

核准日期：2021年3月9日

注射用泰它西普说明书

本品为附条件批准上市，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：注射用泰它西普

商品名称：泰爱

英文名称：Telitacicept for Injection

汉语拼音：Zhusheyong Taitaxipu

【成份】

活性成份：泰它西普（重组人B淋巴细胞刺激因子受体－抗体融合蛋白）

辅料：盐酸组氨酸、盐酸精氨酸、甘露醇、蔗糖、氢氧化钠

【性状】

本品应为白色至淡黄色疏松体，复溶后为无色至淡黄色、澄明液体。

【适应症】

本品与常规治疗联合，适用于在常规治疗基础上仍具有高疾病活动（例如：抗ds-DNA抗体阳性及低补体、SELENA-SLEDAI评分≥8）的活动性、自身抗体阳性的系统性红斑狼疮（SLE）成年患者。

该适应症是基于一项接受常规治疗仍具有高疾病活动的系统性红斑狼疮成年患者的II期临床试验结果给予的附条件批准。本适应症的完全批准将取决于确证性随机对照临床试验能否证实本品在该患者人群的临床获益。

【规格】

80 mg/支。

【用法用量】

本品需要在有诊断和治疗系统性红斑狼疮经验的医生指导下使用。

给药方法

本品采用皮下注射给药。注射部位为腹部。

本品为冻干粉，将本品每支（80 mg）用1 ml 灭菌注射用水复溶，复溶溶液浓度为每 ml 含 80 mg 泰它西普。复溶时应将灭菌注射用水的水流朝向药瓶的一侧，沿瓶壁缓慢加入，以尽量减少泡沫形成。复溶期间，将药瓶置于室温条件下，缓慢旋转约 60 秒，静置至泡沫消退。切勿摇晃。待药物溶解后，再次轻轻旋转，药液将会完全混匀。通常在加入灭菌注射用水后 15 分钟内完成复溶，但也可能长达 30 分钟。复溶后药液为无色至淡黄色、澄明液体。

如观察到可见颗粒，应弃用。

药物溶解后溶液如有小气泡，不影响使用，但在抽取至无菌注射器后应排除气泡。

本品从复溶到完成皮下注射的总时间不应超过 4 小时。

剂量

本品推荐使用剂量为 160 mg/ 次，每周给药一次。

本品给药期间，经临床医生充分评估患者使用本品的安全耐受性后决定是否需要下调剂量。如需下调剂量可将每次给药剂量下调为 80 mg/ 次。

如出现以下情况，患者需要停止用药：

丙氨酸氨基转移酶（ALT）≥ 3× 正常值上限（ULN）且胆红素 ≥ 2×ULN；ALT≥ 8×ULN；

ALT≥ 5×ULN 且 < 8×ULN，持续时间 ≥ 2 周；

ALT≥ 3×ULN，如果伴有肝炎或过敏反应症状的出现或加重，如乏力、恶心、呕吐、上腹痛、发热、皮疹或嗜酸性细胞增多等；

严重的感染（由医生判定的严重感染）；

连续两次中性粒细胞计数 < 1000/mm³；

连续两次血小板计数 < 50000/mm³；

连续两次血红蛋白值 ≤ 8.0 g/dL。

特殊人群的使用

肝功能损害患者

目前尚无肝功能损害患者的研究数据，因此肝功能损害患者不推荐使用本品。

肾功能损害患者

轻中度肾功能损害患者无需进行剂量调整。

本品目前尚无重度肾功能损害患者的研究数据，因此重度肾功能损害患者不推荐使用本品。

【不良反应】

安全性特征总结

泰它西普的安全性特征总结来自于在系统性红斑狼疮（SLE）患者和其他风湿性疾病患者中开展的 7 项临床试验共 492 例接受泰它西普治疗的患者的安全性数据，其中 SLE 患者 300 例。

药物不良反应按系统器官分类和频率分类，标准如下：十分常见（≥1/10）；常见（≥1/100，< 1/10）；偶见（≥1/1000，< 1/100）；罕见（≥1/10000，< 1/1000）；十分罕见（< 1/10000）；未知（无法从现有数据推算）。在每个频率组中，不良反应按发生率从高到低的顺序排列。

器官系统分类	十分常见（≥ 10%）	常见（≥ 1%- < 10%）
感染及侵染类疾病	上呼吸道感染	尿路感染、带状疱疹、咽炎、支气管炎、胃肠炎、结膜炎、鼻咽炎
全身性疾病及给药部位各种反应	注射部位各种反应 [#]	乏力、发热
胃肠系统疾病		腹泻、恶心、牙疼、上腹痛、非感染性齿龈炎
各类检查		免疫球蛋白减少、淋巴细胞计数降低
皮肤及皮下组织类疾病		皮疹、瘙痒症
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		关节痛、背痛、肌痛
呼吸系统、胸及纵隔疾病		咳嗽
各类神经系统疾病		头痛、头晕、感觉减退
肝胆系统疾病		肝功能异常
精神病类		失眠

* 本说明书中的不良反应定义为研究者判断为与研究药物肯定有关、很可能有关、可能有关的不良事件。ICH MedDRA 版本 22.0。

对于同一受试者如果相同不良事件发生多次，则该受试者在计算每个系统器官分类和首选术语下的事件总例数时只计算一次。

[#] 注射部位各种反应包括：注射部位反应、注射部位瘙痒、注射部位肿胀、注射部位皮疹、注射部位痛、注射部位红斑、注射部位超敏、注射部位发热、注射部位硬结、注射部位肿块。

临床研究中的不良反应

系统性红斑狼疮（C005 SLECLLI 研究）

C005 SLECLLI 研究为一项在接受标准治疗的系统性红斑狼疮患者中开展的多中心、动态随机、双盲、安慰剂平行对照的 IIb 期临床研究，评估泰它西普的安全性和有效性。249 例患者入组，其中 187 例接受泰它西普治疗，62 例接受泰它西普 80 mg，63 例接受泰它西普 160 mg，62 例接受泰它西普 240 mg，均每周给药 1 次。泰它西普 80 mg 组、160 mg 组、240 mg 组的中位暴露时间分别为 330 天（范围：1-335 天）、329 天（范围：29-346 天）、329.5 天（范围：63-335 天）。

在本试验接受泰它西普治疗的患者中（N=187），不良反应的发生率为 66.8%，安慰剂组（N=62）不良反应的发生率为 64.5%。发生率 ≥ 5%（任一研究组）的不良反应为上呼吸道感染、尿路感染、注射部位反应、带状疱疹、支气管炎、球蛋白降低、腹泻、咳嗽，见表 2。

表 2 C005 SLECLLI 研究中发生率 ≥5%（任一研究组）的不良反应^{*}

首选术语	安慰剂（N=62）	泰它西普 80 mg（N=62）	泰它西普 160 mg（N=63）	泰它西普 240 mg（N=62）
上呼吸道感染	46.8%	35.5%	38.1%	43.5%
尿路感染	4.8%	8.1%	11.1%	12.9%
注射部位反应	4.8%	8.1%	12.7%	8.1%
带状疱疹	4.8%	8.1%	3.2%	4.8%
支气管炎	6.5%	6.5%	3.2%	4.8%
球蛋白降低	0	0	6.3%	1.6%
腹泻	3.2%	0	3.2%	6.5%
咳嗽	1.6%	1.6%	4.8%	6.5%

* 本说明书中的不良反应定义为研究者判断为与研究药物肯定有关、很可能有关、可能有关的不良事件。ICH MedDRA 版本 22.0。

对于同一受试者如果相同不良事件发生多次，则该受试者在计算每个系统器官分类和首选术语下的事件总例数时只计算一次。

免疫原性

所有治疗性蛋白药物均有产生免疫原性的可能。

抗药物抗体（ADA）发生率的高低和检测方法的灵敏度及特异性密切相关，并且受多种因素的影响，包括分析方法、样本的收集时间、样本的处理方式、合并用药，以及患者的其他基础疾病等。理论上，免疫原性可能会影响治疗性蛋白药物的药代动力学特征及安全性。

【禁忌】

对活性成份或【成份】所列的任何辅料存在过敏反应的患者禁用。

【注意事项】

本品尚未在下列患者中进行研究，因此不推荐本品用于以下患者：

- 重度活动性中枢神经系统狼疮
- 重度活动性狼疮肾炎
- HIV
- 乙型肝炎或丙型肝炎感染
- 低丙种球蛋白血症（IgG < 400 mg/dl）或 IgA 缺乏（IgA < 10 mg/dl）
- 重要器官移植或造血干细胞 / 细胞 / 骨髓移植或肾移植史。

死亡

本品在系统性红斑狼疮患者 IIb 期临床研究中，240 mg 剂量组发生了 1 例死亡事件。死亡原因考虑为 SLE 病情加重及感染所诱发的全血细胞减少及凝血功能障碍。

注射部位反应

泰它西普皮下注射可以引起注射部位局部反应，包括瘙痒、肿胀、皮疹、疼痛、红斑等，这些注射部位反应一般为轻到中度，大部分可自行消退，不需要停止用药。在接受泰它西普治疗的 SLE 患者中，有 1 例患者每次注射后均出现注射点局部红肿瘙痒并可扩展至较大范围。因此建议注射泰它西普治疗后观察，对于较严重的局部反应可进行适当的治疗。

过敏反应

本品在系统性红斑狼疮患者 IIb 期临床研究中，泰它西普 240 mg 组发生药物性超敏反应 1 例。

免疫接种

对泰它西普治疗后免疫接种减毒活疫苗的安全性尚未研究。

对于使用泰它西普的患者，禁止使用减毒活疫苗进行接种。使用泰它西普治疗的患者可以接受非活疫苗的接种，但对非活疫苗的应答率可能会下降。

严重感染

泰它西普不可用于治疗同时患有严重活动性感染的患者。

B 细胞在维持正常的免疫反应中发挥重要的作用，基于泰它西普治疗作用的机制，使用泰它西普治疗可能增加感染的风险。活动性感染或免疫应答严重损害的患者不应使用泰它西普。有复发性或慢性感染史、或有易引起严重感染的基础病的患者应慎用泰它西普。使用泰它西普治疗后发生严重感染的患者应立即停止用药，并进行适当的治疗。

进行性多灶性白质脑病（PML）

泰它西普已完成的临床试验中未报告 PML 相关的不良事件， 但已上市其它抗 BLyS 单抗的说明书中， 已就使用包括免疫抑制剂在内的 SLE 患者中报告 JC（John Cunningham）病毒相关的 PML 所导致神经功能缺陷（包括致死病例）进行风险提示。

PML 的风险因素包括免疫抑制剂治疗和免疫功能损害。有临床指征时，应考虑对表现出新发或恶化神经病学体征和症状的患者进行 PML 诊断并咨询神经学家或其他相关专家。在确诊 PML 的患者中，考虑停止包括本品在内的免疫抑制剂治疗。

抑郁和自杀想法或行为

在接受泰它西普治疗的 492 例 SLE 和 RA 患者中发生的与研究药物相关的精神类不良事件包括失眠 7 例（1.4%）和睡眠障碍 1 例（0.2%），未有精神类重度和严重不良事件发生。现有数据不足以认为抑郁症或自杀想法或行为是泰它西普确认的风险。

在已上市其它抗 BLyS 单抗的说明书当中，已将抑郁和自杀想法或行为相关风险进行提示。在治疗前，医师应在考虑患者的病史和当前精神状态的情况下仔细评估抑郁和自杀风险，并在治疗期间持续监测患者。医师应建议患者（适当时包括护理人员），如果其出现新的精神疾病症状或原有精神疾病症状恶化，其应该与医疗保健专业人员联系。如果患者出现此类症状，应仔细评估继续接受治疗的风险和获益。

恶性肿瘤

免疫调节药物（包括本品）可能会增加恶性肿瘤发病的风险。

在临床试验中，尚未对母亲暴露于泰它西普后对母亲和新生儿的影响进行研究，尚无怀孕妇女有关的充分、良好对照研究数据。因此，除非证明对胎儿的潜在获益大于风险，否则在妊娠期间禁用本品。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

在临床试验中，尚未对母亲暴露于泰它西普后对母亲和新生儿的影响进行研究，尚无怀孕妇女有关的充分、良好对照研究数据。因此，除非证明对胎儿的潜在获益大于风险，否则在妊娠期间禁用本品。

哺乳

尚不清楚本品是否能分泌到母乳中，以及本品对母乳喂养的幼儿及母乳产量的影响。应综合考虑母乳喂养对婴儿的获益以及母亲接受治疗的获益后，再确定是否中止母乳喂养或者中止本品治疗。

避孕

育龄妇女在接受本品治疗期间及末次给药后至少 4 个月内应采取有效避孕措施。

生育力

尚未开展研究评估本品对人生育力的影响。本品对男性和女性生育力的影响不详。

在临床试验中，尚未确立本品在 18 岁以下儿童及青少年中的安全性和有效性。

【儿童用药】

尚未确立本品在 18 岁以下儿童及青少年中的安全性和有效性。

尚无 65 岁及以上老年患者临床研究数据，目前无法评估本品在 65 岁及以上老年患者中的安全性和有效性，因此老年患者不推荐使用本品。

【老年用药】

尚无 65 岁及以上老年患者临床研究数据，目前无法评估本品在 65 岁及以上老年患者中的安全性和有效性，因此老年患者不推荐使用本品。

【药物相互作用】尚未进行本品正式的药物相互作用研究。在泰它西普治疗 SLE 患者的临床试验中，泰它西普与其他药物同时给药，包括皮质激素，抗疟药，非甾体抗炎药，其他免疫抑制剂或免疫调节剂（包括硫唑嘌呤、麦考酚酯、环磷酰胺、甲氨蝶呤、来氟米特、他克莫司、环孢素），血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂，未有证据表明这些药物会对泰它西普的药代动力学产生明显的影响。

未评价泰它西普对其他药物的药代动力学的影响。

【药物过量】临床试验中尚未报告过药物过量病例（超出 240 mg，每周给药 1 次）。若出现药物过量，应密切监测患者是否出现不良反应的症状或体征，并立即给予适当的对症治疗。

【临床试验】C005 SLECLLI 研究是一项在接受标准治疗的系统性红斑狼疮患者中开展的多中心、动态随机、双盲、安慰剂平行对照的 IIb 期临床研究，用以评估泰它西普的安全性和有效性。入选活动性且自身抗体阳性的 SLE 患者，SELENA–SLEDAI 评分要求 ≥ 8 分。

【临床试验】

系统性红斑狼疮（C005 SLECLLI 研究）

C005 SLECLLI 研究是一项在接受标准治疗的系统性红斑狼疮患者中开展的多中心、动态随机、双盲、安慰剂平行对照的 IIb 期临床研究，用以评估泰它西普的安全性和有效性。入选活动性且自身抗体阳性的 SLE 患者，SELENA–SLEDAI 评分要求 ≥ 8 分。

研究期间允许同时使用 SLE 的标准治疗方案，包括下列任何一种药物单独使用或联用：皮质激素，抗疟药，非甾体抗炎药（NSAIDs），其他免疫抑制剂或免疫调节剂包括硫唑嘌呤、麦考酚酯、环磷酰胺、甲氨蝶呤、来氟米特、他克莫司、环孢素。基线时，激素联合抗疟药的患者占 25.7%，激素联合免疫抑制剂的患者占 10.8%，激素联合抗疟药和免疫抑制剂的患者占 60.6%。其中激素使用量大于 7.5 mg/ 天的患者占 79.1%。

筛选合格的受试者随机分配至泰它西普治疗组或安慰剂组。受试者接受每周一次的皮下注射给药，共给药 48 次。

主要疗效指标为第 48 周 SLE 应答指数 4（SRI4）应答率，定义如下：a SELENA–SLEDAI 评分下降 ≥4 分；b 无新的器官在 BILAG 评分中达到 A 等级，或新的器官不超过 1 个 B 等级；c 研究者总体评价（PGA）与基线比较升高 <0.3 分。关键有效性结果总结见表 3。

	应答	FAS	
		安慰剂（n = 62）	泰它西普 160mg 组（n = 63）
无应答者结转 [†] （NRI）	SLE 应答指数相对于安慰剂组观察到的差异（95% 置信区间）	25.8%	52.4% 26.6% （10.1， 43.0）
末次观察值结转 [‡] （LOCF）	SLE 应答指数相对于安慰剂组观察到的差异（95% 置信区间）	33.9%	68.3% 34.4% （17.9， 50.8）

FAS：全分析集，包括所有经随机化入组，至少使用一次研究药物的受试者。

[†]：主要疗效指标的缺失数据按照未应答的结果进行填补。

[‡]：主要疗效指标的缺失数据采用末次观测数据进行填补。

试验允许试验期间剂量调整，在 16 周访视时或之后的访视，研究者盲态下对患者进行安全性评价，如果研究者认为此例患者需要下调剂量来保证安全性，则可以调整剂量。其中 160 mg 组有 4 例受试者进行剂量调整，均调整至 80mg。

【药理毒理】泰它西普为 B 淋巴细胞刺激因子（BLyS）受体 TACI 的胞外特定的可溶性部分与人 IgG1 的 Fc 部分构建形成的融合蛋白，可结合 BLyS 和增殖诱导配体（APRIL），阻止 BLyS 和 APRIL 与 B 细胞膜受体（TACI，BCMA，BAFF-R）之间的相互作用，阻断 B 淋巴细胞的增生和 T 淋巴细胞的成熟。

【毒理研究】遗传毒性：未开展本品遗传毒性试验。

生殖毒性：雄性大鼠自交配前 5 周至交配成功或雌性大鼠自交配前 2 周至妊娠第 6 天隔天皮下注射给予泰它西普 11、37、129mg/kg（根据体表面积折算，约为 60kg 成人推荐剂量的 0.67、2.3、7.8 倍），未见对大鼠生育力及早期胚胎发育的影响。妊娠大鼠于妊娠第 6 至 15 天隔天皮下注射给予泰它西普 11、37、129mg/kg，妊娠免于妊娠第 6 至 18 天隔天皮下注射 4.4、14.7 和 51.3mg/kg（根据体表面积折算，约为 60kg 成人推荐剂量的 0.53、1.8、6.2 倍），均未见母体毒性和胚胎 - 胎仔发育毒性。大鼠于妊娠第 6 天至哺乳期第 21 天隔天皮下注射给予泰它西普 12、40、130mg/kg(据体表面积折算，约为 60kg 成人推荐剂量的 0.73、2.4、7.9 倍），130mg/kg 剂量下可见妊娠大鼠摄食量减少；各给药剂量下均可见 F1 代大鼠交配率、生育率降低趋势；对 F2 代大鼠无明显影响。

泰它西普可通过胎盘屏障，大鼠胎仔体内可检出泰它西普。泰它西普可通过大鼠乳汁分泌。

致癌性：

尚未开展长期动物研究评价泰它西普的潜在致癌性。泰它西普为免疫调节药物，可能会增加恶性肿瘤的发病风险。

【药代动力学】在一项 I 期临床研究中评估了本品健康受试者单次皮下注射药代特征，并对 IIb 期临床研究中 SLE 患者的稀疏采样数据进行了群体药代动力学分析。

线性

在 80 mg 至 240 mg 剂量范围内，泰它西普峰浓度（C_{max}）与药 - 时曲线下面积（AUC）均呈线性药代动力学特征。

吸收

本品从皮下注射部位缓慢吸收，在单次给药后约 24 小时泰它西普血清浓度达峰。单次皮下注射 160 mg 泰它西普后，健康志愿者中测得的游离泰它西普平均血清峰浓度为 4.72 μg/mL[变异系数（CV%）约 32%]。对于 SLE 患者，在每周接受 160 mg 泰它西普联合标准疗法时，稳态时平均谷浓度大约为 2 μg/ml（CV% 约 60%）。

消除

泰它西普是一种融合蛋白类生物制品，预期代谢途径是通过广泛分布的蛋白水解酶降解成小分子多肽和氨基酸。未开展典型的生物转化研究。

单次给予泰它西普 160 mg 后，其表观清除率（CL/F）为 208 mL/h（CV%：16.6%），平均消除半衰期（t_{1/2}）为 11.8 天（CV%：15.2%）。

泰它西普药代动力学呈二室模型特征。群体 PK 结果显示体重是影响 CL/F 的协变量，即体重升高，清除率增加，但认为影响程度不具有临床相关性。健康受试者和 SLE 患者的消除半衰期的群体预测值分别为 13.6 和 11.9 天。

特殊人群

尚未开展正式研究来评价肾功能或肝功能损伤对本品药代动力学的影响。

【贮藏】2~8℃避光保存。

【包装】采用中硼硅玻璃管制注射剂瓶装、溴化丁基胶塞。包装规格：2 支 / 盒。

【有效期】24 个月。

【执行标准】YBS00132021

【批准文号】国药准字 S20210008

【药品上市许可持有人】名称：荣昌生物制药（烟台）股份有限公司

注册地址：中国（山东）自由贸易试验区烟台片区烟台开发区北京中路 58 号

邮政编码：264006

联系方式：4001110266

传 真：0535-3573080

网 址：http://www.remegen.cn/

【生产企业】企业名称：荣昌生物制药（烟台）股份有限公司

生产地址：中国（山东）自由贸易试验区烟台片区烟台开发区北京中路 58 号

邮政编码：264006

电话号码：4001110266

传真号码：0535-3573080

网 址：http://www.remegen.cn/

索取药品信息以及报告不良事件，请致电免费电话 4001110266。