

胰妥善™ 注射液

Victoza®

衛署菌疫輸字第 000914 號

本藥限由醫師使用

警語: 甲狀腺C細胞腫瘤風險

Liraglutide達臨床相關的暴露量會造成雄雌兩性的大鼠與小鼠產生劑量相關以及給藥時間相關的甲狀腺C細胞腫瘤。因為臨床或非臨床研究均無法確定其與人體的關聯性，無法確知Victoza®是否會使人體形成甲狀腺C細胞腫瘤，包括甲狀腺髓樣癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC)。Victoza®禁用於個人或是家族有MTC病史病人以及第2型多發性內分泌腫瘤綜合症病人(Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2, MEN 2)。根據在嚙齒類動物研究的發現，因而在臨床試驗中進行血清calcitonin濃度或是甲狀腺超音波監測，伴隨這樣監測可能會增加不必要的甲狀腺手術次數。但無法確知進行血清calcitonin濃度或是甲狀腺超音波監測是否可以降低甲狀腺C細胞腫瘤的風險。病人應被告知有關於甲狀腺腫瘤的風險及相關症狀。[見禁忌(4), 警語及注意事項(5.1)及非臨床毒理學(13.1)]

在臨床試驗中，特別是在那些已患有甲狀腺疾病的病人，有甲狀腺不良反應事件通報案例，包括血中calcitonin濃度增加，甲狀腺腫及甲狀腺腫瘤。

1 適應症

-血糖控制：

Victoza®可單獨使用或與口服降血糖藥物及/或基礎胰島素併用，適用於藉由飲食與運動仍未達理想血糖控制的第2型糖尿病病人，作為血糖控制之輔助治療。

-預防心血管事件：

Victoza®用於已有心血管疾病的第2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。

1.1 重要的使用限制

- 由於嚙齒類動物甲狀腺C細胞腫瘤的研究結果無法確知其與人體的關聯性，Victoza®應給予那些潛在利益大於潛在風險的病人。
- 在上市後的自發性通報中，使用Victoza®治療的病人中，有發生急性胰臟炎，包括致命以及非致命的出血性或是壞死性胰臟炎的案例。尚未有針對胰臟炎病史的病人進行使用Victoza®的研究。有胰臟炎病史的病人在使用Victoza®時，未知是否有較高的胰臟炎風險。有胰臟炎病史的病人，應考慮其他的抗糖尿病治療方法。
- Victoza®並非insulin的替代品。Victoza®不可用於第1型糖尿病病人，或用於治療糖尿病酮酸血症，因為對這些並無治療效益。
- 尚未有餐時胰島素(prandial insulin)與Victoza®併用的研究。

2 劑量及投與方式

Victoza®可在任何時間每日投與一次，以皮下注射方式注射在腹壁、大腿或上臂，無需根據進餐時間給藥。注射部位與投藥時間改變時不需調整劑量。

對於所有病人，Victoza®起始劑量為每日0.6 mg，使用一星期。使用0.6 mg作為起始劑量是為了要減少在調整劑量過程中所造成的腸胃不適症狀，該劑量無法有效控制血糖。在給予每日0.6 mg一星期後，劑量應增加為每日1.2 mg。如果1.2 mg劑量並沒有達到理想的血糖控制時，可增加劑量為1.8 mg。

在開始使用Victoza®，為減少發生低血糖的風險，應該考慮減少併服促胰島素分泌劑或胰島素的劑量(例如sulphonylureas) [見警語及注意事項(5.3)及不良反應(6)]。

當併用Victoza®與insulin時，請分開注射。不可混合。可以將Victoza®與insulin注射在同一個身體部位，但是注射位置不可相鄰。

在每次注射前應檢查Victoza®溶液，只有在溶液呈現澄清無色且無任何異物時才能使用。

如果錯過注射，則每日一次療程應在下一次預計的時間繼續。請勿額外投與或是增加劑量來補足錯過的注射。

基於排除半衰期，如果在最近一次注射後已超過3日，應建議病人重新以0.6 mg劑量開始投與Victoza®。

如此可以減緩因為重新開始療程所造成的胃腸道症狀。在重新開始投與時，醫師應謹慎調整 Victoza[®]劑量。

3 劑型與濃度

皮下注射用溶液，預填式的多次劑量注射筆，可一次投與 0.6 mg, 1.2 mg, 或 1.8 mg (6 mg/mL, 3 mL)。

4 禁忌

- (1) 禁用於個人或是家族有甲狀腺髓樣癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC) 病史的病人，以及有第 2 型多發性內分泌腫瘤綜合症病人 (Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2, MEN 2)。
- (2) 禁用於曾經對 Victoza[®] 或任一賦形劑嚴重過敏者。使用 Victoza[®] 曾通報嚴重過敏反應，包括急性過敏反應及血管性水腫 [見警語及注意事項 (5)]。

5 警語及注意事項

5.1 甲狀腺 C 細胞腫瘤的風險

Liraglutide 在臨床相關的暴露量下，會造成雌雄兩性的大鼠與小鼠產生與劑量相關和治療時間相關的甲狀腺 C 細胞腫瘤(腺腫瘤和/或癌)。[見非臨床毒理學(13.1)]。在大鼠與小鼠身上有檢測出惡性甲狀腺 C 細胞腫瘤。給予大鼠相較於對照組 8 倍臨床暴露量的 liraglutide，罹患癌症在統計學上有顯著的增加。由於臨床或非臨床研究無法確定 liraglutide 誘發啮齒類動物甲狀腺 C 細胞腫瘤與人體的相關性，而無法確知 Victoza[®] 是否會對人體造成甲狀腺 C 細胞腫瘤，包括甲狀腺髓樣癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC) [見警語，禁忌 (4)]。

在臨床試驗中，Victoza[®] 治療組中有 6 個甲狀腺 C 細胞增生的案例報告，而給予對照品病人中有 2 案例發生 (1.3 vs. 1.0 案例/1000 病人年)。這一個給予對照品而發生 MTC 的病人，在試驗前的血清 calcitonin 濃度 >1000 ng/L，暗示了該病人在試驗前就已罹患該疾病。這些所有的案例都是在甲狀腺切除術之後被診斷出來，而手術是依據試驗計畫書特定的常規 calcitonin 血清濃度檢查所發現的異常結果。給予 Victoza[®] 的病人中，6 例中的 5 例在基線值檢查及試驗全過程中都有偏高的 calcitonin 濃度。在試驗進行中，給予 Victoza[®] 和非 Victoza[®] 的受試者中各有一位 calcitonin 濃度升高的情況。

Calcitonin 是在臨床研究開發過程中用於檢測 MTC 的生物標記。在 Victoza[®] 臨床試驗中所使用的血清 calcitonin 分析，最低定量濃度 (lower limit of quantification, LLOQ) 為 0.7 ng/L，而參考範圍上限為女性 5.0 ng/L，男性 8.4 ng/L。在臨床試驗的第 26 及 52 週，與給予安慰劑的病人相比，Victoza[®] 治療組校正後血清 calcitonin 平均濃度值比較高，但是和給予活性對照藥品的病人相比，則相當。在這些時間點，校正後血清 calcitonin 平均濃度值 (~ 1.0 ng/L) 僅略高於 LLOQ，群組間差異大約 0.1 ng/L 或更低。血清 calcitonin 在試驗前低於參考範圍上限的病人之中，在接下來的測量值超過參考範圍上限的，大部分都是那些給予 Victoza[®] 1.8 mg/day 的病人。在試驗治療期間持續測量血清 calcitonin 值達 5-6 個月時，給予 Victoza[®] 1.8 mg/day 的病人有 1.9% 形成新的且持續升高的 calcitonin 值，且高於參考範圍上限，而對照組或是給予 Victoza[®] 0.6 和 1.2mg 劑量的病人只有 0.8-1.1%。在試驗治療期間持續測量血清 calcitonin 值達 12 個月時，給予 Victoza[®] 1.8 mg/day 的病人有 1.3% 形成新的且持續升高的 calcitonin 值 (是指從低於或在參考範圍內升高到高於參考範圍上限者)，而在 Victoza[®] 1.2mg 組，安慰劑組和活性對照藥品組分別為 0.6%，0% 和 1.0%。而其他的情況，Victoza[®] 沒有產生與劑量大小和治療時間長短有直接關聯性的血清 calcitonin 增加。

通常 MTC 病人的 calcitonin 值 >50 ng/L。在 Victoza[®] 臨床試驗中，試驗之前血清 calcitonin <50 ng/L 而後來血清 calcitonin 變成 >50 ng/L 的病人，在 Victoza[®] 治療組中有一位，而在對照組並無發現。那位血清 calcitonin 變成 >50 ng/L 的 Victoza[®] 治療病人，在試驗前為 10.7 ng/L，在第 12 週增加到 30.7 ng/L，而在 6 個月的試驗結束時達到 53.5 ng/L。在最後一次給予 Victoza[®] 後，在超過 2.5 年的追蹤血清 calcitonin 為 22.3 ng/L。在給予對照品病人中，血清 calcitonin 增幅最大者為一位給予 glimepiride 的病人，從基礎值的 19.3 ng/L 增加到第 65 週的 44.8 ng/L，及第 104 週的 38.1 ng/L。那些在一開始的血清 calcitonin <20 ng/L，而後來 calcitonin 上升到 >20 ng/L 的病人中，在 Victoza[®] 治療組中有 0.7%，在安慰劑對照組中有 0.3%，而在活性對照藥品組有 0.5%；在給予 1.8 mg/day Victoza[®] 病人的發生率為 1.1%。目前無法確知這些研究結果的臨床意義。

應告知病人關於 MTC 的風險以及甲狀腺腫瘤的症狀 (例如：頸部腫塊、吞嚥困難、呼吸困難或持續地聲音嘶啞)。無法確知進行血清 calcitonin 濃度或是甲狀腺超音波監測是否可以降低 MTC 的潛在風險，而這些監測可能會增加不必要的處置風險；這是因為血清 calcitonin 檢查的低專一性及甲狀腺疾病的高背景發生率。在健康檢查或是因其他原因進行頸部影像檢查，若發現病人有甲狀腺結節，應轉介給內分泌科醫師做進一步的評估。雖然定期的血清 calcitonin 監測對於 Victoza[®] 治療病人不一定有價值，一旦發現血清中 calcitonin 值有上升，應將病人轉介給內分泌科醫師做進一步的評估。

5.2 胰臟炎

在上市後的自發性通報中，使用 Victoza[®] 治療的病人有發生急性胰臟炎，包括致命以及非致命的出血性或是壞死性胰臟炎的案例。開始使用 Victoza[®] 後，請仔細觀察胰臟炎的症候與症狀 (包括持續的嚴重腹部

疼痛，有時會延伸到背部並且可能伴隨有嘔吐)。若懷疑是胰臟炎，應立刻停用 Victoza[®]，並採取適當措施。若確認為胰臟炎，則不應再繼續使用 Victoza[®]。有胰臟炎病史的病人，請考慮 Victoza[®]以外的抗糖尿病治療方法。

在 Victoza[®]臨床試驗中，Victoza[®]治療組有 13 個胰臟炎案例，而在對照組(glimepiride)中有 1 例(2.7 vs.0.5 案例/1000 病人年)。使用 Victoza[®]的 13 例中有 9 個案例通報為急性胰臟炎，而 4 個案例為慢性胰臟炎。Victoza[®]治療組有一個案例發現有胰臟炎伴隨有組織壞死，並且導致死亡；然而臨床上的因果關係無法被確認。某些病人有其他產生胰臟炎的危險因子，例如膽石症或酒精濫用。僅有少數胰臟炎病史的病人進行過 Victoza[®] 的臨床研究。目前尚不確定胰臟炎病史的病人使用 Victoza[®] 是否會增加胰臟炎的風險。

5.3 併用已知會造成低血糖的藥物

病人使用 Victoza[®]再併用其他促胰島素分泌劑(例如：sulphonylurea)或是 insulin 可能會增加低血糖的風險。降低 sulphonylurea(或是其他併用的促胰島素分泌劑)或 insulin 的劑量可能會降低發生低血糖的風險。[見不良反應 (6.1)]

5.4 腎功能不全

在動物研究或是臨床試驗中，未發現 Victoza[®]有直接腎毒性。在上市後的報告中，以 Victoza[®]治療的病人中，有急性腎衰竭與慢性腎衰竭惡化而有時需要透析的情況[見不良反應 (6.2)]。某些通報案例其病人並無已知潛在的腎臟疾病。通報的案例大部分發生在那些有經歷噁心、嘔吐、腹瀉或脫水的病人[見不良反應 (6.1)]。

部分通報的案例發生在那些同時使用一種或多種已知會影響腎臟功能或體液狀態的藥物。在許多通報案例中，給予支持性療法並停用可能的藥物(包括 Victoza[®])，可回復腎功能。在開始使用或是增加 Victoza[®]劑量時，在腎功能不全的病人應特別注意。[見使用於特定族群8.6]

5.5 過敏反應

上市後的通報中，有嚴重過敏反應的案例(過敏性反應與血管性水腫)發生在使用 Victoza[®]病人。如果發生過敏反應，病人應停用 Victoza[®]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 Victoza[®]發生過敏反應的病人。

使用其他 GLP-1 受體增效劑(receptor agonist)也有發生血管性水腫的案例。有使用其他 GLP-1 受體增效劑，並發生血管性水腫病史的病人，應謹慎使用 Victoza[®]，因為未知這些病人是否會因為 Victoza[®]而發生血管性水腫。

5.7 急性膽囊疾病

在 LEADER 試驗中 [見臨床試驗 (14)]，相較於安慰劑組有 1.9% 病人，Victoza 治療組有 3.1% 病人通報發生膽囊疾病急性事件(例如膽結石或膽囊炎)。大多數事件的病人需要住院或切除膽囊。如果懷疑發生膽結石，應進行膽囊檢查和適當的臨床追蹤。

6 不良反應

6.1 臨床試驗中的經驗

由於臨床試驗是在各種不同的條件下進行，在藥物臨床試驗所觀察到的不良反應發生率無法直接與另一藥物的臨床試驗直接比較，可能也無法反映出實際情況的發生率。

常見的不良反應

表 1 資料來自 5 項血糖控制安慰劑對照試驗 [見臨床試驗 (14.1)]。這些資料反映了 1673 位病人使用 Victoza[®] 的結果，Victoza[®] 平均暴露期間為 37.3 週。病人平均年齡為 58 歲，其中 4% 為 75 歲以上，男性佔 54%。試驗族群當中白人佔 79%，黑人或非裔美國人 6%，亞裔 13%；4% 為西語裔/中南美裔。試驗族群在基準點的糖尿病罹病時間平均 9.1 年，HbA1c 平均值 8.4%。合併族群中，基準點腎功能正常或輕度不全的病人佔 88.1%，中度不全者佔 11.9%。

表 1 為常見的不良反應(排除使用 Victoza[®]引起的低血糖)，這些不良反應的發生率，在 Victoza[®]組為 5% 以上，高於安慰劑組。

表 1：Victoza[®] 治療組病人發生率 $\geq 5\%$ 的不良反應

	安慰劑 N=661	Liraglutide 1.2 毫克 N= 645	Liraglutide 1.8 毫克 N= 1024
不良反應	(%)	(%)	(%)
噁心	5	18	20
腹瀉	4	10	12
頭痛	7	11	10
鼻咽炎	8	9	10
嘔吐	2	6	9
食慾減低	1	10	9
消化不良	1	4	7
上呼吸道感染	6	7	6
便秘	1	5	5
背痛	3	4	5

採用 Cochran-Mantel-Haenszel 加權計算合併試驗的累計比例

在安慰劑組和對照組試驗的分析，常見的不良反應除了低血糖外，其類型和發生率和表 1 所列相似。

其他不良反應

胃腸道不良反應

在一共五項血糖控制安慰劑對照臨床試驗中，因為胃腸道不良反應而退出試驗者，Victoza® 治療組病人為 4.3%，安慰劑組病人為 0.5%。因為胃腸道不良事件退出試驗的情況，主要發生在試驗的前 2-3 個月。

注射部位反應

在五個為期至少 26 週的雙盲臨床試驗中，大約有 2% Victoza® 治療組的病人報告有注射部位的不良反應 (例如：注射部位起疹、紅斑)。小於 0.2% 使用 Victoza® 的病人因注射部位的不良反應而停藥。

低血糖

安慰劑對照試驗中，發生需要他人協助的低血糖事件。

在 5 項為期至少 26 週的血糖控制安慰劑對照臨床試驗中，接受 VICTOZA 治療的病人有 8 人發生需要他人協助治療的低血糖 (每 1000 病人年發生 7.5 次事件)。這 8 位接受 VICTOZA 治療的病人，有 7 人併用 sulfonylurea。

表二：26 週合併療法安慰劑對照試驗中之低血糖發生率 (%) 及年發生率 (次事件/病人年)

	安慰劑對照藥物	Victoza® 治療
併用 Metformin	安慰劑 + Metformin (N = 121)	Victoza® + Metformin (N = 724)
病人無法自行處置	0	0.1 (0.001)
病人能夠自行處置	2.5 (0.06)	3.6 (0.05)
併用 Glimepiride	安慰劑 + Glimepiride (N = 114)	Victoza® + Glimepiride (N = 695)
病人無法自行處置	0	0.1 (0.003)
病人能夠自行處置	2.6 (0.17)	7.5 (0.38)
未分類	0	0.9 (0.05)

併用 Metformin + Rosiglitazone	安慰劑 + Metformin + Rosiglitazone (N = 175)	Victoza® + Metformin + Rosiglitazone (N = 355)
病人無法自行處置	0	0
病人能夠自行處置	4.6 (0.15)	7.9 (0.49)
未分類	1.1 (0.03)	0.6 (0.01)
併用 Metformin + Glimepiride	安慰劑 + Metformin + Glimepiride (N = 114)	Victoza® + Metformin + Glimepiride (N = 230)
病人無法自行處置	0	2.2 (0.06)
病人能夠自行處置	16.7 (0.95)	27.4 (1.16)
未分類	0	0

「病人無法自行處置」定義為，必須由其他人協助治療的事件。

甲狀腺乳頭狀癌

在 Victoza® 的臨床試驗中，Victoza® 治療組有發現 7 個甲狀腺乳頭狀癌案例，而在對照組中有 1 個案例 (1.5 vs.0.5 案例/ 1000 病人年)。這些甲狀腺乳頭狀癌的最大直徑大部分 <1 cm，且是在甲狀腺切除術後的外科病理組織檢查時診斷出來，而手術的進行都是基於計畫書中特定的血清 calcitonin 或是甲狀腺超音波檢查發現。

實驗室檢查

膽紅素

在五項為期至少 26 週的血糖控制試驗中，4% Victoza® 治療組病人的血清膽紅素濃度稍微上升 (上升幅度不超過參考範圍上限 2 倍)，安慰劑組病人有 2.1%，活性對照藥物組病人則有 3.5%。此現象並未伴隨發生其他肝功能檢驗異常。此種個別現況的意義不明。

降鈣素

降鈣素是 MTC 的一項生物標記，在整個臨床研發計畫中均持續測量。在血糖控制試驗結束時，Victoza® 治療組病人的血清降鈣素校正後平均濃度比安慰劑組高，但並未與活性對照藥物進行比較。組別之間的血清降鈣素校正後平均濃度值差異大約為 0.1 ng/L 或更低。治療前降鈣素 <20 ng/L 的病人中，0.7% Victoza® 治療病人的降鈣素升高至 >20 ng/L，安慰劑組病人有 0.3%，活性對照藥物治療病人則有 0.5%。上述現象的臨床意義不明。

脂酶和澱粉酶

在一項腎功能不全病人血糖控制試驗中，相較於基準點，Victoza® 治療組病人的脂酶平均升高 33%，澱粉酶平均升高 15%；安慰劑組病人的脂酶平均減少 3%，澱粉酶平均升高 1%。

在 LEADER 試驗中，有例行測量血清脂酶及澱粉酶。在 Victoza® 治療組患者中，7.9% 在治療期間任何時候的脂酶數值均高於或等於正常值上限的 3 倍，而安慰劑組患者為 4.5%；1% 的 Victoza® 治療組患者在治療期間任何時候的澱粉酶數值均高於或等於正常值上限的 3 倍，而安慰劑組患者為 0.7%。

使用 Victoza® 時，脂酶或澱粉酶升高而沒有胰臟炎的表徵及症狀，其臨床意義不明 [見警語及注意事項 (5.2)]。

生命徵象

Victoza® 對血壓並無不良反應。相較於安慰劑，有發現 Victoza® 治療組的心搏速率每分鐘平均增加 2 到 3 次。尚未證實心搏速率的增加對於長期臨床上的影響 [見警語及注意事項(5.6)]。

免疫原性

如同一般含有蛋白質或肽類的醫藥品，可能會有免疫原的特性，病人在給予 Victoza® 治療後可能會產生 liraglutide 抗體。是否能偵測到抗體形成，高度仰賴檢測的靈敏性和專一性。還有，檢測中偵測到抗體 (包括中和抗體) 的發生率，可能受到數項因素的影響，包括檢測方法、檢體處理、檢體收集時間、併用藥物和潛藏的疾病。基於這些原因，liraglutide 抗體的發生率，無法和其他藥品的抗體發生率直接比較。

在五個為期 26 週或是更長的雙盲臨床試驗中，大約 50-70% Victoza® 治療組的病人在試驗結束後檢查是否有 liraglutide 抗體形成。Victoza® 治療組的病人中，有 8.6% 檢測到低濃度(濃度不需要血清稀釋)的 liraglutide 抗體。在臨床試驗中，並非統一對所有的病人都有進行取樣，這可能低估了有形成抗體病人的實際比例。在 Victoza® 治療組為單一療法的 52 週雙盲試驗中，有 6.9% 病人產生與內生性 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 形成交叉反應的 liraglutide 抗體，而在 Victoza® 治療組為併用療法的 26 週雙盲試驗中，有 4.8% 病人產生此種抗體。在試驗中並未測試這些會產生交叉反應的抗體對於中和內生性 GLP-1 作用的影響力，因此並未評估這些中和效應在臨床上對於內生性 GLP-1 作用的影響。在 52 週單一療法的雙盲試驗中，有 2.3% Victoza® 治療組病人產生對 liraglutide 有中和反應的抗體(in vitro 體外試驗)，而在 26 週併用療法的雙盲試驗中，有 1.0% Victoza® 治療組病人產生對 liraglutide 有中和反應的抗體。

比較所有抗體陽性和所有抗體陰性的病人顯示，抗體形成並未減低 Victoza® 療效。然而，帶有最高效價抗 liraglutide 抗體的 3 位病人接受 Victoza® 治療時，其 HbA1c 並未降低。

在五項 Victoza® 雙盲臨床試驗中，可能與免疫原性(例如：蕁麻疹, 血管性水腫)相關的複合性不良反應，在 Victoza® 治療組中有 0.8%，而在對照組大約 0.4%。在 Victoza® 治療組中的複合性事件中，蕁麻疹大約占了一半。相較於沒有形成 liraglutide 抗體的病人，有形成 liraglutide 抗體的病人未發生更多的免疫原性複合性事件。

在 LEADER 試驗中 [見臨床試驗 (14)]，經抗體檢測，1247 位接受 Victoza® 治療的病人中有 11 位 (0.9%) 偵測出抗 liraglutide 抗體。

在 11 位接受 Victoza® 治療且產生抗 liraglutide 抗體的病人中，均未產生 liraglutide 中和抗體；有 5 位病人 (0.4%) 產生抗原生 GLP-1 的交叉反應抗體。

6.2 上市後使用經驗

以下的額外的不良反應發生在核准上市後通報。由於這些案例都是自主性通報，未知樣本數，因此無法確實地評估發生率或是建立與使用暴露量的關聯性。

- 甲狀腺髓樣癌 [見警語及注意事項 (5.1)]
- 噁心、嘔吐及腹瀉而造成的脫水。[見警語及注意事項(5.4)與病人用藥諮詢資訊(17.3)]
- 血清肌酐酸(creatinine)上升，急性腎衰竭或慢性腎衰竭惡化而有時需要透析的情況。[見警語及注意事項(5.4)與病人用藥諮詢資訊(17.3)]
- 血管性水腫與過敏性反應。[見禁忌(4)，見警語及注意事項(5.5)，病人用藥諮詢資訊(17.5)]
- 過敏反應：發疹與搔癢
- 急性胰臟炎，出血性與壞死性胰臟炎，有時可能會致死 [見警語與注意事項(5.2)]
- 肝膽疾病：肝臟酵素濃度升高、高膽紅素血症、膽汁鬱積、肝炎 [見不良反應(6.1)]

7 藥物交互作用

7.1 口服藥物

Victoza® 會延遲胃排空，因此可能會影響口服併用藥物的吸收。在臨床藥理試驗中，Victoza® 影響試驗口服藥物的吸收程度並不至於造成臨床上的疑慮。儘管如此，當口服藥物與 Victoza® 併用時，仍應小心謹慎。

8 使用於特定族群

8.1 懷孕

風險摘要

動物生殖試驗顯示，在懷孕期間使用本藥品會增加不良發育結果。只有當 Victoza® 對於胎兒的潛在益處大於潛在風險時，才可在懷孕期間使用。

懷孕大鼠在器官形成期間施用 liraglutide，劑量為 1.8 mg/day 的人類最大建議劑量 (MRHD)，大約等於臨床暴露量，liraglutide 暴露可能造成早期胚胎死亡，以及部分胎兒異常失衡。研究顯示，當兔子的全身

性暴露量在低於 MRHD 時的人體暴露量(依血漿 AUC 為基準)，Liraglutide 會造成兔子的生長遲緩以及增加整體的重大異常。

患有控制不良妊娠前糖尿病(血紅素 A1C > 7)的女性，重大先天缺陷的預估背景風險為 6 至 10%。曾有報告指出，血紅素 A1C > 10 的女性，其胎兒重大先天缺陷發生率高達 20 至 25%。在美國一般族群，臨床確認的懷孕中，發生重大先天缺陷和流產的預估背景風險分別為 2-4% 及 15-20%。

臨床考量

疾病相關的母體及(或)胚胎/胎兒風險

懷孕期間糖尿病控制不良，會增加母體發生糖尿病酮酸中毒、子癇前症、自發性流產、早產、死胎、巨嬰症引起分娩併發症(例如會陰損傷及撕裂傷、需要剖腹生產及產後出血)的風險。糖尿病控制不良會增加胎兒發生神經管缺陷、心血管畸形、裂口、死胎、巨嬰症相關罹病率(例如：臂叢神經損傷、缺氧)及新生兒高血糖的風險。

動物試驗資料

於母鼠交配前兩週以劑量 0.1, 0.25 與 1.0 mg/kg/day 皮下注射 liraglutide，經 17 個妊娠天後，全身性暴露量達 MRHD 時的人體暴露量的 0.8, 3 與 11 倍(依血漿 AUC 為基準)。早期胚胎死亡數目於 1.0 mg/kg/day 劑量組有些微增加。異常胚胎、腎臟與血管的變異、顛骨不正常骨化以及更完全之骨化階段於各種劑量下皆有發現。斑點狀肝臟與輕微扭曲的肋骨見於最高劑量時。相較於同期對照組與歷史對照組(concurrent and historical controls)，liraglutide 治療組在劑量 0.1 mg/kg/day 下，造成口咽畸形與(或)喉部開口縮小的發生率較高，而在 0.1 與 0.25 mg/kg/day 劑量下，造成臍疝氣的發生率較高。

於懷孕兔子自第六個妊娠天至第十八個妊娠天內，皮下投與劑量 0.01, 0.025 與 0.05 mg/kg/day liraglutide，所有劑量估計之全身性暴露量皆小於 MRHD(1.8 mg/day)時的人體暴露量(依血漿 AUC 為基準)。在所有劑量下，Liraglutide 使胚胎體重下降並且隨著劑量增加，嚴重畸胎的發生率也增加。在以下這些使用劑量下，畸胎的發生率超過同期對照組與歷史對照組(concurrent and historical controls)：0.01 mg/kg/day (腎臟、肩胛骨)，≥0.01 mg/kg/day (眼睛、前肢)，0.025 mg/kg/day (腦、尾巴與薦椎、大血管與心臟、肚臍)，≥0.025 mg/kg/day (胸骨)，0.05 mg/kg/day (頂骨、大血管)。不正常的骨化與/或骨骼變異發生在頭骨、脊椎與肋骨、胸骨、骨盆、尾巴與肩胛骨；與劑量相關的輕微骨骼變異也被觀察到。內臟異常發生在血管、肺臟、肝臟、與食道。分成兩葉的膽囊在所有實驗組均有發現，但對照組則無。

於懷孕母鼠自第六個妊娠天至斷奶日(泌乳期第二十四天)以劑量 0.1, 0.25 與 1.0 mg/kg/day 皮下注射 liraglutide，全身性暴露量達 MRHD (1.8 mg/day) 的人體暴露量之 0.8, 3 與 11 倍(依血漿 AUC 為基準)。多數經投藥的大鼠有分娩輕微延遲的情況。來自 liraglutide 實驗組母鼠產下的新生鼠其群組平均體重低於對照組產下的新生鼠。以 1 mg/kg/day liraglutide 給藥的母鼠，其產下之公鼠具有躁動行為，身上的血痂也被觀察到。相較於對照組，以 liraglutide 給藥的大鼠其第二代子裔於產後第十四天之群組平均體重有低於對照組的趨勢，但此差異未達統計上意義。

8.3 授乳的母親

風險摘要

尚無資料顯示 Victoza[®] 是否會排入人類的乳汁、對哺乳嬰兒的影響、或對乳汁分泌的影響。liraglutide 會分泌至哺乳大鼠的乳汁中 [見試驗資料]。

考量哺乳對於發育和健康時，應顧及母親的 Victoza[®] 臨床需求，以及 Victoza[®] 或潛在母體狀況是否對哺乳嬰兒有不良作用。

試驗資料

泌乳大鼠的乳汁中 liraglutide 濃度維持不變，大約是母體血清濃度的 50%。

8.4 兒童用藥

針對兒童病人，Victoza[®] 的安全性與效力尚未確立。Victoza[®] 不建議使用於兒童病人。

8.5 老年用藥

血糖控制試驗的 Victoza[®] 治療組中，共有 832 (19.3%) 位病人年齡介於 65 至 74 歲，有 145 (3.4%) 位病人年齡 75 歲以上。在這些病人和較年輕病人之間，並未發現安全性和療效的整體差異，但不排除有些年長病人具較高敏感性。

LEADER 試驗的 Victoza[®] 治療組中 [見臨床試驗 (14)]，基準點時總共有 1738(37.2%) 位病人為 65 至 74 歲，401 (8.6%) 位病人為 75 至 84 歲，以及 17 (0.4%) 位病人為 85 歲以上。在這些病人和較年輕病人之間，並未發現安全性和療效的整體差異。

8.6 腎功能不全

針對腎功能不全病人建議無需劑量調整 [見臨床藥理學 (12.3)]。關於 Victoza[®] 的安全性與有效性已在一個 26 週、中度腎功能不全病人 (eGFR 30~60 mL/min/1.73m²) 的臨床試驗中被評估 [見臨床試驗 (14.3)]。LEADER 試驗的 Victoza[®] 治療組中 [見臨床試驗 (14)]，基準點時總共有 1932 (41.4%) 位輕度腎功能不全的病人，999 (21.4%) 位中度腎功能不全的病人，以及 117 (2.5%) 位重度腎功能不全的病人。在安全性和療效上，這些病人與正常腎功能病人之間未見整體差異。

至於重度腎功能不全的病人，包括腎病末期病人，使用 Victoza[®] 的經驗有限。在上市後的報告中，有急性腎衰竭與慢性腎衰竭惡化而有時需要透析的案例 [見警語及注意事項 (5.5) 與不良反應 (6.2)]，對於這些病人族群須謹慎使用 Victoza[®]。對於脫水的病人亦需謹慎使用 Victoza[®]。

8.7 肝功能不全

用於輕度、中度或重度肝功能不全病人的經驗有限。因此，對於該病人族群，應謹慎使用 Victoza[®]。對於肝功能不全的病人，不建議調整 Victoza[®] 劑量 [見臨床藥理學 (12)]。

8.8 胃輕癱 (gastroparesis)

Victoza[®] 減緩胃排空速度。尚未有針對胃輕癱病人的研究。

10 過量

在臨床試驗與上市後使用經驗中，曾有過量至建議維持劑量最高 40 倍 (72 毫克) 的服藥過量報告。病人大部分通報出現嚴重噁心、嘔吐、腹瀉。並無通報發生嚴重低血糖。全部病人皆已恢復，且無併發症。在過量使用事件中，應根據病人臨床病徵，給予適當的支持療法。

11 描述

Victoza[®] 含有 liraglutide，為人類 GLP-1 的類似物且為 GLP-1 受體的增效劑 (agonist)。利用菌種 *Saccharomyces cerevisiae* 經重組 DNA 技術而得的 liraglutide 胜肽前驅物，其第 34 個胺基酸由 lysine 置換成 arginine，與內生性人類 GLP-1 有 97% 相似度。Liraglutide 是在前驅肽第 26 個胺基酸 lysine 上，利用 glutamic acid 接上一個 C-16 脂肪酸 (棕櫚酸) 而製得。Liraglutide 的分子式為 C₁₇₂H₂₆₅N₄₃O₅₁，分子量為 3751.2 Daltons。結構式如圖 1：

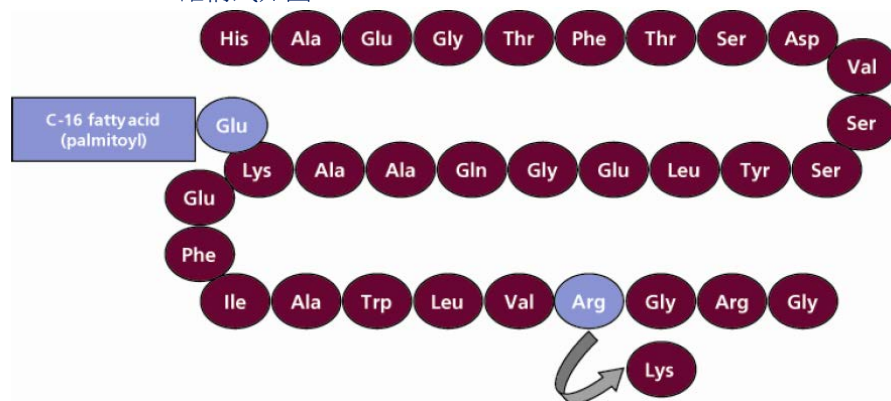


圖 1 liraglutide 分子結構

Victoza[®] 是澄清無色的溶液。每 1mL 的 Victoza[®] 溶液含有 6mg 的 liraglutide。每支預填式注射筆含有 3mL 的 Victoza[®] 溶液，相當於 18mg 的 liraglutide (不含鹽類、無水)，及以下不具活性的成分：1.42 mg disodium phosphate dihydrate；14 mg propylene glycol；5.5 mg phenol；hydrochloric acid；sodium hydroxide 及注射用水。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Liraglutide 是一個醃化的人類 Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) 受體的增效劑 (agonist)，與內生性人類 GLP-1(7-37) 在胺基酸的序列上有 97% 相似性。循環中有活性的 GLP-1(7-37) 占內生性 GLP-1 總數不到 20%。如同 GLP-1(7-37)，liraglutide 活化胰臟 beta 細胞膜表面的 GLP-1 受體，藉由刺激 G 蛋白 (Gs) 來活化腺苷酸環化酶 (adenylyl cyclase) 而產生作用。葡萄糖濃度增加時，liraglutide 增加細胞內環磷酸腺苷

(cAMP)而導致胰島素分泌。而當血糖濃度下降且接近正常血糖時，胰島素分泌會減弱。Liraglutide 也會依葡萄糖濃度多寡來減少昇糖素的分泌。降血糖的機轉也包含了延遲胃排空。

由於受到廣泛存在的內生性酵素 dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) 及 neutral endopeptidase (NEP)酵素的分解，GLP-1(7-37)半衰期為 1.5-2 分鐘。不像內生性 GLP-1，liraglutide 在血漿中是安定的，並且具有抗前兩者酵素的代謝性分解作用；經皮下投與後，血漿半衰期為 13 個小時。Liraglutide 的藥物動力學特性，使之適合一天一次的藥物投與。其機制乃是自我結合導致延遲吸收，與血漿蛋白的結合，以及抗 DPP-IV 及 NEP 酵素的安定性。

GLP-1 是食慾與食物攝取的生理性調節因子，但目前尚未完全瞭解確切的作用機轉。動物試驗顯示，由周邊投與 liraglutide 會由調節食慾的特定大腦區域吸收，然後專一性活化 GLP-1 受體 (GLP-1R)，增加關鍵的飽足信號，降低關鍵的饑餓信號，進而使體重減輕。

GLP-1 受體也表現於心臟、血管組織、免疫系統、腎臟等特定部位。在動脈粥狀硬化的小鼠模型中，liraglutide 可預防主動脈斑塊惡化，減少斑塊內發炎。此外 liraglutide 對血漿脂質也有正面的影響，已經形成的斑塊，並未因 liraglutide 而減少其大小。

12.2 藥效學

Victoza[®]的藥效學特性與藥物動力學特性是一致的。單次皮下投與 Victoza[®]後，可觀察到一天中下降的空腹、餐前與餐後血糖[見臨床藥理(12.3)]。

針對投與 Victoza[®]劑量 0.6, 1.2 與 1.8 mg 在達到血中濃度穩定狀態的治療組與安慰劑組病人，在進食標準餐餐前及餐後 5 小時內測定空腹血糖及餐後血糖。相較於安慰劑組，給予 1.2 mg Victoza[®]的餐後血糖 AUC_{0-300min}降低了 35%，而 1.8 mg Victoza[®]降低了 38%。

葡萄糖依賴性胰島素分泌

研究 10 位第 2 型糖尿病人在以梯度葡萄糖輸注給予單次劑量 7.5 mcg/kg (~0.7 mg) Victoza[®]時，胰島素分泌速率(ISR)的變化。平均而言在這些病人體內，ISR 是依葡萄糖濃度增加而增加。(圖 2)

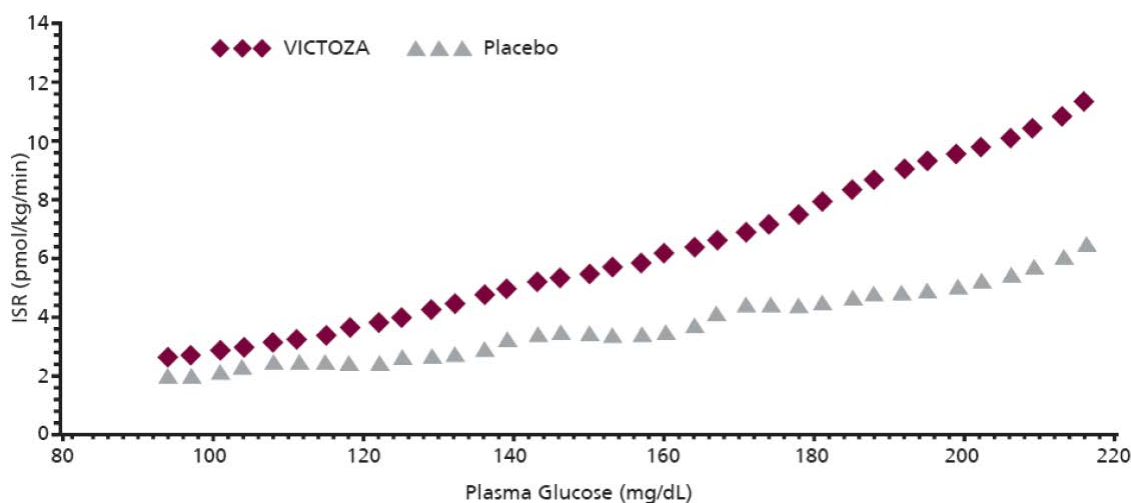


圖 2 平均胰島素分泌速率(ISR)對葡萄糖濃度(plasma glucose)；第 2 型糖尿病受試者(N=10)在梯度葡萄糖輸注時，給予單次劑量 Victoza[®] 7.5 mcg/kg (~0.7 mg) 或是安慰劑

昇糖素分泌

Victoza[®]藉由刺激胰島素分泌與降低昇糖素分泌而降低血糖。以單一劑量 7.5 mcg/kg (~ 0.7 mg) Victoza[®]投與後，不會削弱昇糖素對於低血糖的反應。

胃排空

Victoza[®]會延遲胃排空，因此也會下降餐後葡萄糖進入體循環的速度。

心電生理學(QTc)

在一個 QTc 研究測試了 Victoza[®]對於心臟再極化的影響。Victoza[®]濃度在每日劑量達 1.8 mg 的穩定階段下不會造成 QTc 延長。

臨床療效與安全性

對於第二型糖尿病之治療包含了改善血糖控制與降低心血管事件的發生與死亡率。

曾執行一項大型心血管結果之臨床試驗(CV outcome trial LEADER®)，評估 liraglutide 用於 9,340 位伴有心血管高風險之第二型糖尿病之病人。

12.3 藥物動力學

吸收 - 經皮下投與後，liraglutide 的最高濃度在 8-12 小時間達到。皮下投與單一劑量 0.6 mg，平均最高血中濃度 (C_{max})與 liraglutide 總暴露量(AUC)分別為 35 ng/mL 與 960 ngmh/mL。皮下投與單一劑量後，liraglutide 的 C_{max} 與 AUC 隨著治療劑量 0.6 mg-1.8 mg 成比例增加。給予 1.8 mg Victoza® 24 小時後，liraglutide 的穩定狀態平均血中濃度大約為 128 ng/mL。上臂與腹部間以及上臂與大腿間的 $AUC_{0-\infty}$ 是相當的。於大腿注射的 $AUC_{0-\infty}$ 比腹部注射低了 22%。然而，經由這三個皮下注射處的 liraglutide 暴露量是類似的。經由皮下投與 liraglutide 的絕對生體可用率約為 55%。

分布 - 皮下投與 0.6 mg Victoza® 後的平均擬似分布體積約為 13 L。靜脈注射後之 Victoza® 平均分布體積為 0.07 L/kg。Liraglutide 有很高的蛋白質結合率(>98%)。

代謝 - 在健康受試者給予單次劑量 [3H]-liraglutide 後的 24 小時期間，血漿中主要成分為原型的 liraglutide。Liraglutide 是以類似大型蛋白質的形式進行內生性代謝，並沒有特定的器官為主要排除的途徑。

排除 - 在給予 [3H]-liraglutide 後，liraglutide 原型並未在尿液或是糞便中被檢測到。僅有少數注射的放射性物以 liraglutide 相關的代謝物形式在尿液或是糞便中被排除(分別為 6%與 5%)。在尿液或是糞便中的放射性物大部分在 6-8 天內被排除。在單次劑量皮下注射 liraglutide 的平均清除率為 1.2 L/h，而排除半衰期約為 13 小時，因此 Victoza® 適合一天一次投與。

特殊族群

老人 - 根據一項健康受試者(64 至 83 歲)的藥物動力學研究以及群體藥物動力學的 18 至 80 歲病人資料分析的結果顯示，年紀對於 Victoza® 藥物動力學上並無影響。[見特殊族群的用法 (8.5)]

性別 - 根據群體藥物動力學的分析，經體重校正後的清除率女性比男性低了 34%。依據整體暴露劑量的資料，不需要因為性別而調整劑量。

族群與種族 - 根據包括白種人、黑人、亞洲人及西班牙/非西班牙族群的群體藥物動力學分析的結果顯示，族群與種族在 Victoza® 的藥物動力學並無影響。

體重 - 根據群體藥物動力學的分析結果，體重對於 Victoza® 的藥物動力學有顯著的影響。隨著 baseline 體重的增加，liraglutide 的整體吸收會減少。然而，根據臨床試驗的評估，每日 1.2 mg 和 1.8 mg 劑量的 Victoza® 對於體重範圍在 40 - 160 kg 是可以提供足夠的全身暴露量。沒有針對體重>160 kg 的病人進行研究。

兒童 - 尚未對兒科病人進行 Victoza® 的研究[見特殊族群的用法 (8.4)]。

腎功能不全 - 對於不同程度腎功能不全病人，給予單次劑量的 Victoza® 來評估藥物動力學參數。試驗包含有輕度(creatinine 清除率 50-80 mL/min)到重度(creatinine 清除率<30 mL/min)的腎功能不全病人，以及需洗腎的腎病末期病人。和健康受試者相比，輕度、中度、重度腎功能不全及腎病末期病人的 liraglutide AUC 平均值分別減少了 35%, 19%, 29% 及 30%[見特殊族群的用法 (8.6)]。

肝功能不全 - 對於不同程度肝功能不全病人，給予單次劑量的 liraglutide 來評估藥物動力學參數。試驗包含有輕度(Child Pugh score 5-6)到重度(Child Pugh score >9)的肝功能不全病人。和健康受試者相比，輕度、中度和重度肝功能不全病人的 liraglutide AUC 平均值分別減少了 11%, 14%及 42%[見特殊族群的用法 (8.7)]。

藥物相互作用

藥物間相互作用之體外評估(in vitro)

Victoza® 發生與 cytochrome P450 (CYP)以及血漿蛋白質結合相關的藥物動力學相互作用的可能性相當低。

藥物交互作用之體內評估(in vivo)

藥物交互作用研究是在 Victoza® 1.8 mg/day 之血中濃度達到穩定狀態下進行。在使用併用藥物之前，受試者以每週增加 0.6mg 的速度達到最高劑量 1.8 mg/day。為了讓 Victoza® 達 C_{max} 的時間(8-12 h)與併用藥物達 C_{max} 的時間相吻合，會特別安排給予併用藥物的時間。

Digoxin

在血中濃度達到穩定狀態下，Victoza® 給藥後 7 小時，給予單一劑量的 digoxin 1 mg。併用 Victoza® 使得 digoxin 的 AUC 減少了 16%， C_{max} 減少了 31%。Digoxin 達最高血中濃度時間的中位數(T_{max})則從 1 小時

延遲到 1.5 小時。

Lisinopril 在血中濃度達到穩定狀態下，Victoza[®]給藥後 5 分鐘，給予單一劑量的 *lisinopril* 20 mg，併用 Victoza[®]使得 *lisinopril* 的 AUC 減少了 15%， C_{max} 減少了 27%。而 Victoza[®]使得 *lisinopril* 的 T_{max} 中位數從 6 小時延遲到 8 小時。

Atorvastatin 在血中濃度達到穩定狀態下，Victoza[®]給藥後 5 小時給予單一劑量 40 mg 的 *atorvastatin*。Victoza[®]不會改變 *atorvastatin* 的整體暴露量(AUC)，*atorvastatin* 的 C_{max} 減少了 38%且 T_{max} 中位數從 1 小時延遲到 3 小時。

Acetaminophen

在血中濃度達到穩定狀態下，Victoza[®]給藥後 8 小時給予單一劑量 1000mg 的 *acetaminophen*。Victoza[®]不會改變 *acetaminophen* 的整體暴露量(AUC)，*acetaminophen* 的 C_{max} 減少了 31%，且 T_{max} 中位數延遲了 15 分鐘。

Griseofulvin

在 Victoza[®]血中濃度達到穩定狀態下，同時給予單一劑量 500 mg 的 *griseofulvin* 與 Victoza[®]，Victoza[®]不會改變 *griseofulvin* 的整體暴露量(AUC)。*Griseofulvin* 的 C_{max} 增加了 37%而 T_{max} 中位數並無改變。

Oral Contraceptives

在血中濃度達到穩定狀態下，Victoza[®]給藥後 7 小時並且在進食情況下，給予單一劑量的複方 oral contraceptives 0.03 mg ethinylestradiol 加上 0.15 mg levonorgestrel。Victoza[®]會分別降低 ethinylestradiol 及 levonorgestrel 的 C_{max} 12%及 13%。Victoza[®]對於 ethinylestradiol 的整體暴露量(AUC)並無影響。Victoza[®]使 levonorgestrel 的 $AUC_{0-\infty}$ 增加 18%。Victoza[®]對於這兩個成分 ethinylestradiol 及 levonorgestrel 的 T_{max} 都會延遲 1.5 小時。

Insulin Detemir

對第 2 型糖尿病病人，分別皮下注射給予 *insulin detemir* 0.5 Unit/kg (單一劑量)與 Victoza[®] 1.8 mg (steady state)，未發現 Victoza[®]與 *insulin detemir* 有藥物動力學上的相互作用。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性，致變異性，生殖性傷害

一項為期 104 週的致癌性研究中，對雄雌兩性 CD-1 小鼠以皮下注射方式給予劑量 0.03, 0.2, 1.0 及 3.0 mg/kg/day 的 *liraglutide*，以分別達到全身性暴露量為 MRHD (1.8 mg/day) 的人體暴露量之 0.2-, 2-, 10- 及 45-倍 (依血漿 AUC 為基準)。在 1.0 及 3.0 mg/kg/day 治療組中，發現良性甲狀腺 C 細胞腺腫瘤與劑量有關聯性的增加，其發生率分別在雄鼠為 13% 及 19%，雌鼠為 6% 及 20%。在對照組或 0.03 及 0.2 mg/kg/day 治療組中，並無發現 C 細胞腫瘤。在 3.0 mg/kg/day 治療組中，有 3% 的雌鼠發生與治療相關 (treatment-related) 的惡性 C 細胞腫瘤。甲狀腺 C 細胞腺腫瘤在小鼠的致癌性研究中是罕見的。在 3 mg/kg/day 組的雄鼠，發現在注射藥物部位的背部皮膚及皮下脂肪組織，發生與治療相關的纖維肉瘤 (fibrosarcomas) 有增加的情況。這些纖維肉瘤是因為在注射部位的局部高濃度藥物。*Liraglutide* 在臨床上的製劑濃度 (6 mg/mL) 相當於致癌性研究中給予小鼠 3 mg/kg/day *liraglutide* 製劑濃度的 10 倍。

一項為期 104 週的致癌性研究中，對雄雌兩性 Sprague Dawley 大鼠以皮下注射方式給予劑量 0.075, 0.25, 及 0.75 mg/kg/day 的 *liraglutide*，以分別達到全身性暴露量為 MRHD (1.8 mg/day) 的人體暴露量之 0.5-, 2-, 及 8-倍 (依血漿 AUC 為基準)。在 0.25 及 0.75 mg/kg/day 治療組的雄鼠和所有治療組的雌鼠，發現良性甲狀腺 C 細胞腺腫瘤與劑量呈現關聯性的增加；在 0 (對照組), 0.075, 0.25 及 0.75 mg/kg/day 治療組，其發生率在雄鼠分別為 12%, 16%, 42% 及 46%，在所有 *liraglutide* 治療組雌鼠的發生率分別為 10%, 27%, 33% 及 56%。與治療有關聯性的惡性甲狀腺 C 細胞腺腫瘤，發生在所有 *liraglutide* 治療組的雄鼠以及 0.25 及 0.75 mg/kg/day 治療組的雌鼠，在 0 (對照組), 0.075, 0.25 及 0.75 mg/kg/day 治療組的發生率在雄鼠分別為 2%, 8%, 6% 及 14%；在雌鼠分別為 0%, 0%, 4% 及 6%。甲狀腺 C 細胞腺腫瘤在大鼠的致癌性研究中是罕見的。

臨床或非臨床研究均無法確定大鼠與小鼠的甲狀腺 C 細胞腫瘤與人體的關聯性 [見警語與警語及注意事項 (5.1)]。

Liraglutide 在代謝活化及非代謝活化條件下研究致變異性的 Ames test 以及研究致突變性的人類週邊血管淋巴細胞染色體畸變試驗均為陰性反應。重覆劑量的 *liraglutide* 對於在大鼠的 *in vivo* micronucleus test 呈現陰性反應。

在大鼠的繁殖力研究中，以皮下注射給予劑量 0.1, 0.25 及 1.0 mg/kg/day *liraglutide* 在交配前 4 週及交配過程的雄鼠，以及在交配前 2 週和交配過程到懷孕第 17 天的雌鼠。給予 1.0 mg/kg/day 的高劑量，達到

全身性暴露量為 MRHD (1.8 mg/day) 的人體暴露量之大約 11 倍(依血漿 AUC 為基準)，並無發現雄鼠的生殖力有直接不良反應。雌鼠在 1.0 mg/kg/day 的劑量下，早期胚胎死亡會增加。在 1.0 mg/kg/day 的劑量下，發現雌鼠的體重降低且攝食量減少。

14. 臨床試驗

總計有 6367 位第 2 型糖尿病人參加了 9 個第 3 期的試驗。有 6 個雙盲(其中有一個試驗為開放式的活性對照藥品組 insulin glargine)，隨機對照的臨床試驗，其一為期 52 週，而其他五項為期 26 週(包含一個針對第二型糖尿病且中度腎功能不全病人的 26 週試驗)。另有三項為期 26 週的開放試驗，一項在比較 Victoza[®] 與一日兩次的 exenatide，一項在比較 Victoza[®] 與 sitagliptin，還有一項在比較 Victoza[®]+metformin+insulin detemir 與 Victoza[®]+metformin。這些多國試驗來評估 Victoza[®]，以單一療法或併用一種或兩種口服抗糖尿病藥物或是併用 insulin detemir，在第 2 型糖尿病人降血糖效果與安全性。8 個併用療法的試驗中，收納了之前已接受抗糖尿病治療的病人，在單一療法試驗中，約有 2/3 病人之前亦已接受抗糖尿病治療。在 9 個試驗共 6367 病人中，總共有 272(4%)位為新接受抗糖尿病治療的病人。在這 9 個臨床試驗中，病人年齡為 18-80 歲，54%為男性。約有 82%病人為白種人，6%為黑人。在 6 個考量種族因素的試驗中，10%為西班牙拉丁裔(N=650)。

在這些與安慰劑對照的試驗中，Victoza[®]治療組與對照組比較，其糖化血色素(HbA_{1c})與空腹血糖(FPG)，在臨床統計上均有明顯改善。

所有投與 Victoza[®]治療的病人起始劑量為 0.6 mg/day。隨機分配到 1.2 mg 和 1.8 mg 高劑量組的病人，以每週增加 0.6 mg 的間隔逐步調整至 1.2 mg 和 1.8 mg。Victoza[®] 0.6 mg 對血糖控制並無療效，此劑量僅用來當作起始劑量以減少胃腸不耐[見劑量及投與方式(2)]。

14.1 單一療法

曾使用飲食運動或口服降血糖藥物(不超過最大劑量的一半)治療的病人，接受 52 週 liraglutide 單一療法，並與 8 毫克的 glimepiride 治療比較，結果糖化血色素 (HbA_{1c}) 持續降低且具統計顯著性 (1.2 毫克為 -0.84%，1.8 毫克為 -1.14%，對照治療為 -0.51%) (表 2)。

表 6 Liraglutide 單一療法 (52 週) 以及併用口服降血糖藥物 (26 週)

	人數	基準點平均 HbA _{1c} (%)	相較於基準點的平均 HbA _{1c} 變化 (%)	達到 HbA _{1c} <7% 的病人 (%)	基準點平均體重 (kg)	相較於基準點的平均體重變化 (kg)
單一療法						
Liraglutide 1.2 mg	251	8.18	-0.84*	42.8 ¹ , 58.3 ³	92.1	-2.05**
Liraglutide 1.8 mg	246	8.19	-1.14**	50.9 ¹ , 62.0 ³	92.6	-2.45**
Glimepiride 8 mg/day	248	8.23	-0.51	27.8 ¹ , 30.8 ³	93.3	1.12
併用 metformin (2,000 mg/day)						
Liraglutide 1.2 mg	240	8.3	-0.97†	35.3 ¹ , 52.8 ²	88.5	-2.58**
Liraglutide 1.8 mg	242	8.4	-1.00†	42.4 ¹ , 66.3 ²	88.0	-2.79**
安慰劑	121	8.4	0.09	10.8 ¹ , 22.5 ²	91.0	-1.51
Glimepiride 4 mg/day	242	8.4	-0.98	36.3 ¹ , 56.0 ²	89.0	0.95
併用 glimepiride (4 mg/day)						
Liraglutide 1.2 mg	228	8.5	-1.08**	34.5 ¹ , 57.4 ²	80.0	0.32**
Liraglutide 1.8 mg	234	8.5	-1.13**	41.6 ¹ , 55.9 ²	83.0	-0.23**
安慰劑	114	8.4	0.23	7.5 ¹ , 11.8 ²	81.9	-0.10
Rosiglitazone 4 mg/day	231	8.4	-0.44	21.9 ¹ , 36.1 ²	80.6	2.11
併用 metformin (2,000 mg/day) + rosiglitazone (每日兩次，每次 4 mg)						
Liraglutide 1.2 mg	177	8.48	-1.48	57.5 ¹	95.3	-1.02
Liraglutide 1.8 mg	178	8.56	-1.48	53.7 ¹	94.9	-2.02
安慰劑	175	8.42	-0.54	28.1 ¹	98.5	0.60
併用 metformin (2,000 mg/day) + glimepiride (4 mg/day)						
Liraglutide 1.8 mg	230	8.3	-1.33*	53.1 ¹	85.8	-1.81**
安慰劑	114	8.3	-0.24	15.3 ¹	85.4	-0.42
胰島素 glargine ⁴	232	8.1	-1.09	45.8 ¹	85.2	1.62

* 相對於有效對照治療具優越性 (p <0.01)；**相對於有效對照治療具優越性 (p <0.0001)；†相對於有效對照治療具非劣性 (p <0.0001)

1 全部病人；2 曾接受口服降血糖藥物單一療法；3 曾接受飲食治療的病人；

4 胰島素 glargine 的用藥採開放標示，並依準則調整胰島素 glargine 劑量。

達到 HbA_{1c} 降低的病人比例

第 52 週時，liraglutide 單一療法達到 HbA_{1c} $\leq 6.5\%$ 的病人比例，高於 glimepiride 治療且具統計顯著性 (1.8 毫克為 37.6%；1.2 毫克為 28.0%；相較之下，對照治療為 16.2%)。

14.2 合併療法

與 Metformin 併用

一項為期 26 週的試驗，1091 名病人在 metformin 治療之外再隨機給予 Victoza[®] 0.6 mg, Victoza[®] 1.2 mg, Victoza[®] 1.8 mg, 安慰劑或 glimepiride 4 mg (美國核准最大劑量之一半)。導入期(run-in period)包括首 3 週的 metformin 劑量調整期及後續的 3 週維持期。6 週導入期後再開始隨機分配。劑量調整的階段，metformin 增加到 2000 mg/day。

與 metformin 加安慰劑相比，metformin 加上 Victoza[®] 1.2 mg 及 1.8 mg，其平均 HbA_{1c} 顯著降低，且降低程度與 metformin 加 glimepiride 4 mg 相似(表 6)。因無效而終止試驗者，Victoza[®] 1.8 mg + metformin 治療組有 5.4%，Victoza[®] 1.2 mg + metformin 治療組有 3.3%，安慰劑 + metformin 有 23.8%，glimepiride + metformin 有 3.7%。

受試者的平均年齡為 57 歲，罹患糖尿病的時間長度平均為 7 年。受試者中有 58.2% 為男性，87.1% 為白人，2.4% 為黑人或非裔美國人。平均 BMI 為 31.0 kg/m²。

表 6 一項為期 26 週 Victoza[®] + metformin 試驗的結果^a

	Victoza [®] 1.8 mg + Metformin	Victoza [®] 1.2 mg + Metformin	安慰劑 + metformin	Glimepiride 4mg + Metformin
意圖分析族群 (N)	242	240	121	242
HbA_{1c} (%) (平均值)				
基礎值	8.4	8.3	8.4	8.4
改變量(校正平均值) ^b	-1.0	-1.0	+0.1	-1.0
與安慰劑 + metformin 組的差異(校正平均 值) ^b	-1.1**	-1.1**		
95%信賴區間	(-1.3, -0.9)	(-1.3, -0.9)		
與 glimepiride + metformin 組的差異 (校正平均值) ^b	0.0	0.0		
95%信賴區間	(-0.2, 0.2)	(-0.2, 0.2)		
達到 A _{1c} <7%病人(%)	42	35	11	36
空腹血糖 (mg/dL) (平均值)				
基礎值	181	179	182	180
改變量(校正平均值) ^b	-30	-30	+7	-24
與安慰劑 + metformin 組的差異(校正平均 值) ^b	-38**	-37**		
95%信賴區間	(-48, -27)	(-47, -26)		
與 glimepiride + metformin 組的差異 (校正平均值) ^b	-7	-6		
95%信賴區間	(-16, 2)	(-15, 3)		
平均體重 (kg) (平均值)				
基礎值	88.0	88.5	91.0	89.0
改變量(校正平均值) ^b	-2.8	-2.6	-1.5	+1.0
與安慰劑 + metformin 組的差異(校正平均值) ^b	-1.3*	-1.1*		

95%信賴區間	(-2.2, -0.4)	(-2.0, -0.2)		
與 glimepiride + metformin 組的差異(校正平均值) ^b	-3.8**	-3.5**		
95%信賴區間	(-4.5, -3.0)	(-4.3, -2.8)		

^a意圖分析族群(Intent-to-treat population) 依據試驗最後觀察值推估

^bLeast squares mean adjusted for baseline value 依據基礎值校正後之最小平方均值

†glimepiride 使用美國核准最大劑量之一半

*p-value <0.05

**p-value <0.0001

Victoza[®] 與 Sitagliptin 比較，分別都與 Metformin 併用

一項為期 26 週，開放性的臨床試驗，665 位每日使用 metformin \geq 500 mg 病人，隨機分配到每日一次 Victoza[®] 1.2 mg，每日一次 Victoza[®] 1.8 mg 或每日一次 sitagliptin 100 mg；使用劑量都依據核准的仿單。病人持續他們目前的 metformin 治療，並且以穩定的，試驗前的藥量以及給藥頻率來進行。

受試者的平均年齡為 56 歲，罹患糖尿病的時間長度平均為 6 年。受試者中有 52.9% 為男性，86.6% 為白人，7.2% 為黑人或非裔美國人，以及 16.2% 為西語裔。平均 BMI 為 32.8 kg/m²。

主要試驗指標(primary endpoint)為從基礎值到第 26 週 HbA_{1c} 的改變。相較於 sitagliptin 100 mg，Victoza[®] 1.2 mg 與 Victoza[®] 1.8 mg 治療組對於降低 HbA_{1c} 在統計學上有顯著的差異(表 7)。因為沒有治療效果而終止試驗的病人比例，在 Victoza[®] 1.2 mg 治療組為 3.1%，在 Victoza[®] 1.8 mg 治療組為 0.5%，在 sitagliptin 100 mg 治療組為 4.1%。以體重 94kg 為平均基礎值，平均減少的體重，在 Victoza[®] 1.2 mg 治療組為 2.7 kg，在 Victoza[®] 1.8 mg 治療組為 3.3 kg，在 sitagliptin 100 mg 治療組為 0.8kg。

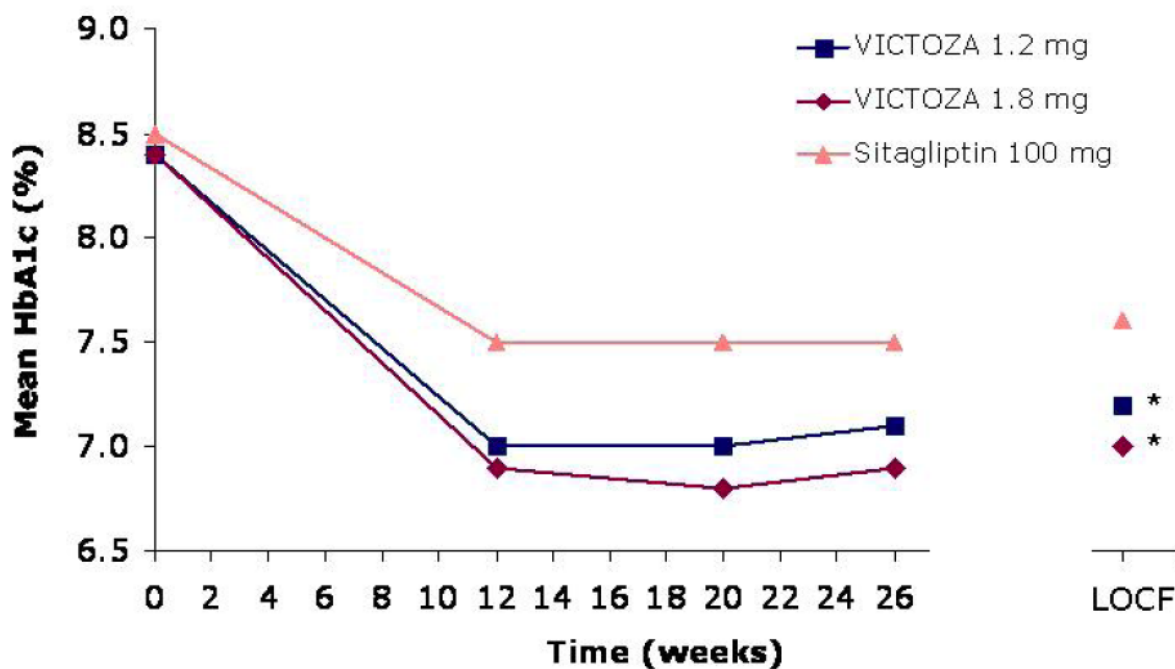
表 7 為期 26 週開放式試驗比較 Victoza[®] 與 Sitagliptin (都併用 metformin)^a

	Victoza [®] 1.8 mg + Metformin	Victoza [®] 1.2 mg + Metformin	Sitagliptin 100 mg + Metformin
意圖分析族群(N)	218	221	219
HbA _{1c} (%) (平均值)			
基礎值	8.4	8.4	8.5
改變量(校正平均值) ^b	-1.5	-1.2	-0.9
與 sitagliptin 組的差異(校正平均值) ^b	-0.6**	-0.3**	
95%信賴區間	(-0.8, -0.4)	(-0.5, -0.2)	
達到 A _{1c} <7% 病人 (%)	56	44	22
空腹血糖(mg/dL) (平均值)			
基礎值	179	182	180
改變量(校正平均值) ^b	-39	-34	-15
與 sitagliptin 組的差異(校正平均值) ^b	-24**	-19**	
95%信賴區間	(-31, -16)	(-26, -12)	

^a意圖分析族群(Intent-to-treat population) 依據試驗最後觀察值推估

^bLeast squares mean adjusted for baseline value 依據基礎值校正後之最小平方均值

**p-value <0.0001



*p-value <0.0001 for Victoza compared with sitagliptin

P values derived from change from baseline ANCOVA model

圖 3 完成 26 週試驗病人的 HbA_{1c} 平均值以及在第 26 週的最後觀察值推估 (Last Observation Carried Forward (LOCF, intent-to-treat))

與 Metformin 及 Insulin 併用療法

一項為期 26 週的開放式臨床試驗，收納 988 位病人，這些病人為單獨使用 metformin (≥ 1500 mg/day) 但血糖控制不佳 (HbA_{1c} 7-10%)，或是使用 metformin (≥ 1500 mg/day) 加上一種 sulphonylurea 但血糖控制不佳 (HbA_{1c} 7-8.5%)。使用 metformin 與一種 sulphonylurea 的病人停用 sulphonylurea，然後所有病人都進入 12 週的導入期 (run-in period)，併用 Victoza[®] 治療，並且調整劑量到每日一次 1.8 mg。在導入期結束時，498 位 (50%) 使用 Victoza[®] 1.8 mg 與 metformin 的病人達到 HbA_{1c} <7%，並且繼續治療，作為非隨機觀察性試驗組。

另外 167 位 (17%) 病人在導入期間退出試驗，其中大約半數的病人是因為胃腸道的不良反應 [見不良反應 (6.1)]。剩餘的 323 位 (占進入導入期的 33%) HbA_{1c} $\geq 7\%$ 病人，隨機分配到 26 週，每日一次在晚上投與 insulin detemir 併用治療組 (N=162)，或是繼續 Victoza[®] 1.8 mg 與 metformin 的治療組 (N=161)。Insulin detemir 的起始劑量為 10 units/day，而在隨機分配 26 週結束時的劑量平均值為 39 units/day。在 26 週隨機治療期間，因為沒有治療效果而終止試驗的病人比例，在隨機分配到繼續以 Victoza[®] 1.8 mg 與 metformin 治療組為 11.2%，在隨機分配到併用 insulin detemir 治療組為 1.2%

受試者的平均年齡為 57 歲，罹患糖尿病的時間長度平均為 8 年。受試者中有 55.7% 為男性，91.3% 為白人，5.6% 為黑人或非裔美國人，以及 12.5% 為西語裔。平均 BMI 為 34.0 kg/m²。

以 insulin detemir 併用 Victoza[®] 1.8 mg + metformin 來治療，在降低 HbA_{1c} 與 FPG，相較於繼續以 Victoza[®] 1.8 mg + metformin 治療組，在統計學上有顯著地差異 (表 8)。在隨機分配後，以體重 96 kg 為平均基礎值，在併用 insulin detemir 的病人，平均下降了 0.3 kg，而繼續以 Victoza[®] 1.8 mg + metformin 來治療的病人，平均下降了 1.1 kg。

表 8 為期 26 週開放性試驗的結果，在 12 週使用 Metformin and Victoza[®] 但未達到 HbA_{1c} <7% 的病人，比較併用 insulin detemir 與 Victoza[®] + metformin 與繼續以 Victoza[®] + metformin 治療^a。

	Insulin detemir + Victoza [®] + Metformin	Victoza [®] + Metformin
意圖分析族群 (N)	162	157
HbA _{1c} (%) (平均值)		
基礎值 (week 0)	7.6	7.6

改變量(校正平均值) ^b	-0.5	0
與 Victoza [®] + metformin 組的 差異(LS 平均值) ^b	-0.5**	
95%信賴區間	(-0.7, -0.4)	
達到 A _{1c} <7%病人(%)	43	17
空腹血糖 (mg/dL) (平均值)		
基礎值 (week 0)	166	159
改變量(校正平均值) ^b	-39	-7
與 Victoza [®] + metformin 組的 差異(LS 平均值) ^b	-31**	
95%信賴區間	(-39, -23)	

^a意圖分析族群(Intent-to-treat population) 依據試驗最後觀察值推估

^bLeast squares mean adjusted for baseline value 依據基礎值校正後之最小平方均值

**p-value <0.0001

另一個為期 26 週的雙盲隨機臨床試驗，針對已使用基礎胰島素治療且併用或沒有併用 metformin 但血糖控制不佳的第 2 型糖尿病病人 (N=450, mean HbA_{1c} 8.3%)，對照安慰劑來研究併用 liraglutide(1.8 mg) 的有效性與安全性。對於基礎值 HbA_{1c} ≤8.0% 的病人，胰島素劑量降低 20% 以降低低血糖的風險。隨後病人可調整劑量但不高於隨機分配前的劑量。兩組的基礎胰島素平均值的基礎值為 40.5 U。在 26 週後，相較於安慰劑組，Liraglutide 對於降低 HbA_{1c} 在統計學上有顯著差異。(-1.30% liraglutide 組 vs -0.11% 安慰劑組；預估治療差異: -1.19 %; 95% CI: -1.39 to -0.99)。相較於安慰劑組，以 liraglutide 治療的病人，體重有明顯的下降。(-3.54 kg vs -0.42 kg；預估治療差異 -3.11 kg; 95% CI: -3.85 to -2.37)。相較於安慰劑組，有更多 liraglutide 治療的病人達到 HbA_{1c} <7% (59.2% vs 14.0%)。且有更多的病人達到 HbA_{1c} <7% 且體重並無增加也無低血糖事件。(liraglutide 治療組 41.5%，安慰劑組 8.6%)。以 liraglutide 治療可以降低每日胰島素劑量 (liraglutide 治療組 35.82 U，安慰劑組 40.05 U)。輕微低血糖事件的比例，併用 liraglutide 組明顯高於安慰劑組(18.2% vs 12.4%; 1.26 vs 0.83 事件/病人年)。本試驗中並無嚴重低血糖事件。Liraglutide 的安全性與其他使用 liraglutide 的試驗相當。

與 Sulphonylurea 併用

一項為期 26 週的試驗，1041 名病人在 glimepiride 治療之外再隨機給予 Victoza[®] 0.6 mg, Victoza[®] 1.2 mg, Victoza[®] 1.8 mg, 安慰劑或 rosiglitazone 4 mg (美國核准最大劑量之一半)。4 週導入期後再開始隨機分配。導入期(run-in period)包括首 2 週的 glimepiride 劑量調整期及後續的 2 週維持期。劑量調整的階段，glimepiride 增加到 4 mg/day。隨機分配後，若發生難以接受的低血糖或其他副作用，經試驗主持人判定後，glimepiride 的劑量可從 4mg/day 降至 3 mg/day 或 2mg/day (最低)。

受試者的平均年齡為 56 歲，罹患糖尿病的時間長度平均為 8 年。受試者中有 49.4% 為男性，64.4% 為白人，2.8% 為黑人或非裔美國人。平均 BMI 為 29.9 kg/m²。

與 glimepiride 加安慰劑相比，glimepiride 加上 Victoza[®] 1.2 mg 及 1.8 mg，其平均 HbA_{1c} 在統計學上顯著降低 (表 9)。因無效而終止試驗者，Victoza[®] 1.8 mg 加 glimepiride 治療組有 3.0%，Victoza[®] 1.2 mg 加 glimepiride 治療組有 3.5%，安慰劑加 glimepiride 有 17.5%，rosiglitazone + glimepiride 有 6.9%。

表 9 一項為期 26 週 Victoza[®] + sulphonylurea 試驗的結果^a

	Victoza [®] 1.8 mg + Glimepiride	Victoza [®] 1.2 mg + Glimepiride	安慰劑 + Glimepiride	Rosiglitazone 4mg† + Glimepiride
意圖分析族群 (N)	234	228	114	231
HbA_{1c} (%) (平均值)				
基礎值	8.5	8.5	8.4	8.4
改變量(校正平均值) ^b	-1.1	-1.1	+0.2	-0.4
與安慰劑 + glimepiride 組的 差異(校正平均值) ^b	-1.4**	-1.3**		
95%信賴區間	(-1.6, -1.1)	(-1.5, -1.1)		
達到 A _{1c} <7%病人(%)	42	35	7	22
空腹血糖 (mg/dL) (平均值)				

基礎值	174	177	171	179
改變量(校正平均值) ^b	-29	-28	+18	-16
與安慰劑 + glimepiride 組的差異(校正平均值) ^b	-47**	-46**		
95%信賴區間	(-58, -35)	(-58, -35)		
平均體重 (kg) (平均值)				
基礎值	83.0	80.0	81.9	80.6
改變量(校正平均值) ^b	-0.2	+0.3	-0.1	+2.1
與安慰劑 + glimepiride 組的差異(校正平均值) ^b	-0.1	0.4		
95%信賴區間	(-0.9, 0.6)	(-0.4, 1.2)		

^a意圖分析族群(Intent-to-treat population) 依據試驗最後觀察值推估

^bLeast squares mean adjusted for baseline value 依據基礎值校正後之最小平方均值

†rosiglitazone使用美國核准最大劑量之一半

**p-value <0.0001

與 Metformin + Sulphonylurea 併用

一項為期 26 週的試驗，581 名病人在 metformin+glimepiride 治療之外再隨機給予 Victoza[®] 1.8 mg, 安慰劑或 insulin glargine。6 週導入期後再開始隨機分配。導入期包括首 3 週的 metformin+glimepiride 劑量調整期及後續的 3 週維持期。劑量調整的階段，metformin 及 glimepiride 分別增加到 2000 mg/day 與 4 mg/day。隨機分配到 Victoza[®] 1.8 mg 者接受 2 週的劑量調整。試驗中，Victoza[®] 和 metformin 劑量是固定的，但 glimepiride 和 insulin glargine 的劑量可調整。在接受 insulin glargine 治療的首 8 週，病人每週二次調整劑量，依據劑量調整當天自行測得的空腹血糖值。8 週後，insulin glargine 調整劑量頻率由試驗主持人判定，但至少需要在需要時，在第 12 及第 18 週時調整劑量。只有 20% insulin glargine 治療組的病人達到預期目標的空腹血糖值 ≤100 mg/dL。因此，大部分的病人並沒有達到調整 insulin glargine 劑量的最佳狀態。

受試者的平均年齡為 58 歲，罹患糖尿病的時間長度平均為 9 年。受試者中有 56.5% 為男性，75.0% 為白人，3.6% 為黑人或非裔美國人。平均 BMI 為 30.5 kg/m²。

與 glimepiride+metformin+安慰劑相比，glimepiride+metformin+ Victoza[®] 其平均 HbA_{1c} 在統計學上顯著降低 (表 10)。因無效而終止試驗者，Victoza[®] 1.8 mg+ metformin+glimepiride 治療組有 0.9%，insulin glargine+metformin+glimepiride 治療組有 0.4%，安慰劑+metformin+glimepiride 有 11.3%。

表 10 一項為期 26 週 Victoza[®] + metformin + sulphonylurea 試驗的結果^a

	Victoza [®] 1.8 mg + Metformin + Glimepiride	安慰劑 + Metformin +Glimepiride	insulin glargine † +Metformin + Glimepiride
意圖分析族群(N)	230	114	232
HbA_{1c} (%) (平均值)			
基礎值	8.3	8.3	8.1
改變量(校正平均值) ^b	-1.3	-0.2	-1.1
與安慰劑 + metformin+ glimepiride 組的差異(校正平均值) ^b	-1.1**		
95%信賴區間	(-1.3, -0.9)		
達到 A _{1c} <7% 病人 (%)	53	15	46
空腹血糖(mg/dL) (平均值)			
基礎值	165	170	164
改變量(校正平均值) ^b	-28	+10	-32
與安慰劑 + metformin +glimepiride 組的差異(校正平均值) ^b	-38**		
95%信賴區間	(-46, -30)		
平均體重 (kg) (平均值)			
基礎值	85.8	85.4	85.2

改變量(校正平均值) ^b	-1.8	-0.4	1.6
與安慰劑 + metformin + glimepiride 組的差異(校正平均值) ^b	-1.4*		
95%信賴區間	(-2.1, -0.7)		

^a意圖分析族群(Intent-to-treat population) 依據試驗最後觀察值推估

^bLeast squares mean adjusted for baseline value 依據基礎值校正後之最小平方均值

†insulin glargine : 80%病人未達到最佳劑量調整計劃

*p-value <0.05

**p-value <0.0001

Victoza[®] 與 Exenatide 比較(二組都與 Metformin 及/或 Sulphonylurea 併用)

一項為期 26 週的開放性試驗，464 名病人之前接受 metformin 單一療法，sulphonylurea 單一療法或 Metformin + Sulphonylurea 合併療法者，隨機給予一天一次 Victoza[®] 1.8 mg 或一天二次 exenatide 10 mcg。之前已接受治療藥物的最大耐受劑量維持不變。隨機分配到 exenatide 者以一天二次 5 mcg 給予 4 週，之後增加到一天二次 10 mcg。

受試者的平均年齡為 57 歲，罹患糖尿病的時間長度平均為 8 年。受試者中有 51.9% 為男性，91.8% 為白人，5.4% 為黑人或非裔美國人，以及 12.3% 為西語裔。平均 BMI 為 32.9 kg/m²。

與 exenatide 相比，Victoza[®] 1.8 mg 治療組其 HbA_{1c} 與 FPG 降低均具有統計學意義(表 11)。因無效而終止試驗者，Victoza[®] 治療組有 0.4%，exenatide 治療組有 0%。二組都平均降低約 3 kg 體重。

表 11 一項為期 26 週開放性試驗，比較 Victoza[®] 與 Exenatide 的試驗結果(二組都與 metformin 及/或 sulphonylurea 併用)^a

	Victoza [®] 1.8 mg 一天一次 + metformin 及/或 sulphonylurea	Exenatide 10 mcg 一天二次 + Metformin 及/或 sulphonylurea
意圖分析族群(N)	233	231
HbA _{1c} (%) (平均值)		
基礎值	8.2	8.1
改變量(校正平均值) ^b	-1.1	-0.8
與 exenatide 組的差異(校正平均值) ^b	-0.3**	
95%信賴區間	(-0.5, -0.2)	
達到 A _{1c} <7% 病人(%)	54	43
空腹血糖(mg/dL) (平均值)		
基礎值	176	171
改變量(校正平均值) ^b	-29	-11
與 exenatide 組的差異(校正平均值) ^b	-18**	
95%信賴區間	(-25, -12)	

^a意圖分析族群(Intent-to-treat population) 依據試驗最後觀察值推估

^bLeast squares mean adjusted for baseline value 依據基礎值校正後之最小平方均值

**p-value <0.0001

與 Metformin 及 Thiazolidinedione 併用

一項為期 26 週的試驗，533 名病人在 rosiglitazone (8 mg) 與 metformin (2000 mg) 治療之外再隨機給予 Victoza[®] 1.2 mg, Victoza[®] 1.8 mg 或安慰劑。9 週導入期(包括首三週的劑量調升期及後續的 6 週維持期) rosiglitazone 起始劑量為 4mg 並在 2 週內增至 8 mg/day，metformin 以 500mg 開始每週增加 500mg 至 2000 mg/day。只有能耐受最終劑量，rosiglitazone (8 mg/day) 及 metformin (2000 mg/day) 並完成 6 週維持期者才可進入試驗隨機分配。

受試者的平均年齡為 55 歲，罹患糖尿病的時間長度平均為 9 年。受試者中有 61.6% 為男性，84.2% 為白人，10.2% 為黑人或非裔美國人，以及 16.4% 為西語裔。平均 BMI 為 33.9 kg/m²。

與安慰劑+ metformin+ rosiglitazone 相比，Victoza[®]+ metformin+ rosiglitazone 組，其平均 HbA_{1c} 顯著降低(表 12)。因無效而終止試驗者，Victoza[®] 1.8 mg+ metformin+ rosiglitazone 治療組有 1.7%，Victoza[®] 1.2 mg+ metformin+ rosiglitazone 治療組有 1.7%，安慰劑+ metformin+ rosiglitazone 組有 16.4%。

表 12 一項為期 26 週 Victoza[®] + metformin+thiazolidinedione 試驗的結果^a

	Victoza® 1.8 mg + Metformin + Rosiglitazone	Victoza® 1.2 mg + Metformin + Rosiglitazone	安慰劑 + Metformin + Rosiglitazone
意圖分析族群(N)	178	177	175
HbA_{1c} (%) (平均值)			
基礎值	8.6	8.5	8.4
改變量(校正平均值) ^b	-1.5	-1.5	-0.5
與安慰劑 + metformin+ rosiglitazone 組的差異(校正平均值) ^b	-0.9**	-0.9**	
95%信賴區間	(-1.1, -0.8)	(-1.1, -0.8)	
達到 A _{1c} <7%病人(%)	54	57	28
空腹血糖(mg/dL) (平均值)			
基礎值	185	181	179
改變量(校正平均值) ^b	-44	-40	-8
與安慰劑 + metformin + rosiglitazone 組的差異(校正平均值) ^b	-36**	-32**	
95%信賴區間	(-44, -27)	(-41, -23)	
平均體重 (kg) (平均值)			
基礎值	94.9	95.3	98.5
改變量(校正平均值) ^b	-2.0	-1.0	+0.6
與安慰劑 + metformin + rosiglitazone 組的差異(校正平均值) ^b	-2.6**	-1.6**	
95%信賴區間	(-3.4, -1.8)	(-2.4, -1.0)	
^a 意圖分析族群(Intent-to-treat population) 依據試驗最後觀察值推估			
^b Least squares mean adjusted for baseline value 依據基礎值校正後之最小平方均值			
**p-value <0.0001			

Victoza® 與 Placebo 比較。二組都與併用或沒有併用 Metformin 及/或 Sulphonylurea 及/或 Pioglitazone 及/或基礎或預混型胰島素。

一項為期 26 週，雙盲、隨機分配、安慰劑對照、平行分組試驗，共 279 個依據 MDRD 定義之中度腎功能不全病人(eGFR 30–59 mL/min/1.73 m²)，被隨機分配使用一天一次 Victoza®或安慰劑。將 Victoza®加入病人目前的抗糖尿病治療(胰島素及/或 metformin, pioglitazone, 或 sulfonylurea)。Victoza®劑量調升都依據核准的仿單進行直至每日 1.8mg。若病人基線 HbA_{1c} ≤ 8，胰島素的劑量會在隨機分配時調降 20%直到 liraglutide 之劑量調升完成。對發生低血糖之病人，可允許減少胰島素及 SU 劑量；胰島素劑量可調升但不能超過試驗前劑量。

受試者之平均年齡為 67 歲，平均罹患糖尿病的時間為 15 年。50.5%受試者為男性，92.3%為白種人，6.6%為黑人或非裔美人，7.2%為西班牙裔。而平均 BMI 為 33.9kg/m²。約有一半的病人 eGFR 為 30~45 mL/min/1.73m²。

使用 Victoza®治療在第 26 週時，相較於安慰劑組，HbA_{1c} 從基礎值顯著降低(見表 13)。Victoza®組共 123 個病人達到 1.8mg 劑量。

表 13 一項為期 26 週，用於腎功能不全病人之 Victoza® 相較於安慰劑的結果 a

	Victoza® 1.8mg+胰島素及/或口服抗糖尿病藥物	安慰劑+胰島素及/或口服抗糖尿病藥物
意圖分析族群(N)	140	137
HbA_{1c} (%)		
基礎值	8.1	8.0
改變量(估計平均值) ^{b,c}	-0.9	-0.4
與安慰劑組的差異 ^{b,c}	-0.6*	
95%信賴區間	(-0.8,-0.3)	
達到 A _{1c} <7%病人	39.3	19.7

(%)d		
空腹血糖 (mg/dL)		
基礎值	171	167
改變量(估計平均值) e	-22	-10
與安慰劑組的差異 e	-12**	
95%信賴區間	(-23,-0.8)	

a 意圖分析族群

b 以治療、國家、分層分組當成因子和基線作為共變量(covariate)，重複測量的 mixed model 來估計。皆嵌套在訪視之內(nested in visit)。對於停止治療而使數據不完整的資料，使用 multiple imputation method “排除(wash out)” 治療效果。

c 在 26 週前即停止治療的比例，Victoza®組與安慰劑組分別為 25%與 22%。

d 基於已知達成 HbA1c < 7%的受試者人數。當使用上述 b 項中提到的 multiple imputation method，估計達 HbA1c < 7%之 Victoza®和安慰劑組比例分別為 47.6%和 24.9%。

e 以治療、國家、分層分組當成因子和基線作為共變量(covariate)，重複測量的 mixed model 來估計。皆嵌套在訪視之內(nested in visit)。

*p 值<0.0001

**p 值<0.05

其他臨床資料

一項開放性試驗曾比較 liraglutide 1.8 毫克、lixisenatide 20 mcg 的療效及安全性，對象為 404 名使用 metformin 治療無法適當控制血糖的病人(平均 HbA1c 為 8.4%)；在 26 週的治療後，liraglutide 降低 HbA1c 的效果優於 lixisenatide (-1.83% 相較於 -1.21%，p <0.0001)。相對於 lixisenatide 治療，liraglutide 治療顯然有較多病人 HbA1c 低於 7% (45.5% 相較於 74.2%，p <0.0001)，HbA1c 目標低於或等於 6.5% 的結果相同 (26.2% 相較於 54.6%，p <0.0001)。兩個治療組的病人體重皆減輕 (liraglutide 為 -4.3 公斤，lixisenatide 為 -3.7 公斤)。Liraglutide 治療的胃腸道不良事件發生率較高 (43.6%，相對於 37.1%)。

14.3 針對第二型糖尿病及動脈粥狀硬化心血管疾病病人的心血管結果試驗

LEADER 試驗 (NCT01179048) 是一項多國多中心、安慰劑對照的雙盲試驗。這項試驗中，收錄 9340 位控制不良的第二型糖尿病及動脈粥狀硬化心血管疾病病人，隨機分配接受 Victoza® 1.8 mg 或安慰劑，試驗期間的中位數為 3.5 年。本試驗以 Victoza® 或安慰劑，併用第二型糖尿病的背景標準治療，比較兩組發生重大不良心血管事件的風險。主要評估指標為首次發生三項綜合結果 (MACE) 包括：心血管疾病死亡、非致命心肌梗塞、非致命中風。

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 80%)；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 20%)。

基準點時，人口特性資料及疾病特性，各治療組皆相當。病人平均年齡為 64 歲、64.3% 為男性、77.5% 為高加索人、10.0% 為亞裔、8.3% 為非裔。本試驗中，12.1% 為西語裔或拉丁美洲人。罹患第二型糖尿病的平均時間為 12.8 年，HbA1c 平均值為 8.7%，BMI 平均值為 32.5 kg/m²。在隨機分配的病人中，31% 有心肌梗塞病史，39% 曾接受血管重建手術，11% 曾發生缺血性中風，9% 曾發生有症狀的冠狀動脈疾病，26% 曾發生無症狀心臟缺血，14% 曾確診為紐約心臟學會 (NYHA) 分類第 II-III 級的心臟衰竭。基準點平均 eGFR 為 79 mL/min/1.73 m²，41.8% 病人為輕度腎功能不全 (eGFR 60-90 mL/min/1.73m²)，20.7% 病人為中度腎功能不全 (eGFR 30-60 mL/min/1.73m²)，2.4% 病人為重度腎功能不全 (eGFR < 30 mL/min/1.73m²)。

病人在基準點時接受糖尿病治療，包括：僅透過飲食控制及運動 (3.9%)、僅口服抗糖尿病藥物 (51.5%)、口服抗糖尿病藥物及使用胰島素 (36.7%) 或僅使用胰島素 (7.9%)。在基準點及試驗期間，最常使用的抗糖尿病背景藥物為 metformin、磺醯脲類藥物、胰島素。試驗排除使用 DPP-4 抑制劑及其他 GLP-1 受體促效劑的病人，也未核准或廣泛使用 SGLT-2 抑制劑。基準點時，治療心血管疾病的藥物包括：非利尿劑降血壓藥物 (92.4%)、利尿劑 (41.8%)、statin 類藥物 (72.1%)、血小板凝集抑制劑 (66.8%)。在試驗期間，試驗主持人可調整抗糖尿病及心血管藥物，以達到當地照護標準的血糖、血脂、血壓值，並依據當地治療準則，治療從急性冠狀動脈症候群或中風事件復原的病人。

在主要分析中，採用半參數比例危險模型檢定 MACE 風險比的非劣性，預先指定的非劣性邊界為 1.3，並檢定 MACE 的優效性 (若已評估非劣性)。多個檢定皆控制第一型誤差。

Victoza[®] 顯著減少首次發生 MACE 的時間，估計風險比 (95% CI) 為 0.87 (0.78、0.97)，請參閱圖 5 及表 12。

試驗中 99.7% 的受試者維持存活狀態，LEADER 試驗發生 828 個死亡案例。試驗中主要的死亡案例可分為心血管疾病死亡及非心血管疾病死亡，各治療組之間大致相等 (Victoza[®] 組為 3.5%，安慰劑組為 3.6%)。針對所有死亡原因，Victoza[®] 組與安慰劑組的估計風險比為 0.85 (0.74、0.97)。

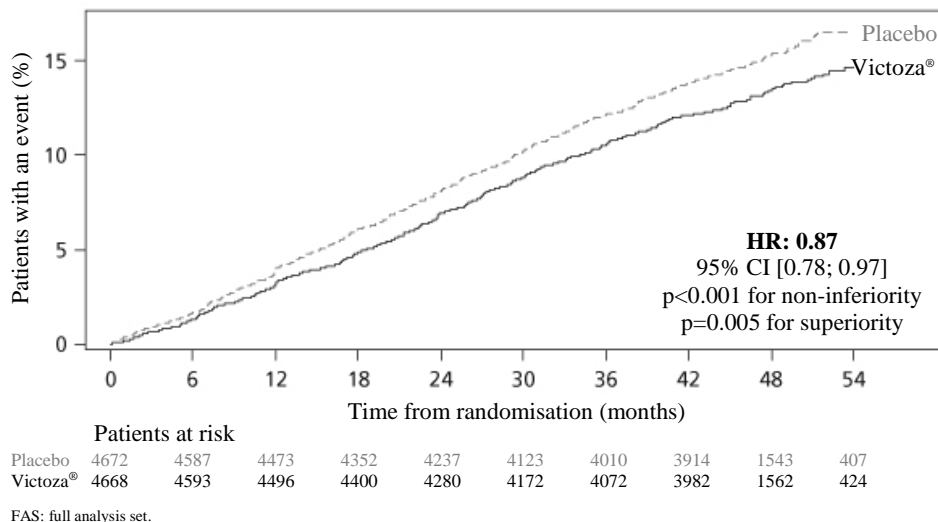


圖 1：首次 MACE 發生時間 Kaplan Meier 曲線圖－全分析資料集族群

表 14 LEADER 試驗中，主要綜合評估指標 MACE 的療效及其個別部分 (第二型糖尿病及動脈粥狀硬化心血管疾病病人)^a

	Victoza [®] N=4668	安慰劑 N=4672	風險比 (95% CI) ^b
綜合心血管疾病死亡、非致命心 肌梗塞、非致命中風 (MACE) (第一次發生的時間) ^c	608 (13.0%)	694 (14.9%)	0.87 (0.78; 0.97)
非致命心肌梗塞 ^d	281 (6.0%)	317 (6.8%)	0.88 (0.75; 1.03)
非致命中風 ^d	159 (3.4%)	177 (3.8%)	0.89 (0.72; 1.11)
心血管疾病死亡 ^d	219 (4.7%)	278 (6%)	0.78 (0.66; 0.93)

a 全分析資料集 (所有隨機分配病人)

b 半參數比例危險模型，治療為分層因子

c 優效性 P 值 (雙側) = 0.011

d 首次事件的人數及百分比

16 包裝形式/儲存及使用的建議事項

16.1 包裝形式

Victoza[®] 包裝有每盒 1、2 或 3 支拋棄式，多次劑量注射預填式筆，並非所有包裝均有上市。每支筆可以注射 0.6mg、1.2mg 或 1.8mg 劑量 (6 mg/mL, 3 mL)。

每支 Victoza[®] 注射筆僅供一位病人使用。Victoza[®] 注射筆即使已更換針頭，也絕不可與其他病人共用。

16.2 儲存的建議事項

在第一次使用前，Victoza[®] 應該儲存在 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F) 的冰箱中 (表 13)。不可存放於冷凍庫，或直接放置於冰箱冷卻裝置旁。不可冷凍 Victoza[®]，若 Victoza[®] 曾經冷凍過，則不可使用。

在首次使用 Victoza[®] 注射筆後，該筆可以在適當的室溫 (15°C 至 30°C; 59°F 至 86°F) 下存放或是冰箱中 (2°C 至 8°C; 36°F 至 46°F) 達 30 天。在不使用的情况下，請將筆蓋蓋上。應避免 Victoza[®] 過熱及日照。在每次注射後，請務必小心地取下針頭，並將未裝針頭的 Victoza[®] 注射筆妥善儲存。這樣可以減少污染，感染

或滲漏的風險，也可確保劑量的準確性。

表 13 Victoza® 注射筆建議儲存的條件

在首次使用前	在首次使用後	
冷藏於 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F)	室溫下 15°C 至 30°C (59°F 至 86°F)	冷藏於 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F)
存放至有效期限	30天	

17 病人用藥諮詢資訊

17.1 甲狀腺 C 細胞腫瘤的風險

應告知病人 liraglutide 會在大鼠及小鼠造成良性及惡性的甲狀腺 C 細胞腫瘤風險，但是這項研究發現無法確定其與人體的關聯性。應指導病人在發現甲狀腺腫瘤的症狀(例如：頸部腫塊、聲音嘶啞、下困難或呼吸困難)時，應告知醫師。

17.2 脫水與腎衰竭

應告知使用 Victoza® 的病人，由於胃腸道的不良反應可能有脫水的潛在風險，並且採取措施避免體液流失。應告知病人有腎臟功能惡化的潛在風險，在某些情況下可能需要透析。

17.3 胰臟炎

應告知病人發生胰臟炎的潛在風險。說明當發現持續嚴重的腹部疼痛，有可能會延伸到背部，同時可能有(或沒有)伴隨嘔吐的情況時是急性胰臟炎的特徵。應指導病人立刻停用 Victoza®，若是嚴重的腹部疼痛一直持續，應就醫。[見警語與注意事項(5.2)]。

17.4 過敏反應

應告知病人 Victoza® 在上市後有嚴重的過敏反應通報案例。如果有發生過敏反應，病人應停用 Victoza® 並立即就醫[見警語與注意事項(5.5)]。

17.5 絕不可和其他病人共用 Victoza® 注射筆

應告知病人即使已更換針頭，絕不可和其他病人共用 Victoza® 注射筆。與他人共用注射筆可能會造成傳播感染的風險。

17.6 指導

應告知病人關於 Victoza® 潛在的風險和利益以及其他的替代治療方式。也應告知病人關於持續地遵循飲食指引，規律的運動，定期測量血糖及 A_{1c}，認識並管理低血糖和高血糖，以及糖尿病併發症處置/評估的重要性。在遇到像是發燒、外傷、感染或是外科手術的情況時，用藥情況可能會改變，應建議病人立即尋求醫療協助。

應告知病人 Victoza® 最常見的副作用為頭痛、噁心及腹瀉。在首次使用 Victoza® 時，噁心是最常見的，但是大部分的病人會隨著時間減緩，且通常不會停用 Victoza®。

醫師應指導他們的病人在開始使用 Victoza® 之前以及在每次重新處方時，先詳閱病人用藥指導。應指導病人在發現有不尋常的症狀發生，或是有持續的已知症狀或是惡化，應告知醫師或藥師。

告知病人不可額外投與 Victoza® 劑量來補足錯過的注射。如果錯過注射，則每日一次療程應在下一預計的時間繼續。

如果最近一次注射後已超過3日，應建議病人重新以 0.6 mg 劑量開始投與 Victoza®。如此可以減緩因為重新開始療程所造成的胃腸道症狀。在重新開始投與時，醫師應謹慎調整 Victoza® 劑量。[見劑量與投與方式(2)]

17.7 急性膽囊疾病

應告知病人膽結石或膽囊炎的潛在風險。指示病人若懷疑發生膽結石或膽囊炎，應聯絡醫師以進行適當臨床追蹤。

17.8 黃疸及肝炎

告知病人 liraglutide 上市後使用期間，曾有黃疸及肝炎的報告。指示病人若發生黃疸，應聯絡醫師。

胰妥善™，Victoza®，NovoFine®及 NovoTwist®是 Novo Nordisk A/S, Denmark 所擁有的商標。

© 2017 Novo Nordisk A/S

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé, DK-4400, Kalundborg, Denmark (主成分)
Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Denmark (成品)
Brennum Park DK-3400 Hillerød, Denmark (組裝與包裝)
Hallas Allé, DK-4400 Kalundborg, Denmark (包裝)

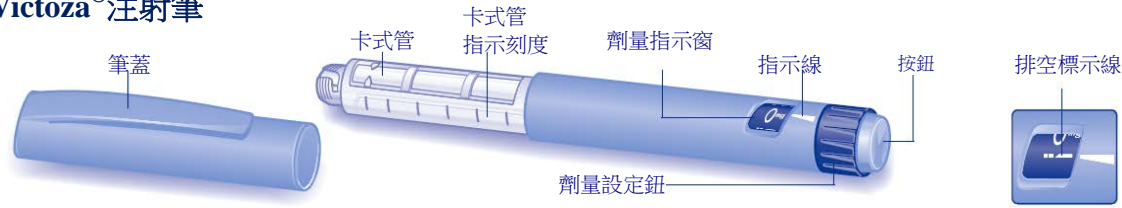
台灣諾和諾德藥品股份有限公司
台北市敦化南路二段 216 號 7 樓之 1
電話 02-2377-2566
傳真 02-2377-0111
網址 www.novonordisk.com.tw



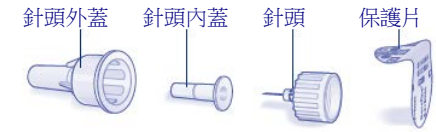
使用 Victoza® 注射筆的說明

在使用 Victoza® 之前，請詳閱以下操作說明。您的注射筆含有 18 mg 的 liraglutide。您可以選擇 0.6 mg、1.2 mg 及 1.8 mg 等劑量。此注射筆設計可與長 8 mm 以下(含)和細 32G(0.25/0.23 mm)以下(含)的 NovoFine® 或 NovoTwist® 拋棄式注射針頭搭配使用。

Victoza® 注射筆



針頭 (範例)



準備您的 Victoza® 注射筆

1. 請將 Victoza® 注射筆從冰箱取出。
2. 在使用 Victoza® 注射筆時，請您利用肥皂將手洗淨。
3. 確認您注射筆的品名與標籤以確保裡面含有 liraglutide。使用錯誤的藥物可能會造成嚴重的傷害。

A. 拉開筆蓋。
請檢查卡式管的液體需是澄清、無色，不具有懸附顆粒。若不是請勿使用。



B. 取下一支新的拋棄式針頭的保護片。將針頭筆直且緊密地旋入您的注射筆。



C. 取下針頭外蓋，並保留下來以供稍後使用。



D. 取下針頭內蓋，並丟棄。



- ⚠ 每次注射時務必使用新的針頭，以避免污染、感染、liraglutide 滲漏、針頭阻塞及不正確的劑量。
- ⚠ 小心勿使針頭彎曲或損壞。
- ⚠ 請勿嘗試將已取下的針頭內蓋裝回針頭上，您可能會扎傷自己。

檢查排空

在您使用新的注射筆之前，請務必檢查排空。若您的注射筆已在使用中，請見“設定劑量”，步驟 H。

E. 旋轉劑量設定鈕，使排空標示線和指示線對齊。



F. 將針頭向上，握住注射筆。以手指輕彈卡式管數次。以使氣泡聚集於卡式管上端。



G. 保持針頭向上並將按鈕按到 0 mg 與指示線對齊。重複步驟 E 到 G 直到針頭尖端出現 liraglutide 液滴。若在四次未出現液滴，則更換針頭，並再次重複步驟 E 到 G。若仍未出現液滴，此注射筆已損壞，而您必須使用新的一支。



設定劑量

務必確定指示線和 0 mg 對齊

H. 旋轉劑量設定鈕至您所需注射的劑量與指示線對齊(0.6 mg, 1.2 mg 或 1.8 mg)。
若您不小心選錯了劑量，僅需往前或是往後轉，直到正確的劑量與指示線對齊。
在往後旋轉劑量設定鈕時，小心勿壓到按鈕，以免 liraglutide 流出。

若您所需的劑量和指示線在未轉到對齊之前就停止了，這表示殘餘的 liraglutide 不足以完成一完整的劑量。那麼您可以：

將您的劑量分兩次注射：

將劑量設定鈕轉到 0.6 mg 或 1.2 mg 與指示線對齊。注射該劑量。準備一支新的注射筆，並注射剩餘的 mg 數以完成你所需的劑量。

只有在您的醫師曾訓練或建議過您的情況下，才可將您的劑量以現有的注射筆加上新的注射筆分兩次注射。應使用計算機以確保劑量正確。若您分次施打劑量有誤，可能會注射太多或太少 liraglutide。

以一支新的注射筆來注射完整劑量：

若劑量設定鈕在轉到 0.6 mg 與指示線對齊之前就停了，準備一支新的注射筆並以此筆來注射完整劑量。



注射

依照您的醫師或護理人員指示的注射方法，將針頭插入皮膚內，然後參照以下指示：

I. 壓住按鈕直到 0 mg 與指示線對齊。當您在注射時，注意不要使用其他手指觸碰到劑量顯示窗或是壓到劑量設定鈕側邊。因為可能會中止注射。持續將按鈕壓到底，並且讓針頭持續於皮下至少 6 秒鐘。如此可確保注入您所需的完整劑量。



J. 拉出針頭。之後，您可能會看到有 liraglutide 液滴在針頭尖端。這是正常的，並不會對您剛注射的劑量有影響。



K. 將針頭導入針頭外蓋而手不要觸碰到針頭或針頭外蓋。



L. 當針頭已經被遮蔽時，小心地將針頭外蓋完全蓋回。然後將針頭旋取下來。小心丟棄針頭，並將筆蓋蓋上。當注射筆已用完，小心地丟棄沒有針頭的筆。請依當地的主管機關要求丟棄注射筆與針頭。



維護您的 Victoza® 注射筆

- 請勿嘗試去修復或拆解您的注射筆。
- 保持您的注射筆遠離灰塵、髒污以及各種液體。
- 以沾有中性清潔劑的布來清潔注射筆。
- 請勿清洗、浸泡或潤滑 - 這樣會損壞注射筆。

⚠ 重要的資訊

- 不可與其他人共用您的 Victoza® 注射筆。
- 將您的 Victoza® 注射筆置於其他人拿不到的地方，尤其是孩童。

⚠ 若您的注射筆掉落到堅硬表面或是懷疑此筆有問題時，在注射前請裝上新的拋棄式針頭並檢查排空。

⚠ 請勿嘗試去選擇 0.6 mg、1.2 mg 或 1.8 mg 以外的劑量。務必讓劑量指示窗的數字與指示線對齊，以確保您獲得正確的劑量。在旋轉劑量設定鈕時會有喀喀聲。絕不可以這些喀喀聲來選擇要注射的 **liraglutide** 劑量。請勿以卡式管上的刻度來測量有多少的 **liraglutide** 可注射 - 這是不夠準確的。

-
- ⚠ 每次注射後務必取下針頭，並且將未裝針頭的注射筆妥善儲存。
 - ⚠ 這樣可以避免污染，感染或 **liraglutide** 滲漏、針頭阻塞及不正確的劑量。
 - ⚠ 照護人員在處理使用過的針頭時務必要非常小心以避免被針扎和交叉感染的風險。