



高糖優適錠50毫克

GALVUS TABLETS 50MG

衛署藥輸字 第 025306 號

須由醫師處方使用

版本日期 2022-11-21

1 性狀

1.1 有效成分及含量

主成分：vildagliptin

每錠含vildagliptin 50毫克。

1.2 賦形劑

每錠含脫水乳糖 (Lactose, anhydrous) 47.82毫克

其餘賦形劑包含：微結晶纖維素(Cellulose, microcrystalline)、甘醇酸鈉澱粉(Sodium starch glycolate)、硬脂酸鎂(Magnesium stearate)。

1.3 劑型

錠劑

1.4 藥品外觀

白至淡黃色，圓形(約直徑8公釐)。扁平、斜面切邊。一面印有“NVR”，另一面印有“FB”字樣。

2 適應症

2.1 第二型糖尿病:

作為單一治療

- 針對僅經由運動與飲食無法良好控制的病人，以及因不耐受或是禁忌症而認定為不適合使用metformin的病人。

作為合併治療

- 宜用於已使用metformin或sulfonylurea或thiazolidinedione且血糖控制不佳者。

作為三合一治療

- 當飲食及運動加上sulfonylurea及metformin雙重療法無法提供適當的血糖控制時，vildagliptin可與sulfonylurea及metformin併用作為三合一口服療法。

當飲食及運動加上穩定劑量的胰島素無法提供適當的血糖控制時，vildagliptin亦適合與胰島素合併使用(併用或不併用metformin)。

3 用法及用量

3.1 用法用量

口服使用。

Vildagliptin可於餐前或餐後服用(詳見11節)。

成人:

Vildagliptin作為單一治療使用、與metformin合併使用、與thiazolidinedione合併使用、與

metformin及sulfonylurea合併使用，或與胰島素合併使用(併用或不併用metformin)時

，vildagliptin每日建議劑量為100毫克，分別於早晨與晚間服用50毫克。

若與sulfonylurea合併使用，vildagliptin每日建議劑量為50毫克，每日一次早晨服用。對此類病人而言，每日vildagliptin100毫克之劑量，並沒有較50毫克有效。

與sulfonylurea合併使用時，可考慮使用較低劑量的sulfonylurea，以減少低血糖的風險。使用劑量不建議使用高於100毫克。

如果錯過Galvus之服用時間，病人應於記起時儘速服用。不應於同日服用雙倍的劑量。

針對vildagliptin與metformin及thiazolidinedione合併作為三合一口服療法的情況，目前尚未確立相關的安全性及療效。

3.3 特殊族群用法用量

老年病人(大於等於65歲)：

- 老年病人不需調整劑量(詳見11節)。

腎功能不全：

- 對輕度腎功能不全(肌酸酐廓清率大於等於50 ml/min)的病人而言，無需調整劑量。
- 對於中度或重度腎功能不全以及必須接受洗腎之末期腎臟疾病(ESRD)病人而言，Galvus®的建議劑量為每日一次50 mg (詳見11節)。

肝功能不全：

- Galvus®不建議使用於肝功能不全的病人，包括治療前ALT或AST大於正常值上限3倍者。(詳見5.1及11節)。

小兒病人(小於18歲)

- 因為缺乏此族群之安全及療效資料，Galvus®不建議使用於18歲以下之兒童青少年病人(詳見11節)。

4 禁忌

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

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

全身性

對胰島素依賴的病人來說，Galvus®並非胰島素的替代品。Galvus®不適用於第一型糖尿病病人或治療糖尿病酮酸血症。

肝功能監測

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

病人若出現黃疸或其他肝功能異常的徵兆，應停止使用Galvus®。

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

心臟衰竭

一項對紐約心臟協會(NYHA)心臟功能分級第I – III級的病人進行之vildagliptin臨床試驗顯示，相

較於安慰劑，vildagliptin治療與左心室功能的變化或既有鬱血性心臟衰竭(CHF)的惡化無關。有關NYHA心臟功能分級III的病人接受vildagliptin治療之臨床使用經驗仍有限，其結果尚無定論。目前尚無vildagliptin使用於NYHA心臟功能第IV類病人的臨床試驗，因此，不建議使用於此類病人。

皮膚異常

於非臨床毒性試驗中，曾觀察到猴子肢端出現皮膚損害，包括水泡及潰瘍(詳見10.3節)。雖然於臨床試驗中並未觀察到皮膚損害之發生率增加，但於具糖尿病性皮膚併發症之病人使用經驗有限。因此，建議於糖尿病病人日常照護中，監測其皮膚異常情況，例如：水泡及潰瘍。

急性胰臟炎

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

低血糖

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

賦形劑

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

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造成行動不便之關節疼痛案例。這些病人是在開始用藥後第一天或幾年後發生關節疼痛症狀。病人停藥後則可緩解症狀。部分病人於重新服用相同的藥物或不同的DPP-4抑制劑時症狀會復發。在使用DPP-4抑制劑的病人，需考慮DPP-4抑制劑可能會導致嚴重且持續性關節疼痛的原因，考慮適時停藥並避用其他DPP-4抑制劑。

5.3 操作機械能力

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

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

動物試驗中，曾顯示於高劑量時具生殖毒性(詳見10.3節)。對人類可能造成的危險仍未知。並未有足夠vildagliptin使用於懷孕婦女資料。除非Galvus[®]對母親的重要性高於對胎兒的潛在風險。否則，懷孕期間不應使用Galvus[®]。

6.2 哺乳

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

6.3 有生育能力的女性與男性

過去曾以相當於200倍人體暴露量之vildagliptin進行大鼠生殖力相關研究，並無證據顯示vildagliptin會損害生殖力或早期胚胎發育。有關Galvus[®]對人類生殖力的影響，未進行過相關試驗(請參閱第10.3節)。

6.6 肝功能不全

Galvus[®]不建議使用於肝功能不全的病人，包括治療前ALT或AST大於正常值上限3倍者。

6.7 腎功能不全

對於接受洗腎之末期腎臟疾病(ESRD)病人的臨床使用經驗有限。因此需謹慎使用Galvus®於此類病人(詳見11節)。

7 交互作用

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

與pioglitazone, metformin, glyburide合併使用

與這些口服糖尿病藥物之試驗結果，顯示並無臨床相關藥動交互作用。

Digoxin (Pgp 受質), warfarin (CYP2C9受質)

於健康受試者之臨床試驗中，顯示並無臨床相關藥動交互作用。然而，尚未在病人族群評估此部份之交互作用。

與amlodipine, ramipril, valsartan或simvastatin合併使用

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

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性摘要

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

這些試驗中的主要的藥物不良反應皆屬輕微且暫時性，不需停藥。不良反應與年齡、種族、藥物暴露時間或每日劑量皆無關。

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

8.2 臨床試驗經驗

不良反應之列表

於雙盲試驗中，服用Galvus®作為單一治療與輔助治療者所發生的不良反應，針對每一個適應症，依系統器官與絕對發生頻率列出如下。

在各系統器官類別中，藥物不良反應依其頻率排列，由最常見的反應開始依序列出。在各發生頻率組別中，藥物不良反應以嚴重性遞減的順序排列。此外，各藥物不良反應相對應的發生頻率依下列慣例(CIOMS III)分類：極常見($\geq 1/10$)；常見($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)；不常見($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)；罕見($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)；極罕見($< 1/10,000$)。

與metformin合併使用

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

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

不良反應之描述

在合併使用每日100毫克vildagliptin + metformin的臨床試驗中，在「每日100毫克vildagliptin + metformin組」或「安慰劑+metformin」組，皆無人因不良反應退出試驗。

在臨床試驗中，低血糖發生率於服用「每日100毫克vildagliptin合併使用metformin」組常見(1%)；而「安慰劑+ metformin」組為不常見(0.4%)。服用vildagliptin組沒有發生嚴重的低血糖事件。

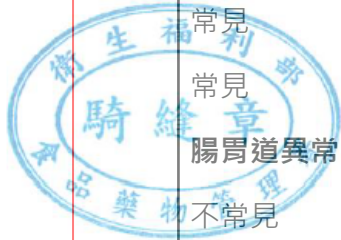
在臨床試驗中，每日100毫克vildagliptin合併使用metformin治療時，其體重與基值相比，並未改變(於vildagliptin及安慰劑分別為增加0.2公斤及減少1.0公斤)。

長達2年以上的長期臨床試驗中，vildagliptin合併使用metformin並未顯示出任何額外的安全性警訊或未預見的風險。

與sulfonylurea合併使用

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

感染及寄生蟲感染	
極罕見	鼻咽炎
神經系統異常	
常見	震顫
常見	頭痛



常見	暈眩
常見	無力
腸胃道異常	
不常見	便秘
代謝及營養異常	
常見	低血糖

不良反應之描述

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

在臨床試驗中，「每日一次vildagliptin 50毫克合併使用glimepiride」組，其低血糖症發生率為1.2%，而在「安慰劑+glimepiride」組為0.6%。服用vildagliptin組沒有發生嚴重的低血糖症事件。

在臨床試驗中，當「每日50毫克vildagliptin治療合併使用glimepiride」時，其體重與基值相比，並未改變(於vildagliptin及安慰劑分別為減少0.1公斤及減少0.4公斤)。

與thiazolidinedione合併使用

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

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

不良反應之描述

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

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

在附加pioglitazone的試驗中，服用「安慰劑」組與「每日Galvus® 100毫克」組，體重分別增加1.4公斤與2.7公斤。

當每日vildagliptin 100毫克與最高劑量的pioglitazone (每日一次45毫克) 合併治療時，其週邊水腫的發生率為7.0%，相較於單獨服用pioglitazone為2.5%。

單一治療

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

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

不良反應之描述

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

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

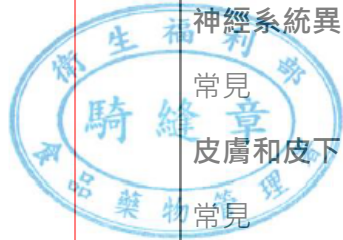
在臨床試驗中，以服用「每日100毫克vildagliptin」為單一治療，其體重與基值相比，並未改變 (於vildagliptin及安慰劑分別為減少0.3公斤及減少1.3公斤)。

長達2年的長期臨床試驗中，vildagliptin單一療法並未顯示出任何額外的安全性警訊或未預見的風險。

與metformin 和sulfonylurea合併使用

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

代謝及營養異常	
常見	低血糖



神經系統異常

常見

暈眩、震顫

皮膚和皮下組織異常

常見

多汗

綜合失調和給藥處狀況

常見

無力

不良反應之描述

合併使用「vildagliptin + metformin+glimepiride」的臨床試驗中，無人因不良反應退出試驗。而在「安慰劑+ metformin+glimepiride」組之退出比例為0.6%。

低血糖發生率在兩組皆為常見(「vildagliptin+metformin+glimepiride」組為5.1% vs 「安慰劑 + metformin+glimepiride」組為1.9%)。Vildagliptin組僅出現一例嚴重的低血糖事件。於試驗結束，用藥對平均體重影響不大(於vildagliptin組增加0.6公斤及於安慰劑組體重減少0.1公斤)。

與胰島素合併使用

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

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

不良反應之描述

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

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

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

8.3 上市後經驗

來自主動通報和文獻案例的藥物不良反應 - 上市後經驗(發生頻率未知)

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

• 肝炎；停藥後呈現好轉。

- 蕁麻疹、大水泡與脫皮性皮膚損傷，包括大疱性類天皰瘡。
- 皮膚血管炎
- 關節痛，有時嚴重。
- 胰臟炎。

9 過量

vildagliptin過量之資訊有限。

症狀

過量可能發生的症狀資訊取自於為期10天的健康受試者之逐步增加劑量耐受試驗。

服用400毫克時，有三名受試者肌肉疼痛，並有個別案例為輕微暫時性的感覺異常、發燒、水腫，以及暫時性的脂肪酶增加。服用600毫克時，有一位受試者有手腳水腫，並有過高的肌酸磷酸激酶(CPK)濃度，伴隨天門冬胺酸轉胺酶(AST)、C-反應蛋白(CRP)與肌紅素的增加。另外有三位受試者出現雙腳水腫，其中兩位伴隨感覺異常。所有症狀及實驗室異常數值，在無治療下皆在停藥後回復正常。

處理方式

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

10 藥理特性

10.1 作用機轉

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

10.2 藥效藥理特性

10.2.1 藥品敘述

藥物治療分類：糖尿病用藥，dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4)抑制劑，ATC code:A10BH02。

Vildagliptin屬於胰島增強劑，是一強效且選擇性的DPP-4抑制劑。

10.2.2 藥效動力學

藥效作用

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

藉由增加細胞內GLP-1的濃度，vildagliptin增強α細胞對葡萄糖的敏感度，並依照葡萄



糖濃度高低適當地增多異糖素的分泌。

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

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

10.3 臨床前安全性資料

在狗的動物試驗中，觀察到心臟內衝動傳導延遲現象；沒有造成毒性的劑量為每公斤15毫克(根據C_{max}，約為7倍人類暴露量)。

於大鼠與小鼠的動物試驗中，觀察到肺臟出現的泡沫肺泡巨噬細胞累積，沒有造成毒性的劑量為在大鼠為每公斤25毫克(根據AUC，約為5倍人類暴露量)，在小鼠為每公斤750毫克(約為142倍人類暴露量)。

在狗中，高劑量時曾觀察到胃腸道症狀，特別是軟糞便、黏液狀糞便、腹瀉，高劑量實會造成血便。沒有造成毒性的劑量並未建立。

Vildagliptin在傳統體內及體外基因毒性試驗中證實並未有致突變性。

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

在大鼠身上曾執行過出生前發育及出生後發育試驗，當劑量高於每公斤150毫克，僅觀察到與母體毒性相關連的毒性反應，包括在第一世代中，導致短暫性體重降低及降低運動功能。

在大鼠以口服劑量最高到每公斤900毫克(約為人類最高建議劑量的200倍)進行為期兩年的致癌性研究，沒有發現vildagliptin會增加腫瘤的發生率。在小鼠以口服劑量最高到每公斤1,000毫克進行為期兩年的致癌性研究，發現乳腺腫瘤(mammary adenocarcinomas)及血管肉瘤(haemangiosarcomas)發生率增加，無效應劑量(no-effect dose)每公斤500毫克(約為人類暴露量的59倍)及每公斤100毫克(約為人類暴露量的16倍)，基於vildagliptin及主要代謝物並沒有基因毒性，且腫瘤僅於單一物種發生，及腫瘤發生的劑量其具全身暴露比率高，於小鼠之腫瘤發生率增加被視為對人類不會造成顯著危險性。

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

11 藥物動力學特性

吸收

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

分佈

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

代謝

代謝是vildagliptin於人體的主要排除路徑，佔劑量的69%。主要代謝物為LAY151，不具藥理活性，其為cyano部分的水解產物，佔劑量的57%。其次是amide的水解產物(佔劑量的4%)。在人體腎臟微粒體之體外試驗顯示，腎臟可能是促成vildagliptin水解為去活性主要代謝產物(LAY151)之主要器官之一。利用缺乏DPP-4的大鼠進行體內試驗，推測部分的vildagliptin會被DPP-4水解。

Vildagliptin不會被細胞色素P450酵素代謝成任何可定量的產物。體外試驗顯示vildagliptin不會抑制或誘發細胞色素P450酵素。因此，vildagliptin與經由CYP 1A2、CYP 2C8、CYP 2C9、CYP 2C19、CYP 2D6、CYP 2E1和CYP 3A4/5代謝的藥物併用時，不太可能影響其代謝清除率。

排除

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

劑量線性

在治療劑量範圍內，vildagliptin最高血漿濃度和血漿濃度對時間曲線下面積(AUC)，約與劑量呈等比例增加。

於病人之藥動特性

性別:

於不同年齡層及身體質量指數(BMI)的男性及女性健康受試者間，並無臨床上相關之vildagliptin藥物動力學差異。Vildagliptin對DPP-4抑制作用不受性別的影響。

年齡:

相較於年輕健康受試者(18至40歲)，健康老年受試者(大於等於70歲)的vildagliptin(每日一次100毫克)總暴露量增加32%，且最高血漿濃度增加18%。這些改變不認為具有臨床相關性。Vildagliptin對DPP-4抑制作用不受年齡的影響。

肝功能不全:

肝功能不全病人依照Child-Pugh分級(範圍從6分為輕度至12分為重度)分為輕度、中度和重度，與肝功能正常的受試者比較肝臟功能對vildagliptin藥物動力學的影響。輕度及中度肝功能不全病人在服用單一劑量vildagliptin後，其藥物暴露量會減少(分別降低20%與8%)，然而重度肝功能不全者的藥物暴露量則增加22%。Vildagliptin的暴露量改變(增加或減少)最多約30%，被視為不具臨床相關性。Vildagliptin暴露量的變化與肝功能不全的程度無相關性。

腎功能不全:

在一項多劑量、開放標示試驗中，曾針對各個程度不等慢性腎功能不全(依肌酸酐清除率定義為輕度：每分鐘50至<80 ml；中度：每分鐘30至<50 ml；重度：每分鐘<30 ml)的病人，評估使用較低vildagliptin治療劑量(每日一次50 mg)的藥物動力學數據，並與健康狀況正常的對照受試者作比較。

與健康狀況正常的受試者相比，輕度、中度和重度腎功能不全病人在vildagliptin血中藥物濃度對時間的曲線下面積(AUC)上平均分別增加為1.4、1.7和2倍。與健康狀況正常的受試者相比，輕度、中度和重度腎功能不全病人在代謝物LAY151的AUC分別增加為1.6、3.2和7.3倍，而BQS867則約分別平均增加為1.4、2.7和7.3倍。有限之資料顯示，末期腎病(ESRD)病人對vildagliptin的暴露量和重度腎功能不全病人類似，而LAY151濃度則比重度腎功能不全病人高出約2-3倍。腎功能不全病人可能需要調整劑量(詳見3.3節)。

可經血液透析移除的vildagliptin藥量有限(用藥4小時後的3-4小時血液透析療程移除率為3%)。

種族:

有限資料顯示，種族對vildagliptin藥物動力學並未有任何主要影響。

12 臨床試驗資料

臨床療效與安全性

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

整體來說，依據在試驗終點時與基期值比較的臨床相關HbA_{1c}減低，可看到vildagliptin單一治療或與metformin、sulfonylurea、thiazolidinedione合併治療；或與metformin及sulfonylurea三合一合併治療時可改善血糖控制(詳見表7)。

在臨床試驗中，HbA_{1c}基期值較高的病人，服用vildagliptin病人其HbA_{1c}降幅也較大。

在一個為期52週的雙盲試驗裡，「每日兩次vildagliptin 50毫克」與基期比較HbA_{1c}降低1%，相較於metformin(逐步增加至每日2克)HbA_{1c}的降幅1.6%，並未達到統計上不劣於metformin。服用vildagliptin病人相較於服用metformin的病人，其腸胃方面的不良反應發生率明顯較少。

在一個為期24週的試驗裡，比較「每日兩次vildagliptin 50毫克」與「每日一次rosiglitazone 8毫克」。兩者的平均HbA_{1c}基期值為8.7%時，服用vildagliptin的病人其HbA_{1c}平均減少1.20%，而服用rosiglitazone的病人減少1.48%。服用rosiglitazone的病人體重平均增加1.6公斤，而服用vildagliptin的病人體重沒有增加(減少0.3公斤)。服用vildagliptin者的週邊水腫發生率(2.1%)較rosiglitazone者為低(4.1%)。

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

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

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

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

一項為期24週的試驗中，曾針對先前未接受藥物治療之病人，評估以固定劑量併用vildagliptin及

metformin (逐步調整劑量至每日兩次50 mg/500 mg或每日兩次50 mg/1000 mg)作為初期治療的效果。相較於基期的平均HbA_{1c}為8.6%，每日兩次vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg組的HbA_{1c}降幅為1.82%，每日兩次vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg組的HbA_{1c}降幅為1.61%；而每日兩次metformin 1000 mg和每日兩次vildagliptin 50 mg的HbA_{1c}降幅分別為1.36%及1.09%。HbA_{1c}基期大於9%以上的病人則可觀察到更大HbA_{1c}降幅。

一項為期24週多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗中，曾針對515位第二型糖尿病伴有中度腎功能不全 (N=294) 或重度腎功能不全 (N=221) 的病人，評估每日一次vildagliptin 50 mg相較於安慰劑的治療效益。中度及重度腎功能不全病人分別有68.8%及80.5%在基期接受胰島素治療 (平均每日劑量分別為56個單位和51.6個單位)。相較於安慰劑(差異值-0.53%)，vildagliptin可使中度腎功能不全病人的糖化血色素 (HbA_{1c}) 從平均基準點7.9%顯著降低。在重度腎功能不全病人方面，相較於安慰劑組(差異值-0.56%)，vildagliptin組可使HbA_{1c}從平均基準點7.7%顯著降低。

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

在449位病人中曾進行一項24週、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，以評估vildagliptin (50毫克每日二次)合併使用穩定劑量之基礎胰島素或混合型胰島素(平均每日劑量41單位)，且同時合併使用metformin (N = 276)或未合併使用metformin (N = 173)時的療效及安全性。與安慰劑組相較，vildagliptin合併使用胰島素可顯著降低HbA_{1c}。在整體族群中，與HbA_{1c}平均基值8.8%相比，經安慰劑組調整後HbA_{1c}的平均減幅為0.72%。在接受胰島素治療(併用或不併用metformin)的次群組中，經安慰劑組調整後的HbA_{1c}平均減幅分別為0.63%及0.84%。整體族群中，vildagliptin組和安慰劑組發生低血糖的比率分別為8.4%及7.2%。接受vildagliptin治療的病人體重未見增加(+0.2公斤)，而接受安慰劑治療的病人體重則減少(-0.7公斤)。

過去曾針對患有較晚期第2型糖尿病而無法以胰島素 (短效與長效型，平均胰島素劑量為80 IU/日)有效治療的病人進行長達24週試驗，結果顯示「vildagliptin (50毫克每日二次)加入胰島素」組的HbA_{1c}平均降幅大於「安慰劑加上胰島素」組(0.5%相較於0.2%)，且達到統計顯著性。

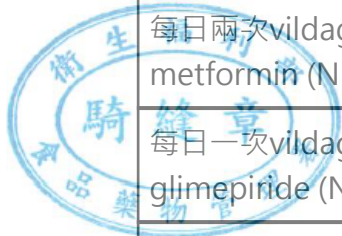
Vildagliptin組病人發生低血糖的比率低於安慰劑組(22.9%相較於29.6%)。

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

安慰劑對照的單一治療試驗	HbA _{1c} (%) 平均基期值	第24週HbA _{1c} (%) 自 基期計算之平均變化 量	第24週HbA _{1c} (%)扣除安慰 劑所得之平均變化量(95% CI)
試驗2301： 每日兩次vildagliptin 50毫克(N=90)	8.6	-0.8	-0.5* (-0.8, -0.1)
試驗2384： 每日兩次vildagliptin 50毫克(N=79)	8.4	-0.7	-0.7* (-1.1, -0.4)

*與安慰劑相較，p<0.05

附加/合併使用試驗			
-----------	--	--	--



每日兩次vildagliptin 50毫克 + metformin (N=143)	8.4	-0.9	-1.1* (-1.4, -0.8)
每日一次vildagliptin 50毫克+ glimepiride (N=132)	8.5	-0.6	-0.6* (-0.9, -0.4)
每日兩次vildagliptin 50毫克+ pioglitazone (N=136)	8.7	-1.0	-0.7* (-0.9, -0.4)
每日兩次vildagliptin 50毫克+ metformin + glimepiride (N=152)	8.8	-1.0	-0.8* (-1.0, -0.5)
*與安慰劑+背景治療相較，p<0.05			

在一項52週多中心、隨機、雙盲試驗中，針對第2型糖尿病與鬱血性心衰竭(NYHA第I-III類)病人評估vildagliptin 50 mg 每日二次(N=128)相較於安慰劑(N=126)對於左心室射出功能(LVEF)的作用。Vildagliptin的治療並未伴隨左心室功能改變或原有CHF的惡化。判定為心血管事件的案例在整體上兩組並無差異。接受vildagliptin治療的NYHA第III類心臟衰竭病人，發生心臟事件的比例略高出安慰劑組病人。然而，由於此臨床試驗中安慰劑組的基期心血管風險較為有利，而且事件數目少，故無法做出確切結論。相較於基期平均糖化血色素(HbA1c) 7.8%，Vildagliptin組之降幅較安慰劑組更為顯著(差異為0.6%)。Vildagliptin與安慰劑組的整體族群低血糖發生率分別為4.7%與5.6%。

心血管風險

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

小兒族群

缺乏第二型糖尿病兒童的各個次族群之療效與安全性資料。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

鋁箔包裝。一盒28錠。

13.2 效期

111.11.21

三年。

13.3 儲存條件

30°C以下。

13.4 儲存注意事項

為避免潮濕，須儲存於原始包裝內。

15 其他

丟棄與其他處理的特殊注意事項：無特別規定

成品製造廠：Lek Pharmaceuticals d.d.

成品製造廠廠址：Verovskova 57, SI-1526 Ljubljana, Slovenia

藥商：台灣諾華股份有限公司

地址：台北市民生東路三段2號8樓

IPL: 04 May 2022 (2022-PSB/GLC-1269-s)

TWI-191022

製造廠

LEK PHARMACEUTICALS D.D.,
SLOVENIA

VEROVSKOVA 57, SI-1526 LJUBLJANA, SLOVENIA

NOVARTIS PHARMA AG

LICHTSTRASSE 35 CH-4056 BASLE, SWITZERLAND

藥商

台灣諾華股份有限公司

台北市中山區民生東路三段2號8樓