

爽胰達注射劑100單位+50微克

Soliqua solution for injection 100 units +50 µg

衛部菌疫輸字第001080號
本藥限由醫師使用

1. 藥品名稱

爽胰達注射劑 100 units /mL + 50 µg/mL 預填注射筆

2. 定性定量組成

Soliqua 100 units/mL + 50 µg /mL 預填注射筆

每支預填注射筆 3 mL 溶液內含有 insulin glargine*300 units 及 lixisenatide 150 µg。

每 mL 含有 insulin glargine 100 units 及 lixisenatide 50 µg。

每個劑量步驟含有 insulin glargine 1 unit 及 lixisenatide 0.5 µg。

*Insulin glargine 為使用 DNA 重組技術在大腸桿菌(*Escherichia coli*)中培養而得。

注射筆的劑量窗口會顯示劑量步驟號碼。

已知作用之賦形劑：

每 mL 含有間甲酚 (metacresol) 2.7 mg。

賦形劑總覽，請參閱章節 6.1。

3. 劑型

注射用溶液(注射)。SoloStar

澄清無色的溶液。

4. 臨床特性

4.1 適應症

Soliqua 適於基礎胰島素(每日劑量少於 60 單位)或 lixisenatide 治療時血糖控制不佳的第二型糖尿成人病人，在飲食與運動外，做為改善血糖之輔助治療。

4.2 劑量及用法

- Soliqua 100 units/mL + 50 µg/mL 預填注射筆可提供 insulin glargine 10-40 units 合併 lixisenatide 5-20 µg 之劑量步驟 (Soliqua (10-40) 注射筆)。

為了避免給藥錯誤，開立處方者應確認處方的正確單位含量及劑量步驟(請參閱章節 4.4)。

劑量

劑量應依照個人的臨床反應及病人對胰島素的需求作調整。Lixisenatide的劑量會隨著 insulin glargine的劑量而有所增加或減少且視所使用的注射筆而定。

起始劑量

Soliqua開始給藥前應先停用基礎胰島素或lixisenatide。

Soliqua的起始劑量乃依先前的抗糖尿病治療而定，且lixisenatide的起始建議劑量不得超過10 µg：

		先前治療	
		lixisenatide	Insulin glargine (100 units/ml)** ≥20 ~ <30 units
起始劑量及注射筆	Soliqua (10-40) 注射筆	10 個劑量步驟 (10 units/5 µg)*	20 個劑量步驟 (20 units/10 µg)*

* units insulin glargine (100 units/mL) / µg lixisenatide

****若使用不同的基礎胰島素：**

- 若基礎胰島素為每日給藥 2 次或使用 insulin glargine (300 units/mL)，則先前給藥的每日總劑量應下調 20%以作為 Soliqua 起始劑量的選擇依據。
- 任何其他基礎胰島素的計算方式與 insulin glargine (100 units/mL)相同。

每日最高劑量為 insulin glargine 60 units 加上 lixisenatide 20 µg，這相當於 60 個劑量步驟。

Soliqua 應於餐前 1 小時內注射，每日一次。當選定最方便注射的那一餐後，最好每天都固定在同一餐的餐前進行注射。

劑量調整

Soliqua 的劑量應依照個別病人對胰島素的需求給藥。建議依據空腹血糖值調整劑量以使血糖獲得最佳控制 (請參閱章節 5.1)。

建議在藥物更換期間及隨後幾週對血糖進行嚴密監測。

- 若病人以 Soliqua (10-40)注射筆開始使用，這支筆的最高劑量可調整至 40 個劑量步驟。

- 當每日總劑量>40 個劑量步驟時，則不得使用本品。

只有在適當監測血糖的醫療監督下才能調整用藥劑量或給藥時間 (請參閱章節 4.4)。

特殊族群

老年人(≥65 歲)

Soliqua 可使用於老年病人。劑量的調整因人而異，必須視血糖監測情況而定。老年人的腎臟功能逐漸變差，因此有可能導致胰島素的需求穩定下降。Lixisenatide 的劑量不需隨年齡調整。Soliqua 使用於≥75 歲病人的治療經驗有限。

腎功能不全

嚴重腎功能不全及末期腎病病人不建議使用 Soliqua，因為lixisenatide在這些病人身上的治療經驗不足。

輕度或中度腎功能不全病人不需調整lixisenatide之劑量。

腎功能不全病人，胰島素需求量有可能因胰島素代謝下降而減少。

輕度至中度腎功能不全的病人使用 Soliqua 時，可能需頻繁監測血糖並調整劑量。

肝功能不全

肝功能不全病人不需調整 lixisenatide 之劑量(請參閱章節 5.2)。肝功能不全病人，胰島素需求量有可能因糖質新生(gluconeogenesis)的能力下降及胰島素代謝降低而減少。肝功能不全病人使用 Soliqua 時，可能需頻繁監測血糖並調整劑量。

兒童

無 Soliqua 使用於兒童之相關資料。

用法

Soliqua 應注射於腹部、上臂或大腿的皮下。

每次注射時都應在相同區域內 (腹部、上臂或大腿的皮下)輪換注射部位以降低脂肪分佈異位代謝障礙 (lipodystrophy) 的風險 (請參閱章節 4.8)。

應告知病人每次都使用新的針頭。胰島素筆的針頭重覆使用會增加針頭阻塞的風險，因而導致劑量不足或過量。當針頭阻塞時，病人應遵照使用說明(連同仿單一同附上)做處理(請參閱章節 6.6)。

不可使用注射器抽取 Soliqua 預填注射筆卡匣內之藥物以避免劑量錯誤及可能造成的過量 (請參閱章節 4.4)。

4.3 禁忌

對活性成分或章節 6.1 所列之任何賦形劑過敏者。

4.4 特殊警語及使用注意事項

Soliqua 不可使用於第一型糖尿病病人或用於治療糖尿病酮酸中毒。

低血糖

Soliqua 治療期間最常見的不良反應為低血糖 (請參閱章節 4.8)。當 Soliqua 的給藥劑量高於需求量時可能導致低血糖。

若病人具有低血糖感受性的風險因子，則應予以嚴密監測且有可能需調整劑量。這些風險因子包括：

- 更換注射部位
- 胰島素的敏感度獲得改善 (例如，壓力因素解除)
- 不尋常地增加或延長體能活動
- 同時存在的病症 (例如嘔吐、腹瀉)
- 食物攝取不恰當
- 誤餐未食
- 飲酒
- 某些非代償性的內分泌疾病 (例如，甲狀腺功能低下及腦下垂體前葉或腎上腺皮質功能不全)
- 與某些特定的其他藥物併用治療 (請參閱章節 4.5)
- Lixisenatide 及/或 insulin 併用 sulfonylurea 會增加低血糖的風險。因此 Soliqua 不應與 sulfonylurea 合併使用。

Soliqua 的劑量應依照個人的臨床反應及病人對胰島素的需求作調整 (請參閱章節 4.2)。

急性胰臟炎

使用類升糖素胜肽-1(GLP-1)受體促效劑被認為與發生急性胰臟炎的風險相關。雖然尚未建立因果關係，但曾有使用 lixisenatide 發生急性胰臟炎的少數通報個案。應告知病人急性胰臟炎的特徵症狀：持續性的嚴重腹痛。若懷疑發生胰臟炎，應停用 Soliqua；若確定為急性胰臟炎，lixisenatide 不可重新投藥。有胰臟炎病史的病人使用時應小心。

嚴重胃腸道疾病

使用類升糖素胜肽-1(GLP-1)受體促效劑被認為與腸胃道不良反應有關。Soliqua 未曾針對嚴重胃腸道疾病病人做過研究，包括嚴重胃輕癱(gastroparesis)，因此 Soliqua 不建議使用於這類病人。

嚴重腎功能不全

尚無使用於嚴重腎功能不全 (肌酸酐廓清率 < 30 mL/min) 或末期腎病病人之治療經驗。本品不建議使用於嚴重腎功能不全或末期腎病病人 (請參閱章節 4.2 及 5.2)。

併用藥物

Lixisenatide 會延緩胃排空，因此可能會降低口服藥物之吸收速率。當病人接受的口服藥物必須經腸胃道快速吸收、或是需要仔細的臨床監測或是其治療指數狹窄 (narrow therapeutic index) 時，應小心使用 Soliqua。服用這類藥物之特殊建議請參閱章節 4.5。

脫水

應告知病人，接受 Soliqua 治療有發生脫水的潛在風險，此與胃腸道不良反應有關，因此應小心以避免體液流失。

抗體形成

Soliqua 注射有可能導致 insulin glargine 及/或 lixisenatide 抗體之形成。在罕見情況下，這類抗體的出現有可能需要調整 Soliqua 之劑量以避免高血糖或低血糖的發生。

避免用藥錯誤

應告知病人每次注射前都應檢查注射筆上的標籤以避免與其他注射型糖尿病藥物混淆。

為了避免劑量錯誤及可能發生過量，不論病人或醫療專業人員都不可使用注射器抽取 Soliqua 預填注射筆內的藥物。

未曾做過研究之族群

Soliqua 與雙基胜肽酶(DPP-4)抑制劑、sulfonylurea、glinide、pioglitazone 或第 2 型鈉-葡萄糖共同轉輸蛋白(SGLT-2) 抑制劑併用尚無相關研究

賦形劑

本品每次給藥劑量的鈉含量少於 1 mmol (23 mg)，意即本質上為'不含鈉'。

本品含有間甲酚(metacresol)，故有可能導致過敏反應。

4.5 與其他藥物之交互作用或其他形式之交互作用

尚未以 Soliqua 執行過藥物交互作用。以下資訊來自各別藥物的藥物交互作用資料。

Insulin glargine

有些藥物可能會影響葡萄糖的代謝，因此可能需要調整 insulin glargine 的劑量。

併用口服抗糖尿病藥、ACE 抑制劑、disopyramide、fibrates、fluoxetine、MAO 抑制劑、pentoxifylline、propoxyphene、水楊酸鹽 (Salicylates)、或磺胺類 (sulfonamide) 抗生素等，都可能會增加降血糖效果而容易造成低血糖症。

併用皮質類固醇、danazol、diazoxide、利尿劑、glucagon、isoniazid、雌激素及黃體素 (如口服避孕藥)、phenothiazine 衍生物、somatropin、擬交感神經作用藥 (如腎上腺素【adrenaline】、salbutamol、terbutaline)、甲狀腺荷爾蒙、非典型抗精神病藥物 (如 clozapin and olanzapine) 或蛋白質酵素抑制劑可能會減弱降血糖效果。

β - 抑制劑、clonidine、鋰鹽或酒精可能會加強或減弱胰島素的降血糖效果；而 pentamidine 可能造成低血糖症，有時候又接著發生高血糖症。

此外， β - 抑制劑、clonidine、guanethidine、reserpine 等藥物由於其交感神經抑制作用，可能會減弱或甚至完全抑制腎上腺反調節機制。

Lixisenatide

Lixisenatide 是一種胜肽且不會被細胞色素 P450 所代謝。在體外試驗中，lixisenatide 不會影響細胞色素 P450 同功酶或人體運輸蛋白 (human transporters) 的活性。

lixisenatide 延緩胃排空可能會降低口服藥物的吸收速率。當併用治療範圍狹窄或需要臨床上小心監測的口服藥物時應謹慎使用。與 lixisenatide 併用時，應適當監測這些藥物。若這些藥物要與食物併服，應告知病人盡量選擇未注射 lixisenatide 的那一餐或點心時間服用這些藥物。

若口服藥物必須達到特定濃度閾值才具有療效，例如抗生素，或會造成延遲效果的藥物，例如 acetaminophen，則併服該藥物時，必須至少在 lixisenatide 注射前 1 小時服用。

使用口服避孕藥之病人，必須至少在 lixisenatide 注射前 1 小時或注射後 11 小時服用。

Acetaminophen (Paracetamol)

Acetaminophen 投與單一劑量 1000mg 後的暴露量(AUC)不受 lixisenatide 10µg 影響(不論在 lixisenatide 注射之前或之後)。當 acetaminophen 在 lixisenatide 注射前 1 小時給藥，acetaminophen 的 C_{max} 及 t_{max} 不受影響。當在 lixisenatide 10 µg 注射 1 小時或 4 小時後給藥，acetaminophen 的 C_{max} 分別下降了 29%及 31%，而 t_{max} 中位數則分別延後了 2.0 小時及 1.75 小時。

口服避孕藥

在 lixisenatide 10 µg 注射 1 小時前或注射 11 小時後給予單一劑量口服避孕藥 (ethinylestradiol 0.03 mg /levonorgestrel 0.15 mg)，ethinylestradiol 及 levonorgestrel 的 C_{max} 、AUC、 $t_{1/2}$ 及 t_{max} 皆不受影響。

在 lixisenatide 10 µg 注射 1 小時或注射 4 小時後給予單一劑量口服避孕藥 (ethinylestradiol 0.03 mg /levonorgestrel 0.15 mg)，ethinylestradiol 及 levonorgestrel 的總暴露量 (AUC) 及排除半衰期 ($t_{1/2}$) 不受影響，然而 ethinylestradiol 的 C_{max} 分別降低了 52%及 39%，levonorgestrel 的 C_{max} 分別降低了 46%及 20%， t_{max} 中位數則延後 1-3 小時。

Atorvastatin

當 lixisenatide 20 µg 與 atorvastatin 40 mg 在早晨同時給藥 6 天，atorvastatin 的總暴露量(AUC)不受影響，但 C_{max} 會下降 31%且 t_{max} 會延後 3.25 小時。

若 atorvastatin 在傍晚給藥，lixisenatide 在早晨注射，則 atorvastatin 的 t_{max} 未見延後，但 AUC 及 C_{max} 分別增加了 27%及 66%。

Warfarin 及其他 coumarin 衍生物

Warfarin 25 mg 與 lixisenatide 20 µg 重覆併用後，warfarin 的 AUC 或國際標準化比值 (INR) 不受影響，但 C_{max} 降低了 19%且 t_{max} 延後了 7 小時。

Digoxin

Digoxin 0.25 mg 與 lixisenatide 20 µg 併用後在穩定狀態下，digoxin 的 AUC 不受影響，但 digoxin 的 t_{max} 延後了 1.5 小時， C_{max} 降低了 26%。

Ramipril

Ramipril 5 mg 與 lixisenatide 20 µg 併用 6 天後，ramipril 的 AUC 增加了 21%， C_{max} 則下降 63%。其活性代謝物 (ramiprilat) 的 AUC 及 C_{max} 不受影響。Ramipril 及 ramiprilat 的 t_{max} 大約延後了 2.5 小時。

4.6 生育能力、懷孕及哺乳

有懷孕能力的婦女

Soliqua 不建議使用於有懷孕能力的未避孕婦女。

懷孕

尚無 Soliqua、insulin glargine 或 lixisenatide 在對照性臨床試驗中使用於懷孕婦女之臨床資料。

根據懷孕婦女使用 insulin glargine 的大量數據(超過 1,000 件懷孕結果)顯示，insulin glargine 對懷孕並無特定不良作用且 insulin glargine 也沒有具體的致畸性或胎兒/新生兒毒性。動物數據未曾顯示 insulin glargine 有生殖毒性。

目前尚無懷孕婦女使用 lixisenatide 的足夠資料。動物試驗的結果顯示，lixisenatide 具有生殖毒性 (請參閱章節 5.3)。

Soliqua 不應在懷孕期間使用。若病人想要懷孕或已經懷孕，應停用 Soliqua。

哺乳

Insulin glargine 或 lixisenatide 是否會從人類乳汁中分泌仍不得而知。Soliqua 不可在哺乳期間使用。

生育能力

動物試驗並未顯示 lixisenatide 或 insulin glargine 會對生育能力造成直接傷害。

4.7 對開車及操作機械能力的影響

Soliqua 不會影響開車或操作機械的能力或其影響可被忽略。然而，病人的集中力及反應力有可能因低血糖或高血糖，或例如，視力受損而變差。當這些能力對某些情況(例如開車或操作機械)特別重要時，就有可能帶來危險。

應告知病人於開車及操作機械時小心避免低血糖的發生。這對於低血糖警示症狀不甚了解或完全不了解的病人或低血糖頻繁發作的病人尤其重要。在這種情況下應考慮是否可以開車或操作機械。

4.8 不良作用

安全性摘要

Soliqua 治療期間最常見的不良反應為低血糖及胃腸道不良反應 (請參閱以下章節 “特定不良反應之描述”)。

不良反應之列表說明

依臨床調查而得的以下相關不良反應是以全身器官分類並以發生頻率遞減的方式排列 (極常見：≥1/10；常見：≥1/100~<1/10；不常見：≥1/1,000 ~ <1/100；罕見：≥1/10,000~ <1/1,000；極罕見：<1/10,000)。

全身器官分類	發生頻率		
	極常見	常見	不常見
感染及侵染			鼻咽炎 上呼吸道感染
免疫系統疾患			蕁麻疹
代謝及營養失調	低血糖		
神經系統疾患		頭暈	頭痛
胃腸道疾患		噁心 腹瀉 嘔吐	消化不良 腹痛
全身性疾患及注射部位狀況			疲倦 注射部位反應

特定不良反應之描述

低血糖

下表為 Soliqua 及對照藥物有紀錄的症狀性低血糖(≤3.9 mmol/L)及嚴重低血糖發生率。

有紀錄的症狀性或嚴重低血糖不良反應

	未曾接受過胰島素治療的病人			先前使用基礎胰島素	
	Soliqua	Insulin glargine	Lixisenatide	Soliqua	Insulin glargine
人數	469	467	233	365	365
有紀錄的症狀性低血糖*					
發生事件之病人數， 人數 (%)	120 (25.6%)	110 (23.6%)	15 (6.4%)	146 (40.0)	155 (42.5)
每名病人-年所發生的 事件數，次數	1.44	1.22	0.34	3.03	4.22
嚴重低血糖**					
每名病人-年所發生的 事件數，次數	0	<0.01	0	0.02	<0.01

*有紀錄的症狀性低血糖是指該事件出現典型的低血糖症狀且所測得的血漿血糖濃度 ≤ 3.9 mmol/L。

** 嚴重低血糖是指該事件需要他人協助並主動給予碳水化合物、Glucagon 或其他幫助病人復甦之行動。

胃腸道疾患

胃腸道不良反應（噁心、嘔吐及腹瀉）為治療期間被通報頻繁的不良反應。接受 Soliqua 治療之病人的噁心、嘔吐及腹瀉的發生率分別為 8.4%、2.2%及 2.2%。胃腸道不良反應大多為輕度且為暫時性的。

免疫系統疾患

有 0.3%病人曾發生可能與 Soliqua 相關的過敏反應(蕁麻疹)。Insulin glargine 及 lixisenatide 於上市後使用曾發生包括過敏性休克反應(anaphylactic reaction)及血管水腫在內的全身性過敏反應個案。

免疫原性

Soliqua注射有可能導致insulin glargine 及/或lixisenatide抗體之形成。

在2項第3期試驗中以Soliqua治療30週後，抗-insulin glargine抗體形成的發生率為21.0%及26.2%。大約93%的病人顯示其抗-insulin glargine抗體和人類胰島素之間有交叉反應。抗- lixisenatide抗體形成的發生率為43%。抗-insulin glargine抗體或抗-lixisenatide抗體在臨床上對於安全性或療效皆無相關影響。

注射部位反應

使用含有胰島素的藥物(包括 Soliqua)治療的病人，有 1.7%在注射部位曾出現發紅、局部水腫及發癢的情形。

心跳速率

使用類升糖素胜肽-1(GLP-1)受體促效劑曾有導致心跳加速之報告，有些研究也曾經指出，lixisenatide 會使心跳速率暫時性增速。Soliqua 的所有第 3 期試驗皆未見平均心跳速率有增加的情形。

疑似不良反應之通報

藥品上市後通報疑似不良反應是很重要的。這可持續監測藥品的利益/風險平衡。醫療專業人員應通報任何疑似的不良反應。

4.9 過量

若病人的 Soliqua 給藥劑量高於需求量，則有可能發生低血糖及胃腸道不良反應。

輕度的低血糖發作通常可給予口服碳水化合物治療。必要時可能需要調整藥物劑量、膳食調整或搭配體能活動。

伴隨昏迷、癲癇或神經受損的較嚴重低血糖發作可能必須給予 glucagon 之肌肉/皮下注射或濃縮葡萄糖液之靜脈注射。因為低血糖有可能在臨床上明顯改善後復發，因此必須持續給予碳水化合物並進行觀察。

當有胃腸道不良反應時，應依病人的臨床徵兆及症狀給予適當的支持性治療。

5. 藥理學特性

5.1 藥效學性質

藥理治療族群：治療糖尿病之藥物、胰島素及其類似物注射劑、長效型。

ATC 代碼：A10AE54。

作用機轉

Soliqua內含作用機轉互補的兩種活性成分以改善血糖控制：insulin glargine，是一種基礎胰島素類似物（主要針對空腹血糖），及lixisenatide，是一種類升糖素胜肽-1(GLP-1)受體促效劑(主要針對餐後血糖)。

Insulin glargine

胰島素(包括insulin glargine)的主要作用為調節葡萄糖的代謝。胰島素及其類似物可藉由刺激周邊組織對葡萄糖的回收，特別是骨骼肌和脂肪組織，並且抑制肝臟生成葡萄糖來達到降血糖的作用。胰島素可以抑制脂肪分解及蛋白質分解，並增加蛋白質的合成。

Lixisenatide

Lixisenatide 是一種類升糖素胜肽(GLP-1)受體促效劑。GLP-1受體為自然生成的GLP-1之作用標的，GLP-1為一種內生性腸泌素荷爾蒙，它能促進胰臟的 β -細胞分泌葡萄糖依賴性胰島素並且抑制 α -細胞分泌升糖素。

Lixisenatide 在血糖上升時會刺激胰島素的分泌，但血糖正常時則不會，因此降低了低血糖的風險。同時，它也會抑制升糖素的分泌。但在低血糖的情況下，仍保留了升糖素分泌的急救機制。餐後注射lixisenatide會延緩胃排空，因此從食物釋出的葡萄糖被吸收並進入循環的速率會降低。

藥效學作用

Soliqua

Insulin glargine和lixisenatide併用對insulin glargine的藥效學沒有影響。Insulin glargine和lixisenatide併用對lixisenatide藥效學的影響尚未做過第1期研究。

Insulin glargine單獨給藥時，可維持相對穩定的濃度/時間曲線達24小時且無明顯濃度高峰；與上述的現象一致，Insulin glargine和lixisenatide併用時，其葡萄糖利用率/時間曲線與insulin glargine單獨給藥時相似。

胰島素(包括Soliqua)的作用時程會因人而異且同一人也可能發生變化。

Insulin glargine

在insulin glargine (100 units/mL) 的臨床試驗中，以莫耳數(molar basis)(意即給予相同劑量)做為比較基礎的insulin glargine靜脈注射之降血糖效果與人類胰島素的降血糖效果大致相同。

Lixisenatide

在一項為期28天的安慰劑對照試驗中給予第二型糖尿病病人lixisenatide 5-20 μg ，病人於早餐、午餐及晚餐後的餐後血糖值皆有統計學上的顯著下降。

胃排空

病人在上述試驗中攝取有標示的標準試驗餐後證實lixisenatide會延緩胃排空，因此會降低餐後葡萄糖的吸收速率。胃排空的延遲作用會一直持續到試驗結束為止。

臨床療效及安全性

Soliqua 在血糖控制上的療效及安全性已在兩項隨機分配臨床試驗中針對第二型糖尿病病人做過評估：

- 作為 metformin 的輔助治療藥物 [未曾接受過胰島素治療者]
- 從投與基礎胰島素更換為投與本藥物

在每一項活性藥物對照試驗中，Soliqua 給藥後不論臨床上及統計學上糖化血色素(HbA1c)皆獲得顯著的改善。

相較於 insulin glargine 單藥治療，Soliqua 治療可達到較低的 HbA1c 值且 HbA1c 有較大的降幅，但不會增加低血糖的發生率 (請參閱章節 4.8)。

Soliqua 在作為 metformin 輔助治療的臨床試驗中，起始劑量為 10 個劑量步驟(insulin glargine 10 units + lixisenatide 5 µg)。在從投與基礎胰島素更換為投與本藥物的臨床試驗中，Soliqua 的起始劑量為 20 個劑量步驟(insulin glargine 20 units + lixisenatide 10 µg)或 30 個劑量步驟 (insulin glargine 30 units + lixisenatide 10 µg)，請參閱章節 4.2，此乃依先前使用的胰島素劑量而定。

這兩項試驗所給予的劑量每週會依據自行測量的空腹血糖值調整一次。

作為 metformin 的輔助治療藥物 [未曾接受過胰島素治療者]

以接受口服抗糖尿病藥物治療但控制不佳的第二型糖尿病病人為對象所進行的臨床試驗

在一項開放性、為期30週、活性藥物對照的試驗中共納入了1170名第二型糖尿病病人，以評估Soliqua相對於個別成分(insulin glargine (100 units/mL) 及lixisenatide (20 µg)) 的療效及安全性。

對於先前曾接受metformin單藥治療或metformin和口服抗糖尿病藥物(sulfonylurea 或 glinide或第2型鈉-葡萄糖共同運輸蛋白(SGLT-2)抑制劑或雙基胜肽酶(DPP-4)抑制劑)兩種藥物合併治療，但在該治療下未獲得適當控制(先前接受metformin單藥治療且HbA1c介於7.5%~10%者以及接受metformin和口服抗糖尿病兩種藥物合併治療且HbA1c介於7.0%~9%者)的第二型糖尿病病人，會先進入4週的試驗導入期。在試驗導入期間，metformin之治療會調整至最佳狀態、且任何其他口服抗糖尿病藥物都必須停藥。導入期結束時，若病人的血糖仍未獲得適當控制(HbA1c介於7%~10%)，則會隨機分配給予Soliqua、insulin glargine或lixisenatide之治療。進入導入期的病人有1479名，進入隨機分組有1170名。未進入隨機分組階段的主要理由為導入期結束時的空腹血糖值 FPG>13.9 mmol/L且HbA1c <7% 或>10%。

進入隨機分組的第二型糖尿病病人有以下特性：平均年齡為 58.4 歲且多數(57.1%)介於 50-64 歲之間，且 50.6%為男性。基期的平均身體質量指數(BMI)為 31.7 kg/m² 且有 63.4%病人的 BMI ≥30 kg/m²。糖尿病的平均罹病時間大約為 9 年。Metformin 為強制性背景治療藥物且有 58%病人在篩選期時有接受第 2 種藥物-口服抗糖尿病藥物之治療，其中 54%病人所使用的藥物為 sulfonylurea。

在第30週時，Soliqua之治療相較於個別藥物在HbA1c的改善上具有統計顯著意義(p值<0.0001)。根據主要療效指標的預設分析，不論基期的HbA1c值 (<8%或≥8%)或基期是否有使用口服抗糖尿病藥物(metformin單藥治療或metformin和第2種口服抗糖尿病藥物併用)，所觀察到的結果皆為一致。其他試驗指標見以下的圖表。

治療30週的結果- metformin作為輔助治療藥物之臨床試驗 (修正後意圖治療族群 (mITT))

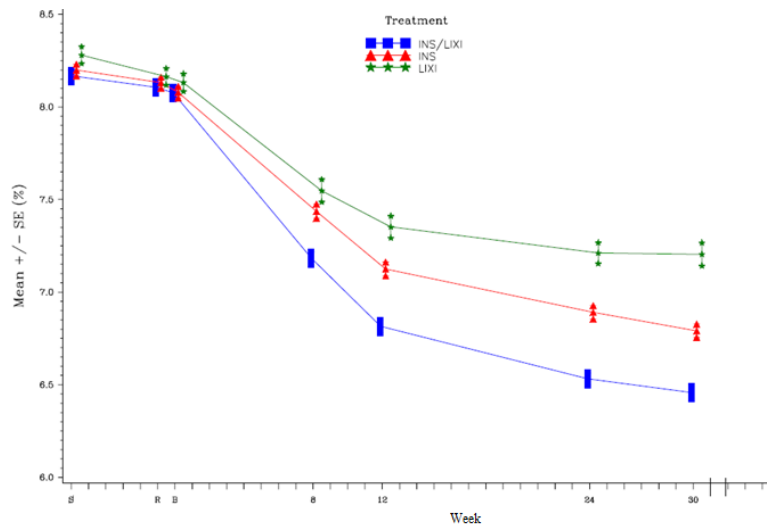
	Soliqua	Insulin glargine	Lixisenatide
受試者人數 (mITT)	468	466	233
HbA1c (%)			
基期 (平均值；導入期之後)	8.1	8.1	8.1
試驗結束 (平均值)	6.5	6.8	7.3
相對於基期的最小平方(LS)變化 (平均)	-1.6	-1.3	-0.9

值)			
相對於 insulin glargine之差異 [95% 信賴區間] (p值)		-0.3 [-0.4, -0.2] (<0.0001)	
相對於 lixisenatide之差異 [95% 信賴區間] (p值)			-0.8 [-0.9, -0.7] (<0.0001)
第30週時達到HbA1c $<7\%$ 的病人人數 (%)*	345 (74%)	277 (59%)	77 (33%)
空腹血糖值 (mmol/L)			
基期 (平均值)	9.88	9.75	9.79
試驗結束 (平均值)	6.32	6.53	8.27
相對於基期的最小平方(LS)變化 (平均值)	-3.46	-3.27	-1.50
相對於glargine的最小平方(LS)變化 (平均值) [95%信賴區間] (p值)		-0.19 [-0.420 ~ 0.038] (0.1017)	
相對於lixisenatide的最小平方(LS)變化 (平均值) [95%信賴區間] (p值)			-1.96 [-2.246 ~ -1.682] (<0.0001)
2 小時餐後血糖值(mmol/L)**			
基期 (平均值)	15.19	14.61	14.72
試驗結束 (平均值)	9.15	11.35	9.99
相對於基期的最小平方(LS)變化	-5.68	-3.31	-4.58
相對於glargine的最小平方(LS)變化(平均值) [95%信賴區間]		-2.38 (-2.79 ~ -1.96)	
相對於lixisenatide的最小平方(LS)變化 (平均值) [95%信賴區間]			-1.10 (-1.63 ~ -0.57)
平均體重 (kg)			
基期 (平均值)	89.4	89.8	90.8
相對於基期的最小平方(LS)變化 (平均值)	-0.3	1.1	-2.3
相對於insulin glargine 之比較值 [95%信賴區間] (p值)		-1.4 [-1.9 ~ -0.9] (<0.0001)	
相對於lixisenatide之比較值 [95%信賴區間]*			2.01 [1.4 ~ 2.6]
第30週時達到HbA1c $<7.0\%$且體重沒有增加的病人人數(%)	202 (43.2%)	117 (25.1%)	65 (27.9%)
相對於insulin glargine 之百分比差異 [95%信賴區間] (p值)		18.1 [12.2 ~ 24.0] (<0.0001)	
相對於lixisenatide 之百分比差異 [95%信賴區間]*			15.2 [8.1 ~ 22.4]
Insulin glargine 每日劑量			
第30週的胰島素劑量最小平方(LS)(平均值)	39.8	40.5	無資料

* 不包括在預設的降階測試程序中

**2小時餐後血糖值減去餐前血糖值

圖：篩選期、隨機分組時及每個時間點(完成者)及第30週的HbA1c(%)平均值 -修正後意圖治療族群



Soliqua 治療組病人從基期至第 30 週之間 7 個時間點的自我測量血糖(SMPG)平均值之下降幅度(-3.35 mmol/L)大於 insulin glargine 治療組病人 (-2.66 mmol/L ; 差異為 -0.69 mmol/L) 及 lixisenatide 治療組病人 (-1.95 mmol/L ; 差異為-1.40 mmol/L) 且皆具統計意義(兩個比較組皆為 $p < 0.0001$)。Soliqua 治療組在 30 週內所有時間點

的平均血糖濃度皆低於 insulin glargine 治療組及 lixisenatide 治療組，唯一的例外為 Soliqua 治療組的早餐前血糖值與 insulin glargine 治療組相當。

從投與基礎胰島素更換為投與本藥物

以接受基礎胰島素治療但控制不佳的第二型糖尿病病人為對象所進行的臨床試驗

在一項隨機、為期30週、活性藥物對照、開放性、兩組治療組、平行組別、多中心的試驗中共納入了736名第二型糖尿病病人，以評估Soliqua相對於insulin glargine (100 units/mL)的療效及安全性。

經過篩選的第二型糖尿病病人必須曾接受基礎胰島素治療至少6個月，其單藥治療的每日穩定給藥劑量介於15-40 U或與1種或2種口服抗糖尿病藥物併用 (metformin 或 sulfonylurea 或 glinide 或第2型鈉-葡萄糖共同運輸蛋白(SGLT-2)抑制劑或雙基胜肽酶(DPP-4)抑制劑)，HbA1c必須介於7.5%-10% 之間 (篩選期的HbA1c平均值為8.5%)且空腹血糖值 FPG ≤ 10.0 mmol/L 或 11.1 mmol/L，此乃依先前的抗糖尿病治療而定。

篩選合格的病人(1018 名)會進入為期 6 週的導入期，此時若病人使用 insulin glargine 則持續使用 insulin glargine、或若病人使用另一種基礎胰島素則更換為 insulin glargine，且胰島素劑量可以維持或予以調整，若先前有使用 metformin 則繼續使用，任何其他的口服抗糖尿病藥物則必須停用。

導入期結束時，病人的 HbA1c 介於 7%-10%之間、空腹血糖值 FPG ≤ 7.77 mmol/L 且 insulin glargine 每日劑量介於 20-50 units 者被隨機分配至 Soliqua 治療組 (367 名) 或 insulin glargine 治療組(369 名)。

進入隨機分組的第二型糖尿病病人的特性如下：平均年齡為 60.0 歲且多數(56.3%)介於 50-64 歲之間，且 53.3%為女性。基期的平均身體質量指數(BMI)為 31.1 kg/m^2 且有 57.3%病人的 BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 。糖尿病的平均罹病時間大約為 12 年且之前接受基礎胰島素治療的平均時間大約為 3 年。篩選期有 64.4%病人接受 insulin glargine 做為基礎胰島素治療且有 95.0%病人至少併用 1 種口服抗糖尿病藥物。

在第30週時，Soliqua治療組相較於insulin glargine治療組在HbA1c的改善上具有統計顯著意義(p值 <0.0001)。

其他試驗指標見以下的圖表。

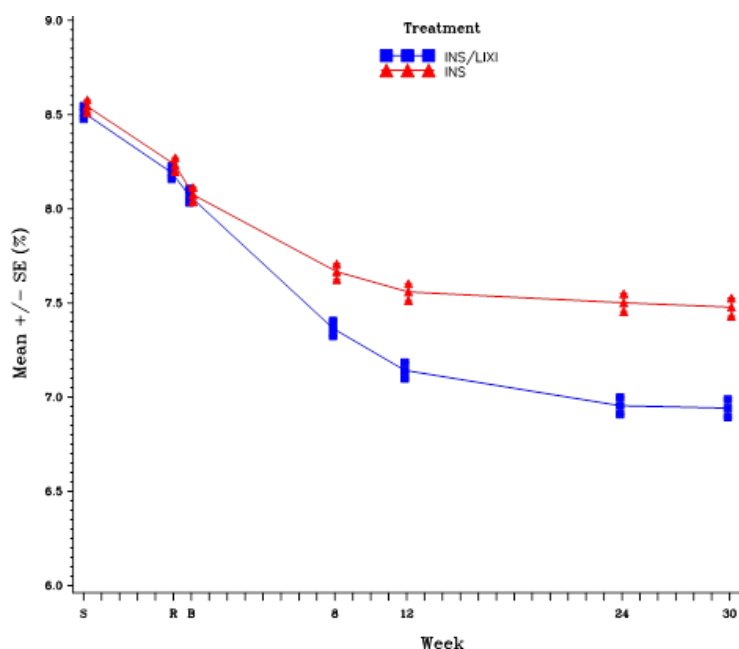
治療30週的結果-第二型糖尿病之修正後意圖治療族群 (mITT)接受基礎胰島素治療未獲得控制之試驗

	Soliqua	Insulin glargine
受試者人數(mITT)	366	365
HbA1c (%)		
基期 (平均值；導入期之後)	8.1	8.1
試驗結束 (平均值)	6.9	7.5
相對於基期的最小平方(LS)變化 (平均值)	-1.1	-0.6
相對於 insulin glargine之差異 [95% 信賴區間] (p值)	-0.5 [-0.6, -0.4] (<0.0001)	
第30週時達到HbA1c <7%的病人人數 (%)*	201 (54.9%)	108 (29.6%)
空腹血糖值(mmol/L)		
基期 (平均值)	7.33	7.32
試驗結束 (平均值)	6.78	6.69
相對於基期的最小平方(LS)變化(平均值)	-0.35	-0.46
相對於insulin glargine的變化 [95%信賴區間]	0.11 (-0.21 ~ 0.43)	
2 小時餐後血糖值(mmol/L)**		
基期 (平均值)	14.85	14.97
試驗結束 (平均值)	9.91	13.41
相對於基期的變化 (平均值)	-4.72	-1.39
相對於glargine的最小平方(LS)變化 (平均值) [95%信賴區間]	-3.33 (-3.89 ~ -2.77)	
平均體重 (kg)		
基期 (平均值)	87.8	87.1
相對於基期的最小平方(LS)變化 (平均值)	-0.7	0.7
相對於insulin glargine 之比較值 [95%信賴區間] (p值)	-1.4 [-1.8 ~ -0.9] (<0.0001)	
第30週時達到HbA1c <7.0%且體重沒有增加的病人人數(%)	125 (34.2%)	49 (13.4%)
相對於insulin glargine 之百分比差異 [95%信賴區間] (p值)	20.8 [15.0 ~ 26.7] (<0.0001)	
Insulin glargine每日劑量		
基期 (平均值)	35.0	35.2
療效指標 (平均值)	46.7	46.7
第30週的胰島素劑量最小平方(LS)變化 (平均值)	10.6	10.9

* 不包括在預先設定的降階測試程序中

**2小時餐後血糖值減去餐前血糖值

圖：篩選期、隨機分組時及每個時間點(完成者)及第30週的HbA1c(%)平均值 -修正後
意圖治療族群



心血管結果之研究

在ORIGIN及ELIXA臨床試驗中已分別確立了insulin glargine及lixisenatide的心血管安全性。Soliqua尚未做過心血管之相關研究。

Insulin glargine

ORIGIN試驗 (The Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention trial) 是一項開放性、隨機，共收納12,537名病人之研究，此研究在比較insulin glargine (100 units/mL)與標準照護出現第一次重大不良心血管事件(MACE) 的時間。重大不良心血管事件 (MACE) 的定義綜合了心血管疾病所造成的死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風。試驗追蹤的中位時間為6.2年。在ORIGIN試驗中，insulin glargine (100 units/mL)與標準照護的MACE發生率相當 [風險比 (95% CI) : 1.02 (0.94, 1.11)]。

Lixisenatide

ELIXA試驗是一項隨機、雙盲、安慰劑對照的多中心研究，此研究在評估第二型糖尿病病人 (6068名)於最近出現冠心症(Acute Coronary Syndrome)後接受lixisenatide治療的心血管結果。主要評估指標為以下任何事件第一次出現的時間：心血管疾病所造成的死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風，或因不穩定性心絞痛住院。Lixisenatide治療組及安慰劑組的試驗追蹤中位時間分別為25.8個月及25.7個月。主要評估指標發生率在Lixisenatide治療組 (13.4%)及安慰劑組 (13.2%)相當，lixisenatide 相對於安慰劑的風險比 (95% CI) : 1.017 (0.886, 1.168)。

5.2 藥動學性質

吸收

Insulin glargine/lixisenatide 的比例不會對 Soliqua 內的 insulin glargine 及 lixisenatide 之藥物動力學造成相關影響。

第一型糖尿病病人皮下注射 insulin glargine/lixisenatide 複方藥物後，insulin glargine 沒有出現明顯的高峰濃度。Insulin glargine/lixisenatide 複方藥物給藥後的 insulin glargine 曝藥量為 insulin glargine 及 lixisenatide 分別給藥同時注射之曝藥量的 86-88 %。此差異不被認為具有臨床相關性。

第一型糖尿病病人皮下注射 insulin glargine/lixisenatide 複方藥物後，lixisenatide 的 $t_{\max}$ 中位數為 2.5-3.0 小時。Lixisenatide 的 AUC 與 glargine 及 lixisenatide 分別給藥同時注射的 AUC 相當，但 $C_{\max}$ 則稍微降低了 22-34%，但這似乎不具臨床意義。。

Lixisenatide 單藥治療注射於腹部、上臂或大腿的皮下之吸收速率並無臨床相關差異。

分布

Lixisenatide 和人體蛋白質的鍵結度低(55%)。皮下注射 Insulin glargine/lixisenatide 複方藥物後，lixisenatide 擬似分布體積 (V_z/F) 約為 100 L。皮下注射 Insulin glargine/lixisenatide 複方藥物後，insulin glargine 擬似分布體積 (V_{ss}/F) 則約為 1700 L。

生物轉化及排除

糖尿病病人接受 insulin glargine 單藥治療的代謝性研究顯示，insulin glargine 的 B 鏈羧基末端會快速代謝形成兩種活性代謝物 M1 (21A-Gly-insulin) 及 M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulin)。血漿內主要循環物質為代謝物 M1。藥物動力學及藥物效力學結果顯示，皮下注射 insulin glargine 的療效主要與 M1 的暴露量有關。

Lixisenatide 是一種胜肽，會經由腎絲球過濾排除，之後被腎小管再吸收，接著進入代謝性降解作用，分解成較小的胜肽與胺基酸後進入蛋白質代謝過程。第二型糖尿病病人多劑量給藥後的平均終端排除半衰期大約 3 小時，平均擬似清除率 (CL/F) 約為 35 L/h。

特殊族群

腎功能不全

輕度 (依 Cockcroft-Gault 公式計算而得的肌酸酐廓清率為 60-90 ml/min)、中度 (肌酸酐廓清率為 30-60 ml/min) 及重度 (肌酸酐廓清率為 15-30 ml/min) 腎功能不全者的 lixisenatide AUC 分別增加了 46%、51% 及 87%。Insulin glargine 未曾在腎功能不全的病人身上做過研究。然而，腎功能不全的病人因為胰島素的代謝下降，因此胰島素的需求量可能會降低。

肝功能不全

Lixisenatide 主要由腎臟排除，未曾針對急性或慢性肝功能不全病人做過藥物動力學研究。預期肝功能不全不會對 lixisenatide 的藥物動力學造成影響。

未曾在肝功能不全的糖尿病病人做過 insulin glargine 的研究。肝功能不全的病人因為糖質新生的能力下降及胰島素代謝降低，因此胰島素的需求量可能會降低。

年齡、種族、性別及體重

Insulin glargine

年齡、種族及性別對於 insulin glargine 藥物動力學的影響尚未做過評估。在成人接受 insulin glargine (100 units/mL) 治療的對照性臨床試驗中，依年齡、種族及性別所作的次族群分析並未顯示其在安全性及療效上有所差異。

Lixisenatide

年齡並未對 lixisenatide 的藥物動力學造成臨床相關影響。以非糖尿病的老年人為對象所作的藥動學研究顯示，老年人 (65 -74 歲有 11 名， ≥ 75 歲有 7 名) 給予 lixisenatide 20 μg 後的 AUC 平均值相對於 18-45 歲者 (18 名) 增加了 29%，這可能與老年人的腎功能下降有關。

根據對白種人、日本人及中國人所做的藥物動力學研究結果顯示，種族並未對 lixisenatide 的藥物動力學造成臨床相關影響。

性別並未對 lixisenatide 的藥物動力學造成臨床相關影響。

體重並未對 lixisenatide 的 AUC 造成臨床相關影響。

免疫原性

抗- lixisenatide 抗體存在的情況下，不論劑量多寡，lixisenatide 的暴露量及暴露量的變化皆明顯增加。

兒童

Soliqua 未曾對年齡小於 18 歲的兒童及青少年做過研究。

5.3 臨床前安全性資料

Insulin glargine 與 lixisenatide 併用未曾做過重覆劑量毒性、致癌性、基因毒性或生殖毒性的動物試驗評估。

Insulin glargine

根據安全性藥理學、重覆劑量毒性、基因毒性、潛在致癌性、生殖毒性之傳統試驗的非臨床數據顯示，insulin glargine 對人類並無特殊危險。

Lixisenatide

在一項為期 2 年的皮下致癌性試驗中，於大鼠及小鼠身上皆觀察到出現了非致死性 C 細胞甲狀腺腫瘤，這被認為是啮齒類動物特別敏感的基因毒性 GLP-1 受體介導的機轉所引起。大鼠在所有劑量下皆出現了 C 細胞增生及腺瘤且無法定義無明顯不良反應之劑量 (NOAEL)。對小鼠而言，這些作用發生在相當於人類治療劑量下之暴露量高於 9.3 倍暴

露量比時。當暴露量大約為人類治療劑量下之暴露量的900倍時，於小鼠身上未見C細胞癌，但大鼠身上則有C細胞癌出現。

在一項以小鼠為對象所進行的2年皮下致癌性試驗中，中劑量組出現了3個子宮內膜腺癌之個案且其增加具有統計意義，其暴露量比大約為97倍。未出現治療相關之效應。

動物試驗並未顯示本品會對雄性及雌性大鼠的生殖能力造成直接傷害。狗接受lixisenatide治療後有觀察到出現了可逆性睪丸及副睪病變。本品未見對健康男性的精子生成造成相關影響。

在胚胎-胎兒發育試驗中，大鼠在lixisenatide所有劑量下（暴露量比大約為人類暴露量的5倍）及兔子在高劑量（暴露量比大約為人類暴露量的32倍）下皆有觀察到畸形、生長延遲、骨化延遲及骨骼效應的情形。這兩種動物皆出現了輕微的母體毒性，包括攝食量減少及體重減輕。妊娠後期及哺乳期間暴露於lixisenatide高劑量下，雄性新生兒大鼠的發育會減緩且幼鼠的死亡率會稍微上升。

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑總覽

甘油85%
甲硫氨酸 (Methionine)
間甲酚 (Metacresol)
氯化鋅
濃縮鹽酸(調整pH值用)
氫氧化鈉 (調整pH值用)
注射用水

6.2 不相容性

本品不可與其他藥物混合。

6.3 架儲期

未使用過(未開封)的注射筆:

應儲存於冰箱 (2°C - 8°C)，可保存直到有效期限。

使用中(開封後)的注射筆:

	儲存溫度	儲存天數
第一次使用後的注射筆，請選擇一項儲存溫度，並依照相對應之天數儲存：	放在低於25°C之室溫，不可冷藏，不可冷凍。	至多保存28天，如未使用完應丟棄。
	放在低於30°C之室溫，不可冷藏，不可冷凍。	至多保存14天，如未使用完應丟棄。

6.4 儲存之特別注意事項

未使用過(未開封)的注射筆:

應儲存於冰箱 (2°C - 8°C)。
不可冷凍或放在冷凍室旁或冰袋旁。

注射筆應存放在原有的外盒內並應保存在陰暗處以避免熱源及光照。

使用中(開封後)的注射筆:

使用中之儲存條件，請參閱章節 6.3。

儲存時應拔下針頭。

注射筆之儲存應遠離直射熱源或光源。每次注射完畢應套回筆蓋。

6.5 容器材質與容量

第一類無色玻璃注射匣接上黑色柱塞 (溴化丁基橡膠 (bromobutyl rubber)) 以及凸緣蓋 (鋁製) 且內部置入層壓密封墊片 (接觸藥品那一面為溴化丁基橡膠 (bromobutyl rubber)，另一面為聚異戊二烯 (polyisoprene))，內含 3 mL 溶液。每個注射匣皆嵌入拋棄式注射筆內。

包裝內不含注射針。

注射筆為每盒 3 支裝。

並非所有包裝皆有上市。

6.6 丟棄及其他處理的注意事項

第一次使用前，注射筆應先從冰箱取出置於室溫 1-2 小時。

使用前應檢查注射匣。只有當溶液為澄清、無色、無肉眼可見之顆粒且稠度如水一般才能使用。

Soliqua 不應與任何其他胰島素混合或稀釋。混合或稀釋有可能改變時間/作用情形且混合可能會導致沉澱。

每次使用都應接上一支新的針頭。針頭不可重覆使用。病人每次注射後都應將針頭丟棄。

當針頭阻塞時，病人應依照隨著仿單附上的“使用說明”做處理。

用完的注射筆不可重覆使用並應適當丟棄。

為了避免可能的疾病傳播，每支注射筆只限一名病人使用。

每次注射前都應確認標籤以避免在 Soliqua 和其他注射型抗糖尿病藥物之間拿錯藥物 (請參閱章節 4.4)。

Soliqua 使用前，應先仔細閱讀仿單內的使用說明。

成品製造廠

廠名：Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

廠址：Bruningstrasse 50, D-65926 Frankfurt am Main, Germany

次級包裝廠(委託貼標、置入仿單)

廠名：台灣大昌華嘉股份有限公司

廠址：桃園市楊梅區瑞坪里梅獅路二段 629 號

藥商：賽諾菲股份有限公司

地址：台北市信義區松仁路 3 號 7 樓

Ref. SmPC_Jan-2017