

控糖穩膜衣錠 5 毫克/10 毫克

Qtern® 5mg/10mg Film-Coated Tablets

本藥須由醫師處方使用
衛部藥輸字第 027467 號

1 適應症及用途

QTERN 是 saxagliptin 和 dapagliflozin 的固定劑量複方藥，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 dapagliflozin 和 saxagliptin 的自由組合(free combination)治療時。

2 用法用量

2.1 用量

對於血容量不足的病人，建議先矯治此狀況再開始使用 QTERN [見警語及注意事項(5.3) 及特定族群使用(8.5, 8.6)]。

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

請勿將 QTERN 錠劑分開或切開。

2.2 腎功能不全病人

開始 QTERN 治療之前建議先評估腎功能，且之後定期評估。

估計腎絲球過濾率 (eGFR) 低於 60 mL/min/1.73 m² 的病人，不應開始使用 QTERN。

如果 eGFR 降至持續低於 60 mL/min/1.73 m²，應停用 QTERN [見警語及注意事項(5.5) 及特定族群使用(8.6)]。

QTERN 禁用於 eGFR 低於 45 mL/min/1.73 m² 的病人 [見禁忌(4)]。

2.3 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) [見藥物交互作用(7.1)]。

3 劑型及劑量強度

QTERN 錠含 10 mg dapagliflozin 及 5 mg saxagliptin，是淺棕色至棕色、雙凸圓形膜衣錠，一面印有 5/10、另一面印有 1122 之藍色字樣。

4 禁忌

QTERN 禁用於下列病人：

- 對 dapagliflozin 或 saxagliptin 有嚴重過敏反應病史，包括急性過敏、血管性水腫或剝落性皮膚疾病 [見警語及注意事項(5.8) 及不良反應(6.1)]。
- 中度至重度腎功能不全 (eGFR 低於 45 mL/min/1.73 m²)、末期腎病 (ESRD) 或接受透析的病人 [見特定族群使用(8.6)]。
- 對 dapagliflozin 或 saxagliptin 有禁忌者。

5 警語及注意事項

5.1 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。

5.2 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。

5.3 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 [見不良反應(6.1)]，尤其是腎功能不全的病人 (eGFR <60 mL/min/1.73 m²)、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。eGFR <60 mL/min/1.73 m² 的病人，不應開始使用 QTERN。開始治療後，監測低血壓的表徵及症狀。

5.4 酮酸中毒

上市後監測曾發現，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。

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，包括胰島素劑量減少、急性發熱性疾病、由於疾病或手術導致熱量攝取減少、暗示可能發生胰島素缺乏的胰臟疾病 (如第一型糖尿病、胰臟炎或胰臟手術病史) 和酗酒。

開始 QTERN 之前，考慮病人病史中可能造成容易發生酮酸中毒的因子，包括任何原因導致胰臟胰島素缺乏、熱量攝取減少及酗酒。對於接受 QTERN 治療的病人，應考慮監測酮酸中毒，並在已知容易發生酮酸中毒的臨床情況中 (如由於急性疾病或手術而長期空腹) 暫時停用 QTERN [見不良反應 (6.2)]。

5.5 急性腎損傷及腎功能不全

Dapagliflozin 會導致血管內容積收縮 [見警語及注意事項 (5.3)]，並且可能引起腎功能不全 [見不良反應 (6.1)]。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：這些通報有包含 65 歲以下的病人。

在開始 QTERN 之前，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 (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。

Dapagliflozin 會增加血清肌酸酐，降低 eGFR。老年病人及腎功能不全的病人可能比較容易受到這些變化的影響。開始使用 QTERN 後，可能發生與腎功能有關的不良反應 [見不良反應 (6.1)]。如果病人的 eGFR 降至持續低於 60 mL/min/1.73 m²，停用 QTERN。QTERN 禁用於 eGFR 低於 45 mL/min/1.73 m² 的病人 [見用法用量 (2.2)、禁忌 (4) 和特定族群使用 (8.6)]。

5.6 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 [見不良反應 (6.2)]。

5.7 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 [見不良反應 (6.1)]。

5.8 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。

5.9 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 [見不良反應 (6.1)]，應適當地監測和治療。

5.10 低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 升高

使用 dapagliflozin 會發生 LDL-C 升高 [見不良反應 (6.1)]。開始 QTERN 後，監測 LDL-C 並依照護標準治療。

5.11 膀胱癌

在 dapagliflozin 的 22 個臨床研究中，報導的新診斷膀胱癌病例在用 dapagliflozin 治療的病人中有 10/ 6045 例

(0.17%)，在用安慰劑/對照品治療的病人中有 1/3512 例 (0.03%)。排除診斷膀胱癌時暴露於研究藥物不到 1 年的病人後，有 4 例使用 dapagliflozin，無病例使用安慰劑/對照品。在基線時，治療組之間膀胱癌的危險因子和血尿 (已經存在腫瘤的潛在指標) 平衡。病例數太少，不能確定這些事件的出現是否與 dapagliflozin 有關。

目前沒有足夠的數據來確定 dapagliflozin 是否對已存在的膀胱癌有影響。因此在有活動性膀胱癌的病人，不應使用 QTERN。在有膀胱癌病史的病人，應考慮使用 QTERN 的血糖控制效益與癌症復發的未知風險。

5.12 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 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，考慮適時停藥並避用其他 DPP-4 抑制劑 [見不良反應 (6)]。

5.13 大疱型類天皰瘡

使用 DPP-4 抑制劑曾有需要住院的大疱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。如果懷疑發生大疱型類天皰瘡，應考慮停用 QTERN 並轉介至皮膚科醫師以診斷並適當治療。

5.14 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 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 [見警語及注意事項 (5.1)]
- 心臟衰竭 [見警語及注意事項 (5.2)]
- 低血壓 [見警語及注意事項 (5.3)]
- 酮酸中毒 [見警語及注意事項 (5.4)]
- 急性腎損傷及腎功能不全 [見警語及注意事項 (5.5)]
- 尿路敗血症和腎盂腎炎 [見警語及注意事項 (5.6)]
- 併用胰島素或胰島素分泌促進劑時發生的低血糖 [見警語及注意事項 (5.7)]
- 過敏反應 [見警語及注意事項 (5.8)]
- 生殖器黴菌感染 [見警語及注意事項 (5.9)]
- 低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 升高 [見警語及注意事項 (5.10)]
- 膀胱癌 [見警語及注意事項 (5.11)]
- 嚴重和導致無法行動的關節痛 [見警語及注意事項 (5.12)]
- 大疱型類天皰瘡 [見警語及注意事項 (5.13)]

6.1 臨床試驗經驗

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 10 mg dapagliflozin 和 5 mg saxagliptin 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 492 位第二型糖尿病 (T2DM) 成年受試者進行過評估。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 m²。

依據這些試驗之合併分析得知的常見不良反應列於表 1。

表 1：接受 10 mg Dapagliflozin 和 5 mg Saxagliptin 治療的受試者中，≥2% 回報發生之不良反應

不良反應 常用術語*	QTERN 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 ≥1% 的不良反應，包括排尿增加以及排尿不適。

低血糖

接受 QTERN 治療的受試者中，8 位 (1.6%) 回報發生低血糖。並無發生重大低血糖發作 (定義為需要外部協助的有症狀發作) 之報告。

生殖器黴菌感染

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。

尿路感染

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

接受 QTERN 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 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 m²，低於接受 QTERN 治療的整體族群之 94.4 mL/min/1.73 m²。

Dapagliflozin

使用 dapagliflozin 和血清肌酸酐增加及 eGFR 降低相關 (見表 2)。基準點正常或輕度腎功能不全的病人，血清肌酸酐和 eGFR 在第 24 週回復至基準點數值。可觀察到中度腎功能不全 (eGFR 30 至未達 60 mL/min/1.73 m²) 病人 eGFR 持續降低。老年病人和腎功能不全病人較容易發生這些不良反應。

表 2：與 Dapagliflozin 相關的血清肌酸酐和 eGFR 變化

		12 項安慰劑對照試驗的合併分析		
		安慰劑 N=1393	Dapagliflozin 5 mg N=1145	Dapagliflozin 10 mg N=1193
基準點平均	血清肌酸酐 (mg/dL)	0.853	0.860	0.847
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	86.0	85.3	86.7
第 1 週變化	血清肌酸酐 (mg/dL)	-0.003	0.029	0.041
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.4	-2.9	-4.1
第 24 週變化	血清肌酸酐 (mg/dL)	-0.005	-0.001	0.001
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.8	0.8	0.3
		中度腎功能不全試驗		
		安慰劑 N=84	Dapagliflozin 5 mg N=83	Dapagliflozin 10 mg N=85
基準點平均	血清肌酸酐 (mg/dL)	1.46	1.53	1.52
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	45.6	44.2	43.9
第 1 週變化	血清肌酸酐 (mg/dL)	0.01	0.13	0.18
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.5	-3.8	-5.5
第 24 週變化	血清肌酸酐 (mg/dL)	0.02	0.08	0.16
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.03	-4.0	-7.4
第 52 週變化	血清肌酸酐 (mg/dL)	0.10	0.06	0.15
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-2.6	-4.2	-7.3

實驗室檢驗結果

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，相對於安慰劑，絕對淋巴球計數平均減少約 100 cells/microL。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 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%。淋巴球計數降低未伴隨具臨床意義的不良反應。

相對於安慰劑組之淋巴球計數降低的臨床意義不明。臨床上需要時，例如不尋常或長期感染情況下，應測量淋巴球計數。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%。

血清無機磷增加

Dapagliflozin

在 dapagliflozin 的 13 項安慰劑對照試驗之合併分析中，第 24 週時 dapagliflozin 治療病人相較於安慰劑治療病人，回報平均血清磷濃度自基準點增加 (分別平均增加 0.13 和 -0.04 mg/dL)。第 24 週時，dapagliflozin 組有較高比例病人回報發生高血磷 (年齡 17-65 歲 ≥5.6 mg/dL，或年齡 ≥66 歲 ≥5.1 mg/dL) 之顯著實驗室檢驗值異常 (安慰劑和 dapagliflozin 10 mg 分別為 0.9% 和 1.7%)。

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

在合併安全性分析中，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。

6.2 上市後使用經驗

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 [見禁忌 (4)]
- 胰臟炎
- 重度及導致失能的關節痛
- 大疱型類天皰瘡

Dapagliflozin

- 酮酸中毒
- 急性腎損傷及腎功能不全
- 尿路敗血症和腎盂腎炎
- 皮疹

7 藥物交互作用

7.1 CYP3A4/5 酵素之強效抑制劑

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)。請勿併用 QTERN 和強效細胞色素 P450 3A4/5 抑制劑 [見用法用量 (2.3) 及臨床藥理學 (12.3)]。

7.2 尿糖檢測陽性

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，因為 SGLT-2 抑制劑會增加尿糖排出量，且將導致尿糖檢測陽性。應使用其他方法監測血糖控制。

7.3 干擾 1,5-無水葡萄糖醇 (1,5-AG) 測定

不建議以 1,5-AG 測定監控血糖控制，因為對於服用 SGLT-2 抑制劑的病人，1,5-AG 測量值無法可靠評估血糖控制。應使用其他方法監測血糖控制。

8 特定族群使用

8.1 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 (dapagliflozin 和 saxagliptin) 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末期和第三孕期的腎臟發育期間，大鼠幼鼠給予臨床劑量為 10 mg 之 15 倍暴露量的 dapagliflozin (QTERN 的成分之一) 時，曾觀察到非完全可逆的腎盂及腎小管不良擴張。

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、子癰前症、自發性流產、早產、死胎及分娩併發症的風險。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。最低劑量的暴露量根據 AUC 計算為臨床劑量 10 mg 的 15 倍。在大鼠的腎臟發育期間使用藥品時會發生上述結果，而此時期對應至人類為腎臟發育的第二孕期後期和第三孕期。在動物幼崽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間間接受到藥品暴露。接受 75 mg/kg/day 劑量的母鼠成年後代中，觀察到腎盂擴張發生率或嚴重度增加 (依據 AUC，母體和幼鼠的 dapagliflozin 暴露量分別為臨床劑量 10 mg 的 1415 倍和 137 倍)。依據 AUC，在高於或等於臨床劑量 10 mg 暴露量 19 倍的劑量下，觀察到幼鼠體重發生劑量相關減輕。在 1 mg/kg/day 下 (或依據 AUC，約為 10 倍臨床劑量的 19 倍暴露量)，並未發現對發育評估指標產生任何不良反應。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 dapagliflozin，此階段相當於人類的第一孕期。依據 AUC，在臨床劑量 10 mg 之 1441 倍的暴露量下，這兩個物種皆未觀察到不良發育反應。

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。

8.2 哺乳

風險摘要

尚無資料顯示 QTERN 或其成分 (dapagliflozin 和 saxagliptin) 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]。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。

8.4 兒童使用

尚未確立 QTERN 在 18 歲以下兒童病人的安全性和療效。

8.5 老年人使用

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(2.2)]。

Dapagliflozin

在一項 21 項 dapagliflozin 的雙盲對照臨床安全性和療效研究的合併中，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 歲以上的病人中，使用 dapagliflozin 治療的病人與使用安慰劑治療的病人比較，發生血容量不足相關不良反應和腎功能不全或腎衰竭的比例較高[見警語及注意事項(5.3)]。

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。

8.6 腎功能不全病人

如果病人的 eGFR 降至持續低於 60 mL/min/1.73 m²，停用 QTERN。QTERN 禁用於中度至重度腎功能不全 (eGFR 低於 45 mL/min/1.73 m²)、ESRD 或接受透析的病人 [見用法用量(2.2)、禁忌(4)及警語及注意事項(5.5)]。

8.7 肝功能不全病人

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 [見臨床藥理學(12.3)]。

10 用藥過量

QTERN 並無用藥過量的資訊。應依據病人的臨床狀態開始適當的支持性治療。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)。尚未研究過經由血液透析排除 dapagliflozin。

11 說明

QTERN

QTERN 口服錠包含 dapagliflozin 和 saxagliptin。

每顆用於口服的 QTERN 膜衣錠，包含 10 mg dapagliflozin (相當於 12.3 mg dapagliflozin propanediol) 和 5 mg saxagliptin (相當於 5.95 mg saxagliptin hydrochloride) [見劑型及劑量強度(3)]。

非活性成分：產品含無水乳糖、交聯羧甲基纖維素鈉、氧化鐵、硬脂酸鎂、微晶纖維素、聚乙烯醇、聚乙二醇、二氧化矽、滑石和二氧化鈦。

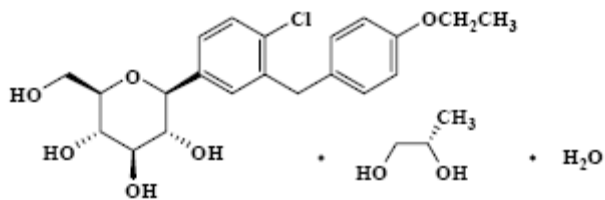
Dapagliflozin

Dapagliflozin 是鈉-葡萄糖共同轉運蛋白-2 (SGLT-2) 的活性抑制劑。

Dapagliflozin propanediol 的化學式為 D-glucitol、1,5-anhydro-1-C-[4-chloro-3-[(4-ethoxyphenyl)methyl]phenyl]-, (1S)- 與 (2S)-1,2-propanediol, hydrate 的複合物 (1:1:1)。

實驗式：C₂₁H₂₅ClO₆•C₃H₈O₂•H₂O。分子量：502.98。

結構式：



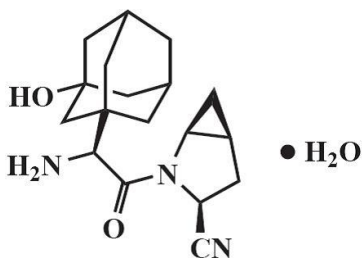
Saxagliptin

Saxagliptin 是雙肽胜肽酶-4 (DPP-4) 酵素的活性抑制劑。

Saxagliptin 的化學式為 (1*S*,3*S*,5*S*)-2-[(2*S*)-2-amino-2-(3-hydroxytricyclo [3.3.1.1] dec-1-yl)-acetyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile, monohydrate，或 (1*S*,3*S*,5*S*)-2-[(2*S*)-2-amino-2-(3-hydroxy-1-adamantan-1-yl)acetyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile hydrate。

實驗式： $C_{18}H_{25}N_3O_2 \cdot H_2O$ 。分子量：333.43。

結構式：



Saxagliptin 單水游離基是白色至淡黃色或淡棕色不吸濕結晶性粉末。在 $24^{\circ}C \pm 3^{\circ}C$ 時略溶於水，微溶於乙酸乙酯，溶於甲醇、乙醇、異丙醇、乙腈、丙酮及聚乙二醇 400 (PEG 400)。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

QTERN 合併兩種降血糖藥物，改善第二型糖尿病病人的血糖控制：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

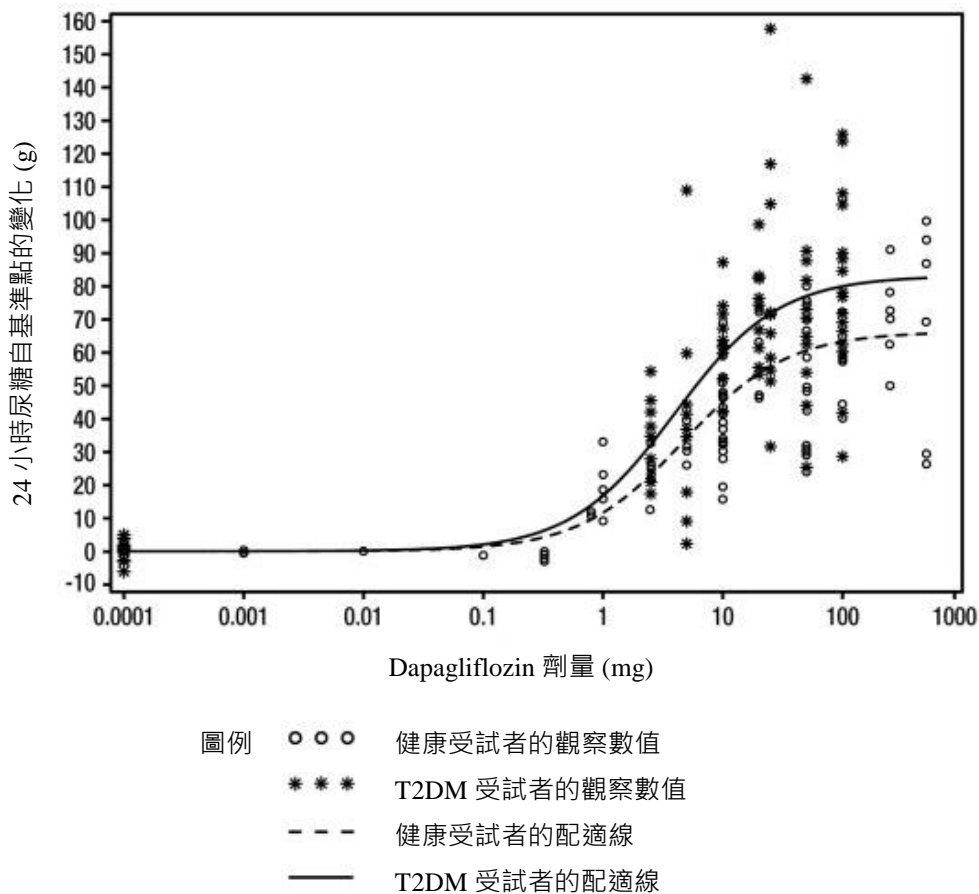
進食後小腸會分泌腸泌素如類升糖素胜肽-1 (GLP-1)，以及葡萄糖依賴型胰島素刺激多肽 (GIP)，進入血液。這些荷爾蒙會使胰臟 β 細胞，依葡萄糖濃度高低，釋出胰島素，但在 DPP-4 的作用之下，幾分鐘內即失去活性。GLP-1 也會降低胰臟 α 細胞的升糖素分泌，進而減少肝醣製造。第二型糖尿病病人的 GLP-1 濃度降低，但仍然保有刺激胰島素分泌的功能。Saxagliptin 是一種競爭性的 DPP-4 抑制劑，在第二型糖尿病病人中使腸泌素失去活性的速度減緩，從而增加其在血液中的濃度，依葡萄糖濃度多寡而降低空腹及餐後血糖。

12.2 藥效學

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[見不良反應(6.1)]。

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

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。

12.3 藥物動力學

整體而言，以 QTERN 形式投予後，dapagliflozin 和 saxagliptin 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。

吸收

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%。

分佈

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。

代謝

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-O-glucuronide 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。[見藥物交互作用(7.1)]

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($t_{1/2}$)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($t_{1/2}$)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(2.2)、警語及注意事項(5.5)和特定族群使用(8.6)]。

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 m²)、重度腎功能不全 (eGFR 15 至未達 30 mL/min/1.73 m²) 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。

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% [見特定族群使用(8.7)]。

Saxagliptin

對於有肝功能不全的病人(Child-Pugh 分類 A、B、C 類)·投予 saxagliptin 10 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。尚未進行過試驗評估 QTERN 用於兒童病人後·dapagliflozin 或 saxagliptin 的藥物動力學特性。

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。

藥物交互作用的體外評估

Dapagliflozin

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 (給藥法)*	Dapagliflozin (給藥法)*	Dapagliflozin	
		AUC [‡] 變化 [†]	C _{max} 變化 [†]
以下無須調整劑量：			
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%
心血管藥			
Hydrochlorothiazide (25 mg)	50 mg	↑7%	↓1%
Bumetanide (1 mg)	每日一次 10 mg 持續 7 天	↑5%	↑8%
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 (給藥法)*	Dapagliflozin (給藥法)*	併用藥物	
		AUC [‡] 變化 [†]	C _{max} 變化 [†]
以下無須調整劑量：			
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%

併用藥物 (給藥法)*	Dapagliflozin (給藥法)*	併用藥物	
		AUC [‡] 變化 [†]	C _{max} 變化 [†]
心血管藥			
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%
Digoxin (0.25 mg)	負荷劑量 20 mg · 之後 10 mg 每天 1 次共 7 天	0%	↓1%
Warfarin (25 mg) S-warfarin R-warfarin	負荷劑量 20 mg · 之後 10 mg 每天 1 次共 7 天	↑6% ↑7%	↑3% ↑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。

藥物交互作用的體外評估

Saxagliptin

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 糖蛋白 (P-gp) 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

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	併用藥物的劑量*	Saxagliptin 的劑量*	Saxagliptin		
				AUC [†] 變化 [†]	C _{max} 變化 [†]
下列不需要劑量調整：					
Metformin	1000 mg	100 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	↓2% ↓1%	↓21% ↓12%
Glyburide	5 mg	10 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	↓2% ND	↑8% ND
Pioglitazone [‡]	45 mg QD 持續 10 天	10 mg QD 持續 5 天	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	↑11% ND	↑11% ND
Dapagliflozin	單劑 10 mg	單劑 5 mg	Saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	↓1% ↑9%	↓7% ↑6%
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	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	↑5% ↑6%	↓1% ↑2%

併用藥物	併用藥物的劑量*	Saxagliptin 的劑量*	Saxagliptin		
				AUC [†] 變化 [‡]	C _{max} 變化 [‡]
Simvastatin	40 mg QD 持續 8 天	10 mg QD 持續 4 天	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	↑12% ↑2%	↑21% ↑8%
Diltiazem	360 mg LA QD 持續 9 天	10 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	↑109% ↓34%	↑63% ↓43%
Rifampin [§]	600 mg QD 持續 6 天	5 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	↓76% ↑3%	↓53% ↑39%
Omeprazole	40 mg QD 持續 5 天	10 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	↑13% ND	↓2% ND
氫氧化鋁 + 氧化鎂 + simethicone	氫氧化鋁：2400 mg 氧化鎂：2400 mg simethicone：240 mg	10 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	↓3% ND	↓26% ND
Famotidine	40 mg	10 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	↑3% ND	↑14% ND
Saxagliptin 併用強效 CYP3A4/5 抑制劑 [見藥物交互作用 (7.1) 及用法用量 (2.3)]：					
Ketoconazole	200 mg BID 持續 9 天	100 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	↑145% ↓88%	↑62% ↓95%
Ketoconazole	200 mg BID 持續 7 天	20 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	↑267% ND	↑144% 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基酶 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。

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 [§]
下列不需要劑量調整：					
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 hydroxypioglitazone	↑8% ND	↑14% ND
Digoxin	第一天 0.25 mg	10 mg QD	Digoxin	↑6%	↑9%

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 [§]
	q6h，第二天 q12h，接著 QD 持續 5 天	持續 7 天			
Simvastatin	40 mg QD 持續 8 天	10 mg QD 持續 4 天	simvastatin simvastatin acid	↑4% ↑16%	↓12% 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 norelgestromin norgestrel	↑7% ↑10% ↑13%	↓2% ↑9% ↑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。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌作用、致突變作用、生育力損傷

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 dapagliflozin 和 saxagliptin 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。

13.2 動物毒理學及/或藥理學

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 dapagliflozin 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。

14 臨床試驗

14.1 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 $\geq 7\%$ 至 $\leq 10.5\%$ 的病人，評估 saxagliptin 附加至 dapagliflozin 和 metformin 的療效與安全性。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%。基準點時試驗族群罹患糖尿病平均 7.7 年，平均 HbA1c 為 7.9%。基準點平均 eGFR 為 93.4 mL/min/1.73 m²。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 7)。

表 7：Saxagliptin 附加於 Dapagliflozin 及 Metformin 的安慰劑對照試驗，第 24 週 HbA1c 自基準點的變化[§]

療效參數	Saxagliptin 5 mg (N=153) [†]	安慰劑 (N=162) [†]
	併用 Dapagliflozin 和 Metformin	
第 24 週 HbA1c (%) [*]		
基準點 (平均)	8.0	7.9

自基準點的變化 (調整後平均 [‡]) 95% 信賴區間	-0.5 (-0.6, -0.4)	-0.2 (-0.3, -0.1)
與安慰劑的差異 (校正後平均值) 95% 信賴區間	-0.4 [¶] (-0.5, -0.2)	

* 共變數分析納入所有基準點後資料，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。

[‡] 基準值調整後的最小均方。

§ 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

第 24 週時達到 HbA1c <7% 的已知病人比例為：saxagliptin 治療組 35.3%；安慰劑治療組為 23.1%。

14.2 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。

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 m²) 至重度 (eGFR <30 mL/min/1.73 m²) 腎功能不全，而 13% 之前曾有心臟衰竭病史。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)。

16 供應包裝/儲存及處理

供應包裝

QTERN® (dapagliflozin 和 saxagliptin) 口服錠具有下列包裝形式：

錠劑劑量強度	膜衣錠顏色/形狀	錠劑標記	包裝大小
--------	----------	------	------

10 mg dapagliflozin/5 mg saxagliptin	淺棕色至棕色雙凸圓形	一面印有 5/10、 另一面印有 1122 之藍色字樣	2 片×14 錠鋁箔盒裝
--------------------------------------	------------	--------------------------------	--------------

儲存及處理

儲存於 30°C 以下。

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：S-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：2018 年 7 月

QTERN 為阿斯特捷利康集團之註冊商標。