

諾胰得® 諾特筆® Ryzodeg® FlexTouch®

100 U/ml

衛部菌疫輸字第001053號

注射液劑

本藥限由醫師使用

完整處方資訊

1 適應症與用法

適用於一歲以上罹患糖尿病病人，以改善血糖控制。

使用限制

- 不建議用於治療糖尿病酮酸中毒。
- 不建議用於需要小於5個單位Ryzodeg®的兒童病人。

2 用法用量

2.1 投藥重要說明

- 投藥前務必查看胰島素的標籤[請參閱警語與注意事項(5.4)]。
- 目視檢查是否有顆粒物質及變色。溶液為澄清無色時，方可使用Ryzodeg®。
- 開始Ryzodeg®治療前，應訓練病人正確的使用及注射技巧。透過訓練可減少投藥失誤的風險，例如針刺位置與給藥不完全。
- 注射Ryzodeg®到大腿、上臂或腹部的皮下。
- 同一區域內每次都輪流注射於不同部位，以降低脂肪代謝障礙(lipodystrophy)和局部皮膚類澱粉沉積症(cutaneous amyloidosis)的風險。請勿注射至脂肪代謝障礙或局部皮膚類澱粉沉積症的部位。[請參閱警語與注意事項(5.2)、不良反應(6.1, 6.3)]。
- 在變更病人胰島素療法期間，請增加血糖監測頻率[請參閱警語與注意事項(5.2)]。
- 視力受損的病人使用 Ryzodeg® 必須小心，可能需要依據劑量設定鈕旋轉的喀答聲，以設定注射劑量。
- Ryzodeg® FlexTouch® 注射筆每支限單一病人使用，在調整劑量時，每次可增加 1 單位。
- 請勿以靜脈注射、肌肉注射，或裝於胰島素輸注幫浦中投予Ryzodeg®。
- 請勿稀釋Ryzodeg®，或將其與任何其他胰島素藥品或溶液混合。

2.2 一般給藥說明

- 對於成人病人，每天1次或2次於任何正餐時皮下注射Ryzodeg®；對於兒童及青少年病人，每天 1 次於任何正餐時。
- 在其他正餐時視需要投予速效型或短效型胰島素。
- 第1型糖尿病病人在不投予Ryzodeg®的其他正餐時，通常需要使用速效型或短效型胰島素，以達到最佳血糖控制。
- 根據病人個人的代謝需求、血糖監測結果及血糖控制目標設計並調整Ryzodeg®的劑量[請參閱警語與注意事項(5.2)]。
- 根據早餐前(空腹)血糖測量值調整Ryzodeg®劑量。
- 建議每次增加劑量應間隔3至4天的時間。
- 可能需要隨著體能活動改變、用餐型態改變(亦即巨量營養素含量或食物攝取的時間)、腎臟或肝臟功能改變或在急性疾病期間調整劑量，以降低低血糖或高血糖的風險[請參閱警語與注意事項(5.3)]。
- 若忘記注射一劑Ryzodeg®，應於當天下一次正餐時注射，並於之後恢復的給藥時程。病人不應注射額外的劑量以補足忘記注射的劑量。

2.3 用於不曾接受胰島素治療病人的起始劑量

第1型糖尿病

在不曾接受胰島素治療的第1型糖尿病病人，建議的Ryzodeg[®]起始劑量約為每日胰島素總劑量的1/3至1/2。其餘的每日胰島素總劑量則應投予短效型或速效型胰島素，並於每日三餐分次投予。一般情況下，在不曾接受胰島素治療的第1型糖尿病病人，可使用每公斤體重0.2至0.4單位胰島素來計算初始治療的每日胰島素總劑量。

第2型糖尿病

在不曾接受胰島素治療的第2型糖尿病病人，建議的Ryzodeg[®]起始劑量為10單位每天1次。

2.4 用於已接受預混(premix)或自混(self-mix)胰島素每天1次或2次(單獨治療或每日多次注射之療程的一部分)之第1型或第2型糖尿病病人的起始劑量

第1型糖尿病與第2型糖尿病的成人病人：

使用與預混或自混胰島素相同的劑量單位數和注射時程開始Ryzodeg[®]治療。同時於餐時使用短效型或速效型胰島素的病人，在不注射Ryzodeg[®]的正餐時繼續使用相同劑量的短效型或速效型胰島素。

第1型糖尿病或第2型糖尿病的兒童病人(一歲以上)：

以混合型胰島素每日總劑量80%的劑量單位數開始Ryzodeg[®]治療，以避免低血糖風險[見警語與注意事項(5.2)]。每天1次併正餐使用。同時於餐時使用短效型或速效型胰島素的病人，在不注射Ryzodeg[®]的正餐時繼續使用相同劑量的短效型或速效型胰島素。

2.5 用於已接受使用基礎(basal)胰島素每天1次或2次(單獨治療或每日多次注射之療程的一部分)之第1型或第2型糖尿病病人的起始劑量

第1型糖尿病與第2型糖尿病的成人病人：

從僅含基礎胰島素每天1次或2次單獨治療療程轉換治療的第2型糖尿病病人，以相同劑量單位數和注射時程開始Ryzodeg[®]治療。對於從基礎胰島素每天1次轉換為Ryzodeg[®]每天1次的病人，由於Ryzodeg[®]含速效型胰島素成分，應於開始治療後監測血糖[請參閱警語與注意事項(5.2)]。

從含基礎胰島素及餐時使用短效型或速效型胰島素之每天多次注射療程轉換治療的病人，於正餐時使用與基礎胰島素相同的劑量單位數開始Ryzodeg[®]治療。在不注射Ryzodeg[®]的正餐時，繼續使用相同劑量的短效型或速效型胰島素。

第1型糖尿病或第2型糖尿病的兒童病人(一歲以上)：

以長效型或中效型胰島素每日總劑量80%的劑量單位數開始Ryzodeg[®]治療，以避免低血糖風險[見警語與注意事項(5.2)]。每天1次併正餐使用。同時於餐時使用短效型或速效型胰島素的病人，在不注射Ryzodeg[®]的正餐時繼續使用相同劑量的短效型或速效型胰島素。

3 劑量劑型

Ryzodeg[®]現有劑型為澄清無色的注射用溶液，劑量有：

100單位/mL (U-100)：3 mL FlexTouch[®]拋棄式預填注射筆

4 禁忌症

Ryzodeg[®]禁用於：

- 低血糖發作時[請參閱警語與注意事項(5.3)]。
- 對Ryzodeg[®]或其任一種賦形劑過敏的病人[請參閱警語與注意事項(5.5)]。

5 警語與注意事項

5.1 病人間切勿共用Ryzodeg[®] FlexTouch[®]注射筆

Ryzodeg[®] FlexTouch[®]拋棄式預填注射筆切勿於病人間共用，即使已換過針頭亦同。共用會帶來傳播血源性病原體的風險。

5.2 胰島素療程改變時的高血糖或低血糖

胰島素療法變更（例如：胰島素劑量強度、製造商、類型、注射部位或給藥方式）可能會影響血糖控制，並且容易發生低血糖 [請參閱警語及注意事項 (5.3)] 或高血糖。曾有報告顯示，將胰島素重複注射至脂肪代謝障礙(lipodystrophy)或局部皮膚類澱粉沉積症(cutaneous amyloidosis)的部位，會引起高血糖；而突然改變注射部位（注射在未受影響的部位）會引起低血糖 [請參閱不良反應 (6.1、6.3)]。

對病人的胰島素療法進行任何變更時，請密切監督並增加血糖監測頻率。若病人曾將胰島素重複注射至脂肪代謝障礙(lipodystrophy)或局部皮膚類澱粉沉積症(cutaneous amyloidosis)的部位，請建議病人改變注射部位（注射在未受影響的部位），並密切監測是否發生低血糖。對於第 2 型糖尿病病人，可能需要調整併用的口服抗糖尿病治療。從其他胰島素治療轉換為 Ryzodeg[®]治療時，請遵循用藥建議。[請參閱用法用量 (2.4、2.5)]。

5.3 低血糖

低血糖為胰島素(包括 Ryzodeg[®])最常見的不良反應[請參閱不良反應(6.1)]。重度低血糖可能導致癲癇，可能會危及生命或致死。低血糖會影響專注力與反應時間，在倚賴這些能力的情況中(例如駕駛或操作其他機械)可能對病人及他人造成風險。Ryzodeg[®]或任何胰島素均不應於低血糖發作時使用[請參閱禁忌症(4)]。

低血糖可能突然發生，且每個人的症狀可能都不同，在同一個人中症狀也可能隨時間而改變。在長期患有糖尿病的病人、患有糖尿病神經疾病的病人、使用藥物阻斷交感神經系統(如β阻斷劑)的病人[請參閱藥物交互作用(7)]，或是反覆發生低血糖的病人中，對低血糖的症狀意識可能較不顯著。

低血糖的風險因子

低血糖的風險通常隨著血糖控制的強度增加。注射後低血糖的風險與胰島素作用的持續時間相關[請參閱臨床藥理學(12.2)]，通常在胰島素的降血糖效果最大時風險也最高。如同所有的胰島素製劑，在不同病人中，或相同病人不同時間點下，Ryzodeg[®]的降血糖效果時間曲線可能有所不同，並取決於許多條件，包括注射區域以及注射部位的血液供應及體溫。

可能增加低血糖風險的其他因子包括用餐型態改變(如巨量營養素含量或用餐時間)、體能活動程度改變或併用藥物改變[請參閱藥物交互作用(7)]。腎功能不全或肝功能不全的病人，低血糖的風險可能較高[請參閱特殊族群使用(8.6、8.7)]。

降低低血糖風險的策略

必須教育病人與照護者，使其能夠分辨與處置低血糖。自行監測血糖在低血糖的預防及處置上扮演至關重要的角色。在低血糖風險較高的病人及對低血糖的症狀意識較弱的病人中，建議提高血糖監測的頻率。

5.4 用藥失誤引起的低血糖

曾有胰島素藥品間不慎混淆的通報。為了避免 Ryzodeg[®]與其他胰島素間的用藥失誤，請指示病人在每次注射前務必查看胰島素的標籤。

請勿將Ryzodeg[®]從Ryzodeg[®]注射筆移轉到針筒。胰島素針筒上的刻度無法正確測量劑量，而可能導致過量及重度低血糖[請參閱用法用量(2.1)和警語與注意事項(5.3)]。

5.5 過敏與過敏反應

胰島素藥品(包括 Ryzodeg[®])治療中可能發生重度、危及生命、全身性的過敏，包括全身過敏性反應(anaphylaxis)。若發生過敏反應，請停用 Ryzodeg[®]；依標準照護治療並監測病人，直到症狀和徵兆解除為止。Ryzodeg[®]禁用於對 insulin degludec、insulin aspart 或任一種賦形劑曾發生過敏反應的病人[請參閱禁忌症(4)]。

5.6 低血鉀症

所有胰島素藥品(包括 Ryzodeg[®])均會使鉀離子從細胞外向細胞內空間移動，而可能導致低血鉀症。未治療的低血鉀症可能導致呼吸麻痺、心室性心律不整及死亡。在有低血鉀症風險的病人(例如：使用降鉀藥物的病人、所用藥物對鉀濃度敏感的病人)應監測鉀濃度。

5.7 併用PPAR- γ 促進劑時的液體滯留與充血性心臟衰竭

Thiazolidinedione 類藥物(TZD)為過氧化體增殖劑活化受體(PPAR)- γ 促進劑，可能導致劑量相關的液體滯留，尤其是與胰島素併用時。液體滯留可能引發充血性心臟衰竭或使其惡化。接受胰島素(包括 Ryzodeg[®])及 PPAR- γ 促進劑治療的病人，應觀察其是否出現充血性心臟衰竭的徵兆和症狀。若發生充血性心臟衰竭，應根據目前的標準照護處置，並考慮停止 PPAR- γ 促進劑治療或降低劑量。

6 不良反應

下列不良反應亦在其他章節中討論：

- 低血糖[請參閱警語與注意事項(5.3)]
- 過敏與過敏反應[請參閱警語與注意事項(5.5)]
- 低血鉀症[請參閱警語與注意事項(5.6)]

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗的進行條件差異甚大，在一種藥物的臨床試驗中觀察到的不良反應發生率，並不能與其他藥物的臨床試驗中觀察到的發生率直接進行比較，也可能無法反映出實際治療中觀察到的發生率。

在 5 個針對第 1 型或第 2 型糖尿病成人、為期 6 至 12 個月的試驗及一個針對患有第 1 型糖尿病一歲以上兒童、為期 16 週的試驗中評估 Ryzodeg[®]的安全性[請參閱臨床試驗(14)]。

表1中的資料是362位第1型糖尿病成人病人暴露Ryzodeg[®]的結果，Ryzodeg[®]的平均暴露期為43週。平均年齡為41歲，其中1%高於75歲。52%為男性、91%為白人、3%為黑人或非裔美國人，以及3%為西班牙裔。平均身體質量指數(BMI)為26 kg/m²。平均糖尿病病期為17年，而基期時的平均糖化血紅素(HbA_{1c})為8.3%。基期時分別有19%、25%、6%及4%的病人通報神經病變、眼睛病變、腎病變及心血管疾病病史。基期時的平均概估腎絲球過濾率(eGFR)為88 mL/min/1.73 m²，而有6%的病人eGFR低於60 mL/min/1.73 m²。

表2中的資料是998位第2型糖尿病成人病人暴露Ryzodeg[®]的結果，Ryzodeg[®]的平均暴露期為24週。平均年齡為58歲，其中3%高於75歲。54%為男性、44%為白人、4%為黑人或非裔美國人，以及6%為西班牙裔。平均BMI為29 kg/m²。平均糖尿病病期為12年，而基期時的平均 HbA_{1c}為8.5%。基期時分別有15%、21%、10%及1%的病人通報神經病變、眼睛病變、腎病變及心血管疾病病史。基期時的平均eGFR為84 mL/min/1.73 m²，而有11%病人的eGFR低於60 mL/min/1.73 m²。

第1型糖尿病及第2型糖尿病成人病人臨床試驗期間，接受Ryzodeg[®]治療受試者發生的常見不良反應(不包括低血糖)分別列於表1及表2。常見不良反應的定義為試驗族群中≥5%病人發生的反應。低血糖並未列明於這些表格中，但在下方會有專門的次章節討論。

181位一歲以上第1型糖尿病兒童病人，Ryzodeg[®]的平均暴露期為16週。平均年齡為10.5歲：其中1-5歲佔22.5%，6-11歲佔33.5%，12-17歲佔44%。48.9%為男性、92.9%為白人、4.4%為黑人或非裔美國人，以及8.2%為西班牙裔。平均BMI為19.2 kg/m²。平均糖尿病病期為4.4年，而基期時的平均糖化血紅素(HbA_{1c})為8.1%。基期的神經病變與腎病變病史的比例分別為2.2%和0.5%。接受Ryzodeg[®]之一歲以上第1型糖尿病兒童病人常見不良反應與表1所列相似。

表 1：接受 Ryzodeg[®]治療的第 1 型糖尿病成人病人中，≥ 5%發生的不良反應

不良反應	Ryzodeg [®] (N = 362)
鼻咽炎	24.6%
頭痛	9.7%
上呼吸道感染	9.1%
流感	6.9%

表 2：接受 Ryzodeg[®]治療的第 2 型糖尿病成人病人中，≥ 5%發生的不良反應

不良反應	Ryzodeg [®] (N = 998)
鼻咽炎	11.1%
上呼吸道感染	5.7%
頭痛	5.6%

低血糖

在使用胰島素(包括 Ryzodeg[®])的病人中最常觀察到的不良反應為低血糖[請參閱警語與注意事項(5.3)]。低血糖的通報率取決於所用的低血糖定義、糖尿病類型、胰島素劑量、血糖控制強度、背景治療及其他內源性和外源性病人因子。基於這些原因，比較 Ryzodeg[®]臨床試驗中低血糖的發生率以及其他藥品治療中低血糖的發生率可能造成誤導，也可能無法代表在臨床實際治療中低血糖的發生率。

針對接受Ryzodeg[®]治療的病人，表3列出第1型糖尿病成人與兒童病人中低血糖的發生率，表4則依試驗列出第2型糖尿病成人病人中的發生率[請參閱臨床試驗(14)]。重度低血糖在成人臨床試驗中的定義為發作時需要他人協助方能主動投予碳水化合物、升糖素(glucagon)或採取其他復甦行動。嚴重低血糖在兒童臨床試驗中的定義為精神狀態改變致使其無法自理，半意識或無意識或呈昏迷狀態(有或無痙攣)，可能需要治療者(glucagon或靜脈注射葡萄糖)。

Novo Nordisk低血糖發作的定義為重度低血糖發作，或發作時實驗室或自行測量的血漿校正葡萄糖低於56 mg/dL，或全血血糖低於50 mg/dL (亦即，不論是否出現低血糖症狀)。

表 3：在成人及兒童臨床試驗中，第 1 型糖尿病病人在 Ryzodeg[®]治療下發生至少 1 次重度低血糖或 Novo Nordisk 低血糖^s發作的百分比(%)

	試驗 A Ryzodeg [®] OD* + Insulin Aspart BID** , 成人, 52 週 (N = 362)	試驗 F Ryzodeg [®] OD* + Insulin Aspart TID*** , 兒童, 16 週 (N = 181)
重度低血糖[±]		
病人百分比	13.3%	6.1%
Novo Nordisk 低血糖[§]		
病人百分比	95.0%	92.8%

*OD：每天1次

**BID：每天2次

***TID：每天3次

[±]兒童嚴重低血糖：精神狀態改變致使其無法自理，半意識或無意識或呈昏迷狀態(有或無痙攣)，可能需要治療者(glucagon或靜脈輸注葡萄糖)

[§]Novo Nordisk 低血糖：重度低血糖發作，或發作時實驗室或自行測量的血漿校正葡萄糖低於 56 mg/dL，或全血血糖低於 50 mg/dL (亦即，不論是否出現低血糖症狀)。

表 4：在成人臨床試驗中，第 2 型糖尿病病人在 Ryzodeg[®] 治療下發生至少 1 次重度低血糖或 Novo Nordisk 低血糖[§]發作的百分比(%)

	試驗 B Ryzodeg [®] OD*不曾接受胰 島素治療， 先前接受 2 種以上的 OAD***治療 (N = 265)	試驗 C Ryzodeg [®] OD*先前接受基 礎胰島素 OD 及 1 種以上的 OAD***治療 (N = 230)	試驗 D Ryzodeg [®] BID**先前接受 預混/ 自混 OD*/BID ± OAD***治療 (N = 224)	試驗 E Ryzodeg [®] BID**先前接受 基礎/預混/ 自混 OD*/BID ± OAD***治療 (N = 279)
重度低血糖				
病人百分比	0.4%	0%	3.1%	1.4%
Novo Nordisk 低血糖				
病人百分比	49.8%	52.6%	66.1%	73.5%

*OD：每天1次

**BID：每天2次

***OAD：口服抗糖尿病藥物

[§]Novo Nordisk 低血糖：重度低血糖發作，或發作時實驗室或自行測量的血漿校正葡萄糖低於 56mg/dL，或全血血糖低於 50 mg/dL (亦即，不論是否出現低血糖症狀)。

過敏反應

任何胰島素(包括Ryzodeg[®])治療中均可能發生重度、危及生命、全身性的過敏，包括全身過敏性反應、全身性的皮膚反應、血管性水腫、支氣管痙攣、低血壓及休克，並可能危及生命[請參閱警語與注意事項(5.5)]。有0.5%的Ryzodeg[®]治療病人通報過敏(表徵為舌頭及嘴唇腫脹、腹瀉、噁心、疲累及搔癢)和蕁麻疹。

脂肪代謝障礙

長期使用胰島素(包括Ryzodeg[®])可能導致胰島素反覆注射部位發生脂肪代謝障礙。脂肪代謝障礙包括脂肪增生(脂肪組織增厚)及脂肪萎縮(脂肪組織變薄)，並可能影響胰島素吸收。在相同區域內輪換胰島素注射部位，以降低脂肪代謝障礙的風險[請參閱用法用量(2.1)]。在臨床計劃中，有0.1%的Ryzodeg[®]治療病人通報脂肪代謝障礙。

注射部位反應

使用Ryzodeg[®]的病人可能發生注射部位反應，包括注射部位血腫、疼痛、出血、紅斑、結節、腫脹、變色、搔癢、溫熱及注射部位腫塊。在臨床計劃中，有2.0%的Ryzodeg[®]治療病人發生注射部位反應。

體重增加

胰島素治療(包括Ryzodeg[®])中可能發生體重增加，目前將其歸因於胰島素的合成代謝作用。在臨床計劃中，接受Ryzodeg[®]治療的第1型糖尿病病人平均增加2.8 kg，而接受Ryzodeg[®]治療的第2型糖尿病病人平均增加1.6 kg。

周邊水腫

胰島素(包括Ryzodeg[®])可能導致鈉滯留及水腫。在臨床計劃中，有2.2%的第1型糖尿病病人及1.8%的第2型糖尿病病人在接受Ryzodeg[®]治療時發生周邊水腫。

6.2 免疫原性(Immunogenicity)

如同所有的治療性蛋白質，投予胰島素可能導致身體形成抗胰島素抗體。抗體形成的偵測極為仰賴測定方法的敏感度與專一性，並可能受到多種因子所影響，例如：測定方法、樣本處理、樣本採集時間點、併用藥物及潛在疾病。基於這些原因，比較Ryzodeg[®]治療中抗體的發生率以及其他試驗或其他藥品治療中抗體的發生率可能造成誤導。

6.3 上市後使用經驗

Ryzodeg[®]的insulin degludec及insulin aspart成分核准上市後使用期間，曾發生下列額外的不良反應。由於這些反應是在規模不明的族群中自發性通報，無法可靠估計其頻率，或確立和藥物接觸量之間的因果關係。

曾發生注射部位的局部皮膚類澱粉沉積症(cutaneous amyloidosis)。曾有報告顯示，將胰島素重複注射至局部皮膚類澱粉沉積症的部位，會引起高血糖；而突然將注射部位改變至未受影響的部位，會引起低血糖。

Insulin aspart 抗體

在曾使用過胰島素的第1型糖尿病成人病人的試驗中，每日使用一次Ryzodeg[®]的病人，有13%在試驗期間的抗insulin aspart抗體檢測至少一次為陽性，其中6.4%在基準點為陽性。在未曾使用胰島素的第2型糖尿病成人病人的試驗中，每日使用一次Ryzodeg[®]的病人，有12.5%在試驗期間的抗insulin aspart抗體檢測至少一次為陽性，其中9.1%在基準點為陽性。在一項為期26週，曾使用過胰島素的第2型糖尿病成人病人的試驗中，每日使用兩次Ryzodeg[®]的病人，有21.5%在試驗期間的抗insulin aspart抗體檢測至少一次為陽性，其中15.4%在基準點為陽性。

Insulin degludec 抗體

在一項為期26週，曾使用過胰島素的第1型糖尿病成人病人的試驗中，每日使用一次Ryzodeg[®]的病人，有63.5%在基準點的抗insulin degludec抗體為陽性，15.4%在試驗期間至少出現一次抗insulin degludec抗體。在一項為期26週，未曾使用胰島素的第2型糖尿病成人病人的試驗中，每日使用一次 Ryzodeg[®]的病人，有5.3%在基準點的抗insulin degludec抗體為陽性，15.5%在試驗期間至少出現一次抗insulin degludec抗體。在一項為期26週，曾使用過胰島素的第2型糖尿病成人病人的試驗中，每日使用兩次Ryzodeg[®]的病人，有52.5%在基準點的抗insulin degludec抗體為陽性，6.7%在試驗期間至少出現一次抗insulin degludec抗體。在這些試驗中，抗insulin degludec抗體陽性的病人，有99.4%至100%的抗human insulin抗體也是陽性。

7 藥物交互作用

表 5 中包含與 Ryzodeg[®] 的臨床重大藥物交互作用。

表 5：與 Ryzodeg[®] 的臨床重大藥物交互作用

可能增加低血糖風險的藥物	
藥物：	抗糖尿病藥物、血管收縮素轉化酶抑制劑(ACE Inhibitor)、血管收縮素 II 受體阻斷劑(angiotensin II receptor blocking agents)、disopyramide、fibrates、fluoxetine、單胺氧化酶抑制劑(monoamine oxidase inhibitors)、pentoxifylline、pramlintide、propoxyphene、水楊酸鹽、體抑素(somatostatin)類似物(如 octreotide)及磺胺類抗生素、類升糖素胜肽 1 (GLP-1)受體促進劑、DPP-4 抑制劑、鈉—葡萄糖共同轉運蛋白 2 (SGLT-2)抑制劑。
施行措施：	Ryzodeg [®] 與這些藥物併用時，可能需要降低劑量並提高血糖監測頻率。
可能使 Ryzodeg [®] 降血糖效果減弱的藥物	
藥物：	非典型抗精神病藥物(如 olanzapine 及 clozapine)、皮質類固醇、danazol、利尿劑、雌激素、升糖素、isoniazid、niacin、口服避孕藥、phenothiazines、黃體素(如口服避孕藥所含成分)、蛋白酶抑制劑、生長激素、擬交感神經藥物(如 albuterol、epinephrine、terbutaline)及甲狀腺激素。
施行措施：	Ryzodeg [®] 與這些藥物併用時，可能需要增加劑量並提高血糖監測頻率。
可能使 Ryzodeg [®] 降血糖效果增強或減弱的藥物	
藥物：	酒精、β 阻斷劑、clonidine 及鋰鹽。Pentamidine 可能導致低血糖，有時可能隨後發生高血糖。
施行措施：	Ryzodeg [®] 與這些藥物併用時，可能需要調整劑量並提高血糖監測頻率。
可能掩蓋低血糖之徵兆和症狀的藥物	
藥物：	β 阻斷劑、clonidine、guanethidine 及 reserpine。
施行措施：	Ryzodeg [®] 與這些藥物併用時，可能需要提高血糖監測頻率。

8 特殊族群使用

8.1 懷孕

風險總結

目前並無 Ryzodeg[®] 或 insulin degludec 用於懷孕女性中的資料說明藥物相關的重大先天缺陷或流產風險。Insulin aspart 則有隨機分配、對照實驗顯示於懷孕二期使用 insulin aspart 與重大先天缺陷或孕婦/胎兒不良結果無關[見資料]。懷孕期間控制不良的糖尿病對於孕婦及胎兒是有風險的[見臨床考量]。

在動物生殖毒性試驗中，將懷孕的大鼠於臟器生成期皮下注射insulin degludec/insulin aspart。試驗結果顯示暴露劑量為人體暴露劑量8倍劑量下(人類暴露劑量以人類皮下劑量1.08 unit/kg/day時計算)，觀察到內臟/骨骼異常。這些影響與在大鼠給予人類胰島素(NPH)觀察到的影響是一致的[見資料]。

在大鼠與兔子生殖毒性試驗中，於臟器生成期暴露insulin degludec。試驗結果顯示insulin degludec的暴露劑量在在大鼠與兔子各約為人體暴露劑量的5倍與10倍劑量下(人類暴露劑量皆以人類皮下劑量0.75 unit/kg/day時計算)，觀察到著床前與著床後流產以及內臟/骨骼異常。Insulin degludec的影響與在大鼠給予人類胰島素(NPH)觀察到的影響是一致的[見資料]。

在動物生殖毒性試驗中，懷孕的大鼠及兔子在臟器生成期皮下注射insulin aspart。試驗結果顯示insulin aspart的暴露劑量在大鼠與兔子各約為人體暴露劑量8倍與相等劑量下(人體暴露劑量皆以人類皮下劑

量1.0 unit/kg/day時計算)，並未造成不良的影響。在更高的暴露劑量下觀察到著床前與著床後流產以及內臟/骨骼異常，這些影響可能是來自母體低血糖。這些影響與在大鼠給予常規人類胰島素(regular human insulin)觀察到的影響是一致的[見資料]。

在患有妊娠前糖尿病且HbA_{1c}>7的婦女，懷孕發生重大先天缺陷的預估背景風險為6~10%，HbA_{1c}>10的婦女則曾被報告有高達20~25%的風險。流產的預估背景風險在這個族群的數據未知。在美國一般族群中，臨床確認的懷孕發生重大先天缺陷及流產的預估背景風險分別為2-4%及15-20%。

臨床考量

疾病相關之孕婦及/或胚胎/胎兒風險

懷孕中控制不良的糖尿病會增加孕婦糖尿病酮酸中毒、子癲前期、自發性流產、早產、死產及生產併發症的風險。控制不良的糖尿病會增加胎兒重大先天缺陷、死產、巨嬰相關疾病的風險。

資料

人體資料

Insulin aspart

在5個隨機分配、對照試驗文獻中，441個糖尿病婦女在懷孕妊娠第二期開始接受insulin aspart治療，結果顯示insulin aspart與重大先天缺陷或孕婦/胎兒不良結果無關。然而，由於方法學的限制，包括治療期間的長短不同、試驗規模小，這些試驗並不能完全排除風險。

動物資料

Insulin degludec/ Insulin aspart

已使用insulin degludec/Insulin aspart皮下注射在大鼠進行過生殖與畸胎試驗，並以人類胰島素(NPH)作為比較藥物。在這些試驗中，大鼠在臟器生成期間接受insulin degludec/insulin aspart治療。Insulin degludec/insulin aspart的影響與人類胰島素觀察到的影響是一致的，兩者在30 unit/kg/day (約為人類皮下注射劑量1.08 unit/kg/day之人類暴露量[AUC]的8倍)的劑量下，均導致大鼠發生內臟/骨骼異常。這些影響可能是來自母體低血糖。

Insulin degludec

已使用insulin degludec在大鼠進行過涵蓋生殖、胚胎-胎兒發育與產前產後發育試驗，以及在兔子進行胚胎-胎兒發育試驗，試驗以人類胰島素(NPH)作為比較藥物。在這些試驗中，insulin degludec在大鼠以皮下注射21 unit/kg/day以及兔子以皮下注射3.3 unit/kg/day時(以人類皮下注射劑量0.75 unit/kg/day進行計算，分別約為人體暴露量[AUC]的5倍[大鼠]及10倍[兔子])。觀察到胚胎著床前與著床後損失以及內臟/骨骼異常。整體來說，Insulin degludec的影響與人類胰島素的影響一致，這些影響可能是來自母體低血糖。

Insulin aspart

已在大鼠及兔子中使用insulin aspart和常規人類胰島素，進行生殖、胚胎-胎兒發育與產前產後發育試驗。在一個結合生殖與胚胎-胎兒發育的試驗中，大鼠從交配前、交配期間乃至於整個懷孕期間接受insulin aspart治療。另外在一個產前產後發育試驗中，大鼠在懷孕及哺乳期間接受insulin aspart治療。而在一個胚胎-胎兒發育試驗中，兔子在臟器生成期間接受insulin aspart治療。Insulin aspart的影響與常規人類胰島素皮下治療觀察到的影響並無差別。Insulin aspart與人類胰島素相同，在大鼠200 unit/kg/day (根據相等人體暴露量，約為人類皮下劑量1.0 unit/kg/day的32倍)以及在兔子10 unit/kg/day (根據相等人體暴露量，約為人類皮下注射劑量1.0 unit/kg/day的3倍)的劑量下。造成著床前與著床後損失以及內臟/骨骼異常。在大鼠在50 unit/kg/day的劑量下以及兔子在3 unit/kg/day(根據相等人體暴露量，分別約為人類皮下注射劑量1.0 unit/kg/day的8倍與相等劑量)的劑量下，並未觀察到顯著影響。這

些影響可能是來自母體低血糖。

8.2 哺乳

風險總結

目前沒有關於 Ryzodeg[®] 或 insulin degludec 會分泌到人類乳汁中、對被哺乳的嬰兒、或對於泌乳影響的資料。Insulin degludec 會分泌到大鼠的乳汁中[見資料]。在一個小型的試驗中顯示，外源性的胰島素，包括 insulin aspart，會分泌到人類乳汁中。然而並無足夠的資料以了解 insulin aspart 對哺育母乳嬰兒的影響，亦無資料以了解 insulin aspart 對泌乳的影響。哺育母乳的優點應與哺育母乳母親對於 insulin 需求以及 Ryzodeg[®]、insulin degludec、insulin aspart 或母親既有疾病對哺育母乳嬰兒可能產生之副作用一起考量。

資料

Insulin degludec

在泌乳大鼠中，Insulin degludec 會分泌到乳汁中；乳汁中的濃度低於血漿濃度。

8.4 兒童使用

以 Ryzodeg[®] 控制血糖的安全性與有效性在一歲以上第 1 型及第 2 型糖尿病兒童病人已確立。對於一歲以下的兒童則尚未確立其安全性與有效性。

Ryzodeg[®] 於一歲以上患有第 1 型及第 2 型糖尿病兒童的作用已於一個適當的、控制良好的臨床試驗及藥物動力學試驗(試驗族群包含一歲以上第 1 型糖尿病兒童)中證實[見臨床藥理學(12.3)及臨床試驗(14.2)]。Ryzodeg[®] 於一歲以上患有第 2 型糖尿病兒童的作用亦在一個適當的、控制良好的第 2 型糖尿病成人病人試驗證實[見臨床試驗(14.3)]。

對一歲以上、從其他胰島素轉換成 Ryzodeg[®] 的病人，減少 Ryzodeg[®] 起始劑量以降低低血糖風險[見用法用量(2.4, 2.5)]。

8.5 老年人使用

在臨床試驗中[請參閱臨床試驗(14)]，362 位接受 Ryzodeg[®] 治療的第 1 型糖尿病病人中共有 9 位(2.5%)年齡在 65 歲以上，並有 4 位(1.1%)年齡在 75 歲以上。998 位接受 Ryzodeg[®] 治療的第 2 型糖尿病病人中共有 256 位(25.7%)年齡在 65 歲以上，並有 32 位(3.2%)年齡在 75 歲以上。比較年齡逾 65 歲受試者與年輕受試者的次族群分析並未顯示有安全性或效果上的差異。

然而，為老年病人投予 Ryzodeg[®] 時仍應小心謹慎，因無法排除某些老年人對 Ryzodeg[®] 的作用有更高敏感度的可能性。應謹慎給予初始劑量、劑量遞增及維持劑量，以避免低血糖。在老年人中可能較難辨識出低血糖。

8.6 腎功能不全

在臨床試驗中[請參閱臨床試驗(14)]，362 位接受 Ryzodeg[®] 治療的第 1 型糖尿病病人中共有 18 位(5%)的 eGFR 低於 60 mL/min/1.73 m²，並有 1 位(0.3%)的 eGFR 低於 30 mL/min/1.73 m²。998 位接受 Ryzodeg[®] 治療的第 2 型糖尿病病人中共有 111 位(11%)的 eGFR 低於 60 mL/min/1.73 m²，並無病人的 eGFR 低於 30 mL/min/1.73 m²。

在比較健康受試者與腎功能不全受試者的各項試驗中，並未發現 Ryzodeg[®] 的單一成分(insulin degludec 或 insulin aspart)有藥動學上的差異[請參閱臨床藥理學(12.3)]。然而，如同所有的胰島素藥品，在腎功能不全病人中應加強血糖監測，並根據個人需求調整 Ryzodeg[®] 的劑量。

8.7 肝功能不全

在比較健康受試者與肝功能不全(輕度、中度及重度肝功能不全)受試者的各項試驗中，並未發現 Ryzodeg[®]的單一成分(insulin degludec 或 insulin aspart)有藥動學上的差異[請參閱臨床藥理學(12.3)]。然而，如同所有的胰島素藥品，在肝功能不全病人中應加強血糖監測，並根據個人需求調整 Ryzodeg[®]的劑量。

10 過量

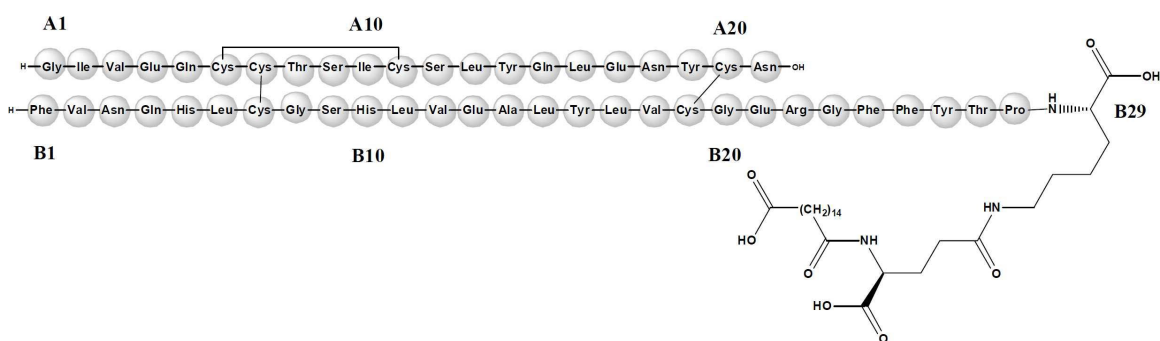
相對於食物攝取、能量消耗或兩者而使用過量胰島素時，可能導致重度並且有時為長期且危及生命的低血糖和低血鉀症 [請參閱警語與注意事項(5.3、5.6)]。輕度低血糖發作通常可以口服葡萄糖治療。可能需要調整藥物劑量、用餐型態或運動習慣。較為重度的低血糖發作併發昏迷、癲癇或神經損傷時，可以肌肉/皮下注射升糖素或靜脈輸注葡萄糖濃縮液治療。低血糖達到顯著臨床恢復後，可能需要繼續觀察，以及額外攝取碳水化合物避免低血糖復發。低血鉀症必須妥善矯治。

11 說明

Ryzodeg[®] (insulin degludec 與 insulin aspart 針劑)是一種含 70% insulin degludec 及 30% insulin aspart 的人類胰島素類似物溶液，用於皮下注射。Insulin degludec (屬於長效型胰島素)和 insulin aspart (屬於速效型胰島素)的作用均為非口服降血糖藥物[請參閱臨床藥理學(12)]。

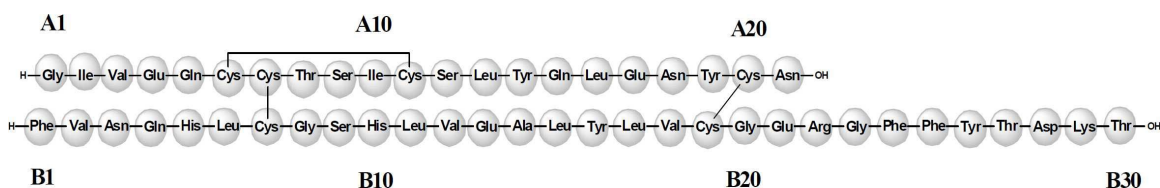
Insulin degludec與人類胰島素的不同處在於缺少B30位置的胺基酸蘇胺酸(threonine)，並接上含麩胺酸(glutamic acid)及C16脂肪酸的側鏈(化學名：LysB29 (Nε-hexadecandioyl-γ-Glu) des (B30)人類胰島素)，是在*Saccharomyces cerevisiae*中以重組DNA技術製成。Insulin degludec的分子式為C₂₇₄H₄₁₁N₆₅O₈₁S₆，分子量為6103.97。

圖1：Insulin degludec的結構式



Insulin aspart與常規人類胰島素同源，只有在B28位置之胺基酸由脯胺酸(proline)置換成天門冬胺酸(aspartic acid)，是在*Saccharomyces cerevisiae*中以重組DNA技術製成。Insulin aspart的分子式為C₂₅₆H₃₈₁N₆₅O₇₉S₆，分子量為5825.8。

圖2：Insulin aspart的結構式



Ryzodeg[®]是一種無菌、澄清無色的水性溶液，每mL含100單位的insulin degludec和insulin aspart混合液、甘油19 mg/mL、metacreso-l 1.72 mg/mL、phenol 1.50 mg/mL、氯化鈉0.58 mg/mL、鋅27.4 mcg/mL及注射用水。Ryzodeg[®]的酸鹼值(pH)約為7.4可能會加入鹽酸或氫氧化鈉以調整pH。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

胰島素(包括 Ryzodeg[®])的主要活性為調節葡萄糖代謝。胰島素及其類似物會刺激周邊葡萄糖吸收(尤其是骨骼肌及脂肪)及抑制肝臟葡萄糖生成而降低血糖。胰島素也會抑制脂肪水解和蛋白質水解，並促進蛋白質合成。Ryzodeg[®]中的 insulin degludec 成分注射到皮下組織後會形成多聚體，產生皮下 insulin degludec 團。Ryzodeg[®]持久的時間作用特性，主要是由於 insulin degludec 從皮下組織吸收進入全身循環的時間有延遲，較少一部分是由於 insulin degludec 會與循環白蛋白結合。Insulin aspart 單體會迅速釋放進入循環中。

12.2 藥效學

Ryzodeg[®]的藥效學概況乃是速效型 insulin aspart 和長效型 insulin degludec 的作用概況。

在正常血糖鉗制試驗中，第1型糖尿病病人接受0.8 units/kg劑量的單一劑量皮下注射後，Ryzodeg[®]的藥效學概況如圖3所示。Ryzodeg[®]0.8 units/kg劑量下的平均最大降血糖效果(GIR_{max})為6.9 mg/kg/min，觀察到的時間中位數為用藥後2.3小時。在第1型糖尿病及第2型糖尿病病人中，Ryzodeg[®]均在注射後迅速生效。Ryzodeg[®]中的基礎insulin degludec可在每天1次投藥下提供超過24小時的降血糖效果。由於有基礎成分insulin degludec的存在，單一劑量Ryzodeg[®]的作用持續時間可能超過24小時(圖3)。

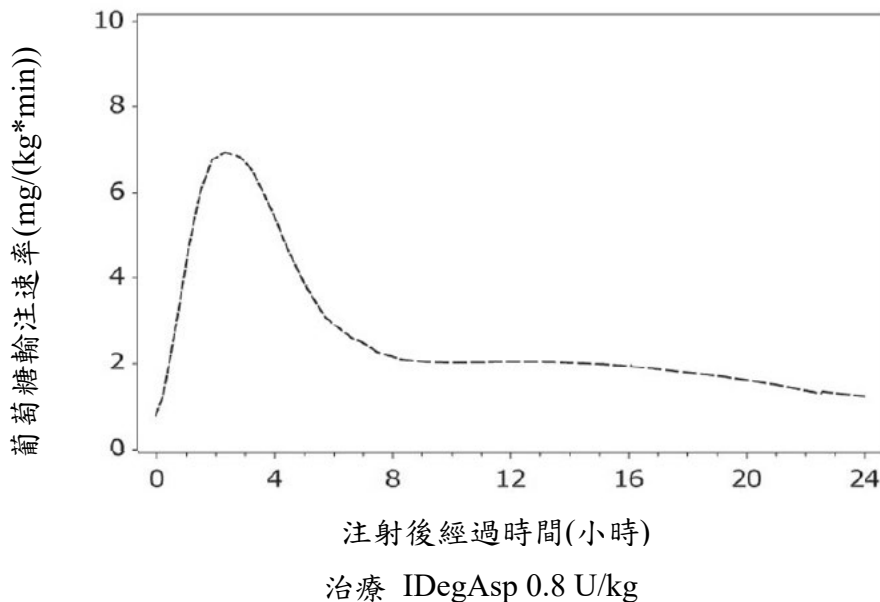


圖3：第1型糖尿病病人投予單劑Ryzodeg[®]0.8 Units/kg劑量後的GIR概況

在第1型糖尿病及第2型糖尿病病人中，在0.4 units/kg至0.8 units/kg間Ryzodeg[®]的總降血糖效果及最大降血糖效果隨劑量遞增而呈線性增加。因有長效型insulin degludec成分，穩定狀態背景降血糖效果在投予劑量後3至4天時出現。然而，給予相同單位/kg的Ryzodeg[®]劑量時，在第2型糖尿病受試者中穩定狀態下降血糖效果的強度低於第1型糖尿病受試者。

12.3 藥動學

吸收

為第1型糖尿病及第2型糖尿病病人投予0.4、0.6及0.8 units/kg Ryzodeg[®]之單劑皮下劑量後，濃度—時間概況顯示Ryzodeg[®]的兩種成分(insulin degludec及insulin aspart)劑量增加時暴露量亦升高。

為第1型糖尿病及第2型糖尿病病人投予Ryzodeg[®]的單劑皮下劑量後，Insulin aspart的最大濃度(C_{max})按劑量比例增加，整體暴露量AUC_{0-12h}則略微高於劑量比例增加。

為第1型糖尿病及第2型糖尿病病人投予Ryzodeg[®]的單劑皮下劑量後，Insulin degludec的C_{max}和AUC_{0-120h}均按劑量比例增加。

Insulin aspart成分開始出現的時間中位數為注射後14分鐘，72分鐘後達到最高濃度。Ryzodeg[®]的insulin degludec成分在投予劑量後3至4天達到穩定狀態血清濃度[請參閱用法用量(2.2)]。

分佈

在人體血漿中，Insulin degludec 對血清白蛋白的親合力達到> 99%的血漿蛋白質結合率。Insulin aspart 與常規人類胰島素類似，對血漿蛋白質的結合率很低，< 10%。

清除

皮下投藥後的半衰期主要是透過從皮下組織吸收的速率判定。穩定狀態下基礎成分(insulin degludec)的半衰期約為 25 小時，與劑量無關。Insulin degludec 的分解與人類胰島素的分解類似；形成的所有代謝產物均無活性。

特殊族群

兒童—

單次皮下注射Ryzodeg[®] (0.5units/kg)後，insulin aspart 總暴露量於兒童及青少年相對於成人並無臨床相關差異。

針對224個第1型糖尿病兒童受試者(1至18歲以下)進行族群藥物動力學分析。體重是insulin degludec清除率一個重要的共變量(covariate)。在校正體重後，在穩定狀態下的insulin degludec總暴露量與年齡不相關。

老年人—

經過2次單劑皮下投予0.5 units/kg劑量：1劑Ryzodeg[®]與1劑NOVOMIX[®] 30後，在13位年輕成人(18至35歲)及15位老年(≥ 65歲)第1型糖尿病病人比較對Ryzodeg[®]的藥動學及藥效學反應。老年受試者對Ryzodeg[®]中insulin aspart總暴露量(根據AUC_{IAsp,0-12h,SD})通常高於年輕受試者。年輕成人及老年第1型糖尿病受試者對Ryzodeg[®]中insulin degludec的總暴露量(根據AUC_{IDeg,0-120h,SD})及對Ryzodeg[®]的藥效學反應(根據AUC_{GIR,0-24h})類似，雖然老年受試者的受試者間變異較大。

性別—

在針對藥動學及藥效學試驗的一項跨試驗分析中，檢視性別對Ryzodeg[®]中各種成分(insulin degludec及insulin aspart)藥動學的影響，使用Ryzodeg[®]劑量為unit/kg。整體而言，Insulin degludec或insulin aspart的藥動學特性在女性和男性受試者間並無臨床相關差異。

肥胖—

在針對藥動學及藥效學試驗的一項跨試驗分析中，檢視BMI對Ryzodeg[®]中各種成分(insulin degludec及insulin aspart)藥動學的影響，使用Ryzodeg[®]劑量為unit/kg。在第1型糖尿病受試者中，並未觀察到insulin degludec暴露量與BMI間的關聯性。在第1型和第2型糖尿病受試者中，觀察到BMI增加時insulin degludec降血糖效果降低的趨勢。在第1型和第2型糖尿病受試者中均未觀察到insulin aspart暴露量與BMI間的關聯性。

人種與族裔—

不曾針對人種與族裔對Ryzodeg[®]藥動學的影響進行過試驗。已進行過一項針對Ryzodeg[®]的基礎成分insulin degludec的藥動學及藥效學試驗，對象為患有第2型糖尿病的非西班牙裔或拉丁裔的黑人或非裔美國人受試者(n = 18)、西班牙裔或拉丁裔的白人受試者(n = 22)以及非西班牙裔或拉丁裔的白人受試者(n = 23)，使用insulin degludec劑量為unit/kg。在所研究的人種與族裔群組間insulin degludec的藥動學及藥效學特性並無統計顯著差異。

懷孕－

不曾針對懷孕對 Ryzodeg[®]藥動學及藥效學的影響進行過試驗[請參閱特殊族群使用(8.1)]。

腎功能不全－

不曾針對腎功能不全對 Ryzodeg[®]藥動學的影響進行過試驗。已為腎功能正常或腎功能不全/末期腎病(ESRD)的 32 位受試者(n = 4 至 8/組)投予單劑皮下劑量(0.4 units/kg)的 insulin degludec 後，進行 Ryzodeg[®]的基礎成分 insulin degludec 的藥動學試驗。腎功能依肌酸酐清除率(Cl_{cr})定義如下： ≥ 90 mL/min (正常)、60 至 89 mL/min (輕度)、30 至 59 mL/min (中度)及 < 30 mL/min (重度)。需要透析的受試者則歸類為末期腎病(ESRD)。在輕度至重度腎功能不全的受試者中，相較於腎功能正常的受試者，Insulin degludec 的總暴露量($AUC_{IDeg,0-120h,SD}$)及尖峰暴露量平均分別升高約 10 至 25%及 13 至 27%，只有 ESRD 受試者表現出類似的暴露量。並未發現不同腎功能不全次組間的暴露量增加有系統性趨勢。在 ESRD 受試者中，血液透析並未影響 insulin degludec 的清除率($CL/F_{IDeg,SD}$)。

在一項試驗中為腎功能正常、輕度、中度或重度(但不需血液透析)腎功能不全的受試者投予0.08 units/kg NOVOLOG (insulin aspart，即Ryzodeg[®]的速效型成分)的單劑皮下劑量。在該試驗中，肌酸酐清除率數值對insulin aspart的AUC及 C_{max} 均無顯著影響。

肝功能不全－

不曾針對肝功能不全對 Ryzodeg[®]藥動學的影響進行過試驗。為肝功能正常或肝功能不全(輕度、中度及重度肝功能不全)的 24 位受試者(n = 6/組)投予單劑皮下劑量(0.4 units/kg)的 insulin degludec 後，進行 Ryzodeg[®]的基礎成分 insulin degludec 的藥動學試驗。在健康受試者與肝功能不全受試者間，並未發現 insulin degludec 的藥動學有差異[請參閱特殊族群使用(8.7)]。

在一項開放性、單一劑量試驗中，為24位不同程度肝功能不全(輕度、中度及重度)的受試者(n = 6/組)投予單劑皮下劑量0.06 units/kg的insulin aspart (Ryzodeg[®]的速效型成分)。在該試驗中，肝衰竭程度與任何insulin aspart藥動學參數間均無相關。

13 非臨床毒性

13.1 致癌性、致突變性、生殖力受損

不曾動物中進行標準的 2 年致癌性試驗以評估 insulin degludec/insulin aspart (Ryzodeg[®])的致癌可能性。

在一項以人類胰島素(NPH胰島素)作為比較藥物的52週試驗中，Sprague-Dawley大鼠接受3.3、6.7及10 Uunits/kg/day的insulin degludec (insulin degludec/insulin aspart [Ryzodeg[®]])的基礎成分)皮下給藥，相較於Ryzodeg[®]的人類皮下劑量1.08 units/kg/day達到5倍的人類暴露量(AUC)。人類胰島素的給藥劑量為6.7 units/kg/day。在接受insulin degludec給藥的大鼠中，並未記錄到雌鼠乳腺有治療相關之增生、良性或惡性腫瘤的發生率升高，且使用BrdU結合(BrdU incorporation)並未發現雌鼠乳腺細胞增生有治療相關變化。並且，在接受insulin degludec給藥的動物中，與載體或人類胰島素相較時，並未在其他組織中觀察到增生或癌性病灶的發生有治療相關變化。

在52週試驗中，Sprague-Dawley大鼠接受10、50及200 units/kg/day (根據U/體表面積計算分別約為人類皮下劑量1.0 units/kg/day的2倍、8倍和32倍)的insulin aspart (insulin degludec/insulin aspart [Ryzodeg[®]])的速效型成分)的皮下給藥。在200 units/kg/day劑量下，與未治療對照組相較，Insulin aspart使母鼠乳腺腫瘤的發生率升高。Insulin aspart治療中發現的乳腺腫瘤發生率與常規人類胰島素治療中的發生率並無顯著差異。這些發現與人類的相關性未明。

並未針對insulin degludec進行基因毒性檢測。Insulin aspart在下列檢測中並無基因毒性：Ames檢測、小鼠淋巴瘤細胞正向基因突變檢測、人類周邊血液淋巴球染色體畸變檢測、小鼠的體內微核檢測及大鼠肝細胞的體外程序外DNA合成(UDS)檢測。

在使用雄性與雌性大鼠的合併生殖力與胚胎—胎兒試驗中，交配前及雌性大鼠妊娠期間以高達21 units/kg/day (根據units/體表面積計算約為人類皮下劑量0.75 units/kg/day的5倍)的insulin degludec治療，並未影響交配表現。

在insulin aspart 用於雄性與雌性大鼠的生殖力試驗中，高達200 units/kg/day的皮下劑量下(根據U/體表面積計算約為人類皮下劑量的32倍)，並未觀察到對雄性與雌性生殖力或動物整體生殖表現的直接不良反應。

14 臨床試驗

在2個隨機分配、開放性、達標治療、活性對照試驗中，針對第1型糖尿病成人與大於一歲兒童病人，評估每天1次於正餐時投予Ryzodeg[®]並於其餘正餐時間與餐時胰島素併用的療效。在4項隨機分配、開放性、達標治療、活性對照試驗中，針對第2型糖尿病病人，評估每天1次或每天2次於正餐時投予Ryzodeg[®]並與常見口服抗糖尿病藥物併用的療效。

接受Ryzodeg[®]治療的成人病人達到的血糖控制水平，與接受LANTUS (insulin glargine U-100)及LEVEMIR (insulin detemir)及NOVOMIX[®] (雙相insulin aspart 70/30[®])治療的病人類似。

14.1 第1型糖尿病—成人

試驗A：成人病人中，Ryzodeg[®]於正餐時投予，並與其餘正餐時投予之速效型胰島素類似物併用

在1項26週、隨機分配、開放性、多中心試驗中，針對548位基期時以基礎—餐時療法或其他胰島素療法控制不佳的第1型糖尿病病人，評估Ryzodeg[®]的療效。病人經隨機分配到Ryzodeg[®]每天1次組(於當天正餐時投予)或insulin detemir每天1次組(於晚餐時或睡前投予)。其餘需要使用胰島素的正餐時，則投予insulin aspart。在隨機分配到insulin detemir組的病人中，8週後若血糖控制仍不佳，可於早餐時加入第2劑的insulin detemir。

試驗族群的平均年齡為41.3歲，平均糖尿病病期為17.4年。49.6%為男性。90.3%為白人，2.9%為黑人或非裔美國人，3.1%為西班牙裔。有4.8%的病人其eGFR < 60 mL/min/1.73 m²。平均BMI為26.4 kg/m²。

第26週時，Ryzodeg[®]組與insulin detemir組間HbA_{1c}較基期降幅的差值為- 0.05%，95%信賴區間為[-0.18%；0.08%]且達到預設的非劣性邊界(0.4%)。請參閱表6。

表 6：針對餐時接受 Insulin Aspart 治療的第 1 型糖尿病成人病人，一項比較 Ryzodeg[®]與 Insulin Detemir 的試驗第 26 週結果

	Ryzodeg [®] + Insulin aspart 組	Insulin detemir* +Insulin aspart 組
N	366	182
HbA _{1c} (%)		
基期	8.3	8.3
試驗結束	7.6	7.6
相較於基期的調整後平均 變化量 [±]	-0.75	-0.7
估計治療差異[95% CI] Ryzodeg [®] vs. Insulin detemir	-0.05 [-0.18;0.08]	
試驗結束時達到 HbA _{1c} < 7%的比例	24.6%	20.3%
FPG (mg/dL)		
基期	186	198
試驗結束	156	155

相較於基期的調整後平均變化量	-29.7	-33.8
每日胰島素總劑量**		
基期平均值	56 U	56 U
26 週後的平均劑量	69 U	79 U

* 每天1次或每天2次給藥

** 每日胰島素總劑量包括基礎及餐時胰島素劑量

‡ 使用變異數分析(ANOVA)分析治療結束返診時 HbA_{1c} 相較於基期的變化量，以治療、地區、性別及篩選時的抗糖尿病治療作為固定效應，並以年齡及基期 HbA_{1c} 作為共變數。在試驗 A 中，Ryzodeg[®] 組中有 12.6% 的受試者，Insulin detemir 組中有 13.7% 的受試者在 HbA_{1c} 量測時資料缺失。

14.2 第1型糖尿病—大於一歲以上兒童病人

試驗F：大於一歲以上兒童，Ryzodeg[®] 每天於正餐時投予，並與其餘正餐時投予之速效型胰島素類似物併用

在一項針對362位第1型糖尿病病人的16週、隨機分配、開放性、多國多中心試驗以評估Ryzodeg[®]的療效。受試者為在baseline已使用basal-bolus或其他胰島素仍控制不佳的病人。病人經隨機分配到Ryzodeg[®]每天1次隨正餐注射組或Insulin detemir每天1次或2次(根據核准仿單而定)注射組。使用insulin detemir每天2次的受試者，會在早餐及晚上(晚餐或睡前)接受注射。其他正餐前均為兩組受試者投予Insulin aspart。在隨機分配時，建議每日insulin總劑量在兩個治療組都減少20%。試驗最後，45.8%受試者使用每天1次insulin detemir，54.2%受試者使用每天2次insulin detemir。

試驗族群的平均年齡為10.6歲，其中1~5歲佔22.7%；6~11歲佔33.7%；12~17歲佔43.6%。平均糖尿病病期為4.1年。48.3%為男性。93.1%為白人，3.3%為黑人或非裔美國人。7.7%為西班牙裔。平均體重z-score為0.44。

第16週時，Ryzodeg[®]組與Insulin detemir組間HbA_{1c}較基期降幅的差值為-0.04%，95%信賴區間為[-0.23%；0.15%]且達到預設的非劣性邊界(0.4%)。請參閱表7。

表7：針對餐時接受Insulin aspart治療的一歲以上第1型糖尿病兒童病人，一項比較Ryzodeg[®]與Insulin detemir的試驗第16週結果

	Ryzodeg [®] +Insulin aspart	Insulin detemir* +Insulin aspart
N	182	180
HbA _{1c} (%)		
基期	8.1	8.1
試驗結束	7.9	7.8
相較於基期的調整後平均變化量 [±]	-0.26	-0.22
概估治療差異 [95% CI] Ryzodeg [®] 組 對 Insulin detemir組	-0.04[-0.23;0.15]	
FPG (mg/dL)		
基期	156	147
試驗結束	154	152
相較於基期的調整後平均變化量	-0.8	-6.4

每日胰島素劑量**		
基期平均值	33 U (0.79 U/kg)	40 U (0.89 U/kg)
16週後的平均劑量	38 U (0.88 U/kg)	46 U (1.01 U/kg)

*一天一次或一天兩次

**每日胰島素劑量包括basal以及bolus胰島素劑量

†使用變異數分析 (ANOVA) 分析HbA_{1c}自基期到治療結束返診的變化量，缺失資料依基期數值多重插補推斷，並加入誤差項，而以治療、地區、性別、年齡組為固定效應，以基期HbA_{1c}為共變數。

在試驗F中，Ryzodeg[®]組中有4.9%的受試者，Insulin detemir組中有8.3%的受試者在HbA_{1c}量測時資料缺失。

14.3 第2型糖尿病—成人

試驗B：針對不曾接受胰島素治療的成人病人，Ryzodeg[®]於正餐時投藥作為Metformin的附加治療

在1項26週、隨機分配、開放性、多中心試驗中，針對529位未曾接受胰島素治療且基期時以口服抗糖尿病藥物控制不佳的第2型糖尿病病人，評估Ryzodeg[®]的療效。病人經隨機分配到Ryzodeg[®]每天1次(早餐時投予)組或insulin glargine U-100每天1次(根據核准仿單)組。兩組的病人亦接受metformin (Met)治療。

試驗族群的平均年齡為56.9歲，平均糖尿病病期為9.2年。49.3%為男性。72.4%為白人，6.4%為黑人或非裔美國人，21.6%為西班牙裔。有4.5%的病人其eGFR < 60 mL/min/1.73 m²。平均BMI為30.7 kg/m²。

第26週時，Ryzodeg[®]組與insulin glargine U-100組間HbA_{1c}較基期降幅的差值為0.03%，95%信賴區間為[-0.14%；0.20%]且達到預設的非劣性邊界(0.4%)。請參閱表8。

表8：針對不曾接受胰島素治療的第2型糖尿病成人病人，一項比較Ryzodeg[®]與InsulinGlargine U-100的試驗第26週結果

	Ryzodeg [®] + Met 組	Insulin glargine U-100 + Met 組
N	266	263
HbA _{1c} (%)		
基期	8.9	8.9
試驗結束	7.2	7.2
相較於基期的調整後平均變化量 [±]	-1.72	-1.75
估計治療差異[95% CI]	0.03 [-0.14;0.20]	
Ryzodeg [®] vs. Insulin glargine U-100		
試驗結束時達到 HbA _{1c} < 7%的比例	45.9%	45.6%
FPG (mg/dL)		
基期	183	187
試驗結束	123	114
相較於基期的調整後平均變化量	-63.3	-72.5
餐後血糖(mg/dL)		
早餐餐後增幅，基期	61	65
早餐餐後增幅，試驗結束	34	62
相較於基期的調整後平均變化量	-27.2	-2.0
估計治療差異[95% CI] Ryzodeg [®] vs. Insulin	-25.2 [-34.5; -15.9] ¹	

glargine U-100		
每日胰島素總劑量		
基期平均值	10 U	10 U
26 週後的平均劑量	66 U	59 U

¹ $p < 0.001$ ，在 2.5% 水準下評估單尾 p 值以判定較優性

[±] 使用變異數分析(ANOVA)分析治療結束返診時 HbA_{1c} 相較於基期的變化量，以治療、地區、性別及篩選時的抗糖尿病治療作為固定效應，並以年齡及基期 HbA_{1c} 作為共變數。
在試驗 B 中，Ryzodeg[®] 組中有 17.7% 的受試者，Insulin glargine 組中有 12.9% 的受試者在 HbA_{1c} 量測時資料缺失。

試驗 C：針對以基礎胰島素每天 1 次加上口服藥物控制不佳的成人病人，於正餐時投予 Ryzodeg[®] 在 1 項 26 週、隨機分配、開放性、多中心試驗中，針對 463 位基期時以基礎胰島素每天 1 次加上口服抗糖尿病藥物控制不佳的第 2 型糖尿病病人，評估 Ryzodeg[®] 的療效。病人經隨機分配到 Ryzodeg[®] 每天 1 次(於晚餐或當天最大餐時投予)組或 insulin glargine U-100 每天 1 次(根據核准仿單)組。起始的胰島素劑量(單位)依試驗前的基礎胰島素劑量單位數決定(1 比 1 單位轉換)。兩個治療組均繼續使用相同的口服抗糖尿病藥物，可能包括下列藥物的單獨治療或合併治療：整個試驗期間使用 Met、pioglitazone (Pio)、DPP-4 抑制劑(DPP-4i)。

試驗族群的平均年齡為 58.1 歲，平均糖尿病病期為 11.5 年。56.6% 為男性。56.4% 為白人，8.0% 為黑人或非裔美國人，4.5% 為西班牙裔。有 8.3% 的病人其 eGFR < 60 mL/min/1.73 m²。平均 BMI 為 30.1 kg/m²。

第 26 週時，Ryzodeg[®] 組與 insulin glargine U-100 組間 HbA_{1c} 較基期降幅的差值為 -0.03%，95% 信賴區間為 [-0.20%；0.14%] 且達到預設的非劣性邊界(0.4%)。請參閱表 9。

表 9：針對第 2 型糖尿病成人病人，一項比較 Ryzodeg[®] 與 Insulin Glargine U-100 的試驗第 26 週結果

	Ryzodeg[®] + Met ± Pio ± DPP-4i 組	Insulin glargine U-100 + Met ± Pio ± DPP-4i 組
N	230	233
HbA_{1c} (%)		
基期	8.3	8.4
試驗結束	7.3	7.4
相較於基期的調整後平均變化量 [±]	-1.00	-0.97
估計治療差異[95% CI] Ryzodeg [®] vs. Insulin glargine U-100	-0.03 [-0.20;0.14]	
試驗結束時達到 HbA_{1c} < 7% 的比例	40.0%	36.5%
FPG (mg/dL)		
基期	144	141
試驗結束	114	108
相較於基期的調整後平均變化量	-28.9	-34.9
餐後血糖(mg/dL)		
晚餐餐後增幅，基期	48	55
晚餐餐後增幅，試驗結束	22	46
相較於基期的調整後平均變化量	-32.3	-8.3
估計治療差異[95% CI]	-23.9 [-34.7;-13.0] ¹	

Ryzodeg [®] vs. Insulin glargine U-100		
每日胰島素總劑量		
基期平均值	28 U	31 U
26 週後的平均劑量	60 U	60 U

¹ p < 0.001，在2.5%水準下評估單尾p值以判定較優性

[±] 使用變異數分析(ANOVA)分析治療結束返診時 HbA_{1c} 相較於基期的變化量，以治療、地區、性別及篩選時的抗糖尿病治療作為固定效應，並以年齡及基期 HbA_{1c} 作為共變數。在試驗 C 中，Ryzodeg[®] 組中有 14.8% 的受試者，Insulin glargine 組中有 12% 的受試者在 HbA_{1c} 量測時資料缺失。

第2型糖尿病一成人，BID

試驗 D：針對以預混或自混胰島素每天 1 次或每天 2 次治療控制不佳的成人病人，於正餐時投予 Ryzodeg[®]

在1項26週、隨機分配、開放性、多中心試驗中，針對446位基期時以預混或自混胰島素每天1次或每天2次治療(不論是否併用背景口服抗糖尿病藥物)控制不佳的第2型糖尿病病人，評估Ryzodeg[®]的療效。病人經隨機分配到Ryzodeg[®]組或雙相insulin aspart組(biphasic insulin aspart 70/30)，兩組受試者均為每天2次於早餐前及晚上正餐前投藥。試驗前接受預混胰島素每天2次治療的受試者，依其預混胰島素的相同劑量開始試驗胰島素治療(1比1單位轉換)。試驗前接受自混胰島素療程的受試者，則依其對應之自混餐前劑量轉換至試驗胰島素治療。試驗前接受預混或自混胰島素每天1次治療的受試者，則將其劑量等分為2劑。病人繼續使用試驗前的口服背景治療，可能包括下列藥物的單獨治療或合併治療：整個試驗期間使用Met、Pio、DPP-4i。

試驗族群的平均年齡為58.7歲，平均糖尿病病期為13.0年。55.6%為男性。52.5%為白人，20 %為非印度裔亞洲人，0.2%為黑人或非裔美國人，0.4%為西班牙裔。有14.3%的病人其eGFR < 60 mL/min/1.73 m²。平均BMI為29.3 kg/m²。

第26週時，Ryzodeg[®]組與雙相insulin aspart 70/30 組間HbA_{1c}較基期降幅的差值為-0.03%，95%信賴區間為[-0.18%；0.13%]且達到預設的非劣性邊界(0.4%)。請參閱表10。

表 10：針對第 2 型糖尿病成人病人，一項比較 Ryzodeg[®]與雙相 Insulin Aspart 70/30 的試驗第 26 週結果

	Ryzodeg [®] ± Met ± Pio ± DPP-4i 組	雙相 Insulin aspart 70/30 ± Met ± Pio ± DPP-4i 組
N	224	222
HbA _{1c} (%)		
基期	8.3	8.4
試驗結束	7.1	7.1
相較於基期的調整後平均變化量 [±]	-1.31	-1.29
估計治療差異[95% CI] Ryzodeg [®] vs. 雙相 Insulin aspart 70/30	-0.03 [-0.18;0.13]	
試驗結束時達到 HbA _{1c} < 7%的比例	50.4%	48.6%
FPG (mg/dL)		
基期	160	155
試驗結束	104	123
相較於基期的調整後平均變化	-50.4	-29.8

量		
每日胰島素總劑量		
基期平均值	54 U	51 U
26 週後的平均劑量	90 U	98 U

± 使用變異數分析(ANOVA)分析治療結束返診時 HbA_{1c} 相較於基期的變化量，以治療、地區、性別及篩選時的抗糖尿病治療作為固定效應，並以年齡及基期 HbA_{1c} 作為共變數。
在試驗 D 中，Ryzodeg[®] 組有 12.1% 的受試者，雙相 insulin aspart 70/30 組有 15.3% 的受試者在 HbA_{1c} 測量時資料缺失。

試驗E：針對以基礎胰島素、預混或自混胰島素控制不佳的成人病人，於任何正餐時投予Ryzodeg[®]

在1項26週、隨機分配、開放性、多中心試驗中，針對422位基期時以基礎胰島素、預混或自混胰島素每天1次或每天2次治療(不論是否併用背景Met)控制不佳的第2型糖尿病病人，評估Ryzodeg[®]的療效。病人經隨機分配到Ryzodeg[®]組或雙相insulin aspart 70/30 組，兩組受試者均為每天2次於早餐時及晚上正餐時投藥。試驗前接受每天1次胰島素治療的受試者將其先前的胰島素治療總劑量等分成2劑試驗胰島素，進行每天2次投藥。試驗前接受每天2次胰島素治療的受試者則以單位為基準轉換至試驗胰島素治療。接受Met治療的病人繼續依其試驗前劑量接受Met治療。

試驗族群的平均年齡為59.8歲，平均糖尿病病期為16.3年。54.5%為男性。所有病人均為亞洲人。有17.2%的病人其eGFR < 60 mL/min/1.73 m²。平均BMI約為25.4 kg/m²。

第26週時，Ryzodeg[®]組與雙相insulin aspart 70/30 組間HbA_{1c}較基期降幅的差值為0.05%，95%信賴區間為[-0.10%；0.20%]且達到預設的非劣性邊界(0.4%)。請參閱表11。

表 11：針對第 2 型糖尿病亞洲成人病人，一項比較 Ryzodeg[®]與雙相 Insulin Aspart 70/30 的試驗第 26 週結果

	Ryzodeg[®] ± Met 組	雙相 Insulin aspart 70/30 ± Met 組
N	280	142
HbA_{1c} (%)		
基期	8.4	8.4
試驗結束	7.1	7.0
相較於基期的調整後平均變化量 [±]	-1.39	-1.44
估計治療差異[95% CI] Ryzodeg [®] vs. 雙相 Insulin aspart 70/30	0.05 [-0.10;0.20]	
試驗結束時達到 HbA _{1c} < 7%的比例	48.2%	49.3%
FPG (mg/dL)		
基期	143	143
試驗結束	97	116
相較於基期的調整後平均變化量	-45.3	-26.2
每日胰島素總劑量		
基期平均值	37 U	37 U
26 週後的平均劑量	55 U	68 U

± 使用變異數分析(ANOVA)分析治療結束返診時 HbA_{1c} 相較於基期的變化量，以治療、地區、性別及篩選時的抗糖尿病治療作為固定效應，並以年齡及基期 HbA_{1c} 作為共變數。
在試驗 E 中，Ryzodeg[®] 組有 12.1% 的受試者，雙相 insulin aspart 70/30 組有 10.6% 的受試者在 HbA_{1c} 測量時資料缺失。

16 供應/儲存與處理方式

16.1 供應方式

Ryzodeg[®]為澄清無色溶液，現有劑型為 3mL FlexTouch 拋棄式預填注射筆(請參閱表 12)。

表 12 Ryzodeg[®]的規格

Ryzodeg [®]	總體積	濃度	規格中可用總單位	每次注射的最大劑量	劑量遞增	包裝規格
U-100 FlexTouch [®]	3 mL	100 單位/mL	300 單位	80 單位	1 單位	5 支注射筆/包

16.2 建議儲存方式

未使用的 Ryzodeg[®]應儲存於 36°至 46°F (2°至 8°C)間。請勿儲存於冷凍庫中或緊鄰冰箱冷卻元件。請勿冷凍。若經冷凍則請勿使用 Ryzodeg[®]。

未開封的FlexTouch拋棄式預填注射筆：

不在使用中(未開封)的 Ryzodeg[®]拋棄式預填注射筆應儲存於冰箱(36°至 46°F [2°至 8°C])。過期請丟棄。

開封(使用中)的FlexTouch拋棄式預填注射筆：

使用中的 Ryzodeg[®] FlexTouch[®]注射筆應冷藏(36°F 至 46°F [2°C 至 8°C])，或應保存於室溫下(低於 86°F [30°C])並避免直接光照及受熱。開封(使用中)的 Ryzodeg[®] FlexTouch 注射筆若保存於冰箱或室溫下，於開封後可使用長達 28 天(4 週)。

儲存條件彙整於表 13：

表 13：Ryzodeg[®] FlexTouch 的儲存條件

	不在使用中(未開封)		使用中(開封)	
	冷藏 (36°F 至 46°F [2°C 至 8°C])	室溫下 (低於 86°F [30°C])	室溫下 (低於 86°F [30°C])	冷藏 (36°F 至 46°F [2°C 至 8°C])
3 mL Ryzodeg [®] U100 FlexTouch [®]	直到有效期限	28 天 (4 週)	28 天 (4 週)	28 天 (4 週)

17 病人諮詢資訊

病人間切勿共用Ryzodeg[®] FlexTouch注射筆裝置

指示病人切勿與他人共用Ryzodeg[®] FlexTouch注射筆裝置，即使已換過針頭亦同，共用會帶來傳播病毒性病原體的風險[請參閱警語與注意事項(5.1)]。

高血糖或低血糖

告知病人低血糖為胰島素最常見的不良反應。告知病人低血糖的症狀。告知病人低血糖可能影響其專注力與反應力。這在特別倚賴這些能力的情況中(例如駕駛或操作其他機械)可能造成風險。指示經常發生低血糖或低血糖的警示徵兆較不顯著或無徵兆的病人在駕駛或操作機械時應特別小心。

指示病人在胰島素療程改變時容易發生高血糖或低血糖。指示病人胰島素療程的改變應在嚴密醫療監督下進行[請參閱警語與注意事項(5.2)]。

用藥失誤

告知病人每次注射前務必查看胰島素的標籤[請參閱警語與注意事項(5.4)]。

指示病人在注射Ryzodeg[®]時，必須按壓按鈕直到劑量顯示窗顯示為0為止，然後保持針頭在皮膚中並慢慢數到6。劑量顯示窗歸0時，需等到6秒過後才算完成劑量投遞。若針頭提前拔除，病人可能看到針頭尖端流出胰島素。若有此情況，則劑量並未完整投遞(劑量不足可能達到20%)，病人應提高檢查血糖值的頻率，並可能需要額外投予胰島素。

- 若持續按壓按鈕後劑量顯示窗並未顯示為0，則病人所用的針頭可能堵塞。在此情況中，病人**並未接受到任何**胰島素—即使劑量顯示窗顯示的數值已和原本設定的劑量不同。
- 若病人拿到堵塞或受損的針頭，指示病人依使用說明中第15個步驟所述更換針頭，並重複使用說明中從新針頭開始以及準備您的Ryzodeg[®] FlexTouch注射筆章節中的所有步驟。**確保病人選擇所需的完整劑量。**

若病人經常會不按建議將針頭保持在皮膚下，則可能需要略微調高刻度上的胰島素劑量以達到病人的血糖目標。

指示病人不要重複使用針頭。每次注射前必須裝上新針頭。重複使用針頭會增加針頭堵塞的風險，這可能導致劑量不足或過量。

指示病人切勿使用針筒將Ryzodeg[®]從FlexTouch拋棄式胰島素預填注射筆中抽出。

投藥

只有溶液為澄清無色且無可見的顆粒物質時，方可使用 Ryzodeg[®]。

必須指示病人不可稀釋 Ryzodeg[®]或將其與任何其他胰島素或溶液混合[請參閱用法用量(2.1)]。

處置低血糖與特殊狀況的處理

應指示病人如何進行自行處置程序，包括血糖監測、適當的注射技術以及低血糖和高血糖的處置。必須指示病人如何處理特殊情況，例如間發狀況(疾病、壓力或情緒障礙)、不足或遺漏的胰島素劑量、不慎投予過高的胰島素劑量、食物攝取不足及未用餐[請參閱警語與注意事項(5.3)]。

請病人參考Ryzodeg[®]仿單中關於胰島素治療潛在副作用的額外資訊，包括脂肪代謝障礙(以及在相同身體區域內輪換注射部位的必要性)、體重增加、過敏反應及低血糖。

有生育能力的女性

指示病人若懷孕或考慮懷孕時應通知其專業醫護人員。

處方藥(Rx Only)

*Novo Nordisk[®]、Ryzodeg[®]、FlexTouch[®]、LEVEMIR[®]及 NovoFine[®]*均為 Novo Nordisk A/S 的註冊商標。

© 2019 Novo Nordisk

製造商：

Novo Nordisk A/S

DK-2880 Bagsværd, Denmark

製造廠：Novo Nordisk A/S

Hallas Alle 1, DK-4400 Kalundborg, Denmark (主成分)

Novo Alle 1, DK-2880 Bagsværd, Denmark(成品)

Novo Nordisk Production SAS45, Avenue d'Orleans, F-28000 Chartres, France (成品)

Brennum Park 1, DK-3400 Hillerød, Denmark(包裝)

台灣諾和諾德藥品股份有限公司
台北市敦化南路二段 207 號 10 樓
電話 02-7704-9988
傳真 02-2377-0111
網址 www.novonordisk.com.tw

使用說明

Ryzodeg®FlexTouch® 100 units/ml

- 請勿與他人共用您的 Ryzodeg® FlexTouch® 預填式注射筆，即使有更換針頭。您有可能會使他人感染或被他人感染。
- Ryzodeg® FlexTouch® 為預填式可拋棄注射筆，含有 300 單位的 Ryzodeg® (insulin degludec 與 insulin aspart 注射液) 100 units/ml。您一次可注射 1~80 單位。增加的最小單位為 1 單位。
- 失明或有視力問題的病人，如果沒有受過注射筆使用訓練的人從旁協助，不應使用注射筆。

Ryzodeg® 注射所需耗材：

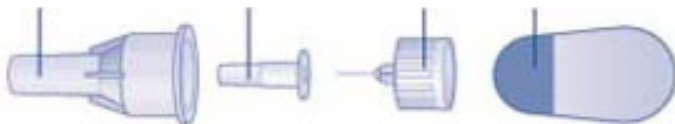
- Ryzodeg® FlexTouch 筆
- 新的 NovoFine® 或 NovoTwist® 拋棄式針頭
- 酒精棉片
- 一個用來裝使用完的筆及針頭的罐子。見本使用說明之最後段落“注射後”。

準備你的 Ryzodeg® FlexTouch 注射筆：

- 將手用肥皂和清水洗淨。
- 開始準備您的注射之前，檢查 Ryzodeg® FlexTouch 標籤以確認您使用正確的胰島素類型。這對使用超過一種類型以上的胰島素的人而言特別重要。
- Ryzodeg® 應為澄清無色。如果 Ryzodeg® 成雲霧狀或有顏色，請勿使用。
- 請勿使用超過效期(印於標籤上)或使用超過 28 天後的 Ryzodeg®。
- 每次注射務必使用新的針頭以確保無菌並防止針頭阻塞。請不要重複使用或和他人共用針頭。這可能會造成傳染或被傳染疾病。

NovoFine®

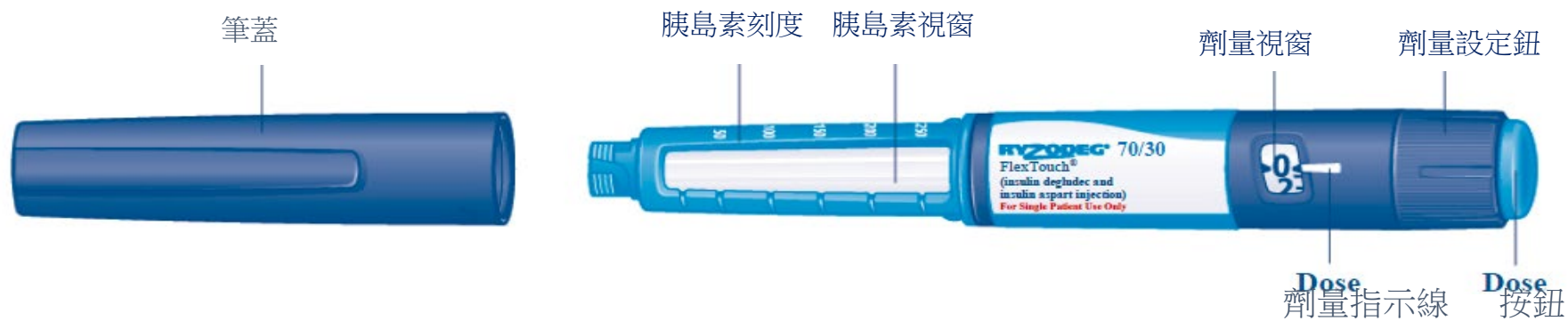
針頭外蓋 針頭內蓋 針頭 保護片



NovoTwist®

針頭外蓋 針頭內蓋 針頭 保護片

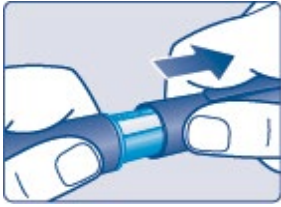




(圖 A)

步驟 1：

- 拉開筆蓋(如圖 B)。



(圖 B)

步驟 2：

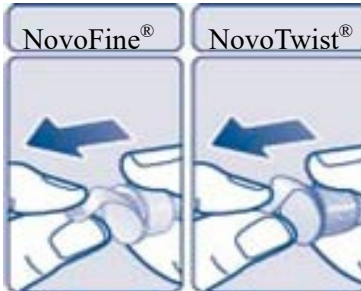
- 檢查注射筆中的液體(見圖 C)。Ryzodeg[®]應為澄清無色。如果成雲霧狀或變色，請勿使用。



(圖 C)

步驟 3：

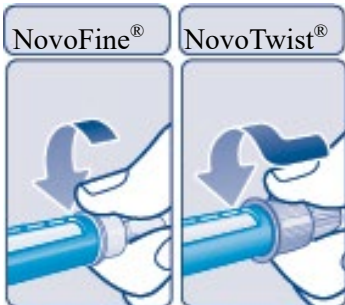
- 取一支新針頭，並撕下保護片(見圖 D)。



(圖 D)

步驟 4：

- 將針頭筆直地裝到注射筆。緊密地旋入(見圖 E)。

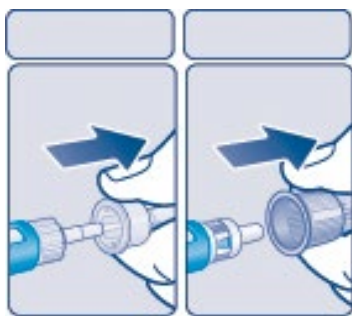


(圖 E)

步驟 5：

- 拉開針頭外蓋，請勿丟棄外蓋(見圖 F)。

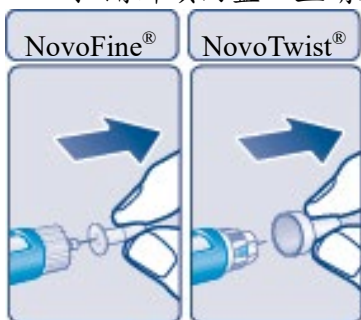
NovoFine[®] NovoTwist[®]



(圖 F)

步驟 6：

- 拉開針頭內蓋，並請將內蓋丟棄(見圖 G)。



(圖 G)

排空您的 Ryzodeg® FlexTouch 注射筆

步驟 7：

- 旋轉劑量設定鈕至 2 單位(見圖 H)。



(圖 H)

步驟 8：

- 將針頭向上握住您的注射筆，以手指輕彈注射筆數次以使氣泡聚集於上端(見圖 I)。



(圖 I)

步驟 9：

- 將針頭向上握住您的注射筆，按壓按鈕，直到劑量視窗回歸至 0。務必確認 0 和劑量指示線對齊。
- 在針頭頂端應有一滴胰島素出現(見圖 J)。
 - 若針頭頂端沒有出現液滴，請重複步驟 7~9，最多 6 次。
 - 若依然未出現一滴胰島素，請更換針頭，然後再次重複步驟 7~9。



(圖 J)

設定劑量

步驟 10：

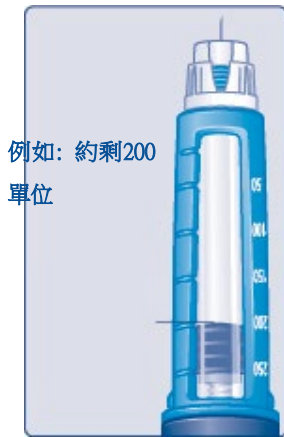
檢查確定劑量設定鈕設定為 0。

- 旋轉劑量設定鈕至所需注射的劑量單位數。劑量指示線須對齊所需劑量(見圖 K)。
- 如果您設定了錯誤的劑量，僅需前後轉動劑量設定鈕到正確的劑量。
- 偶數單位印在刻度上。
- 奇數單位以刻度線表示。



(圖 K)

- Ryzodeg[®] FlexTouch 注射筆胰島素刻度能讓您知道注射筆中還剩多少胰島素 (見圖 L)。



(圖 L)

- 要如何判斷 Ryzodeg[®] FlexTouch 注射筆還剩多少胰島素？
 - 當胰島素即將用罄時轉動劑量設定鈕直到停止。劑量視窗會顯示剩餘劑量數。若劑量視窗顯示 80，這表示您的注射筆至少剩餘 80 單位劑量。
 - 若劑量視窗顯示小於 80，則顯示的數字即為您的注射筆所剩餘的單位數。

注射

- 依照醫師或護理師所指導的注射方法使用 Ryzodeg[®]注射筆。您的醫師或護理師應告訴您是否需要捏起皮膚。
- Ryzodeg[®]可用於大腿、上臂或腹部之皮下注射。
- 每次注射請更換 (輪換) 注射部位，以降低注射部位發生脂肪代謝障礙 (皮膚凹陷或增厚) 和局部皮膚類澱粉沉積症 (皮膚出現腫塊) 的風險。不可每次都注射在同一注射部位。不可注射在皮膚有凹陷、增厚或腫塊處。不可注射在皮膚有觸痛、瘀青、鱗狀、硬化、疤痕或受損處。

步驟 11：

- 選擇注射部位並以酒精棉片清潔該區(見圖 M)。靜待皮膚乾燥再注射。



(圖 M)

步驟 12：

- 將針頭插入皮膚(見圖 N)。
- 務必確認您可以看到劑量視窗。請勿用手指觸碰劑量視窗。這樣可能會影響到注射。



(圖 N)

步驟 13：

- 按壓按鈕直到劑量視窗回到 0(見圖 O)。
- 0 和劑量指示線對齊。您可以聽到或感覺到喀一聲。



(圖 O)

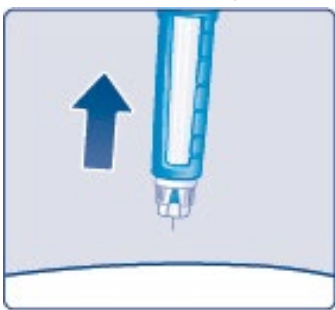
- 當劑量視窗顯示為 0 後讓針頭停留於皮下至少 6 秒鐘(見圖 P)。
- 當劑量視窗顯示為”0”後須過 6 秒鐘後您才確實注射到足夠劑量。
- 若您在數到 6 秒鐘前即將針頭拔出，您可能會在針頭尖端看到胰島素流出。
- 若你在針頭尖端看到胰島素流出，這表示您並沒有接受到足夠劑量。若此情況發生，您需更加頻繁監測您的血糖值因為您可能需要更多胰島素。



(圖 P)

步驟 14：

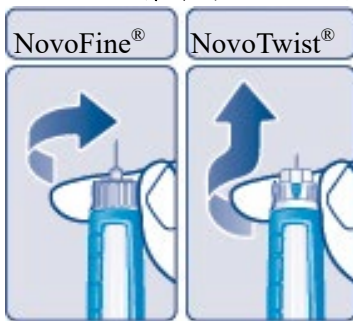
- 將針頭從皮膚拉起來(見圖 Q)。
- 如果注射部位有血出現，請用棉花棒輕輕按壓。**請勿揉。**



(圖 Q)

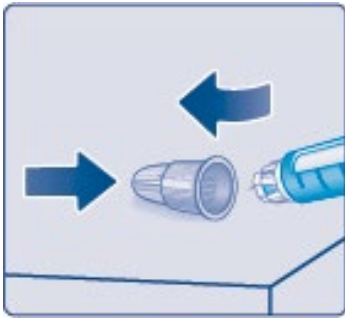
步驟 15：

- 將針頭小心地從筆上移除並丟棄(見圖 R)。
- **請勿**嘗試去將針頭內蓋裝回去。您可能會不小心地扎傷自己。



(圖 R)

- 若您**沒有**裝廢棄針頭的容器，小心地將針頭尖端導入針頭外蓋(見圖 S)，將針頭移除下來，並盡快丟棄。

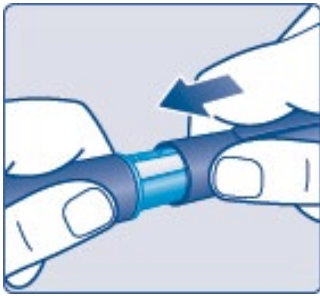


(圖 S)

- **請勿**收納帶針頭的注射筆。移除針頭可避免針頭滲漏，堵塞，也可避免空氣進入注射筆。

步驟 16：

- 請將筆蓋蓋回注射筆(見圖 T)



(圖 T)

注射後：

- 將使用完畢的 Ryzodeg[®]注射筆和針頭丟棄到裝廢棄針頭的容器。不要將針頭和使用過後的筆和家庭廢棄物一起丟棄。
- 若您沒有裝廢棄針頭的容器，您也許可用具以下特點之家用容器代替：
 - 厚重的塑膠
 - 有可被緊閉、抗穿刺的蓋子，不會使針頭露出的容器
 - 直立且平穩的容器
 - 抗漏的容器
 - 有恰當標示內有危險廢棄物的容器
- 當您的廢棄針頭罐子快要裝滿時，你需要依據你社區的指示正確丟棄裝有廢棄針頭的容器。也許會有關於如何丟棄使用過後的針頭及針筒的說明或當地法律。請勿重複使用或與他人共用針頭或針筒。
- 請勿將廢棄針頭的容器和家用廢棄物一起丟棄，除非您的社區指示您可以這麼做。請勿重複使用廢棄針頭的容器。

我應如何保存我的 Ryzodeg[®]注射筆？

使用前

- 未使用的 Ryzodeg[®]注射筆應儲存於冰箱 36°F 至 46°F (2°C 至 8°C)間。

- 請勿冷凍。若經冷凍則請勿使用 Ryzodeg[®]。
- 若儲存於冰箱中，未開封的筆可以用至保存期限。

使用中

- 將您目前使用中的筆儲存於冰箱 36°F 至 46°F (2°C 至 8°C)間或存放在低於 86°F (30°C)室溫環境中。
- Ryzodeg[®]儲存應遠離熱源並避光。
- 就算注射筆中仍有胰島素且在保存期限內，您的 Ryzodeg[®]注射筆開封後存放於冰箱或室溫 28 天即應丟棄，。

有關如何安全有效的使用 Ryzodeg[®]

- 請保持您的注射筆和針頭放置在小孩拿不到的地方。
- 注射時，永遠使用新的針頭
- 請勿與他人共用您的注射筆和針頭。這可能會造成您傳染或被傳染疾病