

糖順平® 膜衣錠 10/5毫克  
糖順平® 膜衣錠 25/5毫克  
Glyxambi® 10/5mg Film-Coated Tablets  
Glyxambi® 25/5mg Film-Coated Tablets

衛部藥輸字第027074號  
衛部藥輸字第027073號

## 完整處方資訊

### 1 適應症與用法

GLYXAMBI錠劑適用於配合飲食控制及運動，以改善下列第二型糖尿病人者的血糖控制：使用metformin合併empagliflozin或linagliptin未能達到適當血糖控制者；或已在使用empagliflozin及linagliptin合併治療者。

Empagliflozin用於具第二型糖尿病且已有心血管疾病的成人病人時，可降低心血管原因死亡的風險。然而，本品糖順平用於具第二型糖尿病且已有心血管疾病的成人病人時，其降低心血管原因死亡的風險的有效性尚未被建立。

### 使用上的限制

GLYXAMBI 不建議用於第一型糖尿病人或用於治療糖尿病酮酸中毒[詳見警語及注意事項(5.4)]。

由於尚未針對具有胰臟炎病史的病人進行 GLYXAMBI 的試驗，因此目前仍不瞭解具有胰臟炎病史之病人使用 GLYXAMBI，是否會增加發生胰臟炎的風險 [詳見警語及注意事項 (5.1)]。

### 2 用法用量

本藥須由醫師處方使用。

#### 2.1 建議劑量

GLYXAMBI 的建議劑量為每日早上一次、每次 10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin，可與食物一起服用，亦可空腹服用。GLYXAMBI 耐受良好的病人，劑量可增加至每日一次 25 mg empagliflozin/5 mg linagliptin。

針對體液容量減少的病人，建議在開始服用 GLYXAMBI 前先矯治此一狀況 [詳見警語及注意事項 (5.3)、在特定族群的使用 (8.5)、病人諮詢資訊 (17)]。

尚未特別針對先前曾接受其他口服型降血糖藥物的病人，進行其轉用 GLYXAMBI 之安全性及療效的研究，因此目前仍不瞭解 GLYXAMBI 在此族群的安全性及療效。任何第二型糖尿病療法的變更皆應謹慎為之，並適當監測血糖控制是否出現變化。

#### 2.2 腎功能不全病人

開始使用 GLYXAMBI 前建議先評估腎功能，並於之後定期評估。

腎絲球過濾率估計值 (eGFR) 低於 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 的病人，不應使用 GLYXAMBI。

腎絲球過濾率估計值大於或等於 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 的病人，無須調整劑量。

若腎絲球過濾率估計值持續低於 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>，應停用 GLYXAMBI [詳見警語及注意事項 (5.3, 5.5) 與在特定族群的使用 (8.6)]。

### 3 劑型及藥物含量

GLYXAMBI 為 empagliflozin 及 linagliptin 的複合劑，有下列劑型及藥物含量：

- 10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin 錠劑為淺黃色、圓弧三角形、平面、邊緣斜切的膜衣錠，一面壓印百靈佳般格翰公司標誌，另一面壓印數字「10/5」。
- 25 mg empagliflozin/5 mg linagliptin 錠劑為淺粉紅色、圓弧三角形、平面、邊緣斜切的膜衣錠，一面壓印百靈佳般格翰公司標誌，另一面壓印數字「25/5」。

### 4 禁忌症

GLYXAMBI 不可用於有下列狀況的病人：

- 患有重度腎功能不全、末期腎病或正接受透析 [詳見在特定族群的使用 (8.6)]。
- 曾對 empagliflozin、linagliptin 或 GLYXAMBI 中任何賦形劑出現嚴重過敏反應，例如急性過敏、血管性水腫、鱗片狀脫皮、蕁麻疹、曾發生支氣管過敏 [詳見警語及注意事項 (5.9)、不良反應 (6)]。

## 5 警語及注意事項

### 5.1 胰臟炎

曾有服用 linagliptin 的病人發生急性胰臟炎的報告。在 CARMELINA 試驗 [詳見臨床試驗 (14.3)] 中，有 9 名 (0.3%) 接受 linagliptin 治療的病人和 5 名 (0.1%) 接受安慰劑治療的病人發生急性胰臟炎。在 CARMELINA 試驗中，有 2 名接受 linagliptin 治療的病人發生急性胰臟炎並因而致死。linagliptin 的上市後報告，曾發生急性胰臟炎的病例，包括致命的胰臟炎。

請特別注意胰臟炎的可能徵象和症狀。若懷疑出現胰臟炎，請立即停止使用 GLYXAMBI 並開始給予適當的治療。目前仍不瞭解有胰臟炎病史之病人使用 GLYXAMBI，是否會增加發生胰臟炎的風險。

### 5.2 低血壓

Empagliflozin 可引發血管內容量減少。開始使用 empagliflozin 之後可能發生帶有症狀的低血壓 [詳見不良反應 (6.1)]，尤其在腎功能不全病人、老年人、收縮壓較低的病人，以及使用利尿劑的病人身上。開始使用 GLYXAMBI 前，請先評估是否有血管內容量減少的狀況，並於適當時矯治該狀態。應監測開始接受治療後是否出現低血壓的徵象和症狀，預期會出現血管內容量減少的臨床狀況應提高監測次數 [詳見在特定族群的使用 (8.5)]。

### 5.3 酮酸中毒

過去在對使用第二型鈉-葡萄糖轉運通道 (SGLT2) 抑制劑 (包含 empagliflozin) 的第一型和第二型糖尿病病人進行上市後監測時，曾發現酮酸中毒的案例；這是一種嚴重、威脅生命且必須緊急住院治療的疾病。使用 empagliflozin 的病人曾有報告致死的酮酸中毒案例。GLYXAMBI 不建議用於治療第一型糖尿病病人 [詳見適應症與用法 (1)]。

接受 GLYXAMBI 治療的病人如果有出現重度代謝性酸中毒的徵象和症狀，無論其血糖濃度多高，均應評估是否發生酮酸中毒，因為即使血糖濃度低於 250 mg/dL，仍可能發生 GLYXAMBI 相關酮酸中毒。如果懷疑酮酸中毒，應停用 GLYXAMBI、評估病人，並立即開始施行治療。治療酮酸中毒時，可能需要給予胰島素、水分並補充碳水化合物。

許多上市後報告顯示，尤其是在第一型糖尿病病人中，常有未即時發現酮酸中毒的情形，也因此延誤了立即的治療，其原因就是病人的血糖濃度低於一般糖尿病酮酸中毒預期呈現的血糖濃度 (經常低於 250 mg/dL)。病人就診時的徵象與症狀符合脫水及重度代謝性酸中毒之診斷，包括噁心、嘔吐、腹痛、全身不適，以及呼吸急促。在部分但並非全部案例中，曾發現病人較易發生酮酸中毒的因素，例如胰島素劑量調降、急性發燒性疾​​病、熱量攝取減少、手術、可能導致胰島素不足的胰臟疾患 (例如第一型糖尿病、胰臟炎或胰臟手術病史)，以及酗酒。

開始使用 GLYXAMBI 前，請先考慮病人病史中可能使其較易發生酮酸中毒的因素，包括任何原因引起的胰臟胰島素不足、熱量攝取限制，以及酗酒。病人進行預定手術時，考慮於術前至少三天暫時停用 Glyxambi。[詳見藥效學 (12.2, 12.3)]。考慮監測酮酸中毒並在已知較易發生酮酸中毒的其他臨床情況下 (例如因急性疾病或術後而長時間禁食時) 暫時停用 GLYXAMBI。再開始使用 Glyxambi 前須確認發生酮酸中毒的風險因子已解決。應教導病人辨識酮酸中毒的徵象與症狀，並請病人在出現這些症狀時，應停止使用 Glyxambi 並就醫。

### 5.4 急性腎臟損傷

Empagliflozin 可引發血管內容積收縮 [請參閱警語及注意事項 (5.2)] 與腎功能不全 [請參閱不良反應 (6.1)]。曾有接受 SGLT2 抑制劑 (包括 empagliflozin) 的病人出現急性腎臟損傷的上市後報告，有些病人需要住院及血液透析，其中有些病人的年齡在 65 歲以下。

在開始 GLYXAMBI 治療之前，應考量可能誘發病人較易發生急性腎臟損傷的因素，包括血容量過低、慢性腎功能不全、心臟衰竭與併用之藥物 (利尿劑、ACE 抑制劑、ARB、NSAID)。在攝食量減少 (例如急性疾病或禁食) 或體液流失 (例如胃腸疾病或過度熱暴露的環境) 的任何情況時，應考慮暫時停用 GLYXAMBI，並監測病人是否出現急性腎臟損傷的徵兆及症狀。若發生急性腎臟損傷，應立即停用 GLYXAMBI，並給予治療。

Empagliflozin會提高血清肌酸酐並降低腎絲球過濾率。血容量過低的病人可能較容易受到這些變化的影響。開始使用GLYXAMBI之後，可能發生腎功能異常[請參閱不良反應(6.1)]。在開始使用GLYXAMBI治療之前應先評估腎功能，並在之後定期進行監測。對於腎絲球過濾率估計值低於60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>的病人，建議應更頻繁地監測其腎功能。腎絲球過濾率估計值低於30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>的病人禁用GLYXAMBI [詳見用法用量(2.2)、禁忌症(4)、在特定族群的使用(8.6)]。

### 5.5 尿路敗血症與腎盂腎炎

在上市後使用經驗中，曾通報使用SGLT2抑制劑（包含empagliflozin）的病人發生嚴重泌尿道感染（包括尿路敗血症及需要住院的腎盂腎炎）的案例。SGLT2抑制劑的治療會提高泌尿道感染的風險。請評估病人是否有泌尿道感染的徵象和症狀，並於必要時立即給予治療 [詳見不良反應(6)]。

### 5.6 併用胰島素與胰島素促泌劑時發生的低血糖

胰島素與胰島素促泌劑已知都可能引發低血糖。在臨床試驗中，相較於安慰劑，empagliflozin 或 linagliptin 與胰島素促泌劑（例如磺醯尿素類藥物）或胰島素併用時的低血糖症發生率較高。因此，與 GLYXAMBI 併用時，可能須降低胰島素促泌劑或胰島素的劑量，以減少低血糖症的風險。

### 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empagliflozin)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。

對於接受糖順平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，停用糖順平，密切監測血糖濃度，並提供適當的血糖控制替代療法。

### 5.8 生殖器黴菌感染

Empagliflozin 可能會提高生殖器黴菌感染的風險 [詳見不良反應(6.1)]。過去有慢性或復發性生殖器黴菌感染病史的病人，會有較高的機會發生生殖器黴菌感染。應視情況監測及治療。

### 5.9 過敏反應

linagliptin (GLYXAMBI 的成分之一) 上市後，曾通報發生嚴重過敏反應的病例，包括急性過敏、血管性水腫和鱗片狀脫皮。這些反應主要發生在開始 linagliptin 治療後 3 個月內，有些病例發生在第一次劑量之後。

使用其他雙肽胜肽酶-4 (DPP-4) 抑制劑，也曾發生血管性水腫的病例。對其他 DPP-4 抑制劑曾有血管性水腫病史的病人，應特別審慎，目前仍不瞭解這類病人使用 GLYXAMBI 是否會增加血管性水腫的風險。

在上市後使用經驗中，曾通報使用empagliflozin (GLYXAMBI 的成分之一)治療的病人有嚴重過敏反應（例如血管性水腫）。

如果發生過敏反應，請停止GLYXAMBI，按照適當的標準照護流程治療，並監測直至徵兆和症狀消失。GLYXAMBI禁用於曾對empagliflozin或linagliptin有嚴重過敏反應者[請參閱禁忌症(4)]。

### 5.10 低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 上升

使用 empagliflozin 可能會導致 LDL-C 升高 [詳見不良反應(6.1)]。應視情況監測及治療。

### 5.11 嚴重和行動不便之關節疼痛

雙肽胜肽酶-4(DPP-4)抑制劑的上市後報告中曾有嚴重和行動不便之關節疼痛的案例。這些病人是在開始用藥後第1天或幾年後發生關節痛症狀。大多數病人在停藥後症狀即緩解。有些案例在停藥、症狀緩解後再用藥或換用其他 DPP-4 抑制劑時，再發生關節痛症狀。考慮DPP-4抑制劑可能造成嚴重關節疼痛，若發生，應停藥。

### 5.12 大皰性類天皰瘡 (Bullous Pemphigoid)

在CARMELINA試驗中[詳見臨床試驗(14.3)]，有7名(0.2%)接受 linagliptin治療的病人發生大皰性類天皰瘡，其中3人(0.1%)需要住院治療；接受安慰劑治療者則無此種病例。DPP-4抑制劑的上市後報告中曾有需要



住院的大炮性類天皰瘡案例。在所報告的病例中，病人通常可在接受局部或全身性免疫抑制治療與停止使用DPP-4抑制劑之後復原。請告知病人，應通報在接受GLYXAMBI時出現的水泡或糜爛。若懷疑有大炮性類天皰瘡，應停止使用GLYXAMBI，並考慮轉診皮膚科醫師接受診斷及適當的治療。

## 6 不良反應

下列重要不良反應將描述如下及仿單內其他部分：

- 胰臟炎 [請參閱警語及注意事項(5.1)]
- 低血壓 [請參閱警語及注意事項(5.2)]
- 酮酸中毒 [請參閱警語及注意事項(5.3)]
- 急性腎臟損傷 [請參閱警語及注意事項(5.4)]
- 尿路敗血症與腎盂腎炎 [請參閱警語及注意事項(5.5)]
- 併用胰島素與胰島素促泌劑時發生的低血糖 [請參閱警語及注意事項(5.6)]
- 會陰部壞死性筋膜炎(弗尼爾氏壞疽) [請參閱警語及注意事項(5.7)]
- 生殖器黴菌感染 [請參閱警語及注意事項(5.8)]
- 過敏反應 [請參閱警語及注意事項(5.9)]
- 低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 上升 [請參閱警語及注意事項(5.10)]
- 嚴重和行動不便之關節疼痛 [請參閱警語及注意事項(5.11)]
- 大炮性類天皰瘡 [請參閱警語及注意事項(5.12)]

### 6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在各種不同的狀況下進行，因此在某一種藥物的臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率，無法與在另一藥物的臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率直接進行比較，亦無法反映實際臨床狀況中的發生率。

#### *Empagliflozin 及 Linagliptin*

併用 empagliflozin (每日劑量 10 mg 或 25 mg) 與 linagliptin (每日劑量 5 mg) 的安全性，已於有效藥物對照的臨床試驗中進行評估，總計涵蓋 1363 位第二型糖尿病病人，治療期間最長 52 週。依據這些試驗的統合分析結果，同時併用 empagliflozin 及 linagliptin 最常見的不良反應如表 1 所示。

表 1 Empagliflozin 併用 Linagliptin 治療組內發生率 ≥5% 的不良反應

	GLYXAMBI 10 mg/5 mg n=272	GLYXAMBI 25 mg/5 mg n=273
	人數 (%)	人數 (%)
泌尿道感染 <sup>a</sup>	34 (12.5)	31 (11.4)
鼻咽炎	16 (5.9)	18 (6.6)
上呼吸道感染	19 (7.0)	19 (7.0)

<sup>a</sup>試驗預設之不良反應類別，包括但不限於泌尿道感染、無症狀之菌尿症、膀胱炎

#### *Empagliflozin*

接受 empagliflozin 的病人，發生率 ≥2% 且高於安慰劑組的不良反應 (10 mg、25 mg、安慰劑)：泌尿道感染 (9.3%，7.6%，7.6%)；女性生殖器黴菌感染 (5.4%，6.4%，1.5%)；上呼吸道感染 (3.1%，4.0%，3.8%)；排尿增加 (3.4%，3.2%，1.0%)；血脂異常 (3.9%，2.9%，3.4%)；關節痛 (2.4%，2.3%，2.2%)；男性生殖器黴菌感染 (3.1%，1.6%，0.4%)；噁心 (2.3%，1.1%，1.4%)。

口渴 (包括多渴症) 在安慰劑、empagliflozin 10 mg 和 empagliflozin 25 mg 組內的通報比例分別為 0%、1.7% 和 1.5%。

Empagliflozin 會引起滲透性利尿，進而導致血管內容量減少，以及體液容量減少相關不良反應。有 3 個病人 (1.1%) 接受 Glyxambi 與 metformin 治療時發生體液容量減少 (低血壓與暈厥) 相關事件。

#### *Linagliptin*

linagliptin 5 mg 治療組內發生率  $\geq 2\%$  且高於安慰劑組的不良反應包括：鼻咽炎 (7.0%, 6.1%)；腹瀉 (3.3%, 3.0%)；咳嗽 (2.1%, 1.4%)。

在 Linagliptin 單獨療法臨床試驗中所報告的其他不良反應包括過敏 (例如蕁麻疹、血管性水腫、局部脫皮、支氣管過敏) 和肌痛。

在臨床試驗中，接受 linagliptin 治療的胰臟炎發生率為每一萬病人年暴露量中出現 15.2 例，對照藥物 (安慰劑和活性對照藥物磺醯尿素類) 組內發生率為每一萬病人年暴露量中出現 3.7 例。另有三個胰臟炎病例是在使用最後一劑 linagliptin 之後發生的。

#### 低血糖

表 2 說明 empagliflozin 及 linagliptin 治療 52 週的低血糖事件。

表2 總體<sup>a</sup> 和嚴重<sup>b</sup> 低血糖不良反應發生率

Metformin 輔助療法 (52 週)	GLYXAMBI 10 mg/5 mg (n=136)	GLYXAMBI 25 mg/5 mg (n=137)
總體 (%)	2.2%	3.6%
嚴重 (%)	0%	0%

<sup>a</sup>總體低血糖事件：血漿或毛細血管葡萄糖 70 mg/dL 以下或需要協助

<sup>b</sup>嚴重低血糖事件：需要協助，不論血糖值高低

#### 實驗室檢測

##### Empagliflozin 及 Linagliptin

併用 empagliflozin 及 linagliptin 治療的病人，實驗室檢測結果的變化包括膽固醇和血球容積比高於基準點數值。

##### Empagliflozin

**低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 上升：**在接受 empagliflozin 治療的病人中，曾觀察到低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 出現與劑量有關的上升現象。在接受安慰劑、empagliflozin 10 mg、empagliflozin 25 mg 治療的病人中，LDL-C 分別上升 2.3%、4.6%、6.5% [詳見警語及注意事項 (5.10)]。平均基準點 LDL-C 濃度在各治療組之間的範圍為 90.3 到 90.6 mg/dL。

**血球容積比增加：**安慰劑組的血球容積比中位數減少 1.3%；empagliflozin 10 mg 治療組增加 2.8%，empagliflozin 25 mg 治療組增加 2.8%。安慰劑、empagliflozin 10 mg、empagliflozin 25 mg 組內一開始血球容積比在參考範圍內的病人，分別有 0.6%、2.7%、3.5% 於治療結束時超過參考範圍的上限。

##### Linagliptin

**尿酸增加：**Linagliptin 治療組較常見且發生率高於安慰劑組至少 1% 的實驗室檢測值變化為尿酸增加 (安慰劑組 1.3%，linagliptin 治療組 2.7%)。

**脂酶增加：**在一項針對有微量白蛋白尿或巨量白蛋白尿的第二型糖尿病病人進行之安慰劑對照的 linagliptin 臨床試驗中，linagliptin 治療組從基期至 24 週的脂酶濃度平均增加 30%，安慰劑組則平均增加 2%。Linagliptin 治療組與安慰劑組脂酶濃度高於正常值上限 3 倍的病人分別有 8.2% 與 1.7%。

**澱粉酶增加：**在第二型糖尿病病人比較 linagliptin 和 glimpiride 之心血管安全性臨床試驗，linagliptin 治療組與

glimpiride治療組中澱粉酶濃度高於正常值上限3倍的病人分別有1%與0.5%。

在沒有其他胰臟炎徵兆和症狀，使用linagliptin發生脂酶和澱粉酶濃度升高的臨床意義尚不清楚 [詳見警語及注意事項(5.1)]。

## 6.2 上市後使用經驗

在 linagliptin及empagliflozin 上市後曾發現其他不良反應，由於這些反應是由不確定人數之族群自發通報，因此通常無法可靠估計發生率，也無法確立與藥物暴露量之間的因果關係。

- 急性胰臟炎，包括致命的胰臟炎 [詳見適應症及使用方法(1)]。
- 酮酸中毒。
- 尿路敗血症與腎盂腎炎
- 會陰部壞死性筋膜炎(弗尼爾氏壞疽)
- 過敏反應，包括急性過敏、血管性水腫和鱗片狀脫皮。
- 嚴重和行動不便之關節疼痛
- 大皰性類天皰瘡
- 皮膚反應
- 口腔潰瘍、口腔炎

## 7 藥物交互作用

### 7.1 與 Empagliflozin 的藥物交互作用

#### 利尿劑

Empagliflozin 與利尿劑併用會造成尿量和排尿次數增加，可能進而提升體液容量減少的可能性 [詳見警語及注意事項(5.2)]。

#### 尿中葡萄糖檢測陽性

使用 SGLT2 抑制劑的病人，不建議以檢測尿中葡萄糖監測血糖控制，因為 SGLT2 抑制劑會增加尿中的葡萄糖排出量而使尿中葡萄糖檢測呈現陽性。請以其他方法監測血糖控制。

#### 干擾 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) 分析

針對使用 SGLT2 抑制劑的病人，1,5-AG 的測量值在其血糖控制的評估上並不可靠，不建議以 1,5-AG 分析監測血糖控制。請以其他方法監測血糖控制。

### 7.2 與 Linagliptin 的藥物交互作用

#### P-糖蛋白 (P-glycoprotein) 或 CYP3A4 酵素之誘發劑

Rifampin 可降低 linagliptin 的暴露量，顯示與強效 P-糖蛋白 (P-gp) 或 CYP3A4 誘發劑併用時，其療效可能降低。因此，linagliptin 若須與強效 P-gp 或 CYP3A 誘發劑併用時，強烈建議應改用其他替代療法 [詳見臨床藥理學(12.3)]。

### 7.3 胰島素或胰島素促泌劑

GLYXAMBI與胰島素促泌劑(例如磺醯尿素類藥物)或胰島素併用時，可能須降低胰島素促泌劑或胰島素的劑量，以減少低血糖症的風險 [詳見警語及注意事項(5.6)]。

## 8 在特定族群的使用

### 8.1 懷孕

#### 風險摘要

由於empagliflozin的動物研究資料顯示有不良腎臟影響，因此不建議在懷孕第二孕期和第三孕期時使用GLYXAMBI。

在懷孕婦女使用GLYXAMBI、linagliptin或empagliflozin的現有資料極少，因此無法據以判定藥物與重大先天缺陷和流產風險之間是否具有相關性。懷孕期間糖尿病控制不佳可能對母體和胎兒造成風險(詳見「臨床考量」一節)。

在動物試驗中，在相當於人類第二孕期晚期和第三孕期的大鼠腎臟發育期間施用empagliflozin時，觀察到不良腎臟變化。約為最大臨床劑量13倍的劑量引發可復原的腎盂和腎小管擴張。使用大約為臨床暴露量之253和353倍的劑量，在懷孕的大鼠之器官形成期間併用linagliptin和empagliflozin時，未觀察到對發育有不良影響(詳見「資料」一節)。

在有孕前糖尿病且HbA1c >7的女性，其小孩出現重大先天缺陷的背景風險估計值為6%-10%，在HbA1c >10的女性則高達20%-25%，但不知道此族群的流產背景風險估計值。在美國一般族群之經臨床確認的懷孕中，重大先天缺陷與流產的背景風險估計值分別為2%-4%與15%-20%。

#### 臨床考量

**疾病相關的母體和/或胚胎/胎兒風險：**懷孕期間若患有控制狀況不佳的糖尿病，會提高母體發生糖尿病酮酸血症、子癲前症、自發性流產、早產、死產和生產併發症的風險。控制狀況不佳的糖尿病也會提高胎兒發生重大先天缺陷、死產和巨嬰症相關疾病的風險。

#### 資料

##### 動物實驗數據

在大鼠器官形成期間使用合併劑量最高 empagliflozin 700 mg/kg/天，加上 linagliptin 140 mg/kg/天 (分別為臨床劑量的 253 倍和 353 倍)，結果並不具致畸胎性。尚未針對 GLYXAMBI 的併用成分進行出生前和出生後的生長試驗。

**Empagliflozin：**在從出生後第21天 (PND 21) 開始，以1、10、30和100 mg/kg之每日劑量對年幼大鼠直接施用 empagliflozin 至PND 90為止，在 100 mg/kg的每日劑量下 (根據AUC，約為最大臨床劑量25 mg的13倍) 曾觀察到其腎臟重量增加以及腎小管和腎盂擴張現象。在13週的不用藥恢復期結束後，則未觀察到上述發現。這些結果是在大鼠腎臟發育期間(相當於人類腎臟發育的第二孕期晚期和第三孕期) 暴露於藥物時發生。

在大鼠和兔子的胚胎胎兒發育研究中，empagliflozin是在相當於人類器官形成期(第一孕期)的時期施用。在最高至300 mg/kg的每日劑量 (根據AUC計算，大鼠與兔子使用劑量分別相當於最大臨床劑量25 mg的48與 128 倍) 下未對發育造成不良影響。在引發大鼠母體毒性的更高劑量下，使用700 mg/kg的每日劑量 (相當於最大臨床劑量25 mg的154倍)，胎兒四肢骨骼畸形的案例會增加。Empagliflozin 可通過大鼠胎盤進入胎兒組織。於兔子使用較高的empagliflozin劑量 (700 mg/kg的每日劑量，相當於最大臨床劑量25 mg的139倍) 會引發母體及胎兒毒性。



在懷孕大鼠的產前和產後發育研究中，使用 empagliflozin 最高劑量至 100 mg/kg/天 (約相當於最大臨床劑量 25 mg 的 16 倍)，自妊娠第 6 天開始施用至泌乳第 20 天 (斷奶) 為止，並未產生母體毒性。在劑量 30 mg/kg/天 (約相對於最大臨床劑量 25 mg 的 4 倍) 以上，觀察到幼鼠的體重減輕。

#### *Linagliptin :*

於懷孕 Wistar Han 大鼠與喜馬拉雅兔的器官形成期間使用 linagliptin (劑量分別最高達一天 240 mg/kg 與 150 mg/kg) 時，皆未觀察到不良的發育結果。根據暴露量計算，在大鼠與兔子使用的這些劑量約分別為最高臨床劑量 5 mg 的 943 與 1943 倍。在 Wistar Han 大鼠懷孕第 6 天到泌乳第 21 天期間，使用人體最高建議劑量 49 倍的 linagliptin 劑量時 (根據暴露量計算)，並未在幼鼠觀察到不良的功能、行為或生殖結果。

在懷孕的大鼠和兔子經口服投藥之後，linagliptin 可通過胎盤進入幼胎。

## 8.2 授乳

### 風險摘要

關於 GLYXAMBI 或其個別成分是否會進入人類的乳汁以及其對哺乳嬰兒或乳汁生成有何影響，目前尚無相關資料。Empagliflozin 和 linagliptin 會分泌到授乳中大鼠的乳汁內 (詳見「資料」一節)。由於人類的腎臟是在子宮內到出生後 2 年內逐漸成熟 (此時可能因哺乳而暴露)，因此人類腎臟的發育可能處於風險之中。

因為 GLYXAMBI 可能對接受哺乳的嬰兒造成嚴重的不良反應 (包括 empagliflozin 可能影響出生後的腎臟發育)，應告知病人，不建議在哺乳期間使用 GLYXAMBI。

### 資料

在懷孕第 18 天的母大鼠施用單劑口服藥物之後，大鼠胎兒組織中存在的 empagliflozin 濃度低。在大鼠乳汁中，乳汁對血漿中藥物濃度比平均值在 0.634 -5 範圍內，而且在用藥後 2 至 24 小時期間皆大於 1。乳汁對血漿中藥物濃度比平均值最大值 5 發生在用藥後 8 小時，顯示 empagliflozin 會蓄積在乳汁內。年幼大鼠直接暴露於 empagliflozin 時，會對其成熟期間發育中的腎臟造成風險 (腎盂和腎小管擴張)。

## 8.4 兒童使用

GLYXAMBI 在未滿 18 歲兒童病人使用的安全性及有效性，尚未獲得確立。

## 8.5 老年人使用

### *GLYXAMBI*

Empagliflozin 會引起滲透性利尿，可能影響 75 歲以上病人的水合狀態。

### *Empagliflozin*

empagliflozin 無須依據年齡調整劑量 [詳見用法用量 (2)]。接受 empagliflozin 治療的病人，總計有 2721 人 (32%) 為 65 歲以上，491 人 (6%) 為 75 歲以上。預期 empagliflozin 在腎功能不全的老年病人中療效較低 [詳見在特定族群使用 (8.6)]。對於 75 歲以上的病人而言，體液容量減少相關不良反應的發生風險在安慰劑、empagliflozin 10 mg、empagliflozin 25 mg 組內分別增加至 2.1%、2.3%、4.4%。在隨機分配接受安慰劑、empagliflozin 10 mg、empagliflozin 25 mg 的 75 歲以上病人中，泌尿道感染的風險分別增加至 10.5%、15.7%、15.1% [詳見警語及注意事項 (5.2)、不良反應 (6.1)]。



## Linagliptin

在 15 項 linagliptin 臨床試驗中，總計有 4040 名第二型糖尿病病人接受 linagliptin 5 mg 治療；其中 1085 人 (27%) 為 65 歲以上，131 人 (3%) 為 75 歲以上。這些病人當中，有 2566 人來自 12 項雙盲安慰劑對照試驗；其中 591 人 (23%) 為 65 歲以上，82 人 (3%) 為 75 歲以上。65 歲以上病人的安全性或療效，整體上與較年輕的受試者並無差異，因此對於老年人無需另外調整劑量。雖然 linagliptin 的臨床試驗並未發現老年人與較年輕病人的反應有所差異，但無法排除有些老年人敏感性較高的可能性。

## 8.6 腎功能不全

### Empagliflozin

Empagliflozin 的療效及安全性，尚未於重度腎功能不全、末期腎病 (ESRD) 或接受透析治療的病人中確立。預期 empagliflozin 對這些病人族群不具療效 [詳見用法用量 (2.2)、禁忌症 (4)、警語及注意事項 (5.2, 5.4)]。

Empagliflozin 25 mg 的降血糖效益會隨著病人腎功能的惡化而減弱。腎功能不全 [詳見警語及注意事項 (5.4)]、體液容量減少不良反應、泌尿道感染相關不良反應等風險，都會隨著腎功能惡化而提高。

## 8.7 肝功能不全

GLYXAMBI 可用於肝功能不全病人 [詳見臨床藥理學 (12.3)]。

## 10 用藥過量

GLYXAMBI 用藥過量時，請立即就診。依病人的臨床狀況而定，採用一般支持性措施 (例如移除胃腸道中尚未吸收的物質、進行臨床監測，以及給予支持性治療)。目前尚未針對血液透析清除 empagliflozin 的效果進行研究，以血液透析或腹膜透析清除 linagliptin 則不太可行。

## 11 說明

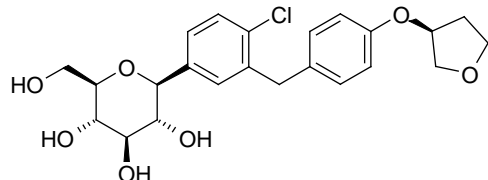
GLYXAMBI 錠劑含有兩種用於治療第二型糖尿病的口服型降血糖藥物：empagliflozin 及 linagliptin。

### Empagliflozin

Empagliflozin 是一種口服型鈉-葡萄糖共同運送蛋白 2 (SGLT2) 抑制劑。

Empagliflozin 的化學名為 D-Glucitol,1,5-anhydro-1-C- [4-chloro-3- [4- [ [(3S)-tetrahydro-3-furanyl]oxy]phenyl]methyl]phenyl]-, (1S)。

分子式為  $C_{23}H_{27}ClO_7$ ，分子量為 450.91。結構式為：



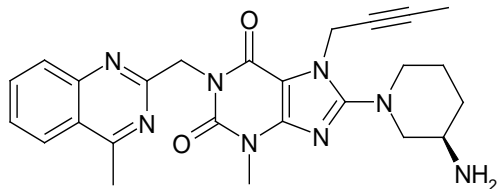
Empagliflozin 為白色至淡黃色，不具吸濕性的乾粉。水溶性極低，略溶於甲醇，微溶於酒精和乙腈；在 50% 乙腈/水中為可溶；在甲苯中幾不溶。

### Linagliptin

Linagliptin 是一種口服型雙肽基酶-4 (DPP-4) 酵素抑制劑。

Linagliptin 的化學名為 1H-Purine-2,6-dione, 8- [(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-7-(2-butyn-1-yl)-3,7-dihydro-3-methyl-1- [(4-methyl-2-quinazoliny)methyl]-

分子式為  $C_{25}H_{28}N_8O_2$ ，分子量為 472.54。結構式為：



Linagliptin 為白色至淡黃色，不具或稍具吸濕性的固體物質。水溶性極低，可溶於甲醇、略溶於酒精，在異丙醇中幾不溶，在丙酮中幾不溶。

### GLYXAMBI

GLYXAMBI 錠劑為口服給藥，有兩種劑量，含有 empagliflozin 10 mg 或 25 mg，加上 linagliptin 5 mg。

GLYXAMBI 的非活性成分如下：膜衣錠核心：甘露醇、預糊化澱粉、玉米澱粉、共聚維酮、交聚維酮、滑石粉、硬脂酸鎂。膜衣：羥丙甲纖維素、甘露醇、滑石、二氧化鈦、聚乙二醇；氧化鐵、黃色 (10 mg/5 mg)，或氧化鐵、紅色 (25 mg/5 mg)。

## 12 臨床藥理學

### 12.1 作用機轉

#### GLYXAMBI

GLYXAMBI 結合 2 種作用機轉互補的降血糖藥物，可改善第二型糖尿病病人的血糖控制：empagliflozin (鈉-葡萄糖共同運送蛋白 2 [SGLT2] 抑制劑) 及 linagliptin (雙肽基酶-4 [DPP-4] 抑制劑)。

#### Empagliflozin

鈉-葡萄糖共同運送蛋白 2 (SGLT2) 是負責再吸收由腎絲球過濾回體循環之葡萄糖的主要轉運通道。

Empagliflozin 是一種 SGLT2 抑制劑。藉由抑制 SGLT2，empagliflozin 可減少腎臟對已過濾之葡萄糖的再吸收作用，降低腎臟的葡萄糖閾值，進而增加尿糖排泄量。

#### Linagliptin

Linagliptin 是一種 DPP-4 抑制劑，而 DPP-4 是分解腸泌素荷爾蒙類升糖素肽 1 (GLP-1) 和葡萄糖依賴型促胰島素多肽 (GIP) 的酵素。因此，linagliptin 可使活性腸泌素荷爾蒙的濃度增高，在葡萄糖依賴性的狀態刺激胰島素的釋出，並降低循環中的升糖素濃度。這兩種腸泌素荷爾蒙均參與了葡萄糖體內平衡的生理調節作用。平時即有基本濃度的低量腸泌素荷爾蒙分泌，但其濃度可於用餐後立即上升。在血糖濃度正常與升高時，GLP-1 與 GIP 皆可增加胰島素的生合成以及從胰臟  $\beta$  細胞的分泌。此外，GLP-1 亦可降低胰臟  $\alpha$  細胞的升糖素分泌，而使肝臟的葡萄糖輸出量降低。

### 12.2 藥效學

#### Empagliflozin

##### 葡萄糖自尿液排出

第二型糖尿病病人使用一劑 empagliflozin 後，尿糖排泄量會立即增加，效果可維持至 4 週治療期結束時；每

日一次 10 mg empagliflozin 治療組平均約 64 克，每日一次 25 mg 組平均約 78 克。從健康受試者口服單劑 empagliflozin 10mg、25mg 的數據顯示，平均而言，尿糖排泄量增加情形約 3 天回到基準點。

#### 尿液排出量

在一項為期 5 天的試驗中，每天一次 empagliflozin 25 mg 治療組平均 24 小時排尿量，第 1 天相較於基準點增加 341 毫升，第 5 天增加 135 毫升。

#### 心臟電生理學

在一項隨機分配、安慰劑及活性藥物對照、交叉設計的試驗中，共有 30 名健康受試者接受單一劑口服 empagliflozin 25 mg、empagliflozin 200 mg (最高建議劑量的 8 倍)、moxifloxacin 和安慰劑。empagliflozin 25 mg 或 200 mg 組並未觀察到校正 QT 間期 (QTc) 延長。

#### *Linagliptin*

Linagliptin 與 DPP-4 的結合具可逆性，可提高腸泌素荷爾蒙的濃度。Linagliptin 在葡萄糖依賴性狀態下增加胰島素的分泌，並降低升糖素的分泌，因此可產生較理想的葡萄糖體內平衡調節。在體外實驗中，在相當於治療暴露量的濃度下，linagliptin 選擇性與 DPP-4 結合而抑制其活性，對 DPP-8 或 DPP-9 活性則無作用。

#### 心臟電生理學

在一項隨機分配、安慰劑及活性藥物對照、4 向交叉設計的試驗中，共有 36 名健康受試者接受單一劑口服 linagliptin 5 mg、linagliptin 100 mg (最高建議劑量的 20 倍)、moxifloxacin 和安慰劑。5 mg 建議劑量或 100 mg 劑量組，均未觀察到校正 QT 間期 (QTc) 延長。100 mg 組的 linagliptin 最高血漿濃度約為 5 mg 組的 38 倍。

### **12.3 藥物動力學**

#### *GLYXAMBI*

針對健康受試者進行的生體相等性試驗結果顯示，GLYXAMBI (25 mg empagliflozin/5 mg linagliptin) 複合錠劑與同時使用同等劑量的 empagliflozin 和 linagliptin 的生體相等性。與食物一起服用固定劑量複合劑，不會改變 empagliflozin 或 linagliptin 的整體暴露量；但是，empagliflozin 和 linagliptin 的  $C_{max}$  分別減少 39% 和 32%。這些變化不具臨床重要性。

#### 吸收

#### Empagliflozin

已針對健康自願受試者與第二型糖尿病病人進行 Empagliflozin 的藥物動力學研究，兩個族群間並未發現具臨床重要性的差異。口服 empagliflozin 後，在 1.5 小時達到最高血漿濃度，之後血漿濃度下降可分為兩階段，在分佈期快速下降，到終止期則相對緩慢。穩定狀態平均血漿曲線下面積 (AUC) 和最高血漿濃度 ( $C_{max}$ )，在 empagliflozin 每日一次 10 mg 組分別為 1870 nmol·h/L 和 259 nmol/L，每日一次 25 mg 組為 4740 nmol·h/L 和 687 nmol/L。在治療劑量範圍內，empagliflozin 的全身暴露量隨劑量等比例增加。empagliflozin 單劑與穩定狀態藥物動力學參數相似，顯示其線性藥物動力學與時間有關。

攝取高脂及高熱量飲食後服用 empagliflozin 25 mg，會使其暴露量略為降低；相較於空腹服用，AUC 減少約 16%， $C_{max}$  減少約 37%，顯示食物對於 empagliflozin 的藥物動力學不存在具臨床重要性的影響，empagliflozin 可以隨餐或空腹服用。

## Linagliptin

Linagliptin 的絕對生體可用率約為 30%。高脂飲食可使  $C_{max}$  降低 15%，AUC 增加 4%；此影響不具臨床重要性。Linagliptin 可以隨餐或空腹服用。

### 分佈

## Empagliflozin

群體藥物動力學分析結果顯示，穩定狀態的擬似分佈體積預估為 73.8 升。健康受試者口服 [ $^{14}$ C]-empagliflozin 溶液後，紅血球分配率(partitioning)約為 36.8%，血漿蛋白結合率為 86.2%。

## Linagliptin

健康受試者接受靜脈注射單劑 linagliptin 5 mg 後，穩定狀態的擬似分佈體積平均約為 1110 升，顯示 linagliptin 廣泛分佈於各組織。Linagliptin 與血漿中蛋白質的結合具濃度相關性，濃度 1 nmol/L 時約為 99%， $\geq 30$  nmol/L 時下降至 75%~89%，顯示隨著 linagliptin 濃度增加時，與 DPP-4 的結合將達到飽和。在高濃度下，DPP-4 會完全飽和，因此有 70% 至 80% 的 linagliptin 為結合狀態，20% 至 30% 則在血漿中呈未結合狀態。在腎功能或肝功能不全的病人，此藥物在血漿中的結合狀況並未改變。

### 代謝

## Empagliflozin

人體血漿中並未測得 empagliflozin 的主要代謝物，含量最多的代謝物為三種葡萄糖醛酸共軛物 (2-O-、3-O-、6-O-glucuronide)，每種代謝物的全身暴露量小於總藥物相關成分的 10%。體外試驗顯示，在人體中 empagliflozin 的主要代謝途徑為經由尿苷 5' 二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶 (uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases) UGT2B7、UGT1A3、UGT1A8、UGT1A9 進行的葡萄糖醛酸化作用。

## Linagliptin

linagliptin 口服之後，大部分(約 90%)皆以原型態排出，顯示經代謝清除的路徑僅佔小部分。僅極小部分已吸收的 linagliptin 會代謝為不具藥理活性的代謝物，穩定狀態時的暴露量為 linagliptin 的 13.3%。

### 排泄

## Empagliflozin

依據群體藥物動力學分析估計，empagliflozin 的擬似末端排除半衰期預估為 12.4 小時，擬似口服清除率為 10.6 L/h。每日用藥一次後，在血漿 AUC，穩定期的蓄積率達 22%，與 empagliflozin 的半衰期一致。健康受試者使用口服 [ $^{14}$ C]-empagliflozin 溶液後，約 95.6% 的藥物相關放射活性經由糞便 (41.2%) 或尿液 (54.4%) 排除。大部分糞便中測得的藥物相關放射活性物為未發生變化的原型藥，約半數尿液排泄出的藥物相關放射活性物為未發生變化的原型藥。

## Linagliptin

健康受試者使用口服一劑 [ $^{14}$ C]-linagliptin 後，藥物相關放射活性約有 85% 於 4 天內經由腸肝系統 (80%) 或尿液 (5%) 排除。穩定狀態時的腎臟清除率約為 70 mL/min。

### 特定族群

#### 腎功能不全

GLYXAMBI：尚未針對腎功能不全病人進行使用 GLYXAMBI 後的 empagliflozin 及 linagliptin 藥物動力學研究



[詳見用法用量(2.2)]。

*Empagliflozin*：用於治療輕度 (eGFR：60 至 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)、中度 (eGFR：30 至 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)、重度 (eGFR 低於 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 腎功能不全的病人，以及腎衰竭/末期腎臟病 (ESRD) 病人時，empagliflozin 的 AUC 分別較腎功能正常的受試者高約 18%、20%、66%、48%。相較於腎功能正常的受試者，中度腎功能不全及腎衰竭/末期腎病受試者的 empagliflozin 最高血漿濃度相近。輕度及重度腎功能不全受試者的 empagliflozin 最高血漿濃度，較腎功能正常的受試者高約 20%。群體藥物動力學分析顯示 empagliflozin 的擬似口服清除率隨著 eGFR 下降，因而造成藥物暴露量增加。然而，在尿中以原型態排出的該部分 empagliflozin 以及尿糖排泄量，都會隨著 eGFR 下降而減少。

*Linagliptin*：一項開放標示的藥物動力學研究，針對各種程度之慢性腎功能不全的男性與女性病人，進行 linagliptin 5 mg 的藥物動力學評估。此項試驗共收錄 6 名腎功能正常的健康受試者 (肌酸酐清除率 [CrCl] ≥80 mL/min)、6 名輕度腎功能不全病人 (CrCl 50 至 <80 mL/min)、6 名中度腎功能不全病人 (CrCl 30 至 <50 mL/min)、10 名重度腎功能不全的第二型糖尿病病人 (CrCl <30 mL/min)，以及 11 名腎功能正常的第二型糖尿病病人。肌酸酐清除率係由 24 小時尿中肌酸酐清除量計算，或根據 Cockcroft-Gault 公式從血清肌酸酐估計。

在穩定狀態下，輕度腎功能不全病人與健康受試者的 linagliptin 暴露量相近。

相較於健康受試者，中度腎功能不全病人的穩定狀態平均 linagliptin 暴露量增加 (AUC<sub>τ,ss</sub> 為 71%、C<sub>max</sub> 為 46%)。此暴露量增加與蓄積半衰期延長、終端排除半衰期或蓄積係數增加皆無關聯性。Linagliptin 由腎臟排除的藥物量低於 5%，且不受腎功能降低影響。相較於腎功能正常的第二型糖尿病病人，重度腎功能不全之第二型糖尿病病人的穩定狀態暴露量約增加 40% (AUC<sub>τ,ss</sub> 增加 42%，C<sub>max</sub> 增加 35%)。這兩組第二型糖尿病病人的腎臟清除量皆低於所用劑量的 7%。

群體藥物動力學分析結果進一步支持上述。

### 肝功能不全

*GLYXAMBI*：尚未針對肝功能不全病人進行使用 GLYXAMBI 後的 empagliflozin 及 linagliptin 藥物動力學研究。

*Empagliflozin*：相較於肝功能正常的受試者，依據 Child-Pugh 分類為輕度、中度、重度肝功能不全的病人，empagliflozin 的 AUC 分別增加約 23%、47%、75%，C<sub>max</sub> 增加約 4%、23%、48%。

*Linagliptin*：相較於健康受試者，輕度肝功能不全病人 (Child-Pugh 第 A 級) 的穩定狀態 linagliptin 暴露量 (AUC<sub>τ,ss</sub>) 大約降低 25%，C<sub>max,ss</sub> 降低 36%。相較於健康受試者，中度肝功能不全病人 (Child-Pugh 第 B 級) 的 linagliptin AUC<sub>ss</sub> 大約降低 14%，C<sub>max,ss</sub> 降低 8%。重度肝功能不全病人 (Child-Pugh 第 C 級) 的 linagliptin AUC<sub>0-24</sub> 暴露量與健康受試者相近，C<sub>max</sub> 則降低約 23%。在肝功能不全者所觀察到的藥物動力學參數下降情形，並未降低其對於 DPP-4 的抑制作用。

### 年齡、身體質量指數、性別和人種的影響

*Empagliflozin*：群體藥物動力學分析結果顯示，年齡、身體質量指數 (BMI)、性別及人種 (亞裔和主要為白人) 對於 empagliflozin 的藥物動力學性質不存在具臨床意義的影響 [詳見在特定族群的使用 (8.5)]。

*Linagliptin*：群體藥物動力學分析結果顯示，年齡、身體質量指數 (BMI)、性別及人種 (亞裔和主要為白人) 對

於 linagliptin 的藥物動力學性質不存在具臨床意義的影響 [詳見在特定族群的使用 (8.5)]。

### 兒童使用

尚未針對兒童病人進行使用 GLYXAMBI 後的 empagliflozin 及 linagliptin 藥物動力學研究。

### 藥物交互作用

尚未針對 GLYXAMBI 進行藥物動力學的交互作用試驗；不過已針對 GLYXAMBI 的個別成分 (empagliflozin 和 linagliptin) 進行此方面的研究。

### Empagliflozin

#### 體外藥物交互作用評估

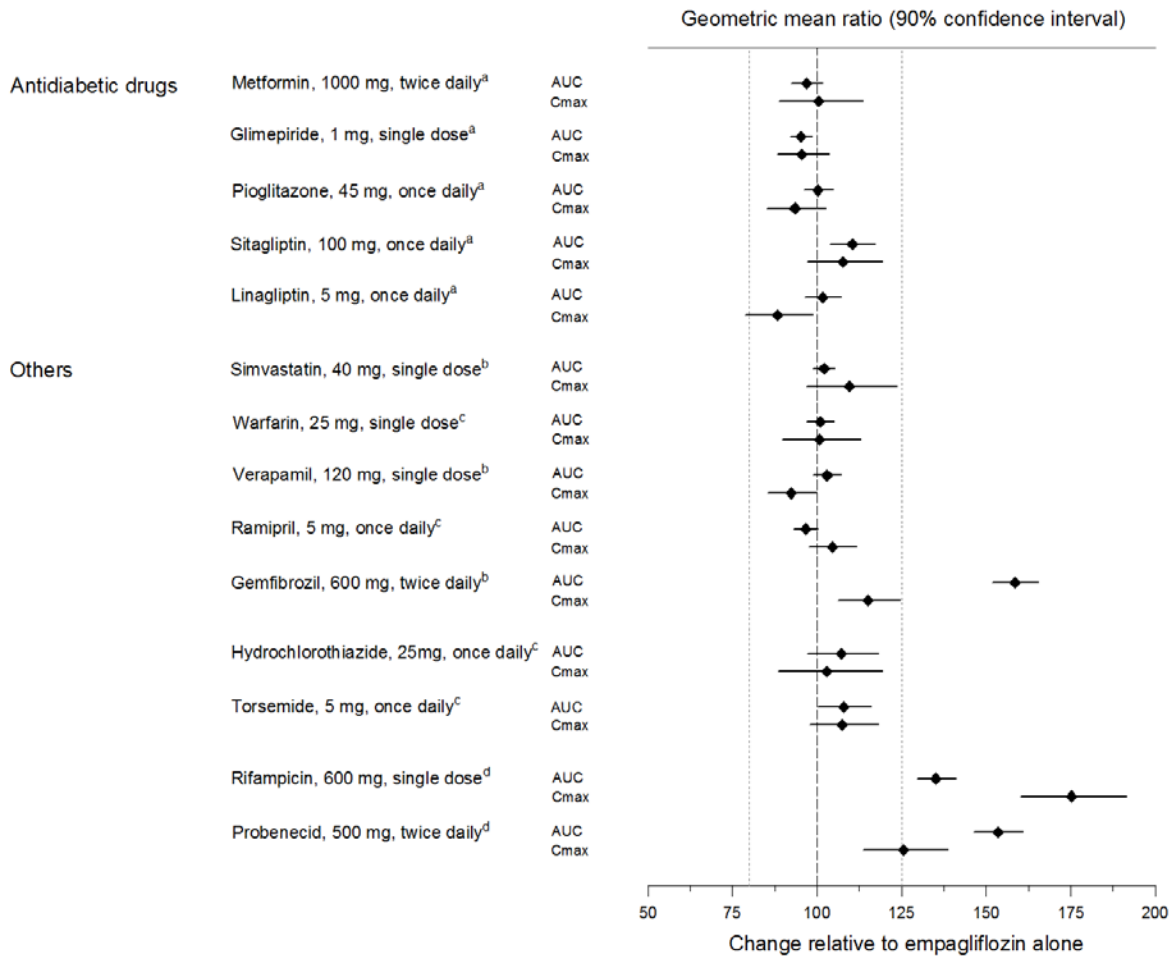
體外資料顯示，在人體中 empagliflozin 的主要代謝途徑為經由尿苷 5' 二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶 (uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases) UGT2B7、UGT1A3、UGT1A8、UGT1A9 進行的葡萄糖醛酸化作用。Empagliflozin 不會抑制、去活化或誘發 CYP450 同功酶。Empagliflozin 也不會抑制 UGT1A1。因此若併用藥物為主要 CYP450 同功酶或 UGT1A1 之受質，則不預期 empagliflozin 會對該等藥物產生影響。誘導 UGT (例如由 rifampicin 或其他 UGT 酵素誘導劑產生誘導作用) 對於 empagliflozin 暴露量所造成的影響仍未曾接受評估。

Empagliflozin 為 P 糖蛋白 (P-gp) 及乳癌抗性蛋白 (BCRP) 之受質，然在治療劑量下不會抑制上述排出運送蛋白。體外藥物交互研究皆顯示，empagliflozin 不太可能與 P-gp 受質類藥物產生交互作用。Empagliflozin 為人體吸收轉運蛋白 OAT3、OATP1B1、OATP1B3 之受質，但並非 OAT1 及 OCT2 之受質。Empagliflozin 在具臨床意義的血漿濃度下，不會抑制上述人體吸收轉運蛋白；因此若併用藥物為上述吸收轉運蛋白之受質，則不預期 empagliflozin 會對該等藥物產生影響。

#### 體內藥物交互作用評估

以 empagliflozin 給與健康受試者時，無論有無併用 metformin、glimepiride、pioglitazone、sitagliptin、linagliptin、warfarin、verapamil、ramipril 和 simvastatin，以及用於治療第二型糖尿病病人時，無論有無併用 hydrochlorothiazide 及 torsemide，藥物動力學皆相似 (見圖1)。在腎臟功能正常的受試者中，以 empagliflozin 併用 probenecid 會使尿中的 empagliflozin 排泄量下降 30%，但不會對 24 小時的尿糖排泄量造成影響。上述相關觀察在腎功能不全病人中尚不清楚。

**圖 1 各種藥物對 Empagliflozin 藥物動力學的影響，以幾何平均 AUC 與  $C_{max}$  之比值的 90% 信賴區間表示 [參考線代表 100% (80% - 125%)]**

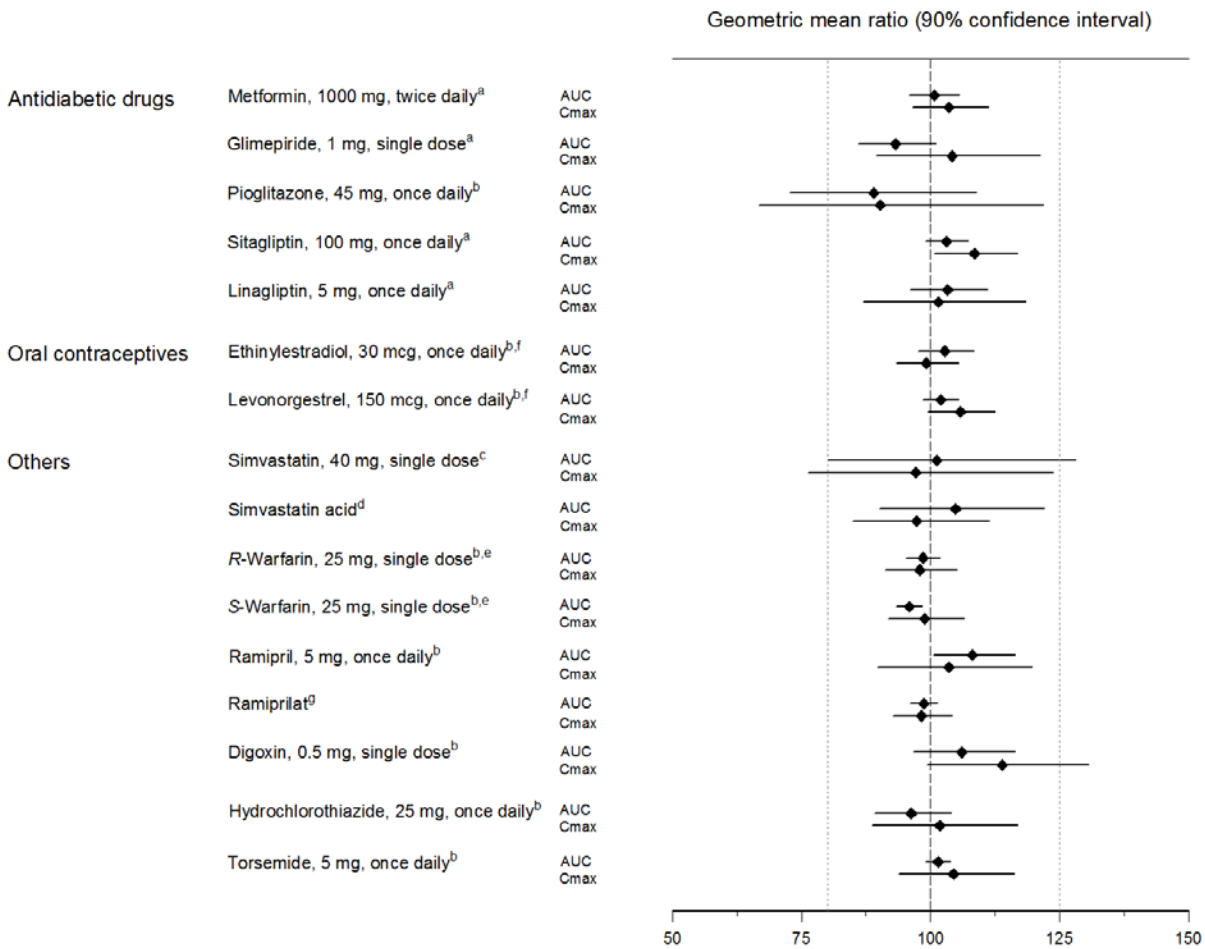


<sup>a</sup>empagliflozin 50 mg，每日一次；<sup>b</sup>empagliflozin 25 mg，單劑量；<sup>c</sup>empagliflozin 25 mg，每日一次；

<sup>d</sup>empagliflozin 10 mg，單劑量

健康受試者同時併用 empagliflozin 和下列的藥物，對其藥物動力學性質並無具臨床意義的影響：metformin、glimepiride、pioglitazone、sitagliptin、linagliptin、warfarin、digoxin、ramipril、simvastatin、hydrochlorothiazide、torsemide、口服避孕藥（見圖 2）。

圖 2 Empagliflozin 對各種藥物之藥物動力學的影響，以幾何平均 AUC 與 C<sub>max</sub> 之比值的 90% 信賴區間表示 [參考線代表 100% (80% - 125%)]



<sup>a</sup>empagliflozin 50 mg，每日一次；<sup>b</sup>empagliflozin 25 mg，每日一次；<sup>c</sup>empagliflozin 25 mg，單劑量；<sup>d</sup>給藥方式與 simvastatin 相同；<sup>e</sup>給藥方式與 warfarin 消旋混合物相同；<sup>f</sup>給藥方式與 Microgynon<sup>®</sup> 相同；<sup>g</sup>給藥方式與 ramipril 相同

### Linagliptin

#### 體外藥物交互作用評估

Linagliptin 為 CYP 同功酶 CYP3A4 的弱至中度抑制劑，但對其他 CYP 同功酶則無抑制作用，亦非 CYP 同功酶的誘發劑，包括 CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、4A11。

Linagliptin 為 P-糖蛋白 (P-gp) 受質，在高濃度下可抑制 P-gp 所媒介的 digoxin 運送。這些結果及體內藥物交互作用研究皆顯示，治療濃度的 linagliptin 不太可能與其他 P-gp 受質類藥物產生交互作用。

#### 體內藥物交互作用評估

CYP3A4 或 P-gp 之強效誘發劑 (例如 rifampin) 可能導致 linagliptin 的暴露量降低，甚至低於療效濃度而不具療效。[詳見藥物交互作用(7.2)] 體內研究顯示，linagliptin 與 CYP3A4、CYP2C9、CYP2C8、P-gp 及有機陽離子轉運蛋白 (OCT) 受質產生藥物交互作用的可能性低。



表 3 併用藥物對 Linagliptin 之全身暴露量的影響

併用藥物	併用藥物的用法用量 <sup>a</sup>	Linagliptin 的用法用量 <sup>a</sup>	幾何平均比值 (有/無併用藥物的比值) 無影響=1.0	
			AUC <sup>d</sup>	C <sub>max</sub>
Metformin	850 mg TID	10 mg QD	1.20	1.03
Glyburide	1.75 mg <sup>c</sup>	5 mg QD	1.02	1.01
Pioglitazone	45 mg QD	10 mg QD	1.13	1.07
Ritonavir	200 mg BID	5 mg <sup>c</sup>	2.01	2.96
Rifampin <sup>b</sup>	600 mg QD	5 mg QD	0.60	0.56

<sup>a</sup>多劑量 (穩定狀態), 除非另有註明

<sup>b</sup>有關臨床建議資訊[詳見藥物交互作用(7.2)]

<sup>c</sup>單劑量

<sup>d</sup>單劑量治療 AUC = AUC(0 至 24 小時); 多劑量治療 AUC = AUC(TAU)

QD = 每日一次

BID = 每日兩次

TID = 每日三次

表 4 Linagliptin 對併用藥物之全身暴露量的影響

併用藥物	併用藥物的用法用量 <sup>a</sup>	Linagliptin 的用法用量 <sup>a</sup>	幾何平均比值 (有/無併用藥物的比值) 無影響=1.0		
				AUC <sup>c</sup>	C <sub>max</sub>
Metformin	850 mg TID	10 mg QD	Metformin	1.01	0.89
Glyburide	1.75 mg <sup>b</sup>	5 mg QD	Glyburide	0.86	0.86
Pioglitazone	45 mg QD	10 mg QD	Pioglitazone	0.94	0.86
			代謝物 M-III	0.98	0.96
			代謝物 M-IV	1.04	1.05
Digoxin	0.25 mg QD	5 mg QD	Digoxin	1.02	0.94
Simvastatin	40 mg QD	10 mg QD	Simvastatin	1.34	1.10
			simvastatin acid	1.33	1.21
Warfarin	10 mg <sup>b</sup>	5 mg QD	R-warfarin	0.99	1.00
			S-warfarin	1.03	1.01
			INR	0.93 <sup>d</sup>	1.04 <sup>d</sup>
			PT	1.03 <sup>d</sup>	1.15 <sup>d</sup>
Ethinylestradiol 及 levonorgestrel	ethinylestradiol 0.03 mg 及 levonorgestrel 0.150 mg QD	5 mg QD	ethinylestradiol	1.01	1.08
			levonorgestrel	1.09	1.13

<sup>a</sup>多劑量 (穩定狀態), 除非另有註明

<sup>b</sup>單劑量

<sup>c</sup>單劑量治療 AUC = AUC(INF); 多劑量治療 AUC = AUC(TAU)

<sup>d</sup>藥效學評估指標 AUC=AUC(0-168), C<sub>max</sub>=E<sub>max</sub>

INR = 國際標準凝血時間比

PT = 凝血酶原時間

QD = 每日一次

TID = 每日三次

## 13 非臨床毒物學

### 13.1 致癌性、致突變性、生育力受損

#### GLYXAMBI

尚未針對 empagliflozin 及 linagliptin 複合劑進行評估致癌性、致突變性、生育力受損的動物研究。已針對個別成分，在大鼠中進行最長 13 週的一般毒性研究。這些試驗的結果顯示，empagliflozin 與 linagliptin 併用並不會導致毒性加成。

#### *Empagliflozin*

已於 CD-1 小鼠及 Wistar 大鼠中進行 2 年的致癌性試驗。投予 empagliflozin 100、300、700 mg/kg/天 (最多達最高臨床劑量 25 mg 的 72 倍)，並未增加雌性大鼠的腫瘤發生率。在雄性大鼠方面，劑量達 700 mg/kg/天 (約為臨床劑量 25 mg 的 42 倍) 時，腸繫膜淋巴結血管瘤的案例會顯著增加。投予 empagliflozin 100、300、1000 mg/kg/天 (最多達最高臨床劑量 25 mg 的 62 倍)，並未增加雌性小鼠的腫瘤發生率。在劑量 1000 mg/kg/天 (約為最高臨床劑量 25 mg 的 45 倍) 時，觀察到雄性小鼠發生腎小管腺瘤和腎小管癌。這些腫瘤可能與主要存在於雄性小鼠腎臟的一個代謝路徑有關。

體外 Ames 細菌致突變分析、體外 L5178Y tk<sup>+</sup> 鱗鼠淋巴瘤細胞分析，以及大鼠的體內微核分析皆顯示，不論是否經過代謝活化，empagliflozin 都不具致突變性，也不會造成染色體斷裂。

在 empagliflozin 最高 700 mg/kg/天的劑量下 (約為臨床劑量 25 mg 的 155 倍)，對雄性或雌性大鼠的交配、生殖力或早期胚胎發育皆無影響。

#### *Linagliptin*

在一項為期 2 年的試驗中，以 linagliptin 每天劑量 6、18、60 mg/kg 施用予大鼠，並未增加雄性及雌性大鼠的腫瘤發生率。根據 AUC 暴露量，此最高劑量 60 mg/kg 約為臨床劑量 (5 mg/天) 的 418 倍。在一項為期 2 年的試驗中，以 linagliptin 最高 80 mg/kg (雄性) 和 25 mg/kg (雌性) 的劑量施用予小鼠，根據 AUC 暴露量，此劑量約為臨床劑量的 35 倍和 270 倍，結果並未增加小鼠的腫瘤發生率。更高劑量的 linagliptin (80 mg/kg，根據 AUC 暴露量，約為臨床劑量的 215 倍)，可導致雌性小鼠的淋巴瘤發生率增加。

在 Ames 細菌突變性檢測、人類淋巴球染色體畸變檢測、體內微核檢測中，不論有無代謝活化作用，linagliptin 皆不具致突變性，也不會造成染色體斷裂。

在大鼠的生殖力研究中，在 linagliptin 最高 240 mg/kg 劑量下 (根據 AUC 暴露量，約為臨床劑量的 943 倍)，對於早期胚胎發育、交配、生殖力或活產率皆無不良影響。

## 14 臨床試驗

### 14.1 GLYXAMBI 之血糖控制試驗

#### GLYXAMBI 添加於 Metformin 療法

在一項雙盲、有效藥物對照試驗中，總計收錄 686 名第二型糖尿病病人，評估 empagliflozin 10 mg 或 25 mg 併用 linagliptin 5 mg 相較於個別成分的療效及安全性。

經每日劑量 1500 mg 以上的 metformin 治療後，仍然控制不佳的第二型糖尿病病人，進入單盲安慰劑導入期治療 2 週。導入期結束時，血糖控制仍不佳、HbA1c 介於 7% 至 10.5% 的病人，按 1:1:1:1 比例隨機分配至 5 個活性治療組，亦即 empagliflozin 10 mg 或 25 mg、linagliptin 5 mg，或 linagliptin 5 mg 併用 empagliflozin 10 mg 或 25 mg 的固定劑量複合錠劑。

第 24 週時，相較於個別成分治療組中曾接受 metformin 而控制不佳的病人，empagliflozin 10 mg 或 25 mg 併用 linagliptin 5 mg 治療組，在 HbA1c (p 值 <0.0001) 和 FPG (p 值 <0.001) 方面達到統計顯著的改善 (見表 5、圖 3)。相較於 linagliptin 5 mg 治療組，每日接受 GLYXAMBI 25 mg/5 mg 或 GLYXAMBI 10 mg/5 mg 的治療組，在體重降幅方面也達到統計顯著差異 (p 值 <0.0001)。相較於 empagliflozin 單一治療組，沒有統計顯著差異。

表 5 針對無法以 Metformin 有效控制血糖者比較添加 GLYXAMBI 與個別成分的試驗中第 24 週的血糖參數

	GLYXAMBI 10 mg/5 mg	GLYXAMBI 25 mg/5 mg	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Linagliptin 5 mg
<b>HbA1c (%)</b>					
病人數	n=135	n=133	n=137	n=139	n=128
基準點 (平均值)	8.0	7.9	8.0	8.0	8.0
自基準點的變化 (調整後平均值)	-1.1	-1.2	-0.7	-0.6	-0.7
相較於 empagliflozin 25 mg 或 10 mg (調整後平均值) (95% CI) <sup>a</sup>	-0.4 (-0.6, -0.2) <sup>d</sup>	-0.6 (-0.7, -0.4) <sup>d</sup>	--	--	--
相較於 linagliptin 5 mg (調整後平均值) (95% CI) <sup>a</sup>	-0.4 (-0.6, -0.2) <sup>d</sup>	-0.5 (-0.7, -0.3) <sup>d</sup>	--	--	--
達成 HbA1c <7% 之病人數 (%) <sup>b</sup>	74 (58)	76 (62)	35 (28)	43 (33)	43 (36)
<b>FPG (mg/dL)</b>					
病人數	n=133	n=131	n=136	n=137	n=125
基準點 (平均值)	157	155	162	160	156
自基準點的變化 (調整後平均值)	-33	-36	-21	-21	-13
相較於 empagliflozin 25 mg 或 10 mg (調整後平均值) (95% CI) <sup>a</sup>	-12 (-18, -5) <sup>d</sup>	-15 (-22, -9) <sup>d</sup>	--	--	--
相較於 linagliptin 5 mg (調整後平均值) (95% CI) <sup>a</sup>	-20 (-27, -13) <sup>d</sup>	-23 (-29, -16) <sup>d</sup>	--	--	--
<b>體重</b>					
病人數	n=135	n=134	n=137	n=140	n=128
基準點 (平均), 公斤	87	85	86	88	85
自基準點的變化 % (調整後平均值)	-3.1	-3.4	-3.0	-3.5	-0.7
相較於 empagliflozin 25 mg 或 10 mg (調整後平均值) (95% CI) <sup>c</sup>	0.0 (-0.9, 0.8)	0.1 (-0.8, 0.9)	--	--	--
相較於 linagliptin 5 mg (調整後平均值) (95% CI) <sup>c</sup>	-2.4 (-3.3, -1.5) <sup>d</sup>	-2.7 (-3.6, -1.8) <sup>d</sup>	--	--	--

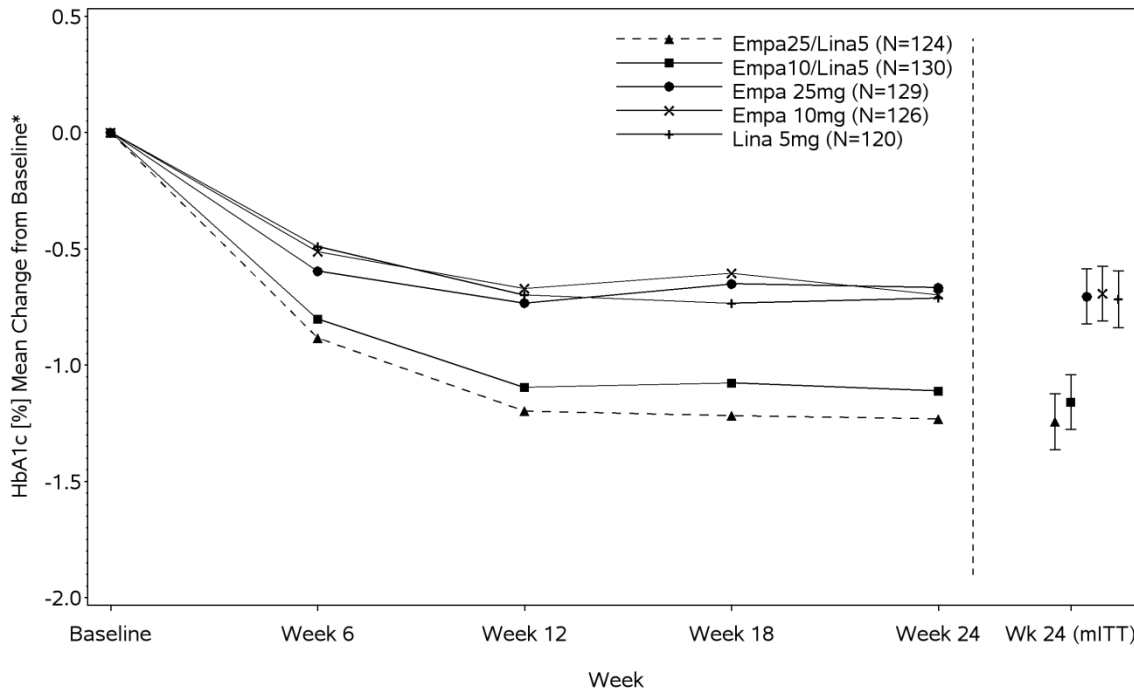
<sup>a</sup>完整分析族群 (觀察案例) 採用重複測量適用的複合效應模型 (MMRM)。MMRM 模型包含治療、腎功能、地區、門診、門診和治療的交互作用、基準點 HbA1c。

<sup>b</sup>基準點 HbA1c 高於 7% 的病人：GLYXAMBI 25 mg/5 mg, n=123；GLYXAMBI 10 mg/5 mg, n=128；empagliflozin 25 mg, n=132；empagliflozin 10 mg, n=125；linagliptin 5 mg, n=119。未完成者視為失敗 (NCF)。

<sup>c</sup>完整分析族群使用最後觀察值推估。共變數分析 (ANCOVA) 模型包含治療、腎功能、地區、基準點體重、基準點 HbA1c。

<sup>d</sup> p<0.001 for FPG; HbA1c 及體重 p<0.0001

圖 3 每個時間點 (完成者) 及第 24 週 (改良式意圖治療 [mITT] 族群) 的調整後平均 HbA1c 變化



\*Mean change from baseline adjusted for baseline HbA1c, geographical region, and eGFR at baseline.

**Empagliflozin 用於治療無法以 metformin 與 linagliptin 有效控制血糖的病人**

對無法以最大耐受劑量之 metformin 有效控制血糖的病人，添加開放標示之 linagliptin 5 mg 治療 16 週。在此 16 週治療後仍無法有效控制血糖者，即接受 empagliflozin 10 mg、empagliflozin 25 mg 或安慰劑雙盲治療 24 週。在此雙盲治療期之後，與安慰劑相較，empagliflozin 10 mg 與 empagliflozin 25 mg 治療皆可顯著改善 HbA<sub>1c</sub>、FPG 與體重 (具統計顯著性)。在此試驗期間所有病人皆繼續接受 metformin 與 linagliptin 5 mg 治療。對基期時 HbA<sub>1c</sub> ≥ 7.0 % 的病人，與安慰劑相較，接受這兩種劑量的 empagliflozin 治療後達到 HbA<sub>1c</sub> < 7 % 目標的病人皆顯著較多 (具統計顯著性) (請見表 6)。以 empagliflozin 治療 24 週後，收縮壓與舒張壓皆降低：empagliflozin 25 mg 組 -2.6/-1.1 mmHg (與安慰劑組的收縮壓與舒張壓相較差異不顯著)，empagliflozin 10 mg 組 -1.3/-0.1 mmHg (與安慰劑組的收縮壓與舒張壓相較差異不顯著)。

治療 24 週後，救援治療 (rescue therapy) 用於 4 位 (3.6%) empagliflozin 25mg 受試者及 2 位 (1.8%) empagliflozin 10mg 受試者，相較於 13 位 (12.0%) 安慰劑受試者 (全部受試者皆有服用 metformin 及 linagliptin 5 mg)。

表 6 在針對無法以 metformin 與 linagliptin 5 mg 有效控制血糖的病人，比較 empagliflozin 與安慰劑做為添加療法的臨床試驗中之療效參數

	Metformin + linagliptin 5 mg		
	Empagliflozin 10 mg <sup>1</sup>	Empagliflozin 25 mg <sup>1</sup>	安慰劑 <sup>2</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%) - 24週<sup>3</sup></b>			
N	109	110	106
基期 (平均值)	7.97	7.97	7.96
相較於基期之變化 (校正後之平均值)	-0.65	-0.56	0.14
與安慰劑相較 (校正後之平均值) (95 % 信賴區間) <sup>2</sup>	-0.79 (-1.02, -0.55) p<0.0001	-0.70 (-0.93, -0.46) p<0.0001	
<b>體重 - 24週<sup>3</sup></b>			
N	109	110	106
基期 (平均值) (公斤)	88.4	84.4	82.3
相較於基期之變化 (校正後之平均值)	-3.1	-2.5	-0.3
與安慰劑相較 (校正後之平均值) (95 % 信賴區間) <sup>1</sup>	-2.8 (-3.5, -2.1) p<0.0001	-2.2 (-2.9, -1.5) p<0.0001	



<b>基期HbA<sub>1c</sub> ≥ 7 %之病人達成HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %目標的比例 (%) – 24週<sup>4</sup></b>			
N	100	107	100
達到HbA <sub>1c</sub> < 7 %的病人 (%)	37.0	32.7	17.0
與安慰劑相較 (勝算比) (95 %信賴區間) <sup>5</sup>	4.0 (1.9, 8.7)	2.9 (1.4, 6.1)	

<sup>1</sup> 隨機分派至empagliflozin 10 mg或25 mg治療組的病人接受Glyxambi 10 mg/5 mg或25 mg/5 mg加上背景療法metformin。

<sup>2</sup> 隨機分派至安慰劑組的病人接受安慰劑加上linagliptin 5 mg與背景療法metformin。

<sup>3</sup> 針對全分析集受試者 (FAS) (OC) 所進行之重複測量的混合效應模型 (Mixed-effects models for repeated measurements, MMRM) 納入基期HbA<sub>1c</sub>、基期eGFR (MDRD)、地理區域、回診、治療，以及治療-回診交互作用。針對FPG之分析亦納入基期FPG。針對體重之分析亦納入基期體重。

<sup>4</sup> 非用於評估統計顯著性；非針對次要評估指標所進行之依序測試程序的一部分。

<sup>5</sup> 針對全分析受試者 (FAS) (NCF) 所進行之羅吉斯迴歸分析納入基期HbA<sub>1c</sub>、基期eGFR (MDRD)、地理區域及治療；根據基期HbA<sub>1c</sub> ≥ 7 %的病人。

在一個預先指明之基期HbA<sub>1c</sub> ≥ 8.5%的病人子群，接受empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg治療者第24週時HbA<sub>1c</sub>較基期降低-1.3 % (相較於安慰劑與linagliptin 5 mg的p<0.0001)，接受empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg治療者亦為-1.3 % (相較於安慰劑與linagliptin 5 mg的p<0.0001)。

Linagliptin 5 mg用於治療無法以metformin與empagliflozin 10 mg或empagliflozin 25 mg有效控制血糖的病人對無法以最大耐受劑量之metformin有效控制血糖的病人，添加開放標示之empagliflozin 10 mg或empagliflozin 25 mg治療16週。在此16週治療後仍無法有效控制血糖者，即接受linagliptin 5 mg或安慰劑雙盲治療24週。在此雙盲治療期之後，在兩個族群 (metformin + empagliflozin 10 mg與metformin + empagliflozin 25 mg) 的治療，與安慰劑相較，linagliptin 5 mg皆可顯著改善HbA<sub>1c</sub> (具統計顯著性)。在此試驗期間所有病人皆繼續接受metformin與empagliflozin治療。對基期時HbA<sub>1c</sub> ≥ 7.0 %的病人，與安慰劑相較，接受linagliptin治療後達到HbA<sub>1c</sub> < 7 %目標的病人皆顯著較多 (具統計顯著性) (請見表7)。

**表7 在針對無法以empagliflozin 10 mg/25 mg與metformin有效控制血糖的病人，比較Glyxambi 10 mg/5 mg與empagliflozin 10 mg及Glyxambi 25 mg/5 mg與empagliflozin 25 mg做為添加療法的臨床試驗中之療效參數**

	Metformin + empagliflozin 10 mg		Metformin + empagliflozin 25 mg	
	Linagliptin 5 mg	安慰劑	Linagliptin 5 mg	安慰劑
<b>HbA<sub>1c</sub> (%) – 24週<sup>1</sup></b>				
N	122	125	109	108
基期 (平均值)	8.04	8.03	7.82	7.88
相較於基期之變化 (校正後之平均值)	-0.53	-0.21	-0.58	-0.10
與安慰劑相較 (校正後之平均值) (95 %信賴區間)	-0.32 (-0.52, -0.13) p<0.0013		-0.47 (-0.66, -0.28) p<0.0001	
<b>基期HbA<sub>1c</sub> ≥ 7 %之病人達成HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %目標的比例 (%) – 24週<sup>2</sup></b>				
N	116	119	100	107
達到HbA <sub>1c</sub> < 7 %的病人 (%)	25.9	10.9	36.0	15.0
與安慰劑相較 (勝算比) (95 %信賴區間) <sup>3</sup>	3.965 (1.771, 8.876) P=0.0008		4.429 (2.097, 9.353) P<0.0001	

隨機分派至linagliptin 5 mg治療組的病人接受固定劑量複合劑Glyxambi 10 mg/5 mg加上metformin，或固定劑量複合劑Glyxambi 25 mg/5 mg加上metformin。隨機分派至安慰劑組的病人接受安慰劑加上empagliflozin 10 mg與metformin，或安慰劑加上empagliflozin 25 mg與metformin。

<sup>1</sup> 針對全分析集受試者 (FAS) (OC) 所進行之重複測量的混合效應模型 (MMRM) 納入基期HbA<sub>1c</sub>、基期eGFR (MDRD)、地理區域、回診、治療，以及治療-回診交互作用。針對FPG之分析亦納入基期FPG。

<sup>2</sup> 非用於評估統計顯著性；非針對次要指標所進行之依序測試程序的一部分。

<sup>3</sup>針對全分析受試者 (FAS) (NCF) 進行之羅吉斯迴歸分析納入基期HbA<sub>1c</sub>、基期eGFR (MDRD)、地理區域及治療；根據基期HbA<sub>1c</sub> ≥7%的病人。

#### 14.2 針對有動脈粥樣硬化性心血管疾病之第二型糖尿病病人的Empagliflozin心血管結果試驗

Empagliflozin適用於經確認有心血管疾病的第二型糖尿病成人病人，用以降低其心血管原因的死亡風險。對於經確認有穩定性動脈粥樣硬化性心血管疾病的第二型糖尿病成人病人，empagliflozin對其心血管風險的影響如下述。

EMPA-REG OUTCOME試驗為多中心、多國、隨機分組、雙盲、平行組別試驗，旨在針對具動脈粥樣硬化性心血管疾病的第二型糖尿病病人，比較當empagliflozin與安慰劑添加於糖尿病及動脈粥樣硬化性心血管疾病的標準照護療法發生重大不良心血管事件(MACE)的風險。在試驗的前12週期間，併用的抗糖尿病藥物應維持穩定。之後，即可依試驗主持人的判斷，對於抗糖尿病及抗動脈粥樣硬化的療法進行調整，以確保能夠依照這些疾病的標準照護療法來治療受試者。

總共有7020位病人接受治療(empagliflozin 10 mg = 2345；empagliflozin 25 mg = 2342；安慰劑= 2333)，並接受中位數3.1年的追蹤。大約72%的受試族群為白種人，22%為亞洲人，5%為黑人。平均年齡為63歲，男性約佔72%。

在此項試驗中，基準點時所有受試者的第二型糖尿病皆未獲有效控制(HbA<sub>1c</sub> ≥7%)。基準點時的HbA<sub>1c</sub>平均值為8.1%，而且57%的受試者已罹患糖尿病超過10年。分別有大約31%、22%與20%的受試者向試驗主持人報告曾有神經病變、視網膜病變與腎病變病史，eGFR平均值為74 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>。基準點時，病人接受一種(~30%)或更多種(~70%)抗糖尿病藥物治療，包括metformin (74%)、胰島素(48%)、磺醯尿素類藥物(43%)和二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase-4)抑制劑 (11%)。

基準點時所有的病人皆有確診的動脈粥樣硬化性心血管疾病，包括一種(82%)或更多種(18%)以下疾病：經證實的冠狀動脈疾病(76%)、中風(23%)或周邊動脈疾病(21%)。基準點時，收縮壓平均值為136 mmHg，舒張壓平均值為76 mmHg，LDL平均值為86 mg/dL，HDL平均值為44 mg/dL，尿液中白蛋白對肌酸酐比值(UACR)平均值為175 mg/g。基準點時，約有81%的病人接受腎素血管收縮素系統抑制劑、65%接受乙型阻斷劑、43%接受利尿劑、77%接受statin類藥物、86%接受抗血小板劑(大部分為阿斯匹靈)治療。

EMPA-REG OUTCOME試驗的主要評估指標為至首次發生重大不良心臟事件(MACE)的時間。重大不良心臟事件的定義為發生心血管原因死亡或發生非致命性心肌梗塞(MI)或非致命性中風。統計分析計畫已預先指明將10與25 mg劑量合併分析。針對預先指明的風險邊際值1.3，使用Cox比例風險模型來檢定在重大不良心臟事件之風險比(hazard ratio)上的不劣性，以及若證明不劣性，則檢定在重大不良心臟事件上的優越性。使用分層檢定策略來控制多重檢定的第一型錯誤。

Empagliflozin可顯著減少發生心血管死亡、非致命性心肌梗塞或非致命性中風之主要綜合指標的風險(HR：0.86；95%信賴區間0.74, 0.99)。此治療效果係由隨機分配至empagliflozin組之受試者的心血管原因死亡風險顯著降低所致(HR：0.62；95%信賴區間0.49, 0.77)，非致命性心肌梗塞或非致命性中風的風險則未改變(請見表8以及圖4和5)。10 mg和25 mg empagliflozin劑量組個別的結果與兩劑量組合併的結果一致。

表8 在主要綜合指標與個別成分指標方面的治療效果<sup>a</sup>

	安慰劑 N=2333	Empagliflozin N=4687	相較於安慰劑之風險比 (95% CI)
心血管原因死亡、非致命性心肌梗塞或非致命性中風的綜合指標 (至首次發生的時間) <sup>b</sup>	282 (12.1%)	490 (10.5%)	0.86 (0.74, 0.99)
非致命性心肌梗塞 <sup>c</sup>	121 (5.2%)	213 (4.5%)	0.87 (0.70, 1.09)
非致命性中風 <sup>c</sup>	60 (2.6%)	150 (3.2%)	1.24 (0.92, 1.67)
心血管原因死亡 <sup>c</sup>	137 (5.9%)	172 (3.7%)	0.62 (0.49, 0.77)

<sup>a</sup>接受治療者資料集(接受至少一劑試驗藥物的受試者)

<sup>b</sup>優越性檢定之p-值(雙尾)為 0.04

<sup>c</sup>事件總數

圖4 首次重大不良心臟事件的累積發生率估計值

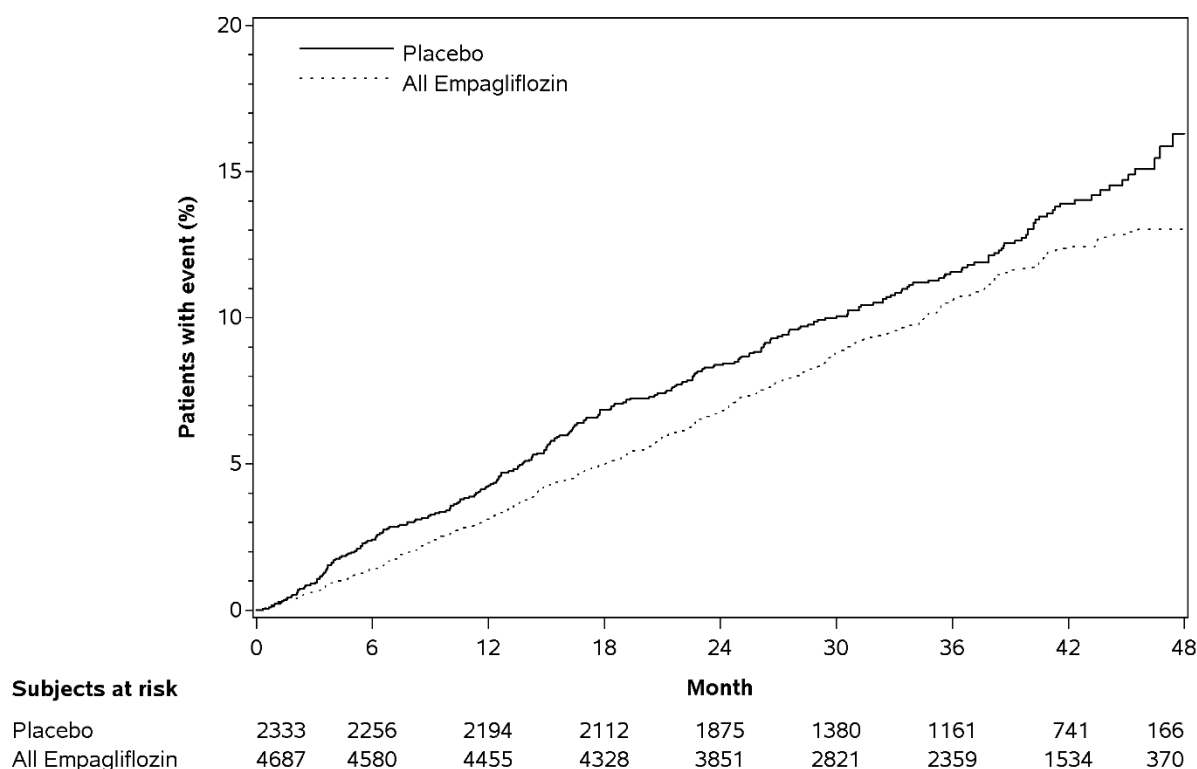
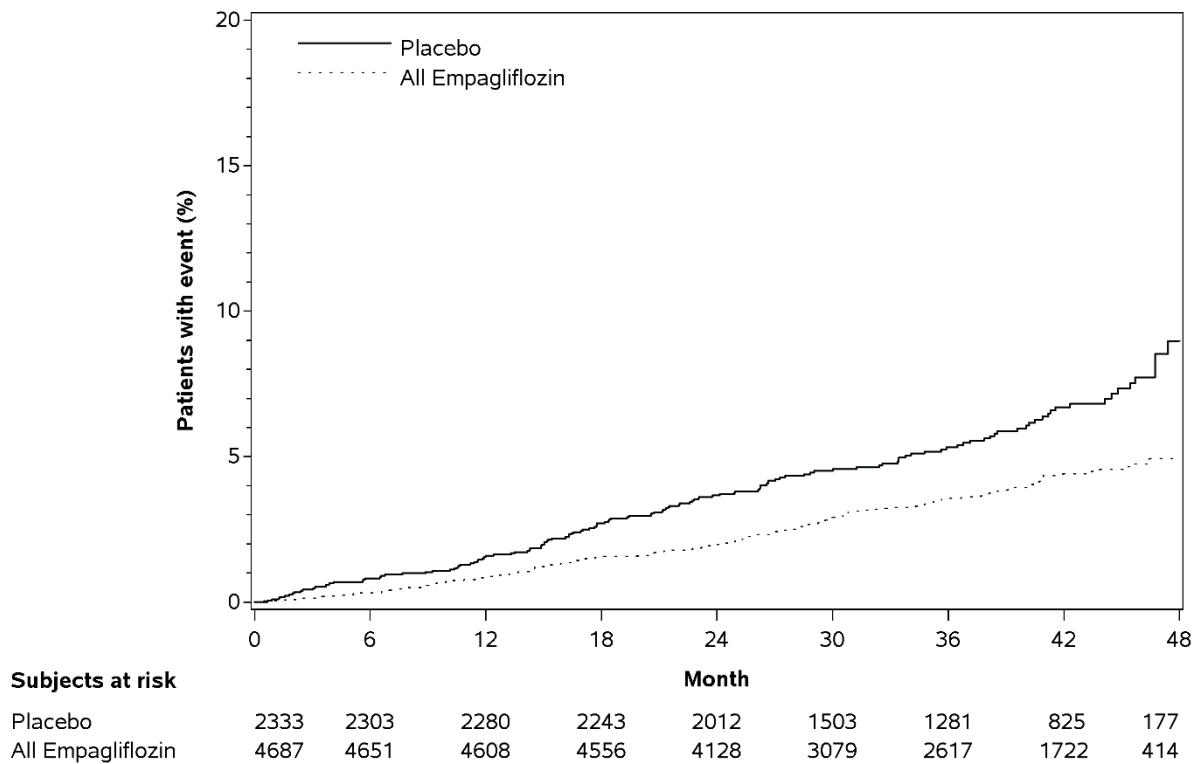


圖5 心血管原因死亡的累積發生率估計值



就心血管原因死亡而言，empagliflozin對於各個主要人口與疾患者群的療效一致，包含eGFR為30到低於45mL/min/1.73m<sup>2</sup>的病人(Jardiance治療組381名，安慰劑組189名)。

在此項試驗中，99.2%的受試者皆有存活狀態資料。在EMPA-REG OUTCOME試驗期間，總共記錄463例死亡。這些死亡案例大部分被歸於心血管原因死亡，非心血管原因死亡僅佔少部分，且兩治療組之間相近(接受empagliflozin者為2.1%，接受安慰劑者為2.4%)。

### 14.3 Linagliptin 心血管安全性試驗

#### CARMELINA

CARMELINA 試驗，針對第二型糖尿病成人病人且具有大血管或腎臟疾病病史之病人族群，評估 TRAJENTA 對心血管風險的影響，此試驗為多中心、多國、隨機分組、雙盲、以 linagliptin 治療組(N = 3494)及安慰劑組(N = 3485)作為平行組別的臨床試驗。此項試驗將 linagliptin 與安慰劑外加至糖尿病及其他心血管危險因子的標準療法中與其併用，比較兩組出現之重大不良心血管事件 (MACE) 的風險。此試驗追蹤時間中位數為 2.2 年，取得 99.7% 受試者的存活狀態資料。納入此臨床試驗之標準為：患有第二型糖尿病，其基期的 HbA1c 為 6.5%~10% 且具白蛋白尿及先前患有大血管疾病(占 39% 的受試者族群)或腎功能不全(以 eGFR 及 UACR 標準判定)(占 42% 的受試者族群)或兩者皆具(占 18% 的受試者族群)

基期時，平均受試者年齡為 66 歲，受試者族群 63% 為男性，80% 為白種人，9% 為亞洲人，6% 為黑人。HbA1c 平均值為 8.0%，罹患第二型糖尿病的持續時間平均約為 15 年。試驗族群包括 ≥75 歲的病人，占 17%，腎功能不全病人 eGFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>，占 62%。平均 eGFR 為 55 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>，27% 受試者為輕度腎功能不全(eGFR 60-90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)，47% 受試者為中度腎功能不全(eGFR 30-60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)及 15% 為重度腎功能不全(eGFR <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)。97% 的受試者服用至少一種抗糖尿病藥物。分別為胰島素及其類似物占 57%，metformin 占 54%，磺醯尿素類占 32%。96% 的受試者服用抗血壓藥物，76% 受試者服用降血脂藥物，其中 72% 為司他汀類藥物及阿斯匹靈 62%。CARMELINA 試驗的主要評估指標為：首次出現重大心臟血管綜合不良事件 (MACE) 三者之任一項的時間。重大心臟不良事件的定義為心血管原因死亡或非致命性心肌梗塞 (MI) 或非致命性中風。此為不劣性試驗設計，預先設定風險比值之臨界點為 1.3。

總共 434 位病人使用 linagliptin 及 420 位病人使用安慰劑發生重大心臟血管綜合不良事件。重大心臟血管綜合不良事件發生率於兩個治療組別：安慰劑組每 1000 病人年發生 56.3 次事件相較於 linagliptin 治療組每 1000 病人年發生 57.5 次事件。Linagliptin 相較於安慰劑的 MACE 風險比值為 1.02 (95% 信賴區間：0.89, 1.17)。此信賴區間的上限值為 1.17，低於預先界定的風險比值 1.3。

#### CAROLINA

CAROLINA 試驗，針對第二型糖尿病成人病人且過去有心血管病史和/或多種心血管風險因素，評估 linagliptin 對心血管風險的影響；此試驗為多中心、多國、隨機分組、雙盲、以 linagliptin (N=3023) 和 glimepiride (N=3010) 作為平行組別的臨床試驗。此項試驗將 linagliptin 與 glimepiride 合併糖尿病及其他心血管危險因子的標準療法，比較兩組出現之重大不良心血管事件 (MACE) 的風險。此試驗追蹤時間中位數 6.23 年，取得 99.3% 受試者的存活狀態資料。納入此臨床試驗之標準為：患有第二型糖尿病之成人且血糖控制不佳(定義為糖化血色素為 6.5%~8.5%、或 6.5%~7.5% 取決於未治療、單方治療或合併治療)，且高心血管風險如先前有心血管疾病、有末端器官損傷實證、年齡≥70 歲和/或 2 個心血管風險因素(糖尿病史≥10 年、收縮壓>140mmHg、正在抽菸者、低密度膽固醇≥135 mg/dL) 基期時，平均受試者年齡為 64 歲，受試者族群 60% 為男性，73% 為白種人，18% 為亞洲人，5% 為黑人。HbA1c 平均值為 7.15%，罹患第二型糖尿病的持續時間平均約為 7.6 年。試驗族群包括≥70 歲的病人占 34%，腎功能不全病人定義為 eGFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 占 19%，平均 eGFR 為 77 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>，91% 的受試者服用至少一種抗糖尿病藥物。最常見為 metformin 占 83%，磺醯尿素類占 28%。89% 的受試者服用抗血壓藥物，70% 受試者服用降血脂藥物，其中 65% 受試者為司他汀類藥物及 47% 的受試者服用阿斯匹靈。試驗的主要評估指標為：首次出現重大心臟血管綜合不良事件 (MACE) 三者之任一項的時間。重大心臟血管不良事件的定義為心血管原因死亡或非致命性心肌梗塞 (MI) 或非致命性中風。此為不劣性試驗設計，預先設定風險比之臨界點為 1.3。總共 356 位病人使用 linagliptin 及 362 位病人使用 glimepiride 發生重大心臟血管綜合不良事件。重大心臟血管綜合不良事件發生率於兩個治療組別：linagliptin 治療組每 1000 病人年發生 20.7 次事件相較於 glimepiride 治療組每 1000 病人年發生 21.2 次事件。Linagliptin 相較於 glimepiride 的 MACE 風險比為 0.98(95% 信賴區間:0.84,1.14)。此信賴區間的上限值為 1.14，低於預先界定的風險比值 1.3。

## 16 供應形式/儲存與操作

GLYXAMBI (empagliflozin 及 linagliptin) 錠劑分為 10 mg/5 mg 及 25 mg/5 mg 的劑型：

**10 mg/5 mg 錠劑**：淺黃色、圓弧三角形、平面、邊緣斜切的膜衣錠，一面壓印百靈佳般格翰公司標誌，另一面壓印數字「10/5」。2-1000 錠鋁箔盒裝。

**25 mg/5 mg 錠劑**：淺粉紅色、圓弧三角形、平面、邊緣斜切的膜衣錠，一面壓印百靈佳般格翰公司標誌，另一面壓印數字「25/5」。2-1000 錠鋁箔盒裝。

### 儲存

請儲存於 30°C 以下。請存放於兒童無法取得的安全處所。

## 17 病人諮詢資訊

建議病人詳閱食品藥物管理局(FDA)核准的病人藥品標示(病人須知)。

### 胰臟炎

請告知病人，linagliptin 上市後，曾在使用期間通報發生急性胰臟炎的案例，並告知病人持續性嚴重腹痛(有時會牽引至背部，且可能會發生嘔吐，也可能不會發生嘔吐)為急性胰臟炎的典型症狀。指示病人若有持續嚴重的腹痛，請立即停用 GLYXAMBI 並就醫 [詳見警語及注意事項(5.1)]。

### 低血壓

請告知病人，使用 GLYXAMBI 可能發生低血壓，如果出現這類症狀應該就醫 [詳見警語及注意事項(5.2)]。請告知病人脫水可提升低血壓的發生風險，且應攝取充足的水分。

### 酮酸中毒

請告知病人酮酸中毒是可能危及生命的嚴重狀況。曾有使用 empagliflozin 時，通報出現酮酸中毒的案例，有時與疾病或手術相關的其他風險因子有關。請指示病人如果出現符合酮酸中毒的症狀時，即使血糖並未上升，應立即就醫。請指示病人如果出現酮酸中毒的症狀(包括噁心、嘔吐、腹痛、疲累及呼吸困難)，應停用 GLYXAMBI 並立即就醫 [詳見警語及注意事項(5.3)]。

### 急性腎臟損傷

請告知病人，曾有使用 empagliflozin 時發生急性腎臟損傷的報告。請指示病人在攝食量減少(例如因急性疾病或禁食)或體液流失(例如因嘔吐、腹瀉或過度暴露於熱的環境)時，應立即就醫，因為在這些情況時，可能需要暫時停用 GLYXAMBI [詳見警語及注意事項(5.4)]。

#### 腎功能的監測

請提醒病人，開始使用 GLYXAMBI 前應先評估腎功能，並於之後定期進行評估[請參閱警語及注意事項 5.4)]。

#### 嚴重泌尿道感染

請告知病人泌尿道感染的可能性(可能為嚴重感染)，以及泌尿道感染的相關症狀。請建議病人於出現泌尿道症狀時就醫 [詳見警語及注意事項(5.5)]。

#### 低血糖

請告知病人 empagliflozin、linagliptin 或 GLYXAMBI 與磺醯尿素類藥物或胰島素併用時，會增加低血糖症的發生風險，因此可能須降低磺醯尿素類藥物或胰島素的劑量，以減少低血糖症的風險[請參閱警語及注意事項(5.6)]。

#### 會陰部壞死性筋膜炎(弗尼爾氏壞疽)

請告知病人，曾有使用 empagliflozin(糖順平的成分)時出現會陰壞死性感染(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 5.7)]。

#### 女性的生殖器黴菌感染(如外陰陰道炎)

請告知女性病人可能發生陰道的真菌感染，並針對陰道真菌感染的症狀和徵象提供相關資訊。請告知病人可能的治療選擇，以及何時應尋求醫療建議 [詳見警語及注意事項(5.8)]。

#### 男性的生殖器黴菌感染(如龜頭炎或龜頭包皮炎)

請告知男性病人可能發生陰莖的真菌感染(如龜頭炎或龜頭包皮炎)，尤其是未割包皮的男性以及慢性和反覆感染者。請針對龜頭炎和龜頭包皮炎的徵象和症狀(陰莖的龜頭或包皮發紅或出現皮疹)向病人提供相關資訊。請告知病人可能的治療選擇，以及何時應尋求醫療建議 [詳見警語及注意事項(5.8)]。

#### 過敏反應

請告知病人 empagliflozin 或 linagliptin (GLYXAMBI 的成分之一) 上市後，曾有案例報告嚴重過敏反應，例如急性過敏、血管性水腫和鱗片狀脫皮。如果發生過敏反應症狀(例如皮疹、皮膚剝落或脫皮、蕁麻疹、皮膚腫脹；或臉部、嘴唇、舌頭和喉嚨腫脹，可能造成呼吸或吞嚥困難)，必須停用 GLYXAMBI 並立即就醫 [詳見警語及注意事項(5.9)]。

#### 嚴重和行動不便之關節疼痛

請告知病人使用 DPP4 抑制劑這類藥可能發生嚴重和行動不便之關節疼痛，有可能在用藥後第1天或幾年後發生。請告知病人如果發生嚴重關節疼痛症狀，必須立即就醫 [詳見警語及注意事項(5.10)]。

#### 大皰性類天皰瘡

請告知病人，使用此類藥物時可能發生大皰性類天皰瘡。請告知病人，出現水泡或糜爛時應就醫 [詳見警語及注意事項(5.11)]。

#### 實驗室檢測

請提醒病人，服用 GLYXAMBI 時尿液分析中的尿糖升高為正常現象。

#### 懷孕

請告知懷孕婦女和具有生育能力的女性，以 GLYXAMBI 治療可能對胎兒造成風險 [詳見在特定族群的使用(8.1)]。請指示具有生育能力的女性，應在懷孕時儘快告知醫師。

#### 哺乳



請告知婦女，不建議在接受GLYXAMBI治療期間餵哺母乳[詳見在特定族群的使用(8.2)]。

#### 錯過服藥

請病人務必依照處方服用 GLYXAMBI。應提醒病人，若錯過一劑藥物，請儘速於記起時立刻服用，請勿於下一劑時服用雙倍劑量。

#### **製造廠/廠址**

**Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**  
**Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany**

#### **國外許可證持有者**

**Boehringer Ingelheim International GmbH**  
**Ingelheim am Rhein, Germany**

#### **藥商/地址**

**台灣百靈佳殷格翰股份有限公司**  
**台北市民生東路三段2號12樓**

修訂日期 2020年5月

核定日期 2020年9月