



采用无菌操作，抽取 1.3 mL 注射用水缓慢注入药瓶中进行复溶。缓慢摇动药瓶约 5 分钟，静置约 5 分钟，重复摇动和静置的操作，直至药品完全溶解。

将药液转移至 1.3 mL 注射器中，并立即使用。复溶后的溶液应该无颗粒且不浑浊。如果复溶后，药液不能立即使用，通常于 2~8°C 保存，并于 24 小时内使用，或储存在室温，并于 2 小时内使用。

应用一次性使用药液转移器取出 1.3 mL，然后换上注射针头进行皮下注射。

适合的注射部位：大腿上部、腹部、上臂或臀部。建议每次注射时选择不同的注射部位以避免局部酸痛。应避免在皮肤有淤青或皮疹的区域注射。应避免注射入瘢痕组织，因为这可能会导致药物暴露量不足。

注射后应立即丢弃残留药液。应根据当地要求，指导患者或其护理人员按照

本品提供了 24 周的安全性数据仅支持单次给药。

### 肝功能

轻度肝功能不全的患者无需调整剂量。但是，关于此类患者的临床经验有限。

### 肾功能不全

轻度肾功能不全的患者无需调整剂量。但是，关于此类患者的临床经验有限。

### 【不良反应】

### 安全性特征总结

在 1 项 III 期研究（【临床试验】）和 3 项 II 期研究中评估了本品在痛风性关节炎患者中的安全性。共有 455 名痛风性关节炎患者接受了本品给药，其中 250 名患者接受了 200 mg 给药，且 123 名患者接受了 200 mg 给药。

接受本品 200 mg 治疗的患者中，最常报告的药物不良反应为高甘油三酯血症、高尿酸血症、再发痛风、尿酸升高和天门冬氨酸氨基转移酶升高（详见表 1）。

表 1 在痛风性关节炎患者中开展的床试验中的不良反应 (发生率≥2%)

系统器官分类(SOC)	奇拜单抗 200 mg (N=350) n(%)	复方倍他米松注射液 (N=186) n(%)
<b>感染及侵染类疾病</b>		
上呼吸道感染	7 (2.0)	7 (3.8)
<b>代谢及营养类疾病</b>		
高甘油三酯血症	84 (24.0)	52 (28.0)
高胆固醇血症		14 (7.5)
高脂血症	11 (3.1)	9 (4.8)
<b>肝胆系统疾病</b>		
肝功能异常*	7 (2.0)	9 (4.8)
<b>各类检查</b>		
丙氨酸氨基转移酶升高	22 (6.3)	5 (2.7)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	20 (5.7)	0
γ-谷氨酰转氨酶升高	8 (2.3)	3 (1.6)
尿酸升高**	9 (2.6)	2 (1.1)
血肌酐升高	8 (2.3)	1 (0.5)
血甘油三酯升高	9 (2.6)	3 (1.6)

**免疫原性**

在痛风性关节炎患者中，观察到拉苏拉

**特定不良反应描述**

**实验室检查异常**

甘油三酯升高

见【孕妇及哺乳期妇女用药】以及【药

增加感染或严重感染的发生风险。因此，

本品存在活动性感染、旧有感染史或感

冒本品。

在他人接受本品治疗前应

对所有接受本品治疗的患者，进行活动

性结核感染患者或有结核感染高危因素

性结核感染患者或有结核感染高危因素

必要时开始抗结核治疗。

在他人接受本品治疗前应

## 疫苗接种

使用本品时避免同时接种活疫苗或

在他人接受本品治疗前应

老年 (≥65 岁) 和年轻患者之间未报告总体安全性或有效性差异, 但老年患者数据有限。

### 【药物相互作用】

本品未开展正式的药物间相互作用的研究。

体外试验数据表明, 在 2.00~200  $\mu\text{M}$  浓度范围内, 本品能够调控白介素-1 $\beta$  对人原代肝细胞的 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4 的抑制作用。这对治疗药物需进行个体化剂量调整的 CYP450 底物可能有临床相关性, 使用这类药物治疗的患者在开始本品治疗时, 应对其药效和/或药物浓度进行治疗监测, 并进行个体化剂量调整。

### 【药物过量】

临床试验中尚未报告过药物过量病例。若出现药物过量, 建议监测患者是否有任何不良反应的症状和体征, 并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。

注射本品后, 本品吸收缓慢, 中位达峰时间  $T_{\text{max}}$  在 141~166 小时之间。在 50~200 mg 剂量范围内, 本品的体内暴露量随着剂量的递增而增加, 具有线性药代动力学趋势。

分布: 本品分布呈现二室模型特征, 在痛风性关节炎患者中平均表观分布容积在 8.0~12.1L 之间。群体药代动力学分析显示本品表观分布容积约为 8.4L,

在痛风性关节炎患者中平均清除率在 9.228~11.501  $\text{ml/h}$  之间。群体药代动力学分析显示本品清除率平均为 9.04  $\text{ml/h}$ 。

#### 特殊人群

肾功能不全

群体药代动力学分析未发现轻度肾功能不全对本品全身暴露有临床意义的影响。

#### 肾功能不全

群体药代动力学分析未发现轻度和中度肾功能不全对本品全身暴露有临床意义的影响。

#### 其他特殊人群

群体药代动力学分析未发现性别、肥胖 ( $BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$ ) 对本品全身暴露有临床意义的协变量调整剂量。

#### 遗传药理学

尚无关于本品遗传药理学相关的临床试验数据。

#### 【临床试验】

在一项对非甾体类抗炎药和/或秋水仙碱治疗无效或不耐受或缺乏疗效的、反复发作急性痛风发作的患者 (过去 12 个月至少发作过一次) 开展的随机、双盲、安慰剂、阳性对照、多中心的 III 期临床研究中, 通过分析给药后 72 小时期间的疼痛

视觉模拟评分 (VAS) 较基线的变化来评估本品治疗急性痛风发作的有效性。

证实了本品治疗痛风性关节炎的有效性。

该研究分为 24 周的双盲治疗期和 24 周的开放治疗期。在双盲治疗期间, 共

200 例患者接受本品皮下注射, 156 例患者至少接受了一次 1 mL 复方倍他米松注射液 (其中 1 例患者给药后无任何疗效评价)。

患者既往急性痛风发作次数平均为 2.53 次, 超过 90% 的患者有伴随疾病, 包括

高脂血症 (43.1%)、高血压 (43.1%)、脂肪肝变性 (25.1%)、肾结石 (18.6%)、

高甘油三酯血症 (16.7%)、正在服用降尿酸治疗 (5.7%) 患者在入组时有稳定的

给药后 72 小时期间的疼痛视觉模拟评分较基线的变化

复方倍他米松注射液治疗急性痛风患者的疼痛水平, 优于

表 2 给药后 72 小时靶关节的疼痛视觉模拟评分 (VAS) 较基线的变化<sup>[1]</sup>

组别	给药后 72 小时疼痛 VAS 均值 (SD)	给药后 72 小时疼痛 VAS 较基线的均值 (SD)	组间差值 (95% CI)
他米松注射液组	5.7 (1.5)	5.7 (1.5)	

注: SD 为标准差; CI 为置信区间; VAS 为视觉模拟评分; 采用重复测量混合效应模型 (MMRM) 估计靶他米松注射液组。

人IL-1 $\beta$ ，阻断其与IL-1 $\beta$ 受体的相互作用，从而阻断IL-1 $\beta$ 诱导的炎性介质产生。

## 毒理研究

### 遗传毒性

遗传毒性试验。本品未进行遗传毒性试验。本品未进行

#### 工组母鼠

#### 生殖毒性

大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验中，雌鼠从交配前4周至交配结束，雌鼠从交配前14天至妊娠第7天，每周1次皮下注射本品20、60、200 mg/kg以AUC计，暴露量分别相当于人最大临床推荐剂量200 mg的1.63、3.90、8.96倍（雄性）和6.32、15.23、23.87倍（雌性）。对大鼠生育力和早期胚胎发育未见明显影响。

大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，鼠于妊娠第6天至第13天每周1次皮下注射本品20、40、120 mg/kg（以AUC计，暴露量分别相当于人最大临床推荐剂量200 mg的1.63、3.90、8.96倍），120 mg/kg剂量下对母体动物具有肝脏毒性。对母体动物和胚胎-胎仔发育的NOAEL分别为40 mg/kg和120 mg/kg。

发育毒性试验中，兔于妊娠第6天至第18天每周1次皮下注射本品20、40、120 mg/kg。以AUC计，暴露量分别相当于人最大临床推荐剂量200 mg的1.63、3.90、8.96倍（雄性）和6.32、15.23、23.87倍（雌性）。本品对母体动物和胚胎-胎仔发育未见明显影响。

分率升高。对母体动物和胚胎-胎仔发育的NOAEL分别为40 mg/kg和120 mg/kg。

大鼠围产期发育毒性试验中，大鼠于妊娠第6天至哺乳期第21天每周1次皮下注射本品20、40、80 mg/kg。以AUC计，暴露量分别相当于人最大临床推荐剂量200 mg的1.63、3.90、7.42倍。80 mg/kg剂量下对母体动物具有肝脏毒性（可致死亡）、F<sub>1</sub>代门齿萌出和空中翻正达标日龄延迟。对母体动物和F<sub>1</sub>代动物的NOAEL为40 mg/kg。

### 致癌性

本品未进行致癌性试验。

### 【贮藏】

于2~8℃避光保存和运输。

**【包装】**

直接接触药品的包装材料：中硼硅玻璃管制注射剂瓶、冷冻干燥用溴化丁基橡胶塞。

1册纸盒，内附1枚与注射液同批号药品的

**【有效期】**

18个月。

**【批准文号】**

**【上市许可持有人】**

名称：长春金赛药业有限责任公司

注册地址：长春高新区天河街72号

邮政编码：130012

**【生产企业】**

公司

生产地址：长春高新技术产业开发区

电话拨打：800-820-0469

400-820-0469

手机拨打

http://www.gensei-china.com.cn, http://www.gensei-china.com.cn

网址