

康併莎持續性藥效膜衣錠

2.5毫克/1000毫克、**5毫克/500毫克**、**5毫克/1000毫克**

KOMBIGLYZE XR®
(saxagliptin and metformin HCl extended-release) Tablets
2.5 mg/1000 mg, 5 mg/500 mg, 5 mg/1000 mg

| | |
|----------------|-----------------|
| | 本藥由醫師處方使用 |
| 2.5 毫克/1000 毫克 | 衛署藥輸字第 025455 號 |
| 5 毫克 / 500 毫克 | 衛署藥輸字第 025454 號 |
| 5 毫克/1000 毫克 | 衛署藥輸字第 025453 號 |

警語：乳酸中毒

乳酸中毒是一種罕見卻嚴重的併發症，可能是由於 metformin 在體內堆積造成的。患者若有下列情況，則風險會隨之增加：如敗血症、脫水、飲酒過度、肝功能不全、腎功能不全、或急性腎臟性衰竭。
乳酸中毒通常是在不知覺的情況下發生，伴有非專一性症狀，例如：不適、肌肉痛、呼吸窘迫、昏昏欲睡、和嚴重一性酸瀉。實驗室檢驗與異常包括低 pH 值、陰離子差距 (anion gap) 增加，以及血中乳酸濃度升高。如果懷疑是乳酸中毒，應停止使用 KOMBIGLYZE XR，立即讓患者住院治療。【見警語及注意事項 (5.1) 。

1 適應症

適用於配合飲食與運動，以改善下列第二型糖尿病患者 的血糖控制：已在接受 saxagliptin 與 metformin 合併治療者；或僅使用 saxagliptin 或 metformin 但控制不佳者。【見臨床試驗 (13) 。

1.1 使用上的限制：

KOMBIGLYZE XR 不適用於第一型糖尿病或糖尿病酮酸血症。

2 用法用量

本藥由醫師處方使用。

2.1 建議劑量

KOMBIGLYZE XR 的劑量應根據患者目前的治療方案、有效性及耐受性做個別調整。KOMBIGLYZE XR 通常每天服用一次，與晚餐併餐，漸進地提高劑量以降低 metformin 對腸胃道的副作用。現有劑量規格如下：

- KOMBIGLYZE XR 持續性藥效膜衣錠 (saxagliptin 與持效型 metformin HCl) 5 毫克 /500 毫克
- KOMBIGLYZE XR 持續性藥效膜衣錠 (saxagliptin 與持效型 metformin HCl) 5 毫克 /1000 毫克
- KOMBIGLYZE XR 持續性藥效膜衣錠 (saxagliptin 與持效型 metformin HCl) 2.5 毫克 /1000 毫克

對於需使用 saxagliptin 5 毫克而目前未使用 metformin 治療的患者，KOMBIGLYZE XR 的建議起始劑量為每日一次 saxagliptin 5 毫克 / 持效型 metformin 500 毫克，以漸進的方式提高劑量以降低 metformin 對腸胃道的副作用。

對於已使用 metformin 治療的患者，KOMBIGLYZE XR 的劑量應該要提供與原先所服用的 metformin 劑量相同，或最接近的適當治療劑量。從立即釋放型 metformin 轉換成持效型 metformin 之後，應密切監測血糖控制，據以調整劑量。

需使用 saxagliptin 2.5 毫克與持效型 metformin 治療的患者，可使用個別的成分。每日最大建議劑量為 saxagliptin 5 毫克與持效型 metformin 2000 毫克。並無特別針對之前以其他口服降血糖劑治療轉換至以 KOMBIGLYZE XR 治療的患者進行的安全性及有效性的研究。第二型糖尿病患者任何治療上的改變皆應謹慎處理並適度監測，因為血糖控制可能發生變化。KOMBIGLYZE XR 治療時必須嚴格控糖，絕不可磨蹭，切勿隨意減停。KOMBIGLYZE XR 的非活性成分有時可能會以類似於原藥錠的渣塊從糞便排出。

2.2 與 CYP3A4/5 的強力抑制劑併用時的劑量調整
與強效的 cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5) 抑制劑 (如 ketoconazole、atazanavir、clarithromycin、indinavir、itraconazole、nefazodone、nelfinavir、ritonavir、saquinavir 及 telithromycin) 合併使用時，saxagliptin 的最大建議劑量是 2.5 mg 每日一次。這些患者的 KOMBIGLYZE XR 劑量限制是 2.5 毫克 /1000 毫克一天一次。【見用法用量 (2.1)、藥物交互作用 (7.1)、及臨床藥理學 (12.3)。

2.3 與胰島素分泌劑 (例如磺胺類 Sulfonylurea) 或胰島素同時使用
為盡量減少低血糖的風險，當 KOMBIGLYZE XR 與胰島素分泌劑類藥物 (例如磺胺類 sulfonylurea) 或胰島素同時使用，胰島素分泌劑劑量或胰島素的劑量可能需降低。【參見警語及注意事項 (5.10) 。

3 劑型與含量

- KOMBIGLYZE XR 持續性藥效錠 (saxagliptin 與持效型 metformin HCl) 5 毫克 / 500 毫克：淡綠色至棕色，兩面凸出、膠囊形膜衣錠，一面印有「5/500」，另一面印有「4222」之藍色字樣。
- KOMBIGLYZE XR 持續性藥效錠 (saxagliptin 與持效型 metformin HCl) 5 毫克 / 1000 毫克：粉紅色，兩面凸出、膠囊形膜衣錠，一面印有「5/1000」，另一面印有「4223」之藍色字樣。
- KOMBIGLYZE XR 持續性藥效錠 (saxagliptin 與持效型 metformin HCl) 2.5 毫克 / 1000 毫克：淺黃至淡黃色，兩面凸出、膠囊形膜衣錠，一面印有「2.5/1000」，另一面印有「4222」之藍色字樣。

4 禁忌症

KOMBIGLYZE XR 禁用於下列患者：

- 腎功能不全 (例如：血清肌酸酐濃度為 1.5 mg/dL [男性] 或 ≥ 1.4 mg/dL [女性]；或肌酸酐清除率異常)，這也可能是由心臟血管虛脫 (cardiovascular collapse) (休克)、急性心肌梗塞和敗血症等情況造成的。
- 對 metformin hydrochloride 過敏。
- 急性或慢性代謝性酸中毒，包括糖尿病酮酸血症。糖尿病酮酸血症應該用胰島素治療。
- 禁用於對於 KOMBIGLYZE XR 或 saxagliptin 曾發生嚴重過敏反應，如全身過敏反應、血管性水腫、或剝落性皮炎病，或是對於本品之任何成分過敏者。【參見警語及注意事項 (5.14) 及不良反應 (6.2) 。

5 警語及注意事項

5.1 乳酸中毒

乳酸中毒是一種罕見但嚴重的代謝併發症。在使用 KOMBIGLYZE XR 治療期間，可能會因為 metformin 堆積在體內而導致乳酸中毒。若發生乳酸中毒，大約 50% 的患者會死亡。一些病理生理情況 (包括糖尿病)，以及發生顯著的組織低灌注 (hypoperfusion) 和缺氧的時候，也很可能和乳酸中毒有關。乳酸中毒的特點是血中的乳酸濃度升高 (> 5 mmol/L)、血液酸鹼值 (pH) 降低、陰離子差距 (anion gap) 變大的電解質不平衡、和乳酸 / 丙酮酸 (lactate/pyruvate) 比值增加，當 metformin 被認為是乳酸中毒的原時，通常可以看到 metformin 的血漿濃度 > 5 µg/mL。根據報告，接受 metformin 治療的患者發生乳酸中毒的比率非常低 (大約是每 1000 人年有 0.03 例，大約每 1000 人年有 0.015 例死亡病例)。在臨床試驗中有接受 metformin 治療的患者超過 20,000 人年，但都沒有發生乳酸中毒的報告。所報告的病例主要是發生於有顯著腎功能不全 (包括本來就有腎臟病，或腎臟血流低下) 的糖尿病患者，通常是因同時接受多種內科 / 外科問題，和同時使用多種藥物所致。需要藥物處理的鬱血性心衰徵患者，尤其是具有低血流灌注和缺氧風險的不穩定或急性鬱血性心衰徵患者，發生乳酸中毒的風險會增加。腎功能不全的程度越嚴重和患者年紀越大，乳酸中毒的風險也越高。因此，定期檢測服用 metformin 患者的腎功能，並且使用 metformin 最低有效劑量，可以顯著降低乳酸中毒的危險。尤其是治療老年人時，一定要仔細檢測腎功能。對於 ≥ 80 歲的患者，除非肌酸酐清除率檢查顯示其腎功能沒有減低，否則不能接受 metformin 治療，因為這些患者比較容易發生乳酸中毒。此外，當發生與缺藥、脫水或敗血症相關的情況時，要立即停止 metformin 治療。因為肝功能不全可能會顯著降低低血糖反應的能力，所以對於在臨床上下或檢查室中檢查出有肝病可能徵兆的患者，應考慮避免使用 metformin。應該警告服用 metformin 的患者，不要大量喝酒，因為酒精會加強 metformin 對肝代謝的影響。另外，在進行任何血管內注射放射線顯影劑的檢查及任何手術前，都應暫時停止服用 metformin【見警語及注意事項 (5.4, 5.7, 5.8, 5.12) 。

乳酸中毒通常都是在不知不覺的情況下發作，只伴有非一性症狀，例如：不適、肌肉痛、呼吸窘迫、昏昏欲睡、和非專一性酸瀉。更為嚴重的酸中毒可能還會體溫過低、低血壓和頑固型心搏停滯的現象。患者和醫師都必須知道這些症狀可能很重要，也要指示患者若有這些症狀，必須立即通知醫師。【見警語及注意事項 (5.13) 。

在釐清情況前，必須先停止 metformin 治療。此時需要評估血清電解質、酮體、和血糖，如果需要，可以額外再評估血液酸鹼值 (pH)、乳酸濃度和甚至血中 metformin 的濃度等。當患者服用 metformin 劑量固定後，才出現在治療初期常發生的胃腸症狀，就不太可能與藥物有關。後期出現的胃腸症狀，可能是因為乳酸中毒或其他嚴重疾病造成。

服用 metformin 的患者，如果發酸靜脈血中乳酸濃度低於正常範圍的上限，但低於 5 mmol/L 時，不一定是乳酸中毒，或許可以用其他機制來解釋，例如：糖尿病控制不良或肥胖、劇烈運動，或在檢體處理時所發生的技術問題【見警語及注意事項 (5.9) 。

對於凡是出現代謝性酸中毒，但缺乏酮體酸中毒證據 (酮尿和酮血症) 的糖尿病患者，應懷疑乳酸中毒的可能。

乳酸中毒是急症，必須住院治療。服用 metformin 患者若發生乳酸中毒，必須立即停藥，並迅速採取一般性支持措施。因為 metformin hydrochloride 可以透過腎清除 (在良好的血液動力情況下，清除率高達 170 mL/min)，所以建議立刻進行血液透析，以矯正酸中毒和排除堆積在體內的 metformin。這種處理方式通常可以迅速逆轉症狀和康復【見禁忌症 (4) 與警語及注意事項 (5.7, 5.8, 5.11, 5.12, 5.13) 。

5.2 胰臟炎

上市後曾經有服用 saxagliptin 的患者發生急性胰臟炎的報告。在一個收錄有動脈硬化性心血管疾病 (Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD) 或有 ASCVD 多種危險因子的受試者的心血管預防後試驗 (SAVOR 試驗) 中，被確診急性胰臟炎病例的有 9 接受 saxagliptin 的患者中有 17/8240 例 (0.2%)，而在接受安慰劑的患者中有 8/8173 例 (0.1%)。其中原本就有胰臟炎危險因子的，在接受 saxagliptin 的患者中有 88%(15/17)，在接受安慰劑的患者中則是 100%(9/9)。開始服用 KOMBIGLYZE XR 之後，要仔細觀察患者有無胰臟炎的症狀和徵象。如果懷疑是胰臟炎，要立即停用 KOMBIGLYZE XR，並開始治療的處置。有胰臟炎病史的患者使用 KOMBIGLYZE XR 時，是否會增加胰臟炎的風險仍未知。

5.3 心衰竭

在收錄有 ASCVD 或有 ASCVD 多種危險因子的受試者的心血管預防後試驗 (SAVOR 試驗) 中，相較於隨機接受安慰劑的患者 (228/8212, 2.8%)，有較多隨機分配到 saxagliptin 的患者因急性心衰竭住院 (289/8280, 3.5%)。發生首次事件時隨時間分析顯示，saxagliptin 因心衰竭住院的風險較高 (預估危險比：1.27; 95% CI: 1.07, 1.51)。有心衰竭病史的患者和腎功能不全患者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的患者前，要考慮 KOMBIGLYZE XR 的風險和效益。治療期間觀察患者有無心衰竭的徵兆和症狀。告知患者心衰竭的典型症狀，並且立即通報此類症狀。如果發生心衰竭，評估並按照目前的標準療法處理，且考慮停用 KOMBIGLYZE XR。

5.4 評估腎功能

Metformin 大部分經由腎臟排除，所以腎功能不全的程度越嚴重，metformin 在患者體內蓄積和乳酸中毒的風險越大。因此，腎功能不全患者禁止使用 KOMBIGLYZE XR 治療 (見禁忌症 (4))。
在開始 KOMBIGLYZE XR 治療前要先評估腎功能，之後每年至少要做一次，以確定腎功能正常。對於預料可能會演變成腎功能不全的患者 (例如老年人)，必須定期評估腎功能，若有腎功能不全的證據，必須立即停止 KOMBIGLYZE XR 治療。

5.5 肝功能不全

由於肝功能不全患者使用 metformin 曾與一些乳酸中毒的病例有關，所以不建議肝功能不全的患者使用 KOMBIGLYZE XR。

5.6 維生素 B₁₂ 濃度

根據為期 29 週的 metformin 對照臨床試驗顯示，約有 7% 患者本來正常的血清維生素 B₁₂ 濃度會降到正常濃度以下，但並沒有臨床表徵；這可能是因為干擾從 B₁₂ 內因子 (intrinsic factor) 複合體吸收 B₁₂ 所致，然只要補充與食有關，而且只停止使用 metformin 或補充維生素 B₁₂，似乎就可迅速恢復。建議服用 KOMBIGLYZE XR 的患者每年檢查一次血液參數，若出現任何顯著的異常，都要查明原因並加以處理 (見不良反應 (6.1))。

有些人 (維生素 B₁₂ 或鈣攝量不足或吸收不良) 似乎比較容易發生維生素 B₁₂ 濃度低於正常的情況。對於這些患者，每隔 2 到 3 年例行檢查一次血清維生素 B₁₂ 濃度可能有助。

5.7 喝酒

酒精會加強 metformin 對乳酸鹽代謝的影響。應警告患者在接受 KOMBIGLYZE XR 治療期間不要過量喝酒。

5.8 外科手術

進行任何手術之前，都必須先暫時停止 KOMBIGLYZE XR 的治療 (無限制期食物和液體攝取的小手術除外)，而且在患者恢復進食與評估腎功能確定正常之前，不可重新開始服藥。

5.9 先前控制良好的第二型糖尿患者的臨床狀況改善
對於服用 KOMBIGLYZE XR 以控制良好的第二型糖尿病患者，若出現檢驗數值異常或臨床症狀 (尤其是明確或不確定的疾病)，應立即評估是否為酮酸中毒或乳酸中毒。評估項目包括血清電解質和酮體、血糖值。若有需要，應做酸鹼值 (pH)、乳酸、丙酮酸或血清尿酸等也有幫助。如果發生酸中毒，無論是哪一種型式，都必須立即停止 KOMBIGLYZE XR 治療，改用其他適當的藥物控制血糖。

5.10 併用 Sulfonylurea 或胰島素造成之低血糖

當 saxagliptin 與磺胺類 (sulfonylurea) 或與胰島素等造成低血糖的藥物併用時，低血糖發生率增加，比安慰劑與磺胺類 (sulfonylurea) 或與胰島素併用時為高【參見不良反應 (6.1) 。

因此以計畫進行此類檢查的患者，在檢查時則檢查前都要先暫停 KOMBIGLYZE XR 治療，檢查後亦須持續服用 48 小時，直至重新評估腎功能確定正常後，才能重新開始服用藥物。

5.13 缺氧狀態

心血管虛脫 (休克)、急性鬱血性心衰竭、急性心肌梗塞，和其他以缺氧為特徵的

情況等曾與乳酸中毒有關，也可能造成腎前性氮血症 (prerenal azotemia)。當服用 KOMBIGLYZE XR 的患者發生這類狀況，必須立即停藥。

5.14 過敏反應

上市後有使用 saxagliptin 治療的患者發生嚴重過敏反應的報告，這些反應包括全身過敏反應、血管性水腫、和剝落性皮炎病。這些不良反應在開始 saxagliptin 治療的前三個月內出現；有些發生在投予第一劑之後。如果懷疑嚴重過敏過敏反應，應停用 KOMBIGLYZE XR，評估其他可能造成此過敏反應的原因，並以其其他的糖尿病治療替代。【參見不良反應 (6.2) 。

對於任何二氦基喹啉 (DPP4) 抑制劑有血管性水腫反應病史之患者應小心使用，因此類患者使用 KOMBIGLYZE XR 治療是否較易產生血管性水腫反應仍未知。

5.15 嚴重和導致無法行動的關節痛

雙狀狀狀酶 -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。這些病患是在開始用藥後第一天或幾天後發生關節疼痛症狀。患者停藥後可能緩解症狀。部分患者於用藥後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 抑制劑可能為導致嚴重且持續性關節疼痛的原因，考慮適時停藥並選用其他 DPP-4 抑制劑。

5.16 大血管事件

臨床試驗中並沒有確切的證據足以證明 KOMBIGLYZE XR 或其他糖尿病藥物可以降低大血管事件 的風險。

6 不良反應

下列嚴重不良反應在下方或仿單其他部分有更詳細的討論：

- 胰臟炎【參見警語和注意事項 (5.2) 。
- 心衰竭【參見警語和注意事項 (5.3) 。
- 併用 Sulfonylurea 或胰島素造成之低血糖【參見警語和注意事項 (5.10) 。
- 過敏反應【參見警語和注意事項 (5.14) 。

6.1 臨床試驗經驗

因為臨床試驗是在各種不同的條件下所進行，所以藥物臨床試驗中觀察到的不良反應發生率，無法與其他藥物臨床試驗的發生率直接比較，也未必能反應臨床實務上所觀察到的不良反應發生率。

療效試驗之不良反應

Metformin hydrochloride

在一項緩釋型 metformin 單一療法安慰劑對照臨床研究中，腹瀉與噁心 / 嘔吐在接受 metformin 治療的患者中的通報率超過 5%，並且在接受安慰劑治療的患者中更常見 (腹瀉：9.6% 對 2.6%；噁心 / 嘔吐：6.5% 對 1.5%)。在接受安慰劑 metformin 治療的患者中，有 0.6% 因為腹瀉停止服藥。

Saxagliptin

表 1 中的數據是源自於 5 項安慰劑對照臨床試驗的合併分析結果【參見臨床研究 (14) 。

表 1 表中顯示的數據反映 882 名使用 saxagliptin 且平均使用期間為 21 週的患者。這些患者中的平均年齡為 55 歲，1.4% 為 75 歲以上，48.4% 為男性，67.5% 為白人，4.6% 為黑人或非裔美國人，17.4% 為亞洲人，其他 10.5% 和 9.8% 為西班牙裔或拉丁美洲裔。基準時期受試族群的糖尿病病程平均 5.2 年，平均 HbA1c 為 8.2%。基準時期 91% 的患者腎功能被估計為正常或輕度腎功能不全 (eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m³)。

表 1 顯示與使用 saxagliptin 有關的常見不良反應，但不包括低血糖。這些不良反應在 saxagliptin 治療組比安慰劑組更常見，且在 saxagliptin 治療組患者中的發生率至少是 5%。

| 表 1：在安慰劑對照試驗中*， saxagliptin 5 mg 治療組發生率 ≥ 5% 且高於安慰劑組的不良反應 | 患者 % | |
|--|-------------------------|--------------|
| | saxagliptin 5 mg | 安慰劑 |
| | N=882 | N=799 |
| 上呼吸道感染 | 7.7 | 7.6 |
| 血尿酸增加 | 6.8 | 6.1 |
| 頭痛 | 6.5 | 5.9 |
| * 這 5 項安慰劑對照試驗包含兩項單一療法試驗，以及下列藥物的附加合併療法試驗各一項：metformin、thiazolidinedione 及 glyburide。此表說明 24 週的數據，不論有無臨床救援。 | | |

在 saxagliptin 2.5 mg 治療組，頭痛 (6.5%) 是唯一發生率 ≥ 5% 且高於安慰劑組的不良反應。

在本合併分析中，saxagliptin 2.5 mg 組或 5 mg 組治療組發生率 ≥ 2% 且高於安慰劑組 ≥ 1% 的不良反應包括：鼻竇炎 (各為 2.9%、2.6% 對 1.6%)，腹痛 (各為 2.4%、1.7% 對 0.5%)，胃腸炎 (各為 1.9%、2.3% 對 0.9%)，嘔吐 (2.2%、2.3% 對 1.3%)。

在併用 thiazolidinedione (TZD) 的附加試驗中，saxagliptin 5 mg 治療組的周邊水腫發生率高於安慰劑組 (分別是 8.1% 和 4.3%)。saxagliptin 2.5 mg 治療組的周邊水腫發生率是 3.1%。所通報的周邊水腫不良反應均未導致停用試驗藥物。在作為單一療法時，saxagliptin 2.5 mg 治療組和 saxagliptin 5 mg 相較於安慰劑組，周邊水腫的發生率是 3.6% 和 2% 對 3%。在作為併用 metformin 的附加合併療法時是 2.1% 和 1.2% 對 2.2%，在作為併用 glyburide 的附加合併療法時是 2.4% 和 1.2% 對 2.2%。

Saxagliptin (綜合 2.5 mg、5 mg、10 mg 的分析結果) 與安慰劑對照組的骨折發生率各為每 100 人年 1.0 及 0.6 例。10 mg 的劑量不是核准劑量。使用 saxagliptin 患者的骨折發生率並不會隨時間而提高。尚未確定因果關係，非臨床試驗也未證實 saxagliptin 對骨折有不良影響。

臨床試驗中觀察到一個血小小板減少病例，經診斷為自發性血小板缺乏紫斑症，該案例與 saxagliptin 用藥的關係不明。

在 saxagliptin 2.5 mg 治療組，saxagliptin 5 mg 治療組及安慰劑組，患者因不良事件而停止治療的比例各為 2.2%、3.3% 及 1.8%。與提早停藥相關的最常見不良事件 (saxagliptin 2.5 mg 組或 5 mg 組至少有 2 名以上患者發生) 包括淋巴球計少 (各為 0.1%、0.5% 對 0%)、紅疹 (0.2%、0.3% 對 0.3%)、血中肌酸酐水平高 (0.3%、0% 對 0%)、血中肌酸酐濃度升高 (0.1%、0.2% 對 0%)。

與胰島素併用之不良反應

在胰島素的附加試驗中【參見臨床試驗 (14.1) 。

不良事件 (包括嚴重不良事件和因不良事件停藥) 的發生率，除了短證實的低血糖之外，saxagliptin 組和安慰劑組之間是相似的【參見不良反應 (6.1) 之低血糖小節)。

未曾接受治療之第二型糖尿病患者，併用 saxagliptin 及立即釋放型 metformin 的相關不良反應。

表 2 顯示在另一項未曾接受治療的患者併用 saxagliptin 與 metformin 之 24 週活性藥物對照研究中，≥ 5% 患者通報的不良反應 (不論試驗主持人對因果關係的評估為何)。

表 2：未曾接受治療的患者併用 saxagliptin 及立即釋放型 metformin 作為起始治療：Saxagliptin 5 mg 合併立即釋放型 Metformin 治療組，發生率 ≥ 5%，而且發生率高於 Metformin 單一治療組的不良反應

| | 患者人數 (%) | |
|----|--------------------------------------|-------------------|
| | Saxagliptin 5 mg + Metformin* | Metformin* |
| | N=320 | N=328 |
| 頭痛 | 24 (7.5) | 17 (5.2) |
| 腹痛 | 22 (6.9) | 13 (4.0) |

* 立即釋放型 metformin 的起始劑量是每天 500 mg，逐漸調高至每天 2000 mg 的最高劑量。

在併用 saxagliptin 與立即釋放型 metformin 的患者中，無論是作為立即釋放型 metformin 的 saxagliptin 附加合併療法，或是在未曾接受治療的患者中作為起始治療，腹瀉都是在這兩項臨床試驗任一治療組中，唯一發生率 ≥ 5% 的胃腸道不良反應。在併用立即釋放型 metformin 的 saxagliptin 附加合併療法試驗中，在 saxagliptin 2.5 mg 治療組、saxagliptin 5 mg 治療組及安慰劑組，腹瀉的發生率各為 9.9%、5.8% 及 11.2%。當未曾接受治療的患者併用 saxagliptin 與立即釋放型 metformin 作為起始治療時，在接受 saxagliptin 5 mg 併用立即釋放型 metformin 的發生率為 6.9%；在安慰劑併用立即釋放型 metformin 組則為 7.3%。

低血糖

在 saxagliptin 的臨床試驗中，低血糖不良反應是根據所有患者自訴的低血糖事件，並未要求同時測量血糖，有些患者的血糖值則是正常的，因此無法確定這些報告全都反映了真正的低血糖。

使用 saxagliptin 2.5 mg、5 mg、安慰劑單一療法的低血糖發生率各為 4%、5.6%、4.1%；併用立即釋放型 metformin 附加合併治療，低血糖發生率各為 7.8%、5.8%、5.5%。未曾接受治療的患者併用 saxagliptin 5 mg 和立即釋放型 metformin 後，低血糖的發生率是 3.4%，併用安慰劑和立即釋放型 metformin 患者的低血糖發生率則是 4%。

在針對單獨使用 metformin 控制不佳的患者，比較 saxagliptin 5 mg 和 glipizide 附加治療的活性藥物對照試驗中，低血糖的發生率在 saxagliptin 5 mg 組是 3% (13 名患者發生 19 起事件)，glipizide 組是 36.3% (156 名患者發生 750 起事件)。saxagliptin 治療組沒有入通報經驗有症狀的低血糖 (伴指指尖血糖值 ≤ 50 mg/dL)，而 glipizide 治療組有 35 人 (8.1%) (p<0.0001)。

在 saxagliptin 附加於胰島素的試驗中，低血糖的總發生率在 saxagliptin 5 mg 組是 18.4%，安慰劑組是 19.9%。然而，經歷實有症狀的低血糖 (伴有指尖血糖值 ≤ 50 mg/dL) 在 saxagliptin 5 mg 組的發生率是 6.3%。比安慰劑 (3.3%) 較高。而在有合併使用胰島素及 metformin 的病人中，經歷實有症狀的低血糖發生率在 saxagliptin 5 mg 組是 4.8% 相較於在安慰劑組是 1.9%。

在 saxagliptin 附加於 metformin 加上 sulfonylurea 的試驗中，低血糖的總發生率在 saxagliptin 5 mg 組是 10.1%；安慰劑組是 6.3%。Saxagliptin 治療組有 1.6% 的患者通報經歷實的低血糖症狀，但安慰劑組則無【參見警語及注意事項 (5.10) 。

過敏反應

過敏相關的事件，如荨麻疹、面部水腫、5 項試驗合併的分析通報，至第 24 週時，使用 saxagliptin 2.5 mg、5 mg、安慰劑的患者各為 1.5%、1.5%、0.4%。服用 saxagliptin 的患者發生的過敏病例，均不需住院治療。試驗主持人亦認為無威脅生命之虞。在這項合併分析中，有一名接受 saxagliptin 治療的患者，因急性荨麻疹與臉部水腫停藥。

腎功能不全

在 SAVOR 試驗中，與腎功能不全有關的不良反應，包括實驗室檢驗數值變化 (即，與基準值相比)：血清肌酸酐加倍且大於 6 mg/dL)；在 saxagliptin 治療組有 5.8% 患者 (483/8280) 通報，安慰劑組有 5.1% 患者 (422/8212) 通報。在 saxagliptin 治療組與安慰劑組，最常見的不良反應均包括腎功能不全 (2.1% 對 1.9%)、急性腎衰竭 (1.4% 對 1.2%) 和尿蛋白增加 (0.8% 對 0.9%)。從基準期到治療結束時，saxagliptin 治療組患者的 eGFR 平均降低 2.5 mL/min/1.73 m²。安慰劑組患者的平均降低 2.4 mL/min/1.73 m²。隨機分配到 saxagliptin 治療組的受試者中，eGFR 低於 50 mL/min (即正常或輕度腎功能不全) 下降到 ≤ 50 mL/min (即中度或重度腎功能不全) 的受試者 (421/5227, 8.1%) 比隨機分配到安慰劑組者 (344/5073, 6.8%)。有腎臟不良反應通報的受試者比例隨基準期腎功能改善程度和年齡增加而增加，不論治療分配為何。

感染

Saxagliptin 到目前為止，在 saxagliptin 的對照臨床試驗已解盲的資料庫中，4959 名接受 saxagliptin 治療的患者已有 6 例 (0.12%) 核結病的通報 (每 1000 人年 1.1) 例，相比之下，在 2868 名接受比較藥物治療的患者中，則無核結病通報。這 6 個核結病病例有 2 個都經實地檢驗確診。其餘病例的資料有限或被推定診斷為核結病。這 6 個病例都不是在美國或西歐發生。一例發生在加拿大，這名來自印尼的患者最近去過印尼。直到通報核結病之前，saxagliptin 治療持續了 144 天到 929 天。四起病例的治療後乙肝球計數皆落在參考範圍之內。一名患者在開始使用 saxagliptin 之前有淋巴球減少症，這種情況在整個 saxagliptin 治療期間保持穩定。最後一名患者在通報核結病之前四個月左右，有一次淋巴球計數低於正常值。沒有使用 saxagliptin 有關的肺結核自發性通報。因果關係尚未建立，至今累積的病例太少，無法確定發病率是否與使用 saxagliptin 有關。

到目前為止，在 saxagliptin 的對照臨床試驗資料庫中，有一名接受 saxagliptin 治療的患者可能發生機會性感染，他在接受 saxagliptin 治療約 60 天後發生疑似食物中毒的致死性沙門桿菌敗血症。沒有與使用 saxagliptin 有關的機會性感染的自發性通報。

生命徵象

服用 saxagliptin 或併用 saxagliptin 和 metformin 的患者，其生命徵象未出現具有臨床意義的變化。

實驗室檢驗

絕對淋巴球計數

Saxagliptin 治療組

Metformin hydrochloride

未曾進行特效型 metformin 分佈的研究；然而，口服立即釋放型 metformin 850 mg 單一劑量後，metformin 的擬似分布容積 (apparent volume of distribution, V/F) 平均是 654±358 L。與 sulfonylurea 類藥物超過 90% 與蛋白質結合相反，metformin 幾乎不會與血漿蛋白質結合。Metformin 分配到紅血球的模式，大概呈現為一時間的函數。與大量與血漿蛋白質結合的 sulfonylurea 類藥物比較，metformin 幾乎不會與血漿蛋白質結合，因此不大可能與蛋白質結合率高的藥物如 salicylate 類、sulfonamide 類、chloramphenicol、及 probenecid 交互作用。

代謝

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，其效能是 saxagliptin 的一半。因此，強效的 CYP3A4/5 抑制劑和誘導劑，會改變 saxagliptin 及其活性代謝物的藥動學。【見藥物交互作用 (7.1)】

Metformin hydrochloride

以健康受試者為對象的靜脈注射單一劑量研究顯示，metformin 不經改變而由尿液排泄，並未進行肝臟代謝 (在人體未區別代謝產物)，也不經由膽汁排泄。未曾進行特效型 metformin 的代謝研究。

排泄

Saxagliptin

Saxagliptin 經由腎臟排泄與肝臟代謝。授予 ¹⁴C-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度 (radioactivity) 的形式從尿液排除。Saxagliptin 的平均腎臟清除率 (~230 mL/min) 在大平均估計腎絲球過濾速率 (~120 mL/min)，代表有一些腎臟主動分泌作用。所授予的放射性藥物，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。對健康的受試者授予 saxagliptin 5 mg 的口服單一劑量之後，saxagliptin 及其主要代謝產物的平均未相半衰期 (t_{1/2}) 各為 2.5 小時及 3.1 小時。

Metformin hydrochloride

腎臟清除率大約比肌酸酐 (creatinine) 清除率高出 3.5 倍，這表示腎小管分泌是 metformin 主要的排除途徑。口服之後，所吸收的藥物約有 90% 在最初的 24 小時內經由腎臟途徑排除，血漿排除半衰期約為 6.2 小時。在血液中的排除半衰期約為 17.6 小時，這表示 metformin 可能分佈於紅血球。

特定族群

腎功能不全

KOMBIGLYZE XR

在腎功能減退的患者身上 (以測得的肌酸酐清除率為依據)，metformin 的血漿及血液半衰期會延長，而且其腎臟清除率減少與肌酸酐清除率的減少成比例。腎功能不全的患者使用 metformin，乳酸中毒的風險會增加。由於 KOMBIGLYZE XR 含有 metformin，所以腎功能不全的患者禁止使用 KOMBIGLYZE XR【見禁忌 (4) 與警語及注意事項 (5.4)】。

肝功能不全

尚未對肝功能不全患者進行 metformin 的藥動學研究。肝功能不全患者使用 metformin 會與一些乳酸中毒有關。由於 KOMBIGLYZE XR 含有 metformin，所以不建議肝功能不全的患者使用 KOMBIGLYZE XR【見警語及注意事項 (5.5)】。

身體質量指數

Saxagliptin

不建議根據身體質量指數 (BMI) 調整劑量，在群體藥動學分析中，BMI 並非為 saxagliptin 及其活性代謝產物的擬似清除率的顯著共變數。

性別

Saxagliptin

不建議根據性別調整劑量，Saxagliptin 的藥動學並無性別差異。相較於男性，女性的活性代謝產物暴露量高出 25%，但這種差異不大可能有臨床相關性。在群體藥動學分析中，性別並非為 saxagliptin 及其活性代謝產物的清除率的顯著共變數。

Metformin hydrochloride

依據性別 (男性 19 人，女性 16 人) 進行分析時，metformin 的藥動學參數在正常受試者及第二型糖尿病患者之間並無顯著差異。同樣地，針對第二型糖尿病患者進行的對照性臨床研究中，metformin 的降血糖作用在男性和女性之間相當。

老年人

Saxagliptin

不建議單獨根據年齡調整劑量。老年受試者 (65-80 歲) saxagliptin 的幾何平均 C_{max} 和幾何平均 AUC 值分別比年輕受試者 (18-40 歲) 高出 23% 和 59%。在老年與年輕受試者之間，活性代謝產物的藥動學差異通常反映在所觀察到的 metformin 藥動學差異上。在年輕與年老的受試者之間，saxagliptin 及其活性代謝產物的藥動學差異可能有多种因素，包括腎功能及代謝能力隨老年紀老邁而減退。在群體藥動學分析中，年齡並非為 saxagliptin 及其活性代謝產物的擬似清除率的顯著共變數。

Metformin hydrochloride

以健康老年受試者的對照性藥動學研究的有限資料顯示，和年輕的健康受試者相較之下，老年人的 metformin 總血漿清除率降低、半衰期延長、C_{max} 提高。從這些數據看出，metformin 的藥動學特性可能隨著老化而產生變化，主要是由於腎功能改變所致。

對老年人不該停用 KOMBIGLYZE XR 治療，除非測定肌酸酐清除率證實腎功能正常【見警語及注意事項 (5.1, 5.4)】。

種族與族群

Saxagliptin

不建議根據種族調整劑量。曾有一項群體藥動學分析比較 saxagliptin 及其主要代謝產物在 309 名白人和 105 名非白人 (由六個種族群體組成) 中的藥動學。在這兩個群體之間，並未偵測到 saxagliptin 及其活性代謝產物的藥動學有顯著差異。

Metformin hydrochloride

目前尚未進行不同種族間的 metformin 藥動學參數研究。在以第二型糖尿病患者為對象的對照性臨床研究中，metformin 用於白人 (n=249)、黑人 (n=51) 及西班牙裔 (n=24) 的降血糖效果相當。

藥物交互作用研究

目前尚未進行 KOMBIGLYZE XR 的藥動學交互作用研究，然而曾對 saxagliptin 和 metformin 這兩種成分分別進行此類研究。

藥物交互作用的體外評估

在體外試驗，saxagliptin 及其活性代謝產物不會抑制 CYP1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1 或 3A4，也不會誘導 CYP1A2、2B6、2C9 或 3A4。因此，預料 saxagliptin 不會改變經由這些酵素代謝的併發藥物的清除率。Saxagliptin 為 P- 糖蛋白 (P-gp) 的受質，但並非 P-gp 的重要抑制劑或誘導劑。藥物交互作用的體內評估

表 3：服藥物對 Saxagliptin 和活性代謝物 5-hydroxy Saxagliptin 全身暴露量的影響

| 併服藥物 | 併服藥物劑量* | Saxagliptin 劑量* | 幾何平均比率 (有/無併服藥物的比率) 無影響=1.00 | |
|--|---|-----------------|--|------------------|
| | | | AUC [†] | C _{max} |
| 以下無須調整劑量： | | | | |
| Metformin | 1000mg | 100mg | saxagliptin 0.98 5-hydroxy saxagliptin 0.99 | 0.79 0.88 |
| Glyburide | 5mg | 10mg | saxagliptin 0.98 5-hydroxy saxagliptin ND | 1.08 ND |
| Pioglitazone [‡] | 45mg QD 服用 10 天 | 10mg QD 服用 5 天 | saxagliptin 1.11 5-hydroxy saxagliptin ND | 1.11 ND |
| Digoxin | 第一天 0.25mg q6h，第二天 q12h，隨後 QD 服用 5 天 | 10mg QD 服用 7 天 | saxagliptin 1.05 5-hydroxy saxagliptin 1.06 | 0.99 1.02 |
| Simvastatin | 40mg QD 服用 8 天 | 10mg QD 服用 4 天 | saxagliptin 1.12 5-hydroxy saxagliptin 1.02 | 1.21 1.08 |
| Diltiazem | 360mg LA QD 服用 9 天 | 10mg | saxagliptin 2.09 5-hydroxy saxagliptin 0.66 | 1.63 0.57 |
| Rifampin [†] | 600mg QD 服用 6 天 | 5mg | saxagliptin 1.24 5-hydroxy saxagliptin 0.43 | 0.47 1.39 |
| Omeprazole | 40mg QD 服用 5 天 | 10mg | saxagliptin 1.13 5-hydroxy saxagliptin ND | 0.98 ND |
| Aluminum hydroxide + magnesium hydroxide + simethicone | aluminum hydroxide: 2400mg magnesium hydroxide: 2400mg simethicone: 240mg | 10mg | saxagliptin 0.97 5-hydroxy saxagliptin ND | 0.74 ND |
| Famotidine | 40mg | 10mg | saxagliptin 1.03 5-hydroxy saxagliptin ND | 1.14 ND |
| 與強效 CYP3A4/5 抑制劑併服時，KOMBIGLYZE XR 劑量限制在 2.5mg/1000mg 每日一次【參見藥物交互作用 (7.1) 和用法用量 (2.2)】： | | | | |
| Ketoconazole | 200mg BID 服用 9 天 | 100mg | saxagliptin 2.45 5-hydroxy saxagliptin 0.12 | 1.62 0.05 |
| Ketoconazole | 200mg BID 服用 7 天 | 20mg | saxagliptin 3.67 5-hydroxy saxagliptin ND | 2.44 ND |

* 單一劑量，除非另有說明。Saxagliptin 10 毫克不是核准劑量。
† 就授予單一劑量的藥物而言，AUC=AUC(INF)，就授予多劑量的藥物而言，AUC=AUC(TAU)

[‡] 結果排除一名受試者
[§] 在 24 小時的間隔期間，對血漿中 dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) 活性的抑制作用不受 rifampin 之影響
ND= 未測定；QD= 每日一次；q6h=6 小時一次；q12h=12 小時一次；BID= 每日二次；LA= 長效

表 4：Saxagliptin 對併服藥物全身暴露量的影響

| 併服藥物 | 併服藥物劑量* | Saxagliptin 劑量* | 幾何平均比率 (有/無併服藥物的比率) 無影響=1.00 | |
|----------------------------------|--|-----------------|--|------------------|
| | | | AUC [†] | C _{max} |
| 以下無須調整劑量： | | | | |
| Metformin | 1000mg | 100mg | metformin 1.20 | 1.09 |
| Glyburide | 5mg | 10mg | pioglitazone 1.06 | 1.16 |
| Pioglitazone [‡] | 45mg QD 服用 10 天 | 10mg QD 服用 5 天 | pioglitazone 1.08 | 1.14 |
| Digoxin | 第一天 0.25mg q6h，第二天 q12h，隨後 QD 服用 5 天 | 10mg QD 服用 7 天 | digoxin 1.06 | 1.09 |
| Simvastatin | 40mg QD 服用 8 天 | 10mg QD 服用 4 天 | simvastatin 1.04 | 0.88 |
| Diltiazem | 360mg LA QD 服用 9 天 | 10mg | diltiazem 1.10 | 1.16 |
| Ketoconazole | 200mg BID 服用 9 天 | 100mg | ketoconazole 0.87 | 0.84 |
| Ethinyl estradiol 及 Norgestimate | ethinyl estradiol 0.035mg 及 norgestimate 0.250mg 服用 21 天 | 5mg QD 服用 21 天 | ethinyl estradiol 1.07 norgestrolmin 1.10 | 0.98 1.09 |
| | | | norgestrel 1.13 | 1.17 |

* 單一劑量，除非另有說明。Saxagliptin 10 毫克不是核准劑量。
† 就授予單一劑量的藥物而言，AUC=AUC(INF)，就授予多劑量的藥物而言，AUC=AUC(TAU)

[‡] 結果排除一名受試者
ND= 未測定；QD= 每日一次；q6h=6 小時一次；q12h=12 小時一次；BID= 每日二次；LA= 長效

表 5：併服藥物對血漿 Metformin 全身暴露量的影響

| 併服藥物 | 併服藥物劑量* | Metformin 劑量* | 幾何平均比率 (有/無併服藥物的比率) 無影響=1.00 | |
|-------------|---------|---------------|------------------------------|-------------------|
| | | | AUC [†] | C _{max} |
| 以下無須調整劑量： | | | | |
| Glyburide | 5mg | 850mg | metformin 0.91 [‡] | 0.93 [‡] |
| Furosemide | 40mg | 850mg | metformin 1.09 [‡] | 1.22 [‡] |
| Nifedipine | 10mg | 850mg | metformin 1.16 | 1.21 [‡] |
| Propranolol | 40mg | 850mg | metformin 0.90 | 0.94 |
| Ibuprofen | 400mg | 850mg | metformin 1.05 [‡] | 1.07 [‡] |
| Cimetidine | 400mg | 850mg | metformin 1.40 | 1.61 |

* metformin 和併用藥物均授予單一劑量
† AUC=AUC(INF)
‡ 除非另有說明
[§] 算術平均比率

表 6：Metformin 對併服藥物全身暴露量的影響

| 併服藥物 | 併服藥物劑量* | Metformin 劑量* | 幾何平均比率 (有/無併服藥物的比率) 無影響=1.00 | |
|-------------|---------|---------------|-------------------------------|-------------------|
| | | | AUC [†] | C _{max} |
| 以下無須調整劑量： | | | | |
| Glyburide | 5mg | 850mg | glyburide 0.78 [‡] | 0.63 [‡] |
| Furosemide | 40mg | 850mg | furosemide 0.87 [‡] | 0.69 [‡] |
| Nifedipine | 10mg | 850mg | nifedipine 1.10 [‡] | 1.08 [‡] |
| Propranolol | 40mg | 850mg | propranolol 1.01 [‡] | 1.02 [‡] |
| Ibuprofen | 400mg | 850mg | ibuprofen 0.97 [‡] | 1.01 [‡] |
| Cimetidine | 400mg | 850mg | ibuprofen 0.95 [‡] | 1.01 |

* metformin 和併用藥物均授予單一劑量
† AUC=AUC(INF)
‡ 除非另有說明
[§] 算術平均比率，差異的 p 值 < 0.05

[¶] 報告的 AUC (0-24hr)

[§] 算術平均比率

13 非臨床毒理學

13.1 致毒性：致突變性與生殖力損害

致毒性

KOMBIGLYZE XR

未曾進行動物實驗評估 KOMBIGLYZE XR 的致毒性、致突變性與生殖力損害。以下資料是以 saxagliptin 和 metformin 個別的研究為依據。

Saxagliptin

不論是於小鼠 (50、250、600 mg/kg) 或大鼠 (25、75、150、300 mg/kg) 試驗中，saxagliptin 在測試最高劑量下並未引發遺毒。在小鼠試驗中，受評估的最高劑量大約相當於 MRHD 5 mg/ 天暴露量的 870 倍 (雄鼠) 及 1165 倍 (雌鼠)。在大鼠試驗中，暴露量將近 MRHD 的 355 倍 (雄鼠) 及 2217 倍 (雌鼠)。

Metformin hydrochloride

在大鼠 (給藥時間 104 週) 及小鼠 (給藥時間 91 週) 已有進行的長期致毒性研究，

最高劑量分別達到 900 mg/kg/day 及 1500 mg/kg/day。根據體表面積比較，這些劑量都約為 metformin 人類每日最大建議劑量 2000 mg 的 4 倍。在雄性小鼠及雌性白鼠都沒有發現 metformin 具致毒性的證據。同樣地，也沒有在雄性大鼠觀察到 metformin 有引發腫瘤的可能。然而，使用 900 mg/kg/day 的雌性大鼠，雌性子宮基質息肉的發生率卻有提高的現象。

致突變性

Saxagliptin

在體外 Ames 細菌分析、體外初級人類淋巴細胞遺傳學分析、活體大鼠口服微核分析、活體大鼠口服 DNA 修復試驗、以及用大鼠胃腸液沖洗大鼠進行的口服活體/體外細胞遺傳試驗，並未發現 saxagliptin (無論是是否含有代謝活化) 會導致突變，也不會造成染色體斷裂。活性代謝產物在體外 Ames 細菌分析中沒有致突變性。

Metformin hydrochloride

下列體外測試顯示 metformin 不具致突變性：Ames 測試 (S. typhimurium)、基因突變測試 (小鼠淋巴瘤細胞) 或染色體具常測試 (人類淋巴球)。活體小鼠微核測試的結果也顯示 metformin 沒有致突變性。

生殖力損害

Saxagliptin

在大鼠生殖力試驗中，雄鼠從交配前 2 週、交配期間，一直到預定結束時 (總共約 4 週) 接受胃管灌食口服劑量，雌鼠則在交配前 2 週直到妊娠第 7 天接受胃管灌食口服劑量。在暴露量約為 MRHD 的 603 倍 (雄鼠) 及 776 倍 (雌鼠) 時，並未觀察到對生殖力的不良影响。在更高造成母體毒性的劑量下 (約為 MRHD 的 2069 倍和 6138 倍)，胎兒的吸收作用也增加。在約為 MRHD 的 6138 倍的劑量下，觀察到動情週期、生殖力、排卵及著床的其他影響。

Metformin hydrochloride

在高達 600 mg/kg/day 的劑量下，metformin 不會影響雄性及雌性大鼠的生殖力，根據體表面積比較，此劑量約為 metformin 人類每日最大建議劑量的 3 倍。

13.2 動物毒理學

Saxagliptin

Saxagliptin 會使長尾獼猴的四肢出現不良的皮膚變化 (尾部、指端、陰囊及/或鼻子的疥癬及/或潰瘍)。在劑量大於或等於 20 倍 MRHD，皮膚病灶尚為可逆，但在某些情況下不可復逆，且於更高暴露量時會造成壞死。當暴露量近似 (1 至 3 倍) 5 mg MRHD 時，並未觀察到不良的皮膚變化。在 saxagliptin 的人體臨床試驗中，並未見到與猴子上皮膚病灶有臨床相關的形勢。

14 臨床試驗

未曾以 KOMBIGLYZE XR 作過臨床療效或安全性研究，以評估其對糖化血紅素 A1C (A1C) 減少的影響。KOMBIGLYZE XR 與同時授予 saxagliptin 錠和 metformin hydrochloride 特效錠的生體相等性已被證實，但未進行 KOMBIGLYZE XR 與同時授予 saxagliptin 錠和 metformin hydrochloride 立即釋放錠之間相互影響的可用的研究。Metformin hydrochloride 特效錠與 metformin hydrochloride 立即釋放錠的吸收程度類似 (按 AUC 衡量)，然而特效錠的最高血漿濃度卻比同一劑量之立即釋放錠低約 20%。

14.1 降血糖療效試驗

已在針對單獨使用 metformin 控制血糖效果不好、以及只靠飲食和運動控制血糖效果不好且未曾接受降血糖藥物的第二型糖尿病患者進行併用 saxagliptin 錠和 metformin hydrochloride 立即釋放錠的研究。在這二個試驗中，與對照組相比，早上授予 saxagliptin 併用各種劑量的 metformin hydrochloride 立即釋放錠治療對於糖化血紅素 A1C (A1C)、空腹血糖值 (FPG) 和施行標準口服葡萄糖耐量試驗 (OGTT) 後的餐後 2 小時血糖值 (PPG) 產生臨床相關和顯著的改善。A1C 降低在各次族群都可以觀察到，包括性別、年齡、種族、身體質量指數 (BMI) 等。在這二個試驗中，併用 saxagliptin 和立即釋放型 metformin hydrochloride 治療類似體重減輕的情況與單獨給予立即釋放型 metformin hydrochloride 治療相似。

在一個活性藥物對照，比較 saxagliptin 或 glipizide 附加療法的研究，共 858 名單獨使用 metformin 控制不佳的第二型糖尿病患者，以及在一個安慰劑對照試驗之次群體，包括 314 名用胰島素和 metformin 後血糖控制不佳的患者，比較 saxagliptin 5 mg 或安慰劑附加療法，並在一個比較 saxagliptin 和安慰劑附加於 257 名以 metformin 和 sulfonylurea 控制不佳的患者之臨床試驗中，評估 saxagliptin 與立即釋放型 metformin 合併使用的療效。

在一項為期 24 週的雙盲、隨機試驗中，服用立即釋放型 metformin 500 mg 每日二次至少 8 週的患者，隨機分配至繼續服用立即釋放型 metformin 500 mg 每日二次，或服用併用特效型 metformin 1000 mg 每日一次或 1500 mg 每日一次，A1C 從基準值到 24 週的平均變化為：立即釋放型 metformin 治療組 0.1% (95% 信賴區間 0%，0.3%)，特效型 metformin 1000mg 治療組 0.3% (95% 信賴區間 0.1%，0.4%)，特效型 metformin 1500 mg 治療組 0.1% (95% 信賴區間 0%，0.3%)。這個試驗的結果顯示，接受立即釋放型 metformin 治療的患者，可以安全地用相同的每日總劑量轉換為特效型 metformin，最高劑量達 2000 mg 每天一次。從立即釋放型 metformin 轉換到特效型 metformin 之後，應密切監測血糖控制，據此調整劑量。

早上和晚上服用 Saxagliptin

一項為期 24 週的單一療法試驗，評估一系列的 saxagliptin 用量。未曾接受治療且血糖控制不良 (A1C ≥ 7% 至 ≤ 10%) 的第二型糖尿病患者，經過兩週的單盲飲食、運動及安慰劑導入期。總計 365 名患者隨機分配至接受 saxagliptin 2.5 mg 每天早上一次、5 mg 每天早上一次、2.5 mg 每日可調高到 5 mg 每天早上一次、5 mg 每天晚上一次，或安慰劑治療。在試驗期間未達到指定血糖目標的患者，以 metformin 救援療法，附加於安慰劑或 saxagliptin 治療。各治療組隨機分配的患者人數為 71 至 74 人。相較於安慰劑，saxagliptin 5 mg 每天早上一次或 5 mg 每天晚上一次治療，可使 A1C 顯著改善 (安慰劑校正後平均降幅各為 -0.4% 及 -0.3%)。

Saxagliptin 與立即釋放型 Metformin 併用於未曾接受治療的患者
總計 1306 名未曾接受治療的第二型糖尿病患者參加此項為期 24 週的隨機分配、雙盲、活性藥物對照試驗，評估 saxagliptin 與立即釋放型 metformin 合併作為起始治療對於僅以飲食及運動無法適當控制血糖患者 (A1C ≥ 8% 至 ≤ 12%) 的療效與安全性。患者必須未曾接受治療才能進入此項試驗。

達到目標標準的患者進入單盲、為期 1 週的飲食與運動安慰劑導入期。患者隨機分配至四治療組：saxagliptin 5 mg + 立即釋放型 metformin 500 mg、saxagliptin 10 mg + 立即釋放型 metformin 500 mg、saxagliptin 10 mg + 安慰劑、或立即釋放型 metformin 500 mg。安慰劑 (saxagliptin 核准的最大建議劑量是每日 5 mg；saxagliptin 每日 10 mg 的療效並不大於每日 5 mg)，而且 saxagliptin 10 mg 的劑量不是核准劑量)。Saxagliptin 每天服用一次、施用立即釋放型 metformin 的三個治療組，每週兩次 metformin 的劑量，每次提高每日 500 mg 劑量。在可耐受的情況下，依空服血糖數據，最高可調到每日 2000 mg。試驗期間未達成指定血糖目標的患者，以 pioglitazone 救援作為附加療法。相較於安慰劑 + metformin，併用 saxagliptin 5 mg 與立即釋放型 metformin 治療時，A1C、FPG 及 PPG 均顯著改善 (表 7)。

表 7：針對未曾接受治療的患者，以 Saxagliptin 併用立即釋放型 Metformin 之安慰劑對照試驗中第 24 週的血糖數據*

| 療效指標 | Saxagliptin 5mg + Metformin N=320 | 安慰劑 + Metformin N=328 |
|---|-----------------------------------|-----------------------|
| 血紅素 A1C (%) | N=306 | N=313 |
| 基準值 (平均) | 9.4 | 9.4 |
| 相較於基準值的變化 (校正後平均値 [†]) | -2.5 | -2.0 |
| 與安慰劑 + metformin 的差異 (校正後平均値 [†]) | -0.5 [‡] | |
| 95% 信賴區間 | (-0.7, -0.4) | |
| 達到 A1C < 7% 的患者百分比 | 60% [§] (185/307) | 41% (129/314) |
| 空腹血糖葡萄糖 (mg/dL) | N=315 | N=320 |
| 基準值 (平均) | 199 | 199 |
| 相較於基準值的變化 (校正後平均値 [†]) | -60 [‡] | -47 [‡] |
| 與安慰劑 + metformin 的差異 (校正後平均値 [†]) | -13 [‡] | |
| 95% 信賴區間 | (-19, -6) | |
| 餐後 2 小時血糖 (mg/dL) | N=146 | N=141 |
| 基準值 (平均) | 340 | 355 |
| 相較於基準值的變化 (校正後平均値 [†]) | -138 | -97 |
| 與安慰劑 + metformin 的差異 (校正後平均値 [†]) | -41 [‡] | |
| 95% 信賴區間 | (-57, -25) | |

* 意圖治療 (ITT) 族群，採用試驗中最後一次觀察數據，或需要 pioglitazone 救援治療前最後一次觀察數據。
† 以基準值校正後的最小均方。
‡ 相較於安慰劑 + metformin，p < 0.0001
§ 相較於安慰劑 + metformin，p < 0.05

Saxagliptin 附加於立即釋放型 Metformin 合併治療

</