核准日期： 2020 年 03 月 11 日

修改日期： 2020 年 12 月 11 日

2021 年 09 月 14 日

2023 年 06 月 13 日

2024 年 01 月 02 日

2024 年 12 月 12 日

2025 年 01 月 15 日

2025 年 04 月 24 日

2025 年 07 月 25 日

2025 年 10 月 31 日

2026 年 11 月 12 日

乌司奴单抗注射液（静脉输注）说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用。

本品仅用于静脉输注。

如需皮下给药时，请使用皮下制剂。

【药品名称】

通用名称: 乌司奴单抗注射液(静脉输注)

商品名称：喜达诺

英文名称：Ustekinumab Injection(Intravenous Infusion)

汉语拼音：Wusinu Dankang Zhusheye（Jingmai Shuzhu）

【成份】

主要成份：乌司奴单抗

辅料：蔗糖、L-组氨酸、L-组氨酸盐酸盐一水合物、聚山梨酯 80、L-甲硫氨酸、依地酸二钠、注射用水

【性状】

应为无色至淡黄色液体。

【适应症】

本品适用于对传统治疗或肿瘤坏死因子α（TNFα）拮抗剂应答不足、失应答或无法耐受的成年中重度活动性克罗恩病患者。

【规格】

130mg/26ml/瓶

【用法用量】

本品仅用于静脉输注。如需皮下给药时，请使用皮下制剂。

本品应在医生的指导及监督下使用，医生应具备本品适应症的诊断及治疗经验。

用量

乌司奴单抗用于克罗恩病的诱导治疗和维持治疗。

诱导治疗：

用于诱导治疗的推荐剂量为首次根据体重确定的单次静脉输注（IV）分层剂量（表 1）。

表 1 本品首次静脉内给药推荐剂量

给药时患者的体重	推荐剂量[a]	130 mg 本品的支数
≤55 kg	260 mg	2
> 55 kg 至≤85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

a：约为 6 mg/kg。

维持治疗：

在完成诱导治疗后，本品用于维持治疗的推荐剂量为第 8 周时皮下注射给药 90mg，此后建议每 12 周皮下注射 90mg。

首次皮下注射 8 周后应答不足的患者可在此时接受第二剂皮下注射。

如果患者在每 12 周给药 1 次期间失去应答，可将给药频率增加至每 8 周 1 次，这可能对患者有益。

之后患者可以每 8 周或每 12 周给药 1 次，具体由临床状况决定。

第 16 周时或在调整至每 8 周给药 1 次后 16 周，如果患者仍然没有治疗获益的证据，应考虑停止治疗。

本品治疗期间可继续使用免疫调节剂和/或糖皮质激素。对本品有应答的患者可依据标准治疗减量或停止糖皮质激素治疗。

如果治疗中断，重新开始治疗时采用每 8 周 1 次皮下注射方案是安全有效的。

用法

本品仅用于静脉输注。应由有资质的医务人员完成静脉内输注本品。

处置和其他操作注意事项

本品不含防腐剂，因此请勿使用玻璃瓶或注射器中剩余的未用尽药物。本品存放于无菌、一次性玻璃瓶或一次性预充式注射器。注射器、针头和玻璃瓶不能重复使用。未用完的药品或废料应按当地要求进行处理。

不应振摇本品瓶内的溶液。给药前应目视检查溶液是否出现微粒或变色。溶液为透明的无色至黄色液体。若溶液变色或浑浊，或者出现异物颗粒，则不应使用药品。

稀释方法：

本品必须由医务人员采用无菌技术稀释和准备。

1. 根据患者的体重计算所需的剂量及本品药瓶的支数（见【用法用量】，表 1）。每支 26mL 本品药瓶含 130mg 乌司奴单抗。只能使用药瓶完整的本品。

2. 从 250 mL 输液袋内抽出一定体积的 9 mg/mL(0.9%)氯化钠溶液并丢弃，然后向袋内加入相同体积的本品。（需要添加一支本品，就要丢弃 26 mL 氯化

钠，2 支就丢弃 52 mL，3 支丢弃 78 mL，4 支丢弃 104 mL）。

3. 从所需的每支药瓶内抽出 26 mL 本品，并加入 250 mL 输液袋内。输液袋内的最终体积是 250 mL。轻柔混合。

4. 给药前目测检查稀释的溶液。如果目测发现不透明的颗粒、变色或者异物颗粒，请勿使用。

5. 稀释溶液的输液时间至少 1 小时。一旦稀释，就要在输液袋内稀释后 8 小时内完成输液。

6. 仅可使用装有管线内置式、无菌、无热源、低蛋白结合性过滤器（孔径 0.2 微米）的输液器。

7. 每瓶仅供一次性使用，任何一支未用的药品都要遵守当地的要求处理。

8. 本品不得同时与其他药物共用一条静脉内输液管。

【不良反应】

安全性概要

在使用乌司奴单抗的所有适应症（包括成人银屑病和克罗恩病）临床研究的对照期最常见的不良反应（＞5%）为鼻咽炎和头痛。其中大多数为轻度，不需终止研究治疗。已报告的本品最严重的不良反应为严重超敏反应，包括速发过敏反应（见【注意事项】）。所有适应症（包括银屑病和克罗恩病）患者的总体安全性特征相似。

不良反应列表

下列安全性数据反映了 14 项 II 期和 III 期研究中 6,710 例成人患者的乌司奴单抗暴露数据。包括在临床研究的对照期和非对照期内所有适应症（包括银屑病、银屑病关节炎、克罗恩病或溃疡性结肠炎患者）患者暴露本品至少 6 个月的数据（4,577 例患者）或至少 1 年的数据（3,648 例患者），2,194 例银屑病、克罗恩病或溃疡性结肠炎患者暴露于本品至少 4 年，1,148 例银屑病和克罗恩病患者暴露于本品至少 5 年。

表 2 提供了所有适应症（包括成人银屑病和克罗恩病）临床研究及上市后经验中报告的药物不良反应列表。药物不良反应按系统器官分类和频率分类，标准如下：十分常见（≥1/10）；常见（≥1/100，＜1/10）；偶见（≥1/1,000，＜

1/100）；罕见（≥1/10,000，＜1/1,000）；十分罕见（＜1/10,000）；未知（无法从现有数据估算）。在每个频率组中，不良反应按严重程度从高到低的顺序排列。

表 2 不良反应列表

系统器官分类	**频率：不良反应**
感染及侵染类疾病	常见：上呼吸道感染、鼻咽炎、鼻窦炎 偶见：蜂窝织炎、牙齿感染、带状疱疹、下呼吸道感染、上呼吸道病毒感染、外阴阴道真菌感染
免疫系统疾病	偶见：超敏反应（包括皮疹、荨麻疹） 罕见：严重超敏反应（包括速发过敏反应、血管性水肿）
精神病类	偶见：抑郁
各类神经系统疾病	常见：头晕、头痛 偶见：面瘫
呼吸系统、胸及纵隔疾病	常见：口咽疼痛 偶见：鼻充血 罕见：过敏性肺泡炎，嗜酸粒细胞性肺炎
胃肠系统疾病	常见：腹泻、恶心、呕吐
皮肤及皮下组织类疾病	常见：瘙痒 偶见：脓疱性银屑病、皮肤剥脱、痤疮 罕见：剥脱性皮炎、红皮病型银屑病、高敏性血管炎 十分罕见：大疱性类天疱疮、皮肤红斑狼疮
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	常见：背痛、肌痛、关节痛 十分罕见：狼疮样综合征
全身性疾病及给药部位各种反应	常见：疲乏、注射部位红斑、注射部位痛 偶见：注射部位各种反应（包括出血、血肿、硬结、肿胀和瘙痒）、乏力

特定不良反应的描述

感染

在所有适应症（包括银屑病和克罗恩病）患者的安慰剂对照研究中，乌司奴

单抗治疗患者和安慰剂治疗患者之间的感染率或严重感染率相似。在这些临床研究的安慰剂对照期，乌司奴单抗治疗患者的感染率为 1.36 每随访患者年，安慰剂治疗患者则为 1.34 每随访患者年。乌司奴单抗治疗患者的严重感染率为 0.03 每随访患者年（930 随访患者年有 30 例），而安慰剂治疗患者为 0.03 每随访患者年（434 随访患者年有 15 例）（见【注意事项】）。

在所有适应症（包括银屑病和克罗恩病）临床研究的对照及非对照期内，有 6,710 例患者（相当于 15,227 患者-乌司奴单抗暴露年），中位随访期为 1.2 年；其中包括银屑病相关疾病研究的随访期为 1.7 年，克罗恩病研究的随访期为 0.6 年。乌司奴单抗治疗患者中的感染率为 0.85 每随访患者年，严重感染率为 0.02 每随访患者年（15,227 随访患者年有 289 例），报告的严重感染包括肛门脓肿、蜂窝织炎、感染性肺炎、憩室炎、胃肠炎和病毒感染。

在临床研究中，同时接受异烟肼治疗的潜伏性结核患者未见结核病发生。

恶性肿瘤

在所有适应症（包括银屑病和克罗恩病）临床研究的安慰剂对照期内，除了非黑素瘤皮肤癌外，乌司奴单抗治疗患者的恶性肿瘤发生率为 0.11 每 100 随访患者年（929 随访患者年有 1 例），安慰剂治疗患者为 0.23 每 100 随访患者年（434 随访患者年有 1 例）。乌司奴单抗治疗患者的非黑素瘤皮肤癌发生率为 0.43 每 100 随访患者年（929 随访患者年有 4 例），安慰剂治疗患者为 0.46 每 100 随访患者年（433 随访患者年有 2 例）。

在所有适应症（包括银屑病和克罗恩病）临床研究的对照期和非对照期内，有 6,710 例患者（相当于 15,205 个患者-乌司奴单抗暴露年），中位随访期为 1.2 年；其中包括银屑病相关疾病研究的随访期为 1.7 年，克罗恩病研究的随访期为 0.6 年。15,205 随访患者年中报告了除了非黑素瘤皮肤癌外的恶性肿瘤 76 例（接受乌司奴单抗治疗的患者中，发生率为 0.50 每 100 随访患者年）。乌司奴单抗治疗患者报告的恶性肿瘤发生率与一般人群中预期的恶性肿瘤发生率相当（标准化发病比=0.94[95%置信区间 :0.73, 1.18]，根据年龄、性别和种族进行了调整）。除了非黑素瘤皮肤癌外，最常观察到的恶性肿瘤为前列腺癌、黑色素瘤、结肠直肠癌和乳腺癌。乌司奴单抗治疗患者的非黑素瘤皮肤癌发生率为 0.46 每 100 随访患者年（15,165 随访患者年有 69 例）。基底细胞和鳞状细胞皮肤癌患者的比率（3:1）与一般人群中预期的比率相似（见【注意事项】）。

超敏反应和输液反应

皮下注射的超敏反应：

在乌司奴单抗用于银屑病和银屑病关节炎的临床研究对照期内，在 < 1%的患者中观察到皮疹和荨麻疹（见【注意事项】）。

静脉输注的超敏反应和输液反应：

在克罗恩病诱导治疗研究中，单次静脉内给药后没有速发过敏反应或其他严重输液反应事件报告。在这些研究中，466 例安慰剂治疗患者中 2.4%的患者以及 470 例使用推荐剂量乌司奴单抗治疗的患者中 2.6%的患者报告在输液期间或 1 小时内发生了不良事件（见【注意事项】）。

可逆性后部脑病综合征(PRES)

在临床试验中报告了 2 例可逆性后部脑病综合征（PRES），也称为可逆性后部脑白质病综合征（RPLS）。在上市后经验中，银屑病、银屑病关节炎和克罗恩病患者也报告过类似病例。临床表现包括头痛、惊厥发作、意识模糊、视觉障碍和与 PRES 一致的影像学改变，在乌司奴单抗开始治疗后数天至数月出现。少数病例报告潜伏期为 1 年或更长时间。在停用乌司奴单抗后，患者通过接受支持性治疗得以痊愈。

所有接受本品治疗的患者将监测是否出现 PRES 体征和症状。若怀疑 PRES，应及时给予适当治疗并停用本品。

免疫原性

在银屑病和银屑病关节炎的临床研究中，有 12.4%的接受乌司奴单抗治疗的患者对其产生抗体。克罗恩病临床研究中，有不到 3%的接受乌司奴单抗治疗的患者对其产生抗体。未观察到抗乌司奴单抗抗体的产生与注射部位反应的发生存在明显的相关性。抗乌司奴单抗抗体呈阳性的患者大多存在中和抗体。抗乌司奴单抗抗体阳性患者有疗效偏低的趋势，但抗体阳性并不代表无法达到临床应答。

可疑不良反应报告

药品获得许可后，报告可疑不良反应非常重要。借此可对药品的获益/风险进行持续监测。医务人员应报告任何可疑不良反应。

【禁忌】

对本品中任何成份过敏者禁用。

有临床上重要的活动性感染的患者禁用(如活动性结核病 ;见【注意事项】)。

【注意事项】

感染

乌司奴单抗可能会增加感染和再度激活潜伏性感染的风险。临床研究时在接受本品治疗的患者中观察到严重的细菌、真菌和病毒感染（见【不良反应】）。

在接受本品治疗的患者中已报告了机会性感染，包括结核再激活、其他机会性细菌感染（包括非典型分枝杆菌感染、李斯特菌性脑膜炎、军团菌性肺炎和诺卡菌病）、机会性真菌感染、机会性病毒感染（包括单纯疱疹 2 型引起的脑炎）和寄生虫感染（包括眼弓形虫病）。

本品不应用于有临床上重要的活动性感染的患者。

具有慢性感染或复发性感染史的患者应慎用本品（见【禁忌】）。

应在开始本品治疗前以及治疗期间定期评估患者是否存在结核病风险因素并检测是否存在活动或潜伏性感染。评估应包括患者的详细病史，包括结核病史、既往与结核患者密切接触史以及既往和当前接受免疫抑制治疗的情况。应对所有患者进行筛查，包括胸部影像学（推荐胸部 CT）和结核菌素试验，有条件者建议行γ-干扰素释放试验，根据可及性可选结核分枝杆菌抗原特异性 T 细胞酶联免疫斑点试验（T cell enzyme-linked immune-spot assay，T-SPOT.TB）或 T 细胞酶联免疫吸附技术（Quanti FERON-TB Gold，QFT-G）。活动性结核病患者严禁使用本品治疗（见【禁忌】）。在接受本品给药之前，应先治疗潜伏性结核感染。对于有潜伏性或活动性结核病史的患者，若不能确认是否已得到足够疗程治疗，也应考虑在本品给药前进行抗结核病治疗。在接受本品治疗时及治疗后，应定期评估结核风险，警惕肺外结核和播散性结核。治疗期间一旦诊断活动性结核，应立即停用本品，并予规范抗结核治疗。

如果患者出现预示感染的体征或症状，应立即就医。如果患者出现严重感染，则应对其进行密切监测，且在感染痊愈前不应使用本品。

特殊感染易感性的理论风险

一般来说，具有 IL-12/IL-23 基因缺陷的个体特别容易感染分枝杆菌（包括非结核分枝杆菌、环境分枝杆菌）、沙门氏菌（包括非伤寒菌株）、BCG 疫苗接种引起的播散感染。在此类患者中，曾有严重感染和致死性结局的报告。

目前尚不明确本品治疗的 IL-12/IL-23 药理学阻断的患者是否易发生上述感染。根据临床情况，应考虑进行适当的诊断性检查，例如组织培养和大便培养。

恶性肿瘤

免疫抑制剂（如乌司奴单抗）可能会增加恶性肿瘤的风险。临床研究时部分接受本品治疗的患者出现了皮肤及非皮肤恶性肿瘤（见【不良反应】）。

尚未对有恶性肿瘤病史或在接受本品治疗期间出现恶性肿瘤的患者进行研究。因此，应慎重考虑使用本品治疗此类患者。

所有患者，尤其是 60 岁以上、有长期接受免疫抑制剂治疗的医疗史或有 PUVA 治疗史的患者，应监测其是否出现皮肤癌（见【不良反应】）。

超敏反应

药品上市后有发生严重超敏反应的报告，其中一些发生在治疗数天后。速发过敏反应和血管性水肿也有报告。如果出现速发过敏反应或者其他严重超敏反应，应给予适当治疗并停用本品（见【不良反应】）。

输液相关反应

在临床试验中观察到了输液相关反应（见【不良反应】）。在上市后经验中已报告了严重输注相关反应，包括对输液的速发过敏反应。如果发生严重或危及生命的超敏反应，应启动适当治疗，并终止本品给药。

疫苗接种

建议使用本品时，不同时接受活病毒或者活菌疫苗接种（例如卡介苗[BCG]）。目前尚未针对近期接种过活病毒或活菌疫苗的患者进行特定研究。尚无接受本品治疗的患者通过活疫苗造成继发感染传播的数据。建议与接受本品治疗的患者有

家庭接触者，慎重接种部分活疫苗，因为存在从家庭接触者排出并传播给患者的潜在风险。本品末次给药后至少停药 15 周，方可接种活病毒或活菌疫苗；接种疫苗至少 2 周后，才可重新开始本品治疗。有关接种疫苗后合并使用免疫抑制剂的更多信息和指南，处方医生应参考特定疫苗的产品说明书。

不建议对宫内暴露于本品的婴儿在出生后 12 个月内接种活疫苗（例如 BCG 疫苗），或直至婴儿体内无法检测到乌司奴单抗血清水平之前，不建议为其接种活疫苗（见【药物相互作用】和【孕妇及哺乳期妇女用药】）。如果对个体婴儿有明确的临床获益，且婴儿体内无法检测到乌司奴单抗血清水平，则可以考虑在较早的时间点接种活疫苗。

接受本品治疗的患者可以同时接种非活性或者灭活疫苗。

长期使用本品治疗不会抑制对肺炎球菌多糖或破伤风疫苗的体液免疫应答（见【药理毒理】）。

合并免疫抑制治疗

尚未在银屑病研究中评估本品与免疫抑制剂（包括生物制剂）或光疗合用的安全性和疗效。在银屑病关节炎研究中，合用 MTX 未显示出对本品的安全性或疗效有影响。在克罗恩病研究中，合用免疫抑制剂或皮质类固醇未显示出对本品的安全性或疗效有影响。当考虑本品联用其他免疫抑制剂或从其他免疫抑制性生物制剂换用本品时，需慎重（见【药物相互作用】）。

免疫治疗

尚未在接受过敏免疫治疗的患者中对本品进行评价。本品可能会对过敏免疫治疗产生影响。正在接受或已经接受过敏免疫治疗（尤其是针对速发过敏反应）的患者应慎用本品。

严重的皮肤症状

银屑病患者中有使用乌司奴单抗治疗后出现剥脱性皮炎的报告（见【不良反应】）。作为疾病自然进程的一部分，斑块状银屑病患者可能发展成红皮病型银屑病，在临床上其症状与剥脱性皮炎可能较难区分。作为监测患者银屑病的一部分，医生应警惕红皮病型银屑病或剥脱性皮炎的症状。如果出现这些症状，应给

予适当的治疗。如果怀疑为药物反应，应停用本品。

狼疮相关疾病

接受乌司奴单抗治疗的患者曾报告狼疮相关疾病病例，包括皮肤红斑狼疮和狼疮样综合征。如果发生病变，尤其是皮肤日晒部位或伴有关节痛，患者应及时就医。如果确诊为狼疮相关疾病，则应停用乌司奴单抗并给予适当治疗。

非感染性肺炎

在本品上市后阶段报告过间质性肺炎、嗜酸粒细胞性肺炎和隐源性机化性肺炎病例。临床表现包括在 1-3 次给药后出现咳嗽、呼吸困难和间质浸润。严重结局包括呼吸衰竭和延长住院时间。在终止本品治疗（有些病例接受了皮质类固醇治疗）后，患者病情好转。如果确诊，应停止使用本品并开始适当的治疗。

肾功能及肝功能损伤患者

本品尚未在此人群中进行研究。因此无法提供推荐剂量。

对驾驶和操作机器能力的影响

本品对驾驶和机器操作能力无影响或影响可忽略不计。

请置于儿童不易拿到处。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

有生育能力的女性

在治疗期间及治疗后至少 15 周内，有生育能力的女性应使用有效的避孕措施。

妊娠

孕妇使用乌司奴单抗的数据尚不充足。动物研究未发现本品对妊娠、胚胎/胎儿发育、分娩或出生后发育有直接或间接的损害作用（见【药理毒理】）。为防止意外，妊娠期间最好避免使用本品。

乌司奴单抗可穿过胎盘，在妊娠期间接受乌司奴单抗治疗的女性患者分娩的婴儿血清中可检测到乌司奴单抗。尚不清楚其临床影响，但是，宫内暴露于乌司奴单抗的婴儿在出生后感染的风险可能会增加。

不建议对宫内暴露于本品的婴儿在出生后 12 个月内接种活疫苗（例如 BCG 疫苗），或直至婴儿体内无法检测到乌司奴单抗血清水平之前，不建议为其接种活疫苗（见【注意事项】和【药物相互作用】）。如果对个体婴儿有明确的临床获益，且婴儿体内无法检测到乌司奴单抗血清水平，则可以考虑在较早的时间点接种活疫苗。

哺乳

已发表文献中的有限数据表明乌司奴单抗在人乳汁中少量分泌。尚不清楚乌司奴单抗在吞食后是否会全身性吸收。由于乌司奴单抗可能会对哺乳期婴儿产生不良反应，因此需权衡哺乳对婴儿的益处以及本品对女性患者的益处，从而决定是否在治疗期间及治疗后 15 周内停止哺乳亦或终止本品治疗。

生育

尚未评价乌司奴单抗对人类生育能力的影响（见【药理毒理】）。

【儿童用药】

尚未确定本品在 18 岁以下儿童患者中的安全性和疗效。

【老年用药】

老年患者（65 岁及以上）

老年患者无需调整剂量。

与较年轻的患者相比，65 岁及以上的患者接受本品治疗时，在疗效和安全性方面未观察到总体性差异，不过 65 岁及以上患者的人数较少，不足以确定他们的应答是否与较年轻的患者存在差异。由于老年人群感染发生率总体较高，因此治疗老年患者时应当慎重。

【药物相互作用】

使用本品不应同时给予活疫苗（见【注意事项】）。

不建议对宫内暴露于本品的婴儿在出生后 12 个月内接种活疫苗（例如 BCG 疫苗），或直至婴儿体内无法检测到乌司奴单抗血清水平之前，不建议为其接种活疫苗（见【注意事项】和【孕妇及哺乳期妇女用药】）。如果对个体婴儿有明确的临床获益，且婴儿体内无法检测到乌司奴单抗血清水平，则可以考虑在较早的时间点接种活疫苗。

在 III 期研究的群体药代动力学分析中，探究了银屑病患者最常合用的药品（包括扑热息痛、布洛芬、乙酰水杨酸、二甲双胍、阿托伐他汀、左旋甲状腺素）对乌司奴单抗药代动力学的影响。乌司奴单抗与这些药品合用时，未见相互作用。进行此项分析的基础是，至少有 100 例患者（超过研究人群的 5%）在至少 90% 的研究期间内合并使用了这些药品。在银屑病关节炎患者或克罗恩病患者中，合用 MTX、非甾体类抗炎药（NSAID）、6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤和口服皮质类固醇或既往暴露于抗 TNFα 制剂对乌司奴单抗的药代动力学没有影响。

体外研究以及在活动性克罗恩病受试者中进行的 I 期研究的结果未提示合用 CYP450 底物的患者需要调整剂量（见【临床药理】药代动力学）。

尚未在银屑病研究中评估本品与免疫抑制剂（包括生物制剂）或光疗合用的安全性和疗效。在银屑病关节炎研究中，合用 MTX 未显示出对本品的安全性或疗效有影响。在克罗恩病研究中，合用免疫抑制剂或皮质类固醇未显示出对本品的安全性或疗效有影响（见【注意事项】）。

【药物过量】

临床研究中单次静脉内给药剂量最高达 6 mg/kg，未出现剂量限制性毒性。如果用药过量，建议监测患者是否出现任何不良反应的症状或体征，并立即采取适当的对症治疗。

【临床药理】

作用机制

参见【药理毒理】相关内容。

药效学

斑块状银屑病

在一项小型探索性研究中，对斑块状银屑病受试者的病灶皮肤进行活检时发

现，治疗结束后 2 周分子靶向 IL-12 和 IL-23 的 mRNA 表达水平较基线时有所降低。

克罗恩病

在克罗恩病患者中，本品治疗后包括 C-反应蛋白（CRP）和粪钙卫蛋白在内的炎性标记物水平显著降低。在研究延长期期间继续评估 CRP，维持期间观察到 CRP 降低一般持续至第 252 周。

药代动力学

吸收

健康受试者单次皮下给药 90mg 后，血清浓度达峰时间（T_{max}）的中位值为 8.5 天。银屑病患者单次皮下给药 45mg 或 90mg 乌司奴单抗后，其 T_{max} 中位值和健康受试者中的中位值相当。

银屑病患者单次皮下给药后，乌司奴单抗的绝对生物利用度为 57.2%。

分布

银屑病患者单次静脉给药后，终末期分布容积（Vz）的中位值范围为 57~83ml/kg。

生物转化

乌司奴单抗的确切代谢途径尚不明确。

清除

银屑病患者单次静脉给药后，药物全身清除率（CL）的中位值范围为 1.99~2.34ml/日/kg。所有银屑病研究中，乌司奴单抗在银屑病患者体内的半衰期（$t_{1/2}$）中位值约为 3 周，范围为 15~32 天。在群体药代动力学分析中，银屑病患者的表观清除率（CL/F）和表观分布容积（V/F）分别为 0.465L/日和 15.7L，消除半衰期（$t_{1/2}$）约为 3 周。乌司奴单抗的 CL/F 不受性别、年龄或种族的影响。群体药代动力学分析显示，抗乌司奴单抗抗体检测呈阳性的患者的药物清除率趋向较高。

剂量线性关系

银屑病患者单次静脉给药（剂量范围：0.09mg/kg~4.5mg/kg）或单次皮下给药（剂量范围：约 24mg~240mg）后，乌司奴单抗的全身药物暴露（C_{max} 和 AUC）大致随剂量呈线性比例升高。

单次给药与多次给药比较

单次或多次皮下给药后，乌司奴单抗的血清浓度-时间曲线通常可预测。在第 0 周初次和第 4 周皮下给药，及之后每 12 周皮下给药后，银屑病患者的乌司奴单抗的血清浓度在第 28 周达到稳态。稳态血清谷浓度的中位值范围分别为 0.21~0.26μg/ml（45mg）和 0.47~0.49μg/ml（90mg）。每 12 周皮下给药时，未见乌司奴单抗血清浓度随时间有明显蓄积。

克罗恩病患者接受推荐的静脉内诱导剂量后，乌司奴单抗血清峰浓度中位数是 126.1μg/ml。从第 8 周开始，皮下注射维持剂量 90mg 乌司奴单抗，每 8 或 12 周 1 次。开始接受第 2 剂维持剂量时，受试者获得了乌司奴单抗稳态浓度。90mg 乌司奴单抗每 8 周 1 次或每 12 周 1 次的稳态谷浓度中位值的范围分别是 1.97μg/ml 至 2.24μg/ml 和 0.61μg/ml 至 0.76μg/ml。与 90mg 每 12 周 1 次给药的稳态谷浓度相比，90mg 每 8 周 1 次给药后乌司奴单抗稳态谷浓度与更高的临床缓解率有关。

体重对药代动力学的影响

根据银屑病患者数据进行的一项群体药代动力学分析发现，体重是影响乌司奴单抗药物清除率的最显著协变量。体重＞100kg 的患者的 CL/F 中位值比体重≤100kg 的患者的值高约 55%。体重＞100kg 的患者的 V/F 中位值比体重≤100kg 的患者的值高约 37%。90mg 剂量组中体重较重的患者（＞100kg）的乌司奴单抗血清谷浓度的中位值与 45mg 剂量组中体重较轻患者的（≤100kg）相当。

特殊人群

尚未获得肾损伤或肝损伤患者的药代动力学数据。

未在老年患者中开展专项研究。群体药代动力学分析显示年龄≥65 岁的患者的 CL/F 和 V/F 估算值未出现明显改变。

乌司奴单抗在亚洲及非亚洲银屑病或克罗恩病患者体内的药代动力学总体上相似。

在群体药代动力学分析中，未见烟草或酒精对乌司奴单抗的药代动力学产生影响。

6-17 岁的银屑病儿童受试者接受基于体重的推荐剂量治疗后，乌司奴单抗血清浓度与接受成人剂量的成人银屑病受试者基本相当，而 12-17 岁银屑病儿童

受试者（CADMUS）接受一半的基于体重的推荐剂量治疗后，乌司奴单抗血清浓度一般低于成人。

CYP450 酶的调节

在一项体外研究中，使用人肝细胞评价了 IL-12 或 IL-23 对 CYP450 酶调节作用的影响。结果显示，10ng/ml 的 IL-12 和/或 IL-23 不会改变人 CYP450 酶的活性（CYP1A2、2B6、2C9、2C19、2D6 或 3A4，见【药物相互作用】）。

开展了一项 I 期、开放性、药物相互作用研究（研究 CNTO1275CRD1003），在活动性克罗恩病患者（n=18）中评价了乌司奴单抗诱导和维持给药后对细胞色素 P450 酶活性的影响。克罗恩病患者以批准的推荐剂量合并使用乌司奴单抗时，咖啡因（CYP1A2 底物）、华法林（CYP2C9 底物）、奥美拉唑（CYP2C19 底物）、右美沙芬（CYP2D6 底物）或咪达唑仑（CYP3A 底物）的暴露量未观察到临床显著变化（见【药物相互作用】）。

【临床试验】

克罗恩病（国外数据）

在三项随机、双盲、安慰剂对照、多中心研究中评估乌司奴单抗治疗中重度活动性克罗恩病（克罗恩病活动指数［CDAI］评分≥220 且≤450）成人患者中的安全性和疗效。根据临床研发计划，先进行两项 8 周的静脉输注诱导治疗研究（UNITI-1 和 UNITI-2），再进行一项 44 周的皮下注射随机退出维持研究（IM-UNITI），共计治疗 52 周。

两项诱导治疗研究共纳入 1409 例患者(UNITI-1, n=769 ;UNITI-2, n=640)。两项研究的主要终点均为第 6 周获得临床应答（定义为 CDAI 评分降低≥100）的受试者比例。收集并分析两项研究截至第 8 周的疗效数据。研究允许患者合并使用口服糖皮质激素、免疫调节剂、氨基水杨酸和抗生素治疗，75%的患者继续使用至少一种上述治疗。在两项研究中，患者在第 0 周随机分配接受单次静脉内输注推荐的分层剂量约 6 mg/kg（见表 1）、固定剂量 130 mg 乌司奴单抗，或者安慰剂。

UNITI-1 的患者既往对抗 TNFα治疗失败或对该治疗无法耐受。大约 48%的患者既往对 1 种抗 TNFα治疗失败，52%的患者既往对 2 或 3 种抗 TNFα治疗失

败。在该研究中，29.1%的患者初始治疗应答不足（原发无应答者），69.4%的患者有应答但之后失去应答(继发失应答者)，36.4%的患者对抗 TNFα治疗不耐受。

UNITI-2 的患者至少既往对一种传统治疗（包括糖皮质激素或免疫调节剂）失败，而且为抗 TNFα治疗初治（68.6%）或既往接受过抗 TNFα治疗而未失败（31.4%）。

UNITI-1 和 UNITI-2 这两项研究中，乌司奴单抗治疗组获得临床应答和缓解的患者比例显著大于安慰剂组（表 3）。乌司奴单抗治疗患者在第 3 周就已获得显著的临床应答和缓解，并且持续改善直至第 8 周。在这些诱导研究中，相比 130 mg 剂量组，分层剂量组的疗效更佳且维持得更好，所以将分层给药作为推荐的静脉输注诱导治疗剂量。

表 3：UNITI-1 和 UNITI-2 的诱导临床应答和缓解的结果

	UNITI-1*		**UNITI-2****	
	安慰剂 N=247	**乌司奴单抗推荐剂量 N=249**	**安慰剂 N=209**	**乌司奴单抗推荐剂量 N=209**
临床缓解，第8周	18 (7.3%)	52 (20.9%)[a]	41 (19.6%)	84 (40.2%)[a]
临床应答（100分），第6周	53 (21.5%)	84 (33.7%)[b]	60 (28.7%)	116 (55.5%)[a]
临床应答（100分），第8周	50 (20.2%)	94 (37.8%)[a]	67 (32.1%)	121 (57.9%)[a]
70分应答，第3周	67 (27.1%)	101 (40.6%)[b]	66 (31.6%)	106 (50.7%)[a]
70分应答，第6周	75 (30.4%)	109 (43.8%)[b]	81 (38.8%)	135 (64.6%)[a]

临床缓解的定义为 CDAI 评分 < 150；临床应答的定义为 CDAI 评分至少下降 100 分，或已获得临床缓解

70 分应答的定义为 CDAI 评分至少下降 70 分

* 抗 TNFα治疗失败

** 传统治疗失败

[a] $p < 0.001$

[b] $p < 0.01$

维持研究（IM-UNITI）评价了在研究 UNITI-1 和 UNITI-2 的乌司奴单抗诱导治疗第 8 周时获得 100 分临床应答的 388 例患者。患者随机分配接受皮下维持方案 90 mg 乌司奴单抗每 8 周一次，90 mg 乌司奴单抗每 12 周一次或者安慰剂共 44 周。

第 44 周时，乌司奴单抗治疗组维持临床缓解和应答的患者比例显著高于安慰剂组（见表 4）。

表 4：IM-UNITI 中维持临床应答和缓解（第 44 周；即距离启动诱导治疗 52 周）

	安慰剂* N=131[†]	**90 mg 乌司奴单抗每 8 周 1 次 N=128[†]**	**90 mg 乌司奴单抗每 12 周 1 次 N=129[†]**
临床缓解	36%	53%[a]	49%[b]
临床应答	44%	59%[b]	58%[b]
无激素临床缓解	30%	47%[a]	43%[c]
以下患者获得的临床缓解：			
在维持治疗开始时已缓解	46% (36/79)	67% (52/78)[a]	56% (44/78)
来自研究CRD3002的患者[‡]	44% (31/70)	63% (45/72)[c]	57% (41/72)
抗TNFα初治的患者	49% (25/51)	65% (34/52)[c]	57% (30/53)
来自研究CRD3001的患者[§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

临床缓解的定义为 CDAI 评分 < 150；临床应答的定义为 CDAI 至少下降 100 分，或已获得临床缓解。

* 安慰剂组包括对乌司奴单抗产生应答的患者，以及在维持治疗开始时随机接受安慰剂的患者。

† 在维持治疗开始时对乌司奴单抗的临床应答为 100 分的患者。

‡ 传统治疗（不是抗 TNFα治疗）失败的患者。

§ 抗 TNFα治疗难治/不耐受的患者。

[a] $p < 0.01$

[b] $p < 0.05$

[C] 名义上显著（$p < 0.05$）

在 IM-UNITI 中，29/129 例患者在接受每 12 周 1 次治疗时，未能维持对乌司奴单抗产生的应答，因此将剂量调整为每 8 周 1 次乌司奴单抗治疗。失应答的定义为 CDAI 评分≥220 分且较基线 CDAI 评分升高≥100 分。在上述患者中，41.4%的患者在剂量调整后 16 周获得临床缓解。

在 UNITI-1 和 UNITI-2 诱导研究中第 8 周时未对乌司奴单抗诱导治疗产生临床应答的患者（476 例患者）进入维持研究（IM-UNITI）的非随机化部分，并在当时接受 90 mg 乌司奴单抗皮下注射。8 周后，50.5%的患者获得临床应答并继续接受每 8 周一次的维持给药；继续接受维持给药的患者大部分可以在第 44 周时维持应答（68.1%）并获得缓解（50.2%），这个比例与最初对乌司奴单抗诱导治疗产生应答的患者比例类似。

在对乌司奴单抗诱导治疗产生应答且在维持研究开始时随机化至安慰剂组的 131 例患者中，51 例患者之后失去应答，并接受 90 mg 乌司奴单抗皮下注射每 8 周 1 次。在失应答并恢复乌司奴单抗治疗的患者中，大部分是在诱导输注的 24 周内恢复治疗。在 51 例患者中，70.6%的患者在接受乌司奴单抗首次皮下注射后 16 周获得临床应答，39.2%获得临床缓解。

在 IM-UNITI 中，完成研究（直至第 44 周）的患者有资格参加研究的延长期继续接受治疗。在参加延长期的患者中，TNF 治疗失败的患者和传统治疗失败的患者一般可以维持临床缓解和应答直至第 252 周。

在研究延长期内（截至治疗 5 年后），未在克罗恩病患者中发现新的安全性问题。

内镜检查：

在一项子研究中评估了基线时内镜疾病活动度符合标准的 252 例患者的内镜下黏膜表现。主要终点为克罗恩病简化内镜评分（SES-CD）较基线的变化，该评分是 5 个回结肠肠段内镜下表现的总分，包括溃疡是否存在/大小、溃疡覆盖黏膜表面的比例、受其他病灶影响的黏膜表面比例，以及狭窄是否存在/类型。第 8 周时，单次静脉内输注诱导剂量后，乌司奴单抗组（n=155，变化均值= -2.8）的 SES-CD 评分变化高于安慰剂组（n=97，变化均值= -0.7，p=0.012）。

瘘管应答：

在基线时出现引流性瘘管的患者亚组（8.8%；n=26）中，12/15 例（80%）乌司奴单抗治疗的患者在 44 周后获得瘘管应答（定义为引流性瘘管的数量较诱导研究基线时减少≥50%），而安慰剂组有 45.5%（5/11）的患者。

健康相关生活质量：

使用炎症性肠病问卷（IBDQ）和 SF-36 问卷评估健康相关生活质量。第 8 周时，研究 UNITI-1 和 UNITI-2 中接受乌司奴单抗治疗的患者的 IBDQ 总分和 SF-36 精神方面总分以及研究 UNITI-2 中 SF-36 身体方面总分均在统计学上显著性地高于安慰剂组，并且表现出具有临床意义的改善。至第 44 周时，IM-UNITI 研究中接受乌司奴单抗治疗的患者的上述改善的维持情况通常优于安慰剂组。通常可以在延长期直至第 252 周时，维持健康相关生活质量改善。

本品尚未在中国开展用于克罗恩病的临床研究。

【药理毒理】

药理作用

乌司奴单抗是一种人源化IgG1κ单克隆抗体，可与人白细胞介素IL-12和IL-23的p40蛋白亚单位高亲和力和特异性结合。IL-12和IL-23是天然产生的细胞因子，参与炎症和免疫应答过程，例如自然杀伤细胞的活化和CD^{4+}T细胞的分化和激活。体外模型显示，乌司奴单抗可通过阻断与细胞表面受体链IL-12R β1的相互作用，从而破坏IL-12和IL-23介导的信号传导和细胞因子的级联反应。IL-12和IL-23对慢性炎症有重要贡献，而慢性炎症是克罗恩病的标志。在大肠炎动物模型中，乌司奴单抗的靶点IL-12和IL-23的p40蛋白亚单位的遗传学缺失或抗体阻断，显示出保护作用。

毒理研究

遗传毒性

尚未开展乌司奴单抗的遗传毒性试验。

生殖毒性

在雄猴生育力试验中，雄性食蟹猴在交配前和交配期间皮下注射、每周 2 次给予乌司奴单抗，最高剂量为 45mg/kg（按 mg/kg 折算，相当于人最大推荐剂量的 45 倍），未见对雄性生育力的影响，但是未对与之交配的雌猴生育力和妊娠结果进行评估。

在雌性小鼠生育力试验中，小鼠在交配前和妊娠早期皮下注射、每周 2 次给予 IL-12/IL-23p40 抗体类似物，最高剂量为 50mg/kg，未见对雌性生育力的影响。

在猴胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠食蟹猴皮下注射、每周 2 次或静脉注射、每周 1 次给予乌司奴单抗，剂量达人临床皮下注射给药暴露量的 100 倍以上，未见胎仔畸形或其他发育不良影响。妊娠猴的乌司奴单抗血清浓度为患者皮下注射 90mg、每周一次共 4 周的血清浓度的 100 倍以上。

在猴胚胎-胎仔发育毒性和围产期毒性联合试验中，妊娠食蟹猴从器官形成期开始直至分娩后 33 天，皮下注射、每周 2 次给予乌司奴单抗，剂量达人临床皮下注射给药暴露量的 100 倍以上， 22.5mg/kg 剂量组 1 只、45mg/kg 剂量组 1 只猴发生新生幼仔死亡，幼仔从出生至 6 月龄期间，对功能、形态或免疫发育未见与给药相关的影响。

致癌性：

尚未进行乌司奴单抗致癌性试验。已发表的文献显示，在移植瘤小鼠中鼠 IL-12 有抗肿瘤作用；在 IL-12/IL-23 p40 基因敲除的小鼠或给予抗 IL-12/IL-23 p40 抗体的小鼠中，宿主对肿瘤的防御反应降低。与野生型小鼠相比，在遗传学处理造成 IL-12 和 IL-23 缺陷或单独 IL-12 缺陷的小鼠中，紫外线诱导皮肤癌的发生时间更早且频率更高。但是，这些小鼠模型所获得的试验结果与人类恶性肿瘤风险的相关性尚不明确。

其他

在一项 26 周毒理学试验中，10 只猴皮下注射、每周两次共 26 周给予乌司奴单抗 45mg/kg，有 1 只猴发生细菌感染。

【贮藏】

2~8℃避光保存。使用前在原包装中保存。请勿冷冻。禁止振摇。

请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】

一次性（I 型）玻璃瓶装的无菌溶液。使用含氟聚合物涂层胶塞和铝封浅绿色易掀盖进行密封。

包装规格：1 瓶/盒

【有效期】

36 个月

【执行标准】

药品注册标准：JS20260065

【批准文号】

国药准字 SJ20200005

【上市许可持有人】

名称：Janssen-Cilag International NV

注册地址：Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

【生产企业】

企业名称：Cilag AG

生产地址：Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Switzerland

【境内责任人】

名称：西安杨森制药有限公司

注册地址：陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路 19 号，陕西省西安市高新区高新五路 4 号汇诚国际 17F

邮政编码：710304

电话号码：400 888 9988

传真号码：(029)82576616

网址：http://www.xian-janssen.com.cn