

核准日期：2018年2月7日  
修改日期：2019年1月15日  
2019年12月05日  
2020年09月09日  
2021年06月29日  
2022年05月11日  
2023年10月11日

# 利司那肽注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用



## 【药品名称】

通用名称：利司那肽注射液

商品名称：利时敏/Lyxumia

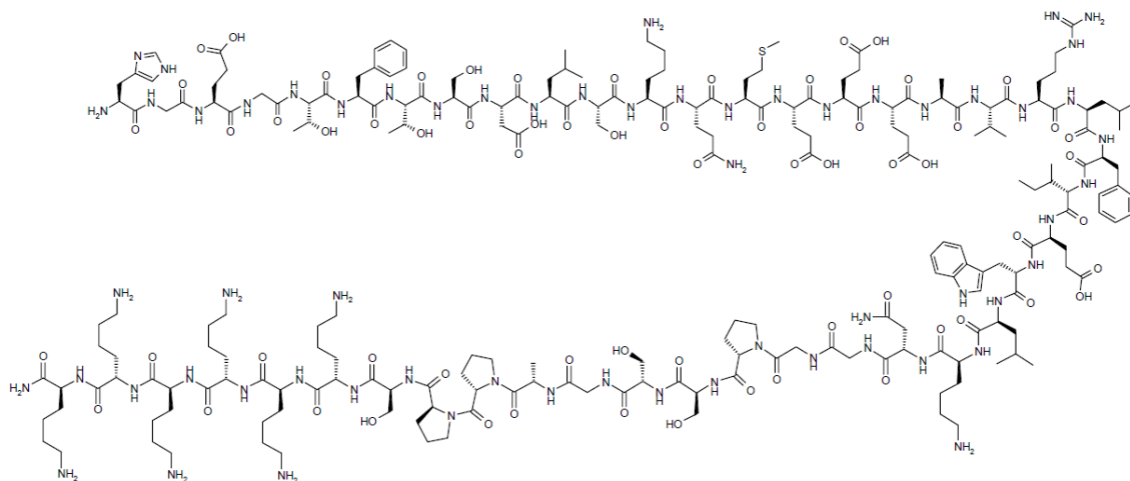
英文名称：Lixisenatide Injection

汉语拼音：Lisinatai Zhush-eye

## 【成份】

本品主要成份：利司那肽

化学结构式：



氨基酸序列：

H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-NH<sub>2</sub>

分子式：C<sub>215</sub>H<sub>347</sub>N<sub>61</sub>O<sub>65</sub>S

分子量：4858.5

辅料：85%甘油、三水合醋酸钠、甲硫氨酸、间甲酚、盐酸、氢氧化钠及注射用水。

**【性状】** 应为无色澄明液体。

### **【适应症】**

本品适用于在饮食控制和运动基础上接受二甲双胍单药或联合磺脲类药物和/或基础胰岛素治疗血糖控制不佳的成年 2 型糖尿病患者，以达到血糖的控制目标。

### **【规格】**

10 $\mu$ g 剂量注射笔（绿色）：0.05mg/ml，3ml/支，单次注射药量 10 $\mu$ g（0.2ml）。

### **【用法用量】**

#### 用量

起始剂量：本品起始剂量为 10 $\mu$ g，每日一次，应用 14 天。

维持剂量：在第 15 天开始 20 $\mu$ g 为固定维持剂量，每日一次。

本品每日一次给药，给药时间在每日任何一餐前一小时内。当选择了最方便的一餐后，最好在上一餐前注射。如果遗漏了一次给药，应在下一餐前一小时内注射。

当在二甲双胍治疗的基础上加用本品时，二甲双胍的剂量可保持不变。

当在磺脲类药物或基础胰岛素治疗的基础上加用本品时，可考虑减少磺脲类药物或基础胰岛素的剂量，以降低低血糖的风险。

使用本品时无需进行专门的血糖监测。然而，当本品与磺脲类药物或基础胰岛素联合治疗时，可能需要进行血糖监测或自我血糖监测，以调整磺脲类药物或基础胰岛素的剂量。

## 特殊人群

### *老年人*

不需要根据年龄调整剂量。

### *肾功能损伤*

轻度或中度肾功能损害患者无需剂量调整。尚无在重度肾功能损害（肌酐清除率 $< 30$  ml/分）或终末期肾病患者中的治疗经验，因此不推荐在这些人群中使用本品（见【药代动力学】）。

### *肝功能损伤*

肝功能损伤患者无需调整剂量。（见【药代动力学】）。

### *儿科人群*

本品在儿童以及 18 岁以下青少年中使用的安全性和有效性尚未建立。无相关数据，不推荐使用。

## 给药方法

本品经皮下注射给药，注射部位可选择腹部、大腿或上臂。本品不可静脉或肌内注射。

## **【不良反应】**

## 安全性总结

超过 2600 例患者已在 8 项大型安慰剂对照或活性药物对照的 III 期研究中接受了本品治疗。临床研究中报告最频繁的不良反应为恶心、呕吐和腹泻。这些反应大多是轻度

和一过性的。此外，也发生了低血糖（当本品与磺脲类药物和/或基础胰岛素联合治疗时）、头痛和过敏反应。

### 不良反应的列表

表 1 中为以安慰剂对照和活性药物对照的 III 期临床研究中整个治疗期中的不良反应。该表列出了在接受本品治疗组发生频率高于所有对照药物治疗组发生频率，且发生率 >5% 的不良反应。该表中也包括本品治疗组中频率 ≥1% 且为对照药物组中频率二倍以上的不良反应。

不良反应的频率定义为：十分常见：≥1/10；常见：≥1/100 至 <1/10；偶见：≥1/1,000 至 <1/100；罕见：≥1/10,000 至 <1/1,000；十分罕见：<1/10,000。

在每一个系统器官分类内，不良反应按频率递减的顺序排列。

表 1：在安慰剂对照和活性药物对照 III 期研究的整个治疗期报告的不良反应（包括 ≥76 周研究中 24 周主要治疗期及其以后的时间段）

系统器官分类	发生频率		
	十分常见	常见	偶见
感染及侵染类疾病		流行性感 上呼吸道感染 膀胱炎 病毒感染	
免疫系统疾病			速发过敏反应
代谢和营养类疾病	低血糖（与磺脲类药物和/或基础胰岛素联合治疗时）	低血糖（与二甲双胍单药联合治疗时） 食欲减退*	
神经系统疾病	头痛	头晕 嗜睡	
眼病		视力模糊*	
心脏疾病		心悸*	
呼吸、胸和纵膈疾病		口咽疼痛*	
胃肠系统疾病	恶心 呕吐 腹泻	腹胀* 消化不良 胃食管返流*	
皮肤和皮下组织类疾病			荨麻疹
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		背痛	

全身性疾病及给药部位各种反应		注射部位瘙痒	
----------------	--	--------	--

\*: 基于安慰剂对照研究的新增不良反应

## 所选不良反应的描述

### 低血糖

在接受本品单药治疗的患者中，症状性低血糖在利司那肽给药患者中的发生率为 1.7%，在安慰剂给药患者中的发生率为 1.6%。当本品与二甲双胍单药联合治疗时，整个治疗期间症状性低血糖在利司那肽给药患者中的发生率为 7.0%，在安慰剂给药患者中的发生率为 4.8%。

在接受本品与磺脲类药物加或不加二甲双胍联合治疗的患者中，整个治疗期间症状性低血糖在利司那肽给药患者中的发生率为 22.0%，在安慰剂给药患者中的发生率为 18.4%（3.6%的绝对差异）。当本品与基础胰岛素（加或不加二甲双胍）联合治疗时，整个治疗期间利司那肽给药的患者中的症状性低血糖的发生率为 42.1%，安慰剂给药的患者中为 38.9%（3.2%的绝对差异）。

在整个治疗期间，当本品与磺脲类药物单药联合治疗时，症状性低血糖在利司那肽给药患者中的发生率为 22.7%，在安慰剂给药患者中的发生率为 15.2%（7.5%的绝对差异）。当本品同时与磺脲类药物和基础胰岛素联合治疗时，利司那肽给药的患者症状性低血糖的发生率为 47.2%，安慰剂给药的患者为 21.6%（25.6%的绝对差异）。

总体上，III 期安慰剂对照研究的整个治疗期中重度症状性低血糖的发生为偶见（在利司那肽给药患者中为 0.4%，在安慰剂给药患者中为 0.2%）。

### 胃肠道症状

恶心和呕吐是 24 周主要治疗期间报告最频繁的不良反应。利司那肽组恶心的发生率（26.1%）高于安慰剂组（6.2%），利司那肽组中呕吐的发生率（10.5%）高于安慰剂组（1.8%）。它们多为轻度和一过性的，多出现在治疗开始后前 3 周内。之后，这些症状在以后的治疗周中逐渐减轻。

### 注射部位反应

在安慰剂对照研究的 24 周主要治疗期间，3.9% 的患者在使用本品治疗期间，报告了注射部位反应，而安慰剂治疗患者有 1.4% 报告了此类反应。该注射反应大多属轻度，通常未导致治疗停止。

### *免疫原性*

与含蛋白质或肽的药物的潜在免疫原性一致，患者在接受本品治疗可能会出现抗利司那肽抗体；在安慰剂对照研究的主要治疗期（24 周）结束时，69.8% 的利司那肽治疗患者呈现抗体阳性状态。在 76 周治疗期结束时，抗体阳性的患者百分比相似。在 24 周主要治疗期结束时，32.2% 患者抗体为阳性，其抗体浓度高于定量下限，在 76 周治疗期结束时，44.7% 患者的抗体浓度高于定量下限。在停止治疗后，对少数抗体阳性的患者随访其抗体状态；抗体百分比在 3 个月内下降至 90% 左右，在 6 个月或更久的时间下降至 30%。

无论抗体状态（阳性或阴性）如何，HbA<sub>1c</sub> 自基线的变化相似。在接受利司那肽治疗并测量了 HbA<sub>1c</sub> 的患者中，79.3% 的患者呈现为抗体阴性状态或抗体浓度低于定量下限。其余 20.7% 的患者具有可定量的抗体浓度。在具有最高抗体浓度的患者亚组（5.2%）中，在 24 周和 76 周的 HbA<sub>1c</sub> 的平均改善在临床相关范围内，但是血糖反应具有可变性，其中 1.9% 的患者 HbA<sub>1c</sub> 没有降低。

对单个患者而言，抗体状态（阳性或阴性）不能预示 HbA<sub>1c</sub> 的降幅。

除了注射部位反应的发生率升高外（整个治疗期内，在抗体阳性患者中发生率为 4.7%，在抗体阴性的患者中为 2.5%），不同抗体状态的患者在总体安全性特征方面没有差异。不论抗体状态如何，大多数注射部位反应为轻度。

没有与自身胰高血糖素或内源性 GLP-1 的交叉反应。

### *过敏反应*

在 24 周的主要治疗期间，0.4% 的利司那肽治疗患者报告了可能与利司那肽相关的过敏反应（例如速发过敏反应、血管性水肿和荨麻疹），安慰剂治疗患者中此类过敏反

应的发生率为 0.1%。在利司那肽治疗的患者中有 0.2%报告了速发过敏反应，而安慰剂组未报告该反应。这些报告的过敏反应大多为轻度。

在使用利司那肽进行的临床试验期间，报告了一例类速发过敏反应。

### 心率

一项在健康志愿者中进行的研究中，在使用利司那肽 20 $\mu$ g 后观察到患者心率一过性升高。与安慰剂组的患者相比，利司那肽组的患者报告了心律失常，尤其是心动过速（0.8% vs < 0.1%）和心悸（1.5% vs 0.8%）。

### 退出研究

24 周的主要治疗期间，不良事件导致的治疗终止的发生率，在利司那肽组中为 7.4%，在安慰剂组中为 3.2%。利司那肽组中导致治疗终止的最常见不良反应为恶心（3.1%）和呕吐（1.2%）。

### 可疑不良反应报告

药物上市后可疑不良反应报告非常重要，有助于继续监测药物的获益/风险平衡。医疗保健专业人士有义务报告任何可疑不良反应。

### 【禁忌】

对【成份】项下列出的药物活性物质或任何辅料成份有超敏反应者。

### 【注意事项】

目前尚无本品在 1 型糖尿病患者中的治疗经验，这些患者不应使用该药。本品不应用于治疗糖尿病酮症酸中毒。

### 急性胰腺炎

使用胰高血糖素样肽-1（GLP-1）受体激动剂有引发急性胰腺炎的风险，但是因果关系尚未建立。鲜有利司那肽相关的急性胰腺炎事件的报告。应向患者告知急性胰腺炎

的特征性症状：持续性的重度腹痛。如果怀疑胰腺炎，应停用利司那肽；如果确诊了急性胰腺炎，不应重新使用利司那肽。有胰腺炎病史的患者应慎用。

### 重度胃肠疾病

使用 GLP-1 受体激动剂可能会伴有胃肠道不良反应。尚未在患有重度胃肠道疾病（包括重度胃轻瘫）的患者中对利司那肽进行研究，因此不推荐在这些患者中使用利司那肽。

### 肾功能损伤

尚无在重度肾功能损害（肌酐清除率 $< 30 \text{ ml/min}$ ）或终末期肾病患者中的治疗经验。在重度肾功能损害或终末期肾病患者中不建议使用该药（见【用法用量】和【药代动力学】）。

### 低血糖

接受利司那肽联合磺脲类药物或基础胰岛素治疗的患者发生低血糖的风险可能升高。为降低低血糖的风险，可考虑减少磺脲类药物或基础胰岛素的剂量（见【用法用量】）。

### 伴随使用的药物

利司那肽对胃排空的延迟可能减小口服药物的吸收速率。如果患者需要接受快速胃肠吸收、需临床密切监测、或治疗窗窄的口服药物，应谨慎使用利司那肽。在【药物相互作用】中给出了关于使用此类药物的特殊建议。

### 未研究的人群

尚未研究利司那肽与二肽基肽酶 4（DPP-4）抑制剂的联合治疗。

### 脱水

应告诫使用本品治疗的患者潜在的胃肠不良反应导致的脱水风险，采取预防措施以避免体液耗竭。



## 辅料

该药物含间甲酚，可能会导致过敏反应。

## **对驾驶能力和机械操作能力的影响**

本品对驾车和机械操作没有影响或影响可忽略不计。当本品与磺脲类药物或基础胰岛素联合治疗时，应告知患者注意在驾驶或操作机械时预防低血糖的发生。

## **药物处理和其他特殊注意事项**

已冷冻的本品不得使用。

本品可以使用29至32号一次性针头。注射笔针头未包括在内。应告知患者在每次使用后应按照当地要求丢弃针头，并不要连带针头一起贮存注射笔。这有助于预防污染及可能的针头堵塞。每支笔仅供一位患者使用。

应按照当地要求处理任何未使用的药物或废弃材料。

## **配伍禁忌**

缺少相容性研究，本品不能与其他药物混合。

### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

#### 具有生育潜力的女性

具有生育潜力的女性在未采取避孕措施的情况下不宜使用本品。

#### 妊娠期

目前本品没有用于妊娠期妇女的足够数据。对人类的潜在风险尚不清楚，妊娠期中不应使用本品，推荐使用胰岛素。如果患者计划怀孕或者已经怀孕，应停止本品治疗。

#### 哺乳期

尚不清楚本品是否经人乳汁排泄。哺乳期中不应使用本品。

### 【儿童用药】

本品在儿童以及 18 岁以下青少年中使用的安全性和有效性尚未建立。无相关数据，不推荐使用。

### 【老年用药】

#### ≥70 岁人群

在一项双盲、安慰剂对照的 24 周研究中评估了本品在≥70 岁 2 型糖尿病患者中的疗效和安全性。体弱患者被排除在外，例如患有营养不良、近期发生心血管事件及中重度认知障碍的患者。共计 350 例患者被随机（随机比率 1:1）。总体来说，37% 的患者 ≥75 岁（N=131），31% 的患者有中度肾损伤（N=107）。患者接受稳定的口服降糖药物（OAD）和/或基础胰岛素作为背景治疗。磺脲类或格列奈类药物和基础胰岛素联合治疗不能作为背景治疗。

本品能够显著改善 HbA<sub>1c</sub> 水平（与安慰剂相比有 -0.64% 的变化；95%CI: -0.810% 至 -0.464%；p<0.0001），基线 HbA<sub>1c</sub> 平均为 8.0%。

### 【药物相互作用】

利司那肽是一种肽，不经细胞色素 P450 代谢。在体外研究中，利司那肽不影响细胞色素 P450 酶或人转运蛋白的活性。

利司那肽对胃排空的延迟可能会影响口服药物的吸收。接受治疗窗窄的药物或需要密切临床监测的药物治疗时，应严密观察，尤其是在开始利司那肽治疗时。这类药物应该用与利司那肽相关的统一方式服用。如果这类药物与食物同时服用，应告知患者不要在服用这类药物的这一餐注射利司那肽。

对于疗效部分依赖于阈浓度的口服药物，如抗生素，应建议患者在利司那肽注射前至少 1 小时或注射后至少 4 小时服用这些药物。

对含有胃降解敏感成分的抗胃溶作用的制剂，应在利司那肽注射前 1 小时或注射后 4 小时使用。

## 对乙酰氨基酚

使用对乙酰氨基酚作为模型药物，以评估利司那肽对胃排空的影响。无论何时给药（利司那肽注射前或后），单次口服对乙酰氨基酚 1000mg 后，对乙酰氨基酚的 AUC 和  $t_{1/2}$  均无变化。利司那肽 10 $\mu$ g 注射后 1 小时或 4 小时给药时，对乙酰氨基酚的  $C_{max}$  分别下降了 29%和 31%，中位  $t_{max}$  分别延迟了 2 小时和 1.75 小时。使用 20  $\mu$ g 的维持剂量预计  $t_{max}$  进一步延迟， $C_{max}$  进一步减小。

当在注射利司那肽前 1 小时使用对乙酰氨基酚时，未观察到利司那肽对对乙酰氨基酚  $C_{max}$  和  $t_{max}$  的影响。

根据这些结果，使用对乙酰氨基酚时不需要进行剂量调整，但在注射利司那肽后 1-4 小时内使用对乙酰氨基酚时，观察到对乙酰氨基酚的  $t_{max}$  延迟，如果需要迅速起效时应考虑到这点。

## 口服避孕药

皮下注射利司那肽 10 $\mu$ g 前 1 小时或注射后 11 小时单次给予一种口服避孕药（炔雌醇 0.03 mg /左炔诺孕酮 0.15 mg）后，炔雌醇和左炔诺孕酮的  $C_{max}$ 、AUC、 $t_{1/2}$  和  $t_{max}$  均无变化。

在皮下注射利司那肽后 1 小时或 4 小时口服使用炔雌醇和左炔诺孕酮，未影响 AUC 和  $t_{1/2}$ ，但炔雌醇的  $C_{max}$  分别下降了 52%和 39%，左炔诺孕酮的  $C_{max}$  分别下降了 46%和 20%，中位  $t_{max}$  延迟了 1 至 3 小时。

$C_{max}$  下降的临床意义有限，对于口服避孕药不需要进行剂量调整。

## 阿托伐他汀

利司那肽 20  $\mu$ g 与阿托伐他汀 40 mg 在早晨同时给药 6 天后，阿托伐他汀的暴露水平未受影响，而  $C_{max}$  下降 31%， $t_{max}$  延迟 3.25 小时。

当阿托伐他汀在晚上给药而利司那肽在早晨给药时，未观察到  $t_{max}$  的延长，但阿托伐他汀 AUC 和  $C_{max}$  则分别升高了 27%和 66%。

这些变化没有临床意义，因此阿托伐他汀与利司那肽同时用药时无需剂量调整。

### 华法林和其他香豆素衍生物

华法林 25mg 与利司那肽 20 $\mu$ g 多次同时给药后，其 AUC 或 INR（国际标准化比值）均未受到影响，而  $C_{max}$  减少 19%， $t_{max}$  延迟了 7 小时。

根据这些结果，华法林与利司那肽同时给药时无需剂量调整。但在利司那肽治疗开始或结束时，建议对接受华法林和/或香豆素衍生物治疗的患者频繁监测 INR。

### 地高辛

在稳态下利司那肽 20  $\mu$ g 与地高辛 0.25 mg 同时给药后，地高辛的 AUC 未受影响，其  $t_{max}$  延迟了 1.5 小时， $C_{max}$  下降了 26%。

根据这些结果，地高辛与利司那肽同时给药时无需剂量调整。

### 雷米普利

利司那肽 20  $\mu$ g 与雷米普利 5mg 同时给药 6 天后，雷米普利的 AUC 增加了 21%，而其  $C_{max}$  则下降了 63%。活性代谢产物（雷米普利拉）的 AUC 和  $C_{max}$  未受到影响。雷米普利和雷米普利拉的  $t_{max}$  延迟了约 2.5 小时。

根据这些结果，雷米普利与利司那肽同时给药时无需剂量调整。

### **【药物过量】**

在一项为期 13 周的临床研究中，2 型糖尿病患者接受了最高剂量达 30  $\mu$ g 每日两次的利司那肽给药。观察到胃肠道不适的发生率增高。

在药物过量情况下，应根据患者的临床体征和症状进行适当的治疗，利司那肽的剂量应降至处方剂量。

### **【临床试验】**

### 药效学效应

一项与利拉鲁肽 1.8 mg 每日一次的 4 周比较性研究（均与二甲双胍联合治疗）中证实了利司那肽对餐后血糖的降低作用。在进食了实验餐后，血糖 AUC 0:30-4:30h 较基线的下降值为：利司那肽组为-12.61 h\*mmol/L（-227.25 h\*mg/dl），利拉鲁肽组为-4.04 h\*mmol/L（-72.83 h\*mg/dl）。这个作用也在另一项和利拉鲁肽的 8 周比较性研究（均与基础胰岛素加/不加二甲双胍的联合治疗）中得到证实。

在全球范围内有 9 项关键的随机、双盲、安慰剂对照临床研究，包括 4508 例 2 型糖尿病患者（2869 例患者随机分配至利司那肽治疗组）。2 项随机、开放标签、活性药物对照研究和 1 项用餐时间研究中评价了利司那肽的疗效和安全性。另外，一项双盲、安慰剂对照的心血管终点事件研究（ELIXA）评价了利司那肽的心血管安全性。

在已完成的 III 期研究中观察到，在 24 周主要治疗期结束时，大约 90% 的患者能够保持每日接受一次利司那肽 20μg 的维持剂量。

#### 在二甲双胍单药基础上的联合治疗

在全球进行的利司那肽与二甲双胍联合给药研究，在 24 周主要治疗期结束时，与安慰剂组相比，利司那肽和二甲双胍联合治疗组 HbA<sub>1c</sub>、空腹血糖和试验餐后 2 小时血糖均显著性下降（表 2）。无论是上午还是晚上给药，每日一次给药后 HbA<sub>1c</sub> 均显著性下降。在长达 76 周的长期试验中，对 HbA<sub>1c</sub> 的作用得以维持。

表 2：与二甲双胍联合治疗的安慰剂对照研究（24 周结果）

	二甲双胍作为背景治疗				
	利司那肽 20μg (N= 160)	安慰剂 (N= 159)	利司那肽 20μg		安慰剂 (N= 170)
			早晨 (N=255)	晚间 (N=255)	
<b>平均 HbA<sub>1c</sub> (%)</b>					
基线	7.99	8.03	8.07	8.07	8.02
LS 平均值相对于基线的 变化	-0.92	-0.42	-0.87	-0.75	-0.38
<b>HbA<sub>1c</sub> &lt; 7.0% 的患者 (%)</b>	47.4	24.1	43.0	40.6	22.0
<b>空腹血糖 (mmol/l)</b>					
基线	9.55	9.46	9.46	9.28	9.51
LS 平均值相对于基线的 变化	-0.53	0.11	-1.19	-0.81	-0.25

<b>餐后血糖(mmol/l)</b>					
基线	-	-	15.81	-	15.46
LS 平均值相对于基线变化	-	-	-5.92	-	-1.41
<b>平均体重 (kg)</b>					
基线	90.30	87.86	90.14	89.01	90.40
LS 平均值相对于基线的变化	-2.63	-1.63	-2.01	-2.02	-1.64

FPG: 空腹血糖, PPG: 餐后血糖

在一项以艾塞那肽为活性对照药物的研究中, 在 24 周主要治疗期结束时, 利司那肽 20 $\mu$ g 每日一次给药后 HbA<sub>1c</sub> 下降-0.79%, 艾塞那肽 10 $\mu$ g 每日两次给药后 HbA<sub>1c</sub> 下降-0.96%, 其平均治疗差异为 0.17% (95%CI: 0.033, 0.297), 利司那肽组 (48.5%) 与艾塞那肽组 (49.8%) 中达到 HbA<sub>1c</sub> 低于 7% 的患者的百分比相似。

一项 24 周开放研究中, 利司那肽 20 $\mu$ g 每日一次主餐前给药与早餐前给药 HbA<sub>1c</sub> 降低对比为非劣效 (从基线 LS 平均变化: -0.65% 比 -0.74%)。显示相同的 HbA<sub>1c</sub> 降低与主餐是哪一餐 (早餐、午餐或晚餐) 无关。在研究结束时, 43.6% (主餐组) 和 42.8% (早餐组) 患者实现了 HbA<sub>1c</sub> 低于 7%。

### 二甲双胍 (加或不加磺脲类药物) 基础上的联合治疗

在亚洲人群中进行了一项 III 期研究, 接受二甲双胍单药或者二甲双胍联合磺脲类药物血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者, 分别联合利司那肽 20 $\mu$ g 每日一次或安慰剂 24 周治疗, 评估其疗效和安全性, 研究结果见表 3。

表 3: 与二甲双胍 (加或不加磺脲类药物) 联合治疗的安慰剂对照研究 (24 周结果)

二甲双胍作为背景治疗加或不加磺脲类药物*	
利司那肽 20 $\mu$ g (N= 195)	安慰剂 (N= 193)

<b>平均 HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
基线	7.95	7.83
LS 平均值相对于基线的变化	-0.83	-0.47
<b>HbA<sub>1c</sub> &lt;7.0%患者 (%)</b>	53.0	38.8
<b>空腹血糖 (mmol/l)</b>		
基线	8.83	8.75
LS 平均值相对于基线的变化	-0.69	-0.21
<b>餐后血糖(mmol/l)</b>		
基线	16.27	17.34
LS 平均值相对于基线的变化	-5.61	-1.33
<b>平均体重 (kg)</b>		
基线	73.57	72.94
LS 平均值相对于基线的变化	-1.50	-1.24

\* 包含中国人群在内

#### 在基础胰岛素基础上的联合治疗

与安慰剂相比，利司那肽联合基础胰岛素或基础胰岛素和二甲双胍治疗，或利司那肽联合基础胰岛素和一种磺脲类药物治疗，均能使 HbA<sub>1c</sub> 和试验餐后 2 小时血糖具有统计学意义的下降，研究结果见表 4。

表 4：与基础胰岛素联合治疗的安慰剂对照研究（24 周结果）

	基础胰岛素作为背景治疗 单药或联合二甲双胍		基础胰岛素作为背景治疗 单药或联合一种磺脲类药物*	
	利司那肽 20 μg (N= 327)	安慰剂 (N= 166)	利司那肽 20 μg (N= 154)	安慰剂 (N= 157)
<b>平均 HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
基线	8.39	8.38	8.53	8.53
LS平均值相对于 基线的变化	-0.74	-0.38	-0.77	0.11
<b>HbA<sub>1c</sub> &lt; 7.0%的患者 (%)</b>	28.3	12.0	35.6	5.2
<b>FPG(mmol/L)</b>				
基线	8.11	8.03	7.64	7.75
LS平均值相对于 基线的变化	-0.63	-0.55	-0.42	0.25
<b>PPG(mmol/L)</b>				
基线	16.44	15.85	17.88	17.99
LS平均值相对于 基线的变化	-5.54	-1.72	-7.96	-0.14
<b>筛选时使用基础胰岛 素治疗的平均持续时 间 (年)</b>	3.06	3.2	2.94	3.01
<b>基础胰岛素剂量的平 均变化 (U)</b>				
基线	53.62	57.65	24.87	24.11
LS平均值相对于 基线的变化	-5.62	-1.93	-1.39	-0.11
<b>平均体重 (kg)</b>				
基线	87.39	89.11	65.99	65.60
LS平均值相对于 基线的变化	-1.80	-0.52	-0.38	0.06

\*在亚洲人群中进行的研究

在使用口服降糖药物血糖控制不佳、既往未接受过胰岛素治疗的患者中进行了一项临床研究。这项研究包括 12 周的导入期和 24 周的治疗期，在导入期中，开始使用甘精胰岛素并调整剂量；在治疗期中，患者接受利司那肽或安慰剂联合甘精胰岛素和二甲双胍，加或不加噻唑烷二酮类治疗，在此期间继续调整甘精胰岛素剂量。在为期 12 周的导入期内，开始使用甘精胰岛素并调整剂量使 HbA<sub>1c</sub> 下降了约 1%。添加利司那肽后，利司那肽组 HbA<sub>1c</sub> 下降了 0.71%，明显优于安慰剂组 0.40% 的下降。在 24 周治疗期结束时，HbA<sub>1c</sub> < 7.0% 的患者比例在利司那肽组中为 56.3%，而在安慰剂组中仅为 38.5%。



在亚洲人群中进行了一项安慰剂对照的 III 期研究。在接受基础胰岛素加或不加二甲双胍治疗血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者中评价了利司那肽 20 $\mu$ g 相对于安慰剂治疗的疗效和安全性，研究结果见表 5。

表 5：与基础胰岛素（加或不加二甲双胍）联合治疗的安慰剂对照研究（24 周结果）

	基础胰岛素为背景治疗加或不加二甲双胍*	
	利司那肽 20 $\mu$ g (N= 223)	安慰剂 (N= 223)
<b>平均 HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
基线	7.85	7.90
LS 平均值相对于基线的变化	-0.62	-0.01
<b>HbA<sub>1c</sub> &lt;7.0% 患者 (%)</b>	37.3	13.6
<b>FPG(mmol/L)</b>		
基线	7.05	6.92
LS 平均值相对于基线的变化	0.17	0.55
<b>PPG(mmol/L)</b>		
基线	13.71	14.07
LS 平均值相对于基线的变化	-4.06	-0.61
<b>平均体重 (kg)</b>		
基线	74.2	74.6
LS 平均值相对于基线的变化	-1.24	-0.07

\*包括中国人群

接受基础胰岛素与 1-3 种口服降糖药物联合治疗的 2 型糖尿病患者使用被纳入一项随机开放的胰岛素强化研究中。经过 12 周甘精胰岛素优化治疗后，血糖控制不佳的患者被随机接受利司那肽或者每日一次（QD）谷赖胰岛素（均在最大餐前）或者每日 3 次（TID）谷赖胰岛素治疗 26 周。研究结果见表 6。

表 6：与基础胰岛素加/不加二甲双胍联合治疗的活性药物对照研究（26 周结果） - (mITT) 和安全人群

	利司那肽	谷赖胰岛素 QD	谷赖胰岛素 TID
<b>平均 HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	N=297	N=298	N=295
LS 相对于基线的变化	-0.63	-0.58	-0.84
利司那肽相对谷赖胰岛素 LS 平均值的变化		-0.05 (0.059)	0.21 (0.059)
95% CI		(-0.170 to 0.064)	(0.095 to 0.328)
<b>平均体重 (kg)</b>			
LS 相对于基线的变化	-0.63	+1.03	+1.37

利司那肽相对谷赖胰 岛素 LS 平均值	-1.66(0.305)	-1.99 (0.305)
95% CI	(-2.257 to -1.062)	(-2.593 to -1.396)

### β 细胞功能

临床研究证实，利司那肽能改善通过稳态模型评估（HOMA-β）测定的β细胞功能。

2型糖尿病患者中（n = 20）利司那肽单次给药后，能够恢复静脉推注葡萄糖后的第一相胰岛素分泌及改善第二相胰岛素分泌。

### 心血管评价

在所有安慰剂对照的III期研究中，均未观察到2型糖尿病患者的平均心率增加。

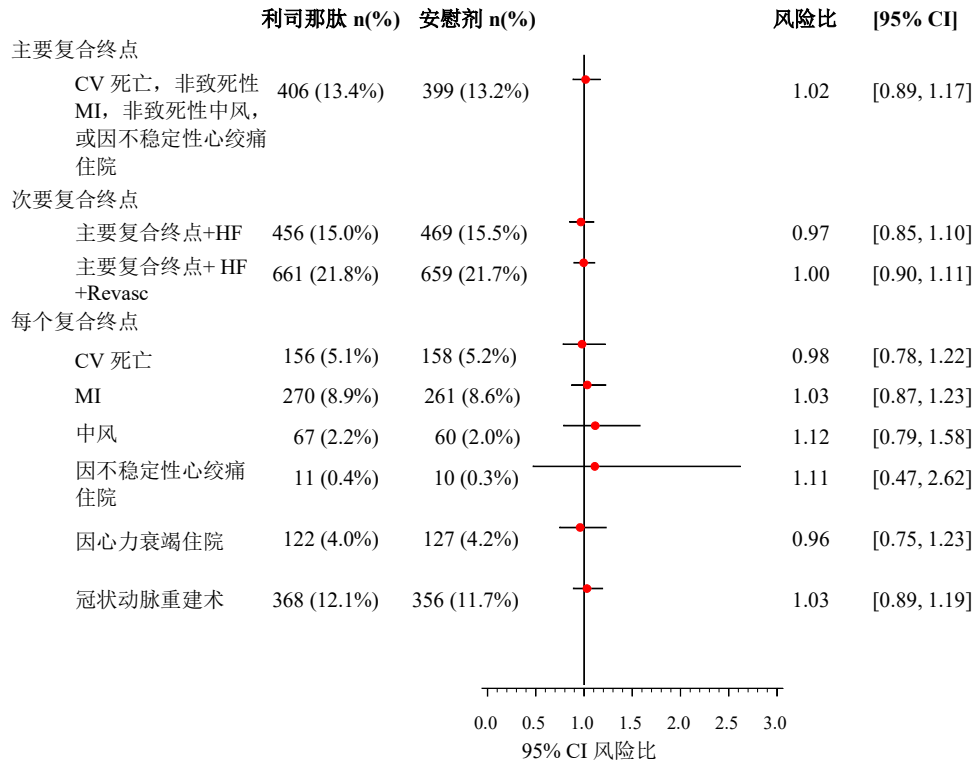
在III期安慰剂对照研究中，观察到平均收缩压和舒张压分别下降多达2.1 mmHg和1.5mmHg。

ELIXA研究是一项随机、双盲、安慰剂对照、国际多中心的研究，评估了利司那肽在近期急性冠脉综合症后的2型糖尿病患者中的心血管终点事件结局。入组的6068例患者（包括113例中国患者）按照1: 1被随机到安慰剂组或利司那肽20μg组（前两周10μg的起始剂量之后）。本研究包括198例≥75岁的患者和655例中度肾损伤患者。

两个治疗组中96%的患者根据协议完成了研究，研究结束时利司那肽组99.0%和安慰剂组98.6%的患者生命体征可知。利司那肽组和安慰剂组平均治疗时间分别为22.4个月和23.3个月；平均随访时间为25.8个月和25.7个月。利司那肽组和安慰剂组平均HbA<sub>1c</sub> (±SD)值基线分别为7.72 (±1.32)% 和7.64 (±1.28)%，24个月后分别为7.46 (±1.51)% 和7.61 (±1.48)%。

主要和次要复合疗效终点，及复合疗效终点中每个终点结果见图1。

图1：树形图：每个心血管事件的分析——ITT人群



CV: 心血管的, MI: 心肌梗死, HF:心力衰竭, Revasc: 冠状动脉重建术, HR: 风险比, CI: 置信区间。

ELIXA 研究中随机化的中国患者共有 113 例, 其中利司那肽组 61 例, 安慰剂组 52 例。11 例患者发生了主要复合疗效终点事件 (利司那肽组 5 例, 安慰剂组 6 例), 次要复合疗效终点事件及每个复合终点事件详见表 7。

表7. 主要复合疗效终点、次要复合疗效终点及每个复合终点事件的总结——ITT人群

	利司那肽组 (N=61)	安慰剂组 (N=52)
<b>主要复合疗效终点</b>		
CV 死亡, 非致死性 MI, 非致死性中风, 或因不稳定性心绞痛住院	5	6
<b>次要复合疗效终点</b>		
主要复合终点+HF	6	7
主要复合终点+HF+Revasc	9	10

	利司那肽组 (N=61)	安慰剂组 (N=52)
每个复合终点		
CV 死亡	2	2
MI	3	6
中风	1	1
因不稳定性心绞痛住院	0	0
因心力衰竭住院	3	1
冠状动脉重建术	4	5

CV: 心血管的, MI: 心肌梗死, HF:心力衰竭, Revasc: 冠状动脉重建术

## 【药理毒理】

### 药理作用

利司那肽是一种 GLP-1 受体激动剂。GLP-1 是内源性肠促胰岛素激素，利司那肽通过与 GLP-1 受体的特异性相互作用，促进胰腺  $\beta$  细胞葡萄糖依赖性的胰岛素分泌，减少胰高血糖素的分泌，延缓胃排空。

### 毒理研究

#### 遗传毒性

利司那肽的Ames试验、人淋巴细胞染色体畸变试验、小鼠骨髓细胞微核试验结果均为阴性。

#### 生殖毒性

雄性和雌性大鼠自交配前至妊娠第6天，连续皮下注射给予利司那肽2、29、414 $\mu$ g/kg，2次/d，未见对生育力的明显影响，按体表面积 $\mu$ g/m<sup>2</sup>计算，该试验中最高给药剂量相当于临床给药剂量20 $\mu$ g/d的约400倍。利司那肽可导致犬可逆的睾丸和附睾病变。

胚胎-胎仔发育毒性试验中，大鼠和兔分别在5倍、32倍人体暴露量的给药剂量下，均可见胚胎-胎仔畸形、生长迟缓、骨化延迟。大鼠和兔中均可见轻微的母亲毒性，表

现为摄食量减少和体重下降。在围产期有高剂量利司那肽母体暴露的雄性新生仔鼠中可见生长缓解，伴窝仔死亡率轻度增加。

利司那肽及其代谢产物约有9.4%可泌入大鼠乳汁。

### 致癌性

小鼠和大鼠皮下注射利司那肽40、200、1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，2次/d，连续给药2年。雄性小鼠在2000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ （按暴露量计算，大于人临床给药剂量20 $\mu\text{g}/\text{d}$ 下AUC的180倍）剂量下可见甲状腺C细胞腺瘤的发生率显著增加。大鼠在各剂量下均可见甲状腺C细胞腺瘤的发生率显著增加，大鼠体内药物暴露量大于人临床给药剂量20 $\mu\text{g}/\text{d}$ 下AUC的15倍。大鼠在 $\geq 400\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ （暴露量大于人临床给药剂量20 $\mu\text{g}/\text{d}$ 下AUC的56倍）剂量下可见甲状腺C细胞癌发生率显著增加。

在另一项小鼠皮下注射给药2年致癌性试验中，在给药剂量约为人临床暴露量97倍时可见3例子宫内膜腺癌。

### 【药代动力学】

#### 吸收

2型糖尿病患者皮下给药后，利司那肽的吸收率迅速，且不受给药剂量的影响。不论剂量大小和是否单次或多次给药，2型糖尿病患者中的中位 $t_{\text{max}}$ 均为1至3.5小时。利司那肽在腹部、大腿或上臂皮下给药的吸收率之间无临床相关差异。

#### 分布

利司那肽与人血浆蛋白有中等水平的结合（55%）。

利司那肽皮下给药后的表观分布容积（ $V_z/F$ ）为约100L。

#### 生物转化和清除

作为一种肽，利司那肽通过肾小球滤过清除，然后经过肾小管重吸收及后续的代谢降解，产生更小的肽和氨基酸，它们再次进入蛋白质代谢过程。

在2型糖尿病患者中多次给药后，平均终末半衰期为约3小时，平均表观清除率（CL/F）约35 L/h。

## 特殊人群

### *肾损害患者*

肾功能轻度损害（采用Cockcroft-Gault公式计算的肌酐清除率为60-90 ml/min）的受试者、肾功能中度损害（肌酐清除率为30-60 ml/min）的受试者和肾功能重度损害（肌酐清除率为15-30 ml/min）的受试者中，AUC分别增加了46%，51%和87%。

### *肝损害患者*

由于利司那肽主要经肾脏清除，未在急性或慢性肝功能损害患者中进行药代动力学研究。预计肝功能不全不会影响利司那肽的药代动力学。

### *年龄、体重、性别和种族*

在群体药代动力学分析中，未观察到年龄、体重、性别和种族对利司那肽的药代动力学有临床意义的影响。

一项在老年非糖尿病受试者中进行的药代动力学研究显示，与18名年龄在18至45岁的受试者相比，老年人群（11名受试者年龄在65至74岁，7名受试者年龄≥75岁）的利司那肽AUC平均增加了29%，这可能与老年人群的肾功能下降有关。

## **【贮藏】**

冰箱（2°C – 8°C）保存，不得冷冻，避免冷冻室保存。

*首次使用后*：应低于30°C保存，不得冷冻。

注射笔不要连带针头一起贮存。

戴上笔帽以避光。

## **【包装】**

本品装于I型玻璃笔芯中，笔芯两端分别为溴丁基橡胶塞及柱塞盘（内侧为溴化丁基橡胶，外侧为聚异戊二烯）。笔芯装入一次性的注射笔中。

每支注射笔可供14次注射。

10 $\mu$ g剂量注射笔（绿色）： 1支/盒。

**【有效期】**

36个月。

注射笔开始使用后的有效期：14天。

**【执行标准】**

进口药品注册标准 JX20160295。

**【批准文号】**

药品批准文号：国药准字 HJ20170370

**【药品上市许可持有人】**

名称：Sanofi Winthrop Industrie

注册地址：82 avenue Raspail 94250 Gentilly, France

**【生产企业】**

生产企业：Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

地址：Brueningstrasse 50, Industriepark Hoechst, 65926 Frankfurt am Main, Germany

**【分装企业】**

名称：赛诺菲（北京）制药有限公司

地址：北京市北京经济技术开发区兴盛街7号

**【境内联系机构】**

名称：赛诺菲（中国）投资有限公司

地址：北京市朝阳区建国路112号7层

产品咨询电话：800（400）-820-8884

## 使用说明

### 利时敏/Lyxumia 笔（以下简称 Lyxumia 笔）

#### 利司那肽 10 $\mu$ g 注射液

## 使用说明

每支预填充笔含有 14 剂药物。每剂含有 0.2ml 的 10 $\mu$ g 药物。

### 第 1 节 – 重要信息

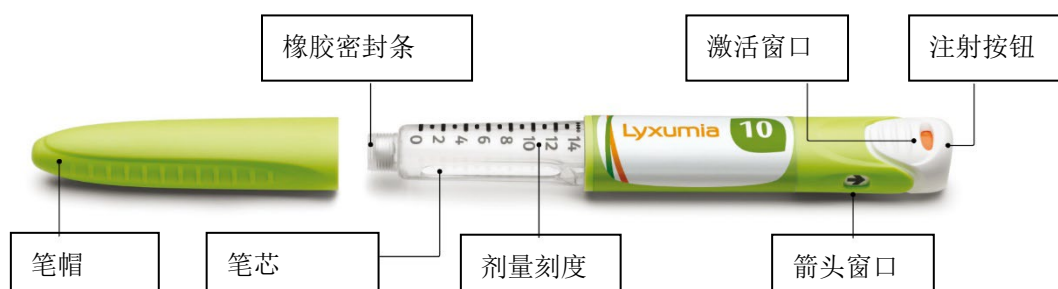
在使用您的 Lyxumia 笔之前，请仔细阅读这些说明。  
保留本说明书以备将来参考。

### Lyxumia 笔信息

本品以预填充笔提供注射。

- 每日仅注射一剂。
- 每支 Lyxumia 笔含有 14 剂预置药物。无需每次测量。
- 在使用 Lyxumia 笔之前，咨询您的医生、药师或护士如何正确地注射。
- 如果您不能独立地遵循所有说明或无法操作注射笔（例如存在视力问题），则应仅在他人协助时使用。

### 关于 Lyxumia 笔



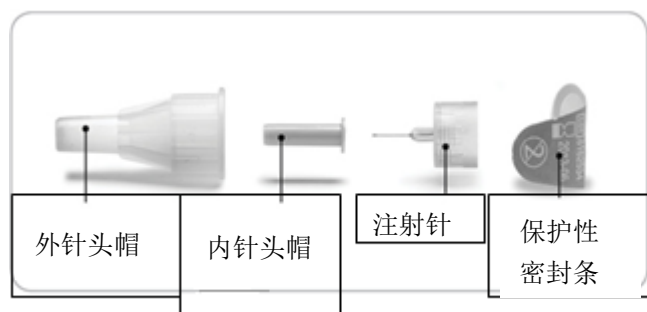
#### 黑色柱塞

每次注射后柱塞将沿着剂量刻度推进。在上图示例中，剂量刻度显示还剩下 13 剂药



- 注射笔仅供一人使用。切勿与他人共用。
- 务必检查标签以确保使用的是正确的 Lyxumia 笔，以及产品没有超过有效期。使用错误的药物可能会危害您的健康。
- 请勿尝试使用注射笔从笔芯中抽取液体。

### 关于针头（单独提供）



- 仅使用经批准可用于 Lyxumia 的针头。Lyxumia 笔使用 29 至 32 号一次性注射针头。咨询您的医生、药师或护士哪种型号和长度的针头最适合您。
- 如果您为他人注射或者他人为您注射，必须格外谨慎，以防被针头损伤和传播感染。
- 每次注射务必使用新的针头。这有助于预防 Lyxumia 被污染或可能的针头堵塞。

## 第 2 节 – 激活

- 在首次注射当日激活注射笔

### 首先激活您的新注射笔

- **首次注射前** – 在注射前，您必须先除去您新注射笔中多余的液体。这只需执行一次，称为“激活”过程。下面的步骤 1 至 5 将向您展示如何进行这些操作。
- 激活是为了确保 Lyxumia 笔正常工作且首次注射剂量正确。
- **切勿重复**激活过程，否则您将无法从您的 Lyxumia 笔中获得 14 剂药物。

下图展示了注射按钮上的激活窗口在激活后的变化。

#### 未激活

（橙色窗口）



#### 已激活

（白色窗口）



已激活注射笔，注射准备就绪。激活后窗口始终保持白色。

### 如何激活您的新 Lyxumia 笔

#### 步骤 1 摘掉笔帽，检查注射笔



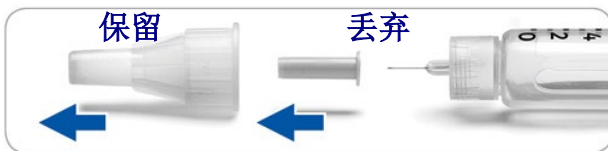
检查液体，液体应无色透明且不含颗粒物。  
如若不是，请勿使用。  
联系您的医生、药师或护士。

检查激活窗口  
是否为橙色。

### 步骤 2 安装针头并摘下针头帽



务必使用**新的**针头激活。  
去除外针头帽的保护性密封条  
在将针头固定到注射笔上时，将针头与注射笔对齐并保持平直。



暴露针头时，小心切勿刺伤自己。  
摘下内外针头帽。保留外针头帽-稍后用于取下针头。

### 步骤 3 拉出注射按钮



一直向外拉注射按钮，直至拉不出。



现在箭头将指向针头方向

### 步骤 4 按住注射按钮以排出多余的液体



将针头朝向适合的容器（如纸杯或纸巾），以收集要丢弃的多余液体。  
将注射按钮按到底。您可能会感觉到或听到“咔嗒”一声。  
按住注射按钮，缓慢数到5，以排出最后几滴液体。



如果没有液体排出，请参阅“问题与解答”部分。  
检查激活窗口是否已变成了白色。

### 步骤 5 注射笔已激活

切勿重复激活此注射笔。

在激活与首次注射之间无需更换针头。  
首次注射请直接参阅第 3 节 – 步骤 C。

## 第 3 节 – 注射笔的每日使用

激活窗口为白色时，仅按本节所示操作。  
每日仅注射二剂。



步骤 A. 拉下笔帽，检查注射笔



检查液体。液体应无色透明且不含颗粒物。如若不是，请勿使用。如果有气泡，请参阅“问题与解答”部分。

检查注射笔中的剂量数。如剂量刻度中黑色柱塞所示。

确认激活窗口为白色。如果窗口为橙色，则返回第 2 节。

检查注射笔上的标签，以确保您使用的药物正确。

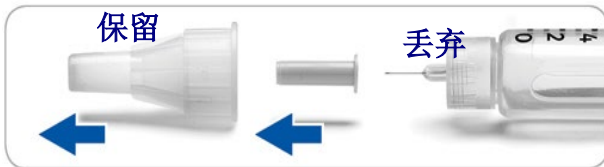
### 步骤 B. 安装新针头并摘下针头帽



每次注射务必使用**新的**针头。

去除外针头帽的保护性密封条。

在将针头固定到注射笔上时，将针头与注射笔对齐并保持平直。



暴露针头时，小心切勿刺伤自己。

摘下内外针头帽。保留外针头帽 – 用于稍后取下针头。

### 步骤 C. 拉出注射按钮

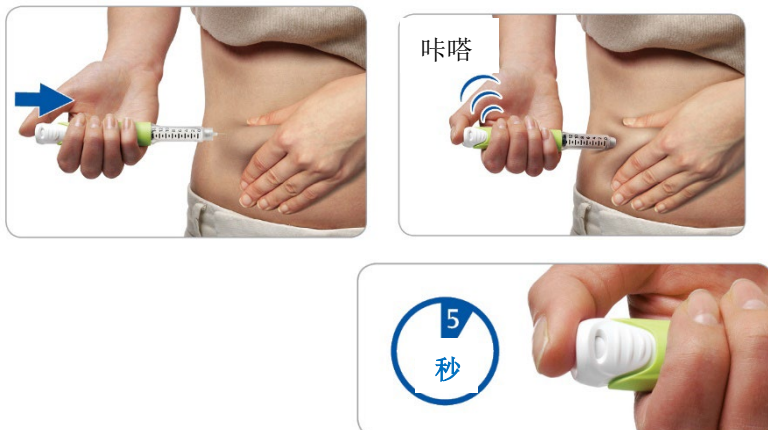


一直向外拉注射按钮直至拉不出。



现在箭头将指向针头方向

#### 步骤 D. 按住注射按钮以注射药物



捏紧皱褶的皮肤，插入针头（参见“注射部位”）。

将注射按钮按到底。您可能会听到“咔嗒”一声。

保持按压住注射按钮，缓慢数到 5，以注入全部剂量。

现在已完成给药。将针头拔出皮肤。

#### 步骤 E. 每次注射后，取下针头并丢弃

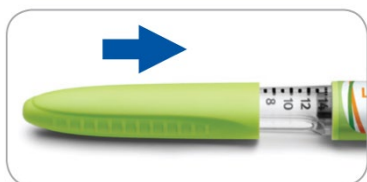


将外针头帽放置到平面上。将针头插入外针头帽。

戴上外针头帽。



挤压外针头帽以夹住针头，用它将针头从笔上取下。



咨询您的药师如何丢弃您不再使用的针头。

套上笔帽。

**步骤 F. 每次注射时，重复第 3 节中的所有步骤**  
将激活后使用 14 天的注射笔丢弃，即使笔中还有药物剩余。

### 激活和丢弃表

在下表中填写注射笔的激活日期和 14 天后的丢弃日期。

注射笔	激活日期	丢弃日期
1		

### 贮存

#### 一般信息

- 将 Lyxumia 笔置于儿童不易触及和视线之外的安全地方。
- 保持 Lyxumia 笔清洁避免灰尘和污垢。
- 每次使用后，再戴上笔帽，以避光存放。
- 切勿在标签及纸盒上规定的有效期之后使用 Lyxumia。有效期是失效当月的最后一天。

#### 激活前：

- 将尚未使用的 Lyxumia 笔存放于冰箱，2°C 至 8°C。
- 切勿冷冻 Lyxumia 笔，如果发现 Lyxumia 笔已冷冻，请勿再使用。
- 在使用前，将注射笔置于室温下预热。

#### 激活后：

- 一旦激活，应将 Lyxumia 笔置于 30°C 以下贮存，并切勿冷冻 Lyxumia 笔。
- 请勿将装有针头的 Lyxumia 笔进行保存。带有针头可能会导致污染并可能进入空气，这可能影响剂量准确性。
- Lyxumia 笔一旦激活，可以使用长达 14 天。将使用 14 天的 Lyxumia 笔丢弃，即使笔中还有药物剩余。

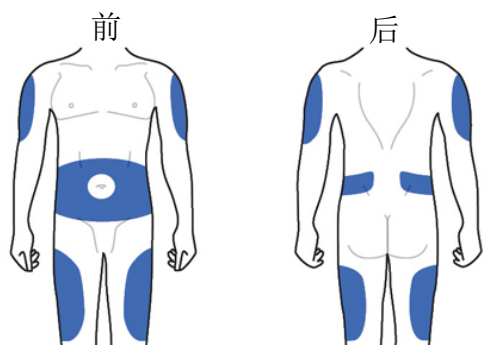
### 丢弃

- 在丢弃 Lyxumia 笔之前，应再戴上笔帽。
- 丢弃 Lyxumia 笔，咨询您的药师如何丢弃您不再使用的药物。

### 维持

- 操作 Lyxumia 笔时应谨慎。
- 可以使用湿布擦拭 Lyxumia 笔的外部以保持清洁。
- 请勿浸泡、冲洗或把液体滴于（润滑）Lyxumia 笔，因为这可能使其损坏。
- Lyxumia 笔损坏时切勿使用。请勿尝试修理注射笔。

### 注射部位



Lyxumia 应在上图以蓝色标示的任何部位进行皮下注射，这些部位为腹部、大腿或上臂。咨询您的医生、药师或护士如何正确地注射。

### 问题与解答

#### **如果我忘记激活 Lyxumia 笔，或在激活前我已经对自己进行了注射，我该怎么办呢？**

如果您在激活注射笔之前已经对自己进行了注射，请勿给予自己第 2 次注射以进行纠正。联系您的医生、药师或护士，咨询有关监测您血糖的建议。

#### **如果在笔芯中有气泡，我该怎么办呢？**

笔芯中有小气泡属于正常现象。它们对您无害。您的剂量将不会有误，并且可以继续按照说明使用。如需帮助，请联系您的医生、药师或护士。

#### **如果在激活期间没有液体排出，我该怎么办呢？**

针头可能堵塞或安装有误。将针头从笔上取下，安装上一个新的针头，并仅重复步骤 4 和 5。如果仍无液体排出，您的 Lyxumia 笔可能已损坏。切勿再使用这支 Lyxumia 笔。求助于您的医生、药师或护士。

#### **如果注射按钮很难按到底，我该怎么做呢？**

针头可能堵塞或安装有误。将针头从皮肤拔出，并从笔上取下。安装上一个新的针头，并仅重复步骤 D 和 E。如果注射按钮仍然很难按到底，您的 Lyxumia 笔可能已损坏。切勿再使用这支 Lyxumia 笔。求助于您的医生、药师或护士。

如果您有任何关于 Lyxumia 或关于糖尿病的问题，咨询您的医生、药师或护士，或拨打当地赛诺菲的电话，参见 Lyxumia 说明书。