

核准日期：2021 年 4 月 30 日

修订日期：

萨特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

【药品名称】

通用名称：萨特利珠单抗注射液

商品名称：安适平®；Enspryng®

英文名称：Satralizumab Injection

汉语拼音：Satalizhu Dankang Zhusheye

【成份】

活性成份：萨特利珠单抗

辅料：组氨酸、门冬氨酸、精氨酸、泊洛沙姆 188 和注射用水。

【性状】

本品为无色至浅黄色液体。

【适应症】

本品用于≥12 岁青少年（参见【儿童用药】）及成人患者水通道蛋白 4（AQP4）抗体阳性的视神经脊髓炎谱系疾病（NMOSD）的治疗。

【规格】

120 mg (1ml)/支

【用法用量】

萨特利珠单抗首次给药之前的评估

乙型肝炎病毒筛查

在开始使用本品之前，应进行乙肝病毒（HBV）筛查。本品禁用于通过表面抗原 [HBsAg] 和抗 HBV 检测结果阳性而确诊的活动性 HBV 患者。对于 HBsAg 阴性、乙肝核心抗体阳性 [HBcAb +] 或 HBV 携带者 [HBsAg +]，在开始本品治疗前和治疗期间请咨询肝病专家（参见【禁忌】和【注意事项】）。

结核病筛查

在开始使用本品治疗之前，应评估活动性结核病并检测潜伏性感染。对于无适当治疗史的活动性结核病或结核病筛查阳性患者，在开始使用本品治疗之前，应咨询传染病专家（参见【禁忌】和【注意事项】）。

肝转氨酶筛查

在开始使用本品治疗之前，应评估肝转氨酶和血清胆红素（参见【注意事项】）。

天冬氨酸氨基转移酶（AST）或丙氨酸氨基转移酶（ALT）水平高于 1.5 倍正常值上限（ULN）的患者，应慎用本品。

疫苗接种

由于在本品治疗期间不建议接种减毒活疫苗或活疫苗，因此应在开始使用本品之前至少 4 周根据免疫指南完成所有活疫苗或减毒活疫苗接种，并尽可能在开始使用本品之前至少 2 周完成所有灭活疫苗接种（参见【注意事项】）。

推荐剂量

仅供皮下注射给药。

在每次使用本品之前，如果怀疑患有活动性感染（包括局部感染），建议患者咨询专业医护人员（HCP）。如果存在活动性感染，患者需延迟本品的用药，直至感染得到控制（参见【注意事项】）。

本品的推荐负荷剂量为在第 0、2 和 4 周进行前三次皮下注射给药，每次 120 mg，之后每 4 周给予一剂 120 mg 维持剂量。

延迟或遗漏给药

如果因肝酶升高以外的任何原因遗漏一针，应按照表 1 所述补用。

表 1 延迟或遗漏给药的推荐剂量

末次给药	延迟或遗漏给药的推荐剂量
维持期少于 8 周或遗漏一次负荷剂量	尽快皮下注射 120 mg，不要等到下一次计划给药。 <u>维持期</u> 延迟或遗漏给药后，将给药时间表重置为每 4 周一次。 <u>负荷期</u> 如果第二次负荷剂量延迟或遗漏，尽快给药，并在 2 周后给予第三次（即最后一次）负荷剂量。 如果第 3 次负荷剂量延迟或遗漏，尽快给药，并在 4 周后给予第 1 次维持剂量。
≥ 8 周至 < 12 周	在第 0* 和 2 周皮下注射 120 mg，随后每 4 周一次皮下注射 120 mg。

≥ 12 周	在第 0*、2、4 周皮下注射 120 mg，随后每 4 周一次皮下注射 120 mg。
--------	--

* “0 周”是指遗漏给药后的第一次给药时间。

重要给药说明

使用本品时，应在 HCP 的指导下由患者自行皮下注射给药。经过适当的皮下注射技术培训后，如果 HCP 认为合适，患者可自行注射或由患者的看护人进行萨特利珠单抗给药。

如果患者出现严重过敏反应症状，应立刻就医，在经 HCP 评估前不得再次给药（参见【禁忌】和【注意事项】）。

使用前，从冰箱内取出预充式注射器，放在包装盒外，室温放置 30 分钟。请勿用任何其他方式对本品进行加热。

给药前肉眼检查溶液是否有不溶性微粒和变色。萨特利珠单抗注射液应为澄清的无色至浅黄色液体。如果本品溶液浑浊、变色或有微粒，或预充式注射器的任何部分看上去有破损，请勿使用。

指导患者注入注射器内的全部剂量（1 mL），该注射器内含 120 mg 萨特利珠单抗。

在腹部或大腿处皮下注射本品。每次给药时轮换注射部位。不要选择有痣、瘢痕或皮肤有压痛、擦伤、发红、发硬或破损的部位进行注射。

治疗期间的安全性监测

肝酶异常

应在本品治疗的前 3 个月内每 4 周监测一次 ALT 和 AST 水平，随后一年每 3 个月监测一次，之后根据临床指征进行监测（参见【注意事项】）。

如果 ALT 或 AST 升高超过 ULN 的 5 倍，请按以下方式停用本品：

- 如果伴有胆红素升高，应停用本品，并且不建议重新启用本品。
- 如果不伴有胆红素升高至 ULN 以上，则当 ALT 或 AST 水平恢复至正常范围且对患者进行获益-风险评估后，可以根据表 2 中的方案重新开始本品的治疗。

表 2 肝转氨酶升高后重新开始治疗的推荐剂量

末次给药	重新开始治疗的推荐剂量
<12 周	以 120 mg 剂量重新开始皮下注射，每 4 周一次。
≥12 周	在第 0*、2 和 4 周以 120 mg 剂量重新开始皮下注射，随后以 120 mg 剂量每 4 周给药一次。

* “0周”是指遗漏给药后第一次给药的时间。

如重新开始治疗，必须密切监测肝脏参数，而且后续观测到 ALT/AST 和/或胆红素高于 ULN 时，应停用本品，并且不建议再次重新开始治疗。

中性粒细胞计数

开始治疗后监测中性粒细胞 4-8 周，随后按临床确定的常规间隔进行监测。如果中性粒细胞计数低于 $1.0 \times 10^9/L$ 并经重复检测确认，则应中断本品治疗直到中性粒细胞计数 $> 1.0 \times 10^9/L$ （参见【注意事项】）。

【不良反应】

临床试验

AQP4 抗体阳性的 NMOSD 成年患者

由于临床研究是在各种不同的条件下开展的，因此无法对某种药物的临床研究中所观察到的不良反应发生率和另一种药物的临床研究中所观察到的不良反应发生率进行直接比较，而且可能无法反映临床实践中观察到的不良反应发生率。

在两项随机、安慰剂对照临床试验（研究 1 对未同时使用免疫抑制疗法（IST）的萨特利珠单抗进行了评估，研究 2 对同时使用 IST 的萨特利珠单抗进行了评估）中对萨特利珠单抗的安全性进行了评价。研究 1 中纳入了 41 例接受萨特利珠单抗治疗的 AQP4 抗体阳性的患者，研究 2 中纳入了 26 例接受萨特利珠单抗治疗的 AQP4 抗体阳性的患者（参见【临床试验】）。在双盲、对照治疗期内，研究 1 和研究 2 中萨特利珠单抗治疗的中位暴露时间分别约为 2 年和 3 年。研究 1 和研究 2 中安慰剂治疗的中位暴露时间约为 1 年。

在研究 1 和研究 2 中不良反应发生于 $>5\%$ 的萨特利珠单抗治疗患者、且发生率高于接受安慰剂患者的不良反应分别见表 3 和表 4。最常见的不良反应（在任一项研究的萨特利珠单抗治疗组中的发生率 $\geq 15\%$ ）为鼻咽炎、头痛、上呼吸道感染、胃炎、皮疹、关节痛、四肢疼痛、疲乏和恶心。

表 3 研究 1 中有≥4 例萨特利珠单抗治疗患者发生，且发生率高于安慰剂的不良反应

不良反应	萨特利珠单抗 (N = 41) %	安慰剂 (N = 23) %
皮疹	17	0
关节痛	17	0
四肢疼痛	15	9
疲乏	15	4
恶心	15	9
鼻咽炎	12	4
瘙痒	10	0
抑郁	10	0
蜂窝织炎	10	0
中性粒细胞减少症	10	4
血肌酸磷酸激酶升高	10	4
跌倒	10	4

表 4 研究 2 中有≥3 例萨特利珠单抗治疗患者发生，且发生率高于安慰剂的不良反应

不良反应	萨特利珠单抗 + IST (N = 26) %	安慰剂 + IST (N = 26) %
鼻咽炎	31	15
头痛	27	12
上呼吸道感染	19	12
胃炎	15	0
关节痛	12	0
咽炎	12	8

注射相关反应

在研究1和研究2中，接受萨特利珠单抗治疗的患者中有9%报告了注射相关反应，而接受安慰剂的患者为8%。在萨特利珠单抗治疗患者中，这些反应的严重程度主要为轻度至中度，且大多数在注射后24小时内发生。最常报告的全身症状为腹泻。报告的局部注射部位反应为瘙痒、注射部位反应和皮肤肿块。

感染

在研究1中，萨特利珠单抗治疗患者中的感染率为51例患者/100患者年（95%CI： 32, 78），而接受安慰剂的患者中为108例患者/100患者年（95%CI： 52, 199）。萨特利珠单抗治疗患者中的严重感染发生率为5例患者/100患者年（95%CI： 1, 14），而接受安慰剂

的患者中为4例患者/100患者年（95%CI： 0, 21）。

在研究2中，萨特利珠单抗治疗患者中的感染率为168例患者/100患者年（95%CI： 100, 265），而安慰剂治疗患者中为143例患者/100患者年（95%CI： 83, 229）。萨特利珠单抗治疗患者中的严重感染发生率为4例患者/100患者年（95%CI： 1, 15），而接受安慰剂的患者中为10例患者/100患者年（95%CI： 2, 28）。

实验室检查异常

中性粒细胞计数减少

在研究1中，萨特利珠单抗治疗患者中有10%的患者出现了中性粒细胞计数 $<1\times 10^9/L$ ，而安慰剂治疗患者中则有9%的患者发生。在研究2中，萨特利珠单抗治疗患者中有15%出现了中性粒细胞计数 $<1\times 10^9/L$ ，而安慰剂治疗患者中则有4%的患者发生。在研究1中，有1例接受萨特利珠单抗治疗的患者出现了中性粒细胞计数 $<0.5\times 10^9/L$ ，在研究2中，有1例患者因中性粒细胞减少而停用萨特利珠单抗。

血小板计数减少

在研究1中，萨特利珠单抗治疗患者中有26%的患者血小板计数从基线的正常水平变为低于正常值下限（LLN），而接受安慰剂的患者中则有5%的患者发生。在研究2中，萨特利珠单抗治疗患者中有35%的患者血小板计数从基线的正常水平变为低于LLN，而接受安慰剂的患者中则有17%的患者发生。未见血小板计数降至 $<50\times 10^9/L$ 的患者。

肝酶升高

在研究1中，萨特利珠单抗治疗患者中分别有43%和25%的患者出现ALT或AST从基线正常水平变为高于ULN，而接受安慰剂的患者中则分别为13%和9%。在研究2中，萨特利珠单抗治疗患者中分别有8%和8%的患者出现ALT或AST从基线正常水平变为高于ULN，而接受安慰剂的患者中则分别为12%和19%。

合并研究1和研究2后，萨特利珠单抗治疗患者中有3%的患者出现ALT或AST升高至 $>3\times ULN$ ，而安慰剂治疗患者中没有患者出现这一情况。这些肝酶升高与总胆红素升高无关。在研究2中，1例接受萨特利珠单抗的患者在开始治疗4周后观察到了ALT升高至 $>5\times ULN$ ，在萨特利珠单抗停用78天后恢复至正常水平。

血脂异常

在研究1和研究2中，萨特利珠单抗治疗患者中分别有12%和15%的患者出现了总胆固

醇升高至>7.75 mmol/L (300 mg/dl)，而接受安慰剂的患者中没有患者出现这一情况。

在研究1和研究2中，萨特利珠单抗治疗患者中分别有27%和12%的患者出现了甘油三酯升高至>3.42 mmol/L (300 mg/dl)，而接受安慰剂的患者中则分别为13%和8%。

纤维蛋白原水平

在研究1中，萨特利珠单抗治疗患者中的纤维蛋白原中位下降百分比为38%，而在接受安慰剂的患者中则为5%。在研究2中，萨特利珠单抗治疗患者中的纤维蛋白原中位下降百分比为33%，而在接受安慰剂的患者中则为0%。

补体水平

在研究1中，萨特利珠单抗治疗患者中补体C3和C4水平的中位下降百分比分别为23%和50%，而接受安慰剂的患者中则分别为0%和1%。在研究2中，萨特利珠单抗治疗患者中补体C3和C4水平的中位下降百分比分别为20%和53%，而接受安慰剂的患者中则分别为0%和1%。

体重

合并研究1和研究2后，萨特利珠单抗治疗患者中有30%的患者体重相对基线增加至少7%，而接受安慰剂的患者中这一比例为8%。

萨特利珠单抗治疗患者中有6%的患者体重相对基线增加至少15%，而接受安慰剂的患者中这一比例为4%。

免疫原性

与所有治疗用蛋白相同，本品可能具有免疫原性。抗体产生情况的检测高度依赖于分析方法的灵敏度和特异性。另外，分析中观测到的抗体（包括中和抗体）阳性率可能受到多种因素的影响，例如分析方法、样本处理、样本采集时间、合并用药和基础疾病。因此，对下述研究中的抗萨特利珠单抗抗体发生率和其他研究或其他制剂的抗体发生率进行比较可能会产生误导。

在研究1和研究2的双盲期，接受萨特利珠单抗的患者中分别有73%和38%的患者观察到抗药抗体（ADA）。尚不清楚这些ADA中和萨特利珠单抗结合的能力。体重更高和暴露量更低的患者更可能出现ADA（与IST治疗无关）。ADA阳性患者的暴露量较低。尽管未发现抗萨特利珠单抗抗体的产生会影响萨特利珠单抗在这些患者中的疗效，但

可用数据十分有限，无法得出明确的结论。免疫原性对安全性没有临床相关影响。根据现有信息，对于产生 ADA 的患者，既不需要中断给药也不需要调整剂量。

青少年患者：研究 2 在双盲期纳入了 7 例青少年患者。在双盲期，接受安慰剂的 3 例患者中，2 例报告了 7 起不良事件。在接受萨特利珠单抗治疗的 4 例患者中，3 例报告了 21 起不良事件。7 例患者间报告的不良事件均不相同。所有不良事件均为轻度，未报告严重不良事件，不良事件均痊愈或好转。报告 1 次以上的不良事件为注射相关反应、头痛、头晕、鼻炎和血清铁蛋白降低，其中，仅注射相关反应被研究者评估为与研究药物有关。无青少年患者由于不良事件而退出研究治疗。

【禁忌】

本品禁用于以下患者：

- 已知对萨特利珠单抗或任何非活性成分过敏（参见【注意事项】）。
- 活动性乙型肝炎感染（参见【注意事项】）。
- 活动性或未接受治疗的潜伏性结核（参见【注意事项】）。

【注意事项】

感染

在接受包括本品在内的白介素-6（IL-6）受体拮抗剂治疗的患者中曾观察到感染风险的增加，包括严重和潜在致死性感染。

在一项随机临床试验（研究 1）中，接受萨特利珠单抗治疗但未接受其他长期免疫抑制剂治疗的患者中最常见的且发生率高于接受安慰剂患者的感染为鼻咽炎（12%）和蜂窝织炎（10%）。在同时接受另一种免疫抑制剂治疗的患者中最常见的且发生率高于接受安慰剂患者的感染为鼻咽炎（31%）、上呼吸道感染（19%）和咽炎（12%）。

有活动性感染（包括局部感染）的患者须延迟本品用药，直至感染得到控制。

乙肝病毒（HBV）再激活

在使用其他免疫抑制治疗时曾观察到 HBV 再激活的风险。临床研究中排除了患有慢性 HBV 感染的患者。在开始使用本品治疗之前，须对所有患者进行 HBV 筛查。活动性肝炎患者不得使用本品。对于 HBV[HBsAg +]慢性携带者或 HBsAg 阴性和 HB 核心抗体 [HBcAb +]阳性的患者在开始使用本品之前和治疗期间，应咨询肝病专家。

结核病

在接受其他 IL-6 受体拮抗剂治疗的患者中曾出现结核病。在开始本品治疗前，应对患者进行结核病风险因素评估和潜伏性感染检查。对于有潜伏性或活动性结核病史且无法确定是否接受过足够疗程治疗的患者，以及潜伏性结核病检测呈阴性反应但有结核感染风险因素的患者，应在开始本品之前考虑抗结核治疗。在开始治疗之前，应就是否需要启动适当的抗结核治疗咨询传染病专家。即使最初的结核病检测结果为阴性，也应对接受本品治疗的患者监测结核病症状和体征。

疫苗接种

由于尚未确定临床安全性，因此本品给药期间不应同时接种活疫苗和减毒活疫苗。应在开始使用本品之前至少 4 周根据免疫指南完成所有活疫苗或减毒活疫苗接种，并尽可能在开始使用本品之前至少 2 周完成所有灭活疫苗接种。

肝酶升高

在接受本品治疗的患者中，曾观察到肝酶轻度和中度升高，且发生率高于接受安慰剂的患者（参见【不良反应】）。

应在治疗的前 3 个月内每 4 周监测一次 ALT 和 AST 水平，随后一年每 3 个月监测一次，之后根据临床指征进行监测（参见【用法用量】）。

中性粒细胞计数减少

在接受本品治疗的患者中，曾观察到中性粒细胞计数减少，且发生率高于安慰剂（参见【不良反应】）。

开始治疗后监测中性粒细胞 4-8 周，随后按临床确定的常规间隔进行监测（参见【用法用量】）。

超敏反应

其他 IL-6 受体拮抗剂治疗曾发生过超敏反应，包括皮疹、荨麻疹和致死性速发过敏反应。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期用药

风险概述

妊娠女性使用本品相关的发育风险的数据有限。在动物生殖研究中，以最高达 50 mg/kg/周的剂量给予萨特利珠单抗后，妊娠猴及其子代动物中未见母体或胎仔发育方面的不良作用。

在适应症人群中，重大出生缺陷和流产的背景风险尚不清楚。

临床注意事项

胎儿/新生儿不良反应

单克隆抗体跨胎盘转运量会随着妊娠的进程而逐渐增加，而且妊娠后期的转运量最高。在对宫内暴露于本品的婴儿接种活疫苗或减毒活疫苗前，应考虑风险和获益（参见【注意事项】）。

哺乳期用药

风险概述

尚无关于人乳中是否存在萨特利珠单抗、萨特利珠单抗对母乳喂养婴儿的影响或萨特利珠单抗对产奶影响的信息。人 IgG 可分泌至人乳中，但不清楚是否可被婴儿吸收。哺乳期用药应权衡哺乳对婴儿发育和健康的益处，母亲对本品的临床需求以及本品或母亲基础疾病对哺乳期婴儿的任何潜在不良作用。

【儿童用药】

本品在 ≥ 12 岁青少年患者中已知的临床经验有限。临床研究仅在 7 例 ≥ 12 岁青少年患者中研究了本品的安全性和有效性。4 例 ≥ 12 岁的青少年患者使用本品，3 例 ≥ 12 岁的青少年患者使用安慰剂（参见【临床试验】）。

尚未在年龄 < 12 岁的儿科人群中研究本品的安全性和有效性。

【老年用药】

本品临床研究中纳入的 65 岁及以上患者例数尚不足以确定其疗效与年轻患者是否存在不同。但是，NMOSD 患者的群体药代动力学分析未显示年龄对萨特利珠单抗的药代动力学存在影响（参见【药代动力学】）。总体而言，由于老年患者肝脏、肾脏或心脏功能降低的发生率更高，伴随疾病或其他药物治疗的比例也更高，所以萨特利珠单抗给药应谨慎。

【药物相互作用】

尚未对萨特利珠单抗进行正式的药物相互作用研究。

根据现有数据的群体药代动力学分析，尚不确定常用小分子药物对萨特利珠单抗药代动力学的影响。

在研究1和研究2中观测到的本品治疗导致的IL-6信号转导抑制（相比基线低水平）对各种经CYP450酶类代谢的合并用药的暴露量预计有轻微影响。但这些发现的临床意义尚不清楚。

【药物过量】

尚无NMOSD患者药物过量的经验。在一项I期研究中，健康成年志愿者接受高达240 mg剂量的萨特利珠单抗单次皮下给药时，未观察到严重或重度不良事件。

如果发生药物过量，应密切监测患者，对症治疗，并根据需要采取支持性措施。

【临床试验】

AQP4 抗体阳性的 NMOSD 成年患者

两项研究证实了本品治疗 NMOSD 成年患者的疗效。研究 1 是一项随机（2:1）、安慰剂对照试验，共有 95 例未合并使用 IST 的患者，其中 64 例患者为 AQP4 抗体阳性，31 例患者为 AQP4 抗体阴性。

研究 2 是一项随机（1:1）、安慰剂对照试验，共有 76 例合并使用 IST 的成人患者，其中 52 例患者为 AQP4 抗体阳性，24 例患者为 AQP4 抗体阴性。

患者符合以下入选标准：

1. 研究 1：在过去 12 个月内有 1 次复发的临床证据
2. 研究 2：在过去 2 年中至少有 2 次复发的临床证据，其中至少 1 次必须在最近一年内发生
3. EDSS 评分为 0-6.5（两项研究）
4. 研究 1：如果先前在每种疗法的规定时间间隔内接受过 IST 治疗，则排除该患者
5. 研究 2：下述其中一种基线治疗必须在基线前以稳定剂量单药治疗了 8 周：硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯、口服皮质类固醇

在研究 1 中，41 例 AQP4 抗体阳性的成年患者被随机分配并接受了萨特利珠单抗治疗，23 例接受了安慰剂治疗。萨特利珠单抗治疗组中女性占 76%，安慰剂组中女性占 96%。两个治疗组的其余基线人口统计学特征保持平衡。平均年龄为 44 岁。50% 为白人，22% 为黑人或非裔美国人，20% 为亚裔。平均 EDSS 评分为 3.8。

在研究 2 中，26 例 AQP4 抗体阳性成年患者被随机分配并接受了萨特利珠单抗治疗，26 例接受了安慰剂治疗。在试验期间，所有患者均同时接受硫唑嘌呤（42%）、口服皮质类固醇（52%）或吗替麦考酚酯（6%）的治疗。治疗组之间的基线人口统计学和疾病特征保持平衡。研究人群 100% 为女性。46% 的患者为白人，52% 为亚裔。平均年龄为 46 岁。平均 EDSS 评分为 4.0。

由临床终点委员会（CEC）对所有可能的复发进行盲态裁定。这 2 项研究的主要有效性终点为至首次 CEC 确认的复发的时间。

在研究 1 中，与接受安慰剂的患者相比，萨特利珠单抗治疗患者至首次 CEC 确认的复发的时间显著更长（风险降低 55%；风险比为 0.45； $p = 0.0184$ ）。AQP4 抗体阳性人群中的风险降低了 74%，风险比为 0.26， $p = 0.0014$ （表 5；图 1）。没有证据表明 AQP4 抗体阴性患者可以获益。

在研究 2 中，与接受安慰剂的患者相比，萨特利珠单抗治疗患者至首次 CEC 确认的复发的时间显著更长（风险降低 62%；风险比为 0.38； $p = 0.0184$ ）。AQP4 抗体阳性人群中的风险降低了 78%，风险比为 0.22， $p = 0.0143$ （表 5；图 2）。没有证据表明 AQP4 抗体阴性患者可以获益。

表 5 研究 1 和研究 2 中 AQP4 抗体阳性 NMOSD 患者的疗效结果

	研究 1		研究 2	
	萨特利珠单抗 N=41	安慰剂 N=23	萨特利珠单抗 + IST* N= 26	安慰剂 + IST N=26
至临床终点委员会（CEC）确认的复发的时间（主要疗效终点）				
发生复发的患者数量 (%)	9 (22)	13 (56.5)	3 (11.5)	11 (42.3)
风险比 (95% CI)	0.26 (0.11, 0.63)		0.22 (0.06, 0.82)	
p 值	0.0014		0.0143	
风险降低	74%		78%	
96 周时研究方案定义的未复发的患者比例	76.5%	41.1%	91.1%	56.8%

* IST = 免疫抑制治疗

图 1 研究 1: ITT 人群中 AQP4 抗体阳性患者在随机对照阶段的至首次 CEC 确认的 NMOSD 复发的时间

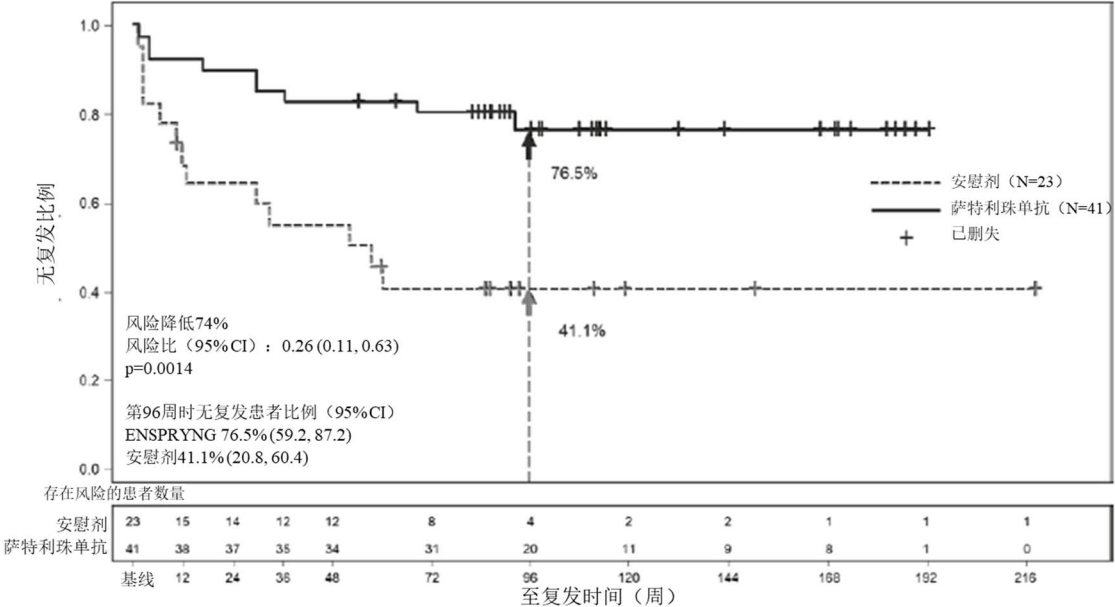
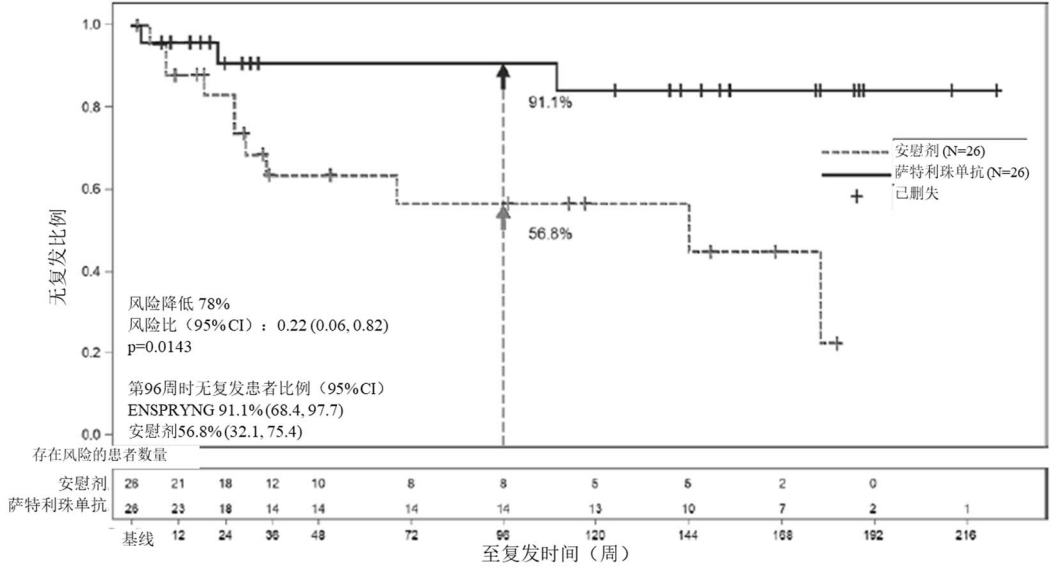


图 2 研究 2: ITT 人群中 AQP4 抗体阳性患者在随机对照阶段的至首次 CEC 确认的 NMOSD 复发的时间



青少年患者: 研究 2 中, 已在少量≥ 12 岁的青少年患者中研究了本品的安全性和有效性, 共 7 例青少年患者入组了临床研究, 其中 4 例接受了萨特利珠单抗治疗, 3 例接受了

安慰剂治疗。安慰剂组的 3/3 例青少年患者（1 例方案定义的疾病复发）和萨特利珠单抗组的 1/4 例青少年患者（1 例方案定义的疾病复发）发生了临床复发。

【药理毒理】

药理作用

萨特利珠单抗治疗 NMOSD 的确切作用机制尚不清楚，但推测可能是与通过结合可溶性和膜结合性 IL-6 受体（IL-6R）而抑制 IL-6 介导的信号传导有关。

毒理研究

遗传毒性

未开展萨特利珠单抗的遗传毒性试验。萨特利珠单抗为抗体，预计不会与 DNA 产生直接作用。

生殖毒性

猴每周一次、连续 26 周皮下注射萨特利珠单抗 2、10、50 mg/kg，未见对精子、动情周期和雌雄生殖器官的影响，高剂量下的血浆暴露量（ C_{ave} ）约相当于人推荐每月维持剂量 120 mg 的 100 倍。

猴于整个妊娠期每周一次皮下注射萨特利珠单抗 2、50 mg/kg（母体的血浆暴露量（ C_{ave} ）分别约相当于人推荐每月维持剂量 120 mg 的 3 倍、100 倍），对子代的出生后发育未见不良影响，但是在两个剂量下子代的免疫功能均受到损害。

猴于整个妊娠期给予萨特利珠单抗，萨特利珠单抗会排泄至哺乳期猴的乳汁中。

致癌性

未开展萨特利珠单抗的致癌性试验。

【药代动力学】

单次给药

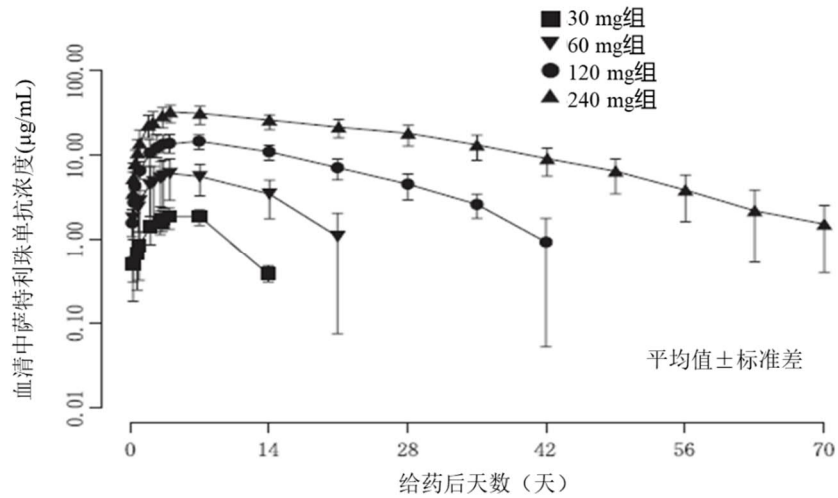
对日本健康成人腹部单次皮下注射萨特利珠单抗 30、60、120、240 mg 时的药代动力学参数如表 6 所示。血清中萨特利珠单抗浓度经时变化情况如图 3 所示。 C_{max} 以及 AUC 以高于剂量比的比例增加。

表 6 单次皮下注射萨特利珠单抗时的药代动力学参数

给药量 [N=例 数]	AUC _{inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{天}/\text{mL}$)	AUC _{last} ($\mu\text{g} \cdot \text{天}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (天)	t _{1/2} (天)
30 mg [N=6]	20.2 (未计算) [1]	16.1 (34.5) [6]	1.94 (22.2) [6]	5.50 (3.33-7.02) [6]	3.81 (未计算) [1]
60 mg [N=6]	105 (46.3) [4]	81.3 (55.6) [6]	6.33 (44.3) [6]	4.00 (3.33-7.02) [6]	5.26 (32.1) [4]
120 mg [N=12]	311 (23.9) [12]	307 (24.3) [12]	15.3 (17.7) [12]	6.99 (3.33-7.03) [12]	4.56 (32.7) [12]
240 mg [N=12]	987 (24.7) [12]	973 (23.9) [12]	33.7 (22.1) [12]	5.50 (3.00-14.0) [12]	6.58 (42.2) [12]

T_{max}: 中位数 (范围)、T_{max} 以外: 平均值 (变异系数、%)、[]: 参数计算例数

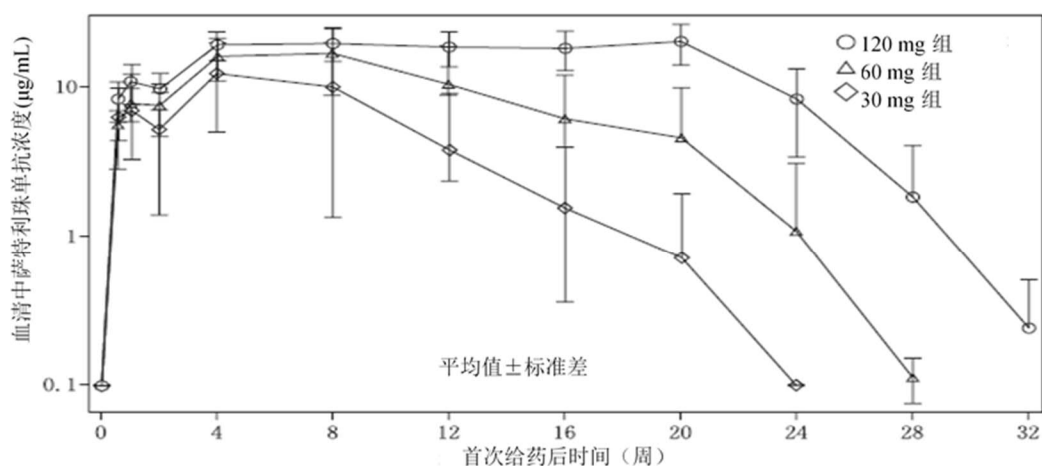
图 3 单次皮下注射萨特利珠单抗时的血清药物浓度经时变化情况



重复给药

在以日本类风湿关节炎患者为对象的日本国内 I 期研究中，在 0 周、2 周后、4 周后皮下注射萨特利珠单抗 120 mg，并在以后每隔 4 周皮下注射 30、60、120 mg。重复皮下注射至 16 周后的血清中萨特利珠单抗浓度经时变化情况如图 4 所示，120 mg 组首次给药后 4-8 周达到稳态，截至第 32 周（自给药结束开始 16 周后）时几乎所有受试者的血清中萨特利珠单抗浓度均低于定量下限（0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）。

图 4 对类风湿关节炎患者重复皮下注射萨特利珠单抗时的血清中萨特利珠单抗浓度经时变化情况



低于定量下限的样品按照定量下限的 1/2 统计

另外，在针对视神经脊髓炎谱系疾病患者的国际多中心III期研究中，在 0 周、2 周后、4 周后以及以后每隔 4 周皮下注射萨特利珠单抗 120 mg 时，给药 8 周后的 C_{min} 为 21.2 ± 9.05 $\mu\text{g/mL}$ （平均值 \pm 标准差）（日本人以及外国人数据）。

群体药代动力学分析

采用从健康成人以及视神经脊髓炎谱系疾病患者得到的血清中萨特利珠单抗浓度，进行群体药代动力学分析，分析结果表明，疾病类型、体重、剂型和有无抗萨特利珠单抗抗体是清除率（CL）的协变量。体重是中央室/外周室分布容积（ V_c 及 V_p ）、以及室间清除率（Q）的协变量。有无抗萨特利珠单抗抗体是生物利用度的协变量。对视神经脊髓炎谱系疾病患者，在 0 周、2 周后、4 周后以及以后每隔 4 周皮下注射萨特利珠单抗 120 mg 时，模拟稳态（52 周时）下的 C_{max} 以及 1 个给药间隔中的 AUC（ AUC_{0-28d} ）如表 7 所示。

表 7 视神经脊髓炎谱系疾病患者整体以及按照体重组分类的模拟稳态（52 周时）下的暴露量

人群	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-28d} (μg·天/mL)
总人群	154	31.5 (14.9)	737 (386)
体重组Q1 (39.4-57.3 kg)	52	44.4 (11.5)	1060 (316)
体重组Q2 (>57.3-75.0 kg)	52	32.2 (10.2)	756 (275)
体重组Q3 (>75.0-151.0 kg)	50	17.4 (8.19)	380 (206)

平均值（标准差）

吸收

对日本健康成人注射萨特利珠单抗 60 mg 以及 120 mg 时，皮下注射相对静脉注射时的生物利用度为 63.6%（90%置信区间：42.5%、95.3%）以及 69.4%（90%置信区间：56.4%、85.4%）。

【贮藏】

置于原始包装盒中，在 2°C-8°C 下避光冷藏。禁止冷冻。请勿振摇。

本品如未开封并保存在外包装盒内，从冰箱内取出后，可在低于 30°C 的环境下存放，并在 8 天内使用。取出后未使用的样品应丢弃。

【包装】

预充式注射器（PFS）

1 支/盒

【有效期】

24 个月

【执行标准】

JS20210016

【批准文号】

国药准字 SJ20210017

【药品上市许可持有人】

名 称：F. Hoffmann-La Roche Ltd

注册地址：Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland

【生产企业】

企业名称：Utsunomiya Plant of Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.

生产地址：16-3, Kiyohara Kogyodanchi, Utsunomiya, Tochigi, Japan

【包装厂】

包装厂名称：F. Hoffmann-La Roche Ltd

包装厂地址：Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

【境内联系机构】

名称：上海罗氏制药有限公司

地址：上海市浦东新区龙东大道 1100 号

咨询电话：800-820-8780（固话）或 400-820-8780（手机）（人工接听时间：工作日
周一至周五，09:00-17:00）

传真：021-50801800

网址：www.roche.com.cn

由于说明书更新较快，如需参阅最新批准的中文说明书，请访问罗氏中国网站：

<http://www.roche.com.cn>。