

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。因為與人類的相關性無法以臨床或非臨床研究確定，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])。BYDUREON 禁用於個人或家族病史有 MTC 的病患，及多發性內分泌腫瘤症候群第 2 型(Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2, MEN 2)的病患。目前尚未確定接受 BYDUREON 治療的病患，進行常規監測血清抑鈣素(calcitonin)或甲狀腺超音波檢查的臨床價值。醫師應告知病患有關甲狀腺腫瘤的風險與症狀[*請參閱禁忌(4.1)*、*警語與注意事項(5.1)*及*臨床前毒理學(13.1)*]。

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

1 適應症

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

這些成人病患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

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患。

對於已使用飲食及運動療法但血糖控制不佳的病患，不建議使用 BYDUREON 作為第一線治療。

BYDUREON 不能替代胰島素。BYDUREON 不可用於第一型糖尿病病患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患參與 BYDUREON 臨床研究。尚不清楚有胰臟炎病史的病患接受 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患，應考慮使用其他降血糖藥物治療其糖尿病。

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。

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，病患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。

改變每周之投與時間必要時可改變每週之授予時間，但至少應於上一劑投與之三天後再授予。

2.2 用法

BYDUREON 為病患可自行注射之藥物。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。建議病患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 的合適病患決定開始 BYDUREON 治療，應停用 BYETTA。病患從 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)的病患，或多發性內分泌腫瘤症候群第 2 型(MEN 2)病患。

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患。

5 警語與注意事項

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 細胞腫瘤與惡性腫瘤。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無法以臨床或臨床前試驗測定。在支持 BYDUREON 核准的臨床試驗中，並未評估血清中抑鈣素濃度[*請參閱方框內警語、禁忌(4.1)*]。

血清抑鈣素為 MTC 的生物標記。MTC 病患的抑鈣素數值一般> 50 ng/L。病患若於理學檢查或頸部影像學檢查中發現甲狀腺結節，應轉診至內分泌科作進一步評估。目前尚未確定對於接受 BYDUREON 治療的病患，常規監測血清抑鈣素或進行甲狀腺超音波檢查的做法，在 MTC 的早期發現上是否具有臨床價值。此監測可能增加病患接受不必要醫療程序的風險，因血清抑鈣素檢測對 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。若對血清抑鈣素進行量測且發現上升，病患應轉診至內分泌科作進一步評估[*請參閱應告知病患的資訊(17)*]。

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，應小心地觀察病患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患，應考慮使用 BYDUREON 以外之降血糖藥物治療其糖尿病。

5.3 低血糖

Exenatide 併用 sulfonylurea 類藥物會增加發生低血糖反應的風險。因此併用 BYDUREON 與 sulfonylurea 類藥物的病患，可能需要降低 sulfonylurea 類藥物劑量，以減少發生低血糖反應的風險。BYDUREON 併用其他非葡萄糖依賴性胰島素分泌促進劑(如 meglitinides)也可能增加發生低血糖反應的風險。

關於葡萄糖依賴性作用的進一步資訊，請參閱*作用機轉(12.1)*。

5.4 腎功能不全

BYDUREON 不可用於重度腎功能不全(肌酐清除率< 30 mL/min)或腎病末期(ESRD)的病患，腎臟移植的病患應小心使用 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患無法耐受 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患(肌酐清除率 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患的試驗。

有腎功能改變的上市後報告，包括血清肌酐濃度上升、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患中，有些病患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。有些病患伴有噁心、嘔吐或腹瀉，且有或無脫水。在給與病患支持性治療，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 具有直接毒性。

5.5 胃腸疾病

尚未有進行 exenatide 用於嚴重胃腸疾病病患的試驗，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患使用 BYDUREON。

5.6 致免疫性

接受 BYDUREON 治療的病患，可能對 exenatide 產生抗體。在五項為期 24~30 週的 BYDUREON 藥物對照試驗中，所有接受 BYDUREON 治療的病患體內有測量抗 exenatide 的抗體。而接受 BYDUREON 治療的病患中，6% 病患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)*]。

5.7 過敏

接受 exenatide 治療的病患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，病患應停用 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(6.2)*]。

5.8 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

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。

於五項藥物對照試驗中評估 BYDUREON 的安全性，病患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患分別接受 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 療法的病患分別接受 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 療法的病患分別接受 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患分別接受 BYDUREON 2 mg 七天(每週)一次，或 BYETTA 10 mcg 一天兩次的治療。

試驗退出率

五項為期 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 4.9% (N = 45)、BYETTA 為 4.9% (N = 13)，其他對照藥物為 2.0% (N = 23)。對於接受BYDUREON治療的病患，最常導致其退出試驗的副作用為噁心(0.5% [N = 5])，相較於BYETTA 的 1.5% [N = 4]及其他對照藥物的 0.3% [N = 3])、注射部位結節(0.5% [N = 5])，相較於BYETTA 的 0.0%及其他對照藥物的 0.0%)、腹瀉(0.3% [N = 3])，相較於BYETTA 的 0.4% [N = 1]及其他對照藥物的 0.3% [N = 3])、注射部位反應(0.2% [N = 2])，相較於BYETTA 的 0.0%及其他對照藥物的 0.0%)，以及頭痛(0.2% [N = 2])，相較於BYETTA 的 0.0%及其他對照藥物的 0.0%)。

低血糖

針對五項為期 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 1 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患出現低血糖症狀、同時血糖值< 54 mg/dL，且病患可自我治療。

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 45 mg(N = 163)			0.0% (0.00)
Metformin 2000 mg 每天一次(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 [†] (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)
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。			
† 症狀符合低血糖症、當時血糖值 < 54 mg/dL，且病患可自我治療的通報事件。			
‡ 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 Glargine 的平均劑量治療前為 10 Units/day，試驗終點時為 31 Units/day。			

於上述五項為期 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)，且於授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。病患當時之血糖值需為< 54 mg/dL。

致免疫性

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 治療的病患(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 治療的病患(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 的病患(45%)具有低濃度的抗體。這些病患的血糖控制程度，大體上與 379 位(43%)接受 BYDUREON 治療而沒有產生抗體的病患相當。另外，107 位接受 BYDUREON 治療的病患(12%)於試驗終點呈現高濃度抗體。這群病患中，50 位(整體的 6%)對 BYDUREON 產生弱弱之血糖反應(hemoglobin A1c,HbA_{1c}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患相當[*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 治療病患的平均抗 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 位病患進行檢測，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。

其他副作用

BYDUREON

五項以 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，表 2 及表 3 為發生率≥ 5%的副作用摘要。

表 2：BYDUREON 單一藥物治療試驗中，病患通報率≥ 5%的治療相關副作用

26 週單一藥物治療試驗				
	BYDUREON 2 mg N = 248	Sitagliptin 100 mg N = 163	Pioglitazone 45 mg N = 163	Metformin 2000 mg N = 246
	%	%	%	%
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 [†]	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。

[†]在 sitagliptin、pioglitazone 及 metformin 治療組中的病患，每週接受一次安慰劑注射。

表 3：24 至 30 週併用藥物治療試驗中，BYDUREON 治療的病患通報率≥ 5%的治療相關副作用

併用 metformin 的 26 週試驗			
	BYDUREON 2 mg N = 160	Sitagliptin 100 mg N = 166	Pioglitazone 45 mg N = 165
	%	%	%
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†	5.0	4.8	1.2

併用 metformin 或併用 metformin 與 sulfonylurea 的 26 週試驗			
	BYDUREON 2 mg N = 233 %	Insulin Glargine 劑量調整 N = 223 %	
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	

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			
	BYDUREON 2 mg N = 148 %	BYETTA 10 mcg N = 145 %	
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	

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			
	BYDUREON 2 mg N = 129 %	BYETTA 10 mcg N = 123 %	
噁心	14.0	35.0	
腹瀉	9.3	4.1	
注射部位紅斑	5.4	2.4	

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。
†在 sitagliptin、pioglitazone 及 metformin 治療組中的病患，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。

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患(14.2%)，相較於抗體陰性的病患(3.1%)，且抗體效價較高者發生率也較高[請參閱藥學與注意事項(5.6)]。接受 BYETTA 治療者中，抗體陽性的病患(5.8%)和抗體陰性的病患(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%的病患因出現注射部位副作用而退出試驗(注射部位腫脹、注射部位結節、注射部位搔癢，及注射部位反應)。

使用 BYDUREON 病患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 位病患中有 24 位(77%)於治療期間至少曾發生一次注射部位結節；2 位病患(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。

BYETTA

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(不包括低血糖反應)，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%)、頭痛(BYETTA 9%，安慰劑 6%)、消化不良(BYETTA 6%，安慰劑 3%)、無力(BYETTA 4%，安慰劑 2%)、胃食道逆流(BYETTA 3%，安慰劑 1%)、多汗(BYETTA 3%，安慰劑 1%)，以及食慾下降(BYETTA 1%，安慰劑<1%)。在使用 BYETTA 作為單一藥物治療或併用 thiazolidinedione (併用或未併用 metformin) 的 24 週及 16 週對照試驗中，曾觀察到類似的副作用類型。

6.2 上市後經驗

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，且提出報告病患所代表的病患總數未知，故通常無法據此確切估計副作用的發生率或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) [請參閱藥學與注意事項(5.7)]。
藥物交互作用：當併用 warfarin 時 INR 值上升，一些病例並伴隨出血反應[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)及藥學與注意事項(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[請參閱藥學與注意事項(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

Exenatide 會降低胃排空速度，因而 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)]。
在第二型糖尿病病患中，BYDUREON 不會對 acetaminophen 的口服吸收效果，造成任何臨床相關程度影響。

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)]。當病患併用 warfarin 與 BYETTA 時，已有數例上市後報告關於 INR 值上升(INR: International Normalized Ratio 國際標準化凝血時間比值增加)，有些病例並伴隨出血反應[請參閱副作用(6.2)]。針對正使用 warfarin 的病患開始 BYDUREON 治療後，需更頻繁的監測病患之 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 病患相同。

8 使用於特定族群

8.1 懷孕

懷孕分級 C

BYDUREON 尚未於懷孕婦女進行完整而控制良好的臨床試驗。在大鼠試驗中，若於器官發生(organogenesis)的主要時期投予緩釋型 exenatide，會抑制胎兒生長並造成與母體效應有關的骨化作用缺陷；緩釋型 exenatide 對大鼠無致畸胎性。於動物發育試驗中，exenatide (BYDUREON 的活性成分)造成頸裂、不規則的骨骼骨化及新生兒死亡數目增加。於懷孕期間，只有在可能的治療效益大於對胎兒的可能傷害時，才可以使用 BYDUREON。
於妊娠第 6、9、12 及 15 天於懷孕大鼠皮下注射緩釋型 exenatide 0.3、1 或 3 mg/kg 之劑量，胎兒在所有劑量下皆呈現生長受抑制之現象，在 1 及 3 mg/kg 劑量下造成骨化缺陷；後者與母體效應(進食量下降且體重增加量減少)有關。並無胎兒畸形之證據。根據時間-濃度曲線下面積(AUC)，0.3、1 及 3 mg/kg 的劑量，分別相當於每週 2 mg 之建議劑量所產生之人體暴露量的 3、7 及 17 倍[請參閱臨床前毒理學(13.3)]。
雌性小鼠若於交配前 2 週開始皮下注射接受 6、68 或 760 mcg/kg/day 劑量的 exenatide (BYDUREON 的活性成分)直到妊娠第 7 天，其胎兒並未出現不良效應。根據 AUC，760 mcg/kg/day 的最大劑量所產生的全身暴露量，相當於每週 2 mg 之建議劑量所產生之人體暴露量的 148 倍[請參閱臨床前毒理學(13.3)]。
在發育毒性試驗中，研究人員讓懷孕動物於胎兒的器官發生期間接受 exenatide (BYDUREON 的活性成分)皮下注射。具體而言，懷孕雌兔若於妊娠第 6 至第 18 天皮下注射接受 0.2、2.22、156 或 260 mcg/kg/day 劑量的 exenatide，在相當於每週 2 mg 之建議劑量所產生人體暴露量的 4 倍情況下(根據 AUC)，胎兒出現不規則骨化作用的現象。懷孕小鼠若於妊娠第 6 至第 15 天皮下注射接受 6、68、460 或 760 mcg/kg/day 劑量的 exenatide，其全身暴露量在相當於每週 2 mg 之建議劑量所產生的人體暴露量下(根據 AUC)，出現胎兒及新生兒生長抑制、頸裂及骨骼效應[請參閱臨床前毒理學(13.3)]。
哺乳小鼠若於妊娠第 6 天至哺乳第 20 天(斷奶)皮下注射接受 6、68 或 760 mcg/kg/day 劑量的 exenatide

(BYDUREON 的活性成分)，其新生兒死亡率將上升。接受 6 mcg/kg/day 的母鼠，其全身暴露量在相當於每週 2 mg 之建議劑量所產生的人體暴露量下(根據 AUC)，曾觀察到產後第 2 至第 4 天的死亡案例[請參閱臨床前毒理學(13.3)]。

8.3 授乳母親

皮下注射後，泌乳小鼠的乳汁中出現 exenatide，其濃度不高於母體血漿濃度的 2.5%。尚未得知 exenatide 是否會被分泌至人乳汁。因為許多藥物會被分泌至人乳汁，緩釋型 exenatide 於動物試驗中顯示可能引起腫瘤生成，因此應考量 BYDUREON 對哺乳婦女的重要性，來決定停止授乳或停用 BYDUREON。

8.4 孩童使用

BYDUREON 於孩童病患的安全性與療效尚未建立。BYDUREON 不建議用於孩童病患。
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 歲的病患，及 20 位年滿 75 歲的病患。這些老年病患的安全性(N=152)與療效(N=52)資料與年輕病患的資料沒有差異，但≥75 歲的病患由於樣本數較少，難以做出定論。
其他試驗中，BYETTA 曾使用於 282 位年滿 65 歲的病患，及 16 位年滿 75 歲的病患。這些老年病患的安全性與療效資料與年輕病患的資料沒有差異，但≥75 歲的病患由於樣本數較少，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)的病患，BYDUREON 用於腎臟移植的病患應謹慎小心。對於中度腎功能不全的病患(肌酸酐清除率 30-50 mL/min)，應小心謹慎使用 BYDUREON [請參閱藥學與注意事項(5.4)及臨床藥理學(12.3)]。

8.7 肝功能不全

尚未研究被診斷為急性或慢性肝功能不全的病患的藥物動力學。Exenatide 主要經腎臟排除，所以不預期肝功能不全將影響 exenatide 血中濃度[請參閱臨床藥理學(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，應根據病患的臨床徵候與症狀，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 C₁₈₄H₂₈₂N₅₀O₆₀S，分子量為 4186.6 道爾頓(Daltons)。Exenatide 的胺基酸序列如下：

H-His-Gly-Glu-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-Pro-Ser-NH₂

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。

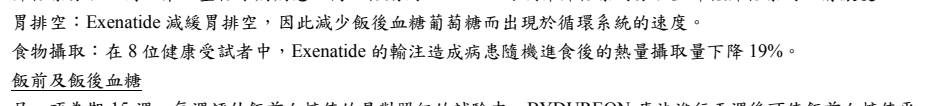
12 臨床藥理學

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，並顯示其他升高血糖作用。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患之血糖控制。
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患，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 的輸注造成病患隨機進食後的熱量攝取量下降 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，對其中一部分第二型糖尿病病患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%信賴區間上限低於 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)施用一次的治療後，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
皮下注射單劑量 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

臨床前試驗顯示 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_{max})下降 16% (空腹)和 5% (飯後)，而最大濃度時間(T_{max})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(Cmax) 17%，延遲 digoxin 達最高血漿濃度之時間(Tmax)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 Cmax 分別降低約 40%及 28%，且 Tmax 延遲約 4 小時。BYETTA 30 週對照臨床試驗中，已服用 HMG-CoA reductase 抑制劑的病患，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患，注射 BYETTA(10 mcg 一天二次)，不影響 lisinopril 穩定期的 Cmax 或 AUC。Lisinopril 穩定期 Tmax 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)單一劑量及重覆劑量併用的效果已於健康女性研究。於 BYETTA 注射後 30 分鐘，每日重覆投予口服避孕藥(oral contraceptive, OC)，與單獨服用口服避孕藥相較，分別降低 ethinyl estradiol 及 levonorgestrel 的 Cmax 45%及 27%，且分別延遲 ethinyl estradiol 及 levonorgestrel 的 Tmax 3.0 小時及 3.5 小時。於 BYETTA 注射前 1 小時，每日重覆投予口服避孕藥，與單獨服用口服避孕藥相較，降低 ethinyl estradiol 的 Cmax 15%，但 levonorgestrel 的 Cmax 沒有顯著改變，。於上述二種投藥方式下，每日重覆投予口服避孕藥，BYETTA 並未改變 levonorgestrel 之血中波谷濃度。然而，當 BYETTA 注射後 30 分鐘，每日重覆投予口服避孕藥，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 重覆劑量注射後 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 Tmax 延遲約 2 小時。未發現 Warfarin(包括 S 型及 R 型鏡像異構物)的 Cmax 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患的研究。針對接受 2 mg BYDUREON 治療的腎功能不全病患所進行的群體藥動分析顯示：與腎功能正常的病患(N = 84)相較，中度(N = 10)與輕度(N = 56)腎功能不全病患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患之 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患的研究[*請參閱使用於特定族群(8.7)*]。

年齡

病患(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患投予 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/m² 病患及 BMI <30 kg/m² 病患之群體藥動分析顯示，BMI 對於 exenatide 之藥物動力學無顯著影響。

孩童病患

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

13 臨床前毒理學

13.1 致瘤性、致突變、不孕症

一項針對雄性及雌性大鼠為期 104 週的致瘤性試驗，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)每兩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及雌性大鼠 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)致瘤性試驗。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)致瘤性試驗，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 對於小鼠的致瘤性。

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。

14.1 24 週藥物對照試驗

一項 24 週、隨機分配、開放性試驗，針對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)後血糖控制仍不佳之第 2 型糖尿病病患，比較 BYDUREON 與 BYETTA 的療效及安全性。

總計針對 252 位病患進行研究：149 位白種人(59%)、78 位拉丁美洲裔(31%)、15 位黑人(6%)，及 10 位亞洲人(4%)。病患接受的療法為：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 HbA_{1c} 數值為 8.4%。病患以隨機方式分配至 BYDUREON 2mg 七天(每週)一次治療組，或 BYETTA 10 mcg 一天兩次治療組，病患仍繼續使用原有之口服抗糖尿病藥物。分配至 BYETTA 組的病患一開始接受 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 HbA_{1c}自基期的變化量(若病患提早停藥，則取最後一次測得之數值)。體重變化量則為次要療效指標。24 週試驗的結果摘要於表 4。

表 4： 24 週 BYDUREON 試驗的結果

	BYDUREON 2mg	BYETTA10 mcg
意圖治療病人數(N)	129	123
HbA _{1c} (%)		
基期平均值	8.5	8.4
第 24 週與基期之平均變化值 [†]	-1.6	-0.9
與 BYETTA 組之差異 [†] (95% CI)	-0.7 [-0.9, -0.4] [‡]	
第 24 週達 HbA1c <7% 之病患比率(%)	58 [§]	30
飯前血糖值(mg/dL)		
基期平均值	173	168
第 24 週與基期之平均變化值	-25	-5
與 BYETTA 組之差異 [†] (95% CI)	-20 [-31, -10] [‡]	
N = 每組治療組的病患人數。		
註：平均變化值為最小平方方法計算之平均變化值。		
* 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。		
[†] 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。		
[‡] 治療組與對照藥物組比較，p <0.001。		

與治療前平均值(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。

目前未有 BYDUREON 與血壓相關的不良反應事件通報。心跳速率基值為 74 下/分鐘，以最小平方方法計算，BYDUREON 治療組增加 4 下/分鐘，BYETTA 治療組則增加 2 下/分鐘。尚未確立脈搏速率上升的長期影響資料[*請參閱警語與注意事項(5.8)*]。

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。切勿使用超過效期的 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 應告知病患的資訊

應告訴病患使用 BYDUREON 的可能風險及效益及其他替代治療模式。也應告訴病患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 HbA_{1c} 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

請告知病患緩釋型 exenatide 在大鼠中曾引發良性及惡性甲狀腺 C 細胞腫瘤，目前尚未釐清 BYDUREON 是否於人類中引發甲狀腺 C 細胞腫瘤。請告知病患，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 治療的病患有潛在的胰臟炎風險。應告知病患持續而嚴重的腹痛，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。應告知病患，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，低血糖發生的風險增高[*請參閱警語與注意事項(5.3)*]。應向病患解釋低血糖的症狀、治療及易產生低血糖的狀況。雖然病患已知之一般低血糖處理方法並無改變，接受 BYDUREON 治療時，病患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 類藥物時[*請參閱警語與注意事項(5.3)*]。

17.4 腎功能不全的風險

應告知接受 BYDUREON 治療的病患有潛在的腎功能變差的風險，也應告訴病患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

應告知病患 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，病患必須停用 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

應告訴病患，若已懷孕或計畫懷孕，請告知他們的醫師[*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投予，不需考慮進食與否。應告知病患若有需要，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，應儘可能立即投予。之後，病患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，病患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)*]。

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

若目前已投予 BYETTA 的病患開始 BYDUREON 治療時，應停用 BYETTA。之前使用 BYETTA 的病患開始使用 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)*]。

請告知病患適當儲存 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)**。

病患開始使用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
Klöknerstraat 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