易週糖®注射劑 1.5 毫克/0.5 毫升 0.75 毫克/0.5 毫升

TRULICITY® dulaglutide injection

單次劑量注射筆 Single-Dose Pen

警語：甲狀腺 C 細胞腫瘤的風險

- **在雌雄兩性大鼠終生投予 dulaglutide，會引發劑量相關與療程相關的甲狀腺 C 細胞腫瘤(腺瘤/惡性腫瘤)發生率的增加。目前無法確知易週糖®是否會在人類身上引發甲狀腺 C 細胞腫瘤，包含甲狀腺髓質癌(MTC)，因為無法確定 dulaglutide 誘發囓齒類動物甲狀腺 C 細胞腫瘤與人類的關聯性。*[請參閱警語和注意事項(5.1)及非臨床毒理學(13.1)]*。**
- **易週糖®禁用於個人或是家族有 MTC 病史患者及第 2 型多發性內分泌腫瘤綜合症患者(Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2, MEN 2)。病患應被告知關於使用 TRULICITY 有潛在 MTC 的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、持續性的聲音嘶啞)。對於使用易週糖®的病患目前尚不清楚定期監測血清降鈣素以及使用甲狀腺超音波是否能在早期偵測到 MTC。*[請參閱禁忌(4.1)和警語和注意事項(5.1)]*。**

1 適應症

第 2 型糖尿病。

說明：易週糖®（TRULICITY®）是第 2 型糖尿病成年病患在飲食與運動以外，改善血糖控制的輔助治療。

1.1 使用限制

- 藉由控制飲食和運動，血糖控制仍不佳的患者，並不建議將易週糖®當作第一線治療藥物因為齧齒動物 C-細胞腫瘤的發現與人類的關聯尚不確定。只有在病患潛在益處大於潛在風險時處方易週糖®。*[請參閱警語和注意事項(5.1)]*
- 尚未針對胰臟炎病史的病患使用易週糖®進行研究。*[請參閱警語和注意事項(5.2)]* 有胰臟炎病史的病患，應考慮使用其他降血糖藥物。
- 易週糖®不可用於第 1 型糖尿病患者，也不應用於治療糖尿病酮酸中毒。易週糖®並非胰島素的替代品。
- 尚未針對有嚴重腸胃道疾病的病患使用易週糖®進行研究，包含嚴重胃輕癱。不建議有嚴重腸胃道疾病病史的病患使用易週糖®。*[請參閱警語和注意事項(5.6)]*

2 用法用量

2.1 劑量

易週糖® 的建議起始劑量為 0.75 mg 每週一次，為更佳的血糖控制，此劑量可增加為 1.5 mg 每週一次。最大的建議劑量是 1.5 mg 每週一次。

易週糖®每週給藥一次，可在一天當中的任何時間，不須考慮進食與否，以皮下注射方式注射在腹部、大腿或上臂。

若錯過一劑易週糖®，且距離下一次預定給藥時間至少 3 日(72 小時)，則應儘快使用。若距離下次預定給藥時間未滿 3 日，則應跳過錯過的劑量，於原本預定的日期給予下一次劑量。上述兩種情況下，病患均可恢復原本每週一次的給藥時程。

若有需要，可以改變每週給藥的日子，但前後兩劑之間隔必須為 3 日以上。

2.2 與促胰島素分泌劑(如 Sulfonylurea)或胰島素併用

當開始使用易週糖® 時，需考慮將併用之促胰島素分泌藥物(如 Sulfonylurea)或胰島素之劑量降低，以降低低血糖的風險*[請參閱警語和注意事項(5.3)]* 。

2.3 腎臟功能不全病患之用藥劑量

腎功能不全之病患，包含末期腎病變(ESRD)不需要去調整劑量。對於主述有嚴重腸胃道不良反應之腎功能不全病患，應該要監測其腎功能。 *[請參閱警語和注意事項(5.5)，特殊族群用藥(8.7)及臨床藥理學(12.3)]*

2.4 重要用藥指引

使用易週糖® 之前，病患必須接受醫療人員對於正確施打技術的訓練。訓練可以降低施打錯誤之風險(如錯誤的施打部位、針扎事件、施打劑量不足) 。請參照隨附之使用說明，內含有以圖示說明的完整使用指引。

當易週糖®與胰島素併用時，指導病患要分開施打，千萬不要混和兩種藥品。施打易週糖®和胰島素在身體的同一個部位是可以接受的，但是不可以相緊鄰。

當於身體同一個部位施打時，建議病患每週注射部位要輪替。易週糖®不可以靜脈注射或肌肉注射。

於注射前，目視檢查易週糖®溶液中是否有微粒狀的物質與變色。

3 劑型與劑量

0.75 mg/0.5 mL 或 1.5 mg/0.5 mL 溶液於單次劑量注射筆中。

4 禁忌

4.1 甲狀腺髓質癌

易週糖®禁用於個人或是家族有甲狀腺髓質癌(MTC)病史患者或第 2 型多發性內分泌腫瘤綜合症患者(Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2, MEN 2)。*[請參閱警語和注意事項(5.1)]*。

4.2 過敏反應

曾經對 dulaglutide 或產品中任何成分嚴重過敏的病患，請勿使用易週糖®。*[請參閱警語和注意事項(5.4)]*

5 警語和注意事項

5.1 甲狀腺 C 細胞腫瘤的風險

在雌雄兩性大鼠，終生投予大鼠 dulaglutide 造成劑量相關與療程相關的甲狀腺 C 細胞腫瘤(腺瘤/惡性腫瘤)發生率之增加*[請參閱非臨床毒理學(13.1)]*。

其他 glucagon-like peptide (GLP-1)受體促進劑於小鼠及大鼠中達到臨床相關暴露濃度時，曾誘發甲狀腺 C 細胞腺瘤與惡性腫瘤。目前無法確知易週糖®是否會在人類身上引發甲狀腺 C 細胞腫瘤，包含甲狀腺髓質癌(MTC)，因為無法確定 dulaglutide 誘發囓齒類動物甲狀腺 C 細胞腫瘤與人體的關聯性。

接受易週糖®治療的病患，有一個甲狀腺髓質癌(MTC)的案例報告。這位病患治療前血清 calcitonin 濃度大約為正常值上限(ULN)的 8 倍。有上市的報告指出使用 liraglutide（另一種 GLP-1 受體促進劑）的病患患有 MTC；這些報告的數據不足以建立或排除 MTC 與 GLP-1 受體促進劑用在人類的關係。

易週糖®禁用於個人或是家族有甲狀腺髓質癌(MTC)病史患者及第2型多發性內分泌腫瘤綜合症患者(Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2, MEN 2)。應告知病患使用易週糖®對於罹患MTC的潛在風險及罹患甲狀腺腫瘤的症狀(例如:頸部的腫塊，吞嚥困難，呼吸困難，持續性的聲音嘶啞)。

無法確知常規監測血清 calcitonin 濃度或用甲狀腺超音波監測對於使用易週糖®的患者早期偵測出甲狀腺髓質癌(MTC)的價值。這些監測可能會增加不必要處置的風險；這是因為血清 calcitonin 檢查的低專一性及甲狀腺疾病的高背景發生率。顯著上升的血清 calcitonin 值可能表示罹患甲狀腺髓質癌(MTC)，而通常 MTC 病患的 calcitonin 值>50 ng/L。一旦發現血清 calcitonin 濃度增加，應對病患做進一步的評估。在身體檢查或頸部影像檢查的結果中發現有甲狀腺結節的病患，亦應做進一步的評估。

5.2 胰臟炎

Dulaglutide 第 2 期與第 3 期的臨床研究中，與胰臟炎相關的不良反應在暴露於易週糖®的病患中有 12 例(每 1000 人年中有 3.4 個案例)，相較暴露於非腸泌素的病患，則有 3 例(每 1000 人年中有 2.7 個案例)。

而事件判決的分析顯示，暴露於易週糖®的病患中有 5 個胰臟炎確診病例(每 1000 人年中有 1.4 個案例)相較暴露於非腸泌素的病患，則有 1 例(每 1000 人年中有 0.88 個案例)。

開始使用易週糖®後，請仔細觀察病患是否有胰臟炎的徵候和症狀，包括持續的嚴重腹部疼痛。若疑似是胰臟炎，應立刻停用易週糖®。若確認為胰臟炎，則不應再次使用。易週糖®並沒有在有胰臟炎病史的病患身上做過評估。對於有胰臟炎病史的病患，請考慮使用其他降血糖藥物。

5.3 與促胰島素分泌劑或胰島素併用

患者使用易週糖®再併用其他促胰島素分泌劑(例如，sulfonylureas)或是胰島素會增加低血糖的風險。在此情況下，病患可能需要降低 sulfonylurea 或胰島素的劑量來降低發生低血糖的風險*[請參閱不良反應(6.1)]*。

5.4 過敏反應

曾有接受易週糖®治療的病患於上市後發生嚴重過敏反應的報告(例如過敏性反應(anaphylactic reactions) 和血管性水腫)。*[請參閱不良反應(6.2)]*。如果發生過敏反應，病患應該立刻停用易週糖®和其他可疑的藥物並尋求醫療協助。其他 GLP-1 受體促進劑也曾被報告發生過敏性反應和血管性水腫。謹慎使用於對其他 GLP-1 受體促進劑有血管性水腫或過敏性反應病史的病患，因為不知道這些病患是否會對易週糖®有過敏性反應的傾向。

5.5 腎臟功能不全

使用 GLP-1 受體促進劑治療的病患，曾有急性腎衰竭及慢性腎衰竭惡化之上市後報告，有時需要血液透析。這些報告中，有些發生在未知患有潛在腎病病患上。多數通報的案例有噁心、嘔吐、腹瀉或脫水的情況。因這些反應可能會使腎功能惡化，故於腎功能不全的病患身上開始使用易週糖®或是增加劑量時須謹慎。對於有嚴重腸胃道不良反應之腎功能不全病患，應要監測其腎功能。 *[請參閱用法用量(2.3)，特殊族群用藥(8.7)]*

5.6 嚴重腸胃道疾病

使用易週糖®可能與腸胃道不良反應相關，有時是嚴重的反應。*[請參閱不良反應(6.1)]*

尚未針對嚴重胃腸疾病(包括嚴重胃輕癱)的病患使用易週糖®進行研究，因此，不建議使用於這些病患。

5.7 大血管疾病 (macrovascular outcomes)

尚未有確切的臨床研究證明易週糖®有降低大血管疾病風險的證據。

6 不良反應

下列嚴重反應於以下章節或仿單之其他章節作說明：

- 甲狀腺 C 細胞腫瘤的風險。*[請參閱警語和注意事項(5.1)]*
- 胰臟炎。*[請參閱警語和注意事項(5.2)]*
- 與促胰島素分泌劑或胰島素併用的低血糖。*[請參閱警語和注意事項(5.3)]*
- 過敏反應。*[請參閱警語和注意事項(5.4)]*
- 腎臟功能不全。*[請參閱警語和注意事項(5.5)]*
- 嚴重的腸胃道疾病*[請參閱警語和注意事項(5.6)]*

6.1 臨床研究經驗

由於臨床研究是在各種不同的條件下進行，不同藥物在臨床研究中的藥物不良反應發生率不可直接比較，亦無法反應實際用藥時的發生率。

安慰劑對照試驗之彙整

表一中的資料來自於安慰劑對照試驗。*[請參閱臨床研究(14)]*

這些資料反映 1670 位使用易週糖®的病患，其平均使用期為 23.8 週。總括各個治療組，病患之平均年齡為 56 歲，1%為 75 歲或更年長，53%為男性。這些研究中的病患族群有 69%為白人，7%為黑人或非裔美國人，13%為亞洲人，30%為西班牙裔或拉丁裔。在研究起始點，研究族群平均患有糖尿病 8 年，平均 HbA1c 為 8%。在研究起始，研究族群平均有 2.5%的患者罹患有視網膜病變。在彙整之研究族群中，96.0%起始評估之腎功能為正常或輕微腎功能不全(eGFR ≥ 60mL/min/1.73 m^2)。

表 1 顯示除了低血糖以外，在與安慰劑對照之試驗中，使用易週糖®的常見的不良反應。

這些不良反應並未在起始用藥前出現，而相較於投予安慰劑的病患，更普遍發生於投予易週糖®的病患，且至少發生於 5%以上投予易週糖®的病患身上。

表 1：安慰劑對照試驗期間內，易週糖®治療組通報≥ 5%病患數的不良反應

不良反應	安慰劑 (N=568) %	易週糖® 0.75 mg (N=836) %	易週糖® 1.5 mg (N=834) %
噁心	5.3	12.4	21.1
腹瀉 [a]	6.7	8.9	12.6
嘔吐 [b]	2.3	6.0	12.7
腹痛 [c]	4.9	6.5	9.4
食慾不振	1.6	4.9	8.6
消化不良	2.3	4.1	5.8
疲勞 [d]	2.6	4.2	5.6

[a] 包含腹瀉、糞便量增加、頻繁的腸蠕動。
[b] 包含反胃、嘔吐、噴射性嘔吐
[c] 包含腹部不適、腹部疼痛、下腹痛、上腹痛、腹部壓痛、腸胃疼痛
[d] 包含疲勞、無力、全身不舒服。

附註：百分比為發生至少 1 項治療產生不良反應的通報病患人數。

胃腸道不良反應

在彙整的安慰劑對照試驗中，相較於使用安慰劑的病患，腸胃道的不良反應在使用易週糖®的病患的頻率較高(安慰劑 21.3%；0.75mg 31.6%；1.5mg 41.0%)。因為腸胃不適而中止試驗的病患，易週糖®治療組多於安慰劑組。在安慰劑組為 0.2%，易週糖® 0.75mg 組為 1.3%，易週糖® 1.5mg 組為 3.5%。調查者將病患發生腸胃道不良反應的嚴重度做分級，發現使用 0.75mg 以及 1.5mg 易週糖®的病患，輕度腸胃道不良反應案例分別約佔 58%以及 48%，中度分別約佔 35%以及 42%，而重度分別約佔 7%以及 11%。

除了表 1 所列之反應以外，相較於使用安慰劑的病患，下列的反應在使用易週糖®病患之通報頻率較高(列舉頻率依序分別為安慰劑、0.75mg、1.5mg)：便祕(0.7%; 3.9%; 3.7%)、脹氣(1.4%; 1.4%; 3.4%)、腹脹(0.7%; 2.9%; 2.3%)、胃食道逆流(0.5%; 1.7%; 2.0%)、打嗝(0.2%; 0.6%; 1.6%)。

安慰劑對照試驗及活性藥物對照試驗之彙整

在由第二型糖尿病患所參與的 6 個安慰劑及活性藥物對照的大型試驗中，也有針對不良反應的發生率做評估，其中分別針對易週糖®單一投藥以及易週糖®與口服降血糖藥或胰島素併用的治療做分析。*[請參閱臨床研究(14)]*。在這個試驗族群中，總共有 3342 位第二型糖尿病患者使用易週糖®平均達 52.0 週。病患之平均年齡為 56 歲，2%為 75 歲或更年長，51%為男性。這些試驗中的病患族群有 71%為白人，7%為黑人或非裔美國人，11%為亞洲人，32%為西班牙裔或拉丁裔。在試驗起始點，試驗族群平均患有糖尿病 8.2 年，平均 HbA1c 為 7.6%~8.5%，5.2%罹患有視網膜病變。在使用易週糖®族群中，95.7%病患腎功能之起始評估為正常或輕微腎功能不全(eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m^2)。

在安慰劑對照試驗及活性藥物對照試驗之彙整資料中，常見不良反應之類型及發生頻率與表 1 所列類似（除低血糖外）。

其他不良反應

血糖過低

表 2 為安慰劑對照臨床試驗中，症狀性(≤ 70 mg/dL 血糖閱值)與嚴重低血糖發生率

表 2 安慰劑對照試驗期間，記錄為症狀性與嚴重低血糖之發生率 (%)

	安慰劑	易週糖® 0.75 mg	易週糖® 1.5 mg
併用 Metformin 的試驗			
(26 週)	**N=177**	**N=302**	**N=304**
症狀性低血糖	1.1%	2.6%	5.6%
嚴重低血糖	0	0	0
併用 Metformin + Pioglitazone 的試驗			
(26 週)	**N=141**	**N=280**	**N=279**
症狀性低血糖	1.4%	4.6%	5.0%
嚴重低血糖	0	0	0
併用 Glimepiride 的試驗			
(24 週)	**N=60**	-	**N=239**
症狀性低血糖	1.7%	-	11.3%
嚴重低血糖	0	-	0
併用 Insulin Glargine ± Metformin 的試驗			
(28 週)	**N=150**	-	**N=150**
症狀性低血糖	30.0%	-	35.3%
嚴重低血糖	0	-	0.7%

低血糖的症狀在易週糖®與 sulfonylurea 或胰島素併用之下更為頻繁*[請參閱警語和注意事項(5.3)]*。在一個 78 週的臨床試驗，使用易週糖® 0.75 mg 以及 1.5 mg 的病患在併用 sulfonylurea 的情況下分別有 39%以及 40%的病患發生症狀性低血糖。使用易週糖® 0.75 mg 以及 1.5 mg 的病患在併用 Sulfonylurea 的情況下分別有 0%以及 0.7%的病患發生嚴重低血糖。使用易週糖® 0.75 mg 以及 1.5 mg 的病患在併用隨餐胰島素的情況下分別有 85%以及 80%的病患發生症狀性低血糖。使用易週糖® 0.75 mg 以及 1.5 mg 的病患在併用隨餐胰島素的情況下分別有 2.4%以及 3.4%的病患發生嚴重低血糖。

心跳速率增加以及與心搏過速相關的不良反應

使用易週糖®0.75 mg 以及 1.5 mg 導致病患的心跳速率(HR)平均每分鐘(bpm)增加 2-4 下。長期使用所導致關於心跳速率增加的臨床意義，尚未被確立。*[請參閱警語和注意事項(5.7)]*。

竇性心搏過速的不良反應發生率更頻繁地被提報於使用易週糖®的病患身上。竇性心搏過速的發生率在以安慰劑，易週糖® 0.75 mg 以及易週糖® 1.5 mg 治療的病患身上，依序分別為 3.0%，2.8%以及 5.6%。持續性的竇性心搏過速(通報超過兩次以上) 的發生率在以安慰劑，易週糖® 0.75 mg 以及易週糖®1.5 mg 治療的病患身上，依序分別為 0.2%，0.4%以及 1.6%。在竇性心搏過速的事件中，患者伴隨有基礎心跳速率每分鐘增加≥ 15 下的發生率，在以安慰劑，易週糖® 0.75 mg 以及易週糖® 1.5 mg 治療的病患身上，依序分別為 0.7%，1.3%以及 2.2%。

致免疫性

在四個第 2 期與五個第 3 期臨床試驗中，64 位(1.6%)接受易週糖®治療的病患對易週糖®的活性成分(即 dulaglutide)產生抗藥性抗體(ADAs)。

64 位接受 dulaglutide 治療，產生 dulaglutide 抗體的病患中，有 34 位病患(整體族群的 0.9%)有中和 dulaglutide 作用的抗體。有 36 位(整體族群的 0.9 %)產生對抗原生 GLP-1 的抗體。

偵測抗體的形成需高度依賴於檢驗的敏感度和特異性。此外，造成抗體(包含具有中和作用的抗體)的檢驗顯示為陽性的機率有可能是由於檢驗方法、檢體的處理方式、採集檢體的時機、併用的藥物以及本身潛在的疾病這幾種因素的影響。基於上述原因，使用本藥後對 dulaglutide 產生抗體的發生率並不能直接地與使用其他產品產生抗體的發生率做比較。

過敏

在四個第 2 期與五個第 3 期臨床研究中，易週糖®治療組的病患有 0.5%通報發生嚴重的全身性過敏事件(如:嚴重的蕁麻疹、全身性疹子、臉部水腫、嘴唇腫脹）。

注射部位反應

在安慰劑對照的研究中，被通報為注射部位的反應(如:注射部位疹子，紅斑)的比例，在易週糖®治療組的病患中為 0.5%，在安慰劑組則為 0.0%。

一級房室傳導(AV)阻斷/PR 間距延長

接受易週糖®治療的病患之 PR 間距自基礎值平均增加 2 至 3 毫秒，對照投予安慰劑治療的病患之 PR 間距自基礎值平均減少 0.9 毫秒。而關於一級房室傳導阻斷不良反應的發生率，使用易週糖®的病

患相較於投予安慰劑的病患具有更高的發生頻率(使用安慰劑、易週糖® 0.75 mg 以及易週糖® 1.5 mg 的發生率依序分別為 0.9%、1.7%以及 2.3%)。依據心電圖，發生 PR 間距增加至少 220 毫秒的比例，在投予安慰劑、易週糖® 0.75 mg 以及易週糖® 1.5 mg 的病患中，分別依序為 0.7%，2.5%以及 3.2%。

澱粉酶和脂肪分解酶

暴露於易週糖®的病患在其體內脂肪分解酶及/或胰臟澱粉酶的檢驗值上，自基礎值的改變之平均約有 14%至 20%的增加。相較之下，安慰劑組平均最多增加約 3%。

6.2 上市後經驗

下列增加的是易週糖®核准後使用曾被通報的不良反應。因為這些反應是從不確定人數的群體自發性通報，一般是不可能確實估計發生的頻率，或建立與使用藥物的因果關係。

- 過敏性反應(anaphylactic reactions) *[請參閱禁忌(4.2)、警語和注意事項(5.4)、病患教育資訊(17)]*。

7 藥物交互作用

7.1 口服藥物

易週糖®會延遲胃部排空，因此可能會降低併用的口服藥物吸收速率。故當易週糖®與其它口服藥物併用時，需特別注意。當易週糖®與具有狹窄治療指數的口服藥物併用時，需要適當的監測。在臨床藥理學研究中，易週糖®對已測試的口服用藥之吸收影響，不具臨床相關性。*[請參閱臨床藥理學(12.3)]*。

8 特殊族群用藥

8.1 懷孕

風險摘要

懷孕婦女使用易週糖®的數據有限，不足以確定重大出生缺陷和流產的風險與藥物相關。應留意關於懷孕期間糖尿病控制不佳在臨床考量上的風險*[請參閱臨床考量]*。依據動物生殖試驗，在懷孕期間暴露於 dulaglutide 可能對胎兒有風險。只有當潛在益處高過對胎兒的潛在風險時，才可在懷孕期間使用易週糖®。

於懷孕大鼠的器官生成期給予 dulaglutide，當全身暴露量為人類最大建議劑量（Maximum recommended human dose, MRHD，每週 1.5mg）14 倍以上時，曾發生早期胚胎死亡、胎兒生長遲緩和胎兒異常。於懷孕兔子的器官生成期給予 dulaglutide，在 13 倍人類最大建議劑量（MRHD）下，曾發生重大胎兒異常。發生在動物的不良胚胎/胎兒作用與 dulaglutide 藥理作用造成母體體重減輕以及攝食減少相關。*[請參閱資料]*

在懷孕前即患有糖尿病的婦女中，HbA1c 值大於 7 者，重大出生缺陷的估計背景風險為 6-10%，HbA1c 值大於 10 的婦女其背景風險則被報導高達 20-25%。目標治療族群中流產的估計背景風險未知。在美國整體族群中，臨床上確認懷孕者重大出生缺陷的估計背景風險為 2-4%，流產的估計背景風險為 15-20%。

臨床考量

母體和/或胚胎/胎兒與疾病相關的風險

懷孕期間，糖尿病控制不佳會增加母體糖尿病酮症酸中毒、子癇前症、自發流產、早產、死胎和分娩併發症的風險。糖尿病控制不佳會增加胎兒發生重大出生缺陷，死胎和巨嬰相關併發症的風險。

資料

動物資料

於懷孕大鼠器官生成期，每三天皮下注射 0.49、1.63 或 4.89 mg/kg dulaglutide，以血中 AUC 為比較依據，其全身暴露量分別是人類最大建議劑量（MRHD)，每週 1.5mg 的 4、14 和 44 倍。當劑量≥1.63 mg/kg 時，觀察到胎兒體重減少，此與 dulaglutide 藥理作用造成其母體攝食減少及體重增加量減少相關。於劑量 4.89 mg/kg 時，也觀察到不規則的骨骼骨化作用及著床後流產增加。

於懷孕兔子器官生成期，每三天皮下注射 0.04、0.12 或 0.41mg/kg dulaglutide，以血中 AUC 為比較依據，在懷孕兔子的全身暴露量是人類最大建議劑量（MRHD）的 1、4 和 13 倍。於劑量 0.41mg/kg 時，觀察到胎兒肺葉發育不全的內臟畸形、脊椎及/或肋骨骨骼畸形，此異常與 dulaglutide 藥理作用造成母體攝食減少及體重增加量減少相關。

於 F_0懷孕雌性大鼠的出生前後試驗中，自著床至泌乳期間每 3 日皮下注射 0.2、0.49 或 1.63 mg/kg dulaglutide，以血中 AUC 為比較依據，在懷孕大鼠的全身暴露量是 2、4 和 16 倍人類最大建議劑量（MRHD）。接受 1.63 mg/kg dulaglutide 之 F_0雌性大鼠產出的 F_1幼鼠，平均體重自出生到出生後第 63 天(雄性幼鼠)及第 84 天(雌性幼鼠)有統計上顯著的下降。接受 1.63 mg/kg dulaglutide 之 F_0雌性大鼠產出的 F_1後代中，發現前肢及後肢抓握張力下降的情形，並且雄性後代有龜頭-包皮分離延遲的情形，雌性後代之驚嚇反應減少；這些體檢結果可能跟實驗組後代的體重比控制組小相關，因為這些情形只有在出生後初期評估被發現，但在後期的評估卻沒觀察到。接受 1.63 mg/kg dulaglutide 之 F_0母體大鼠的 F_1雌性後代，於 2 個試驗中有 1 個試驗在 Biel water maze 記憶評估部分，相較於對照組，的平均逃脫時間較長與平均錯誤次數較高，這些發現與使用 1.63 mg/kg dulaglutide 的藥理活性造成 F_0母體進食減少以及體重增加量減少同時發生。目前尚不清楚 F_1雌性大鼠記憶缺陷與人類的相關性。

8.2 哺乳

風險摘要

目前並不清楚 dulaglutide 是否分泌到人類乳汁中，亦無易週糖®是否會對哺乳嬰兒或乳汁產量造成影響的相關資訊。還不確定 dulaglutide 是否分泌到接受治療的哺乳中動物的乳汁中。哺乳對發育和健康的益處，應與母親對易週糖®的臨床需要以及因易週糖®或母體本身狀況對哺乳嬰兒可能造成的任何不良影響一起做衡量。

8.4 孩童用藥

易週糖®對於孩童的安全性與有效性尚未確立。易週糖®不建議用於小於 18 歲的孩童。

8.5 老年人用藥

在彙整的安慰劑及活性對照的試驗中*[請參閱不良反應(6.1)]*，以易週糖®治療的患者中有 620 位(18.6%)年齡在 65 歲以上，65 位(1.9%)年齡在 75 歲以上。整體上，這些病患與年輕病患在安全性或療效上沒有差異，但不可排除某些年長病患具有較高的敏感性。

8.6 肝臟功能不全

對於輕度、中度或嚴重肝功能不全病患的臨床經驗有限。因此，易週糖®應謹慎使用於此類病患族群。

針對不同程度肝功能不全病患進行的臨床藥理學試驗，並未觀察到 dulaglutide 藥物動力學有臨床相關性的變化*[請參閱臨床藥理學(12.3)]*。

8.7 腎臟功能不全

以四個第 2 期與五個第 3 期隨機分配臨床研究進行腎功能安全性的評估，在使用易週糖®的病患中，試驗初始狀態，50 位(1.2%)病患有輕微的腎功能不全(eGFR ≥60 但 <90 mL/min/1.73 m^2)，171 位(4.3%)有中度腎功能不全(eGFR ≥30 但 <60 mL/min/1.73 m^2)，沒有病患出現重度腎功能不全(eGFR <30 mL/min/1.73 m^2)。這些病患與腎功能正常病患在整體安全性或療效上沒有差異，儘管此結論受限於過於少量的可供研究人數。此外，針對包括末期腎病(ESRD)在內之腎功能不全病患進行的臨床藥理學研究，並未觀察到 dulaglutide 藥物動力學有臨床相關性的變化*[請參閱臨床藥理學(12.3)]*。

關於嚴重腎功能不全或 ESRD 病患的臨床經驗有限。易週糖®應謹慎使用於此類病患族群，而如果此類病患有腸胃道的副作用，應該密切監測腎功能。*[請參閱用法用量(2.3)、警語與注意事項(5.5)及臨床藥理學(12.3)]*

8.8 胃輕癱 (gastroparesis)

易週糖®會延遲胃部排空。尚未針對已存有胃輕癱患者進行研究。

10 用藥過量

臨床研究中曾有用藥過量的報告。和用藥過量相關的作用主要為輕度或中度的胃腸道事件(例如：噁心、嘔吐)與非嚴重的低血糖。過量時，應根據病患的臨床徵候與症狀，給予適當的支持療法(包括密集監測血漿血糖)。

11 概說

易週糖®含有 dulaglutide，為一種人類 GLP-1 受體促進劑。Dulaglutide 是由哺乳類細胞培養生產之融合蛋白，由 2 條相同的蛋白經雙硫鍵鍵結組成，每條蛋白含有一個 N 端 GLP-1 類似物序列，並與被小型胜肽連結體修飾後的人類免疫球蛋白 G4 (IgG4) 重鏈上的 Fc protein 進行共價連結。Dulaglutide 的 GLP-1 類似物部分有 90%與內生性人類 GLP-1(7-37)同源。主要在 GLP-1 與 dipeptidyl-peptidase IV(DPP-4)酵素發生作用的部位進行結構上的修飾。此外也在一個潛在 T 細胞抗原決定位(epitope)及 IgG4 Fc 部位(負責結合高親和力 Fc 受體與生成半抗體)進行修飾。Dulaglutide 的整體分子量約為 63 kilodaltons。

易週糖®是澄清無色無菌的溶液。每 0.5 mL 的易週糖®溶液含有 dulaglutide 0.75 mg 或 1.5 mg。每支單次劑量注射筆含有 0.5 mL 溶液與下列賦型劑。

賦形劑：citric acid anhydrous (0.07 mg)、mannitol (23.2 mg)、polysorbate 80 (0.10 mg)與 trisodium citrate dihydrate(1.37 mg)溶於注射用水。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

易週糖®含有 dulaglutide，為一種人類 GLP-1 受體促進劑，其 90%的胺基酸序列與內生性人類 GLP-1 (7-37)同源。Dulaglutide 能夠活化鑲嵌於細胞膜上且位於細胞表面的 GLP-1 受體，進一步活化胰臟 β 細胞中腺苷酸環化酶(adenylyl cyclase)。Dulaglutide 能夠增加 beta 細胞內環磷酸腺苷(cAMP)的量，導致葡萄糖依賴性的胰島素釋放。Dulaglutide 也會減少昇糖素的分泌，並且會延遲胃部排空。

12.2 藥物效力學

易週糖®可降低第 2 型糖尿病患者的空腹及飯後血糖值(PPG)。使用一劑易週糖®後即可觀察到空腹及餐後血糖的降低。

空腹及飯後血糖

在一個針對第 2 型糖尿病成年患者進行的臨床藥理學研究中，相較於安慰劑，每週給予一次易週糖®可降低空腹與 2 小時飯後血糖值，及餐後血清葡萄糖上升的 AUC (分別為-25.6 mg/dL、-59.5 mg/dL 與-197 mg h/dL)；持續投予 1.5 mg 的劑量 6 週後，這些效果是仍然持續的。

第一階段與第二階段的胰島素分泌

與安慰劑組比較，使用易週糖®的第 2 型糖尿病患，第一及第二階段胰島素分泌都有增加。

胰島素和昇糖素分泌

易週糖®刺激葡萄糖依賴性的胰島素分泌，並且降低昇糖素分泌。在一個第三期的單方治療研究中，相較於基準點，在第 26 週，每週一次易週糖® 0.75 mg 及 1.5 mg 分別增加空腹胰島素 35.38 及 17.50pmol/L，和 C-peptide 濃度分別為 0.09 和 0.07 nmol/L。在相同的試驗，相較於基準點，易週糖® 0.75 mg 和 1.5 mg 組之空腹昇糖素濃度分別降低 1.71 及 2.05 pmol/L。

胃部排空

易週糖®會延遲胃部排空。第一次給藥後的延遲效果最顯著，之後會慢慢減少。

心臟電生理學(QTc)

在一個周密的 QTc 研究中測試了 dulaglutide 對於心臟再極化的作用。Dulaglutide 高於治療劑量時(劑量 4 與 7 mg)，不會造成 QTc 延長。

12.3 藥物動力學

健康受試者與第 2 型糖尿病患者的 dulaglutide 藥物動力學相似。Dulaglutide 於穩定狀態時，皮下注射後的最高血中濃度在 24 至 72 小時達到，中位數為 48 小時。給予 1.5 mg 多次劑量至穩定狀態後，dulaglutide 的平均最高血中濃度(C_{max})與總暴露量(AUC)分別為 114 ng/mL (範圍為 56 至 231 ng/mL)與 14,000 ng*h/mL (範圍為 6940 至 26,000 ng*h/mL)，藥物蓄積比約為 1.56。Dulaglutide 以每週給藥一次，可在第 2 至 4 週間達到穩定狀態血中濃度。皮下注射的部位(腹部、上臂與大腿)對 dulaglutide 的暴露量沒有統計上的顯著影響。

吸收－皮下注射單一劑量 dulaglutide 0.75 mg 及 1.5 mg 的平均絕對生體可用率約分別為 65%及 47%。

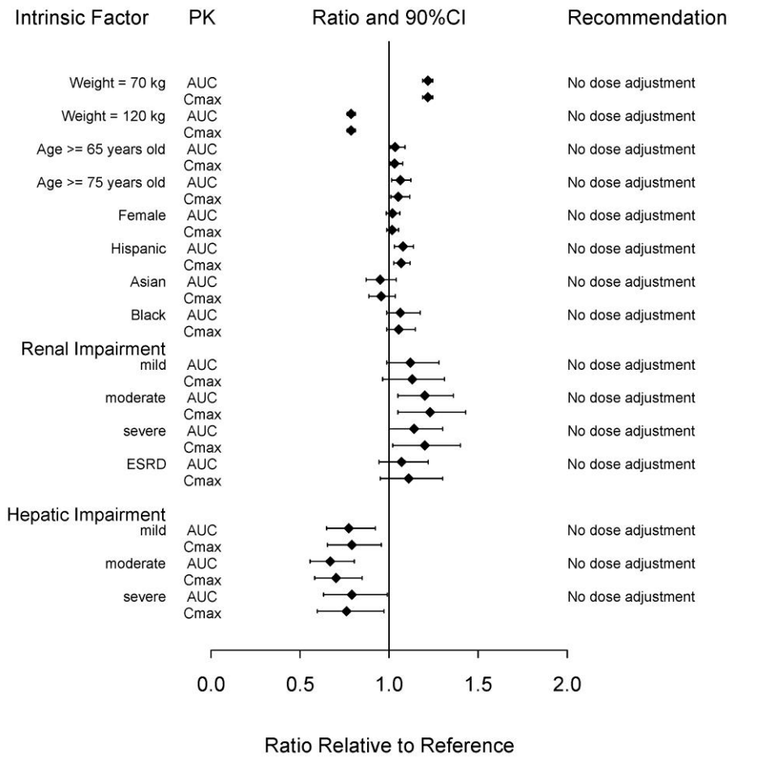
分佈－皮下注射易週糖® 0.75 mg 及 1.5 mg 至穩定狀態後的平均分佈體積分別約為 19.2 L(範圍為 14.3 至 26.4 L)以及 17.4 L (範圍為 9.3 至 33.0 L)。

代謝－Dulaglutide 推測會經由一般的蛋白質分解途徑，降解成本身的胺基酸組成。

排除－當使用 dulaglutide 0.75mg 及 1.5mg，達到穩定狀態後平均擬似清除率約分別為 0.111 L/h 以及 0.107 L/h，而此兩種劑量的 dulaglutide 的排除半衰期皆約為 5 日。

特定族群

無需根據年齡、性別、族群、種族、體重、腎功能或肝功能不全調整易週糖®的劑量。內生性因子對於 dulaglutide 藥物動力學的作用顯示於圖 1。



縮寫名詞：AUC =時間/濃度曲線下面積；CI =信賴區間；C_{max} =最高濃度；ESRD =末期腎臟病；PK =藥物動力學。

附註：體重、年齡、性別與種族的比較參考值分別為 93 kg、56 歲、男性與白種人；腎功能與肝功能不全資料的參考族群為個別臨床藥理學試驗中的腎功能與肝功能正常受試者。圖中所呈現的體重(70 與 120 kg)為第 3 期臨床試驗藥物動力學族群體重的第 10 百分位及第 90 百分位。

圖 1：內生性因子對 dulaglutide 藥物動力學的影響。

腎臟－相對於腎功能正常的病患，輕度、中度、重度及末期腎病(ESRD)之腎臟功能不全的病患次族群，其 dulaglutide 之全身暴露量會分別增加 20, 28, 14 及 12%，C_{max} 分別增加 13, 23, 20 及 11% (如圖 1)。*[請參閱用法用量(2.3)，警語和注意事項(5.5)及特殊族群用藥(8.7)]*

肝臟－相對於肝功能正常的病患，輕度、中度、重度之肝臟功能不全的病患族群，其 dulaglutide 之全身暴露量會分別降低 23、33 及 21%。且 C_{max} 也有類似的降低幅度(如圖 1)。*[請參閱特殊族群用藥(8.6)]*。

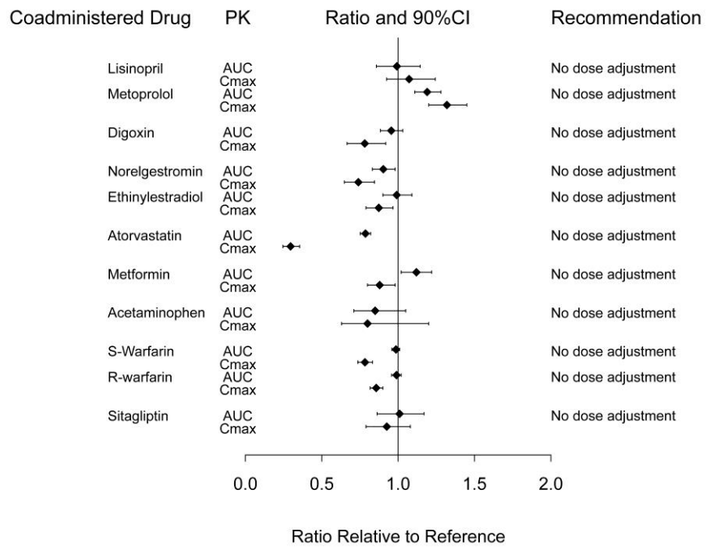
藥物交互作用

已有多個針對健康受試者、第 2 型糖尿病患者與高血壓病患所進行的單一劑量與多重劑量試驗，研究併用藥物對 dulaglutide (或相反)藥物動力學的可能交互作用。

Dulaglutide 對其他藥物在藥物動力學的影響

Dulaglutide 會延遲胃部排空，因此，可能會降低口服併用藥物的吸收程度與速率。在臨床藥理學研究中，dulaglutide 對已測試的口服用藥之吸收影響，不具臨床相關性。

圖 2 為以藥物動力學評估藥物交互作用的程度。針對已測試的併用藥物不需調整劑量。



縮寫名詞：AUC =時間/濃度曲線下面積；CI =信賴區間；C_{max} =最高濃度；PK =藥物動力學。
附註：參考群組為僅給予併用藥物。

圖 2：易週糖®對併用藥物的藥物動力學影響。

併用藥物對 dulaglutide 藥物動力學的影響

在一個臨床藥理學研究中，併用單一劑量易週糖®(1.5 mg)與達穩定狀態的 sitagliptin (100 mg) ，結果顯示 dulaglutide 的 AUC 與 C_{max} 大約會增加 38%與 27%，但不具臨床相關性。

13 臨床前毒理學

13.1 致癌性、突變性、生殖損害

一個為期二年的致癌性試驗中，針對雄性與雌性大鼠，每週皮下注射兩次劑量 0.05、0.5、1.5 與 5.0 mg/kg 的 dulaglutide [以 AUC 為根據，全身暴露量分別為 MRHD(每週一次 1.5 mg)的 0.5、7、20 與 58 倍]。在大鼠，當其 AUC 暴露量≥7 倍 MRHD 時，相較於對照組，dulaglutide 引起劑量及療程相關的甲狀腺 C 細胞腫瘤(腺瘤及/或惡性腫瘤)發生率增加。當大鼠接受 dulaglutide ≥0.5 mg/kg 後，發現 C 細胞腺瘤於統計意義上有顯著增加。當給予 dulaglutide 5 mg/kg(AUC 暴露量相當於使用 58 倍 MRHD)時，發現甲狀腺 C 細胞惡性腫瘤數目增加，儘管不具統計意義，仍認為與治療相關。

一個為期六個月的致癌性試驗，在 rasH2 基因轉殖小鼠，每週皮下注射兩次劑量 0.3、1.0 與 3.0 mg/kg 的 dulaglutide，在任何劑量並未增加甲狀腺 C 細胞增生或腫瘤的發生率。

Dulaglutide 是一種重組蛋白，尚未進行基因毒性試驗。

無法藉由臨床或非臨床研究來判別及得知大鼠甲狀腺 C 細胞腫瘤與人體的關聯性。*[請參閱方框內警語以及警語和注意事項(5.1)]*。

在雄性與雌性大鼠的生育力與早期胚胎發育試驗中，給予 dulaglutide 高達 16.3 mg/kg (以 AUC 為根據，全身暴露量相當於 130 倍的 MRHD)下，並未觀察到對於精子形態、交配、生育力、受精與胚胎存活的不良作用。在雌鼠中，在給予劑量 ≥4.9 mg/kg(以 AUC 為根據，全身暴露量≥32 倍的 MRHD）下，觀察到發情停止期延長之雌鼠數量增加，與劑量相關之黃體、著床部位及可存活胚胎之平均數量減少，這是母體食物攝取量減少及體重減少所致。

13.2 動物毒理學及/或藥理學

在 Zucker 糖尿病肥胖(Zucker diabetic fatty, ZDF)大鼠，每週給予 2 次 dulaglutide 0.5、1.5 或 5.0 mg/kg（以 AUC 為根據，全身暴露量分別為 3、8 與 30 倍 MRHD）為期 3 個月。所有劑量下均觀察到總澱粉酶與胰臟澱粉酶增加 12%至 33%，但脂肪酶並無此變化，且個別動物並未發現任何顯微鏡下的胰臟發炎之關聯性。以 dulaglutide 治療的動物出現的其他變化包括未伴隨活性導管細胞增生的小葉間導管上皮增加 (≥ 0.5 mg/kg)、伴隨/未伴隨發炎的腺泡細胞萎縮增加 (≥1.5 mg/kg)，及胰臟腺細胞嗜中性白血球性發炎增加(5 mg/kg)。

連續 12 個月，每週給予猴子 2 次 dulaglutide 8.15 mg/kg (以 AUC 為根據，全身暴露量接近 500 倍的 MRHD)，並無胰臟發炎或胰臟上皮細胞內瘤的證據。在 19 隻以 dulaglutide 治療的猴子中，有 4 隻胰管內的杯狀細胞增加，但是在試驗結束時，總澱粉酶或脂肪酶與對照組間並無差異。甲狀腺 C 細胞沒有增生變化。

14 臨床試驗

易週糖®的研究方式包括單一治療，併用 metformin、sulfonylurea、metformin 與 sulfonylurea、metformin 與 thiazolidinedione、基礎胰島素且併用或未併用 metformin 以及隨餐胰島素且併用或未併用 metformin。

此研究是針對使用易週糖® 0.75 mg 以及 1.5 mg 的病患，而所有的試驗均沒有增加藥物的劑量。在試驗期間，病患之起始及維持劑量為 0.75 mg 或 1.5 mg。

在罹患第二型糖尿病的病患中，相較於使用安慰劑的患者，使用易週糖®的患者與試驗起點相比，都有效減少 HbA1c。在所有試驗族群次分類之間(年齡、性別、種族、糖尿病的罹病時間)，血糖療效沒有顯著差異。

14.1 單一治療

一個為期 52 週的雙盲研究(26 週為主要的終點)，將 807 位飲食加運動治療不足或者除了以飲食加運動，額外使用一種降血糖藥物治療 (未達最高劑量)的患者在為期兩週的藥物廓清期後，隨機分配至每週一次易週糖® 0.75mg、每週一次易週糖® 1.5mg 或每天投予 metformin 1500 至 2000 mg 的治療組中。在篩選期，隨機分配的患者中，有 75%是以一種降血糖製劑治療。多數的病患是接受 Metformin 治療(大約接近 90%)，治療劑量的中位數約為每日 1000mg，而接近 10%的病患則接受 sulfonylurea 的治療。

患者的平均年齡約為 56 歲，平均罹患第二型糖尿病約 3 年。其中，男性約佔 44%。白人、黑人以及亞洲人種的比例分別為 74%、7%以及 8%。29%的研究族群來自於美國。

以易週糖® 0.75mg 和 1.5mg 一週一次治療的病患，其 HbA1c 在第 26 週的主要時間點有減少(與基準值相較)(表 3)。易週糖® 0.75 mg 與 metformin，或是易週糖® 1.5 mg 與 metformin 相比所造成 HbA1c 上的差異都不包括預先設定的 0.4%非劣性臨界值。

表 3：易週糖®單一治療[a]於 26 週時的試驗結果

	26 週主要時間點		
	易週糖® 0.75mg	易週糖® 1.5mg	Metformin 1500-2000 mg
意圖治療(ITT)族群(N) [‡]	270	269	268
HbA1c (%) (平均)			
基礎值	7.6	7.6	7.6
自基礎值的變化 [b]	-0.7	-0.8	-0.6
空腹血糖(mg/dL) (平均)			
基礎值	161	164	161
自基礎值的變化 [b]	-26	-29	-24
體重(kg) (平均)			
基礎值	91.8	92.7	92.4
自基礎值的變化 [b]	-1.4	-2.3	-2.2

縮寫名詞：HbA1c = hemoglobin A1c。
[a] 意圖治療族群(ITT)。最終觀察值(LOCF)被用於處理缺失值。在投予藥物的救援治療之後的資料被視為缺失值。在第 26 週主要療效分析，隨機分配至易週糖® 0.75 mg、易週糖® 1.5 mg 與 metformin 各治療組別的缺失值比例分別為 10%、12% 及 14%。
[b] 根據基礎值及其他分層因子校正後之最小平方均值。
[‡] 分析的對象為 ITT 族群中至少做過一次基期後評估的子群體。主要分析包含各治療組別中的 265 位個體。

14.2 合併治療

併用 Metformin

一個為期 104 週、安慰劑對照、雙盲臨床試驗中(以 52 週為主要終點)， 972 位病患被隨機分配至每週一次易週糖® 1.5 mg、每週一次易週糖®0.75 mg、安慰劑或 sitagliptin 100 mg/day (於 26 週後，安慰劑治療組的病患在剩餘的試驗期間接受盲性 sitagliptin 100 mg/day)，所有組別均併用 metformin。於 11 週導入期後進行隨機分配，以完成 metformin 劑量調整期及之後是 6 週的血糖穩定期。病患平均年齡為 54 歲，平均罹患二型糖尿病七年，其中 48%為男性，種族:白人、黑人與亞洲人的比例分別為 53%、4%與 27%，且試驗中 24%的病患皆位於美國。

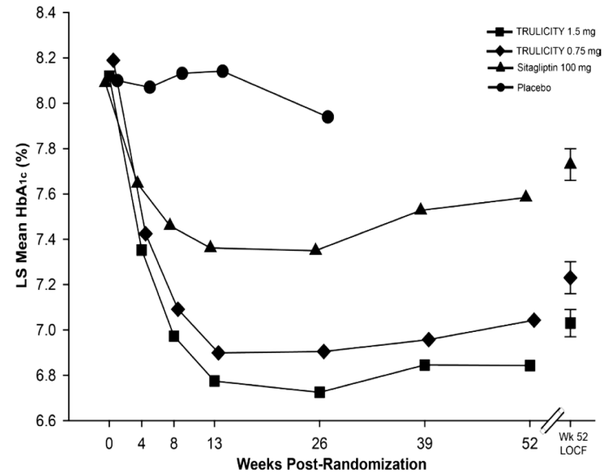
在安慰劑對照組試驗第 26 週，安慰劑組，易週糖® 0.75mg，易週糖® 1.5 mg 與 sitagliptin 各組中 HbA1c 分別改變 0.1%，-1.0%，-1.2%與-0.6%。達到 HbA1c 小於 7.0%的病患百分比於安慰劑組、易週糖® 0.75 mg、易週糖®1.5 mg 與 sitagliptin 各組中分別為 22%、56%、62%、39%。於 26 週時，安慰劑組、易週糖® 0.75 mg、易週糖® 1.5 mg 與 sitagliptin 各組中，平均下降之體重分別為 1.4 公斤、2.7 公斤、3.0 公斤與 1.4 公斤。於安慰劑組、易週糖® 0.75 mg、易週糖® 1.5 mg 與 sitagliptin 各組中，平均降低之空腹血糖分別為 9 mg/dL、35 mg/dL、41 mg/L 與 18 mg/dL。

與安慰劑組(第 26 週)和 sitagliptin(第 26 與 52 週)組相比，每週一次易週糖® 0.75 mg 及 1.5 mg 顯著降低 HbA1c，且有統計上的意義 (表 4 與圖 3)，以上治療組均與 Metformin 併用。

表 4：52 週易週糖®與 Sitagliptin 併用 Metformin[a]的試驗結果比較

	52 週主要時間點		
	易週糖® 0.75 mg	易週糖® 1.5 mg	Sitagliptin 100 mg
意圖治療(ITT)族群(N) [‡]	281	279	273
HbA1c (%) (平均)			
基礎值	8.2	8.1	8.0
自基礎值的變化 [b]	-0.9	-1.1	-0.4
與 sitagliptin 組的差異 [b] (95%信賴區間)	-0.5 (-0.7, -0.3)[††]	-0.7 (-0.9, -0.5)[††]	-
HbA1c < 7.0%的病患比例	49[##]	59[##]	33
空腹血糖(mg/dL) (平均)			
基礎值	174	173	171
自基礎值的變化 [b]	-30	-41	-14
與 sitagliptin 組的差異 [b] (95%信賴區間)	-15 (-22, -9)	-27 (-33, -20)	-
體重(kg) (平均)			
基礎值	85.5	86.5	85.8
自基礎值的變化 [b]	-2.7	-3.1	-1.5
與 sitagliptin 組的差異 [b] (95%信賴區間)	-1.2 (-1.8, -0.6)	-1.5 (-2.1, -0.9)	-

縮寫名詞：HbA1c = hemoglobin A1c
[a] 所有 ITT 病患在劑量尋找時期之後被隨機分配。最終觀察值(LOCF)被用於處理缺失值。在第 52 週主要療效分析，隨機分配至易週糖®0.75mg、易週糖® 1.5mg 與 sitagliptin 各治療組的缺失值比例分別為 15%、19% 和 20%。
[b] 根據基礎值及其他分層的因子校正後之最小平方均值。
[‡] 分析中的各組為意圖治療族群的子集，且至少做過一次基期後評估。初期的分析，於隨機分配到易週糖®0.75 mg、易週糖®1.5 mg 與 sitagliptin 各組的病患分別為 276、277 和 270 人。
[††] 多重校正後單邊 p 值<0.001，僅針對 HbA1c 評估，易週糖®相較於 sitagliptin 的優越性
[##] p < 0.001，易週糖®相較於 sitagliptin，且僅針對 HbA1c<7.0%的評估。



病患人數			
Placebo	139	108	
易週糖® 0.75 mg	281	258	238
易週糖® 1.5 mg	279	249	225
Sitagliptin	273	241	219

相較於基準值的平均變化是隨 HbA1c 的基準值與國家做校正。

圖 3：於每一階段(ITT，MMRM)與 52 週(ITT，LOCF)之校正後的平均 HbA1c 變化

東亞次族群之分析

此研究總計收錄 167 位東亞病患。東亞族群[台灣人(n=69)及韓國人(n=98)]之主要療效及安全性的分析結果與試驗中主要研究族群的結果大致相似。與主要研究族群的結果類似，dulaglutide 1.5 mg 和 0.75mg，相較於 sitagliptin 及安慰劑組在血糖控制指標上顯示出較好且臨床上有意義的療效。而在第 12 個月時，相較於 sitagliptin 組，以 dulaglutide 1.5 mg 治療的病患其 HbA1c 自基準值起算，在數值上產生較大程度的降幅。此外，在第 12 個月時，東亞族群中以 dulaglutide 1.5 mg 治療的團體，有較高比例的病患達到 HbA1c<7%或≤6.5%的目標。在第 12 個月時，接受 dulaglutide 0.75 mg 治療的主要研究族群相較於東亞族群，HbA1c 值的改變和達到 HbA1c<7%或≤6.5%的目標的病患比例皆為相似的結果。然而，dulaglutide 0.75mg 的療效小於 dulaglutide 1.5mg。

表 5 主要療效指標：HbA1c(%)-最小平方均值自起始點至 12 個月之間的變化(使用最終觀察值之共變數分析)-在第一期或是第二期期間，隨機分佈至 Dulaglutide 1.5 mg、Dulaglutide 0.75 mg 或是 Sitagliptin 組別之東亞族群及所有意圖治療族群。

HbA1c(%)	東亞族群病患			所有病患		
	Sitagliptin (N=51)	Dulaglutide 0.75mg (N=43)	Dulaglutide 1.5mg (N=46)	Sitagliptin (N=315)	Dulaglutide 0.75mg (N=302)	Dulaglutide 1.5mg (N=304)
基準值,平均值(SD)	8.30(1.14)	8.31(1.31)	8.11(0.94)	8.09(1.09)	8.19(1.11)	8.12(1.05)
自起始點至研究終點之間的變化(使用最終觀察值之共變數分析)	-0.78	-1.10	-1.34	-0.39	-0.87	-1.10
最小平方均值(SE)	(0.14)	(0.16)	(0.15)	(0.06)	(0.06)	(0.06)

縮寫:共變數分析= ANCOVA (analysis of covariance)；Hb1Ac=hemoglobin A1c 糖化血色素，最終觀察值= LOCF (last observation carried forward)，最小平方均值= LS Mean (least-squares mean)；N=含括在分析裡的病患總數;SD= standard deviation 標準差，SE=standard error 標準誤差。

Dulaglutide 的兩種劑量(1.5mg 和 0.75mg)用於東亞族群身上，藥物安全性以及耐受性與主要研究族群一致。以東亞族群所做的藥物安全性分析中，未偵測到任何新的安全信號。整體來說，由治療引起不良事件(TEAEs)的發生率在東亞族群之各治療組別亦是相似的。在東亞族群的病患中沒有任何病患死亡的紀錄。

Dulaglutide 的安全性療效也在一個為期 26 週、活性對照(每天 1.8mg liraglutide)的試驗進行評估，二組均併用 metformin。接受易週糖®1.5mg 治療在降低 HbA1c 和病患達到 HbA1c 治療目標< 7.0 %和≤ 6.5 %的結果與 liraglutide 相似。

表 6：26 週易週糖®與 liraglutide 活性對照試驗的結果比較

	HbA1c 基礎值	HbA1c 平均變化	病患 HbA1c 治療目標達成率		空腹血漿血糖的變化	體重的變化
	(%)	(%)	< 7.0%(%)	≤ 6.5%(%)	(mmol/L)	(kg)
26 週						
Dulaglutide 1.5 mg 每週一次 (n=299)	8.06	-1.42[‡]	68.3	54.6	-1.93	-2.90[#]
Liraglutide[+] 1.8mg 每天一次(n=300)	8.05	-1.36	67.9	50.9	-1.90	-3.61

[‡] 單邊 p 值 < 0.001，dulaglutide 相較於 liraglutide 的不劣性，僅針對 HbA1c 評估。
[#] p 值 < 0.05，dulaglutide 相較於 liraglutide。

+ 隨機分配到 liraglutide 的病患其起始劑量為每天 0.6mg。一週後將病患劑量調整到每天 1.2mg，接著，在第二週將劑量調整到每天 1.8mg。

易週糖®1.5mg 組發生症狀性低血糖的比率為 0.12 事件/病患/年，liraglutide 組為 0.29 事件/病患/年。未觀察到嚴重低血糖的案例。

併用 Sulfonylurea

一個為期 24 週、安慰劑對照、雙盲的臨床試驗，299 位病患被隨機分配至接受安慰劑或每週一次易週糖® 1.5 mg，二組皆併用 glimepiride。病患平均年齡為 58 歲，平均罹患第二型糖尿病 8 年，其中 44%為男性；種族:白人、黑人與亞洲人的比例分別為 83%、4%與 2%，且試驗中 24%的病患位於美國。

第 24 週時，與安慰劑組相比，以每週一次易週糖®1.5 mg 治療能顯著降低 HbA1c，且有統計上的意義(表 7)。

表 7：第 24 週易週糖®與安慰劑併用 Glimepiride[a] 的試驗結果比較

	24 週主要時間點	
	安慰劑	易週糖® 1.5 mg
意圖治療(ITT)族群(N)	**60**	**239**
HbA1c (%) (平均)		
基礎值	8.4	8.4
自基礎值的變化 [b]	-0.3	-1.3
與安慰劑組的差異 [b] (95%信賴區間)		-1.1 (-1.4, -0.7)††
HbA1c < 7.0%的病患比例 [c]	17	50††
空腹血糖(mg/dL) (平均)		
基礎值	175	178
自基礎值的變化 [b]	2	-28
與安慰劑組的差異 [b] (95%信賴區間)		-30 (-44, -15)††
體重(kg) (平均)		
基礎值	89.5	84.5
自基礎值的變化 [b]	-0.2	-0.5
與安慰劑組的差異 [b] (95%信賴區間)		-0.4 (-1.2, 0.5)

縮寫名詞：HbA1c = hemoglobin A1c。
[a] 意圖治療族群(ITT)。在投予救援治療之後的資料被視為缺失值。在第 24 週主要療效分析，隨機分配至易週糖® 1.5 mg 治療組與安慰劑組的缺失值比例分別為 10%與 12%。
[b] 以 ANCOVA 校正基礎值與其他分層因子後之最小平方均值。關於基礎值，安慰劑多重插補法(placebo multiple imputation)被用來模擬缺少第 24 週資料的受試者之治療效果的沖洗(wash-out)。
[c] 病人缺少第 24 週 HbA1c 數據視為沒有反應。
†† p 值<0.001，易週糖® 1.5 mg 相較於安慰劑的優越性，已控制整體型一誤差(type I error)。

併用 Metformin 與 Thiazolidinedione

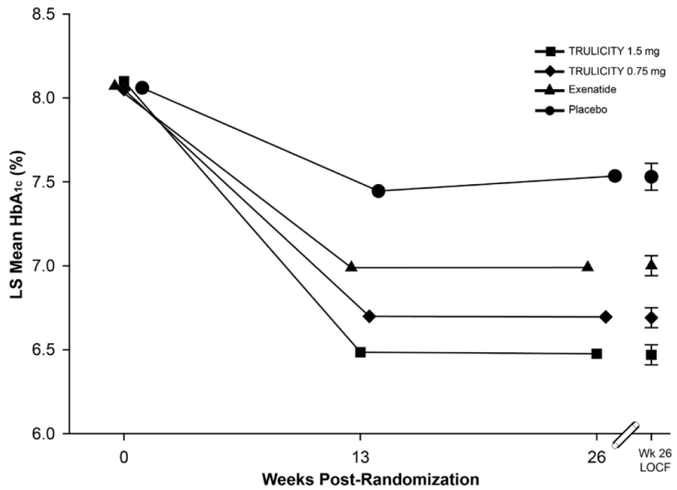
一個為期 52 週的安慰劑對照試驗(26 週為主要終點)，將 976 位病患隨機分配至接受安慰劑、每週一次易週糖® 0.75 mg、每週一次易週糖®1.5 mg、或每天兩次 exenatide 10 mcg，全部均併用最大耐受劑量之 metformin(每天≥1500mg) 與 pioglitazone (每天最多 45mg)。Exenatide 治療組屬於開放性，而易週糖® 0.75 mg、易週糖® 1.5 mg 與安慰劑的治療為盲性。26 週後，安慰劑治療組的病患隨機分配至每週一次易週糖®0.75 mg 或每週一次易週糖® 1.5mg，以維持試驗盲性。在 12 週導入期後進行隨機分配；於導入期的最初 4 週，病患的 metformin 與 pioglitazone 被調至最大耐受劑量；經過 8 週的血糖穩定期後進行隨機分配。分配至 exenatide 的病患起始劑量為 5 mcg 每日 2 次，連續 4 週，隨後增加至 10 mcg 每日 2 次。試驗中，病患的平均年齡為 56 歲，平均罹患第二型糖尿病 9 年，58%為男性，種族:白人、黑人與亞洲人的比例分別為 74%、8%與 3%，且試驗中 81%的病患皆位於美國。

與安慰劑(第 26 週)及 exenatide 治療組(第 26 週)相比，每週一次易週糖® 0.75 mg 及 1.5 mg 的治療會顯著降低 HbA1c，且有統計上的差異 (表 8 與圖 4)。在 52 週試驗期間，每週一次易週糖® 0.75 mg + metformin 與 pioglitazone 治療組需要血糖救援治療的病患比例為 8.9%；每週一次易週糖® 1.5 mg + metformin 與 pioglitazone 治療組需要血糖救援治療的病患比例為 3.2%；每天兩次 exenatide + metformin 與 pioglitazone 治療組為 8.7%。

表 8：第 26 週易週糖®、安慰劑與 Exenatide 併用 Metformin 與 Thiazolidinedione[a] 的試驗結果比較

	26 週主要時間點			
	Placebo	易週糖® 0.75mg	易週糖® 1.5mg	Exenatide 10 mcg BID
意圖治療(ITT)族群(N)‡	141	280	279	276
HbA1c (%) (平均)				
基礎值	8.1	8.1	8.1	8.1
自基礎值的變化 [b]	-0.5	-1.3	-1.5	-1.0
與安慰劑組的差異 [b] (95%信賴區間)	-	-0.8 (-1.0, -0.7)‡‡	-1.1 (-1.2, -0.9) ‡‡	-
與 exenatide 組的差異 [b](95% 信賴區間)	-	-0.3 (-0.4, -0.2)††	-0.5 (-0.7, -0.4) ††	-
HbA1c < 7.0%的病患比例	43	66**, ##	78**, ##	52
空腹血糖(mg/dL) (平均)				
基礎值	166	159	162	164
自基礎值的變化 [b]	-5	-34	-42	-24
與安慰劑組的差異 [b](95%信賴區間)	-	-30 (-36, -23)	-38 (-45, -31)	-
與 exenatide 組的差異 [b](95%信賴區間)	-	-10 (-15, -5)	-18 (-24, -13)	-
體重(kg) (平均)				
基礎值	94.1	95.5	96.2	97.4
自基礎值的變化 [b]	1.2	0.2	-1.3	-1.1
與安慰劑組的差異 [b] (95%信賴區間)	-	-1.0 (-1.8, -0.3)	-2.5 (-3.3, -1.8)	-
與 exenatide 組的差異 [b](95%信賴區間)	-	1.3 (0.6, 1.9)	-0.2 (-0.9, 0.4)	-

縮寫名詞：BID =每日 2 次；HbA1c =hemoglobin A1c
[a] 意圖治療族群(ITT)。最終觀察值(LOCF)被用於處理缺失值。在投予藥物的救援治療之後的資料被視為缺失值。在第 26 週主要療效分析，隨機分配至安慰劑組、易週糖® 0.75 mg、易週糖® 1.5 mg 與 exenatide 各治療組別的缺失值分別為 23%、10%、7% 與 12%。
[b] 依據基礎值與其他分層因子校正後之最小平方均值。
‡ 分析的對象為意圖治療族群(ITT)的子集，且至少做過一次基期後評估。主要分析包含 119, 269, 271 與 266 位病患，分別被隨機分配於安慰劑組、易週糖®0.75mg, 易週糖®1.5mg 與 exenatide。
‡‡ 多重校正後單邊 p 值< 0.001，僅針對 HbA1c 評估，易週糖®相較於安慰劑的優越性。
†† 多重校正後單邊 p 值<0.001，僅針對 HbA1c 評估，易週糖®相較於 exenatide 的優越性。
** p < 0.001，易週糖®相較於安慰劑，且僅針對 HbA1c <7.0%的評估。
p < 0.001，易週糖®相較於 exenatide 且僅針對 HbA1c <7.0%的評估。



病患人數		
Placebo	141	108
易週糖® 0.75 mg	280	251
易週糖® 1.5 mg	279	259
Exenatide	276	242

相較於基礎值的平均變化已依 HbA1c 的基礎值及國家做校正。

圖 4：於每一階段(ITT, MMRM)與 26 週(ITT, LOCF)之校正後的平均 HbA1c 變化

併用 Metformin 與 Sulfonylurea

一個為期 78 週 (52 週為主要終點)、開放性對照試驗(易週糖®劑量安排為雙盲設計)，將 807 位病患隨機分配至接受每週一次易週糖®1.5 mg、每週一次易週糖® 0.75 mg 或每日一次 insulin glargine，均併用 metformin 與 glimepiride 最大耐受劑量。10 週導入期後再開始隨機分配；導入期的最初 2 週，為病患調整 metformin 與 glimepiride 至最大耐受劑量，經過 6 至 8 週的血糖穩定期後進行隨機分配。

分配至 insulin glargine 病患的起始劑量為每日一次 10 U。治療前 4 週根據固定的演算公式，按患者自行測量的空腹血糖值(FPG)，以空腹血糖<100mg/dl 為目標，每週調整 2 次 Insulin glargine 劑量，接著，每週調整一次劑量，直到試驗治療第 8 週。只有 24%的病患在 52 週主要終點時，調整到目標。若持續發生低血糖，根據試驗主持人的判斷可減少或停用 glimepiride 的劑量。在易週糖® 0.75 mg，易週糖® 1.5 mg 與 glargine 各組的病患中，Glimepiride 的劑量被降低或停止的百分比分別為 28%、32%與 29%。

病患的平均年齡為 57 歲，平均罹患第二型糖尿病 9 年，51%為男性，種族比例：白人、黑人與亞洲人分別為 71%、1%與 17%，且 0%的病患位於美國。

第 52 週時，每週一次易週糖®併用 metformin 與 sulfonylurea 的治療降低 HbA1c(與基準值相比)(表 7)。在此試驗中易週糖® 0.75 mg 和易週糖®1.5 mg 與 glargine 間所造成療效大小上的差異都不包括預先設定的 0.4%非劣性臨界值。

表 9：在 52 週易週糖®與 Insulin Glargine 皆併用 Metformin 與 Sulfonylurea[a] 的試驗結果比較

	52 週主要時間點		
	易週糖® 0.75 mg	易週糖® 1.5 mg	Insulin Glargine
意圖治療(ITT)族群(N)‡	272	273	262
HbA1c (%) (平均)			
基礎值	8.1	8.2	8.1
自基礎值的變化 [b]	-0.8	-1.1	-0.6
空腹血糖(mg/dL) (平均)			
基礎值	161	165	163
自基礎值的變化 [b]	-16	-27	-32
與 insulin glargine 組的差異 [b](95%信賴區間)	16 (9, 23)	5 (-2, 12)	-
體重(kg) (平均)			
基礎值	86.4	85.2	87.6
自基礎值的變化 [b]	-1.3	-1.9	1.4
與 insulin glargine 組的差異 [b](95%信賴區間)	-2.8 (-3.4, -2.2)	-3.3 (-3.9, -2.7)	-

縮寫名詞： HbA1c=hemoglobin A1c

[a] ITT 族群。最終觀察值(LOCF)被用於處理缺失值。在投予藥物的救援治療之後的資料被視為缺失資料。第 52 週主要療效分析，隨機分配至易週糖® 0.75 mg、易週糖® 1.5 mg 及 glargine 各治療組別缺失值比例分別為 17%、13% 及 12%。
[b] 依據基礎值其他分層的因子校正後之最小平方(LS)均值。
‡ 納入分析的病患為接受至少一次基準點之後的評估之 ITT 族群的子群體。主要的分析分別包含隨機分佈至易週糖® 0.75 mg、易週糖® 1.5 mg 及 glargine 組的 267、263 及 259 個個體。

併用 Basal Insulin 治療，且併用或未併用 Metformin

一個為期 28 週、安慰劑對照、雙盲試驗，將 300 位病患隨機分配至安慰劑組或每週一次易週糖®1.5 mg，兩組均併用 basal insulin glargine(併用或未併用 metformin)。病患平均年齡為 60 歲，平均罹患第二型糖尿病 13 年，其中 58%為男性；種族: 白人、黑人及亞洲人的比例分別為 94%、4%及 0.3%；且試驗中 20%的病患位於美國。

Insulin glargine 的平均起始劑量在安慰劑組是每天 37 單位，在易週糖®1.5mg 組是每天 41 單位。隨機分配時，將 HbA1c<8.0%的病患之 insulin glargine 起始劑量降低 20%。

第 28 週時，與安慰劑組相比，每週一次易週糖®1.5mg 治療組的 HbA1c 顯著降低，且有統計上的意義。

表 10：第 28 週易週糖®與安慰劑組皆併用 Basal Insulin[a] 的試驗結果比較

	28 週主要時間點	
	安慰劑	易週糖®1.5 mg
意圖治療(ITT)族群(N) ‡	150	150
HbA1c(%) (平均)		
基礎值	8.3	8.4
自基礎值的變化 [b]	-0.7	-1.4
與安慰劑組的差異 [b](95%信賴區間)		-0.7(-0.9, -0.5) ††
HbA1c<7.0%的病患比例 £	33	67††
空腹血漿血糖(mg/dL) (平均)		
基礎值	156	157
自基礎值的變化 [b]	-30	-44
與安慰劑組的差異 [b](95%信賴區間)		-14(-23, -4) †
體重(kg) (平均)		
基礎值	92.6	93.3
自基礎值的變化 [b]	0.5	-1.3
與安慰劑組的差異 [b](95%信賴區間)		-2.1(-2.9, -1.4) ††

縮寫名詞：HbA1c =hemoglobin A1c。
[a] 意圖治療族群。在第 28 週主要療效分析，隨機分配至安慰劑組與易週糖®1.5 mg 治療組的缺失值比例分別為 12%及 8%。
[b] 以 ANCOVA 校正基礎值與其他分層因子後之最小平方均值。關於基礎值，安慰劑多重插補法(placebo multiple imputation)被用來模擬缺少第 28 週資料的受試者之治療效果的沖洗(wash-out)。
[c] 病人缺少第 28 週 HbA1c 數據視為沒有反應。
†† p 值<0.001，易週糖® 1.5 mg 相較於安慰劑的優越性，已控制整體型一誤差(type I error)。
† p 值≤0.005，易週糖® 1.5 mg 相較於安慰劑的優越性，已控制整體型一誤差(type I error)。

併用隨餐 Insulin 治療，且併用或未併用 Metformin

在 52 週(26 週為主要終點)開放性對照藥物研究中(易週糖®劑量安排採用雙盲設計)，收納 884 位每日注射 1 或 2 劑胰島素的病患。於導入期 9 週後進行隨機分配；在導入期的最初 2 週，病患持續進行試驗前的胰島素療程，但可根據試驗主持人的判斷來開始及/或調升 metformin 的劑量；接著，在隨機分配之前為 7 週的血糖穩定期。

隨機分配時，病患中斷試驗前的胰島素療程，並且隨機分配至每週一次易週糖® 0.75 mg、每週一次易週糖® 1.5 mg 或每日一次 insulin glargine，均併用每日 3 次隨餐 insulin lispro，且併用或未併用 metformin。根據餐前與睡前血糖值為兩群組調整 insulin lispro，而 insulin glargine 則根據空腹血漿血糖<100 mg/dL 為目標進行調整。在 26 週主要時間點時，只有 36%隨機分配至使用 insulin glargine 組的病患，空腹血糖值有調整到達目標值。

病患平均年齡為 59 歲，罹患第二型糖尿病之平均病程為 13 年，54%的患者為男性；種族:白人、黑人及亞洲人所占比例依序分別為:79%、10%及 4%；33%的研究族群來自美國。

以易週糖® 0.75 mg 和 1.5 mg 一週一次治療的病患，其 HbA1c 與基準值相較，較為減少。易週糖®0.75mg、易週糖® 1.5 mg 與試驗中所使用的 glargine 相比所造成 HbA1c 上的差異都不包括預先設定的 0.4%非劣性臨界值。

表 11：易週糖®與 Insulin Glargine 皆併用 Insulin Lispro[a] 於 26 週時的試驗結果

	26 週主要時間點		
	易週糖® 0.75 mg	易週糖® 1.5 mg	Insulin Glargine
意圖治療(ITT)族群(N) ‡	293	295	296
HbA1c (%) (平均)			
基礎值	8.4	8.5	8.5
自基礎值的變化 [b]	-1.6	-1.6	-1.4
空腹血漿血糖(mg/dL) (平均)			
基礎值	150	157	154
自基礎值的變化 [b]	4	-5	-28
與 insulin glargine 組的差異 [b](95%信賴區間)	32 (24, 41)	24 (15, 32)	-
體重(kg) (平均)			
基礎值	91.7	91.0	90.8
自基礎值的變化 [b]	0.2	-0.9	2.3
與 insulin glargine 組的差異 [b](95%信賴區間)	-2.2 (-2.8, -1.5)	-3.2 (-3.8, -2.6)	-

縮寫名詞： HbA1c =hemoglobin A1c

[a] ITT 族群。最終觀察值(LOCF)被用於處理缺失值。在投予藥物的救援治療之後的資料被視為缺失值。在第 26 週的主要療效分析，隨機分配至易週糖® 0.75 mg、易週糖® 1.5 mg 及 glargine 治療組別的缺失值比例分別為 14%、15% 及 14%。

[b] 依據基礎值、其他分層的因子校正後之最小平方(LS)均值。

[‡] 納入分析的病患為接受至少一次基準點之後的評估之 ITT 族群的子群體。主要的分析分別包含隨機分佈至易週糖® 0.75 mg、易週糖® 1.5 mg 及 glargine 組的 275、273 及 276 個個體。

16 包裝與儲存

16.1 包裝

易週糖®單次劑量注射筆含有紙盒包裝。
4 支 1 盒或 2 支 1 盒之單次劑量注射筆
0.75 mg/0.5 mL 溶液於單次劑量注射筆中。
1.5 mg/0.5 mL 溶液於單次劑量注射筆中。

16.2 儲存

- 易週糖®應該儲存於 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F)的冰箱中。請勿使用過期的易週糖®。
- 若有需要，每支單次劑量注射筆可保存於室溫下，不超過 30°C (86°F)，為期至多 14 日。
- 不可冷凍易週糖®。易週糖®若遭冷凍後，則不得使用。
- 易週糖®必須避光保存。建議將易週糖®置於原紙盒包裝中保存直到需要使用為止。
- 易週糖®單次劑量注射筆必須在使用後，丟棄至尖銳物品保存盒中。

17 病患教育資訊

參見核准的用藥指引

- 應告知病患，易週糖曾造成大鼠發生良性及惡性甲狀腺 C 細胞腫瘤，目前尚未確立此現象與人類的關聯性。應指導病患若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)，應告知醫師*[請參閱方框內警語以及警語和注意事項(5.1)]*。
- 應告知病患，持續嚴重的腹痛，有可能延伸至背部，可能會(或不會)伴隨嘔吐，皆為急性胰臟炎的典型症狀。應指導病患，若發生持續嚴重的腹痛，請立即停用易週糖®，並與醫師聯絡*[請參閱警語和注意事項(5.2)]*。
- 當易週糖®與可能會造成低血糖的藥物(例如 sulfonylurea 或胰島素)併用時，低血糖發生的風險可能增加。在病患開始易週糖®治療時，尤其是併用 sulfonylurea 或胰島素的病患，請提醒並加強病患對低血糖的教育與處理 *[請參閱警語和注意事項(5.3)]*。
- 請告知使用易週糖®的病患，注意腸胃不良反應而造成脫水的風險，並且應避免體內水分流失。請告知使用易週糖®的病患，易週糖®可能造成腎功能惡化的潛在風險，並說明腎功能不全的相關徵兆與症狀。若腎衰竭發生，病患可能須接受洗腎的治療。*[請參閱警語和注意事項(5.5)]*。
- 在上市後報告中指出使用 GLP-1 受體促進劑(GPL-1 receptor agonists)，曾有嚴重過敏反應的案例發生，應告知病患，若發生嚴重過敏反應，應立即停止使用易週糖®並尋求醫療協助。*[請參閱警語和注意事項(5.4)]*。
- 若病患已懷孕或有懷孕計畫，建議婦女應告知他們的醫療照護提供者。*[請參閱特殊族群用藥(8.1)]*。
- 使用易週糖®前，要訓練病患正確的注射技巧，以確保病患得到完整的劑量。請參照隨附之使用說明及圖示指引。*[請參閱用法用量(2.4)]*。
- 請告知病患關於易週糖®的潛在風險和效益及其他的替代治療方式。也應告知病患遵守飲食指引、規律的運動、定期測量血糖及 HbA1c、認識並處理低血糖和高血糖狀況，以及評估糖尿病併發症。在遇到壓力的情況時，如發燒、創傷、感染或是外科手術等，用藥情況可能改變，應建議病患立即尋求醫療協助。
- 易週糖®的每週劑量可在一日當中的任何時間給藥，不須考慮進食與否。若有需要，可以改變每週給藥的日子，但前後兩劑之間的間隔必須為 3 日或 3 日以上。若錯過某次劑量，且距離下次預定劑量至少 3 日(72 小時)，則應儘速給予。之後，病患可恢復其每週一次的用藥時間表。若錯過一劑藥物，且下次預定用藥時間是在 1 日或 2 日之內，病患不可施用錯過的該劑藥物，而應按預定的日期繼續使用下一劑易週糖®*[請參閱用法用量(2)]*。
- 應告知使用易週糖®的病患，胃腸道副作用的可能風險*[請參閱不良反應(6.1)]*。
- 應指導病患於開始接受易週糖®治療前及在每次重新處方時，先閱讀藥物指引及使用說明。應指導病患在發生任何異常症狀時，或是有任何已知症狀持續或惡化時，應通知其醫師或藥師。
- 應告知病患透過定期地測量血糖與 HbA1c，並且以降低這些數值到正常範圍為目標，來監控所有糖尿病治療的反應。HbA1c 對於評估長期血糖控制非常有幫助。

本藥須由醫師處方使用
易週糖®注射劑 0.75 mg/0.5 mL 單次劑量注射筆 衛部菌疫輸字第 000979 號
易週糖®注射劑 1.5 mg/0.5 mL 單次劑量注射筆 衛部菌疫輸字第 000978 號

製造廠：Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana 46285, USA
包裝廠(美國)：Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana 46285, USA
包裝廠(義大利)： Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino (FI), Italy
藥 商：台灣禮來股份有限公司 台北市復興北路 365 號 11 樓

Literature issued Mar29, 2017

用 藥 指 引

易週糖®注射劑

TRULICITY®

(dulaglutide)

皮下注射用液

在開始使用易週糖®（TRULICITY）前，以及每次拿到新的藥物後，請先閱讀本用藥指引。本文件會不定時增加新資訊。這些資訊僅供參考，關於您的醫療狀況或治療，您仍必須與您的醫療照護提供者洽談。

關於易週糖®，我必須知道哪些是最重要的資訊？

易週糖®可能會引起的嚴重副作用，包括：

- **可能會導致甲狀腺腫瘤，包括癌症。**若您的頸部有腫塊、或頸部腫脹、聲音嘶啞、吞嚥困難、或呼吸困難，請告知您的醫療照護提供者。這些都可能是甲狀腺癌的症狀。在大鼠或小鼠研究中，易週糖®與易週糖®作用相似的藥物會導致甲狀腺腫瘤，包含甲狀腺癌。目前尚不清楚易週糖®是否會導致人們罹患甲狀腺腫瘤，或罹患一種稱為甲狀腺髓質癌的甲狀腺癌。
- 請勿使用易週糖®，若您或您的任何家庭成員曾罹患一種稱為甲狀腺髓質癌(MTC)的甲狀腺癌、或您曾罹患一種稱為第二型多發性內分泌腫瘤症候群(MEN 2)的內分泌疾病症候群。

易週糖®是什麼？

易週糖®是注射型處方藥，能改善第二型糖尿病成人病患的血糖(葡萄糖)，使用時應配合飲食控制和運動。

- 易週糖®不建議作為治療糖尿病的首選藥物。
- 目前尚不清楚易週糖®是否可用於曾經罹患胰臟炎的病患。
- 易週糖®不可取代胰島素且不適用於罹患第一型糖尿病或罹患糖尿病酮酸血症的病患。
- 易週糖®不建議用於有嚴重腸胃問題的病患使用。
- 目前還不清楚易週糖®是否能安全有效地使用於 18 歲以下孩童。

請勿使用易週糖®，如果：

- 您或任何您的家庭成員曾患有一種稱為甲狀腺髓質癌(MTC)的甲狀腺癌、或您曾罹患一種稱為第二型多發性內分泌腫瘤症候群(MEN 2)的內分泌疾病症候群。
- 您對 dulaglutide 或是易週糖®中的任何成分過敏。關於易週糖®的完整處方資訊，請參見用藥指引的最末頁。

在使用易週糖®之前，若您有任何醫療狀況包括以下情況，請告知您的醫療照護提供者：

- 曾經或現正有胰臟、腎臟或肝臟問題
- 有嚴重的胃部問題，例如：您的胃排空速度減緩(胃輕癱)，或有消化食物的問題。
- 已懷孕或計劃懷孕。目前尚不清楚易週糖®是否會傷害您的胎兒。若您在使用易週糖®時懷孕，請告知您的醫療照護提供者。
- 正在哺乳或計劃哺乳。目前尚不清楚易週糖®是否會進入您的乳汁。您和您的醫療照護提供者應決定您在使用易週糖®期間是否應該哺乳。

請告知您的醫療照護提供者所有您目前正服用的藥物，包括處方和非處方藥物、維他命以及中草藥補充品。易週糖®可能影響有些藥品的作用，而且和有些藥品可能影響易週糖®的作用。

使用易週糖®前，請與您的醫療照護提供者討論如何辨識低血糖與治療低血糖。請告知您的醫療照護提供者，若您正在使用其他糖尿病藥物，包含胰島素或是 Sulfonylureas。

熟知你正在服用的藥物。保有這些藥物清單，當你需要一個新的藥物治療時拿給您的醫療照護提供者和藥師看。

易週糖®的使用方式為何？

- 閱讀易週糖®的**使用說明。**
- 遵照您的醫療照護提供者指示使用易週糖®。
- 初次使用易週糖®前，您的醫療照護提供者將指導您如何使用易週糖®。
- 易週糖®需注射於皮下，例如：胃部(腹部)、大腿或上臂。**請勿**將易週糖®注射於肌肉(肌肉注射)或靜脈(靜脈注射)。
- **易週糖®於每週的同一天給藥一次，可於一日當中的任何時間給藥。**
- 只要前一劑給予時間超過三天 (包含三天)，則您可以在需要時，更改給藥日期。
- 若您錯過一劑易週糖®，且距離下一次預定給藥時間至少 3 日(72 小時)，則應盡快使用。若剩餘不到 3 日，則應忽略錯過的劑量，並於預定日期給予下一次劑量。**請勿**於相隔 3 日內使用 **2** 劑易週糖®。
- 易週糖®的使用，不須考慮進食與否。
- **請勿**將胰島素與易週糖®混合並同時注射。
- 您可能會在身體的同一個部位注射易週糖®及胰島素 (例如：您的胃部周圍)，但是請勿彼此相鄰。
- 每週注射時，你的注射部位應改變(輪流)。每次注射時，**請勿**注射於相同的注射部位。
- **請勿與他人共用易週糖®注射筆、注射器與針頭。**此行為將會造成互相感染。

您的易週糖®劑量與其它糖尿病用藥需依以下情況進行調整：

- 活動量或運動量改變、體重增加或減少、壓力增加、患病程度、飲食改變、或使用其他藥品。

易週糖®可能的副作用有哪些？

易週糖®可能引起的嚴重副作用包括：

- 請見「關於易週糖®，我必須知道最重要的資訊是那些？」
- **胰臟發炎(胰臟炎)**。若您的胃部區域(腹部)有持續不止的劇痛，疼痛發生時不一定會伴隨嘔吐，請停用易週糖®並立即與您的醫療照護提供者聯絡。您可能會感覺疼痛從腹部蔓延到您的背部。這類疼痛可能是胰臟炎的一種症狀。
- **低血糖(低血糖症)。**若您將易週糖®與其他降血糖藥物併用時，例如：Sulfonylurea 或胰島素，可能會增加低血糖發生的風險。

低血糖的徵候與症狀可能包括：

- 頭暈或輕微頭昏眼花
- 視線模糊
- 焦慮，易怒或情緒變化
- 盜汗
- 說話含糊不清
- 飢餓
- 意識不清或嗜睡
- 顫抖
- 虛弱
- 頭痛
- 心搏快速
- 感到心神不寧

- **嚴重過敏反應。**若您有任何過敏反應的症狀，例如搔癢、紅疹或呼吸困難，請停止使用易週糖®並立即尋求醫療協助。
- **腎臟問題(腎衰竭)** 若您有腎臟問題、腹瀉、噁心與嘔吐，這些狀況皆會造成身體水份流失(脫水)，且可能造成腎臟問題更加嚴重。
- **嚴重胃部問題。**其他類似易週糖®的藥物會造成嚴重胃部問題。但目前尚不清楚易週糖®是否會造成胃部問題或促使胃部問題更加嚴重。

易週糖®最常見的副作用包括噁心、腹瀉、嘔吐、食慾不振、消化不良。

諮詢你的醫療照護提供者關於任何困擾你或無法解除的副作用。上述副作用並未包含所有易週糖®可能的副作用。

若需更多資訊，請致電詢問您的醫師關於副作用的醫療建議。

有關安全有效使用易週糖®的一般資訊

有時會因其他未列於用藥指引的使用目的處方藥物。請勿在未經處方的狀況下使用易週糖®。請勿將易週糖®提供給他人使用，即使他們與您有相同的症狀。如此可能會對他們造成傷害。

本用藥指引僅摘要出關於易週糖®的最重要資訊。若您需要更多資訊，請詢問您的藥師或醫療照護提供者關於易週糖®的專業資訊。

易週糖®的成分資訊

活性成分：dulaglutide

賦形劑 ：trisodium citrate dihydrate、citric acid anhydrous、mannitol 與 polysorbate 80

藥　商:台灣禮來股份有限公司

台北市復興北路 365 號 11 樓

Literature issued Mar29 2017