

核准日期：2023年06月30日

## 培莫沙肽注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 警示语

红细胞生成刺激剂类药物（ESA）可能增加死亡、心肌梗死、卒中、静脉血栓栓塞、血管通路血栓形成和肿瘤进展或复发的风险

- 在对照研究中，当给予 ESA 使血红蛋白目标水平  $>11$  g/dL 时，患者发生死亡、严重心血管不良反应和卒中的风险增加。
- 尚无试验验证某个血红蛋白目标水平、本品的某个剂量或给药策略不会增加以上风险。
- 应使用可以减少红细胞（RBC）输注需求的最低剂量。
- 本品禁止通过静脉注射给药。

### 【药品名称】

通用名称：培莫沙肽注射液

商品名称：圣罗莱

英文名称：Pegmolesatide Injection

汉语拼音：Peimoshatai Zhusheye

### 【成份】

本品活性成份为培莫沙肽。

化学名称： $N^{\epsilon,22},N^{\epsilon,22'}$ -({ $N^{\alpha},N^{\epsilon}$ -二[ $\omega$ -甲氧基聚(氧乙烯基)羰基]赖氨酰- $\beta$ -丙氨酰基}亚胺基二乙酰基)-二(乙酰基甘氨酰-甘氨酰-苏氨酰-酪氨酰-丝氨酰-半胱氨酰-组氨酰-苯丙氨酰-甘氨酰-丙氨酰-亮氨酰-苏氨酰-色氨酰-缬氨酰-半胱氨酰-精氨酰-脯氨酰-谷氨酰胺酰-精氨酰-甘氨酰- $\beta$ -丙氨酰-赖氨酰胺)环(6-15:6'-15')-双二硫化物

化学结构式：



给药方式为每 4 周一次，皮下注射。本品不得通过静脉注射给药。

本品应当在具备肾性贫血治疗经验的专业医疗人员监督指导下使用。

### **1. 未接受 ESA 治疗的非透析患者:**

#### **初始剂量**

当患者血红蛋白 (Hb) 水平低于 10.0 g/dL 时，开始本品治疗。

本品的初始给药剂量为 0.04 mg/kg，每 4 周一次，皮下注射。

#### **剂量调整**

在起始治疗阶段，建议每 2 周监测 1 次 Hb 水平，直至其达到稳定，随后每 4 周监测 1 次 Hb。治疗期间建议根据患者当前贫血程度及过去 4 周内 Hb 变化情况，每 4 周进行一次剂量调整，以使 Hb 水平达到目标范围(一般为 10.0~12.0 g/dL，可参考临床指南进行个体化调整)，单次最大给药量为 0.08 mg/kg (按公斤体重计算)。

推荐的剂量调整方法如下：

如果 Hb 水平在 12.0~13.0 g/dL 内，则减量 25%。

如果 Hb 水平超过 13.0 g/dL，暂停给药直至 Hb ≤ 12.0 g/dL，之后按末次用药剂量减少 25%。

在起始治疗阶段，如果 Hb 水平上升速度过快，可下调

给药剂量，或根据医师判断暂停给药，以缓解快速应答：如在 2 周时间内上升超过 1.0 g/dL 或在 4 周时间内上升超过 2.0 g/dL，可将培莫沙肽的剂量减少 25%；如在 2 周时间内上升超过 2.0 g/dL 或在 4 周时间内上升超过 3.0 g/dL，可将培莫沙肽的剂量减少 50%。

如果为使 Hb 维持在 10.0 g/dL 以上而需要上调培莫沙肽给药剂量，可按照当前用药剂量约 25%或 50%的比例每 4 周上调用药剂量。

剂量调整频率不得超过每月 1 次。

## **2. 正在接受利血宝治疗的透析患者：**

正在接受短效促红细胞生成素治疗且血红蛋白水平稳定的患者，在转换为本品治疗后可能会出现明显的 Hb 水平波动，建议转换前进行充分的获益风险评估，谨慎转换。

### **初始剂量**

目前正在接受利血宝治疗的慢性肾脏病（CKD）透析患者可以换用本品治疗。本品的初始剂量应根据患者换药前每周利血宝的用药剂量按表 1 进行换算。替换过程中，患者在接受最后一次促红细胞生成素给药后，需间隔一周才能接受首次培莫沙肽给药。

**表 1. 促红细胞生成素的剂量换算表**

替换前每周利血宝治疗剂量 (国际单位/周)	培莫沙肽给药剂量 (毫克/4 周)
--------------------------	----------------------

$\leq 3000$	2
$\leq 6000, > 3000$	4
$> 6000$	6

### 剂量调整

治疗期间应根据患者 Hb 水平变化情况调整本品剂量，以使 Hb 水平达到目标范围（一般为 10.0~12.0 g/dL，可参考临床指南进行个体化调整），之后以该剂量进行维持治疗。

在替换治疗初期，建议每 2 周监测 1 次 Hb 水平，直至其达到稳定，随后每 4 周监测 1 次 Hb。治疗期间建议根据患者当前贫血程度及过去 4 周内 Hb 变化情况，每 4 周进行一次剂量调整，以使 Hb 水平维持在目标范围，单次最大给药剂量为 6 mg。如实际给药剂量在最低维持剂量 0.1 mg 时，Hb 仍在 11.0~12.0 g/dL 范围或上升速度过快，推荐暂停给药。

推荐的剂量调整方法如下：

如果 Hb 水平在 11.0~12.0 g/dL 内，则减量 25%。

如果 Hb 水平超过 12.0 g/dL，暂停给药直至 Hb  $\leq$  11.0 g/dL，之后按末次用药剂量减少 25%。

在替换治疗初期，如果 Hb 上升过于迅速，如在 2 周时间内上升超过 1.0 g/dL 或在 4 周时间内上升超过 2.0 g/dL，可将培莫沙肽的剂量减少 25%；如在 2 周时间内上升超过 2.0 g/dL 或在 4 周时间内上升超过 3.0 g/dL，可将培莫沙肽的剂量减少 50%，以缓解快速应答。

如果为使 Hb 维持在 10.0 g/dL 以上而需要上调培莫沙肽给药剂量，可按照当前用药剂量约 25% 的比例每 4 周上调用药剂量。

剂量调整频率不得超过每月 1 次。

### **应答不佳**

在对本品应答不佳的患者中，应考虑是否存在应答不佳的其它原因，如排除导致 ESA 低应答的其它因素仍应答缺失，考虑继续治疗对患者无获益，可更换治疗（见【注意事项】）。

### **中断治疗**

通常本品的治疗属于长期治疗，可根据医嘱在任何时间中断治疗。

### **漏用剂量**

如果漏用了 1 剂培莫沙肽，应尽快补充注射漏用的剂量，然后按照处方的给药频率重新开始接受培莫沙肽治疗。

### **特殊人群的剂量调整**

肝功能不全：暂无肝功能不全患者的研究数据。

老年人：老年患者无需进行剂量调整（参见【老年用药】）。

儿童：尚无本品用于 18 岁以下患者的临床研究资料。

### **【不良反应】**

#### **临床试验中的不良反应**

本说明书描述了在临床试验中观察到的判断为可能由培莫沙肽引起的不良反应及其近似的发生率。由于临床试验是在各种不同条件下进行的，在一个临床试验中观察到的不良反应发生率不能与另一个临床试验中观察到的不良反应发生率直接比较，也可能不能完全反映

临床实践中的实际发生率。

### **安全性信息数据概述**

培莫沙肽已在中国开展 6 项临床试验（包括 1 项 I 期、3 项 II 期和 2 项 III 期研究），共 550 例受试者接受了培莫沙肽治疗，其中 24 例为健康受试者，177 例为 CKD 非透析贫血受试者，349 例为 CKD 透析贫血受试者。截至 2022 年 5 月，共 317 例 CKD 贫血受试者药物暴露  $\geq 24$  周，275 例受试者药物暴露  $\geq 48$  周。在 526 例接受培莫沙肽治疗肾性贫血受试者中，有 11.6% 的受试者发生常见的不良反应（常见定义为发生率  $\geq 1\%$ ），1.0% 的受试者发生严重不良反应，6.1% 的受试者发生 CTCAE 分级  $\geq 3$  级的不良反应，1.3% 的受试者发生导致暂停用药的不良反应，0.6% 的受试者发生导致永久停药的不良反，0.4% 的受试者发生导致剂量调整的不良反。

培莫沙肽在 CKD 贫血受试者中的主要安全性数据来自 2 项为期 52 周的多中心、随机、开放、阳性药对照、非劣效关键 III 期注册临床试验，包括一项在 CKD 非透析受试者中进行的 III 期研究 HS-20039-301（N=175 例）和一项在 CKD 透析受试者中进行的 III 期研究 HS-20039-302（N=372 例）。

### **关键性研究中的不良反应**

#### **HS-20039-301 研究**

在 HS-20039-301 研究中，受试者按 2:1 比例随机接受培莫沙肽或利血宝治疗。共 173 例 CKD 非透析贫血受试者接受了研究药物治疗，培莫沙肽组有 115 例，利血宝组有 58 例，两组平均暴露时间分别为 38.33 周和 40.04 周，共 84 例受试者培莫沙肽暴露  $\geq 24$  周，61 例受试者培莫沙肽暴露  $\geq 48$  周。

研究中有 39 例（22.5%）受试者发生了不良反应，培莫沙肽组总体不良反应发生率为 19.1%，利血宝组总体不良反应发生率为 29.3%。两组发生率最高的不良反应均为血压升高，培莫沙肽组发生率为 3.5%，利血宝组发生率为 8.6%。

表 2 列出了 HS-20039-301 研究中培莫沙肽组和利血宝组常见（发生率  $\geq 1\%$ ）的不良反应，多数为 1~2 级。

**表 2. HS-20039-301 研究中常见（发生率  $\geq 1\%$ ）的不良反应**

MedDRA 分类系统 首选术语	培莫沙肽组 (N=115)	利血宝组 (N=58)
	例数(%)	例数(%)
各类检查		
血压升高	4(3.5)	5(8.6)
心电图 QT 间期延长	3(2.6)	1(1.7)
丙氨酸氨基转移酶升高	1(0.9)	1(1.7)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	1(0.9)	2(3.4)
心电图 ST 段异常	1(0.9)	1(1.7)

MedDRA 分类系统 首选术语	培莫沙肽组 (N=115)	利血宝组 (N=58)
	例数(%)	例数(%)
肝功能异常	0	1(1.7)
血乳酸脱氢酶升高	0	1(1.7)
总胆汁酸升高	0	1(1.7)
代谢及营养类疾病		
高钾血症	2(1.7)	4(6.9)
铁缺乏症	0	1(1.7)
肝胆系统疾病		
肝损伤	2(1.7)	0
各类神经系统疾病		
头痛	2(1.7)	1(1.7)
皮肤及皮下组织类疾病		
瘙痒症	1(0.9)	2(3.4)
全身性疾病及给药部位各种反应		
发热	0	1(1.7)
血管与淋巴管类疾病		
高血压	1(0.9)	1(1.7)
血压控制不佳	1(0.9)	3(5.2)
胃肠系统疾病		
呕吐	0	1(1.7)

不良反应定义为相关性为肯定有关、可能有关或无法判定的不良事件；  
使用 23.0 版 MedDRA 词典对不良事件进行编码，按系统器官分类和首选术语列出。

接受本品治疗的受试者中，有 3 例（2.6%）发生了严重程度 $\geq 3$  级的不良反应，包括血压升高（1.7%）和荨麻疹（0.9%）；无受试者发生严重不良反应。

接受本品治疗的受试者中，有 1 例（0.9%）因血压升高导致了剂量下调；有 1 例（0.9%）因肝酶升高而暂停用药；无受试者因不良反应而永久停药。

#### HS-20039-302 研究

在 HS-20039-302 研究中，受试者在接受 8 周基线期利血宝给药后，满足随机入组条件的受试者按 2:1 比例随机接受培莫沙肽或利血宝治疗。共 370 例 CKD 透析贫血受试者接受了研究药物治疗，培莫沙肽组有 246 例，利血宝组有 124 例，两组平均暴露时间分别为 48.55 周和 45.63 周，有 233 例受试者培莫沙肽暴露 $\geq 24$  周，214 例受试者培莫沙肽暴露 $\geq 48$  周。

研究中有 83 例（22.4%）受试者发生了不良反应，培莫沙肽组总体不良反应发生率为 23.2%，利血宝组总体不良反应发生率为 21.0%。培莫沙肽组发生率最高的不良反应是血压升高，发生率为 5.7%；利血宝组发生率最高的不良反应为高血压，发生率为 6.5%。

表 3 列出了 HS-20039-302 研究中培莫沙肽组和利血宝组常见（发生率 $\geq 1\%$ ）或 CTCAE  $\geq 3$  级的不良反应。与培莫沙肽治疗相关的不良事件多数为 1~3 级。



表 3.HS-20039-302 研究中常见（发生率≥1%）或 CTCAE≥3 级的不良反应

MedDRA 分类系统 首选术语	培莫沙肽组 (N=246)		利血宝组 (N=124)	
	所有级别 例数(%)	≥3 级 例数(%)	所有级别 例数(%)	≥3 级 例数(%)
各类检查				
血压升高	14(5.7)	6(2.4)	4(3.2)	1(0.8)
心电图 QT 间期延长	5(2.0)	1(0.4)	1(0.8)	0
丙氨酸氨基转移酶升高	1(0.4)	0	2(1.6)	0
血管与淋巴管类疾病				
高血压	12(4.9)	7(2.8)	8(6.5)	6(4.8)
血压控制不佳	2(0.8)	2(0.8)	1(0.8)	1(0.8)
代谢及营养类疾病				
高钾血症	6(2.4)	5(2.0)	7(5.6)	2(1.6)
肾脏及泌尿系统疾病				
肾性高血压	1(0.4)	1(0.4)	0	0

不良反应定义为相关性为肯定有关、可能有关或无法判定的不良事件；

使用 23.0 版 MedDRA 词典对不良事件进行编码，按系统器官分类和首选术语列出。

接受本品治疗的受试者中，有 1 例（0.4%）因血压升高导致了剂量下调；有 5 例（2.0%，肝酶升高 2 例、血压升高 2 例和高血压 1 例）因不良反应而暂停用药；有 1 例（0.4%）因胸痛而永久停药。

#### **特别关注的不良事件：心血管事件、高血压和血栓栓塞事件**

既往研究显示，红细胞生成刺激剂类药物以较高 Hb（13.0 g/dL 及以上）作为靶目标时，可能增加患者死亡、心血管事件、高血压（≥3 级）和血栓栓塞事件的发生风险。本节总结了在 CKD 贫血受试者中开展的培莫沙肽临床研究中的此类不良事件的发生情况（见表 4）。

表 4. 需要特别关注的不良事件发生情况

MedDRA 分类系统 首选术语	培莫沙肽组 (非透析人群) (N=177) 例数(%)	培莫沙肽组 (透析人群) (N=349) 例数(%)
心律失常	16(9.0)	43(12.3)
≥3 级高血压	15(8.5)	37(10.6)
血栓栓塞事件	3(1.7)	17(4.9)
复合安全性事件	3(1.7)	7(2.0)
全因死亡	3(1.7)	5(1.4)
卒中	0	4(1.1)
心肌梗死	0	1(0.3)
其他心血管事件	0	4(1.1)
需要住院治疗的不稳定心绞痛	0	2(0.6)
需要住院治疗的心力衰竭	0	2(0.6)

培莫沙肽组（非透析受试者）：包括 EPOP2b, HS-20039-301 中的培莫沙肽组受试者。

培莫沙肽组（透析受试者）：包括 EPOP2a, EPOP2c, HS-20039-302 研究中的培莫沙肽组受试者。

复合安全性事件与其他心血管事件：III 期研究由 CEC 判定，II 期研究由申办方医学人员判定。

高血压包括的 PT：高血压、高血压性心脏病、肾性高血压、透析导致的高血压、血压控制不佳、高血压性视网膜病、血压升高、操作性高血压。

血栓栓塞事件包括的 PT：大脑动脉闭塞、脑梗死、大脑缺血、动静脉瘘闭塞、动静脉瘘血栓形成、急性心肌梗死、视网膜静脉闭塞、心肌梗死、心肌缺血、血栓形成、腔隙性脑梗死、外周动脉闭塞性疾病。

心律失常包括的 PT：心电图 QT 间期延长、室性期外收缩、室上性期外收缩、房颤、心律不齐、房性心动过速、一度房室传导阻滞、窦性心动过缓、窦性心动过速、心电图复极异常、左束支阻滞、窦性心律不齐、传导障碍、交界异位性心动过速、期外收缩、室颤、室内传导缺陷、沃尔夫-帕金森-怀特综合征、心电图 PR 间期延长、右束支阻滞、房性心动过速、心动过缓、心悸、心动过速、右束支阻滞、二度房室阻滞。

全因死亡事件的中位发生时间在非透析人群中为 19.3 周（共 3 例），在透析人群中为 15 周（共 5 例）。

卒中事件在非透析人群中未发生。卒中事件的中位发生时间在透析人群中为 29.4 周，中位持续时间为 1.2 周，4 例受试者中有 1 例已恢复。

心肌梗死事件在非透析人群中未发生。心肌梗死事件的中位发生时间在透析人群中为 27.9 周，中位持续时间为 24.3 周，该 1 例受试者已恢复。

需要住院治疗的心力衰竭在非透析人群中未发生。需要住院治疗的心力衰竭的中位发生时间在透析人群中为 14.7 周，中位持续时间为 0.8 周，仅 2 例出现受试者出现需要住院治疗的心力衰竭（发生率 0.6%），研究结束时未恢复。

需要住院治疗的不稳定心绞痛在非透析人群中未发生。需要住院治疗的不稳定心绞痛的中位发生时间在透析人群中为 31.4 周，中位持续时间为 20.9 周，仅 2 例受试者出现需要住院治疗的不稳定心绞痛（发生率 0.6%），研究结束时未恢复。

心律失常的中位发生时间在非透析人群中发生的中位时间为 9.2 周，中位持续时间为

6.4 周；在透析人群中为 12.1 周，中位持续时间为 4.1 周。

高血压（ $\geq 3$  级）的中位发生时间在非透析人群中发生的中位时间为 15.6 周，中位持续时间为 8.1 周，15 例受试者中有 11 例（73.3%）已恢复；在透析人群中为 14.4 周，中位持续时间为 2.4 周，37 例受试者中有 30 例（81.1%）已恢复。

血栓栓塞事件的中位发生时间在非透析人群中发生的中位时间为 8.6 周，中位持续时间为 12.1 周，3 例受试者中有 2 例（66.7%）已恢复；在透析人群中为 27.9 周，中位持续时间为 4.1 周，17 例受试者中有 12 例（70.6%）已恢复。

对培莫沙肽组与利血宝组中重要的心血管事件发生率进行比较。HS-20039-301 研究中，培莫沙肽组和利血宝组复合安全性事件发生率分别为 0.9%（1 例）和 3.4%（2 例），风险比 0.27（95%CI: 0.02~3.11），其他心血管事件发生率分别为 0 和 5.2%（3 例），培莫沙肽组复合安全性事件和其他心血管事件发生率均略低于利血宝组，但组间无统计学差异（见表 5、6）；HS-20039-302 研究中，培莫沙肽组和利血宝组复合安全性事件发生率分别为 2.4%（6 例）和 4.0%（5 例），风险比 0.47（95%CI: 0.14~1.59），其他心血管事件发生率分别为 1.2%（3 例）和 4.0%（5 例），风险比 0.28（95%CI: 0.07~1.17）。培莫沙肽组复合安全性事件和其他心血管事件发生率均略低于利血宝组，但组间无统计学差异（见表 7、8）。

**表 5. HS-20039-301 研究中两组受试者治疗期间复合安全性事件发生情况（SS）**

	培莫沙肽组 (N=115)		利血宝组 (N=58)		HR及95%CI	90%CI
	例次	例数(%)	例次	例数(%)		
	复合安全性事件	1	1(0.9)	2		
全因死亡	1	1(0.9)	2	2(3.4)	0.27(0.02,3.11)	0.27(0.02,3.11)
卒中	0	0	0	0	-	-
心肌梗死	0	0	0	0	-	-

注：采用 Cox 比例风险回归模型计算 HR 及可信区间，协变量为基线 Hb 和纽约心功能分级。

**表 6. HS-20039-301 研究中两组受试者治疗期间其他心血管事件发生情况（SS）**

	培莫沙肽组 (N=115)		利血宝组 (N=58)		HR及95%CI	90%CI
	例次	例数(%)	例次	例数(%)		
	其他心血管事件	0	0	3		
需要住院治疗的心力衰竭	0	0	3	3(5.2)	-	-
需要住院治疗的不稳定心绞痛	0	0	0	0	-	-

注：采用 Cox 比例风险回归模型计算 HR 及可信区间，协变量为基线 Hb 和纽约心功能分级。

**表 7. HS-20039-302 研究中两组受试者复合安全性事件发生情况**

	培莫沙肽组 (N=246)		利血宝组 (N=124)		HR及95%CI	90%CI
	例次	例数(%)	例次	例数(%)		
	复合安全性事件	9	6(2.4)	8		
全因死亡	4	4(1.6)	4	4(3.2)	0.31(0.07, 1.46)	(0.09, 1.14)
卒中	4	4(1.6)	2	2(1.6)	0.59(0.10, 3.51)	(0.13, 2.63)
心肌梗死	1	1(0.4)	2	2(1.6)	0.22(0.02, 2.44)	(0.03, 1.66)

注：采用 Cox 比例风险回归模型计算 HR 及可信区间，协变量为基线 Hb、透析方式和纽约心功能分级。

**表 8. HS-20039-302 研究中两组受试者其他心血管事件发生情况**

	培莫沙肽组 (N=246)		利血宝组 (N=124)		HR及95%CI	90%CI
	例次	例数(%)	例次	例数(%)		
	其他心血管事件	3	3(1.2)	7		
需要住院治疗的心力衰竭	1	1(0.4)	7	5(4.0)	0.09(0.01, 0.77)	(0.02, 0.54)
需要住院治疗的不稳定心绞痛	2	2(0.8)	0	0	-	-

注：采用 Cox 比例风险回归模型计算 HR 及可信区间，协变量为基线 Hb、透析方式和纽约心功能分级。

**其他关注的不良事件：肝脏毒性、血压升高、电解质异常和超敏反应**

本节总结了培莫沙肽在 EPOP2c、HS-20039-301 和 HS-20039-302 临床研究中此类不良事件的发生情况，合计包含培莫沙肽组 404 例受试者和利血宝组 202 例受试者的相关安全性数据。

**肝脏毒性：**

在肝脏毒性发生率上，培莫沙肽和利血宝组分别为 8.5%和 9.4%，首次发生中位时间分别为 14.1 周和 12.1 周，主要表现为肝功能生化检测指标异常等，其中严重等级较高（≥3 级）的不良事件发生比例分别为 0.7%和 0.5%。在研究结束时，培莫沙肽组 6.7%的受试者恢复，利血宝组 7.4%的受试者恢复。

**血压升高：**

在血压升高发生率上，培莫沙肽和利血宝组分别为 25.4%和 20.8%，首次发生中位时间分别为 11.9 周和 8.6 周，主要表现症状为血压升高、高血压、血压控制不佳等，其中严重等级较高（≥3 级）的不良事件发生比例分别为 12.2%和 9.4%。在研究结束时，培莫沙肽组 20.6%的受试者恢复，利血宝组 18.3%的受试者恢复。

**电解质异常：**

在电解质异常发生率上，培莫沙肽和利血宝组分别为 35.8%和 41.6%，首次发生中位时间分别为 8.2 周和 4.7 周，主要表现症状为高钾血症、高磷酸血症、低钾血症、低钙血症、高钙血症等，其中严重等级较高（≥3 级）的不良事件发生比例分别为 8.2%和 10.4%。在研究结束时，培莫沙肽组 33.8%的受试者恢复，利血宝组 37.6%的受试者恢复。

### **超敏反应：**

在超敏反应发生率上，培莫沙肽和利血宝组分别为 11.4%和 14.9%，首次发生中位时间分别为 12.9 周和 25.4 周，主要表现症状为瘙痒症、结膜炎等，其中严重等级较高（≥3 级）的不良事件发生比例分别为 0.2%和 1.5%。在研究结束时，培莫沙肽组 10.7%的受试者恢复，利血宝组 12.4%的受试者恢复。

### **免疫原性**

使用酶联免疫吸附分析法检测了 526 例 CKD 贫血受试者的抗药抗体，并对抗药抗体阳性的受试者使用细胞法检测中和抗体。结果显示，在接受本品治疗前，有 2 例（0.4%）受试者培莫沙肽特异性结合抗体阳性；在本品治疗期间，30 例（5.7%）受试者培莫沙肽特异性结合抗体阳性，其中 5 例（1.0%）中和抗体阳性。抗药抗体阳性受试者未发生超敏反应。未发现纯红再障病例。

抗体发生率高度依赖于检测方法的敏感性和特异性。试验中观察到的抗体阳性率可能受试验方法、样本处理、样本采集时间、合并用药和基础疾病等多种因素影响。

### **【禁忌】**

以下患者禁用：

1. 高血压控制不佳的患者；
2. 对本品活性成分或任何一种辅料过敏的患者。

### **【注意事项】**

**血红蛋白水平监测：**在 CKD 患者中，过高的血红蛋白水平可能增加静脉血栓栓塞、血管通路血栓形成的风险。使用本品治疗期间，应根据 Hb 水平对培莫沙肽的剂量进行调整，使 Hb 水平维持在目标范围内。在开始本品治疗或调整剂量后，应每 2 周检测一次 Hb 水平，直至其达到并稳定在目标范围内，随后定期进行监测。剂量调整见【用法用量】。

**血压监测：**在本品的临床试验中观察到高血压不良反应。本品应在开始治疗前和治疗期间适当控制高血压。如果高血压难以控制，应减量或暂停本品，并在专科医生的指导下进行降压药物治疗和饮食干预。

**补铁治疗：**对于血清铁蛋白含量低于 100 μg/L 或转铁蛋白饱和度低于 20%的所有患者，均建议应采取补铁治疗。为了保证红细胞的有效生成，在治疗前和治疗期间均建议评价所有患者的铁代谢相关指标。

**心血管事件风险：**ESA 类药物在 CKD 患者中开展的随机对照研究结果显示，与低 Hb 靶目标（约 10.0~11.0 g/dL）相比，ESA 类药物在以较高 Hb（约 13.0 g/dL）作为靶目标时，

可能增加患者死亡、心肌梗死、卒中、充血性心力衰竭、血液透析血管通路血栓形成和其他血栓栓塞事件的风险，且未增加获益。对 ESA 疗法应答不足的 CKD 患者发生心血管事件、血栓形成和死亡的风险更高。

**本品治疗后 Hb 的应答缺乏或丧失：**如果出现 Hb 的应答缺乏或丧失，应寻找原因。铁、叶酸或维生素 B12 缺乏会降低本品的有效性，应进行纠正。并发感染、炎症或创伤事件、隐性失血、溶血、重度铝中毒、基础血液病或骨髓纤维化也可能影响红细胞生成。应考虑将网织红细胞计数作为应答评价的一部分。

**严重过敏反应：**同类产品通过静脉（或皮下）注射给药在境外研究中曾报道过严重的过敏反应，包括过敏反应、血管性水肿、支气管痉挛、心动过速、瘙痒性皮炎和荨麻疹等。本品通过皮下注射，治疗后同样存在发生严重过敏反应的风险。用药后需观察 30 分钟，如果发生严重过敏或速发型过敏反应，需立即进行抗过敏治疗，并永久停用本品。

**肝功能不全的患者：**暂无肝功能不全患者的数据。

**其他人群用药：**

运动员慎用。

镰状细胞贫血患者慎用。

有明确的药物或食物过敏史、或经医学诊断的过敏性疾病史（如过敏性哮喘、过敏性紫癜、过敏性鼻炎、过敏性皮炎等）的患者慎用。

恶性肿瘤人群慎用。

健康人误用本品可能导致红细胞比容过度增加，这可能导致危及生命的心血管系统并发症。

**对驾驶及操作机械能力的影响：**

尚无培莫沙肽对驾驶和操作机械能力的影响的数据。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

尚未在妊娠和哺乳期妇女中进行临床研究。但由于动物实验显示培莫沙肽对妊娠动物和胚胎有影响，因此妊娠和哺乳期妇女慎用。

### 【儿童用药】

尚未确定本品在 18 岁以下患者中的安全性和有效性。

### 【老年用药】

在已开展的 II、III 期研究中，约有 8% 的患者在 65 岁以上，其安全性和疗效与其他人群无明显差异。

## 【药物相互作用】

未在人体内进行药物相互作用研究。临床研究结果未发现培莫沙肽与其它药物之间有相互作用。群体药代动力学分析结果表明，合并使用铁剂对稳态暴露量无明显影响。

## 【药物过量】

在 CKD 贫血患者中研究的最大剂量为 0.08 mg/kg（按公斤体重计算）或 6 mg（总量），每 4 周给药一次。药物过量可导致药效学作用放大，如红细胞生成过多。

## 【临床药理】

### 作用机制

培莫沙肽是多肽类促红细胞生成素受体激动剂，是人工合成的聚乙二醇化促红细胞生成素模拟肽，通过与细胞表面的特异性 EPO 受体结合，可促进骨髓红系定向祖细胞（BFU-E、CFU-E）增殖，向形态可识别的前体细胞分化，也能加速前体细胞的增殖、分化并促进骨髓释放网织红细胞，促进红细胞的生成。

### 药效学

CKD 成年患者注射培莫沙肽后 Hb 升高，首次应答（定义为 Hb 相对基线增加 $\geq 1.0$  g/dL）中位时间为 28 天。

### 药代动力学

#### 吸收

#### 健康受试者药代动力学

健康受试者单次皮下注射后（HS-EPOP1 研究），各剂量组血浆中培莫沙肽浓度的达峰时间（ $T_{max}$ ）在 25~32.5 小时（h），此后，血浆中的培莫沙肽水平缓慢下降。在 0.025~0.08 mg/kg 的剂量范围内，培莫沙肽暴露水平随剂量升高而升高，其升高幅度大于剂量增加比例。

#### 非透析 CKD 贫血受试者药代动力学

在非透析 CKD 贫血受试者的药代动力学研究中（HS-EPOP2b 研究），培莫沙肽首次皮下给药后（0.025 mg/kg、0.05 mg/kg 和 0.08 mg/kg 剂量组）的  $T_{max}$  中位数范围为 42.0~48.0 h， $C_{max}$  的几何均值分别为 49.6 ng/ml、127 ng/ml 和 175 ng/ml。

在 0.025~0.08 mg/kg 剂量范围内，培莫沙肽的  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  和  $AUC_{0-\infty}$  基本随剂量成比例增加。每 4 周皮下注射未观察到药物蓄积。

#### 透析 CKD 贫血受试者药代动力学

在血液透析 CKD 贫血受试者的药代动力学研究中（HS-EPOP2a 研究），培莫沙肽首次皮下给药后（0.025 mg/kg、0.05 mg/kg、0.08 mg/kg 剂量组）的  $T_{max}$  中位数范围为 47.9~72.0 h。 $C_{max}$  的几何均值分别为 53.3 ng/ml、119 ng/ml 和 221 ng/ml。

在 0.025~0.08 mg/kg 剂量范围内，培莫沙肽的  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  和  $AUC_{0-\infty}$  基本随剂量成比

例增加。每 4 周皮下注射未观察到药物蓄积。

### 分布

基于培莫沙肽群体药代动力学模型估算的培莫沙肽的表观分布体积 ( $V_z/F$ ) 几何均值约为 17.4 L。

### 代谢和排泄

尚未在人体内进行药物代谢和物料平衡研究。

培莫沙肽在大鼠体内进行的同位素标记研究显示，皮下或静脉注射后，培莫沙肽在体内降解较慢，主要以原型药物分布在泌尿系统和血液中，绝大部分原型药物经尿排泄，少量经粪排泄，在尿和粪的累计排出量分别达到注入放射量的 57.9% 和 21.7 %。

在 0.025~0.08 mg/kg 剂量范围内，在健康受试者单次给药后的消除半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 范围为 59.1~73.9 h；在非透析 CKD 受试者首次给药后的  $t_{1/2}$  范围为 58.3~69.7 h；在透析 CKD 受试者首次给药后的  $t_{1/2}$  范围为 61.6~74.9 h。基于培莫沙肽群体药代动力学模型估算培莫沙肽的表观清除率几何均值约为 0.0918 L/h。

### 特殊人群的药代动力学

儿童及青少年：本品尚无儿童及青少年的临床试验数据。

老年人：本品未在老年人 (>65 岁) 中进行单独的药代动力学研究。群体药代动力学模型分析显示年龄 (20~70 岁) 对暴露量无显著影响。

肝功能不全：未在肝功能不全的患者中进行药代动力学研究。群体药代动力学模型分析结果显示，轻度肝功能指标异常与肝功能指标正常的患者相比，培莫沙肽的稳态暴露量无明显差异。

### 遗传药理学

尚未进行遗传药理学研究。

## 【临床试验】

### 非透析患者

HS-20039-301 研究是一项多中心、随机、开放、阳性对照、非劣效 III 期临床试验，目的是在初治 CKD 非透析贫血患者中，评估培莫沙肽对比利血宝用于贫血纠正治疗的疗效和安全性。满足随机入组条件的受试者按 2:1 比例随机分配至试验组 (培莫沙肽组) 及阳性对照组 (利血宝组)。在培莫沙肽组和利血宝组中，受试者人口学基线特征基本一致，包括年龄、性别、民族、身高、体重、BMI 和过敏史等。两组受试者的疾病基线特征均衡，包括肾性贫血病程、基线 Hb 水平、纽约心功能分级及血清铁蛋白、转铁蛋白饱和度和基线 eGFR 等实验室检查指标，两组基线 Hb 均值分别为 8.902 g/dL 和 8.969 g/dL。

本研究主要疗效终点为疗效评估期 (17~24 周) Hb 平均值相对基线 (第 0 周检测值)



的变化值。在 FAS 中，培莫沙肽组受试者疗效评估期 Hb 较基线变化的平均值为 1.933±1.156 g/dL，利血宝组为 1.516±1.067 g/dL，组间治疗差异（培莫沙肽组-利血宝组）的校正均值为 0.378±0.156 g/dL（95% CI: 0.070~0.686， $P=0.0163$ ），组间治疗差异的 95% CI 下限均大于预设的非劣效界值-1.0 g/dL，表明培莫沙肽组非劣于利血宝组，达到了主要疗效终点。见表 9。

表 9. 疗效评估期 Hb 平均值相对基线的变化情况（FAS）

	统计量	培莫沙肽组 (N=115)	利血宝组 (N=58)	统计量	P值
基线	N(Nmiss)	115(0)	58(0)		
	Mean±Std	8.902±1.005	8.969±1.077		
	M(Q <sub>1</sub> ~Q <sub>3</sub> )	8.900(8.400~9.600)	9.200(8.300~9.700)		
	Min~Max	5.50~11.30	6.40~11.10		
疗效评估期	N(Nmiss)	115(0)	58(0)		
	Mean±Std	10.834±1.097	10.486±0.993		
	M(Q <sub>1</sub> ~Q <sub>3</sub> )	10.880(10.180~11.570)	10.590(10.200~11.150)		
	Min~Max	6.90~13.33	7.78~11.90		
较基线变化值	N(Nmiss)	115(0)	58(0)		
	Mean±Std	1.933±1.156	1.516±1.067		
	M(Q <sub>1</sub> ~Q <sub>3</sub> )	1.830(1.200~2.830)	1.590(0.770~2.100)		
	Min~Max	-1.60~5.73	-1.13~3.83		
较基线变化值 LS	Mean±SE	1.920±0.090	1.542±0.127	$F=5.88$	0.0163
	95%CI	(1.742,2.098)	(1.291,1.793)		
	两组之差	0.378±0.156	-		
	95%CI	(0.070,0.686)	-		

在次要疗效终点上，培莫沙肽组和利血宝组 Hb 首次应答（Hb 应答定义为：在研究过程中的任一时间，Hb 相对基线增加 $\geq 1.0$  g/dL）的时间、应答率以及 Hb 值首次达到应答靶目标（Hb 应答靶目标定义为：①基线 Hb $\geq 8.0$  g/dL 的受试者，在试验过程中的任一时间，Hb 相对基线增加 $\geq 1.0$  g/dL 并且 Hb $\geq 10.0$  g/dL；②基线 Hb $< 8.0$  g/dL 的受试者，在试验过程中的任一时间，Hb 相对基线增加 $\geq 2.0$  g/dL）的时间、达标率均相似，结果无统计学差异。

### 透析患者

HS-20039-302 研究是一项多中心、随机、开放、阳性对照、非劣效 III 期临床试验，目的是在接受过促红细胞生成素治疗的 CKD 透析贫血患者（其中血液透析患者占 67.6%，腹膜透析患者占 32.4%）中，对比培莫沙肽替代利血宝治疗的疗效和安全性。受试者在接受 8 周基线期利血宝给药后，满足随机入组条件的受试者按 2:1 比例随机分配至试验组（培莫沙肽组）及阳性对照组（利血宝组）。在培莫沙肽组和利血宝组中，受试者人口学基线特征基

本一致，包括年龄、性别、民族、身高、体重、体重指数（BMI）和过敏史等。两组受试者的疾病基线特征均衡，包括 CKD 病程、肾性贫血病程、基线 Hb 水平、纽约心功能分级及血清铁蛋白、转铁蛋白饱和度等实验室检查指标，两组基线 Hb 均值均为 11.11 g/dL。

本研究主要疗效终点为疗效评估期（17~24 周）Hb 平均值相对基线（-4、-2 和 0 周检测的平均值）的变化值。在全分析集（FAS）中，培莫沙肽组和利血宝组受试者疗效评估期 Hb 较基线变化的平均值为 0.076 g/dL 和 -0.224 g/dL，模型校正的组间差异（培莫沙肽组-利血宝组）为  $0.297 \pm 0.090$  g/dL（95% CI: 0.119~0.475,  $P=0.0011$ ）。在符合方案集（PPS）中，培莫沙肽组受试者疗效评估期 Hb 较基线变化的平均值为 0.069 g/dL，利血宝组为 -0.223 g/dL，模型校正的组间差异（培莫沙肽组-利血宝组）为  $0.288 \pm 0.092$  g/dL（95% CI: 0.107~0.468,  $P=0.0018$ ），其 95% CI 下限均大于预设的非劣效界值 -1.0g/dL，非劣效成立。对主要疗效终点预设的亚组分析显示，在 PPS 中，对于接受血液透析的受试者，培莫沙肽组和利血宝组疗效评估期 Hb 较基线变化的平均值分别为 0.013 g/dL 和 -0.171 g/dL，组间治疗差异（培莫沙肽组-利血宝组）为  $0.173 \pm 0.114$  g/dL（95% CI: -0.051~0.397,  $P=0.1299$ ）；对于接受腹膜透析的受试者，培莫沙肽组和利血宝组疗效评估期 Hb 较基线变化的平均值分别为 0.186 g/dL 和 -0.327 g/dL，组间治疗差异（培莫沙肽组-利血宝组）为  $0.520 \pm 0.153$  g/dL（95% CI: 0.216~0.823,  $P=0.0009$ ）。

有效性结果详见表 10 和表 11。

**表 10. 疗效评估期 Hb 平均值相对基线的变化情况（FAS）**

统计量		HS-20039组 (N=246)	利血宝组 (N=124)	统计量	P值
基线	N(Nmiss)	246(0)	124(0)		
	Mean±Std	11.110±0.752	11.114±0.683		
	M(Q <sub>1</sub> ~Q <sub>3</sub> )	11.170(10.530~11.670)	11.130(10.635~11.600)		
	Min~Max	8.27~12.83	9.63~13.00		
疗效评估期	N(Nmiss)	246(0)	124(0)		
	Mean±Std	11.186±0.886	10.890±0.799		
	M(Q <sub>1</sub> ~Q <sub>3</sub> )	11.300(10.630~11.780)	10.765(10.330~11.505)		
	Min~Max	6.57~13.00	8.85~13.68		
较基线变化值	N(Nmiss)	246(0)	124(0)		
	Mean±Std	0.076±0.936	-0.224±0.959		
	M(Q <sub>1</sub> ~Q <sub>3</sub> )	0.130(-0.670~0.680)	-0.195(-0.895~0.355)		
	Min~Max	-2.20~2.88	-2.40~2.51		
较基线变化值	LS Mean±SE	0.077±0.055	-0.220±0.075	F=10.82	0.0011
	95%CI	(-0.030,0.185)	(-0.368,-0.072)		

统计量	HS-20039组 (N=246)	利血宝组 (N=124)	统计量	P值
两组之差	0.297±0.090	-		
95%CI	(0.119,0.475)	-		

表 11. 疗效评估期 Hb 平均值相对基线的变化 (PPS)

统计量	培莫沙肽组 (N=233)	利血宝组 (N=114)	统计量	P值
基线				
N(Nmiss)	233(0)	114(0)		
Mean±Std	11.136±0.738	11.143±0.688		
M(Q <sub>1</sub> ~Q <sub>3</sub> )	11.170(10.570~11.730)	11.170(10.670~11.630)		
Min~Max	8.27~12.83	9.63~13.00		
疗效评估期				
N(Nmiss)	233(0)	114(0)		
Mean±Std	11.205±0.855	10.920±0.780		
M(Q <sub>1</sub> ~Q <sub>3</sub> )	11.300(10.650~11.780)	10.780(10.330~11.530)		
Min~Max	6.57~13.00	9.08~13.68		
较基线变化值				
N(Nmiss)	233(0)	114(0)		
Mean±Std	0.069±0.924	-0.223±0.973		
M(Q <sub>1</sub> ~Q <sub>3</sub> )	0.110(-0.640~0.650)	-0.305(-0.920~0.380)		
Min~Max	-2.20~2.88	-2.40~2.51		
较基线变化值 LS Mean±SE	0.068±0.055	-0.219±0.077	F=9.85	0.0018
95%CI	(-0.040,0.176)	(-0.370,-0.068)		
两组之差	0.288±0.092	-		
95%CI	(0.107,0.468)	-		

在次要疗效终点上，在 FAS 中，培莫沙肽组和利血宝组分别有 60.57%和 54.84%受试者疗效评估期  $\Delta$  Hb 维持在 $\pm 1.0$  g/dL，两组之间无统计学差异 ( $P=0.2943$ )；分别有 64.23%和 66.13%受试者疗效评估期 Hb 维持在 10.0~12.0 g/dL，两组之间无统计学差异 ( $P=0.7289$ )。在 PPS 中，培莫沙肽组和利血宝组分别有 63.95%和 59.65%的受试者疗效评估期  $\Delta$  Hb 维持在 $\pm 1.0$  g/dL，两组之间无统计学差异 ( $P=0.4456$ )；分别有 67.81%和 71.93%的受试者疗效评估期 Hb 维持在 10.0~12.0 g/dL，两组之间无统计学差异 ( $P=0.4532$ )。

### 【药理毒理】

#### 药理作用

培莫沙肽是由 2 个直链肽经聚乙二醇化得到的分支型 PEG 化促红细胞生成素 (EPO) 模拟肽。EPO 是由肾脏分泌的一种活性糖蛋白，作用于骨髓中红系造血祖细胞，能促进其增殖、分化。培莫沙肽可激活促红细胞生成素受体，并在体外刺激 EPO 依赖性细胞增殖。

#### 毒理研究

##### 遗传毒性

培莫沙肽 Ames 试验、体外中国仓鼠卵巢细胞染色体畸变试验、小鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

### 生殖毒性

大鼠每周 1 次皮下注射培莫沙肽 0.1、0.5、5mg/kg，雄鼠从交配前 4 周开始给药，雌鼠从交配前 2 周开始给药，交配期（10 天）持续给药，雄鼠于交配期结束后次日剖检，雌鼠持续给药至妊娠第 6 天（GD6），GD14 剖检。0.5、5mg/kg 可致胚胎活胎率降低、吸收胎率升高，5mg/kg 可致交配率降低、死胎率升高。本品对雌、雄大鼠生育力的 NOAEL 剂量为 0.5mg/kg，约为人最大推荐剂量 6mg/次的 0.8 倍（基于体表面积折算）。本品对大鼠早期胚胎发育的 NOAEL 剂量为 0.1mg/kg，约为人最大推荐剂量 6mg/次的 0.16 倍（基于体表面积折算）。

妊娠大鼠于 GD6、GD10、GD15 皮下注射培莫沙肽 5、50、100mg/kg，GD20 时剖检。 $\geq 5\text{mg/kg}$ （基于体表面积折算，约为人最大推荐剂量 6mg/次的 8 倍）可见孕鼠毒性和胚胎-胎仔发育毒性，未见胎鼠内脏或外观畸形。毒性特征包括：孕鼠体重增重降低，脾脏重量增加；活胎率降低、吸收胎率增加，子宫连胎重、子宫重、活胎重和身长降低，枕骨的发育分级较差，胎鼠尾椎数、骶椎数、掌骨数、远端指骨数、远端跖骨数降低，胸骨节数降低、骨化不全数降低、未骨化数升高。

妊娠兔于妊娠 GD 6、GD 11、GD 16 时皮下注射培莫沙肽 0.01、0.05、0.25mg/kg，GD28 时剖检， $\geq 0.01\text{mg/kg}$  可致孕兔体重增长缓慢，未见对胚胎-胎仔发育的明显影响，NOAEL 剂量为 0.25mg/kg，约为人最大推荐剂量 6mg/次的 0.8 倍（基于体表面积折算），暴露量约为人 0.08mg/kg 剂量暴露量的 3.6 倍（基于 AUC 推算）。

妊娠大鼠自妊娠 15 天至 F1 代出生后 21 天皮下注射培莫沙肽 0.5、3、15mg/kg，每 5 天给药 1 次，共给药 5 次。15mg/kg 可致 3 只雌鼠（3/28 比例）于分娩后第 16-19 天之间死亡，未见对亲代妊娠/哺乳的其他影响。 $\geq 0.5\text{mg/kg}$  可致 F1 代大鼠离乳前后体重呈剂量依赖性降低，未见对 F1 代生理发育指标、反射指标、学习记忆、自发活动、生殖功能（交配）的影响。本品对亲代妊娠/哺乳的 NOAEL 剂量为 3mg/kg，约为人最大推荐剂量 6mg/次的 4.8 倍（基于体表面积折算）。本品对 F1 代生长发育的 NOAEL 剂量为 0.5mg/kg（离乳前后体重降低，离乳前幅度 $\leq 17.22\%$ ，离乳后幅度 $\leq 12.18\%$ ），约为人最大推荐剂量 6mg/次的 0.8 倍（基于体表面积折算）。

### 致癌性

Tg.rasH2 小鼠每 3 周 1 次连续 6 个月皮下注射培莫沙肽，剂量达 10mg/kg 未见致癌性，

暴露量约为人体 0.08mg/kg 剂量暴露量的 50 倍（基于 AUC 推算）。

SD 大鼠每 3 周 1 次连续 2 年皮下注射培莫沙肽，剂量达 1mg/kg，结果显示：垂体良性远侧部腺瘤发生率为 34%~80%，在该实验室历史对照数据范围内。雄性大鼠肾上腺良性嗜络细胞瘤发生率 7%~11%、大鼠甲状腺良性滤泡细胞腺瘤的发生率 3%~20%，大鼠皮肤良性纤维瘤发生率为 2.86%~14.29%，分别高于该实验室历史对照数据 4.94%、8.64%、6.67%-10.12%，但未见明显剂量相关性。该试验高剂量组第 51 周血浆暴露量约为人体 0.08mg/kg 剂量暴露量的 4-5 倍（基于 AUC 推算）。

**【贮藏】**

遮光，密闭，冷藏（2~8℃）保存。

**【包装】**

预灌封注射器组合件（带注射针）包装，1 支/盒。

**【有效期】**

24 个月

**【执行标准】**

YBH09582023

**【批准文号】**

(1)0.5ml：2.0mg 国药准字 H20230019      (2)1ml：4.0mg 国药准字 H20230020

(3) 1.5ml：6.0mg 国药准字 H20230021

**【上市许可持有人】**

名称：江苏豪森药业集团有限公司

注册地址：江苏省连云港经济技术开发区

**【生产企业】**

企业名称：江苏豪森药业集团有限公司

生产地址：连云港经济技术开发区东晋路 5 号

邮政编码：222069

客户服务电话：4008285227 周一至周五 9：00-17：00（节假日除外）

网址：<http://www.hansoh.cn>