核准日期：2005 年 05 月 10 日
修改日期：2005 年 07 月 18 日
修改日期：2008 年 02 月 05 日
修改日期：2008 年 04 月 11 日
修改日期：2009 年 07 月 07 日
修改日期：2009 年 08 月 11 日
修改日期：2012 年 11 月 06 日
修改日期：2012 年 11 月 21 日
修改日期：2017 年 02 月 22 日
修改日期：2017 年 05 月 23 日
修改日期：2019 年 12 月 01 日
修改日期：2020 年 03 月 18 日
修改日期：2020 年 09 月 10 日
修改日期：2021 年 01 月 28 日

甘精胰岛素注射液说明书

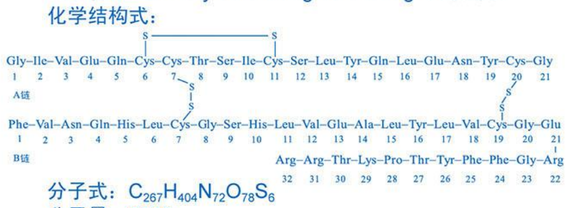
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：甘精胰岛素注射液
曾用名称：重组甘精胰岛素注射液
商品名称：长秀霖®
英文名称：Insulin Glargine Injection
汉语拼音：Ganjing Yidaosu Zhusheye

【成份】

活性成份：甘精胰岛素
化学名称：21^{A}-Gly-30^{B}a-L-Arg-30^{B}b-L-Arg- 人胰岛素
化学结构式：



分子式：$C_{267}H_{404}N_{72}O_{78}S_6$
分子量：6063
本品以间甲酚作为抑菌剂，每 100mL 本品中加入间甲酚 0.27g。
其他辅料：氯化锌，甘油，氢氧化钠，盐酸，注射用水。

【性状】

本品为无色透明液体。

【适应症】

需要胰岛素治疗的糖尿病

【规格】

3mL：300 单位 / 支

【用法用量】

本品是胰岛素类似物。具有长效作用，应该每天一次在同一时间皮下注射给药。

必须对预期的血糖水平、本品的剂量及给药时间进行个体化的确定和调整。

当患者体重或生活方式变化、胰岛素给药时间改变或出现容易发生低血糖或高血糖的情况时（参见【注意事项】），可能需要调节剂量。应谨慎进行任何胰岛素剂量的改变并遵医嘱。

甘精胰岛素的用药剂量因人而异，2 型糖尿病患者也可联合使用口服降糖药物治疗。

从其他胰岛素治疗改为甘精胰岛素治疗

从其他中效或长效胰岛素的治疗方案改为甘精胰岛素的治疗方案时，可能需要改变基础胰岛素的剂量，并调整其他同时使用的治疗糖尿病的药物（如常规胰岛素或速效胰岛素类似物的注射剂量和时间或口服降糖药物的剂量）。

为了减少夜间和清晨发生低血糖的危险性，将原来采用每天注射两次中性低精蛋白锌人胰岛素（NPH）的患者，改为每日注射一次甘精胰岛素的治疗方案时，在变更治疗的第一周，其每天基础胰岛素的用量应减少 20%-30%（与 NPH 胰岛素的每日总量相比）。在第一周减少基础胰岛素用量期间，有些患者可能需在进食时代偿性地加用胰岛素，此后的治疗方案应因人而异。

因有抗人胰岛素抗体而用大剂量胰岛素的患者，和其他胰岛素类似物一样，改用甘精胰岛素后可能对胰岛素反应会增加。

换用及开始用甘精胰岛素的最初几周，应密切监测代谢改变。

随着代谢控制的改善以及胰岛素敏感性的增加，可能需要进一步调整剂量方案。如果患者的体重或生活方式有改变，或出现容易发生低血糖或高血糖的情况，也需调整剂量及时间（参见【注意事项】）。

用法：

甘精胰岛素应皮下注射给药。

切勿静脉注射甘精胰岛素。甘精胰岛素的长效作用与其在皮下组织内注射有关。如将平常皮下注射的药物剂量注入静脉内，可发生严重低血糖。

腹部、三角肌或大腿皮下注射后，血清胰岛素或葡萄糖水平未见临床差异。在某一注射区内，每次注射的部位必须轮换。

甘精胰岛素注射液不能同任何别的胰岛素或稀释液混合。混合或稀释会改变其时间 / 作用特性，混合后会造成沉淀。

使用湿润酒精的医用棉签给橡皮膜消毒，待消毒表面干燥后根据操作指南安装针头。

由于经验有限，尚未证实儿童用药的有效性和安全性。

注射时请遵循以下步骤：

1. 观察瓶中液体的外观，正常应该是无色澄清溶液。如果外观呈云雾状、轻微色泽改变，或有可见颗粒时，请不要继续使用。
2. 请参照所用胰岛素笔的使用说明。
3. 消毒注射部位的皮肤。注射部位一般应选择皮肤较松的部位，如腹壁、大腿外侧、上臂三角肌和臀肌区域，注射部位应轮换使用。
4. 用手指捏起注射部位的皮肤，将针头刺入，待推进器推到底后，在皮下停留数秒，保证注射正确的剂量，然后再拔出针头，用消毒棉球轻压注射部位数秒，但不要按摩注射部位，以免损伤皮下组织或造成甘精胰岛素的渗出。

由于经验有限，以下患者群使用甘精胰岛素的安全性和有效性尚待评估：

肝功能损害或肾功能中、重度损害的患者（参见【注意事项】）。

【不良反应】

根据国外文献报道：

低血糖反应

一般而言，低血糖是胰岛素治疗最常见的不良反应。如果注射胰岛素的剂量高于患者对胰岛素的需求量，就可能发生低血糖反应。

来自临床研究的下列相关不良反应，按系统及器官分类，并以发生率递减的形式排列 (十分常见 (≥10%)，常见 (1% ～ 10%，含 1%)，偶见 (0.1% ～ 1%，含 0.1%)，罕见 (0．01% ～ 0.1%，含 0.01%)，十分罕见 (＜ 0.01%))。在发生频率组中，按严重程度递减的形式排列。

MedDRA 系统器官分类	十分常见	常见	偶见	罕见	十分罕见
免疫系统异常				过敏反应	
代谢及营养异常	低血糖				
神经系统异常					味觉障碍
眼部异常				视力障碍视网膜病变	
皮肤及皮下组织异常		脂肪增生	脂肪萎缩		
肌肉骨骼及结缔组织异常					肌痛
全身及注射部位异常		注射部位反应		水肿	

代谢及营养异常

严重的低血糖，特别是复发的，可能导致神经系统损害。持续或严重的低血糖发作有可能危及生命。

许多患者肾上腺素能反向调节的体征早于低血糖神经症状和体征的出现。一般而言，血糖下降幅度越大和速度越快，肾上腺素能反向调节的征兆和症状就越明显。

免疫系统异常

对胰岛素的速发型变态反应是罕见的。对胰岛素（包括甘精胰岛素）或辅料的速发型变态反应包括全身性的皮肤反应、血管性水肿、支气管痉挛、低血压和休克，有可能危及生命。

胰岛素治疗可能诱发胰岛素抗体的产生。根据国外文献报道，在临床研究中，对人胰岛素及甘精胰岛素有交叉反应的抗体出现频率与出现在 NPH 胰岛素和甘精胰岛素治疗组相同。在极少数病例中，由于上述胰岛素抗体的存在，应调整胰岛素的剂量以纠正高或低血糖的趋势。

眼部异常

血糖控制明显改变时，由于晶体肿胀及折射系数的暂时性改变，可能发生一过性视力障碍。

长期改善血糖控制，降低了糖尿病性视网膜病变进展的危险。然而因强化胰岛素治疗而使血糖控制迅速改善，糖尿病视网膜病变有可能暂时性恶化。增殖性视网膜病变的患者，特别是尚未用激光凝固治疗者，严重的低血糖发作时可能发生一过性黑矇。

皮肤及皮下组织异常

与其他胰岛素治疗一样，在注射部位可能发生脂肪营养不良，而延缓局部胰岛素的吸收。在某一注射区内经常轮换注射部位可能有助于减少或预防发生上述改变。

全身及注射部位异常

注射部位反应包括发红、疼痛、瘙痒、荨麻疹、肿胀或炎症。多数胰岛素注射部位的轻微反应，通常在数天或数周内恢复。

胰岛素可能导致钠潴留和水肿，尤其是既往代谢控制不佳而通过胰岛素强化治疗改善时，但此反应罕见。

心血管风险

根据国外文献报道，甘精胰岛素初始干预转归研究（ORIGIN）是一项开放、随机、2×2 析因设计研究。ORIGIN 中的一项干预研究用于比较甘精胰岛素与标准治疗对主要心血管不良事件的影响。此项研究共有 12537 名受试者（均≥ 50 岁）参加，这些受试者均伴有血糖异常 [空腹血糖受损（IFG）和 / 或糖耐量受损（IGT）]，或患有早期 2 型糖尿病并在基线时就已确证合并心血管（CV）疾病或存在 CV 风险因素。

本研究的目的是想证明与标准治疗相比，甘精胰岛素能够明显地降低主要心血管事件的风险。ORIGIN 研究有两个复合主要心血管终点。第一个为至首次出现主要心血管不良事件（CV 死亡、非致死性心肌梗死（MI）或非致死性卒中）的时间，第二个为至首次出现 CV 死亡或非致死性心肌梗死（MI）或非致死性卒中或血管重建术或因心衰住院的时间。

受试者被随机分至甘精胰岛素治疗组（n=6264）或者标准治疗组（n=6273），其中接受甘精胰岛素治疗的受试者逐渐滴定至空腹血糖（FPG）≤ 95mg/dL(5.3mM)。基线时，两组的人口学和疾病特征匹配。受试者的平均年龄为 64 岁，其中 8% 大于 75 岁。受试者主要为男性（65%），59% 为高加索人，25% 为拉丁人，10% 亚洲人，3% 为黑人。基线体重指数（BMI）的中位值为 29kg/m^2。将近 12% 的受试者基线时血糖异常（IFG 和 / 或 IGT），88% 的受试者患有 2 型糖尿病。患有 2 型糖尿病的受试者中，59% 正在接受单个口服降糖药的治疗，23% 已知患有糖尿病但尚未进行降糖治疗，6% 是在筛选过程中才被诊断为糖尿病患者。基线时受试者的 HbA1c 均值（标准差（SD）为 6.5%（1.0）。59% 的受试者曾经发生过心血管事件，39% 已知有冠状动脉疾病或者具有其他心血管风险因素。

研究结束时，甘精胰岛素组中 99.9% 的受试者和标准治疗组中 99.8% 的受试者获得了重要特征结果。中位随访持续时间为 6.2 年（范围为 8 天至 7.9 年）。研究结束时，甘精胰岛素组和标准治疗组的 HbA1c 均值（SD）分别为 6.5%（1.1）和 6.8%（1.2）。甘精胰岛素的剂量中位数为 0.45U/kg。甘精胰岛素组中，81% 的受试者接受甘精胰岛素的治疗直至研究结束。到末次治疗期间访视时，甘精胰岛素组相对基线的体重变化中位数比标准治疗组高 2.2kg。就重度低血糖发生率而言，甘精胰岛素组为 1.05/100 患者年，标准治疗组为 0.3/100 患者年；就确定的非重度低血糖发生率而言，甘精胰岛素组为 7.71/100 患者年，标准治疗组为 2.44/100 患者年。在这项为期 6 年的研究过程中，42% 的甘精胰岛素组受试者没有发生低血糖。

总体上，两个治疗组的主要心血管不良事件的发生情况相似。两个治疗组的全因死亡率也没有差别。

ORIGIN 研究中的心血管事件——到第一次事件分析的时间

	甘精胰岛素 n=6264	标准治疗 n=6273	甘精胰岛素 vs 标准治疗
	n（每 100 患者年的事件）	n（每 100 患者年的事件）	风险比（95%CI）
复合主要终点			
CV 死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中	1041（2.9）	1013（2.9）	1.02（0.94，1.11）
CV 死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中，或因心衰住院或血管重建术	1792（5.5）	1727（5.3）	1.04（0.97，1.11）
复合主要终点的分项			
CV 死亡	580	576	1.00（0.89，1.13）
心肌梗死（致死性或非致死性）	336	326	1.03（0.88，1.19）
卒中（致死性或非致死性）	331	319	1.03（0.89，1.21）
血管重建	908	860	1.06（0.96，1.16）
因心衰住院	310	343	0.90（0.77，1.05）

【禁忌】

对甘精胰岛素或其注射液中任一种辅料过敏者（参见辅料）。

【注意事项】

有患者报告，偶尔将甘精胰岛素与其它胰岛素，尤其是短效胰岛素混淆了。为了避免甘精胰岛素与其它胰岛素可能发生的上述使用错误，患者应注意在每次注射前都仔细核对该胰岛素的标签。

糖尿病酮症酸中毒的治疗，不能选用甘精胰岛素，推荐静脉使用常规胰岛素。

由于经验有限，儿童、肝功能损害或肾功能中、重度损害的患者使用甘精胰岛素的安全性和有效性尚待评估（参见【用法用量】）。

肾功能损害患者由于胰岛素的代谢减慢，对胰岛素的需要量可能减少。老年人及进行性肾功能衰退患者，对胰岛素的需要量可能逐渐减少。

严重肝损害患者由于葡萄糖异生能力降低及胰岛素代谢降低，对胰岛素的需要量可能减少。

对血糖控制不好，或有高血糖症或低血糖发作倾向的患者，在考虑调整剂量之前，应全面考虑患者是否按预期的方案治疗、注射部位、正确的注射技术以及所有其他的相关因素。

低血糖反应

低血糖的发生时间取决于所用胰岛素的作用特性，因此可能随着治疗方案的改变而改变。由于甘精胰岛素提供了更持久的基础胰岛素，可以预测，夜间低血糖较少见，而清晨低血糖较之常见。

发生低血糖症对于下列患者在临床上可能发生危险性：冠状动脉或供应脑部的血管狭窄（低血糖症可能造成心脏或脑部并发症），以及增生性视网膜病变患者，尤其是未用激光凝固治疗的患者（低血糖可能引发暂时性黑矇症的危险）。应特别注意上述患者的反应，并加强血糖监测。

患者应被告知在什么情况下低血糖的警告症状会不明显。低血糖的警告症状可能改变、不明显或不出现的患者如下：

- 血糖控制明显改善的患者
- 低血糖缓慢发生的患者
- 老年患者
- 从动物胰岛素转用人胰岛素
- 自主神经病变的患者
- 糖尿病病程长的患者
- 精神病患者
- 同时用某些其他药物治疗的患者参见【药物相互作用】。

上述患者可能在不知不觉中发生严重的低血糖甚至丧失意识。

皮下注射甘精胰岛素的长效作用可能延缓低血糖的恢复。

如果发现糖化血红蛋白水平正常或降低，应该考虑到低血糖反复发生以及未察觉低血糖发作（特别是夜间发作）的可能性。

患者坚持用药剂量和饮食疗法、正确使用胰岛素以及了解低血糖的先兆症状是减少低血糖危险性所必须的。如下的因素使低血糖更易于发生，必须特别密切监测并在必要时调整胰岛素注射剂量：

- 改变注射区
- 胰岛素的敏感性改善（例如去除应激因素）
- 异常的、增加或延长体力活动
- 并发症（如呕吐、腹泻）
- 进食不当
- 错过进餐
- 饮酒
- 某些失代偿性的内分泌疾病（如甲状腺功能减退症、垂体前叶或肾上腺皮质功能减退）
- 同时使用某些其他药品参见【药物相互作用】。

伴发其他疾病

当伴发其他疾病时需加强代谢监测。许多情况下，尿液中检出酮体往往表明需要调整胰岛素剂量。此时常常需要增加胰岛素剂量。1 型糖尿病患者，即使只能少量进食或无法进食、或在呕吐时等，也必须坚持规律地摄取少量碳水化合物，切勿完全停用胰岛素。

甘精胰岛素注射液与吡格列酮的联合用药

吡格列酮与胰岛素联合使用时有心衰的病例报告，特别是对于有心衰风险因素的患者。如果考虑吡格列酮与甘精胰岛素注射液联合治疗，则应牢记此点。

若使用了吡格列酮与甘精胰岛素注射液的联合用药，应观察患者心衰的症状和体征，如体重增加和水肿。若发生任何心脏症状的恶化，则应停用吡格列酮。

对驾车和操作机械能力的影响

由于低血糖或高血糖或由此造成的视力障碍可导致注意力和反应能力可能降低。在驾车或操作机械等特别需要有高度的注意力和反应能力时，可能出现危险。

应该告知患者在驾车时要特别注意避免发生低血糖。尤其是对低血糖警告症状觉察力降低或不能觉察以及低血糖发作频繁的患者，更要加倍小心。有上述问题的患者，应该慎重考虑驾车或操作机械是否可取。

运动员慎用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

据国外文献报道，对照的临床试验中尚无妊娠期间使用甘精胰岛素的资料。上市后监测获得的有限的妊娠期间使用数据显示甘精胰岛素对妊娠或对胎儿及新生儿的健康没有不良影响。至今尚未有其他相关流行病学资料。

当为孕妇开具处方时，应特别注意。

妊娠前原有糖尿病或妊娠糖尿病患者在整个妊娠期间维持良好代谢控制是至关重要的。对胰岛素的需要量，妊娠期间的前 3 个月可能减少，而第二和第三个 3 个月通常是增加的。分娩后对胰岛素的需要量快速减少（有增加低血糖发作的危险）。必须仔细监测葡萄糖的控制情况。

患者若怀孕或准备怀孕时，应告知其医生。

哺乳妇女可能需要调整胰岛素剂量和饮食。

【儿童用药】

由于经验有限，尚未证实儿童用药的安全性和有效性。

【老年用药】

老年人由于进行性肾功能衰退，对胰岛素的需要量可能逐渐减少。

【药物相互作用】

许多物质影响葡萄糖代谢，可能需酌情调整甘精胰岛素用量。

可能促使血糖降低、增加低血糖发作的物质有：口服降糖药、ACE 抑制剂、丙吡胺、贝特类、氟西汀、单胺氧化酶（MAO）抑制剂、已酮可可碱、丙氧芬、水杨酸以及磺胺类抗生素。

可能减弱降糖作用的物质有：皮质类固醇、丹那唑、二氮嗪、利尿剂、拟交感药（如肾上腺素、沙丁胺醇、特布他林）、胰高血糖素、异烟肼、酚噻嗪衍生物、生长激素、甲状腺激素、雌激素和孕激素（口服避孕药），蛋白酶抑制剂和非典型抗精神病药（如奥氮平和氯氮平）。

β 受体阻滞剂、可乐定、锂盐或酒精可能加强或减弱胰岛素的降血糖作用。喷他脒可能引起低血糖，有时伴继发高血糖。

此外，用 β 受体阻滞剂、可乐定、胍乙啶和利血平等影响交感神经的药物后，肾上腺素能反向调节作用的征兆可能减弱或消失。

配伍禁忌：

甘精胰岛素注射液切勿同任何其他产品相混合。确保注射器不含任何其他物质。

【药物过量】

症状

过量的胰岛素可能发生严重的、有时是持久的以及危及生命的低血糖。

处理

轻度低血糖反应发作通常可用口服碳水化合物治疗。可能需要调整药物剂量、膳食结构或体力活动。

伴有昏迷、惊厥发作或神经功能障碍的更严重的低血糖发作，可能需要肌肉 / 皮下注射胰高血糖素和静脉注射高浓度葡萄糖治疗。由于低血糖在临床症状明显恢复后可能复发，必须持续摄入碳水化合物并密切观察。

【药理毒理】

药理作用

胰岛素，包括甘精胰岛素，其主要作用是调节糖代谢。胰岛素及其类似物通过促进骨骼肌和脂肪等外周组织摄取葡萄糖、抑制肝葡萄糖产生而降低血糖。胰岛素抑制脂肪分解和蛋白水解，促进蛋白合成。

毒理研究

遗传毒性

甘精胰岛素细菌和哺乳动物细胞基因突变检测试验（Ames 试验、HGPRT 试验）、染色体畸变试验（V79 细胞体外试验和中国仓鼠细胞体内试验）结果均为阴性。

生殖毒性

雌性大鼠于交配前至妊娠期间皮下注射甘精胰岛素，剂量达 0.36mg/kg/d，妊娠兔于器官形成期皮下注射 0.072mg/kg/d，按 mg/m^2 计算，分别约为人体推荐皮下注射起始剂量 10U/d（0.008mg/kg/d）的 7 倍、2 倍，甘精胰岛素对大鼠及兔的作用与人胰岛素无明显差异。兔在高剂量组 2 窝幼仔中有 5 只出现脑室扩张。生育力和早期胚胎发育未见异常。

在大鼠生育力和产前产后联合试验中，大鼠皮下注射甘精胰岛素 0.36mg/kg/d，按 mg/m^2 计算，约为人体推荐皮下注射起始剂量 10U/d（0.008mg/kg/d）的 7 倍，可见由低血糖引起的剂量相关性的母体毒性，包括死亡，因此仅在高剂量组发生哺乳存活率降低。中效胰岛素可见类似作用。

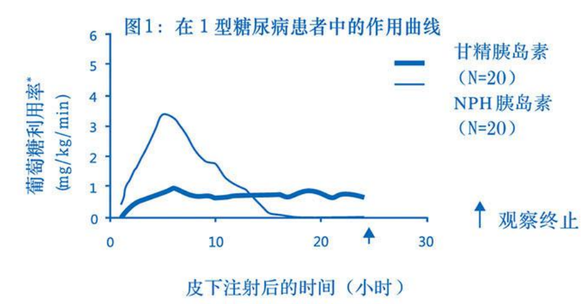
致癌性

在小鼠和大鼠 2 年致癌性试验中，皮下注射甘精胰岛素剂量达 0.455mg/kg/d，按 mg/m^2 计算，小鼠、大鼠中的剂量分别约为人体推荐皮下注射起始剂量 10U/d（0.008mg/kg/d）的 5 倍、10 倍。由于试验过程中所有剂量组动物死亡率过高，在雌性动物的发现不具有确定性。在含酸性赋形剂组的雄性大鼠（具有统计学差异）和雄性小鼠（不具有统计学差异）的注射部位可见组织细胞瘤，在雌性动物、生理盐水对照、或用不同赋形剂的胰岛素组动物中，未发现相关肿瘤。这些发现与人体的相关性尚不明确。

【药代动力学】

根据国外文献报道：

健康人及糖尿病患者的血清胰岛素浓度均表明，皮下注射甘精胰岛素后，其吸收远比人 NPH 胰岛素慢而长，而且无峰值。因此，血清胰岛素浓度是同甘精胰岛素的药效学作用时间特性一致的。图 1 是甘精胰岛素和 NPH 胰岛素的作用—时间特性。



每日 1 次皮下注射甘精胰岛素，在第 1 次注射后 2-4 天血清胰岛素浓度可达到稳态。当静脉注射时，甘精胰岛素的半衰期和人胰岛素近似。

健康受试者和糖尿病患者经皮下注射甘精胰岛素注射液后，甘精胰岛素迅速在 β 链的羧基端被降解，形成 2 种活性代谢物 M1（21A- 甘氨酸 - 胰岛素）和 M2（21A- 甘氨酸 - 脱 -30B- 苏氨酸 - 胰岛素）。血浆中主要循环化合物为代谢物 M1。M1 暴露量随着甘精胰岛素注射液给药剂量的增加而增加。药代动力学和药效学的发现表明皮下注射甘精胰岛素的效应主要基于 M1 的暴露。绝大多数受试者中没有检测到甘精胰岛素和代谢物 M2，且当它们能被检测到时，其浓度独立于甘精胰岛素注射液给药剂量。

在临床研究中，按年龄和性别分类的亚组分析结果表明，用甘精胰岛素治疗的患者在安全性和有效性方面与总研究人群没有任何差异。

【贮藏】

2℃ ~8℃储藏。避光保存在外包装内，切勿冰冻。

本品切勿接触冰冻层或冰冻盒。

一旦启用，其储藏温度不能高于 25℃，正在使用的本品请勿储藏在冰箱内。

药品每次用后应放回纸盒中。

【包装】卡式瓶 (笔芯)，复合铝盖，溴化丁基橡胶塞，1 支 / 盒。

【有效期】36 个月

开始使用后的有效期：28 天

【执行标准】YBS05202019 和《中国药典》2020 年版三部

【批准文号】国药准字 S20050051

【生产企业】

上市许可持有人：甘李药业股份有限公司
地址：北京市通州区漷县镇南凤西一路 8 号
生产厂名称：甘李药业股份有限公司
地址：北京市通州区漷县镇南凤西一路 8 号
邮政编码：101109
电话：800-810-5020（固话）
400-610-5560（手机）
传真：86-10-6050-4998
网址：http://www.ganlee.com

PDFTime: 21-01-29 17:44:28 作业单号:2009270018