

重组抗 CD25 人源化单克隆抗体注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

警示语

仅限于对肾移植术后进行免疫抑制治疗有经验的医师具有健尼哌®的处方权，负责健尼哌®给药的医师应该全面掌握患者随访信息。健尼哌®仅允许在设施完备的医院，在有经验的专科医生指导下慎重使用。

【药品名称】

通用名称：重组抗 CD25 人源化单克隆抗体注射液 (Daclizumab)

商品名称：健尼哌®

英文名称：Recombinant Humanized Anti-CD25 Monoclonal Antibody Injection (anti-CD25 rhMAb)

汉语拼音：Chongzu Kang-CD25 Renyuanhua Dankelong Kangti Zhusheye

【成份】

每支（5mL）含重组抗 CD25 人源化单克隆抗体（Humanized Anti-CD25 MAb）25 毫克，磷酸二氢钠一水合物 18 毫克，磷酸氢二钠七水合物 55 毫克，氯化钠 23 毫克，聚山梨酯-80 1 毫克。

【性状】

本品为无色、澄清、透明液体。

【适应症】

本品适用于预防肾移植后急性排斥反应的发生，可与含钙调素抑制剂和皮质类固醇激素的免疫抑制方案联用。

【规格】

25mg/5mL/瓶。

【用法用量】

推荐剂量为 1mg/kg，用前先稀释至 50mL 的 0.9%氯化钠注射液中，然后静脉输注，15 分钟输完。首剂应在移植前 24 小时内给药，然后隔 14 天给药 1 次，2 次为一疗程。

本品不能直接注射，而应在静脉给药前用 0.9%氯化钠注射液 50mL 稀释。混合溶液时禁止剧烈振荡，应轻轻翻转以防止起泡沫。由于本品不含有任何防腐剂或抑菌剂，所以必须小心保存，以保证溶液无菌。本品为无色液体，盛放于一次性瓶内，打开后任何未使用的部分都应被丢弃。不得与其他药物在同一溶液中稀释和输注。

【不良反应】

本品的安全性研究是在钙调素抑制剂（环孢素或他克莫司）联合皮质类固醇激素并加用霉酚酸酯的三联免疫抑制方案中，加用本品来进行的。研究表明，与安慰剂组相比，本品安全性良好，不增加感染发生率，不增加免疫抑制方案的毒性。

在该项研究中，349 例肾移植患者进入安全性分析集（试验组 232 例，对照组 117 例），两组不良反应发生率分别为 45.26%(试验组 105/232)和 40.17%(对照组 70/117)，其差异无统计学意义($P=0.4236$)。两组和药物有关及可能有关的最常见的不良反应是感染，其发生率试验组为 16.88% (39/231)，对照组为 18.80% (22/117)，两组间的差异无统计学意义 ($P=0.6569$)。

除感染外，其它不良反应试验组合计为 2.59% (6/232)，对照组为 5.13% (6/117)，试验组不良反应按发生率高低依次为寒战发热 (2/232)、肝损 (1/232)、血小板减少 (1/232)、CMV-IgM 升高 (1/232)、钾离子上升 (1/232)。

除感染外，两组不良事件发生率试验组为 45.26% (105/232)，对照组为 40.17% (70/117)。两组不良事件发生率的差异无统计学意义 ($P=0.4236$)。比较常见的不良事件包括肝损、高血脂、高血压、高尿酸、血小板减少、白细胞减少、贫血、寒战发热等，这些不良事件多与三联免疫抑制剂的使用有关，如肝损、高血压、高尿酸、血小板减少与使用环孢素有关；白细胞减少与使用霉酚酸酯有关。

4.27% (5/117) 使用安慰剂的病人及 5.17% (12/232) 使用本品治疗的病人，发生严重不良事件，主要是感染和外科手术并发症，两组严重不良事件发生率的差异无统计学意义 ($P=0.7982$)。

在本品有限的临床使用过程中，232 例受试者中有 1 例发生严重超敏反应，表现为首次给药后出现低血压、恶心、出汗、发热、心慌心悸、支气管痉挛、呼吸困难等，立即停用药物并对症治疗处理后好转。提示在应用本品时应密切注意超敏反应的发生。

在收集到的试验组 72 例患者的血清样本中，有 12 例 (16.7%) 在给药 3 周后产生抗 Daclizumab 抗体，这些抗体大多为一过性抗体，至给药 6 周，仅两例仍能检出抗体，检出抗抗体的 12 例受试者中仅 1 例发生急性排斥反应，说明抗抗体的产生与急性排斥反应是否发生无关。进一步的检查证实，这 12 例患者中两例为中和性抗体，中和性抗体产生的比例为 3%。

据国外文献报道，同类产品的不良反应还有如下报道，这些不良反应在本品的使用中也可能发生：本品与传统免疫治疗方案（包括环孢素/他克莫司、霉酚酸酯和皮质类固醇激素）合用，可能会引起死亡率增加。根据国外一项随机、双盲、安慰剂对照试验，434 名心脏移植患者接受同类药与环孢素、霉酚酸酯和皮质类固醇激素的联合治疗，同类药治疗组 6 和 12

个月的死亡率为 7%和 10%，而安慰剂组的死亡率为 5%和 6%。部分死亡与严重感染发生率增加和后续的抗淋巴细胞抗体的治疗有关。

【禁忌】

已知对重组抗 CD25 人源化单克隆抗体及本品其他成分具有超敏反应的患者禁止使用。

【注意事项】

警告

见黑框警示语。

健尼哌®应在有资质的医师指导下使用，使用前应告知患者使用免疫抑制剂可能的受益和风险情况。

虽然在本品有限的临床使用过程中，与安慰剂组相比，加用本品并未增加淋巴增生性疾病和机会性感染的风险，但应用免疫抑制剂治疗的患者仍应注意监控这方面的风险。

在使用本品过程中患者出现上呼吸道反复感染或有其他明显感染倾向时，应及时到医院就诊。

当发生严重感染如糖尿病继发感染、结核杆菌感染等时，患者应暂停使用本品。

未进行患者暂停使用本品后重新使用的研究，间歇性使用本品的安全性尚未确立。暂停使用一段时间后重新使用本品可能的风险，特别是与免疫抑制和/或过敏反应及类过敏反应相关的风险尚未可知。

本品可引起超敏反应，严重超敏反应包括过敏可在首次和重复给药时出现，包括低血压，支气管痉挛、哮喘、咽喉水肿、肺水肿、呼吸困难、心慌心悸、休克、发热、皮疹、风疹、出汗、瘙痒和注射部位副反应等。一旦出现超敏反应，必须立即停止使用本品，并采取相应的治疗措施。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

未进行过本品对动物生殖影响的研究，因此尚不知道本品治疗是否会损伤胎儿发育或影响生殖功能。因为 IgG 能通过胎盘屏障，孕妇最好避免使用本品，除非使用本品治疗对病人利大于弊。育龄妇女在用药开始、用药期间和停药后 4 个月内必须使用有效的避孕措施，避免怀孕。

现尚不知道本品是否会被分泌到人乳中，因为许多药物可被分泌到人乳中并具有潜在的不良反应，因此必须根据本品对哺乳妇女的重要性来确定是停止哺乳还是停止用药。

【儿童用药】

本品儿童用药的有效性和安全性尚未确立。

【老年患者用药】

根据文献报道，因为做肾移植的老年病人很少，老年病人（65岁以上）使用本品的临床经验有限，因此建议老年病人（65岁以上）使用本品应更为谨慎。

【药物相互作用】

在临床试验中，本品与下列药物合用不会增加不良反应的发生：环孢素、霉酚酸酯、更昔洛韦、阿昔洛韦、他克莫司、硫唑嘌呤、抗胸腺细胞免疫球蛋白、CD-3 抗体（OKT3）和皮质类固醇激素。根据文献报道，本品和霉酚酸酯的活性代谢产物霉酚酸之间，没有药代动力学的相互影响。

【药物过量】

目前尚无任何关于本品使用过量的临床报告，而且病人对本品的最大承受剂量也未确定。根据国外文献报道，1.5 mg×kg⁻¹ 的剂量曾用于骨髓移植受者，但未发生任何相关的不良反应。

【临床试验】

在一项随机、双盲、平行、安慰剂对照，与三联药物（钙调素抑制剂+霉酚酸酯+皮质类固醇激素）联合使用预防急性移植排斥反应的III期临床试验中，349 例同种异体肾移植患者（试验组 232 例，安慰剂组 117 例）于肾移植当天和肾移植术后第 14 天静脉滴注健尼哌®或安慰剂 1mg/kg，15 分钟滴注完成，随访观察 6 个月。结果显示，3 个月时健尼哌®组和对照组急性排斥反应发生率分别为 12.99%和 23.08%（p=0.0158），6 个月时分别为 13.85%和 23.08%（p=0.0300），两组间的差异有统计学意义。各次要疗效指标（首次急性排斥反应发生时间，急性排斥反应的治疗及转归，1 年人/肾存活率等）两组间差异无统计学意义。

由于该项临床研究密集随访观察期为 6 个月，尚缺乏患者用药后长期生存受益的数据。研究收集了两组 1 年人/肾存活率数据，健尼哌®组患者 1 年存活率为 98.51±0.85%，安慰剂组为 97.99±1.41%。两组间比较其差异无统计学意义（P=0.7614）。健尼哌®组的移植肾 1 年存活率为 97.04±1.19%，安慰剂组为 96.98±1.71%。两组间比较其差异无统计学意义（P=0.9853）。

本品安全性研究结果表明，健尼哌®组和安慰剂组移植前后生命体征指标、实验室检查指标、不良反应发生率无明显改变。健尼哌®最常见的不良反应是感染，其发生率为 16.88%，其它不良反应发生率均低于 1%，包括寒战发热、肝损、血小板减少、CMV-IgM 升高、钾离子升高。

【药理毒理】

药理作用

本品是一种重组人源化抗 Tac 单克隆抗体，属于 IgG1/k 型抗体。作为白细胞介素-2 受体拮抗剂，它与 IL-2 竞争，高特异性结合 IL-2 受体复合物（在激活的 T 细胞表面表达，而非静止的 T 细胞）的 α-亚单位（Tac 抗原），从而抑制 IL-2 生物活性。使用本品可抑制 IL-2 介导的淋巴细胞激活，亦即抑制了移植排斥反应过程中细胞免疫的关键通路。

毒理作用

小鼠一次性静脉注射本品 5000 mg×kg⁻¹ 后，行为表现正常，未见明显毒性反应。大鼠单次静脉注射本品 2000 mg×kg⁻¹ 后，未见动物死亡，未观察到明显毒性反应。恒河猴静脉注射本品 3、10、30 mg×kg⁻¹/次，每周 2 次，共 30 天，未见明显毒性反应，病理组织学检查显示有个别动物的肝肾实质细胞有轻度水肿变性，局灶性肾间质慢性肾炎和肺泡腔内出血。

【药代动力学】

在使用三联药物（钙调素抑制剂+霉酚酸酯+皮质类固醇）的基础上，10 例肾移植患者分别于肾移植当天和肾移植术后第 14 天静脉滴注本品 1 mg×kg⁻¹，结果显示第 1 次给药后峰浓度为 14.5±3.3 μg×mL⁻¹，第 2 次给药前谷浓度为 2.21±1.30 μg×mL⁻¹，第 2 次给药后的峰浓度为 17.2±5.9 μg×mL⁻¹。anti-CD25 rhMAb 的药代动力学符合一房室模型。第 2 次给药后消除速率常数 Ke 为 0.00236±0.00078 h⁻¹，半衰期 t_{1/2} 为 320±94 h，表观分布容积 Vd 为 0.085±0.031 L×kg⁻¹，曲线下面积 AUC 为 6091±2973 μg×h×mL⁻¹，清除率 CL 为 0.203±0.104 mL×h⁻¹×kg⁻¹。

【贮藏】

2-8℃避光干燥保存和运输。不可冷冻或剧烈摇晃。稀释后药液于 2-8℃可保存 24 小时，室温可保存 4 小时。

【包装】中性硼硅玻璃管制注射剂瓶和注射液用卤化丁基橡胶塞，每盒 1 瓶。

【有效期】24 个月。

【执行标准】YBS00082011

【批准文号】国药准字 S20110001

【生产企业】

企业名称：上海中信国健药业股份有限公司

生产地址：上海市浦东新区张江高科技园区李冰路 399 号

邮政编码：201203

电话：021-50791399

传真：021-58553335

网址：<http://www.cpgj-pharm.com>