

核准日期: 2024年06月18日
修改日期: 2024年06月28日
修改日期: 2024年12月30日
修改日期: 2025年07月10日

*生物类似药是指支持此生物制品获得上市批准的数据已证明该生物制品与国家药品监督管理局批准的参照药高度相似, 并且没有临床意义上的差异。本品说明书与原研产品说明书保持一致。

利拉鲁肽注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告: 甲状腺C细胞肿瘤风险

详细了解风险信息请参见说明书

·利拉鲁肽在临床相关的暴露水平可能导致啮齿类动物甲状腺C细胞肿瘤。尚不清楚利拉鲁肽是否导致了人类甲状腺C细胞肿瘤, 包括甲状腺髓样癌(MTC), 因为临床或非临床研究均无法确定其与人类的相关性。
·利拉鲁肽不得用于有MTC既往史或家族史患者以及2型多发性内分泌肿瘤综合征患者(MEN 2)。

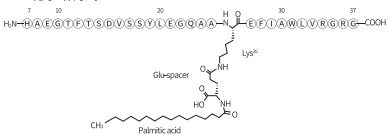
【药品名称】

通用名称: 利拉鲁肽注射液
商品名称: 贝乐林
英文名称: Liraglutide Injection
汉语拼音: Lilalutai Zhusheyue

【成份】

活性成份: 利拉鲁肽(通过基因重组技术, 利用大肠杆菌生产的人胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物)。
化学名称: Arg³⁵Lys³⁶(N_ε-(γ-Glu(N_α-十六烷基)))-GLP-1 [7-37]

化学结构式:



分子式: C₁₇₂H₂₁₆N₄O₃₂
分子量: 3751.20 Da
本品以苯酚作为防腐剂, 每100ml本品中加入苯酚0.55g。其他成份: 磷酸氢二钠十二水合物、丙二醇(供注射用)、盐酸和/或氢氧化钠(仅作为pH调节剂)和注射用水。

【性状】

本品为无色或几乎无色的澄明液体。

【适应症】

本品适用于成人2型糖尿病患者控制血糖:
适用于单用二甲双胍或磺脲类药物最大可耐受剂量治疗后血糖仍控制不佳的患者, 与二甲双胍或磺脲类药物联合应用。

适用于降低伴有心血管疾病或2型糖尿病成人患者的主要心血管不良事件(心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中)风险。

【规格】

3ml:18mg (笔芯)。

【用法用量】

用量
为了改善胃肠道耐受性, 利拉鲁肽的起始剂量为每天0.6mg。至少1周后, 剂量应增加至1.2mg。预计一些患者将在剂量从1.2mg增加至1.8mg时可以获得, 根据临床应答情况, 为了进一步改善血糖效果, 在至少一周后将剂量增加至1.8mg。推荐每日剂量不超过1.8mg。
本品可用于与二甲双胍联合治疗, 而无需改变二甲双胍的剂量。

本品可用于与磺脲类药物联合治疗。当本品与磺脲类药物联合使用时, 应当考虑减少磺脲类药物的剂量以降低低血糖的风险(见【注意事项】)。

调整本品的剂量时, 无需进行自我血糖监测。然而, 当本品与磺脲类药物联合治疗而调整磺脲类药物的剂量时, 可能需要进行自我血糖监测。

【特殊人群】

肾功能受损患者: 轻度、中度或重度肾功能受损的患者不需要进行剂量调整。在终末期肾病患者中无治疗经验, 目前不推荐本品用于此类患者。

肝功能受损患者: 轻度或中度肝功能受损患者不需要进行剂量调整。目前不推荐本品用于重度肝功能受损患者。

【用法】

本品每日注射一次, 可在任意时间注射, 无需根据进餐时间给药。本品经皮下注射给药, 注射部位可选择腹部、大腿或者上臂。在改变注射部位和时间时无需进行剂量调整。然而, 推荐本品于每天同一时间注射, 应选择每天最为方便的时间。更多有关给药的指导参见使用及其他操作的特别注意事项。

本品不可静脉或肌内注射。

【不良反应】

安全性概况摘要

在5项大规模长期3a期临床试验中, 已有超过2,500例成人患者接受了本品单药治疗或本品与二甲双胍、磺脲类药物(加或不加二甲双胍)或二甲双胍加罗格列酮联合治疗。临床试验期间最常见的不良反应为胃肠道系统疾病: 恶心和腹泻十分常见, 呕吐、便秘、腹痛和消化不良常见。在开始利拉鲁肽治疗时, 这些胃肠道不良反应的发生频率可能更高。上述不良反应通常在治疗持续数天或数周后减轻。头痛和鼻咽炎也是常见不良反应。此外, 低血糖为常见不良反应, 而当利拉鲁肽与磺脲类药物联合使用时十分常见。重度低血糖主要发生在本品与磺脲类药物联合使用时。

不良反应列表

表1列出了本品长期3a期对照临床试验、LEADER试验(一项长期心血管结局试验)和自发自(上市后)报告的不利反应。所有事件的发生率均是基于3a期临床试验中的发生率进行计算的。

不良反应发生率与频率定义如下: 十分常见(≥1/10); 常见(≥1/100, <1/10); 偶见(≥1/1,000, <1/100); 罕见(≥1/10,000, <1/1,000); 十分罕见(<1/10,000); 不详(根据现有的数据无法评价)。在每个频率分组中, 不良反应按照严重性降低的顺序排列。

表1 长期对照3a期、心血管结局试验(LEADER)中和自发自(上市后)报告的不利反应

MedDRA 22.0系统器官分类	十分常见	常见	偶见	十分罕见
感染及侵染类疾病		鼻咽炎 支气管炎		
免疫系统疾病				速发过敏反应
代谢及营养类疾病		低血糖 食欲下降	脱水	
各类神经系统疾病		头痛 头晕		
心血管器质性疾病		心率升高		
胃肠道系统疾病	恶心 腹泻	呕吐 消化不良 腹痛 便秘 胃炎 肠气胀 腹胀 胃食管返流病 腹部不适 牙疼	胃排空延迟	肠阻塞 胰腺炎(包括坏死性胰腺炎)
肝胆系统疾病			胆石症 胆囊炎	
皮肤及皮下组织类疾病		皮疹	荨麻疹 痤疮	
肾脏及泌尿系统疾病			肾损害 急性肾衰竭	
全身性疾病及给药部位各种反应		疲乏 注射部位各种反应	不适	
各类检查		脂肪酶升高* 淀粉酶升高*		

*来自对照3b和4期临床试验, 仅来自对其测量的试验。

部分不良反应的描述

在一项本品单药治疗的临床试验中, 本品治疗组低血糖的发生率低于活性对照组(格列美脲)。最常见的不良反应为胃肠道系统疾病以及感染及侵染类疾病。

低血糖

临床试验中大部分确认的低血糖事件均为轻度。未在本品单药治疗的试验中观察到重度低血糖事件。重度低血糖比较罕见, 主要发生在本品与磺脲类药物联用时(0.02事件/患者年)。本品与磺脲类药物之外的口服抗糖尿病药物联用时所观察到的低血糖事件非常少(0.001事件/患者年)。在LEADER试验中, 利拉鲁肽组报告的严重低血糖发生率低于安慰剂组(1.0与1.5事件/100患者年; 率比估计值为0.69[0.51-0.93])。

胃肠道不良反应

当本品与二甲双胍联用时, 20.7%的患者至少报告了1次恶心事件, 12.6%的患者至少报告了1次腹泻事件。当本品与磺脲类药物联用时, 9.1%的患者至少报告了1次恶心事件, 7.9%的患者至少报告了1次腹泻事件。大部分事件均为轻至中度, 且剂量依赖性。大部分最初出现恶心症状的患者在继续治疗时, 这些症状的频率和严重程度均有降低。

在本品单药治疗的临床试验中, 本品两个剂量组中的患者在开始治疗的前几周报告的恶心的发生率(14%)比格列美脲组患者恶心的发生率(3%)高。接受本品治疗的患者恶心的发生率随时间的推移而降低, 治疗16周后, 利拉鲁肽组和格列美脲组患者恶心的发生率相似。

70岁以上患者接受本品治疗时, 可能会出现更多的胃肠道反应。轻度和中度肾功能受损(肌酐清除率分别为60-90ml/min和30-59ml/min)的患者接受本品治疗时, 可能会出现更多的胃肠道反应。

胆石症和胆囊炎

在利拉鲁肽的长期、对照、3a期临床试验中, 报告的胆石症(0.4%)和胆囊炎(0.1%)病例极少。在LEADER试验中, 利拉鲁肽组胆石症和胆囊炎的发生率分别为1.5%和1.1%, 安慰剂组分别为1.1%和0.7%。

退出

在长期(26周或更长)对照试验中, 本品治疗组患者中由于不良反应导致的退出率为7.8%, 而在对照组患者中为3.4%。本品治疗组中最常见的导致退出的不良反应为恶心(2.8%)和呕吐(1.5%)。

注射部位反应

在长期(26周或更长)对照试验中, 约2%接受本品的受试者报告了注射部位反应。这些反应通常都为轻度。

免疫原性

与其他含蛋白质或肽类的药物可能具有免疫原性相一致, 患者在接受本品治疗之后可能会产生抗利拉鲁肽抗体。平均有8.6%的患者产生了抗体。抗体形成不会导致本品疗效的降低。

胰腺炎

在本品长期、对照、3期临床试验期间已经报告了少数(<0.2%)急性胰腺炎病例。在本品上市使用中也曾报告了胰腺炎病例。在LEADER试验中, 经判定的急性胰腺炎发生率在利拉鲁肽组为0.4%, 安慰剂组为0.5% (见【注意事项】)。

过敏反应

在本品上市使用中, 已经报告了包括荨麻疹、皮疹和痒痒症在内的过敏反应。在本品上市使用中, 已经报告了少数伴随其他症状(如低血压、心悸、呼吸困难和水肿)的速发过敏反应。在本品所有长期临床试验中报告了少数(0.05%)血管性水肿。

报告疑似不良反应

药品批准上市后报告疑似不良反应十分重要, 以便对药品的受益/风险平衡进行持续监测。医疗专业人士应通过国家相关报告系统报告任何疑似不良反应。

【禁忌】

以下患者禁用:

对本品活性成份或者本品中任何其他辅料过敏者。

【注意事项】

本品不得用于1型糖尿病患者或用于治疗糖尿病酮症酸中毒。本品并非胰岛素替代物。

本品不得用于有甲状腺髓样癌(MTC)既往史或家族史患者以及2型多发性内分泌肿瘤综合征患者(MEN 2)。

尚无本品在冠心病病学学会(NVHA)心功能分级为IV级的充血性心力衰竭患者中的治疗经验。目前不推荐本品用于此类患者。在炎症性肠病和糖尿病性胃轻瘫患者中的治疗经验有限。不推荐本品用于这些患者, 因为本品治疗过程中会伴随有过一性的胃肠道不良反应, 包括恶心、呕吐和腹泻。

急性胰腺炎

使用GLP-1受体激动剂的患者观察到急性胰腺炎的发生。应当告知患者急性胰腺炎的特征性症状。如果怀疑发生了胰腺炎, 应当停用本品; 如果确认患者发生了急性胰腺炎, 不应再使用本品进行治疗(见【不良反应】)。

甲状腺疾病

临床试验中, 尤其是既往有甲状腺疾病的患者中已经报告了甲状腺不良事件, 例如甲状腺肿, 此类患者应慎用本品。

低血糖

接受本品联合磺脲类药物治疗的患者发生低血糖的风险可能增加(见【不良反应】)。减少磺脲类药物的剂量可以降低低血糖的风险。

脱水

接受本品治疗的患者已经报告了包括肾功能受损和急性肾衰竭在内的脱水的体征和症状。接受本品治疗的患者, 应告知其治疗期间有发生胃肠道不良反应相关脱水的潜在风险, 应采取预防措施以避免液体耗竭。

对驾驶和机械操作能力的影响

本品对驾驶和机械操作能力没有或只有极小影响。告知患者者在驾驶和操作机械时预防低血糖发生, 特别是当本品与磺脲类药物联用时。

使用和其他操作的特别注意事项

本品仅在呈无色或几乎无色澄明时才可使用。本品不得在冷冻后使用。本品应与本注射笔相匹配的针头配合使用和给药。本品不包含注射笔和针头。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

目前在妊娠妇女中使用本品的数据尚不充分。动物试验结果提示本品具有生殖毒性(见【药理毒理】)。本品对人类的风险尚不清楚。本品不得在妊娠期使用, 此时推荐停用胰岛素。如果患者在治疗期间计划怀孕或已经怀孕, 应停止本品治疗。

哺乳

利拉鲁肽是否在人乳中分泌, 尚不清楚。动物试验结果显示, 利拉鲁肽及其结构上紧密相关的代谢产物在乳汁中含量很低。大鼠哺乳期可经给药相关的新生鼠生乳量减低(见【药理毒理】)。由于缺少相关经验, 本品不得在哺乳期内使用。

生育力

动物试验结果显示, 着床数下降。

【儿童用药】

尚未在中国18岁以下儿童和青少年中确定本品的安全性和有效性。尚未获得相关数据。

【老年用药】

根据一项在健康受试者中进行的药代动力学研究以及对患者(18至80岁)的群体药代动力学数据分析的结果, 年龄不会对利拉鲁肽的药代动力学产生与临床相关的影响。因此, 不需要根据年龄进行剂量调整。

【药物相互作用】

在体外研究中已经证实, 利拉鲁肽和其他活性物质之间发生与细胞色素P450和血浆蛋白结合有关的药代动力学相互作用的可能性极低。

利拉鲁肽对胃排空的轻度延迟可能会影响同时使用的口服药物的吸收。相互作用研究并未显示药物的吸收出现了任何与临床相关的延迟。因此无需调整剂量。少数经本品治疗的患者至少报告了1次严重腹泻事件。腹泻可能会影响同时使用的口服药物的吸收。

本品是诺和力®(利拉鲁肽注射液)的生物类似药*
*生物类似药是指支持此生物制品获得上市批准的数据已证明该生物制品与国家药品监督管理局批准的参照药高度相似, 并且没有临床意义上的差异。本品说明书与原研产品说明书保持一致。

华法林和其他香豆素衍生物

尚未进行任何药物相互作用研究。不能排除本品与溶解性较差或治疗指数较窄的活性成分(如华法林)发生具有临床意义的相互作用的可能性。接受华法林或其他香豆素衍生物治疗的患者开始接受本品治疗后, 推荐进行更为频繁的国际标准化比值(INR)监测。

非热应激

利拉鲁肽不会改变非热应激单次给药1000mg之后的总体暴露。非热应激的峰值浓度(C_{max})降低了31%, 而达峰时间(t_{max})中位数延迟了15分钟。与非热应激合用时不需要进行剂量调整。

阿托伐他汀

利拉鲁肽对阿托伐他汀单次给药40mg之后的总体暴露没有产生具有临床意义的改变。因此, 阿托伐他汀与本品合用时不需要进行剂量调整。在利拉鲁肽的作用下, 阿托伐他汀的峰值浓度(C_{max})降低了38%, 而中位达峰时间(t_{max})从1小时延长至3小时。

灰黄霉素

利拉鲁肽不会改变灰黄霉素单次给药500mg之后的总体暴露。灰黄霉素的峰值浓度(C_{max})增加了37%, 而达峰时间(t_{max})中位数未发生变化。灰黄霉素和其他低溶解度和高渗透性的药物与本品合用均不需要进行剂量调整。

地高辛

单次给予地高辛1mg同时合用利拉鲁肽可使地高辛的AUC降低16%, C_{max}降低31%, t_{max}从1小时延长至1.5小时。基于上述结果, 无需调整地高辛给药剂量。

赖诺普利

单次给予赖诺普利20mg同时合用利拉鲁肽可使赖诺普利的AUC降低15%, C_{max}降低27%。达到赖诺普利峰值浓度的中位t_{max}从6小时延长至8小时。基于上述结果, 无需调整赖诺普利给药剂量。

口服避孕药

单次给予一种口服避孕药之后, 利拉鲁肽分别使乙炔雌二醇和左炔诺孕酮的峰值浓度(C_{max})增加了12%和13%。利拉鲁肽使两种成分的达峰时间(t_{max})延长了1.5小时。对乙炔雌二醇或左炔诺孕酮的总体暴露没有产生具有临床意义的影响。因此, 合用利拉鲁肽预期不会影响口服避孕药的避孕效果。

胰岛素

尚未对本品与胰岛素联用进行评价。

配伍禁忌

添加至本品的物质可能会导致利拉鲁肽的降解。在未经过配伍禁忌研究的情况下, 本品不得与其他药品混合。

【药物过量】

在临床试验和上市后使用中, 已报告的药物过量所使用的剂量高达推荐维持剂量的40倍(72mg)。总体上, 患者报告了重度恶心、呕吐、腹泻和重度低血糖。

如果发生药物过量, 应根据患者的临床体征和症状采取适当的支持治疗。应观察患者的脱水临床体征, 并监测血糖。

【临床药理】

药效学效应

改善血糖的作用持续时间为24小时, 能够通过降低2型糖尿病患者的空腹及餐后血糖而改善血糖控制。

在2型糖尿病患者中, 单次给予利拉鲁肽可以观察到胰岛素分泌率以葡萄糖浓度依赖的模式增加(图1)。

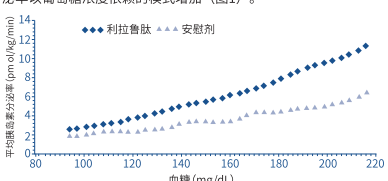


图1 2型糖尿病患者(N=10)单次接受7.5 μg/kg (约0.7 mg)的利拉鲁肽或安慰剂后, 在逐级递增的葡萄糖输注期间的平均胰岛素分泌率(ISR)与葡萄糖浓度的关系

临床疗效和安全性
改善血糖控制以及降低心血管疾病发病率和死亡率都是2型糖尿病治疗的重要部分。

5项双盲、随机、对照3a期成人临床试验对本品控制血糖的效果进行了评价。与安慰剂相比, 利拉鲁肽治疗可使糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹血糖和餐后血糖产生具有临床和统计学意义的改善。

这些研究共入选了3,978例接受治疗的2型糖尿病患者(2,501例患者接受了本品治疗, 其中53.7%为女性, 46.3%为男性, 797例患者(508例接受本品治疗)的年龄≥65岁, 而113例患者(66例接受本品治疗)的年龄≥75岁)。

此外, 在1,901例患者中对本品进行了另外六项临床试验, 包括4项非盲、随机、对照临床试验(分别包括464、658、323和177例受试者)以及一项在2型糖尿病合并中度肾功能受损的受试者中进行的非盲、随机、对照临床试验(279例患者)。

在9,340例具有心血管高危风险的2型糖尿病患者中, 进行了一项大型心血管结局试验(LEADER试验)。

血糖控制

表2为一项为期52周关于本品单药治疗经过饮食和运动或一种口服抗糖尿病药物(OAD)血糖控制不佳受试者的临床试验结果。

表2 本品单药治疗糖尿病受试者52周临床试验结果

受试者例数(N)	1.8mg利拉鲁肽	1.2mg利拉鲁肽	安慰剂	格列美脲
HbA _{1c} (%) (均数)	246	251	248	
基线	8.19	8.18	8.23	
自基线的变化	-1.14	-0.84	-0.51	
HbA _{1c} <7%的患者(%)				
所有患者	50.9	42.8	27.8	
既往接受饮食控制的受试者	62.0	58.3	30.8	
体重(kg) (均数)				
基线	92.6	92.1	93.3	
自基线的变化	-2.45	-2.05	-1.12	

在持续26周的试验中, 与安慰剂相比, 本品与二甲双胍、格列美脲或二甲双胍加罗格列酮联用可使患者的HbA_{1c}出现持续的降低, 并且具有统计学意义(p<0.0001)(见表3和表4)。

表3 本品与二甲双胍联用和本品与格列美脲联用两项为期26周临床试验结果

与二甲双胍联合治疗	1.8mg利拉鲁肽+二甲双胍*	1.2mg利拉鲁肽+二甲双胍*	安慰剂+二甲双胍*	格列美脲+二甲双胍*
受试者例数(N)	242	240	121	242
平均HbA _{1c} (%)				
基线	8.4	8.3	8.4	8.4
自基线的变化	-1.00	-0.97	0.09	-0.98
HbA _{1c} <7%的患者(%)				
所有患者	42.4	35.3	10.8	36.3
既往OAD单药治疗	66.3	52.8	22.5	56.0
平均体重(kg)				
基线	88.0	88.5	91.0	89.0
自基线的变化	-2.79	-2.58	-1.51	0.95

与格列美脲联合治疗	1.8mg利拉鲁肽+格列美脲*	1.2mg利拉鲁肽+格列美脲*	安慰剂+格列美脲*	罗格列酮+格列美脲*
受试者例数(N)	234	228	114	231
平均HbA _{1c} (%)				
基线	8.5	8.5	8.4	8.4
自基线的变化	-1.13	-1.08	0.23	-0.44
HbA _{1c} <7%的患者(%)				
所有患者	41.6	34.5	7.5	21.9
既往OAD单药治疗	55.9	57.4	11.8	36.1
平均体重(kg)				
基线	83.0	80.0	81.9	80.6
自基线的变化	-0.23	0.32	-0.10	2.11

尺寸	320×170mm
品名/规格	利拉鲁肽注射液 3ml:18mg (笔芯)
材质	双胶纸60g

1罗格列酮4mg/日；2格列美脲4mg/日；3二甲双胍2000mg/日。

表4 本品与二甲双胍加罗格列酮和本品与格列美脲加二甲双胍联合治疗两项26周临床试验结果

与二甲双胍联合治疗	1.8mg利拉鲁肽+二甲双胍 ^a +罗格列酮 ^b	1.2mg利拉鲁肽+二甲双胍 ^a +罗格列酮 ^b	安慰剂+二甲双胍 ^a +罗格列酮 ^b	N/A
受试者例数(N)	178	177	175	
平均HbA _{1c} (%)				
基线	8.56	8.48	8.42	
自基线的变化	-1.48	-1.48	-0.54	
HbA _{1c} <7%的患者(%)				
所有患者	53.7	57.5	28.1	
平均体重(kg)				
基线	94.9	95.3	98.5	
自基线的变化	-2.02	-1.02	0.60	

与二甲双胍+格列美脲联合治疗	1.8mg利拉鲁肽+二甲双胍 ^a +格列美脲 ^b	N/A	安慰剂+二甲双胍 ^a +格列美脲 ^b	甘精胰岛素+二甲双胍 ^a +格列美脲 ^b
受试者例数(N)	230		114	232
平均HbA _{1c} (%)				
基线	8.3		8.3	8.1
自基线的变化	-1.33		-0.24	-1.09
HbA _{1c} <7%的患者(%)				
所有患者	53.1		15.3	45.8
平均体重(kg)				
基线	85.8		85.4	85.2
自基线的变化	-1.81		-0.42	1.62

^a甘精胰岛素为开放治疗并根据下列指南进行剂量调整。由患者在研究者的指导下进行甘精胰岛素剂量的调整。

表5 甘精胰岛素剂量调整指南

自我监测空腹血糖 (PPG)	甘精胰岛素剂量的增加 (IU)
≤5.5mmol/l (≤100mg/dl)	无需调整
>5.5<6.7mmol/l (>100且<120mg/dl)	0-2IU ^a
≥6.7mmol/l (≥120mg/dl)	2IU

^a按照患者根据上一次访视时的情况（例如按照患者是否出现了低血糖事件）制定的个体化建议。二甲双胍2000mg/日；罗格列酮4mg每日两次；格列美脲4mg/日。
与格列美脲相比，本品单药治疗52周可使HbA_{1c}显著降低(p<0.0014)并且作用持久。

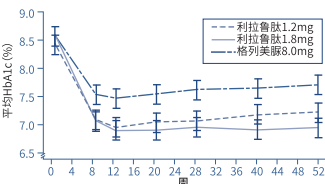


图2 本品用于既往接受饮食和运动控制血糖的患者时，HbA_{1c}水平降低至7%以下且持续12个月

基线HbA_{1c}超过9.5%的患者接受本品单药治疗后HbA_{1c}平均降低了2.1%，而在联合用药研究中接受本品的患者HbA_{1c}的平均降低程度为1.1-2.5%。

在肾功能受损患者中的使用

一项在围术期糖尿病合并中度肾功能受损患者中开展的双盲试验，评估了在胰岛素泵和/或口服降糖药物治疗基础上，加上1.8mg利拉鲁肽相较于安慰剂的有效性和安全性。结果显示，26周治疗后，利拉鲁肽在降低HbA_{1c}方面的效果优于安慰剂（-1.05%相对-0.38%）。

利拉鲁肽治疗组与安慰剂组相比，达到HbA_{1c}<7%的患者比例明显更高（52.8%相对19.5%）。两组体重均出现下降：利拉鲁肽组-2.4kg，安慰剂组-1.09kg。两组发生低血糖的风险相当。利拉鲁肽的安全性特征与其他利拉鲁肽研究中观察到的安全性特征相似。

HbA_{1c}达标患者的比例

经过52周的治疗后，本品单药治疗达到HbA_{1c}<7%的患者比例显著高于接受格列美脲治疗的患者，且差异具有统计学意义（p<0.0007）。经过26周的治疗后，接受本品与二甲双胍、格列美脲或二甲双胍加罗格列酮联合治疗的患者中达到HbA_{1c}<6.5%的比例要显著高于接受上述药物单药治疗的患者，且差异具有统计学意义（p<0.0001）。

空腹血糖

本品单用或联合一种或两种口服抗糖尿病药物治疗后可使空腹血糖降低13-43.5mg/dl (0.72-2.42mmol/l)。这种降低在治疗的前两周内即可观察到。

餐后血糖

本品可使三餐后血糖均降低，降幅为31-49mg/dl (1.68-2.71mmol/l)。

β细胞功能

根据稳态模型β细胞功能指数（HOMA-β）和胰岛素原/胰岛素的比值等检测方法，有关临床试验结果显示，本品可以改善β细胞功能。在使用本品治疗52周后，在2型糖尿病患者亚组中（N=29）证实其可以改善第1和第2时相的胰岛素分泌。

体重

本品单药治疗52周后可以观察到持续的体重减轻。

本品与二甲双胍、二甲双胍+格列美脲或二甲双胍+罗格列酮联用时在试验期间观察到1.0kg至2.8kg的体重减轻。

基线时体重指数（BMI）越大的患者，体重减轻的程度越大。心血管评估

纳入了5,607例患者（3,651例暴露于利拉鲁肽）的所有2期和3期中长期试验（持续26至100周）中的严重主要心血管不良事件（心血管死亡、心肌梗死、卒中）进行了事后分析，结果显示，与对照药（二甲双胍、格列美脲、罗格列酮、甘精胰岛素、安慰剂）相比，利拉鲁肽组的心血管风险复合终点未见增高（发生率为0.75，95%CI: 0.35至1.63）。

2型糖尿病患者动脉粥样硬化性心血管疾病患者的心血管结局试验

LEADER试验（NCT01179048）是一项多国、多中心、安慰剂对照、双盲试验。在这项研究中，9,340例血糖控制不佳的2型糖尿病患者动脉粥样硬化性心血管疾病患者被随机分配接受利拉鲁肽1.8mg或安慰剂治疗，中位持续时间为3.5年。这项研究比较了利拉鲁肽和安慰剂分别联合2型糖尿病患者标准治疗时的主要不良心血管事件风险。主要终点为从随机化至首次发生任何主要不良心血管事件（MACE）的时间，包括心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中。

入选人群为：年龄≥50岁且确诊有稳定的心血管、脑血管、外周动脉疾病、慢性肾病或NYHA心功能分级II级和III级的心力衰竭（占入选人群的80%）或年龄≥60岁且伴有其他特定的心血管疾病风险因素（占入选人群的20%）的患者。

基线时，组间人口统计学和疾病特征分布均衡。平均年龄为64岁，人群中64.3%为男性，77.5%为高加索人，10.0%为亚洲人，8.3%为黑人。在这项研究中，12.1%的人群为西班牙裔或拉丁裔。2型糖尿病的平均病程为12.8年，平均HbA_{1c}为8.7%，平均BMI为32.5kg/m²。31%的随机受试者有心肌梗死病史；39%有血流重建术既往史；11%有缺血性卒中病史，9%有症状性冠状动脉疾病史；26%有无症状性心肌梗死，14%为纽约心脏病学会（NYHA）心功能分级II级至III级的心力衰竭。基线时的平均eGFR为79mL/min/1.73m²；41.8%的患者伴轻度肾功能损害（eGFR60-90mL/min/1.73m²），20.7%的患者伴中度肾功能损害（eGFR30-60mL/min/1.73m²），2.4%的患者伴重度肾功能损害（eGFR<30mL/min/1.73m²）。

基线时，患者糖尿病的治疗情况包括：仅通过饮食和运动控制（3.9%）、仅使用口服降糖药物（51.5%）、使用口服降糖药物和胰岛素（36.7%）或仅使用胰岛素（7.9%）。基线和试验中使用的最常見的背景降糖药物为二甲双胍、磺脲类药物和胰岛素。方案排除了DPP-4抑制剂和其他GLP-1受体激动剂的使用，SGLT-2抑制剂或未获批或是未广泛使用。在基线时，对于心血管疾病和风险因素的治疗用药包括非利尿性抗高血压药（92.4%）、利尿剂（41.8%）、他汀类药物（72.1%）和小板聚集抑制剂（66.8%）。试验期间，研究者可以调整抗糖尿病药物和心血管药物，以达到当地血糖、血脂和血压的标准治疗目标，并根据当地治疗指南管理正在从急性冠脉综合征或卒中事件中恢复的患者。

对于主要分析，使用Cox比例风险模型对MACE风险性预先规定的风险界值1.3进行非劣效性检验，并在证明非劣效性的情况下对MACE的有效性进行检验。在多项检验中控制I类错误。

利拉鲁肽显著降低了MACE的发生风险。至首次发生MACE的时间的估计风险比（95%CI）为0.87（0.78，0.97）。参见图3和表6。

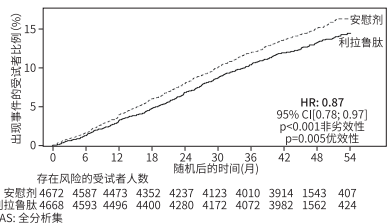


图3 Kaplan-Meier：LEADER试验中至首次发生MACE的时间（T2DM伴动脉粥样硬化性CVD的患者）

表6 LEADER试验中主要复合终点MACE及其组分的治疗效果（T2DM伴动脉粥样硬化性CVD的患者）^a

	利拉鲁肽 N=4668	安慰剂 N=4672	风险比 (95% CI) ^b
心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中复合终点(MACE)至首次发生时间 ^c	608 (13.0%)	694 (14.9%)	0.87 (0.78; 0.97)
非致死性心肌梗死 ^d	281 (6.0%)	317 (6.8%)	0.88 (0.75; 1.03)
非致死性卒中 ^d	159 (3.4%)	177 (3.8%)	0.89 (0.72; 1.11)
心血管死亡 ^d	219 (4.7%)	278 (6.0%)	0.78 (0.66; 0.93)

^a全分析集（所有随机化患者）
^b使用治疗组因为FAS的CoX-c比例风险模型
^c有效性检验p值（双侧）0.011
^d起始事件的数量和百分比

试验中99.7%的受试者可获得生命状态信息。LEADER试验期间共记录了828例死亡。大多数死亡归类为心血管死亡，治疗组之间的非心血管死亡率均相等（接受利拉鲁肽治疗的患者为3.5%，接受安慰剂治疗的患者为3.6%）。与安慰剂组相比，利拉鲁肽组至首次发生死亡的时间的估计风险比为0.85（0.74，0.97）。

利拉鲁肽同时显著降低了扩展的MACE（MACE、导致住院的不稳定型心绞痛、冠状动脉血运重建或心力衰竭治疗）和其他次要终点的风险（图4）。

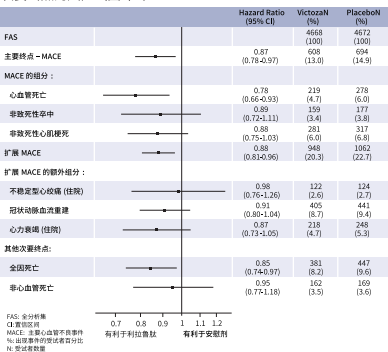


图4 单独的心血管事件类型分析森林图-FAS人群

在标准治疗的基础上，与安慰剂相比，观察到利拉鲁肽组HbA_{1c}从基线至第36个月显著且持续降低（-1.16%与-0.77%；估计的治疗差异[ETD]-0.40%[-0.45%,-0.34]）。在基线时未接受胰岛素治疗的患者中，与安慰剂相比，利拉鲁肽组对胰岛素强化治疗的需求降低了48%（HR0.52 [0.48,0.57]）。

血压和心率

在3个月试验期间，利拉鲁肽组收缩压相对基线平均降低2.3-6.7mmHg，活性对照组降低1.9-4.5mmHg。在长期临床试验（包括LEADER）中，已经观察到利拉鲁肽组心率相对基线平均增加2-3次/分钟。在LEADER试验中，未观察到心率增加对心血管事件风险的长期临床影响。

微血管评估

在LEADER试验中，微血管事件由肾病和视网膜病变亚组组成。利拉鲁肽与安慰剂至首次微血管事件发生时间的分析结果为HR 0.84 [0.73, 0.97]，平均年龄为63.5岁，平均BMI为26.9kg/m²，糖尿病的平均病程为14.8年。包括轻度（n=25）、中度（n=5）肾功能受损的患者。

主要研究终点为至首次MACE事件的时间，在接受利拉鲁肽与安慰剂治疗的中国受试者中，共报告了9例MACE事件，其中利拉鲁肽组有4例患者（8.33%），安慰剂组有5例患者（11.36%）。利拉鲁肽组与安慰剂组至首次MACE事件发生时间的分析结果为HR 0.708[0.190;2.637]。这与全部受试者的结果一致。中国受试者中观察到的心血管安全性的结果总体上也与全部受试者中的结果一致。具体临床试验结果详见表7。

表7 LEADER试验中国受试者的临床试验结果

	利拉鲁肽 N(%)	安慰剂 N(%)
FAS	48	44
主要终点-MACE	4 (8.33%)	5 (11.36%)
扩展MACE	8 (16.67%)	7 (15.91%)
至首次死亡	0 (0.0%)	4 (9.09%)
心血管死亡	0 (0.0)	1 (2.27%)
非心血管死亡	0 (0.0)	3 (6.82%)
非致死性心肌梗死	2 (4.17%)	3 (6.82%)
非致死性卒中	3 (6.25%)	1 (2.27%)
冠状动脉血运重建术	3 (6.25%)	4 (9.09%)
不稳定型心绞痛（住院）	3 (6.25%)	3 (6.82%)
心力衰竭（住院）	1 (2.08%)	0 (0.00)

缩写语：FAS：全分析集；MACE：主要心血管不良事件。

药理作用

利拉鲁肽是一种肽类人胰高血糖素样肽-1（GLP-1）受体激动剂，其97%的氨基酸序列与内源性人GLP-1（7-37）同源。GLP-1（7-37）占血液中所有内源性GLP-1的20%以下，与GLP-1（7-37）相似，利拉鲁肽可活化GLP-1受体。GLP-1受体是一类膜结合细胞表面受体，在胰腺β细胞中通过刺激性G蛋白Gs，与腺苷酸环化酶偶联。当葡萄糖浓度升高时，利拉鲁肽可以增加细胞内环腺苷酸（cAMP），从而导致胰岛素释放。当血糖浓度下降并趋于正常时，胰岛素分泌减少。利拉鲁肽还可以葡萄糖依赖性减少胰高血糖素分泌。血糖水平降低的机制还涉及胃排空延迟。

毒理学研究

利拉鲁肽Ames试验、体外周血淋巴细胞染色体畸变试验、大鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

雌性大鼠在交配前4周和交配期间，皮下注射利拉鲁肽0.1、0.25和1.0mg/kg/d，在1.0mg/kg/d剂量下，雄性动物生育力未见有直接的不良影响，根据血药AUC计算，该剂量产生的全身暴露约为最大推荐人剂量（MRHD）下人暴露的11倍。

雌性大鼠交配期2周至妊娠第17天，皮下注射利拉鲁肽0.1、0.25和1.0mg/kg/d，根据血药AUC计算，3个剂量产生的全身暴露均分别为MRHD下人暴露的0.8、3和11倍。在1mg/kg/d剂量组中，早期胚胎死亡数略有增加。所有剂量下均可见胎儿异常以及在肾脏和输尿管、颅骨不规则骨化和骨化过程完全状态。在1.0mg/kg/d剂量下可见斑状肝脏和较轻的肋骨扭结。发生率超过同期和历史对照的胎前畸形为：0.1mg/kg/d剂量下口咽部畸形和/或喉管口状狭窄、0.1和0.25mg/kg/d剂量下脐膨出。

免妊娠期第6天至第18天，皮下注射利拉鲁肽0.01、0.025和0.05mg/kg/d，根据血药AUC计算，妊娠兔的全身暴露均小于MRHD时的人暴露。在所有剂量下，胎仔体重降低，严重胎仔异常的总体发生率呈剂量依赖性增加。在0.01mg/kg/d（肾脏、肩胛骨）、≥0.01mg/kg/d（眼、前肢）、0.025mg/kg/d（脑、尾和椎椎、心血管和心脏、脐）、≥0.025mg/kg/d（胎骨）和0.05mg/kg/d（颅骨、大血管）剂量下，畸形的发生率超过同期和历史对照。不规则骨化和/或骨骺发育畸形见于颅骨和颌骨、椎骨和肋骨、胸骨、

骨盆、尾骨和肩胛骨；还可可见剂量依赖性轻微骨骺变异。内脏异常见于血管、肺、肝脏和食管。所有给药组可见胆囊双叶或分叉，但对对照组未见类似情况。

雌性大鼠在妊娠第6天至断乳或第24天终止哺乳期间，皮下注射利拉鲁肽0.1、0.25和1.0mg/kg/d，根据血药AUC计算，全身暴露均分别为MRHD时人暴露的0.8、3和11倍。大多数给药组分娩周期均延迟。给药组新生幼仔的平均体重小于对照组。1.0mg/kg/d剂量组分娩的雌性大鼠出现血运和激动行为。给药组F2子代大鼠出生至出生后第14天的平均体重低于对照组，但各组差异均未达到统计学意义。

致癌性

CD-1小鼠104周致癌性试验中，皮下注射给予利拉鲁肽0.03、0.2、1.0和3.0mg/kg/d，根据血药AUC计算，全身暴露量分别为MRHD时人暴露量的0.2、2、10和45倍。和1.0mg/kg/d剂量组可见良性甲状腺C细胞腺瘤，发生率呈剂量依赖性增加，雌性小鼠发生率分别为13%和19%，雌性小鼠分别为6%和20%。对照组或0.03和0.2mg/kg/d剂量组未见上述C细胞腺瘤。3.0mg/kg/d剂量组33%的雌性动物出现给药相关的恶性C细胞腺瘤。在小鼠致癌性试验中甲状腺C细胞肿瘤为罕见。

3.0mg/kg/d剂量组雌性动物给药部位皮肤和皮下组织出现给药相关的纤维肉瘤发生率增加。这些纤维肉瘤为注射部位药物局部浓度过高所致；临床使用的制剂中利拉鲁肽浓度（6mg/mL）为上述3.0mg/kg/d剂量组给药所用制剂浓度（0.6mg/mL）的10倍。

SD大鼠104周致癌性试验中，皮下注射给予利拉鲁肽0.075、0.25和0.75mg/kg/d，根据血药AUC计算，全身暴露量分别为MRHD时人暴露量的0.5、2和8倍。雄性大鼠给予利拉鲁肽0.25和0.75mg/kg/d，良性甲状腺C细胞腺瘤发生率增加，与给药相关；各组雌性动物发生率分别为12%、16%、42%和46%。雄性动物发生率分别为10%、27%、33%和56%。利拉鲁肽各给药组雌性动物中，可见恶性甲状腺C细胞腺瘤发生率增加，各组发生率分别为2%、8%、6%和14%；0.25和0.75mg/kg/d剂量组雌性动物也可见发生率增加，分别为4%和6%。在大鼠致癌性试验中甲状腺C细胞腺瘤为罕见。

小鼠试验结果显示，利拉鲁肽引起的C细胞增生依赖于GLP-1受体，未激活甲状腺癌的原癌基因突变选择（RET）。

小鼠和大鼠中甲状腺C细胞肿瘤与人类的相关性尚未明确，尚无证据支持临床研究或非临床研究证据。

【药代动力学】

吸收

利拉鲁肽经皮下注射后的吸收比较缓慢，在给药后8-12小时达到最大浓度。单次皮下注射利拉鲁肽0.6mg之后，利拉鲁肽的最大浓度估计值为9.4nmol/l（平均体重约73kg）。在1.8mg的利拉鲁肽剂量水平下，利拉鲁肽的平均稳态浓度（AUC₀₋₂₄）达到约34nmol/l（平均体重约76 kg）。

利拉鲁肽的暴露量随体重增加而降低。利拉鲁肽的暴露程度随剂量成比例增加。单次给予利拉鲁肽，药时曲线下面积（AUC）的个体内变异系数为11%。

利拉鲁肽皮下注射后的绝对生物利用度约为55%。

分布

皮下注射后的表观分布容积为11-17L。

利拉鲁肽静脉注射后的平均分布容积为0.07L/kg。利拉鲁肽可与血浆蛋白广泛结合（>98%）。

代谢

单次给予健康受试者放射标记的[³H]-利拉鲁肽的24小时内，血液中的主要成分为利拉鲁肽原形药物。检测到两种少量代谢产物（分别为总血放射活性暴露的4%和<5%）。尿液和粪便中的放射标记物主要以与大分子蛋白类的方式进行治疗，尚无特定器官被确定为主要的清除途径。

清除

[³H]-利拉鲁肽给药后，在尿液和粪便中没有检测到完整的利拉鲁肽。所给予的放射性中仅有少部分作为利拉鲁肽相关的代谢产物经尿液或粪便排泄（分别是6%和5%）。尿液和粪便中的放射标记物在前6天内排泄，分别对应于三种少量的代谢产物。

利拉鲁肽单次皮下注射后的平均清除率约为1.2L/小时，清除半衰期约为13小时。

特殊人群

性别：对男性及女性患者的群体药代动力学数据分析结果以及一项在健康受试者中进行的药代动力学研究结果显示，性别不会对利拉鲁肽的药代动力学产生具有临床意义的差异。

种族来源：一项包含白人、黑人、亚洲人和西班牙人受试者的群体药代动力学分析的结果显示，种族差异不会对利拉鲁肽的药代动力学产生与临床相关的差异。

肥胖：群体药代动力学分析提示，体重指数（BMI）不会对利拉鲁肽的药代动力学产生显著影响。

肾功能受损：一项基于药代动力学临床评价了利拉鲁肽在不同程度肾功能受损受试者中的药代动力学。与健康受试者相比，轻至中度肾功能受损受试者的利拉鲁肽暴露降低了13-23%。重度肾功能受损（Child Pugh评分>9）受试者的利拉鲁肽暴露显著降低（44%）。

肾功能受损：与肾功能正常的受试者相比，肾功能受损受试者的利拉鲁肽暴露降低。轻度（肌酐清除率，CrCl50-80ml/min）/中度（CrCl30-50ml/min）以及重度（CrCl<30ml/min）肾功能受损和需要透析的终末期肾病受试者的利拉鲁肽暴露分别降低了33%、14%、27%和28%。与此类似，在一项为期26周的临床试验中，2型糖尿病患者合并中度肾功能受损（肌酐清除率30-59 ml/min，见【临床试验】）的患者的利拉鲁肽暴露量与一项入选肾功能正常或轻度肾功能受损的2型糖尿病患者试验相比降低了26%。

【贮藏】

2~8℃避光保存，不可冷冻。
首次使用后，应在30℃以下冷藏或冷藏于2℃~8℃冰箱中，不可冷冻；首次使用后的有效期为30天。

应当告知患者在每次注射后按照当地的要求丢弃注射针头，同时，销毁本品时切勿带有针头。这可以避免污染、感染和渗漏，同时确保保持准确。

【包装】

3ml:18mg(笔芯)：本品包装为笔式注射器用透明玻璃套筒、笔式注射器用溴化丁基橡胶活塞、笔式注射器用合金铝盖。

包装规格：(11支装, (2)1支装, 内附1支笔式注射器(型号：BZ-V4；医疗器械注册证编号：苏械注准20192140057)，(3)10支装)。

【有效期】

30个月。

【执行标准】

国家药品监督管理局标准YB500412024。

【批准文号】

国药准字S20240026。

【上市许可持有人】

企业名称：正大天晴药业集团股份有限公司
注册地址：江苏省连云港市郁州南路369号

邮政编码：222062
电话号码：0518-85804002

传真号码：0518-85806524
网址：<http://www.ctta.com>

健康咨询电话：4007885028

【生产企业】

企业名称：连云港润众制药有限公司
生产地址：连云港市海州区天齐路9号

邮政编码：222002
电话号码：0518-86075992

尺寸 320×170mm

品名/规格 利拉鲁肽注射液 3ml:18mg(笔芯)

材质 双胶纸60g