

核准日期：2006年11月12日
修改日期：2006年12月25日
2007年12月05日
2010年02月21日
2011年01月26日
2011年03月30日
2011年10月12日
2012年02月06日
2012年03月27日
2012年09月22日
2014年06月04日
2014年11月02日
2015年11月09日
2016年06月06日
2017年02月15日
2019年08月08日
2020年09月11日
2020年09月29日
2020年11月20日
2021年06月11日
2021年10月23日

精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液（25R）说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用
低血糖患者和对本品及其他组分过敏的患者禁用

【药品名称】

通用名称：精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液（25R）

商品名称：优泌乐®25（Humalog® Mix25®）

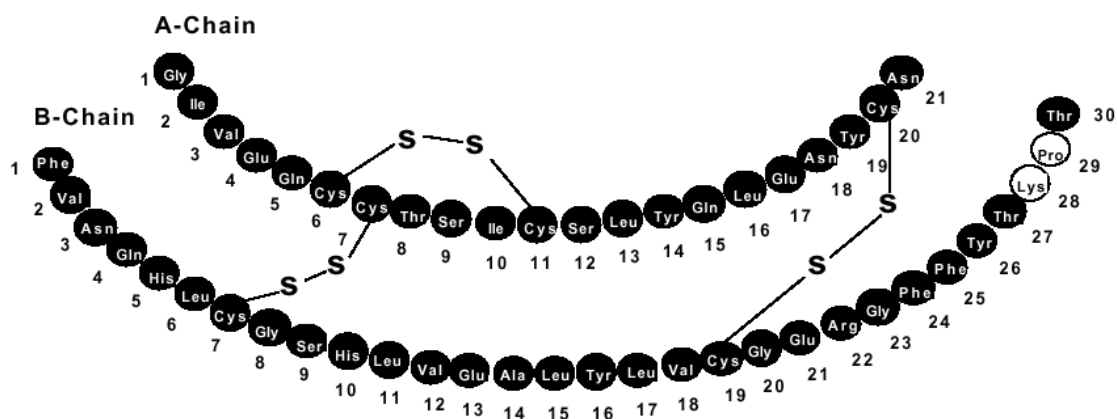
英文名称：Mixed Protamine Zinc Recombinant Human Insulin Lispro Injection (25R)

汉语拼音：Jingdanbai Xin Chongzu Laipuyidaosu Hunhe Zhusheye (25R)

【成份】

本品活性成份为：赖脯胰岛素25%，精蛋白锌赖脯胰岛素75%。

赖脯胰岛素结构式为：



分子式：C₂₅₇H₃₈₃N₆₅O₇₇S₆

分子量：5808

辅料：注射用水，磷酸氢二钠，甘油，苯酚（0.64 - 0.79mg/ml），间甲酚（1.58 - 1.94mg/ml），硫酸鱼精蛋白，氧化锌，可能用到盐酸或氢氧化钠（pH调节剂）。

【性状】

本品为白色或类白色无菌混悬液。

【适应症】

本品适用于需要胰岛素治疗的糖尿病患者。

【规格】

3ml：300单位（笔芯）。

【用法用量】

用量

使用剂量须由医生根据患者病情而定。

本品可在餐前即时注射。必要时，也可在饭后立即注射。本品只能以皮下注射方式给药。在任何情况下，本品都不能采取静脉输注方式给药。

皮下注射本品后起效迅速，因此使用本品时，注射时间与用餐时间可间隔很短。本品的成份中，精蛋白锌赖脯胰岛素（BASAL）的持续作用时间与基础胰岛素NPH相似。

对于不同个体或同一个体的不同时间，胰岛素的作用时间不尽相同。因此，和其他胰岛素制剂一样，本品的作用时间随注射剂量、注射部位、血流情况、体温及运动会有所改变。

特殊人群

肾功能不全

在肾功能不全的情况下，可能会降低胰岛素需求量。

肝功能不全

由于糖异生能力降低和胰岛素分解减少，肝功能不全患者的胰岛素需求量可能会减少；但在慢性肝功能不全的患者中，胰岛素抵抗的增加可能导致胰岛素需求增加。

儿童

仅当与可溶性胰岛素相比有预期的获益时，才应考虑对 12 岁以下的儿童使用本品。

给药方法

皮下注射的部位为上臂、大腿、臀部及腹部。应轮换注射部位，同一个注射部位每月注射不能超过一次，以降低发生脂肪营养不良和皮肤淀粉样变性的风险。

皮下注射本品时须小心谨慎，不可将药液注入血管中。注射完毕后，不要挤压与按摩注射部位。必须教育患者正确使用注射器。

使用及操作说明：

为避免疾病传播，即使更换了注射装置上的针头，每个笔芯或预装注射笔也只能由同一名患者使用。每次注射后，患者应丢弃针头。

(a) 注射前

使用前将本品笔芯在手心中旋转10次、以180°反转10次至其中的药液呈均匀的混悬状态或乳浊液，如未达到均匀混悬状则重复上述动作直至混合均匀为止。容器内的小玻璃珠有助于药液的混匀。不得剧烈振摇笔芯，否则产生的泡沫将影响剂量的准确测量。

应经常对药液容器进行检查，如发现出现团块或有粘结于瓶底或瓶壁类似“霜”的白色颗粒出现时，则不能使用。

笔芯

本品笔芯不能与其他胰岛素制剂混合。本装置只能一次性使用，不能再次填充。

本品的笔芯应与礼来的可重复使用注射笔搭配使用，不可与其他可重复使用的注射笔搭配使用，因为其他注射笔的注射剂量准确度未经过验证。

在安装笔芯、针头以及注射胰岛素时必须严格按照附在每一支胰岛素注射笔中的说明书操作。

(b) 注射

1. 注射前请洗净双手。
2. 选好注射部位。
3. 用酒精棉球消毒注射部位皮肤。
4. 拔下针头的外帽。
5. 将注射部位的皮肤用手抚平、绷紧，轻轻捏起，按操作说明皮下注射给药。
6. 按压按钮。
7. 拔出针头，轻轻按住注射部位数秒。不能揉搓注射部位。
8. 注射完毕后，立即用针头外帽拆卸针头，妥善地将其丢弃处置。

9. 轮换使用注射部位，同一部位一个月内不超过一次。

任何未使用的产品或者废弃物根据当地的管理要求处置。

【不良反应】

安全性概要

糖尿病患者接受胰岛素治疗时最常见的不良反应是低血糖。严重的低血糖可导致意识丧失，极端情况下可导致死亡。对低血糖发生的频率未予明确，因为低血糖由胰岛素剂量及其它因素（如饮食及锻炼）共同引起。

不良反应列表

以下临床试验不良反应以MedDRA系统器官分类及首选术语并按发生率降序排列（十分常见： $\geq 1/10$ ；常见： $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ；偶见： $\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$ ；罕见： $\geq 1/10000$ 至 $< 1/1000$ ；十分罕见： $< 1/10000$ ；未知（目前无法根据现有数据进行预估））。

在以下不良反应分组中，按发生率降序排列。

MedDRA系统器官分类	十分常见	常见	偶见	罕见	十分罕见	未知
免疫系统疾病						
局部过敏		X				
全身过敏				X		
皮肤和皮下组织疾病						
脂肪营养不良			X			
皮肤淀粉样变性						X

部分不良反应描述

局部过敏

局部过敏在患者中常见。表现为胰岛素注射部位红肿和瘙痒。这些反应常常在几天到几周后自然消失；有时这些反应也与除注射胰岛素之外的其它因素有关，例如，消毒剂对皮肤的刺激或注射技术不佳。

全身过敏

全身过敏的情况罕见，但可能很严重，这是对胰岛素的全身性过敏反应。它可以引起全身皮疹、呼吸急促、血压下降、心跳加快、多汗。严重的全身性过敏会有生命危险。

皮肤及皮下组织疾病

脂肪营养不良和皮肤淀粉样变性可发生在注射部位并延迟胰岛素吸收。在指定注射部位间进行持续转换可减少或防止以上反应。

水肿

有报道采用胰岛素治疗出现水肿的病例，特别是之前通过强化胰岛素治疗来改善代谢控制不佳的患者。

【禁忌】

低血糖患者。

对活性成分或辅料过敏的患者。

【注意事项】

- 可追溯性

为提高生物制品的可追溯性，应清楚记录所用产品的名称和批号。

- 任何情况下都不能以静脉输注方式给药。

- 患者改变使用的胰岛素类型或品牌

患者改变所用的胰岛素类型及品牌均须在严格的医疗监督下进行。胰岛素规格、品牌（生产厂家）、类型（常规/人胰岛素注射液、NPH/低精蛋白锌等、来源（动物、人、人胰岛素类似物）或制备方法（重组 DNA 或动物来源）的改变可能需要对剂量进行调整。

- 低血糖和高血糖

长期糖尿病、强化胰岛素治疗、糖尿病神经病变或使用 β -受体阻滞剂等药物时，可能使低血糖的早期预警症状改变或不显著。

少数患者由动物源性胰岛素换用人胰岛素时，低血糖早期预警症状的表现可能不明显或与以往不同。不及时纠正低血糖或高血糖可导致意识丧失、昏迷，甚至死亡。

使用剂量不足或终止治疗，尤其对胰岛素依赖型糖尿病患者，可导致高血糖和糖尿病酮症酸中毒，这种情况是潜在的致死因素。

- 注射技术

必须指导患者对注射部位进行持续转换，以降低发生脂肪营养不良和皮肤淀粉样变性的风险。在发生以上不良反应的部位注射胰岛素后，存在胰岛素吸收延迟和血糖控制恶化的潜在风险。据报道，将注射部位突然改变为未发生病变的区域，有导致低血糖的风险。改变注射部位后建议进行血糖监测，并可考虑对降糖药物进行剂量调整。

- 胰岛素用量和剂量调整

肾功能损害时，须减少胰岛素用量。

由于糖异生作用和胰岛素分解能力下降，肝功能损害时，胰岛素用量须减少。但慢性肝功能损害的病人，胰岛素抵抗增加，因此胰岛素用量可能会相应增加。

当患者伴发其他疾病或情绪波动时，胰岛素用量可能增加。

当患者增加运动或者改变日常饮食，胰岛素用量需做相应的调整。饭后即刻运动会增加低血糖的风险。

- 本品与吡格列酮联用

有报道噻唑烷二酮类（如吡格列酮）与胰岛素联用出现心力衰竭的病例，尤其是有心力衰竭发生风险因素的患者。如果采用噻唑烷二酮类与本品联合治疗，应该关注患者心力衰竭方面的体征和症状，体重增加和水肿。如果有任何心功能恶化的症状出现，则应停止噻唑烷二酮类的使用。

- 避免用药错误

必须指导患者在每次注射前检查胰岛素标签，以避免优泌乐与其他胰岛素产品的意外混合使用。患者必须在注射笔的剂量计数器上目视验证所注射的单位数。因此，患者自我注射的要求是他们可以读取注射笔上的剂量计数器。对于失明或视力不佳的患者，请寻求视力良好且接受过胰岛素装置使用培训的人员的帮助。

- 辅料

本品每剂的钠含量少于 1 mmol (23mg)，即基本上“无钠”。

- 对驾驶和操作机器能力的影响

低血糖可能降低患者的注意力和反应力，因此在这种能力特别重要的情况下（如，开车或操作机器）可能会造成危险。

应当告诉患者要采取措施以避免开车时出现低血糖，这对于那些低血糖预警症状不明显或缺失的患者及经常发生低血糖的患者尤其重要。这些情况下应建议不要开车。

- 运动员慎用。

- 使用和操作说明

为避免可能的疾病传播，每一支笔芯必须只能用于一位患者，即使给药装置已经更换了针头。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

大量妊娠暴露的数据表明赖脯胰岛素对妊娠或对胎儿及新生儿无不良反应。

在整个孕期维持良好的血糖控制对胰岛素治疗的患者（胰岛素依赖或妊娠糖尿病）非常重要。胰岛素的用量在妊娠前三个月应减少，而在中间三个月和后三个月的用量应增加。怀孕或打算怀孕的糖尿病患者须向医生进行咨询。对怀孕的糖尿病患者进行仔细的血糖水平及健康状况监测尤为重要。

哺乳

正在哺乳的糖尿病患者需调整胰岛素剂量及饮食或两者均需调节。

【儿童用药】

对于12岁以下儿童，仅与常规胰岛素相比，如果预期的益处较大时才考虑使用。

【老年用药】

无特殊说明，请参见【用法用量】，或遵医嘱。

【药物相互作用】

- 当患者使用升高血糖作用的药物时，胰岛素用量需增加。如口服避孕药、皮质类固醇药物，及甲状腺激素替代治疗，达那唑、 β_2 受体-激动剂（利托君、沙丁胺醇、特布他林）。
- 而在使用口服降血糖药物、水杨酸盐（例如：阿司匹林）、磺胺类抗生素、某些抗抑郁药物（例如：单胺氧化酶抑制剂，选择性5-羟色胺再摄取抑制剂）、某些血管紧张素转化酶抑制剂（卡托普利、依那普利）、血管紧张素II受体阻断剂、 β -受体阻滞剂、奥曲肽、酒精等，在使用这些使血糖降低的药物时，应该降低胰岛素的给药量。
- 尚未进行本品与其它胰岛素制剂混合使用的研究。
- 当本品联合使用其他药物时，应咨询医生。

【药物过量】

因为血糖浓度是由胰岛素水平、葡萄糖利用量和其它代谢因素共同决定，所以，无严格意义上胰岛素过量的定义。由于食物的摄取和能量的消耗的胰岛素的相对过量，可导致低血糖。

低血糖出现时常伴随倦怠、意识模糊、心悸、头痛、出汗、呕吐等症状。

轻度低血糖发作可通过口服葡萄糖、其他糖类或含糖物质加以治疗。

重者可通过肌肉/皮下注射胰高血糖素进行治疗，当患者恢复到一定程度时，口服碳水化合物。当患者注射胰高血糖素无效时，须静脉输注葡萄糖溶液。

如果患者处于昏迷状态，应立即采取肌肉/皮下注射胰高血糖素。若没有胰高血糖素或胰高血糖素无效，则采取静脉输注葡萄糖溶液。当患者恢复知觉后，立即给患者进食。

持续碳水化合物的摄入和观察很必要，因为低血糖可能在临床表现恢复后再复发。

【药理毒理】

药理作用

药理—治疗组：降糖药，注射用胰岛素及其类似物，中效或长效与速效相结合。ATC编码：A10A D04

赖脯胰岛素的主要作用为调节葡萄糖代谢。此外，胰岛素在机体的不同组织中能产生各种促进合成代谢可促进糖原、脂肪酸、甘油和蛋白质的合成及氨基酸的吸收，同时抑制糖原分解、糖异生、酮体生成、脂肪分解、蛋白质分解及氨基酸生成。

毒理研究

遗传毒性

赖脯胰岛素在下列遗传毒性试验中，细菌突变、程序外DNA合成、小鼠淋巴瘤突变、染色体畸变和微核等试验均未见致突变性。

生殖毒性

雄性大鼠皮下给予赖脯胰岛素注射液5和20单位/kg/天的剂量（根据单位/体表面积计，约为人体皮下给药剂量1单位/kg/天的0.8和3倍），连续给药6个月，雄性大鼠与未经给药处理的雌性大鼠交配，对雄性大鼠的生育力未见影响。

在一项生育力与胚胎-胎仔发育试验中，雌性大鼠从交配前2周到妊娠第19天，皮下注射给予赖脯胰岛素1、5和20单位/kg/天的剂量（根据单位/体表面积计，约为人体皮下给药剂量1单位/kg/天的0.2、0.8和3倍），对雌性大鼠的生育力、着床、胎仔的存活和形态未见不良影响，而20单位/kg/天可见胎仔生长迟缓，表现为胎仔体重下降和胎仔瘦小/窝的发生率增加。

在兔胚胎-胎仔发育试验中，从妊娠第7天至第19天皮下注射给予赖脯胰岛素0.1、0.25和0.75单位/kg/天（根据单位/体表面积计，约为人体皮下给药剂量1单位/kg/天的0.03、0.08和0.2倍），各剂量对胎仔的存活、体重和形态均未见不良影响。

致癌性

未在动物中开展标准的2年致癌性试验。在Fischer344大鼠中开展一项赖脯胰岛素12个月重复给药毒性试验，皮下给予20和200单位/kg/天的剂量（根据单位/体表面积计，约为人体皮下给药剂量1单位/kg/天的3倍和32倍），赖脯胰岛素未引起包括乳腺肿瘤在内的重要靶器官的毒性。

【药代动力学】

赖脯胰岛素的药代动力学显示皮下注射赖脯胰岛素可快速吸收，血药浓度达峰时间为30—70分钟。精蛋白锌赖脯胰岛素药代动力学特征与中效胰岛素（NPH）相似。本品药代动力学所反映的是这两种物质药代动力学的单独表现。考虑这种动力学的临床相关性，评估葡萄糖利用曲线更恰当。

在患者肾功能损害的情况下，赖脯胰岛素与常规人胰岛素溶液相比，吸收更快。对于肾功能不全的2型糖尿病患者，赖脯胰岛素与人胰岛素溶液在药代动力学上存在差异，且这种差异与肾功能损害程度无关。对于肝功能损害的患者，与人胰岛素溶液相比，赖脯胰岛素具有快速吸收、作用时间短的特点。

【贮藏】

本品开始使用前，应贮存于2℃-8℃（冰箱内）。不得冷冻。不能放置于过热或阳光直射的地方。

本品开始使用后，应贮存于不高于30℃处。不得冷藏。笔芯装入注射笔后，不得带针头存放。

【包装】

本品装于I型玻璃笔芯中，笔芯两端分别为卤丁基橡胶塞及卤丁基橡胶柱塞盘，并铝封。笔芯的柱塞和/或玻璃笔芯可能经过二甲硅油或硅树脂乳液处理。

包装规格：1支/盒。

【有效期】

36个月

开始使用后的有效期为28天。

【执行标准】

药品注册标准JS20201012

【药品批准文号】

进口药品小包装注册证号：S20170014

进口药品大包装注册证号：S20170015, S20170016

分包装药品批准文号：国药准字J20140145

【上市许可持有人】

名称：Eli Lilly Nederland B.V.

注册地址：Papendorpseweg 83,3528 BJ Utrecht, the Netherlands

【生产企业】

生产厂：Eli Lilly Italia S.p.A.

地址：Via Gramsci 731-733, Sesto Fiorentino, 50019, Italy

分包装厂：礼来苏州制药有限公司

地址：江苏省苏州市工业园区方中街109号

邮编：215028

电话：0512—67615459

传真：0512—67618294

【境内联系机构】

名称：礼来苏州制药有限公司

地址：江苏省苏州市工业园区方中街109号

联系方式：4008282059