

核准日期：2024 年 8 月 20 日

修改日期： 年 月 日

赛立奇单抗注射液说明书

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：赛立奇单抗注射液

商品名称：金立希®

英文名称：Xeligekimab Injection

汉语拼音：Sailiqi Dankang Zhusheyeye

【成份】

活性成份：赛立奇单抗

由中国仓鼠卵巢细胞（CHO 细胞）生产的重组全人源抗白细胞介素-17A（IL-17A）单克隆抗体。

辅料：组氨酸、盐酸组氨酸、海藻糖、甲硫氨酸、聚山梨酯 80 和注射用水。

【性状】

本品为无色至浅黄色的液体，可带轻微乳光。

【适应症】

银屑病

本品用于治疗适合系统治疗或光疗的中度至重度斑块状银屑病成人患者。

【规格】

1ml:100mg（预充式注射器）。

【用法用量】

应在具有诊断和治疗本品适应症经验的医师指导和监督下使用。

给药剂量

银屑病

本品推荐剂量为每次 200mg，分别在第 0、2、4、6、8、10 和 12 周给药，后续每 4 周给药一次。

200mg 分 2 针给药，每针 100mg。

给药方法

本品应皮下注射给药。如可能，应避免在银屑病皮损部位进行注射。

在医疗卫生专业人员认可的情况下，患者接受皮下注射技术培训后可自行注射本品。医生应确保对患者进行适当的随访，并指导患者使用。包装说明书中包含全面的使用说明。

特殊人群

肝损伤、肾损伤

本品尚未在此类患者人群中开展过正式研究。

群体药代动力学（PopPK）分析未发现肝肾功能对药代动力学参数有显著影响。

老年人群

目前本品暴露年龄范围 18~70 岁，PopPK 分析未发现年龄对药代动力学参数有显著影响，老年人群建议在医生指导下使用。

儿童人群

本品尚无在儿童及青少年患者中（<18 岁）的数据。

【不良反应】

安全性特征总结

接受赛立奇单抗注射液的总暴露人群达到 1509 例，主要为银屑病患者、中轴型脊柱关节炎患者及健康受试者，累计暴露 727.6 患者年。银屑病适应症中临床推荐剂量下（分别在第 0、2、4、6、8、10 和 12 周给药，后续每 4 周给药一次）银屑病患者中暴露时间 1 年为 300 人。

本品最常报告的药物不良反应（ADR）是上呼吸道感染和注射部位反应。

不良反应列表

按 MedDRA 系统器官分类列出来自临床研究报告的药物不良反应（ADR）。在每个系统器官类别中，按发生频率降序排列 ADR；在同一频率组中，按严重程度降序排列。

每个 ADR 的相应频率分类基于以下惯例：十分常见（ $\geq 1/10$ ）；常见（ $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ）；偶见（ $\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$ ）；罕见（ $\geq 1/10000$ 至 $< 1/1000$ ）；十分罕见（ $< 1/10000$ ）。

在一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验（项目编号：GR1501-004）中，评价了赛立奇单抗在中度至重度斑块状银屑病成人患者中的疗效和安全性。12 周内常见不良反应列表如下：

表 1 III 期临床试验 $\geq 2\%$ 不良反应列表

药物不良反应		
试验组别	试验组 (N=281) n (%)	安慰剂组 (N=139) n (%)
各类检查		
γ -干扰素释放试验阳性	7 (2.5)	2 (1.4)
尿酸升高	7 (2.5)	2 (1.4)
血葡萄糖升高	7 (2.5)	0 (0)
感染及侵染类疾病		
上呼吸道感染	9 (3.2)	4 (2.9)
尿路感染	3 (1.1)	3 (2.2)
全身性疾病及给药部位各种反应		
注射部位反应	26 (9.3)	2 (1.4)
代谢及营养类疾病		
高脂血症	8 (2.8)	3 (2.2)
高尿酸血症	8 (2.8)	2 (1.4)
皮肤及皮下组织类疾病		
荨麻疹	6 (2.1)	2 (1.4)

*本说明书中的不良反应定义为研究者判断与试验药物肯定有关、很可能有关、可能有关的不良事件。临床试验未观察到十分常见的不良反应。

III期临床试验（GR1501-004）至 60 周安全性随访发生率 \geq 5%不良反应包括：上呼吸道感染 9.0%（37/413），湿疹 6.3%（26/413），高脂血症 5.8%（24/413），注射部位反应 9.9%（41/413）。随着累计暴露量增加、暴露时间延长，不良反应发生率有所增加，但不良反应种类和严重程度情况与 0~12 周相似，绝大多数仍为轻度或中度，无明显随暴露时间延长而级别加重的不良反应。

特定不良反应的描述

基于至少接受过 1 剂本品治疗的 664 例中度至重度斑块状银屑病患者[含一项III期临床试验 413 例，一项II期临床试验 235 例，两项I期试验分别为 40 例和 16 例]，超过 90%患者用药时间 $>$ 6 个月，中位暴露时间为 335.0 天，累计暴露 505.2 患者年。

注射部位反应

在斑块状银屑病的III期临床试验（GR1501-004）中，临床推荐剂量下 12 周试验组注射部位反应发生率为 9.3%（26/281）、安慰剂组为 1.4%（2/139），60 周试验组注射部位反应发生率为 9.9%（41/413）。664 例接受赛立奇单抗治疗的银屑病患者暴露汇总分析提示，10.2%（68/664）患者报告注射部位反应，绝大多数为轻度。最常见表现是红斑、红肿、硬结和疼痛，通常持续时间较短，总体反应轻，未导致停用本品。

感染

在斑块状银屑病的III期临床试验（GR1501-004）中，12 周内赛立奇单抗组和安慰剂组感染的发生率分别为 12.8%与 6.5%：赛立奇单抗组中有 1 例为重度，其余均为轻中度，对症治疗后均可缓解或痊愈，无需暂停用药。

664 例接受赛立奇单抗治疗的银屑病患者暴露汇总分析提示，28.9%患者报告了感染类不良反应，绝大多数为轻度或中度，不良反应主要为上呼吸道感染，总体安全性良好。所有感染相关的不良反应中严重程度为重度（CTCAE 5.0 标准）的有 3 例（约 0.5%）。

免疫原性

在斑块状银屑病的III期临床试验（GR1501-004）中，受试者接受赛立奇单抗长期治疗随访（0~60 周），基线阴性、用药后出现抗药抗体的受试者比例为 8.9%（35/395），抗体滴度均较低，其中 1 例（0.25%）受试者被检出一过性的

中和抗体。

中性粒细胞减少

在斑块状银屑病的III期临床试验（GR1501-004）中，12周内赛立奇单抗组和安慰剂组均未有报道中性粒细胞减少不良反应。

664例接受赛立奇单抗治疗的银屑病患者暴露汇总分析提示，3例患者报告了中性粒细胞减少不良反应，其中2例轻度降低（正常值下限 $\sim 1.5 \times 10^9/L$ ），1例中度降低（ $1.0 \sim 1.5 \times 10^9/L$ ）。无剂量依赖性，与感染不存在时间关系。没有更严重的中性粒细胞减少的病例报告。通常，中性粒细胞减少不需要停用赛立奇单抗。

【禁忌】

对活性成份或任何辅料存在严重超敏反应者。

具有重要临床意义的活动性感染（例如活动性结核病，参见**【注意事项】**）。

【注意事项】

感染

本品可能会增加感染的风险，临床试验中，接受本品治疗的患者中观察到感染的发生（参见**【不良反应】**），绝大多数为轻中度。

对于存在慢性感染或复发性感染病史的患者，应谨慎使用本品。应指导患者在出现提示感染的体征或症状时，咨询医生意见。若患者对抗感染标准治疗无应答或感染加重，应密切监测并停止使用本品。在感染消退前请勿恢复使用。

在开始本品治疗前，应对患者的结核病（TB）感染情况进行评估。活动性结核病患者不得使用本品。对于潜伏性结核病患者，接受本品治疗应考虑进行抗结核治疗。

超敏反应

临床试验中尚未观察到赛立奇单抗严重超敏反应报告。如果发生严重超敏反应，应立即停止使用本品并开始适当的治疗。

炎症性肠病（包括克罗恩病、溃疡性结肠炎）

患有炎症性肠病的患者应慎用本品。本品临床试验中报道2例炎症性肠病（包

括 1 例新发溃疡性结肠炎)。应对接受本品治疗的炎症性肠病患者进行密切监测。

免疫接种

赛立奇单抗不应与活疫苗一起使用。无针对活疫苗应答影响的数据。

处置和其他操作的特殊注意事项

必须仔细遵循包装说明书中的预充式注射器使用说明。预充式注射器仅供一次性使用。如果本品出现颗粒或溶液混浊和/或明显棕色，则不应使用。不得使用经过冷冻的赛立奇单抗注射液。任何未使用的药品或废料应按照规定要求进行处理。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

目前尚无在孕妇中使用本品的研究数据。动物研究未发现赛立奇单抗鼠源类似物对妊娠、胎仔/胎儿发育具有直接或间接不良影响（参见【药理毒理】）。由于动物生殖研究不能完全预测人体反应情况，最好避免在妊娠期间使用本品。

哺乳

目前尚不清楚赛立奇单抗是否在人乳汁中分泌或在摄入后全身吸收。

动物实验发现，在 ICR 小鼠中观察到乳汁中存在低水平的赛立奇单抗鼠源类似物（参见【药理毒理】），同时基于免疫球蛋白可通过母乳分泌，哺乳期妇女应慎用本品。

生育能力

目前尚不清楚赛立奇单抗对人类生育能力的影响。动物研究未发现赛立奇单抗鼠源类似物对生育有直接或间接不良影响（参见【药理毒理】）。

【儿童用药】

尚未确定本品在 18 岁以下患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

无需调整剂量（参见【临床药理】）。

【药物相互作用】

尚未进行正式的体内药物-药物相互作用研究。尚未报道 IL-17 在调节 CYP450 酶中的作用。然而，慢性炎症期间某些 CYP450 酶的形成受到细胞因子水平增加的抑制。因此，抗炎治疗，例如使用 IL-17A 抑制剂赛立奇单抗，可能导致 CYP450 水平正常化，致使合并使用的 CYP450 代谢药物的暴露量降低。因此，不能排除对具有较窄治疗窗、需要个体化剂量调整的 CYP450 底物（例如华法林）存在有临床意义的作用。接受本品治疗时，需关注联合使用的其它经肝药酶代谢药物的暴露情况，必要时调整剂量。

【药物过量】

在临床试验中皮下注射剂量 300mg 多次给药时未见剂量限制性毒性，未发生任何严重不良事件。如果发生药物过量，建议监测患者不良反应的任何体征或症状，必要时采取适当的对症治疗。

【临床药理】

作用机制

赛立奇单抗能够与炎性细胞因子白介素 17A（IL-17A）发生特异性结合，阻断其与 IL-17 受体的相互作用，抑制下游促炎细胞因子与趋化因子的释放，抑制炎症的发生和发展。

药代动力学

吸收

斑块状银屑病患者在 10mg 至 200mg 范围内单次皮下注射赛立奇单抗注射液后 7~12 天达到平均峰浓度。单次皮下注射 200mg 赛立奇单抗注射液后，峰浓度（ C_{max} ）均值为 $16.66 \pm 7.30 \mu\text{g/ml}$ 。

通过 PopPK 模型模拟说明书推荐给药剂量、给药频率，采用 200mg 每 2 周给药一次的给药方案时，药物浓度在第 10 周基本达到稳态，估计稳态峰浓度（ $C_{max,ss}$ ）和稳态谷浓度（ $C_{trough,ss}$ ）均值（标准差）分别为 $63.8 \pm 17.42 \mu\text{g/mL}$ 和 $49.6 \pm 13.18 \mu\text{g/mL}$ ，第 12 周从 200mg 每 2 周给药一次转为 200mg 每 4 周给药一次，约在给药方案转换后的第 12 周达稳态，估计 $C_{max,ss}$ 和 $C_{trough,ss}$ 均值（标准差）分别为 $44.9 \pm 13.69 \mu\text{g/mL}$ 和 $28.9 \pm 10.13 \mu\text{g/mL}$ 。

III 期临床试验在临床推荐给药方案下，200mg 赛立奇单抗注射液多次给药第 8 周血药浓度为 $50.2 \pm 16.5 \mu\text{g/ml}$ ，第 12 周血药浓度为 $58.0 \pm 19.9 \mu\text{g/ml}$ ，第 24 周血药浓度为 $27.7 \pm 11.6 \mu\text{g/ml}$ ，第 52 周血药浓度为 $27.0 \pm 10.3 \mu\text{g/ml}$ 。

PopPK 分析提示，皮下注射赛立奇单抗后的相对生物利用度 (F1) 的典型值为 1。

分布

根据 PopPK 分析，在斑块状银屑病患者中估计的中央室分布容积 (V_c/F)、周边室分布容积 (V_p/F) 分别为 4.02(11.0) L、4.13(7.5) L。

生物转化

赛立奇单抗是一种单克隆抗体，预计通过与内源性免疫球蛋白相同的分解代谢途径降解为小肽和氨基酸。

消除

PopPK 分析显示，中央室清除率 (CL/F)、室间清除率 (Q/F) 分别为 0.0093(1.3) L/h、0.0461(15.2) L/h。通过 PopPK 估算的斑块状银屑病患者消除相半衰期 ($t_{1/2\beta}$) 为 28.5 天。

线性/非线性

在 10~300mg 剂量范围内，基本符合线性药代动力学特征。

特殊人群

老年患者

目前本品暴露年龄范围为 18~70 岁，PopPK 分析未发现年龄对药代动力学 (PK) 参数有显著影响，老年人群需要在医生指导下使用。

肝功能或肾功能不全患者

尚未进行专门的临床药理学研究以评估肾损伤和肝损伤对赛立奇单抗 PK 的影响。

PopPK 分析显示，肝肾功能指标 (基线总胆红素、基线谷丙转氨酶、基线谷草转氨酶、基线内生肌酐清除率) 对 PK 参数无显著影响。

体重对药代动力学的影响

PopPK 分析显示：体重越低，暴露越高，研究人群 95%分位体重 (98 公斤) 者较中位体重 (75 公斤) 者暴露低约 30%，5%分位体重 (54 公斤) 者较中位体

重者暴露增加约 50%。

遗传药理学

目前尚无本品的遗传药理学相关研究资料。

【临床试验】

在一项随机、双盲、安慰剂对照的III期临床试验（GR1501-004）中，评价了赛立奇单抗在中度至重度斑块状银屑病成人患者中的疗效和安全性。临床试验按 2:1 随机入组至赛立奇单抗组及安慰剂组，12 周以后安慰剂组患者全部接受赛立奇单抗治疗。

本临床试验入组 420 例患者，既往接受过包括局部治疗、传统系统治疗、光疗、生物制剂等在内的一种或多种银屑病治疗方案，其中约 12.9% 的患者接受过生物制剂治疗。

赛立奇单抗组与安慰剂组人口学及疾病等基线特征可比。赛立奇单抗组平均 PASI 总分为 22.2 分，中位值为 20.1 分（范围：12~51 分）；安慰剂组平均 PASI 总分为 22.1 分，中位值为 18.9 分（范围：12~64.4 分）。试验将第 12 周达到 PASI 75 的受试者比例、第 12 周达到 PGA（0~1）的受试者比例作为主要评价指标。

第 12 周疗效评价

表 2 第 12 周疗效数据

疗效指标	对照组 安慰剂 (N=139)	试验组 赛立奇单抗 (N=281)
PASI 75	8.6%	90.7%*
PGA (0~1)	3.6%	74.4%*
PASI 90	1.4%	74.4%*
PASI 100	0.7%	30.2%*

* :与安慰剂组比 P<0.001。

第 12 周试验组与安慰剂组 PASI 75 应答率分别为 90.7% vs 8.6%，PGA(0~1) 分别为 74.4% vs 3.6%。

此外，PASI 总分的下降、PGA 评分的下降都可观察到给药后不同时间点试验组较对照组有显著提高。

PASI 总分的下降、PGA 评分的下降自用药后第 2 周起，试验组较对照组即

出现显著的统计学差异；在第 6 周即有超过 60%受试者达到 PASI 75；提示赛立奇单抗起效迅速。

第 52 周疗效评价

第 12 周后赛立奇单抗组以 Q4W 进行给药，末次给药时间为第 48 周。安慰剂组患者均开始接受赛立奇单抗治疗，第 12 周至第 24 周以 Q2W 进行给药，后续 Q4W 给药，末次给药时间为第 48 周。

第 52 周疗效结果见表 3。

表 3 第 52 周疗效数据

疗效指标	对照组	试验组
	安慰剂 12 周后接受赛立奇单抗 (N=122)	赛立奇单抗 (N=258)
PASI 75	97.5%	96.5%
PGA (0~1)	89.3%	83.7%
PASI 90	87.7%	84.1%
PASI 100	65.6%	59.7%

安慰剂组 12 周后改用本品，疗效改善趋势与试验组一致。

生活质量指数和患者报告结局

皮肤病生活质量指数 (DLQI) 评分和瘙痒严重程度 NRS 评分历时性分析提示：试验组改善水平在第 12 周基本稳定并持续至 52 周；安慰剂组 12 周后改用本品，改善趋势与试验组一致。

通过哥伦比亚-自杀严重程度评定量表评估，本试验接受赛立奇单抗治疗的患者均未有自杀意念和自杀行为的报告。

复发和反跳

试验期间复发情况：52 周内，试验组复发 1 例 (0.4%)；60 周内，试验组复发 4 例 (1.4%)。试验组复发的 4 例受试者中，有 3 例为末次给药停药 12 周后复发，考虑为银屑病自然病程复发，而非停药后的反应，另 1 例受试者治疗期间仅一过性达到复发标准，后续治疗恢复疗效。结果提示赛立奇单抗治疗期间复发风险低。试验末次给药停药 12 周后未观察到反跳。

综上，赛立奇单抗 52 周长期治疗临床应答、症状和生活质量持续改善，并维持较高应答水平。长期用药复发率低，多为银屑病自然病程导致复发，无反跳现象。

【药理毒理】

药理作用

赛立奇单抗是一种全人源的 IgG4 单克隆抗体，能够与细胞因子白介素 17A (IL-17A) 发生特异性结合并抑制后者与 IL-17 受体的相互作用。IL-17A 是一种参与正常炎症及免疫应答的天然细胞因子。赛立奇单抗对促炎细胞因子与趋化因子的释放都具有抑制作用。

毒理研究

生殖毒性

食蟹猴连续 26 周每周一次皮下注射赛立奇单抗 15、50、150mg/kg，未见对生殖器官、月经周期或精子生成等生育力指标的影响。未进行食蟹猴交配试验考察生育力。小鼠生育力和早期胚胎发育毒性试验显示，赛立奇单抗鼠源类似物 15、50、150mg/kg 未见对生育力以及早期胚胎发育的影响。小鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，赛立奇单抗鼠源类似物 15、50、150mg/kg 未见对妊娠小鼠和胚胎-胎仔发育的毒性。小鼠围产期发育毒性试验中，赛立奇单抗鼠源类似物 15、50、150mg/kg 未见对围产期发育的影响。赛立奇单抗鼠源类似物可穿过小鼠胎盘屏障转运至胎仔，也可透过血乳屏障。

致癌性

目前尚未通过动物研究评估赛立奇单抗的致癌性或遗传毒性。已发表文献中抑制 IL-17A 活性对癌变风险的潜在效应的结论并不一致。某些已发表文献提出，IL-17A 直接促进癌症细胞侵袭，而其他报告则提出 IL-17A 促进 T 细胞介导的肿瘤排斥作用。通过中和抗体作用耗竭 IL-17A 对小鼠的肿瘤生长具有抑制作用。目前小鼠模型试验研究结果与人类恶性肿瘤发病风险之间的相关性尚不明确。

【贮藏】

冷藏条件下（2~8°C）储存，不可冷冻。

应将本品置于原包装中避光保存直至使用。请勿摇晃，以免产生泡沫。

本品不含防腐剂。请废弃未使用的部分。

【包装】

预灌封注射器组合件（带注射针）、预灌封注射器用卤化丁基橡胶活塞。

包装规格：1ml/支，1支/盒。

【有效期】

24个月。

【执行标准】

药品标准编号：。

【批准文号】

国药准字：。

【上市许可持有人】

名称：重庆智翔金泰生物制药股份有限公司

注册地址：重庆市巴南区麻柳大道699号2号楼A区

邮政编码：401320

电话：023-61758666

网址：www.genrixbio.com

【生产企业】

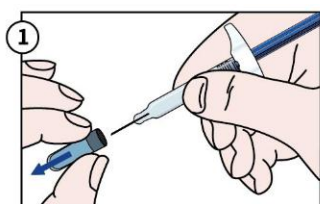
生产厂：重庆智翔金泰生物制药股份有限公司

地 址：重庆市巴南区麻柳大道699号

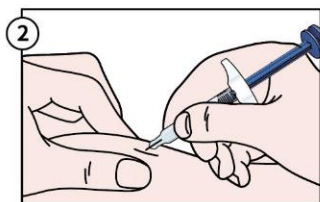
联系电话：023-61758666

金立希®赛立奇单抗注射液预充式注射器的使用操作和废弃处理说明

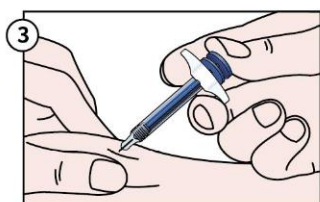
- 每支注射器含有 1 剂赛立奇单抗注射液，使用前不得剧烈摇晃。
- 注射前，从冰箱中取出本品，在不取下针帽的情况下，待其温度升至室温后（15-30 分钟）使用。
- 给药前，通过目视检查本品有无颗粒物以及是否发生变色，如发生液体内存在可见颗粒物，或液体浑浊、变色，则不得使用。
- 本品从冰箱取出后须在 1 小时内使用。



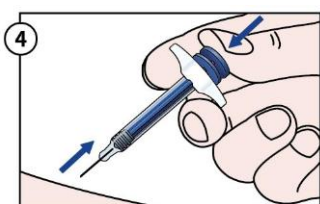
从赛立奇单抗预充式注射器上小心取下针帽。针帽放置一旁。这时您可能看到针尖上存在液滴，这属于正常现象。



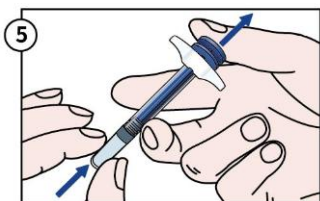
轻轻捏住待注射部位的皮肤，并插入针头，如图所示。将针头完全插入皮肤，以确保充分给药。



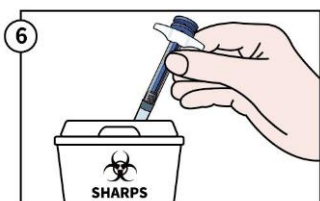
握住预充式注射器，如图所示，并缓慢将注射器活塞推至底部，维持 5 秒。



在按住活塞的同时，小心将针头从注射部位拔出。注射部位可能会出现少量出血。可用干净的棉花球或纱布按住注射部位，持续 10 秒。



放开活塞，套上针帽。



废弃处理说明：

将使用过的预充式注射器丢弃至利器容器（可关闭的防刺破容器）中。为了您和他人的安全和健康，绝不能重复使用针头和使用过的注射器。