

核准日期：2024年09月10日
修订日期：2024年12月17日
修订日期：2025年01月24日

司普奇拜单抗注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】
通用名称：司普奇拜单抗注射液
商品名称：康悦达
英文名称：Stapokibart Injection
汉语拼音：Sipuqibai Dankang Zhusheyue

【成份】
活性成份：司普奇拜单抗
司普奇拜单抗系采用中国仓鼠卵巢细胞表达的靶向白细胞介素-4受体亚基α（IL-4Rα）的人源化单克隆抗体（IgG4型），能够抑制IL-4/IL-13信号传导。

辅料：醋酸钠、冰醋酸、盐酸精氨酸、聚山梨酯80（II）和注射用水。

【性状】

本品为澄明液体，可带轻微乳光。

【适应症】

特应性皮炎

本品用于治疗外用药控制不佳或不适外用药治疗的成人中重度特应性皮炎。

慢性鼻窦炎伴鼻息肉

本品适用于糖皮质激素治疗和/或手术治疗控制不佳的慢性鼻窦炎伴鼻息肉成人患者，在鼻用糖皮质激素治疗基础之上使用本品。

季节性过敏性鼻炎

本品用于鼻用糖皮质激素联合抗组胺药物治疗后症状控制不佳的成人中重度季节性过敏性鼻炎患者。

【规格】

300mg（2ml）/瓶

【用法用量】

本品应由具有适应症诊断和治疗经验的医疗卫生专业人员处方。

剂量

特应性皮炎

本品用于成人的初始剂量为600mg（300mg注射两次），后续以每两周一次的频率给予300mg，皮下注射。

本品治疗特应性皮炎16周无效的患者应考虑停止治疗。一些在初始治疗中部分应答的患者可能会在16周后的继续治疗中获得病情改善。

慢性鼻窦炎伴鼻息肉

本品用于成人的推荐剂量为300mg，每两周一次，皮下注射。

季节性过敏性鼻炎
本品用于成人的初始剂量为600mg（300mg注射两次），后续以每两周一次的频率给予300mg，皮下注射。

给药方法

本品应每两周注射一次，经皮下注射给药。注射部位可选择腹部、大腿或上臂，肚脐周围5厘米以内的区域除外。

对于600mg初始剂量，应在不同注射部位连续注射两次300mg。

建议每次注射时轮换注射部位，本品不应注射至脆弱、受损或有瘀伤、疤痕的皮肤上。

通用用药

如发生遗漏用药，应尽快给药。

每两周一次给药的患者错过一次给药时，在计划给药日后7天内补充给药，然后恢复原先的给药计划；如超过计划给药日期7天，应尽快给药并重新按照每两周一次安排给药计划。

特殊人群

老年患者（≥65岁）

对于老年患者，建议在医生指导下使用（见【老年用药】）。

肾功能不全

对于轻度和中度肾损害特应性皮炎患者，可不进行剂量调整。尚无本品在重度肾损害以及伴随或不伴随透析的终末期肾病患者中的数据（见【临床药理】）。

肝损伤

尚无本品在肝功能损害患者中的数据（见【临床药理】）。

【不良反应】

安全性特征概要

在特应性皮炎和其他适应症中，最常见的不良反应是结膜炎和注射部位反应。

不良反应列表

下表1中所列的本品安全性数据主要来源于在特应性皮炎和其他适应症者中进行的6项随机、双盲、安慰剂对照研究、2项开放性长期研究和3项其他临床研究中，体现了本品的整体安全性特征。1308例患者接受了本品皮下注射治疗，共有435例患者接受司普奇拜单抗治疗至少1年，长期治疗中观察到的安全性特征与对照研究中观察到的安全性特征基本一致。

表1中列出了按系统器官分类和频率划分的在临床试验中观察到的不良反应，使用以下类别：十分常见（≥1/10）、常见（≥1/100至<1/10）、偶见（≥1/1,000至<1/100）、罕见（≥1/10,000至<1/1,000）、十分罕见（≤1/10,000）。

表1 司普奇拜单抗不良反应列表

系统器官分类	频率	不良反应
感染及侵袭类疾病	常见	结膜炎
全身性疾病及给药部位各种反应	常见	注射部位反应*
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	常见	关节痛
	常见	干眼
眼器官疾病	偶见	睑缘炎
	偶见	角膜炎

免疫系统疾病	罕见	超敏反应
--------	----	------

*注射部位反应包含以下事件：注射部位反应、注射部位红斑、注射部位痛、注射部位肿胀、注射部位硬结。

特定不良反应描述

超敏反应

本品给药后有罕见的超敏反应病例报告（见【注意事项】）。

结膜炎和角膜炎相关事件

接受本品治疗的特应性皮炎患者出现结膜炎和角膜炎的病例报告。大部分患者的结膜炎或角膜炎在治疗期间痊愈或好转。在长期（1年）研究中，结膜炎和角膜炎发生率未见增加。（见【注意事项】）。

免疫原性

与所有治疗性蛋白一致，本品也可能具有免疫原性。

在接受本品初始剂量为600mg，后续每次300mg，每两周一次给药方案治疗16周的特应性皮炎患者中，ADA阳性率为0.3%，ADA阳性受试者均未检测到中和抗体；安慰剂组的ADA阳性率为0.7%，未检测到中和抗体。

在接受受本品每次300mg，每两周一次给药方案治疗24周的慢性鼻窦炎伴鼻息肉成人患者中，ADA阳性率为5.6%，未检测到中和抗体；安慰剂组的ADA阳性率为5.6%，未检测到中和抗体。

在接受本品初始剂量为600mg，后续每次300mg，每两周一次给药方案治疗4周的季节性过敏性鼻炎患者中，ADA阳性率为6.6%，中和抗体阳性率为0.7%。安慰剂组未检出ADA。

在52周长期治疗中，接受本品的特应性皮炎和慢性鼻窦炎伴鼻息肉成人患者中ADA阳性率为4.8%，中和抗体发生率为0.2%。

现有数据显示本品的抗药抗体（ADA）阳性率较低，尚无法确定免疫原性对本品的暴露、安全性或有效性的影响。

【禁忌】

对本品活性成份或者其他任何辅料有超敏反应者禁用。

【注意事项】

超敏反应

如果发生全身性超敏反应（速发型或迟发型），应立即停用本品并开始适当的治疗。本品给药后有罕见的超敏反应病例报告（见【不良反应】），其发生在给药后几分钟内。

结膜炎和角膜炎相关事件

接受本品治疗的患者，如果发生结膜炎且经标准治疗不能缓解，或有提示角膜炎的体征和症状，则应接受眼科检查（见【不良反应】）。

合并哮喘的患者

在未咨询医生的情况下，接受本品治疗且合并哮喘的患者不应调整或停止哮喘治疗方案。停用本品后，应仔细监测患者哮喘情况。

疫苗接种

本品给药时，应避免同时给予活疫苗和减毒活疫苗，因为尚未确定此类操作的临床安全性和疗效。建议在本品治疗前，患者应根据当前免疫指南完成活疫苗和减毒活疫苗接种。尚无临床数据支持对接受本品治疗的患者给予活疫苗或减毒活疫苗的更具指导。

含钠量

本品每300mg剂量含钠低于1mmol（23mg），即基本“不含钠”。

配伍禁忌

在无配伍禁忌研究的情况下，本品不得与其他药品混合。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

本品在孕妇使用的数据非常有限。本品是重组人IgG4单克隆抗体，已知人IgG抗体可穿过胎盘屏障，因此本品可能从母体传输至发育中的胎儿。

在大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，150mg/kg剂量下（以AUC计，约为人体推荐剂量下稳态暴露量的2倍）可见胎仔第3胸骨节骨化不全，第1胸椎椎体未骨化离发生率升高，近端/远端指骨、近端/远端趾骨骨化点数降低。这些非临床观察结果的临床意义尚不明确。在大鼠围产期毒性试验中，150mg/kg剂量下，未见母体毒性，未见对子代的生长发育及生育力产生不良影响。只有证明潜在获益大于胎儿潜在风险时，才可在妊娠期间使用本品。

哺乳

尚不清楚本品是否在人乳中排泄或摄入后全身吸收，但已知母体IgG存在于母乳中。做出是否停止母乳喂养或停止本品治疗的决定必须考虑母乳喂养对儿童的益处以及治疗对母亲的益处。

生育力
动物研究未显示生育力受损（见【药理毒理】）。目前尚无本品对人类生育力影响的研究资料。

【儿童用药】

本品在18岁以下患者的安全性和有效性尚未确立。

【老年用药】

目前本品暴露年龄范围为18~74岁，群体PK分析未发现年龄对本品全身暴露产生临床影响的影响（见【临床药理】）。老年人群建议在医生指导下使用。

【药物相互作用】

未进行正式的人体药物-药物相互作用研究。

本品作用机制和同类产品相关研究数据提示本品对CYP1A2、CYP3A、CYP2C19、CYP2D6或CYP2C9活性不具有临床相关的影响。

【药物过量】

本品用药过量无特殊治疗方法。如果出现药物过量，应监测患者是否有任何不良反应体征或症状，并立即采取适当的对症治疗。

【临床药理】

作用机制

司普奇拜单抗系采用中国仓鼠卵巢细胞表达的靶向白细胞介素-4受体亚基α（IL-4Rα）的人源化单克隆抗体（IgG4型），可特异性结合人IL-4Rα，从而阻断与IL-4和IL-13的结合，抑制下游信号通路活化、炎性因子释放和肥大细胞脱颗粒。

药理学

CM310AD005研究的双盲治疗期对PD指标进行评估，司普奇拜单抗组在给药后各时间点血清胸腺活化调节趋化因子（TARC）、免疫球蛋白E（IgE）和乳酸脱氢酶（LDH）浓度下降程度均高于安慰剂组。4~16周期间TARC浓度较基线变化均值范围为-59.9%~57.4%，16周时血清总IgE浓度较基线变化率均为-50.6%，LDH浓度较基线变化率均为-19.8%。

在慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者中，与安慰剂相比，司普奇拜单抗300mg

Q2W显著降低了血清TARC、血清总IgE和血浆嗜酸性粒细胞趋化因子-3水平。这些效应在整个治疗期持续存在。

在季节性过敏性鼻炎患者中，司普奇拜单抗给药后血清TARC和血浆嗜酸性粒细胞趋化因子-3浓度显著下降，且降低程度高于安慰剂组。

药代动力学

吸收

健康受试者单次皮下注射本品后，各剂量组（75 mg、150 mg、300 mg、600 mg）血药浓度在3~14天达峰。

患者接受本品300 mg Q2W多次给药后，12-16周时血药浓度接近稳态，中重度特应性皮炎患者和慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者稳态谷浓度均值（±SD）分别约为55.2（±25.5）μg/mL和60.4（±26.7）μg/mL。

分布

单次皮下注射本品后，各剂量组（75 mg、150 mg、300 mg、600 mg）表观分布容积均值范围为3.64 L至6.73 L，表明本品分布主要局限于血液循环系统中。

生物转化

本品是一种单克隆抗体，在人体内降解为小肽和单个氨基酸。

消除

本品主要有IL-4Rα靶点介导的消除和蛋白水解两种消除途径。当体内浓度较低时，IL-4Rα靶点介导的消除占主导；当体内浓度较高时，蛋白水解消除占主导。

线性/非线性

本品呈现非线性PK特征，暴露量（药时曲线下面积，AUC）随着单次皮下注射剂量的增加（75 mg~600 mg）以高于剂量增加比例的方式增加。

特殊人群

性别

群体PK分析未见性别对本品暴露量产生有临床意义的影响。

老年患者

目前本品暴露年龄范围为18~74岁，群体PK分析未见年龄对本品暴露量产生有临床意义的影响。

肝损害

未进行专门的临床药理学研究评估肝损害对本品PK的影响。

本品是一种单克隆抗体，预期不会发生显著的肝脏代谢和排泄，故未进行临床研究评估肝损害对本品PK的影响。

肾损害

未进行专门的临床药理学研究评估肾损害对本品PK的影响。

本品是一种单克隆抗体，预期不会发生显著的肾脏排泄，故未进行临床研究评估肾损害对本品PK的影响。

群体PK协变量分析显示，肌酐清除率（CLCR）对本品暴露量的影响较小。

体重

在体重较高的受试者中本品谷浓度较低。

群体PK分析显示：体重对本品暴露量影响较大，体重为49 kg（5th分位数）和88 kg（95th分位数）的受试者相对于体重67 kg的典型受试者，暴露量变化分别+41%~+47%和-42%~ -37%。未发现体重对疗效产生显著的有临床意义的影响。

遗传药理学

目前尚无本品的遗传药理学研究相关信息。

【临床试验】

特应性皮炎成人患者

CM310AD005是一项随机、双盲、安慰剂对照的确证性III期临床研究，主要目的是评估司普奇拜单抗单药治疗成人中重度特应性皮炎的疗效和安全性。研究计划纳入500例18岁及以上且既往使用外用药物控制不佳的中度至重度特应性皮炎（AD）患者。其中，中度至重度特应性皮炎定义为研究者总体评估（IGA）评分≥3，湿疹面积和严重程度指数（EASI）评分≥16，最低受累及体表面积（BSA）≥10%，峰值瘙痒数字评估量表（PP-NRS）评分周平均值≥4分。入选患者既往使用外用药物控制不佳。

符合入组标准的患者随机分组进入为期16周的双盲治疗期，第1天接受初始剂量为600mg的本品/匹配的安慰剂（300mg，两次注射）皮下注射，随后每两周一次本品300mg/匹配的安慰剂，皮下注射给药。双盲治疗期后，所有患者进入维持治疗期，均接受本品300mg每两周一次给药直至第52周。研究过程中，根据研究者的判断，允许患者接受补救治疗（包括外用糖皮质激素、外用钙调磷酸酶抑制剂或全身性免疫抑制剂），以控制无法耐受的特应性皮炎症状。接受补救治疗的患者视为非应答者。

该研究共入选500例患者进入16周双盲治疗期（251例接受本品300mg Q2W治疗，249例接受安慰剂治疗），随后476例患者进入维持治疗期，均接受本品300mg Q2W治疗，治疗周期持续至52周。

终点

该研究以治疗16周时达到EASI-75（EASI评分较基线改善75%以上）和达到IGA 0或1分（“清除”或“几乎清除”）且较基线下降至少2分的患者比例为主要疗效终点；其他次要疗效终点包括16周和52周时EASI改善50%和90%以上（分别为EASI-50和EASI-90）的患者比例、每日PP-NRS改善程度、AD累及BSA改善情况、皮肤病生活质量指数（DLQI）、患者湿疹自我评价（POEM）和欧洲五维健康量表（EQ-5D）的变化情况。

基线特征

所有入组患者的平均年龄为39.9岁，平均体重为67.14kg，女性占36.4%，基线平均EASI评分为24.45，IGA评分为3分（中度AD）的患者占52.4%，平均基线PP-NRS周平均值为7.22，平均基线DLQI评分为16.7，平均基线POEM评分为21.0，平均基线EQ-5D效用指数（IV）为0.932，平均基线EQ-5D视觉模拟量表（VAS）评分为65.1。19.0%患者既往接受免疫抑制剂治疗。

临床应答

接受司普奇拜单抗治疗至16周时，司普奇拜单抗组的EASI-75应答率和IGA 0或1分应答率，均显著优于安慰剂组。

表2第16周时主要疗效结果汇总（有效性分析集 ^[1]）

	司普奇拜单抗组 (N=251)	安慰剂组 (N=249)	组间率差及其95%CI	P值
EASI-75 应答率	66.9%	25.8%	41.2% (32.8%, 48.7%)	<0.0001
IGA 0或1 应答率 ^[2]	44.2%	16.1%	28.2% (20.3%, 35.6%)	<0.0001

[1] 有效性分析集包括所有至少使用过一次研究药物、且至少收集到一个疗效数据的受试者。

[2] 应答者定义为IGA为0或1分且较基线降低≥2分的受试者。

图1和图2分别显示了治疗后各时间点EASI-75 应答率和IGA 0或1 应答率。临床获益可持续改善至第52周（见图1）。

图1 治疗后各时间点 EASI-75 应答率（有效性分析集）

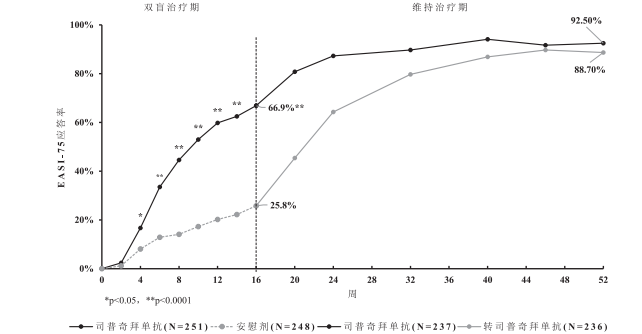
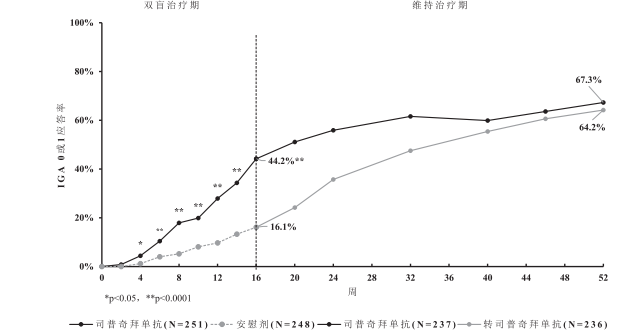


图2 治疗后各时间点 IGA 0或1 应答率（有效性分析集）



在治疗16周的要终点方面，接受司普奇拜单抗治疗的患者中有37.1%（vs 安慰剂组：11.3%）达到EASI-90。自第1周起，司普奇拜单抗组PP-NRS改善均显著优于安慰剂组，在治疗16周时，接受司普奇拜单抗治疗的患者中有50.6%（vs 安慰剂组：20.2%）达到PP-NRS改善≥3分，35.9%（vs 安慰剂组：11.7%）达到PP-NRS改善≥4分，PP-NRS较基线变化率的最小二乘均值均为-42.1%（vs 安慰剂组：-14.9%）。上述次要终点第16周出现的临床获益均可持续改善至52周。

第16周时，与安慰剂组相比，司普奇拜单抗组均显著改善AD对生活质量的影响、患者报告结局：司普奇拜单抗组DLQI和POEM较基线变化最小二乘均值分别为-8.7（vs 安慰剂组：-4.4）和-10.7（vs 安慰剂组：-3.3）；74.0%（vs 安慰剂组：46.3%）和76.5%（vs 安慰剂组：40.7%）的患者达到DLQI和POEM改善≥4分。持续接受司普奇拜单抗治疗的患者，DLQI、POEM均持续改善至第52周。

慢性鼻窦炎伴鼻息肉

CM310-102208研究是一项随机、双盲、安慰剂对照的确证性III期临床研究，主要目的是评估本品单药治疗慢性鼻窦炎伴鼻息肉（CRSwNP）人群的疗效和安全性，共纳入180例18~75岁的既往2年内接受全身性糖皮质激素（SCS）治疗控制不佳或无法耐受和/或既往手术的难治性CRSwNP受试者，仍存在双侧鼻息肉伴中度至重度鼻塞和其他症状（如嗅觉丧失和/或鼻涕）。入选受试者导入期持续稳定接受鼻用糖皮质激素作为背景治疗，基线双侧鼻内镜鼻息肉评分（NPS）仍≥5分（单侧至少为2分），且合并中重度鼻塞症状，周平均鼻塞评分（NCS）≥2分。

符合入组标准的患者随机分组进入为期24周的双盲治疗期，接受本品（300mg）/匹配的安慰剂皮下注射，每两周一次。其中筛选/导入期时满足下列任一条为嗜酸性亚组：（1）外周嗜酸性粒细胞（EOS）百分比≥6.9%（不伴哮喘）或≥3.7%（伴哮喘）；（2）鼻息肉活检组织中显示EOS计数≥55个/高倍镜视野或EOS百分比≥27%。双盲治疗期后，所有患者进入维持治疗期，均接受本品300mg每两周一次给药至第52周，研究期间持续稳定接受鼻用糖皮质激素作为背景治疗。研究过程中，根据受试者病情由研究者判定是否需要接受全身性糖皮质激素（SCS）或鼻息肉手术进行补救治疗。

该研究共入选180例患者进入24周双盲治疗期（90例接受本品300mg治疗，89例接受安慰剂治疗），随后173例患者进入维持治疗期，均接受本品300mg Q2W治疗，治疗周期持续至52周。

该研究以治疗24周时NPS和周期平均（过去28天）NCS较基线的变化为共同主要疗效终点；其他次要疗效终点包括治疗24周时鼻翼计算机断层扫描（CT）评价Lund-Mackay评分、鼻部症状综合评分（TSS）、嗅觉评分及鼻腔鼻窦镜周测试-22（SNOT-22）较基线变化等。

基线特征

所有入组患者的平均年龄为45.1岁，平均体重为69.90kg，女性占34.1%，其中63.7%既往接受至少一次鼻息肉手术治疗，52.0%既往2年内使用SCS治疗，49.7%合并哮喘。基线NPS评分均值为6.0，NCS周平均值为2.4，LMK评分均值为18.6，TSS周平均值为6.8，嗅觉周平均值为2.8，SNOT-22评分均值为44.5。

临床应答

接受治疗24周时，司普奇拜单抗组NPS评分和NCS评分较基线变化均显著优于安慰剂组，结果详见表3。

表3 全人群治疗第24周时主要疗效结果汇总（有效性分析集 ^[1]）

	司普奇拜单抗组 (N=90)	安慰剂组 (N=89)	组间差值的LS Mean 及其95%CI ^[2]	P 值 ^[2]
主要疗效终点：NPS 评分				
基线（均值）	5.9	6.0	/	/

W24 较基线变化 (LS Mean ^[2])	-2.6	-0.3	-2.3 (-2.6, -1.9)	<0.0001
主要疗效终点：NCS 评分				
基线（均值）	2.4	2.4	/	/
W24 较基线变化 (LS Mean ^[2])	-1.2	-0.5	-0.7 (-0.9, -0.5)	<0.0001

[1] 有效性分析集包括所有至少使用过一次研究药物、且至少收集到一个疗效数据的受试者。
[2]LS Mean=最小二乘法估计，CI=置信区间，基于MI方法填补和ANCOVA计算。
司普奇拜单抗组和安慰剂组治疗24周时的次要疗效终点表现如下：LMK较基线变化组间差值的最小二乘估计及其95%置信区间（CI）为-8.0（-9.2，-6.9），TSS较基线变化组间差值的最小二乘估计及其95%CI为-2.2（-2.6，-1.7），嗅觉评分较基线变化组间差值的最小二乘估计及其95%CI为-1.0（-1.2，-0.8），SNOT-22较基线变化组间差值的最小二乘估计及其95%CI为-12.1（-16.1，-8.0）。

嗜酸性亚组中，治疗24周时NPS评分较基线变化组间差值的最小二乘估计及其95%CI为-2.5（-