



# 胰妥讚® 注射劑

## Ozempic® solution for injection

衛部菌疫輸字 第 001107 號

限由醫師使用

版本日期 2025-04-17

### 警語：甲狀腺C細胞腫瘤的風險

在小鼠和大鼠中，具臨床意義的semaglutide暴露量會提高甲狀腺C細胞腫瘤(腺瘤及惡性腫瘤)發生率，且腫瘤發生率與劑量和治療持續時間相關。由於尚未確立semaglutide誘發嚙齒類的甲狀腺C細胞腫瘤，與人類的相關性，因此目前並不清楚胰妥讚®是否會在人體內造成甲狀腺C細胞腫瘤，包括甲狀腺髓質癌(MTC)。

胰妥讚®禁止用於本身或家族有甲狀腺髓質癌病史，或罹患第二型多發性內分泌腫瘤症候群(Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2, MEN 2)的病人。應提醒病人，胰妥讚®治療有可能引發甲狀腺髓質癌，並提醒病人注意甲狀腺腫瘤的症狀(例如頸部腫塊、吞嚥困難、呼吸困難、聲音持續沙啞)。接受胰妥讚®治療的病人，定期監測血清降鈣素或甲狀腺超音波檢查，是否有助於早期發現MTC，目前尚無定論。

## 1 性狀

### 1.1 有效成分及含量

注射劑：Semaglutide 1.34 mg/mL，澄清無色溶液，有下列包裝：

- 預充填、拋棄式、單一病人使用的注射筆，每次注射劑量 0.25 mg (起始治療) 或 0.5 mg (維持治療)。
- 預充填、拋棄式、單一病人使用的注射筆，每次注射劑量 1 mg (維持治療)。

完整的賦形劑列表，請參閱第 1.2 節。

### 1.2 賦形劑

Disodium phosphate dihydrate

Propylene glycol

Phenol

鹽酸 (調整 pH 值之用)

氫氧化鈉 (調整 pH 值之用)

注射用水

### 1.3 劑型

注射用溶液 (注射劑)。

### 1.4 藥品外觀

澄清且無色或接近無色的等張溶液；pH = 7.4。

## 2 適應症

胰妥讚®單一療法或與其他糖尿病治療藥物併用，治療控制不佳的第二型糖尿病成人病人，作為飲食及運動之外的輔助治療。

用於已有心血管疾病的第二型糖尿病病人時，可降低發生主要心血管事件 (MACE：包括心血管疾病死

亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風)之風險。

用於已有慢性腎臟病的第二型糖尿病病人時，可降低eGFR 持續下降、進展至腎臟病末期或心血管疾病死亡之風險。

針對胰臟炎病史的病人使用胰妥讚®之研究樣本數有限，故有胰臟炎病史的病人，應考慮胰妥讚®之外的抗糖尿病治療方法。

試驗中有關於合併治療、血糖控制的效果、心血管事件、腎臟事件及全因性死亡，以及受試族群等結果，請參閱第 5.1、7、10.2、12 節。

### 3 用法及用量

#### 3.1 用法用量

- 胰妥讚®起始劑量為每週一次皮下注射 0.25 mg，連續四週。0.25 mg 是初始治療的劑量，對血糖控制沒有效果。
- 0.25 mg 劑量持續四週後，增加至每週一次 0.5 mg。
- 每週劑量 0.5 mg 至少四週後，如果需要加強血糖控制，可增加至每週一次 1 mg。最大建議劑量為每週一次 1 mg。
- 在原本的 metformin 及/或 thiazolidinedione 或者是metformin 及/或鈉-葡萄糖共同轉運蛋白 2 (SGLT2) 抑制劑之外併用胰妥讚®，metformin、thiazolidinedione 或 SGLT2 抑制劑的劑量可以維持不變。
- 胰妥讚®與促胰島素分泌劑(例如sulphonylureas)或胰島素併用時，應監測血糖，並考慮減少促胰島素分泌劑或胰島素的劑量，以減少發生低血糖的風險，尤其是一開始使用胰妥讚®並降低胰島素劑量時，建議胰島素應採取逐步減少的方式。
- 併用時磺醯脲類藥物和胰島素的劑量調整，需要血糖自我監測；只調整胰妥讚®的劑量，則不需要自我監測血糖。
- 如果錯過一劑藥物，應在 5 天內儘快施打。如果超過 5 天則應跳過，依原訂時程繼續注射下一劑。遇到這類情況，病人之後可恢復每週一次的用藥時程。

#### 改變注射日

必要時可改變每週注射的日期，但兩次注射之間應至少相隔 3 天 (超過 72 小時)。選定新的注射日之後，應持續每週注射一次。

#### 投與方式

##### 皮下注射

胰妥讚®應皮下注射到腹部、大腿或上臂，可以改變注射部位，不需調整劑量。胰妥讚®不可以靜脈注射或肌肉注射方式投與。

胰妥讚®應每週注射一次，可在一天中的任何時間注射，不論是否進食。

投與方式的進一步說明，請參閱第 15 節。

#### 3.3 特殊族群用法用量

##### 特殊族群

##### 老年人

不需依據年齡調整劑量，對於年齡≥75 歲病人的治療經驗有限 (請參閱第 11節)。

##### 腎功能不全

腎功能不全的病人不需調整劑量，在包含末期腎病(ESRD)的腎功能不全受試者中，未觀察到 semaglutide 藥物動力學 (PK)有臨床相關性的改變 (請參閱第 11 節)。

肝功能不全

肝功能不全的病人不需調整劑量，Semaglutide 用於重度肝功能不全病人的經驗有限。以 semaglutide 治療這些病人時，應特別謹慎 (請參閱第11 節)。

兒童族群

針對 18 歲以下的兒童和青少年，尚未確立 semaglutide 的安全性及療效，目前沒有相關資料。

#### 4 禁忌

本身或家族有甲狀腺髓質癌 (medullary thyroid cancer, MTC) 病史，或罹患第二型多發性內分泌腫瘤症候群 (Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2, MEN 2) 的病人 (參見第5.1節警語/注意事項「**甲狀腺 C 細胞腫瘤風險**」)。

對藥物活性成分或任一賦形劑 (第 1.2 節所列) 過敏。

#### 5 警語及注意事項

##### 5.1 警語/注意事項

###### 追溯性

為提高生物製劑的追溯性，應清楚記錄施用藥品的名稱及批號。

###### 通則

Semaglutide 不應用於第一型糖尿病病人或治療糖尿病酮酸中毒，Semaglutide 也不能替代胰島素。胰島素依賴病人在開始接受 GLP-1 受體促效劑治療時，若快速停用胰島素或降低劑量，曾有糖尿病酮酸中毒的報告 (請參閱用法及用量)。

Semaglutide 用於 NYHA 第 IV 級鬱血性心衰竭病人仍缺乏治療經驗，因此不建議這些病人使用。

###### 甲狀腺 C 細胞腫瘤風險

在小鼠和大鼠中，具臨床意義的 semaglutide 終生暴露量會提高甲狀腺 C 細胞腫瘤 (腺瘤及惡性腫瘤) 發生率，且腫瘤與劑量和治療持續時間相關。由於尚未確立 semaglutide 誘發嚙齒類的甲狀腺 C 細胞腫瘤，與人類的相關性，因此目前並不清楚胰妥讚<sup>®</sup>是否會在人體內造成甲狀腺 C 細胞腫瘤，包括甲狀腺髓質癌(MTC)。

另一種 GLP-1 受體促效劑 liraglutide，上市後曾有甲狀腺髓質癌(MTC)病例報告；但是就人體施用的經驗而言，這些案例並不足以確立或排除 GLP-1 受體促效劑與甲狀腺髓質癌(MTC)之間的因果關係。

胰妥讚<sup>®</sup>禁止用於本身或家族有甲狀腺髓質癌(MTC)病史的病人，或罹患 MEN 2 的病人。

應提醒病人，胰妥讚<sup>®</sup>治療可能引發甲狀腺髓質癌(MTC)，以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)。

接受胰妥讚<sup>®</sup>治療的病人，定期監測血清降鈣素或甲狀腺超音波檢查，是否有助於早期發現甲狀腺髓質癌(MTC)，目前尚無定論。由於血清降鈣素的檢測專一性低，且甲狀腺疾病的背景發生率高，所以這類監測可能增加不必要程序的風險。血清降鈣素顯著升高可能是甲狀腺髓質癌(MTC)的表徵，甲狀腺髓質癌(MTC)病人的血清降鈣素濃度一般 >50 ng/L。如果病人的血清降鈣素檢查發現升高，應進一步評估，如果病人身體檢查或頸部造影如果發現甲狀腺結節，也應進一步評估。

###### 糖尿病視網膜病變

高心血管疾病風險的糖尿病病人接受 semaglutide 治療後，曾觀察到發生糖尿病視網膜病變併發症的風險增加，此風險多發生於有糖尿病視網膜病變病史的病人 (請參閱第 8.1 節)。**有糖尿病視網膜病變病史的病人，使用 semaglutide 時應特別謹慎，應密切監測病人視網膜病變情況是否惡化，並依據臨床準則予以治療。**快速改善血糖控制可能與糖尿病視網膜病變短暫惡化有關，然無法排除其他機轉。

### 胃腸道作用

使用類升糖素胜肽-1(GLP-1) 受體促效劑可能與胃腸道不良反應有關。由於噁心、嘔吐、腹瀉可能造成脫水，而導致腎功能惡化，所以在治療腎功能不全病人時應特別注意胃腸道副作用(請參閱第 8.1 節)。

### 急性胰臟炎

在血糖控制試驗中，有7名接受胰妥讚®治療的病人(每100人年0.3例)經判定證實患有急性胰臟炎，而在對照組治療病人中有3例(每100人年0.2例)，其中一名接受胰妥讚®治療的病人確診患有慢性胰臟炎。在一項為期2年的試驗中，均在標準治療的背景下，有8名接受胰妥讚®治療的病人(每100人年0.27例)及10名接受安慰劑治療的病人(每100人年0.33例)經判定證實患有急性胰臟炎。在開始使用胰妥讚®後，應仔細觀察病人是否出現胰臟炎的徵兆和症狀(包含持續性的嚴重腹痛，有時會延伸至背部，可能伴隨或不伴隨嘔吐)。如果懷疑病人患有胰臟炎，應停止使用胰妥讚®並開始適當的治療。

### 低血糖

胰妥讚®併用其他促胰島素分泌劑 (例如，sulfonylureas) 或是胰島素可能會增加低血糖的風險，包含嚴重低血糖。在此情況下，病人可能需要降低 sulfonylurea 或胰島素的劑量來降低發生低血糖的風險。對於併用促胰島素分泌劑或胰島素之病人，應提醒低血糖的風險並教育病人低血糖的症狀。(請參閱第 8.1 節)。

### 體液容量不足導致的急性腎損傷

臨床試驗中，未發現胰妥讚®有直接腎毒性。接受GLP-1受體促效劑的病人，在上市後的報告中，有急性腎衰竭而有時需要透析的情況。通報的案例大部分發生在那些有經歷嚴重胃腸副作用(噁心、嘔吐或腹瀉)導致脫水的病人，因此，當病人使用胰妥讚®後發生可能導致體液容量不足的副作用時，應監控其腎功能。年長、腎功能不全的病人因發生體液容量減少的風險可能增加，使用胰妥讚®時請監測體液容量不足徵象和症狀，尤其是在開始和增加胰妥讚®劑量時。

### 過敏反應

有嚴重過敏反應的案例(過敏性反應與血管性水腫)曾發生於使用GLP-1受體促效劑的病人中。如果發生過敏反應，病人應停用胰妥讚®以及其他疑似的藥品，並立即就醫，在表徵及症狀緩解前持續監測。請勿使用於曾對胰妥讚®發生過敏反應的病人。

### 急性膽囊疾病

在GLP-1受體促效劑試驗和上市後報告中，有急性膽囊疾病事件，如膽結石或膽囊炎的通報。在安慰劑對照試驗中，使用胰妥讚® 0.5 mg和1 mg的病人中，分別有1.5%和0.4%的病人通報膽結石，安慰劑組病人未通報膽結石。如果懷疑發生膽結石，應進行膽囊檢查和適當的臨床追蹤。

### 以全身麻醉或深度鎮靜方式進行手術時之吸入 (aspiration) 風險

曾有使用GLP-1 受體促效劑的病人在接受全身麻醉或深度鎮靜時發生肺部吸入的案例。因此，在以全身麻醉或深度鎮靜方式進行手術前，應考量本品延遲胃排空的作用會增加胃內容物殘留的風險。

### 鈉含量

本藥品每劑的鈉含量低於 1 mmol (23 mg)，亦即基本上「不含鈉」。

## 5.3 操作機械能力

Semaglutide 不會影響駕駛或操作機械的能力，或影響極輕微。如果與磺醯脲類藥物或胰島素併用，應建議病人在駕駛或操作機械時特別小心，避免發生低血糖 (請參閱第 5.1 節)。

## 5.5 其他注意事項

本藥品未曾進行相容性試驗，因此不得與其他藥物混合。



## 6 特殊族群注意事項

### 6.1 懷孕

在動物試驗中顯示具生殖毒性 (請參閱第 10.3 節)。懷孕女性使用 semaglutide 的資料有限，因此懷孕期間不可使用 semaglutide。如果病人想要懷孕或已懷孕，應停用 semaglutide。由於 semaglutide 的半衰期較長，計畫懷孕前至少兩個月應停用 semaglutide (請參閱第 11 節)。

### 6.2 哺乳

大鼠的泌乳實驗顯示，semaglutide 會分泌至乳汁中。由於無法排除哺乳嬰幼兒的風險，哺乳期間不應使用 semaglutide。

### 6.3 有生育能力的女性與男性

#### 有生育能力的女性

有生育能力的女性接受 semaglutide 治療時，建議採取避孕措施。

#### 生育能力

目前還不清楚 semaglutide 對人類生育能力的影響。Semaglutide 不會影響雄性大鼠的生育能力，雌性大鼠接受使母體體重減輕的劑量後，會延長發情週期並稍微減少排卵數目 (請參閱第 10.3 節)。

### 6.8 其他族群

嚴重胃輕癱等嚴重胃腸道疾病的病人：尚未有針對此類病人使用本藥品之臨床研究經驗，此類病人可能有胃腸道疾病症狀惡化的風險。

## 7 交互作用

Semaglutide 會延遲胃排空，且可能影響其他口服併用藥物的吸收率。當病人口服需胃腸道快速吸收的藥品時，併用 semaglutide 應特別謹慎。

#### Paracetamol

在標準化餐食測試中，以 paracetamol 藥物動力學評估，發現 semaglutide 會延遲胃排空。併用 semaglutide 1 mg 後，Paracetamol 的  $AUC_{0-60min}$  及  $C_{max}$  分別降低 27% 及 23%，Paracetamol 總暴露量 ( $AUC_{0-5h}$ ) 不受影響。與 semaglutide 併用時，不需調整 paracetamol 的劑量。

#### 口服避孕藥

Semaglutide 與複方口服避孕藥 (ethinylestradiol 0.03 mg/levonorgestrel 0.15 mg) 併用時，semaglutide 不會對 ethinylestradiol 及 levonorgestrel 整體暴露量，造成具臨床意義的變化，因此 semaglutide 預期不會降低口服避孕藥的效果。ethinylestradiol 的暴露量不受影響；在穩定狀態下，觀察到 levonorgestrel 的暴露量增加 20%。此兩成分的  $C_{max}$  皆不受影響。

#### Atorvastatin

投與單一劑量 atorvastatin (40 mg) 後併用 semaglutide 並不會改變 atorvastatin 的整體暴露量。Atorvastatin 的  $C_{max}$  降低 38%，經評估後並不具臨床意義。

#### Digoxin

投與單一劑量 digoxin (0.5 mg) 後併用 semaglutide 並不會改變 digoxin 的整體暴露量或  $C_{max}$ 。

#### Metformin

每日兩次投與 metformin 500 mg 3.5 天後併用 semaglutide 並不會改變 metformin 的整體暴露量或  $C_{max}$ 。

#### Warfarin 和其他 coumarin 衍生物

投與單一劑量 warfarin (25 mg) 後併用 semaglutide 並不會改變 R- 和 S-warfarin 的整體暴露量或  $C_{max}$ 。使用國際標準凝血時間比 (INR) 進行 warfarin 藥效學作用評估，發現其臨床表現不受影響。但是，同時使用 acenocoumarol 與 semaglutide，曾通報 INR 降低的案例。對於使用 warfarin 或其他 coumarin 衍生物的病人，在開始接受 semaglutide 治療時，建議需頻繁監測 INR。

## 8 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

#### 安全資料摘要

在 8 項第 3a 期試驗中，共 4,792 名病人接受 semaglutide 治療。臨床試驗最常通報的不良反應是胃腸道問題，包括噁心 (極常見)、腹瀉 (極常見)、嘔吐 (常見)。一般而言，這些反應皆為輕度或中度，持續時間也很短。

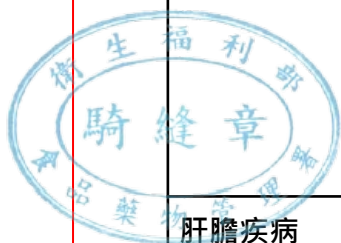
#### 不良反應列表

表 1 列出在所有第 3 期試驗 (包含長期心血管結果試驗) 及上市後報告中，第二型糖尿病病人出現的不良反應 (更多說明，請參閱第 10.1、10.2、12 節)。不良反應發生率 (除了糖尿病視網膜病變併發症以外，見表 1 註解) 係依據合併第 3a 期試驗所有資料進行分析 (除了心血管結果試驗以外) (更多詳細資料，請參閱表格下方文字)。

表 1 的不良反應係按照系統器官類別及絕對發生率列出。發生率定義為：極常見： $(\geq 1/10)$ ；常見： $(\geq 1/100$  至  $< 1/10)$ ；少見： $(\geq 1/1,000$  至  $< 1/100)$ ；罕見： $(\geq 1/10,000$  至  $< 1/1,000)$ ；極罕見： $(< 1/10,000)$  及未知：無法依據現有數據估計。各發生率組別中，再依嚴重程度由高而低列出不不良反應。

表 1 Semaglutide 的不良反應發生率

| MedDRA<br>系統器官類別 | 極常見                                  | 常見                                               | 少見              | 罕見   | 未知               |
|------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------|------|------------------|
| 免疫系統疾病           |                                      |                                                  | 過敏 <sup>c</sup> | 過敏反應 |                  |
| 代謝及營養疾病          | 低血糖 <sup>a</sup><br>(與磺醯脲類藥物或胰島素併用時) | 低血糖 <sup>a</sup><br>(與其他口服抗糖尿病藥物併用時)<br><br>食慾減低 |                 |      |                  |
| 神經系統疾病           |                                      | 暈眩                                               | 味覺障礙            |      |                  |
| 眼部疾病             |                                      | 糖尿病視網膜病變併發症 <sup>b</sup>                         |                 |      |                  |
| 心臟疾病             |                                      |                                                  | 心跳速率增加          |      |                  |
| 胃腸道疾病            | 噁心<br>腹瀉                             | 嘔吐<br>腹痛<br>腹脹<br>便秘<br>消化不良                     | 急性胰臟炎<br>延遲胃排空  |      | 腸阻塞 <sup>d</sup> |



|             |  |                           |        |  |                    |
|-------------|--|---------------------------|--------|--|--------------------|
|             |  | 胃炎<br>胃食道逆流<br>打嗝<br>胃腸脹氣 |        |  |                    |
| 肝膽疾病        |  | 膽結石                       |        |  |                    |
| 皮膚與皮下組織異常   |  |                           |        |  | 血管性水腫 <sup>d</sup> |
| 一般不適及投與部位症狀 |  | 疲倦                        | 注射部位反應 |  |                    |
| 其他發現        |  | 脂酶增加<br>澱粉酶增加<br>體重減輕     |        |  |                    |

a) 低血糖定義為嚴重 (需要他人協助) 或出現症狀，且血糖濃度  $<3.1$  mmol/L (55.8 mg/dL)。

b) 糖尿病視網膜病變併發症包含：視網膜光凝、玻璃體內藥物治療、玻璃體出血、糖尿病相關失明 (少見)。頻率為依據心血管結果試驗。

c) 分組術語也涵蓋與過敏相關的不良事件，例如皮疹和蕁麻疹。

d) 來自上市後報告

#### 兩年心血管結果及安全性試驗

心血管高風險族群的不良事件特性，與其他第 3a 期試驗相似 (請參閱第 10.1、10.2、12 節)。

#### 特定不良反應之說明

##### 低血糖

以 semaglutide 做為單一治療，未發生嚴重低血糖事件。嚴重低血糖主要發生於 semaglutide 與磺醯脲類藥物 (1.2% 的受試者，0.03 事件/病人年) 或胰島素 (1.5% 的受試者，0.02 事件/病人年) 併用時。極少數事件 (0.1% 的受試者，0.001 事件/病人年) 發生於 semaglutide 與磺醯脲類藥物以外的口服抗糖尿病藥物併用。

在 SUSTAIN 9 中，semaglutide 1 mg 併用 SGLT2 抑制劑有 11.3% (0.3 起事件/病人年) 的病人發生美國糖尿病協會 (ADA) 分類的低血糖，使用安慰劑治療的病人則為 2.0% (0.04 起事件/病人年)。分別有 0.7% (0.01 起事件/病人年) 及 0% 的病人發生重度低血糖。

##### 胃腸道不良反應

病人接受 semaglutide 0.5 mg 及 1 mg 治療後，噁心發生率分別為 17% 及 19.9%、腹瀉發生率分別為 12.2% 及 13.3%、嘔吐發生率分別為 6.4% 及 8.4%。大多數事件皆為輕度或中度，持續時間也很短。這些事件導致 3.9% 及 5% 的病人停止治療，最常通報事件的時間是在開始治療的第一個月。

體重輕的病人接受 semaglutide 治療後，較常發生胃腸道副作用。

在 SUSTAIN 9 中併用 SGLT2 抑制劑時，接受 semaglutide 1 mg 治療的病人，分別有 6.7% 及 4% 發生便秘和胃食道逆流症，使用安慰劑治療的病人則皆未發生。這些事件的盛行率並未隨時間降低。

##### 急性胰臟炎

在第 3a 期臨床試驗中，經判定確認的急性胰臟炎發生率分別為 semaglutide 0.3%，對照藥物 0.2%。在為期 2 年的心血管結果試驗中，經判定確認的急性胰臟炎發生率為 semaglutide 0.5%，安慰劑 0.6% (請參閱警語/注意事項)。

#### 糖尿病視網膜病變併發症

一項為期兩年的臨床試驗，研究對象為 3,297 名第二型糖尿病病人，同時具有心血管疾病高風險、長期罹患糖尿病，並且血糖控制不佳。這項試驗中，接受 semaglutide 治療病人 (3%) 發生經判定為糖尿病視網膜病變併發症事件之比例，高於接受安慰劑治療的病人 (1.8%)。這項結果出現於接受胰島素治療並已知罹患糖尿病視網膜病變的病人，試驗早期即顯現治療差異，並持續整個試驗期間。糖尿病視網膜病變併發症的系統性評估，僅在心血管結果試驗中進行。另外，在其它為期一年的臨床試驗中(未進行糖尿病視網膜病變的系統性評估)，共納入 4,807 名第二型糖尿病病人，發生糖尿病視網膜病變相關不良事件的通報比例相近，接受 semaglutide 治療者為 1.7%，對照藥物為 2.0%。

#### 因不良事件而停藥

病人接受 semaglutide 0.5 mg 及 1 mg 治療後，因不良事件而停藥的比例分別為 6.1% 及 8.7%，接受安慰劑治療則為 1.5%。造成病人停藥最常見的不良事件是胃腸道問題。

#### 注射部位反應

病人接受 semaglutide 0.5 mg 及 1 mg 治療後，通報注射部位反應 (例如：注射部位皮疹、紅斑) 比例分別為 0.6% 及 0.5%，這些反應的症狀通常很輕微。

#### 免疫原性

Semaglutide 的可能免疫原性與含有蛋白質或胜肽的藥品一致，病人接受治療後可能產生抗體。病人在基準點後任何時間接受抗 semaglutide 抗體檢測，檢測結果呈陽性的比例偏低 (1–3%)；在試驗結束時，病人皆未出現抗 semaglutide 中和抗體，或抗 semaglutide 抗體合併內生性 GLP-1 中和反應。

#### 心跳速率增加

GLP-1 受體促效劑會增加心跳速率。在第 3a 期試驗中，接受胰妥讚®治療的受試者，每分鐘心跳次數 (bpm) 從基準點的 72 至 76 次，平均增加 1 至 6 次。在一項長期試驗中，受試者具有心血管風險因子，經過兩年治療後，接受胰妥讚®治療者有 16% 心跳速率增加 >10 bpm，接受安慰劑治療者則為 11%。

#### 通報疑似不良反應

藥品核准上市後，通報疑似不良反應非常重要，如此才能持續監測藥品的效益及風險。醫療照護人員發現任何疑似不良反應，請進行通報。

### 8.2 臨床試驗經驗

在已有慢性腎臟病的第二型糖尿病病人的 FLOW 試驗中(請參閱第 12 節)，安全性資料收集僅限於嚴重不良反應事件和選定的預先定義不良事件類別，無論其嚴重程度如何。本試驗未發現新的嚴重 (serious) 或重度 (severe) 不良反應。

### 9 過量

臨床試驗曾通報的用藥過量，達到單劑 4 mg 及一週 4 mg。最常通報的不良反應是噁心，全部病人皆已恢復，且無併發症。

Semaglutide 藥物過量目前沒有專用解毒劑，若發生用藥過量，應依據病人的臨床表徵及症狀，給予適當的支持性治療。考量 semaglutide 的半衰期長達約一週，可能需要延長觀察期及症狀治療 (請參閱第 11 節)。

### 10 藥理特性



Semaglutide 是一種 GLP-1 類似物，與人類 GLP-1 有 94% 序列相似度。Semaglutide 的作用類似 GLP-1 受體促效劑，可選擇性結合 GLP-1 受體並將其活化，與原生性 GLP-1 的目標一致。

GLP-1 是一種生理激素，對葡萄糖和食慾調節及心血管系統具有多種作用。葡萄糖及食慾的作用特別經由胰臟及腦部的 GLP-1 受體達成。

Semaglutide 降低血糖的方式取決於葡萄糖濃度，體內血糖濃度高時，會刺激胰島素分泌並降低升糖素分泌。降低血糖的作用機轉也包括在餐後初期小幅延遲胃排空。低血糖時，semaglutide 會降低胰島素分泌，但不影響升糖素分泌。

Semaglutide 降低整體食慾，促成熱量攝取減少，進而減輕體重及降低體脂。此外，semaglutide 可降低對高脂食物的偏好。

GLP-1 受體也表現於心臟、血管組織、免疫系統及腎臟等部位。

Semaglutide 在臨床試驗中對血漿脂質有益，降低收縮壓及減少發炎反應。動物試驗中，semaglutide 可透過防止主動脈斑塊惡化及減少斑塊內炎症反應，而減緩動脈粥狀硬化的形成。

腎臟相關風險降低的機制尚未確定。Semaglutide 治療慢性腎臟病的作用機轉可能是多因素的，來自直接影響腎臟效應以及透過心腎風險因素的間接影響 (包括改善葡萄糖代謝、抗發炎作用、降低收縮壓、改善血脂及體重減輕)。

## 10.2 藥效藥理特性

藥物治療分類：糖尿病治療藥物，類升糖素胜肽-1 (GLP-1) 類似物，ATC 代碼：A10BJ06。

### 藥效學

所有藥效學評估都是在每週一次 semaglutide 1 mg 達穩定狀態治療 12 週 (包括劑量調升期) 後才進行。

### 空腹及餐後血糖

Semaglutide 降低空腹及餐後血糖濃度。第二型糖尿病病人接受 semaglutide 1 mg 治療後，自基準點的絕對變化 (mmol/L) 及相較於安慰劑的相對變化 (%)：空腹血糖降低 (1.6 mmol/L (28.8 mg/dL)；降低 22%)，餐後 2 小時後血糖降低 (4.1 mmol/L (73.8 mg/dL)；降低 37%)，24 小時後血糖平均值降低 (1.7 mmol/L (30.6 mg/dL)；降低 22%)，與安慰劑相比，持續 3 餐餐後血糖降低 (0.6-1.1 mmol/L (10.8-19.8 mg/dL))。Semaglutide 在使用第一劑後降低了空腹血糖。

### β 細胞功能及胰島素分泌

Semaglutide 可改善 β 細胞功能。相較於安慰劑，semaglutide 可使第一期及第二期胰島素反應分別增加 3 倍及 2 倍，同時增加第二型糖尿病病人 β 細胞的最大分泌能力。此外，相較於安慰劑，semaglutide 提升了空腹胰島素濃度。

### 升糖素分泌

Semaglutide 可降低空腹及餐後升糖素濃度。相較於安慰劑，第二型糖尿病病人接受 semaglutide 治療後，造成升糖素分泌下降：空腹升糖素 (8-21%)、餐後升糖素反應 (14-15%)、24 小時升糖素平均濃度 (12%)。

### 葡萄糖依賴型胰島素及升糖素分泌

Semaglutide 的作用方式取決於血中葡萄糖濃度，血糖濃度高時，以刺激胰島素分泌及降低升糖素分泌達到降低血糖濃度的效果。第二型糖尿病病人使用 semaglutide 後，胰島素分泌率與健康受試者相近。

針對第二型糖尿病病人的誘發性低血糖，semaglutide 相較於安慰劑，不會改變升糖素增加的逆

調節反應，也不影響病人的 C-胜鍊胰島素(C-peptide)降低。

#### 胃排空

Semaglutide 會小幅延遲餐後初期的胃排空，因而降低餐後葡萄糖進入血液循環的速率。

#### 食慾、熱量攝取及食物選擇

Semaglutide 相較於安慰劑，使連續3餐任意進食的熱量攝取降低了 18- 35%。對於 Semaglutide可抑制空腹及餐後的食慾、改善飲食控制、降低進食衝動，及相對降低對高脂肪食物的偏愛，也支持以上觀察。

#### 空腹及餐後血脂

Semaglutide 相較於安慰劑，使空腹三酸甘油酯及極低密度脂蛋白 (VLDL) 膽固醇濃度分別降低 12% 及 21%。對於高脂餐的餐後三酸甘油酯及 VLDL 膽固醇則降低 >40%。

#### 心臟電生理學 (QTc)

一項完整的 QTc 試驗中，已測試 semaglutide 對於心臟再極化的作用。Semaglutide於穩定劑量高達 1.5 mg時，不會延長 QTc 間期。

### 10.3 臨床前安全性資料

臨床前資料顯示本藥物對人體沒有特殊危害，此乃依據常規的安全藥理學、重複劑量毒性或遺傳毒性試驗而得知。

在嚙齒動物觀察到的非致命性甲狀腺 C 細胞腫瘤，是 GLP-1 受體促效劑的同類效應 (class-effect)。在為期二年的大鼠及小鼠致癌性研究中，當semaglutide 達臨床相關暴露量時，發現導致甲狀腺 C 細胞腫瘤，此外未觀察到其他與該治療相關的腫瘤。嚙齒動物的 C 細胞腫瘤肇因於一種非基因毒性、專一性 GLP-1 受體調控機轉，嚙齒動物對其特別敏感。一般認為與人類的相關性很低，但無法完全排除。

在大鼠的生育能力研究中，semaglutide 不影響交配表現及生育能力，雌性大鼠的發情週期延長、黃體 (排卵) 小幅減少，此觀察發生在與母體體重減輕相關的劑量。

在大鼠的胚胎 - 胎兒發育研究中，semaglutide 在低於臨床相關暴露量會造成胚胎毒性。

Semaglutide 導致母體體重明顯減輕，減少胚胎存活及生長。胚胎出現骨骼及內臟的重大畸形，包括長骨、肋骨、脊椎骨、尾巴、血管及腦室。機轉評估顯示，藥物會透過 GLP-1 受體損害大鼠卵黃囊的胚胎營養供給，而產生胚胎毒性。由於物種間的卵黃囊解剖構造與功能相異，以及非人類靈長類的卵黃囊缺乏 GLP-1 受體表現，因此一般認為這個機轉不大可能影響人類。然而，無法排除 semaglutide 對胎兒的直接影響。

在兔子和食蟹猴的發育毒性研究中，發現達到臨床相關暴露量時，會增加流產率及略為增加胎兒異常發生率。這些發現與母體體重明顯減輕高達 16% 相符。目前尚不清楚，這些作用是否與 GLP-1 直接造成母體進食量減少有關。

於食蟹猴在產後生長及發育的評估中發現，幼猴出生時體重略輕，但在哺乳期即恢復。

Semaglutide 導致雄性及雌性幼鼠的性成熟延遲，這些延遲對雄性和雌性的生育及生殖功能，或雌性維持妊娠方面皆無影響。

### 11藥物動力學特性

與內生性GLP-1相比，Semaglutide 具較長的半衰期，大約為一週，因此適合每週一次皮下注射投與。半衰期延長的主要機轉是與白蛋白結合，造成腎臟清除率下降並防止代謝性降解。此外，semaglutide 可穩定對抗 DPP-4 酶的降解。

#### 吸收

投與後 1 至 3 天達到最高濃度，每週投與一次，在 4 至 5 週後達到穩定狀態暴露量。第二型糖尿病病人皮下注射 0.5 mg 及 1 mg semaglutide 後，穩定狀態平均濃度分別約為 16 nmol/L 及 30

nmol/L。Semaglutide 0.5 mg 及 1 mg 的暴露量隨劑量等比增加。在腹部、大腿、上臂等部位皮下注射 semaglutide，其藥物暴露量相近。皮下注射 semaglutide 的絕對生體可用率為 89%。

#### 分佈

第二型糖尿病病人皮下注射 semaglutide 後，平均分佈體積約為 12.5 L。Semaglutide 與血漿白蛋白廣泛結合 (>99%)。

#### 生物轉換

在排出前，semaglutide 透過蛋白質水解切割胜肽骨架，及後續之脂肪酸側鏈 $\beta$ -氧化而廣泛被代謝。一般認為，中性胜肽內切酶 (NEP) 參與 semaglutide 的代謝。

#### 排除

在一項單一劑量皮下注射放射標記 semaglutide 的試驗中，證實 semaglutide 相關物質主要排除路徑為經由尿液及糞便；約 2/3 的 semaglutide 相關物質由尿液排出，約 1/3 由糞便排出。約 3% 劑量是以 semaglutide 原型由尿液排出，第二型糖尿病病人的 semaglutide 清除率約為 0.05 L/h。

Semaglutide 的排除半衰期約為 1 週，使用最後一劑後，semaglutide 存在於血液循環中約 5 週。

#### 特殊族群

##### 老年人

依據納入 20–86 歲病人的第 3a 期試驗，年齡對 semaglutide 的藥物動力學沒有影響。

##### 性別、人種及種族

性別、人種 (白人、黑人或非裔美國人、亞洲人)、種族 (西班牙裔或拉丁美洲裔、非西班牙裔或非拉丁美洲裔) 對 semaglutide 的藥物動力學沒有影響。

##### 體重

體重對 semaglutide 的暴露量有影響。體重較重者暴露量較低；個體間體重相差 20%，將造成暴露量相差約 16%。體重在 40–198 kg 範圍內，Semaglutide 0.5 mg 及 1 mg 可提供足夠的全身暴露量。

##### 腎功能不全

腎功能不全不會對 semaglutide 的藥物動力學造成具臨床意義的影響。藉由比較單一劑量 semaglutide 0.5 mg 對於不同程度腎功能不全病人 (輕度、中度、重度或需要血液透析) 與腎功能正常者的結果得到證實。第 3a 期試驗中，雖然對末期腎病病人的治療經驗有限，但第二型糖尿病及腎功能不全病人的資料也得到相同結論。

##### 肝功能不全

肝功能不全對 semaglutide 的暴露量沒有任何影響。藉由比較單一劑量 semaglutide 0.5 mg 對於不同程度肝功能不全病人 (輕度、中度、重度) 與肝功能正常者的結果得到證實。

##### 兒童族群

Semaglutide 尚未在兒童病人中進行過研究。

## 12 臨床試驗資料

### 臨床療效及安全性

以本品治療第二型糖尿病，可同時改善血糖控制和降低心血管發病率及死亡率，兩者皆是治療上不可或缺的重點。

六項隨機分配、對照的第 3a 期試驗，共納入 7,215 名第二型糖尿病病人 (4,107 人接受 semaglutide 治療)，評估每週一次投與 semaglutide 0.5 mg 和 1 mg 的療效及安全性。有五項試驗 (SUSTAIN 1–5) 的主要目的為評估血糖療效，一項試驗 (SUSTAIN 6) 的目的為心血管結果。

此外，一項第 3b 期試驗 (SUSTAIN 7) 納入 1,201 名病人，比較每週一次 semaglutide 0.5 mg 和 1 mg，與每週一次 dulaglutide 0.75 mg 和 1.5 mg 的療效及安全性。進行過一項第 3b 期試驗 (SUSTAIN 9)，探討 semaglutide 併用 SGLT2 抑制劑治療的療效及安全性。

相較於安慰劑和活性對照藥物 (sitagliptin、insulin glargine、exenatide ER 和 dulaglutide)，證實

semaglutide在長達兩年的試驗中能持續降低HbA<sub>1c</sub> 及體重並達統計學上優勢及臨床意義。

Semaglutide 的療效不受年齡、性別、人種、種族、基準點 BMI、基準點體重 (kg)、糖尿病罹病時間、腎功能不全程度所影響。

此外，一項第3b 期試驗 (SUSTAIN 11)，探討semaglutide與insulin aspart比較，兩者皆併用 meformin和optimised insulin glargine (U100)的效果。

以下提供詳細資訊。

#### SUSTAIN 1 – 單一療法

在一項為期 30 週的雙盲、安慰劑對照試驗中，388 名無法透過飲食及運動有效控制血糖的病人，隨機分配至每週一次使用semaglutide 0.5 mg 或每週一次semaglutide 1 mg或安慰劑。

**表 2 SUSTAIN 1：第 30 週的結果**

|                                  | Semaglutide<br>0.5 mg          | Semaglutide<br>1 mg            | 安慰劑  |
|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------|
| 意圖治療 (ITT) 族群 (N)                | 128                            | 130                            | 129  |
| HbA <sub>1c</sub> (%)            |                                |                                |      |
| 基準點 (平均)                         | 8.1                            | 8.1                            | 8.0  |
| 第 30 週相較於基準點的變化                  | -1.5                           | -1.6                           | 0    |
| 相較於安慰劑的差異<br>[95% CI]            | -1.4 [-1.7, -1.1] <sup>a</sup> | -1.5 [-1.8, -1.2] <sup>a</sup> | -    |
| 達到 HbA <sub>1c</sub> <7% 的病人 (%) | 74                             | 72                             | 25   |
| 空腹血糖FPG<br>(mmol/L)              |                                |                                |      |
| 基準點 (平均)                         | 9.7                            | 9.9                            | 9.7  |
| 第 30 週相較於基準點的變化                  | -2.5                           | -2.3                           | -0.6 |
| 體重 (kg)                          |                                |                                |      |
| 基準點 (平均)                         | 89.8                           | 96.9                           | 89.1 |
| 第 30 週相較於基準點的變化                  | -3.7                           | -4.5                           | -1.0 |
| 相較於安慰劑的差異<br>[95% CI]            | -2.7 [-3.9, -1.6] <sup>a</sup> | -3.6 [-4.7, -2.4] <sup>a</sup> | -    |

<sup>a</sup> p <0.0001 (雙側) 統計優越性

SUSTAIN 2 – Semaglutide與sitagliptin比較，兩者皆併用 1-2 種口服抗糖尿病藥物(metformin 及



(或 thiazolidinediones)

一項為期 56 週的活性藥物對照雙盲試驗中，1,231 名病人隨機分配至每週一次使用semaglutide 0.5 mg、每週一次semaglutide 1 mg 或每天一次 sitagliptin 100 mg，且皆併用 metformin (94%) 及/或 thiazolidinediones (6%)。

表 3 SUSTAIN 2：第 56 週的結果

|                                  | Semaglutide<br>0.5 mg          | Semaglutide<br>1 mg            | Sitagliptin<br>100 mg |
|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| 意圖治療 (ITT) 族群 (N)                | 409                            | 409                            | 407                   |
| HbA <sub>1c</sub> (%)            |                                |                                |                       |
| 基準點 (平均)                         | 8.0                            | 8.0                            | 8.2                   |
| 第 56 週相較於基準點的變化                  | -1.3                           | -1.6                           | -0.5                  |
| 相較於 sitagliptin 的差異 [95% CI]     | -0.8 [-0.9, -0.6] <sup>a</sup> | -1.1 [-1.2, -0.9] <sup>a</sup> | -                     |
| 達到 HbA <sub>1c</sub> <7% 的病人 (%) | 69                             | 78                             | 36                    |
| FPG (mmol/L)                     |                                |                                |                       |
| 基準點 (平均)                         | 9.3                            | 9.3                            | 9.6                   |
| 第 56 週相較於基準點的變化                  | -2.1                           | -2.6                           | -1.1                  |
| 體重 (kg)                          |                                |                                |                       |
| 基準點 (平均)                         | 89.9                           | 89.2                           | 89.3                  |
| 第 56 週相較於基準點的變化                  | -4.3                           | -6.1                           | -1.9                  |
| 相較於 sitagliptin 的差異 [95% CI]     | -2.3 [-3.1, -1.6] <sup>a</sup> | -4.2 [-4.9, -3.5] <sup>a</sup> | -                     |

<sup>a</sup> p < 0.0001 (雙側)統計優越性

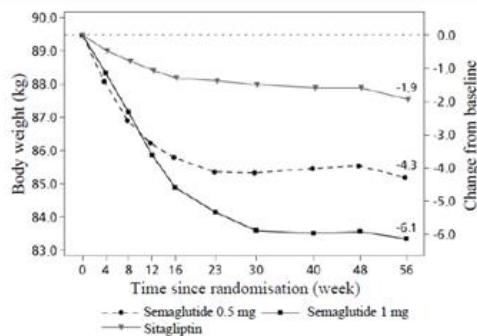
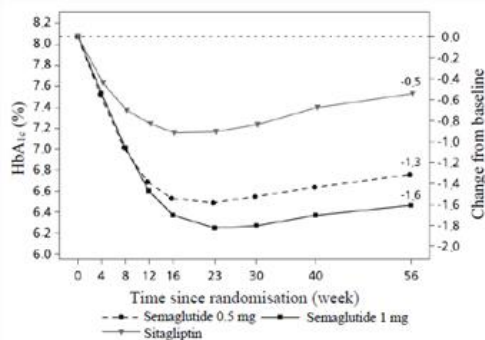


圖 1 自基準點至第 56 週的 HbA<sub>1c</sub> (%) 及體重 (kg) 平均變化

SUSTAIN 7 – Semaglutide 與 dulaglutide 比較，兩者皆併用 metformin

一項為期 40 週的開放性試驗中，1,201 名使用 metformin 的病人，依照 1:1:1:1 比例隨機分配至每週一次使用 semaglutide 0.5 mg、dulaglutide 0.75 mg、semaglutide 1 mg 或 dulaglutide 1.5 mg。這項試驗比較 semaglutide 0.5 mg 與 dulaglutide 0.75 mg 及 semaglutide 1 mg 與 dulaglutide 1.5 mg。

胃腸道問題是最常見的不良事件，使用 semaglutide 0.5 mg (129 病人 [43%])、semaglutide 1 mg (133 [44%])、dulaglutide 1.5 mg (143 [48%])，發生胃腸道問題的病人比例相近；使用 dulaglutide 0.75 mg (100 [33%])，發生胃腸道問題的病人人數較少。

在第 40 週，semaglutide (0.5 mg 和 1 mg)、dulaglutide (0.75 mg 和 1.5 mg) 分別增加脈搏速率 2.4、4.0 和 1.6、2.1 次/分鐘。

表 4 SUSTAIN 7：第 40 週的結果

|                                        | Semaglutide<br>0.5 mg                          | Semaglutide<br>1 mg                            | Dulaglutide<br>0.75 mg | Dulaglutide<br>1.5 mg |
|----------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------|-----------------------|
| 意圖治療 (ITT)<br>病人人數 (N)                 | 301                                            | 300                                            | 299                    | 299                   |
| HbA <sub>1c</sub> (%)                  |                                                |                                                |                        |                       |
| 基準點 (平均)                               | 8.3                                            | 8.2                                            | 8.2                    | 8.2                   |
| 第 40 週相較於基<br>準點的變化                    | -1.5                                           | -1.8                                           | -1.1                   | -1.4                  |
| 相較於<br>dulaglutide 的差<br>異<br>[95% CI] | -0.4 <sup>b</sup><br>[-0.6, -0.2] <sup>a</sup> | -0.4 <sup>c</sup><br>[-0.6, -0.3] <sup>a</sup> | -                      | -                     |
| 達到 HbA <sub>1c</sub><br><7% 的病人 (%)    | 68                                             | 79                                             | 52                     | 67                    |
| FPG (mmol/L)                           |                                                |                                                |                        |                       |
| 基準點 (平均)                               | 9.8                                            | 9.8                                            | 9.7                    | 9.6                   |
| 第 40 週相較於基<br>準點的變化                    | -2.2                                           | -2.8                                           | -1.9                   | -2.2                  |
| 體重 (kg)                                |                                                |                                                |                        |                       |
| 基準點 (平均)                               | 96.4                                           | 95.5                                           | 95.6                   | 93.4                  |
| 第 40 週相較於基<br>準點的變化                    | -4.6                                           | -6.5                                           | -2.3                   | -3.0                  |
| 相較於                                    | -2.3 <sup>b</sup>                              | -3.6 <sup>c</sup>                              | -                      | -                     |

dulaglutide 的差異  
[95% CI]

$[-3.0, -1.5]^a$

$[-4.3, -2.8]^a$

<sup>a</sup>  $p < 0.0001$  (雙側)統計優越性

<sup>b</sup> Semaglutide 0.5 mg 與 dulaglutide 0.75 mg

<sup>c</sup> Semaglutide 1 mg 與 dulaglutide 1.5 mg

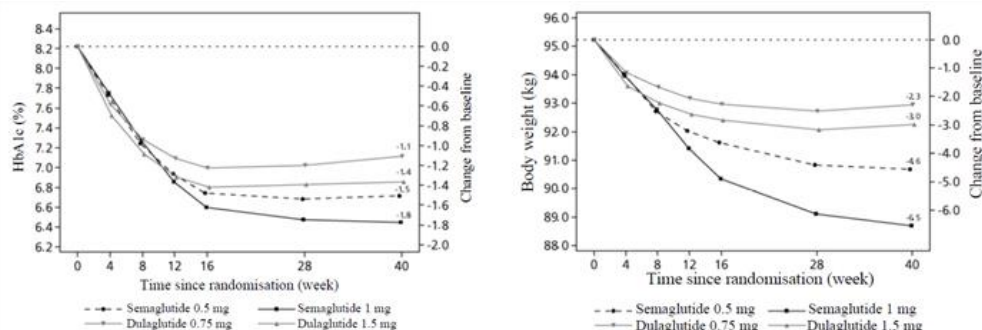


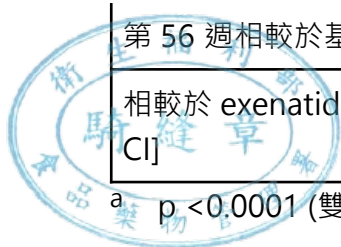
圖 2 自基準點至第 40 週的 HbA<sub>1c</sub>(%) 及體重 (kg) 平均變化

SUSTAIN 3 – Semaglutide 與 exenatide ER 比較，兩者皆併用 metformin 或 metformin 加上磺醯脲類藥物

一項為期 56 週的開放性試驗中，813 名單獨使用 metformin 藥物 (49%)、metformin 與磺醯脲類藥物 (45%) 或其他藥物 (6%) 的病人，隨機分配至每週一次使用 semaglutide 1 mg 或 exenatide ER 2 mg。

表 5 SUSTAIN 3：第 56 週的結果

|                                  | Semaglutide<br>1 mg            | Exenatide ER<br>2 mg |
|----------------------------------|--------------------------------|----------------------|
| 意圖治療 (ITT) 族群 (N)                | 404                            | 405                  |
| HbA <sub>1c</sub> (%)            |                                |                      |
| 基準點 (平均)                         | 8.4                            | 8.3                  |
| 第 56 週相較於基準點的變化                  | -1.5                           | -0.9                 |
| 相較於 exenatide 的差異 [95% CI]       | -0.6 [-0.8, -0.4] <sup>a</sup> | -                    |
| 達到 HbA <sub>1c</sub> <7% 的病人 (%) | 67                             | 40                   |
| FPG (mmol/L)                     |                                |                      |
| 基準點 (平均)                         | 10.6                           | 10.4                 |
| 第 56 週相較於基準點的變化                  | -2.8                           | -2.0                 |
| 體重 (kg)                          |                                |                      |
| 基準點 (平均)                         | 96.2                           | 95.4                 |



|                            |                                |      |
|----------------------------|--------------------------------|------|
| 第 56 週相較於基準點的變化            | -5.6                           | -1.9 |
| 相較於 exenatide 的差異 [95% CI] | -3.8 [-4.6, -3.0] <sup>a</sup> | -    |

<sup>a</sup>  $p < 0.0001$  (雙側)統計優越性

SUSTAIN 4 – Semaglutide與insulin glargine比較，兩者皆併用 1–2 種口服抗糖尿病藥物 (metformin 或 metformin 加上磺醯脲類藥物)

一項為期 30 週的開放性、對照藥物試驗中，1,089 名病人隨機分配至每週一次使用semaglutide 0.5 mg、每週一次semaglutide 1 mg 或每天一次insulin glargine，背景治療藥物為 metformin (48%) 或 metformin 加上磺醯脲類藥物 (51%)。

表 6 SUSTAIN 4：第 30 週的結果

|                                  | Semaglutide<br>0.5 mg          | Semaglutide<br>1 mg             | 胰島素 glargine |
|----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------|
| 意圖治療 (ITT) 族群 (N)                | 362                            | 360                             | 360          |
| HbA <sub>1c</sub> (%)            |                                |                                 |              |
| 基準點 (平均)                         | 8.1                            | 8.2                             | 8.1          |
| 第 30 週相較於基準點的變化                  | -1.2                           | -1.6                            | -0.8         |
| 相較於insulin glargine 的差異 [95% CI] | -0.4 [-0.5, -0.2] <sup>a</sup> | -0.8 [-1.0, -0.7] <sup>a</sup>  | -            |
| 達到 HbA <sub>1c</sub> <7% 的病人 (%) | 57                             | 73                              | 38           |
| FPG (mmol/L)                     |                                |                                 |              |
| 基準點 (平均)                         | 9.6                            | 9.9                             | 9.7          |
| 第 30 週相較於基準點的變化                  | -2.0                           | -2.7                            | -2.1         |
| 體重 (kg)                          |                                |                                 |              |
| 基準點 (平均)                         | 93.7                           | 94.0                            | 92.6         |
| 第 30 週相較於基準點的變化                  | -3.5                           | -5.2                            | +1.2         |
| 相較於insulin glargine 的差異 [95% CI] | -4.6 [-5.3, -4.0] <sup>a</sup> | -6.34 [-7.0, -5.7] <sup>a</sup> | -            |



<sup>a</sup>  $p < 0.0001$  (雙側) 統計優越性

#### SUSTAIN 5 – Semaglutide與安慰劑比較，兩者皆併用基礎胰島素

在一項為期 30 週的雙盲、安慰劑對照試驗中，397 名無法透過基礎胰島素、併用或不併用 metformin 有效控制血糖的病人，隨機分配至每週一次使用 semaglutide 0.5 mg 或 semaglutide 1 mg，或是安慰劑。

表7 SUSTAIN 5：第 30 週的結果

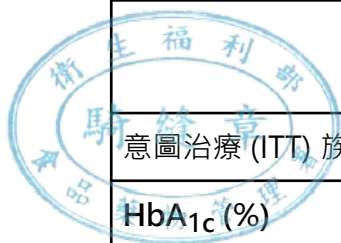
|                                      | Semaglutide<br>0.5 mg          | Semaglutide<br>1 mg            | 安慰劑  |
|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------|
| 意圖治療 (ITT) 族群 (N)                    | 132                            | 131                            | 133  |
| HbA <sub>1c</sub> (%)                |                                |                                |      |
| 基準點 (平均)                             | 8.4                            | 8.3                            | 8.4  |
| 第 30 週相較於基準點<br>的變化                  | -1.4                           | -1.8                           | -0.1 |
| 相較於安慰劑的差異<br>[95% CI]                | -1.4 [-1.6, -1.1] <sup>a</sup> | -1.8 [-2.0, -1.5] <sup>a</sup> | -    |
| 達到 HbA <sub>1c</sub> <7% 的病<br>人 (%) | 61                             | 79                             | 11   |
| FPG (mmol/L)                         |                                |                                |      |
| 基準點 (平均)                             | 8.9                            | 8.5                            | 8.6  |
| 第 30 週相較於基準點<br>的變化                  | -1.6                           | -2.4                           | -0.5 |
| 體重 (kg)                              |                                |                                |      |
| 基準點 (平均)                             | 92.7                           | 92.5                           | 89.9 |
| 第 30 週相較於基準點<br>的變化                  | -3.7                           | -6.4                           | -1.4 |
| 相較於安慰劑的差異<br>[95% CI]                | -2.3 [-3.3, -1.3] <sup>a</sup> | -5.1 [-6.1, -4.0] <sup>a</sup> | -    |

<sup>a</sup>  $p < 0.0001$  (雙側)統計優越性

#### SUSTAIN 9 – Semaglutide與安慰劑併用 SGLT2 抑制劑 ± metformin 或 sulfonylurea

在一項為期 30 週的雙盲、安慰劑對照試驗中，302 名病人無法透過 SGLT2 抑制劑 (併用或不併用 metformin 或 sulfonylurea) 有效控制血糖的，隨機分配至每週一次使用 semaglutide 1 mg 或安慰劑。

表 8 SUSTAIN 9：第 30 週的結果



|                                  | Semaglutide 1 mg               | 安慰劑  |
|----------------------------------|--------------------------------|------|
| 意圖治療 (ITT) 族群 (N)                | 151                            | 151  |
| HbA <sub>1c</sub> (%)            |                                |      |
| 基準點 (平均)                         | 8.0                            | 8.1  |
| 第 30 週自基準點的變化                    | -1.5                           | -0.1 |
| 相較於安慰劑的差異 [95% CI]               | -1.4 [-1.6, -1.2] <sup>a</sup> | -    |
| 達到 HbA <sub>1c</sub> <7% 的病人 (%) | 78.7                           | 18.7 |
| FPG (mmol/L)                     |                                |      |
| 基準點 (平均)                         | 9.1                            | 8.9  |
| 第 30 週自基準點的變化                    | -2.2                           | 0.0  |
| 體重 (kg)                          |                                |      |
| 基準點 (平均)                         | 89.6                           | 93.8 |
| 第 30 週自基準點的變化                    | -4.7                           | -0.9 |
| 相較於安慰劑的差異 [95% CI]               | -3.8 [-4.7, -2.9] <sup>a</sup> | -    |

<sup>a</sup>優越性之 p 值 < 0.0001 (雙側)，依據 HbA<sub>1c</sub> 數值和體重之階層性檢定，進行多重調整

#### SUSTAIN 11– Semaglutide與insulin aspart併用insulin glargine + metformin

在一項為期 52 週的開放性試驗中，1748 名控制不佳的第二型糖尿病受試者在insulin glargine和 metformin 12 週導入期(run-in period)後，依照 1:1 比例隨機分配至接受每週一次的semaglutide (0.5 mg或 1.0 mg) 或每天 3 次的insulin aspart。納入族群罹患糖尿病的時間平均為13.4 年，平均 HbA<sub>1c</sub>為 8.6%，目標 HbA<sub>1c</sub> 為 6.5-7.5%。

相較於基準點，semaglutide 治療組於第 52 週時 HbA<sub>1c</sub>下降 (semaglutide 為 -1.5%，insulin aspart為-1.2%，不劣性p值<0.0001)。

兩個治療組中發生嚴重低血糖事件的次數低 (semaglutide 組 4 次，insulin aspart組 7 次)。

相較於基準點(平均)體重，第 52 週時semaglutide組降低 (-4.1 kg)，而insulin aspart組增加 (+2.8 kg)，估計治療差異為 -6.99 kg (95% CI -7.41 至 -6.57)。

#### 單獨與磺醯脲類藥物併用

在 SUSTAIN 6 (請參閱「心血管疾病小節」)，有 123 名病人在基準點使用磺醯脲類藥物單一療法。在基準點的 HbA<sub>1c</sub>分別為 8.2% (semaglutide 0.5 mg)、8.4% (semaglutide 1 mg)、8.4% (安慰劑)。在第 30 週HbA<sub>1c</sub>的變化，分別為 -1.6% (semaglutide 0.5 mg)、-1.5% (semaglutide 1 mg)、0.1% (安慰劑)。

#### 與預混型胰島素 ± 1–2 種 OAD併用

在 SUSTAIN 6 (請參閱「心血管疾病小節」)，有 867 名病人在基準點使用預混型胰島素 (併用或不併用 OAD)。在基準點的 HbA<sub>1c</sub>分別為 8.8% (semaglutide 0.5 mg)、8.9% (semaglutide 1 mg)、8.9%

(安慰劑)。在第 30 週HbA<sub>1c</sub>的變化分別為 -1.3% (semaglutide 0.5 mg)、-1.8% (semaglutide 1 mg)、-0.4% (安慰劑)。

### 心血管疾病

在一項為期 104 週的雙盲試驗 (SUSTAIN 6) 中，3,297 名具有心血管高風險的第二型糖尿病病人，在標準照護之外，隨機分配至每週一次使用semaglutide 0.5 mg、每週一次semaglutide 1 mg 或是對應的安慰劑，之後追蹤兩年。總計 98% 病人完成試驗，已知99.6% 病人在試驗結束後為存活狀態。試驗族群的年齡分佈為：1,598 名病人 (48.5%) ≥65 歲，321 名 (9.7%) ≥75 歲，20 名 (0.6%) ≥85 歲。2,358 名病人腎功能正常或輕度腎功能不全，832 名中度腎功能不全，107 名嚴重或末期腎功能不全。61% 為男性，平均年齡 65 歲，平均BMI為 33 kg/m<sup>2</sup>。罹患糖尿病的平均時間為 13.9 年。主要評估指標為從隨機分配至首次發生重大心血管不良事件 (MACE) 的時間，包括心血管疾病死亡、非致命性心肌梗塞或非致命性中風。

MACE 主要評估指標共納入 254 件事件，包括 108 件 (6.6%) 使用 semaglutide，146 件 (8.9%) 使用安慰劑。主要及次要心血管評估指標結果，請見圖4。以Semaglutide 治療能降低心血管疾病死亡、非致命性心肌梗塞或非致命性中風之主要綜合風險 26%。心血管疾病死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風的病人總數分別為 90、111、71 件，包括接受 semaglutide 治療的 44 (2.7%)、47 (2.9%)、27 (1.6%) 件 (圖 4)。主要綜合結果的風險降低，主要是因為非致命性中風 (39%) 及非致命性心肌梗塞 (26%) 比例下降。(圖 3)。

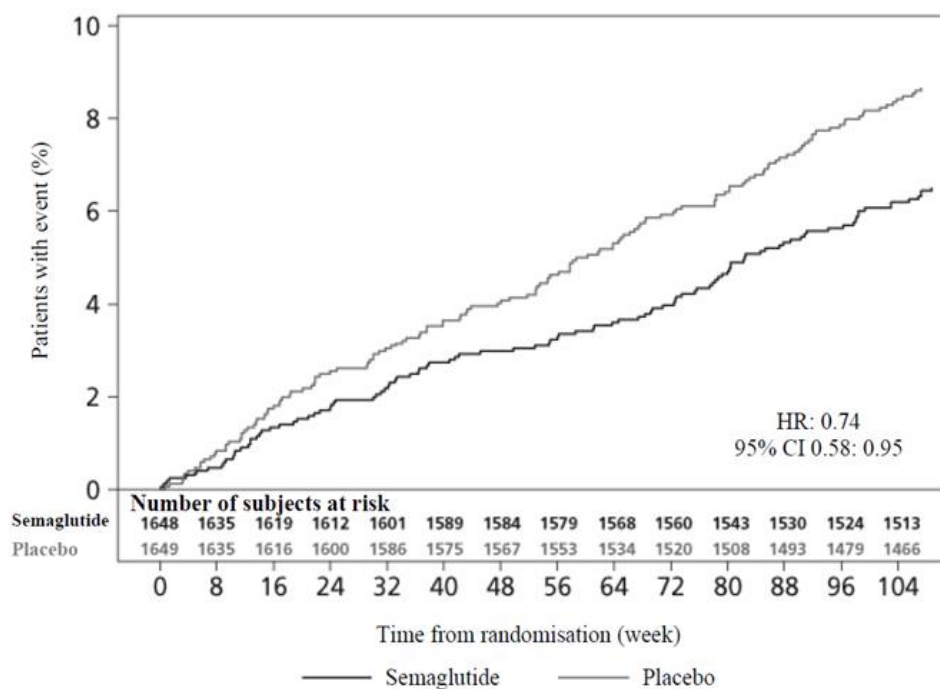


圖 3 首次發生綜合心血管不良事件：心血管疾病死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風 (SUSTAIN 6) 的時間曲線圖 (Kaplan Meier plot)

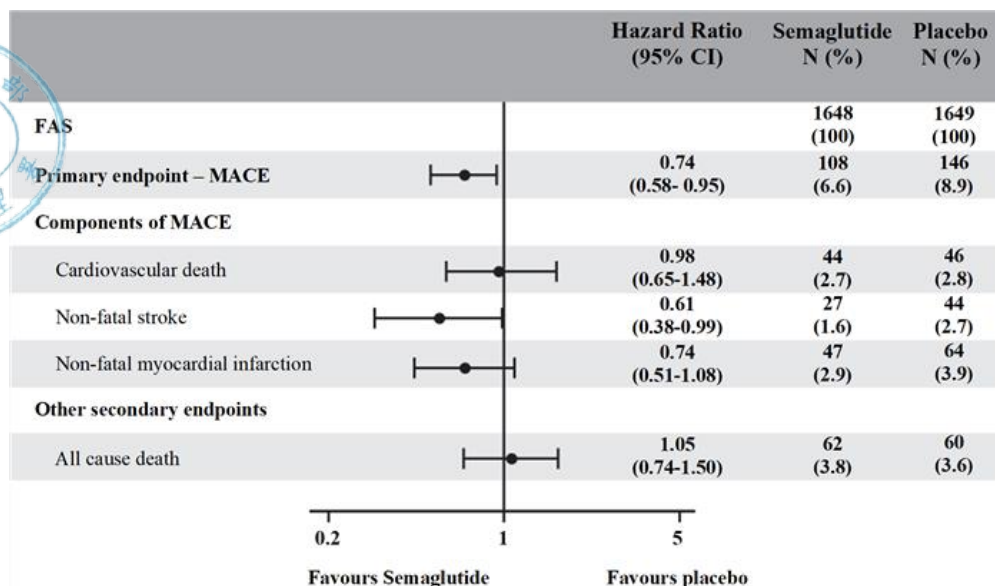


圖 4 森林圖 (Forest plot)：首次發生綜合結果的時間，以及個別結果和所有原因死亡的分析 (SUSTAIN 6)

有 158 件新發生或惡化的腎病變，發生腎病變 (新發生持續性巨量白蛋白尿、血清肌酸酐濃度持續加倍、需要持續性血液透析、因腎臟疾病而死亡) 的時間風險比是 0.64 [95% CI : 0.46 ; 0.88]，主因是新發生持續性巨量白蛋白尿。

#### 體重

接受一年治療後，達到體重減輕  $\geq 5\%$  及  $\geq 10\%$  的受試者人數，使用semaglutide 0.5 mg (46% 及 13%) 與 1 mg (52 – 62% 及 21 – 24%) 者多於使用活性對照藥物者 sitagliptin (18% 及 3%) 與 exenatide ER (17% 及 4%)。

在與 dulaglutide 比較的 40 週試驗中，達到體重減輕  $\geq 5\%$  及  $\geq 10\%$  的受試者人數，使用 semaglutide 0.5 mg 者 (44% 及 14%) 多於使用 dulaglutide 0.75 mg 者 (23% 及 3%)，使用 semaglutide 1 mg 者 (高達 63% 及 27%) 多於使用 dulaglutide 1.5 mg 者 (30% 及 8%)。

SUSTAIN 6 證實，由基準點至第104週，在標準照護之外使用semaglutide 0.5 mg 及 1 mg，相對於安慰劑 0.5 mg 及 1 mg，體重持續降低 (分別為-3.6 kg 及 -4.9 kg 與 -0.7 kg 及 -0.5 kg)。

#### 血壓

Semaglutide 0.5 mg 及 1 mg與口服抗糖尿病藥物或基礎胰島素併用，可顯著降低平均收縮壓(分別為 3.5-5.1 mmHg及 5.4–7.3 mmHg)。至於舒張壓，semaglutide 與對照藥物間並無顯著差異。

#### 兒童族群

歐洲藥物管理局已同意延後檢送 semaglutide 試驗中，在第二型糖尿病兒童族群一項或多項的結果 (請參閱第 3.3 節)。

#### 胰妥讚® (semaglutide)在第二型糖尿病和慢性腎臟病病人的腎臟試驗結果

FLOW (NCT03819153) 是一項多中心、多國、隨機、安慰劑對照、雙盲平行分組、事件驅動(event driven)的試驗，旨在確定胰妥讚® (semaglutide)相對於安慰劑，對患有第二型糖尿病和慢性腎臟病 (eGFR 25至75 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>，尿液中的白蛋白/肌酸酐比值 [UACR] > 100 mg/g且<5000 mg/g) 成人病人的療效。所有病人在篩選時都需要HbA<sub>1c</sub> ≤ 10%，並接受標準的糖尿病照護治療，包括最大耐受劑量的腎素-血管收縮素-醛固酮系統 (RAAS) 阻斷劑，包括血管收縮素轉化酶(ACE) 抑制劑或第二型血管收縮素受體阻斷劑 (ARB)，除非這種治療有禁忌或無法耐受。試驗排除患有先天性或遺傳性腎病變，包括多囊性腎病變、自體免疫性腎臟疾病包括腎絲球腎炎 (glomerulonephritis)，或先天性泌尿道畸形或被歸類為紐約心臟協會 (NYHA) IV級心臟衰竭的病人。研究者可以自行決定調整伴隨的

心血管治療，以確保參與者按照標準照護進行治療。

FLOW試驗的主要目的是證明，與安慰劑相比，胰妥讚® (semaglutide)可以延緩腎功能惡化，並降低腎臟和心血管疾病死亡風險，兩組都給予第二型糖尿病和慢性腎臟病病人的標準照護。FLOW的次要指標是eGFR (CKD-EPI) 的年變化率(總 eGFR 斜率)、首次發生複合主要不良心血管事件 (MACE) 終點的時間(包括非致命性心肌梗塞、非致命性中風、心血管疾病死亡) 以及全因性死亡。

在FLOW試驗中，共3533 名病人被隨機分配接受胰妥讚® (semaglutide)或安慰劑治療，並接受中位數為 40.9 個月的追蹤。研究族群的平均年齡為66.6歲，其中69.7% 的病人為男性，30.3%的病人為女性。全球試驗族群中 65.8% 是白人，23.9% 是亞洲人，4.5% 是黑人或非裔美國人。在基準點時，平均 eGFR 為 47 mL/min/1.73m<sup>2</sup>，11.3% 病人的 eGFR <30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>。尿液中的白蛋白/肌酸酐比值 (UACR) 的中位數為 568 mg/g，其中 68.5% 病人的 UACR >300 mg/g。

在基準點時，95.3% 的病人接受ACE抑制劑或ARB 治療，15.6% 的病人接受第二型鈉-葡萄糖共同轉運蛋白 [SGLT2] 抑制劑治療，76.1% 的病人接受statin藥物治療，以及50.2% 的病人接受抗血小板藥物治療。

胰妥讚® (semaglutide)在持續性eGFR 下降 $\geq 50\%$ 、持續 eGFR < 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、慢性腎臟替代治療、腎病死亡、心血管疾病死亡 (HR 0.76 [ 95% CI 0.66, 0.88]，p=0.0001)等主要複合終點的發生率降低方面優於安慰劑，如表9和圖5 所示。治療效果反映了 eGFR 持續下降 $\geq 50\%$ 、腎衰竭進展和心血管死亡的減少，試驗期間很少有腎病死亡。

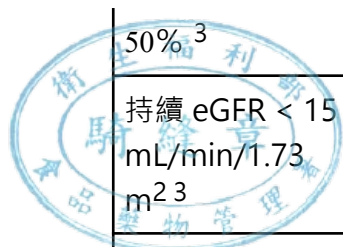
胰妥讚® (semaglutide)也降低了eGFR (CKD-EPI)的年變化率(總 eGFR 斜率)，並降低了複合心血管主要不良心血管事件 (MACE) 首次發生的風險(表9 和圖 6)。

在所有預先指定的次族群分析中，對主要複合終點的治療效果總體上是一致的，包括年齡、生物性別、eGFR 和 UACR。針對樣本數有限的已使用SGLT2i 的病人使用胰妥讚®次群體分析結果顯示，基礎期已使用SGLT2i 的病人在主要複合終點的治療是否獲益尚無定論(因檢定力限制了臨床上重要效應的偵測)。

表9 FLOW 試驗中主要和次要終點及其各個組成部分的分析

|                                                                                                                  | 安慰劑<br>N=1766 (%) | 胰妥讚®<br>1 mg<br>N=1767 (%) | 風險比值 vs 安<br>慰劑<br>(95% CI) <sup>1</sup> | p-value <sup>2</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------|------------------------------------------|----------------------|
| 病人數 (%)                                                                                                          |                   |                            |                                          |                      |
| 複合終點 (持續性eGFR下降 $\geq 50\%$ 、持續 eGFR < 15 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 、慢性腎臟替代治療、或腎臟或心血管疾病死亡 (首次發生時間) <sup>3</sup> | 410 (23.2)        | 331 (18.7)                 | 0.76 (0.66, 0.88)                        | 0.0001               |
| 持續性eGFR下降 $\geq$                                                                                                 | 213 (12.1)        | 165 (9.3)                  | 0.73 (0.59, 0.89)                        |                      |





|                                                               |                          |            |                                   |         |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------|------------|-----------------------------------|---------|
| 50% <sup>3</sup>                                              |                          |            |                                   |         |
| 持續 eGFR < 15 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> <sup>3</sup>          | 110 (6.2)                | 92 (5.2)   | 0.80 (0.61, 1.06)                 |         |
| 慢性腎臟替代治療                                                      | 100 (5.7)                | 87 (4.9)   | 0.84 (0.63, 1.12)                 |         |
| 腎臟死亡                                                          | 5 (0.3)                  | 5 (0.3)    | 0.97 (0.27, 3.49)                 |         |
| 心血管疾病死亡                                                       | 169 (9.6)                | 123 (7.0)  | 0.71 (0.56, 0.89)                 |         |
| 心血管疾病死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風的複合指標 (首次發生時間)                         | 254 (14.4)               | 212 (12.0) | 0.82 (0.68, 0.98)                 | 0.0145  |
| 全因性死亡率 (首次發生時間)                                               | 279 (15.8)               | 227 (12.8) | 0.80 (0.67, 0.95)                 | 0.0052  |
|                                                               | eGFR的估計年度變化 <sup>4</sup> |            | 與安慰劑相比的治療差異 (95% CI) <sup>4</sup> |         |
| eGFR的年變化率 (CKD-EPI) (總eGFR斜率) (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> /年) | -3.36                    | -2.19      | 1.16 (0.86, 1.47)                 | <0.0001 |

<sup>1</sup>以治療作為因素，根據基準期使用SGLT2抑制劑 (是或否)分層的Cox比例風險模型。

<sup>2</sup>無差異檢定的單側p值，顯著水準為0.01612。

<sup>3</sup>持續的定義為間隔≥28天的連續2次測量符合標準。

<sup>4</sup>採用治療、基準期使用SGLT2抑制劑 (是/否)、時間 (作為連續變量)和治療時間交互作用作為固定效應的線性隨機效應模型，並包括受試者效應作為隨機截距和時間作為隨機斜率。

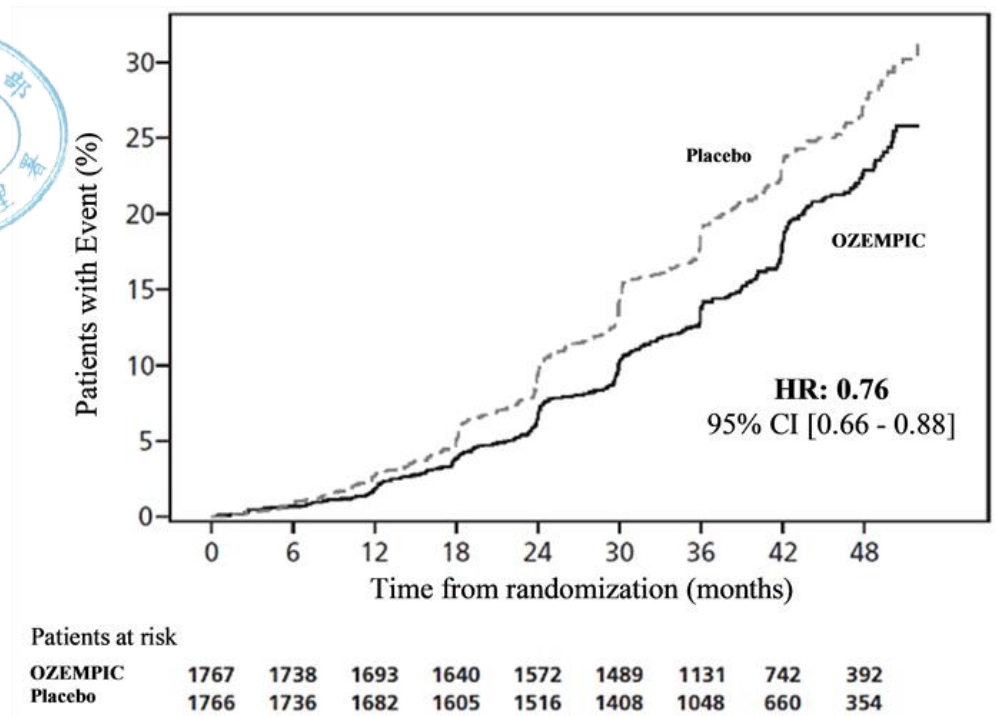


圖 5 累積發生率：FLOW試驗中主要複合終點的首次發生時間—持續性eGFR下降 $\geq 50\%$ 、持續性eGFR $< 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、慢性腎臟替代治療、腎臟死亡或心血管死亡

累積發生率估計是基於從隨機分派到首次複合腎臟事件所經歷的時間，使用Aalen-Johansen估計方法將非心血管和非腎臟死亡建模為競爭風險。x軸在52個月處被截斷，約有5%的人群參與了試驗。持續的定義為間隔 $\geq 28$ 天的連續2次測量符合標準。

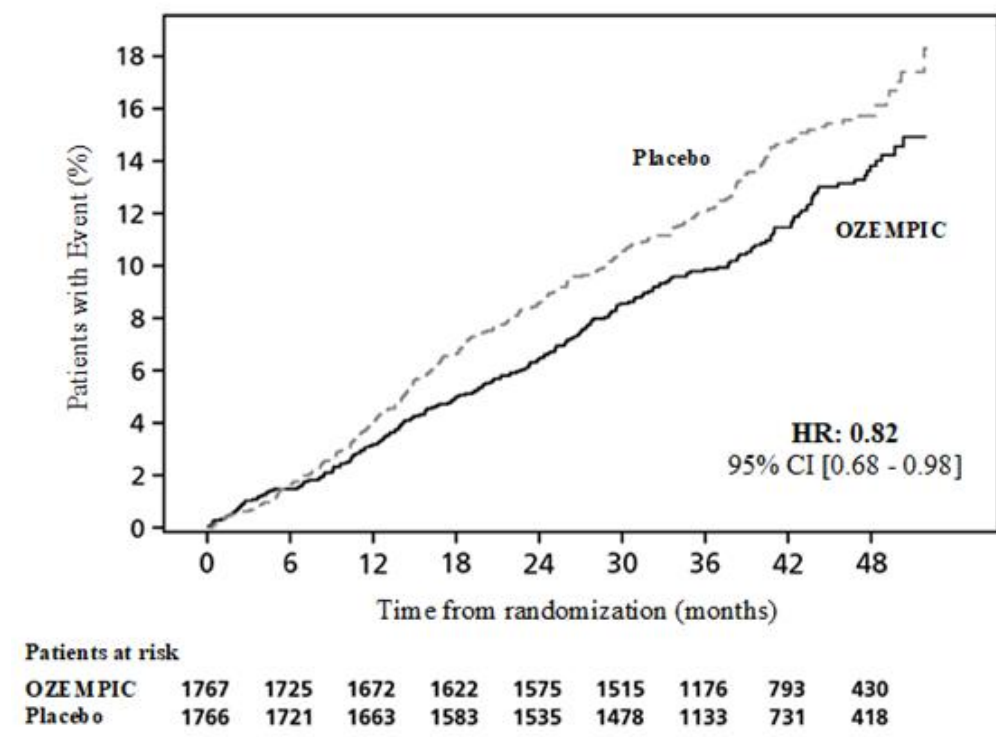


圖6 累積發生率：FLOW 試驗中首次發生 MACE 的時間

累積發生率估計是基於從隨機分派到首次EAC確認的MACE事件所經歷的時間，使用Aalen-



Johansen估計方法將非心血管死亡建模為競爭風險。x軸在52個月處被截斷，約有5%的人群參與了試驗。

## 13包裝及儲存

### 13.1 包裝

藥匣材質為第 I 型玻璃，一端有橡膠柱塞 (chlorobutyl) 封住，另一端有 bromobutyl/polyisoprene 插入的鋁製帽蓋。

拋棄型預填式注射筆材質為 polypropylene、polyoxymethylene、polycarbonate、acrylonitrile butadiene styrene 製成。

### 13.2 效期

初次使用前：3 年。

使用中的保存期限：6 週。

### 13.3 儲存條件

初次使用後：請存放於 30°C 以下或冰箱冷藏 (2°C 至 8°C)。請勿冷凍胰妥讚®。注射筆使用後必須套回注射筆蓋，以避免光線照射。

### 13.4 儲存注意事項

初次使用前：請存放於冰箱冷藏 (2°C 至 8°C)，避免接觸冷卻元件。

請勿冷凍胰妥讚®。

持續套著注射筆蓋，以避免光線照射。

藥品初次拆封後的儲存條件，請參閱第 13.3 節。

## 15其他

必須告知病人，每次注射後請務必取下針頭，儲存注射筆時不可裝有針頭。這樣可避免發生針頭堵塞、污染、感染、藥物滲漏、劑量不準確。

注射筆僅供個人使用。

胰妥讚®的外觀如果不是透明無色或接近無色，請不要使用。

請勿使用冷凍過的胰妥讚®。

胰妥讚®可與最長 8 mm 的針頭搭配。注射筆可搭配 NovoFine®或 NovoTwist® 拋棄式針頭使用。

包裝內附有 NovoFine® Plus 針頭。

使用本藥品時應進行額外監測，才能迅速識別新的安全性資訊。醫療照護人員需要通報所有疑似不良反應，通報不良反應的方式，請參閱第8.1節。

任何未使用的藥品和其他廢棄物應遵循當地法規棄置。

Ozempic®, NovoFine® 及 NovoTwist® 均為 Novo Nordisk A/S 的註冊商標。

© 2025 Novo Nordisk A/S

發行日期：04/2025

## 製造廠

|                  |                                                    |
|------------------|----------------------------------------------------|
| Novo Nordisk A/S | Brennum Park 1, DK-3400 Hilleroed, Denmark (成品及包裝) |
| Novo Nordisk A/S | Hallas Alle 1, DK-4400 Kalundborg, Denmark (原料藥)   |
| Novo Nordisk A/S | Novo Alle 1, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark (成品)       |

114.04.17

Novo Nordisk Pharmaceutical  
Industries, LP

3612 Powhatan Road, Clayton, North Carolina 27527, United  
States (成品及包裝)



台灣諾和諾德藥品股份有限公司

台北市大安區敦化南路2段207號10樓