

本品仅用于皮下给药。如需静脉输注时，请使用静脉制剂。

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 Zhushuye。

【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）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。

克罗恩病：本品适用于对传统治疗或肿瘤坏死因子 α （TNF α ）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。

【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。

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。

克罗恩病：本品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），8 周后 90mg 皮下注射，此后建议每 12 周皮下注射 90mg。

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。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/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”。

【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：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 14 项 II期和 III期研究中的 6,709 例患者。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 (4,577 例) 或 1 年 (3,253 例) 的所有适应症 (包括银屑病和克罗恩病) 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 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 ($\geq 1/10$)；常见 ($\geq 1/100$ ， $< 1/10$)；偶见 ($\geq 1/1,000$ ， $< 1/100$)；罕见 ($\geq 1/10,000$ ， $< 1/1,000$)；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。

系统器官分类	频率：不良反应
感染及侵袭类疾病	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：过敏性肺炎、嗜酸性粒细胞性肺炎
胃肠道系统疾病	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
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 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 6,709 例患者（相当于 11,581 暴露患者年），中位随访期为 1.0 年；其中包括银屑病研究的随访期为 1.1 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（11,581 随访患者年有 199 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 6,709 例患者（相当于 11,561 个暴露患者年），中位随访期为 1.0 年；其中包括银屑病研究的随访期为 1.1 年，克罗恩病研究的随访期为 0.6 年。11,561 随访患者年中报告了除了非黑素瘤皮肤癌外的恶性肿瘤 62 例（接受乌司奴单抗治疗的患者中，发生率为 0.54 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=0.93 [95% 置信区间：0.71, 1.20]，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（11,545 随访患者年有 56 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】**）。

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（QuantiFERON-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，应监测其是否出现非黑素瘤皮肤癌（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。

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。

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。

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【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】）。

尚未在人体中进行药物相互作用研究。在 II 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，10 ng/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)。但是，体外数据与临床的相关性尚未确立。在慢性炎症中，CYP450 酶的形成可因某些细胞因子水平（如 IL-1、IL-6、IL-10、TNF α 、IFN）的升高而发生改变。因此，本品（一种 IL-12 和 IL-23 拮抗剂）可使 CYP450 酶的形成恢复正常。对于合并使用 CYP450 底物（特别是治疗指数狭窄的 CYP450 底物）的患者，在开始使用本品之前，应考虑监测药物的治疗效果（如华法林）或药物浓度（如环孢菌素），并根据需要调整个体用药量。

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

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/638135020101007001>