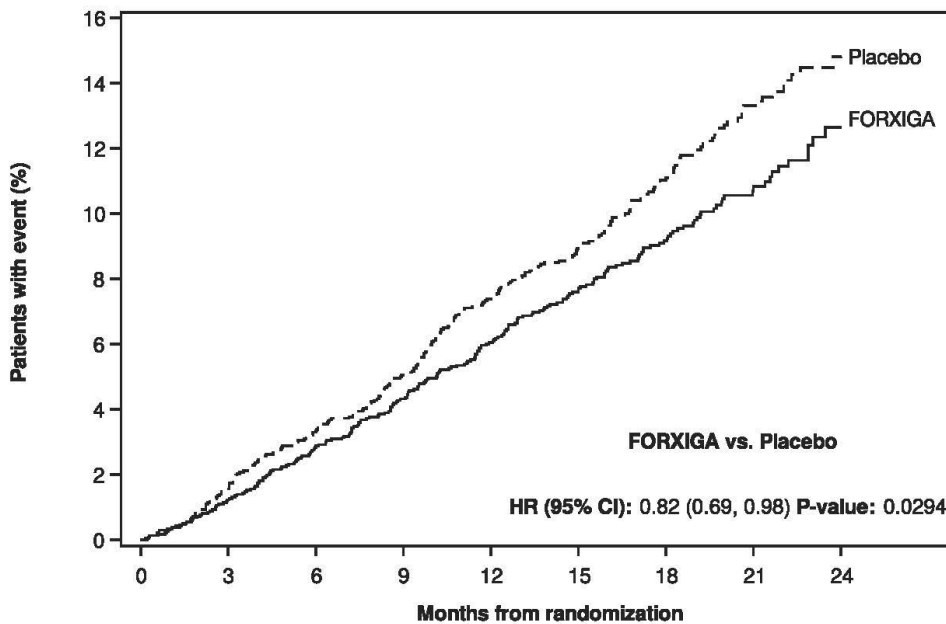
FORXIGA:	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210
Placebo:	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210

註：心衰竭緊急就醫的定義為緊急、非預期、經由醫師評估（如在急診處），而需對心衰竭惡化進行治療（單純增加口服利尿劑除外）。

具風險的病人(Patient at risk)是指在該期間開始時具風險的病人數。

HR=風險比例，CI=信賴區間。

圖 6B：第一次發生心血管死亡的時間



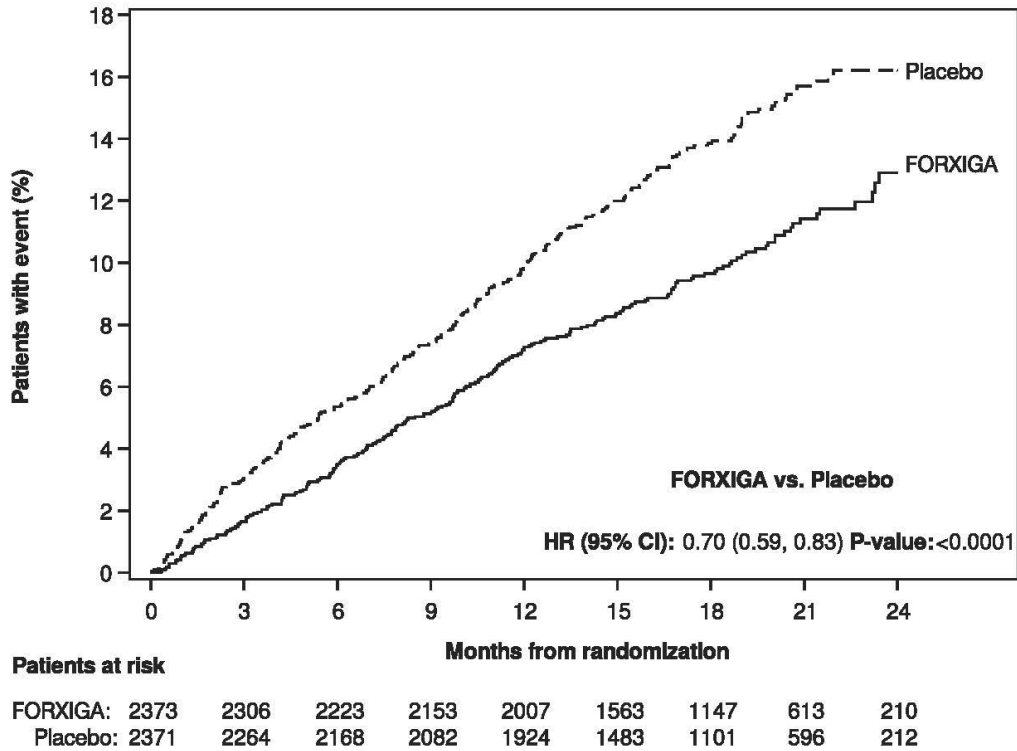
Patients at risk

FORXIGA:	2373	2339	2293	2248	2127	1664	1242	671	232
Placebo:	2371	2330	2279	2230	2091	1636	1219	664	234

具風險的病人(Patient at risk)是指在該期間開始時具風險的病人數。

HR=風險比例，CI=信賴區間。

圖 6C：第一次發生心衰竭住院的時間



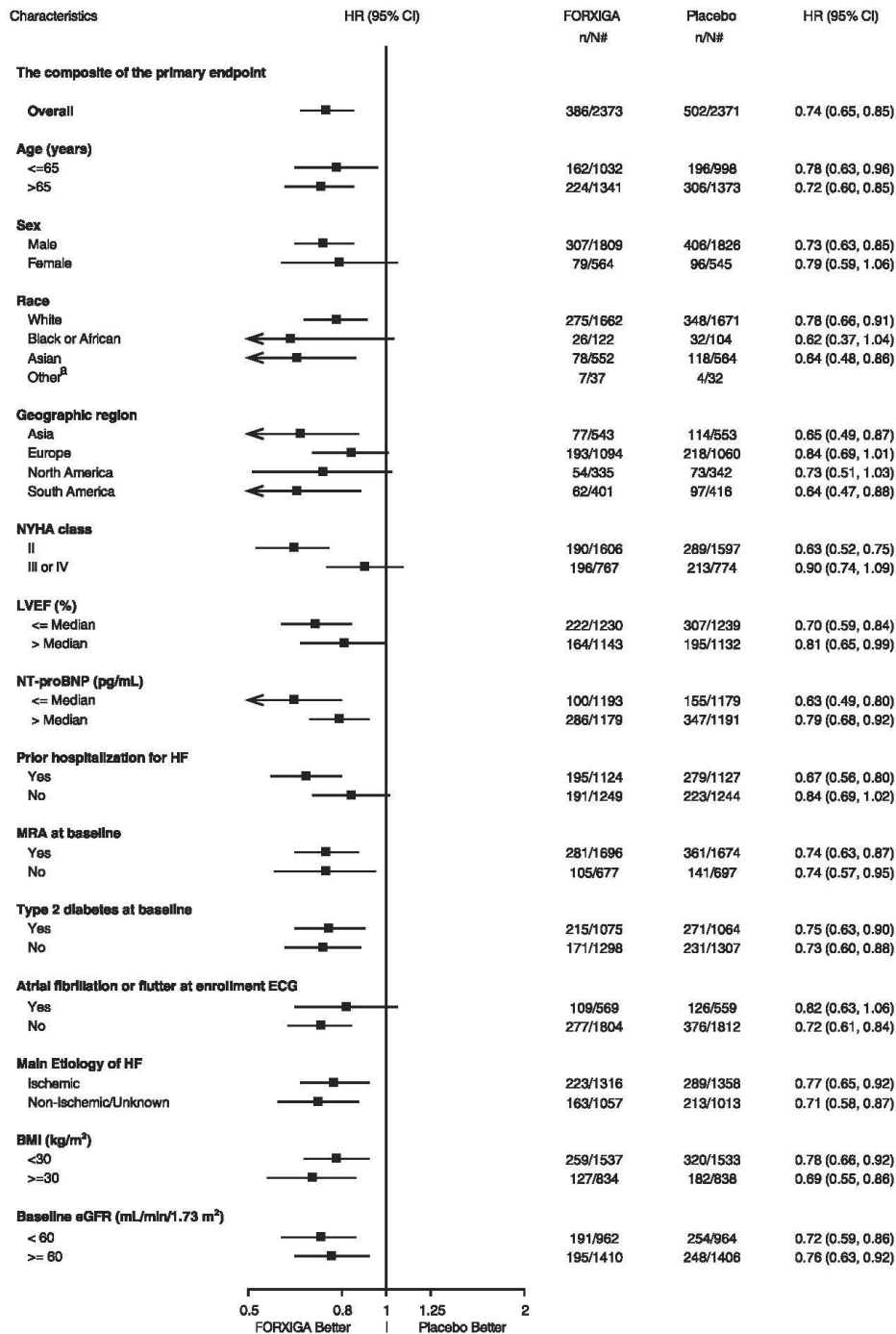
具風險的病人(Patient at risk)是指在該期間開始時具風險的病人數。

HR=風險比例，CI=信賴區間。

Forxiga 降低了心衰竭住院事件(首次和復發)及心血管死亡的總數，Forxiga 治療組和安慰劑組的事件總數分別為 567 件和 742 件 (HR 0.75 [95% CI 0.65, 0.88]; p=0.0002)。

主要複合式指標的結果在各子群中一致，包含具有或無第二型糖尿病的心衰竭病人 (圖 7)。

圖 7：主要複合式指標 (心血管死亡和心衰竭事件) 療效之子群分析 (DAPA-HF 試驗)



^a 兩組合併之總事件數未達 15 件時，不列出子群的預估風險比例。

n/N# 發生事件的受試者人數/子群受試者人數。

NT-proBNP=N-terminal pro b-type natriuretic peptide，HF=心衰竭，MRA=礦物性皮質素受體拮抗劑，ECG=心電圖，eGFR=預估腎絲球過濾率。

註：上圖呈現不同子群(皆為基線特性)的療效。圖中的 95% 信賴區間並未將比較次數納入計算，可能無法反映在調整所有其他因子後對特定因子的影響。不應過度解釋各組間的同質性或異質性。

16 包裝/儲存和處置

包裝

表 15 列出 Forxiga(dapagliflozin)錠兩側的標記和現有含量和包裝。

錠劑單位含量	膜衣錠 顏色/形狀	錠劑標記	包裝規格
5 mg	黃色，雙凸，圓形	一面刻有“5”，另一面刻有“1427”。	2片×14錠鋁箔盒裝
10 mg	黃色，雙凸，菱形	一面刻有“10”，另一面刻有“1428”。	2片×14錠鋁箔盒裝

儲存和處理

儲存於 30°C 以下。

17 病人用藥指導資料

血容量不足

告知病人使用 Forxiga 可能發生症狀性低血壓，建議他們如果遇到這種症狀要聯絡醫療人員 [見警語和注意事項 (5.1)]。告知病人脫水可能會增加低血壓風險，要攝取足夠的液體。

酮酸中毒

告知糖尿病病人酮酸中毒為一種嚴重危及生命的情況，曾有糖尿病病人，有時伴隨疾病或手術相關的風險因子，在使用 Forxiga 出現酮酸中毒的通報案例。請指示病人如果出現符合酮酸中毒的症狀，即使血糖並未升高，請檢測酮酸(如果可行的話)。若酮酸中毒的症狀發生(包括噁心、嘔吐、腹痛、疲倦、呼吸困難)，指導病人停用 Forxiga 並迅速就醫 [見警語和注意事項 (5.2)]。

嚴重泌尿道感染

告知病人可能發生嚴重的泌尿道感染。提供他們泌尿道感染症狀的資料。提醒他們如果出現這種症狀要立即就醫診治 [見警語和注意事項 (5.3)]。

會陰部壞死性筋膜炎 (弗尼爾氏壞疽)

請告知病人，曾有糖尿病病人使用 Forxiga 時出現會陰部壞死性筋膜炎(弗尼爾氏壞疽)的病例。建議病人，如果生殖器或其後至直腸區域出現疼痛或壓痛、發紅或腫脹並伴隨發燒超過 38°C 或身體不適，應立即就醫 [請參閱警語及注意事項 (5.5)]。

女性生殖器黴菌感染 (例如外陰陰道炎)

告知女性病人可能會發生陰道酵母菌感染，提供她們關於陰道酵母菌感染的徵象和症狀。指導她們治療選項，以及何時就醫 [見警語和注意事項 (5.6)]。

男性生殖器黴菌感染 (例如包皮龜頭炎)

告知病人男性可能發生陰莖酵母菌感染 (例如龜頭炎或龜頭包皮皮炎)，尤其是有病史的病人。提供他們龜頭炎和龜頭包皮皮炎 (龜頭或陰莖包皮皮疹或紅腫) 症狀和徵象的資料。指導他們治療選項，以及何時就醫 [見警語和注意事項 (5.6)]。

過敏反應

告知病人 Forxiga 有嚴重過敏反應 (如蕁麻疹、過敏反應和血管性水腫) 的報告。建議病人立即通報任何可能是過敏反應或血管性水腫的症狀或徵象，不要繼續服藥，直到諮詢過處方醫師。

懷孕

告知懷孕病人使用 Forxiga 治療對胎兒的可能風險。指示病人若懷孕或計畫懷孕，應立即通知醫療人員 [見在特殊族群中使用(8.1)]。

哺乳

告知病人哺乳期間不建議使用 Forxiga [見在特殊族群中使用(8.2)]。

實驗室檢查

由於其作用機制，服用 Forxiga 的病人尿液葡萄糖測試會呈陽性。

錯過服藥時間

若錯過一劑藥物，建議病人應儘速服藥。若發現時已接近下一劑的服藥時間，則應跳過本次劑量，照原預定時間服用下一劑藥物。建議病人同時間勿服用兩劑的 Forxiga。

Forxiga 為 AstraZeneca group of companies 之註冊商標

修訂日期：2020 年 11 月

製 造 廠：AstraZeneca Pharmaceuticals LP

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

分 包 裝 廠：AstraZeneca UK Limited

廠 址：Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, UK

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