



# 諾胰保 諾特筆

## Tresiba FlexTouch

衛部菌疫輸字第 001054 號

限由醫師使用

版本日期 2022-11-03

版次 3

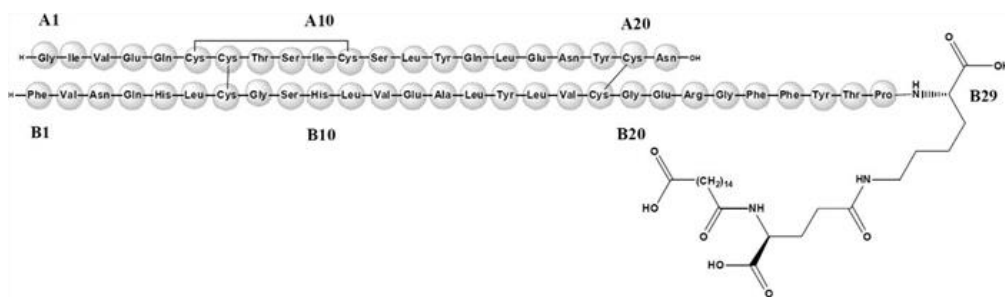
### 1 性狀

#### 1.1 有效成分及含量

Tresiba<sup>®</sup> (Insulin degludec 針劑) 是一種長效型基礎人類胰島素類似物，用於皮下注射。Insulin degludec 的生產流程包括在酵母菌 (*Saccharomyces cerevisiae*) 中以重組去氧核糖核酸 (DNA) 表現，接著進行化學修飾。

Insulin degludec 與人類胰島素的差異在於缺少 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)。Insulin degludec 的分子式為 C<sub>274</sub>H<sub>411</sub>N<sub>65</sub>O<sub>81</sub>S<sub>6</sub>，分子量為 6103.97。其結構如下：

圖1：Tresiba<sup>®</sup> 的結構式



劑量：100單位/mL (U-100)：3 mL FlexTouch<sup>®</sup> 拋棄式預填注射筆

#### 1.2 賦形劑

100單位/mL 的無活性成分為：甘油 19.6 mg/mL、苯酚 1.50 mg/mL、間甲酚 1.72 mg/mL、鋅 32.7 mg/mL 及注射用水。

Tresiba<sup>®</sup> 的酸鹼值 (pH) 約為 7.6。可能會加入鹽酸或氫氧化鈉以調整 pH。

#### 1.3 劑型

注射液劑

#### 1.4 藥品外觀

Tresiba<sup>®</sup> 是一種無菌、澄清無色的水性溶液，含 100 單位/mL (U-100) 的 insulin degludec。

### 2 適應症

Tresiba<sup>®</sup> 適用於治療一歲以上糖尿病患者，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 Tresiba<sup>®</sup> 小於 5 個單位的兒童病人

## 3 用法及用量

## 3.1 用法用量

## 3.1.1 投藥重要說明

- 投藥前務必查看胰島素的標籤[請參閱警語及注意事項(5.1.4)]。
- 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Tresiba®。
- 注射Tresiba®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。[請參閱警語及注意事項(5.1.2)及副作用/不良反應(8.1.2, 8.3)]
- 在病人胰島素療法的變更期間，請增加血糖監測頻率。[請參閱警語及注意事項(5.1.2)]
- 視力受損的病人使用 Tresiba® 必須小心，可能需要依據刻度盤旋轉的喀答聲以設定注射劑量。
- 請勿以靜脈注射、肌肉注射的方式或裝於胰島素輸注幫浦中投予Tresiba®。
- 請勿稀釋Tresiba®，或將其與任何其他胰島素藥品或溶液混合。
- 請勿將Tresiba®從Tresiba®注射筆移轉到針筒進行投藥[請參閱警語及注意事項(5.1.4)]。

## 3.1.2 一般給藥說明

- 每支 Tresiba® U-100 注射筆含有 300 單位的 Tresiba® U-100，注射劑量以「單位」計算，每次注射請勿超過 80 單位。
- 使用Tresiba® U-100 FlexTouch®注射筆時，請勿進行劑量換算。**Tresiba® U-100 FlexTouch**注射筆的劑量顯示視窗會顯示將給予的胰島素單位數，不需進行換算。
- 對於成人病人，每天1次，在一天中的任意時間注射Tresiba®到皮下。
- 對於兒童病人，每天1次，在一天中的同一時間注射Tresiba®到皮下。
- 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Tresiba®的劑量。
- 建議每次增加劑量應間隔3至4天。
- 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[請參閱警語及注意事項(5.1.3)]。
- 對於成人病人，指示忘記用藥的病人發現有藥物未使用時，在非就寢的時間內注射Tresiba®每日劑量。指示病人應確保兩次Tresiba®連續注射之間間隔至少8小時。
- 對於兒童病人，指示忘記用藥的病人聯絡其醫療照護者以獲得指示，並密集監控血糖直到下一次該注射Tresiba®時。

## 3.1.3 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型糖尿病病人中，建議的Tresiba®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胰島素，並於每日三餐間分次投予。一般情況下，在不曾接受胰島素治療的第1型糖尿病病人中，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型糖尿病病人中，建議的Tresiba®起始劑量為10單位每天1次

## 3.1.4 用於已接受胰島素治療病人的起始劑量

第1型糖尿病與第2型糖尿病的成人病人：

以和長效型(long-acting)或中效型(intermediate-acting)胰島素每日總劑量相同的劑量單位數開始Tresiba<sup>®</sup>治療。

第1型糖尿病與第2型糖尿病的兒童病人(一歲以上)：

以和長效型或中效型胰島素每日總劑量80%的劑量單位數開始Tresiba<sup>®</sup>治療，以減少低血糖風險[見警語及注意事項(5.1.2)]。

## 4 禁忌

Tresiba<sup>®</sup>禁用於：

- 低血糖發作時[請參閱警語及注意事項(5.1.3)]。
- 對Tresiba<sup>®</sup>或其任一種賦形劑過敏的病人[請參閱警語及注意事項(5.1.5)]。

## 5 警語及注意事項

## 5.1 警語/注意事項

5.1.1 病人間切勿共用Tresiba<sup>®</sup> FlexTouch<sup>®</sup>注射筆

Tresiba<sup>®</sup> FlexTouch<sup>®</sup>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。

## 5.1.2 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(5.1.3)]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[請參閱副作用/不良反應(8.2、8.3)]。

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Tresiba<sup>®</sup>治療時，請遵循用藥建議。[請參閱用法及用量(3.1.4)]。

## 5.1.3 低血糖

低血糖為胰島素(包括Tresiba<sup>®</sup>)最常見的不良反應[請參閱副作用/不良反應(8.2)]。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。Tresiba<sup>®</sup>或任何胰島素均不應於低血糖發作時使用[請參閱禁忌(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[請參閱藥理特性(10.2)]，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，Tresiba<sup>®</sup>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[請參閱特殊族群注意事項(6.6、6.7)]。

#### 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。

#### 5.1.4 用藥失誤引起的低血糖

曾有不慎混淆基礎胰島素藥品與其他胰島素(尤其是速效型胰島素)的報告。為了避免Tresiba<sup>®</sup>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要查看胰島素的標籤。請勿將Tresiba<sup>®</sup>從Tresiba<sup>®</sup>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[請參閱用法及用量(3.1.1)和警語及注意事項(5.1.3)]。

#### 5.1.5 過敏與過敏反應

胰島素藥品(包括Tresiba<sup>®</sup>)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Tresiba<sup>®</sup>；依標準照護治療並監測病人，直到症狀和徵兆解除為止。Tresiba<sup>®</sup>禁用於對insulin degludec或任一種賦形劑曾發生過敏反應的病人[請參閱禁忌(4)]。

#### 5.1.6 低血鉀症

所有胰島素藥品(包括Tresiba<sup>®</sup>)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中(例如：使用降鉀藥物的病人、使用對血清鉀濃度敏感藥物的病人)應監測鉀濃度。

#### 5.1.7 併用PPAR- $\gamma$ 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)- $\gamma$ 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Tresiba<sup>®</sup>)及PPAR- $\gamma$ 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- $\gamma$ 促進劑治療或降低劑量。

## 6 特殊族群注意事項

### 6.1 懷孕

#### 風險總結

一個未發表的試驗資料和懷孕期間使用Tresiba<sup>®</sup>的已發表文獻尚未確定有藥物相關的重大先天缺陷、流產或是其他對孕婦及胎兒不利結果的風險。在一項隨機分配、平行組及開放性標示活性對照臨床試驗中，包含91位第一型糖尿病懷孕女性接受每日投予一次Tresiba<sup>®</sup>及insulin aspart，從妊娠第8至13週或是受孕前開始，並未觀察到明確證據表示使用Tresiba<sup>®</sup>與母體或胎兒的風險有關[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



的暴露量在大鼠與兔子各約為人體暴露劑量5倍與10倍劑量下(人類暴露劑量皆以人類皮下劑量0.75U/kg/day時計算)，觀察到胚胎著床前與著床後損失以及內臟/骨骼異常。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%。在患有妊娠前糖尿病且臨孕期HbA<sub>1c</sub>>7的婦女，懷孕發生重大先天缺陷的預估背景風險為6~10%，臨孕期HbA<sub>1c</sub>>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。

### 臨床考量

#### 疾病相關之孕婦及/或胚胎/胎兒風險

妊娠前糖尿病病人在懷孕期間發生低血糖和高血糖的頻率較高。懷孕中控制不良的糖尿病會增加孕婦糖尿病酮酸中毒、子癲前症、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。

經評估效益大於風險下，懷孕期間可考慮使用Tresiba<sup>®</sup>治療。

### 資料

#### 人類資料

在一項開放性標示臨床試驗中，185名第一型糖尿病的懷孕女性病人投予Tresiba<sup>®</sup>(每天一次)或insulin detemir(每天一次或每天兩次)，兩組皆每天於餐時併用insulin aspart 2至4次，懷孕的結果和胎兒及新生兒健康方面在兩組間並沒有顯著的藥物相關差異。兩個治療組之間，嚴重低血糖和低血糖的受試者比例相似，嚴重低血糖和低血糖的定義[見副作用/不良反應(8.1)]。兩組妊娠期間血糖控制不佳和樣本數少是本試驗的侷限性。

大約三分之二的嬰兒，在嬰兒臍帶血檢測到insulin degludec的濃度高於該測定方法的最低定量濃度。

#### 動物資料

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21U/kg/day以及兔子以皮下注射3.3U/kg/day時(以人類皮下注射劑量0.75 U/kg/day進行計算，分別約為人類暴露量[AUC]的5倍[大鼠]和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。

## 6.2 哺乳

### 風險總結

目前沒有關於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]。哺乳的優點應與哺乳母親對於Tresiba<sup>®</sup>需求以及Tresiba<sup>®</sup>或母親既有疾病對被哺乳嬰兒可能產生之副作用一起考量。

由於許多藥物(包括人類胰島素)均會分泌到人類乳汁中，因此為哺乳女性投予insulin degludec時應謹慎小心。正在哺乳中的女性糖尿病病人可能需要調整胰島素劑量、飲食計劃或兩者。

### 資料

在泌乳大鼠中，Insulin degludec在乳汁中的濃度低於在血漿中的濃度。

## 6.4 小兒

以Tresiba<sup>®</sup>控制血糖的安全性與療效在一歲以上第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未確立其安全性與療效。

Tresiba<sup>®</sup>於一歲以上患有第1型/第2型糖尿病兒童的作用已於一個適當、控制良好的試驗及藥動試驗(試驗族群包含一歲以上第1型糖尿病兒童)中證實[見藥物動力學特性(11)及臨床試驗資料(12.2)]

。Tresiba<sup>®</sup>於一歲以上患有第2型糖尿病兒童的作用亦在適當、控制良好的第2型糖尿病成人病人試驗證實[見臨床試驗資料(12.4)]。

對一歲以上、已經在使用胰島素的兒童病人，減少Tresiba<sup>®</sup>起始劑量以降低低血糖風險[見用法及用量(3.1.4)]。

## 6.5 老年人

在對照臨床試驗中[請參閱臨床試驗資料(12)]，1102位接受Tresiba<sup>®</sup>治療的第1型糖尿病病人中共有77位(7%)年齡在65歲以上，並有9位(1%)年齡在75歲以上。2713位接受Tresiba<sup>®</sup>治療的第2型糖尿病病人中共有670位(25%)年齡在65歲以上，並有80位(3%)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。

這項安全性試驗 (DEVOTE)，總計收錄 3818 位第 2 型糖尿病病人接受 Tresiba<sup>®</sup> 治療，其中 1983 人 (52%) 為 65 歲以上，381 人 (10%) 為 75 歲以上。這些病人的次群體分析並未發現安全性或療效方面的差異。

然而，為老年病人投予Tresiba<sup>®</sup>時仍應小心謹慎，因無法排除某些老年人對Tresiba<sup>®</sup>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。

## 6.6 肝功能不全

在一項比較健康受試者與肝功能不全受試者(輕度、中度及重度肝功能不全)的試驗中，並未發現Tresiba<sup>®</sup>的藥動學有差異[請參閱藥物動力學特性(11)]。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Tresiba<sup>®</sup>的劑量。

## 6.7 腎功能不全

在臨床試驗中[請參閱臨床試驗資料(12)]，1102位接受Tresiba<sup>®</sup>治療的第1型糖尿病病人中共有75位(7%)的eGFR低於60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>，並有1位(0.1%)的eGFR低於30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>。2713位接受Tresiba<sup>®</sup>治療的第2型糖尿病病人中共有250位(9%)的eGFR低於60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>，並無病人的GFR低於30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>。

在安全性試驗 (DEVOTE) 中，3818 位接受 Tresiba<sup>®</sup> 治療的第 2 型糖尿病病人，有 1429 人 (37.4%) 的 eGFR 低於 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>，108 人 (2.8%) 低於 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>。這些病人的次群體分析並未發現安全性或療效方面的差異。

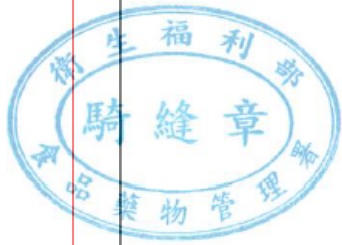
在一項比較健康受試者與腎功能不全受試者(包括末期腎病受試者)的試驗中，並未發現Tresiba<sup>®</sup>的藥動學有任何臨床相關差異[請參閱藥物動力學特性(11)]。然而，如同所有的胰島素藥品，在腎功能不全病人中應加強血糖監測，並根據個人需求調整Tresiba<sup>®</sup>的劑量。

## 7 交互作用

表1中包含與Tresiba<sup>®</sup>的臨床重大藥物交互作用。

表1：與Tresiba<sup>®</sup>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、fibr



	ates、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：	Tresiba <sup>®</sup> 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。
<b>可能使Tresiba<sup>®</sup>降血糖效果減弱的藥物</b>	
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：	Tresiba <sup>®</sup> 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。
<b>可能使Tresiba<sup>®</sup>降血糖效果增強或減弱的藥物</b>	
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：	Tresiba <sup>®</sup> 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。
<b>可能掩蓋低血糖之徵兆和症狀的藥物</b>	
藥物：	β阻斷劑、clonidine、guanethidine及reserpine
施行措施：	Tresiba <sup>®</sup> 與這些藥物併用時，可能需要提高血糖監測頻率。

## 8 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

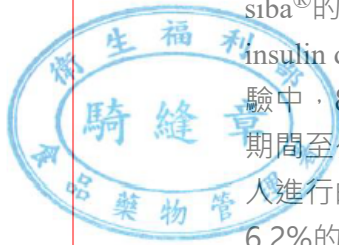
#### 8.1.1 下列不良反應亦在其他章節中討論：

- 低血糖[請參閱警語及注意事項(5.1.3)]
- 用藥失誤引起的低血糖 [請參閱警語及注意事項 (5.1.4)]
- 過敏與過敏反應[請參閱警語及注意事項(5.1.5)]
- 低血鉀症[請參閱警語及注意事項(5.1.6)]

#### 8.1.2 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Tresiba<sup>®</sup>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。

在一項針對使用過胰島素的第一型糖尿病成人病人進行的為期52週的試驗中，68.9%接受Tre



siba<sup>®</sup>的病人在基期時抗insulin degludec抗體呈陽性和12.3%的病人在試驗期間至少出現一次抗insulin degludec抗體。在一項針對使用過胰島素的第一型糖尿病兒童病人進行的為期52週的試驗中，84.1%接受Tresiba<sup>®</sup>的病人在基期時抗insulin degludec抗體呈陽性，5.8%的病人在試驗期間至少出現一次抗insulin degludec抗體。在一項針對未使用過胰島素的第二型糖尿病成人病人進行的為期52週試驗中，1.7%接受Tresiba<sup>®</sup>的病人在基期時抗insulin degludec抗體呈陽性，6.2%的病人在試驗期間至少出現一次抗insulin degludec抗體。在這些試驗中，96.7%到99.7%對抗insulin degludec抗體呈陽性的病人對抗人體胰島素抗體也會呈陽性。

## 8.2 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9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12個月的試驗中評估Tresiba<sup>®</sup>的安全性。Tresiba<sup>®</sup>治療的心血管安全性，曾在一項雙盲、事件驅動試驗中，針對第2型糖尿病、罹病中位時間2年且有心血管事件高風險的病人進行評估。[請參閱臨床試驗資料(12)]。

表2中的資料是1102位第1型糖尿病成人暴露Tresiba<sup>®</sup>的結果，在3個開放性試驗中Tresiba<sup>®</sup>的平均暴露期為34週。平均年齡為43歲，其中1%高於75歲。57%為男性、81%為白人、2%為黑人或非裔美國人，以及4%為西語裔。平均身體質量指數(BMI)為26 kg/m<sup>2</sup>。平均糖尿病病期為18年，而基期時的平均糖化血紅素(HbA<sub>1c</sub>)為7.8%。基期時分別有11%、16%、7%及0.5%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87 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>，而有7%的病人eGFR低於60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>。

表3中的資料是2713位第2型糖尿病成人暴露Tresiba<sup>®</sup>的結果，在6個開放性試驗中Tresiba<sup>®</sup>的平均暴露期為36週。平均年齡為58歲，其中3%高於75歲。58%為男性、71%為白人、7%為黑人或非裔美國人，以及13%為西語裔。平均BMI為30 kg/m<sup>2</sup>。平均糖尿病病期為11年，而基期時的平均HbA<sub>1c</sub>為8.3%。基期時分別有14%、10%、6%及0.6%的參與者通報神經病變、眼睛病變、腎病變及心血管疾病病史。基期時的平均eGFR為83 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>，而有9%病人的eGFR低於60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>。

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Tresiba<sup>®</sup>治療受試者中，發生的常見不良反應(不包括低血糖)分別列於表2及表3。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。

174個一歲以上第1型糖尿病兒童病人的Tresiba<sup>®</sup>平均暴露期為48週。平均年齡為10歲；其中1-5歲佔25%，6-11歲佔40%，12-17歲佔35%。55.2%為男性、78.2%為白人、2.9%為黑人或非裔美國人，以及4%為西語裔。平均BMI為18.7 kg/m<sup>2</sup>。平均糖尿病病期為3.9年，而基期時的HbA<sub>1c</sub>為8.2%。接受Tresiba<sup>®</sup>之一歲以上第1型糖尿病兒童病人常見不良反應與表2所列相似。

表2：接受Tresiba<sup>®</sup>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	Tresiba <sup>®</sup> (n = 1,102)
鼻咽炎	23.9 %
上呼吸道感染	11.9 %



頭痛	11.8 %
鼻竇炎	5.1 %
腸胃炎	5.1 %

表3：接受Tresiba<sup>®</sup>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	Tresiba <sup>®</sup> (n=2,713)
鼻咽炎	12.9 %
頭痛	8.8 %
上呼吸道感染	8.4 %
腹瀉	6.3 %

### 低血糖

在使用胰島素(包括Tresiba<sup>®</sup>)的病人中最常觀察到的不良反應為低血糖[請參閱警語及注意事項(5.1.3)]。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Tresiba<sup>®</sup>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。

在患有第1型糖尿病之成人與兒童病人及患有第2型糖尿病成人病人開放性臨床試驗中隨機分配到Tresiba<sup>®</sup>組且發生至少1次低血糖發作的百分比[請參閱臨床試驗資料(12)]，分別列於表4及表5。重度低血糖在開放性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。重度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(±痙攣)，可能需要治療者(glucagon或靜脈注射葡萄糖)。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4：在開放性成人及兒童臨床試驗中，第1型糖尿病病人在Tresiba<sup>®</sup>治療下發生至少1次重度低血糖或低血糖<sup>§</sup>發作的百分比(%)

	試驗A 成人+Insulin aspart 52 週	試驗B 成人+Insulin aspart 26 週	試驗C 成人+Insulin aspart 26週		試驗J 兒童+Insulin aspart 52週
	Tresiba <sup>®</sup>	Tresiba <sup>®</sup>	每天同一時間 使用Tresiba <sup>®</sup>	交替時間使 用Tresiba <sup>®</sup>	Tresiba <sup>®</sup>
	(N=472)	(N=301)	(N=165)	(N=164)	(N=174)

重度低血糖*					
病人百分比	12.3%	10.6%	12.7%	10.4%	17.8%
低血糖§					
病人百分比	95.6%	93.0%	99.4%	93.9%	98.3%

\*兒童重度低血糖：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(±痙攣)，可能需要治療者(glucagon或靜脈注射葡萄糖)。

§ 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5：在開放性成人臨床試驗中，第2型糖尿病病人在Tresiba®治療下發生至少1次重度低血糖或低血糖§發作的百分比(%)

	試驗D + 1至2種 OAD*不曾接受胰 島素治療 52週	試驗E + 1至2種 OAD*不曾接受胰 島素治療 26週	試驗F ± 1至3種 OAD*不曾接受胰 島素治療 26週	試驗G T2DM ± 0至3種OA D* 26週		試驗H T2DM ± 0 至2種OAD* +Insulin aspart 52週	試驗I T2DM ± 1 至2種OAD* 不曾接受胰 島素治療 26週
	Tresiba® (N=766)	Tresiba® (N=228)	Tresiba® (N=284)	Tresiba® (N=226)	Tresiba® (交替時 間) (N=230)	Tresiba® (N=753)	Tresiba® (N=226)
<b>重度低血糖</b>							
病人百分比	0.3%	0	0	0.9%	0.4%	4.5%	0.4%
<b>低血糖§</b>							
病人百分比	46.5%	28.5%	50%	43.8%	50.9%	80.9%	42.5%

\* OAD：口服抗糖尿病藥物、§ 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)。

#### 過敏反應

任何胰島素(包括Tresiba®)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

及注意事項(5.1.5)]。有0.9%的Tresiba<sup>®</sup>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Tresiba<sup>®</sup>)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 [請參閱用法及用量(3.1.1)]。在臨床計劃中，有0.3%的Tresiba<sup>®</sup>治療病人通報脂肪代謝障礙、脂肪增生或脂肪萎縮。

#### 注射部位反應

使用Tresiba<sup>®</sup>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3.8%的Tresiba<sup>®</sup>治療病人發生注射部位反應。

#### 體重增加

胰島素治療(包括Tresiba<sup>®</sup>)中可能發生體重增加，目前將其歸因於胰島素的合成代謝反應。在臨床計劃中經過52週的治療後，接受Tresiba<sup>®</sup>治療的第1型糖尿病病人平均增加1.8 kg，而接受Tresiba<sup>®</sup>治療的第2型糖尿病病人平均增加3.0 kg。

#### 周邊水腫

胰島素(包括Tresiba<sup>®</sup>)可能導致鈉滯留及水腫。在臨床計劃中，有0.9%的第1型糖尿病病人及3.0%的第2型糖尿病病人在接受Tresiba<sup>®</sup>治療時發生周邊水腫。

### 8.3 上市後經驗

Tresiba<sup>®</sup>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。

## 9 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 [請參閱警語及注意事項(5.1.3、5.1.6)]。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。

## 10 藥理特性

### 10.1 作用機轉

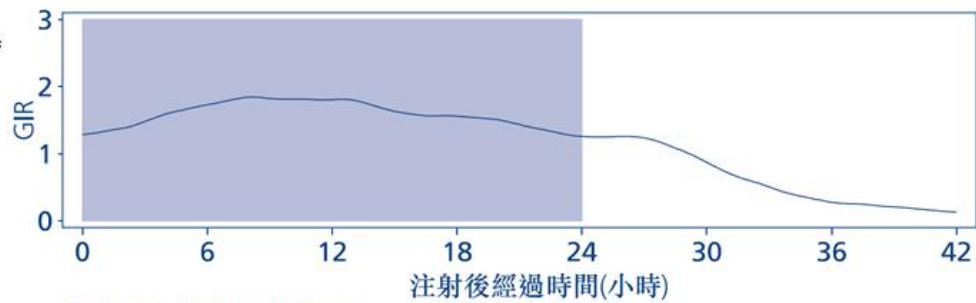
胰島素(包括Tresiba<sup>®</sup>)的主要活性為調節葡萄糖代謝。胰島素及其類似物會刺激周邊葡萄糖吸收(尤其是骨骼肌及脂肪)及抑制肝臟葡萄糖生成而降低血糖。胰島素也會抑制脂肪水解和蛋白質水解，並促進蛋白質合成。Tresiba<sup>®</sup>注射到皮下組織後會形成多六聚體，產生皮下insulin degludec團。

Tresiba<sup>®</sup>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。

### 10.2 藥效藥理特性

在一項納入21位第1型糖尿病病人的正常血糖葡萄糖鉗制試驗中，於每天1次給藥8天後測量Tresiba<sup>®</sup>的降血糖效果。圖2顯示在第1型糖尿病病人中，經過8次每天1次皮下注射0.4 U/kg Tresiba<sup>®</sup>後，Tresiba<sup>®</sup>隨時間的藥效學反應。

圖2：在第1型糖尿病病人中，Tresiba<sup>®</sup> 0.4 U/kg劑量下的平均GIR概況(穩定狀態)



灰色區域代表24小時區間

治療 — IDeg 0.4 U/kg

Tresiba<sup>®</sup> 0.4 Units/kg劑量下的平均最大降血糖效果(GIR<sub>max</sub>)為2.0 mg/kg/min，觀察到的時間中位數為用藥後12小時。每天1次注射8劑時，最後一劑治療後Tresiba<sup>®</sup>的降血糖效果可持續至少42小時。

在第1型糖尿病病人中，Tresiba<sup>®</sup>治療達到穩定狀態後，總降血糖效果的受試者內每日變化為20% (AUC<sub>GIR,τ,SS</sub>的受試者內變異係數)。

在正常血糖鉗制試驗中，第1型糖尿病病人接受每天1次投藥8天後，Tresiba<sup>®</sup>在24小時期間的總降血糖效果在0.4 Units/kg至0.8 Units/kg的劑量間約略隨劑量按比例增加。

在正常血糖鉗制試驗中，每天1次注射8天後，投予相同劑量並在24小時期間進行評估時，0.4 Units/kg Tresiba<sup>®</sup> U-100及0.4 Units/kg Tresiba<sup>®</sup> U-200(目前未申請上市)的總降血糖效果大致相當。

### 10.3 臨床前安全性資料

#### 致癌性、致突變性、生殖力受損

不曾在動物中進行標準的2年致癌性試驗以評估insulin degludec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(6.7 Units/kg/day)的52週試驗中，Sprague-Dawley大鼠接受3.3、6.7及10 Units/kg/day的insulin degludec皮下給藥，相較於0.75 Units/kg/day的人類皮下劑量達到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。

並未針對insulin degludec進行基因毒性檢測。

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Unit/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，並未影響交配表現及生殖力。

### 11 藥物動力學特性

#### 吸收

在第1型糖尿病病人中，0.4 U/kg Tresiba<sup>®</sup>每天1次皮下給藥8天後，達到最大insulin degludec濃度(447



2 pmol/L)的時間中位數為9小時( $t_{max}$ )。第1劑Tresiba<sup>®</sup>後，開始出現的時間中位數約為1小時。

皮下投予0.4 Units/kg至0.8 Units/kg的Tresiba<sup>®</sup>後，總insulin degludec濃度(亦即暴露量)的增加與劑量成比例。穩定狀態下，投予相同Unit/kg劑量時Tresiba<sup>®</sup> U-100及Tresiba<sup>®</sup> U-200(目前未申請上市)間的insulin degludec總暴露量與最大暴露量大致相當。

Insulin degludec濃度在Tresiba<sup>®</sup>投藥3至4天後達到穩定狀態[請參閱用法及用量(3.1.2)]。

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。體外蛋白質結合試驗的結果證實，Insulin degludec與其他蛋白質結合藥物間並無臨床相關的交互作用。

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。平均而言，穩定狀態下的半衰期(不考慮劑量)約為25小時。Tresiba<sup>®</sup>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。投予0.4 Units/kg的單劑皮下劑量後，Insulin degludec的平均清除率(mean apparent clearance)為0.03 L/kg (在70 kg病人中為2.1 L/h)。

**特殊族群**

兒童 -

從199個第1型糖尿病兒童受試者(1~<18歲)中進行族群藥動分析。體重是Tresiba<sup>®</sup>清除率一個重要的共變因(covariate)。在校正體重後，在穩定狀態下的Tresiba<sup>®</sup>暴露量與年齡無關。

老年人 -

經過2回每天1次皮下0.4 Units/kg劑量之Tresiba<sup>®</sup>或insulin glargine的6天給藥期後，在13位年輕成人(18至35歲)及14位老年(≥ 65歲)第1型糖尿病病人比較對Tresiba<sup>®</sup>的藥動學及藥效學反應。平均而言，在年輕成人及老年人中，穩定狀態下Tresiba<sup>®</sup>的藥動學及藥效學特性類似，不過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Tresiba<sup>®</sup>藥動學的影響-使用Tresiba<sup>®</sup>劑量為unit/kg。整體而言，Insulin degludec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探討BMI對Tresiba<sup>®</sup>藥動學的影響-使用Tresiba<sup>®</sup>劑量為unit/kg。在第1型糖尿病受試者中並未觀察到Tresiba<sup>®</sup>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Tresiba<sup>®</sup>降血糖效果降低的趨勢。

人種與族裔 -

已進行過一項Tresiba<sup>®</sup>的藥動學及藥效學試驗，對象為患有第2型糖尿病之非西語裔或拉丁裔的黑人或非裔美國人受試者(n = 18)、西語裔或拉丁裔的白人受試者(n = 22)以及非西語裔或拉丁裔的白人受試者(n = 23)使用Tresiba<sup>®</sup>劑量為unit/kg。在所研究的人種與族裔群組間Tresiba<sup>®</sup>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Tresiba<sup>®</sup>藥動學及藥效學的影響進行過試驗[請參閱特殊族群注意事項(6.1)]。

腎功能不全 -

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Tresiba<sup>®</sup>後，進行Tresiba<sup>®</sup>的藥動學試驗。腎功能依肌酸酐清除率(Clcr)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)。相較於腎功能正常的受試者，除了ESRD受試者表現出類似的暴露量，在輕度至重度腎功能不全的受試者中，Tresiba<sup>®</sup>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%。並未發現不同腎功能不全次族群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Tresiba<sup>®</sup>的清除率( $CL/F_{IDeg,SD}$ ) [請參閱特殊族群注意事項(6.7)]。

肝功能不全

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Tresiba<sup>®</sup>後，進行Tresiba<sup>®</sup>的藥動學試驗。肝功能以Child-Pugh分數定義，從5分(輕度肝功能不全)至15分(重度肝功能不全)。在健康受試者與肝功能不全受試者間，並未發現Tresiba<sup>®</sup>的藥動學有差異[請參閱特殊族群注意事項(6.6)]。

## 12 臨床試驗資料

在3個針對第1型糖尿病成人病人之隨機分配、開放性、達標治療、活性對照試驗，及1個針對大於一歲以上第1型糖尿病兒童病人之隨機分配、開放性、達標治療、活性對照試驗中，評估每天1次(每天同一時間或每天任意時間)投予Tresiba<sup>®</sup>並與餐時胰島素併用的療效。在6項隨機分配、開放性、達標治療、活性對照試驗中，針對第2型糖尿病成人病人，評估每天1次(每天同一時間或每天任意時間)投予Tresiba<sup>®</sup>並與餐時胰島素併用或與常見口服抗糖尿病藥物併用的療效。

接受Tresiba<sup>®</sup>治療的成人病人達到的血糖控制水平與LANTUS (insulin glargine 100 Unit/mL)及LEVEMIR (insulin detemir)治療病人達到的水平類似，相較於sitagliptin則達到統計顯著改善。

### 12.1 第1型糖尿病 - 成人

成人病人中，Tresiba<sup>®</sup>每天同一時間投藥，並與餐時投予之速效型胰島素類似物併用  
試驗A

在一項針對629位第1型糖尿病病人的52週、隨機分配、開放性、多中心試驗中評估Tresiba<sup>®</sup>的療效(試驗A)。病人經隨機分配到晚餐時投予Tresiba<sup>®</sup>每天1次組或insulin glargine U-100每天1次(根據核准仿單)組。每一餐前均為兩組受試者投予 insulin aspart。

試驗族群的平均年齡為43歲，平均糖尿病病期為18.9年。58.5%為男性。93%為白人，1.9%為黑人或非裔美國人。5.1%為西語裔。有8.6%的病人其 $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 。平均BMI約為 $26.3 \text{ kg/m}^2$ 。

第52週時，Tresiba<sup>®</sup>組與insulin glargine U-100組間 $HbA_{1c}$ 較基期降幅的差值為-0.01%，95%信賴區間為[-0.14%；0.11%]且達到預設的非劣性邊界(0.4%)。請參閱表6，試驗A。

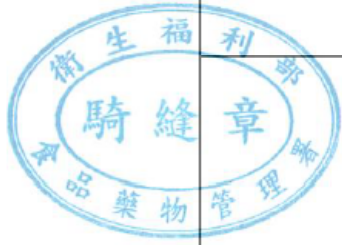
試驗B

在一項針對455位第1型糖尿病病人的26週、隨機分配、開放性、多中心試驗中評估Tresiba<sup>®</sup>的療效(試驗B)。病人經隨機分配到晚上投予Tresiba<sup>®</sup>每天1次組或晚上投予insulin detemir每天1次組。8週後，Insulin detemir可改為每天2次給藥。試驗結束時，有67.1%的受試者為insulin detemir每天1次給藥。試驗結束時，有32.9%的受試者為insulin detemir每天兩次給藥。每一餐前均為兩組受試者投予insulin aspart。

試驗族群的平均年齡為41.3歲，平均糖尿病病期為13.9年。51.9%為男性。44.6%為白人，41.1%為非印度裔亞洲人，0.4%為黑人或非裔美國人。4.4%為西語裔。有4.4%的病人其 $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 。平均BMI約為 $23.9 \text{ kg/m}^2$ 。

第26週時，Tresiba<sup>®</sup>組與insulin detemir組間 $HbA_{1c}$ 較基期降幅的差值為-0.09%，95%信賴區間為[-0.23%；0.05%]且達到預設的非劣性邊界(0.4%)。請參閱表6，試驗B。

**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Tresiba<sup>®</sup>與Insulin glargine U-100的試驗(試驗A)第52週結果，以及一項比較Tresiba<sup>®</sup>與Insulin detemir的試驗(試驗B)第26週結果**



	試驗A		試驗B	
	Tresiba® +Insulin aspart組	Insulin glargine U-100 +Insulin aspart組	Tresiba® +Insulin aspart組	Insulin detemir + Insulin aspart組
<b>N</b>	<b>472</b>	<b>157</b>	<b>302</b>	<b>153</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
基期	7.7	7.7	8.0	8.0
試驗結束	7.3	7.3	7.3	7.3
相較於基期的調整後平均變化量*	-0.36	-0.34	-0.71	-0.61
估計治療差異[95% CI] Tresiba®組 – basal insulin U-100組	-0.01 [-0.14;0.11]		-0.09 [-0.23;0.05]	
試驗結束時達到HbA <sub>1c</sub> < 7%的比例	39.8%	42.7%	41.1%	37.3%
<b>FPG (mg/dL)</b>				
基期	165	174	178	171
試驗結束	141	149	131	161
相較於基期的調整後平均變化量	-27.6	-21.6	-43.3	-13.5
<b>每日基礎胰島素劑量</b>				
基期平均值	28 U	26 U	22 U	22 U
試驗結束時的平均劑量	29 U <sup>1</sup>	31 U <sup>1</sup>	25 U <sup>2</sup>	29 U <sup>2</sup>
<b>每日餐前胰島素劑量</b>				
基期平均值	29 U	29 U	28 U	31 U
試驗結束時的平均劑量	32 U <sup>1</sup>	35 U <sup>1</sup>	36 U <sup>2</sup>	41 U <sup>2</sup>

<sup>1</sup>第52週時

<sup>2</sup>第26週時

\*使用變異數分析(ANOVA)分析治療結束返診時HbA<sub>1c</sub>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<sub>1c</sub>作為共變數。

在試驗A中，Tresiba®組中有14.8%的受試者，Insulin glargine組中有11.5%的受試者在HbA<sub>1c</sub>量測時資料缺失。

在試驗B中，Tresiba<sup>®</sup>組中有6.3%的受試者，Insulin detemir組中有9.8%的受試者在HbA<sub>1c</sub>量測時資料缺失。

試驗C：成人病人中，Tresiba<sup>®</sup>每天同一時間或每天任意時間投藥，並與餐時投予之速效型胰島素類似物併用

在一項針對493位第1型糖尿病病人的26週、隨機分配、開放性、多中心試驗中評估Tresiba<sup>®</sup>的療效。病人經隨機分配到Tresiba<sup>®</sup>每天1次注射(每天同一時間)組(於晚上正餐時)、Tresiba<sup>®</sup>每天1次注射(每天任意時間)組或insulin glargine U-100每天1次注射(根據核准仿單)組。設計Tresiba<sup>®</sup>每天任意時間組是要模擬每天1次給藥間隔短時間及長時間交替的最差注射排程(亦即劑量間交替間隔8至40小時)。該組中Tresiba<sup>®</sup>給藥排定在週一、週三及週五的早上，以及週二、週四、週六及週日的晚上。每一餐前均為所有組受試者投予insulin aspart。

試驗族群的平均年齡為43.7歲，平均糖尿病病期為18.5年。57.6%為男性。97.6%為白人，1.8%為黑人或非裔美國人。3.4%為西語裔。有7.4%的病人其eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>。平均BMI約為26.7 kg/m<sup>2</sup>。

第26週時，Tresiba<sup>®</sup>交替時間投藥組與insulin glargine U-100組間HbA<sub>1c</sub>較基期降幅的差值為0.17%，95%信賴區間為[0.04%；0.30%]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治療的第1型糖尿病成人病人，一項比較Tresiba<sup>®</sup>每天1次(每天同一時間與交替時間)與Insulin glargine U-100的試驗第26週結果**

	每天同一時間使用Tresiba <sup>®</sup> +Insulin aspart	Tresiba <sup>®</sup> 交替時間+Insulin aspart組	Insulin glargine U-100 +Insulin aspart組
<b>N</b>	165	164	164
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
基期	7.7	7.7	7.7
試驗結束	7.3	7.3	7.1
相較於基期的調整後平均變化量*	-0.41	-0.40	-0.57
估計治療差異[95% CI]Tresiba <sup>®</sup> 交替時間組 - Insulin glargine U-100組	0.17 [0.04;0.30]		
試驗結束時達到HbA <sub>1c</sub> < 7%的比例	37.0%	37.2%	40.9%
<b>FPG (mg/dL)</b>			
基期	179	173	175
試驗結束	133	149	151



相較於基期的調整後平均變化量	-41.8	-24.7	-23.9
<b>每日基礎胰島素劑量</b>			
基期平均值	28 U	29 U	29 U
試驗結束時的平均劑量	32 U	36 U	35 U
<b>每日餐前胰島素劑量</b>			
基期平均值	29 U	33 U	32 U
試驗結束時的平均劑量	27 U	30 U	35 U

\*使用變異數分析(ANOVA)分析治療結束返診時HbA<sub>1c</sub>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<sub>1c</sub>作為共變數。在試驗C中，Tresiba<sup>®</sup>組(同一時間與交替時間分別)有15.8%及15.9%的受試者，Insulin glargine組有7.9%的受試者在HbA<sub>1c</sub>量測時資料缺失。

## 12.2 第1型糖尿病—大於一歲以上兒童病人

試驗J：大於一歲以上兒童，Tresiba<sup>®</sup>每天同一時間投藥，並與餐時投予之速效型胰島素類似物併用

在一項針對350位第1型糖尿病病人的26週、隨機分配、開放性、多中心試驗中評估Tresiba<sup>®</sup>的療效(試驗J)。病人經隨機分配到Tresiba<sup>®</sup>每天1次注射組或insulin detemir每天1次或2次注射組。使用insulin detemir每天2次的受試者，會在早餐及晚上(晚餐或睡前)接受這兩次劑量。每一餐前均為兩組受試者投予insulin aspart。試驗最後，36%受試者使用insulin detemir每天1次，64%受試者使用insulin detemir每天2次。

試驗族群的平均年齡為10歲，其中1~5歲佔24%；6~11歲佔39%；12~17歲佔36%。平均糖尿病病期為4年。55.4%為男性。74.6%為白人，15.7%為非印度裔亞洲人，2.9%為黑人或非裔美國人。2.9%為西語裔。平均體重z-score為0.31。

第26週時，Tresiba<sup>®</sup>組與insulin detemir組間HbA<sub>1c</sub>較基期降幅的差值為0.15%，95%信賴區間為[-0.03%；0.33%]且達到預設的非劣性邊界(0.4%)。請參閱表8。

**表8：針對餐時接受Insulin aspart治療之大於1歲以上第1型糖尿病兒童病人，一項比較Tresiba<sup>®</sup>與Insulin Detemir的試驗第26週的結果**

	<b>Tresiba<sup>®</sup>+ Insulin aspart</b>	<b>Insulin detemir +Insulin aspart</b>
<b>N</b>	174	176
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
基期	8.2	8.0
試驗結束(第26週時)	8.0	7.7
相較於基期的調整後平均變化量*	-0.19	-0.34

估計治療差異[95% CI] Tresiba <sup>®</sup> 組 對 Insulin detemir組	0.15[-0.03;0.33]	
FPG (mg/dL)		
基期	162	151
試驗結束(第26週時)	150	160
相較於基期的調整後平均變化量	52.0	59.6
<b>每日基礎胰島素劑量</b>		
基期平均值	15 U (0.37 U/kg)	16 U (0.41 U/kg)
試驗結束時的平均劑量	16 U (0.37 U/kg)	22 U (0.51 U/kg)
<b>每日餐前胰島素劑量</b>		
基期平均值	20 U (0.50 U/kg)	20 U (0.52 U/kg)
試驗結束時的平均劑量	23 U (0.56 U/kg)	22 U (0.57 U/kg)

\* 使用變異數分析(ANOVA)分析治療結束返診時HbA<sub>1c</sub>相較於基期的變化量，以治療、地區、性別及年齡組作為固定效應，並以基期HbA<sub>1c</sub>作為共變數。

在試驗J中，Tresiba<sup>®</sup>組中有2.9%的受試者，Insulin detemir組中有6.3%的受試者在26週HbA<sub>1c</sub>量測時資料缺失。

### 12.3 第2型糖尿病 - 成人

試驗D：針對不曾接受胰島素治療的成人病人，Tresiba<sup>®</sup>每天同一時間投藥作為Metformin的附加治療(不論是否併用DPP-4抑制劑)

在一項納入1030位以1或多種口服抗糖尿病藥物(OAD)控制不佳、不曾接受胰島素治療之第2型糖尿病病人的52週、隨機分配、開放性、多中心試驗中評估Tresiba<sup>®</sup>的療效。病人經隨機分配到晚餐時投予Tresiba<sup>®</sup>每天1次組或insulin glargine U-100每天1次(根據核准仿單)組。以metformin單獨治療(82.5%)或併用DPP-4抑制劑(17.5%)作為兩個治療組的背景治療。

試驗族群的平均年齡為59.1歲，平均糖尿病病期為9.2年。61.9%為男性。88.4%為白人，7.1%為黑人或非裔美國人。17.2%為西語裔。有9.6%的病人其eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>。平均BMI約為31.1 kg/m<sup>2</sup>。

第52週時，Tresiba<sup>®</sup>組與Insulin glargine U-100組間HbA<sub>1c</sub>較基期降幅的差值為0.09%，95%信賴區間為[-0.04%；0.22%]且達到預設的非劣性邊界(0.4%)；請參閱表9。

表9：針對接受OAD\*治療的第2型糖尿病成人病人，一項比較Tresiba<sup>®</sup>與Insulin glargine U-100的試驗第52週結果

	Tresiba <sup>®</sup> + OAD*組	Insulin glargine U-100 + OAD*組
N	773	257
HbA <sub>1c</sub> (%)		



基期	8.2	8.2
試驗結束	7.1	7.0
相較於基期的調整後 平均變化量**	-1.06	-1.15
估計治療差異[95% CI] Tresiba®組 - Insulin glargine U-100組	0.09 [-0.04;0.22]	
試驗結束時達到 HbA <sub>1c</sub> < 7%的比例	51.7%	54.1%
<b>FPG (mg/dL)</b>		
基期	174	174
試驗結束	106	115
相較於基期的調整後 平均變化量	-68.0	-60.2
<b>每日胰島素劑量</b>		
基期平均(起始劑量)	10 U	10 U
52週後的平均劑量	56 U	58 U

\* OAD：口服抗糖尿病藥物

\*\* 使用變異數分析(ANOVA)分析治療結束返診時HbA<sub>1c</sub>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<sub>1c</sub>作為共變數。在試驗D中，Tresiba®組中有20.6%的受試者，Insulin glargine組中有22.2%的受試者在HbA<sub>1c</sub>量測時資料缺失。

試驗E：針對不曾接受胰島素治療的成人病人，Tresiba® U-200(目前未申請上市)每天同一時間投藥作為Metformin的附加治療(不論是否併用DPP-4抑制劑)

在一項針對457位基期時以1或多種口服抗糖尿病藥物(OAD)控制不佳、不曾接受胰島素治療之第2型糖尿病病人進行的26週、隨機分配、開放性、多中心試驗中評估Tresiba® U-200的療效。病人經隨機分配到晚餐時投予Tresiba® U-200每天1次組或insulin glargine U-100每天1次(根據核准仿單)組。以metformin單獨治療(84%)或併用DPP-4抑制劑(16%)作為兩個治療組的背景治療。

試驗族群的平均年齡為57.5歲，平均糖尿病病期為8.2年。53.2%為男性。78.3%為白人，13.8%為黑人或非裔美國人。7.9%為西語裔。有7.5%的病人其eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>。平均BMI約為32.4 kg/m<sup>2</sup>。

第26週時，Tresiba® U-200組與insulin glargine U-100組間HbA<sub>1c</sub>較基期降幅的差值為0.04%，95%信賴區間為[-0.11%；0.19%]且達到預設的非劣性邊界(0.4%)。請參閱表10。

表10：針對接受OAD\*治療的第2型糖尿病成人病人，一項比較Tresiba® U-200與Insulin glargine U-100的試驗第26週結果

	Tresiba® U-200 + Met ± DP P-4組	Insulin glargine U-100 + Met ± DPP-4組
N	228	229
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
基期	8.3	8.2
試驗結束	7.0	6.9
相較於基期的調整後平均變化量**	-1.18	-1.22
估計治療差異[95% CI] Tresiba®組 - Insulin glargine U-100組	0.04 [-0.11;0.19]	
試驗結束時達到HbA <sub>1c</sub> < 7% 的比例	52.2%	55.9%
<b>FPG (mg/dL)</b>		
基期	172	174
試驗結束	106	113
相較於基期的調整後平均變化量	-71.1	-63.5

#### 每日胰島素劑量

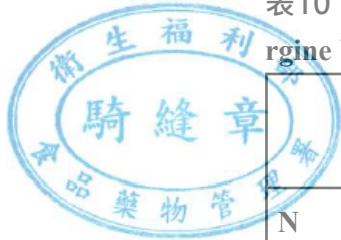
基期平均值	10 U	10 U
26週後的平均劑量	59 U	62 U

\* OAD：口服抗糖尿病藥物

\*\* 使用變異數分析(ANOVA)分析治療結束返診時HbA<sub>1c</sub>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<sub>1c</sub>作為共變數。在試驗E中，Tresiba®組中有12.3%的受試者，Insulin glargine組中有12.7%的受試者在HbA<sub>1c</sub>量測時資料缺失。

試驗F：針對不曾接受胰島素治療的成人病人，Tresiba®每天同一時間投藥作為下列1或多種口服藥物的附加治療：Metformin、Sulfonylurea、Glinide類藥物或Alpha-Glucosidase inhibitors

在一項針對435位基期時以1或多種口服抗糖尿病藥物(OAD)控制不佳、不曾接受胰島素治療之第2型糖尿病病人進行的26週、隨機分配、開放性、多中心、在亞洲執行的試驗中評估Tresiba







®的療效。病人經隨機分配到晚上時投予Tresiba®每天1次組或insulin glargine U-100每天1次(根據核准仿單)組。除了DPP-4抑制劑或thiazolidinedione類藥物，兩個治療組均繼續使用試驗前口服抗糖尿病藥物作為背景治療。

試驗族群的平均年齡為58.6歲，平均糖尿病病期為11.6年。53.6%為男性。所有病人均為亞洲人。有10.9%的病人其eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>。平均BMI約為25.0 kg/m<sup>2</sup>。

第26週時，Tresiba®組與insulin glargine U-100組間HbA<sub>1c</sub>較基期降幅的差值為0.11%，95%信賴區間為[-0.03%；0.24%]且達到預設的非劣性邊界(0.4%)。請參閱表11。

**表11：針對接受OAD\*治療的第2型糖尿病成人病人，一項比較Tresiba®與Insulin glargine U-100的試驗第26週結果**

	<b>Tresiba® + OAD*組</b>	<b>Insulin glargine U-100 + OAD*組</b>
<b>N</b>	<b>289</b>	<b>146</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
基期	8.4	8.5
試驗結束	7.2	7.1
相較於基期的調整後平均變化量**	-1.42	-1.52
估計治療差異[95% CI] Tresiba®組 - Insulin glargine U-100組	0.11 [-0.03 ; 0.24]	
<b>試驗結束時達到HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%的比例</b>	<b>40.8%</b>	<b>48.6%</b>
<b>FPG (mg/dL)</b>		
基期	152	156
試驗結束	100	102
相較於基期的調整後平均變化量	-54.6	-53.0
<b>每日胰島素劑量</b>		
基期平均(起始劑量)	9 U	9 U
26週後的平均劑量	19 U	24 U

\* OAD：口服抗糖尿病藥物

\*\* 使用變異數分析(ANOVA)分析治療結束返診時HbA<sub>1c</sub>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<sub>1c</sub>作為共變數。在試驗F中，Tresiba<sup>®</sup>組中有10%的受試者，Insulin glargine組中有6.8%的受試者在HbA<sub>1c</sub>量測時資料缺失。

試驗G：Tresiba<sup>®</sup>用於成人病人，每天同一時間或每天任意時間投藥作為下列一至三種口服藥物的附加治療：Metformin、磺醯尿素或Glinide類藥物或Pioglitazone

在一項針對687位以基礎胰島素單獨治療、口服抗糖尿病藥物(OAD)單獨治療或同時接受基礎胰島素及OAD治療控制不佳之第2型糖尿病病人進行的26週、隨機分配、開放性、多中心試驗中評估Tresiba<sup>®</sup>的療效。病人經隨機分配到Tresiba<sup>®</sup>每天1次注射(每天同一時間)組(於晚上正餐時)、Tresiba<sup>®</sup>每天1次注射(每天任意時間)組或insulin glargine U-100每天1次注射(根據核准仿單)組。設計Tresiba<sup>®</sup>每天任意時間組是要模擬每天1次給藥間隔短時間及長時間交替的最差注射排程(亦即劑量間交替間隔8至40小時)。該組中Tresiba<sup>®</sup>給藥排定在週一、週三及週五的早上，以及週二、週四、週六及週日的晚上。兩個治療組中最多授予3種下列口服抗糖尿病藥物(metformin、磺醯尿素、glinide類藥物或thiazolidinedione類藥物)作為背景治療。試驗族群的平均年齡為56.4歲，平均糖尿病病期為10.6年。53.9%為男性。66.7%為白人，8.9%為非印度裔亞洲人，2.5%為黑人或非裔美國人。10.6%為西語裔。有5.8%的病人其eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>。平均BMI約為29.6 kg/m<sup>2</sup>。

第26週時，Tresiba<sup>®</sup>交替時間組與insulin glargine U-100組間HbA<sub>1c</sub>較基期降幅的差值為0.04%，95%信賴區間為[-0.12%；0.20%]。這項比較達到預設的非劣性邊界(0.4%)。請參閱表12。

表12：針對接受OAD治療的第2型糖尿病成人病人，一項比較Tresiba<sup>®</sup> (同一時間與交替時間)與Insulin glargine U-100的試驗第26週結果\*\*

	每天同一時間使用 Tresiba <sup>®</sup> ± OAD*組	Tresiba <sup>®</sup> 交替 時間 ± OAD*組	Insulin glargine U-100 ± OAD*組
N	228	229	230
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
基期	8.4	8.5	8.4
試驗結束	7.3	7.2	7.1
相較於基期的調整後平均 變化量**	-1.03	-1.17	-1.21
估計治療差異[95% CI] Tresiba <sup>®</sup> 交替時間組 - Insulin glargine U-100組	0.04 [-0.12;0.20]		
估計治療差異Tresiba <sup>®</sup> 交替時間組 - Tresiba <sup>®</sup> 同一時間組	-0.13		

試驗結束時達到 HbA <sub>1c</sub> < 7%的比例	40.8%	38.9%	43.9%
<b>FPG (mg/dL)</b>			
基期	158	162	163
試驗結束	105	105	112
相較於基期的調整後平均 變化量	-54.2	-55.0	-47.5
<b>每日胰島素劑量</b>			
基期平均值	21 U	19 U	19 U
26週後的平均劑量	45 U	46 U	44 U

\* OAD：口服抗糖尿病藥物

\*\* 使用變異數分析(ANOVA)分析治療結束返診時HbA<sub>1c</sub>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<sub>1c</sub>作為共變數。在試驗G中，Tresiba<sup>®</sup>組(同一時間與交替時間)有11.4%的受試者，Insulin glargine組有11.7%的受試者在HbA<sub>1c</sub>量測時資料缺失。

試驗H：Tresiba<sup>®</sup>用於成人病人，每天同一時間投藥，並與餐時投予之速效型胰島素類似物併用

在一項針對992位接受預混胰島素、餐前胰島素單獨治療、基礎胰島素單獨治療、口服抗糖尿病藥物(OAD)單獨治療或任何上述藥物合併治療控制不佳之第2型糖尿病病人進行的52週、隨機分配、開放性、多中心試驗中評估Tresiba<sup>®</sup>的療效。病人經隨機分配到晚餐正餐時投予Tresiba<sup>®</sup>每天1次組或insulin glargine U-100每天1次(根據核准仿單)組。每一餐前均為兩組受試者投予insulin aspart。兩個治療組中最多投予2種下列口服抗糖尿病藥物(metformin或p ioglitazone)作為背景治療。

試驗族群的平均年齡為58.9歲，平均糖尿病病期為13.5年。54.2%為男性。82.9%為白人，9.5%為黑人或非裔美國人。12.0%為西語裔。有12.4%的病人其eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>。平均BMI約為32.2 kg/m<sup>2</sup>。

第52週時，Tresiba<sup>®</sup>組與insulin glargine U-100組間HbA<sub>1c</sub>較基期降幅的差值為0.08%，95%信賴區間為[-0.05%；0.21%]且達到預設的非劣性邊界(0.4%)。請參閱表13。

表13：針對餐時接受Insulin aspart治療並與OAD\*併用的第2型糖尿病病人，一項比較Tresiba<sup>®</sup>與Insulin glargine U-100的試驗第52週結果

	Tresiba <sup>®</sup> + Insulin aspart ± OAD*組	Insulin glargine U-100 + Insulin aspart ± O AD*組
N	744	248



<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
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**	-1.10	-1.18
估計治療差異[95% CI] Tresiba <sup>®</sup> 組 - Insulin glargine U-100組	0.08 [-0.05;0.21]	
試驗結束時達到 HbA <sub>1c</sub> < 7%的比例	49.5%	50.0%
<b>FPG (mg/dL)</b>		
基期	166	166
試驗結束	122	127
相較於基期的調整後平均變化量	-40.6	-35.3
<b>每日基礎胰島素劑量</b>		
基期平均值	42 U	41 U
52週後的平均劑量	74 U	67 U
<b>每日餐前胰島素劑量</b>		
基期平均值	33 U	33 U
52週後的平均劑量	70 U	73 U

\* OAD：口服抗糖尿病藥物

\*\*使用變異數分析(ANOVA)分析治療結束返診時HbA<sub>1c</sub>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<sub>1c</sub>作為共變數。在試驗H中，Tresiba<sup>®</sup>組中有16.1%的受試者，Insulin glargine組中有14.5%的受試者在HbA<sub>1c</sub>量測時資料缺失。

試驗I：Tresiba<sup>®</sup>用於成人病人，每天任意時間投藥，作為下列1至2種口服藥物的附加治療：Metformin、磺醯尿素或Pioglitazone

在針對447位基期時以1或多種口服抗糖尿病藥物(OAD)控制不佳之第2型糖尿病病人進行的一項26週、隨機分配、開放性、多中心試驗中評估Tresiba<sup>®</sup>的療效。病人經隨機分配到Tresiba<sup>®</sup>每天1次任意時間組或sitagliptin每天1次(根據核准仿單)組。兩個治療組的病人亦接受1或2種下列口服抗糖尿病藥物(metformin、磺醯尿素或pioglitazone)的投藥。

試驗族群的平均年齡為55.7歲，平均糖尿病病期為7.7年。58.6%為男性。61.3%為白人。7.



6%為黑人或非裔美國人。21.0%為西語裔。有6%的病人其eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>。平均BMI約為30.4 kg/m<sup>2</sup>。

第26週結束時，Tresiba<sup>®</sup>組中平均HbA<sub>1c</sub>的降幅大於sitagliptin組(p < 0.001)。請參閱表14。

表14：針對接受OAD\*治療的第2型糖尿病成人病人，一項比較Tresiba<sup>®</sup>與Sitagliptin的試驗第26週結果

	Tresiba <sup>®</sup> + OAD*組	Sitagliptin + OAD*組
N	225	222
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
基期	8.8	9.0
試驗結束	7.2	7.7
相較於基期的調整後平均變化量**	-1.52	-1.09
估計治療差異[95% CI] Tresiba <sup>®</sup> 組 - Sitagliptin組	-0.43 [-0.61;0.24] <sup>1</sup>	
試驗結束時達到HbA <sub>1c</sub> < 7%的比例	40.9%	27.9%
<b>FPG (mg/dL)</b>		
基期	170	179
試驗結束	112	154
相較於基期的調整後平均變化量	-61.4	-22.3
<b>每日胰島素劑量</b>		
基期平均值	10 U	N/A
26週後的平均劑量	43 U	N/A

\* OAD：口服抗糖尿病藥物

\*\* 使用變異數分析(ANOVA)分析治療結束返診時HbA<sub>1c</sub>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<sub>1c</sub>作為共變數。在試驗I中，Tresiba<sup>®</sup>組中有20.9%的受試者，Sitagliptin組中有22.5%的受試者在HbA<sub>1c</sub>量測時資料缺失。

<sup>1</sup> p < 0.001；在2.5%水準下評估單尾p值以判定較優性

#### 12.4 安全性試驗

DEVOTE (NCT01959529)：第2型糖尿病及動脈粥狀硬化心血管疾病病人，接受標準治療併用晚餐至睡前每日一次注射 Tresiba<sup>®</sup> 的心血管結果

DEVOTE

為一項多中心、多國、隨機分配、雙盲、活性藥物對照、達標治療、事件驅動的試驗，收錄 7,637 位控制不良的第 2 型糖尿病及動脈粥狀硬化心血管疾病病人，隨機分配接受 Tresiba® 或 insulin glargine U-100 治療。病人的罹病中位時間為 2 年，除了糖尿病及心血管疾病標準治療之外，每日一次在晚餐到睡前接受注射。

病人納入試驗的條件為：50 歲以上，患有穩定的心血管、腦血管、周邊動脈疾病、慢性腎臟病或 NYHA 第 II-III 級慢性心臟衰竭 (納入族群的 85%)；或是 60 歲以上，具有其他特定心血管疾病的風險因子 (納入族群的 15%)。

基期時，人口特性資料及疾病特性，各治療組皆相當。試驗族群的平均年齡為 65 歲，罹患糖尿病的時間平均為 16.4 年。62.6% 為男性，75.6% 為白人，10.9% 為黑人或非裔美國人，10.2% 為亞裔，14.9% 為西語裔。平均 HbA<sub>1c</sub> 為 8.4%，平均身體質量指數 (BMI) 為 33.6 kg/m<sup>2</sup>。基期的平均 eGFR 為 68 mL/min/1.73m<sup>2</sup>，41% 的病人 eGFR 為 60-90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>，35% 為 30-60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>，3% 為 <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>。本試驗納入的病人皆無重度低血糖病史。

基期時，有 72% 的病人接受口服抗糖尿病藥物，84% 接受胰島素治療，病人使用的胰島素類型包括長效型 (60%)、中效型 (14%)、短效型 (37%) 及預混型 (10%)。16% 的病人未曾接受過胰島素治療。基期的背景治療當中，最常見的口服抗糖尿病藥物為 metformin (60%)、sulfonylureas (29%)、DPP-4 抑制劑 (12%)。

在試驗期間，試驗主持人可調整抗糖尿病藥物及心血管藥物，以達到當地照護標準的脂質及血壓目標。

#### 第 2 型糖尿病及動脈粥狀硬化心血管疾病病人的心血管結果

DEVOTE 試驗評估了病人接受 Tresiba® 注射後，重大心血管事件的發生率。Tresiba® 治療組與 insulin glargine U-100 治療組的重大心血管不良事件 (MACE) 發生率相似。

DEVOTE 試驗的主要評估指標為隨機分配至首次發生下列三大心血管不良事件 (MACE) 的時間，包括心血管疾病死亡、非致命心肌梗塞或非致命中風。比較 Tresiba® 治療組與 insulin glargine U-100 治療組的結果時，本試驗預先定義 MACE 風險比 1.3 為排除邊界。試驗結束時，各治療組取得了 98.2% 參與者的主要結果。

Tresiba® 治療組首次發生 MACE 的時間，不劣於 insulin glargine U-100 治療組 (HR : 0.91 ; 95% CI [0.78;1.06] ; 請參閱圖 3)。三項 MACE 主要評估指標及各項摘要結果請參閱表 15。

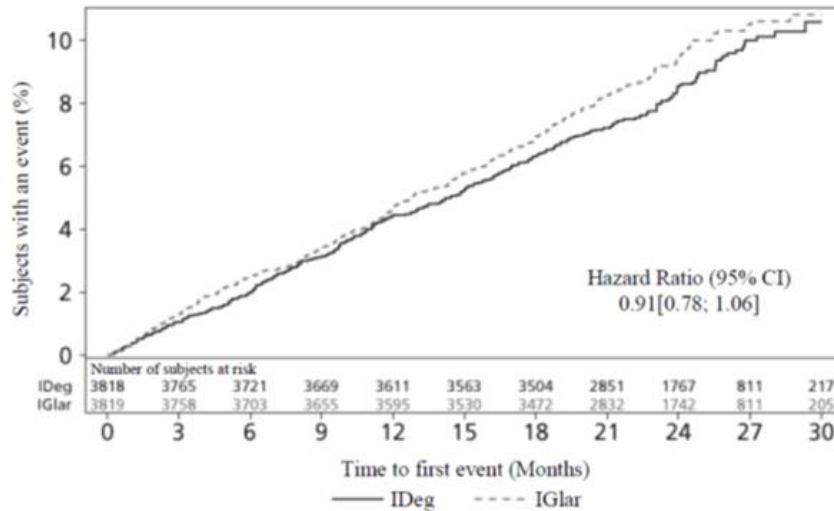
表 15 : DEVOTE 試驗綜合三項 MACE 及各項心血管評估指標分析結果

N	Tresiba®		Insulin glargine U-100		風險比 (95% CI)
	病人人數 (%)	每 100 觀察病人年 (PYO) 的比例*	病人人數 (%)	每 100 觀察病人年 (PYO) 的比例*	
3818			3819		
綜合三項 MACE (首次發生心血管疾病死亡、非致命心肌梗塞或非致命中風)	325 (8.5)	4.41	356 (9.3)	4.86	0.91 [0.78; 1.06]
心血管疾病死亡	136 (3.6)	1.85	142 (3.7)	1.94	

非致命心肌梗塞	144 (3.8)	1.95	169 (4.4)	2.31	
非致命中風	71(1.9)	0.96	79(2.1)	1.08	

\* PYO = 直到首次MACE、死亡或試驗中止前的病人年觀察

圖 3：DEVOTE 試驗中 MACE 首次發生時間的累積事件機率



#### 第 2 型糖尿病及動脈粥狀硬化心血管疾病病人的低血糖結果

本試驗依據預先定義的次要評估指標，逐一檢定重度低血糖的事件和發生率。

重度低血糖的定義為病人需要他人協助積極給予碳水化合物、升糖素或進行其他復甦行為。此期間可能無法測得病人的血糖濃度，但如果血糖升高至正常後神經功能恢復，即足以認定事件是由低血糖所引起。

相較於 insulin glargine U-100 治療組，Tresiba<sup>®</sup>治療組的重度低血糖發生率較低（請參閱表 16）。在基期時及整個試驗期間，兩組間的血糖控制相似。

表 16：DEVOTE 試驗中 Tresiba<sup>®</sup>治療組與 insulin glargine U-100 治療組的重度低血糖事件

	Tresiba <sup>®</sup>	Insulin glargine U-100
N	3818	3819
重度低血糖		
發生事件的病人比例	4.9%	6.6%
估計勝算比 [95%CI] Tresiba <sup>®</sup> /Insulin glargine U-100	0.73 [0.60; 0.89]*	
每 100 觀察病人年 (PYO) 的事件數	3.70	6.25
估計發生率比 [95%CI] Tresiba <sup>®</sup> /Insulin glargine U-100	0.60 [0.48; 0.76]*	

\* 本試驗以顯著水準 5% 進行雙側檢定 (p<0.001)

## 13 包裝及儲存

## 13.1 包裝

Tresiba<sup>®</sup>現有劑型為澄清無色溶液，有下列包裝規格(請參閱表17)。

表17：Tresiba<sup>®</sup>的規格

Tresiba <sup>®</sup>	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

## 13.2 效期

如外包裝所示。

## 13.3 儲存條件

未使用的Tresiba<sup>®</sup>應儲存於2°C至8°C (36°F至46°F)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Tresiba<sup>®</sup>。

儲存條件彙整於表18：

表18：Tresiba<sup>®</sup> FlexTouch的儲存條件

	非使用中(未開封)		開封(使用中)	
	冷藏 (2°C至8°C [36°F至46°F])	室溫下 (低於30°C [86°F])	室溫下 (低於30°C [86°F])	冷藏 (2°C至8°C [36°F至46°F])
3 mL Tresiba <sup>®</sup> U-100 FlexTouch	直到有效期限	56天 (8週)	56天 (8週)	56天 (8週)

## 14 病人使用須知

**病人間切勿共用Tresiba<sup>®</sup> FlexTouch<sup>®</sup>注射筆**

指示病人切勿與他人共用Tresiba<sup>®</sup> FlexTouch注射筆裝置，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[請參閱警語及注意事項(5.1.1)]。

**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[請參閱警語及注意事項(5.1.2)]。

**用藥失誤**

告知病人每次注射前務必查看胰島素的標籤[請參閱警語及注意事項(5.1.4)]。

告知病人Tresiba® FlexTouch注射筆的劑量計上顯示的是即將注射的Tresiba®單位數。不必重新計算劑量[請參閱用法及用量(3.1.2)]。

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

**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。

## 15 其他

### 處方藥(Rx Only)

發行日期：07/2022 版本：9

Novo Nordisk®、Tresiba®、FlexTouch®、Levemir®、NovoFine®及NovoTwist®均為Novo Nordisk A/S的註冊商標。

© 2022 Novo Nordisk

### 製造廠

NOVO NORDISK A/S	NOVO ALLE DK-2880 BAGSVAERD COPENHAGEN DENMARK
Novo Nordisk Production SAS	45, Avenue d'Orleans, F-28000 Chartres, France
Novo Nordisk A/S	Brennum Park DK-3400 Hillerod, Denmark
NOVO NORDISK A/S	HALLAS ALLE, DK-4400 KALUNDBORG, DENMARK

### 藥商

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