

## 穩爾糖 注射劑 2 毫克

### BYDUREON 2 mg

powder and solvent for prolonged-release suspension for injection
衛署藥輸字第 025872 號
本藥限由醫師使用

#### 警告：引發甲狀腺 C 細胞腫瘤的風險

- 相較於對照組，緩釋型 exenatide 達臨床相關暴露量時，會引起大鼠甲狀腺 C 細胞腫瘤的發生率上升。目前未知 BYDUREON 是否會於人體內引發甲狀腺 C 細胞腫瘤(包含甲狀腺髓質癌[MTC])，因該現象對人體的相關性尚未確立。[請參閱*學語與注意事項* (5.1) 及*臨床前毒理學* (13.1)]。
- BYDUREON 禁用於個人或家族病史有 MTC 的病人，及多發性內分泌腫瘤症候群第 2 型(Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2, MEN 2)的病人。應告知病人 BYDUREON 治療引發 MTC 的潛在風險，及甲狀腺腫瘤的症狀（例如頸部腫塊、吞嚥困難、呼吸困難、聲音持續沙啞）。目前尚未確定接受 BYDUREON 治療的病人，進行常規監測血清鈣素(calcitonin)或甲狀腺超音波檢查，對於發現 MTC 是否具有臨床價值[請參閱*禁忌*(4.1)及*學語與注意事項*(5.1)]。

#### 1 適應症

BYDUREON 為 exenatide 長效懸液注射劑，每七天(每週)授予注射一次。

#### 1.1 第 2 型糖尿病

BYDUREON 可與下列藥物併用，治療第二型糖尿病：

- Metformin
- Sulphonylurea
- Thiazolidinedione
- Metformin 與 sulphonylurea
- Metformin 與 thiazolidinedione

這些成人病人已接受最大耐受劑量的口服藥物治療，但未達到理想的血糖控制。

#### 1.2 重要使用限制

對於已使用飲食及運動療法但血糖控制不佳的病人，不建議使用 BYDUREON 作為第一線治療。由於大鼠中甲狀腺 C 細胞腫瘤的發現與人類的相關性仍不確定，BYDUREON 僅可處方於用藥潛在效益高於潛在風險的病人。[請參閱*學語與注意事項* (5.1)]。

BYDUREON 不能替代胰島素。BYDUREON 不可用於第一型糖尿病病人或治療糖尿病酮酸中毒，因為 BYDUREON 對於這些情況無效。

尚未研究 BYDUREON 與胰島素併用，因此不建議其合併使用。

BYDUREON 與 BYETTA® 降爾糖(exenatide)注射劑均含有相同活性成分(exenatide)，不應合併使用。

根據上市後資料，exenatide 可能與急性胰臟炎有關，包括致命及非致命的出血性或壞死性胰臟炎。尚未有胰臟炎病史的病人參與 BYDUREON 臨床研究。尚不清楚有胰臟炎病史的病人接受 BYDUREON 治療是否會增加發生胰臟炎的風險。對於有胰臟炎病史的病人，應考慮使用其他降血糖藥物治療其糖尿病[請參閱*學語與注意事項* (5.2)、*副作用*(6.1)]。

#### 2 用法用量

##### 2.1 建議劑量

BYDUREON (每劑 2 毫克) 建議劑量為每七天(每週)授予注射一次。BYDUREON 可在一天中的任何時間授予，不需考慮進食與否。

當授予時間與上一劑相隔 3 天以上，必要時可改變每週授予的時間。

*忘記注射*

若忘記注射一次劑量，應儘可能立即授予，並且應於下一次授予之至少三天前授予。之後，病人可重新開始每週一次的用藥時間表。同一天內不可注射二次劑量。若忘記注射一次劑量，且下一劑注射時間為一至二天後，則不建議補打，而應按照原本之用藥時程，繼續下一次之劑量。

##### 2.2 用法

BYDUREON 為病人可自行注射之藥物。BYDUREON 包裝於單次劑量的藥盒，每個單劑藥盒中含有一瓶 2 毫克的 exenatide，一個藥瓶連接器、一支預充填溶劑的針筒及二支注射針頭(一支備用) [請參閱*如何供應/儲存及處理*(16.1)]。 **藥盒內的針頭或任何內容物均不得以其他產品取代。**

BYDUREON 藥粉與溶劑混合至針筒內後，必須立即注射。BYDUREON 應以皮下注射(SC)於腹部、大腿或上臂等部位。建議病人每週注射同一部位時，選擇不同的下針處。BYDUREON 不可以靜脈注射或肌肉注射。

**有關完整之使用說明及示意圖，請參閱BYDUREON「使用說明書」。**

#### 2.3 BYETTA 轉換至 BYDUREON

開始 BYDUREON 治療時，不需先經過 BYETTA 治療。若目前已授予 BYETTA 的合適病人決定開始 BYDUREON 治療，應停用 BYETTA。病人從 BYETTA 轉換至 BYDUREON 可能出現短暫(約兩週)的血糖濃度升高。

#### 3 劑型與劑量

穩爾糖(BYDUREON)含 2 毫克 exenatide，為長效懸液注射劑，每七天(每週)一次的皮下注射。

#### 4 禁忌

##### 4.1 甲狀腺髓質癌

BYDUREON 禁用於個人或家族病史有甲狀腺髓質癌(MTC)的病人，或多發性內分泌腫瘤症候群第 2 型(MEN 2)病人。

##### 4.2 過敏

BYDUREON 禁用於對 exenatide 或藥品中任何成份有嚴重過敏反應的病人。曾有接受 BYDUREON 的病人發生嚴重過敏反應，如全身性過敏反應及血管性水腫[請參閱*學語與注意事項* (5.7)]。

#### 5 學語與注意事項

##### 5.1 引發甲狀腺 C 細胞腫瘤的風險

相較於對照組，緩釋型 exenatide 於大鼠中(無論性別)達臨床相當暴露濃度時，造成甲狀腺 C 細胞腫瘤(腺瘤及/或惡性腫瘤)的發生率上升，此與劑量和治療期相關[請參閱*臨床前毒理學*(13.1)]。相較於對照組，接受緩釋型 exenatide 治療的雌性大鼠若達臨床暴露濃度的 25 倍，可觀察到惡性甲狀腺 C 細胞腫瘤的發生率統計上顯著的增加；而所有雄性大鼠治療組在≥2 倍臨床暴露濃度下，上述腫瘤的發生率亦高於對照組。尚未評估緩釋型 exenatide 會否誘發小鼠 C 細胞腫瘤的可能。其他 GLP-1 接受體作用劑於雄性及雌性小鼠/大鼠中達到臨床相當暴露濃度時，亦會誘發甲狀腺 C 細胞腺瘤與惡性腫瘤。目前尚未釐清 BYDUREON 是否於人體中引發甲狀腺 C 細胞腫瘤(包含甲狀腺髓質癌[MTC])，因該現象對人體的相關性尚未測定。

在上市後期間，曾有病人接受 Liraglutide（另一種 GLP-1 接受體作用劑）治療後出現 MTC 的案例通報；但這些通報資料，仍不足以確立或排除於人體施用 GLP-1 接受體作用劑與 MTC 之間的因果關係。

BYDUREON 禁用於個人或家族病史有 MTC 的病人，或患有 MEN2 的病人。應告知病人 BYDUREON 治療引發 MTC 的潛在風險，及甲狀腺腫瘤的症狀（例如頸部腫塊、吞嚥困難、呼吸困難、聲音持續沙啞）。

目前尚未確定對於接受 BYDUREON 治療的病人，常規監測血清鈣素或進行甲狀腺超音波檢查的做法，在 MTC 的特異性甚低，且甲狀腺疾病在一般大眾中的發生率甚高。血清鈣素顯著升高可能是 MTC 的表徵，MTC 病人的血清鈣素濃度一般 >50 ng/L。若對血清鈣素進行量測且發現上升，病人應作進一步評估。病人若於理學檢查、頸部影像學檢查中發現甲狀腺結節，也應接受進一步評估。

##### 5.2 急性胰臟炎

根據上市後資料，exenatide 的治療可能與急性胰臟炎有關，包括致命及非致命的出血性或壞死性胰臟炎。開始 BYDUREON 治療後，應小心地觀察病人是否發生胰臟炎之症狀與徵兆(包括持續而嚴重的腹痛，有時疼痛放射延伸至背部，可能有或無伴隨嘔吐)。若懷疑發生胰臟炎，應立刻停止 BYDUREON 治療，並給予適當治療。若經確認發生胰臟炎，則不應重新給予 BYDUREON。對於有胰臟炎病史的病人，應考慮使用 BYDUREON 以外之降血糖藥物治療其糖尿病。

##### 5.3 併用胰島素分泌促進劑或胰島素之低血糖

Exenatide 併用胰島素分泌促進劑(例如 sulfonylurea 類藥物)或胰島素，會增加發生低血糖反應的風險。在這種情況下，病人可能需要降低胰島素分泌促進劑或胰島素的劑量，以減少發生低血糖反應的風險[請參閱*副作用*(6.1)]。

##### 5.4 急性腎損傷及腎功能不全

BYDUREON 不可用於重度腎功能不全(肌酸酐清除率< 30 mL/min)或腎病末期(ESRD)的病人，腎臟移植的病人應小心使用 BYDUREON [請參閱*使用於特定族群*(8.6)]。腎病末期且接受血液透析的病人無法耐受 BYETTA 5 mcg 單一劑量注射所造成的胃腸道副作用。由於 BYDUREON 可能造成噁心嘔吐伴隨暫時性低血容(hypovolemia)，BYDUREON 治療可能使腎臟功能更差。對於中度腎功能不全的病人(肌酸酐清除率 30-50 mL/min)，應謹慎使用 BYDUREON [請參閱*使用於特定族群*(8.6)、*臨床藥理學*(12.3)]。尚未有進行 BYDUREON 用於腎病末期或重度腎功能不全的病人的試驗。

有腎功能改變的上市後報告，包括血清肌酸酐濃度上升、腎功能損傷、慢性腎衰竭惡化及急性腎衰竭，這些情形有時需要血液透析或腎臟移植。發生這些副作用的病人中，有些病人接受一種或多種影響腎功能或水份平衡狀態的藥物治療，如血管收縮素轉化酶抑制劑(ACEI)、非類固醇抗炎藥(NSAID)或利尿劑。有些病人伴有噁心、嘔吐或腹瀉，且有或無脫水。在給與病人支持性治療，並停止使用可能造成此副作用的藥物，包括 exenatid，曾觀察到很多案例的腎功能改變為可逆的。於臨床前及臨床試驗中，並未發現 exenatide 具有直接腎毒性。

##### 5.5 胃腸疾病

尚未有進行 exenatide 用於嚴重胃腸疾病病人的試驗，包括胃輕癱(gastroparesis)。由於使用 exenatide 常造成胃腸方面副作用，包括噁心、嘔吐及腹瀉。不建議嚴重胃腸疾病病人使用 BYDUREON。

##### 5.6 致免疫性

接受 BYDUREON 治療的病人，可能對 exenatide 產生抗體。在六項為期 24 至 30 週的 BYDUREON 藥物對照試驗中，有五項接受 BYDUREON 治療的病人體內有測量抗 exenatide 的抗體。而接受 BYDUREON 治療的病人中，6%病人體內的抗體形成與血糖療效的減弱有相關性。若發生血糖控制更差或無法達到血糖控制目標的情形，應考慮改用其他降血糖藥物治療 [請參閱*副作用*(6.1)和(6.2)]。

##### 5.7 過敏

接受 exenatide 治療的病人中有發生嚴重過敏反應的上市後報告(如嚴重過敏反應(anaphylaxis)及血管性水腫(angioedema)。若發生過敏反應，病人應停用 BYDUREON 及其他可能引起過敏的藥物，並立刻詢求醫師的診察 [請參閱*副作用*(6.3)]。應告知並監測曾對其他 GLP-1 接受體作用劑過敏的病人，因病人可能容易對 BYDUREON 過敏。

##### 5.8 注射部位反應

在使用 BYDUREON 的上市後通報中，曾有注射部位嚴重反應的案例(例如膿瘍、蜂窩組織炎和壞死)，不論是否有皮下結節。少數病人需要外科介入[請參閱*副作用* (6.1)]

##### 5.9 大血管疾病

尚無臨床試驗證明 BYDUREON 或其他降血糖藥物可降低大血管疾病的風險。

#### 6 副作用

下列嚴重副作用將於下文或處方資訊其他章節中說明：

- 引發甲狀腺 C 細胞腫瘤的風險[請參閱*學語與注意事項*(5.1)]
- 急性胰臟炎[請參閱*學語與注意事項*(5.2)]
- 低血糖[請參閱*學語與注意事項*(5.3)]
- 急性腎損傷及腎功能不全[請參閱*學語與注意事項*(5.4)]
- 胃腸疾病[請參閱*學語與注意事項*(5.5)]
- 致免疫性[請參閱*學語與注意事項*(5.6)]
- 過敏[請參閱*學語與注意事項*(5.7)]
- 注射部位反應[請參閱*學語與注意事項* (5.8)]

#### 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。

於六項藥物對照試驗中評估 BYDUREON 的安全性，病人在進入試驗時無法以當時的治療獲得充分血糖控制。一項為期 26 週的雙盲試驗中，使用飲食及運動療法的病人分別接受 BYDUREON 2 mg 七天(每週)一次、sitagliptin 100 mg 每天一次、pioglitazone 45 mg 每天一次，或 metformin 2000 mg 每天一次的治療。一項為期 26 週的雙盲試驗中，使用 metformin 療法的病人分別接受 BYDUREON 2 mg 七天(每週)一次、sitagliptin 100 mg 每天一次，或 pioglitazone 45 mg 每天一次的治療。一項為期 26 週的開放性試驗中，使用 metformin 或 metformin 加 sulfonylurea 療法的病人分別接受 BYDUREON 2 mg 七天(每週)一次，或適量的之長效型胰島素(Insulin Glargine)的治療。兩項為期 24 至 30 週的開放性試驗中，使用飲食及運動療法或 metformin、一種 sulfonylurea 類藥物、一種 thiazolidinedione 類藥物，或併用口服糖尿病藥物的病人分別接受 BYDUREON 2 mg 七天(每週)一次，或 BYETTA 10 mcg 一天兩次的治療。一項為期 26 週的開放性試驗中，使用 metformin、一種 sulfonylurea 類藥物、metformin 加 sulfonylurea 或 metformin 加 pioglitazone 療法的病人分別接受 BYDUREON 2mg 7 天(每週)一次或 liraglutide 1.8mg 每天一次的治療。

**常見副作用**

在六項以 BYDUREON 為單一藥物治療或併用 metformin、一種 sulfonylurea 類藥物、一種 thiazolidinedion 類藥物或上述口服降血糖藥物的 24 至 30 週藥物對照試驗中，發生率≥5%的副作用摘要如表 1 及表 2。

<b>表 1：第 2 型糖尿病病人在 BYDUREON 單一藥物治療試驗中，病人通報率≥5%的治療相關副作用</b>				
<b>26 週單一藥物治療試驗</b>				
	<b>BYDUREON</b> <b>2 mg</b> <b>N = 248</b> %	<b>Sitagliptin</b> <b>100 mg</b> <b>N = 163</b> %	<b>Pioglitazone</b> <b>30-45 (平均劑量</b> <b>40 mg</b> <b>N = 163</b> %	<b>Metformin</b> <b>1000-2000 (平均</b> <b>劑量 2077) mg</b> <b>N = 246</b> %
噁心	11.3	3.7	4.3	6.9
腹瀉	10.9	5.5	3.7	12.6
注射部位結節 <sup>†</sup>	10.5	6.7	3.7	10.2
便秘	8.5	2.5	1.8	3.3
頭痛	8.1	9.2	8.0	12.2
消化不良	7.3	1.8	4.9	3.3
N=意圖治療(intent-to-treat)受試者人數。				
注意：百分比的根據為各治療組中的意圖治療受試者人數。				
<sup>†</sup> 在 sitagliptin、pioglitazone 及 metformin 治療組中的病人，每週接受一次安慰劑注射。				

**表 2：第 2 型糖尿病病人在 24 至 30 週併用藥物治療試驗中，BYDUREON 治療的病人通報率≥ 5%的治療相關副作用**

<b>併用 metformin 的 26 週試驗</b>				
	<b>BYDUREON</b> <b>2 mg</b> <b>N = 160</b> %	<b>Sitagliptin</b> <b>100 mg</b> <b>N = 166</b> %	<b>Pioglitazone</b> <b>45 mg</b> <b>N = 165</b> %	
噁心	24.4	9.6	4.8	
腹瀉	20.0	9.6	7.3	
嘔吐	11.3	2.4	3.0	
頭痛	9.4	9.0	5.5	
便秘	6.3	3.6	1.2	
疲倦	5.6	0.6	3.0	
消化不良	5.0	3.6	2.4	
食慾降低	5.0	1.2	0.0	
注射部位搔癢 <sup>†</sup>	5.0	4.8	1.2	
<b>併用 metformin 或併用 metformin 與 sulfonylurea 的 26 週試驗</b>				
	<b>BYDUREON</b> <b>2 mg</b> <b>N = 233</b> %	<b>Insulin Glargine</b> <b>劑量調整</b> <b>N = 223</b> %		
噁心	12.9	1.3		
頭痛	9.9	7.6		
腹瀉	9.4	4.0		
注射部位結節	6.0	0.0		
<b>使用單一藥物治療或併用 metformin、一種 sulfonylurea 類藥物、一種 thiazolidinedione 類藥物或上述口服藥物併用的 30 週試驗</b>				
	<b>BYDUREON</b> <b>2 mg</b> <b>N = 148</b> %	<b>BYETTA</b> <b>10 mcg</b> <b>N = 145</b> %		
噁心	27.0	33.8		
腹瀉	16.2	12.4		
嘔吐	10.8	18.6		
注射部位搔癢	18.2	1.4		
便秘	10.1	6.2		
病毒性腸胃炎	8.8	5.5		
胃食道逆流	7.4	4.1		
消化不良	7.4	2.1		
注射部位紅斑	7.4	0.0		
疲倦	6.1	3.4		
頭痛	6.1	4.8		
注射部位血腫	5.4	11.0		
<b>使用單一藥物治療或併用 metformin、一種 sulfonylurea 類藥物、一種 thiazolidinedione 類藥物或上述口服藥物併用的 24 週試驗</b>				
	<b>BYDUREON</b> <b>2 mg</b> <b>N = 129</b> %	<b>BYETTA</b> <b>10 mcg</b> <b>N = 123</b> %		
噁心	14.0	35.0		
腹瀉	9.3	4.1		
注射部位紅斑	5.4	2.4		



併用 Metformin、一種 Sulfonylurea 類藥物、Metformin + Sulfonylurea 或 Metformin + Pioglitazone 的 26 週試驗	
BYDUREON	
2 mg	
N = 461	
%	
注射部位結節	10.4
噁心	9.3
腹瀉	6.1

N =意圖治療(intent-to-treat)受試者人數。

注意：百分比的根據為各治療組中的意圖治療受試者人數。

<sup>†</sup>在 sitagliptin、pioglitazone 及 metformin 治療組中的病人，每週接受一次安慰劑注射。

開始 BYDUREON 治療時，最常見的副作用為噁心，通常隨著時間而減少。

**因不良反應而退出試驗**

六項為期 24 至 30 週的對照試驗中，接受BYDUREON治療者因不良反應事件而退出試驗的比例為 4.1% (N = 57)、BYETTA 為 4.9% (N = 13)，其他對照藥物為 2.9% (N = 46)。對於接受BYDUREON治療的病人，最常導致其退出試驗的副作用類別(0.5%)為胃腸疾病(1.6% [N=22])，相較於BYETTA的 4.1% [N = 11]及其他對照藥物的 1.9% [N = 30])和注射部位症狀(0.8% [N = 11])，相較於BYETTA的 0.0%及其他對照藥物的 0.2% [N = 3])。在這些個別類別中，對於接受BYDUREON治療的病人最常見的事件為噁心(0.4% [N = 6]，相較於BYETTA的 1.5% [N = 4]及其他對照藥物的 0.8% [N = 12])，和注射部位結節(0.4% [N = 6]，相較於BYETTA的 0.0%及其他對照藥物的 0.0%)。

**低血糖**

針對六項為期 24 至 30 週、BYDUREON 為單一藥物治療或併用 metformin、一種 sulfonylurea 類藥物、一種 thiazolidinedione 類藥物，或併用上述口服糖尿病藥物的對照試驗，表 3 摘要出輕度低血糖的發生率與頻率。於上述試驗中，輕度低血糖事件的定義為病人出現低血糖症狀、同時血糖值< 54 mg/dL，且病人可自我治療。

**表 3： 第 2 型糖尿病病人在單一藥物治療及合併藥物治療試驗中，輕度<sup>†</sup>低血糖的發生率(受試者百分比)與發生頻率(次數/受試者年)**

26 週單一藥物治療試驗		
BYDUREON 2 mg(N= 248)		2.0% (0.05)
Sitagliptin 100 mg(N= 163)		0.0% (0.00)
Pioglitazone 30-45 (平均劑量 40) mg(N= 163)		0.0% (0.00)
Metformin 1000-2500 (平均劑量 2077) mg(N= 246)		0.0% (0.00)
併用 metformin 的 26 週試驗		
BYDUREON 2 mg(N= 160)		1.3% (0.03)
Sitagliptin 100 mg(N= 166)		3.0% (0.12)
Pioglitazone 45 mg(N= 165)		1.2% (0.03)
併用 metformin或併用 metformin與sulfonylurea 的 26 週試驗		
併用sulfonylurea (N = 136)		
BYDUREON 2 mg(N = 70)		20.0% (1.11)
Insulin Glargine 劑量調整(N = 66)		43.9% (2.87)
未併用sulfonylurea (N = 320)		
BYDUREON 2 mg(N=163)		3.7% (0.11)
Insulin Glargine 劑量調整 <sup>‡</sup> (N = 157)		19.1% (0.64)
使用單一藥物治療或併用 metformin、一種sulfonylurea類藥物、一種thiazolidinedione類藥物或上述口服藥物併用的 24 週試驗		
併用sulfonylurea (N = 74)		
BYDUREON 2 mg(N= 40)		12.5% (0.72)
BYETTA 10 mcg(N = 34)		11.8% (0.31)
未併用sulfonylurea (N = 178)		
BYDUREON 2 mg(N = 89)		0.0% (0.00)
BYETTA 10mcg(N = 89)		0.0% (0.00)
使用單一藥物治療或併用 metformin、一種sulfonylurea類藥物、一種thiazolidinedione類藥物或上述口服藥物併用的 30 週試驗		
併用sulfonylurea (N = 107)		
BYDUREON 2 mg(N =55)		14.5% (0.55)
BYETTA 10 mcg(N = 52)		15.4% (0.37)
未併用sulfonylurea (N = 186)		
BYDUREON 2 mg(N = 93)		0.0% (0.00)
BYETTA 10 mcg(N = 93)		1.1% (0.02)
併用 Metformin、一種Sulfonylurea類藥物、Metformin + Sulfonylurea 或Metformin + Pioglitazone 的 26 週試驗		
併用sulfonylurea (N = 590)		
BYDUREON 2mg (N = 294)		15.3% (0.76)
未併用sulfonylurea (N = 321)		
BYDUREON 2mg (N = 167)		3.6 <span> </span> % (0.67)

縮寫：N =意圖治療(intent-to-treat)受試者人數。

注意：百分比的根據為各治療組中的意圖治療受試者人數。

<sup>†</sup> 症狀符合低血糖症、當時血糖值 < 54 mg/dL，且病人可自我治療的通報事件。

<sup>‡</sup> 長效型胰島素的劑量調整目標為禁食血糖濃度介於 72 與 100 mg/dL之間。Insulin Gargine 的平均劑量治療前為 10 Units/day，試驗終點時為 31 Units/day。

於上述六項為期 24 至 30 週的對照試驗中，未有發生重度低血糖事件的通報。重度低血糖的定義為失去意識、癲癇發作或昏迷(或其他經試驗主持人或醫師判定符合神經低血糖症[neuroglycopenia]的精神狀態變化)，且於投予昇糖素或葡萄糖後症狀緩解，或出現嚴重意識或行為障礙而需要他人的協助獲得緩解。病人當時之血糖值需為 <54 mg/dL。

**注射部位反應**

在五項為期 24 至 30 週的藥物對照試驗中，於接受 BYDUREON 治療者中觀察到的注射部位反應發生率(17.1%，高於接受 BYETTA 治療者(12.7%)、接受長效型胰島素治療者(1.8%)，或接受安慰劑注射者（sitagliptin(10.6%)、pioglitazone(6.4%)及 metformin(13.0%)）。在 13.0%接受 BYDUREON 治療者中，注射部位反應較常見於抗體陽性的病人(14.2%)，相較於抗體陰性的病人(3.1%)，且抗體效價較高者發生率也較高[*請參閱警語與注意事項(5.6)*]。接受 BYETTA 治療者中，抗體陽性的病人(5.8%)和抗體陰性的病人(7.0%)在注射部位反應的發生率中相仿。接受 BYDUREON 治療者中，有 1%的病人因出現注射部位副作用而退出試驗(注射部位腫塊、注射部位結節、注射部位搔癢，及注射部位反應)。

使用 BYDUREON 病人身上有觀察到小的無症狀皮下注射部位結節。在另一項 15 週試驗中收集及分析結節相關資訊的 15 週試驗中，31 位病人中有 24 位(77%)於治療期間至少曾發生一次注射部位結節；2 位病人(6.5%)通報併發局部症狀。事件的平均持續時間為 27 天。結節的形成符合 BYDUREON 中所用微球體(microsphere)之已知特性。

**心跳速率變化**

藥物對照試驗中發現，心跳速率較基值增加每分鐘 1.5 到 4.5 下。尚未確立心跳速率上升的長期影響。

**其他副作用**

在 3 項以 BYETTA 與 metformin 及/或 sulfonylurea 併用之 30 週對照試驗中(N = 963)，發生率≥ 1%且高於安慰劑治療組的副作用，包括噁心(BYETTA 44%、安慰劑 18%)、嘔吐(BYETTA 13%，安慰劑 4%)、腹瀉(BYETTA 13%，安慰劑 6%)、神經緊張(BYETTA 9%，安慰劑 4%)、頭暈(BYETTA 9%，安慰劑 6%)、無力(BYETTA 4%，安慰劑 2%)、多汗(BYETTA 3%，安慰劑 1%)。

**6.2 致免疫性**

如同所有的治療性蛋白質，致免疫性的發生是有可能的。抗體形成的檢測與分析的靈敏度及特异性高度相關。此外，抗體(包括中和抗體)分析的陽性比率受諸多因素影響，包括分析方法、檢體處理、檢體採集時間、併用藥物、潛在疾病等。基於上述原因，下文所述 exenatide 的抗體發生率無法直接與其他產品比較。

五項 BYDUREON 藥物對照試驗中，於預先設定的期間內(4 至 14 週)，所有接受 BYDUREON 治療的病人(N = 918)體內皆有檢測 exenatide 的抗體。這五項試驗中，於試驗期間任一時間點有 452 位接受 BYDUREON 治療的病人(49%)體內具有低濃度的抗 exenatide 抗體(≤ 125)，而於試驗終點(24~ 30 週)則有 405 位接受 BYDUREON 的病人(45%)具有低濃度的抗體。這些病人的血糖控制程度，大體上與 379 位(43%)接受 BYDUREON 治療而沒有產生抗體的的病人相當。另外，107 位接受 BYDUREON 治療的病人(12%)於試驗終點呈現高濃度抗體。這群病人中，50 位(整體的 6%)對 BYDUREON 產生稱弱之血糖反應(hemoglobin A1c,HbA1c 下降<0.7%)；其餘 57 位(整體的 6%)的血糖反應則與沒有產生抗體的病人相當[*請參閱警語與注意事項(5.6)*]。30 週試驗中，在治療前及第 6 至第 30 週之間每 4 週一次評估抗 exenatide 抗體的濃度，接受 BYDUREON 治療病人的平均抗 exenatide 抗體濃度於第 6 週達到高峰，到第 30 週時由此高峰下降 56%。

在 BYETTA 與 BYDUREON 的臨床試驗中，對 exenatide 產生抗體的 246 位病人進行檢測，是否具有對昇糖素樣肽 1 (GLP-1)和/或昇糖素的交叉反應抗體。各濃度中均未觀察到治療相關的交叉反應抗體。

**6.3 上市後經驗**

**BYETTA**

BYETTA 上市後，曾有下列額外副作用被報導。由於這些副作用為自發性報告，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。

過敏反應 (Allergy/Hypersensitivity)：注射部位反應、全身性搔癢和/或蕁麻疹、斑點疹 (macular) 或丘疹 (popular rash)、血管性水腫、全身性過敏反應(anaphylactic reaction) [*請參閱警語與注意事項(5.7)*]。

藥物交互作用：當併用 warfarin 時 INR 值上升，一些案例並伴隨出血反應[*請參閱藥物交互作用(7.2)*]。

胃腸反應：噁心、嘔吐和/或腹瀉造成脫水；腹部腫脹、腹部疼痛、打嗝、便秘、脹氣、急性胰臟炎、出血性或壞死性胰臟炎有時造成死亡[*請參閱重要使用限制(1.2)及警語與注意事項(5.2)*]。

神經疾患：味覺障礙；嗜睡。

腎臟及泌尿系統失調：腎功能改變，包括血清肌酸酐濃度上升、腎功能損傷、慢性腎衰竭惡化、急性腎衰竭(有些需血液透析)、腎臟移植及腎臟移植功能不良[*請參閱警語與注意事項(5.4)*]。

皮膚及皮下組織症狀：掉髮

**7 藥物交互作用**

**7.1 口服投予的藥物 (如 acetaminophen)**

Exenatide 會降低胃排空速度，因此 BYDUREON 可能會減少口服藥物的吸收程度與速度。當口服藥物與 BYDUREON 併用時應謹慎小心[*請參閱臨床藥理學(12.3)*]。

**7.2 Warfarin**

尚未有併用 BYDUREON 與 warfarin 的試驗。在一個藥物交互作用試驗中，BYETTA 對 INR 值並無顯著作用[*請參閱臨床藥理學(12.3)*]。當病人併用 warfarin 與 BYETTA 時，已有數例上市後報告關於 INR 值上升(INR: International Normalized Ratio 國際標準凝血時間比值增加)，有些案例伴隨出血反應[*請參閱副作用(6.3)*]。針對正确使用 warfarin 的病人，在開始 BYDUREON 治療後需更頻繁的監測病人之 INR。若監測到 INR 已達穩定，監測時間的頻率可恢復至與一般口服 warfarin 病人相同。

**7.3 併用胰島素分泌促進劑或胰島素**

血糖濃度升高時，exenatide 可促進胰臟β細胞分泌胰島素。當 Exenatide 併用胰島素分泌促進劑 (如 sulfonylurea 類藥物) 或胰島素，會增加發生低血糖反應的風險 [*請參閱副作用 (6.1)*]。這種情況下，病患可能需要減少胰島素分泌促進劑或胰島素的劑量，以減少低血糖反應的風險。

**8 使用於特定族群**

**8.1 懷孕**

**風險摘要**

目前針對懷孕女性使用 exenatide (BYDUREON 的活性成分)的資料有限，不足以判斷是否具有重大先天缺陷或流產的藥物相關風險。懷孕期間若糖尿病控制不佳，對母親和胎兒都有風險 [*請參閱臨床評估事項*]。根據動物生殖試驗的結果，懷孕期間胎兒暴露於 BYDUREON 可能造成風險。在懷孕期間，應評估 BYDUREON 可能的治療效益，效益必須大於對胎兒的潛在傷害時才可使用。

動物生殖試驗顯示，在懷孕期間使用緩釋型 exenatide，或在懷孕及授乳期間使用 exenatide，會增加與母體效應有關的胎兒及新生兒不良結果。在大鼠試驗中，於器官形成期間投予緩釋型 exenatide，劑量約為人類最大建議劑量(MRHD)每週 2 mg 臨床暴露量，會減緩胎兒生長並造成骨化缺陷。在小鼠試驗中，於妊娠及授乳期間投予 exenatide，劑量約為人類最大建議劑量 (MRHD) 的臨床暴露量，會增加新生兒死亡（請參閱試驗資料）。根據動物試驗的結果，應向懷孕女性說明胎兒的可能風險。

患有妊娠前糖尿病、HbA<sub>1c</sub> >7 的女性，重大先天缺陷的預估背景風險約為 6%至 10%；HbA<sub>1c</sub> >10 的女性，曾有報告指出風險高達 20%至 25%。特定族群發生流產的預估背景風險不明。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分別為 2-4%和 15-20%。

**臨床評估事項**

*疾病相關的母體及 (或) 胚胎/胎兒風險*

懷孕期間糖尿病控制不佳，會增加母體發生糖尿病酮酸中毒、子癇前症、自發性流產、早產、死胎、分娩併發症的風險。糖尿病控制不佳會增加胎兒重大先天缺陷、死胎、巨大嬰兒相關發病率的風險。

**試驗資料**

*動物試驗資料*

懷孕大鼠於器官形成期間，每 3 天皮下注射 0.3、1 或 3 mg/kg 緩釋型 exenatide，全身暴露量分別相當於人體暴露量的 3 倍、7 倍、17 倍，其為與 BYDUREON 人類最大建議劑量每週 2 mg 的血漿 exenatide 暴露量(AUC)相比較的結果。所有劑量都可觀察到胎兒生長減緩，在 1 mg/kg 和 3 mg/kg 劑量下，觀察到骨化缺陷，也會減少母鼠的進食量及體重增幅。

在評估懷孕小鼠和兔子的生殖發育試驗中，母體每天兩次皮下注射 exenatide (BYDUREON 的活性成分)；未評估在小鼠、大鼠或兔子皮下注射緩釋型 exenatide 和 exenatide 所造成的胚胎/胎兒發育毒性是否有差異。

懷孕小鼠在胎兒器官形成期間，投予不同劑量的 exenatide (6、68、460、760 mcg/kg/day)，結果在 760 mcg/kg/day 組觀察到胎兒生長緩慢伴隨骨骼變化，包括肋骨對數或脊椎骨化位置改變和波浪狀肋骨；此劑量會產生母體毒性，全身暴露量相當於人類使用 BYDUREON 最大建議劑量之暴露量的 200 倍 (根據 AUC 的比較結果)。

懷孕母兔在胎兒器官形成期間，投予不同劑量的 exenatide (0.2、2、22、156、260 mcg/kg/day)，結果在 2 mcg/kg/day 組觀察到胎兒不規則的骨骼骨化；此劑量的全身暴露量相當於人類使用 BYDUREON 最大建議劑量之暴露量的 4 倍 (根據 AUC 的比較結果)。

小鼠從妊娠第 6 天到哺乳第 20 天 (斷奶期) 投予 exenatide 不同劑量(6、68、760 mcg/kg/day)，在 6 mcg/kg/day 組觀察到產後 2-4 天幼鼠死亡增加；此劑量的全身暴露量相當於人類使用 BYDUREON 最大建議劑量所產生的暴露量 (根據 AUC 的比較結果)。

**8.2 哺乳**

**風險摘要**

關於 exenatide 是否會排入人類乳汁、對哺乳嬰兒的影響，或對母乳分泌的作用，目前尚未確立。在小鼠試驗中，exenatide (BYDUREON 的活性成分)會出現在小鼠的乳汁，然而，物種間的泌乳生理學並不相同，因此尚未確立這些資料的臨床意義 (請參閱試驗資料)。

應同時考量哺乳對於發育和健康的效益、母親的 exenatide 臨床需求，以及 exenatide 或母親的疾病是否會對哺乳嬰兒造成不良作用。

**試驗資料**

泌乳中小鼠每天兩次皮下注射 exenatide (BYDUREON 的活性成分)，其乳汁中的 exenatide 濃度達到母體血漿濃度的 2.5%。

**8.4 孩童使用**

BYDUREON 於孩童病人的安全性與療效尚未建立。BYDUREON 不建議用於孩童病人。

**8.5 老年人使用**

在五項為期 24 至 30 週的藥物對照試驗中，BYDUREON 曾使用於 132 位(16.6%)年滿 65 歲的病人，及 20 位年滿 75 歲的病人。這些老年病人的安全性(N = 152)與療效(N = 52)資料與年輕病人的資料沒有差異，但≥ 75 歲的病人由於樣本數較少，難以做出定論。

由於老年人的腎功能很可能已降低，開始 BYDUREON 治療時，應小心謹慎。

**8.6 腎功能不全**

BYDUREON 不建議用於腎病末期或重度腎功能不全(肌酸酐清除率< 30 mL/min)的病人，BYDUREON 用於腎臟移植的病人應謹慎小心。對於中度腎功能不全的病人(肌酸酐清除率 30-50 mL/min)，應小心謹慎使用 BYDUREON [*請參閱警語與注意事項(5.4)及臨床藥理學(12.3)*]。

**10 用藥過量**

五項為期 24 至 30 週的 BYDUREON 藥物對照試驗中，並未有用藥過量的通報案例。臨床試驗中使用 BYETTA 過量的症狀包括嚴重噁心、嚴重嘔吐及血糖濃度迅速下降，包含需輸注葡萄糖的嚴重低血糖。當發生用藥過量，應根據病人的臨床徵候與症狀，給予適當的支持性療法。

**11 性質**

BYDUREON (exenatide 長效懸液注射劑) 為無菌藥粉，須與單次劑量藥盒所附之溶劑混合成懸浮液，供皮下注射使用。Exenatide 為 39 個胺基酸組成之合成 peptide amide，其分子式為 C<sub>184</sub>H<sub>282</sub>N<sub>50</sub>O<sub>60</sub>S，分子量為 4186.6 道爾頓(Daltons)。Exenatide 的胺基酸序列如下：

H-His-Gly-Gly-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-NH<sub>2</sub>

穩爾糖 BYDUREON 為白色至米白色藥粉，劑量為每小瓶 2 毫克 exenatide。Exenatide 被包覆於緩釋型微球體，包含 50:50 poly (D,L-lactide-co-glycolide) polymer (每小瓶 37.2 mg)，及蔗糖(每小瓶 0.8 mg)。注射前，藥粉必須先與溶劑混合成懸液。溶劑裝於預充填的針筒中。每支預充填針筒含有 0.65 mL 的澄清，無色至淡黃色的溶劑，其成分包含 carboxymethylcellulose sodium (23 mg)、polysorbate 20 (0.77 mg)、sodium phosphate monobasic monohydrate (0.74 mg)、sodium phosphate dibasic heptahydrate (0.62 mg)、氯化鈉(5.0 mg)，及注射用水。

**12 臨床藥理學**

**12.1 作用機轉**

Incretins (增泌素)，如昇糖素樣肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)，由腸道分泌進入循環系統，促進葡萄糖依賴型胰島素分泌，並顯示其他抗高血糖作用。BYDUREON 是一個 GLP-1 接受體作用劑，藉由作用於胰臟β細胞而促進葡萄糖依賴型胰島素分泌，也抑制不適當升高的昇糖素分泌，及減緩胃排空。

Exenatide 之部分胺基酸序列與人體 GLP-1 相同。體外試驗顯示，Exenatide 可結合並活化人體 GLP-1 接受體。因此可增加葡萄糖依賴型胰島素的合成，並經由包括 cyclic AMP 及/或其他細胞內信息傳遞的作用機轉，在活體內



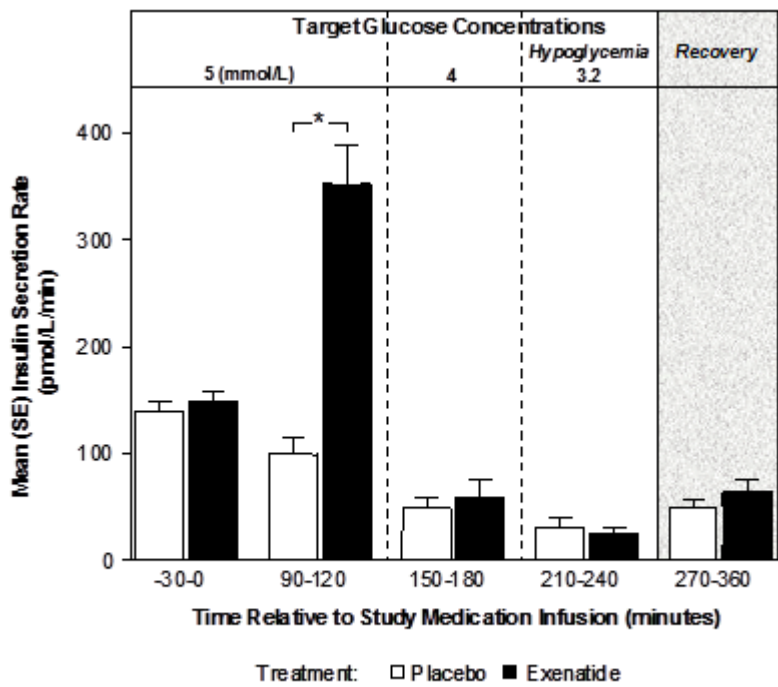
也增加胰臟β細胞分泌胰島素。血糖濃度升高時，exenatide 可促進胰臟β細胞分泌胰島素。

## 12.2 藥效學

Exenatide 藉由下述作用降低飯前及飯後血糖濃度，改善第二型糖尿病病人之血糖控制。

葡萄糖依賴性之胰島素分泌：11 位健康受試者中，研究 exenatide 輸注對於葡萄糖依賴性胰島素分泌速率 (insulin secretion rate, ISR) 的影響。平均而言，這些健康受試者的 ISR 反應為葡萄糖依賴型(圖 1)。Exenatide 不會使昇糖素對低血糖的正常反應受損。

圖一：在健康受試者，依據給藥、時間與血糖狀況，在輸注 exenatide 或安慰劑時所呈現之平均胰島素分泌速率



SE = 標準誤差。

註：5 mmol = 90 mg/dL、4 mmol/L = 72 mg/dL、3.2 mmol/L = 58 mg/dL；試驗藥物於時間=0 分鐘時開始輸注。

統計學評估為每一血糖階段的最後 30 分鐘，於此時間內維持固定目標血糖濃度。

\*p<0.05：exenatide 療法相較於安慰劑。

昇糖素分泌：對於第二型糖尿病病人，高血糖期間 exenatide 可調節昇糖素的分泌並降低昇糖素的血清濃度。

胃排空：Exenatide 減緩胃排空，因此減少飯後血糖葡萄糖而出現於循環系統的速度。

食物攝取：在 8 位健康受試者中，Exenatide 的輸注造成病人隨機進食後的热量攝取量下降 19%。

飯前及飯後血糖

另一項為期 15 週、每週評估飯前血糖值的具對照組的試驗中，BYDUREON 療法進行兩週後可使飯前血糖值平均下降 17 mg/dL，於治療 9 週後才觀察到其對飯前血糖值的完整療效。

一項比較緩釋型 exenatide 與 BYETTA 的 30 週對照試驗，對其中一部分第 2 型糖尿病病人進行混合飲食血糖耐受性測試(mixed meal tolerance test)，其間測量飯後血糖濃度。在 14 週的治療後、已達到穩定態濃度(約 280 至 310 pg/mL)時，BYETTA 治療組自基期算起的最小平方(LS)平均變化量(-126 mg/dL)顯著大於緩釋型 exenatide 治療組(-96 mg/dL)。

心臟電生理

在一個針對 74 位健康受試者的隨機、安慰劑及活性藥物對照(moxifloxacin 400 mg)、三個治療期交叉治療完整 QTc 的臨床試驗中，評估 Exenatide 在治療劑量(253 pg/mL)及超治療(supratherapeutic)劑量(627 pg/mL)下進行靜脈輸注對 QTc 間期的作用。據族群校正法(QTcP)，安慰劑調整和治療前校正過之最大 QTc 的單邊 95%信賴區間上低於 10 ms。因此，exenatide 在治療劑量及超治療劑量下，並不會造成具臨床意義的 QTc 間期延長。

## 12.3 藥動學

吸收

使用單劑 BYDUREON 後，微球體將在約 10 週的期間內持續釋出 exenatide。初期釋出附著於表面的 exenatide，其後則由微球體逐步釋出 exenatide，因此造成血漿中 exenatide 濃度約於第 2 週及第 6 至 7 週各出現一個高峰，代表微球體的水合作用及侵蝕作用。

開始以 2 mg BYDUREON 每七天(每週)施用一次治療後，前 6 至 7 週可觀察到血漿中 exenatide 濃度逐漸增加。

6 至 7 週後，exenatide 於每七天(每週)一次的給藥間隔，平均濃度維持約 300 pg/mL 上下，代表已達穩定狀態。

分佈

皮下注射劑量 BYETTA，exenatide 之平均擬似分佈體積為 28.3L。預期 BYDUREON 的數據應相同。

代謝及排除

臨床試驗顯示 exenatide 主要經腎絲球過濾後經蛋白質降解。Exenatide 於人體之平均擬似清除率為 9.1 L/h，且不受劑量影響。停止 BYDUREON 治療約 10 週後，血漿中的 exenatide 濃度一般會降到最低可偵測濃度 10 pg/mL 以下。

藥物交互作用

Acetaminophen

在進食與否的情況下給予 acetaminophen 錠劑 1000 mg，之後給予 14 週的 BYDUREON 治療(每週 2 mg)，與對照期間相較並未觀察到 acetaminophen 的曲線下面積(AUC)出現顯著的變化。Acetaminophen 最大濃度(C<sub>max</sub>)下降 16% (空腹)和 5% (飯後)，而最大濃度時間(T<sub>max</sub>)從對照期間的約 1 小時增加到 1.4 小時(空腹)和 1.3 小時(飯後)。

下列藥物交互作用於使用 BYETTA 治療時已有研究。預期使用 BYDUREON 可能引起的藥物交互作用應與 BYETTA 相似。

Digoxin

於口服 Digoxin(0.25mg 一天一次) 30 分鐘前，注射重複劑量的 BYETTA，降低 digoxin 最高血漿濃度(C<sub>max</sub>) 17%，延遲 digoxin 達最高血漿濃度之時間(T<sub>max</sub>)約 2.5 小時。然而，digoxin 總體穩定期藥動暴露量(例如 AUC)未改變。

Lovastatin

相較於 lovastatin 單獨投予，於口服單一劑量 lovastatin (40mg)前 30 分鐘注射 BYETTA (10mcg 一天二次)，lovastatin 之 AUC 與 C<sub>max</sub> 分別降低約 40%及 28%，且 T<sub>max</sub> 延遲約 4 小時。BYETTA 30 週對照臨床試驗中，已服用 HMG-CoA reductase 抑制劑的病人，接受 BYETTA 注射後與接受 BYETTA 注射前之血脂分析結果，顯示並無差異。

Lisinopril

對服用 lisinopril (5-20 mg/day)穩定輕度至中度高血壓的病人，注射 BYETTA(10 mcg 一天二次)，不影響 lisinopril 穩定期的 C<sub>max</sub> 或 AUC。Lisinopril 穩定期 T<sub>max</sub> 延遲 2 小時。24 小時平均收縮壓及舒張壓沒有改變。

口服避孕藥

BYETTA (10mcg 一天二次)與口服避孕藥(30 mcg ethinyl estradiol 及 150 mcg levonorgestrel)單一劑量及重複劑量併用的效果已於健康女性研究。於 BYETTA 注射後 30 分鐘，每日重複投予口服避孕藥(oral contraceptive, OC)，與單獨服用口服避孕藥相較，分別降低 ethinyl estradiol 及 levonorgestrel 的 C<sub>max</sub> 45%及 27%，且分別延遲 ethinyl estradiol 及 levonorgestrel 的 T<sub>max</sub> 3.0 小時及 3.5 小時。於 BYETTA 注射前 1 小時，每日重複投予口服避孕藥，與單獨服用口服避孕藥相較，降低 ethinyl estradiol 的 C<sub>max</sub> 15%，但 levonorgestrel 的 C<sub>max</sub> 沒有顯著改變。於上述二種投藥方式下，每日重複投予口服避孕藥，BYETTA 並未改變 levonorgestrel 之血中波谷濃度。然而，當 BYETTA 注射後 30 分鐘，每日重複投予口服避孕藥，與單獨服用口服避孕藥相較，ethinyl estradiol 之血中波谷濃度增加 20%。在此試驗中，食物對口服避孕藥的影響可能干擾了 BYETTA 對口服避孕藥的藥物動力學作用的研究[請參閱藥物交互作用(7.1)]。

Warfarin

以健康志願者為試驗對象，於 BYETTA 重複劑量注射後 35 分鐘(第 1-2 天，一天二次，每次 5mcg；第 3-9 天，一天二次，每次 10mcg)，投予 Warfarin(25mg)，發現 Warfarin 的 T<sub>max</sub> 延遲約 2 小時。未發現 Warfarin(包括 S 型及 R 型鏡像異構物)的 C<sub>max</sub> 及 AUC 有臨床上顯著的變化。Byetta 並未顯著改變 Warfarin 的藥效學特性(例如：INR, International Normalized Ratio 國際標準凝血時間比值)[請參閱藥物交互作用(7.2)]。

特殊族群

腎功能不全

尚未有 BYDUREON 使用於重度腎功能不全(肌酸酐清除率< 30 mL/min)或腎病末期且接受血液透析病人的研究。針對接受 2 mg BYDUREON 治療的腎功能不全病人所進行的群體藥動分析顯示：與腎功能正常的病人(N = 84)相較，中度(N = 10)與輕度(N = 56)腎功能不全病人的體內暴露量分別上升 62%與 33%。

一項對腎病末期且接受血液透析的病人之 BYETTA 試驗，平均 exenatide 的暴露量為腎功能正常的人的 3.4 倍[請參閱使用於特定族群(8.6)]。

肝功能不全

尚未有 BYDUREON 使用於急性或慢性肝功能不全的病人的研究[請參閱使用於特定族群(8.7)]。

年齡

病人(22-73 歲)的群體藥動分析顯示，年齡不影響 exenatide 之藥動性質[請參閱使用於特定族群(8.5)]。

性別

群體藥動分析顯示，性別不影響投予 BYDUREON 後的 exenatide 穩定態濃度。

種族

分析種族，包括白種人、拉丁美洲裔及黑人病人投予 BYDUREON 後的 exenatide 穩定態濃度並無明顯差異。

身體質量指數(Body Mass Index, BMI)

分析 BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> 病人及 BMI <30 kg/m<sup>2</sup> 病人之群體藥動分析顯示，BMI 對於 exenatide 之藥物動力學無顯著影響。

孩童病人

尚未有 BYDUREON 使用於孩童病人的研究[請參閱使用於特定族群(8.4)]。

## 13 臨床前毒理學

### 13.1 致癌性、致突變、不孕症

一項針對雄性與雌性大鼠為期 104 週的致癌性試驗，以 0.3、1.0 及 3.0 mg/kg 的劑量(根據 AUC，分別相當於人類全身暴露量的 2、9 及 26 倍)每週皮下注射一次緩釋型 exenatide。在雄鼠與雌鼠中皆觀察到甲狀腺 C 細胞腫瘤的發生率在統計上顯著的增加。相較於對照組(雄鼠 13%，雌鼠 7%)，雌鼠於所有劑量下(27%至 31%)，以及雄鼠於 1.0 及 3.0 mg/kg 的劑量下(分別為 46%及 47%)，C 細胞腺瘤的發生率都出現統計上顯著的增加。相較於對照組(雄鼠與雌鼠皆為 0%)，高劑量組雌鼠具有統計上顯著較高的 C 細胞癌發生率(6%)，而低、中與高劑量組雄鼠則具有數值上較高的發生率(3%、7%與 4%)，但相較於對照組未達統計上顯著。於接受 3mg/kg 劑量的雄鼠中，觀察到注射部位皮下組織內出現良性纖維瘤的比例上升。但任何劑量下皆未觀察到與治療相關的注射部位纖維肉瘤。這些發現與人類的相關性目前未知。

每天一次皮下注射雄性與雌性大鼠 18、70 或 250 mcg/kg/day 劑量(根據 AUC，分別相當於人類全身暴露量的 3、6 及 27 倍)，為期 104 週之 exenatide (BYDUREON 的活性成分)致癌性試驗。雌大鼠於所有 exenatide 劑量，發現良性甲狀腺 C 細胞腺瘤。雌大鼠之發生率在二個對照組為 8%及 5%，在低、中、高劑量治療組則分別為 14%、11%及 23%。

每天一次皮下注射雄性與雌性小鼠 18、70 或 250 mcg/kg/day 劑量，為期 104 週之 exenatide (BYDUREON 的活性成分)致癌性試驗，至最高劑量達 250 mcg/kg/day，皆未發現腫瘤發生，其全身性暴露量為人體最大暴露量之 16 倍(其人體暴露量乃依每週 2 mg 的建議劑量計算而得之 AUC)。尚未評估緩釋型 exenatide 對於小鼠的致癌性。

Ames 細菌突變分析或使用中國倉鼠卵巢細胞的染色體異常分析皆顯示 exenatide(BYDUREON 的活性成分)無論是否經由代謝活化，皆無致突變性(mutagenic 或 clastogenic)。小鼠體內微核分析中，exenatide 呈陰性反應。

於老鼠生殖試驗中，每天二次皮下注射劑量 6、68 或 760 mcg/kg/day。雄鼠給藥時間為交配前四週起至交配期間；雌鼠給藥時間則為交配前二週起經交配期間至懷孕第 7 天為止。最高劑量達 760 mcg/kg/day，未發現對生育力造成不良反應，其全身性暴露量為人體最大暴露量之 148 倍(其人體暴露量乃依每週 2 mg 的建議劑量計算而得之 AUC)。

### 13.3 生殖及發育毒理學

針對緩釋型 exenatide 曾於大鼠進行一項胚胎—胎兒發育毒性試驗。對 exenatide (BYDUREON 的活性成分)進行了一項完整的生殖及發育毒性測試計畫。

於懷孕大鼠於妊娠第 6、9、12 及 15 天皮下注射緩釋型 exenatide 0.3、1 或 3 mg/kg 之劑量，其胎兒在所有劑量下皆呈現生長受抑制之現象，而在 1 及 3 mg/kg 劑量下也造成骨化缺陷；後者與母體效應(進食量下降且體重增加量減少)有關。試驗並無胎兒畸形之證據。根據 AUC，0.3、1 及 3 mg/kg 的劑量，分別相當於每週 2 mg 的建議劑量所產生之人體暴露量的 3、7 及 17 倍。

雌性小鼠每天兩次皮下注射 6、68 或 760 mcg/kg/day 的 exenatide (BYDUREON 的活性成分)劑量，於交配前二週起至交配期間至懷孕第 7 天為止。至劑量 760 mcg/kg/day，未發現對胎兒的副作用，其全身性暴露量為人體最大暴露量之 148 倍(其人體暴露量乃依每週 2 mg 的建議劑量計算而得之 AUC)。

每天兩次皮下注射懷孕小鼠 6、68、460 或 760 mcg/kg/day 的 exenatide (BYDUREON 的活性成分)劑量，於懷孕第 6-15 天(器官發生期)給藥。於劑量 6 mcg/kg/day 組，發現肋骨及頭蓋骨有頸裂(某些有洞)及胎兒不規則的骨骼骨化，其全身性暴露量相當於人體最大暴露量(其人體暴露量乃依每週 2 mg 的建議劑量計算而得之 AUC)。

懷孕兔子每天兩次皮下注射 0.2、2、22、156 或 260 mcg/kg/day 的 exenatide (BYDUREON 的活性成分)劑量，於懷孕第 6-18 天(器官發生期)給藥。於劑量 2 mcg/kg/day 組，發現胎兒不規則的骨骼骨化，其全身性暴露量為人體最大暴露量之 4 倍(其人體暴露量乃依每週 2 mg 的建議劑量計算而得之 AUC)。

懷孕小鼠每天兩次皮下注射 6、68 或 760 mcg/kg/day 的 exenatide (BYDUREON 的活性成分)劑量，於懷孕第 6 天至哺乳第 20 天(斷奶期)給藥。於劑量 6 mcg/kg/day 組，發現產後 2-4 天新生兒死亡數目增加，其全身性暴露量相當於人體最大暴露量(其人體暴露量乃依每週 2 mg 的建議劑量計算而得之 AUC)。

## 14 臨床試驗

過去的試驗曾將 BYDUREON 作為單一藥物治療使用，或與 metformin、一種 sulfonylurea 類藥物、一種 thiazolidinedione 類藥物、metformin 加一種 sulfonylurea 類藥物之組合或 metformin 加一種 thiazolidinedione 類藥物之組合併用，或在 metformin 背景治療下併用一種 SGLT2 抑制劑。

### 14.1 單一藥物治療

#### BYDUREON 單一藥物治療相較於 Metformin、Sitagliptin、Pioglitazone

一項為期 26 週的隨機分配、對照藥物試驗，在使用飲食及運動療法後，血糖仍然控制不佳的第二型糖尿病病人，比較 BYDUREON 相較於 metformin、sitagliptin 及 pioglitazone 的安全性及療效。

總計針對 820 位的病人進行研究；其中有 552 位白種人(67%)、102 位東亞人(12%)、71 位西亞人(9%)、65 位西班牙裔(8%)、25 位黑人(3.0%)、4 位美洲印第安人(0.5%)及 1 位其他種族。平均基期 HbA<sub>1c</sub> 數值為 8.5%。病人以隨機方式分配至 BYDUREON 2mg 七天(每週)一次治療組、metformin 劑量調整組(自 1000 至 2500 mg/day)、sitagliptin 100 mg/day 組或 pioglitazone 劑量調整組(自 30 至 45 mg/day)，全部用法皆依據已核准的仿單。

主要療效指標為第 26 週時 HbA<sub>1c</sub> 自基期的變化量(若病人提早停藥，則取最後一次測得之數值)。每週一次(QW) BYDUREON 2 mg 治療組的 HbA<sub>1c</sub> 平均降幅顯著高於 sitagliptin 100 mg/day 組，且不劣於 metformin 1000-2500 mg/day 組(試驗終點時平均劑量為 2077 mg/day)。並未證實經過 26 週治療後，BYDUREON 2 mg QW 組的 HbA<sub>1c</sub> 平均降幅不劣於 pioglitazone 30-45 mg/day 組(試驗終點時平均劑量為 40 mg/day)第 26 週時 HbA<sub>1c</sub> 自基期的平均變化量，BYDUREON 組為-1.6%，pioglitazone 組為-1.7%。本試驗的非劣性邊際值設定為+0.3%。第 26 週時的主要評估指標結果請參閱表 4。

表 4：第 2 型糖尿病病人在 26 週 BYDUREON 單一藥物治療與 Metformin、Sitagliptin、Pioglitazone 比較試驗的結果	BYDUREON 2mg QW	Metformin 1000-2500 (平均劑量 2077) mg/day	Sitagliptin 100 mg/day	Pioglitazone 30-45 (平均劑量 40) mg/day
意圖治療病人數(N)	248	246	163	163
HbA <sub>1c</sub> (%)				
基期平均值	8.4	8.6	8.4	8.5
第 26 週與基期之平均變化值*	-1.6	-1.5	-1.2	-1.7
與 metformin 組之差異*	-0.05			
[Bonferroni 調整後 98.3% CI]	[-0.26, 0.17]			
與 sitagliptin 組之差異*	-0.39			
[Bonferroni 調整後 98.3% CI]	[-0.63, -0.16]			
與 pioglitazone 組之差異*	0.16			
[Bonferroni 調整後 98.3% CI]	[-0.08, 0.41]			

N = 每組治療組的病入人數。

註：平均變化值為最小平方方法計算之平均變化值。

註：主要療效分析經過調整以進行多重比較，並採用雙側 98.3%信賴區間，評估治療組間的差異。

註：可取得第 26 週時 HbA<sub>1c</sub> 變化資料的隨機分配病人，BYDUREON 組為 86%、metformin 組為 87%、sitagliptin 組為 85%、pioglitazone 組為 82%。

QW = 每週一次。

\* 最小平方方法計算之平均值，採用混合模型重複測量分析取得，以治療、所有國家、門診、HbA1c 基值和治療相對於門診交互作用為固定效應，以受試者為隨機效應。

<sup>†</sup>治療組與對照藥物組比較，p<0.001。

第26週時HbA1c低於7%的病人比例，BYDUREON 組為56%、metformin 組為52%、sitagliptin 組為40%、pioglitazone 組為55%。第26週之前 HbA1c 已達<7%的目標且停止治療的病人，未計入有治療反應者。第26週時自基期的空腹血糖平均變化，BYDUREON 組為-41 mg/dL、metformin 組為-36 mg/dL、sitagliptin 組為-20 mg/dL、pioglitazone 組為-46 mg/dL；第26週時與基值的體重平均變化，BYDUREON 組為-2.0 kg、metformin 組為-2.0 kg、sitagliptin 組為-0.8 kg、pioglitazone 組為+1.5 kg。

#### 14.2 合併藥物治療

##### BYDUREON 相較於 Sitagliptin 和 Pioglitazone (均併用 Metformin 治療)

一項26週、雙盲、對照藥物試驗，在接受 metformin 治療後血糖仍控制不佳的第二型糖尿病病人，比較BYDUREON 相較於 sitagliptin、pioglitazone 的安全性及療效。

總計針對 491 位病人進行試驗，其中有 168 位白種人(34.2%)、143 位西班牙裔(29.1%)、119 位亞洲人(24.2%)、52 位黑人(10.6%)、3 位美洲印第安人(0.6%)及 6 位其他種族(1.2%)。平均基期 HbA1c 數值為 8.5%。病人以隨機方式分配至 BYDUREON 2mg 七天(每週)一次治療組、sitagliptin 100 mg/day 組或 pioglitazone 45 mg/day 組，病人仍繼續接受原有的 metformin 治療。

主要療效指標為第26週時 HbA1c 自基期的變化量(若病人提早停藥，則取最後一次測得之數值)。在本試驗中，BYDUREON 2 mg QW 治療組的 HbA1c 平均降幅，與 sitagliptin 100 mg/day 組有顯著差異。BYDUREON 治療組的 HbA1c 降幅，數據雖高於 pioglitazone 組，但仍不足以證實：BYDUREON 2 mg QW 施用26週後，降低 HbA1c 的療效優於 pioglitazone 45 mg/day 的療程。第26週時的主要評估指標結果請參閱表5。

	BYDUREON 2mg QW	Sitagliptin 100 mg/day	Pioglitazone 45 mg/day
<b>意圖治療病人人數(N)</b>	160	166	165
<b>HbA1c (%)</b>			
基期平均值	8.6	8.5	8.5
第 26 週與基期之平均變化值*	-1.5	-0.9	-1.2
與 sitagliptin 組之差異* [95% CI]	-0.63 [-0.89, -0.37]		
與 pioglitazone 組之差異* [95% CI]	-0.32 [-0.57, -0.06]		

N = 每組治療組的病人人數。

註：平均變化值為最小平方方法計算之平均變化值。

QW = 每週一次。

\* 最小平方方法計算之平均值，採用 ANCOVA 模型取得，以治療、基期 HbA1c 分層、國家為固定效應。遺漏的第26週資料(BYDUREON 組為28%、sitagliptin 組為18%、pioglitazone 組為24%)，採用最後觀察值推估(LOCF)技術推算。

第26週時HbA1c低於7%的病人比例，BYDUREON 組為46%、sitagliptin 組為30%、pioglitazone 組為39%。第26週之前 HbA1c 已達<7%的目標且停止治療的病人，未計入有治療反應者。第26週時自基期的空腹血糖平均變化，BYDUREON 組為-32 mg/dL、sitagliptin 組為-16 mg/dL、pioglitazone 組為-27 mg/dL；第26週時與基值的體重平均變化，BYDUREON 組為-2.3 kg、sitagliptin 組為-0.8 kg、pioglitazone 組為+2.8 kg。

##### BYDUREON 相較於 Insulin Glargine 或 Metformin 加 Sulfonylurea 治療)

一項26週、開放標記、對照藥物試驗，在接受 metformin 或 metformine 加 sulfonylurea 治療後血糖仍控制不佳的第二型糖尿病病人，比較 BYDUREON 相較於 insulin glargine 劑量調整治療的安全性及療效。

總計針對 456 位病人進行研究：其中有 379 位白種人(83.1%)、47 位西班牙裔(10.3%)、25 位東亞人(5.5%)、3 位黑人(0.7%)及 2 位西亞人(0.4%)。背景治療為 metformin (70%)或 metformin 加 sulfonylurea (30%)。平均基期 HbA1c 數值為 8.3%。病人以隨機方式分配至 BYDUREON 2mg 七天(每週)一次治療組，或 insulin glargine 一天一次治療組，病人仍繼續使用原有的口服抗糖尿病藥物。長效型胰島素的劑量調整目標為禁食血糖濃度介於 72 與 100 mg/dL 之間。Insulin Gargine 的平均劑量在治療前為 10 units/day，在試驗終點時為 31 units/day。第26週時，21%接受 insulin glargine 治療的病人達到空腹血糖目標。

主要療效指標為第26週時 HbA1c 自基期的變化量(若病人提早停藥，則取最後一次測得之數值)。在第26週時，每週一次 BYDUREON 治療組的 HbA1c 較基期平均降低-1.5%；insulin glargine 治療組的 HbA1c 較基期平均降低-1.3%。本試驗中 BYDUREON 和 glargine 治療間的效應值差異，排除事先預定的非劣性邊際值+0.3%。

第26週時HbA1c低於7%的病人比例，BYDUREON 組為57%、insulin glargine 組為48%。第26週之前 HbA1c 已達<7%的目標且停止治療的病人，未計入有治療反應者。在本試驗中第26週時自基期的空腹血糖平均變化，BYDUREON 組為-38 mg/dL、insulin glargine 組為-50 mg/dL；第26週時與基值的體重平均變化，BYDUREON 組為-2.6 kg、insulin glargine 組為+1.4 kg。

##### BYDUREON 相較於 BYETTA (均為單一藥物治療或併用 metformin、一種 sulfonylurea 類藥物、一種 thiazolidinedione 類藥物或上述口服藥物併用)

一項為期24週、隨機分配、開放性試驗，在單憑飲食及運動療法，或接受口服抗糖尿病藥物療法(包含 metformin、一種 sulfonylurea 類藥物、一種 thiazolidinedione 類藥物，或上述療法任兩種之組合)後，血糖仍控制不佳之第二型糖尿病病人，比較 BYDUREON 相較於 BYETTA 的療效及安全性。

總計針對 252 位病人進行研究：其中有 149 位白種人(59%)、78 位西班牙裔(31%)、15 位黑人(6%)及 10 位亞洲人(4%)。病人接受的療法為：單用飲食及運動治療(19%)、使用一種口服抗糖尿病藥物(47%)，或多種口服抗糖尿病藥物的組合(35%)。平均基期 HbA1c 數值為 8.4%。病人以隨機方式分配至 BYDUREON 2mg 七天(每週)一次治療組，或 BYETTA 10 mcg 一天兩次治療組，病人仍繼續使用原有之口服抗糖尿病藥物。分配至 BYETTA 組的病人一開始接受 5 mcg 一天兩次的治療，並於四週後增加劑量至 10 mcg 一天兩次。

主要療效指標為第24週時 HbA1c 自基期的變化量(若病人提早停藥，則取最後一次測得之數值)。BYDUREON 2mg QW 治療組的 HbA1c 平均降幅，顯著高於每天兩次 BYETTA 10mg 治療組。體重變化量則為次要療效指標。24週試驗的結果摘要於表6。

	BYDUREON 2mg QW	BYETTA 一天兩次 10 mcg
<b>意圖治療病人人數(N)</b>	129	123
<b>HbA1c (%)</b>		
基期平均值	8.5	8.4
第 24 週與基期之平均變化值 <sup>†</sup> 與 BYETTA 組之差異 <sup>†</sup> (95% CI)	-1.6 [-0.7 [-0.9, -0.4] <sup>‡</sup>	-0.9
第 24 週達 HbA1c<7% 之病人比率(%)	58 <sup>§</sup>	30
<b>飯前血糖值(mg/dL)</b>		
基期平均值	173	168
第 24 週與基期之平均變化值 與 BYETTA 組之差異 <sup>§</sup> (95% CI)	-25 [-20 [-31, -10] <sup>‡</sup>	-5

N = 每組治療組的病人人數。

註：平均變化值為最小平方方法計算之平均變化值。

QW = 每週一次。\* BYETTA 5 mcg 一天二次注射4週，接著以 10 mcg 一天二次注射20週，注射時間為早餐及晚餐餐前。

<sup>†</sup>最小平方方法計算之平均值(least squares means)依基期 HbA1c 分層、其他降血糖治療方式及基期依變數(dependent variable)的基值(若適用)進行調整。

<sup>‡</sup> 治療組與對照藥物組比較，p<0.001。

與治療前平均基值(97/94 kg)比較，BYDUREON (-2.3 kg)與 BYETTA (-1.4 kg)兩治療組中皆觀察到體重減輕。**BYDUREON 相較於 Liraglutide (均併用 Metformin、一種 Sulfonylurea 類藥物、Metformin + Sulfonylurea 或 Metformin + Pioglitazone 治療)**

一項為期26週、開放標記、對照藥物試驗，在接受 metformin、一種 sulfonylurea 類藥物、metformine 加 sulfonylurea、metformin 加 pioglitazone 治療後血糖仍控制不佳的第二型糖尿病病人，比較 BYDUREON 相較於 liraglutide 的安全性及療效。

總計針對 911 位病人進行研究：其中有 753 位白種人(82.7%)、111 位亞洲人(12.2%)、32 位美洲印地安人或阿拉斯加原住民(3.5%)、8 位黑人(0.9%)、6 位多種族(0.7%)及 1 位太平洋島民(0.1%)。背景治療為使用一種口服抗糖

尿病藥物(35%)，或多種口服抗糖尿病藥物的組合(65%)。平均基期 HbA1c 數值為 8.4%。病人以隨機方式分配至 BYDUREON 2mg 七天(每週)一次治療組、liraglutide 治療組(從 0.6 mg/day 增加至 1.2 mg/day 再增加至 1.8 mg/day)，病人仍繼續接受原有的 metformin 治療。每次調整劑量至少需要一週，若病人出現嚴重噁心或嘔吐，可依試驗主持人判斷予以延緩。在第4週時無法耐受 1.8 mg/day 劑量 liraglutide 的病人，將退出試驗。

主要療效指標為第26週時 HbA1c 自基期的變化量(若病人提早停藥，則取最後一次測得之數值)。第26週時，每週一次 BYDUREON 治療組的 HbA1c 較基期平均降低-1.3%；liraglutide 治療組的 HbA1c 較基期平均降低-1.5%。相較於 liraglutide 1.8 mg/day 組，BYDUREON 組的 HbA1c 降幅並未達到預先定義的非劣性標準。本試驗的非劣性邊際值設定為+0.25%。第26週時的主要評估指標結果請參閱表7。

	BYDUREON 2mg QW	Liraglutide 1.8 mg/day
<b>意圖治療病人人數(N)</b>	461	450
<b>HbA1c (%)</b>		
基期平均值	8.5	8.4
第 26 週與基期之平均變化值*	-1.3	
與 liraglutide 組之差異* (95% CI)	0.2 [0.08, 0.33]	

N = 每組治療組的病人人數。

註：平均變化值為最小平方方法計算之平均變化值。

註：可取得第26週時 HbA1c 變化資料的隨機分配病人，在 BYDUREON 組所佔比例為 85%，liraglutide 組則為 86%。

QW = 每週一次。

\* 最小平方方法計算之平均值，採用混合模型重複量數分析取得，以治療、國家、OAD 分層、基期 HbA1c 分層、門診、HbA1c 基值和治療相對於門診交互作用為固定效應，以受試者為隨機效應。

第26週時HbA1c低於7%的病人比例，BYDUREON 組為48%、liraglutide 組為56%。第26週之前 HbA1c 已達<7%的目標且停止治療的病人，未計入有治療反應者。第26週時自基期的空腹血糖平均變化，BYDUREON 組為-32 mg/dL、liraglutide 組為-38 mg/dL；第26週時與基值的體重平均變化，BYDUREON 組為-27 kg、liraglutide 組為-3.6 kg。

##### BYDUREON 與 Dapagliflozin 併用相較於兩種藥物單獨使用 (均併用 Metformin 治療)

一項為期28週、雙盲、對照藥物試驗，在接受 metformin 治療後血糖仍控制不佳的第二型糖尿病病人，比較 BYDUREON 併用 dapagliflozin (一種 SGLT2 抑制劑) 相較於單獨使用 BYDUREON 和單獨使用 dapagliflozin 的療效 (NCT02229396)。

總計針對 694 位病人進行研究：其中有 580 位白種人 (83.6%)，96 位黑人 (13.8%)，5 位亞洲人 (0.7%)，2 位美洲印地安人或阿拉斯加原住民 (0.3%)，11 位其他種族 (1.6%)。平均基期 HbA1c 數值為 9.3%，所有病人都進行一週的安慰劑導入期。HbA1c 數值 8.0%以上至 12%以下，接受 metformin 治療每天至少 1,500 mg 的病人，隨機分配至 BYDUREON 2 mg 每7天一次 (每週) 併用 dapagliflozin 10 mg 每日一次，或 BYDUREON 2 mg 每週一次，或 dapagliflozin 10 mg 每日一次。

主要療效指標為第28週時 HbA1c 自基期的變化量。第28週時，BYDUREON 併用 dapagliflozin 的 HbA1c 降幅 (-1.77%) 顯著大於單獨使用 BYDUREON (-1.42%，p=0.012)和單獨使用 dapagliflozin (-1.32%，p=0.001)。BYDUREON 併用 dapagliflozin 的空腹血漿葡萄糖(FPG)，降幅(-57.35 mg/dL)顯著大於單獨使用 BYDUREON (-40.53, p<0.001) 和單獨使用 dapagliflozin (-44.72 mg/dL, p=0.006)。

##### 16 如何供應/儲存及處理

###### 16.1 如何供應

每組 BYDUREON (exenatide 長效懸液注射劑)藥盒包裝內含 4 個單劑藥盒，每個單劑藥盒供每七天(每週)皮下注射一次使用。

每個單劑藥盒內含：

- 一瓶含 2 毫克 exenatide (白色至米白色藥粉)
- 一支預充填式 0.65 mL 溶劑的針筒
- 一個藥瓶連接器
- 二支專屬本藥的注射針頭(23G，5/16 吋)(一支備用)

藥盒內的針頭或任何內容物均不得以其他產品取代。

###### 16.2 儲存及處理

- BYDUREON 必須儲存於冰箱 2-8°C，直至有效期限或準備使用時。切勿使用超過過期的 BYDUREON。藥品外盒及單劑藥盒封蓋上皆印上有效期限。Bydureon 可存放三年(2-8°C)。
- 不可冷凍 BYDUREON 藥盒。切勿使用已結凍過的 BYDUREON。避免陽光直射。
- 若有必要，每一單劑藥盒可放置於 25°C 以下。[請參閱美國藥典(USP)控制室溫之規定]，但最多不得超過 4 週。
- 溶劑應為澄清且無顆粒才可使用。
- BYDUREON 配製成懸浮液後，混合液應呈白色至米白色霧狀。
- Exenatide 藥粉與溶劑配製成懸浮液並轉移至針筒內後，必須立即注射 BYDUREON。
- 將用過的針頭(仍接在針筒上)置於防刺穿容器後丟棄。請勿重複使用或和他人共用針頭或針筒。
- 請存放在孩童無法取得之處。

##### 17 應告知病人的資訊

應告訴病人使用 BYDUREON 的可能風險及效益及其他替代治療模式。也應告訴病人自我照護糖尿病的重要性，如規律運動、按時用餐、定期檢測血糖值及 HbA1c 值、辨識並處理低血糖及高血糖反應、評量糖尿病併發症。

###### 17.1 引發甲狀腺 C 細胞腫瘤的風險

請告知病人緩釋型 exenatide 在大鼠中曾引發良性及惡性甲狀腺 C 細胞腫瘤，目前尚未確認 BYDUREON 是否於人類中引發甲狀腺 C 細胞腫瘤。請告知病人，一旦出現甲狀腺腫瘤的症狀(例如：頸部腫塊、聲音沙啞、吞嚥困難或呼吸困難)，應與其醫師聯絡[請參閱方框內警語、警語與注意事項(5.1)]。

###### 17.2 胰臟炎的風險

請告知接受 BYDUREON 治療的病人有潛在的胰臟炎風險。應告知病人持續而嚴重的腹痛，疼痛可能放射延伸至背部，可能有或無伴隨嘔吐，為急性胰臟炎的表徵。應告知病人，若發生持續而嚴重的腹痛，應立即停用 BYDUREON，並與其醫師聯絡[請參閱警語與注意事項(5.2)]。

###### 17.3 低血糖的風險

當 BYDUREON 併用會誘導低血糖的藥物，如 sulfonylurea 類藥物或胰島素，低血糖發生的風險增高[請參閱警語與注意事項(5.3)]。應向病人解釋低血糖的症狀、治療及易產生低血糖的狀況。雖然病人已知之一般低血糖處理方法並無改變，接受 BYDUREON 治療時，病人對低血糖的一般處理方式須再複習並加深印象，尤其是當併用 sulfonylurea 類藥物或胰島素時[請參閱警語與注意事項(5.3)]。

###### 17.4 急性腎損傷的風險

應告知接受 BYDUREON 治療的病人有潛在腎功能變差的風險，也應告訴病人關於腎功能不全的症狀與徵兆，若發生腎衰竭，有可能需要血液透析的醫療措施[請參閱警語與注意事項(5.4)]。

###### 17.5 過敏反應的風險

應告知病人 exenatide 上市後經驗中已有嚴重過敏反應的報告。若發生過敏反應的症狀，病人必須停用 BYDUREON，且立刻諮詢醫師[請參閱警語與注意事項(5.7)]。

###### 17.6 懷孕期使用

應告訴病人，若已懷孕或計畫懷孕，請告知主治醫師[請參閱使用於特定族群(8.1)]。

###### 17.7 使用指引

BYDUREON 可在一天中的任何時間以皮下注射的方式授予，不需考慮進食與否。應告知病人若有需要，可以更動每週注射的時間，但前後兩劑的間隔必須三天以上。若忘記注射一次劑量，察覺時距離下一劑預定注射的時間三天以上，應儘可能立即授予。之後，病人可重新開始每週一次的用藥時間表。若忘記注射一次劑量，察覺時距離下一劑預定注射的時間只剩一天或兩天，病人不可注射錯過的該劑藥物，而應按原訂時程繼續注射下一劑 BYDUREON [請參閱用法用量(2.1)]。

請告知病人，即使已更換針頭，不可與他人共用同一組 BYDUREON 單劑藥盒。病人間共用單劑藥盤或針頭可能會有傳播感染的風險。

若目前已授予 BYETTA 的病人開始 BYDUREON 治療時，應停用 BYETTA。之前使用 BYETTA 的病人開始使用 BYDUREON 後，可能出現短暫的血糖濃度升高；該現象一般於開始治療後的前兩週內改善[請參閱用法用量(2.3)及臨床試驗(14.2)]。

BYDUREON 治療可能會引發噁心之症狀，尤其在治療初期[請參閱副作用(6)]。

請告知病人適當儲存 BYDUREON、注射技巧，及用藥說明的重要性[請參閱用法用量(2)及如何供應/儲存及處理(16)]。

病人開始使用BYDUREON前，及每次領取新藥物時，應閱讀BYDUREON使用說明。

藥品製造廠：

Amylin Ohio LLC

8814 Trade Port Drive, West Chester, Ohio 45071 USA

溶劑製造廠：

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG  
Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Germany

包裝廠：

Enestia Belgium NV  
Klökknerstraat 1, Hamont-Achel, B-3930, Belgium

藥商：

臺灣阿斯特捷利康股份有限公司  
台北市敦化南路二段 207 號 21 樓

修訂日期：

2018 年 2 月