



# 高糖優美膜衣錠 50/850毫克

## Galvus Met 50/850 film-coated tablets

衛署藥輸字 第 025481 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

提供三種劑量。每一錠Galvus Met<sup>®</sup>包含：

- 50 毫克 vildagliptin 與 500 毫克 metformin hydrochloride。
- 50 毫克 vildagliptin 與 850 毫克 metformin hydrochloride。
- 50 毫克 vildagliptin 與 1,000 毫克 metformin hydrochloride。

#### 1.2 賦形劑

Tablet core:

- Hydroxypropyl cellulose, Magnesium stearate

Film-coating:

- Hypromellose, Titanium dioxide (E171), Iron oxide, yellow (E172), Macrogol 4000, Talc Iron oxide, red (僅高糖優美<sup>®</sup>膜衣錠50/500毫克含此成分)

#### 1.3 劑型

膜衣錠。

#### 1.4 藥品外觀

- 高糖優美<sup>®</sup>膜衣錠 50/500毫克為淺黃色，邊緣有斜面之橢圓形膜衣錠，一面印有「NVR」字樣，另一面印有「LLO」字樣。
- 高糖優美<sup>®</sup>膜衣錠 50/850毫克為黃色，邊緣有斜面之橢圓形膜衣錠，一面印有「NVR」字樣，另一面印有「SEH」字樣。
- 高糖優美<sup>®</sup>膜衣錠 50/1000毫克為深黃色，邊緣有斜面之橢圓形膜衣錠，一面印有「NVR」字樣，另一面印有「FLO」字樣。

### 2 適應症

第二型糖尿病之治療:

- 適用於成年人配合飲食和運動，以改善下列第二型糖尿病病人的血糖控制：已接受 vildagliptin 與 metformin 合併治療者，或單獨使用 metformin 或 vildagliptin，但血糖控制不佳者。
- 當飲食及運動加上 sulphonylurea 及 metformin 雙重療法無法提供適當的血糖控制時，Galvus Met<sup>®</sup> 可與 sulphonylurea 併用。
- 當飲食及運動加上穩定劑量的胰島素及 metformin 仍無法提供適當的血糖控制時，Galvus Met<sup>®</sup> 亦適合與胰島素合併使用。

### 3 用法及用量

#### 3.1 用法用量

給藥方式

口服使用。

Galvus Met<sup>®</sup>與食物併用或餐後立即服用可降低metformin所引起之腸胃症狀(詳見11節)。

劑量

成年人

Galvus Met<sup>®</sup>的使用劑量應在不超過vildagliptin每日最高建議量100毫克之下，依據病人目前的療法、效果與對藥物的耐受性個人化調整。Galvus Met<sup>®</sup>的起始劑量可能為每日兩次50毫克/500毫克、50毫克/850毫克或50毫克/1000毫克錠劑，分別於早晨與晚間服用。每日建議劑量為100毫克vildagliptin加上2000毫克metformin hydrochloride。

- 同時使用vildagliptin與metformin個別錠劑的病人，可轉換至使用含有相同成分劑量的Galvus Met<sup>®</sup>。
- 對於已合併使用metformin與sulphonylurea，但血糖仍無法良好控制的病人：Galvus Met<sup>®</sup>的使用劑量為vildagliptin每日兩次50毫克(每日vildagliptin總劑量為100毫克)加上接近原先所使用的metformin劑量。當Galvus Met<sup>®</sup>與sulphonylurea合併使用時，可考慮使用較低劑量的sulphonylurea，以減少低血糖的風險。
- 對於已使用胰島素與最高metformin劑量之雙方合併療法但血糖仍無法良好控制的病人：Galvus Met<sup>®</sup>的使用劑量為vildagliptin每日兩次50毫克(每日vildagliptin總劑量為100毫克)加上接近原先所使用的metformin劑量。

Vildagliptin每日總劑量不超過100毫克。

Metformin之每日最高治療劑量為3000毫克。

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

#### 特殊族群之資訊

##### 腎功能不全

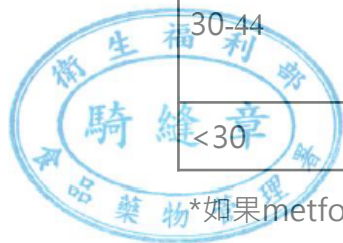
開始服用含metformin的藥品(例如Galvus Met<sup>®</sup>)前，應先評估GFR，並且至少每年檢測一次。在進一步惡化的危險性較高的腎功能不全病人以及在老年病人，腎功能檢測應該更頻繁，例如：每3到6個月。

Metformin的每日最大劑量最好應平分2到3份每日劑量。GFR<60 mL/min的病人，考慮開始服用含metformin的藥品(例如Galvus Met<sup>®</sup>)前，應先檢查可能增加乳酸中毒危險的因子(詳見5.1節)。由於含有metformin成分，Galvus Met<sup>®</sup>禁止使用在GFR<30 mL/min的病人(詳見4節)。

下表用藥劑量建議適用於腎功能不全病人分開使用或合併metformin及vildagliptin。如果沒有合適的Galvus Met<sup>®</sup>劑量供使用，應使用各別成分而不是單錠複方(fixed dose combination)。

表1: 腎功能不全病人之劑量調整

GFR mL/min	Metformin	Vildagliptin
60-89	最大每日劑量為3000 毫克*。 如果腎功能下降，可能須考慮降低劑量。	最大每日劑量為100 mg。
45-59	起始劑量不應超過1000毫克，且每日最大劑量不應超過2000毫克*。	最大每日劑量為50 mg



30-44	起始劑量不應超過500毫克，且每日最大劑量不應超過1000毫克。	。
<30	禁止使用Metformin。	

\*如果metformin劑量高於單用Galvus Met<sup>®</sup>可提供之劑量，則需考慮添加metformin。

#### 肝功能不全

Galvus Met<sup>®</sup>不建議使用於肝功能不全的病人，包括治療前丙胺酸轉胺酶 (ALT) 或天門冬胺酸轉胺酶 (AST) 大於正常值上限(ULN) 3倍者 (詳見4、5.1及8.2節)。

#### 老年病人(大於等於65歲)

由於metformin會經由腎臟排出體外，且老年病人多有腎功能偏低的傾向，服用含metformin的藥品(例如Galvus Met<sup>®</sup>)的老年病人應定期接受腎功能監測並根據腎功能調整劑量 (詳見11節)。

80歲以上老年病人不建議開始使用metformin治療。

Metformin用於治療80歲以下之老年病人時，應特別謹慎。

#### 小兒病人 (小於18歲)

Galvus Met<sup>®</sup>不建議使用於小兒及青少年病人。因為缺乏相關資料，目前小兒病人及小於18歲以下之青少年病人使用Galvus Met<sup>®</sup>之安全性及療效尚未建立。

## 4 禁忌

- 已知對vildagliptin-metformin或賦形劑之任何成分過敏者，禁止使用Galvus Met<sup>®</sup>。
- 糖尿病酮酸血症或糖尿病性的昏迷前狀態。
- 嚴重腎衰竭或腎功能異常，腎絲球過濾率(eGFR)小於30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (詳見6.7節)。
- 可能會影響腎功能的急性病症，例如：脫水、嚴重感染、休克、經血管注射含碘顯影劑 (詳見5.1節)。
- 可能會導致組織缺氧的急性或慢性疾病，例如：心臟衰竭或呼吸衰竭、近期罹患的心肌梗塞、休克。
- 肝功能不全 (詳見3.1、6.6及8.2節)。
- 急性酒精中毒、酗酒。
- 哺乳 (詳見6.2節)。

## 5 警語及注意事項

### 5.1 警語/注意事項

#### 全身性

對於需要胰島素注射的病人來說，Galvus Met<sup>®</sup>並非胰島素的替代品。Galvus Met<sup>®</sup>不適用於第一型糖尿病病人。

#### 乳酸中毒

乳酸中毒是一種極罕見但嚴重的代謝併發症，通常發生於腎功能急速惡化、心肺疾病或敗血症時。腎功能急速惡化會造成metformin蓄積，也增加乳酸中毒的風險。

身體脫水時(例如由於嚴重的腹瀉或嘔吐、發燒或水分攝取減少)，病人應停用含metformin成分的製劑(例如Galvus Met<sup>®</sup>)，並立即尋求醫療照顧 (詳見4及7節)。

接受含metformin成分製劑(例如Galvus Met<sup>®</sup>)治療的病人，在開始使用可能會急速降低腎功能的藥品(例如降血壓藥、利尿劑和非類固醇抗發炎藥物(NSAID))時，必須小心謹慎。其他乳酸中毒的危險因子有飲酒過量、肝功能不全、糖尿病控制不佳、酮症、長時間空腹、缺氧有關的任何病

症，以及併用可能會導致乳酸中毒的藥物。

#### 乳酸中毒的診斷

應告知病人和/或照護者乳酸中毒的風險。乳酸中毒的特徵為酸中毒性呼吸困難、腹痛、肌痙攣、虛弱無力，以及體溫過低且隨後出現昏迷。如果有疑似症狀，病人應停用含有metformin成分的製劑(例如Galvus Met<sup>®</sup>)，並立即尋求醫療照顧。供診斷用的實驗室結果包括血液酸鹼值下降(pH小於7.35)、血漿乳酸濃度上升(大於5毫莫耳/升)，以及陰離子間隙和乳酸/丙酮酸比上升。若疑似為代謝性酸中毒，應停用含有metformin成分的製劑(例如Galvus Met<sup>®</sup>)，病人並應立即住院接受治療(詳見9節)。

Metformin有導致代謝性酸中毒(例如：乳酸中毒)之風險，醫療人員宜提醒病人該不良反應，倘若出現代謝性酸中毒之不良反應，應立即停藥並回診開立處方之醫生。

#### 皮膚異常

於非臨床毒性試驗中，曾觀察到猴子使用vildagliptin後在肢端出現皮膚損害，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。此外，上市後有水泡和脫皮性皮膚損傷的通報。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sulphonylureas會引起低血糖。合併使用vildagliptin及sulphonylurea治療的病人可能有低血糖的風險。因此，可考慮使用較低劑量的sulphonylurea以減少低血糖的風險。

#### 手術

進行全身、脊髓或硬膜外麻醉手術時必須停用含metformin成分的製劑(例如Galvus Met<sup>®</sup>) (不限食物和液體攝取的小手術除外)。該製劑可於手術後48小時，或直到病人恢復口服營養，且腎功能經重新評估證實穩定後重新使用。

#### 使用含碘顯影劑

在放射學試驗中，發現血管內注射含碘顯影劑會引起腎衰竭。因此，由於Galvus Met<sup>®</sup>含有metformin藥物成分，應在進行檢測前或檢測時予以停用，且在完成後48小時內不可重新使用。Galvus Met<sup>®</sup>應在重新評估腎功能且達到穩定後方可繼續使用(詳見7節)。

1. 靜脈注射顯影劑有導致急性腎功能下降之危險，因此醫師為病人注射顯影劑應先停用metformin，且需確認病人術後之腎功能恢復正常，才能再開始使用該藥品。
2. 醫生為病人處方metformin時，需定期監測其腎功能。

#### 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



目前尚未有足夠Galvus Met<sup>®</sup>使用於懷孕婦女之資料。動物試驗中，曾顯示vildagliptin於高劑量時具生殖毒性。動物試驗中，並未顯示metformin具生殖毒性。在大鼠和兔子的胚胎-胎兒發育(畸胎學)動物試驗中，合併vildagliptin和metformin (1:10)並無證據顯示具致畸胎性。除非考量Galvus Met<sup>®</sup>對母親的重要性高於對胎兒的潛在風險，否則，懷孕期間不應使用Galvus Met<sup>®</sup>。動物研究並不能完全預測人體反應。

## 6.2 哺乳

動物試驗中曾顯示vildagliptin和metformin分泌於乳汁中。未知vildagliptin是否會分泌於人類乳汁中，但metformin會少量分泌於人類乳汁中。因為metformin可能造成嬰兒低血糖之潛在風險且缺乏vildagliptin之人類資料，故Galvus Met<sup>®</sup>不應使用於哺乳婦女(見4節)。

## 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。給予大鼠metformin最高劑量達600 mg/kg/day，依體表面積換算，相當於人類每日最高建議劑量之三倍，其公鼠及母鼠的生殖力不受影響。有關Galvus Met<sup>®</sup>對人類生殖力的影響，未進行過相關試驗。

## 6.6 肝功能不全

Galvus Met<sup>®</sup>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3.1、4及8.2節)。

### 肝功能監測

Vildagliptin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 Met<sup>®</sup>前進行，以了解病人之基礎值。在使用Galvus Met<sup>®</sup>治療的第一年內，建議每三個月需進行一次肝功能測試，並於滿一年後採取定期監測。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 Met<sup>®</sup>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 Met<sup>®</sup>。

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

## 6.7 腎功能不全

應在開始治療前與開始治療後定期評估腎絲球過濾率(eGFR)。含metformin成分的製劑(例如Galvus Met<sup>®</sup>)禁用於eGFR小於30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>的病人，並且在腎功能出現變化的情況下暫時停用。

由於metformin會經由腎臟排出體外，應定期監測血清肌酸酐濃度：

- 腎功能正常的病人，每年至少接受1次監測。
- 血清肌酸酐濃度達正常值上限的病人以及老年病人，每年至少接受2到4次監測。

老年病人通常會有腎功能不全的現象，且一般不會出現症狀。在腎功能可能受損的情況下，例如：開始使用抗高血壓或利尿劑治療，或開始接受非類固醇抗發炎藥物(NSAID)的治療，應要特別小心。

應謹慎使用可能影響腎功能、導致明顯的血流動力學改變或抑制腎臟轉運並增加metformin全身性暴露量的藥物(詳見7節)。

## 7 交互作用

目前尚未針對Galvus Met<sup>®</sup>進行正式的交互作用試驗。有關各藥物成分的現有資訊如下。

Vildagliptin(每日一次100毫克)與metformin hydrochloride(每日一次1000毫克)同時施用時，未

發生臨床重要之交互作用。

### Vildagliptin

Vildagliptin與併用藥物發生交互作用的可能性不高。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不太可能會和屬於此類酵素受質、抑制劑或促進劑的藥品有交互作用。

根據vildagliptin與pioglitazone、metformin、glyburide等口服糖尿病藥物合併使用之試驗結果，顯示在病人族群中並無臨床重要之藥動交互作用。

針對健康受試者所作的digoxin (Pgp受質)與warfarin (CYP2C9受質)藥物交互作用試驗中，顯示與vildagliptin合併使用後並無臨床重要之藥動交互作用。

已在健康受試者中，針對amlodipine、ramipril、valsartan和simvastatin進行藥物交互作用試驗。於這些試驗中，觀察到在合併使用vildagliptin後，並未顯示臨床重要之藥動交互作用。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藥物成分(包括thiazides、皮質類固醇、甲狀腺製劑與擬交感神經藥物)而減低。

### Metformin

不建議合併使用

由於Galvus Met<sup>®</sup>含有metformin藥物成分，急性酒精中毒者會有較高的風險出現乳酸中毒(尤其是空腹、營養不良或肝功能不全之情況)(詳見5.1及6.6節)。應避免飲酒及使用含有酒精成分的藥物。

血管內注射含碘顯影劑可能會引起腎衰竭，使metformin在體內積聚並導致乳酸中毒的風險。應在進行檢測前或檢測時停用含metformin成分的製劑(例如Galvus Met<sup>®</sup>)，且在完成後48小時內不可重新使用。Metformin應在重新評估腎功能且達到穩定後方可繼續使用。

會降低metformin清除率之藥品

併用會干擾參與腎臟排除metformin過程之常見腎小管轉運系統的藥物(例如，有機陽離子轉運蛋白2 [OCT2] /多藥和毒物排除轉運蛋白[MATE]抑制劑[例如ranolazine、vandetanib、dolutegravir和cimetidine])可能會增加metformin的全身性暴露量。

需謹慎使用的複方製劑

糖皮質類固醇、beta-2-促進劑與利尿劑具有內生性升糖作用。病人應了解必要的用藥資訊，並應接受多次血糖監測，特別是開始治療時需確實監測。如有必要，可能需在併用藥物期間與停藥時調整Galvus Met<sup>®</sup>的劑量。

血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑可能會降低血糖濃度。如有必要，應在接受其他藥物治療期間與停藥時調整抗高血糖藥物的劑量。

部分藥物對腎功能可能會有不良影響，進而增加乳酸中毒的風險，例如包括第二型環氧合酶(cyclooxygenase, COX)抑制劑在內的NSAID、血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑、第二型血管收縮素受體拮抗劑和利尿劑，尤其是亨氏環利尿劑。在開始使用這類產品或併用含metformin成分的製劑(例如Galvus Met<sup>®</sup>)時，必須密切監測腎功能。

## 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

目前尚未針對將metformin加入vildagliptin的併用過程進行試驗。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。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。

使用vildagliptin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。

罕見血管性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

目前尚未針對Galvus Met<sup>®</sup>進行療效臨床試驗。不過，已經證實Galvus Met<sup>®</sup>與併用vildagliptin和metformin具備生物相等性(詳見11節)。此處所提供的資料為合併使用vildagliptin及metformin的相關資料，併用的過程為將vildagliptin加入metformin。

### 不良反應之列表

於雙盲試驗中，服用Galvus<sup>®</sup>作為單一治療與輔助治療者所發生的不良反應，依器官系統與絕對發生率列出如下表2。依據其發生率高低定義如下：極常見 ( $\geq 1/10$ )、常見 ( $\geq 1/100$ ， $< 1/10$ )、不常見 ( $\geq 1/1,000$ ， $< 1/100$ )、罕見 ( $\geq 1/10,000$ ， $< 1/1,000$ )、極罕見 ( $< 1/10,000$ )。其不良反應發生頻率分類，依據其嚴重性降低排列。

表2: 每日100毫克vildagliptin 合併使用metformin時所發生的藥物不良反應 (N = 208)

代謝及營養異常	
常見	低血糖
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

### 不良反應之描述

在合併使用每日100毫克vildagliptin + metformin的對照臨床試驗中，不論是「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「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，當「每日100毫克vildagliptin加入已經使用metformin的病人」時，其體重與基值相比並未出現變化 (於vildagliptin組及安慰劑組分別為增加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sulphonylurea合併使用

表3: 每日兩次50毫克vildagliptin 合併使用metformin和sulphonylurea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4: 每日劑量100毫克vildagliptin 合併使用胰島素 (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)

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
調查研究	
常見	低血糖

#### 不良反應之描述

在每日兩次50毫克vildagliptin併用胰島素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」組為 16.4%。在「每日兩次50毫克vildagliptin」組有 2 位病人發生嚴重低血糖，「安慰劑」組則為 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)。

### 固定劑量複方製劑中各藥物成分的其他資訊

#### Vildagliptin

表5: 每日100毫克vildagliptin 單一治療之雙盲試驗中所發生的藥物不良反應 (N = 1,855)

感染及寄生蟲感染	
極罕見	上呼吸道感染
極罕見	鼻咽炎
代謝及營養異常	
不常見	低血糖
神經系統異常	
常見	頭暈
不常見	頭痛
血管疾病	
不常見	週邊水腫
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

#### 不良反應之描述

於單一治療對照試驗中，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出現變化 (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。

#### Metformin

表6: Metformin成分的已知不良反應

代謝及營養異常	
極常見	食慾不振
極罕見	乳酸中毒*
神經系統異常	
常見	味覺障礙
腸胃道異常	
極常見	胃腸氣脹、噁心、嘔吐、腹瀉、腹痛
肝膽異常	
極罕見	肝炎**
皮膚和皮下組織異常	
極罕見	皮膚反應，例如紅斑、搔癢、蕁麻疹
調查研究	
極罕見	維生素B12吸收性下降、肝功能監測結果異常

\*在長期接受metformin治療的病人中，曾觀察到罕見的維生素B12吸收性下降與血清濃度下降。若病人出現巨母紅血球性貧血，建議應考量此項致病因素。

\*\*曾有個案通報指出，肝功能監測結果異常或肝炎於停用metformin後獲得緩解。

開始進行治療期間最常出現胃腸道不良反應，但大多數案例均可自行緩解。為預防出現胃腸道不良反應，建議在用餐時或用餐後服用metformin，每日兩次。緩慢增加劑量也可能改善胃腸道耐受性。

### 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 Met<sup>®</sup>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，故將其發生頻率列為未知。

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

## 9 過量

目前並無Galvus Met<sup>®</sup>過量之資訊。

Vildagliptin

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。

### Metformin

Metformin劑量過高(或同時併有乳酸中毒風險)可能會引起乳酸中毒，此為緊急醫療事件，且需要安排住院治療。

### 處理方式

清除metformin的最有效方法為血液透析。Vildagliptin則不能經由血液透析排除，但其主要水解代謝物(LAY 151)可藉由血液透析去除。建議給予支持性療法。

## 10 藥理特性

### 10.1 作用機轉

Galvus Met<sup>®</sup>合併兩種在藥物作用機轉上具互補性的抗高血糖藥物，可改善第二型糖尿病病人的血糖控制。Vildagliptin屬於胰島增強劑，而metformin hydrochloride屬於biguanide類藥物。

Vildagliptin屬於胰島增強劑，是一強效且選擇性的DPP-4抑制劑。Metformin主要作用為降低內生性肝葡萄糖的產量。

### 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，口服降血糖藥物複方製劑，ATC編碼：A10BD08。

#### 10.2.2 藥效動力學

##### 藥效作用

##### Vildagliptin

Vildagliptin主要抑制DPP-4活性之作用，DPP-4為負責分解腸泌素激素GLP-1 (類升醣素胜肽-1) 以及GIP (葡萄糖依賴性胰島素刺激多胜肽)的酵素。

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 (類升醣素胜肽-1)以及GIP(葡萄糖依賴性胰島素刺激多胜肽)的內生性濃度。

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昇糖素的分泌。

因為腸泌素激素濃度增加，於高血糖症時會增強「胰島素/昇糖素比例」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。

##### Metformin

Metformin是具有抗高血糖作用的biguanide類藥物，可降低血漿中基本葡萄糖量與飯



後血糖。Metformin並不會刺激胰島素分泌，因此不會引起低血糖或使體重增加。

Metformin可經由三種作用機轉而產生降血糖作用：

- 經由抑制糖質新生與肝糖分解來降低肝葡萄糖產量；
- 在肌肉中適度增加胰島素敏感度，改善周邊組織對葡萄糖的吸收與利用；
- 延緩腸道的葡萄糖吸收速率。Metformin可對肝糖合成酶產生作用以刺激細胞內的肝糖合成，同時增加特定細胞膜葡萄糖運輸蛋白(GLUT-1與GLUT-4)類型的輸送量。

Metformin除了對人體具備與血糖有關的作用外，也對脂質代謝有所助益。目前已在多項治療劑量對照的中長期臨床試驗中，證實metformin可降低總膽固醇、低密度脂蛋白(LDL)膽固醇與三酸甘油脂的血清濃度。

根據前瞻性隨機分配的UKPDS(英國前瞻性糖尿病試驗)試驗結果，已確認在加強第二型糖尿病病人的血糖控制上具備長期效益。在單獨進行飲食控制未達成效後，過重病人於接受metformin治療後的分析結果指出：

- 相較於僅接受飲食控制組(43.3例事件/1,000病人年， $p = 0.0023$ )及併用sulphonylurea與胰島素單一療法組(40.1例事件/1,000病人年， $p = 0.034$ )，metformin組可明顯降低出現任何糖尿病相關併發症的絕對風險(29.8例事件/1,000病人年)；
- 明顯降低糖尿病相關死亡率的絕對風險：Metformin為7.5例/1,000病人年，僅接受飲食控制者為12.7例/1,000病人年， $p = 0.017$ ；
- 明顯降低整體死亡率的絕對風險：相較於僅接受飲食控制組(20.6例事件/1,000病人年， $p = 0.011$ )及併用sulphonylurea與胰島素單一療法組(18.9例事件/1,000病人年， $p = 0.021$ )，metformin組為13.5例事件/1,000病人年；
- 明顯降低心肌梗塞的絕對風險：Metformin為11例/1,000病人年，僅接受飲食控制者為18例/1,000病人年( $p = 0.01$ )。

### 10.3 臨床前安全性資料

目前已針對Galvus Met<sup>®</sup>併用藥物成分進行長達13週的動物試驗。試驗結果並未發現與併用成分有關的任何新毒性。以下為針對vildagliptin或metformin個別進行試驗後所得到的結果。

#### Vildagliptin

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<sub>max</sub>，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。

### Metformin

根據過往針對安全性藥理學、重覆劑量毒性、基因毒性、致癌可能性及生殖毒性所做的各項傳統試驗，metformin的非臨床試驗資料顯示對人體不具特殊危險性。

## 10.3 臨床前安全性資料

## 11 藥物動力學特性

### Galvus Met<sup>®</sup>

#### 吸收

相較於對應劑量的任一vildagliptin與metformin hydrochloride錠劑組合，Galvus Met<sup>®</sup>的三種劑量強度(50毫克/500毫克、50毫克/850毫克和50毫克/1000毫克)均具備生物相等性。

食物不會影響從Galvus Met<sup>®</sup>吸收vildagliptin的藥量與速度。搭配食物使用時，會降低從Galvus Met<sup>®</sup> 50毫克/1000毫克吸收metformin的速度與藥量，使血中最高濃度(Cmax)減少26%、曲線下面積(AUC)減少7%，並將到達血中最高濃度的時間(Tmax)從2.0小時延長至4.0小時。

以下為關於Galvus Met<sup>®</sup>各藥物成分的藥動學特性說明。

### Vildagliptin

#### 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Cmax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(Vss)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 $^{14}\text{C}$ 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。

## 線性/非線性

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：在輕度、中度或重度肝功能不全的受試者中(Child-Pugh分級A至C)，使用vildagliptin後並未出現具臨床意義的變化(最多約30%)。

腎功能不全：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。

## Metformin

### 吸收

最大血漿濃度約發生於口服metformin後約2.5小時( $T_{\text{max}}$ )。500毫克metformin錠劑在健康受試者中的絕對生體可用率約為50~60%。口服藥物後，在糞便中採集到的未吸收比例約為20至30%。口服藥物後，metformin吸收達飽和，且未能完全吸收。目前假設metformin吸收性的藥物動力學為非線性型式。在一般的metformin劑量與給藥排程下，血漿濃度可在24至48小時內達到穩定狀態，且通常低於1微克/毫升。在對照臨床試驗中，即便使用最高劑量，metformin的最高血漿濃度( $C_{\text{max}}$ )未超過4微克/毫升。

食物會稍微延緩並降低metformin的吸收量。使用850毫克劑量之後，血漿最高濃度會降低40%、AUC則減少25%，且到達血漿最高濃度的時間會延長35分鐘。目前尚不清楚這些數值的下降是否具有臨床重要性。

### 分佈

血漿蛋白結合率可忽略不計。Metformin會分佈至紅血球。平均分佈體積( $V_d$ )介於63至276公升。

### 代謝

Metformin以原型方式從尿液中排出。未在體內找到代謝物。

### 排除

Metformin由腎臟排除至體外。Metformin的腎臟清除率大於400毫升/分鐘，代表metformin可經由腎絲球過濾和腎小管分泌作用排除至體外。在口服劑量後，平均最終排除半衰期約為6.5小時。當腎功能受損時，腎臟清除率會依肌酸酐比例而呈現下降，進而延長排除半衰期，並導致metformin的血漿濃度增加。

## 12 臨床試驗資料

## 臨床療效與安全性

針對經metformin單一療法治療但血糖控制仍不理想的病人加入vildagliptin治療，經過6個月治療後，發現平均HbA<sub>1c</sub>降幅相較於安慰劑具備額外統計顯著意義(vildagliptin 50毫克與100毫克的組間差異分別為減少0.7%與減少1.1%)。HbA<sub>1c</sub>降幅與基值相比大於等於0.7%的病人比例，在兩個vildagliptin合併metformin組(分別為46%與60%)中均高於metformin合併安慰劑組(20%)，且該結果具備統計顯著性。

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<sub>1c</sub>的8.4%，「vildagliptin併用metformin」組的平均下降值為-0.9%，而在「pioglitazone併用metformin」組則為-1.0%。「合併使用pioglitazone和metformin」的病人平均體重增加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glimepiride高達6毫克；二年內平均劑量4.6毫克」。相較於基期HbA<sub>1c</sub>的7.3%，1年後「vildagliptin併用metformin」組的HbA<sub>1c</sub>平均下降值為-0.4%，在「glimepiride併用metformin」組則為-0.5%。Vildagliptin組的體重改變為-0.2公斤，而glimepiride組則為+1.6公斤。Vildagliptin組低血糖的發生率(1.7%)明顯低於glimepiride組的發生率(16.2%)。試驗結束時(2年)，HbA<sub>1c</sub>值在兩個治療組均與基期值相似，體重變化及低血糖發生率差異則仍然維持。

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

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。相較於基準點的平均HbA<sub>1c</sub>為8.6%，每日兩次vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg組的HbA<sub>1c</sub>降幅為1.82%，每日兩次vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg組的HbA<sub>1c</sub>降幅為1.61%；而每日兩次metformin 1000 mg和每日兩次vildagliptin 50 mg的HbA<sub>1c</sub>降幅分別為1.36%及1.09%。HbA<sub>1c</sub>基值大於10%的病人，可觀察到更顯著之HbA<sub>1c</sub>降幅。

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<sub>1c</sub>)。與HbA<sub>1c</sub>平均基值8.8%相比，經安慰劑組數值調整後的平均減幅為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)或不合併使用metformin (N = 173)時的療效及安全性。相較於安慰劑組，vildagliptin合併使用胰島素可顯著降低HbA<sub>1c</sub>。在整體族群中，與HbA<sub>1c</sub>平均基值8.8%相比，經安慰劑組數值調整後的平均減幅為0.72%。在接受胰島素治療(併用或不併用metformin)的次群組中，經安慰劑組數值調整後的HbA<sub>1c</sub>平均減幅分別為0.63%及0.84%。整體族群中，vildagliptin組和安慰劑組發生低血糖的比率分別為8.4%及7.2%。接受vildagliptin治療的病人體重未增加(+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治療(短效與長效型，平均胰島素劑量為80 IU/日)有效控制的病人進行24週試驗，結果顯示vildagliptin(50毫克每日二次)加入胰島素的HbA1c平均降幅大於安慰劑加上胰島素組(0.5%相較於0.2%)，且達到統計顯著性。Vildagliptin組病人發生低血糖的比率低於安慰劑組(22.9%相較於29.6%)。

### 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

Galvus Met<sup>®</sup>不建議使用於小兒及青少年病人。因缺乏18歲以下青少年及兒童病人使用Galvus Met<sup>®</sup>之療效與安全性資料(詳見3.3節小兒病人之資訊)。

## 13 包裝及儲存

### 13.1 包裝

鋁箔包裝。

### 13.2 效期

標示於外盒。

### 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

製造廠：Novartis Pharma Produktions GmbH

廠址：Öflinger Strasse 44, 79664 Wehr, Germany

分包裝廠名：Novartis Saglik, Gida Ve Tarim Urunleri San. Ve Tic. A.S.

分包裝廠廠址：Yenisehir Mahallesi, Ihlara Vadisi Sokak, No:2, Pendik, Istanbul, TR 34912 Turkey



111.11.21

藥商：台灣諾華股份有限公司

地址：台北市中山區民生東路三段2號8樓

IPL: 04 May 2022 (2022-PSB/GLC-1270-s)

TWI-191022

**製造廠**

NOVARTIS PHARMA AG

LICHTSTRASSE 35 CH-4056 BASEL SWITZERLAND

NOVARTIS PHARMA  
PRODUKTIONS GMBH

OFLINGER STR. 44 79664 WEHR, GERMANY

NOVARTIS SAGLIK GIDA VE  
TARIM URUNLERI SANAYI VE  
TICARET A.S.

YENISEHIR MAHALLESİ, IHLARA VADISI SOKAK, NO: 2, PENDİK,  
ISTANBUL, TR 34912, TURKEY

**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