

核准日期：2019 年 05 月 05 日

修改日期：2020 年 08 月 07 日

2022 年 12 月 30 日

2023 年 06 月 12 日

2023 年 08 月 14 日

聚乙二醇洛塞那肽注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告：甲状腺 C 细胞肿瘤的风险

- 聚乙二醇洛塞那肽在大鼠中高剂量暴露时可引起甲状腺 C 细胞肿瘤，但未知在人体中是否会引起甲状腺 C 细胞肿瘤的发生，包括甲状腺髓样癌（MTC），因为目前未在人体研究中发现与甲状腺 C 细胞相关的不良事件（见【注意事项】）。
- 在有甲状腺髓样癌（MTC）个人或家族史患者和多发性内分泌肿瘤综合征 2 型（MEN-2）患者中禁用聚乙二醇洛塞那肽（见【禁忌】）。

【药品名称】

通用名称：聚乙二醇洛塞那肽注射液

商品名称：孚来美

英文名称：Polyethylene Glycol Loxenatide Injection

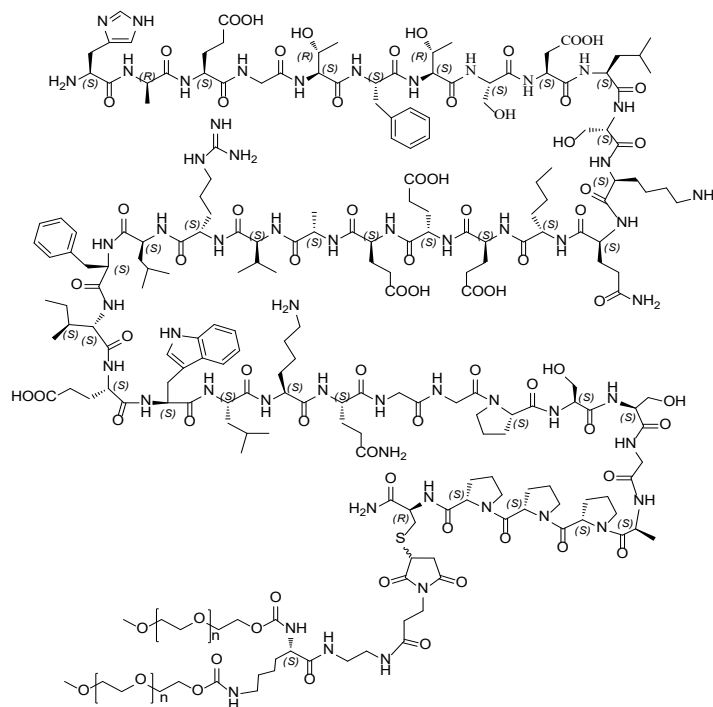
汉语拼音：Juyi'erchun Luosainatai Zhusheye

【成份】

本品主要成份为聚乙二醇洛塞那肽。

化学名称：组氨酸-D-丙氨酸-谷氨酸-甘氨酸-苏氨酸-苯丙氨酸-苏氨酸-丝氨酸-门冬氨酸-亮氨酸-丝氨酸-赖氨酸-谷氨酰胺-正亮氨酸-谷氨酸-谷氨酸-谷氨酸-丙氨酸-缬氨酸-精氨酸-亮氨酸-苯丙氨酸-异亮氨酸-谷氨酸-色氨酸-亮氨酸-赖氨酸-谷氨酰胺-甘氨酸-甘氨酸-脯氨酸-丝氨酸-丝氨酸-甘氨酸-丙氨酸-脯氨酸-脯氨酸-脯氨酸-硫-[(3R)-1-{3-[(2-{N^α,N^ε-二[ω-甲氧基聚(氧乙烯基)羰基]赖氨酸胺}-乙基)氨基]-3-氧丙基}-2,5-二氧吡咯烷-3-基]半胱氨酸胺。

化学结构式：



分子式：C₂₁₀H₃₂₅N₅₅O₆₉S·(C₂H₄O)_{2n}

分子量：44212.65±4000Da

辅料：醋酸钠、醋酸、甘露醇和注射用水。

【性状】

本品为无色或几乎无色的澄明液体。

【适应症】

本品配合饮食控制和运动，单药或与二甲双胍联合，用于改善成人2型糖尿病患者的血糖控制。

【规格】

(1)0.5ml : 0.1mg(以C₁₈₇H₂₈₈N₅₀O₅₉S计);

(2)0.5ml : 0.2mg(以C₁₈₇H₂₈₈N₅₀O₅₉S计)。

【用法用量】

单药治疗：对于饮食控制和运动基础上血糖控制不佳的患者，本品推荐起始剂量为0.1mg，每周（7天）一次腹部皮下注射，如血糖控制效果不满意，可增加到0.2mg，每周一次。

联合治疗：对于二甲双胍基础用药血糖控制不佳的患者，本品推荐剂量为0.1mg，每周一次。

应每周（7天）给药一次，可以在一天中任何时间（进餐前或进餐后）使用。忘记注射

时，如果与下次计划注射时间超过3天，可以立即给予补充注射；如果与下次计划注射时间少于或等于3天，则无需补充注射。两针之间应至少间隔3天。改变给药计划后应重新调整注射时间表。

不能静脉或肌肉注射。建议经常变换腹部注射部位，避免长期注射腹部同一部位。

每次注射前应检查药品，如注射液出现颗粒或溶液出现浑浊不透明，切勿使用。

针对预灌封注射器的使用说明：注射时，一手拇指和食指轻轻将注射部位的皮肤及皮下脂肪轻轻提起，另一手持注射器，针头斜面向上，与皮肤保持 30~40° 倾斜角度或垂直快速刺入皮下（低体重患者建议 30~40° 角进针）。进针尝试根据皮下脂肪厚度，通常针头刺入深度为 0.5~1.0cm，回抽无回血后注入药液。

针对笔式注射器的使用说明：市售的胰岛素注射笔不适用于本品，本品需装配于配套的笔式注射器中使用，使用方法及注意事项详见配套笔式注射器使用说明书。

特殊人群用药说明：

肾功能不全患者：轻度肾功能不全患者无需调整剂量，中度肾功能不全患者如需使用应降低剂量。本品未在重度肾功能不全患者中开展研究。

尚无肝功能不全患者临床数据。

老年人用药剂量无需调整。

不建议 18 岁以下患者使用本品。

【不良反应】

聚乙二醇洛塞那肽的临床研究总共进行了13个临床试验，总共约1200多人至少注射了1次（表1）。

表 1. 本品在临床试验不同阶段的用药/暴露程度

临床试验	用药人数	本品剂量范围	本品用药时间
I 期合计	307	0.05-0.65 mg	1-14 周
III 期合计	930	0.1-0.2 mg	24-52 周

本品进行了单药治疗及与二甲双胍联合治疗的两个III期试验，均包括了24周的核心治疗期及28周的延伸治疗期，总治疗时间为52周。安全性结果均显示本品主要的不良反应为胃肠道不良反应，这与胰高血糖素样肽-1（GLP-1）受体激动剂的药理作用机制有关。胃肠道不良反应主要为：恶心、呕吐、腹泻等，但发生率均较低，而且多为一过性，严重程度多为轻中度，无重度不良反应。临床试验中，有低血糖事件发生，但是发生率较低。详细的不良反应如下：

● 胃肠道不良反应

1. 单药治疗

单药治疗24周后,安慰剂组、本品0.1mg和0.2mg组总体不良反应发生率分别为15.45%、13.49%、28.33%。0.2mg组不良反应发生率高于安慰剂组和0.1mg组,主要由于较高的胃肠道不良反应所致。常见的胃肠道不良反应包括恶心、呕吐、腹泻等。其中恶心和呕吐的发生率与剂量成正相关,严重程度多是轻度或者中度,且多为一过性。单药治疗核心期各组发生率 $\geq 5\%$ 的不良反应详情见表2:

表 2 单药治疗核心期各组发生率 $\geq 5\%$ 的不良反应 (%)

不良反应	安慰剂 (N=123)	本品 0.1mg (N=126)	本品 0.2mg* (N=120)
恶心	0	3.17	8.33
呕吐	0	2.38	6.67
腹泻	2.44	2.38	5.00

注: N=例数

*按照本品 0.2mg 组发生率降序排序。

进入延伸期后,胃肠道系统不良反应发生率较核心期降低,未发生 $\geq 5\%$ 的不良反应。

2. 二甲双胍合并治疗

联合二甲双胍核心期治疗 24 周后,安慰剂组、本品 0.1mg 组和 0.2mg 组总体不良反应发生率分别为 7.7%、10.4%、17.4%。和单药治疗试验一样,0.2mg 治疗组不良反应率与 0.1mg 组、安慰剂组比有升高趋势,这主要是由较高的胃肠道不良反应所致。延伸期不良反应发生率较核心期明显下降。核心期和延伸期均未发生 $\geq 5\%$ 的不良反应。

● 低血糖

单药治疗各组低血糖发生率均较低,核心期低血糖发生率见表3,无严重低血糖发生;进入延伸期后,各组低血糖发生率均 $< 2\%$ 且无剂量相关性;无严重低血糖发生。

与二甲双胍合用24周,低血糖发生率见表3。各组低血糖发生率均较低且未见剂量相关性,所有低血糖均为轻度。延伸期各组低血糖发生率均 $< 2\%$ 且无剂量相关性;无严重低血糖发生。

表 3 本品单药及与二甲双胍合并治疗核心期低血糖发生率

	安慰剂	本品 0.1mg	本品 0.2mg
	% (N)	% (N)	% (N)
单药治疗	0.81(123)	1.59(126)	1.67(120)
与二甲双胍合并治疗	0.5(182)	2.2(183)	0.6(178)

注: N=例数

● 注射部位不良反应:

单药治疗试验在0.2mg治疗组有一例受试者在核心期内出现6次注射部位反应，研究者判断与研究药物可能有关，严重程度为1级（轻度）。该受试者完成52周随访，在延伸期未出现注射部位不良反应。

与二甲双胍联合治疗试验0.2mg治疗组一例受试者在延伸期出现1次注射部位出血，研究者判断与研究药物可能有关，严重程度为1级（轻度）。

● **免疫原性：**

患者在接受本品治疗后可能会产生抗药抗体。单药和二甲双胍联合治疗试验总共分析了来自977名受试者的血清样本，51名受试者检出阳性抗体，总抗体阳性率为5.2%，各治疗组抗体发生率不超过6.73%。在24周时，抗体阳性的受试者0.1mg治疗组（5例）HbA1c下降0.5%、0.2mg治疗组（4例）HbA1c升高0.13%，而抗体阴性的受试者在0.1mg治疗组（264例）HbA1c下降1.0%、0.2mg治疗组（250例）HbA1c下降1.2%；在52周时，抗体阳性的35例受试者，平均HbA1c降低0.26%，抗体阴性的751例受试者，平均HbA1c降低0.97%。阳性抗体可能对疗效产生一定的影响。

● **肝毒性**

本品未对肝脏产生有害影响。两个III期试验核心期的肝功能相关不良事件总数为26人，占全体受试者2.9%。核心期肝功能异常不良事件发生率，安慰剂组为2.0%（6例），本品0.1mg治疗组为3.2%（10例），本品0.2mg治疗组为3.4%（10例），在0.2mg治疗组除1例受试者因既往合并乙肝、酒精性肝硬化代偿期而肝功能相关异常达到3级，研究者判断可能无关，其他肝功能异常均为轻中度，大部分受试者转归为恢复/治愈。延伸期不良事件和核心期相当。

● **脂类代谢**

未发现本品对脂类代谢有影响。

● **其它**

单药及与二甲双胍合并治疗的两个III期试验中发生率 $\geq 1\%$ 的不良反应见下表。

表 4 在各组发生率≥1%的不良反应 (%)

	不良反应	安慰剂	本品 0.1mg	本品 0.2mg	
		(N=123)	(N=126)	(N=120)	
单药治疗 核心期	恶心	0	3.17	8.33	
	呕吐	0	2.38	6.67	
	腹泻	2.44	2.38	5.00	
	食欲下降	0.81	0.79	4.17	
	腹胀	0.81	1.59	3.33	
	头晕	0	0.79	2.50	
	反胃	0	0.79	1.67	
	低血糖	0.81	0.79	1.67	
	腹部不适	0	0	1.67	
	胃肠障碍	0	0	1.67	
	丙氨酸氨基转移酶升高	0	0	1.67	
	头痛	0	0	1.67	
	便秘	0	0	1.67	
	乏力	0	1.59	0	
	尿蛋白存在	1.63	0	0	
	颈痛	1.63	0	0	
	不良反应	安慰剂/本品	本品	安慰剂/本品	本品
		0.1mg ¹ (N=53)	0.1mg (N=119)	0.2mg ² (N=56)	0.2mg (N=105)
单药治疗 延伸期	腹胀	0	0	3.57	1.90
	腹部不适	0	0	1.79	1.90
	恶心	0	0.84	1.79	0.95
	低血糖	0	1.68	0	0.95
	耳鸣	0	1.68	0	0
	腹泻	0	0.84	3.57	0
	高尿酸血症	1.89	0	0	0
	食欲下降	0	0	1.79	0
	肝功能异常	1.89	0	0	0
	盆腔炎	0	0	1.79	0
	阴道感染	1.89	0	0	0
	丙氨酸氨基转移酶升高	0	0	1.79	0
	骨质疏松症	1.89	0	0	0
	蛋白尿	0	0	1.79	0
	腹痛	1.89	0	1.79	0
	菌群失调	1.89	0	0	0
	胃炎	1.89	0	0	0
	心肌缺血	1.89	0	0	0
外周动脉梗阻性疾病	1.89	0	0	0	

不良反应	安慰剂+二甲双胍	本品 0.1mg +二甲双胍	本品 0.2mg +二甲双胍
	(N=182)	(N=183)	(N=178)
腹泻	0.5	3.3	3.9
恶心	0.5	0.5	3.9
食欲下降	1.1	1.1	3.4
腹胀	0	1.1	2.8
呕吐	0	0.5	2.8
胃肠障碍	0.5	0.5	2.2
腹部不适	0	0.5	1.7
腹痛	0.5	0.5	1.1
乏力	0	0	1.1
低血糖	0	1.1	0

不良反应	本品 0.1mg+二甲双胍	本品 0.2mg+二甲双胍	安慰剂/本品 0.1mg+二甲双胍 ³	安慰剂/本品 0.2mg+二甲双胍 ⁴
	(N=161)	(N=156)	(N=79)	(N=77)
低血糖	0.6	1.3	0	1.3
恶心	0	1.3	0	2.6
腹部不适	0	1.3	1.3	0
高脂血症	0	1.3	0	1.3
腹泻	1.2	0.6	0	0
腹胀	0	0.6	0	1.3
丙氨酸氨基转移酶升高	1.9	0	0	0
天门冬氨酸氨基转移酶升高	1.2	0	0	0
高尿酸血症	0.6	0	1.3	0
呕吐	0.6	0	0	2.6
食欲下降	0	0	1.3	2.6
血红蛋白降低	0	0	0	1.3
脂质升高	0	0	1.3	0
肾损害	0	0	1.3	0
肝脏功能异常	0	0	0	1.3

注：N=例数

1 安慰剂/本品 0.1mg (N=53) 表示核心期安慰剂组有 53 例在延伸期转为使用本品 0.1mg;

2 安慰剂/本品 0.2mg (N=56) 表示核心期安慰剂组有 56 例在延伸期转为使用本品 0.2mg;

3 安慰剂/本品 0.1mg+二甲双胍 (N=79) 表示核心期安慰剂联合二甲双胍有 79 例在延伸期转为使用本品 0.1mg 联合二甲双胍;

4 安慰剂/本品 0.2mg+二甲双胍 (N=77) 表示核心期安慰剂联合二甲双胍 77 例在延伸期转为使用本品 0.2mg 联合二甲双胍。

【禁忌】

禁用于甲状腺髓样癌、甲状腺髓样癌家族史或有多发性内分泌肿瘤综合征 2 型(MEN-2) 的患者。

对聚乙二醇洛塞那肽或本品中任何组份既往有严重过敏反应的患者禁用。

【注意事项】

- 甲状腺髓样癌（MTC）：临床前动物试验中发现本品高剂量下可致大鼠甲状腺C细胞腺瘤。虽然在本品临床试验中未发现与甲状腺C细胞相关的不良反应，而且无充分证据表明本品会导致人体甲状腺C细胞肿瘤的发生，包括MTC，但仍然建议有甲状腺髓样癌、甲状腺髓样癌家族史或有多发性内分泌肿瘤综合征2型(MEN-2)的患者禁用本品。
- 急性胰腺炎：因GLP-1受体激动剂类药物有少数急性胰腺炎不良事件报告，如果患者有明确的胰腺炎病史，不建议使用本品。如接受本品治疗的患者出现剧烈的腹痛并伴有呕吐时，应该怀疑有发生急性胰腺炎的可能，需立即停止使用本品，并同时进行治疗。本品在1200多例受试者中进行过临床试验，仅二甲双胍合并治疗试验中报告1例急性胰腺炎严重不良事件，该受试者为0.2mg剂量组，在急性胰腺炎发作前有暴饮暴食病史，因此判断与研究药物可能无关。
- 因本品主要不良反应为胃肠道不良反应，包括：恶心、呕吐和腹泻，因此不建议有严重胃肠道疾病患者使用本品。
- 对驾驶和机械操作能力的影响：尚未研究本品对驾驶和机械操作能力的影响。应告知患者在驾驶和操作机械时预防低血糖发生。
- 过敏反应：未在临床研究中发现有过敏反应；如果在使用本品时出现过敏反应，应立即停止使用并给予医学对症处理。
- 本品不得用于1型糖尿病患者或治疗糖尿病酮症酸中毒。
- 建议在中度肾功能不全（肌酐清除率 $<60\text{ml/min}$ ）患者使用本品时降低剂量，当中度肾功能不全患者在使用本品时，从0.1mg上升到0.2mg剂量时需慎重。因未在重度（肌酐清除率 $<30\text{ml/min}$ ）及终末期肾功能不全受试者中进行研究，因此不建议在上述患者中使用本品。
- 对2个III期试验的受试者进行心脑血管不良事件汇总分析，结果显示在核心期各组不良事件发生率未见明显差异，安慰剂、本品0.1mg剂量组、0.2mg剂量组的不良事件发生率分别是2.6%、1.0%和4.4%，不良反应发生率安慰剂组为0.3%（1例），本品治疗组均未见心脑血管不良反应发生，延长用药（最长为52周）亦未见相关不良事件发生率升高。
- 在临床试验中未发现本品对肝脏和脂质代谢的不良影响，而且GLP-1类降糖药物未见报道GLP-1对肝脏引起损害。另外，PEG-肽类物质主要由尿中排出，少量从胆汁和粪

中排出，导致肝功能异常也很少有报道。但本品尚无肝功能不全患者中研究数据，不建议肝功能异常患者使用。对于长期使用本品的患者应关注肝功能和脂质代谢的影响。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

本品尚未在妊娠期妇女中进行充分和对照良好的研究。不建议在妊娠期妇女中使用本品。

哺乳期妇女

目前尚未明确本品能否通过乳汁分泌。不建议哺乳期妇女使用本品。

【儿童用药】

尚未明确18岁以下患者中使用本品的安全性和有效性。因此，不建议18岁以下患者使用本品。

【老年用药】

本品未在年龄大于78岁的患者中进行研究。有限的临床数据显示，老年患者用药无需调整剂量。

【药物相互作用】

关于胃排空

GLP-1 受体激动剂类药物通常有延缓胃排空的作用，但同类药物的胃排空试验没有检测到 GLP-1 对口服药物吸收有任何临床相关程度的影响，因而本品未进行专门的胃排空试验。对于接受需经胃肠道快速吸收的口服药物的患者，建议谨慎使用。对于一些延长释放制剂，由于胃部停留时间延长所致的释放增加可能会略增加药物暴露。

在健康受试者中分别进行了本品与地高辛、华法林和辛伐他汀的药物间相互作用研究。在这些试验中，本品对上述药物的药代动力学不存在具有临床意义的影响，地高辛、华法林和辛伐他汀在临床上与本品合并使用时无需调整剂量。

地高辛

在健康受试者中，与单独服用地高辛相比，地高辛（0.5 mg、单剂量）与重复剂量的本品（每次 0.2 mg、每周 1 次、连续 5 周）合用，地高辛的 T_{max} 、 C_{max} 和 AUC 无明显改变，合并用药时地高辛的肾清除率略微降低（12.8%， 5.82 ± 1.25 L/h 相对于 6.68 ± 1.23 L/h）。

华法林

在健康受试者中，与单独服用华法林相比，华法林（5 mg、单剂量）与重复剂量的本品（每次 0.2 mg、每周 1 次、连续 5 周）合用后，S-华法林和 R-华法林的 C_{max} 和 AUC 均无明显变化，也未观察到华法林药效学（根据 PT、INR 反应评估）特性的显著改变。

辛伐他汀

在健康受试者中，与单独服用辛伐他汀相比，辛伐他汀（40 mg、单剂量）合用重复剂量的本品（每次 0.2 mg、每周 1 次、连续 5 周）后，辛伐他汀在合并用药和单独给药条件下 C_{max} 的几何均数比为 97.9% (73.2%, 131%)， AUC_{0-24} 的几何均数比为 81.9% (64.8%, 103%)；辛伐他汀酸在合并用药和单独给药条件下 C_{max} 的几何均数比为 132% (107%, 164%)， AUC_{0-24} 的几何均数比为 121% (102%, 143%)。结果显示，本品可使辛伐他汀体内暴露量略降低，辛伐他汀酸体内暴露量略增加，但未呈现明显临床意义，建议临床使用无需进行剂量调整。

【药物过量】

在发生药物过量的事件中，应按照患者临床体征和症状开始适当支持治疗。

【临床试验】

1. 单药治疗

在单药治疗 2 型糖尿病患者的 III 期试验中，一共随机入组 406 例受试者，分别接受本品 0.1mg、0.2mg 或安慰剂每周一次皮下注射治疗，总的研究时间包括 24 周的核心治疗期及 28 周延伸治疗期，疗效结果显示如下：

- 主要疗效指标：用药 24 周后，本品 0.1mg、0.2mg 相对于安慰剂组能够更显著地改善 HbA1c 水平，且 0.2mg 组降低 HbA1c 的效果强于 0.1mg 组；
- 用药 24 周后，本品 0.1mg 组、0.2mg 组 HbA1c < 6.5% 和 < 7% 达标率、给药后空腹血浆葡萄糖两治疗组均优于安慰剂组且有显著差异；用药 24 周及 52 周，与安慰剂组相比，各组体重、血压、血脂方面的下降均不显著；
- 本品 0.1mg、0.2mg 持续治疗 52 周时仍能维持 HbA1c 的降低水平。
- 单药治疗核心期（24 周）各疗效指标结果请参见表 5，单药治疗延伸期（25-52 周）各疗效指标结果请参见表 6。

表 5 本品单药治疗 24 周（核心期）后疗效结果汇总（FAS）

	安慰剂QW	本品0.1 mg QW	本品0.2 mg QW
全分析集 (N)	121	124	116
HbA1c (%) (均值)			
基线	8.62	8.50	8.54
较基线变化 (LSM)	-0.15	-0.99	-1.34
与安慰剂组差值 (LSM)		-0.84*	-1.20*
95%置信区间		(-1.12, -0.57)	(-1.47, -0.92)
HbA1c <7%患者 (%)	15.70	34.68	46.55
与安慰剂组间比较p值		<0.0001	<0.0001
HbA1c <6.5%患者 (%)	4.96	17.74	26.72
与安慰剂组间比较p值		<0.0001	<0.0001
空腹血糖 (mmol/L)			
基线	9.91	9.06	9.17
较基线变化 (LSM)	0.58	-0.65	-1.17
与安慰剂组差值 (LSM)		-1.23*	-1.75*
95%置信区间		(-1.93, -0.53)	(-2.46, -1.04)
餐后2小时血糖 (mmol/L)			
基线	16.56	15.57	15.35
较基线变化	-0.92	-1.57	-2.42
三组间比较p值		0.0524	

LSM = 最小二乘均数； N = 每组患者数； QW = 每周一次

* P<0.0001，治疗组比安慰剂组

表 6 本品单药治疗 52 周（延伸期）后疗效结果汇总（FAS）

	安慰剂/本品0.1 mg ¹ QW	本品0.1 mg QW	安慰剂/本品0.2 mg ² QW	本品0.2 mg QW
全分析集 (N)	51	113	52	103
HbA1c (%) (变化)				
治疗后-治疗前(Mean±SD)	-0.96±1.24	-0.85±1.26	-1.20±1.37	-1.15±1.35
组内比较	t	5.50	7.12	6.34
	P	<0.0001	<0.0001	<0.0001
HbA1c <7%患者 (%)	29.41	37.17	36.54	42.72
HbA1c <6.5%患者 (%)	11.76	19.47	19.23	26.21
空腹血糖 (mmol/L)				
治疗后-治疗前(Mean±SD)	-1.18±2.57	-0.32±2.27	-1.64±2.37	-0.75±2.38
组内比较	t	3.26	1.49	4.94
	P	0.0020	0.1385	<0.0001

注：N = 每组患者数； QW = 每周一次

1 安慰剂/本品 0.1mg 表示核心期安慰剂组在延伸期转为使用本品 0.1mg；

2 安慰剂/本品 0.2mg 表示核心期安慰剂组在延伸期转为使用本品 0.2mg。

2. 与二甲双胍合用治疗

在本品和二甲双胍(≥1500 mg/日)联合治疗的III期试验中,总共随机入组573例受试者,分别接受每周一次本品0.1mg、0.2mg或安慰剂皮下注射治疗,总的研究时间包括24周的核心治疗期及28周延伸治疗期。疗效结果显示如下:

- 主要疗效指标：用药 24 周后，安慰剂组、本品 0.1mg 组、0.2mg 组相对于安慰剂能够显著地改善 HbA1c 水平，但本品两个剂量组之间未见明显差别；
- 用药24周后，本品0.1mg组、0.2mg组HbA1c<6.5%和<7%达标率、给药后空腹及餐后2小时血浆葡萄糖均优于安慰剂组且有显著差异；
- 与安慰剂相比，本品在体重、血压、血脂方面的下降均不显著；
- 本品0.1mg、0.2mg持续治疗52周时仍能维持HbA1c的降低水平。

与二甲双胍联合治疗（24周）各治疗组疗效指标结果详情请参见表7，联合治疗延伸期（28-52周）各疗效指标结果请参见表8：

表7本品联合二甲双胍治疗24周（核心期）后疗效结果汇总（FAS）

	本品 0.1mg QW +二甲双胍	本品 0.2mg QW + 二甲双胍	安慰剂 QW+ 二甲双胍
全分析集 (N)	179	175	179
HbA1c (%) (均值)			
基线	8.5	8.5	8.6
较基线变化 (LSM)	-1.16	-1.12	-0.36
与安慰剂组差值 (LSM)	-0.81**	-0.79**	
95%置信区间 ^a	(-1.02, -0.59)	(-1.01, -0.58)	
HbA1c ≤7%患者 (%)	41.9	42.9	20.1
95%置信区间	(34.4, 49.4)	(35.2, 50.5)	(14.0, 26.3)
HbA1c ≤6.5%患者 (%)	19.6	24.0	8.4
95%置信区间	(13.5, 25.6)	(17.4, 30.6)	(4.0, 12.7)
空腹血糖 (mmol/L)			
基线	9.4	9.6	9.9
较基线变化	-1.39	-1.46	-0.52
三组间比较 P 值	<0.001		
餐后 2 小时血糖 (mmol/L)			
基线	16.1	16.0	16.5
较基线变化	-1.81	-1.95	-0.67
三组间比较 P 值	0.009		

LSM = 最小二乘均数； N = 每组患者数； QW = 每周一次

** P<0.001，治疗组比安慰剂组

表 8 本品联合二甲双胍治疗 52 周（延伸期）后疗效结果汇总（FAS）

	安慰剂/本品0.1 mg QW +二甲双胍 ¹	本品0.1 mg QW +二甲双胍	安慰剂/本品 0.2 mgQW +二甲双胍 ²	本品 0.2 mg QW +二甲双胍
全分析集 (N)	78	158	77	154
HbA1c (%) (变化)				
治疗后-治疗前(Mean±SD)	-1.10±1.103	-0.86±1.311	-0.86±1.236	-0.80±1.141
HbA1c <7%患者 (%)	44.9	33.5	41.6	36.4
HbA1c <6.5%患者 (%)	21.8	13.9	24.7	19.5
空腹血糖 (mmol/L)				
治疗后-治疗前(Mean±SD)	-1.74±2.518	-1.08±2.883	-1.31±2.266	-1.07±2.812

注：N = 每组患者数；QW = 每周一次

1 安慰剂/本品 0.1mg+二甲双胍表示核心期安慰剂联合二甲双胍在延伸期转为使用本品 0.1mg 联合二甲双胍；

2 安慰剂/本品 0.2mg+二甲双胍表示核心期安慰剂联合二甲双胍在延伸期转为使用本品 0.2mg 联合二甲双胍。

【药代动力学】

吸收

健康受试者单次上臂皮下注射本品0.1 mg~0.3 mg后，平均达峰时间约为118小时，暴露量（以 C_{max} 和AUC计）与剂量呈比例增加。与低剂量相比，0.3 mg多次给药后的暴露量增加幅度低于剂量增加比例。

与腹部皮下注射相比，上臂皮下注射暴露量（以 C_{max} 和AUC计）均降低，相对生物利用度约为70%，两种给药方式达峰时间无显著差异。

2型糖尿病患者上臂皮下多次注射本品0.05 mg~0.3 mg后，平均达峰时间约为67小时。暴露量（以AUC和 C_{max} 计）随剂量增大而增加，但增加幅度低于剂量增加比例。0.05 mg组2型糖尿病患者连续五次给药后，血药浓度达稳态，0.1 mg~0.3 mg组2型糖尿病患者连续四次给药后血药浓度达稳态。

0.05 mg~0.3 mg多次给药的稳态暴露量相对于单次给药的暴露量有蓄积，平均蓄积比约为2.555~3.266。

分布

健康受试者中，0.1 mg~0.3 mg单次给药的平均表观分布容积为2.91~3.13 L。2型糖尿病患者中，0.1 mg~0.3 mg多次给药的平均表观分布容积为2.72~5.43 L。

代谢和清除

聚乙二醇洛塞那肽是一种化学合成多肽PEG衍生化产物，经典生物转化研究尚未进行。

临床前研究已证实，聚乙二醇洛塞那肽在大鼠体内，主要以原形通过肾脏清除。健康受试者0.1 mg~0.3 mg单次给药体内平均药物清除率约为13.37~14.73 mL/h，平均半衰期约为144~155小时。2型糖尿病患者0.1 mg~0.3 mg单次给药体内平均清除率约为14.55~19.54 mL/h，平均半衰期约为104~121小时。

特殊人群

肾功能不全：

肾功能不全受试者药代动力学研究结果显示，相对于正常肾功能受试者，轻度肾功能不全患者使用本品0.2mg后 AUC_{0-inf} 增加 13.1%，C_{max}降低14.4%；中度肾功能不全患者使用本品后 AUC_{0-inf} 增加 100.7%，C_{max}增加29.1%。

肝功能不全：

本品未进行急性或慢性肝功能受损患者的药代动力学研究。

老年患者：未在老年患者中进行PK研究。

儿童：未在儿童患者中进行PK研究。

性别：

根据人体药代动力学研究和III期临床试验人群亚组分析的结果，性别未对本品药代动力学产生有临床意义的影响。

体重：

无需根据体重指数调整剂量。本品单药和联合二甲双胍合并治疗2型糖尿病的2个III期试验中，按体重指数（BMI） $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ 及 $< 24 \text{ kg/m}^2$ 对受试者进行分层亚组分析，结果未显示两亚组之间疗效的差别。临床研究未纳入BMI $< 20.0 \text{ kg/m}^2$ 和 $> 40.0 \text{ kg/m}^2$ 的受试者。

【贮藏】

遮光，密闭，冷藏（2~8℃）保存。

【包装】

0.5ml : 0.1mg包装：

- （1）预灌封注射器组合件（带注射针），1支/盒。
- （2）笔式注射器单独包装。笔芯（卡式瓶）由笔式注射器用硼硅玻璃套筒、笔式注射器用溴化丁基橡胶活塞、笔式注射器用铝盖（含垫片）组成，1支/盒。

0.5ml : 0.2mg包装：

- （1）预灌封注射器组合件（带注射针），1支/盒。
- （2）笔式注射器单独包装。笔芯（卡式瓶）由笔式注射器用硼硅玻璃套筒、笔式注射

器用溴化丁基橡胶活塞、笔式注射器用铝盖（含垫片）组成，1支/盒；4支/盒。

【有效期】

36个月。

【执行标准】

YBH05272022

【批准文号】

(1) 0.5ml : 0.1mg(以C₁₈₇H₂₈₈N₅₀O₅₉S计) 国药准字H20190024

(2) 0.5ml : 0.2mg(以C₁₈₇H₂₈₈N₅₀O₅₉S计) 国药准字H20190025

【药品上市许可持有人】

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：江苏省连云港经济技术开发区

【生产企业】

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：连云港经济技术开发区东晋路5号

邮政编码：222069

客户服务电话：4008285227 周一至周五 9:00-17:00（节假日除外）

网 址：<http://www.hansoh.cn>

602543B02