

核准日期：2022 年 11 月 08 日

地舒单抗注射液说明书

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：地舒单抗注射液

英文名称：Denosumab Injection

汉语拼音：Dishu Dankang Zhushenye

【成份】

活性成份：地舒单抗（RANK 配体的免疫球蛋白 G2 全人源单克隆抗体）

辅料：冰醋酸、氢氧化钠、山梨醇、聚山梨酯 20（供注射用）和注射用水

【性状】

无色至淡黄色澄明液体，可带轻微乳光。

【适应症】

用于骨折高风险的绝经后妇女的骨质疏松症。

在绝经后妇女中，本品可显著降低椎体、非椎体和髌部骨折的风险。

【规格】

60mg（1.0ml）/支（预充式注射器）

【用法用量】

本品的推荐剂量为 60 mg，单次皮下注射，每6个月给药一次，注射部位为大腿、腹部或上臂部。

患者必须充分补充钙和维生素D（见【注意事项】）。

尚未确定接受骨质疏松症抗骨吸收治疗（包括地舒单抗和双膦酸盐）的最佳总治疗时间。应基于个体患者的风险获益比，定期评估是否需要继续治疗，尤其是接受5年及以上治疗后（见【注意事项】）。

肾功能损害患者

肾功能损害患者不需要调整剂量（见【注意事项】中与钙监测相关的推荐意见）。

肝功能损害患者

尚未在肝功能损害患者中研究地舒单抗的安全性和有效性（见【药代动力学】）。

老年用药（年龄≥65岁）

老年患者不需要调整剂量。

给药途径

皮下给药，应由医务人员实施。

在给药前应检查溶液。如果含有颗粒、浑浊或变色，请勿注射。本品禁止摇晃。为避免注射部位不适，应在注射前使预充式注射器达到室温（最高25℃），并缓慢注射。请注射预充式注射器中的全部药液。

应该按照当地有关规定处理任何未使用的药品或废弃物。

由于未开展相容性研究，本品禁止与其他药品混合。

【不良反应】据国外文献报道

安全性特性总结

地舒单抗最常见（见于大于1/10的患者）的不良反应包括肌肉骨骼疼痛和肢体疼痛。在使用地舒单抗的患者中已有偶见的蜂窝织炎病例以及罕见的低钙血症、超敏反应、颌骨坏死和股骨非典型骨折病例的报告（见【注意事项】和【不良反应】-特定不良反应的描述）。

不良反应列表

下表1中的数据描述了包括骨质疏松症患者在内的II期和III期临床试验报告的和/或自发报告的不良反应。

对不良反应进行分类（见表1）：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）和未知（无法根据现有数据估计）。在各频率分组和系统器官分类中，按严重性从高到低列出不良反应。

表1. 包括骨质疏松症在内的患者报告的不良反应

MedDRA系统器官分类	频率分类	不良反应
感染及侵染类	常见	泌尿道感染
	常见	上呼吸道感染
	偶见	憩室炎 ¹
	偶见	蜂窝织炎 ¹

	偶见	耳部感染
免疫系统疾病	罕见 罕见	药物超敏反应 ¹ 速发过敏反应 ¹
代谢及营养类疾病	罕见	低钙血症 ¹
各类神经系统疾病	常见	坐骨神经痛
胃肠系统疾病	常见 常见	便秘 腹部不适
皮肤及皮下组织类疾病	常见 常见 常见 偶见 十分罕见 未知	皮疹 湿疹 脱发 苔藓样药疹 ¹ 高敏性血管炎 药物反应伴嗜酸粒细胞增多 和全身性症状（DRESS）综合征
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	十分常见 十分常见 偶见 罕见 罕见 未知	肢体疼痛 骨骼肌肉疼痛 ¹ 终止地舒单抗治疗后多发性 椎体骨折 ³ 颌骨坏死 ¹ 非典型股骨骨折 ¹ 外耳道骨坏死 ²

¹ 见“特定不良反应的描述”部分

² 见【注意事项】

³ 特别是对于具有椎体骨折史的患者

在对所有II期和III期安慰剂对照研究数据进行的一项汇总分析中，地舒单抗组流感样疾病的粗发生率为1.2%，安慰剂组为0.7%。尽管汇总分析观察到了这一失衡，但分层分析则未观察到。

特定不良反应的描述

低钙血症

在两项绝经后骨质疏松症妇女III期安慰剂对照临床试验中，大约0.05%（2/4050）患者的血清钙水平在给予地舒单抗后下降（低于1.88 mmol/l）。

在上市后环境下，罕见的重度症状性低钙血症病例主要报告自接受地舒单抗治疗的低钙血症高风险的患者，大部分病例在开始治疗后的最初数周内发生。重度症状性低钙血症临床表现包括QT间期延长、强直、癫痫发作和精神状态改变（见【注意事项】）。在地舒单抗临床研究中，低钙血症的症状包括感觉异常

或肌肉僵硬、颤搐、痉挛和肌肉抽搐。

皮肤感染

在III期安慰剂对照临床试验中，绝经后骨质疏松症妇女（安慰剂[1.2%，50/4041]，地舒单抗[1.5%，59/4050]）中，安慰剂组和地舒单抗组的皮肤感染总发生率相似。0.1%（3/4041）接受安慰剂治疗的绝经后骨质疏松症妇女和0.4%（16/4050）接受地舒单抗治疗的妇女报告了导致住院的皮肤感染。这些病例主要为蜂窝织炎。

颌骨坏死（ONJ）

颌骨坏死罕有报告，在23148例包括骨质疏松症在内患者参与的临床试验中仅有16例患者发生（见【**注意事项**】）。在这些ONJ病例中，有13例是在地舒单抗治疗长达10年后的III期临床研究扩展期发生的。在地舒单抗治疗组中，ONJ发生率分别为：3年，0.04%；5年，0.06%；10年，0.44%。ONJ的发生风险可能随着地舒单抗暴露时间的延长而升高。

非典型股骨骨折

在骨质疏松症临床试验中，在接受地舒单抗治疗的患者中罕有非典型股骨骨折报告（见【**注意事项**】）。

憩室炎

在绝经后骨质疏松症妇女中，报告发生了憩室炎，地舒单抗组和安慰剂对照组间发生率相当。

药物相关超敏反应

在上市后环境下，在接受地舒单抗治疗的患者中已有罕见的药物相关超敏反应事件的报告，包括皮疹、荨麻疹、面部肿胀、红斑和速发型过敏反应。

骨骼肌肉肌痛

在上市后环境下，在接受地舒单抗治疗的患者中已有骨骼肌肉疼痛的报告，包括重度病例。在临床试验中，地舒单抗和安慰剂组中骨骼肌肉疼痛均十分常见。因骨骼肌肉疼痛而停止治疗的情况偶见。

苔藓样药疹

在上市后临床使用中，接受地舒单抗治疗的患者中已有苔藓样药疹（例如扁平苔藓样反应）的报告。

其他特殊人群用药

肾功能损害患者

在临床研究中，重度肾功能损害患者（肌酐清除率 $< 30 \text{ ml/min}$ ）或接受透析的患者在未补充钙的情况下发生低钙血症的风险更高。摄入足够的钙和维生素D对重度肾功能损害或接受透析的患者至关重要（见【**注意事项**】）。

免疫原性

在临床研究中，未观察到地舒单抗的中和抗体。使用一种灵敏的免疫分析方法检测时，接受地舒单抗治疗长达5年患者中，非中和性结合抗体的阳性率 $< 1\%$ ，未见结合抗体改变药代动力学、毒性或临床疗效的证据。

【禁忌】

对活性成份或任何辅料成份（见【**成份**】）过敏者禁用。

低钙血症（见【**注意事项**】）。

【注意事项】据国外文献报道

补充钙和维生素D

对于所有患者，摄入足够的钙和维生素D至关重要。

使用注意事项

低钙血症

识别存在低钙血症风险的患者至关重要。在开始治疗前必须通过摄入足够的钙和维生素D来纠正低钙血症。推荐在每次给药前，以及在易于出现低钙血症的患者首次给药后2周内对其钙水平进行临床监测。如果任何患者在治疗期间出现低钙血症疑似症状（见【**不良反应**】），应测定钙水平。应鼓励患者报告提示低钙血症的症状。

已有上市后重度症状性低钙血症的报告（见【**不良反应**】），多数病例在治疗开始后的最初数周内出现，但也可在更晚时间发生。

糖皮质激素合并治疗也是导致低钙血症的额外危险因素。

肾功能损害

重度肾功能损害患者（肌酐清除率 $< 30 \text{ ml/min}$ ）或接受透析的患者发生低钙血症的风险更高。随着肾功能损害程度的加重，低钙血症伴甲状旁腺素水平升高

的风险增加。因此，摄入足够的钙、维生素D和定期监测钙水平对这类患者尤其重要。

皮肤感染

接受地舒单抗治疗的患者可能会发生导致住院的皮肤感染（主要为蜂窝织炎）（见【不良反应】）。如果出现蜂窝织炎的症状和体征，建议患者立即就医。

颌骨坏死（ONJ）

在因骨质疏松症而接受地舒单抗治疗的患者中罕有ONJ报告（见【不良反应】）。

口腔内有未愈合的开放性软组织病变的患者应推迟开始治疗/新疗程的时间。对于存在合并危险因素的患者，建议在开始地舒单抗治疗前进行预防性牙科检查和个体获益/风险评估。

在评估患者发生ONJ的风险时应考虑以下危险因素：

- 药品抑制骨质吸收的能力（抑制能力越强，风险越高）、给药途径（胃肠外给药的风险更高）和抗骨吸收治疗药物的累积剂量。
- 肿瘤、合并症（例如贫血、凝血障碍、感染）、吸烟。
- 合并治疗：皮质类固醇、化疗、血管生成抑制剂、头颈部放疗。
- 口腔卫生不佳、牙周疾病、义齿契合度不佳、牙病史、侵入性牙科手术（例如拔牙）。

鼓励所有患者在地舒单抗治疗期间保持良好的口腔卫生、接受常规口腔检查和立刻报告任何口腔症状（例如牙齿活动、疼痛或肿胀、口腔溃疡不愈合或分泌物）。治疗期间，仅应在慎重考虑后行侵入性牙科手术，并应避免邻近地舒单抗给药时间。

治疗医师应与具有ONJ治疗经验的牙医或口腔外科医师密切合作，制定发生ONJ患者的管理计划。如可行，应考虑暂时中断治疗，直到病症消退和相关危险因素缓解。

外耳道骨坏死

地舒单抗已有外耳道骨坏死的报告。外耳道骨坏死的可能危险因素包括使用类固醇和化疗和/或局部危险因素（例如感染或创伤）。在接受地舒单抗治疗且

出现耳部症状（包括慢性耳部感染）的患者中，应考虑发生外耳道骨坏死的可能性。

非典型股骨骨折

在接受地舒单抗治疗的患者中已有发生非典型股骨骨折的报告（见【不良反应】）。非典型股骨骨折可在几乎没有创伤的情况下发生在转子下和股骨干区域。这些事件有特定影像学表现。在某些合并症患者中（例如维生素D缺乏、类风湿性关节炎、低磷酸酶血症）和使用特定药物（例如双膦酸盐、皮质类固醇、质子泵抑制剂）的患者中也已有非典型股骨骨折的报告。这些事件也曾在未接受抗骨吸收药物治疗的情况下发生。所报告的与双膦酸盐相关的类似骨折通常为双侧；因此发生股骨干骨折且接受地舒单抗治疗的患者应检查对侧股骨。在对疑似有非典型股骨骨折的患者进行基于个体获益风险评估之前，应考虑中断本品治疗。在地舒单抗治疗期间，建议患者报告新发或不寻常的股部、髌部或腹股沟疼痛。应评估出现此类症状的患者有无不完全股骨骨折。

终止地舒单抗治疗后多发性椎体骨折（MVF）

在终止地舒单抗治疗后可能会发生多发性椎体骨折（MVF），特别是对于有椎体骨折史的患者。建议患者在没有医生建议的情况下不要中断本品治疗。在终止本品治疗前应评估个体获益/风险。如果终止本品治疗，应考虑改用另外一种抗骨吸收的治疗药物。

长期抗骨吸收治疗

长期抗骨吸收治疗（包括地舒单抗和双膦酸盐）可能导致不良结局的风险增加，例如显著抑制骨重建引起的颌骨坏死和非典型股骨骨折（见【用法用量】）。

使用其他含地舒单抗制剂的合并治疗

正在接受本品治疗的患者不应接受其他含地舒单抗的药物的合并治疗（预防成人实体瘤骨转移的骨骼相关事件）。

辅料警告

本品每毫升溶液含有47 mg山梨醇。应考虑合并接受含山梨醇（或果糖）产品及饮食摄入山梨醇（或果糖）的叠加效应。

本品每60 mg含钠量低于1 mmol（23 mg），即基本上“无钠”。

地舒单抗注射液对驾驶车辆和使用机械的能力没有影响或影响可忽略。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期用药

尚无孕妇使用地舒单抗的数据或数据尚不充分。孕妇和有生育能力且未进行避孕的女性禁用本品。动物研究表明地舒单抗具有生殖毒性（见【药理毒理】）。建议女性患者避免在接受本品治疗期间及治疗结束后至少5个月内怀孕。由于单克隆抗体透过胎盘转运会随着妊娠的进展逐渐增加，妊娠晚期的量最大，因此本品的任何效应可能在妊娠中期和晚期更大。

哺乳期用药

尚不清楚地舒单抗能否经人乳分泌。由于本品可能会对哺乳婴儿导致不良反应，应决定停止哺乳，还是停止本品治疗。应权衡哺乳对新生儿/婴儿获益以及本品治疗对女性患者的获益，然后决定停止哺乳，还是停止本品治疗。

生育力

尚无地舒单抗对人类生育力影响的数据。

【儿童用药】

尚不确定本品在儿童患者中的安全性和有效性。本品禁用于儿童患者。

【老年用药】据国外文献报道

老年患者与年轻患者之间未观察到安全性或有效性的总体差异。

在年龄75岁以上绝经后骨质疏松症妇女中，地舒单抗可降低新发椎体骨折（64%）和非椎体骨折（16%）发生率。在一项事后分析中，地舒单抗也可降低髌部骨折发生率（62%）。

【药物相互作用】据国外文献报道

在一项相互作用研究中，地舒单抗对咪达唑仑（经细胞色素 P450 3A4 [CYP3A4]代谢）的药代动力学无影响。这表明地舒单抗不会影响经CYP3A4代谢的药物的药代动力学。

没有地舒单抗与激素替代治疗药物（雌激素）合用的临床数据；但认为发生药效学相互作用的可能性很低。

在绝经后骨质疏松症妇女中，根据一项转换研究的数据（阿仑膦酸钠转换到地舒单抗），先前阿仑膦酸钠治疗对地舒单抗药代动力学和药效学无影响。

【药物过量】

没有药物过量的临床研究经验。

据国外文献报道，地舒单抗在临床研究中的用药剂量高达180 mg每4周一次（6个月的累积剂量高达1080 mg），未观察到其他不良反应。

【药理毒理】

药理作用

地舒单抗可与核因子- κ B受体活化因子配体（RANKL）结合。RANKL是一种对破骨细胞的形成、功能和存活发挥关键作用的跨膜或可溶性蛋白。破骨细胞在体内负责骨吸收。地舒单抗能够阻断RANKL激活破骨细胞及其前体表面的受体RANK，阻断RANKL/RANK相互作用可抑制破骨细胞形成、功能和存活，从而减少骨吸收，增加骨皮质和骨小梁的骨量和强度。

毒理研究

重复给药毒性：30~48月龄食蟹猴（相当于人类青少年）皮下注射地舒单抗1、10、50mg/kg，每4周1次，连续12个月，在10、50mg/kg剂量下，食蟹猴股骨、胫骨、胸骨出现药物相关性改变，包括骨髓生长板增大、该区域软骨破裂降低，破骨细胞和成骨细胞减少。50mg/kg剂量下未见对雄性动物生育力的明显影响。各剂量组动物均检测到高比例的阳性抗药抗体，导致药物清除率升高、药理活性下降，未见免疫复合物沉积。本试验NOAEL值为50mg/kg（按mg/kg计算，高于人体推荐剂量60mg的50倍）。

遗传毒性：尚未开展地舒单抗的遗传毒性研究。

生殖毒性：雌性食蟹猴自交配前两个月经周期至交配后20天，每周1次，连续皮下注射地舒单抗最高达12.5mg/kg（按mg/kg计算，高于人体推荐剂量60mg的13倍），未见对雌性动物生育力的不良影响。食蟹猴自妊娠20至50日，每周1次连续皮下注射地舒单抗2.5、5和12.5mg/kg，未引起母体毒性、发育毒性或致畸作用。食蟹猴自妊娠20日至分娩，每月1次皮下注射地舒单抗50mg/kg（按mg/kg计算，高于人体推荐剂量60 mg的50倍），妊娠期流产、死胎、产后死亡率升高，幼仔生长缓慢，腋窝、腹股沟、下颌及肠系膜淋巴结缺失，骨骼生长异常、骨强度降低、造血功能下降、牙齿发育不良、牙齿排列不齐。从出生至1月龄，幼仔

体内可检测到地舒单抗，浓度为母体水平的22~621%。幼仔从出生至6月龄恢复期时，骨质及骨骼强度可恢复正常，对牙齿萌出未见不良影响，但仍存在牙齿发育不良及髓外造血；腋窝及腹股沟淋巴结仍缺失，下颌及肠系膜淋巴结可见，但体积小；在恢复期1只动物中，观察到多种组织的微小至中度矿化。分娩前未见对母体的损害，分娩期间母体的不良反应发生不频繁。产后14天（距最后给药日1个月）母体乳汁中可检测到地舒单抗，乳汁/母体血清比为0.48%。母体乳腺发育正常。由于本试验仅50 mg/kg单一剂量，因此未确定胎仔NOAEL值。在子宫内暴露于地舒单抗的雌性幼仔，在6月龄时乳腺病理学检查未见异常，但对幼仔发育及泌乳未进行充分评估。

致癌性： 尚未在动物中开展地舒单抗的长期致癌性研究。

【药代动力学】据国外文献报道

吸收

皮下注射1.0 mg/kg 剂量（大约相当于批准剂量60mg）后，基于AUC的暴露量为相同剂量水平静脉给药时的78%。皮下注射60mg剂量后，在第10天（范围2-28天）达到最大血清地舒单抗浓度（ C_{max} ）， C_{max} 为6 $\mu\text{g/ml}$ （范围 1-17 $\mu\text{g/ml}$ ）。

生物转化

地舒单抗仅由氨基酸和碳水化合物组成，为天然免疫球蛋白，不太可能经肝脏代谢机制清除。预计地舒单抗的代谢和清除与免疫球蛋白的清除途径相同，可降解为小肽和单个氨基酸。

清除

在达到 C_{max} 后，血清水平在3个月（范围：1.5-4.5个月）内逐渐下降，半衰期为26天（范围：6-52天）。53%患者在给药后6个月时无法检测到地舒单抗。

60mg每6个月一次多次给药后，未观察到地舒单抗的累积或药代动力学特征随时间推移的变化。地舒单抗结合抗体的产生对地舒单抗的药代动力学无影响，且男性与女性之间的药代动力学相似。年龄（28至87岁）、人种和疾病状态未显示对地舒单抗的药代动力学有显著影响。

基于AUC和C_{max}，观察到了体重越大则暴露量越小的趋势。但基于骨转换标志物和BMD升高药效学作用在较宽的体重范围内是一致的，该趋势被认为无临床重要意义。

线性/非线性

在剂量探索研究中，地舒单抗的药代动力学呈非线性、剂量依赖性。剂量或浓度越高，清除率越低，但剂量大于等于60 mg时，暴露量大致以与剂量成比例的方式增高。

肾功能损害

在一项针对55名不同肾功能程度患者（包括接受透析的患者）的研究中，肾功能损害程度对地舒单抗的药代动力学无影响。

肝功能损害

未专门在肝功能损害患者中进行研究。一般而言，单克隆抗体不经肝代谢机制清除。预计肝功能损害对地舒单抗的药代动力学无影响。

【贮藏】

在原纸盒包装中2~8℃保存，请勿冷冻。

【包装】

1支/盒

【有效期】

24个月

【执行标准】

YBS00892022

【批准文号】

国药准字S20220033

【药品上市许可持有人】

名称：山东博安生物技术股份有限公司

地址：山东省烟台市高新区科技大道39号

【生产企业】

企业名称：山东博安生物技术股份有限公司

生产地址：山东省烟台市高新区纬一路8号

邮政编码: 264670

联系方式: (0535) 4379111

网 址: www.boan-bio.com