

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
總編輯：張 慧 真
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

新藥介紹：Linagliptin

李惠娟

前言

Linagliptin (Trajenta, 中文商品名：糖漸平膜衣錠) 屬於 DPP-4 抑制劑 (Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor), 藉由延長患者體內自身 GLP-1 (Glucagon-like peptide 1) 的血清半衰期, 進而促使胰島素生成和分泌; 同時濃度升高的 GLP-1 的可抑制 glucagon 分泌, 抑制肝醣分解成葡萄糖, 使血糖下降。2011 年 FDA 核准 Linagliptin 用於第二型糖尿病之單一或合併治療, 衛福部核准適應症則為：第二型糖尿病。

藥品特性

1. Linagliptin 劑型為每錠 5 mg, 使用頻次建議每日一次, 每次一錠; 吸收不受食物影響, 故空腹或飯後服用皆可。
2. Linagliptin 約 90% 以原型排除不經肝臟代謝, < 7% 由腎臟排除, 所以肝臟或腎臟功能障礙者均無須調整劑量。

注意事項

DPP-4 inhibitor 不可用於第一型糖尿病及糖尿病酮酸血症 (ketoacidosis) 患者, 與胰島素分泌促進劑 (Insulin secretagogue, 如 Sulfonylureas (SU) 及 Meglitinides) 併用時, 須

本期要目

- 新藥介紹：Linagliptin..... 李惠娟
- 藥品諮詢問與答..... 林 嫻
- 新藥通知..... 藥品諮詢組

降低胰島素分泌促進劑之劑量以減少低血糖風險發生。

部份 Linagliptin 會經由 CYP 3A4 代謝, 故與 CYP 3A4 inducer (如：Carbamazepine、Phenobarbital、Phenytoin、Rifampicin) 併用會產生交互作用, 可能導致 Linagliptin 在體內的最高濃度 (C_{max}) 及曲線下面積 (AUC) 下降約 40%, 因此不建議併用, 可以選擇其他抗癲癇藥物或抗生素做為替代治療, 或改換其他降血糖藥。

不良反應

常見副作用 (> 5-10%) 為：

1. 骨骼肌肉：關節痛 (8.1%)、背痛 (9%)。
2. 低血糖 (monotherapy vs placebo = 6.6% vs 3.6%; Linagliptin + Metformin + SU vs Metformin + SU = 22.9% vs 14.8%)。
3. 神經系統：頭痛 (6.4%)。
4. 呼吸道：咽喉炎 (7%)、上呼吸道感染 (8%)、咳嗽 (2.1-6.1%)。

2012 年美國 ISMP (The Institute for Safe Medication Practices) 提出有關 GLP-1 可能引起胰臟炎之安全警訊。臨床試驗發現, Linagliptin 與對照組之胰臟炎發生率分別為

表一、成大醫院 DPP-IV inhibitors 藥品比較

學名	Linagliptin	Saxagliptin	Sitagliptin	Vildagliptin
商品名	Trajenta	Onglyza	Januvia	Galvus
劑量規格	5 mg/FC tab	5 mg/FC tab	100 mg/tab	50 mg/tab
投予途徑	PC or AC			
一般建議劑量	5 mg/day	2.5-5 mg/day	100 mg/day	50-100 mg/day
兒童建議劑量	無兒童建議劑量			
腎功能調整劑量 (estiCcr)	No	≤ 50: 2.5 mg/day	30-49: 50 mg/day < 30: 25 mg/day	< 50: 50 mg/day
肝功能劑量調整	No	No	No (Child-Pugh 7-9)	肝功能不全: 不建議
藥物動力學				
BA	30%	67%	87%	85%
Tmax	1-3 hr	2 hr	1-4 hr	1-2 hr
T _{1/2}	12 hr	2.5 hr	12.4 hr	2-3 hr
Vd	368-918 L	151 L	198 L	71 L
Protein binding	70-99%	< 10%	38%	< 10%
代謝途徑	原型(90%) CYP3A4	CYP3A4/5	Minor: CYP3A4 & 2C8	Hydrolysis (~55%)
活性代謝物	無	有	無	無
Excretion pathway (%)	Urine (< 7%) Feces (85%)	Urine (75%) Feces (22%)	Urine (87%) Feces (13%)	Urine (85%) Feces (15%)
副作用(> 3%)	低血糖、上呼吸道感染、背痛、咳嗽、頭痛、關節痛、鼻咽炎	低血糖、上呼吸道感染、泌尿道感染、頭痛、鼻咽炎、周邊水腫	鼻咽炎、低血糖、上呼吸道感染、腹瀉、頭痛	頭痛、上呼吸道感染、暈眩、鼻咽炎、血壓升高
懷孕分級	B			B3
藥品交互作用(與本院藥品產生 major 交互作用)	Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampin	Nilotinib	無	無
Effect on HbA _{1c} * Monotherapy Combination therapy	-0.4 -0.7	-0.7 -1.2	-0.6 -0.7	-1.0 -0.8
健保價 (元)	30.3	28.7	30.3	15.1
每日花費 (元)	30.3	14.35-28.7	30.3	15.1-30.2
衛福部核准適應症	第二型糖尿病			第二型糖尿病 [#]
FDA 核准適應症	DM type 2			無
健保給付規範	No			與 SU 併用時，每日建議劑量為 50 mg

*From: Baetta R. Drugs 2011; 71(11): 1441-67.

[#]第 2 型糖尿病。作為單一治療—針對僅經由運動與飲食無法良好控制的患者，以及因不耐受或是禁忌症而認定為不適合使用 metformin 的患者。作為合併治療—宜用於已使用 metformin 或 sulphonylurea (SU) 或 TZD 且血糖控制不佳者。作為三合一治療—當飲食及運動加上 SU 及 metformin 雙重療法無法提供適當的血糖控制時，vildagliptin 可與 SU 及 metformin 併用作為三合一口服療法。當飲食及運動加上穩定劑量的胰島素無法提供適當的血糖控制時，vildagliptin 亦適合與胰島素合併使用(併用或不併用 metformin)。

15.2 例/10,000 patient-year 及 3.7 例/10,000 patient-year。雖然目前尚未有明確相關性報導，但在藥品仿單(包括：Linagliptin、Saxagliptin、Sitagliptin 及 Vildagliptin)中的警語、注意事項或副作用中均已加註提醒，並建議密切觀察是否有胰臟炎的徵候，且須迅速停藥及給予治療。

結論

本院現有四種 DPP-4 抑制劑(如：Linagliptin、Saxagliptin、Sitagliptin 及 Vildagliptin)，相關比較詳見表一。目前雖無直接 head-to-head 比較之臨床試驗，但除了代謝或排泄方面的差異，Linagliptin 於肝、腎功能不佳患者無須調整劑量，及不建議與 CYP3A4 inducer 併用之外，一般認為此四種 DPP-4 抑制劑的療效相近(降低 HbA1c 的效果均約 0.6-0.8%)，安全性及經濟花費也均相當。

參考資料

1. Linagliptin (Trajenta®)藥品仿單 2012 年。
2. Baetta R, Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences. *Drugs* 2011; 71(11): 1441-67.
3. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380: 475-83.
4. D. Singh-Franco, S. Elrod, C. Harrington, J. McLaughlin-Middlekauf. The effect of linagliptin on glycaemic control and tolerability in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 694-708.
5. Micromedex® 2.0.