



# 瑞倍適®錠 7毫克

## Rybelsus® Tablets 7mg

衛部菌疫輸字 第 001170 號

須由醫師處方使用

版本日期 2024-07-05

### 特殊警語：甲狀腺C細胞腫瘤的風險

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

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

## 1 性狀

### 1.1 有效成分及含量

#### 瑞倍適® 3 mg錠劑

每顆錠劑含 3 mg semaglutide\*。

#### 瑞倍適® 7 mg錠劑

每顆錠劑含 7 mg semaglutide\*。

#### 瑞倍適® 14 mg錠劑

每顆錠劑含 14 mg semaglutide\*。

\* 人類類升糖素胜肽-1 (GLP-1) 類似物，在 *Saccharomyces cerevisiae* 細胞中使用 DNA 重組技術製造。

#### 已知有作用的賦形劑

每顆錠劑不論 semaglutide 強度，皆含 23 mg的鈉。

完整的賦形劑列表，請參閱第 1.2 節。

### 1.2 賦形劑

Salcaprozate sodium

普維酮(povidone microcrystalline)

微晶纖維素(cellulose microcrystalline)

硬脂酸鎂(magnesium stearate)

### 1.3 劑型

錠劑

### 1.4 藥品外觀

瑞倍適® 3 mg錠劑

白色至淺黃色的橢圓形錠劑 (7.5 mm x 13.5 mm) ，一側壓印「3」，另一側壓印「novo」字樣。

瑞倍適® 7 mg錠劑

白色至淺黃色的橢圓錠劑 (7.5 mm x 13.5 mm) ，一側壓印「7」，另一側壓印「novo」字樣。

瑞倍適® 14 mg錠劑

白色至淺黃色的橢圓錠劑 (7.5 mm x 13.5 mm) ，一側壓印「14」，另一側壓印「novo」字樣。

## 2 適應症

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

## 3 用法及用量

### 3.1 用法用量

Semaglutide 起始劑量為每日 3 mg，持續一個月。一個月後，應將劑量增加到每日一次 7 mg 的維持劑量。維持每日一次 7 mg 至少一個月後，如需進一步改善血糖控制，可增加至每日一次 14 mg 的維持劑量。

Semaglutide 每日一次的最大建議劑量為 14 mg。服用兩顆 7 mg 的錠劑以達到 14 mg 的效果尚未經過研究，因此不建議此服用方式。

關於 semaglutide 口服和皮下注射的轉換，請參閱第 11 節的說明。

Semaglutide 併用 metformin 及/或鈉-葡萄糖共同轉運蛋白2 抑制劑 (SGLT2i) 或 thiazolidinediones 時，metformin 及/或 SGLT2i 或 thiazolidinedione 可維持目前的劑量。

Semaglutide 併用磺醯脲類藥物或胰島素時，可考慮調降磺醯脲類藥物或胰島素的劑量，以減少低血糖風險 (請參閱第 5 和 8 節)。

Semaglutide 的劑量調整不需要進行血糖自我監測，磺醯脲類藥物和胰島素的劑量調整，則需要血糖自我監測，尤其是一開始使用 semaglutide 並降低胰島素劑量時，建議胰島素應採取逐步減少的方式。

### 錯過劑量

如果漏掉一劑，則應跳過，第二天再服用下一劑。

### 投與途徑

瑞倍適® 為一錠劑形式，每日一次供口服使用。

- 本藥品應空腹服用，可在一天中任何時間服藥。
- 應搭配少量的水 (最多半杯，相當於 120 毫升) 整顆吞服。錠劑不應剝開、壓碎或咀嚼，因為尚不清楚是否會影響 semaglutide 的吸收。
- 病人服藥後應等待至少 30 分鐘再進食、喝水或服用其他口服藥物。等待時間少於 30 分鐘會降低 semaglutide 的吸收 (請參閱第 7 和 11 節)。

### 3.3 特殊族群用法用量

#### 老年人

不需依年齡調整劑量，針對 ≥75 歲病人的治療經驗有限 (請參閱第 6.5 節和第 11 節)。

#### 腎功能不全

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

肝功能不全

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

小兒族群

瑞倍適® 用於 18 歲以下兒童和青少年的安全性及療效尚未確立，目前沒有相關資料。

#### 4 禁忌

- 本身或家族有髓質甲狀腺癌 (MTC) 病史，或罹患第二型多發性內分泌腫瘤症候群 (MEN 2)。
- 已知對於 semaglutide 或 RYBELSUS® 的其他成分過敏。

#### 5 警語及注意事項

##### 5.1 警語/注意事項

###### 使用限制

- RYBELSUS® 未曾針對有胰臟炎病史的病人進行研究，有胰臟炎病史的病人，應考慮使用其他抗糖尿病療法。
- 不可用於治療第一型糖尿病或糖尿病酮酸中毒，因為 RYBELSUS® 對於此等情況無效。

###### 可追溯性

為提高生物製劑的可追溯性，應清楚記錄投與藥品的名稱及批號。

###### 全身性

Semaglutide 不應使用於第一型糖尿病病人或治療糖尿病酮酸中毒。胰島素依賴型病人在開始接受 GLP-1 受體促效劑治療時，若快速停用胰島素或降低劑量，曾有糖尿病酮酸中毒的報告 (請參閱第 3.1 節)。

臨床上沒有用於紐約心臟學會 (NYHA) 第 IV 級鬱血性心臟衰竭病人的經驗，因此不建議將 semaglutide 用於這類病人。

臨床上沒有減重手術病人接受 semaglutide 治療的經驗。

###### 胃腸道作用及脫水

使用 GLP-1 受體促效劑可能引起胃腸道不良反應，進而造成脫水，罕見情況下可導致腎功能惡化 (請參閱第 8 節)。應告知接受 semaglutide 治療的病人，胃腸道副作用可能導致脫水的風險，並注意避免體液不足。

###### 急性胰臟炎

使用 GLP-1 受體促效劑的病人曾發生急性胰臟炎，應告知病人急性胰臟炎的典型症狀。疑似發生胰臟炎時，應停用 semaglutide。如果確診，不可重新開始使用 semaglutide。針對具有胰臟炎病史的病人，使用時應特別謹慎。

###### 低血糖

Semaglutide 與磺醯脲類藥物或胰島素併用時，可能增加病人發生低血糖的風險 (請參閱第 8 節)。開始 semaglutide 治療時，降低磺醯脲類藥物或胰島素的劑量，可降低低血糖發生的風險 (請參閱第 3.1 節)。

### 甲狀腺 C 細胞腫瘤風險

在小鼠和大鼠中，具臨床意義的 semaglutide 終生暴露量提高了甲狀腺 C 細胞腫瘤 (腺瘤及惡性腫瘤) 發生率，且腫瘤與劑量、治療持續時間均有相關 [請見臨床前安全性資訊 (10.3)]。由於尚未確立 semaglutide 誘發嚙齒類的甲狀腺 C 細胞腫瘤是否與人類亦有相關性，因此目前並不清楚 RYBELSUS® 是否會在人體內造成甲狀腺 C 細胞腫瘤，包括髓質甲狀腺癌 (MTC)。

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

RYBELSUS® 禁止用於本身或家族有 MTC 病史的病人，或罹患 MEN 2 的病人。應提醒病人，RYBELSUS® 治療可能引發 MTC，以及甲狀腺腫瘤的症狀 (例如頸部腫塊、吞嚥困難、呼吸困難、聲音持續沙啞)。

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

### 糖尿病視網膜病變

糖尿病視網膜病變病人接受胰島素及皮下注射 semaglutide 治療後，曾觀察到糖尿病視網膜病變併發症的風險增加，口服 semaglutide 也無法排除此風險 (請參閱第 8 節)。糖尿病視網膜病變病人，併用 semaglutide 時應特別謹慎。依據臨床準則密切監測這些病人，並予以治療。快速改善血糖控制可能與糖尿病視網膜病變短暫惡化有關，但無法排除其他機轉。長期血糖控制可降低糖尿病視網膜病變的風險。

在使用 RYBELSUS® 的血糖控制試驗合併分析中，病人在試驗期間曾通報糖尿病視網膜病變相關的不良反應 (RYBELSUS® 4.2%，對照藥物 3.8%)。

在使用 semaglutide 注射劑 (包含第二型糖尿病和高心血管風險的病人) 的 2 年心血管結果中，曾有糖尿病視網膜病變併發症 (為 4 項判定評估指標之一) 發生於接受 semaglutide 注射劑治療的病人 (3.0%)，此外接受安慰劑之病人亦有發生 (1.8%)。基準點即有糖尿病視網膜病變病史的病人，其糖尿病視網膜病變併發症的絕對風險 (semaglutide 8.2%，安慰劑 5.2%) 高於沒有糖尿病視網膜病變病史的病人 (semaglutide 0.7%，安慰劑 0.4%)。

血糖控制快速改善，可能與糖尿病視網膜病變暫時惡化有關。長期以 semaglutide 控制血糖，對於糖尿病視網膜病變併發症有何影響，未曾進行研究。有糖尿病視網膜病變病史的病人，應密切監測視網膜病變是否惡化。

### 急性腎損傷

上市後報告顯示，接受 GLP-1 受體促效劑 (包括 semaglutide) 治療的病人中，曾發生急性腎損傷和慢性腎功能衰竭惡化，有時可能需要進行血液透析。部分上述事件發生於未患有已知潛在腎臟疾病的病人。在大多數的通報事件中，病人曾出現噁心、嘔吐、腹瀉或脫水等症狀。針對出現嚴重胃腸道不良反應的病人，如需開始施用 RYBELSUS® 或遞增劑量，請監測病人的腎功能變化。

### 與促胰島素分泌劑或胰島素併用

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

### 治療反應

建議遵守給藥方案，以達到 semaglutide 的最佳效果。如果使用 semaglutide 的治療反應低於預期，則治療醫師應瞭解 semaglutide 的吸收變異很大、吸收量可能很小 (2-4% 的病人不會有任何暴露量)，且 semaglutide 的絕對生體可用率低。

### 鈉含量

本藥品每顆錠劑的鈉含量為 23 mg，相當於 WHO 建議成人每日最大攝入量 2 克鈉的 1%。

## 5.3 操作機械能力

Semaglutide 不會影響駕駛或操作機械的能力，或影響極輕微。但是，暈眩主要在劑量遞增期間出現，若出現暈眩，應謹慎駕駛或操作機械。

如果與磺醯脲類藥物或胰島素併用，應建議病人在駕駛或操作機械時注意避免低血糖的發生 (請參閱第 8.1 節)。

## 6 特殊族群注意事項

### 6.1 懷孕

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

### 6.2 哺乳

哺乳大鼠會將 semaglutide、salcaprozate sodium 及/或其代謝物透過乳汁排出。由於無法排除哺乳嬰幼兒的風險，哺乳期間不應使用瑞倍適®。

### 6.3 有生育能力的女性與男性

#### 有生育能力的女性

建議有生育能力的女性在接受 semaglutide 治療時，需採用避孕措施。

#### 生育能力

目前還不清楚 semaglutide 對人類生育能力的影響。Semaglutide 不會影響雄性大鼠的生育能力，雌性大鼠接受使母體體重減輕的劑量後，觀察到動情週期延長，且排卵數目略有減少 (請參閱第 10.3 節)。

### 6.5 老年人

血糖控制試驗綜合分析中，使用 RYBELSUS® 的病人有 1229 人 (29.9%) 年齡 ≥ 65 歲，199 人 (4.8%) ≥ 75 歲。在 PIONEER 6 心血管結果試驗中，使用 RYBELSUS® 的病人有 691 人 (43.4%) ≥ 65 歲，196 人 (12.3%) ≥ 75 歲。

這些病人相對於較年輕的病人，並未發現安全性及療效的整體差異，但不排除有些年長病人敏感性較高。

## 7 交互作用

Semaglutide 會延緩胃部排空，可能影響其他口服藥物的吸收。

### Semaglutide 對其他藥物的影響

#### 四碘甲狀腺素

單次投與 levothyroxine 後，四碘甲狀腺素的整體暴露量 (AUC) (根據內生性濃度調整) 增加了 33%。

最大暴露量 ( $C_{max}$ ) 維持不變。併用 levothyroxine 與 semaglutide 進行治療時，應考慮監測甲狀腺參數。

#### Warfarin

單次投與 warfarin 後，semaglutide 並未改變 R- 和 S-warfarin 的 AUC 或  $C_{max}$ ，使用國際標準凝血時間比 (INR) 測量 warfarin 的藥效學作用，semaglutide 的影響不具臨床意義。但是，對於使用 warfarin 或其他 coumarin 衍生物的病人，開始接受 semaglutide 治療時，建議需頻繁監測 INR。

#### Rosuvastatin

與 semaglutide 併用時，rosuvastatin 的 AUC 增加了 41% [90% CI: 24; 60]。由於 rosuvastatin 的治療劑量範圍較大，暴露量的變化幅度不具臨床意義。

#### Digoxin、口服避孕藥、metformin、furosemide

與 semaglutide 併用時，未觀察到 digoxin、口服避孕藥 (含 ethinylestradiol 和 levonorgestrel)、metformin、furosemide 的 AUC 或  $C_{max}$  有具臨床意義的變化。

與生體可用率極低 (F: 1%) 的藥物之間的交互作用未曾經過評估。

#### 其他藥物對 semaglutide 的影響

##### Omeprazole

與 Omeprazole 併用時，未觀察到 semaglutide 的 AUC 或  $C_{max}$  具臨床意義的變化。

在一項研究 semaglutide 與其他五種錠劑併用的藥物動力學試驗中，semaglutide 的 AUC 降低了 34%， $C_{max}$  降低了 32%，顯示如果同時併用多種藥物，胃腸道中的錠劑會影響 semaglutide 吸收。使用 semaglutide 後，病人應等待 30 分鐘再服用其他口服藥物 (請參閱第 3.1 節)。

## 8 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

#### 安全資料摘要

在 10 項第 3a 期試驗中，總計 5,707 名病人單獨使用 semaglutide 或與其他降血糖藥物併用，治療持續時間從 26 週到 78 週不等。臨床試驗最常通報的不良反應是胃腸道問題，包括噁心 (極常見)、腹瀉 (極常見) 及嘔吐 (常見)。

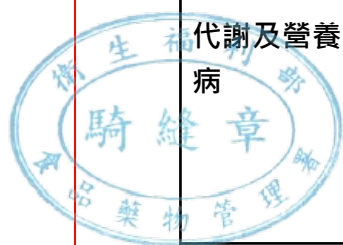
#### 不良反應列表

表1 列出在第3期臨床試驗及上市後報告中，第二型糖尿病病人出現的不良反應 (糖尿病視網膜病變併發症除外，見表1註釋)(進一步說明，請參閱第12節)。不良反應發生率是依據第 3a 期試驗的合併分析結果 (除了心血管結果試驗以外)。

按照系統器官類別及絕對發生率列出不良反應。發生率定義為：極常見： $(\geq 1/10)$ ；常見： $(\geq 1/100 \text{ 至 } < 1/10)$ ；少見： $(\geq 1/1,000 \text{ 至 } < 1/100)$ ；罕見： $(\geq 1/10,000 \text{ 至 } < 1/1,000)$ ；極罕見： $(< 1/10,000)$ 。各發生率組別中，依嚴重程度由高而低列出不良反應。

表1：口服Semaglutide的不良反應發生率

| MedDRA<br>系統器官類別 | 極常見 | 常見 | 少見                                   | 罕見                           |
|------------------|-----|----|--------------------------------------|------------------------------|
| 免疫系統疾病           |     |    | 過敏反應 <sup>C</sup> (hypersensitivity) | 過敏反應 (Anaphylactic reaction) |



|             |                                      |                                                       |             |       |
|-------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------|-------|
| 代謝及營養疾病     | 低血糖 <sup>a</sup><br>(與磺醯脲類藥物或胰島素併用時) | 低血糖 <sup>a</sup><br>(與其他口服抗糖尿病藥物併用時)<br><br>食慾減低      |             |       |
| 眼部疾病        |                                      | 糖尿病視網膜病變併發症 <sup>b</sup>                              |             |       |
| 心臟疾病        |                                      |                                                       | 心跳速率增加      |       |
| 胃腸道疾病       | 噁心<br>腹瀉                             | 嘔吐<br>腹痛<br>腹脹<br>便秘<br>消化不良<br>胃炎<br>胃食道逆流疾病<br>胃腸脹氣 | 打嗝<br>延遲胃排空 | 急性胰臟炎 |
| 肝膽疾病        |                                      |                                                       | 膽結石         |       |
| 一般不適及投與部位症狀 |                                      | 倦怠                                                    |             |       |
| 其他發現        |                                      | 脂酶增加<br>澱粉酶增加                                         | 體重減輕        |       |
| 神經系統疾病      |                                      | 暈眩                                                    | 味覺障礙        |       |

a) 低血糖定義為血糖值  $<3.0$  mmol/L 或  $<54$  mg/dL。

b) 糖尿病視網膜病變併發症包含：視網膜光凝、玻璃體內藥物治療、玻璃體出血、糖尿病相關失明 (少見)。發生率來自於皮下注射 semaglutide 的心血管結果試驗，但無法排除瑞倍適®也可能發生糖尿病視網膜病變併發症的風險。

c) 分類包括與過敏反應相關的不良事件，如：皮疹和蕁麻疹。

#### 特定不良反應之說明

##### 低血糖

嚴重低血糖主要發生於 semaglutide 併用磺醯脲類藥物 ( $<0.1\%$  的受試者， $<0.001$  事件/病人年) 或胰島素 ( $1.1\%$  的受試者， $0.013$  事件/病人年)。Semaglutide 併用磺醯脲類藥物以外的口服抗糖尿病藥物，僅觀察到少數的嚴重低血糖事件 ( $0.1\%$  的受試者， $0.001$  事件/病人年)。

##### 胃腸道不良反應

接受 semaglutide 治療時， $15\%$  的病人發生噁心， $10\%$  發生腹瀉， $7\%$  發生嘔吐事件。大多數事件皆為輕度至中度，持續時間也很短。這些事件導致  $4\%$  的受試者停止治療。最常通報事件的時間是在治療的第一個月。

在第 3a 期試驗中，判定確認的急性胰臟炎發生率為 semaglutide 組 <0.1%，對照藥物組 0.2%。在心血管結果試驗中，判定確認的急性胰臟炎發生率為 semaglutide 0.1%，安慰劑 0.2% (請參閱第 5 節)。

#### 糖尿病視網膜病變併發症

一項為期兩年的皮下注射 semaglutide 臨床試驗，納入 3,297 名第二型糖尿病病人，伴隨心血管疾病高風險、糖尿病罹病時間長，且血糖控制不佳。這項試驗中，接受皮下注射 semaglutide 治療病人 (3.0%) 判定發生糖尿病視網膜病變併發症的比例，高於安慰劑組病人 (1.8%)。這個結果出現在接受胰島素治療，本身已有糖尿病視網膜病變的病人。在試驗早期即出現治療差異，並持續整個試驗期間。糖尿病視網膜病變併發症的系統性評估，僅在皮下注射 semaglutide 心血管結果試驗中進行。在多項瑞倍適®臨床試驗中，試驗期間達 18 個月，總計納入 6,352 名第二型糖尿病病人，semaglutide 治療組 (4.2%) 和對照藥物組 (3.8%) 通報發生糖尿病視網膜病變相關不良事件，比例相近。

#### 免疫原性

Semaglutide 的可能免疫原性與含有蛋白質或胜肽的藥品一致，病人接受治療後可能產生抗體。受試者在基準點後任何時間接受抗 semaglutide 抗體檢測，檢測結果呈陽性的比例偏低 (0.5%)；在試驗結束時，受試者皆未出現中和抗 semaglutide 抗體，或抗 semaglutide 抗體合併內生性 GLP-1 中和反應。

#### 心跳速率增加

GLP-1 受體促效劑曾觀察到心跳速率增加。在多項第 3a 期試驗中，接受瑞倍適®治療的病人，每分鐘心跳次數 (bpm) 從基準點的 69 增加至 74 次，平均增加 0 至 4 次。

#### 通報疑似不良反應

藥品核准上市後，通報疑似不良反應非常重要，如此才能持續監測藥品的效益及風險。醫療照護人員發現任何疑似不良反應，必須向全國通報系統提出通報。

## 9 過量

臨床試驗中，semaglutide 用藥過量可能與胃腸道異常有關。萬一用藥過量，應依據病人的臨床表徵和症狀，進行適當的支持性治療。考量 semaglutide 的半衰期長達約一週，可能需要延長觀察期並治療症狀 (請參閱第 11 節)。Semaglutide 藥物過量目前沒有專用解毒劑。

## 10 藥理特性

### 10.1 作用機轉

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

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

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

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

，semaglutide 會降低胰島素分泌，但不影響升糖素分泌。Semaglutide 的機轉與給藥途徑無關。

Semaglutide 透過降低整體食慾，促成熱量攝取減少，進而減輕體重及降低體脂。此外

，semaglutide 可降低對高脂食物的偏好。

GLP-1 受體也表現於心臟、血管組織、免疫系統、腎臟等部位。Semaglutide 在臨床試驗中對血漿脂質有益，降低收縮壓及減少發炎反應。動物試驗中，semaglutide 可透過防止主動脈斑塊惡化及減少斑塊內炎症反應，而減緩動脈粥狀硬化的形成。

## 10.2 藥效藥理特性

### 藥效學

口服 semaglutide 治療 12 週後，進行以下藥效學評估。

#### 空腹及餐後血糖

Semaglutide 降低空腹及餐後血糖濃度。第二型糖尿病病人接受 semaglutide 治療後，相較於安慰劑組，相對減少 22% [13; 30] 的空腹血糖以及 29% [19; 37] 的餐後血糖。

#### 升糖素分泌

Semaglutide 可降低餐後升糖素濃度。第二型糖尿病病人接受 semaglutide 治療後，相較於安慰劑，以下的升糖素數值相對降低：餐後升糖素反應 29% [15; 41]。

#### 胃排空

Semaglutide 會引起餐後早期胃排空的輕微延遲，對餐後第一小時有較低的 paracetamol 暴露量 ( $AUC_{0-1h}$ ) 為 31% [13; 46]，因而降低餐後葡萄糖進入血液循環的速率。

#### 空腹及餐後血脂

Semaglutide 相較於安慰劑，使空腹三酸甘油酯及極低密度脂蛋白 (VLDL) 膽固醇濃度分別降低 19% [8; 28] 及 20% [5; 33]。高脂餐的餐後三酸甘油酯及 VLDL 膽固醇反應分別降低 24% [9; 36] 和 21% [7; 32]。空腹和餐後狀態的 ApoB48 分別降低 25% [2; 42] 和 30% [15; 43]。

## 10.3 臨床前安全性資料

非臨床資料顯示，依據安全性藥理學、重複劑量毒性或遺傳毒性試驗，本藥物對人體沒有特定危害。

在啮齒動物觀察到的非致命性 C 細胞腫瘤，是 GLP-1 受體促效劑的同類效應 (class-effect)。在一項為期二年的大鼠及小鼠致癌性研究中，semaglutide 達臨床相關藥品暴露量時，導致甲狀腺 C 細胞腫瘤，未觀察到其他與治療相關的腫瘤。啮齒動物的 C 細胞腫瘤肇因於一種非基因毒性、專一性 GLP-1 受體調控機轉，啮齒動物對其特別敏感。一般認為與人類的相關性很低，但無法完全排除。

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

在大鼠的胚胎 - 胎兒形成研究中，semaglutide 在臨床相關藥品暴露量會造成胚胎毒性。

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

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

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

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

## 11 藥物動力學特性

### 吸收

口服 semaglutide 的絕對生體可用率低，吸收率不固定。根據建議的劑量每日使用，由於半衰期長，可減少每日暴露量的波動。

針對健康受試者和第二型糖尿病病人使用 semaglutide，藥物動力學特性已有大量的分析研究。口服 semaglutide 後 1 小時可達到最大血漿濃度，每日一次投與，4-5 週後可達到穩定狀態。第二型糖尿病病人使用 semaglutide 7 mg 和 14 mg 的平均穩定狀態濃度分別約為 6.7 nmol/L 和 14.6 nmol/L；其中，有 90% 的 semaglutide 7 mg 組受試者，其平均濃度介於 1.7 和 22.7 nmol/L 之間，有 90% 的 semaglutide 14 mg 組受試者，其平均濃度介於 3.7 和 41.3 nmol/L 之間。

Semaglutide 的全身暴露量隨劑量而等比增加。

根據體外數據，salcaprozate sodium 可促進 semaglutide 的吸收。Semaglutide 的吸收主要發生在胃中。

以口服投與後，semaglutide 的預估生體可用率約為 1%。吸收的個體間變異性很大 (變異係數約為 100%)。生體可用率的個體內變異性預估並不可靠。

如果搭配食物或大量的水服用，會降低 semaglutide 的吸收。給藥後空腹時間越長，吸收率越高。

### 分佈

第二型糖尿病病人的預估分佈體積約為 8L。Semaglutide 會與血漿蛋白廣泛結合 (>99%)。

### 代謝/生物轉換

Semaglutide 透過蛋白質水解切割胜肽骨架，及後續的脂肪酸旁鏈之  $\beta$ -氧化而被代謝。一般認為，中性胜肽內切酶 (NEP) 參與 semaglutide 的代謝。

### 排除

Semaglutide 的試驗發現，semaglutide 相關物質主要由尿液及糞便排出，約 3% 的吸收劑量以 semaglutide 原型經由尿液排出。

Semaglutide 的排除半衰期約為 1 週，最後一劑之後仍會存在於血液循環中大約 5 週。第二型糖尿病病人的 semaglutide 清除率約為 0.04 L/h。

### 交替採用口服和皮下注射

由於口服 semaglutide 的藥物動力學變異性高，因此難以有效預測交替採用口服和皮下注射 semaglutide 的作用。每日一次口服 semaglutide 14 mg 後的暴露量與每週一次皮下注射 semaglutide 0.5 mg 的暴露量相近。Semaglutide 皮下注射 1.0 mg 的口服等效劑量並未確立。

### 特殊族群

#### 老年人

臨床試驗中納入的病人年齡最高為 92 歲，結果顯示年齡對 semaglutide 的藥物動力學沒有影響。在血糖控制試驗綜合分析中，使用 RYBELSUS® 的病人有 1229 人 (29.9%) 年齡  $\geq 65$  歲，199 人 (4.8%)  $\geq 75$  歲。在 PIONEER 6 心血管結果試驗中，使用 RYBELSUS® 的病人有 691 人 (43.4%)  $\geq 65$  歲，196 人 (12.3%)  $\geq 75$  歲。

這些病人相對於較年輕的病人，並未發現安全性及療效的整體差異，但不排除有些年長病人敏感性較高。

#### 性別

性別對 semaglutide 藥物動力學沒有具臨床意義的影響。



### 人種及種族

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

### 體重

體重對 semaglutide 的暴露量有影響。較高的體重與暴露量減低有關。臨床試驗顯示，在體重 40-188 公斤範圍內，semaglutide 可提供適當的全身暴露量。

腎功能不全對於 semaglutide 的藥物動力學並沒有具臨床意義的影響。此結論是根據一項試驗，連續 10 天每日一次使用 semaglutide，評估 semaglutide 的藥物動力學在不同程度的腎功能不全病人 (輕度、中度或重度) 以及接受透析治療的末期腎病病人，與腎功能正常的受試者相比較。此外，第二型糖尿病和腎功能不全受試者的第 3a 期臨床試驗資料，也有相同結論。

### 肝功能不全

肝功能不全對於 semaglutide 的藥物動力學並沒有具臨床意義的影響。此結論是根據一項試驗，連續 10 天每日一次使用 semaglutide，評估 semaglutide 的藥物動力學在不同程度的肝功能不全病人 (輕度、中度或重度)，與肝功能正常的受試者相比較。

### 上胃腸道疾病

上胃腸道疾病 (慢性胃炎及/或胃食道逆流疾病) 對 semaglutide 藥物動力學的影響不具臨床意義。此結論是根據一項試驗，連續 10 天每日一次使用 semaglutide，評估 semaglutide 的藥物動力學在有上胃腸道疾病的第二型糖尿病病人與沒有上胃腸道疾病的第二型糖尿病病人相比較。此外，第二型糖尿病和上胃腸道疾病受試者的第 3a 期臨床試驗資料，也有相同結論。

### 小兒族群

Semaglutide 未曾在小兒病人中進行試驗。

## 12 臨床試驗資料

### 臨床療效及安全性

瑞倍適®的療效和安全性已在八項全球隨機對照第 3a 期試驗中進行過評估。在七項試驗中，主要目標為評估血糖療效；其中一項試驗的主要目標是評估心血管結果。

各項試驗總計納入 8,842 名第二型糖尿病隨機分配病人 (其中 5,169 人接受 semaglutide 治療)，包括 1,165 名中度腎功能不全病人。病人平均年齡為 61 歲 (18 至 92 歲)，其中 40% 為 ≥65 歲，8% 為 ≥75 歲。試驗將 semaglutide 的療效與安慰劑或活性對照 (sitagliptin、empagliflozin、liraglutide) 相互比較。

Semaglutide 的療效不受基準點的年齡、性別、人種、種族、體重、身體質量指數、糖尿病罹病時間、上胃腸道疾病、腎功能狀況影響。

### PIONEER 1 – 單一療法

在一項為期 26 週雙盲試驗中，703 名飲食及運動無法有效控制血糖的第二型糖尿病病人，隨機分配至每日一次 semaglutide 3 mg、semaglutide 7 mg、semaglutide 14 mg 或安慰劑。

表2：Semaglutide相較於安慰劑單一療法26週試驗之結果 (PIONEER 1)

|  | Semaglutide 7 mg | Semaglutide 14 mg | 安慰劑 |
|--|------------------|-------------------|-----|
|--|------------------|-------------------|-----|

|                                           |                                |                                |      |
|-------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------|
| 全分析資料組 (N)                                | 175                            | 175                            | 178  |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>               |                                |                                |      |
| 基準點                                       | 8.0                            | 8.0                            | 7.9  |
| 自基準點的變化 <sup>1</sup>                      | -1.2                           | -1.4                           | -0.3 |
| 與安慰劑的差異 <sup>1</sup> [95% CI]             | -0.9 [-1.1; -0.6]*             | -1.1 [-1.3; -0.9]*             | -    |
| <b>達到 HbA<sub>1c</sub> &lt;7% 的病人 (%)</b> | 69 <sup>§</sup>                | 77 <sup>§</sup>                | 31   |
| <b>FPG (mmol/L)</b>                       |                                |                                |      |
| 基準點                                       | 9.0                            | 8.8                            | 8.9  |
| 自基準點的變化 <sup>1</sup>                      | -1.5                           | -1.8                           | 0.2  |
| 與安慰劑的差異 <sup>1</sup> [95% CI]             | -1.4 [-1.9; -0.8] <sup>§</sup> | -1.6 [-2.1; -1.2] <sup>§</sup> | -    |
| <b>體重 (kg)</b>                            |                                |                                |      |
| 基準點                                       | 89.0                           | 88.1                           | 88.6 |
| 自基準點的變化 <sup>1</sup>                      | -2.3                           | -3.7                           | -1.4 |
| 與安慰劑的差異 <sup>1</sup> [95% CI]             | -0.9 [-1.9; 0.1]               | -2.3 [-3.1; -1.5]*             | -    |

<sup>1</sup> 不論停止治療或開始使用救援藥物 (使用多重插補法的模式混合模型)。\* p < 0.001 (雙側未調整)，優效性，進行多重控制。<sup>§</sup> p < 0.05，未進行多重控制；對於「達到 HbA<sub>1c</sub> <7% 的病人」，p 值表示勝算比。

#### PIONEER 2 – Semaglutide 對照 empagliflozin，兩者皆併用 metformin

在一項為期 52 週開放性試驗中，822 名第二型糖尿病病人隨機分配至每日一次 semaglutide 14 mg 或每日一次 empagliflozin 25 mg，兩組皆併用 metformin。

表 3：Semaglutide 相較於 empagliflozin 52 週試驗之結果 (PIONEER 2)

|                                         | Semaglutide 14 mg  | Empagliflozin 25 mg |
|-----------------------------------------|--------------------|---------------------|
| 全分析資料組 (N)                              | 411                | 410                 |
| <b>第26週</b>                             |                    |                     |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>             |                    |                     |
| 基準點                                     | 8.1                | 8.1                 |
| 自基準點的變化 <sup>1</sup>                    | -1.3               | -0.9                |
| 與empagliflozin的差異 <sup>1</sup> [95% CI] | -0.4 [-0.6; -0.3]* | -                   |
| <b>達到HbA<sub>1c</sub> &lt;7%的病人 (%)</b> | 67 <sup>§</sup>    | 40                  |



|                                         |                                |      |
|-----------------------------------------|--------------------------------|------|
| <b>FPG (mmol/L)</b>                     |                                |      |
| 基準點                                     | 9.5                            | 9.7  |
| 自基準點的變化 <sup>1</sup>                    | -2.0                           | -2.0 |
| 與empagliflozin的差異 <sup>1</sup> [95% CI] | 0.0 [-0.2; 0.3]                | -    |
| <b>體重 (kg)</b>                          |                                |      |
| 基準點                                     | 91.9                           | 91.3 |
| 自基準點的變化 <sup>1</sup>                    | -3.8                           | -3.7 |
| 與empagliflozin的差異 <sup>1</sup> [95% CI] | -0.1 [-0.7; 0.5]               | -    |
| <b>第52週</b>                             |                                |      |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>             |                                |      |
| 自基準點的變化 <sup>1</sup>                    | -1.3                           | -0.9 |
| 與empagliflozin的差異 <sup>1</sup> [95% CI] | -0.4 [-0.5; -0.3] <sup>§</sup> | -    |
| <b>達到HbA<sub>1c</sub> &lt;7%的病人 (%)</b> | 66 <sup>§</sup>                | 43   |
| <b>體重 (kg)</b>                          |                                |      |
| 自基準點的變化 <sup>1</sup>                    | -3.8                           | -3.6 |
| 與empagliflozin的差異 <sup>1</sup> [95% CI] | -0.2 [-0.9; 0.5] <sup>§</sup>  | -    |

<sup>1</sup> 不論停止治療或開始使用救援藥物 (使用多重插補法的模式混合模型)。<sup>\*</sup>  $p < 0.001$  (雙側未調整) · 優效性 · 進行多重控制。<sup>§</sup>  $p < 0.05$  · 未進行多重控制；對於「達到 HbA<sub>1c</sub> <7% 的病人」， $p$  值表示勝算比。

PIONEER 3 – Semaglutide 對照 sitagliptin，兩者皆併用 metformin 或 metformin 加上磺醯脲類藥物

在一項為期 78 週雙盲、雙模擬試驗中，1,864 名第二型糖尿病病人隨機分配至每日一次 semaglutide 3 mg、semaglutide 7 mg、semaglutide 14 mg 或 sitagliptin 100 mg，皆併用 metformin 或 metformin 加上磺醯脲類藥物。在整個 78 週的試驗過程中，HbA<sub>1c</sub> 和體重持續降低。

**表4：Semaglutide相較於sitagliptin 78週試驗之結果 (PIONEER 3)**

|                             | Semaglutide 7 mg | Semaglutide 14 mg | Sitagliptin 100 mg |
|-----------------------------|------------------|-------------------|--------------------|
| 全分析資料組 (N)                  | 465              | 465               | 467                |
| <b>第26週</b>                 |                  |                   |                    |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b> |                  |                   |                    |

|                                         |                                |                                |      |
|-----------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------|
| 基準點                                     | 8.4                            | 8.3                            | 8.3  |
| 自基準點的變化 <sup>1</sup>                    | -1.0                           | -1.3                           | -0.8 |
| 與sitagliptin的差異 <sup>1</sup> [95% CI]   | -0.3 [-0.4; -0.1]*             | -0.5 [-0.6; -0.4]*             | -    |
| 達到HbA <sub>1c</sub> <7%的病人 (%)          | 44 <sup>§</sup>                | 56 <sup>§</sup>                | 32   |
| FPG (mmol/L)                            |                                |                                |      |
| 基準點                                     | 9.4                            | 9.3                            | 9.5  |
| 自基準點的變化 <sup>1</sup>                    | -1.2                           | -1.7                           | -0.9 |
| 與 sitagliptin 的差異 <sup>1</sup> [95% CI] | -0.3 [-0.6; 0.0]               | -0.8 [-1.1; -0.5] <sup>§</sup> | -    |
| 體重 (kg)                                 |                                |                                |      |
| 基準點                                     | 91.3                           | 91.2                           | 90.9 |
| 自基準點的變化 <sup>1</sup>                    | -2.2                           | -3.1                           | -0.6 |
| 與sitagliptin的差異 <sup>1</sup> [95% CI]   | -1.6 [-2.0; -1.1]*             | -2.5 [-3.0; -2.0]*             | -    |
| 第78週                                    |                                |                                |      |
| HbA <sub>1c</sub> (%)                   |                                |                                |      |
| 自基準點的變化 <sup>1</sup>                    | -0.8                           | -1.1                           | -0.7 |
| 與sitagliptin的差異 <sup>1</sup> [95% CI]   | -0.1 [-0.3; 0.0]               | -0.4 [-0.6; -0.3] <sup>§</sup> | -    |
| 達到HbA <sub>1c</sub> <7%的病人 (%)          | 39 <sup>§</sup>                | 45 <sup>§</sup>                | 29   |
| 體重 (kg)                                 |                                |                                |      |
| 自基準點的變化 <sup>1</sup>                    | -2.7                           | -3.2                           | -1.0 |
| 與 sitagliptin 的差異 <sup>1</sup> [95% CI] | -1.7 [-2.3; -1.0] <sup>§</sup> | -2.1 [-2.8; -1.5] <sup>§</sup> | -    |

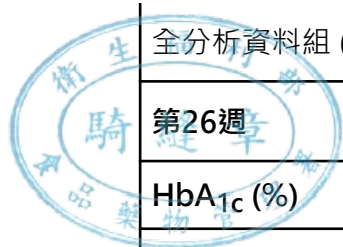
<sup>1</sup> 不論停止治療或開始使用救援藥物 (使用多重插補法的模式混合模型) 。\* p <0.001 (雙側未調整) 。優效性，進行多重控制。<sup>§</sup> p <0.05，未進行多重控制；對於「達到 HbA<sub>1c</sub> <7% 的病人」，p 值表示勝算比。

#### PIONEER 4 – Semaglutide 對照 liraglutide 和安慰劑，皆併用 metformin 或 metformin 加上 SGLT2 抑制劑

在一項為期 52 週雙盲、雙模擬試驗中，711 名第二型糖尿病病人隨機分配至每日一次 semaglutide 14 mg、皮下注射 liraglutide 1.8 mg 或安慰劑，皆併用 metformin 或 metformin 加上 SGLT2 抑制劑。

表 5：Semaglutide 相較於 liraglutide 和安慰劑 52 週試驗之結果 (PIONEER 4)

|  | Semaglutide 14 mg | Liraglutide 1.8 mg | 安慰劑 |
|--|-------------------|--------------------|-----|
|--|-------------------|--------------------|-----|



|                                       |                                |      |      |
|---------------------------------------|--------------------------------|------|------|
| 全分析資料組 (N)                            | 285                            | 284  | 142  |
| <b>第26週</b>                           |                                |      |      |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>           |                                |      |      |
| 基準點                                   | 8.0                            | 8.0  | 7.9  |
| 自基準點的變化 <sup>1</sup>                  | -1.2                           | -1.1 | -0.2 |
| 與liraglutide的差異 <sup>1</sup> [95% CI] | -0.1 [-0.3; 0.0]               | -    | -    |
| 與安慰劑的差異 <sup>1</sup> [95% CI]         | -1.1 [-1.2 ; -0.9]*            | -    | -    |
| 達到HbA <sub>1c</sub> <7%的病人 (%)        | 68 <sup>§,a</sup>              | 62   | 14   |
| <b>FPG (mmol/L)</b>                   |                                |      |      |
| 基準點                                   | 9.3                            | 9.3  | 9.2  |
| 自基準點的變化 <sup>1</sup>                  | -2.0                           | -1.9 | -0.4 |
| 與liraglutide的差異 <sup>1</sup> [95% CI] | -0.1 [-0.4; 0.1]               | -    | -    |
| 與安慰劑的差異 <sup>1</sup> [95% CI]         | -1.6 [-2.0; -1.3] <sup>§</sup> | -    | -    |
| <b>體重 (kg)</b>                        |                                |      |      |
| 基準點                                   | 92.9                           | 95.5 | 93.2 |
| 自基準點的變化 <sup>1</sup>                  | -4.4                           | -3.1 | -0.5 |
| 與liraglutide的差異 <sup>1</sup> [95% CI] | -1.2 [-1.9; -0.6]*             | -    | -    |
| 與安慰劑的差異 <sup>1</sup> [95% CI]         | -3.8 [-4.7 ; -3.0]*            | -    | -    |
| <b>第52週</b>                           |                                |      |      |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>           |                                |      |      |
| 自基準點的變化 <sup>1</sup>                  | -1.2                           | -0.9 | -0.2 |
| 與liraglutide的差異 <sup>1</sup> [95% CI] | -0.3 [-0.5; -0.1] <sup>§</sup> | -    | -    |
| 與安慰劑的差異 <sup>1</sup> [95% CI]         | -1.0 [-1.2; -0.8] <sup>§</sup> | -    | -    |
| 達到HbA <sub>1c</sub> <7%的病人 (%)        | 61 <sup>§,a</sup>              | 55   | 15   |
| <b>體重 (kg)</b>                        |                                |      |      |
| 自基準點的變化 <sup>1</sup>                  | -4.3                           | -3.0 | -1.0 |
| 與liraglutide的差異 <sup>1</sup> [95% CI] | -1.3 [-2.1; -0.5] <sup>§</sup> | -    | -    |
| 與安慰劑的差異 <sup>1</sup> [95% CI]         | -3.3 [-4.3; -2.4] <sup>§</sup> | -    | -    |

<sup>1</sup> 不論停止治療或開始使用救援藥物 (使用多重插補法的模式混合模型) 。\*  $p < 0.001$  (雙側未調整) , 優效性 , 進行多重控制。§  $p < 0.05$  , 未進行多重控制 ; 對於「達到  $HbA_{1c} < 7\%$  的病人」,  $p$  值表示勝算比。a 對照安慰劑。

**PIONEER 5** – 納入中度腎功能不全病人 , **semaglutide** 對照安慰劑 , 兩者皆單獨併用基礎胰島素 , 或併用 **metformin** 與基礎胰島素 , 或併用 **metformin** 及/或磺醯脲類藥物

在一項為期 26 週雙盲試驗中 , 324 名第二型糖尿病和中度腎功能不全 ( $eGFR\ 30-59\ ml/min/1.73\ m^2$ ) 病人 , 隨機分配至每日一次 **semaglutide** 14 mg 或安慰劑。在病人試驗前已穩定使用的抗糖尿病治療之外 , 併用試驗藥物。

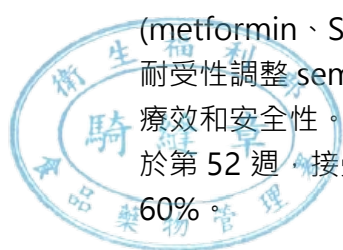
**表 6 : Semaglutide 相較於安慰劑治療第二型糖尿病及中度腎功能不全病人 26 週試驗之結果 (PIONEER 5)**

|                                         | Semaglutide 14 mg              | 安慰劑  |
|-----------------------------------------|--------------------------------|------|
| 全分析資料組 (N)                              | 163                            | 161  |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>             |                                |      |
| 基準點                                     | 8.0                            | 7.9  |
| 自基準點的變化 <sup>1</sup>                    | -1.0                           | -0.2 |
| 與安慰劑的差異 <sup>1</sup> [95% CI]           | -0.8 [-1.0; -0.6]*             | -    |
| <b>達到HbA<sub>1c</sub> &lt;7%的病人 (%)</b> | 58 <sup>§</sup>                | 23   |
| <b>FPG (mmol/L)</b>                     |                                |      |
| 基準點                                     | 9.1                            | 9.1  |
| 自基準點的變化 <sup>1</sup>                    | -1.5                           | -0.4 |
| 與安慰劑的差異 <sup>1</sup> [95% CI]           | -1.2 [-1.7; -0.6] <sup>§</sup> | -    |
| <b>體重 (kg)</b>                          |                                |      |
| 基準點                                     | 91.3                           | 90.4 |
| 自基準點的變化 <sup>1</sup>                    | -3.4                           | -0.9 |
| 與安慰劑的差異 <sup>1</sup> [95% CI]           | -2.5 [-3.2; -1.8]*             | -    |

<sup>1</sup> 不論停止治療或開始使用救援藥物 (使用多重插補法的模式混合模型) 。\*  $p < 0.001$  (雙側未調整) , 優效性 , 進行多重控制。§  $p < 0.05$  , 未進行多重控制 ; 對於「達到  $HbA_{1c} < 7\%$  的病人」,  $p$  值表示勝算比。

**PIONEER 7** – **Semaglutide** 對照 **sitagliptin** , 兩者皆併用 **metformin**、**SGLT2** 抑制劑、磺醯脲類藥物或 **thiazolidinedione** , 劑量可彈性調整試驗

在一項為期 52 週開放性試驗中 , 504 名第二型糖尿病病人隨機分配至 **semaglutide** (每日一次 , 彈性調整劑量 3 mg、7 mg 和 14 mg) 或每日一次 **sitagliptin** 100 mg , 皆併用 1-2 項口服降血糖藥物



(metformin、SGLT2 抑制劑、磺醯脲類藥物或 thiazolidinedione)。每 8 週根據病人的血糖反應和耐受性調整 semaglutide 的劑量。sitagliptin 100 mg 劑量為固定，於第 52 週評估 semaglutide 的療效和安全性。

於第 52 週，接受 3 mg、7 mg 和 14 mg semaglutide 治療的病人，比例分別約為 10%、30% 和 60%。

表 7：Semaglutide 相較於 sitagliptin 劑量彈性調整 52 週試驗之結果 (PIONEER 7)

|                                               | Semaglutide 彈性劑量   | Sitagliptin 100 mg |
|-----------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| 全分析資料組 (N)                                    | 253                | 251                |
| HbA <sub>1c</sub> (%)                         |                    |                    |
| 基準點                                           | 8.3                | 8.3                |
| 達到 HbA <sub>1c</sub> <7% 的病人 (%) <sup>1</sup> | 58*                | 25                 |
| 體重 (kg)                                       |                    |                    |
| 基準點                                           | 88.9               | 88.4               |
| 自基準點的變化 <sup>1</sup>                          | -2.6               | -0.7               |
| 與 sitagliptin 的差異 <sup>1</sup> [95% CI]       | -1.9 [-2.6; -1.2]* | -                  |

<sup>1</sup> 不論停止治療 (使用 semaglutide 彈性劑量的病人有 16.6%、sitagliptin 有 9.2%，其中因不良事件停止治療的比例分別為 8.7% 和 4.0%) 或開始使用救援藥物 (使用多重插補法的模式混合模型)。<sup>\*</sup>  $p < 0.001$  (雙側未調整)，優效性，進行多重控制 (對於「達到 HbA<sub>1c</sub> <7% 的病人」， $p$  值表示勝算比。)

PIONEER 8 – Semaglutide 對照安慰劑，兩者皆單獨併用胰島素或同時併用胰島素和 metformin 在一項為期 52 週雙盲試驗中，731 名胰島素 (基礎、基礎/餐前或預混) 無法有效控制血糖的第二型糖尿病病人 (不論是否併用 metformin)，隨機分配至每日一次 semaglutide 3 mg、semaglutide 7 mg、semaglutide 14 mg 或安慰劑。

表 8：Semaglutide 相較於安慰劑併用胰島素 52 週試驗之結果 (PIONEER 8)

|                               | Semaglutide 7 mg   | Semaglutide 14 mg  | 安慰劑  |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|------|
| 全分析資料組 (N)                    | 182                | 181                | 184  |
| 第26週 (胰島素劑量上限為基準點劑量)          |                    |                    |      |
| HbA <sub>1c</sub> (%)         |                    |                    |      |
| 基準點                           | 8.2                | 8.2                | 8.2  |
| 自基準點的變化 <sup>1</sup>          | -0.9               | -1.3               | -0.1 |
| 與安慰劑的差異 <sup>1</sup> [95% CI] | -0.9 [-1.1; -0.7]* | -1.2 [-1.4; -1.0]* | -    |

|                                |                                |                                |      |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------|
| 達到HbA <sub>1c</sub> <7%的病人 (%) | 43 <sup>§</sup>                | 58 <sup>§</sup>                | 7    |
| FPG (mmol/L)                   |                                |                                |      |
| 基準點                            | 8.5                            | 8.3                            | 8.3  |
| 自基準點的變化 <sup>1</sup>           | -1.1                           | -1.3                           | 0.3  |
| 與安慰劑的差異 <sup>1</sup> [95% CI]  | -1.4 [-1.9; -0.8] <sup>§</sup> | -1.6 [-2.2; -1.1] <sup>§</sup> | -    |
| 體重 (kg)                        |                                |                                |      |
| 基準點                            | 87.1                           | 84.6                           | 86.0 |
| 自基準點的變化 <sup>1</sup>           | -2.4                           | -3.7                           | -0.4 |
| 與安慰劑的差異 <sup>1</sup> [95% CI]  | -2.0 [-3.0; -2.0]*             | -3.3 [-4.2; -2.3]*             | -    |
| 第52週 (無胰島素劑量上限) <sup>+</sup>   |                                |                                |      |
| HbA <sub>1c</sub> (%)          |                                |                                |      |
| 自基準點的變化 <sup>1</sup>           | -0.8                           | -1.2                           | -0.2 |
| 與安慰劑的差異 <sup>1</sup> [95% CI]  | -0.6 [-0.8; -0.4] <sup>§</sup> | -0.9 [-1.1; -0.7] <sup>§</sup> | -    |
| 達到HbA <sub>1c</sub> <7%的病人 (%) | 40 <sup>§</sup>                | 54 <sup>§</sup>                | 9    |
| 體重 (kg)                        |                                |                                |      |
| 自基準點的變化 <sup>1</sup>           | -2.0                           | -3.7                           | 0.5  |
| 與安慰劑的差異 <sup>1</sup> [95% CI]  | -2.5 [-3.6; -1.4] <sup>§</sup> | -4.3 [-5.3; -3.2] <sup>§</sup> | -    |

<sup>1</sup> 不論停止治療或開始使用救援藥物 (使用多重插補法的模式混合模型)。<sup>\*</sup>  $p < 0.001$  (雙側未調整)，優效性，進行多重控制。<sup>§</sup>  $p < 0.05$ ，未進行多重控制；對於「達到 HbA<sub>1c</sub> <7% 的病人」， $p$  值表示勝算比。<sup>+</sup> 第 52 週時，併用 semaglutide 的每日胰島素總劑量顯著較低達統計意義。

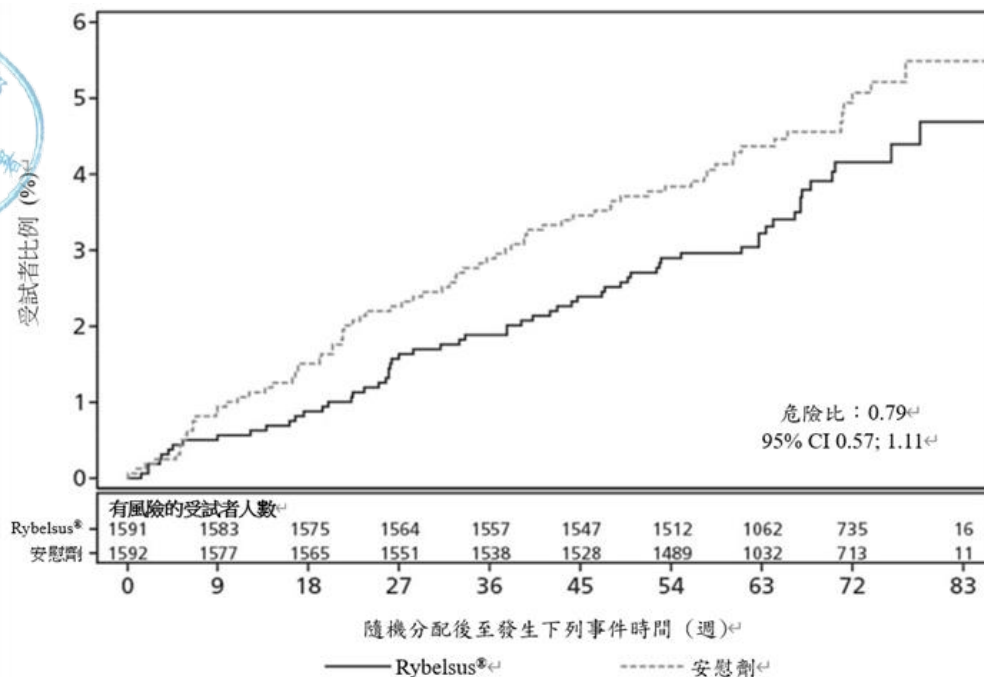
### 心血管評估

在一項雙盲試驗 (PIONEER 6) 中，3,183 名具有心血管疾病高風險的第二型糖尿病病人，除接受標準療法外，隨機分配至每日一次瑞倍適® 14 mg 或安慰劑。觀察期間中位數為 16 個月。

主要評估指標為隨機分配至首次發生任何重大心血管不良事件 (MACE) 的時間，包括心血管疾病死亡、非致死心肌梗塞或非致死中風。

符合試驗的資格為：50 歲以上 (含) 且已確診心血管疾病及/或慢性腎臟疾病，或 60 歲以上 (含) 但僅有心血管風險因子。共 1,797 名病人 (56.5%) 已確診心血管疾病但無慢性腎臟疾病，354 名 (11.1%) 僅患有慢性腎臟疾病，544 名 (17.1%) 患有心血管疾病和腎臟疾病。488 名病人 (15.3%) 僅有心血管風險因子。基準點平均年齡為 66 歲，其中 68% 為男性，罹患糖尿病的平均時間為 14.9 年，BMI 平均值 32.2 kg/m<sup>2</sup>。醫療病史包括中風 (11.7%) 和心肌梗塞 (36.1%)。

發生首次 MACE 的總人數為 137：semaglutide 組為 61 (3.8%)，安慰劑組為 76 (4.8%)。分析首次發生 MACE 的時間，得出危險比為 0.79 [0.57; 1.11]<sub>95% CI</sub>。



主要結果 (心血管疾病死亡、非致死性心肌梗塞或非致死性中風的複合評估指標) 與非心血管疾病死亡競爭風險的累計發生率分佈圖。

縮寫：CI：信賴區間，HR：危險比

圖1：PIONEER 6中首次發生MACE的累計發生率

PIONEER 6試驗中主要綜合評估指標及其組成項目的治療效果如圖2所示。

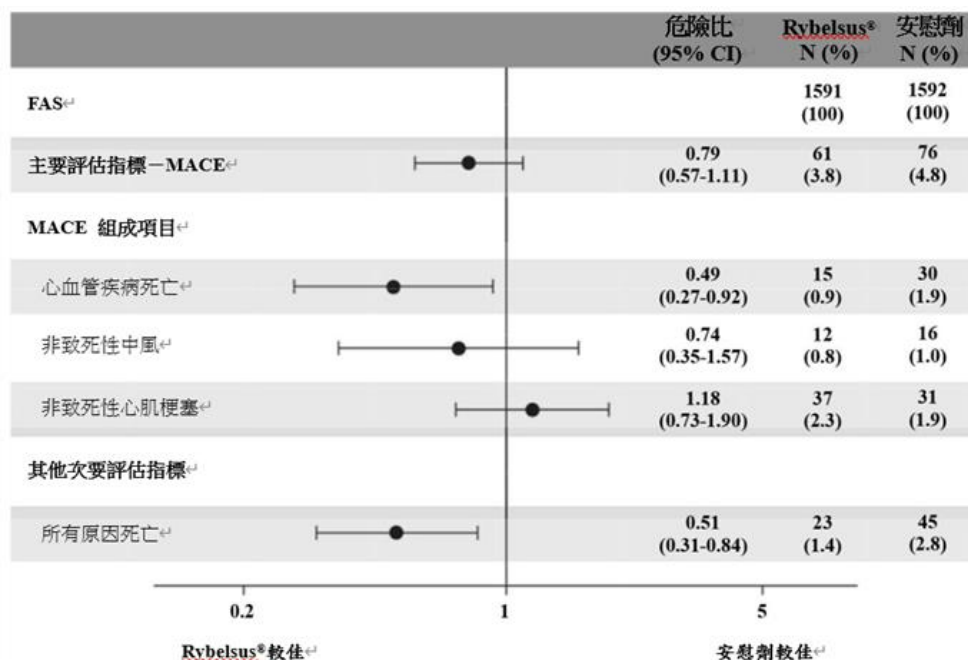


圖2：治療對主要綜合評估指標、其組成項目、所有死因的作用 (PIONEER 6)

### 體重

治療結束時，semaglutide組有27-45%的病人體重減輕 $\geq 5\%$ ，6-16%的病人體重減輕 $\geq 10\%$ ，相對的，活性對照藥物組體重減輕的比例分別為12-29%和2-8%。

血壓

接受semaglutide的治療使收縮壓降低2-6 mmHg。

小兒族群

瑞倍適®用於治療第二型糖尿病小兒族群一或多個亞群的試驗，歐洲藥品管理局已允許延遲試驗結果送審的義務（小兒使用資訊請參閱第3.3節）。

### 13 包裝及儲存

#### 13.1 包裝

鋁箔片包裝。

3 mg錠劑包裝：10、30、60、90 錠裝。

7 mg錠劑包裝：30、60、90 錠裝。

14 mg錠劑包裝：30、60、90 錠裝。

部分包裝可能並未上市銷售。

#### 13.2 效期

依外盒標示 (Manuf./Expiry/Batch: 月/西元年/批號)

#### 13.3 儲存條件

本藥品請存放於30°C以下

#### 13.4 儲存注意事項

存放於原鋁箔片包裝中，避免光線照射或受潮。

### 15 其他

#### 棄置特別注意事項

未使用的藥品或廢棄物，應遵循當地法規棄置。

▼ 使用本藥品時應進行額外監測，才能迅速識別新的安全性資訊。醫療照護人員需要通報所有疑似不良反應，通報不良反應的方式，請參閱第 8 節。

發行日期：07/2024

#### 製造廠

|                         |                                                       |
|-------------------------|-------------------------------------------------------|
| Novo Nordisk A/S        | Novo Nordisk Park 1, DK-2760 Maaloev, Denmark (成品及包裝) |
| Novo Nordisk A/S        | Hallas Alle 1, DK-4400 Kalundborg, Denmark (一級及二級包裝)  |
| 台灣大昌華嘉股份有限公司            | 桃園市楊梅區瑞坪里梅獅路二段629號 (二級包裝)                             |
| Novo Nordisk A/S        | Hallas Alle 1, DK-4400 Kalundborg, Denmark (主成分)      |
| Hovione Farmaciencia SA | Sete Casas, 2674-506 Loures, Portugal (主成分)           |

#### 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 |
|----------------|---------------------|