

核准日期：2017 年 11 月 07 日

修改日期：2019 年 02 月 21 日

2019 年 03 月 18 日

xxxx 年 xx 月 xx 日

乌司奴单抗注射液说明书

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：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】

斑块状银屑病

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

【规格】

45mg/0.5ml/支

90mg/1.0ml/支

【用法用量】

本品应在医生的指导下及监督下使用，医生应具备本品适应症的诊断及治疗经验。

用量

斑块状银屑病

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

体重 > 100kg 的患者

对于体重 > 100kg 的患者，本品推荐剂量为首次 90mg 皮下注射，4 周后及之后每 12 周给予一次相同剂量。在此类患者中，45mg 剂量也显示有效，但 90mg 剂量疗效更好。

治疗 28 周仍未应答的患者应考虑停止用药。

用法

本品仅用于皮下注射给药。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

请勿摇晃本品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”。

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

【不良反应】

安全性概要

在使用乌司奴单抗的成人银屑病等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】）。银屑病、银屑病关节炎和克罗恩病患者的总体安全性特征相似。

不良反应列表

以下描述了暴露于乌司奴单抗的成人患者的安全性数据，涉及 12 项 II 期和 III 期研究中的 5,884 例患者（4,135 例银屑病和/或银屑病关节炎患者，以及 1,749 例克罗恩病患者）。这些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（4,105 例）或 1 年（2,846 例）的银屑病、银屑病关节炎或克罗恩病患者数据，以及接受本品暴露至少 4 年（1,482 例）或 5 年（838 例）的银屑病患者数据。

表 1 提供了成人银屑病、银屑病关节炎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：非常常见（ $\geq 1/10$ ）；常见（ $\geq 1/100$ ， $< 1/10$ ）；不常见（ $\geq 1/1,000$ ， $< 1/100$ ）；罕见（ $\geq 1/10,000$ ， $< 1/1,000$ ）；非常罕见（ $< 1/10,000$ ）；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 1 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 不常见：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	不常见：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	不常见：抑郁
各类神经系统疾病	常见：头晕、头痛 不常见：面瘫
呼吸系统、胸及纵隔疾病	常见：口咽疼痛 不常见：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 不常见：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
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	常见：背痛、肌痛、关节痛
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 不常见：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

在银屑病、银屑病关节炎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。在银屑病、银屑病关节炎和克罗恩病患者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 1.38 每随访患者年，安慰剂治疗患者则为 1.35 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（829 随访患者年有 27 例），而安慰剂治疗患者为 0.03 每随访患者年（385 随访患者年有 11 例）（见【注意事项】）。

在银屑病、银屑病关节炎和克罗恩病临床研究的对照及非对照期内，有 5,884 例患

者（相当于 10,953 暴露患者年），中位随访期为 0.99 年；银屑病研究的随访期为 3.2 年，银屑病关节炎研究的随访期为 1.0 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 0.91 每随访患者年，严重感染率为 0.02 每随访患者年（10,953 随访患者年有 178 例），报告的严重感染包括肛周脓肿、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

在银屑病、银屑病关节炎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 0.12 每 100 随访患者年（829 随访患者年有 1 例），安慰剂治疗患者为 0.26 每 100 随访患者年（385 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 0.48 每 100 随访患者年（829 随访患者年有 4 例），安慰剂治疗患者为 0.52 每 100 随访患者年（385 随访患者年有 2 例）。

在银屑病、银屑病关节炎和克罗恩病临床研究的对照期和非对照期内，有 5,884 例患者（相当于 10,935 个暴露患者年），中位随访期为 1.0 年；银屑病研究的随访期为 3.2 年，银屑病关节炎研究的随访期为 1.0 年，克罗恩病研究的随访期为 0.6 年。10,935 随访患者年中报告了除了非黑素瘤皮肤癌外的恶性肿瘤 58 例（接受乌司奴单抗治疗的患者中，发生率为 0.53 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=0.87 [95%置信区间：0.66, 1.14]，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 0.49 每 100 随访患者年（10,919 随访患者年有 53 例）。基底细胞和鳞状细胞皮肤癌患者的比率（4:1）与一般人群中预期的比率相似（见【**注意事项**】）。

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，在 <1% 的患者中观察到荨麻疹（见【**注意事项**】）。

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】

对活性成份或任何辅料（列于【成份】）存在超敏反应者禁用。

有临床上重要的活动性感染者禁用（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】）。

本品不应用于有临床重要、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】）。

使用本品治疗之前，应评估患者是否存在结核感染。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，应密切监测患者活动性结核病的体征和症状。

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。

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，应监测其是否出现非黑素瘤皮肤癌（见【不良反应】）。

超敏反应

药品上市后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。

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【药理作用】）。

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。

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。

【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【毒理研究】）。为防止意外，妊娠期间最好避免使用本品。

哺乳

尚不清楚乌司奴单抗是否会在人乳汁中分泌。动物试验结果显示乳汁中会有低水平乌司奴单抗分泌。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【毒理研究】）。

【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】）。

尚未在人体中进行药物相互作用研究。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 TNF α 制剂对乌司奴单抗的药代动力学没有影响。

一项采用人类肝脏细胞的体外研究分析了 IL-12 或 IL-23 对于 CYP450 酶调节作用的影响。研究结果显示，10ng/ml 水平的 IL-12 和/或 IL-23 未改变人类 CYP450 的酶活性（CYP1A2、2B6、2C9、2C19、2D6 或 3A4）。上述结果未提示需要对正在接受 CYP450 底物合并治疗的患者进行剂量调整（见【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 6mg/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。

【临床研究】

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 45mg 或 90mg 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（45mg 或 90mg），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 45mg 或 90mg 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（45mg 或 90mg）。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50mg），或者在第0周和第4周接受乌司奴单抗（45mg或90mg）。

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2和表3）。

表 2 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	45mg	90mg	45mg	90mg
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%)
$\leq 100\text{kg}$ 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%)
$> 100\text{kg}$ 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%)
$\leq 100\text{kg}$ 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%)
>100kg 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 45mg 或 90mg 与安慰剂组相比, $p < 0.001$ 。

^b PGA=医师总体评价

表 3 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)	
		45mg	90mg
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
≤100kg 的患者人数	251	151	244
PASI 75 应答人数 (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
>100kg 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 45mg 或 90mg 与依那西普对照, $p < 0.001$ 。

^b 乌司奴单抗 45mg 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。

【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蛋白亚单位以高亲和力特异性结合。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CD⁴⁺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-12Rβ1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

遗传毒性和致癌性

尚未在动物中评估乌司奴单抗的遗传毒性和致癌性。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-23p40 基因敲除的小鼠或给予抗 IL-12/IL-23p40 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。

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。

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。

【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 0.21~0.26 μ g/ml

(45mg) 和 0.47~0.49 μ g/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。

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 \leq 100kg 的患者的值高约 55%。体重>100kg 的患者的 V/F 中位值比体重 \leq 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 (\leq 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 \geq 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。

12-17 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，而银屑病儿童受试者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】)。

【贮藏】

2~8 $^{\circ}$ C 避光保存。使用前在原包装中保存。请勿冷冻。禁止振摇。

【包装】

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）

【有效期】

36 个月

【执行标准】

进口药品注册标准 JS20180014

【进口药品注册证号】

45mg/0.5ml/支：S20170047

90mg/1.0ml/支：S20170046

【生产企业】

企业名称：Cilag AG

生产地址：Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Switzerland（瑞士）

国内联系方式

名称：西安杨森制药有限公司

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

邮政编码：710304

电话号码：400 888 9988

传真号码：(029)82576616

使用说明

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。

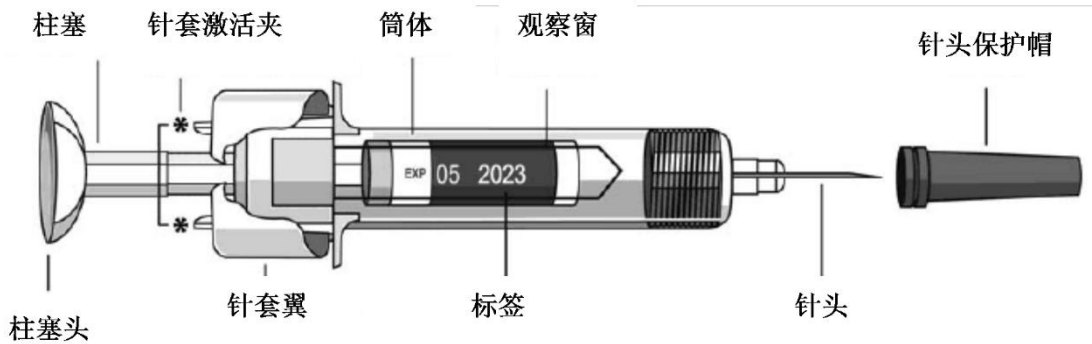


图1

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。

45mg/0.5ml/支：

- 如果您的剂量为 45mg，您将获得一支本品的 45mg 预充式注射器。
- 如果您的剂量为 90mg，您将获得两支本品的 45mg 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。

90mg/1.0ml/支：

- 如果您的剂量为 90mg，您将获得一支本品的 90mg 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。

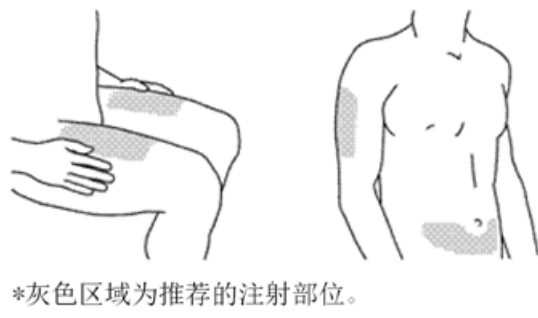


图 2

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。

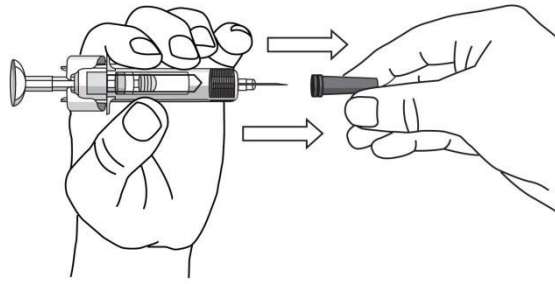


图 3

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）。

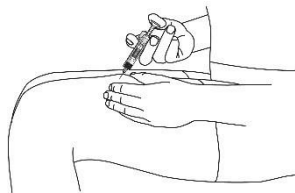


图 4

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）。

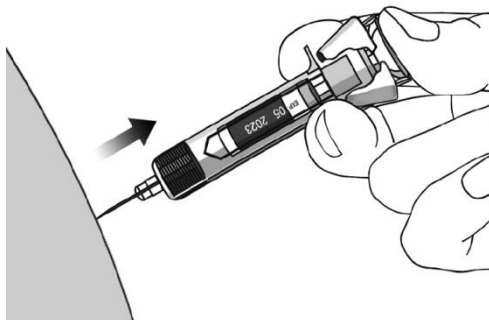


图 6

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。

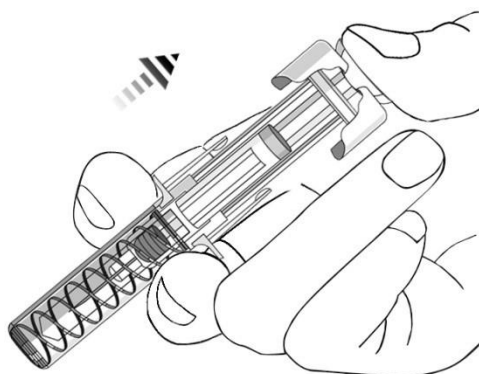


图 7

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。

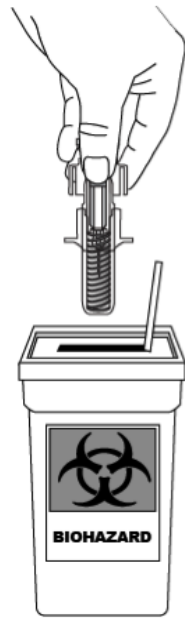


图 8

