

本品用于改善2型糖尿病患者的血糖控制，适用于单用二甲双胍、磺酰脲类，以及二甲双胍合用磺酰脲类，血糖仍控制不佳的患者。

【规格】

(1) 5 μ g 剂量刻度注射笔： 0.25 mg/ml， 1.2 ml/支， 单次注射药量5 μ g， 内含60次注射的药量。

(2) 10 μ g 剂量刻度注射笔： 0.25 mg/ml， 2.4 ml/支)， 单次注射药量10 μ g， 内含60次注射的药量。

【用法用量】

本品的起始剂量为每次5微克(μ g)， 每日二次， 在早餐和晚餐前60分钟内(或每天的2顿主餐前;给药间隔大约6小时或更长)皮下注射。不应在餐后注射本品。根据临床应答， 在治疗1个月后剂量可增加至每次10微克， 每日二次。每次给药应在大腿、腹部或上臂皮下注射。

本品推荐用于接受二甲双胍、一种磺酰脲类、二甲双胍合用一种磺酰脲类治疗， 血糖仍控制不佳的2型糖尿病患者。在二甲双胍治疗的基础上加用本品时， 可继续使用二甲双胍的目前剂量， 因为合用本品发生低血糖而需要调整二甲双胍剂量的可能性较低。在磺酰脲类治疗基础上加用本品时， 应该考虑降低磺酰脲类的剂量， 以降低低血糖发生的风险(参见【注意事项】， 低血糖)。

本品为无色澄明液体， 当溶液有颗粒、浑浊或变色时不得使用。过有效期后不得使用。尚无本品静脉或肌肉注射的安全性和有效性资料。

注射笔使用指南

注射笔的详细操作图示和注射指导请参见本品包装盒中所附“注射笔使用手册”。

重要提示

使用本注射笔前请仔细阅读“注射笔使用手册”， 如果不完全按照使用手册操作可能会出现剂量错误、注射笔损坏或者发生感染。

- 每次使用前请检查注射笔上的标签， 确认其为自己所用的5 μ g或10 μ g注射笔。
- 每支新笔第一次使用之前， 必须按照新笔设置的要求进行设置。此设置仅在新笔第一次使用前进行。
- 如果注射笔有任何部分的破裂或损坏， 则不得使用。
- 不推荐盲人或视力损伤者使用本注射笔。如需使用应在接受过本品培训的人的帮助下使用。
- 不得将此百泌达®注射笔中的药液转移到其他注射器或药瓶中使用。

- 确认本品笔芯中的药液是澄明、无色且无颗粒物。如果不是，则不得使用。
- 请按照医务人员推荐的无菌注射技术进行操作。
- 注射笔从第1次设定后最多可用30天。首次使用至30天后，即使注射笔内尚余药液，也应丢弃。当开始使用艾塞那肽注射笔时，请将第1次使用的日期和30天后的日期记录在使用手册的空白处。

注射笔特点

- 预装注射笔内含有60次皮下注射的药量，可供30天使用。
- 对 5 μg 注射笔每次注射剂量固定为 5 微克，对 10 μg 注射笔每次注射剂量固定为 10 微克。

针头

- 本品包装盒内无注射笔针头。注射笔可使用：
 - 29(细)、30或31(更细)号规格的一次性针头。
 请咨询医生何种型号和长度的针头适合您使用。
- 每次注射都应使用新针头。每次注射完成后均应移除针头以防艾塞那肽注射液泄漏，也可防止产生气泡、减少针头堵塞而将感染的风险减到最低。
- 不得与他人共用你的注射笔或针头。
- 使用前一定要确认针头牢固地安装在注射笔上。针头未安装好之前不得按注射按钮。
- 将用过的针头弃于放锐器用的容器中或按医生的要求妥善处置。不得将注射笔在带有针头时丢弃。
- 医生及医务工作者应按当地要求或管理规定处理注射针头。

清洁

- 如果需要，可以用一块干净、潮湿的布擦拭注射笔的表面。
- 在正常使用过程中，注射笔芯顶部的外侧可能会出现一些白色的颗粒。可以用酒精纱布或酒精棉签擦去。

【不良反应】

临床研究数据

与二甲双胍、一种磺酰脲类或二者合用

全身/不良反应类型	发生频率*	
	不良反应	$\geq 1\%$ 及 $< 10\%$

胃肠道不适		
腹泻		X
消化不良	X	
胃肠道返流性疾病	X	
恶心		X
呕吐		X
一般状况和注射部位反应		
无力(多数报告为虚弱)	X	
感觉不安	X	
代谢及营养异常		
食欲下降	X	
低血糖(合用磺酰脲类)		X
低血糖(合用二甲双胍及磺酰脲类)		X
神经系统异常		
眩晕	X	
头痛	X	
皮肤及皮下组织异常		
多汗	X	

* 数据来源于3项30周安慰剂对照临床试验(艾塞那肽组N=963)

艾塞那肽与一种磺酰脲类合用，或艾塞那肽与二甲双胍及一种磺酰脲类合用，与对照组(安慰剂合用磺酰脲，或安慰剂合用一种磺酰脲及二甲双胍)相比低血糖的发生率增加，并表现出与艾塞那肽和磺酰脲类呈剂量依赖性。大多数低血糖的程度为轻到中度，可通过口服碳水化合物缓解。(见【注意事项】)

为减少与磺酰脲类合用时发生低血糖的风险，应考虑降低磺酰脲类药物的原有剂量(见【用法用量】)

然而，本品与二甲双胍合用时，相对于安慰剂合用二甲双胍对照组，低血糖的发生率并未升高。

报告的最常见的不良反应为具有剂量依赖性的轻到中度恶心。大多数治疗开始时出现恶心的患者，症状的发生频度和严重程度会随着继续治疗时间的延长而减轻。

在30周安慰剂对照研究中，患者因不良事件退出临床试验的发生率在艾塞那肽治疗组为7%，而在安慰剂组为3%。导致艾塞那肽治疗组患者退出试验的最常见不良事件为恶心(占3%)和呕吐(占1%)；在安慰剂组，<1%的患者因恶心退出试验，0%因呕吐退出试验。

在52周的开放延长试验中所观察到的不良事件类型与30周对照试验中所观察到的相似。

自发报告

自本品上市以来，报告了下述其它的不良反应：

胃肠道不适：腹胀、腹痛、嗝气、便秘、胃肠胀气(少见)，急性胰腺炎(罕见)(见注意事项)。

一般状况和注射部位反应：注射部位反应(常见)。

变态反应：过敏反应(非常罕见)。

研究发现：合用华法林时INR升高且有些报告伴有出血(见【注意事项】及【药物相互作用】)

代谢和营养异常：脱水(罕见)，通常伴有恶心、呕吐和/或腹泻，体重减轻。(见【注意事项】)

神经系统异常：味觉障碍(少见)，嗜睡(罕见)。

皮肤和皮下组织异常：瘙痒症和/或荨麻疹、斑丘疹、血管性水肿(罕见)、脱发(罕见)。

肾及尿路异常：肾功能改变，包括急性肾功能衰竭、慢性肾功能衰竭恶化、肾功能损伤、血清肌酐升高(罕有)(见【注意事项】)。

免疫原性

与蛋白和多肽药物的潜在免疫原性特征一致，接受本品治疗后，患者可能产生抗艾塞那肽抗体。大多数产生抗体的患者，其抗体滴度随时间延长而降低。在安慰剂对照临床试验中，治疗30周时38%患者产生了低滴度的抗艾塞那肽抗体。这组患者血糖控制(HbA_{1c})水平通常与无抗体滴度患者的相似。治疗30周时，另有6%的患者产生较高滴度的抗体，其中约一半(在30周对照试验中为艾塞那肽组患者的3%)患者的血糖对本品应答反应减弱；其余患者的血糖应答与未产生抗体的患者相似。

【禁忌】

本品禁用于已知对艾塞那肽或本品其它成份过敏的患者。

【注意事项】

对于胰岛素依赖型患者本品不可以替代胰岛素。本品不适用于1型糖尿病患者或糖尿病酮症酸中毒的治疗。

接受本品治疗的患者在上市后报告中有急性胰腺炎的病例，应告知患者剧烈的腹痛并可能伴有呕吐是急性胰腺炎的典型症状。一旦疑似胰腺炎，应停止使用本品及其它可

疑的药物，同时进行确诊检查及适当的治疗。对确诊为胰腺炎但并未确定由其它原因引起的胰腺炎，不推荐恢复使用本品。

不推荐本品用于终末期肾脏疾病或严重肾功能不全(肌苷清除率 $<30\text{ mL/ min}$)的患者。接受透析的终末期肾脏疾病患者，由于胃肠道不良反应，不能很好地耐受单剂量5微克本品。

尚未进行本品在严重胃肠道疾病(包括胃轻瘫)患者中的研究。本品通常可引起胃肠道不良反应，包括恶心、呕吐和腹泻。因此，不推荐本品用于严重胃肠道疾病患者。

本品对18岁以下患者的安全性和有效性尚未确立。(参见【药代动力学】)

尚未进行本品与胰岛素、D-苯丙氨酸衍生物、氯茴苯酸类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、普兰林肽(amylinomimetics)或二肽基肽酶IV抑制剂(dipeptidyl peptidase-4 inhibitors)合用的研究。

已有罕见的自发报告有肾功能改变，包括血清肌酐升高，肾功能损伤，慢性肾功能衰竭恶化和急性肾功能衰竭，有些需要血液透析。部分上述情况发生在接受一种或多种影响肾功能/水化状态的药理学制剂和/或出现恶心、呕吐/腹泻这些可能影响水化状态征状的患者中。合用药物包括血管紧张素转化酶抑制剂，非甾体抗炎药和利尿药。停止使用产生潜在病因的药物(包括艾塞那肽)并给予支持性治疗，观察到肾功能改变可以逆转。在临床前和临床研究中未见艾塞那肽对肾脏有直接危害。(参见【不良反应】中“自发报告”)

罕见急性胰腺炎的自发报告。应告知患者急性胰腺炎的典型症状：持续、剧烈的腹痛。并且一旦疑似为胰腺炎，应停止使用艾塞那肽。给予支持性治疗后胰腺炎可治愈，但有非常罕见的病例出现胰腺坏死、出血性胰腺炎和/或死亡。如果确诊为胰腺炎，不推荐恢复使用艾塞那肽。

自本品上市以来，有一些关于华法林和本品合用后出现INR(国际标准化比率)升高、有时伴有出血的自发报告(参见【药物相互作用】及【不良反应】)。

艾塞那肽治疗的患者中，有报告体重快速减轻每周超过1.5Kg的事件。这种体重减轻的程度可能会产生有害的后果。

低血糖

与安慰剂合用磺酰脲类相比，本品合用磺酰脲类低血糖发生率升高。为了降低本品合用磺酰脲类发生低血糖的风险，可考虑减少磺酰脲类药物的剂量（参见【用法用量】）。

然而，与安慰剂合用二甲双胍相比，未观察到本品合用二甲双胍后低血糖的发生率增高。

与安慰剂合用噻唑烷二酮类相比，本品合用噻唑烷二酮类后低血糖的发生率相似。

当本品作为单一疗法使用时，低血糖的发生率为5%，而安慰剂为1%。

在健康志愿者的随机、双盲、对照研究中，本品不会改变反调节激素对胰岛素诱发的低血糖的应答。

对驾驶和操作机器的影响

当艾塞那肽与磺酰脲类药物合用时，应告知患者在驾驶或操作机器时采取必要措施防止发生低血糖。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

根据AUC，当小鼠的全身暴露量为人体最大推荐剂量（20 微克/天）暴露量的3倍时，艾塞那肽可造成小鼠胚胎和新生仔生长迟滞及骨骼效应。根据AUC，当兔全身暴露量（AUC）相当于人体最大推荐剂量（20 微克/天）暴露量的12倍时，艾塞那肽可造成兔骨骼效应。尚无妊娠妇女的足够资料和良好的对照临床研究。因而，只有当本品对胎儿的潜在益处大于潜在风险时，才考虑妊娠期间使用本品。

雌性小鼠从交配前2周开始至交配再至妊娠第7天，皮下注射剂量为6、68或760 微克/公斤/天的艾塞那肽，即使剂量高达760 微克/公斤/天，根据AUC，全身暴露量高达人体最高推荐剂量（20 微克/天）暴露量的390倍，亦未见胚胎毒性效应。

在小鼠妊娠的第6至15天（器官发生期），皮下注射剂量为6、68、460或760 微克/公斤/天的艾塞那肽，在6 微克/公斤/天剂量组，观察到腭裂（有些伴有缺口）以及不规则的肋骨和颅骨的骨化，根据AUC，此全身暴露量相当于人体最大推荐剂量（20 微克/天）暴露量的3倍。

在兔妊娠的第6-18天（器官发生期），皮下注射剂量为0.2、2、22、156或260 微克/公斤/天的艾塞那肽，在2 微克/公斤/天剂量组，观察到不规则骨化。根据AUC，此全身暴露量相当于人体最大推荐剂量（20 微克/天）暴露量的12倍。

从小鼠妊娠第6天至哺乳第20天(断乳)，皮下注射6、68或760 微克/公斤/天的艾塞那肽，在6 微克/公斤/天剂量组，观察到产后2-4天新生仔死亡数目增加。根据AUC，此全身暴露量为人体最大推荐剂量(20 微克/天)暴露量的3倍。

哺乳妇女

尚不清楚艾塞那肽是否在人乳中分泌。考虑许多药物都在人乳中分泌且艾塞那肽对哺乳婴儿潜在的临床显著不良反应，根据药物对哺乳妇女的重要性，需决定是否停止哺乳或中断给药。对哺乳小鼠的研究表明，艾塞那肽在乳汁中的浓度很低(低于或相当于皮下给药后母体血浆浓度的2.5%)。哺乳期妇女应慎用本品。

【儿童用药】

尚未确定本品在儿童患者中安全性和有效性。

【老年用药】

已在282位65岁及以上患者和16位75岁及以上患者中对本品进行了研究，在这些老年患者和年轻患者间没有观察到安全性或有效性的差异。

【药物相互作用】

本品延缓胃排空作用可减少口服药物的吸收程度和速度。对正在口服需快速通过胃肠道吸收药物的患者，使用本品时应该谨慎。对疗效依赖于阈浓度的口服药物，如抗生素，建议患者在注射本品前至少 1 小时服用这些药物。如果这些药物需要与食物同服，应建议患者在本品注射的间隔与膳食或点心同时服用。

地高辛

口服地高辛(0.25 毫克、每天一次)时，合用重复剂量的艾塞那肽(每次 10 微克、每日二次)，可降低地高辛的 C_{max} 17%， T_{max} 延迟约 2.5 小时，但总体稳态药代动力学暴露量(AUC)无改变。

洛伐他汀

与单独服用洛伐他汀相比，洛伐他汀(40 毫克、单剂量)与艾塞那肽注射液(每次 10 微克、每日二次)合用，洛伐他汀 AUC 和 C_{max} 可分别降低约 40%和 28%，且 T_{max} 延迟约 4 小时。在一项为期 30 周的艾塞那肽对照临床试验中，已服用 HMG-CoA 还原酶抑制剂的患者使用艾塞那肽注射液，血脂水平与基线相比无相应的改变。

赖诺普利

在服用恒定剂量赖诺普利(5-20 毫克/天)的轻、中度高血压患者中,合用本品(每次 10 微克、每日二次),不改变赖诺普利稳态 C_{max} 或 AUC,稳态 T_{max} 延迟 2 小时。患者 24 小时平均收缩压和舒张压没有改变。

对乙酰氨基酚

在注射 10 微克本品后的 0、1、2 和 4 小时合用对乙酰氨基酚(单次服用 1000 毫克),对乙酰氨基酚 AUC 分别减少 21%、23%、24%和 14%, C_{max} 分别下降 37%、56%、54%和 41%; T_{max} 从单独使用时的 0.6 小时分别延长至 0.9、4.2、3.3 和 1.6 小时。但在给予艾塞那肽注射液前 1 小时服用对乙酰氨基酚,对乙酰氨基酚的 AUC、 C_{max} 和 T_{max} 则无显著变化。

华法林

在健康志愿者中,华法林(25 毫克)合用重复剂量的艾塞那肽注射液(给药第 1-2 天:每次 5 微克,每日二次;给药第 3-9 天:每次 10 微克,每日二次),华法林 T_{max} 约延迟 2 小时。未观察到对华法林 S-和 R-对映体 C_{max} 或 AUC 的临床相关作用。本品不改变华法林的药效学(根据 INR 反应评估)特性。

【药物过量】

在本品临床试验中,给 3 位 2 型糖尿病患者单剂量皮下注射 100 微克(最大推荐剂量的 10 倍)的过量艾塞那肽。过量的效应包括严重恶心、严重呕吐及血糖浓度快速降低。3 位患者中的 1 位出现了严重低血糖,需要非肠道给予葡萄糖治疗。3 位受试患者均恢复且无合并症。在过量情况下,应根据患者的临床体征和症状进行适当支持治疗。

【临床试验】

与二甲双胍和/或磺酰脲类合用

进行了三项为期 30 周、双盲、安慰剂对照的临床试验,以评价艾塞那肽注射液在单用二甲双胍、单用磺酰脲类或二甲双胍与磺酰脲类合用血糖仍控制不佳的 2 型糖尿病患者中的安全性和有效性。

共 1446 位患者随机进入这三项临床研究:其中 991 (68.5%)位为高加索人、224 (15.5%)位为西班牙人、174 (12.0%)位为黑人。试验基线时平均 HbA_{1c} 值的范围为 8.2% -8.7%。在 4 周安慰剂导入期后,患者随机接受本品 5 微克,每日二次;本品 10 微克,每日二次或安慰剂每日二次(分别在早餐和晚餐前注射)的治疗,同时继续服用患者先前使用的抗糖尿病药物。所有接受艾塞那肽注射液治疗的患者试验前 4 周的起始剂量均为

5 微克、每日二次。4 周后，有些患者继续接受本品 5 微克、每日二次，其他患者剂量增加到 10 微克、每日二次。安慰剂组患者整个研究期均接受安慰剂，每日二次。

每个研究的主要终点为治疗 30 周 HbA_{1c} 相对基线的平均变化。30 周临床研究的结果总结见表 1。

表 1: 艾塞那肽注射液在单用二甲双胍、磺酰脲类或二甲双胍与磺酰脲类合用血糖仍控制不佳的 2 型糖尿病患者中的 30 周、安慰剂对照临床试验结果

	安慰剂 每日二次	艾塞那肽 5 微克每日二次	艾塞那肽 10 微克*每日二次
与二甲双胍合用			
ITT 人群(N)	113	110	113
HbA _{1c} (%)，均值			
基线	8.2	8.3	8.2
30 周时变化	+0.1	-0.4 [†]	-0.8 [‡]
达到 HbA _{1c} ≤7%比例 [§]	13%	31.6% [†]	46.4% [‡]
体重(kg)，均值			
基线	99.9	100.0	100.9
30 周时变化	-0.3	-1.6 [†]	-2.8 [‡]
与磺酰脲类合用			
ITT 人群(N)	123	125	129
HbA _{1c} (%)，均值			
基线	8.7	8.5	8.6
30 周时变化	+0.1	-0.5 [†]	-0.9 [‡]
达到 HbA _{1c} ≤7%比例 [§]	8.8%	32.6% [†]	41.3% [‡]
体重(kg)，均值			
基线	99.1	94.9	95.2
30 周时变化	-0.6	-0.9	-1.6 [†]
与二甲双胍加用磺酰脲类合用			
ITT 人群(N)	247	245	241
HbA _{1c} (%)，均值			
基线	8.5	8.5	8.5
30 周时变化	+0.2	-0.6 [†]	-0.8 [‡]
达到 HbA _{1c} ≤7%比例 [§]	9.2%	27.4%	33.5%
体重(kg)，均值			
基线	99.1	94.9	98.4
30 周时变化	-0.9	-1.6 [†]	-1.6 [†]

* 艾塞那肽 5 微克、每日二次，用药一个月；然后 10 微克、每日二次，用药 6 个月，每日早餐和晚餐前给药

[†]治疗组对安慰剂组 p ≤0.05

[‡]治疗组对安慰剂组 p ≤0.0001,

[§] 纳入分析的患者基线 HbA_{1c} >7%

HbA_{1c}

在三项对照临床试验中，对单用二甲双胍、磺酰脲类、或二种药物合用的患者加用艾塞那肽与加用安慰剂进行比较，与基线相比，加用艾塞那肽注射液组在治疗 30 周时 HbA_{1c} 有统计学显著降低(表 1)。此外，在三项临床试验中，用艾塞那肽注射液治疗 30 周，5 微克和 10 微克组患者 HbA_{1c} 相对基线的变化具有统计学显著的量效关系。

空腹和餐后血糖

本品与二甲双胍、磺酰脲类或二甲双胍和磺酰脲类长期合用，在整个 30 周治疗期统计学显著且剂量依赖地降低空腹和餐后血浆血糖浓度。三项对照临床试验的汇总数据表明，两个艾塞那肽注射液组与安慰剂组相比，30 周治疗期中的平均空腹血糖及餐后血糖浓度相对基线有统计学显著降低。30 周治疗期空腹血糖的变化与基线相比：艾塞那肽注射液 5 微克、每日二次治疗组降低 8 mg/dL；艾塞那肽注射液 10 微克、每日二次治疗组降低 10 mg/dL；而安慰剂组升高 12 mg/dL。30 周治疗期餐后 2 小时血糖的变化与基线相比：艾塞那肽注射液 5 微克、每日二次治疗组降低 63 mg/dL；艾塞那肽注射液 10 微克、每日二次治疗组下降 71 mg/dL；而安慰剂组升高 11 mg/dL。

达到HbA_{1c} ≤7%的患者比例

本品与二甲双胍、磺酰脲类或二甲双胍和磺酰脲类合用的 30 周治疗期中，与安慰剂组相比，达到 HbA_{1c} ≤7% 的患者比例明显增高且统计学显著(表 1)。

体重

在三项对照临床试验中，与安慰剂(每日二次)组相比，30 周治疗期中使用艾塞那肽注射液 10 微克、每日二次治疗组的 2 型糖尿病患者的体重较基线有所降低(表 1)。

一年临床试验结果

163 位来自 30 周安慰剂对照临床试验的患者共完成了 52 周艾塞那肽注射液 10 微克、每日二次的试验，患者 HbA_{1c} 相对基线的变化在 30 周和 52 周分别降低 1.0% 和 1.1%，相应的空腹血糖分别降低 14.0 mg/dL 和 25.3 mg/dL，体重分别减轻 2.6 kg 和 3.6 kg。这些患者的基线值与整个临床对照试验人群基线值相似。

已证明艾塞那肽对血脂参数无不良效应。观察到伴随体重降低，甘油三酯有降低的趋势。

临床研究证实艾塞那肽可改善 β 细胞功能，此功能通过 β 细胞功能稳态模型(HOMA-B)和胰岛素原对胰岛素比率测定。

一项药效学研究证明，2型糖尿病患者(n=13)静脉推注葡萄糖后，艾塞那肽可恢复第一时相胰岛素分泌，改善第二时相胰岛素分泌。

在一项长达52周的对照研究证明，无论是否发生恶心这种不良反应，使用艾塞那肽治疗可降低体重。尽管发生恶心的患者体重较未发生恶心的患者降低得更多(平均体重降低2.4kg对1.7kg)。

已经证明艾塞那肽可通过降低食欲和增加饱胀感而减少食物摄入。

【药理毒理】

药理作用

艾塞那肽是合成肽类，最初在钝尾毒蜥(Lizard *Heloderma suspectum*)中发现。与胰岛素、磺酰脲类(包括苯丙氨酸衍生物和氯茴苯酸类)、双胍类、噻唑烷二酮类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、amylinomimetics 和二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂相比，艾塞那肽具有不同的化学结构和药理作用。

作用机制

由肠道释放进入循环的肠促胰岛素分泌激素，例如胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)，可增强葡萄糖依赖性胰岛素分泌，并具有其它抗高血糖作用。艾塞那肽是肠促胰岛素分泌激素类似物，有与肠促胰岛素分泌激素类似的增强葡萄糖依赖性胰岛素分泌和其它抗高血糖作用。本品促进胰腺 β 细胞葡萄糖依赖性分泌胰岛素、抑制胰高血糖素过量分泌并且能够延缓胃排空。

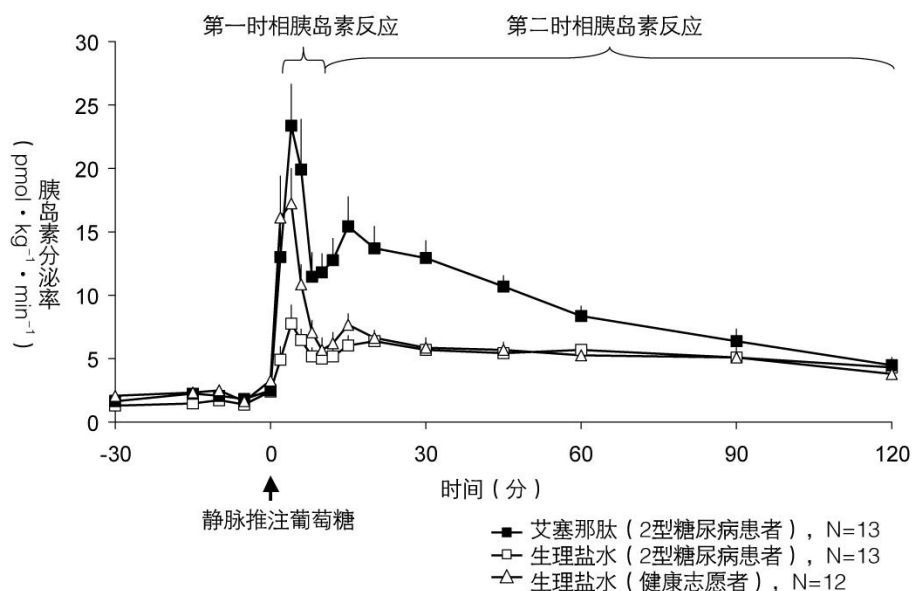
艾塞那肽的氨基酸序列与人GLP-1氨基酸序列部分重叠。已证实艾塞那肽在体外可与已知的人GLP-1受体结合并激活该受体，通过cAMP和/或其它细胞内信号传导通路的作用来增加葡萄糖依赖性的胰岛素合成和体内胰腺 β 细胞的胰岛素分泌。当血糖升高时，艾塞那肽可促进 β 细胞释放胰岛素。在体内，艾塞那肽具有与GLP-1类似的抗高血糖作用。

本品通过降低2型糖尿病患者的空腹和餐后血糖浓度来改善血糖控制。其作用描述如下：

葡萄糖依赖性胰岛素分泌：仅在血糖升高时，艾塞那肽可快速作用于胰腺 β 细胞的葡萄糖应答机制，促使胰岛素释放。当血糖浓度降低和接近正常时，胰岛素的分泌也随之下降。

第一时相胰岛素反应：健康人在静脉注射葡萄糖后的10分钟内大量分泌胰岛素，即为“第一时相胰岛素反应”。2型糖尿病患者表现为“第一时相胰岛素反应”缺失。这种缺失是由于2型糖尿病的早期胰腺 β 细胞受损所致。注射治疗剂量的本品可以恢复2型糖尿病患者对静脉推注葡萄糖的第一时相胰岛素反应(图1)。与生理盐水相比，本品可显著增加2型糖尿病患者第一时相和第二时相胰岛素的分泌(两者均 $p < 0.001$)。

图 1： 2型糖尿病患者静注艾塞那肽或生理盐水及健康受试者静注生理盐水后胰岛素分泌率的平均值(+标准误)



2型糖尿病患者接受胰岛素静脉输注6.5小时(停止注射时间 [t] = -30分钟)至血浆葡萄糖浓度正常; t = 0分钟静脉推注葡萄糖(0.3 g/kg, 30秒;)前3小时,开始静脉输注本品或生理盐水持续5小时。

胰高血糖素分泌: 对2型糖尿病患者,艾塞那肽可减缓胰高血糖素的分泌并在高血糖时降低血清胰高血糖素的浓度。通过降低胰高血糖素浓度进一步减少肝脏的葡萄糖输出,从而降低胰岛素的需求。但是,本品并不影响胰高血糖素对低血糖的正常反应。

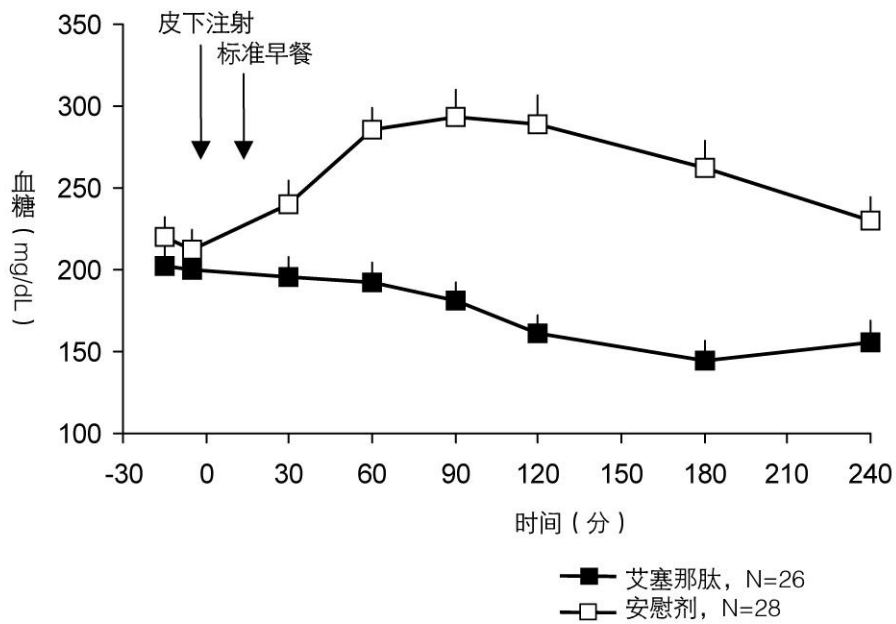
胃排空: 本品延缓胃的排空,从而使循环中食物来源的葡萄糖吸收率下降。

食物摄入: 在动物和人类中,已证实给予艾塞那肽能减少食物的摄入。

药效学

餐后血糖: 艾塞那肽可以降低2型糖尿病患者的餐后血糖浓度(图2)。

图2: 服用二甲双胍、磺酰脲类或两药合用(N=54)的2型糖尿病患者加用艾塞那肽*1天后的餐后血糖浓度的平均值(+标准误)

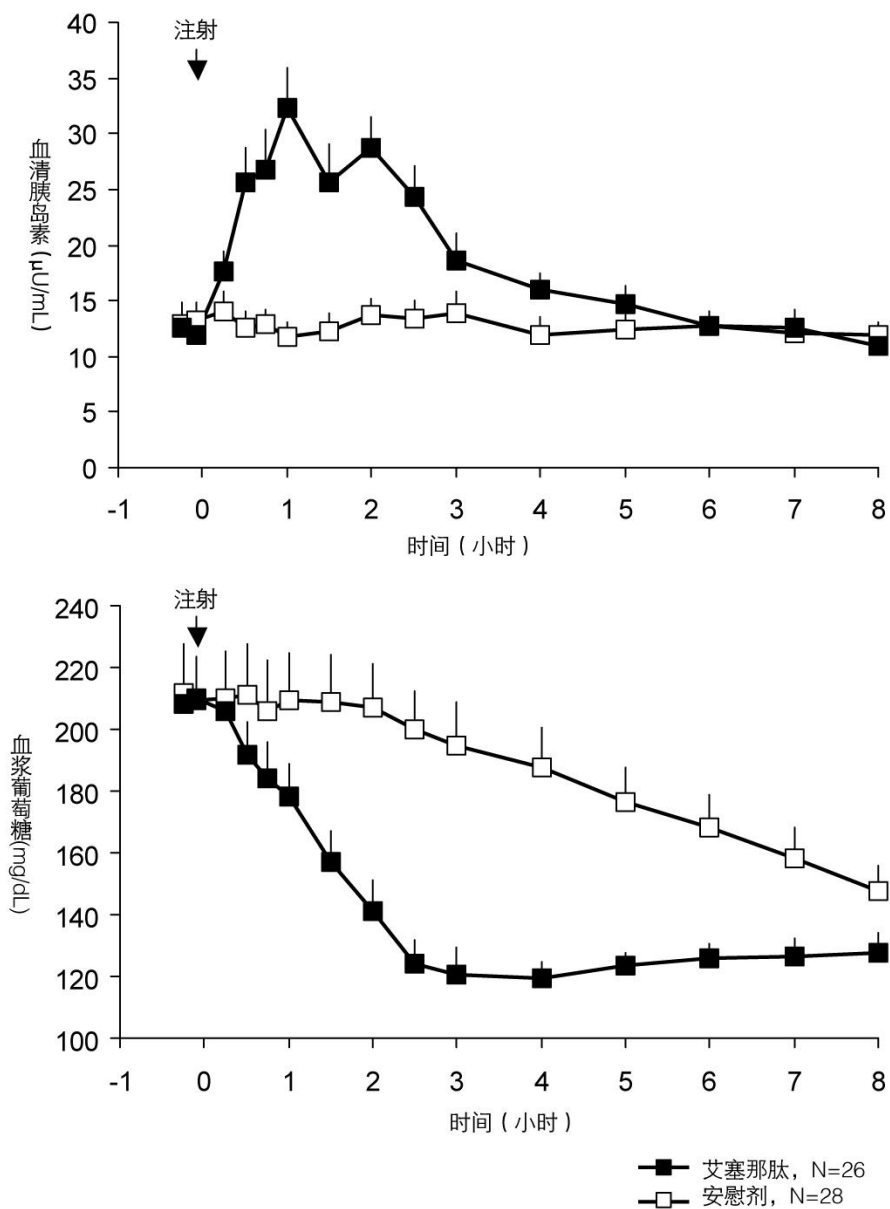


*平均剂量(7.8微克, 根据体重)皮下注射。

空腹血糖

在患有2型糖尿病且空腹高血糖患者中进行的单剂量交叉研究表明, 注射本品后, 胰岛素立即释放。与安慰剂相比, 注射本品后血浆血糖浓度显著降低(图3)。

图3: 2型糖尿病患者(N=12)空腹单次注射艾塞那肽*或安慰剂后血清胰岛素和血浆葡萄糖浓度的平均值(+标准误)



*根据基线体重，皮下注射艾塞那肽的平均剂量为9.1微克。

毒性研究

遗传毒性

在Ames细菌致突变试验或中国仓鼠卵巢细胞染色体畸变试验中，在有或没有代谢活化时，艾塞那肽均无致突变或致畸性。艾塞那肽在小鼠体内微核实验中，结果也呈阴性。

生殖毒性

在小鼠生殖学研究中，对雄性小鼠从交配前4周开始至整个交配期结束、雌性小鼠从交配前2周开始至交配再至妊娠第7天，皮下注射剂量为6、68或760 微克/公斤/天的艾塞那肽，在760 微克/公斤/天剂量组，未观察到对生殖的不良反应。根据AUC评估，该暴露量相当于人体最大推荐剂量(20 微克/天)暴露量的390倍。

致癌性

在一项为期104周的大鼠致癌研究中，雌、雄性大鼠皮下注射18、70或250 微克/公斤/天剂量的艾塞那肽，在所有艾塞那肽剂量组雌性大鼠均观察到良性甲状腺C细胞腺瘤。二个对照组雌性大鼠的良性甲状腺C细胞腺瘤发生率分别为8%和5%，艾塞那肽低、中、高剂量组分别为14%、11%和23%，根据AUC计算，低、中、高剂量组大鼠全身暴露量分别相当于人体最大推荐剂量(20 微克/天)的5、22和130倍。

在一项104周致癌的小鼠研究中，小鼠皮下注射18、70或250 微克/公斤/天剂量的艾塞那肽，即使在剂量高达250 微克/公斤/天时，也未观察到肿瘤发生。根据AUC计算，此全身暴露量相当于人体最大推荐剂量(20 微克/天)暴露量的95倍。

【药代动力学】

吸收

2 型糖尿病患者皮下注射艾塞那肽后 2.1 小时达到中位血浆峰浓度。皮下注射 10 微克艾塞那肽后，平均血浆峰浓度 (C_{max})为 211 pg/mL，且总体平均药时曲线下面积(AUC_{0-inf})为 1036 pg•h/mL。在 5 -10 微克的治疗剂量范围内，艾塞那肽暴露量(AUC)与剂量呈比例增加。而 C_{max} 值的增加低于剂量增加比例。本品在腹部、大腿或上臂皮下注射的暴露量相似。

分布

单次皮下注射本品后，平均表观分布容积为 28.3 L。

代谢和清除

非临床研究已证实艾塞那肽经蛋白水解酶降解后，主要通过肾小球滤过清除。艾塞那肽在人体的平均表观清除率为 9.1 L/h，平均终末半衰期为 2.4 小时。其药代动力学特性不受剂量的影响。在大多数人中，给药后约 10 小时仍可检测到艾塞那肽。

特殊人群

肾功能不全

在轻、中度肾功能不全(肌苷清除率 30-80 mL/min)患者中,艾塞那肽的清除率仅有轻微下降,因此,对轻、中度肾功能不全患者不需要调整本品的剂量。但是,在需要透析治疗的终末期肾脏疾病患者中,本品的平均清除率可下降至 0.9 L/h,而健康受试者的平均清除率为 9.1 L/h(参见【注意事项】)。

肝功能不全

未进行急或慢性肝功能不全患者的药代动力学研究。由于艾塞那肽主要经肾脏清除,因此预计肝功能不会影响艾塞那肽的血药浓度(参见【药代动力学】,代谢和清除)。

老年人

患者(年龄范围为 22-73 岁)的群体药代动力学分析表明年龄并不影响艾塞那肽的药代动力学的特性。

儿童

尚未在儿童患者中进行艾塞那肽的研究。

性别

男性及女性患者的群体药代动力学分析表明,性别并不影响艾塞那肽的分布和清除。

种族

患者(包括:高加索人、西班牙人和黑人)的群体药代动力学分析表明,种族对艾塞那肽的药代动力学特性无显著影响。

肥胖

肥胖($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$)和非肥胖患者的群体药代动力学分析表明,肥胖对艾塞那肽的药代动力学特性无显著影响。

【贮藏】

在使用前,本品于原包装盒中避光置于 $2-8^{\circ}\text{C}$ ($36^{\circ}\text{F}-46^{\circ}\text{F}$)冷藏保存。开始使用后,本品在不高于 25°C (77°F)的室温条件下可保存30天。本品不得冷冻,冷冻后不可使用!

注射笔从首次使用至30天后,即使注射笔内尚余药液,也应丢弃。

本品应贮于儿童接触不到的地方!

超过有效期后不得使用本品！

【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溴丁基橡胶柱塞盘。笔芯装入一次性的注射笔中。

每支预装笔具有60次给药量。

包装规格为：1支/盒，3支/盒。

【有效期】

36个月。

注射笔开始使用后的有效期：30天。

【执行标准】

JX20080117

【进口药品注册证号】

5 μ g (0.25 mg/ml, 1.2 ml/支)的进口药品注册证号：H20140821

10 μ g (0.25 mg/ml, 2.4 ml/支)的进口药品注册证号：H20140822

【生产企业】

生产厂：Baxter Pharmaceutical Solutions LLC.

地址：927 South Curry Pike, Bloomington, Indiana 47403, USA. (美国)

包装厂：Enestia Belgium nv

地址：Klocknerstraat 1, Hamont-Achel, B-3930, Belgium. (比利时)

中国联络处：江苏省无锡市新区黄山路2号

邮编：214028

质量投诉电话：400 828 1755, 800 828 1755

产品信息免费咨询电话：800 820 8116, 400 820 8116

传真：021-38723255

网址：www.astrazeneca.com.cn