中美华东 利鲁平®

修改日期：2023年03月28日
修改日期：2023年08月25日
2024年02月27日
2025年06月18日

利鲁平®（利拉鲁肽注射液）是诺和力®（利拉鲁肽注射液）的生物类似药*

利拉鲁肽注射液说明书

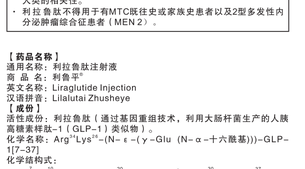
请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

警告：甲状腺C细胞肿瘤风险

详细的警告信息请参见说明书

- 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。尚不清楚利拉鲁肽能否导致人类甲状腺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：利鲁平®
英文名称：Liraglutide Injection
汉语拼音：Lilalutai Zhusheye
【规格】
活性成分：利拉鲁肽（通过基因重组技术，利用大肠杆菌生产的人胰高糖素样肽-1（GLP-1）类似物）。
化学名称：Arg^{34}Lys^{26}-(N-ε-(γ-Glu（N-α-十六酰基)))-GLP-1[7-37]
化学结构式：



分子式：$C_{172}H_{265}N_{43}O_{51}$
分子量：3751.20 Da
本品以苯酚作为抑菌剂，每100ml 本品中加入苯酚0.55g。
其他成分：磷酸氢二钠、丙二醇、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等渗液体；pH=8.15。
【适应症】
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。
- 适用于单用或作为仓储胰岛的2型糖尿病成人患者的首要心血管不良事件（心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中）风险。

适用于需要长期体重管理的成人患者，作为低热量饮食和增加运动的辅助治疗：成人患者的初始体重指数（BMI）为：
- ≥30kg/m^2（肥胖），或
- ≥27kg/m^2（超重），并伴有至少一种体重相关的合并症（例如高血压、2型糖尿病或血脂异常）

【规格】
3ml:18mg（预填充注射笔）
【用法和用量】
用量
成人2型糖尿病患者控制血糖：
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。预计一些患者在将剂量从1.2mg增加至1.8mg时可以获益，根据临床应答情况，为了进一步改善降糖效果，在至少一周后可将剂量增加至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。
长期体重管理：
本品的初始剂量为每日0.6mg，持续1周，然后按表1中的剂量增加时间表使用以尽量减少胃肠道不良反应（见【不良反应】）。本品的推荐剂量为每日3mg。

表1 剂量递增时间表

周	每日剂量
1	0.6 mg
2	1.2 mg
3	1.8 mg
4	2.4 mg
5及以上	3 mg

如果患者在剂量递增期间不能耐受增加的剂量，可考虑将剂量递增再延迟约1周，若连续两周耐受不良，请考虑暂停用药。
如果患者不能耐受每日3mg的剂量，应停用利拉鲁肽。因利拉鲁肽在低剂量（0.6、1.2、1.8和2.4mg）的有效性尚未确定。
如果使用利拉鲁肽16周，患者体重减少无法达基线值的4%以上，应停用利拉鲁肽，因为这类患者继续治疗，不能实现临床意义上的体重减轻。
如果错过一次剂量，应按照处方要求，直接使用次日剂量，无须给予额外剂量或增加剂量，以弥补错过的剂量。如果距离上次利拉鲁肽药后超过3天，患者应以0.6mg剂量按剂量递增时间表1重新开始，以减轻与重新开始治疗相关的任何胃肠道不良反应。
2型糖尿病成人
本品不应与其他GLP-1受体激动剂联合使用。
开始使用本品前，应考虑减少同时给药胰岛素或胰岛素促分泌剂（如磺脲类）的剂量，以降低低血糖的风险。需要进行血糖自我监测，以调整胰岛素或胰岛素促分泌剂剂量。
特殊人群
肾功能受损患者：对于轻度或中度肾功能（肌酐清除率≥30ml/min）的患者，不需要调整剂量。不推荐本品用于严重肾功能损害（肌酐清除率<30ml/min）的患者，因为此类人群的经验有限。
肝功能受损患者：对于轻度或中度肝损害的患者，不建议调整剂量。不推荐本品用于严重肝功能损害的患者，对轻度或中度肝损害患者应谨慎使用。
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，推荐本品在每天同一时间注射，应该选择每天最为方便的时间。更多有关给药的指导参见***使用及其他操作的注意事项***。
【不良反应】
成人2型糖尿病患者控制血糖：
安全性概况摘要
在5项大规模的长期3a期临床试验中评估本品治疗2型糖尿病的不良反应，已有超过2,500例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）联合治疗。在这些试验中评估了治疗。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率可能更高，主述不良反应通常在治疗持续数天或数周内减轻。头痛和鼻咽炎也是常见不良反应。此外，在血糖为常见的不良反应，而当利拉鲁肽与磺脲类药物联用时剂十分常见。重度低血糖主要发生在本品与磺脲类药物联用时。
不良反应列表
表2列出了利拉鲁肽长期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（上市后）报告的不良反应。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评价。
不良反应频率定义如下：十分常见（≥1/10）；常见（≥1/100，<1/10）；偶见（≥1/1,000，<1/100）；罕见（≥1/10,000，<1/1000）；十分罕见（<1/10000）；不详（根据现有的数据无法评价）。在每个频率分组中，不良反应都是按照严重性降低的顺序列出。
表2 长期对照3a期、心血管结局试验（LEADER）中和自发（上市后）报告的不良反应

MedDRA系统器官分类	十分常见	常见	偶见	罕见	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	
代谢与营养疾病		低血糖 厌食 食欲下降	脱水		
各类神经系统疾病		头痛 头晕			
心脏首调疾病		心率升高			
胃肠系统疾病	恶心 腹泻	呕吐 便秘 消化不良 上腹痛 胃炎 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***
皮肤与皮下组织疾病		皮疹	荨麻疹		
肾脏及泌尿系统疾病					急性肾衰竭 肾损害
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
在一项利拉鲁肽单药治疗的临床试验中，利拉鲁肽治疗组低血糖的发生率低于对照组（格列美脲）。最常见的不良反应为胃肠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。未在利拉鲁肽在单药治疗的试验中观察到重度低血糖事件。在与磺脲类药物联用时低血糖比较常见，主要发生在利拉鲁肽及磺脲类药物联用时（0.02事件/患者年）。利拉鲁肽与磺脲类药物合并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
利拉鲁肽与二甲双胍联用时，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。当利拉鲁肽与磺脲类药物联用时，9.1%的患者至少报告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，且呈剂量依赖性。大部分是初始治疗心应状的患者在继续治疗时，这些症状的频率和严重程度均有所降低。
在利拉鲁肽单药治疗的临床试验中，利拉鲁肽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（9%）更高。接受利拉鲁肽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。
胃肠道不良反应
70岁以上患者接受利拉鲁肽治疗时，可能会出现更多的胃肠道反应。轻度和中度胃肠道受损（肌酐清除率分别为60–90ml/min和30–59ml/min）的患者接受利拉鲁肽治疗时，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，利拉鲁肽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%。利拉鲁肽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%接受利拉鲁肽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，患者在接受利拉鲁肽治疗之后可能会产生抗利拉鲁肽抗体。平均有8.6%的患者会产生抗体。抗体形成不会导致利拉鲁肽疗效的降低。
胰腺炎
在利拉鲁肽长期，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。在利拉鲁肽上市后使用中也报告了胰腺炎病例。在LEADER试验中，经判定的急性胰腺炎发生率在利拉鲁肽治疗组为0.4%，安慰剂组为0.5%（见【注意事项】）。
过敏反应
在利拉鲁肽上市后使用中，已经报告了包括荨麻疹，皮疹和瘙痒症在内的过敏反应。在利拉鲁肽上市后使用中，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）的过敏反应。在利拉鲁肽所有长期临床试验中报告了少数（0.05%）血管性水肿。
报告超过不良反应
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/风险率做进行持续监测。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。
长期体重管理：
安全性概况摘要
已在5项双盲，安慰剂对照试验中评估本品治疗2型糖尿病的不良反应，已有超过2,500例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）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率可能更高，主述不良反应通常在治疗持续数天或数周内减轻。头痛和鼻咽炎也是常见不良反应。此外，在血糖为常见的不良反应，而当利拉鲁肽与磺脲类药物联用时剂十分常见。重度低血糖主要发生在本品与磺脲类药物联用时。
不良反应列表
表3列出了利拉鲁肽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（上市后）报告的不良反应。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评估。
不良反应频率定义如下：十分常见（≥1/10）；常见（≥1/100，<1/10）；偶见（≥1/1,000，<1/100）；罕见（≥1/10,000，<1/1000）；十分罕见（<1/10000）；不详（根据现有的数据无法评价）。在每个频率分组中，不良反应都是按照严重性降低的顺序列出。
表3成人中报告的不良反应

MedDRA系统器官类别	十分常见	常见	少见	罕见
免疫系统疾病				过敏性反应
代谢与营养疾病		低血糖*	脱水	
精神疾病		失眠**		
神经系统疾病		头晕 味觉障碍		
心脏疾病			心搏过速	
胃肠道疾病	恶心 呕吐 腹泻	口干 消化不良 胃炎 胃食管反流病 上腹痛 肠胃气胀 打嗝 腹胀	胰腺炎*** 胃排空延迟***	
肝胆疾病		胆石症***	胆囊炎***	
皮肤与皮下组织疾病			荨麻疹	
肾脏及泌尿系统疾病				急性肾衰竭 肾损害
全身性疾病及给药部位各种反应		注射部位各种反应 乏力 疲乏	不适	
各类检查		脂肪酶升高 淀粉酶升高		

* 非2型糖尿病患者接受利拉鲁肽治疗发生的事件的比例高于接受对照药物治疗的患者。
** 失眠主要发生在接受利拉鲁肽治疗的3个月内。
*** 见【注意事项】
来自对照3b和4期临床试验，3a和3b期临床试验。
部分不良反应的描述
在一项利拉鲁肽单药治疗的临床试验中，利拉鲁肽治疗组低血糖的发生率低于格列美脲（格列美脲）。最常见的不良反应为胃肠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。未在利拉鲁肽在单药治疗的试验中观察到重度低血糖事件。在与磺脲类药物联用时低血糖比较常见，主要发生在利拉鲁肽及磺脲类药物联用时（0.02事件/患者年）。利拉鲁肽与磺脲类药物合并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
在利拉鲁肽与二甲双胍联用时，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。当利拉鲁肽与磺脲类药物联用时，9.1%的患者至少报告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，且呈剂量依赖性。大部分是初始治疗心应状的患者在继续治疗时，这些症状的频率和严重程度均有所降低。
在利拉鲁肽单药治疗的临床试验中，利拉鲁肽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（9%）更高。接受利拉鲁肽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。
胃肠道不良反应
70岁以上患者接受利拉鲁肽治疗时，可能会出现更多的胃肠道反应。轻度和中度胃肠道受损（肌酐清除率分别为60–90ml/min和30–59ml/min）的患者接受利拉鲁肽治疗时，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%。
过敏反应
在利拉鲁肽上市后使用中，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）的过敏反应。在利拉鲁肽上市后使用中，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）的过敏反应。有使用另一种GLP-1受体激动剂发生过敏反应或血管性水肿病史的患者需慎用，因为尚不清楚此类患者是否会因使用本品而发生这类反应。若发生过敏反应，患者应停用本品和其他可能药物并及时就医。
胰腺炎
与其他含蛋白质或肽类的药物可能具有免疫原性相一致，患者在接受利拉鲁肽治疗之后可能会产生抗利拉鲁肽抗体。平均有8.6%的患者会产生抗体。抗体形成不会导致利拉鲁肽疗效的降低。
胰腺炎
在利拉鲁肽长期，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。在利拉鲁肽上市后使用中也报告了胰腺炎病例。在LEADER试验中，经判定的急性胰腺炎发生率在利拉鲁肽治疗组为0.4%，安慰剂组为0.5%（见【注意事项】）。
过敏反应
在利拉鲁肽上市后使用中，已经报告了包括荨麻疹，皮疹和瘙痒症在内的过敏反应。在利拉鲁肽上市后使用中，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）的过敏反应。有使用另一种GLP-1受体激动剂发生过敏反应或血管性水肿病史的患者需慎用，因为尚不清楚此类患者是否会因使用本品而发生这类反应。若发生过敏反应，患者应停用本品和其他可能药物并及时就医。
胆石症和胆囊炎
在LEADER试验中，利拉鲁肽治疗组有0.6%的患者报告发生小博过速，安慰剂组为0.1%。绝大多数报告为轻度或中度，属于个别事件。利拉鲁肽治疗组与安慰剂组在心率上的差异无临床意义。
乏力、疲乏、不适、味觉障碍和头晕
在体重管理的临床试验中，使用利拉鲁肽治疗的患者中胆石症和胆囊炎的发生率高于使用安慰剂治疗的患者。体重的大幅减轻可以增加胆石症的风险，进而造成胆囊炎，但只能部分解释利拉鲁肽较高的发生率。胆石症和胆囊炎可能导致住院和胆囊切除。应告知患者有胆石症和胆囊炎的典型症状。
体重管理
GLP-1 是食欲和卡路里摄入的生理调节剂。GLP-1受体存在于大脑中参与食欲调节的多个区域。动物试验中，外周给予利拉鲁肽引起有控负食欲的特定大脑区域，包括下丘脑。虽然利拉鲁肽就激活了已知调节食欲的大脑区域神经元，但在大鼠中还没有发现特定的大脑区域介导利拉鲁肽对食欲的影响。
毒理研究
遗传毒性
利拉鲁肽Ames试验、人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
雄性大鼠在交配前4周和交配期间，皮下注射利拉鲁肽0.1、0.25和1.0 mg/kg/d，在1.0mg/kg/d剂量下，雄性动物生育力未受到直接的不良影响，根据血浆AUC计算，该剂量产生的全身暴露约为最大推荐人用剂量（MRHD）下人暴露的11倍。雌性大鼠皮下注射1.0mg/kg，出现早期胚胎死亡增加，可见体重增长和摄食量的减少。
雌性大鼠交配前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，根据血浆AUC计算，3个剂量产生的全身暴露约分别为MRHD下人暴露的0.8、3和11倍。在1mg/kg/d剂量组中，胚胎损失和活产数略有增加。所有剂量下均可见胎仔异常以及骨骼畸形的发生率增高，但没有小规则骨化和骨化过度完全状态。在1.0mg/kg/d剂量下可见花斑状骨脏和轻微的肋骨扭结。发生率超过同期和历史对照的胎仔畸形为：0.1 mg/kg/d剂量下口唇腭畸形和/或嘴开口处狭窄，0.1和0.25mg/kg/d剂量下脐疝。
兔妊娠第6天至第18天，皮下注射利拉鲁肽0.01、0.025和0.05 mg/kg/d，根据血浆AUC计算，妊娠兔的全身暴露小于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、尾和骶椎、大血管和心脏，胚）。≥0.025 mg/kg/d（胸骨）和0.05mg/kg/d（顶骨，大脑）剂量下，畸形的发生率超过同期和历史对照。不规则骨化和/或骨骼异常见于所有和颈骨、椎骨和肋骨、胸骨、骨盆、尾骨和肩胛骨；还可见剂量依赖性轻微骨骼变异。内脏异常见于血管、肺、肝脏和食管。所有给药组可见胚囊双叶或分叉，但对照组未见类似情况。
雄性大鼠在妊娠第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，根据血浆AUC计算，全身暴露约分别为MRHD时人暴露的0.8、3和11倍。大多数幼鸡体重降低与母体体重减少有关。给药组新生幼仔的组平均体重小于对照组。1.0mg/kg/d剂量组分泌的雄性大鼠出现血癌和激动行为。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一1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，根据血浆AUC计算，全身暴露量分别为MRHD人暴露量的0.2、2、10和45倍。1.0和3.0mg/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，雄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0.2 mg/kg/d剂量组未见上述C细胞腺瘤。3.0mg/kg/d剂量组50%雌性动物出现给药相关的恶性C细胞癌。在小鼠致癌性试验中甲状腺C细胞肿瘤为罕见。3.0mg/kg/d剂量组雄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；临床使用的射剂中利拉鲁肽浓度（6mg/mL）为上述3.0 mg/kg/d剂量组给药所用制剂浓度（0.6 mg/mL）的10倍。
SD大鼠104周致癌性试验中，皮下注射给药利拉鲁肽0.075、0.25和0.75 mg/kg/d，根据血浆AUC计算，全身暴露量分别为MRHD时人暴露量的0.5、2和7倍。雄性大鼠给予利拉鲁肽0.25和0.75 mg/kg/d，良性甲状腺C细胞腺瘤发生率增加，与给药相关；各组雄性动物发生率分别为12%、16%、42%和46%。雌性动物发生率分别为10%、27%、33%和56%。利拉鲁肽各给药组雄性动物中，可见恶性甲状腺C细胞癌发生率增加，各组发生率分别为2%、8%、6%和14%；0.25和0.75 mg/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细胞癌为罕见。
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C细胞的原癌基因转染靠重排（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，尚无法通过临床研究或非临床研究确定。
【贮藏】
本品应冷藏于2℃–8℃冰箱中（勿接近冰箱的冷冻室）。不可冷冻。
首次使用后，应在30℃以下贮藏或冷藏在2℃–8℃冰箱中，不可冷冻；首次使用后的有效期为1个月。
盖上笔帽避光保存。
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，贮藏本注射笔时切勿带有针头，这可以避免污染、感染和漏液，同时能确保给药准确。
【包装】
笔芯由硼硅玻璃套筒、溴化丁基橡胶活塞及铝盖组成。
笔型注射器由聚对苯二甲酸丁二醇酯、聚缩醛和聚丙烯制成。
由笔型注射器和装有3ml溶液的笔芯组成。
每支笔含有3ml溶液，可以进行30次0.6mg、15次1.2mg、10次1.8mg、7次2.4mg和6次3mg注射。
包装规格：1支/盒。
【有效期】24个月。
【执行标准】YBS00452023。
【批准文号】国药准字S20233109。
【上市许可持有人】
名　　称：杭州中美华东制药有限公司
注册地址：杭州市莫干山路866号祥符桥
邮政编码：310011
电话号码：0571–89903388（总机），8008571016，4009057136
传真号码：0571–89903366
网　　址：www.eastchinapharm.com
【生产企业】
生产企业：杭州九源基因生物医药股份有限公司
生产地址：杭州经济技术开发区八号大街东
邮政编码：310018
联系方式：0571–86910099总机转
传　　真：0571–86911688
网　　址：www.china–gene.com

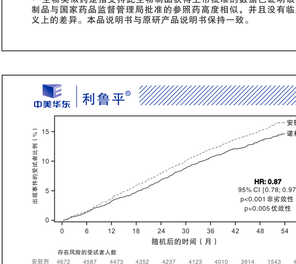


图3：Kaplan–Meier：LEADER试验中至首次发生MACE的时间（T2DM伴动脉粥样硬化性CVD的患者）

表8 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%）	0.78（0.66；0.93）

[a] 全分析集（所有随机化患者）
[b] 使用治疗作为因子的Cox–比例风险模型
[c] 优效性检验p值（双侧）0.011
[d] 首起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时间例（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，利拉鲁肽组至全因死亡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、冠状动脉血流重建或因心力衰竭住院）和其他次要终点的风险（图4）。

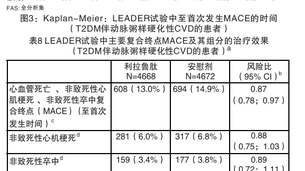


图4 单独的心血管事件类型分析森林图– FAS人群

在标准治疗的基础上，与安慰剂相比，观察到利拉鲁肽组HbA1c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%（HR 0.52 [0.48; 0.57]）。
- 血压和心率

在3a期试验期间，利拉鲁肽组收缩压相对基线平均降低2.3–6.7mmHg，适性对照药组降低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研究组中，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，共纳入中国受试者92例（利拉鲁肽组48例，安慰剂组44例），平均年龄为63.5岁，平均BMI为26.9kg/m^2，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起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%），安慰剂组由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]$^{95\%CI}$。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9。

表9 LEADER试验中国受试者的临床试验结果

终点	中国受试者	
	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%）

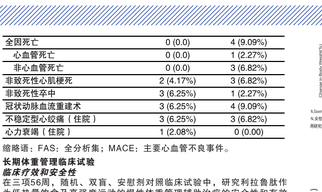


图5 从基线期至56周体重变化(%)
（左图为临床试验研究1和右图为临床试验研究2）

图6、图7显示利拉鲁肽和安慰剂从基线至56周体重减轻的过程。

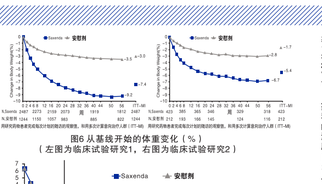
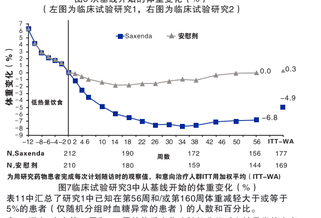


图6 从基线开始的体重变化（%）
（左图为临床试验研究1，右图为临床试验研究2）



为简明起见将糖鱼者变成每次计划随访时的观察值，和查向治疗人群ITT用加权平均（ITT–WA）

图7临床试验研究3中从基线开始的体重变化（%）

表11中汇总了研究1中已知在第56周和/或第160周体重减轻大于或等于5%的患者（仅随机分组时血糖异常的患者）的人数和百分比。

表11 研究1中在第56周和160周的体重变化（随机分组时血糖异常的患者亚群）

	利拉鲁肽 N=1505	安慰剂 N=749
平均基线体重(SD)（kg）	107.5 (21.6)	107.9 (21.8)
56周时体重减少大于或等于5%的患者数量(%)	817 (56%)	182 (25%)
160周时体重减少大于或等于5%的患者数量(%)	424 (28%)	102 (14%)
56周和160周时体重减少大于或等于 5% 的患者数量(%)	391 (26%)	74 (10%)
160周时进行体重评估的患者数量(%)	747 (50%)	322 (43%)

SD=标准偏差

包括所有进行基线体重测量的随机受试者。所有56周和160周的体重数据均为末次观测值。
利拉鲁肽对相关测量指标和心血管代谢参数的影响
研究1（非糖尿病患者）和研究2（2型糖尿病患者）的腰围和心血管代谢参数的变化分别见表12和表13。研究3 也招募了非糖尿病的患者，其结果与研究1相似。
表12临床试验研究1（非糖尿病患者）使用利拉鲁肽测量指标和心血管代谢参数的变化情况

/	利拉鲁肽 N = 2487		安慰剂 N = 1244		
	基线	相比于基线的变化（LSMean[1]）	基线	相比于基线的变化（LSMean[1]）	利拉鲁肽–安慰剂（LSMean）
腰围(cm)	115.0	–8.2	114.5	–4.0	–4.2
收缩压（mmHg）	123.0	–4.3	123.3	–1.5	–2.8
舒张压（mmHg）	78.7	–2.7	78.9	–1.8	–0.9
心率(bpm)[2]	71.4	2.6	71.3	0.1	2.5
HbA1c (%)	5.6	–0.3	5.6	–0.1	–0.2
	基线	相比于基线的%变化（LSMean[1]）	基线	相比于基线的%变化（LSMean[1]）	利拉鲁肽与安慰剂的相对差异
总胆固醇(mg/dL)[3]	193.8	–3.2	194.4	–0.9	–2.3
低密度脂蛋白胆固醇(mg/dL)[3]	111.8	–3.1	112.3	–0.7	–2.4
高密度脂蛋白胆固醇(mg/dL)[3]	51.4	2.3	50.9	0.5	1.9
甘油三酯(mg/dL)[3]	125.7	–13.0	128.3	–4.1	–7.1

基于研究药物时的最后观察结转方法。
1 经治疗、国家、性别、筛查时的糖尿病前期状态、基线BMI层、筛查时的糖尿病前期状态和BMI层之间的相互作用作为确定因素，基线值作为协变量。
2 见【不良反应】。
* 基线值为几何平均值
† 为基线中位数、中位数%变化和Hodges–Lehmann估计的治疗差异中位数

表13 研究2（2型糖尿病患者）使用利拉鲁肽相关测量和心血管代谢参数的变化情况

/	利拉鲁肽 N = 423		安慰剂 N = 212		