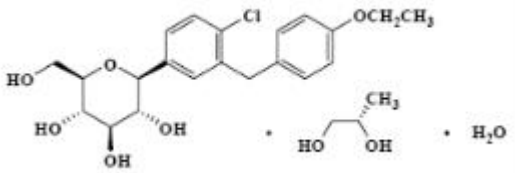
112.04.19
衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署

# 控糖穩膜衣錠5毫克/10毫克
# Qtern 5mg/10mg Film-Coated Tablets

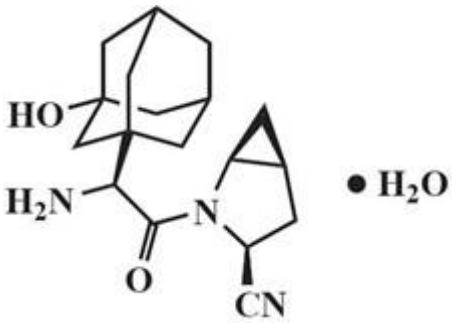
衛部藥輸字 第 027467 號
須由醫師處方使用
版本日期 2023-04-19

## 1 性狀

QTERN
QTERN 口服錠包含 saxagliptin 和dapagliflozin。
每顆用於口服的 QTERN 膜衣錠，包含5 mg saxagliptin (相當於 5.95 mg saxagliptin hydrochloride)和 10 mg dapagliflozin (相當於 12.3 mg dapagliflozin propanediol) [見有效成分及含量 (1.1)]。
Dapagliflozin propanediol是鈉-葡萄糖共同轉運蛋白-2 (SGLT-2) 的活性抑制劑。
其化學名為 D-glucitol、1,5-anhydro-1-C-[4-chloro-3-[(4-ethoxyphenyl)methyl]phenyl]-, (1S)-。
Dapagliflozin、(2S)-1,2-propanediol與水的比例為1:1:1，其實驗式為 $C_{21}H_{25}ClO_6 \cdot C_3H_8O_2 \cdot H_2O$，分子量為502.98。結構式為：




Saxagliptin 是雙肽胜肽酶-4 (DPP-4) 酵素的活性抑制劑。它是以單水合物的形式存在，
其化學名為 (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hydroxytricyclo [3.3.1.1] dec-1-yl)-acetyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile, monohydrate，或 (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hydroxy-1-adamantan-1-yl)acetyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile hydrate。其實驗式為$C_{18}H_{25}N_3O_2 \cdot H_2O$，分子量為333.43。結構式為：




### 1.1 有效成分及含量

QTERN 錠含5mg saxagliptin及10mg dapagliflozin。

### 1.2 賦形劑

每錠也含有下列非活性成分：無水乳糖、交聯羧甲基纖維素鈉、氧化鐵、硬酯酸鎂、微晶纖維素、聚乙烯醇、聚乙二醇、二氧化矽、滑石和二氧化鈦。氫氯酸和氫氧化鈉(如有需要)會添加用於調

112.04.19
衛生福利部 騎綸章 食品藥物管理署

整pH值。

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

為淺棕色至棕色、雙凸圓形膜衣錠，一面印有5/10、另一面印有1122 之藍色字樣。

2 適應症

適用於18歲和以上的成年第二型糖尿病病人：

- 當metformin和QTERN中之單一成分無法達到充分的血糖控制時，以改善血糖控制，
- 已使用saxagliptin和dapagliflozin的自由組合(free combination)治療時。

3 用法及用量

3.1 用法用量

**開始使用QTERN 前**

在開始 QTERN 治療前及治療期間應定期評估腎功能 [見警語/注意事項 (5.1)]。

對於血容量不足的病人，應於開始QTERN治療前矯正這種情況 [見警語/注意事項 (5.1)及特定族群注意事項 (6.5, 6.7)]。

**用量**

QTERN 的建議劑量為每日一次口服一錠 5mg saxagliptin/10mg dapagliflozin錠劑，在早晨隨餐或空腹服用。

請整錠吞服，請勿將 QTERN 錠劑壓碎、切開或咀嚼。

**腎功能不全病人**

在估計腎絲球過濾率(eGFR)大於或等於45 mL/min/1.73m$^2$的病人，無須調整劑量。

QTERN 禁用於 eGFR 低於 45 mL/min/1.73 m$^2$ 的病人 [見禁忌 (4)及特殊族群注意事項 (6.7)]。

**併用強效 CYP3A4/5 抑制劑**

請勿併用 QTERN 和強效細胞色素 P450 3A4/5 抑制劑 (如 ketoconazole、atazanavir、clarithromycin、indinavir、itraconazole、nefazodone、nelfinavir、ritonavir、saquinavir 和 telithromycin) [見交互作用 (7)]。

3.2 調製方式

無

4 禁忌

QTERN 禁用於下列病人：

- 對 saxagliptin或dapagliflozin有嚴重過敏反應病史，包括過敏反應、血管性水腫或剝落性皮膚疾病 [見警語/注意事項 (5.1)及臨床試驗經驗 (8.2)]。
- 中度至重度腎功能不全 (eGFR 低於 45 mL/min/1.73 m$^2$)、末期腎病 (ESRD) 或接受透析的病人 [見特殊族群注意事項 (6.7)]。
- 對saxagliptin或dapagliflozin有禁忌者。

5 警語及注意事項

112.04.19

5.1 警語/注意事項

**胰臟炎**

上市後曾經有服用saxagliptin的病人發生急性胰臟炎的報告。在一個納入有動脈粥狀硬化心血管疾病 (Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD) 或有ASCVD 多種危險因子的受試者的心血管預後試驗 (SAVOR 試驗) 中，被確診急性胰臟炎病例的，在接受saxagliptin的病人中有17/8240 例 (0.2%)，而在接受安慰劑的病人中有9/8173 例 (0.1%)。其中原本就有胰臟炎危險因子的，在接受saxagliptin的病人中有88% (15/17)，在接受安慰劑的病人中則是100% (9/9)。
開始服用QTERN之後，要仔細觀察病人有無胰臟炎的症狀和徵象。如果懷疑是胰臟炎，要迅速停用QTERN，且應開始適當的處置。有胰臟炎病史的病人使用QTERN時，是否會增加胰臟炎的風險仍未知。

**心臟衰竭**

在納入有ASCVD或有ASCVD多種危險因子的受試者的心血管預後試驗 (SAVOR試驗)中，相較於隨機接受安慰劑的病人 (228/8212, 2.8%)，有較多隨機分配到saxagliptin的病人因心衰竭住院 (289/8280, 3.5%)。發生首次事件所需時間分析顯示，saxagliptin組因心衰竭住院的風險較高 (預估風險比：1.27 ；95% CI ：1.07, 1.51)。有心衰竭病史的病人和腎功能不全病人因心衰竭住院的風險較高，不論治療分配為何。
在開始治療心衰竭風險較高病人前，要考慮QTERN的風險和效益。治療期間觀察病人有無心衰竭的表徵和症狀。告知病人心衰竭的典型症狀，並且立即通報此類症狀。如果發生心衰竭，評估並按照目前的照護標準治療，且考慮停用QTERN。

**低血壓**

Dapagliflozin 會造成血管內容積縮減。開始 QTERN 後可能會發生有症狀低血壓 [見臨床試驗經驗 (8.2)]，尤其是腎功能不全的病人 (eGFR <60 mL/min/1.73 $m^2$)、老年病人或使用環利尿劑的病人。開始 QTERN 之前，應評估血容量狀態並矯治。QTERN 禁用於 eGFR <45 mL/min/1.73 $m^2$ 的病人。開始治療後，監測低血壓的表徵及症狀。

**酮酸中毒**

接受鈉-葡萄糖共同轉運蛋白2 (SGLT-2) 抑制劑 (包括 dapagliflozin) 的第一型和第二型糖尿病病人，出現過酮酸中毒之報告，這是一種需要緊急住院的嚴重可能致命病症。服用 dapagliflozin 的病人，曾發生致命的酮酸中毒案例。QTERN 不應用於治療第一型糖尿病病人 [見適應症 (2)]。
接受 QTERN 治療而出現與重度代謝性酸中毒相符表徵及症狀的病人，不論表現出來的血糖濃度多少，都應評估是否發生酮酸中毒，因為即使在血糖濃度低於 250 mg/dL 情況下，仍可能發生和 QTERN 相關的酮酸中毒。如果懷疑發生發生酮酸中毒，應停用 QTERN，應評估病人並應立即採行適當治療。酮酸中毒的治療可能需要補充胰島素、液體和碳水化合物。
在 dapagliflozin 的許多上市後報告中，尤其在第一型糖尿病病人中，由於表現出來的血糖濃度低於預期的典型糖尿病酮酸中毒血糖濃度 (通常低於 250 mg/dL)，並未立即辨識出酮酸中毒且延遲治療。就診時的表徵及症狀與脫水和重度代謝性酸中毒相符，包括噁心、嘔吐、腹痛、全身不適和呼吸急促。在部分但非全部案例中，發現容易發生酮酸中毒的因子，包括胰島素劑量降低、急性發熱性疾病、熱量攝取減少、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 QTERN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。

112.04.19

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QTERN [見藥效藥理特性 (10.2)及藥物動力學特性 (11)]。
當病人在已知可能會發生酮酸中毒的其他臨床情況時 (如急性疾病或接受手術而長時間無法進食)，應考慮是否監測發生酮酸中毒現象並暫時停止使用 QTERN [見上市後經驗 (8.3)]。在重新開始使用QTERN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QTERN，並立即尋求醫療協助。

**急性腎損傷**

Dapagliflozin會導致血管內容積收縮 [見警語/注意事項 (5.1)]，並且可能引起急性腎損傷。在dapagliflozin上市後，接受治療並通報有急性腎損傷的病人，有些病人需要住院和透析治療。開始使用QTERN 時，可能會發現血清肌酸酐上升及eGFR下降。老年病人和腎功能不全的病人可能比較容易受到這些變化的影響。在開始使用 QTERN 前，請評估可能使病人容易發生急性腎損傷的因子，包括血容量不足、慢性腎功能不全、充血性心臟衰竭和併用藥物 (利尿劑、ACE 抑制劑、ARBs、NSAIDs)。考慮在進食量減少 (例如急症或禁食) 或體液流失 (例如腸胃道疾病或過度暴露於高溫) 的情況下，考慮暫時停用 QTERN；監測病人有無急性腎損傷的徵兆及症狀。如果發生急性腎損傷，立即停用 QTERN 並開始治療。
在開始 QTERN 治療前及治療期間應定期評估腎功能。QTERN 禁用於 eGFR 低於 45 mL/min/1.73 $m^2$ 的病人 [見用法用量 (3.1)、禁忌 (4)和腎功能不全 (6.7)]。

**尿路敗血症和腎盂腎炎**

接受 SGLT-2 抑制劑 (包括 dapagliflozin) 的病人，曾有嚴重泌尿道感染的上市後報告，包括尿路敗血症和腎盂腎炎。使用 SGLT-2 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及症狀，並且及時治療 [見上市後經驗 (8.3)]。

**併用胰島素或胰島素分泌促進劑時發生的低血糖**

已知胰島素和磺醯脲類藥物等胰島素分泌促進劑會導致低血糖。當saxagliptin和dapagliflozin併用胰島素或胰島素分泌促進劑時，各別都可能增加低血糖的風險。因此胰島素或胰島素分泌促進劑和 QTERN 併用時，這些藥物可能需要使用較低的劑量，以降低發生低血糖的風險 [見臨床試驗經驗 (8.2)]。

**會陰部壞死性筋膜炎 (弗尼爾氏壞疽)**

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

**過敏反應**

上市後有使用saxagliptin治療的病人發生嚴重過敏反應的報告，這些反應包括過敏性反應、血管性水腫、和剝落性皮膚病。這些不良反應在開始saxagliptin治療的頭3個月內出現，有些發生在投予第一劑之後。如果懷疑發生嚴重過敏反應，應停用QTERN，依照護標準治療，並監測直到徵兆

112.04.19

及症狀排除為止。評出其他可能的導致因素，並以其他的糖尿病治療替代。
對於任何DPP-4抑制劑有血管性水腫反應病史之病人應小心使用，因此類病人是否易於對saxagliptin產生血管性水腫反應仍未知。

衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署

**生殖器黴菌感染**
Dapagliflozin 會增加生殖器黴菌感染的風險。有生殖器黴菌感染病史的病人更易發生生殖器黴菌感染 [見臨床試驗經驗 (8.2)]，應適當地監測和治療。

**嚴重和導致無法行動的關節痛**
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DPP4-抑制劑的病人，需考慮DPP-4抑制劑可能為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[見臨床重要副作用/不良反應 (8.1)]。

**大皰型類天皰瘡**
使用 DPP-4 抑制劑曾有需要住院的大皰型類天皰瘡上市後案例。在報告案例中，病人通常可在使用局部或全身性免疫抑制治療且停用 DPP-4 抑制劑後復原。告知病人在接受 QTERN 期間，回報發生水皰或糜爛情況。如果懷疑發生大皰型類天皰瘡，應考慮停用 QTERN 並轉介至皮膚科醫師以診斷並適當治療。

**大血管病變結果**
目前沒有臨床研究確定用 QTERN 能減低大血管風險的結論性證據。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要
依據動物數據顯示，dapagliflozin 具有對腎臟的不良作用，不建議在懷孕的第二和第三孕期中使用 QTERN。
QTERN 或其成分 (saxagliptin和dapagliflozin) 用於懷孕女性的數據有限，不足以判定是否具有重大生育缺陷或流產之藥品相關風險。懷孕期間控制不良的糖尿病，對母親和胎兒都有相關風險[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 (QTERN 的成分之一) 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10mg臨床劑量的15倍 [見試驗資料]。
給予懷孕大鼠和兔子Saxagliptin時，並未觀察到不良發育反應 [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% 至 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中毒、子癇前症、自發性流產、早產及分娩併發

112.04.19

症的風險。糖尿病控制不佳增加胎兒發生重大先天缺陷、死胎及巨大嬰兒相關發病率的風險。

試驗資料

動物試驗資料

Dapagliflozin

直接給予出生後 21 天到 90 天的大鼠 1、15 或 75 mg/kg/day的 dapagliflozin，所有給予的劑量都會增加腎臟重量，及增加腎盂和腎小管擴張的發生率。最低劑量的暴露量為臨床劑量10 mg的 15 倍(根據AUC)。在幼年動物觀察到的腎盂和腎小管擴張反應，於1 個月恢復期內沒有完全恢復。

在一項產前和產後發育試驗中，雌性大鼠從妊娠第 6 天到哺乳第 21 天期間給予 1、15 或 75 mg/kg/day 的dapagliflozin，幼鼠在子宮內直到哺乳期都間接受到藥品暴露。接受 75 mg/kg/day 劑量之母大鼠的21天大幼鼠子代中，觀察到腎盂擴張的發生率或嚴重度增加 (依據 AUC，母體和幼鼠的 dapagliflozin 暴露量分別為10mg臨床劑量時人體暴露的 1415 倍和 137 倍)。在高於或等於臨床劑量10 mg的29 倍的劑量下(依據AUC)，觀察到幼鼠體重發生劑量相關減輕。在 1 mg/kg/day 下 (依據 AUC，為 10 mg臨床劑量的 19 倍)，並未發現對發育評估指標產生任何不良反應。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。

在大鼠和兔子胚胎–胎兒發育試驗中，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。

Saxagliptin

在胚胎–胎兒發育試驗中，懷孕大鼠和兔子於器官形成期間給予 saxagliptin，此階段相當於人類的第一孕期。依據 AUC，在臨床劑量5 mg之 1503 倍和 152 倍的暴露量下，這兩個物種皆未觀察到不良發育反應。懷孕大鼠給藥後，saxagliptin 會經由胎盤進入胎兒體內。

在產前及產後發育試驗中，雌性大鼠從妊娠第 6 天到哺乳第 21 天期間給予 saxagliptin，暴露量依據 AUC 計算，最多達到臨床劑量 5 mg 的 470 倍時，並未發現不良發育反應。

6.2 哺乳

風險摘要

尚無資料顯示 QTERN 或其成分 (saxagliptin 和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。

Saxagliptin 和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。由於人類腎臟會在子宮以及出生後 2 年期間成熟，而這段期間可能會透過哺乳暴露，因此可能會對發育中人類腎臟造成風險。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 QTERN。

試驗資料

Dapagliflozin

Dapagliflozin 在乳汁/血漿中出現的比率為 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%。直接暴露到 dapagliflozin 的幼鼠顯示在成熟期間具有腎臟發育風險 (腎盂和腎小管擴張)。

Saxagliptin

Saxagliptin 會以相對於血漿藥品濃度之 1:1 比率，分泌到哺乳大鼠的乳汁中。

112.04.19

6.4 小兒

尚未確立 QTERN 在 18 歲以下兒童病人的安全性和療效。

6.5 老年人

由於老年病人較常發生腎功能減退，因此將 QTERN 用於老年病人時，應依據腎功能謹慎使用 [見用法用量 (3.1)]。

Dapagliflozin

在21項評估dapagliflozin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dapagliflozin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，在 dapagliflozin 的臨床試驗中，對年齡小於65歲和65歲以上病人的療效相似。在65歲以上使用dapagliflozin治療的病人中，其發生低血壓不良反應的比例較高 [見警語/注意事項 (5.1)]。

Saxagliptin

在 saxagliptin 的 7 項雙盲、對照臨床安全性和療效試驗中，11,301 位隨機分配到 saxagliptin 的病人中，總計有 4751 位 (42.0%) 病人為 65 歲以上，而 1210 位 (10.7%) 病人為 75 歲以上。在 ≥65 歲和較年輕受試者之間，並未觀察到安全性或療效有任何整體差異。雖然這些臨床經驗在老年人與其他病人之間並未發現反應的差別，仍不能排除有些老年人會較為敏感。

6.6 肝功能不全

QTERN 可用於肝功能不全病人。然而應個別評估 QTERN 用於重度肝功能不全病人的效益/風險，因為尚未在這個族群中研究過安全性和療效 [見藥物動力學特性 (11)]。

6.7 腎功能不全

QTERN 禁用於中度至重度腎功能不全 (eGFR 低於 45 mL/min/1.73 $m^2$)、ESRD 或接受透析的病人 [見用法用量 (3.1)、禁忌 (4)及警語/注意事項 (5.1)]。

Dapagliflozin

在兩項包括中度腎功能不全病人(分別為eGFR 45 至低於60 mL/min/1.73 $m^2$和eGFR 30至低於60 mL/min/1.73 $m^2$)的血糖控制研究中評估dapagliflozin。在一項病人eGFR 45 至低於60 mL/min/1.73$m^2$的研究中，dapagliflozin的安全性與一般第二型糖尿病病人相似。儘管相較於安慰劑組，dapagliflozin組的病人其eGFR下降。但在停止治療後，其eGFR 向基線回歸。使用dapagliflozin作為血糖控制的腎功能不全病人，其較可能發生低血壓且發生急性腎損傷的風險較高。在一項病人eGFR 30至低於60 mL/min/1.73$m^2$的研究中，有13名病人使用dapagliflozin的治療期間發生骨折，其中安慰劑組未發生骨折。若病人eGFR低於45 mL/min/1.73 $m^2$且無已知的心血管疾病或心血管風險因子，不建議使用dapagliflozin進行血糖控制。

7 交互作用

**表1：與QTERN具臨床意義的交互作用**

| **CYP3A4/5 酵素之強效抑制劑** | |
|---|---|
| 臨床影響 | Ketoconazole 會顯著增加 saxagliptin 暴露量。其他強效 CYP3A4/5 抑制劑也預期會同樣顯著增加 saxagliptin 的血漿濃度 (如 atazanavir、clarithromycin、indinavir、itraconazole、nefazodone、nelfinavir、ritonavir、saquinavir 和 telithromycin)。 |
| 介入方式 | 請勿併用 QTERN 和強效細胞色素 P450 3A4/5 抑制劑 [見用法用量 (3.1) 及藥物動力學特性 (11)]。 |

112.04.19

| | |
|---|---|
| **胰島素或胰島素分泌促進劑 (Insulin Secretagogues)** | |
| 臨床影響 | 當QTERN與胰島或胰島素分泌促進劑（例如磺醯尿素類藥物）併用時，可能會增加低血糖的風險 [見警語及注意事項 (5.1)]。 |
| 介入方式 | 併用時可能需要較低劑量的胰島素或胰島素分泌促進劑，以降低低血糖的風險。 |
| **鋰鹽** | |
| 臨床影響 | SGLT抑制劑與鋰鹽併用時，可能降低血清鋰鹽濃度。 |
| 介入方式 | QTERN開始用藥和劑量變動期間，應更頻繁監測血清鋰鹽濃度。 |
| **尿糖檢測陽姓** | |
| 臨床影響 | SGLT-2 抑制劑會增加尿糖排出量，且將導致尿糖檢測陽性。 |
| 介入方式 | 服用 SGLT-2 抑制劑的病人，不建議採用尿糖檢測監測血糖控制。應使用其他方法監測血糖控制。 |
| **干擾 1,5-無水葡萄糖醇 (1,5-AG) 測定** | |
| 臨床影響 | 服用 SGLT-2 抑制劑的病人，1,5-AG 測量值無法可靠評估血糖控制。 |
| 介入方式 | 不建議以 1,5-AG 測定監控血糖控制。應使用其他方法監測血糖控制。 |

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列重要不良反應描述如下或仿單其他章節中說明：

- 胰臟炎 [見警語/注意事項 (5.1)]
- 心臟衰竭 [見警語/注意事項 (5.1)]
- 低血壓 [見警語/注意事項 (5.1)]
- 酮酸中毒 [見警語/注意事項 (5.1)]
- 急性腎損傷 [見警語/注意事項 (5.1)]
- 尿路敗血症和腎盂腎炎 [見警語/注意事項 (5.1)]
- 併用胰島素或胰島素分泌促進劑時發生的低血糖 [見警語/注意事項 (5.1)]
- 會陰部壞死性筋膜炎 (弗尼爾氏壞疽) [見警語/注意事項 (5.1)]
- 過敏反應 [見警語/注意事項 (5.1)]
- 生殖器黴菌感染 [見警語/注意事項 (5.1)]
- 嚴重和導致無法行動的關節痛 [見警語/注意事項 (5.1)]
- 大皰型類天皰瘡 [見警語/注意事項 (5.1)]

8.2 臨床試驗經驗

112.04.19

由於每個臨床試驗執行時的情況各異，一個藥品於臨床試驗的副作用發生率不能與另外一個藥品於臨床試驗的副作用發生率直接做比較，且臨床試驗的副作用發生率可能不能反應實際醫療狀況觀察到的發生率。

併用 5mg saxagliptin和10mg dapagliflozin的安全性，已在使用時間中位數達 51 週的三項第三期有效藥物/安慰劑對照臨床試驗之合併安全性分析中，針對 第二型糖尿病 (T2DM) 成年受試者進行過評估。整合的安全性分析共包含 1169 位成人受試者：當中併用 saxagliptin 和 dapagliflozin 加上 metformin 組有 492 位病人，dapagliflozin 加上 metformin 組有 341 位病人，saxagliptin 加上 metformin 組有 336 位病人。這些受試者的平均年齡為 54 歲，其中 0.8% 為 75 歲以上，且 53.7% 為女性。試驗族群包含白人 80.9%、黑人或非裔美國人 8.3%、亞洲人 3.7%和其他種族 6.6%。基準點時試驗族群罹患糖尿病平均 7.5 年，平均 HbA1c 為 8.4%。基準點平均 eGFR 為 94.4 mL/min/1.73 $m^2$。

依據這些試驗之合併分析得知的常見不良反應列於表 2。

**表 2：接受併用5mg Saxagliptin和10mg Dapagliflozin加上 Metformin (≥1500 mg)治療的受試者中，≥2% 回報發生之不良反應**

| **不良反應<br>常用術語*** | **頻率 %** |
|---|---|
| 上呼吸道感染* | 13.6 |
| 尿路感染* | 5.7 |
| 血脂異常* | 5.1 |
| 頭痛 | 4.3 |
| 腹瀉 | 3.7 |
| 背痛 | 3.3 |
| 生殖器感染* | 3.0 |
| 關節痛 | 2.4 |

* 醫療上相關的不良反應會歸類到一個單一常用術語下。

此外，dapagliflozin 研發計畫中 <5% 且 ≥2% 回報發生，且發生率較安慰劑高 ³1% 的不良反應，包括排尿增加以及排尿不適。

<u>低血糖</u>

在整合的分析中，低血糖 (定義為血糖 < 54 mg/dL，不論是否有症狀) 及嚴重低血糖 (因神經性低血糖而需要協助的事件，特徵是心理及/或生理狀態改變) 的發生率分別是 1% 和 0.2%。

<u>生殖器黴菌感染</u>

接受 QTERN 治療的受試者中，15 位 (3%) 回報發生生殖器黴菌感染。依據頻率排序的通報不良反應包括外陰陰道黴菌感染、龜頭包皮炎、生殖器黴菌感染、陰道感染和外陰陰道炎。發生生殖器感染不良反應的受試者，絕大多數 (84.2%) 為女性。

<u>尿路感染</u>

接受 QTERN 治療的受試者中，28 位 (5.7%) 回報發生泌尿道感染。依據頻率排序的通報不良反應

112.04.19

包括泌尿道感染、大腸桿菌泌尿道感染、攝護腺炎和腎盂腎炎。發生泌尿道感染不良反應的受試者，絕大多數 (80.6%) 為女性。

血容量不足

Dapagliflozin引起滲透性利尿，可能導致血管內容積減低。接受 QTERN 加上metformin 治療的受試者中，2 位 (0.4%) 發生和血容量不足相關的事件 (低血壓、脫水和血量不足)。

腎功能不全

接受 QTERN 加上metformin治療的受試者中，10 位 (2.0%) 回報發生與腎功能降低相關的不良反應。回報發生的不良反應包括腎絲球過濾率降低、腎功能不全、血中肌酸酐增加、急性腎衰竭和排尿減少。這些不良反應都未回報為嚴重不良反應，除了一例以外，全部的強度都是輕度至中度。三位受試者因為 eGFR 降低而停藥。發生腎功能不全不良事件的受試者，基準點的平均 eGFR 為 64.4 mL/min/1.73 $m^2$，低於接受 QTERN 治療的整體族群之 94.4 mL/min/1.73 $m^2$。

酮酸中毒

Dapagliflozin

在一項於第二型糖尿病病人使用dapagliflozin治療的心血管結果試驗中，8574名dapagliflozin治療組的病人中有27名、8569名安慰劑組的病人中有12名通報出現糖尿病酮酸中毒的事件，事件平均分布於試驗期間。

骨折

在病人eGFR 30至低於60 mL/min/1.73$m^2$的一項研究中，有13名病人在長達104週的治療期間發生骨折：其中安慰劑組未發生骨折，dapagliflozin 5 mg組有5例，dapagliflozin 10 mg組有8例。這13例骨折有8例發生在基線eGFR 30至45 mL/min/1.73 $m^2$的病人。這13例骨折有10例在頭52週內通報。關於骨折的解剖部位沒有明顯的模式。

實驗室檢驗結果

血清肌酸酐上升及eGFR下降

Dapagliflozin

開始使用 dapagliflozin 時，可能導致血清肌酸酐上升及 eGFR下降。基線時腎功能正常或輕度腎功能不全的病人，其血清肌酸酐及 eGFR 在第 24 週時回歸到基線。中度腎功能不全的病人 (eGFR 30 至低於 60 mL/min/1.73 $m^2$) 其eGFR呈現持續性下降 [見警語/注意事項 (5.1)和作用機轉 (10.1)]。

淋巴球計數減少

Saxagliptin

使用 saxagliptin 曾觀察到絕對淋巴球計數出現劑量相關平均減少。在 5 項安慰劑對照試驗的合併分析中，觀察到相對於安慰劑，絕對淋巴球計數平均減少約 100 cells/microL。在 saxagliptin 2.5 mg、5 mg 和安慰劑組中，回報淋巴球計數 ≤750 cells/microL 的病人比例，分別為 0.5%、1.5% 和 0.4%。

相對於安慰劑組之淋巴球計數降低的臨床意義不明。尚不清楚 saxagliptin 對於淋巴球異常病人 (如人類免疫不全病毒) 的淋巴球計數之作用。

血球容積比增加

Dapagliflozin

在 dapagliflozin 的 13 項安慰劑對照試驗之合併分析中，觀察到 dapagliflozin 治療病人自第 1 週開始，平均血球容積比數值較基準點增加，並持續至第 16 週，此時觀察到自基準點的最大平均差異。第 24 週時，安慰劑組的血球容積比自基準點的平均變化為 -0.33%，而 dapagliflozin 10 mg 組為 2.30%。至第 24 週時，安慰劑治療病人有 0.4% 回報血球容積比數值 >55%，而 dapagliflozin 10 mg 治療病人則有 1.3%。

112.04.19

低密度脂蛋白膽固醇增加

接受 QTERN 治療的病人，LDL 膽固醇平均百分比自基準點增加 (介於 2.1 至 6.9%)。

肌酸激酶上升

血清肌酸激酶 (CK) 上升之受試者人數不均衡，接受 QTERN 治療的受試者中，有 5 位 (1%) 發生 CK 上升 >10x 正常值上限 (肌肉損傷/壞死的標記)。升高為暫時性的。這些受試者中的一位回報發生橫紋肌溶解症，但並未找出明顯成因。

血清重碳酸鹽減少

在一項併用dapaglifloin 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，dapagliflozin組及exenatide緩釋劑型組則各有一人(0.4%) [見警語/注意事項 (5.1)]。

8.3 上市後經驗

在核准後使用 saxagliptin和dapagliflozin期間，也曾發現其他不良反應。由於下列反應為自發性報告，且提出報告病人所代表的病人總數未知，故通常無法據此確切估計副作用的發生率或建立副作用與藥物暴露的關係。

Saxagliptin

- 過敏反應，包括急性過敏、血管性水腫和剝落性皮膚疾病
- 胰臟炎
- 重度及導致失能的關節痛
- 大皰型類天皰瘡

Dapagliflozin

- 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

9 過量

應依據病人的臨床狀態開始適當的支持性治療。尚未研究過經由血液透析排除 dapagliflozin。Saxagliptin 及其主要代謝產物可經由血液透析排出 (4 小時可除去 23% 的劑量)。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

QTERN含有：鈉-葡萄糖共同轉運蛋白-2 (SGLT-2) 抑制劑 dapagliflozin，和雙肽胜肽酶-4 (DPP-4) 抑制劑 saxagliptin。

Dapagliflozin

在近端腎小管表現的鈉-葡萄糖共同轉運蛋白-2 (SGLT-2)，負責從腎小管腔再吸收大部分被過濾的葡萄糖。Dapagliflozin 是一種 SGLT-2 抑制劑。Dapagliflozin 經由抑制SGLT-2，減少被過濾的葡萄糖再吸收，和減低腎葡萄糖閾值，因此增加葡萄糖的尿液排泄。

Saxagliptin

進食後小腸會分泌腸泌素如類升糖素胜肽-1 (GLP-1)，以及葡萄糖依賴型胰島素刺激多肽 (GIP)，進入血液。這些荷爾蒙會使胰臟 β 細胞，依葡萄糖濃度高低，釋出胰島素，但在DPP-4的作用之下，幾分鐘內即失去活性。GLP-1 也會降低胰臟 α 細胞的升糖素分泌，進而減少肝醣製造。第二型糖尿病病人的GLP-1 濃度降低，但仍然保有刺激胰島素分泌的功能。Saxagliptin

112.04.19

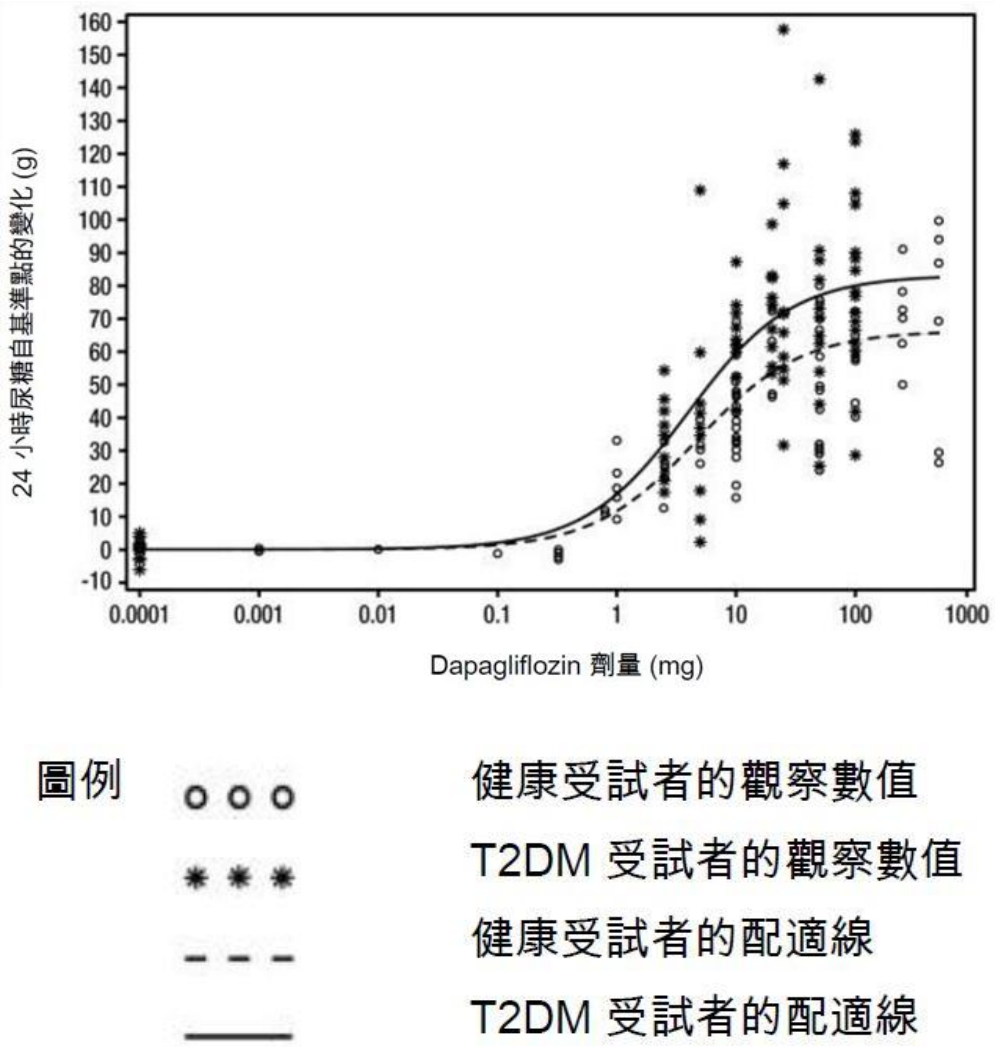
是一種競爭性的DPP-4抑制劑，在第二型糖尿病病人中使腸泌素失去活性的速度減緩，從而增加其在血液中的濃度，依葡萄糖濃度多寡而降低空腹及餐後血糖。

10.2 藥效藥理特性

Dapagliflozin

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。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 [見臨床試驗經驗 (8.2)]。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)**




Saxagliptin

在第二型糖尿病病人，投予saxagliptin 能夠抑制DPP-4 酵素的活性達24 小時。口服葡萄糖或進食後，這種DPP-4 抑制作用導致血液循環中活性GLP-1 及GIP 的濃度增加2-3 倍，升糖素濃度降低，葡萄糖依賴性胰島素從胰臟分泌增加。胰島素增加、升糖素減少，與空腹血糖濃度減低。與口服葡萄糖負荷劑量或用餐之後葡萄糖濃度變動減少有關。

心臟電生理學

Dapagliflozin

112.04.19

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。

Saxagliptin

在一項隨機、雙盲、安慰劑對照、四路交叉的活性對照品試驗中，saxagliptin 在高達 40 mg 的每日劑量下 (最大建議每日劑量的 8 倍) 未伴隨有臨床意義的QTc 間期或心搏率延長。

10.3 臨床前安全性資料

**<u>致癌作用、致突變作用、生育力損傷</u>**

QTERN

並未針對 QTERN 中的合併藥品進行過動物試驗以評估致癌作用、引發突變或損害生育能力。下列資料為 saxagliptin 和dapagliflozin之個別試驗結果。

Dapagliflozin

致癌作用

針對 CD-1 小鼠及 Sprague-Dawley 大鼠進行的 2 年試驗中，評估致癌作用。雄性口服 5、15 和 40 mg/kg/day 及雌性口服 2、10 和 20 mg/kg/day 的劑量下，dapagliflozin 並未增加小鼠的腫瘤發生率 (依據 AUC，暴露量低於或等於臨床劑量10 mg/day的 72 倍 [雄性] 和 105 倍 [雌性])。口服 0.5、2 和 10 mg/kg/day 的劑量下，dapagliflozin 並未增加大鼠 (雄性和雌性) 的腫瘤發生率 (依據 AUC，暴露量低於或等於臨床劑量10 mg/day的 131 倍 [雄性] 和 186 倍 [雌性])。

致突變作用

在 Ames 試驗中，不論是否代謝活化，dapagliflozin 均不會引發突變。在一系列體外誘裂作用試驗中，濃度高於或等於 100 µg/mL，經代謝活化的 dapagliflozin 會引發突變。在評估大鼠微核或 DNA 修復，多次暴露超過臨床劑量 2100 倍的一系列體內試驗中，dapagliflozin 不會引發突變或誘裂。

生育力損傷

在雄性和雌性分別暴露於低於或等於人類最大建議劑量 10 mg/day 的 1708 和 998 倍之暴露量 (依據 AUC) 下，dapagliflozin 不會影響大鼠交配及生育、維持胎兒或早期胚胎發育的能力。

Saxagliptin

致癌作用

針對 CD-1 小鼠及 Sprague-Dawley 大鼠進行的 2 年試驗中，評估致癌作用。小鼠口服 50、250 和 600 mg/kg saxagliptin，暴露量依據AUC計算高達臨床劑量5 mg/day的 870 倍 (雄性) 和 1165 倍 (雌性)時，saxagliptin 不會增加小鼠的腫瘤發生率。大鼠口服 25、75、150 和 300 mg/kg，暴露量依據AUC計算高達臨床劑量5 mg/day的 355 倍 (雄性) 和 2217 倍 (雌性) 時，saxagliptin 不會增加大鼠的腫瘤發生率。

致突變作用

Saxagliptin 在一系列遺傳毒性試驗中不具致突變作用或誘裂作用 (Ames 細菌致突變性、人類和大鼠淋巴球的細胞遺傳學、大鼠骨髓微核分析和 DNA 修復分析)。Saxagliptin 的活性代謝物在 Ames 細菌試驗中不具致突變作用。

生育力損傷

依據 AUC，雄性和雌性大鼠的暴露量最多達到臨床劑量 5 mg 的 603 倍和 776 倍時，給予 saxagliptin對於大鼠的生育能力或維持胎兒的能力沒有影響。

**<u>動物毒理學及/或藥理學</u>**

112.04.19

Saxagliptin

Saxagliptin 會對獼猴的四肢產生皮膚不良變化 (尾巴、指趾、陰囊及/或鼻子結痂及/或潰瘍)。在約為臨床劑量5 mg的20倍暴露量下，皮膚病灶可復原，但在某些案例中，較高暴露量下則無法復原且壞死。在與臨床劑量5 mg類似的暴露量下 (1 至 3 倍)，並未觀察到皮膚不良變化。在saxagliptin 的人體臨床試驗中，並未發現與猴子皮膚病灶有關的臨床情況。

saxagliptin/dapagliflozin 組合

曾執行一個複方的毒理試驗以確立當大鼠以口服併用saxagliptin及dapagliflozin達3個月時的交互作用。大鼠分別給予2 mg/kg/day saxagliptin，0.4 mg/kg/day dapagliptin或合併給予兩者3個月，皆有良好的耐受性。在saxagliptin及dapagliflozin兩者的暴露量依據AUC計算為人體最大建議劑量(MRHD)的5倍時，並未發現合併給予會產生特殊或協同的毒性反應，且藥品相關反應與先前的單方實驗結果具有一致性。

11 藥物動力學特性

整體而言，以 QTERN 形式投予後，saxagliptin和dapagliflozin的藥物動力學不會受到具臨床意義的影響。

Saxagliptin

Saxagliptin 及活性代謝產物(5-hydroxy saxagliptin)的藥動學在健康受試者與第二型糖尿病病人中是類似的。Saxagliptin 及其主要代謝產物的$C_{max}$ 和AUC，隨saxagliptin 劑量增加而成比例增加。對健康的受試者投予saxagliptin 5 mg 口服劑量後，saxagliptin 及其活性代謝產物的平均血漿AUC值各為78 ng • h/mL 及214 ng • h/mL；血漿$C_{max}$ 值各為24 ng/mL 及47 ng/mL。Saxagliptin 及其活性代謝物的AUC與$C_{max}$ 的平均變異性(%CV)小於25%。

以任何劑量每天服用一次重覆給藥後，saxagliptin 及其活性代謝產物都未有蓄積現象。以2.5 mg 至400 mg 每天一次的劑量投予14 天，saxagliptin 及其活性代謝產物的清除率沒有劑量依賴性，亦無時間依賴性。

**<u>吸收</u>**

Dapagliflozin

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。

Saxagliptin

每日投予5 mg saxagliptin，投藥後達最高濃度所需時間的中位數($T_{max}$)為2 小時，活性代謝物則在4小時達到最高濃度。與空腹投藥相較，於高脂肪飲食後投藥，會使saxagliptin 的$T_{max}$ 延長約20 分鐘。一般餐後服用與空腹投藥相較，saxagliptin 的AUC增加27%。

**<u>分佈</u>**

Dapagliflozin

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。

Saxagliptin

Saxagliptin 及其活性代謝產物在體外人類血清中的蛋白質結合可以忽略。因此，預料各種疾病狀態(如腎或肝功能不全)血中蛋白質含量的變化不會改變saxagliptin 的分佈及排除。

**<u>代謝</u>**

Dapagliflozin

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-

112.04.19

Oglucuronide佔50 mg [$^{14}$C]-dapagliflozin 劑量的61%，是人類血漿中主要的藥物相關成分。

Saxagliptin

Saxagliptin 主要經由細胞色素P450 3A4/5（CYP3A4/5）代謝。Saxagliptin 的主要代謝產物也是DPP4 抑制劑，其效價是saxagliptin 的一半。因此，強效的CYP3A4/5 抑制劑和誘導物，將改變saxagliptin 及其活性代謝物的藥動學 [見交互作用 (7)]。

**排除**

Dapagliflozin

Dapagliflozin 和相關代謝物主要透過腎途徑排除。給予單劑量[$^{14}$C]-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 平均血漿末相半衰期(t1/2 )約12.9 小時。

Saxagliptin

Saxagliptin 經由腎臟排泄與肝臟代謝。投予[$^{14}$C]-saxagliptin 50 mg 的單一劑量後，分別有24%、36%及75%的劑量以saxagliptin、其活性代謝產物及總放射活度(radioactivity)的形式從尿液排除。Saxagliptin 的平均腎臟清除率(~230 mL/min)大於平均估計腎絲球過濾率(~120 mL/min)，代表有一些腎臟主動分泌作用。所投予的放射性藥物，總計22%從糞便回收，代表由膽汁排除和/或未被腸胃道吸收藥物的saxagliptin 劑量分率。對健康的受試者投予saxagliptin 5 mg 的口服劑量之後，saxagliptin 及其主要代謝產物的平均末相半衰期(t1/2)各為2.5 小時及3.1 小時。

**特定族群**

**年齡、性別、種族和體重對藥物動力學的影響**

依據族群藥物動力學分析，年齡、性別、種族和體重，對 saxagliptin 和 dapagliflozin 的藥物動力學，都不會造成具臨床意義的影響。

**腎功能不全**

Dapagliflozin

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 (3.1)、警語/注意事項 (5.1)和腎功能不全 (6.7)]。

Saxagliptin

一項單劑開放標記試驗評估 saxagliptin (10 mg 劑量) 用於各種程度慢性腎功能不全的受試者和腎功能正常族群的藥物動力學。10 mg 不是核准的劑量。腎功能不全的程度，不影響 saxagliptin 或其代謝物的 $C_{max}$。在中度腎功能不全 (eGFR 30 至未達 45 mL/min/1.73 m$^2$)、重度腎功能不全 (eGFR 15 至未達 30 mL/min/1.73 m$^2$) 受試者和接受血液透析的 ESRD 病人中，saxagliptin 或其活性代謝物的 AUC 數值，較腎功能正常受試者的 AUC 數值高 >2 倍。QTERN 禁用於 eGFR 低於 45 mL/min/1.73 m$^2$ 的病人。

**肝功能不全**

Dapagliflozin

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上意義。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% [見肝功能不全 (6.6)]。

112.04.19

Saxagliptin

對於有肝功能不全的病人(Child-Pugh 分類A、B、C 類)，投予saxagliptin10 mg 單一劑量後，saxagliptin 的平均$C_{max}$ 和AUC值分別比相對的健康對照組最多高出8%和77%。10 mg 的劑量不是核准劑量。活性代謝產物對應的$C_{max}$ 和AUC值分別比相配的健康對照組低59%和33%。這些差別並沒有臨床意義。

**兒童病人使用**

尚未研究過 QTERN 用於兒童病人族群的藥物動力學。

**藥物交互作用**

Saxagliptin 和 Dapagliflozin

一項 saxagliptin 和 dapagliflozin 之間的藥物交互作用試驗，已證實 saxagliptin 和 dapagliflozin 之間沒有藥物動力學交互作用。

Dapagliflozin

**藥物交互作用的體外評估**

Dapagliflozin 的代謝主要透過 UDP 葡萄糖醛酸轉移酶 1A9 (UGT1A9) 介導的葡萄糖醛酸接合進行。

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3顯示併用藥物對 dapagliflozin 的藥物動力學之影響。

**表 3：併用藥物對 Dapagliflozin 全身暴露量的影響**

| 併用藥物<br>(給藥法)* | Dapagliflozin<br>(給藥法)* | Dapagliflozin | |
|---|---|---|---|
| | | AUC‡ 變化† | $C_{max}$ 變化† |
| **口服降血糖藥** | | | |
| Metformin (1000 mg) | 20 mg | 0% | ↓7% |
| Pioglitazone (45 mg) | 50 mg | ↑3% | ↑9% |
| Sitagliptin (100 mg) | 20 mg | ↑8% | ↓4% |
| Glimepiride (4 mg) | 20 mg | ↓1% | ↑1% |
| Voglibose (每日三次 0.2 mg) | 10 mg | ↑1% | ↑4% |
| Saxagliptin (單劑 5 mg) | 10 mg (單劑) | ↓2% | ↓6% |
| **其他藥物** | | | |
| Hydrochlorothiazide (25 mg) | 50 mg | ↑7% | ↓1% |
| Bumetanide (1 mg) | 每日一次 10 mg<br>持續 7 天 | ↑5% | ↑8% |

112.04.19
衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署

| 併用藥物<br>(給藥法)* | Dapagliflozin<br>(給藥法)* | Dapagliflozin | |
|---|---|---|---|
| | | AUC‡ 變化† | $C_{max}$ 變化† |
| Valsartan (320 mg) | 20 mg | ↑ 2% | ↓ 12% |
| Simvastatin (40 mg) | 20 mg | ↓ 1% | ↓ 2% |
| **抗感染藥** | | | |
| Rifampin (600 mg 每天1 次共6 天) | 10 mg | ↓ 22% | ↓ 7% |
| **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 | ↑ 51% | ↑ 13% |

* 單劑量，除非另行說明。
† 百分比變化 (併用/未併用藥物，無變化=0%)；↑ 和 ↓ 分別表示暴露量增加和減少。
‡ AUC=AUC(INF) 適用於投予單劑的藥物，而 AUC=AUC(TAU) 適用於投予多劑的藥物。

**Dapagliflozin 對其他藥物的影響**
表 4 顯示 dapagliflozin 對其他併用藥物的影響。Dapagliflozin 不會對併用藥物的藥物動力學產生有意義的影響。

**表 4：Dapagliflozin 對於併用藥物的全身暴露量之影響**

| 併用藥物<br>(給藥法)* | Dapagliflozin<br>(給藥法)* | 併用藥物 | |
|---|---|---|---|
| | | AUC‡ 變化† | $C_{max}$ 變化† |
| **口服降血糖藥** | | | |
| Metformin (1000 mg) | 20 mg | 0% | ↓ 5% |
| Pioglitazone (45 mg) | 50 mg | 0% | ↓ 7% |
| Sitagliptin (100 mg) | 20 mg | ↑ 1% | ↓ 12% |
| Glimepiride (4 mg) | 20 mg | ↑ 13% | ↑ 4% |
| **其他藥物** | | | |
| Hydrochlorothiazide (25 mg) | 50 mg | ↓ 1% | ↓ 5% |
| Bumetanide (1 mg) | 10 mg 每天1 次共7 天 | ↑ 13% | ↑ 13% |
| Valsartan (320 mg) | 20 mg | ↑ 4% | ↓ 7% |
| Simvastatin (40 mg) | 20 mg | ↑ 19% | ↓ 7% |

112.04.19
衛生福利部 食品藥物管理署 騎縫章

| 併用藥物<br>(給藥法)* | Dapagliflozin<br>(給藥法)* | 併用藥物 | |
|---|---|---|---|
| | | AUC‡ 變化† | $C_{max}$ 變化† |
| Digoxin (0.25 mg) | 負荷劑量20 mg，之後10 mg 每天1 次<br>共7 天 | 0% | ↓1% |
| Warfarin (25 mg)<br>S-warfarin<br>R-warfarin | 負荷劑量20 mg，之後10 mg 每天1 次<br>共7 天 | ↑6%<br>↑7% | ↑3%<br>↑5% |

* 單劑量，除非另行說明。

† 百分比變化 (併用/未併用藥物，無變化=0%)；↑ 和 ↓ 分別表示暴露量增加和減少。

‡ AUC=AUC(INF) 適用於投予單劑的藥物，而 AUC=AUC(TAU) 適用於投予多劑的藥物。

Saxagliptin

**藥物交互作用的體外評估**

Saxagliptin 主要經由 CYP3A4/5 代謝。

在體外試驗中，saxagliptin 及其活性代謝物不會抑制 CYP1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1 或 3A4，也不會誘發 CYP1A2、2B6、2C9 或 3A4。因此，經由這些酵素代謝的併用藥物，預計 saxagliptin 不會改變其代謝清除率。Saxagliptin 為 P 醣蛋白 (P-gp) 受質，但並非 P-gp 的重要抑制劑或誘導劑。

**其他藥物對於 Saxagliptin 和其活性代謝物 5-hydroxy Saxagliptin 的影響**

**表5：併用藥物對 Saxagliptin 和其活性代謝物 5-hydroxy Saxagliptin 的全身暴露量之影響**

| 併用藥物 | 併用藥物<br>的劑量* | Saxagliptin 的劑量* | Saxagliptin | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | AUC† 變化¶ | $C_{max}$ 變化¶ |
| Metformin | 1000 mg | 100 mg | saxagliptin<br>5-hydroxy saxagliptin | ↓2%<br>↓1% | ↓21%<br>↓12% |
| Glyburide | 5 mg | 10 mg | saxagliptin<br>5-hydroxy saxagliptin | ↓2%<br>ND | ↑8%<br>ND |
| Pioglitazone‡ | 45 mg QD 持續 10 天 | 10 mg QD<br>持續 5 天 | saxagliptin<br>5-hydroxy saxagliptin | ↑11%<br>ND | ↑11%<br>ND |
| Dapagliflozin | 單劑 10 mg | 單劑 5 mg | Saxagliptin<br>5-hydroxy saxagliptin | ↓1%<br>↑9% | ↓7%<br>↑6% |
| Digoxin | 第一天 0.25 mg q6h，第二天 | 10 mg Q | saxagliptin | ↑5% | ↓1% |

112.04.19
衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署

| 併用藥物 | 併用藥物的劑量* | Saxagliptin 的劑量* | Saxagliptin | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | AUC† 變化¶ | $C_{max}$ 變化¶ |
| | q12h，接著 QD 持續 5 天 | D 持續 7 天 | 5-hydroxy saxagliptin | ↑ 6% | ↑ 2% |
| Simvastatin | 40 mg QD 持續 8 天 | 10 mg QD 持續 4 天 | saxagliptin<br>5-hydroxy saxagliptin | ↑ 12%<br>↑ 2% | ↑ 21%<br>↑ 8% |
| Diltiazem | 360 mg LA QD 持續 9 天 | 10 mg | saxagliptin<br>5-hydroxy saxagliptin | ↑ 109%<br>↓ 34% | ↑ 63%<br>↓ 43% |
| Rifampin§ | 600 mg QD 持續 6 天 | 5 mg | saxagliptin<br>5-hydroxy saxagliptin | ↓ 76%<br>↑ 3% | ↓ 53%<br>↑ 39% |
| Omeprazole | 40 mg QD 持續 5 天 | 10 mg | saxagliptin<br>5-hydroxy saxagliptin | ↑ 13%<br>ND | ↓ 2%<br>ND |
| 氫氧化鋁 + 氫氧化鎂 + simethicone | 氫氧化鋁：2400 mg<br>氫氧化鎂：2400 mg<br>simethicone：240 mg | 10 mg | saxagliptin<br>5-hydroxy saxagliptin | ↓ 3%<br>ND | ↓ 26%<br>ND |
| Famotidine | 40 mg | 10 mg | saxagliptin<br>5-hydroxy saxagliptin | ↑ 3%<br>ND | ↑ 14%<br>ND |
| **Saxagliptin 併用強效 CYP3A4/5 抑制劑** [見藥物交互作用 (7) 及用法用量 (2.3)]： | | | | | |
| Ketoconazole | 200 mg BID 持續 9 天 | 100 mg | saxagliptin<br>5-hydroxy saxagliptin | ↑ 145%<br>↓ 88% | ↑ 62%<br>↓ 95% |
| Ketoconazole | 200 mg BID 持續 7 天 | 20 mg | saxagliptin<br>5-hydroxy saxagliptin | ↑ 267%<br>ND | ↑ 14 4%<br>ND |

ND = 未定；QD = 每日一次；q6h = 每 6 小時；q12h = 每 12 小時；BID = 每日兩次；LA = 長效型。

* 單劑，除非另行說明。

† AUC=AUC(INF) 適用於投予單劑的藥物，而 AUC=AUC(TAU) 適用於投予多劑的藥物。

‡ 結果排除一位受試者。

§ 24 小時用藥間隔期間的血漿雙肽胜肽酶 4 (DPP-4) 活性抑制，不受 rifampin 影響。

¶ 百分比變化 (併用/未併用藥物，無變化=0%)；↑ 和 ↓ 分別表示暴露量增加和減少。

112.04.19

衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署

**Saxagliptin 對其他藥物的影響**

**表6：Saxagliptin 對於併用藥物的全身暴露量之影響**

| 併用藥物 | 併用藥物的劑量* | Saxagliptin 的劑量* | 併用藥物 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | AUC† 變化§ | $C_{max}$ 變化§ |
| Metformin | 1000 mg | 100 mg | metformin | ↑ 20% | ↑ 9% |
| Glyburide | 5 mg | 10 mg | glyburide | ↑ 6% | ↑ 16% |
| Pioglitazone‡ | 45 mg QD 持續 10 天 | 10 mg QD 持續 5 天 | pioglitazone<br>hydroxypioglitazone | ↑ 8%<br>ND | ↑ 14%<br>ND |
| Digoxin | 第一天 0.25 mg q6h，第二天 q12h，接著 QD 持續 5 天 | 10 mg QD 持續 7 天 | Digoxin | ↑ 6% | ↑ 9% |
| Simvastatin | 40 mg QD 持續 8 天 | 10 mg QD 持續 4 天 | simvastatin<br>simvastatin acid | ↑ 4%<br>↑ 16% | ↓ 12%<br>0% |
| Diltiazem | 360 mg LA QD 持續 9 天 | 10 mg | diltiazem | ↑ 10% | ↑ 16% |
| Ketoconazole | 200 mg BID 持續 9 天 | 100 mg | ketoconazole | ↓ 13% | ↓ 16% |
| 乙炔雌二醇和 Norgestimate | 乙炔雌二醇 0.035 mg 和 norgestimate 0.250 mg 持續 21 天 | 5 mg QD 持續 21 天 | 乙炔雌二醇<br>norelgestromin<br>norgestrel | ↑ 7%<br>↑ 10%<br>↑ 13% | ↓ 2%<br>↑ 9%<br>↑ 17% |

ND = 未定；QD = 每日一次；q6h = 每 6 小時；q12h = 每 12 小時；BID = 每日兩次；LA = 長效型。

* 單劑，除非另行說明。

† AUC=AUC(INF) 適用於投予單劑的藥物，而 AUC=AUC(TAU) 適用於投予多劑的藥物。

‡ 結果包括所有受試者。

§ 百分比變化 (併用/未併用藥物，無變化=0%)；↑ 和 ↓ 分別表示暴露量增加和減少。

112.04.19

下列試驗曾探討saxagliptin和 dapagliflozin併用 metformin，治療以 metformin 無法充分控制血糖的第二型糖尿病 (T2DM) 成人病人。Saxagliptin、dapagliflozin及 metformin (併用或附加療法)的治療，相較於活性藥物對照組或安慰劑試驗組併用 metformin，都可改善 HbA1c，且達到統計顯著。

12.1 於接受 Metformin治療的病人，使用 Saxagliptin及Dapagliflozin作為附加治療

在一項為期 24 週的活性對照試驗中，於控制不佳的第二型糖尿病成人病人，評估其於metformin的背景療法下，併用5mg saxagliptin/ 10mg dapagliflozin的療效。
此試驗是為期 24 週的隨機分配、雙盲、活性對照的優效性試驗 (NCT016060007)，於使用metformin單一療法且血糖控制不佳的第二型糖尿病成人病人(HbA1c ≥8% 至 ≤12%)，比較其每日一次 5mg saxagliptin 和10mg dapagliflozin併用metformin XR與10mg dapagliflozin和安慰劑附加 metformin或 5mg saxagliptin 和安慰劑附加 metformin之結果。
在第 24 週時，相較於dapagliflozin加上metformin或saxagliptin加上metformin，併用 5mg saxagliptin和10mg dapagliflozin加上metformin可降低HbA1c，並達到統計顯著，且有較高比例的病人達到 HbA1c <7% (見表 7)。

**表 7：在第 24 週時，5mg Saxagliptin 併用10mg Dapagliflozin加上Metformin的HbA1c結果***

| **療效參數** | **5mg Saxagliptin 和10mg Dapagliflozin + Metformin** | | |
|---|---|---|---|
| | **5mg Saxagliptin 和 10 mg Dapagliflozin + Metformin** | **10mg Dapagliflozin + Metformin** | **5mg Saxagliptin + Metformin** |
| N† | 179 | 179 | 176 |
| 基線 (平均值) | 8.9 | 8.9 | 9.0 |
| 自基線變化 (校正平均值) (95% CI) | -1.49 (-1.64, -1.34) | -1.23 (-1.38, -1.08) | -1.00 (-1.15, -0.85) |
| 相較於 dapagliflozin + metformin 的差異 (校正平均值) (95% CI) | -0.26‡ (-0.47, -0.05) | | |
| 相較於 saxagliptin + metformin 的差異 (校正平均值) (95% CI) | -0.49§ (-0.70, -0.27) | | |
| 達到 HbA1c <7% 的病人百分比 | 40.2¶ | 21.2¶ | 16.5¶ |

* 共變數分析納入所有基線後資料，不論使用急救藥物或停藥。模型估計值是以多重插補法計算而得，在建模當中，遺失第 24 週資料受試者的安慰劑療效因子均已排除。
† 接受隨機分配服用至少 1 劑雙盲試驗藥物，且具有 HbA1c 基線數值的受試者人數。

112.04.19

‡ p 值 = 0.0148。

§ p 值 <0.0001。

¶ 根據預先指定的第一型誤差控制方法，未達統計顯著。

在第 24 週時，相較於基線的體重校正平均值變化(使用全部數值，不論是否使用急救藥物或停藥)，5mg saxagliptin 和10mg dapagliflozin加上metformin組為 -2.0 kg，10mg dapagliflozin加上metformin組為 -2.3 kg，5mg saxagliptin加上metformin組為 0 kg。

12.2 接受 Dapagliflozin 加上 Metformin 的病人，使用 Saxagliptin 做為附加治療

總計 315 名第二型糖尿病病人參加這項為期 24 週的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，針對基準點 HbA1c ≥7% 至 ≤10.5% 的病人，評估 saxagliptin 附加至 dapagliflozin 和 metformin 的療效與安全性 (NCT01619059)。這些受試者的平均年齡為 54.6 歲，其中 1.6% 為 75 歲以上，且 52.7% 為女性。試驗族群包含白人 87.9%、黑人或非裔美國人 6.3%、亞洲人 4.1%和其他種族 1.6%。基線時試驗族群罹患糖尿病平均 7.7 年，平均 HbA1c 為 7.9%。基線平均 eGFR 為 93.4 mL/min/1.73 $m^2$。參加試驗之前，病人需已接受穩定劑量的 metformin (每天 ≥1500 mg) 至少 8 週。合格受試者完成篩選期後，將開始導入治療期，包括 16 週開放標記 metformin 和 10 mg dapagliflozin 治療。導入期之後，合格受試者隨機分配至 5 mg saxagliptin (N=153) 或安慰劑 (N =162)。

附加 saxagliptin 治療組的 HbA1c 自基準點減幅大於安慰劑組，且達到統計顯著 (見表 8)。

**表 8：Saxagliptin 附加於 Dapagliflozin 及 Metformin 的安慰劑對照試驗，第 24 週 HbA1c 自基線的變化§**

| 療效參數 | 5mg Saxagliptin (N=153) † | 安慰劑 (N=162)† |
|---|---|---|
| | 併用 Dapagliflozin 和 Metformin | |
| **第 24 週 HbA1c (%)*** | | |
| 基線 (平均值) | 8.0 | 7.9 |
| 自基線變化 (校正平均值‡)<br>95% 信賴區間 | -0.5<br>(-0.6, -0.4) | -0.2<br>(-0.3, -0.1) |
| 與安慰劑的差異 (校正平均值)<br>95% 信賴區間 | -0.4¶<br>(-0.5, -0.2) | |
| 達到 HbA1c < 7% 的病人比例 | 35.3 | 23.1 |

* 共變數分析納入所有基線後資料，不論使用急救藥物或停藥。模型估計值是以多重插補法計算而得，在建模當中，遺失第 24 週資料受試者的安慰劑療效因子均已排除。

† N 為隨機分配且接受治療的病人數。

‡ 基線校正後的最小均方。

§ Saxagliptin 組隨機分配受試者中的 6.5% (n=10) 及安慰劑組隨機分配受試者中的 3.1% (n=5)，缺少第 24 週自基準點變化的 HbA1c 資料。在提早停用試驗藥物的受試者中，saxagliptin 組 9.1% (11 名中有 1 名) 和安慰劑組 16.7% (6 名中有 1 名) 的受試者在第 24 週測量 HbA1c。

¶ p 值 <0.0001

112.04.19

12.3 心血管安全性試驗

已在 SAVOR (Saxagliptin 對糖尿病病人心血管疾病之治療結果 - 心肌梗塞血栓溶解療法) 試驗中評估過 saxagliptin 的心血管風險，這是一項多中心、多國合作、隨機分配、雙盲試驗，針對動脈粥狀硬化心血管疾病風險高的成年第二型糖尿病病人，比較 saxagliptin (N=8280) 和安慰劑 (N=8212)。在隨機分配的試驗受試者中，97.5% 完成試驗，而追蹤持續時間的中位數約為 2 年 (NCT01107886)。

受試者年齡至少 40 歲、HbA1c ≥6.5% 且具有心血管疾病的多重危險因子 (21% 的隨機分配受試者；男性年齡 ≥55 歲及女性 ≥60 歲，加上血脂異常、高血壓或目前吸菸之中的至少一項額外危險因子)，或確診罹患心血管疾病 (79% 的隨機分配受試者)，定義為缺血性心臟病、周邊血管疾病或缺血性中風病史。整體而言，所有治療組的糖尿病藥物使用情形相近 (metformin 69%、胰島素 41%、磺醯脲類藥物 40%、TZD 6%)。心血管疾病藥物的使用情形也類似 (血管收縮素轉化酵素 [ACE] 抑制劑或血管收縮素受體阻斷劑 [ARB] 79%、statin 類藥物 78%、阿斯匹靈 75%、β 阻斷劑 62%，及非阿斯匹靈抗血小板藥物 24%)。

絕大多數受試者為男性 (67%) 及白種人 (75%)，平均年齡 65 歲。約 16% 的族群具有中度 (eGFR ≥30 至 ≤50 mL/min/1.73 $m^2$) 至重度 (eGFR <30 mL/min/1.73 $m^2$) 腎功能不全，而 13% 之前曾有心臟衰竭病史。QTERN 禁用於 eGFR 低於 45 mL/min/1.73 $m^2$ 的病人。受試者罹患第二型糖尿病的持續時間中位數約為 10 年，且平均基準點 HbA1c 濃度為 8.0%。

SAVOR 的主要分析為首次發生重大心血管不良事件 (MACE) 的間隔時間。SAVOR 中的重大心血管不良事件定義為，心血管死亡或非致命心肌梗塞 (MI) 或非致命缺血性中風。兩個治療組的 MACE 發生率類似：安慰劑組每 100 病人年 3.8 件 MACE，saxagliptin 組每 100 病人年 3.8 件 MACE，估計 HR：1.0；95.1% CI：(0.89，1.12)。此信賴區間的上限為 1.12，排除大於 1.3 之風險邊界。

試驗中 99% 的受試者取得存活狀態。SAVOR 試驗期間有 798 件死亡案例。Saxagliptin 組死亡的病人人數 (5.1%) 高於安慰劑組 (4.6%)。治療組之間的所有成因死亡率之死亡風險沒有統計差異 (HR：1.11；95.1% CI：0.96，1.27)。

12.4 Dapagliflozin對心血管事件的影響 (DECLARE)

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

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

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

平均罹患糖尿病的期間為11.9年，其中22.4%的病人不到5年。平均eGFR為85.2 mL/min/1.73 $m^2$，其中7.4%的病人eGFR低於60 mL/min/1.73 $m^2$。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/$m^2$。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降血糖藥物，82.0%的病人以metformin治療、

112.04.19

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：1) 心衰竭住院或心血管死亡，和2) 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2.30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%的信賴區間(0.84, 1.03)。此信賴區間的上限為1.03，其排除了1.3的預先指定之不劣性邊際。

Dapagliflozin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dapagliflozin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9, 圖2及圖3)。

**表9: 在DECLARE試驗中，主要及腎臟複合式指標*和其單一指標之治療效果**

| | **發生事件的病人數 n(%)** | | | |
|---|---|---|---|---|
| **療效變數 (首次發生的時間)** | **Dapagliflozin 10 mg N=8582** | **安慰劑 N=8578** | **風險比例 (95% CI)** | **p值** |
| **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) | 0.005 |
| **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) | 0.172 |
| 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) | <0.001 |
| 心血管死亡 | 245 (2.9) | 249 (2.9) | 0.98 (0.82, 1.17) | 0.830 |
| 心肌梗塞 | 393 (4.6) | 441 (5.1) | 0.89 (0.77, 1.01) | 0.080 |
| 缺血性中風 | 235 (2.7) | 231 (2.7) | 1.01 (0.84, 1.21) | 0.916 |
| **腎臟複合式指標§** | 127 (1.5) | 238 (2.8) | 0.53 (0.43, 0.66) | <0.001 |

112.04.19
衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 腎臟複合式指標的單一指標 | | | | |
| 持續性eGFR下降 | 120 (1.4) | 221 (2.6) | 0.54 (0.43, 0.67) | <0.001 |
| 末期腎病 | 6 (<0.1) | 19 (0.2) | 0.31 (0.13, 0.79) | 0.013 |
| 腎因性死亡 | 6 (<0.1) | 10 (0.1) | 0.60 (0.22, 1.65) | 0.324 |

N=病人人數，CI=信賴區間，CV=心血管，MI=心肌梗塞。

* 全分析組。

ǂ 複合式指標中各單一指標之總事件數。

§ 持續性eGFR下降 ≥ 40%至eGFR <60 ml/min/1.73 $m^2$確診、末期腎病 ( 透析≥ 90 天或腎臟移植，持續性 eGFR <15 ml/min/1.73 $m^2$確診) 和腎因性死亡。

**圖 2: 在DECLARE試驗中第一次發生心衰竭住院或心血管死亡的時間**

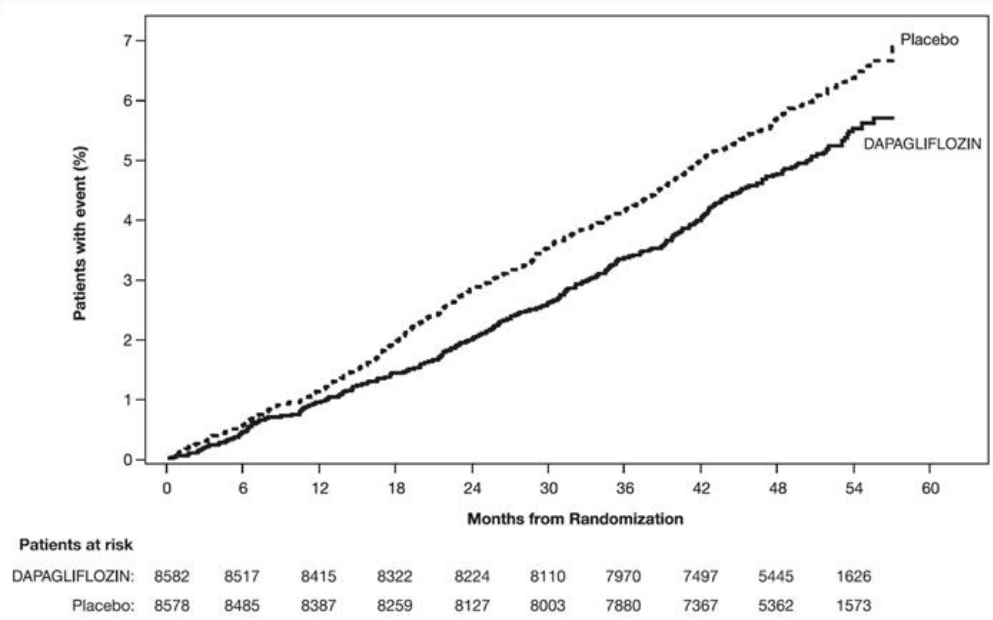
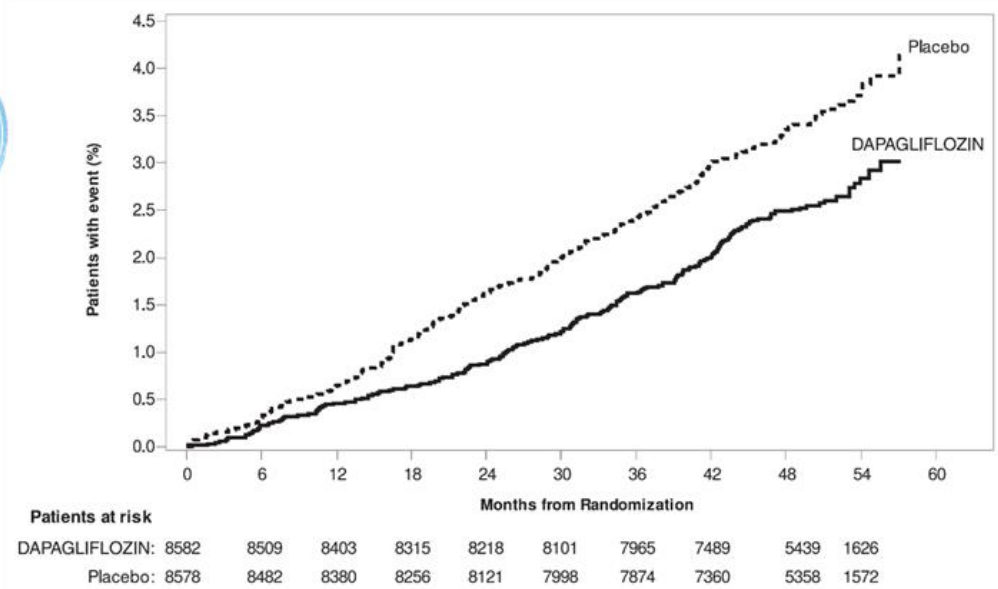


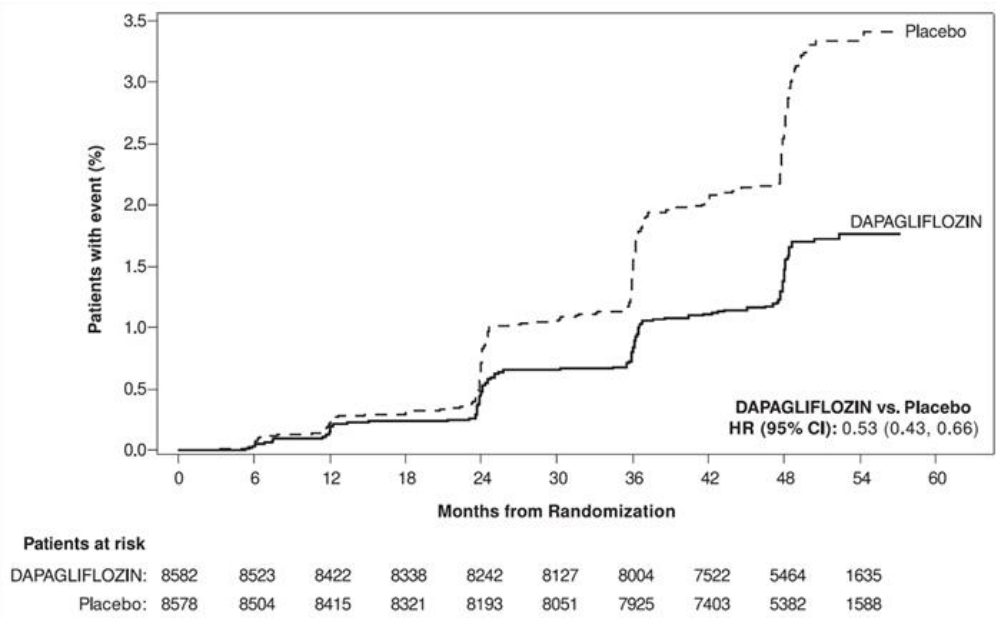

**圖 3: 在DECLARE試驗中第一次發生心衰竭住院的時間**

112.04.19
衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署




Dapagliflozin組相較於安慰劑組，其降低持續性eGFR下降 ≥ 40%確診、末期腎病或腎因性死亡之複合事件的發生率較佳 (HR 0.53 [95% CI 0.43, 0.66]) (圖4)。無論病人是否具腎功能不全，皆觀察到dapagliflozin組的治療效益優於安慰劑組。Dapagliflozin的療效在eGFR和UACR的子群中皆一致。

**圖4: 在DECLARE試驗中，第一次發生持續性eGFR下降≥ 40%、末期腎病和腎因性死亡的時間**




腎臟複合式指標的定義為：持續性eGFR下降 ≥ 40%至eGFR <60 ml/min/1.73 $m^2$確診、末期腎病 (透析≥ 90 天或腎臟移植，持續性eGFR <15 ml/min/1.73 $m^2$確診) 或腎因性死亡。
CI：信賴區間，HR：風險比例。

在先前無白蛋白尿的病人，dapagliflozin組相較於安慰劑組，可降低持續性白蛋白尿(UACR>30mg/g)的發生率(HR 0.79 [95% CI 0.72, 0.87])。在先前無巨量白蛋白尿的病人，dapagliflozin組相較於安慰劑組，可降低新發生的巨量白蛋白尿(UACR>300mg/g) (HR 0.54 [95% CI 0.45, 0.65])。在先前具巨量白蛋白尿的病人，dapagliflozin組相較於安慰劑組，其對

112.04.19

巨量白蛋白尿的恢復較佳(HR 1.82 [95% CI 1.51, 2.20])。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

2片x14錠鋁箔盒裝。

13.2 效期

請見外盒上所標示的效期。

13.3 儲存條件

儲存於 30°C以下。

15 其他

製造廠名稱：AstraZeneca Pharmaceuticals LP
製造廠地址：4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, USA
包裝廠名稱：AstraZeneca AB
包裝廠地址：SE-151 85 Sodertalje, Sweden
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

版本日期：2022年12月

QTERN 為阿斯特捷利康集團之註冊商標。

**製造廠**

| | |
|---|---|
| AstraZeneca Pharmaceuticals LP | 4601 HIGHWAY 62 EAST, MOUNT VERNON, INDIANA 47620 USA |
| ASTRAZENECA AB | SE-151 85 SODERTALJE SWEDEN |

**藥商**

| | |
|---|---|
| 臺灣阿斯特捷利康股份有限公司 | 台北市大安區敦化南路二段207號21樓 |