核准日期：2017 年 11 月 07 日

修改日期：2019 年 02 月 21 日

2019 年 05 月 22 日

2019 年 05 月 24 日

2020 年 03 月 11 日

2020 年 12 月 11 日

2021 年 08 月 05 日

2021 年 09 月 14 日

2022 年 11 月 09 日

2023 年 05 月 25 日

2023 年 06 月 26 日

2023 年 12 月 14 日

2024 年 01 月 02 日

2024 年 12 月 12 日

2025 年 01 月 15 日

2025 年 03 月 19 日

2025 年 04 月 16 日

2025 年 04 月 24 日

2025 年 07 月 23 日

2025 年 11 月 07 日

2026 年 11 月 12 日

乌司奴单抗注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用。

本品仅用于皮下给药。

如需静脉输注时，请使用静脉制剂。

【药品名称】

通用名称：乌司奴单抗注射液

商品名称：喜达诺

英文名称：Ustekinumab Injection

汉语拼音：Wusinu Dankang Zhusheye

【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、注射用水

【性状】

应为无色至淡黄色液体。

【适应症】

成人斑块状银屑病

本品适用于对环孢素、甲氨喋呤（MTX）等其他系统性治疗或 PUVA（补骨脂素和紫外线 A）不应答、有禁忌或无法耐受的成年中重度斑块状银屑病患者。

儿童斑块状银屑病

本品适用于对其他系统性治疗或光疗应答不足或无法耐受的 6 岁及以上儿童和青少年中重度斑块状银屑病患者。

克罗恩病

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】

45mg/0.5ml/支

90mg/1.0ml/支

45mg（0.5ml）/瓶

【用法用量】

本品仅用于皮下给药。如需静脉输注时，请使用静脉制剂。

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

成人斑块状银屑病

本品推荐剂量为首次 45 mg 皮下注射，4 周后及之后每 12 周给予一次相同剂量。

治疗 28 周仍未应答的患者应考虑停止用药。

儿童斑块状银屑病（6 岁及以上）

本品基于体重计算的推荐剂量如下表。本品应在第 0 周和第 4 周给药，之后每 12 周给药 1 次。

给药时的体重	推荐剂量
< 60 kg	0.75 mg/kg
≥60 kg至≤100 kg	45 mg

体重 < 60 kg 患者的注射体积（mL）采用以下公式计算：体重（kg）×0.0083（mL/kg）或参见表 1。计算得出的注射体积应四舍五入精确至 0.01 mL，并采用 1 mL 刻度注射器给药。剂量低于整瓶 45 mg 的儿科患者，可使用 45 mg 瓶装药品。

表 1：体重 < 60 kg 的银屑病儿科患者的本品注射体积

给药时的体重（kg）	**剂量（mg）**	**注射体积（mL）**
15	11.3	0.12

16	12.0	0.13
17	12.8	0.14
18	13.5	0.15
19	14.3	0.16
20	15.0	0.17
21	15.8	0.17
22	16.5	0.18
23	17.3	0.19
24	18.0	0.20
25	18.8	0.21
26	19.5	0.22
27	20.3	0.22
28	21.0	0.23
29	21.8	0.24
30	22.5	0.25
31	23.3	0.26
32	24.0	0.27
33	24.8	0.27
34	25.5	0.28

35	26.3	0.29
36	27.0	0.30
37	27.8	0.31
38	28.5	0.32
39	29.3	0.32
40	30.0	0.33
41	30.8	0.34
42	31.5	0.35
43	32.3	0.36
44	33.0	0.37
45	33.8	0.37
46	34.5	0.38
47	35.3	0.39
48	36.0	0.40
49	36.8	0.41
50	37.5	0.42
51	38.3	0.42
52	39.0	0.43
53	39.8	0.44

54	40.5	0.45
55	41.3	0.46
56	42.0	0.46
57	42.8	0.47
58	43.5	0.48
59	44.3	0.49

治疗 28 周仍未应答的患者应考虑停止用药。

克罗恩病

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 2)。

表 2：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

本品仅有 45mg（0.5ml）/瓶或 45mg/0.5ml/支或 90mg/1.0ml/支可用于皮下注射给药。

应尽量避免在出现银屑病症状的皮肤区域注射。

若医生认为合适，患者或其看护人在经过适当的皮下注射方法培训后，可注射本品。但医生应确保对患者进行适当随访，并应指导患者或其看护人遵照本说明书的“使用说明”中的指示注射处方剂量。详细的给药说明见“使用说明”。

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。

请勿摇晃本品玻璃瓶或预充式注射器中的溶液。皮下注射前，应目视检查溶液是否出现悬浮微粒或变色。本品溶液为澄清至略带乳光，无色至淡黄色，可能含有少量透明或白色的蛋白质小颗粒。此种外观常见于蛋白质溶液。若溶液变色或浑浊，或者出现异物颗粒，请勿使用。给药前，应使本品温度达到室温（约需半小时）。详细说明请见本说明书的“使用说明”。

若使用单剂量西林瓶，则建议使用 1 mL 注射器。

【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接受本品暴露至少 6 个月（4,577 例患者）或至少 1 年（3,648 例患者）的所有患者数据（包括银屑病、银屑病关节炎、克罗恩病或溃疡性结肠炎患者）。其中，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 例银屑病或克罗恩病患者暴露于本品至少 5 年。

表 3 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 3：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

系统器官分类	**频率：不良反应**
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。

儿童人群

6 岁及以上的斑块状银屑病儿童患者

在两项中重度斑块状银屑病儿童患者中开展的 III 期研究中研究了乌司奴单抗的安全性。第一项研究共有 110 例 12-17 岁患者参加，为期 60 周，第二项研究共有 44 例 6-11 岁患者参加，为期 56 周。总体而言，两项研究中报告的不良事件（截至 1 年的安全性数据）与先前在斑块状银屑病成人研究中观察到的结果相似。

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】）。

乳胶过敏

本品预充式注射器的针头保护帽由干燥天然橡胶（一种乳胶衍生物）制成，可能会引起对乳胶过敏的人群发生过敏反应。

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 6 岁以下斑块状银屑病患者和 18 岁以下克罗恩病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（V_z）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】

斑块状银屑病（成人）

2 项随机、双盲、安慰剂对照研究在 1,996 例中重度斑块状银屑病、并适合接受光疗或系统治疗的患者中进行，评价了乌司奴单抗的安全性及疗效。此外，1 项随机、对评价者设盲、活性药物对照研究在对环孢素、MTX 或 PUVA 应答不足、无法耐受或有禁忌的中重度斑块状银屑病患者中开展，比较了乌司奴单抗和依那西普的疗效和安全性。

银屑病研究 1（PHOENIX 1）评价了 766 例患者。其中 53%的患者对其他系统治疗无应答、无法耐受或者有禁忌。随机化至乌司奴单抗组的患者在第 0 周及第 4 周接受 45 mg 或 90 mg 剂量，之后每 12 周接受相同剂量的药物。随机化至安慰剂组的患者在第 0 周和第 4 周接受安慰剂，在第 12 周和第 16 周交叉接受乌司奴单抗给药（45 mg 或 90 mg），之后每 12 周给药 1 次。最初被随机化至乌司奴单抗组且在第 28 周和第 40 周均获得银屑病面积与严重程度指数（PASI）75 应答（PASI 较基线改善至少 75%）的患者，将再次被随机化，每 12 周接受 1 剂乌司奴单抗或者安慰剂（即撤药）。第 40 周时再次随机化至安慰剂组的患者，如果之后较其第 40 周已获得的 PASI 改善程度降低至少 50%，将会按最初的治疗方案重新接受乌司奴单抗给药。所有的患者随访至首次研究治疗给药后 76 周。

银屑病研究 2（PHOENIX 2）评价了 1,230 例患者。其中 61%的患者对其他系统治疗无应答、无法耐受或者有禁忌。随机化至乌司奴单抗组的患者在第 0 周及第 4 周接受 45 mg 或 90 mg 剂量，在第 16 周时再接受 1 剂药物。随机化至安慰剂组的患者在第 0 周和第 4 周接受安慰剂，在第 12 周和第 16 周交叉接受乌司奴单抗给药（45 mg 或 90 mg）。所有的患者随访至首次研究治疗给药后 52 周。

银屑病研究3（ACCEPT）评价了903例对其他系统治疗无应答、无法耐受或者有禁忌的中重度银屑病患者，此项研究比较、评价了乌司奴单抗与依那西普的

疗效及安全性。在本研究为期12周的阳性对照阶段，患者随机接受依那西普（每周2次，每次50 mg），或者在第0周和第4周接受乌司奴单抗（45 mg或90 mg）。

银屑病研究 1 和研究 2 中各治疗组的基线疾病特征基本相似，基线 PASI 评分的中位值为 17-18，基线体表受累面积（BSA）中位值≥20，皮肤病生活质量指数（DLQI）中位值为 10-12。约 1/3（银屑病研究 1）和 1/4（银屑病研究 2）的受试者患有银屑病关节炎（PsA）。银屑病研究 3 的疾病严重程度也与此相似。

这些研究的主要终点为第 12 周较基线获得 PASI 75 应答的患者比例（见表 4 和表 5）。

表 4：银屑病研究 1（PHOENIX 1）和研究 2（PHOENIX 2）的临床应答总结

	第 12 周 2 次给药（第 0 周和第 4 周）			第 28 周 3 次给药（第 0 周、第 4 周和第 16 周）	
	安慰剂	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
银屑病研究 1					
随机化患者人数	255	255	256	250	243
PASI 50 应答人数（%）	26 (10%)	213 (84%)[a]	220 (86%)[a]	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75 应答人数（%）	8 (3%)	171 (67%)[a]	170 (66%)[a]	178 (71%)	191 (79%)
PASI 90 应答人数（%）	5 (2%)	106 (42%)[a]	94 (37%)[a]	123 (49%)	135 (56%)
PGA[b] 评分为清除或极轻度人数（%）	10 (4%)	151 (59%)[a]	156 (61%)[a]	146 (58%)	160 (66%)

≤100 kg 的患者人数	166	168	164	164	153
PASI 75 应答人数（%）	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
> 100 kg 的患者人数	89	87	92	86	90
PASI 75 应答人数（%）	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
银屑病研究 2					
随机化患者人数	410	409	411	397	400
PASI 50 应答人数（%）	41 (10%)	342 (84%)[a]	367 (89%)[a]	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 应答人数（%）	15 (4%)	273 (67%)[a]	311 (76%)[a]	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 应答人数（%）	3 (1%)	173 (42%)[a]	209 (51%)[a]	178 (45%)	217 (54%)
PGA[b] 评分为清除或极轻度人数（%）	18 (4%)	277 (68%)[a]	300 (73%)[a]	241 (61%)	279 (70%)
≤100 kg 的患者人数	290	297	289	287	280
PASI 75 应答人数（%）	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
> 100 kg 的患者人数	120	112	121	110	119
PASI 75 应答人数（%）	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

[a] 乌司奴单抗 45 mg 或 90 mg 与安慰剂组相比，$p < 0.001$。

[b] PGA=医师总体评价

表 5：银屑病研究 3（ACCEPT）第 12 周临床应答总结

	银屑病研究 3		
	依那西普 24 次给药 (每周 2 次，每次 50mg)	乌司奴单抗 2 次给药（第 0 周和第 4 周）	
		45 mg	90 mg
随机化患者人数	347	209	347
PASI 50 应答人数（%）	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%)[a]
PASI 75 应答人数（%）	197 (57%)	141 (67%)[b]	256 (74%)[a]
PASI 90 应答人数（%）	80 (23%)	76 (36%)[a]	155 (45%)[a]
PGA 评分为清除或极轻度人数（%）	170 (49%)	136 (65%)[a]	245 (71%)[a]
≤100 kg 的患者人数	251	151	244
PASI 75 应答人数（%）	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
> 100 kg 的患者人数	96	58	103
PASI 75 应答人数（%）	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

[a] 乌司奴单抗 45 mg 或 90 mg 与依那西普对照，$p < 0.001$。

[b] 乌司奴单抗 45 mg 与依那西普对照，$p=0.012$。

在银屑病研究 1 中，继续治疗组在保持 PASI 75 评分方面显著优于退出治疗组（$p < 0.001$）。每剂乌司奴单抗给药后观察到的结果相似。在 1 年（第 52

周）时，再次随机化至维持治疗组的患者中 PASI 75 应答的比例为 89%，而再次随机化至安慰剂组（撤药组）的患者中的比例则为 63%（$p < 0.001$）。在第 18 个月（第 76 周）时，再次随机化至维持治疗组的患者中 PASI 75 应答的比例为 84%，而再次随机化至安慰剂组（撤药组）的患者中的比例则为 19%。3 年（第 148 周）时，再次随机化至维持治疗组的患者中 PASI 75 应答的比例为 82%。5 年（第 244 周）时，再次随机化至维持治疗组的患者中 PASI 75 应答的比例为 80%。

再次随机化至安慰剂组的患者，PASI 改善程度降低至少 50%后恢复最初乌司奴单抗治疗方案，其中 85%的患者在恢复治疗后 12 周内再次获得了 PASI 75 应答。

在银屑病研究 1 中，第 2 周及第 12 周时，每个乌司奴单抗治疗组 DLQI 自基线的改善程度均显著大于安慰剂组。这种改善持续到第 28 周。同样，在银屑病研究 2 中，第 4 周和第 12 周观察到显著改善，这种改善持续到第 24 周。在银屑病研究 1 中，每个乌司奴单抗治疗组在甲银屑病（甲银屑病严重程度指数）、SF-36 的生理和精神方面总评分及瘙痒视觉模拟量表（VAS）评价方面较安慰剂组均有显著改善。在银屑病研究 2 中，每个乌司奴单抗治疗组的医院焦虑抑郁量表（HADS）和工作限制问卷（WLQ）评价也较安慰剂组显著改善。

斑块状银屑病（儿童）

已经显示乌司奴单抗可以改善年龄≥6 岁的斑块状银屑病儿童患者的体征、症状以及健康相关生活质量。

青少年患者（12-17 岁）

一项多中心、III 期、随机、双盲、安慰剂对照研究（CADMUS）研究了乌司奴单抗在 110 例 12-17 岁中重度斑块状银屑病儿童患者中的疗效。患者随机分配在第 0 周和第 4 周接受皮下注射安慰剂（n=37）或推荐剂量的乌司奴单抗（n=36）或推荐剂量一半的乌司奴单抗（n=37）治疗，此后每隔 12 周（q12w）给药 1 次。在第 12 周，安慰剂组的患者交叉接受乌司奴单抗治疗。

适合接受系统性治疗或光疗且 PASI≥12、PGA≥3 和受累的 BSA 至少为 10%的患者可以参加此项研究。约有 60%的患者既往接受过常规的系统性治疗或光疗。约有 11%的患者既往接受过生物制剂治疗。

研究的主要终点是第 12 周时达到 PGA 评分为清除（0）或极轻度（1）的患者比例。次要终点包括第 12 周的 PASI 75、PASI 90、儿童皮肤病生活质量指数（CDLQI）较基线的变化值和 PedsQL（儿童生存质量测定量表）总量表评分较基线的变化值。第 12 周，乌司奴单抗治疗组受试者银屑病和健康相关生活质量的改善显著大于安慰剂组（表 6）。

所有患者随访疗效至首次研究给药后 52 周。在第 4 周进行首次基线后访视时，乌司奴单抗治疗组和安慰剂组之间 PGA 评分为清除（0）或极轻度（1）的患者比例和达到 PASI 75 的患者比例出现分离，并在第 12 周达到最大差值。PGA、PASI、CDLQI 和 PedsQL 的改善持续到第 52 周（表 6）。

表 6：第 12 周和第 52 周时主要和次要终点总结

儿童银屑病研究（CADMUS）（12-17 岁）			
	第 12 周		**第 52 周**
	安慰剂	乌司奴单抗推荐剂量	乌司奴单抗推荐剂量
	N (%)	N (%)	N (%)
随机化的患者	37	36	35
PGA			
PGA 评分为清除（0）或极轻度（1）	2 (5.4%)	25 (69.4%)[a]	20 (57.1%)
PGA 评分为清除（0）	1 (2.7%)	17 (47.2%)[a]	13 (37.1%)
PASI			
PASI 75 应答者	4 (10.8%)	29 (80.6%)[a]	28 (80.0%)
PASI 90 应答者	2 (5.4%)	22 (61.1%)[a]	23 (65.7%)

儿童银屑病研究（CADMUS）（12-17 岁）			
	第 12 周		第 52 周
	安慰剂	乌司奴单抗推荐剂量	乌司奴单抗推荐剂量
	N (%)	N (%)	N (%)
PASI 100 应答者	1 (2.7%)	14 (38.9%)[a]	13 (37.1%)
CDLQI			
CDLQI 是 0 或 1[b]	6 (16.2%)	18 (50.0%)[c]	20 (57.1%)
PedsQL			
较基线变化值 均值（SD）[d]	3.35 (10.04)	8.03 (10.44)[e]	7.26 (10.92)

[a] $p < 0.001$

[b] CDLQI：CDLQI 是在儿童人群中评价皮肤问题对健康相关生活质量的影响的皮肤科工具。CDLQI 评分为 0 或 1 表示对儿童的生活质量无影响。

[c] $p=0.002$

[d] PedsQL：PedsQL 总量表评分是专为儿童和青少年人群开发的一般健康相关生活质量量表。安慰剂组第 12 周时，N=36

[e] $p=0.028$

在直至第 12 周的安慰剂对照阶段内，从主要终点来看，推荐剂量和半数推荐剂量获得的疗效总体相当（分别为 69.4%和 67.6%），不过有证据表明如果从更高水平的疗效标准（例如，PGA 为清除[0]、PASI 90）来看，疗效存在剂量反应关系。第 12 周后，和半数推荐剂量组相比，推荐剂量组的疗效在总体上更

高，维持得更持久；表现为在每个 12 周给药间隔的末尾，更常在半数推荐剂量组观察到中等程度的疗效丧失。推荐剂量和半数推荐剂量的安全性特征相当。

儿童（6-11 岁）

一项开放性、单臂、多中心、III 期研究（CADMUS Jr.）研究了乌司奴单抗在 44 例 6-11 岁中重度斑块状银屑病儿童患者中的疗效。患者在第 0 周和第 4 周接受推荐剂量的乌司奴单抗（n=44）皮下注射给药，之后每 12 周给药一次（q12w）。

适合接受系统性治疗或光疗且PASI≥12、PGA≥3和受累的BSA至少为10%的患者可以参加此项研究。约有 43%的患者既往接受过常规的系统性治疗或光疗。约有 5%的患者既往接受过生物制剂治疗。

研究的主要终点是第 12 周时达到 PGA 评分为清除（0）或极轻度（1）的患者比例。次要终点包括第 12 周时的 PASI 75、PASI 90 和儿童皮肤病生活质量指数（CDLQI）较基线的变化。第 12 周时，乌司奴单抗治疗组受试者银屑病和健康相关生活质量显示出有临床意义的改善（表 7）。

所有患者随访疗效至首次研究给药后 52 周。第 12 周时达到 PGA 评分为清除（0）或极轻度（1）的患者比例为 77.3%。早在第 4 周首次基线后访视时就观察到疗效（定义为 PGA 0 或 1），第 16 周时达到 PGA 0 或 1 分的受试者比例增加，之后至第 52 周保持相对稳定。

PGA、PASI、CDLQI 的改善持续到第 52 周（表 7）。

表 7：第 12 周和第 52 周时主要和次要终点总结

儿童银屑病研究（CADMUS Jr.）（6-11 岁）		
	第 12 周	**第 52 周**
	乌司奴单抗推荐剂量	乌司奴单抗推荐剂量
	N (%)	N (%)
入组的患者	44	41

PGA		
PGA 评分为清除（0）或极轻度（1）	34 (77.3%)	31 (75.6%)
PGA 评分为清除（0）	17 (38.6%)	23 (56.1%)
PASI		
PASI 75 应答者	37 (84.1%)	36 (87.8%)
PASI 90 应答者	28 (63.6%)	29 (70.7%)
PASI 100 应答者	15 (34.1%)	22 (53.7%)
CDLQI[a]		
基线时 CDLQI > 1 的患者	(N=39)	(N=36)
CDLQI 评分为 0 或 1	24 (61.5%)	21 (58.3%)

[a] CDLQI：CDLQI 是在儿童人群中评价皮肤问题对健康相关生活质量的影响的皮肤科工具。CDLQI 评分为 0 或 1 表示对儿童的生活质量无影响。

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 2）、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 8）。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 8：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 9）。

表 9：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】

45mg/0.5ml/支、90mg/1ml/支

本品存放于 1ml 的 I 型玻璃注射器内，并配备固定的不锈钢针头，以及含干燥天然橡胶（一种乳胶衍生物）的针头保护帽。此注射器配备有被动防护装置。本品每个包装中含有 1 支预充式注射器。

包装规格：1 支/盒（预充式注射器）

45mg（0.5ml）/瓶

0.5 mL 溶液装在 2 mL 规格的 I 型玻璃瓶内，采用涂层丁基橡皮塞密封。

包装规格：1 瓶/盒

【有效期】

45mg/0.5ml/支、90mg/1ml/支：36 个月

45mg（0.5ml）/瓶：24 个月

【执行标准】

45mg/0.5ml/支：药品注册标准：JS20250016

90mg/1.0ml/支：药品注册标准：JS20260066

45mg（0.5ml）/瓶：药品注册标准：JS20250016

【批准文号】

45mg/0.5ml/支：国药准字 SJ20170047

90mg/1.0ml/支：国药准字 SJ20170046

45mg（0.5ml）/瓶：国药准字 SJ20255001

【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

使用说明

喜达诺45mg（0.5ml）/瓶

乌司奴单抗

在治疗开始时，医务人员会协助您进行第一次注射。然而，您和您的医生可决定是否由您自己注射本品。如果自己注射本品，您将接受注射方法的指导。如果您对自行注射本品有任何疑问，请咨询医生。

- 切勿将本品与其他注射液混合
- 请勿振摇喜达诺药瓶。这是因为剧烈振摇药瓶可能会损坏药物。切勿使用剧烈振摇后的药物。

检查药瓶的数量并准备材料：

从冰箱内取出药瓶。药瓶静置约半小时。这将使注射液达到令人舒适的注射温度（室温）。

检查药瓶以便确认：

- 药瓶的数量及规格正确
  - 如果您的剂量为 45 mg 或以下，您将获得一支本品的 45 mg 药瓶
  - 如果您的剂量为 90 mg，您将获得两支本品的 45 mg 药瓶，而且您需要自己注射两剂药物。选择两个不同的部位进行注射（例如，一剂在右大腿注射，另一剂在左大腿注射），注射一剂后紧接着注射第二剂。每次注射需使用新针头和注射器。
- 注射的是正确的药物
- 药物未过有效期
- 药瓶无损坏，目测密封件完整

- 药瓶内的溶液为澄清至略带乳光（珍珠样光泽），无色至浅黄色
- 溶液没有变色或变混浊，而且不含任何异物颗粒
- 溶液没有冷冻过。

体重低于 60 kg 的儿童所需的剂量低于 45 mg。确保您清楚需要从药瓶中抽出的数量（体积）以及适合的注射器类型。如果您不清楚需要抽取的体积或者注射器的类型，请联系您的医务人员获取帮助。

将您需要的所有东西准备好，放在一个干净的平面上。包括一支注射器、针头、消毒湿纸巾、棉球或纱布，以及锐利物品收集盒（参见图 1）。

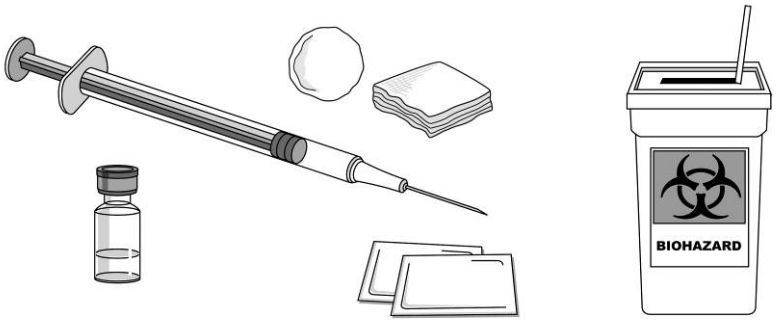
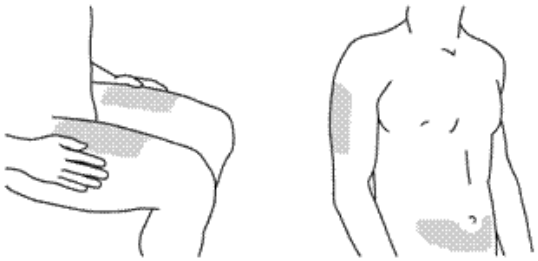


图 1

选择和准备注射部位：

选择一个注射部位（参见图 2）

- 本品从皮肤下注射。
- 适宜的注射部位为大腿上部或距离肚脐至少 5 cm 的腹部
- 尽量避免在出现银屑病表现的皮肤区域注射
- 如果有人协助您进行注射，他/她也可以选择上臂作为注射部位



* 灰色区域为推荐的注射部位。

图 2

准备注射部位

- 仔细用肥皂和热水清洗双手
- 用消毒湿巾擦拭皮肤的注射部位
- 在注射前，切勿再次碰触此部位

准备剂量：

- 从药瓶上取下瓶帽（参见图 3）



图 3

- 不要取下瓶塞
- 用消毒的湿纸巾清洁瓶塞

- 将药瓶放在平面上。
- 拿起注射器并取下针帽
- 不要碰触针头或使其接触任何表面
- 推动针头通过橡胶塞
- 将药瓶和注射器颠倒位置
- 拉动注射器柱塞，使注射器内充盈医生处方规定的液体体积
- 针头总是浸在液体里，这点非常重要。这样就可以阻止注射器内出现气泡（参见图 4）。
-

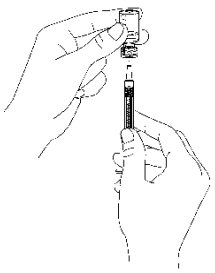


图 4

- 从药瓶上取下针头
- 握住注射器并使针头向上，以便观察注射器内是否有气泡
- 如果有气泡，轻弹注射器一侧，直到气泡到达注射器顶部（参见图 5）

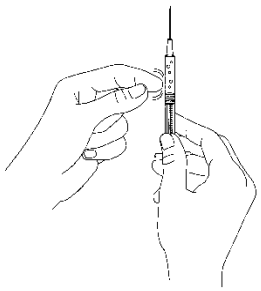


图 5

- 然后推动柱塞直到所有气泡（而不是液体）消失
- 不要放下注射器或使针头接触任何物体。

注射药物：

- 用食指和中指轻轻地捏住清洁后的皮肤。不要用力挤压。
- 推动针头进入捏住的皮肤内
- 用拇指推动柱塞直到注射完所有的液体。缓慢平稳地推动柱塞，继续轻轻地捏住皮肤
- 当柱塞推到底时，从皮肤上退出针头并松开捏住的皮肤

注射之后：

- 注射完成后，用消毒湿巾按在注射部位上并持续数秒
- 注射部位可能有少量出血或渗出液体。这是正常现象
- 您可以将棉球或纱布按在注射部位上并持续 10 秒。
- 不能摩擦注射部位的皮肤。如有必要，您可以在注射部位上贴上一小块创可贴。

处置：

- 用过的注射器的针头应放入耐穿刺的容器中，例如锐利物品收集盒。为了您的安全健康及他人的安全，请勿重复使用针头和注射器。按照当地规定处理锐利物品收集盒。
- 空药瓶、消毒湿巾和其他物品可丢入垃圾箱。

使用说明

喜达诺45mg/0.5ml/支、90mg/1ml/支

乌司奴单抗

在治疗开始时，医务人员会协助您进行第一次注射。然而，您和医生可决定是否由您自己注射本品。如果自己注射本品，您将接受注射方法的指导。如果您对自己注射本品有任何疑问，请咨询医生。

切勿将本品与其他注射液混合。

切勿摇晃预充式注射器。因为剧烈摇晃预充式注射器可能会损坏药物。

切勿使用剧烈摇晃后的预充式注射器。

图 1 为预充式注射器的外观。

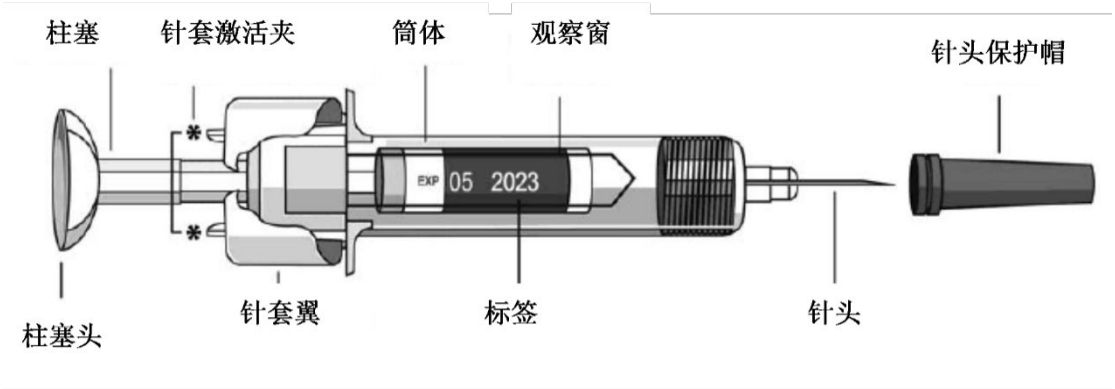


图1

1．检查预充式注射器的数量，准备材料：

准备使用预充式注射器

从冰箱中取出预充式注射器。将预充式注射器从包装盒内取出，放置约半小时。这将使注射液达到令人舒适的注射温度（室温）。在预充式注射器达到室温之前，切勿取下注射器的针头保护帽。

拿取预充式注射器时请握住注射器筒体，带针头保护帽的针头朝上。

切勿手握注射器的柱塞头、柱塞、针套翼，或针头保护帽。

在任何时候都禁止向后拉柱塞。

在要求取下针头保护帽之前，切勿将其从预充式注射器上取下。

切勿碰触针套激活夹（如图 1 中星号*标记部分），以防针套提前覆盖针头。检查预充式注射器，以确保预充式注射器的数量和规格是正确的。

45 mg/0.5 ml/支：

- 如果您的剂量为 45 mg，您将获得一支本品的 45 mg 预充式注射器。
- 如果您的剂量为 90 mg，您将获得两支本品的 45 mg 预充式注射器，而且您需要自己注射两剂药物。选择两个不同的部位进行注射（例如，一剂在右大腿注射，另一剂在左大腿注射），注射一剂后紧接着注射第二剂。

90 mg/1.0 ml/支：

- 如果您的剂量为 90 mg，您将获得一支本品的 90 mg 预充式注射器。

注射的是正确的药物。

药物未过有效期。

预充式注射器没有损坏。

预充式注射器内的溶液为澄清至略带乳光（珍珠样光泽），无色至淡黄色。

预充式注射器内的溶液没有变色或变混浊，而且不含任何异物颗粒。

预充式注射器内的溶液未被冻结。

将您需要的所有东西准备好，放在一个干净的平面上。这些东西包括消毒湿巾、棉球或纱布，以及一个锐利物品收集盒。

2. 选择和准备注射部位：

选择一个注射部位（见图 2）

本品从皮肤下注射（皮下注射）。

适宜的注射部位为大腿上部或距离肚脐至少 5 cm 的腹部。

尽量避免在出现银屑病症状的皮肤区域注射。

如果有人协助您进行注射，他/她也可以选择上臂作为注射部位。



图 2

准备注射部位

仔细用肥皂和热水清洗双手。

用消毒湿巾擦拭皮肤上的注射部位。

在进行注射之前，**切勿**再次碰触此部位。

3. 取下针头保护帽（见图3）：

只有在准备好注射药物时**才**能取下针头保护帽。

拿起预充式注射器，用一只手握住注射器筒体。

立即取下针头保护帽并扔掉。进行此操作时切勿碰触柱塞。

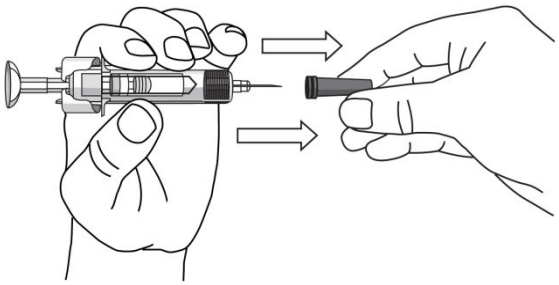


图 3

您可能会看到预充式注射器内有一个气泡或看到针头末端有一滴液体。两种情况均属正常，无需去除。

不要碰触针头或使其接触任何表面。

如果预充式注射器跌落，而针头保护帽未盖在针头上，请勿使用。如果发生此情况，请联系医生或药剂师。

取下针头保护帽后立即注射药物。

4. 注射药物：

用一只手的中指和食指夹住预充式注射器，将拇指放在柱塞头上方，用另一只手的拇指和食指轻轻捏住清洁过的皮肤。不要用力挤压。

在任何时候都禁止将柱塞拉回。

一次性迅速将针头尽可能深地插入皮肤（见图 4）。

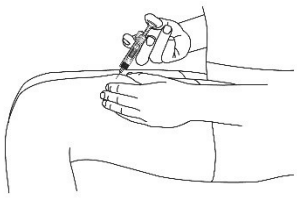


图 4

推动柱塞将所有药物注入体内，直到柱塞头完全推进两个针套翼之间（见图 5）。

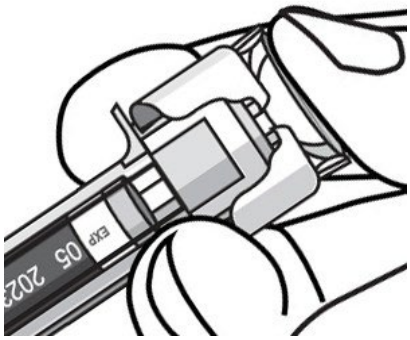


图 5

当柱塞推到底时，保持施加在柱塞头上的压力，将针头从皮肤上取出（见图 6）。

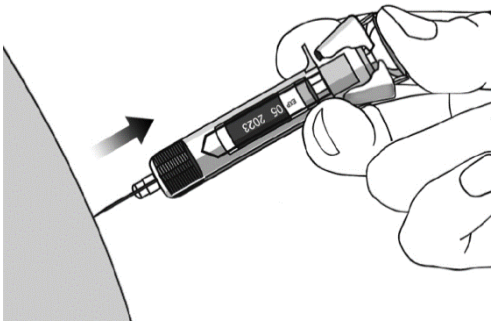


图 6

慢慢抬起拇指放开柱塞头，使空注射器向上移动，直至针套将整个针头覆盖，如图 7 所示。

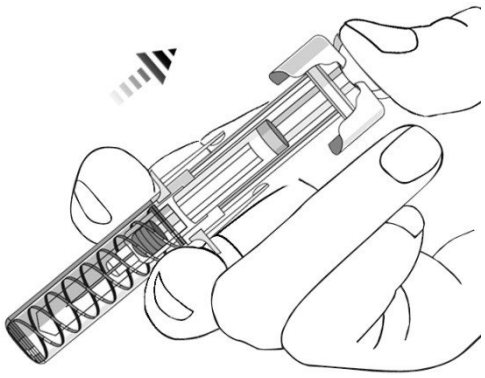


图 7

5. 注射之后：

注射完成后，用消毒湿巾按在注射部位上，持续数秒。

注射部位可能有少量出血或渗出液体。这是正常现象。

您可以将棉球或纱布按在注射部位上，持续 10 秒。

不能摩擦皮肤。如有必要，您可以在注射部位上贴上一小块创可贴。

6. 废弃物处置：

用过的注射器应放入耐穿刺的容器中，例如锐利物品收集盒（见图 8）。为了您的安全健康及他人的安全，请勿重复使用注射器。按照当地规定处理锐利物品收集盒。

消毒湿巾和其他物品可丢入垃圾箱。

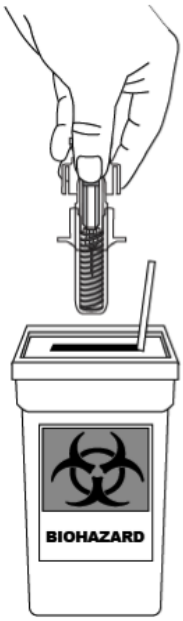


图 8