

核准日期：2025年06月24日

## 玛仕度肽注射液说明书

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**  
**完整的警示信息请参见说明书。**

- 在啮齿类动物中，玛仕度肽可在临床相关的暴露水平下引起甲状腺C细胞肿瘤。目前尚不清楚玛仕度肽是否会引发人类甲状腺C细胞肿瘤，包括甲状腺髓样癌（MTC），因为尚未确定玛仕度肽诱导的啮齿类动物甲状腺C细胞肿瘤与人类的相关性。
- 玛仕度肽不得用于有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）。应告知患者可能的MTC风险及甲状腺肿瘤的症状。

### 【药品名称】

通用名称：玛仕度肽注射液  
商品名称：信尔美®  
英文名称：Mazdutide Injection  
汉语拼音：Mashidutai Zhusheyec

### 【成份】

本品活性成份为玛仕度肽。  
化学名称：L-组氨酸-2-甲基丙氨酸-L-谷氨酰胺-甘氨酸-L-苏氨酸-L-苯丙氨酸-L-苏氨酸-L-丝氨酸-L-α-天冬氨酸-L-酪氨酸-L-丝氨酸-L-赖氨酸-L-酪氨酸-L-亮氨酸-L-α-天冬氨酸-L-α-谷氨酸-L-赖氨酸-L-赖氨酸-L-丙氨酸-N6-[N-(19-羧酸-1-十九烷酰基)-L-γ-谷氨酰-2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙酰基]-L-赖氨酸-L-α-谷氨酸-L-苯丙氨酸-L-缬氨酸-L-α-谷氨酸-L-色氨酸-L-亮氨酸-L-亮氨酸-L-α-谷氨酸-甘氨酸-甘氨酸-L-脯氨酸-L-丝氨酸-L-丝氨酸-甘氨酸酰胺  
化学结构式：



分子式：C<sub>210</sub>H<sub>322</sub>N<sub>46</sub>O<sub>67</sub>  
分子量：4563.14

辅料为氨丁三醇、甘露醇、丙二醇（供注射用）、依地酸二钠、稀盐酸、氢氧化钠和注射用水。

### 【性状】

本品为澄清或几乎澄清，无色或几乎无色的液体。

### 【适应症】

本品适用于在控制饮食和增加体力活动基础上对成人患者的长期体重控制，初始体重指数（BMI）为：

- BMI ≥ 28 kg/m<sup>2</sup>（肥胖），或
- BMI ≥ 24 kg/m<sup>2</sup>（超重），并伴有至少一种体重相关的合并症（例如高血糖、高血压、血脂异常、脂肪肝、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征等）。

### 【规格】

- 按 C<sub>210</sub>H<sub>322</sub>N<sub>46</sub>O<sub>67</sub> 计，0.5ml：2mg
- 按 C<sub>210</sub>H<sub>322</sub>N<sub>46</sub>O<sub>67</sub> 计，0.5ml：4mg
- 按 C<sub>210</sub>H<sub>322</sub>N<sub>46</sub>O<sub>67</sub> 计，0.5ml：6mg

### 【用法用量】

#### 用量

玛仕度肽的推荐起始剂量为 2 mg，皮下注射，每周一次。推荐给药 4 周后，将剂量增至 4 mg，皮下注射，每周一次，如需进一步改善体重，推荐在接受当前剂量治疗至少 4 周后，剂量可增至 6 mg，每周一次。

玛仕度肽的推荐维持剂量为 4 mg 或 6 mg，每周一次，皮下注射。如 6 mg 不耐受，可考虑回调至 4 mg 进行维持。剂量递增时间表详见表 1。

表 1. 剂量递增时间表

周数	每周给药一次剂量
第 1-4 周	2 mg（滴定剂量）*
第 5-8 周	4 mg（滴定剂量）
第 9 周及以上	4 mg 或 6 mg（维持剂量）

\*注：首次用药或者重新滴定起始剂量。

#### 如发生遗漏用药

- 遗漏用药 2 天内（即距上次给药 9 天内），应尽快给药；并按原计划日期进行下一次给药。
- 遗漏用药 2 至 7 天内（即距上次给药 9 至 14 天内），应尽快给药；并重新计算每周一次给药日期，恢复每周一次的给药方案。
- 遗漏用药 7 至 21 天内（即距上次给药 14 至 28 天内），应下调至前 1 个剂量，重新开始滴定给药。
- 遗漏用药超过 21 天（即距上次给药超过 28 天），应下调至起始剂量，按表 1 重新开始滴定给药。

#### 特殊人群

**肝功能不全：**轻度肝功能不全患者（TBIL ≤ ULN 且 AST > ULN，或者 TBIL > 1 ~ 1.5 × ULN 且任意 AST）无需调整剂量。尚无中度、重度肝功能不全患者临床研究数据（见【临床药理】）。

**肾功能不全：**轻度（个体 GFR：60 ~ 89 ml/min）、中度（个体 GFR：30 ~ 59 ml/min）和重度肾功能不全患者（个体 GFR：15 ~ 29 ml/min）无需调整剂量。对于在中度、重度肾功能不全患者中使用玛仕度肽的经验有限，在使用玛仕度肽治疗这些患者时应谨慎。尚无终末期肾病患者临床研究数据（见【临床药理】）。

#### 用法

皮下注射给药，本品应每周注射一次，可在一天中任意时间注射，无需根据进餐时间给药。

本品可在腹部进行皮下注射给药。不可静脉或肌肉注射。

在首次使用玛仕度肽前，由医护人员提供适当的皮下注射技术指导后，患者可自行注射或由护理人员注射。

如有必要，可以改变每周给药的日期，只要两剂间隔至少 5 天（> 120 小时）即可。在选择新的给药时间后，应继续每周给药一次。

完整的给药说明和操作示意图详见使用手册。

### 【不良反应】

由于临床试验在不同条件下开展，在一种药物的临床试验中观察到的不良反应发生率不能与其他临床试验中的不良反应发生率直接比较，也不能完全反应临床实践中观察到的不良反应发生率。

#### 安全性特征总结

玛仕度肽的安全性数据来源于一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验（GLORY-1）。在这项临床试验中，共有 405 例肥胖或超重患者接受玛仕度肽治疗最长 48 周，其中 203 例患者接受玛仕度肽 4 mg 治疗，202 例患者接受玛仕度肽 6 mg 治疗。玛仕度肽组患者的平均年龄为 34 岁，男性占 49.4%。基线时，玛仕度肽组患者的平均 BMI 为

31.1 kg/m<sup>2</sup>，60.0% 的患者合并血脂异常，50.1% 合并脂肪肝，40.5% 合并高尿酸血症/痛风，29.4% 合并糖代谢异常（包含空腹血糖受损、糖耐量异常、基线 HbA1c ≥ 5.7% 且 < 6.5%），22.0% 合并高血压，2.2% 合并负重关节疼痛，0.2% 合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征。

在这项临床试验中，玛仕度肽组和安慰剂组中因不良事件终止治疗的患者比例均为 1.0%。

#### 常见不良反应

表 2 列出了在本品 III 期临床试验中与玛仕度肽相关的常见不良反应。与安慰剂组相比，这些不良反应在玛仕度肽组更常见，且在玛仕度肽组中发生率 ≥ 2%。

表 2. 在接受玛仕度肽进行长期体重管理的超重或肥胖成人患者中发生率 ≥ 2% 且高于安慰剂组的不良反应

不良反应	玛仕度肽 4 mg (N=203) %	玛仕度肽 6 mg (N=202) %	安慰剂 (N=205) %
恶心	32.5	50.5	5.9
腹泻	35.0	38.6	6.3
呕吐	26.1	43.1	2.9
腹胀	6.4	13.9	2.0
腹痛*	5.9	10.9	1.5
注射部位反应 <sup>b</sup>	6.9	8.4	1.5
头晕	5.4	7.9	3.9
食管反流病	4.4	7.9	1.0
乏力 <sup>c</sup>	5.4	5.9	1.0
暖气	3.4	5.4	0.5
便秘	3.9	3.5	2.4
呃逆	4.4	3.0	0.5
消化不良	2.0	3.5	0.5

注：a 包括腹痛、上腹痛、下腹痛、胃肠痛、腹部不适。

b 包括多个相关不良事件术语，例如注射部位瘀青、注射部位红斑、注射部位瘙痒、注射部位痛、注射部位皮疹、注射部位反应等。

c 包括乏力、疲劳。

### 特定不良反应描述

#### 胃肠道不良反应

在本品 III 期临床试验中，玛仕度肽组胃肠道不良反应的发生率高于安慰剂组（安慰剂组为 20.0%，玛仕度肽 4 mg 组为 62.6%，玛仕度肽 6 mg 组为 79.7%）。仅玛仕度肽 4 mg 组 2 例受试者（1.0%）因胃肠道不良反应停药，玛仕度肽 6 mg 组和安慰剂组无患者因胃肠道不良反应停药。大多数患者仅发生轻度胃肠道不良反应，且持续时间短。胃肠道不良反应多发生在剂量递增阶段，在维持治疗阶段发生率明显下降。

#### 急性胰腺炎

在本品 III 期临床试验中，接受玛仕度肽治疗的患者中有 1 例报告了急性胰腺炎，为胆结石引起的阻塞性胰腺炎，属于轻度胰腺炎（Atlanta 分级）。安慰剂组未见急性胰腺炎的报告。

#### 急性胆囊疾病

在本品 III 期临床试验中，玛仕度肽组和安慰剂组胆结石的发生率分别为 2.0% 和 1.0%。玛仕度肽组和安慰剂组胆囊炎的发生率分别为 1.0% 和 1.5%，玛仕度肽 4 mg 组 1 例患者报告了急性胆囊炎。

#### 低血压

在本品 III 期临床试验中，玛仕度肽组低血压的发生率为 1.5%，安慰剂组无患者报告低血压。低血压可能与体重下降相关。

#### 心率增加

在本品 III 期临床试验中，玛仕度肽组第 48 周时心率较基线平均增加 2.6 次/分，而安慰剂组未见心率增加。

#### 过敏反应

在本品 III 期临床试验中，玛仕度肽组和安慰剂组过敏反应的发生率分别为 3.5% 和 1.5%，试验中大多数过敏反应为皮肤反应（例如荨麻疹、皮疹），未发生严重过敏反应。

#### 注射部位反应

在本品 III 期临床试验中，玛仕度肽组和安慰剂组注射部位反应的发生率分别为 7.7% 和 1.5%，主要包括注射部位红斑、瘙痒、肿胀。

#### 毛发脱落

在本品 III 期临床试验中，玛仕度肽组和安慰剂组毛发脱落的发生率分别为 1.2% 和 0.5%。这些事件的严重程度均为轻度。

#### 感觉异常

在本品 III 期临床试验中，玛仕度肽组和安慰剂组与皮肤感觉异常的临床表现相关事件的发生率分别为 0.7% 和 1.0%，如皮肤疼痛、感觉减退。这些事件的严重程度均为轻度。

#### 味觉倒错

在本品 III 期临床试验中，1 例接受玛仕度肽治疗的患者报告了味觉倒错，严重程度为轻度。安慰剂组未报告味觉倒错。

#### 脂膜炎

在本品 III 期临床试验中，1 例接受玛仕度肽治疗的患者报告了脂膜炎，主要表现为四肢触痛性红斑结节，未经皮肤科活检确诊，经对症治疗前后良好。

#### 阑尾炎

在本品 III 期临床试验中，1 例接受玛仕度肽治疗的患者报告了阑尾炎，安慰剂组未报告阑尾炎。

#### 实验室检查异常

淀粉酶和脂肪酶水平升高：在本品 III 期临床试验中，玛仕度肽组和安慰剂组血清淀粉酶升高至大于 3 倍正常上限的患者比例分别为 0.5% 和 0%；脂肪酶升高至大于 3 倍正常上限的患者比例分别为 2.2% 和 0.5%。在没有胰腺炎的其他特征和症状的情况下，接受本品治疗时淀粉酶或脂肪酶升高的临床意义尚不明确。

其他已上市同类 GLP-1 药品说明书列出但未本品临床试验中未发生的不良反应

- 免疫系统疾病：速发严重过敏反应；
- 胃肠系统疾病：坏死性胰腺炎，肠梗阻；
- 皮肤及皮下组织类疾病：血管性水肿；
- 肾脏与泌尿系统疾病：急性肾损伤。

#### 免疫原性

所有含蛋白或肽类的药品潜在免疫特性一致，均有发生免疫原性的可能。免疫原性的检测高度依赖于检测方法的灵敏度、特异性及药物耐受水平。此外，抗药抗体（ADA）发生率还受其它多种因素的影响，包括检测方法、样本处理、样本采集时间、药物联用及疾病状况等。因此，将玛仕度肽的 ADA 发生率与其他药品的 ADA 发生率进行比较可能具有误导性。

在本品临床试验中，采用电化学发光法检测人血清中玛仕度肽的 ADA。对于 ADA 阳性的标本将继续检测是否为中和抗体（NAb）。

在本品 III 期临床试验中，玛仕度肽治疗期 ADA 阳性率为 43.9%，

滴度较低。NAb 阳性率 GCGR 端为 0.5%，GLP-1R 端为 0.5%。玛仕度肽的免疫原性对药代动力学、疗效和安全性无影响。

### 【禁忌】

已知对本品活性成份或本品中任何辅料过敏者。

甲状腺髓样癌（MTC）个人既往病史或家族病史，或 2 型多发性内分泌肿瘤综合征患者（MEN 2）（见【注意事项】）。

### 【注意事项】

#### 甲状腺C细胞肿瘤风险

在玛仕度肽临床相关的暴露水平下，SD 大鼠终身暴露后，会引起具有统计学意义的甲状腺C细胞肿瘤（腺瘤和癌）发生率上升。但在 Tg.rash2 转基因小鼠的半年致癌性试验中未见甲状腺C细胞肿瘤等的发生。目前尚不清楚玛仕度肽是否会引发人类甲状腺C细胞肿瘤，包括甲状腺髓样癌（MTC），因为尚未确定玛仕度肽诱导的啮齿类动物甲状腺C细胞肿瘤与人类的相关性。

玛仕度肽禁用于有 MTC 个人既往病史或家族病史的患者，或 MEN 2 患者。应告知患者使用玛仕度肽可能的 MTC 风险，以及甲状腺肿瘤的症状（例如颈部肿块、吞咽困难、呼吸困难、持续性声音嘶哑）。

对于使用玛仕度肽的患者，为早期发现 MTC 而常规进行血清降钙素或甲状腺超声监测的价值尚不明确。由于血清降钙素检测特异性低以及甲状腺疾病的背景发病率高，这些监测可能增加不必要程序的风险。血清降钙素值显著升高可能提示 MTC，MTC 患者的降钙素值通常 > 50 ng/L。如果检测了血清降钙素并发现升高，应进一步评估该患者。对于在体格检查或颈部影像中发现甲状腺结节的患者，也应进一步评估。

#### 与全身麻醉或深度镇静有关的误解

已有接受 GLP-1 受体激动剂治疗的患者在接受全身麻醉或深度镇静时发生肺误吸的报道。因此，在进行全身麻醉或深度镇静操作前，应考虑到因胃排空延迟而增加的胃内容物残留风险。

#### 急性胰腺炎

已在 GLP-1 受体激动剂治疗的患者中观察到急性胰腺炎，包括致命性和非致命性出血性或坏死性胰腺炎。

在玛仕度肽的临床试验中，接受玛仕度肽治疗的患者中有 1 例报告了急性胰腺炎，为胆结石引起的阻塞性胰腺炎，属于轻度胰腺炎（Atlanta 分级）（见【不良反应】）。接受安慰剂治疗的患者中未见急性胰腺炎报告。尚未在既往有胰腺炎病史的患者中开展玛仕度肽的临床试验，目前尚不清楚既往有胰腺炎病史的患者使用玛仕度肽发生胰腺炎的风险是否更高。

应当告知患者急性胰腺炎的特征性症状。本品开始给药后，应密切观察患者胰腺炎的体征和症状（包括持续重度腹痛，有时会放射至背部，并可能伴有或不伴有呕吐）。如果怀疑发生胰腺炎，应停用玛仕度肽并开始适当的治疗。

#### 急性胆囊疾病

在 GLP-1 受体激动剂的临床试验和上市后报告中，已经报告了胆结石或胆囊炎等胆囊疾病急性事件。

体重大幅或快速下降与发生急性胆囊疾病风险相关。在本品 III 期临床试验中，接受玛仕度肽和安慰剂治疗的患者中分别有 2.0% 和 1.0% 报告了胆结石，分别有 1.0% 和 1.5% 报告了胆囊炎。有 1 例接受玛仕度肽治疗的患者报告了急性胆囊炎，安慰剂组无急性胆囊炎报告。尚未有急性胆囊炎病史的患者中开展玛仕度肽的临床试验，因此不推荐急性胆囊炎的患者使用本品。

如果怀疑胆囊炎，应进行胆囊相关检查和临床随访。

#### 心率增加

按照常规临床实践定期监测心率，指导患者如在玛仕度肽治疗期间静息时出现心悸或心跳加快应告知医生。如果患者的静息心率持续增加，则停用玛仕度肽。

#### 过敏反应

在本品 III 期临床试验中，接受玛仕度肽和安慰剂治疗的患者中过敏反应的发生率分别为 3.5% 和 1.5%，未发生严重过敏反应（例如速发严重过敏反应、血管性水肿）。如发生过敏反应，建议患者及时就诊并停止使用玛仕度肽。既往对玛仕度肽或玛仕度肽任何辅料成分有严重过敏史的患者不能使用玛仕度肽（见【禁忌】）。

已有使用 GLP-1 受体激动剂引发速发严重过敏反应和血管性水肿的报道。对 GLP-1 受体激动剂有血管性水肿史或速发严重过敏反应史的患者应慎用本品，因为目前尚不清楚此类患者使用本品时是否更易发生速发过敏反应。

#### 急性肾损伤

在本品 III 期临床试验中，尚无患者报告急性肾损伤。本品与胃肠道不良反应相关，包括恶心、腹泻和呕吐（见【不良反应】）。这些事件可能导致脱水，严重情况下可导致急性肾损伤。应告知接受本品治疗的患者，可能由于胃肠道不良反应而发生脱水的潜在风险，应采取预防措施避免液体过度损耗和电解质紊乱。对于老年人尤其应考虑到这一点，他们可能更容易发生此类并发症。

在接受 GLP-1 受体激动剂治疗的患者中，已有急性肾损伤和慢性肾功能衰竭恶化（有时可能需要血液透析）的上市后报告，其中部分报告发生事件的患者无已知肾病史。大部分报告的事件发生在出现恶心、呕吐、腹泻或脱水的患者中。当开始给予本品时或进行剂量递增时应监测肾功能。

#### 重度胃肠道不良反应

使用玛仕度肽可能与胃肠道不良反应发生相关，有些情况下为重度胃肠道不良反应。在本品 III 期临床试验中，接受玛仕度肽治疗的患者重度胃肠道不良反应发生率为 2.0%。尚未在重度胃肠道疾病患者中开展玛仕度肽的临床试验，因此不推荐这类患者使用本品。

#### 对驾驶和机械操作能力的影响

玛仕度肽对驾驶和机械操作能力没有影响或影响很小可忽略不计。可能会出现头晕，主要发生在剂量递增期间。如果发生头晕，应谨慎驾驶或操作机械。

#### 自杀行为或意念

在其他体重控制产品的临床试验中有自杀行为或意念的报告，目前在接受玛仕度肽治疗的患者中尚无相关报告。应监测接受玛仕度肽治疗的患者是否出现抑郁或抑郁加重、自杀意念或行为，以及情绪或行为的任何异常变化。对于有自杀行为或意念的患者应停用玛仕度肽。有自杀企图史或有自杀意念的患者应避免使用玛仕度肽。

#### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

##### 妊娠

尚不明确玛仕度肽对妊娠期妇女的影响，故本品禁用于妊娠期妇女。如果患者准备怀孕，或已经怀孕，都应停止玛仕度肽治疗。由于本品半衰期较长，计划妊娠前应停用玛仕度肽至少 3 个月（见【临床药理】药代动力学）。

##### 哺乳

尚不清楚玛仕度肽是否在人乳中分泌。不能排除本品对新生儿/婴儿的风险。本品不得在哺乳期使用。

#### 具有生育能力的女性

接受玛仕度肽治疗时，推荐有生育能力的女性采取避孕措施。

#### 生育力

尚不明确玛仕度肽对人类生育能力的影响。

#### 【儿童用药】

尚未确定玛仕度肽在 18 岁以下儿童和青少年患者中使用的安全性和有效性。

### 【老年用药】

在玛仕度肽治疗肥胖或超重患者的临床试验中，65 岁及以上的患者有限（N=3），尚无法确定玛仕度肽在老年患者中的安全性和有效性。

### 【药物相互作用】

#### 与胰岛素或胰岛素促泌剂（如磺脲类药物）联合使用

玛仕度肽可降低血糖。起始本品治疗时，应考虑减少联合使用的胰岛素或促胰岛素分泌剂（如磺脲类药物）的剂量，以降低低血糖的风险。

#### 口服药物

GLP-1 受体激动剂类药物通常有延缓胃排空的作用，因而可能影响伴随口服药物的吸收。本品与其他口服药物联合服用时应谨慎。

在使用本品时，应密切监测同时服用疗效依赖于阈值浓度的口服药物或治疗窗狭窄药物（如华法林）的患者。

### 【药物过量】

尚无玛仕度肽用药过量的临床数据。已有过量使用其他 GLP-1 受体激动剂的报道。不良反应包括重度的恶心、呕吐和低血糖等。如发生药物过量，应根据患者的体征和症状给予恰当的治疗。鉴于玛仕度肽的半衰期较长，以上症状可能需要长时间观察或治疗。

### 【临床药理】

#### 作用机制

参见【药理毒理】相关内容。

#### 药代动力学

玛仕度肽每周 1 次给药，在连续用药 4 周后达到稳态，体内暴露量随剂量的增加而成比例增加。

#### 吸收

玛仕度肽皮下给药后，达峰时间（T<sub>max</sub>）为 7 ~ 28 小时。

#### 分布

在肥胖或超重的患者中，玛仕度肽皮下给药后的表现分布容积（V/F）的均值（变异系数）为 11.2 L（16.3%）。

#### 消除

在肥胖或超重患者中，玛仕度肽表观清除率（CL/F）的均值（变异系数）为 0.0368 L/h（46.2%），消除半衰期（t<sub>1/2</sub>）的均值（变异系数）约为 10 天（29%）。

玛仕度肽由肽主链与含有连接基和 C20 脂肪酸的侧链组成。此类药物预期通过肽主链的溶蛋白裂解、C20 脂肪酸基团的 β-氧化和酰胺水解进行代谢，主要排泄途径为尿液和粪便排泄。

#### 特殊人群

基于群体药代动力学分析，年龄（18 ~ 70 岁）、性别、体重（60.4 ~ 135.4 kg）对玛仕度肽药代动力学特征不存在具有临床意义的影响。

#### 肝功能不全

基于群体药代动力学分析，轻度肝功能不全（TBIL ≤ ULN 且 AST > ULN，或者 TBIL > 1 ~ 1.5 × ULN 且任意 AST）对玛仕度肽的药代动力学无明显影响。尚无中度、重度肝功能不全患者药代动力学数据。

#### 肾功能不全

基于肾功能不全患者中的药代动力学研究，单次皮下注射 2 mg 玛仕度肽后，与肾功能正常受试者相比，轻度（个体 GFR：60 ~ 89 ml/min）、中度（个体 GFR：30 ~ 59 ml/min）、重度肾功能不全（个体 GFR：15 ~ 29 ml/min）对玛仕度肽的药代动力学无明显影响。基于群体药代动力学分析，轻度肾功能不全对玛仕度肽的药代动力学无明显影响。尚无终末期肾病患者药代动力学数据。

#### 药物相互作用研究

##### 玛仕度肽对其他药物药代动力学的潜在影响

阿托伐他汀与玛仕度肽联合给药后，可使阿托伐他汀的总暴露量（AUC<sub>inf</sub>）升高 22.5%，峰浓度（C<sub>max</sub>）降低 22.8%。

地高辛与玛仕度肽联合用药后，可使地高辛的总暴露量（AUC<sub>inf</sub>）升高 12.5%，峰浓度（C<sub>max</sub>）降低 35.2%。

二甲双胍与玛仕度肽联合用药后，可使二甲双胍的总暴露量（AUC<sub>inf</sub>）降低 15.6%，峰浓度（C<sub>max</sub>）降低 43.6%。

华法林与玛仕度肽联合用药后，可使华法林的总暴露量（AUC<sub>inf</sub>）升高 11.4%，峰浓度（C<sub>max</sub>）升高 2.3%。

预期上述变化不会产生具有临床意义的影响。

### 【临床试验】

在一项为期 48 周的随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验（GLORY-1）中评价了玛仕度肽治疗超重或肥胖患者的有效性，GLORY-1 研究共纳入 610 例肥胖（BMI ≥ 28 kg/m<sup>2</sup>）或超重（BMI ≥ 24 kg/m<sup>2</sup>）并伴有至少一种体重相关合并症的患者，随机接受每周一次玛仕度肽 4 mg、玛仕度肽 6 mg 或安慰剂治疗。接受玛仕度肽治疗的患者从 2 mg 剂量起始治疗 4 周，此后，以每 4 周 2 mg 的幅度增加剂量，直至达到目标维持剂量。主要终点为第 32 周时体重相对基线的百分比变化以及体重相对基线下降 ≥ 5% 的受试者比例。基线时，患者的平均体重为 87.2 kg，平均 BMI 为 31.1 kg/m<sup>2</sup>。

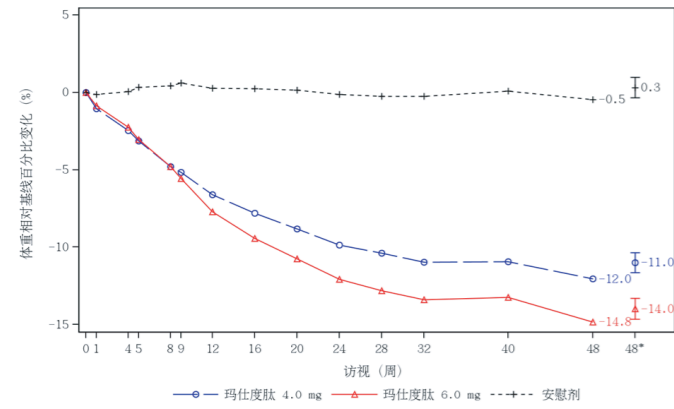
第 32 周时，玛仕度肽 4 mg 组和 6 mg 组体重相对基线的百分比变化以及体重降低 ≥ 5% 的受试者比例均优于安慰剂组。第 48 周时，玛仕度肽 4 mg 组和 6 mg 组体重相对基线的百分比变化均优于安慰剂组（表 3）。第 32 周和第 48 周时，玛仕度肽 4 mg 组和 6 mg 组体重相对基线下降 ≥ 10%、≥ 15% 和 ≥ 20% 的受试者比例均高于安慰剂组（表 3）。

表 3. 治疗 32 周和 48 周体重较基线的变化

疗效参数	玛仕度肽 4 mg	玛仕度肽 6 mg	安慰剂
mITT 人群 <sup>a</sup>	N=203	N=202	N=205
基线体重 (kg)	87.8	87.1	86.5
第 32 周体重相对基线的百分比变化 (%) <sup>b</sup>	-10.1	-12.5	0.5
与安慰剂相比的差异 (95%CI) <sup>b</sup>	-10.5 (-11.8, -9.3) <sup>d</sup>	-13.0 (-14.	

第 48 周体重相对基线下降 ≥ 10% 的受试者比例 (%) <sup>a</sup>	53.5 <sup>d</sup>	66.7 <sup>d</sup>	2.6
第 48 周体重相对基线下降 ≥ 15% 的受试者比例 (%) <sup>a</sup>	35.7 <sup>d</sup>	49.5 <sup>d</sup>	2.0

- a. mITT 人群包括所有随机化且至少使用过一次研究药物的受试者。不考虑是否提前终止治疗或采取针对减重的药物治疗和手术，对缺失数据进行多重填补。
- b. 多重填补后，使用 ANCOVA 估计最小二乘均值，模型中治疗组别和随机分层因素为固定效应，基线体重为协变量。若使用重复测量混合模型，玛仕度肽 4 mg 组，玛仕度肽 6 mg 组和安慰剂组体重第 32 周体重相对基线的百分比变化分别为 -11.0%、-13.4% 和 -0.2%，第 48 周体重相对基线的百分比变化分别为 -12.0%、-14.8% 和 -0.5%。
- c. 多重填补后，使用 logistic regression 模型，模型中将治疗组别和随机分层因素作为固定效应，基线体重作为协变量。
- d. p 值 < 0.001（双侧），均经多重校正达成优效。



注：\* 多重填补估计。

图 1. 体重较基线百分比变化

第 48 周时，与安慰剂相比，玛仕度肽明显改善心血管代谢指标，包括腰围、收缩压、甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、尿酸和丙氨酸氨基转移酶 (ALT)。

本品可改善高尿酸血症：在第 48 周时，玛仕度肽 4 mg 和 6 mg 合计组尿酸较基线降低 36.70 μmol/L，安慰剂组升高 7.91 μmol/L。其中，在基线尿酸 ≥ 420 μmol/L 的患者中，玛仕度肽 6 mg 组尿酸较基线降低 64.76 μmol/L，安慰剂组降低 21.25 μmol/L；玛仕度肽 6 mg 组和安慰剂组分别有 51.9% 和 27.3% 的患者尿酸 < 420 μmol/L。

表 4. 治疗 48 周人体测量参数和心血管代谢指标较基线的变化

疗效指标	玛仕度肽 4 mg	玛仕度肽 6 mg	安慰剂
mITT 人群 <sup>a</sup>	N=203	N=202	N=205
腰围 (cm)			
基线均值	101.7	101.7	101.1
第 48 周相对基线变化值 <sup>b</sup>	-9.1	-10.7	-1.4
与安慰剂相比的差异 (95%CI) <sup>b</sup>	-7.7 (-8.9, -6.5)	-9.3 (-10.5, -8.1)	-
收缩压 (mmHg)			
基线均值	122.0	122.2	122.8
第 48 周相对基线变化值 <sup>b</sup>	-7.3	-9.9	-2.1
与安慰剂相比的差异 (95%CI) <sup>b</sup>	-5.1 (-7.2, -3.1)	-7.7 (-9.8, -5.6)	-
舒张压 (mmHg)			
基线均值	82.5	81.8	82.5
第 48 周相对基线变化值 <sup>b</sup>	-3.5	-5.3	-1.0
与安慰剂相比的差异 (95%CI) <sup>b</sup>	-2.5 (-3.9, -1.2)	-4.4 (-5.7, -3.0)	-
甘油三酯 (mmol/L)			
基线均值	1.9	2.1	2.0
第 48 周相对基线百分比变化 (%) <sup>b</sup>	-25.8	-31.5	0.7
与安慰剂相比的差异 (95%CI) <sup>b</sup>	-26.5 (-35.1, -17.8)	-32.2 (-40.0, -24.5)	-
总胆固醇 (mmol/L)			
基线均值	4.7	4.8	4.9
第 48 周相对基线百分比变化 (%) <sup>b</sup>	-3.0	-6.8	4.4
与安慰剂相比的差异 (95%CI) <sup>b</sup>	-7.4 (-10.3, -4.5)	-11.2 (-14.1, -8.4)	-
LDL-C (mmol/L)			
基线均值	3.2	3.2	3.2
第 48 周相对基线百分比变化 (%) <sup>b</sup>	-3.2	-7.1	5.0
与安慰剂相比的差异 (95%CI) <sup>b</sup>	-8.2 (-11.9, -4.5)	-12.0 (-15.5, -8.5)	-
尿酸 (mol/L)			
基线均值	366.0	377.5	362.5
第 48 周相对基线百分比变化 (%) <sup>b</sup>	-7.5	-12.9	4.3
组间差点估计 (95%CI) <sup>b</sup>	-11.8 (-16.1, -7.4)	-17.2 (-21.1, -13.4)	-
ALT (U/L)			
基线均值	36.5	36.3	33.6
第 48 周相对基线百分比变化 (%) <sup>b</sup>	-19.4	-26.9	5.8
与安慰剂相比的差异 (95%CI) <sup>b</sup>	-25.3 (-42.9, -7.6)	-32.7 (-45.3, -20.2)	-
AST (U/L)			
基线均值	26.4	27.0	24.9
第 48 周相对基线百分比变化 (%) <sup>b</sup>	-6.5	-11.5	3.9
与安慰剂相比的差异 (95%CI) <sup>b</sup>	-10.5 (-22.6, 1.7)	-15.5 (-26.5, -4.5)	-
HbA1c (%)			
基线均值	5.5	5.5	5.5
第 48 周相对基线变化值 <sup>b</sup>	-0.3	-0.3	-0.0
与安慰剂相比的差异 (95%CI) <sup>b</sup>	-0.2 (-0.3, -0.2)	-0.3 (-0.4, -0.2)	-

- a. mITT 人群包括所有随机化且至少使用过一次研究药物的受试者。
- b. 多重填补后，使用 ANCOVA 进行模型拟合。

## 【药理毒理】

### 药理作用

玛仕度肽是人胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体和胰高血糖素 (GCG) 受体激动剂。玛仕度肽体外可激活 GLP-1 受体和 GCG 受体，增加人原代肝细胞、大鼠胰脏 β 细胞内环磷酸腺苷 (cAMP) 含量。动物试验显示，玛仕度肽可增强葡萄糖诱导的胰岛素分泌，降低血糖，增加能量消耗，降低体重。

### 毒理研究

#### 遗传毒性

玛仕度肽 Ames 试验、体外中国仓鼠肺成纤维细胞染色体畸变试验、大鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

#### 生殖毒性

雌性大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验中，雌性大鼠于交配前 2 周至妊娠第 6 天，每周 2 次皮下注射玛仕度肽 0.0084、0.0422 mg/kg [以 AUC 计，相当于人最大推荐剂量 (MRHD) 6 mg/人/周的 0.007、0.07 倍]，0.0422 mg/kg 剂量下可见雌鼠体重下降，各剂量下未见对雌鼠生育力 (雌性交配、生育和受孕指数，发情周期以及配交至交配的天数) 和早期胚胎宫内存活率的影响。对母体毒性的 NOAEL 为 0.00844 mg/kg，对早期胚胎发育毒性的 NOAEL 为 0.0422 mg/kg。

一项 4 周雄性大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验中，雄性大鼠于交配前 4 周至交配成功或 2 周交配期结束，每 3 天 1 次皮下注射玛仕度肽 0.05、0.15、0.3 mg/kg (以 AUC 计，相当于 MRHD 的 0.12、0.39、0.80 倍)，≥ 0.15 mg/kg 剂量下可见雄鼠体重和摄食量降低，0.3 mg/kg 剂量下可见对雄鼠生育力的影响，主要表现为生育率下降、交配成功时间延长、精子畸形率升高、精子活力减弱 (精子活动度、精子前向运动率、平均速率和伸长度下降)。对雄性大鼠亲代毒性的 NOAEL 为 0.05 mg/kg，对雄性生育力的 NOAEL 为 0.15 mg/kg。

另一项 4 周/10 周雌性大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验中，雌性大鼠于交配前 4 周至交配期结束，或于交配前给药 4 周停药 4 周，每 3 天 1 次皮下注射玛仕度肽 0.3 mg/kg (以 AUC 计，相当于 MRHD 的 1.05 倍)，可见雄鼠体重下降，精子计数和精子活动度降低。雌性大鼠于交配前 10 周至交配结束，或交配前给药 10 周停药 10 周，每 3 天 1 次皮下注射玛仕度肽 0.3 mg/kg (以 AUC 计，相当于 MRHD 的 1.04 倍)，可见体重下降，未见对雌性生育力的不良影响。

玛仕度肽对雌性生育力的上述影响可能是玛仕度肽导致体重下降的药理作用的继发性反应。

大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠于器官发生期 (妊娠第 6-15 天) 每 3 天 1 次皮下注射玛仕度肽 0.0084、0.0422 mg/kg (以 AUC 计，相当于 MRHD 的 0.006、0.057 倍)。0.0422 mg/kg 剂量下可见母体体重、体重增长和摄食量降低，各剂量下未见胚胎-胎仔发育毒性，对母体毒性的 NOAEL 为 0.0084 mg/kg，对胚胎-胎仔发育毒性的 NOAEL 为 0.0422 mg/kg。

兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠兔于器官发生期 (妊娠第 7-16 天) 每 3 天 1 次皮下注射玛仕度肽 0.0084、0.0422 mg/kg (以 AUC 计，相当于 MRHD 的 0.05、0.34 倍)。0.0422 mg/kg 剂量下可见母体体重、体重增长和摄食量降低，各剂量下未见胚胎-胎仔发育毒性，对母体毒性的 NOAEL 为 0.0084 mg/kg，对胚胎-胎仔发育毒性的 NOAEL 为 0.0422 mg/kg。

大鼠围产期毒性试验中，妊娠大鼠于妊娠第 6 天至第 21 天、分娩后第 3 天至 21 天，每 3 天 1 次皮下注射玛仕度肽 0.01、0.03 和 0.05 mg/kg (以 AUC 计，相当于 MRHD 的 0.017、0.056 和 0.07 倍)。≥ 0.03 mg/kg 剂量下，F<sub>0</sub> 代雌鼠可见体重、体重增量下降和摄食量下降，以及由于体重下降引起的肝脏、子宫 (含宫颈)、卵巢的重量和/或子宫、脏体系数降低，可见促卵泡激素水平升高。≥ 0.03 mg/kg 剂量下，F<sub>1</sub> 代动物体重和体重增量降低，0.05 mg/kg 剂量下，F<sub>1</sub> 代幼仔可见耳廓分离、睁眼和瞳孔反射时间延长，雄鼠包皮分离时间延长、出生后第 4 天和第 60 天自发活动次数低下、出生后第 60 天学习记忆错误次数升高。对 F<sub>0</sub> 代雌鼠 (亲代动物) 的 NOAEL 为 0.01 mg/kg，对 F<sub>1</sub> 代动物发育 (包括神经发育) 的 NOAEL 为 0.01 mg/kg，对 F<sub>1</sub> 代生育力的 NOAEL 为 0.05 mg/kg。

#### 致癌性

大鼠 2 年致癌性试验中，大鼠每周 2 次皮下注射玛仕度肽 0.01、0.05、0.1、0.3/0.2 mg/kg (第 127 天将 0.3 mg/kg 下调为 0.2 mg/kg) (以 AUC 计，相当于 MRHD 的 0.032、0.14、0.29、0.76 倍)，连续给药 104 周。≥ 0.05 mg/kg 剂量下可见大鼠特异性的睾丸莱迪格细胞腺瘤的发生率增加，与人相关性低或不相关。≥ 0.05 mg/kg 剂量下可见甲状腺 C 细胞腺瘤、甲状腺 C 细胞癌以及腺瘤/癌合并的发生率增加。大鼠中发现的甲状腺 C 细胞肿瘤与人相关性尚不明确。

转基因小鼠 26 周致癌性试验中，Tg-rasH2 小鼠每周 2 次皮下注射玛仕度肽 0.01、0.05、0.1 mg/kg (以 AUC 计，相当于 MRHD 的 0.009、0.072、0.16 倍)，连续给药 26 周，未见致癌性。

### 【贮藏】

避光，密闭，2 ~ 8℃ 保存。不得冷冻。

如有特殊需要，可以在原包装中室温 (10 ~ 30℃) 条件下保存不超过 30 天，且不可再返回冷藏保存 (2 ~ 8℃)。如果在该条件下 30 天内没有使用，应当丢弃。

### 【包装】

本品直接接触药品的包装为 1 ml 细长型预灌封注射器组件和预灌封注射器用溴化丁基橡胶活塞，与自动注射装置组件组装为预充式自动注射笔。

包装规格：1 支 / 盒；2 支 / 盒；4 支 / 盒。

### 【有效期】

24 个月。

### 【执行标准】

YBH14722025

### 【批准文号】

- 按 C<sub>210</sub>H<sub>322</sub>N<sub>46</sub>O<sub>67</sub> 计，0.5ml : 2mg 规格：国药准字 H20250036
- 按 C<sub>210</sub>H<sub>322</sub>N<sub>46</sub>O<sub>67</sub> 计，0.5ml : 4mg 规格：国药准字 H20250037
- 按 C<sub>210</sub>H<sub>322</sub>N<sub>46</sub>O<sub>67</sub> 计，0.5ml : 6mg 规格：国药准字 H20250038

### 【上市许可持有人】

企业名称：信达生物制药 (苏州) 有限公司  
注册地址：苏州工业园区东平街 168 号  
邮政编码：215123  
电话：0512-69566088  
传真号码：0512-69566088-8348  
网 址：www.innoventbio.com  
热线电话：4006505018

### 【生产企业】

企业名称：信达生物制药 (苏州) 有限公司  
生产地址：苏州工业园区东平街 168 号  
邮政编码：215123  
电 话：0512-69566088  
传真号码：0512-69566088-8348  
网 址：www.innoventbio.com

Innovent  
信达生物制药

## 玛仕度肽注射液一次性预充式自动注射笔使用手册

在您使用预充式自动注射笔前，请阅读此重要信息：

- 本品为一次性预充式自动注射笔，有 3 个规格，即
  - 按 C<sub>210</sub>H<sub>322</sub>N<sub>46</sub>O<sub>67</sub> 计，0.5ml : 2mg
  - 按 C<sub>210</sub>H<sub>322</sub>N<sub>46</sub>O<sub>67</sub> 计，0.5ml : 4mg
  - 按 C<sub>210</sub>H<sub>322</sub>N<sub>46</sub>O<sub>67</sub> 计，0.5ml : 6mg
- 如果您不能独立地遵循使用手册或无法操作注射笔 (如存在视觉或听觉问题等)，则应在他人协助时使用。
- 在使用过程中遇到问题，请咨询专业医护人员。

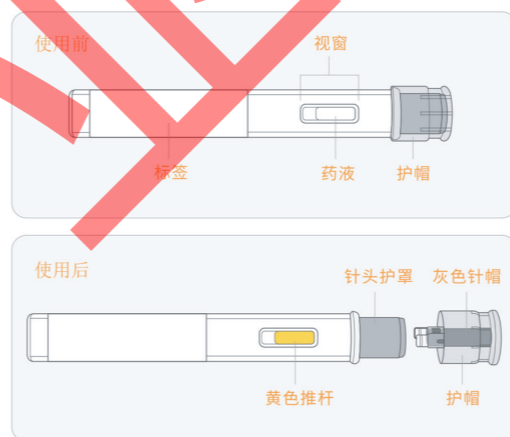
### 储存条件：

- 避光，密闭，2 ~ 8℃ 保存。不得冷冻。
- 如有特殊需要，可以在原包装中室温 (10 ~ 30℃) 条件下保存不超过 30 天，且不可再返回冷藏保存 (2 ~ 8℃)。如果在该条件下 30 天内没有使用，应当丢弃。

### 使用注意事项：

- 请您在使用前确认自动注射笔的规格是否正确。
- 请勿振摇自动注射笔。
- 请勿使用发生跌落或破损的自动注射笔。
- 请勿使用超过有效期的自动注射笔。
- 请勿按压、旋转、弯曲或扭动自动注射笔的透明护帽，避免损坏针头。
- 请在您准备好注射后再移除自动注射笔的透明护帽。
- 一旦将透明护帽拉开，请勿再次盖回自动注射笔上，以免损坏注射装置。
- 请将自动注射笔置于儿童看不见或接触不到的地方。

注意：本文中自动注射笔的部件颜色和尺寸仅供说明使用，实际产品可能会有变更。



## 第一步：准备重要信息

### 1A 准备好注射所需的所有材料

在清洁的工作台面上放置：

- 自动注射笔
- 酒精棉
- 棉球或棉签
- 锐器回收容器

### 1B 检查自动注射笔

检查有效期，如果超出标签上打印的有效期，请勿使用。

通过自动注射笔上的视窗，仔细检查药品，应为澄清或几乎澄清，无色或几乎无色液体。液体中有气泡是正常的，无需额外的处理。

- 如果自动注射笔中药品浑浊、变色或含有颗粒，请勿使用。
- 如果自动注射笔中药品为冰冻状态 (即便已经融化)，请勿使用。
- 如果自动注射笔的任何部分有裂纹或破损，请勿使用。
- 如果自动注射笔发生跌落，请勿使用。
- 如果自动注射笔的透明护帽缺失或未盖紧，请勿使用。

### 1C 准备和清洁注射部位

用肥皂和清水洗手。

注射部位：

- 您可取站立位，坐位或卧位注射。
- 选择腹部脐周 (肚脐周围 5 厘米区域以外) 为注射部位，使用酒精棉清洁注射部位，等待皮肤干燥。
- 请勿在注射前再次触摸已清洁的区域。
- 请勿在皮肤柔嫩、青肿、发红或变硬的区域注射。



橙色为可注射部位

## 第二步：注射

### 2A 注射准备

- 只有在准备好注射时，才能从自动注射笔上拔出透明护帽。



- 拔出透明护帽时确认灰色针帽与透明护帽同时拔出。
- 针头末端或针头护罩内侧有一滴液体是正常现象。
- 请勿旋转、弯曲或扭动透明护帽。
- 请勿将透明护帽再次盖回自动注射笔上。
- 请勿将手指放入针头护罩处。

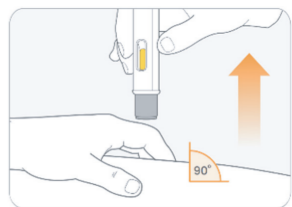
### 2B 开始注射

- 将自动注射笔放置在准备注射的部位，针头护罩以 90 度角垂直紧贴皮肤，确保可以看见视窗。
- 向下按压，听见第一声“咔哒”声表示自动注射开始。
- 从视窗中可以看到移动的黄色推杆。
- 注射过程中请勿移动、倾斜或旋转自动注射笔。
- 继续保持按压，慢数 5 ~ 10 秒，直至听到第二声“咔哒”声，且黄色推杆停止移动，填满整个视窗，表示注射完成。



### 2C 移除自动注射笔

以 90 度垂直角度从皮肤上移除自动注射笔。移除后，针头护罩自动弹出，以防止针刺伤害。



- 请勿重新盖上透明护帽或将手指置于针头保护罩内。
- 当移除注射笔时，如果视窗没有变成黄色或者看上去药物还在注射，这意味着您尚未接受全部剂量，请立即联系专业医护人员。

## 第三步：完成

### 3A 使用后自动注射笔的处理

使用后立即将已使用的自动注射笔和透明护帽丢弃于锐器回收容器中。请勿丢弃在您的生活垃圾中。

如果没有锐器回收容器，可用具有以下特征的家用容器来代替：

- 材质为硬质塑料。
- 有一个可以旋紧、防刺穿的盖子，以防止锐器出来。
- 可直立不易倾倒。
- 防漏。
- 有警告容器内为危险废弃物的标志。

当您的锐器回收容器快要装满时，您需要遵循社区指导，以正确的方式处置锐器回收容器。

### 3B 检查注射部位

如果有出血，用棉球或棉签按压注射部位。

请勿揉搓注射部位。



# 玛仕度肽注射液说明书

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**  
*完整的警示信息请参见说明书。*

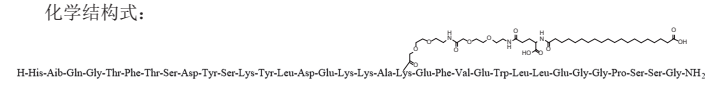
- 在啮齿类动物中，玛仕度肽可在临床相关的暴露水平下引起甲状腺C细胞肿瘤。目前尚不清楚玛仕度肽是否会引起人类甲状腺C细胞肿瘤，包括甲状腺髓样癌（MTC），因为尚未确定玛仕度肽诱导的啮齿类动物甲状腺C细胞肿瘤与人类的相关性（请参见【注意事项】）。
- 玛仕度肽不得用于有MTC既往史或家族史患者以及2型多发性内分泌腺瘤综合征患者（MEN 2）。应告知患者可能的MTC风险及甲状腺肿瘤的症状（请参见【禁忌】、【注意事项】）。

## 【药品名称】

通用名称：玛仕度肽注射液  
英文名称：Mazdutide Injection  
汉语拼音：Mashidutai Zhusheyao

## 【成份】

本品活性成份为玛仕度肽。  
化学名称：L-组氨酸-2-甲基丙氨酸-L-谷氨酰胺-甘氨酸-L-苏氨酸-L-苯丙氨酸-L-苏氨酸-L-丝氨酸-L-α-天冬氨酸-L-酪氨酸-L-丝氨酸-L-赖氨酸-L-酪氨酸-L-亮氨酸-L-α-天冬氨酸-L-α-谷氨酰胺-L-赖氨酸-L-丙氨酸-N-[N-(19-羧酸-1-十九烷酰基)-L-γ-谷氨酰胺-2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]-2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙酰胺]-L-赖氨酸-L-α-谷氨酰胺-L-苯丙氨酸-L-缬氨酸-L-α-谷氨酰胺-L-亮氨酸-L-亮氨酸-L-α-谷氨酰胺-甘氨酸-甘氨酸-L-脯氨酸-L-丝氨酸-L-丝氨酸-甘氨酸  
化学结构式：



## 【性状】

本品为澄清或几乎澄清，无色或几乎无色液体。

## 【适应症】

本品适用于成人2型糖尿病患者的血糖控制：

### 单药治疗

单纯饮食控制和运动干预后血糖仍控制不佳的成人2型糖尿病患者；

### 联合治疗

在饮食控制和运动基础上，接受二甲双胍和/或磺脲类药物，接受二甲双胍和/或钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂（SGLT2i）类药物治疗血糖仍控制不佳的成人2型糖尿病患者。

## 【规格】

- 按 C<sub>110</sub>H<sub>222</sub>N<sub>20</sub>O<sub>67</sub> 计，0.5ml：2mg
- 按 C<sub>110</sub>H<sub>222</sub>N<sub>20</sub>O<sub>67</sub> 计，0.5ml：4mg
- 按 C<sub>110</sub>H<sub>222</sub>N<sub>20</sub>O<sub>67</sub> 计，0.5ml：6mg

## 【用法用量】

### 用量

玛仕度肽的推荐起始剂量为2 mg，皮下注射，每周一次，2 mg的剂量目的是起始治疗而非控制血糖。推荐给药4周后，将剂量增至4 mg，皮下注射，每周一次，如需进一步加强血糖控制，推荐在接受当前剂量治疗至少4周后，将剂量增至6 mg，每周一次。  
玛仕度肽的推荐维持剂量为4 mg或6 mg，每周一次，皮下注射。如6 mg不耐受，可考虑调至4 mg进行维持。剂量递增时间表详见表1。  
当在二甲双胍基础上加用本品时，可继续二甲双胍的当前剂量。  
当本品用于联合已有的磺脲类药物时，应考虑减少磺脲类药物的剂量，以降低低血糖的风险（见【不良反应】和【注意事项】）。

表 1. 剂量递增时间表

周数	每周给药一次剂量
第 1-4 周	2 mg（滴定剂量）*
第 5-8 周	4 mg（滴定剂量）
第 9 周及以上	4 mg 或 6 mg（维持剂量）

\*注：首次用药或者重新滴定起始剂量。

### 如发生遗漏用药

- 遗漏用药 2 天内（即距上次给药 9 天内），应尽快给药；并按原计划日期进行下一次给药。
- 遗漏用药 2 至 7 天内（即距上次给药 9 至 14 天内），应尽快给药；并重新计算每周一次给药日期，恢复每周一次的给药方案。
- 遗漏用药 7 至 21 天内（即距上次给药 14 至 28 天内），应下调至前 1 个剂量，重新开始滴定给药。
- 遗漏用药超过 21 天（即距上次给药超过 28 天），应下调至起始剂量，按表 1 重新开始滴定给药。

### 特殊人群

**肾功能不全：**轻度肾功能不全患者（TBIL ≤ ULN 且 AST > ULN，或者 TBIL > 1 ~ 1.5 × ULN 且任意 AST）无需调整剂量。尚无中度、重度肾功能不全患者临床研究数据。（见【临床药理学】）  
**肝功能不全：**轻度（个体 GFR：60 ~ 89 mL/min）、中度（个体 GFR：30 ~ 59 mL/min）和重度肾功能不全患者（个体 GFR：15 ~ 29 mL/min）无需调整剂量。对于在中度、重度肾功能不全患者中使用玛仕度肽的经验有限，在使用玛仕度肽治疗这些患者时应谨慎。尚无终末期肾病患者临床研究数据。（见【临床药理学】）

### 用法

皮下注射给药，本品应每周注射一次，可在一天中任意时间注射，无需根据进食时间给药。  
本品可在腹部进行皮下注射给药。不可静脉或肌肉注射。  
在首次使用玛仕度肽前，由医护人员提供适当的皮下注射技术指导后，患者可自行注射或由护理人员注射。  
如有必要，可以改变每周给药的日期，只要两剂间隔至少 5 天（> 120 小时）即可。在选择新的给药时间后，应继续每周给药一次。  
完整的给药说明和操作示意图详见使用手册。

## 【不良反应】

### 临床试验中观察到的不良反应

由于临床试验在不同条件下开展，在一种药物的临床试验中观察到的不良反应发生率不能与其他药物的临床试验中的不良反应发生率直接比较，也不能完全反应临床实践中观察到的不良反应发生率。  
**安全性特征总结**  
安全性数据的汇总分析来源于成人 2 型糖尿病患者的两项 III 期临床试验，即一项本品单药治疗的 III 期临床试验（DREAMS-1）和一项本品与二甲双胍联合使用或不伴磺脲类药物和/或 SGLT2i 的 III 期临床试验（DREAMS-2）。DREAMS-1 研究为安慰剂对照，包括 24 周的双盲治疗期和 24 周的扩展期（扩展期玛仕度肽组继续之前治疗，安慰剂组转为接受玛仕度肽 6 mg 治疗）。DREAMS-2 研究为度拉糖肽阳性对照，包括 28 周双盲治疗期。

在成人 2 型糖尿病患者中的两项 III 期临床试验中，玛仕度肽组患者的平均年龄为 51.5 岁，15.3% 为 ≥ 65 岁，62.5% 为男性。人群中，96.8% 为汉族。基线时，患者的 2 型糖尿病病程均值为 4.3 年，平均 HbA<sub>1c</sub> 为 8.20%，合并视网膜病变比例为 13.3%。对于患者基线时的 eGFR，86.2% 为 ≥ 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>，13.2% 为 60 ~ 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>，0.6% 为 30 ~ 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>。联合研究中，539 例（73.7%）受试者接受联合二甲双胍方案，102 例（14.0%）受试者接受联合二甲双胍+SGLT-2i 方案，90 例（12.3%）受试者接受联合二甲双胍+磺脲类药物方案。表 2 列出了在本品 2 型糖尿病的两项 III 期临床试验双盲期中与玛仕度肽相关的常见不良反应。与安慰剂组相比，这些不良反应在玛仕度肽组更常见，且在玛仕度肽组中发生率 ≥ 5%。

表 2. 在 2 型糖尿病的两项 III 期临床试验双盲期\* 中发生的不良反应汇总分析（玛仕度肽组发生率 ≥ 5% 且高于安慰剂组）

不良反应	玛仕度肽 4 mg (N=348) %	玛仕度肽 6 mg (N=350) %	安慰剂 (N=107) %	度拉糖肽 1.5 mg (N=245) %
腹泻	34.5	34.9	11.2	22.4

不良反应	玛仕度肽 4 mg (N=348) %	玛仕度肽 6 mg (N=350) %	安慰剂 (N=107) %	度拉糖肽 1.5 mg (N=245) %
恶心	31.3	33.4	0.9	17.1
呕吐	20.4	25.1	1.9	14.3
乏力*	15.8	11.1	2.8	4.5
腹胀 <sup>b</sup>	12.9	12.3	2.8	9.8
腹痛 <sup>c</sup>	4.3	6.3	1.9	2.9
便秘	5.5	2.9	0	1.6

注：\* 两项 III 期临床试验双盲期包括：单药研究 24 周，联合研究 28 周。

- a 包括：疲劳、乏力。  
b 包括：肠胃气胀、腹胀。  
c 包括：腹痛、上腹痛、下腹痛、胃痛、腹部不适。

接受本品单药治疗 48 周的受试者报告的发生率 ≥ 5% 的不良反见表 3。

表 3. 接受本品单药治疗 48 周的受试者报告的发生率 ≥ 5% 的不良反

不良反应	玛仕度肽 4 mg (N=106) %	玛仕度肽 6 mg (N=106) %
腹泻	31.1	35.8
恶心	21.7	32.1
呕吐	15.1	16.0
乏力*	15.1	16.0
腹胀 <sup>b</sup>	11.3	11.3
腹痛 <sup>c</sup>	4.7	7.5
便秘	7.5	3.8

- 注：a 包括：疲劳、乏力。  
b 包括：肠胃气胀、腹胀。  
c 包括：腹痛、上腹痛、下腹痛、胃痛、腹部不适。

### 特定不良反应描述

#### 胃肠道不良反应

在 2 型糖尿病的两项 III 期临床试验双盲期中，玛仕度肽组患者胃肠道不良反应的发生率高于安慰剂组（玛仕度肽 4 mg 组、6 mg 组、安慰剂组和度拉糖肽 1.5 mg 组分别为：63.2%、63.1%、19.6%、47.3%）。玛仕度肽组因胃肠道不良反应而停药的患者多于安慰剂组（玛仕度肽 4 mg 组、6 mg 组、安慰剂组和度拉糖肽 1.5 mg 组分别为 0.6%、2.0%、0%、0%）。大多数胃肠道不良反应的严重程度为轻度至中度，且多发生在剂量递增阶段，在维持治疗阶段发生率明显下降。

除表 2 中所列的常见胃肠道不良反应外，下列胃肠道不良反应在玛仕度肽组中发生率也高于安慰剂组（以下按玛仕度肽 4 mg 组、6 mg 组、安慰剂组和度拉糖肽 1.5 mg 组顺序分别列出发生率）：消化不良（2.0%，2.6%，0%，2.4%）、嗝气（0.9%，3.4%，0%，0%）、胃肠炎（1.4%，2.0%，0%，0.8%）、胃食管反流病（3.2%，2.0%，0%，2.0%）。

#### 低血糖

玛仕度肽单药治疗和联合其他口服降糖药物治疗各组低血糖发生率均较低，研究期间未报告严重低血糖事件发生。表 4 总结了 2 型糖尿病的两项 III 期临床试验双盲期中低血糖事件的发生率。

表 4. 在 2 型糖尿病的两项 III 期临床试验双盲期中发生的低血糖不良反应

	玛仕度肽 4 mg %	玛仕度肽 6 mg %	安慰剂 %	度拉糖肽 1.5 mg %
<b>单药治疗（24 周）</b>	N=106	N=106	N=107	-
3.0 mmol/L ≤ 血糖 < 3.9 mmol/L	0.9	3.8	0.9	-
血糖 < 3.0 mmol/L	0	0.9	0	-
重度低血糖*	0	0	0	-
<b>联合治疗（28 周）</b>	N=242	N=244	-	N=245
3.0 mmol/L ≤ 血糖 < 3.9 mmol/L	5.0	4.9	-	2.9
血糖 < 3.0 mmol/L	0.8	0.4	-	0.4
重度低血糖*	0	0	-	0.4
<b>两项 III 期临床试验双盲期汇总（单药 24 周，联合 28 周）</b>	N=348	N=350	N=107	N=245
3.0 mmol/L ≤ 血糖 < 3.9 mmol/L	3.7	4.6	0.9	2.9
血糖 < 3.0 mmol/L	0.6	0.6	0	0.4
重度低血糖*	0	0	0	0.4

注：\* 需要他人帮助给予碳水化合物、葡萄糖浆或采取其他补救措施的事件。

当本品与磺脲类药物联合使用时，低血糖发生率更高。在口服药联合治疗的 III 期临床试验中，与磺脲类药物联合给药时，玛仕度肽 4 mg 组和 6 mg 组的患者分别有 16.7%（5/30）和 9.4%（3/32）出现 1 级低血糖（3.0 mmol/L ≤ 血糖 < 3.9 mmol/L），6.7%（2/30）和 0%（0/32）出现 2 级低血糖（血糖 < 3.0 mmol/L），但均未出现重度低血糖。心率增加

在 2 型糖尿病的两项 III 期临床试验双盲期中，玛仕度肽组患者心率相较于基线平均每分钟增加 3.5 ~ 3.9 次，而安慰剂组患者心率相较于基线平均每分钟减少 1.1 次，度拉糖肽 1.5 mg 组患者心率相较于基线平均每分钟增加 5.4 次。在玛仕度肽 4 mg 组、6 mg 组、安慰剂组和度拉糖肽 1.5 mg 组的患者中，窦性心动过速发作较基线增加大于等于每分钟 20 次的患者比例分别为 3.9%，2.7%，0%，5.4%。心率增加与玛仕度肽的临床相关性尚不确定。

#### 过敏反应

在 2 型糖尿病的两项 III 期临床试验双盲期中，玛仕度肽 4 mg 组、6 mg 组、安慰剂组和度拉糖肽 1.5 mg 组分别有 0.6%、0.3%、0%、0.4% 的受试者发生过敏反应。试验中大多数过敏反应为皮肤反应（例如湿疹、皮疹、荨麻疹），且均为轻度，呈一过性，未发生严重过敏反应（例如速发严重过敏反应、血管性水肿）。

在 2 型糖尿病的两项 III 期临床试验总人群中，0/56（0%）接受本品治疗且有抗玛仕度肽抗体的患者出现了过敏反应，同时 3/631（0.5%）接受本品治疗但没有抗玛仕度肽抗体的患者也出现了过敏反应。

#### 注射部位反应

在 2 型糖尿病的两项 III 期临床试验双盲期中，玛仕度肽 4 mg 组、6 mg 组、安慰剂组和度拉糖肽 1.5 mg 组分别有 3.7%、2.6%、2.8%、0.8% 的受试者发生注射部位反应，主要表现为注射部位的红斑、瘙痒、肿胀等，呈一过性。

在 2 型糖尿病的两项 III 期临床试验总人群中，9/56（16.1%）接受本品治疗且有抗玛仕度肽抗体的患者出现了注射部位反应，同时 15/631（2.4%）接受本品治疗但没有抗玛仕度肽抗体的患者也报告了注射部位反应。

#### 急性胆囊炎（胆结石、胆绞痛和胆囊切除术）

在 2 型糖尿病的两项 III 期临床试验双盲期中，玛仕度肽组 698 名受试者中仅 1 例（发生率为 0.1%）发生急性胆囊炎，具体表现为急性胆囊炎和胆结石，安慰剂组和度拉糖肽组未发生。

#### 糖尿病视网膜病变并发症

在 2 型糖尿病的两项 III 期临床试验双盲期中，玛仕度肽组 698 名受试者中仅 1 例（发生率为 0.1%）发生糖尿病视网膜病变并发症，安慰剂组和度拉糖肽组未发生。

#### 实验室检查异常

淀粉酶和脂肪酶水平升高：在 2 型糖尿病的两项 III 期临床试验双盲期中，玛仕度肽组患者血清淀粉酶水平较基线平均升高 21.4% 至 25.9%，脂肪酶水平较基线平均升高 47.5% 为 ≥ 63.3%。安慰剂组患者的胰淀粉酶水平较基线平均降低 0.8%，脂肪酶水平较基线平均升高 5.1%。度拉糖肽组患者的胰淀粉酶水平较基线平均升高 14.6%，脂肪酶水平较基线平均升高 36.8%。玛仕度肽组、安慰剂组和度拉糖肽组血清淀粉酶升高至大于 3 倍正常上限的患者比例分别为 0.1%、1.0% 和 0%；脂肪酶升高至大于 3 倍正常上限的患者比例分别为 2.5%、3.8% 和 0.8%。在患有胰腺炎的其他特征和症状的情况下，接受本品治疗时淀粉酶或脂肪酶升高的临床意义尚不明确。

其他已上市同类 GLP-1 药品说明书列出但本品 2 型糖尿病临床试验中未发生的不良反应  
免疫系统疾病：速发严重过敏反应；  
胃肠道系统疾病：急性胰腺炎，肠梗阻；  
皮肤及皮下组织类疾病：血管性水肿；  
肾脏及泌尿系统疾病：急性肾损伤。

#### 免疫原性

所有含蛋白或肽类的药品潜在免疫特性一致，均有发生免疫原性的可能。免疫原性的检测高度依赖于检测方法的灵敏度、特异性及药物耐受水平。此外，抗药抗体（ADA）发生率还受其它多种因素的影响，包括检测方法、样本处理、样本采集时间、药物

联用及疾病状况等。因此，将玛仕度肽的 ADA 发生率与其他药品的 ADA 发生率进行比较可能具有误导性。

在本品临床试验中，采用电化学发光法检测血清中玛仕度肽的 ADA。对于 ADA 阳性的标本将继续检测是否为中和抗体（NAb）。

在 2 型糖尿病的两项 III 期临床试验（DREAMS-1 和 DREAMS-2）中，玛仕度肽治疗期 ADA 阳性率为 8.2%，滴度较低。NAb 阳性率 CGGR 端为 0.3%，GLP-1R 端为 0.4%。玛仕度肽的免疫原性对药代动力学、疗效和安全性无影响。

## 【禁忌】

已知对本品活性成份或本品中任何辅料过敏者。  
甲状腺髓样癌（MTC）个人既往病史或家族病史，或 2 型多发性内分泌腺瘤综合征患者（MEN 2）（见【注意事项】）。

## 【注意事项】

### 甲状腺 C 细胞肿瘤风险

在玛仕度肽临床相关的暴露水平下，SD 大鼠终身暴露后，会引起具有统计学意义的甲状腺 C 细胞肿瘤（腺瘤和癌）发生率上升。但在 Tg.rasH2 转基因小鼠的半年致癌性试验中未见甲状腺 C 细胞肿瘤等的发生。目前尚不清楚玛仕度肽是否会引起人类甲状腺 C 细胞肿瘤，包括甲状腺髓样癌（MTC），因为尚未确定玛仕度肽诱导的啮齿类动物甲状腺 C 细胞肿瘤与人类的相关性。

玛仕度肽禁用于有 MTC 个人既往病史或家族病史的患者，或 MEN 2 患者。应告知患者使用玛仕度肽可能的 MTC 风险，以及甲状腺肿瘤的症状（例如颈部肿块、吞咽困难、呼吸困难、持续性声音嘶哑）。

对于使用玛仕度肽治疗的患者，为早期发现 MTC 而常规进行血清降钙素或甲状腺超声监测的价值尚不明确。由于血清降钙素检测特异性低以及甲状腺疾病的背景发病率高，这些监测可能增加不必要程序的风险。血清降钙素值显著升高可能提示 MTC，MTC 患者的降钙素值通常 > 50 ng/L。如果检测了血清降钙素并发现升高，应进一步评估该患者。对于在体格检查或颈部影像学中发现甲状腺结节的患者，也应进一步评估。

### 与全身麻醉或深度镇静有关的提醒

已有报道接受 GLP-1 受体激动剂的患者在接受全身麻醉或深度镇静时发生肺感染。因此，在进行全身麻醉或深度镇静操作前，应考虑因胃排空延迟而增加的胃内容物残留风险。

### 急性胰腺炎

已在 GLP-1 受体激动剂治疗的患者中观察到急性胰腺炎，包括致命性和非致命性出血性或坏死性胰腺炎。  
在 2 型糖尿病的两项 III 期临床试验中，尚无患者报告急性胰腺炎。尚未在既往有胰腺炎病史的患者中开展玛仕度肽的临床试验。目前尚不清楚既往有胰腺炎病史的患者使用玛仕度肽发生胰腺炎的风险是否更高。

应当告知患者急性胰腺炎的特征性症状。本品开始给药后，应密切观察患者胰腺炎的特征和症状（包括持续重度腹痛，有时会放射至背部，并可能伴有或不伴有呕吐）。如果怀疑发生胰腺炎，应停用玛仕度肽并开始适当的治疗。

### 低血糖

接受本品与胰岛素促泌剂（如磺脲类药物）联合治疗的 2 型糖尿病患者，可能会增加低血糖包括重度低血糖的风险（见【不良反应】和【药物相互作用】）。通过减少磺脲类药物（或其他伴随使用的胰岛素促泌剂）的剂量，可能降低低血糖的风险。应告知患者使用这些伴随药物所带来的低血糖风险，教导患者掌握低血糖的体征和症状。

### 过敏反应

在 2 型糖尿病的两项 III 期临床试验双盲期中，玛仕度肽 4 mg 组、6 mg 组、安慰剂组和度拉糖肽 1.5 mg 组分别有 0.6%、0.3%、0%、0.4% 的受试者发生过敏反应（见【不良反应】）。在本品 2 型糖尿病的所有临床试验中，未发生严重过敏反应（例如速发严重过敏反应、血管性水肿），如发生过敏反应，建议患者及时就诊并停止使用玛仕度肽。既往对玛仕度肽或玛仕度肽任何辅料成分有严重过敏史的患者不能使用玛仕度肽（见【禁忌】）。

已有使用 GLP-1 受体激动剂引发速发严重过敏反应和血管性水肿的报道。对 GLP-1 受体激动剂有血管性水肿或速发严重过敏反应史的患者应慎用本品，因为目前尚不清楚此类患者使用本品时是否更易发生速发过敏反应。

### 急性肾损伤

在 2 型糖尿病的两项 III 期临床试验中，尚无患者报告急性肾损伤。本品与胃肠道不良反应相关，包括恶心、腹泻和呕吐（见【不良反应】）。这些事件可能导致脱水，严重情况下可导致急性肾损伤。应告知接受本品治疗的患者，可能由于胃肠道不良反应而发生脱水的潜在风险，应采取预防措施避免液体过度损耗和电解质紊乱。对于老年尤其应考虑这一点，他们可能更容易发生此类并发症。

在接受 GLP-1 受体激动剂治疗的患者中，已有急性肾损伤和慢性肾功能衰竭恶化（有时可能需要血液透析）的上市后报告，其中部分报告发生事件的患者无已知肾病。大部分报告的事件发生在出现恶心、呕吐、腹泻或脱水的患者中。当开始给予本品时或进行剂量递增时应监测肾功能。

### 重度胃肠道不良反应

使用玛仕度肽可能与胃肠道不良反应发生相关，有些情况下为重度胃肠道不良反应。在 2 型糖尿病的两项 III 期临床试验中，玛仕度肽 4 mg 组、6 mg 组、安慰剂组和度拉糖肽 1.5 mg 组的重度胃肠道不良反应发生率分别为 1.7%、2.0%、0%、1.2%。未在重度胃肠道疾病患者中开展玛仕度肽的临床试验，因此不推荐这类患者使用本品。

### 糖尿病视网膜病变并发症（在有糖尿病视网膜病变病史的患者中）

血糖控制的快速改善与糖尿病视网膜病变的短期恶化相关。在 2 型糖尿病的两项 III 期临床试验双盲期中，玛仕度肽组 698 名受试者中仅 1 例（发生率为 0.1%）发生糖尿病视网膜病变并发症，安慰剂组和度拉糖肽组未发生（见【不良反应】）。尚未在需要紧急治疗的非增殖性糖尿病视网膜病变、增殖性糖尿病视网膜病变或糖尿病黄斑水肿患者中进行本品的研究。存在糖尿病视网膜病变病史的患者使用本品时，应密切监测视网膜病变的进展情况。

### 急性胆囊炎

在 GLP-1 受体激动剂的临床试验和上市后报告中，已经报告了胆结石或胆囊炎等胆囊疾病急性事件。  
体重大幅或快速下降与发生急性胆囊疾病风险相关。在 2 型糖尿病的两项 III 期临床试验双盲期中，玛仕度肽组 698 名受试者中仅 1 例（发生率为 0.1%）发生急性胆囊炎，具体表现为急性胆囊炎和胆结石，安慰剂组和度拉糖肽组未发生（见【不良反应】）。尚未在有急性胆囊疾病史的患者中开展玛仕度肽的临床试验，因此不推荐急性胆囊疾病患者使用本品。

如果怀疑胆囊炎，应进行胆囊相关检查和临床随访。

### 对驾驶和机械操作能力的影响

玛仕度肽对驾驶和机械操作能力没有影响或影响很小可忽略不计。可能会出现头晕，主要发生在剂量递增期间。如果发生头晕，应谨慎驾驶或操作机械。

## 【孕妇及哺乳期妇女用药】

### 妊娠

尚不明确玛仕度肽对妊娠期妇女的影响，故本品禁用于妊娠期妇女。如果患者准备怀孕，或已经怀孕，都应停止玛仕度肽治疗。由于本品半衰期较长，计划妊娠前停用玛仕度肽至少 3 个月（见【临床药理学】药代动力学）。

### 哺乳

尚不清楚玛仕度肽是否在人类乳汁中分泌。不能排除本品对新生儿/婴儿的风险。本品不得在哺乳期使用。

### 具有生育能力的女性

接受玛仕度肽治疗时，推荐有生育能力的女性采取避孕措施。

### 生育力

尚不明确玛仕度肽对人类生育能力的影响。

## 【儿童用药】

尚未确定玛仕度肽在 18 岁以下儿童和青少年患者中使用的安全性和有效性。

## 【老年用药】

在 2 型糖尿病的两项 III 期临床试验汇总中，接受本品治疗的患者有 107 名（15.3%）基线时大于等于 65 岁。  
在这些患者和年轻患者之间未发现安全性或有效性的总体差异，但不能排除一些老年个体敏感性更高的情况。

## 【药物相互作用】

### 与胰岛素或胰岛素促泌剂（如磺脲类药物）联合使用

玛仕度肽可降低血糖。起始本品治疗时，应考虑减少联合使用的胰岛素或促胰岛素分泌剂（如磺脲类药物）的剂量，以降低低血糖的风险。

### 口服药物

GLP-1 受体激动剂类药物通常有延缓胃排空的作用，因而可能影响伴随口服药物的吸收。本品与其他口服药物联合服用时应谨慎。  
在使用本品时，应密切监测同时服用疗效依赖于阈值浓度的口服药物或治疗窗狭窄药物（如华法林）的患者。

## 【药物过量】

尚无玛仕度肽用药过量的临床数据。已有过量使用其他 GLP

## 其他心血管代谢指标

### 七点指尖血糖

玛仕度肽 4 mg 组和 6 mg 组的七点指尖血糖均值分别平均降低 3.70 mmol/L 和 4.14 mmol/L，安慰剂组平均降低 1.37 mmol/L。

### 腰围

玛仕度肽 4 mg 组和 6 mg 组的腰围分别平均减少 3.66 cm 和 4.42 cm，安慰剂组平均减少 0.43 cm。

### 血压

玛仕度肽 4 mg 组和 6 mg 组的收缩压分别平均降低 7.10 mmHg 和 6.02 mmHg，安慰剂组平均降低 2.25 mmHg；玛仕度肽 4 mg 组和 6 mg 组的舒张压分别平均降低 2.20 mmHg 和 2.29 mmHg，安慰剂组平均升高 0.09 mmHg。

### 甘油三酯

玛仕度肽 4 mg 组和 6 mg 组的甘油三酯水平分别平均降低 6.60% 和 19.00%，安慰剂组平均升高 14.71%。

### 转氨酶

玛仕度肽 4 mg 组和 6 mg 组的 ALT 水平分别平均降低 6.56 U/L 和 7.31 U/L，安慰剂组平均升高 2.57 U/L；玛仕度肽 4 mg 组和 6 mg 组的 AST 分别平均降低 4.06 U/L 和 5.29 U/L，安慰剂组平均升高 2.22 U/L。

## DREAMS-2 — 在饮食控制和运动基础上，接受二甲双胍和/或磺脲类药物、和/或 SGLT2 类药物治疗血糖仍控制不佳的成人 2 型糖尿病患者

在一项为期 28 周的随机、玛仕度肽剂量盲态、度拉糖肽对照（开放标签）的 III 期临床试验（DREAMS-2）中评价了玛仕度肽联合二甲双胍和/或磺脲类药物、联合二甲双胍和/或 SGLT2 抑制剂治疗 2 型糖尿病患者的有效性和安全性。研究共纳入 731 例患者，随机接受每周一次玛仕度肽 4 mg、玛仕度肽 6 mg 或度拉糖肽 1.5 mg 治疗，接受玛仕度肽治疗的患者从 2 mg 剂量起始治疗 4 周，此后，以每 4 周 2 mg 的幅度增加剂量，直至达到目标维持剂量，共计给药 28 周。主要终点为第 28 周时 HbA<sub>1c</sub> 较基线的变化。基线时，患者的平均糖化血红蛋白为 8.22%，平均体重为 76.95 kg。

第 28 周时，玛仕度肽 4 mg 组和 6 mg 组 HbA<sub>1c</sub>、FPG 和体重相对基线的降幅显著优于度拉糖肽 1.5 mg 组，HbA<sub>1c</sub> 和体重的达标率显著高于度拉糖肽 1.5 mg 组。

表 6. DREAMS-2 研究 28 周血糖和体重结果

疗效参数	玛仕度肽 4 mg	玛仕度肽 6 mg	度拉糖肽 1.5 mg	
miITT 人群 (N) <sup>a</sup>	242	244	245	
HbA <sub>1c</sub> (%)	基线 (平均值)	8.21	8.21	8.23
	相对基线的变化 (LSMean) <sup>b</sup>	-1.61	-1.66	-1.36
	与度拉糖肽相比的差异 (95% CI) <sup>b</sup>	-0.24 <sup>**</sup> [-0.40, -0.08]	-0.30 <sup>**</sup> [-0.46, -0.14]	-
达到目标 HbA <sub>1c</sub> 的患者 (%)	< 7%	67.7	70.4	61.6
	≤ 6.5%	52.0 <sup>*</sup>	59.9 <sup>***</sup>	41.6
空腹血糖 (mmol/L)	基线 (平均值)	9.35	9.17	9.19
	相对基线的变化 (LSMean)	-2.06	-1.89	-1.70
	与度拉糖肽相比的差异 (95% CI)	-0.36 <sup>†</sup> [-0.65, -0.06]	-0.19 [-0.49, 0.11]	-
体重百分比变化 (%)	相对基线的变化 (LSMean) <sup>c</sup>	-6.55	-8.53	-2.77
	与度拉糖肽相比的差异 (95% CI) <sup>c</sup>	-3.78 <sup>***</sup> [-4.66, -2.91]	-5.76 <sup>***</sup> [-6.65, -4.87]	-
达到目标体重降幅的患者 (%)	≥ 5%	58.6 <sup>***</sup>	73.1 <sup>***</sup>	26.6
	≥ 10%	25.7 <sup>***</sup>	33.9 <sup>***</sup>	3.4
HbA <sub>1c</sub> 和体重双达标 (%)	达到 HbA <sub>1c</sub> < 7.0% 且体重相对基线下降 ≥ 5% 的患者 (%)	46.9 <sup>***</sup>	59.9 <sup>***</sup>	118.9

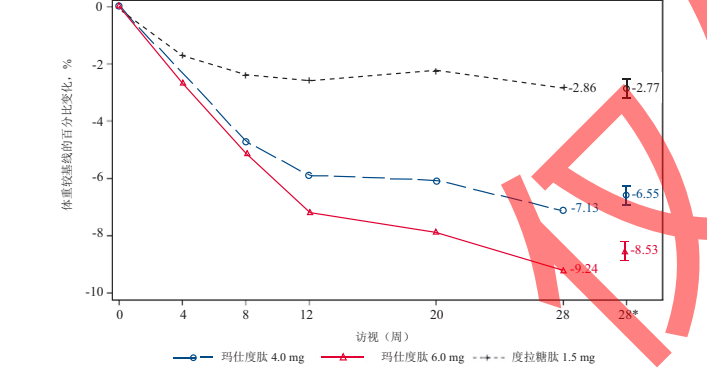
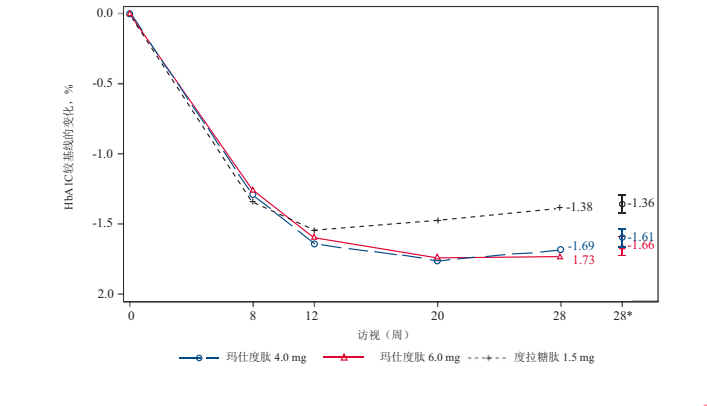
注：LSMean：最小二乘均值；CI：置信区间。

a. miITT 人群包括所有随机化且至少使用过一次研究药物的受试者。不考虑是否提前终止治疗或采取针对持续高血糖补救治疗，对缺失数据进行多重填补。

b. 多重填补后，使用 ANCOVA 估计最小二乘均值。模型中治疗组别和随机分层因素为固定效应，基线 HbA<sub>1c</sub> 为协变量。若使用在治期间重复测量混合模型（on-treatment MMRM），玛仕度肽 4 mg 组，玛仕度肽 6 mg 组和度拉糖肽 1.5 mg 组第 28 周 HbA<sub>1c</sub> 相对基线的变化 (%) 分别为 -1.69、-1.73 和 -1.38。

c. 多重填补后，使用 ANCOVA 估计最小二乘均值，模型中治疗组别和随机分层因素为固定效应，基线体重为协变量。若使用在治期间重复测量混合模型（on-treatment MMRM），玛仕度肽 4 mg 组，玛仕度肽 6 mg 组和度拉糖肽 1.5 mg 组第 28 周体重相对基线的百分比变化分别为 -7.13%、-9.24% 和 -2.86%。

与度拉糖肽 1.5 mg 相比，<sup>\*</sup>P<0.05，<sup>\*\*</sup>P<0.01，<sup>\*\*\*</sup>P<0.0001，经多重性校正达到优效。与度拉糖肽 1.5 mg 相比，<sup>†</sup>P<0.05，<sup>\*\*</sup>P<0.01，<sup>\*\*\*</sup>P<0.0001。


 图 2. DREAMS-2 研究 HbA<sub>1c</sub> 和体重相对基线随时间的平均变化

注：<sup>\*</sup> 多重填补估计。HbA<sub>1c</sub>：糖化血红蛋白。

## 其他心血管代谢指标

### 七点指尖血糖

玛仕度肽 4 mg 组和 6 mg 组的七点指尖血糖均值分别平均降低 3.33 mmol/L 和 3.24 mmol/L，度拉糖肽组平均降低 2.80 mmol/L。

### 腰围

玛仕度肽 4 mg 组和 6 mg 组的腰围分别平均减少 5.52 cm 和 6.78 cm，度拉糖肽组平均减少 2.84 cm。

### 血压

玛仕度肽 4 mg 组和 6 mg 组的收缩压分别平均降低 4.94 mmHg 和 4.91 mmHg，度拉糖肽组平均降低 2.06 mmHg；玛仕度肽 4 mg 组和 6 mg 组的舒张压分别平均降低 1.99 mmHg 和 1.92 mmHg，度拉糖肽组平均降低 1.09 mmHg。

### 甘油三酯

玛仕度肽 4 mg 组和 6 mg 组的甘油三酯水平分别平均降低 16.52% 和 23.92%，度拉糖肽组平均降低 0.52%。

### 转氨酶

玛仕度肽 4 mg 组和 6 mg 组的 ALT 水平分别平均降低 8.71 U/L 和 9.13 U/L，度拉糖肽组平均降低 0.90 U/L；玛仕度肽 4 mg 组和 6 mg 组的 AST 分别平均降低 5.17 U/L 和 5.54 U/L，度拉糖肽组平均降低 0.01 U/L。

### QTc 间期

玛仕度肽 4 mg 组和 6 mg 组均未提示 QTc 间期延长的风险，与度拉糖肽基本相当。

## 【药理毒理】

### 药理作用

玛仕度肽是人胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体和胰高血糖素 (GCG) 受体激动剂。玛仕度肽体外可激活 GLP-1 受体和 GCG 受体，增加人原代肝细胞、大鼠胰腺β细胞内环磷酸腺苷 (cAMP) 含量。动物试验显示，玛仕度肽可增强葡萄糖诱导的胰岛素分泌，降低血糖，增加能量消耗，降低体重。

### 毒理研究

#### 遗传毒性

玛仕度肽 Ames 试验、体外中国仓鼠肺成纤维细胞染色体畸变试验、大鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

#### 生殖毒性

雌性大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验中，雌性大鼠于交配前 2 周至妊娠第 6 天，每周 2 次皮下注射玛仕度肽 0.0084、0.0422 mg/kg [ 以 AUC 计，相当于人最大推荐剂量 (MRHD) 6 mg/ 人/ 周的 0.007、0.07 倍 ]，0.0422 mg/kg 剂量下可见雌鼠体重下降，各剂量下未见对雌鼠生育力（雌性交配、生育和受胎指数，发情周期以及配至交配的天数）和早期胚胎宫内存活率的影响。对母体毒性的 NOAEL 为 0.00844 mg/kg，对早期胚胎发育毒性的 NOAEL 为 0.0422 mg/kg。

一项 4 周雄性大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验中，雄性大鼠于交配前 4 周至交配成功或 2 周交配期结束，每 3 天 1 次皮下注射玛仕度肽 0.05、0.15、0.3 mg/kg（以 AUC 计，相当于 MRHD 的 0.12、0.39、0.80 倍），≥ 0.15 mg/kg 剂量下可见雄鼠体重和摄食量降低，0.3 mg/kg 剂量下可见对雄鼠生育力的影响，主要表现为生育率下降、交配成功时间延长、精子畸形率升高、精子活力减弱（精子活动度、精子前向运动率、平均速率和伸展度下降）。对雄性大鼠亲代毒性的 NOAEL 为 0.05 mg/kg，对雄性生育力的 NOAEL 为 0.15 mg/kg。

另一项 4 周 /10 周雄性大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验中，雄性大鼠于交配前 4 周至交配期结束，或于交配前给药 4 周停药 4 周，每 3 天 1 次皮下注射玛仕度肽 0.3 mg/kg（以 AUC 计，相当于 MRHD 的 1.05 倍），可见雄鼠体重下降，精子计数和精子活动度降低。雌性大鼠于交配前 10 周至交配结束，或交配前给药 10 周停药 10 周，每 3 天 1 次皮下注射玛仕度肽 0.3 mg/kg（以 AUC 计，相当于 MRHD 的 1.04 倍），可见体重下降，未见对雄性生育力的不良影响。

玛仕度肽对雄性生育力的上述影响可能是玛仕度肽导致体重下降的药理作用的继发性反应。

大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠于器官发生期（妊娠第 6-15 天）每 3 天 1 次皮下注射玛仕度肽 0.0084、0.0422 mg/kg（以 AUC 计，相当于 MRHD 的 0.006、0.057 倍）。0.0422 mg/kg 剂量下可见母体体重、体重增长和摄食量降低，各剂量下未见胚胎-胎仔发育毒性，对母体毒性的 NOAEL 为 0.0084 mg/kg，对胚胎-胎仔发育毒性的 NOAEL 为 0.0422 mg/kg。

兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠免于器官发生期（妊娠第 7-16 天）每 3 天 1 次皮下注射玛仕度肽 0.0084、0.0422 mg/kg（以 AUC 计，相当于 MRHD 的 0.05、0.34 倍）。0.0422 mg/kg 剂量下可见母体体重、体重增长和摄食量降低，各剂量下未见胚胎-胎仔发育毒性，对母体毒性的 NOAEL 为 0.0084 mg/kg，对胚胎-胎仔发育毒性的 NOAEL 为 0.0422 mg/kg。

大鼠围产期毒性试验中，妊娠大鼠于妊娠第 6 天至第 21 天、分娩后第 3 天至 21 天，每 3 天 1 次皮下注射玛仕度肽 0.01、0.03 和 0.05 mg/kg（以 AUC 计，相当于 MRHD 的 0.017、0.056、0.07 倍）。≥ 0.03 mg/kg 剂量下，F<sub>1</sub> 代雌鼠可见体重、体重增量下降和摄食量下降，以及由于体重下降引起的肝脏、子宫（含宫颈）、卵巢的重量和/或胎胎、胎体系数降低，可见促卵泡激素水平升高。≥ 0.03 mg/kg 剂量下，F<sub>1</sub> 代动物体重和体重增量降低，0.05mg/kg 剂量下，F<sub>1</sub> 代幼仔可见耳廓分离、睁眼和瞳孔反射时间延长，雄鼠包皮分离时间延长、出生后第 4 天和第 60 天自发活动次数低下、出生后第 60 天学习记忆错误次数升高。对 F<sub>0</sub> 代雌鼠（亲代动物）的 NOAEL 为 0.01 mg/kg，对 F<sub>1</sub> 代动物发育（包括神经发育）的 NOAEL 为 0.01 mg/kg，对 F<sub>1</sub> 代生育力的 NOAEL 为 0.05 mg/kg。

### 致癌性

大鼠 2 年致癌性试验中，大鼠每周 2 次皮下注射玛仕度肽 0.01、0.05、0.1、0.3/0.2 mg/kg（第 127 天将 0.3 mg/kg 下调为 0.2 mg/kg）（以 AUC 计，相当于 MRHD 的 0.032、0.14、0.29、0.76 倍），连续给药 104 周。≥ 0.05 mg/kg 剂量下可见大鼠特异性的睾丸莱迪格细胞腺瘤的发生率增加，与人相关性低或不相关。≥ 0.05 mg/kg 剂量下可见甲状腺 C 细胞腺瘤、甲状腺 C 细胞癌以及腺瘤 / 癌合并的发生率增加。大鼠中发现的甲状腺 C 细胞肿瘤与人相关性尚不明确。

转基因小鼠 26 周致癌性试验中，Tg.rasH2 小鼠每周 2 次皮下注射玛仕度肽 0.01、0.05、0.1 mg/kg（以 AUC 计，相当于 MRHD 的 0.009、0.072、0.16 倍），连续给药 26 周，未见致癌性。

### 【贮藏】

避光，密闭，2～8℃保存。不得冷冻。

如有特殊需要，可以在原包装中室温（10～30℃）条件下保存不超过 30 天，且不可再返回冷藏保存（2～8℃）。如果在该条件下 30 天内没有使用，应当丢弃。

### 【包装】

本品直接接触药品的包装为 1 ml 细长型预灌封注射器组合件和预灌封注射器用预硬化丁基橡胶活塞，与自动注射装置组件组装为预充式自动注射笔。

包装规格：1 支 / 盒；2 支 / 盒；4 支 / 盒。

### 【有效期】

24 个月。

### 【执行标准】

YBH14722025

### 【批准文号】

(1) 按 C<sub>210</sub>H<sub>322</sub>N<sub>46</sub>O<sub>67</sub> 计，0.5ml : 2mg 规格；国药准字 H20250036  
(2) 按 C<sub>210</sub>H<sub>322</sub>N<sub>46</sub>O<sub>67</sub> 计，0.5ml : 4mg 规格；国药准字 H20250037  
(3) 按 C<sub>210</sub>H<sub>322</sub>N<sub>46</sub>O<sub>67</sub> 计，0.5ml : 6mg 规格；国药准字 H20250038

### 【上市许可持有人】

企业名称：信达生物制药（苏州）有限公司  
注册地址：苏州工业园区东平街 168 号  
邮政编码：215123  
电 话：0512-69566088  
传 真 号 码：0512-69566088-8348  
网 址：www.innoventbio.com  
热线电话：4006505018

### 【生产企业】

企业名称：信达生物制药（苏州）有限公司  
生产地址：苏州工业园区东平街 168 号  
邮政编码：215123  
电 话：0512-69566088  
传 真 号 码：0512-69566088-8348  
网 址：www.innoventbio.com

## Innovent

信达生物制药

# 玛仕度肽注射液一次性预充式自动注射笔使用手册

## 在您使用预充式自动注射笔前，请阅读此重要信息：

- 本品为一次性预充式自动注射笔，有 3 个规格，即
  - 按 C<sub>210</sub>H<sub>322</sub>N<sub>46</sub>O<sub>67</sub> 计，0.5ml : 2mg
  - 按 C<sub>210</sub>H<sub>322</sub>N<sub>46</sub>O<sub>67</sub> 计，0.5ml : 4mg
  - 按 C<sub>210</sub>H<sub>322</sub>N<sub>46</sub>O<sub>67</sub> 计，0.5ml : 6mg

- 如果您不能独立地遵循使用手册或无法操作注射笔（如存在视觉或听觉问题等），则应在他人协助时使用。

- 在使用过程中遇到问题，请咨询专业医护人员。

## 储存条件：

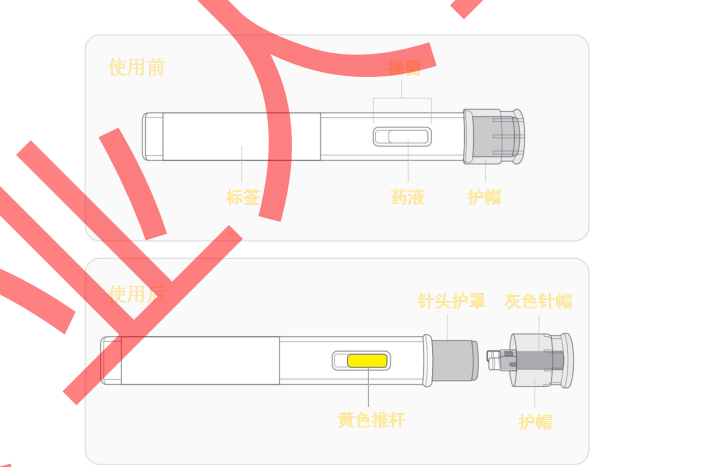
- 避光，密闭，2～8℃保存。不得冷冻。

- 如有特殊需要，可以在原包装中室温（10～30℃）条件下保存不超过 30 天，且不可再返回冷藏保存（2～8℃）。如果在该条件下 30 天内没有使用，应当丢弃。

## 使用注意事项：

- 请您在使用前确认自动注射笔的规格是否正确。
- 请勿振摇自动注射笔。
- 请勿使用发生跌落或破损的自动注射笔。
- 请勿使用超过有效期的自动注射笔。
- 请勿按压、旋转、弯曲或扭动自动注射笔的透明护帽，避免损坏针头。
- 请在您准备好注射后再移除自动注射笔的透明护帽。
- 一旦将透明护帽拉开，请勿再次盖回自动注射笔上以免损坏注射装置。
- 请将自动注射笔置于儿童看不见或接触不到的地方。

注意：本文件中自动注射笔的部件颜色和尺寸仅供说明使用，实际产品可能会有变更。



## 第一步：准备重要信息

## 1A 准备好注射所需的所有材料

在清洁的工作台面上放置：

- 自动注射笔
- 酒精棉
- 棉球或棉签
- 锐器回收容器

## 1B 检查自动注射笔

检查有效期，如果超出标签上打印的有效期，请勿使用。通过自动注射笔上的视窗，仔细检查药品，应为澄清或几乎澄清，无色或几乎无色液体。液体中有气泡是正常的，无需额外的处理。

- 如果自动注射笔中药品浑浊、变色或含有颗粒，请勿使用。
- 如果自动注射笔中药品为冰冻状态（即便已经融化），请勿使用。
- 如果自动注射笔的任何部分有裂纹或破损，请勿使用。
- 如果自动注射笔发生跌落，请勿使用。
- 如果自动注射笔的透明护帽缺失或未盖紧，请勿使用。

## 1C 准备和清洁注射部位

用肥皂和清水洗手。

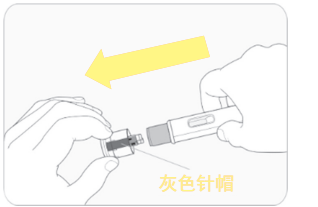
注射部位：

- 您可取站立位，坐位或卧位注射。
- 选择腹部脐周（肚脐周围 5 厘米区域以外）为注射部位，使用酒精棉清洁注射部位。等待皮肤干燥。
- 请勿在注射前再次触摸已清洁的区域。
- 请勿在皮肤柔嫩、青肿、发红或变硬的区域注射。

## 第二步：注射

## 2A 注射准备

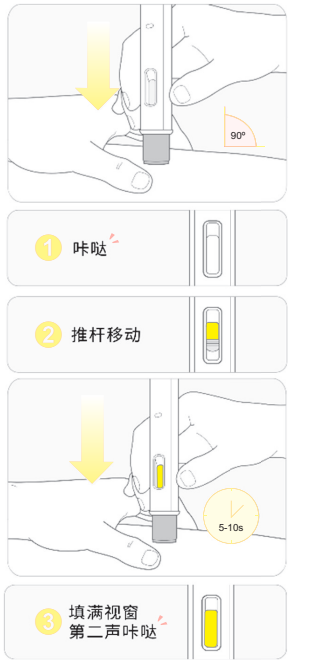
- 只有在准备好注射时，才能从自动注射笔上拔出透明护帽。



- 拔出透明护帽时确认灰色针帽与透明护帽同时拔出。
- 针头末端或针头护罩内侧有一滴液体是正常现象。
- 请勿旋转、弯曲或扭动透明护帽。
- 请勿将透明护帽再次盖回自动注射笔上。
- 请勿将手指放入针头护罩。

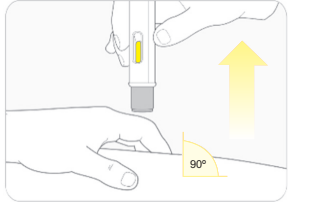
## 2B 开始注射

- 将自动注射笔放置在准备注射的部位，针头护罩以 90 度角垂直紧贴皮肤，确保可以看见视窗。
- 向下按压，听见第一声“咔哒”声表示自动注射开始。
- 从视窗中可以看到移动的黄色推杆。
- 注射过程中请勿移动、倾斜或旋转自动注射笔。
- 继续保持按压，慢数 5～10 秒，直至听到第二声“咔哒”声，且黄色推杆停止移动，填满整个视窗，表示注射完成。



## 2C 移除自动注射笔

以 90 度垂直角度从皮肤上移除自动注射笔。移除后，针头护罩自动弹出，以防止针刺伤害。



- 请勿重新盖上透明护帽或将手指置于针头保护罩内。
- 当移除注射笔时，如果视窗没有变成黄色或者看上去药物还在注射，这意味着您尚未接受全部剂量，请立即联系专业医护人员。

## 第三步：完成

## 3A 使用后自动注射笔的处理

使用后即将已使用的自动注射笔和透明护帽丢弃于锐器回收容器中。请勿丢弃在您的生活垃圾中。

如果没有锐器回收容器，可用具有以下特征的家用容器来代替：

- 材质为硬质塑料。
- 有一个可以旋紧、防刺穿的盖子，以防止锐器出来。
- 可直立不易倾倒。
- 防漏。
- 有警告容器内为危险废弃物的标志。

当您的锐器回收容器快要装满时，您需要遵循社区指导，以正确的方式处置锐器回收容器。

## 3B 检查注射部位

如果有出血，用棉球或棉签按压注射部位。请勿揉搓注射部位。

