

核准日期:

修改日期:

培塞利珠单抗注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告：严重感染和恶性肿瘤

- 本品会增加严重感染的风险，可导致住院或死亡。严重感染包括结核、细菌性脓毒症、侵袭性真菌感染（例如组织胞浆菌病）及其它条件致病菌所致感染。
- 患者出现严重感染或脓毒症时，应停用本品。
- 检查有无潜伏性结核；如果结果为阳性，应首先治疗结核然后再开始本品治疗。
- 即使最初的潜伏性结核试验为阴性，在治疗期间仍需对所有患者进行活动性结核监测。
- 接受 TNF 拮抗剂治疗的儿童和青少年患者中曾报告淋巴瘤及其它恶性肿瘤，一些甚至致命，而培塞利珠单抗为一种 TNF 拮抗剂。本品不可用于儿童患者。

【药品名称】

通用名称：培塞利珠单抗注射液

商品名称：希敏佳[®]（英文：Cimzia[®]）

英文名称：Certolizumab Pegol Injection

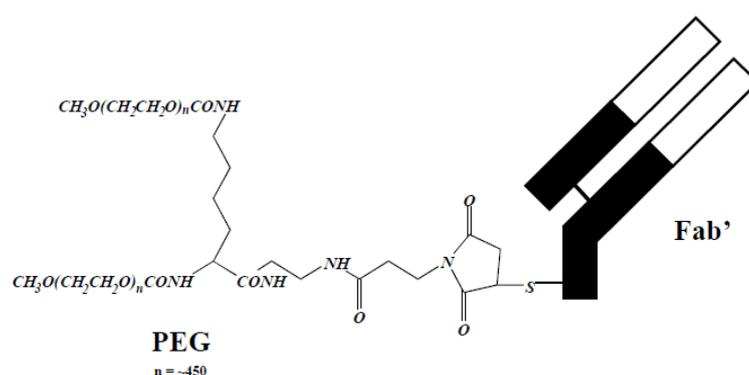
汉语拼音：Peisailizhu Dankang Zhusheye

【成份】

主要成份：培塞利珠单抗是由大肠埃希菌（*Escherichia coli*）表达并与聚乙二醇（PEG）偶联的重组人源化抗肿瘤坏死因子 α （TNF α ）抗体 Fab 片段。

化学名称：gHTNF40 Fab'-40K PEG

化学结构式：



分子量：90036 Da

辅料：乙酸钠、氯化钠、注射用水

【性状】

本品为澄清至乳白色、无色至黄色液体。

【适应症】

本品与甲氨蝶呤（MTX）合用，用于：

治疗对改善病情的抗风湿药（DMARDs）（包括 MTX）疗效不佳的中重度活动性类风湿关节炎（RA）成年患者。与 MTX 联合用药时，可以减缓患者关节损伤的进展速度（X 线检测），并且可以改善身体机能。

【规格】

每支预填充注射器中 1 毫升溶液含有 200 mg 培塞利珠单抗；200 mg（1 ml）/支。

【用法用量】

本品的治疗应在具有对本品适应症诊断和治疗经验的专科医师的指导监控下进行。

用法

本品预填充注射器中全部内容物（1 ml）仅用于皮下注射，适宜注射部位包括大腿和腹部。

对于那些治疗医师认为适当、并能在必要时进行医疗随访的患者，在接受了正确的注射技术培训后，可以使用预填充注射器自行注射给药。

用量

负荷剂量

本品推荐的成人起始剂量为第 0、2、4 周给予 400 mg（皮下注射 2 次，每次 200 mg）。如果允许，在本品治疗期间应继续使用 MTX。

维持剂量

起始剂量后，本品对类风湿关节炎成年患者的推荐维持剂量为 200 mg 每 2 周 1 次。一旦证实有临床缓解，可以考虑使用另一个维持剂量为 400 mg 每 4 周 1 次。如果允许，在本品治疗期间应继续使用 MTX。

已有数据表明通常在治疗 12 周内就会有临床应答。对于在首次给药后 12 周内没有治疗受益证据的患者，应慎重考虑是否需要继续治疗。

忘记用药

如果患者忘记用药，应建议其在想起时尽快注射本品，然后按照医嘱，继续注射后续的药物。

特殊人群

儿科人群 (< 18 岁)

尚不明确本品对于儿童和 18 岁以下青少年的安全性和有效性。尚无有关数据。

老年患者 (≥ 65 岁)

无需调整剂量。群体药物代谢动力学分析表明不受年龄影响（参阅【药代动力学】）。

肾脏和肝脏损伤

在这类患者人群中尚未进行本品的研究，无法提供剂量建议（参阅【药代动力学】）。

【不良反应】

安全性总结

类风湿关节炎

本品对 4049 名类风湿关节炎患者进行了最多长达 92 个月的对照和开放试验。表 1 中的数据主要以安慰剂对照研究为基础，这些研究的对照期内共纳入 2965 例使用本品的患者以及 1137 例使用安慰剂的患者。

在安慰剂对照研究中，使用本品患者的暴露持续时间要比安慰剂对照组高 4 倍。暴露的差异主要是由于安慰剂组患者更容易早期退出。此外，在 RA-I 和 RA-II 研究中，第 16 周无应答者会被强制退出，他们中大多数来自安慰剂组。

对照研究中，因不良事件而中止治疗的患者比例为：培塞利珠单抗治疗的患者为 4.4%，安慰剂治疗的患者为 2.7%。

按照系统器官分类，最常见的不良反应如下：感染和侵染，培塞利珠单抗组患者发生率为 14.4%，安慰剂组患者发生率为 8.0%；全身性异常和给药部位不适，培塞利珠单抗组患者发生率为 8.8%，安慰剂组患者发生率为 7.4%；皮肤和

皮下组织异常,培塞利珠单抗组患者发生率为 7.0%,安慰剂组患者发生率为 2.4%。

不良反应列表

下面表 1 中,按照频率和系统器官分类列出了培塞利珠单抗在类风湿关节炎临床试验和上市后报告中的至少可能与本品有关的不良反应。频率分类按照以下进行:十分常见(≥1/10);常见(≥1/100 到<1/10);偶见(≥1/1000 到<1/100);罕见(≥1/10,000 到<1/1000);十分罕见(<1/10,000),未知(根据已有数据尚不能评价)。在各频率分类中,按照严重性递减的方式对不良反应进行排列。

表 1 临床试验和上市后报告发现的不良反应

器官系统分类	频率	不良反应
感染和侵染	常见	细菌感染(包括脓肿)、病毒感染(包括带状疱疹、乳头瘤病毒、流感)
	偶见	败血症(包括多脏器衰竭、感染性休克)、结核病(包括粟粒样、播散性和肺外型)、真菌感染(包括机会性感染)
良性、恶性和性质不明的肿瘤(包括囊肿和息肉)	偶见	血液和淋巴系统恶性肿瘤(包括淋巴瘤和白血病)、实体瘤、非黑色素瘤皮肤癌、癌前病变(包括口腔白斑,黑色素细胞痣)、良性肿瘤和囊肿(包括皮肤乳头状瘤)
	罕见	胃肠道肿瘤、黑色素瘤
	未知	Merkel 细胞癌*
血液和淋巴系统异常	常见	嗜酸性粒细胞性疾病、白细胞减少(包括中性粒细胞减少、淋巴细胞减少)
	偶见	贫血、淋巴结病、血小板减少、血小板增多
	罕见	全血细胞减少、脾肿大、红细胞增多、白细胞形态异常
免疫系统异常	偶见	血管炎、红斑狼疮、药物过敏(包括过敏性休克)、过敏性疾病、自身抗体阳性
	罕见	血管神经性水肿、结节病、血清病、脂膜炎(包括结节性红斑)、皮损炎症恶化**
内分泌紊乱	罕见	甲状腺疾病
代谢和营养异常	偶见	电解质紊乱、血脂异常、食欲障碍、体重变化
	罕见	含铁血黄素沉着症
精神异常	偶见	焦虑和情绪障碍(包括相关症状)
	罕见	自杀企图、谵妄、精神损害
神经系统异常	常见	头痛(包括偏头痛)、感觉异常
	偶见	周围神经病变、头晕、震颤
	罕见	癫痫发作、脑神经炎、协调或者平衡失调
	未知	多发性硬化*、格林巴利综合征*
眼部异常	偶见	视力障碍(包括视力减低)、眼和眼睑炎症、泪液分泌异常
耳及迷路异常	偶见	耳鸣、眩晕

器官系统分类	频率	不良反应
心脏异常	偶见	心肌病（包括心衰）、缺血性冠状动脉疾病、心律失常（包括房颤）、心悸
	罕见	心包炎、房室传导阻滞
血管异常	常见	高血压
	偶见	溢血或者出血（任何部位）、高凝状态（包括血栓性静脉炎、肺栓塞）、晕厥、水肿（包括外周、颜面部）、瘀青（包括血肿、瘀斑）
	罕见	脑血管意外、动脉硬化、雷诺现象、网状青斑、毛细血管扩张
呼吸道、胸腔和纵膈异常	偶见	哮喘及其相关症状、胸腔积液及其症状、呼吸道充血和炎症、咳嗽
	罕见	间质性肺病、肺炎
胃肠道异常	常见	恶心
	偶见	腹水、胃肠溃疡和穿孔、胃肠道炎症（任何部位）、口腔炎、消化不良、腹胀、口咽干燥
	罕见	吞咽痛、胃肠蠕动亢进
肝胆异常	常见	肝炎（包括肝酶升高）
	偶见	肝病（包括肝硬化）、胆汁淤积、血胆红素升高
	罕见	胆石症
皮肤和皮下组织异常	常见	皮疹
	偶见	脱发、银屑病新发或加重（包括掌跖脓疱型银屑病）及相关疾病、皮炎和湿疹、汗腺病、皮肤溃疡、光过敏、痤疮、皮肤色素异常、皮肤干燥、指甲和甲床疾病
	罕见	皮肤脱落和脱屑、大疱状态、毛发质地异常、Stevens-Johnson 综合征**、多形性红斑**
骨骼肌、结缔组织和骨骼异常	偶见	肌肉疾病、血肌酸磷酸激酶升高
肾脏和泌尿功能异常	偶见	肾功能损害、尿中带血、膀胱和尿道症状
	罕见	肾病（包括肾炎）
生殖系统和乳腺异常	偶见	月经周期紊乱及子宫出血等异常情况（包括闭经）、乳腺异常
	罕见	性功能障碍
全身及给药部位反应	常见	发热、疼痛（任何部位）、无力、瘙痒（任何部位）、注射部位反应
	偶见	寒战、流感样疾病、温度感知改变、盗汗、潮红
	罕见	痿管（任何部位）
实验室检查	偶见	血碱性磷酸酶升高、凝血时间延长
	罕见	血尿酸升高
损伤、中毒和手术并发症	偶见	皮肤损伤、愈合障碍

*这些事件与 TNF 拮抗剂类药物有关，但本品引起的发生率未知

**这些事件与 TNF 拮抗剂类药物有关

本品在其它适应症中观察到的不良反应（偶见）有：胃肠道狭窄和闭塞，机体总体健康状况恶化，自发性流产和无精子症。

某些不良反应说明

感染

类风湿关节炎安慰剂对照临床试验中，本品治疗的患者中新发感染率为 1.03/患者-年，安慰剂对照组为 0.92/患者-年。感染主要包括上呼吸道感染，尿路感染，下呼吸道感染和疱疹病毒感染（参阅【禁忌】和【注意事项】）。

在安慰剂对照临床试验中，与安慰剂相比（0.02/患者-年），本品治疗组（0.07/患者-年；所有剂量）有更多新的严重感染病例。发生频率最高的严重感染包括肺炎、结核感染。严重感染还包括侵袭性机会致病菌感染（例如肺囊虫病，真菌性食道炎，诺卡菌病和播散性带状疱疹）。尚无证据表明药物持续暴露时间增加会增加感染的风险（参阅【注意事项】）。

恶性肿瘤和淋巴组织增生性疾病

在包括 4049 例患者（代表 9,277/患者-年）的类风湿关节炎的临床试验中，除皮肤非黑色素瘤外，观察到 121 例恶性肿瘤，含 5 例淋巴瘤。在本品类风湿关节炎临床试验中，淋巴瘤发病率为 0.05/100 患者-年，黑色素瘤发病率为 0.08/100 患者-年（参阅【注意事项】）。

自身免疫

在关键性临床研究中，基线抗核抗体（ANA）为阴性的受试者经本品治疗后，16.7%表现为 ANA 滴度阳性，而安慰剂组的受试者为 12.0%。基线抗双链 DNA（anti-dsDNA）抗体阴性的受试者中，经本品治疗后，有 2.2%表现为 anti-dsDNA 抗体滴度阳性，而安慰剂对照组为 1.0%。在类风湿关节炎安慰剂对照和开放随访临床试验中，均报告了偶见的狼疮样综合征病例。罕有其它免疫介导疾病的报告；其与本品的关联尚不明确。长期使用本品对自身免疫疾病发展的影响尚不清楚。

注射部位反应

在安慰剂对照类风湿关节炎临床研究中，培塞利珠单抗治疗的患者有 5.8% 出现注射部位反应，例如红斑、瘙痒、血肿、疼痛、肿胀或者青肿，其在安慰剂组的发生率为 4.8%。本品治疗的患者中注射部位疼痛的发生率为 1.5%，但没有

病例因此退出临床试验。

报告可疑不良反应

医疗产品在获得批准后报告可疑不良反应十分重要。借此，能够继续监测医疗产品的获益/风险比。医疗专业人员应当通过相应的国家报告系统报告任何可疑的不良反应。

【禁忌】

对本品有效成份或任一辅料过敏者禁用。

活动性结核或者其它严重感染，例如败血症或机会性感染者禁用（参阅【注意事项】）。

中度至重度心衰（NYHA 评级 III/IV 级）者禁用（参阅【注意事项】）。

【注意事项】

感染

使用本品治疗前、治疗中以及治疗后，必须严密监控患者出现的感染症状和体征，包括结核。因为培塞利珠单抗吸收后清除需 5 个月，在此期间应进行监控（参阅【禁忌】）。

如患者出现具有临床意义的活动性感染，无论慢性或局部感染，在感染未得到控制前均不能开始本品治疗（参阅【禁忌】）。

在本品治疗期间，如患者出现新的感染要给予密切监控。当患者出现新的严重感染，应停止本品治疗，直到感染得到控制。对具有复发性或机会性感染史的患者或者患者有易于感染的基础情况，包括同时使用免疫抑制剂时，医师应慎重考虑使用本品治疗。

由于疾病和同时使用的医学产品等原因，类风湿关节炎患者可能不出现发热等典型的感染症状。因此，对任何感染的早期检测，尤其对严重感染非典型临床表现的检测，对于减少漏诊以及及时治疗至关重要。

曾有使用本品发生严重感染的报告，包括败血症和结核（包括粟粒状、播散性和肺外型结核）以及机会性感染（例如组织胞浆菌病、诺卡菌病、念珠菌病）。其中某些情况是致命的。

结核

在本品治疗开始前，必须对所有患者进行活动性或非活动性（潜伏性）结核

感染的评估。在该评估中，应该包括患者本人的详细结核病史，以往与活动性结核患者的接触史，以及既往和/或当前所采用的免疫抑制治疗法。必须对所有患者进行适当的筛选检查，如结核菌素皮肤试验和胸部 X-线检查（可参考当地推荐的方法）。处方医师应考虑到结核菌素皮肤试验可呈假阴性，尤其是对于重病患者或者免疫功能低下的患者。

如果在治疗前或者治疗中诊断为活动性结核，则不得使用本品治疗或者必须停止治疗（参阅【禁忌】）。

如果怀疑为非活动性（“潜伏性”）结核，应向具有结核治疗经验的专业医师进行咨询。对于下述情形，需仔细权衡本品治疗的获益与风险。

如果诊断为潜伏性结核，在使用本品前必须根据当地治疗指南开始适当的抗结核治疗。

对于具有潜伏性或活动性结核病史却无法证实其是否进行了足够抗结核疗程的患者、以及具有明显结核感染风险但潜伏性结核检测为阴性的患者，在使用本品前，应考虑给予抗结核治疗。如果有任何潜伏性结核感染的可能性，不管是否接种过卡介苗（BCG），在开始本品治疗前应考虑结核筛选的生物学检测。

在接受 TNF 拮抗剂（包括本品）治疗的患者中，即使既往进行过或当前正在进行抗结核预防治疗，均有活动性结核的病例报告。在本品治疗期间，某些曾经被成功治疗的活动性结核患者出现了结核复发。

在本品治疗期间或者治疗后，若患者出现疑似结核感染的体征/症状（例如持续性咳嗽、消瘦/体重减轻、低热、倦怠），应建议患者立即就诊。

乙肝病毒（HBV）再激活

在乙肝病毒慢性携带者中（例如表面抗原阳性），接受包括本品的 TNF 拮抗剂治疗可出现乙型肝炎的再激活，一些病例有致死性结局。

在开始本品治疗前应进行 HBV 感染的检查。对于 HBV 感染阳性的患者，建议咨询治疗乙型肝炎的专业医师。

接受本品治疗的 HBV 携带者，在治疗期间以及治疗结束后几个月内要密切监测活动性 HBV 感染的体征和症状。尚无充足的数据以证明对于接受抗病毒治疗的 HBV 携带者联合 TNF 拮抗剂治疗可防止 HBV 再激活。对于 HBV 再激活的患者应该停止本品治疗，并在适当的支持疗法下开始有效的抗病毒治疗。

恶性肿瘤和淋巴组织增殖性疾病

尚不明确 TNF 拮抗剂治疗在恶性肿瘤形成中的潜在作用。当考虑恶性肿瘤病史患者使用 TNF 拮抗剂治疗或者考虑出现恶性肿瘤的患者仍需继续治疗时，应谨慎。

根据目前的知识，在接受 TNF 拮抗剂治疗的患者中，不能排除可能发生淋巴瘤、白血病或者其他恶性肿瘤的风险。

在本品和其它 TNF 拮抗剂的临床试验中，接受 TNF 拮抗剂治疗患者中淋巴瘤和其他恶性肿瘤病例多于使用安慰剂的对照组患者（参阅【不良反应】）。根据上市后资料，使用 TNF 拮抗剂患者中有白血病的报告。长期处于高活动度炎症疾病状态的类风湿关节炎患者，淋巴瘤和白血病背景风险比较高，从而使风险评估更为复杂。

尚未开展对肿瘤病史患者或者肿瘤新发患者继续使用本品治疗的研究。

皮肤癌

在使用 TNF 拮抗剂（包括本品）治疗的患者中，有黑色素瘤和 Merkel 细胞癌的报告（参阅【不良反应】）。建议定期进行皮肤检查，尤其对于有皮肤癌风险因素的患者。

儿科恶性肿瘤

根据上市后资料，使用 TNF 拮抗剂（开始治疗时≤18 岁）的儿童、青少年以及青年成人（至 22 岁）患者中有恶性肿瘤的报告，其中一些具有致死性。其中近一半是淋巴瘤。此外还有其他各种不同的恶性肿瘤报告，包括典型的与免疫抑制相关的罕见恶性肿瘤。不能排除儿童和青少年使用 TNF 拮抗剂治疗发生恶性肿瘤的风险。

TNF 拮抗剂上市后有患者出现肝脾 T-细胞淋巴瘤（HSTCL）的报告。这一罕见类型的 T-细胞淋巴瘤病程极具攻击性，通常是致命的。报告使用 TNF 拮抗剂治疗的病例中多发生于患有克罗恩病或者溃疡性结肠炎的青少年和年轻成年男性。几乎所有这些患者在确诊时或确诊前，在使用 TNF 拮抗剂的同时均接受过免疫抑制剂硫唑嘌呤和/或 6-巯嘌呤的治疗。不能排除使用本品的患者发生肝脾 T-细胞淋巴瘤的风险。

慢性阻塞性肺病（COPD）

在评估另一个 TNF 拮抗剂英夫利昔单抗应用于中重度慢性阻塞性肺病患者（COPD）的探索性临床研究中，英夫利昔单抗治疗组与对照组相比，患者恶性肿瘤发生更多，大多为肺部或头颈部。所有患者均有重度吸烟史。因此，对于 COPD 患者以及因重度吸烟导致恶性肿瘤风险增加的患者，处方医师给予 TNF 拮抗剂时应慎重考虑。

充血性心力衰竭

中重度心衰患者禁止使用本品（参阅【禁忌】）。在另一个 TNF 拮抗剂的临床试验中，观察到充血性心力衰竭加重，因充血性心力衰竭导致的死亡亦有增加。接受本品治疗类风湿关节炎的患者也有充血性心力衰竭的报告。本品应慎用于轻度心力衰竭（NYHA 分级 I/II 级）。使用本品治疗的患者当出现充血性心力衰竭的新症状或者症状加重时，必须停止用药。

血液学反应

在使用 TNF 拮抗剂的患者中，罕见包括再生障碍性贫血在内的全血细胞减少的报告。亦有报告在使用本品时出现了血液系统不良反应，其中包括具有临床意义的血细胞减少（例如白细胞减少、全血细胞减少、血小板减少）（参阅【不良反应】）。如果患者出现血质不调或者感染的体征和症状（例如，持续发热、瘀青、出血、皮肤苍白）应立即诊治。对于那些已经确诊血液系统异常的患者，应立即停用本品。

神经系统事件

从临床症状和/或放射学检查结果而言，使用 TNF 拮抗剂极少引起脱髓鞘病变的新发生或恶化，包括多发性硬化。对以往存在或近期患有脱髓鞘病变的患者，医师在给予本品治疗前应该仔细考虑 TNF 拮抗剂的受益和风险。接受本品治疗的患者少有癫痫发作、神经炎和周围神经病变等神经系统异常的报告。

过敏反应

罕见使用本品后出现有严重过敏反应的报告。这些反应中有一些发生在本品首次给药后。如果发生严重反应，应立即停用本品并采取适当的治疗措施。

因对其他 TNF 拮抗剂严重过敏，而使用本品的患者资料非常有限；对于这些患者要特别小心。

免疫抑制

由于 TNF 可介导炎症并能调节细胞免疫反应，TNF 拮抗剂（包括本品）可能引起免疫抑制，从而影响机体抗击感染和恶性肿瘤。

自身免疫

使用本品治疗可能导致 ANA 的产生，但发生狼疮样综合征的情况罕见（参阅【不良反应】）。长期使用本品对自身免疫疾病的影响尚不清楚。如果患者在使用本品治疗后出现了狼疮样综合征的可疑症状，必须停止用药。尚未进行本品在狼疮人群中的研究（参阅【不良反应】）。

疫苗接种

除活疫苗外，使用本品的患者可以同时接受疫苗接种。尚无数据显示使用本品的患者对活疫苗产生应答或者因活疫苗而造成继发感染传播。活疫苗不能和本品同时使用。

在一项类风湿关节炎患者的安慰剂对照临床试验中，当同时接种肺炎球菌多糖疫苗和流感疫苗时，本品用药组的抗体应答与安慰剂组相似。与单独使用本品的患者相比，本品和 MTX 联合用药患者的体液应答水平较低。其临床意义尚不明确。

与其它生物制剂的合用

在阿那白滞素(anakinra, 一种白细胞介素-1 拮抗剂)或阿巴西普(abatacept, 一种 CD28 调节剂)与另一种 TNF 拮抗剂依那西普合用的临床研究中，出现严重的感染及中性粒细胞减少的报告，且与单独使用 TNF 拮抗剂相比，联合用药并未提高疗效。根据另一种 TNF 拮抗剂与阿巴西普或阿那白滞素联合使用中出现的不良反应特性，在阿那白滞素或阿巴西普与其它 TNF 拮抗剂联合使用时也可能产生相似毒性。因此，不推荐本品与其他生物类抗风湿药物（例如阿那白滞素或阿巴西普）或其他 TNF 拮抗剂联合使用（参阅【药物相互作用】）。

手术

关于接受本品治疗患者手术安全性的经验很有限。在对患者计划施行手术时，应考虑本品的半衰期为 14 天。接受本品治疗的患者需要手术时，应密切监控感染并采取适当措施。

活化部分凝血活酶时间（aPTT）分析

本品会干扰患者的某些凝血功能检测，因而可能使没有凝血功能异常的患者

出现 aPTT 检测结果错误升高。Diagnostica Stago 的 PTT-狼疮抗凝 (LA) 检测和标准靶向活化部分凝血酶原时间 (STA-PTT) 自动化检测、Instrumentation Laboratories 的 HemosIL APTT-SP 液体以及 HemosIL 冻干硅含量测定中观察到了这一结果。其它的 aPTT 分析可能会受到同样影响。尚无本品治疗影响体内凝血的证据。患者使用本品后,对异常凝血结果的解读需谨慎。尚未观察到对凝血酶时间 (TT) 和凝血酶原时间 (PT) 检测的影响。

老年患者

在临床试验中,尽管经验有限,但与年轻受试者相比,65 岁及以上患者的感染发生率明显升高。给老年患者用药时应慎重,要特别注意感染的发生。

对驾驶和机械操作能力的影响

本品可能会对驾驶和机械操作的能力产生轻微影响。使用本品后,可能会出现头晕目眩(包括眩晕、视觉障碍和疲劳)(参阅【不良反应】)。

处置和其它操作特别注意事项

本品仅供一次性使用。所有未使用产品或废弃物均应按照当地要求进行处置。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

育龄期女性

育龄期女性应当考虑采取适当的避孕措施。考虑到培塞利珠单抗的清除速率(参阅【药代动力学】),对于计划妊娠的女性,在本品最后一次给药后 5 个月内应考虑继续采取避孕措施。如仍有治疗需求应考虑继续用药(见本节有关妊娠期及哺乳期描述)。

妊娠期

从 500 多例前瞻性收集的、已知妊娠结局的、在妊娠期暴露于培塞利珠单抗的妊娠事件中收集了数据(其中 400 多例在妊娠前三个月期间即暴露于培塞利珠单抗),这些数据未提示本品有致畸性。然而,现有的临床经验有限,尚无法对妊娠期使用本品不会产生任何风险作出确定的结论。

由于培塞利珠单抗有抑制 TNF α 的作用,在妊娠期间使用本品可影响新生儿的正常免疫应答。

在妊娠期,仅在临床需求时给予培塞利珠单抗。因妊娠期间禁用甲氨蝶呤,本品可联合其他适用于妊娠期女性的 DMARDs 类药物予以治疗。

在一项临床研究中，16 名女性受试者在妊娠期间接受培塞利珠单抗 200 mg 每 2 周一次或 400 mg 每 4 周一次治疗（未与甲氨蝶呤合用）。测定了 14 例婴儿在出生时的培塞利珠单抗血浆浓度，其中 13 份样本低于定量下限（BLQ）；1 例婴儿的血浆浓度为 0.042 µg/ml，出生时的婴儿/母体血浆比值为 0.09%。在第 4 周和第 8 周时，所有婴儿的血浆浓度均低于定量下限。低剂量的培塞利珠单抗对婴儿的临床意义尚不清楚。建议在母亲妊娠期间接受最后一次培塞利珠单抗后，至少等待 5 个月，才可为婴儿接种活疫苗或/减毒活疫苗（例如卡介苗），除非疫苗接种的获益明显大于接种活疫苗/减毒活疫苗的理论风险。

哺乳期

在一项临床研究中，17 例哺乳期女性接受了培塞利珠单抗治疗，研究结果观察到了微量的培塞利珠单抗从血浆转运到乳汁。24 小时内到达婴儿体内的母体培塞利珠单抗剂量百分比约为 0.04% 至 0.30%。此外，由于培塞利珠单抗是蛋白质，在口服给药后于胃肠道发生降解，因此预期本品在母乳喂养的婴儿中绝对生物利用度非常低。

因此，可以在哺乳期间接受培塞利珠单抗治疗。

生育力

在一项评价培塞利珠单抗对精液质量参数影响的临床试验中，20 例健康男性受试者被随机分配接受单次皮下给予 400 mg 的培塞利珠单抗或安慰剂。在为期 14 周的随访中，与安慰剂相比，未见接受本品治疗对精液质量参数有影响。

【儿童用药】

尚未确立本品在儿童和 18 岁以下青少年中的安全性和有效性。尚无数据。

【老年用药】

参阅【用法用量】、【注意事项】和【药代动力学】。

【药物相互作用】

根据群体药代动力学分析，与 MTX、皮质类固醇、非甾体抗炎药（NSAIDs）或镇痛药合并使用时，未发现其对本品药代动力学的影响。

不建议本品与其他生物类抗风湿药物（例如阿那白滞素或阿巴西普）或其他 TNF 拮抗剂联合使用（参阅【注意事项】）。

本品与 MTX 同时使用，对 MTX 的药代动力学无明显影响。研究间的比较

发现：本品的药代动力学与以前在健康受试者中观察到的结果相似。

【药物过量】

皮下多次给药至 800 mg 及静脉给药 20 mg/kg 的临床试验中，未观察到剂量限制性毒性。如发生过量给药，建议对患者进行密切监测，如出现任何不良反应或副作用，立即采取适当的对症治疗措施。

【临床试验】

临床有效性

在依据美国风湿病学会（ACR）标准诊断的≥18岁活动性类风湿关节炎患者的2项随机、安慰剂对照、双盲临床试验RA-I（RAPID 1）和RA-II（RAPID 2）中评估了培塞利珠单抗的安全性和有效性。基线前，患者分别有≥ 9个的肿胀关节和压痛关节，活动性RA至少6个月。两项试验中，皮下给予培塞利珠单抗联合口服MTX至少持续6个月，稳定剂量至少为10 mg/每周，持续2个月。尚无培塞利珠单抗与除MTX外的DMARD联合用药的经验。

表 2 临床试验描述

研究编号	患者数	活性药物给药方案	研究目的
RA-I (52 周)	982 例	400 mg（第 0、2、4 周）联合 MTX 200 mg 或 400mg 每 2 周 1 次联合 MTX	对体征和症状的治疗作用以及对结构性损伤的抑制作用进行评价。 共同主要终点：第 24 周时 ACR 20，第 52 周时 mTSS 相对基线的变化。
RA-II (24 周)	619 例	400 mg（第 0、2、4 周）联合 MTX 200 mg 或 400mg 每 2 周 1 次联合 MTX	对体征和症状的治疗作用以及对结构性损伤的抑制作用进行评价。 主要终点：第 24 周时 ACR 20。

mTSS: 改良的总 Sharp 评分。

*第52周持续缓解定义为第40周和第52周DAS28[ESR]均<2.6。

体征和症状

临床试验RA-I和RA-II结果见表3。两项临床研究中，分别自第1周和第2周开始，与安慰剂组相比，培塞利珠单抗组的ACR 20和ACR 50应答更高，差别有统计学意义。应答持续至52周（RA-I）和第24周（RA-II）。RA-I中最初随机分配接受积极治疗的783例患者中，508例完成了为期52周的安慰剂对照治疗，并进入开放性扩展研究。其中，427例完成了2年的开放性研究随访，因此共暴露于培塞利珠单抗148周。该时间点观察到的ACR 20应答率为91%。与安慰剂组相比，第52

周 (RA-I) 和第24周 (RA-II) DAS 28 (ESR) 相对基线的下降 (RA-I) 也显著较大 ($p < 0.001$), 并在RA-I开放性扩展试验中持续2年。

表 3 在 RA-I 和 RA-II 临床试验中的 ACR 应答

应答	研究 RA-I 联合甲氨蝶呤 (24 和 52 周)		研究 RA-II 联合甲氨蝶呤 (24 周)	
	安慰剂+ MTX N=199	培塞利珠单抗 200 mg + MTX 每 2 周 1 次 N=393	安慰剂 + MTX N=127	培塞利珠单抗 200 mg + MTX 每 2 周 1 次 N=246
ACR 20				
第 24 周	14%	59%**	9%	57%**
第 52 周	13%	53%**	N/A	N/A
ACR 50				
第 24 周	8%	37%**	3%	33%**
第 52 周	8%	38%**	N/A	N/A
ACR 70				
第 24 周	3%	21%**	1%	16%*
第 52 周	4%	21%**	N/A	N/A
主要临床应 答 ^a	1%	13%**		

培塞利珠单抗 vs. 安慰剂: * $p \leq 0.01$, ** $p < 0.001$

^a主要临床应答被定义为在连续 6 个月期间的每次评价中均达到 ACR 70 应答

治疗比较的 Wald p-值是使用逻辑回归模型计算得出, 该模型以治疗 and 区域为因子。

应答百分率是根据终点或者该时间点的实际贡献数据的受试者人数 (n) 计算的, 可能与总受试者人数N不同。

放射影像学应答

在RA-I中, 在第52周, 通过X线影像对结构性关节损伤进行评估, 表示为mTSS及其组分 (侵蚀评分和关节间隙狭窄 (JSN) 评分) 相对基线的变化。第24周和第52周, 培塞利珠单抗组患者的放射影像学进展明显低于安慰剂组患者 (见表4)。第52周, 安慰剂组未出现影像学进展 ($mTSS \leq 0.0$) 的患者比例为52%, 而培塞利珠单抗200 mg治疗组这一比例为69%。

表 4 RA-I 研究中 12 个月的变化

	安慰剂 + MTX N=199 平均值 (SD)	培塞利珠单抗 200 mg + MTX N=393 平均值 (SD)	培塞利珠单抗 200 mg + MTX – 安慰剂 + MTX 平均差异
mTSS			
第 52 周	2.8 (7.8)	0.4 (5.7)	-2.4
Erosion 评分			
第 52 周	1.5 (4.3)	0.1 (2.5)	-1.4
JSN 评分			
第 52 周	1.4 (5.0)	0.4 (4.2)	-1.0

mTSS和侵蚀评分的p值<0.001, JSN评分的p值≤0.01。协方差分析(ANCOVA)适用于每个计量相对基线的秩变化,以区域和治疗作为因素,秩基线作为协变量。

RA-I中,最初被随机分配接受活性治疗的783例患者中,508例完成了为期52周的安慰剂对照治疗,并进入了开放性扩展研究。在完成至少2年培塞利珠单抗治疗(RA-I和开放性扩展研究)且在2年时间点有可评价数据的449例患者的亚组中,关节损伤进展的持续抑制得到证实。

身体机能应答和健康相关结局

在RA-I和RA-II研究中,与安慰剂相比,培塞利珠单抗治疗患者从第1周到研究结束身体机能(通过健康评估问卷-残疾指数(HAQ-DI)评估)和疲倦状况(疲劳)(通过疲劳评估量表(FAS)报告)均有显著改善。在两项临床试验中,据报告,培塞利珠单抗治疗患者在SF-36 身体和精神总评分以及所有领域评分方面均有显著较大改善。身体机能和HRQoL的改善在RA-I的开放性扩展研究中持续2年时间。与安慰剂相比,培塞利珠单抗治疗患者在工作效率调查方面有统计学显著改善。

DoseFlex 临床试验

在一项临床试验中(开始的18周为开放导入期,随后的16周为随机、双盲、安慰剂对照),在根据ACR标准诊断为活动性类风湿关节炎并对MTX应答不充分的成人患者中评估2种培塞利珠单抗给药方案(200 mg每2周1次和400 mg每4周1次)与安慰剂相比的有效性和安全性。

在最初的开放标签期间,患者在第0、2、4周接受负荷剂量培塞利珠单抗400 mg,然后给予培塞利珠单抗200 mg每2周1次。第16周时的应答者(达到ACR20)在第18周被随机分配至培塞利珠单抗200 mg每2周1次组、培塞利珠单抗400 mg每4周1次组以及安慰剂联合MTX组,进行额外16周的试验(试验总时长:34周)。在活性导入期后,3组的临床应答均衡(第18周时,ACR 20: 83-84%)。

研究的主要终点是第34周时ACR 20应答者的比率。第34周时的结果见表5。第34周，两种培塞利珠单抗给药方案均表现出持续优于安慰剂组的临床应答，差别具有统计学意义。对于培塞利珠单抗200 mg每2周1次以及400 mg每4周1次的给药方案，2组均达到了ACR 20终点指标。

表 5 DoseFlex 临床试验第 34 周时的 ACR 应答

第 0 周到第 16 周 治疗方案	第 0、2、4 周给予培塞利珠单抗 400 mg + MTX，此后 200 mg 每 2 周 1 次 + MTX		
第 18 到 34 周， 随机双盲治疗方案	安慰剂 + MTX N=69	培塞利珠单抗 200 mg 每 2 周一次 + MTX N=70	培塞利珠单抗 400 mg 每 4 周 1 次 + MTX N=69
ACR 20 P 值 *	45% N/A	67% 0.009	65% 0.017
ACR 50 P 值*	30% N/A	50% 0.020	52% 0.010
ACR 70 P 值 *	16% N/A	30% 0.052	38% 0.005

N/A: 不适用

*培塞利珠单抗200 mg vs.安慰剂以及培塞利珠单抗400mg vs.安慰剂比较的Wald P值是根据逻辑回归模型估计，该模型以治疗为因子。

免疫原性

在RA安慰剂对照试验中，至少1次检测到抗培塞利珠单抗抗体的患者总百分比为9.6%。约三分之一抗体阳性患者的抗体在体外具有中和活性。合用免疫抑制剂（MTX）患者的抗体生成率低于基线时未服用免疫抑制剂的患者。抗体形成伴有药物血浆浓度降低，且在一些患者中，疗效也有所减弱。

在2项长期（暴露长达5年）开放性研究中，至少一次检测到抗培塞利珠单抗抗体的患者总百分比为13%（8.4%的患者总体有一过性的抗体形成，另有4.7%患者有持续的抗培塞利珠单抗抗体形成）。伴有药物血浆浓度持续降低的抗体阳性患者的总百分比估计有9.1%。与安慰剂对照研究相似，某些患者出现的抗体阳性伴有疗效降低。

基于III期研究数据的药代动力学模型预测，按照推荐剂量方案（负荷剂量后，200 mg每2周1次），如不和MTX合用，约15%患者在用药6个月后发现抗体。这一百分比随着合用MTX治疗剂量的增高而降低。这些数据与观察到的数据一致。

以 ELISA 法测定抗培塞利珠单抗抗体时，检测结果为阳性的患者百分比数据高度依赖于检测方法的灵敏性和特异性。此外，检测得出的抗体发生率可能会受到一些因素的影响，包括标本处理、标本采集时间、合并用药以及基础疾病。

因此，不适于将本品的抗体产生率和其他 TNF 拮抗剂进行比较。

【药理毒理】

药理作用

TNF α 是一种在炎症过程中具有关键作用的促炎细胞因子。培塞利珠单抗可选择性中和人 TNF α ，但不中和淋巴毒素 α (TNF β)。

培塞利珠单抗可剂量依赖性的中和与膜相关和可溶性的人 TNF α 。

毒理研究

遗传毒性

本品 Ames 试验、人外周血淋巴细胞染色体畸变试验和小鼠骨髓微核试验结果阴性。

生殖毒性

培塞利珠单抗与小鼠或大鼠 TNF α 不发生交叉反应，因此采用与培塞利珠单抗相似的啮齿类抗鼠 TNF α 聚乙二醇化 Fab 片段 (cTN3 PF) 开展大鼠生殖毒性研究。大鼠每周两次静脉注射 cTN3 PF 剂量达 100mg/kg，未见对雄雌大鼠的生育力和一般生殖能力有明显影响。孕大鼠静脉注射 cTN3 PF 100mg/kg (按体表面积计约为推荐人体剂量每 4 周 400mg 的 2.4 倍)，未观察到对发育有明显毒性。

致癌性

尚未进行长期动物试验评估本品的潜在致癌性。

【药代动力学】

本品血浆浓度大体与剂量呈比例。类风湿关节炎患者的药代动力学与健康受试者一致。

吸收

皮下给药后 54 到 171 小时本品的血浆浓度达到峰值。与静脉给药相比，本品皮下给药的生物利用度 (F) 约为 80% (76%到 88%)。

分布

类风湿关节炎患者的群体药代动力学研究中，表观分布容积 (V/F) 估计为 8.011。

生物转化和清除

聚乙二醇化就是将 PEG 聚合物共价结合到肽上，从而通过多种机制，包括

减少肾脏清除、减少蛋白质水解和减少免疫原性来延长循环中清除时间。为了延长 Fab' 终末血浆清除半衰期，本品是和 PEG 结合的抗体 Fab' 片段，与全抗体产品具有可比性。所有试验剂量下，其终末清除相半衰期 ($t_{1/2}$) 约为 14 天。

类风湿关节炎群体药代动力学分析表明，皮下给药后清除率估计为 21.0 ml/h，个体之间的变异率为 30.8% (CV)，周期间变异为 22.0%。本品抗体的形成会导致清除率增加约 3 倍。与 70kg 的个体相比，体重 40kg 和 120kg 的 RA 患者的清除率分别低 29% 和高 38%。

Fab' 片段包含蛋白化合物，通过蛋白水解降解为肽和氨基酸。解离后的 PEG 成分被快速从血浆中清除，肾脏排出的程度尚不清楚。

特殊人群

肾功能损伤

尚未进行特殊的临床试验来评价肾功能损伤对本品或其 PEG 基团药代动力学的影响。然而，基于轻度肾功能损伤受试者的群体药代动力学分析表明，对肌酐清除率没有影响。尚无足够依据为中度和重度肾功能损伤患者提供推荐剂量。本品 PEG 片段的药代动力学研究以期基于肾脏功能进行，但尚未进行肾功能损伤患者的评价。

肝功能损伤

尚未进行特殊的临床试验来评价肝功能损伤对本品药代动力学的影响。

老年患者 (≥ 65 岁)

尚未进行老年患者的特殊临床试验。但在一项 65 岁及以上，最大年龄为 83 岁的 78 例 (占总人数的 13.2%) 类风湿关节炎患者的群体药代动力学分析中未观察到年龄的影响。

性别

性别对本品的药代动力学没有影响。由于清除率会随着体重的减轻而降低，总体而言本品在女性中的全身暴露某种程度可能稍高。

药代动力学/药效学关系

根据 II 期和 III 期临床试验数据，建立了给药间隔期间的平均血浆浓度 (C_{avg}) 和药效 (定义为 ACR20 应答) 之间的群体暴露-应答关系。产生半数最大 ACR20 应答 (EC50) 的典型的 C_{avg} 是 17 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 10-23 $\mu\text{g/ml}$)。

【贮藏】

冷藏保存（2°C-8°C），不得冷冻。

将预填充注射器置于外盒内，以避光保存。

【包装】

带柱塞（溴丁基橡胶）的 1 ml 预填充注射器（ I 型玻璃），含 200 mg 培塞利珠单抗。

包装规格：200 mg（1ml）/支，预填充注射器，2 支/盒（含 2 个酒精棉片）

【有效期】

24 个月

【执行标准】

进口药品注册标准号：

【批准文号】

【生产企业】

企业名称：UCB Pharma SA

原液生产厂：Sandoz GmbH

生产地址：Biochemiestraße 10, A-6250 Kundl, Austria

成品生产厂：Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

生产地址：Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Germany

国内联系单位：优时比贸易（上海）有限公司

电 话：021-23210288

传 真：021-23210399

免费咨询热线：800 820 6339