核准日期：2025 年 05 月 09 日

修改日期：2025 年 06 月 06 日

修改日期：2025 年 06 月 20 日

拉那利尤单抗注射液说明书

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：拉那利尤单抗注射液

商品名称：达泽优/TAKHZYRO

英文名称：Lanadelumab Injection

汉语拼音：Lanaliyoudankang Zhusheye

【成份】

主要成份：拉那利尤单抗

化学名称：Lanadelumab，拉那利尤单抗

化学结构式：Lanadelumab 由两条轻链和两条重链组成，带有一个 N-糖基化位点。

分子式：基于表达载体中的 DNA 序列翻译成的氨基酸序列。

分子量：根据氨基酸序列，非糖基化 Lanadelumab 的分子量为 146,716Da。完全还原后，轻链的分子量计算值为 23,424Da。完全还原的非糖基化重链的分子量计算值为 49,450Da。

辅料：磷酸氢二钠二水合物、枸橼酸一水合物、L-组氨酸、氯化钠、聚山梨酯 80、注射用水

【性状】

本品是一种澄清至略带乳白色、无色至微黄色溶液。

【适应症】

本品适用于 12 岁及以上患者预防遗传性血管性水肿（HAE）的发作。

【规格】

300mg/2ml (150 mg/ml)(预充式）

【用法用量】

推荐的起始剂量为 300 mg 每两周一次。300 mg 每 4 周一次也有效，如果患者病情得到充分控制（即，无发作）达到 6 个月以上，则可以考虑使用该给药间期。

本品仅供皮下注射使用。

本品可以自行注射，也可以由照料者进行注射。应由一名专业医护人员对患者或照料者进行注射培训。

本品为即用型溶液，给药时不需要额外的复溶或稀释。

在溶液和容器允许的情况下，应在给药前目视检查是否存在颗粒物质和变色。本品是一种澄清至略带乳白色、无色至微黄色溶液。

单剂量预充式注射器使用说明

如果溶液变色或者有可见颗粒，请勿使用本品。请勿剧烈摇动本品。

在注射前 15 分钟从冰箱中取出本预充式注射器，使其恢复至室温。

使用无菌技术，将本品皮下注射于腹部、大腿或上臂。患者应当注射医生处方的全剂量。

丢弃预充式注射器中未使用的药物部分。

有关本品制备和给药的信息详见后附说明。

【不良反应】

临床试验经验

本品的安全性主要基于一项在 125 例 I 型或 II 型 HAE 患者中开展的为期 26 周的随机、双盲、平行组，安慰剂对照研究（试验1）。此外，合格的患者还能够参加一项长达 130 周的开放性扩展研究（试验 2）。在试验 1 中，共有 84 例 12 岁及以上的 HAE 患者接受了至少一剂本品。总的来说，女性患者占 70%，高加索人占 90%，平均年龄 41 岁。本品治疗组和安慰剂组中分别有 1.2%和 4.9%的患者由于不良事件原因而提前停用研究药物。该试验没有发生任何死亡事件。

所有亚组患者之间的本品安全性特征大体相似，包括年龄、性别和地区亚组分析。

表 1 列示了试验 1 的本品治疗组中有≥10%的患者发生且发生率高于安慰剂组的不良反应。

表 1.试验 1 中本品治疗组中有≥10%的患者观察到的不良反应

不良反应	安慰剂（N=41）	本品			
		150 mg q4wks（N=28）	300 mg q4wks（N=29）	300 mg q2wks（N=27）	合计（N=84）
	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
注射部位各种反应 [a]	14（34）	16（57）	13（45）	15（56）	44（52）
上呼吸道感染 [b]	13（32）	3（11）	9（31）	12（44）	24（29）
头痛 [c]	9（22）	3（11）	6（21）	9（33）	18（21）
皮疹 [d]	2（5）	2（7）	3（10）	1（4）	6（7）
肌痛	0	1（4）	0	3（11）	4（5）
头晕	0	1（4）	3（10）	1（4）	5（6）
腹泻	2（5）	3（11）	0	1（4）	4（5）

N =患者人数；n =发生该事件的患者人数；q2wks =每 2 周一次；q4wks =每 4 周一次

[a] 注射部位各种反应包括：疼痛、红斑、青肿、血肿、出血、瘙痒症、肿胀、硬结、异常感觉、反应、温热感、水肿和皮疹。

[b] 包括上呼吸道感染、上呼吸道病毒感染

[c] 包括头痛、紧张性头痛、窦性头痛

[d] 包括皮疹、斑丘疹、红斑性发疹

注射部位反应主要包括注射部位疼痛、红斑和青肿。自行注射给药时，未见注射部位反应有明显差异。

较不常见的不良反应：

本品治疗组中发生率高于安慰剂组的其他不良反应包括超敏反应（1%与 0%）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高（2%与 0%）和丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高（2%与 0%）。

来自正在进行的开放性扩展研究（含试验 1 的 109 例转入患者以及 103 例非转入 HAE 患者）的安全性数据与试验 1 中的对照安全性数据相一致。

实验室检查值异常

转氨酶升高：

在试验 1 的安慰剂对照治疗期间，本品治疗组中分别有 1 例（1.2%）、0 例（0%）或 3 例（3.6%）患者的转氨酶（ALT 或 AST）水平最高达到＞8、＞5 或＞3 倍正常值上限（ULN），而安慰剂组中为 0 例。这些转氨酶升高无症状，而且是一过性的。患者均没有发生总胆红素＞2 × ULN。本品治疗组中一例患者由于转氨酶升高（4.1× ULN AST）而永久性停止治疗。这些患者均没有报告发生转氨酶升高的严重不良反应。

免疫原性

与所有治疗性蛋白一样，本品可能具有免疫原性。抗体形成的检测主要取决于测定方法的敏感性和特异性。此外，测定中观察到的抗体（包括中和抗体）阳性发生率可能受一些因素的影响，包括测定方法、样本处理、采样时间、合并用药和基础疾病。因此，下述研究中本品抗体的发生率与其他研究中的抗体发生率或者其他药品的抗体发生率之间的比较可能存在误导性。

在试验 1 中，本品治疗组和安慰剂组中分别有 10 例（12%）和 2 例（5%）患者在治疗期间有至少 1 个抗药抗体（ADA）阳性样本，抗体滴度低（范围： 20～1280）。在本品治疗组中 2/10 例患者以及安慰剂组中 1/2 例患者中观察到的 ADA 反应是一过性的。本品治疗组中 3 例产生 ADA 的患者以及安慰剂治疗组中 1 例产生 ADA 的患者观察到既存低滴度抗体。150 mg q4wks 治疗组中 2 例受试者的低滴度抗体被归为中和抗体。

ADA（包括抗本品的中和抗体）的形成对药代动力学（PK）、药效动力学（PD）、安全性或临床疗效无负面影响。

【禁忌】

对本品中任何成份过敏的患者禁用。

【注意事项】

现已观察到超敏反应。如果发生重度超敏反应，请停用本品并且开始适当的治疗。

本品不适用于治疗急性 HAE 发作。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

尚无本品用于妊娠妇女的可用数据。在妊娠末三个月期间，单克隆抗体如本品可穿过胎盘，在此期间对胎儿的潜在影响可能更大。一项在妊娠猴中开展的强化出生前和出生后发育（ePPND）的研究显示，在给药剂量所达到的暴露量最高达人用最大推荐剂量（MRHD）暴露量（按 AUC 计算）的 33 倍时，未见对胎仔发育产生伤害。

哺乳期妇女

尚无关于本品是否分泌到人乳中、本品对母乳喂养婴儿或母乳分泌量影响的信息。哺乳期食蟹猴的乳汁中检测出本品，药物浓度约为母体血浆浓度的 0.2%。对哺乳期妇女用药时，应考虑母乳喂养婴儿的发育和健康获益，同时考虑母亲对本品的临床需求以及本品或母体基础疾病对母乳喂养婴儿的潜在不良影响。

【儿童用药】

在试验 1 的 12 至＜18 岁患者亚组（N=10）中评价了本品的安全性和疗效。年龄亚组分析结果与总体研究结果相一致。另有 13 例 12 岁至<18 岁的青少年患者入组该开放性扩展研究。

尚未确立本品在＜12 岁儿童患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

在试验 1 的≥65 岁患者亚组（N=5）中评价了本品的安全性和有效性。年龄亚组分析结果与总体研究结果相一致。

【药物相互作用】

没有开展专门的药物相互作用研究。

干扰凝血试验：

本品能够与 aPTT 试验发生相互作用，所以本品能够延长活化部分凝血活酶时间（aPTT）。aPTT 试验所用的试剂通过活化接触系统中的血浆激肽释放酶而开始内源性凝血。在该检测中，本品对血浆激肽释放酶的抑制作用能够延长 aPTT。在试验 1 中，本品 150 mg q4wks、300 mg q4wks 和 300 mg q2wks 治疗组中分别有 3、9 和 11 例患者在一个或多个时点观察到 aPTT 延长（＞1× ULN），而安慰剂组中有 5 例受试者。300 mg q2w 治疗组中仅有一例受试者发生了一过性 aPTT 延长≥1.5× ULN，该情况受正在进行的肝素治疗的混淆。本品治疗组中没有患者的 aPTT 延长与异常的出血不良事件相关。治疗组之间的 INR 值未见差异。

【药物过量】

尚无关于本品药物过量使用的临床经验。

【临床试验】

试验 1

一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的平行组研究（试验 1）证实了本品在 12 岁及以上的 I 型或 II 型 HAE 患者中用于预防血管性水肿发作的疗效。

该研究入组了 125 例 I 型或 II 型成人和青少年 HAE 患者，这些患者在研究导入期至少每 4 周发生了一次研究者确认的发作。患者以 3:2:2:2 的比例（安慰剂、本品 150 mg q4w、本品 300 mg q4w 或本品 300 mg q2w 皮下注射）随机分配到 4 个平行治疗组中的一组，按基线发作率进行分层，治疗期为 26 周。≥18 岁的患者在进入该研究前需要停用其他 HAE 预防性药物；但是，所有患者均可以使用补救药物来治疗突发性 HAE 发作。

总的来说，I 型 HAE 患者占 90%。65%的患者报告了喉部血管性水肿发作史，56%的患者在先前接受了长期预防性治疗。在该研究的导入期，共有 52%的患者观察到发作率≥3 次发作/月。

在**表 2** 所示的意向治疗人群（ITT）的所有主要和次要终点中，与安慰剂组相比，所有本品治疗组的平均 HAE 发作率达到具临床意义和统计学意义的下降。

表 2.主要和次要疗效测量– ITT 人群

统计学终点	**安慰剂（N=41）**	**本品**		
		150mg q4w（N=28）	**300 mg q4w（N=29）**	**300 mg q2w（N=27）**
第 0 天到第 182 天的 HAE 发作次数 [a]				
每月发作率的 LS 平均值（95% CI）[b]	1.97（1.64，2.36）	0.48（0.31，0.73）	0.53（0.36，0.77）	0.26（0.14，0.46）
相对于安慰剂组的%下降值（95% CI）[c]		76（61，85）	73（59，82）	87（76，93）
校正后的 p 值 [d]		＜0.001	＜0.001	＜0.001
第 0 天到第 182 天期间需要急性治疗的 HAE 发作次数				
每月发作率的 LS 平均值（95% CI）[b]	1.64（1.34，2.00）	0.31（0.18，0.53）	0.42（0.28，0.65）	0.21（0.11，0.40）
相对于安慰剂组的%下降值（95% CI）[c]		81（66，89）	74（59，84）	87（75，93）
校正后的 p 值 [d]		＜0.001	＜0.001	＜0.001
第 0 天到第 182 天的中度或重度 HAE 发作次数				
每月发作率的 LS 平均值（95% CI）[b]	1.22（0.97，1.52）	0.36（0.22，0.58）	0.32（0.20，0.53）	0.20（0.11，0.39）
相对于安慰剂组的%下降值（95% CI）[c]		70（50，83）	73（54，84）	83（67，92）
校正后的 p 值 [d]		＜0.001	＜0.001	＜0.001

CI =置信区间；SD =标准差；LS =最小二乘法

注意：结果通过泊松回归模型获取，该模型解释了过度离散的原因，以治疗组（分类变量）和标准化基线发作率（连续变量）作为固定效应，以每例患者在治疗期间观察到天数的对数作为偏移变量。

[a] 主要疗效终点

[b] 基于模型的治疗期间的 HAE 发作率（每 4 周的发作次数）

[c] 计算为基于模型的治疗期间 HAE 发作率（拉那利尤单抗/安慰剂）比值减去 1，然后乘以 100

[d] 对校正后的 p 值进行了多重检验

各本品治疗组中 HAE 发作率的平均下降值均高于安慰剂组，不管基线时既往长期预防性治疗史、喉部发作史或者导入期的发作率如何。

其他预定义的探索性终点包括整个 26 周治疗期内无发作的患者百分比以及 26 周治疗期内 HAE 发作率相对于导入期的下降值达到阈值（≥50%、≥70%、≥90%）的患者百分比。300 mg q2w 或 q4w 治疗组和 150 mg q4w 治疗组中分别有 100%和 89%的患者观察到 HAE 发作率下降值≥50%，而安慰剂组为 32%。300 mg q2w、 300 mg q4w 和 150 mg q4w 治疗组中分别有 89%、76%和 79%的患者观察到 HAE 发作率下降值≥70%，而安慰剂组为 10%。300 mg q2w、300 mg q4w 和 150 mg q4w 治疗组中分别有 67%、55%和 64%的患者观察到 HAE 发作率下降值≥90%，而安慰剂组为 5%。

在整个 26 周治疗期内，本品 300 mg q2w、300 mg q4w 和 150 mg q4w 治疗组中分别有 44%、31%和 39%的患者无发作，而安慰剂组为 2%。

试验 2

完成试验 1 的患者可以转入一项开放性扩展研究中。不管在试验 1 中的随机分组如何，转入受试者在研究入组时单剂量皮下注射本品 300 mg，然后接受随访，直到首次发生 HAE 发作。在该项非对照、非盲态研究中，疗效终点全部是探索性终点。在给药后第 4 周时，试验 1 的 300 mg q2w 治疗组中大约 80%的患者（N=25）仍无发作。在首次 HAE 发作后，所有患者接受了本品 300 mg q2w 开放性治疗。

【药理毒理】

药理作用

血浆激肽释放酶将高分子量激肽原（HMWK）裂解为活化型高分子量激肽原（cHMWK）以及引起局部肿胀和疼痛症状的血管扩张物缓激肽。拉那利尤单抗可与血浆激肽释放酶结合，抑制其蛋白水解活性，减少患者体内缓激肽的过度生成。

毒理研究

生殖毒性

性成熟食蟹猴 13 周皮下注射拉那利尤单抗 50mg/kg/周，暴露量（基于 AUC）相当于人体最大推荐剂量（MRHD）时暴露量的 22 倍，生殖系统未见给药相关的组织病理学改变。

妊娠食蟹猴从妊娠第 20 天至分娩，每周一次皮下注射拉那利尤单抗 50mg/kg/周，母体暴露量（基于 AUC）相当于 MRHD 时暴露量的 33 倍，未见对妊娠状态、胚胎存活、生长发育或子代发育（3 个月内）的毒性。拉那利尤单抗可透过猴胎盘。出生后第 21 天，拉那利尤单抗在食蟹猴子代体内的暴露量相当于母体动物血浆浓度的 50%；出生后第 90 天，在母体和子代血浆中浓度接近。拉那利尤单抗可通过乳汁分泌，乳汁中药物浓度约为血浆药物浓度的 0.2%。

【药代动力学】

对 HAE 患者皮下注射本品后，本品在治疗剂量范围内的药代动力学大致与剂量成比例（表 3）。150 mg q4wks、300 mg q4wks 和 300 mg q2wks 皮下注射后，本品在 HAE 患者体内的药代动力学特征和暴露量（稳态）参见表 3。皮下注射本品后，在 5 天内达到血浆峰浓度，终末消除半衰期约为 2 周。预计浓度达稳态时间约为 70 天。浓度达稳态时，150 mg q4wks、300 mg q4wks 和 300 mg q2wks 给药方案的平均蓄积率分别约为 1.44、1.42 和 2.43。

表 3.本品皮下注射后的平均（SD）药代动力学参数（试验 1）

药代动力学参数	本品		
	150 mg q4wks（N=28）	**300 mg q4wks（N=29）**	**300 mg q2wks（N=27）**
CL/F（L/日）	0.667（0.162）	0.742（0.239）	0.809（0.370）
Vc/F（L）	14.1（2.93）	14.9（4.45）	16.6（4.79）
$AUC_{tau,ss}$（μg*日/mL）	233（56.6）	441（137）	408（138）
$C_{max,ss}$（μg/mL）	12.0（3.01）	23.3（7.94）	34.4（11.2）
$C_{min,ss}$（μg/mL）	4.81（1.40）	8.77（2.80）	25.4（9.18）
t_{max}（日）	5.17（1.09）	5.17（1.12）	4.11（0.377）
$t_{1/2}$（日）	14.9（2.00）	14.2（1.89）	15.0（2.48）

CL/F：表观清除率；Vc/F：表观分布容积；$AUC_{tau,ss}$：给药期达稳态时的曲线下面积； $C_{max,ss}$：稳态峰浓度；$C_{min,ss}$：稳态谷浓度；T_{max}：浓度达峰时间；$t_{1/2}$：终末消除半衰期

特殊人群用药

群体药代动力学分析显示，在按体重校正后，年龄、性别和人种没有明显影响本品的药代动力学。体重是描述清除率和分布容积变化的一个重要协变量，体重较轻患者的暴露量更高（AUC 和 Cmax）。但是，该差异不具有临床相关性，不需要进行剂量调整。

儿童人群

群体药代动力学（PK）分析显示，12 至＜18 岁儿科患者每 2 周皮下注射一次本品 300 mg 后，平均（±SD）AUCss 为 629（204）μg*日/mL。在使用相同给药方案时，由于儿科患者的体重较轻，所以该值大约比成人患者的平均 AUCss（460 μg*日/mL）高 37%。

肾损害

尚未开展专门研究来评价本品在肾损害患者体内的 PK。群体药代动力学分析显示，肾损害（GFR 估计值： 60 ～ 89 mL/min/1.73m^2， [轻度， N=98] 以及 30 ～ 59 mL/min/1.73m^2，[中度，N=9]）对本品的清除率或分布容积无影响。

合并用药

使用镇痛药、抗菌药、抗组胺药、抗炎药和抗风湿药对本品的清除率和分布容积无影响。

对于突发性 HAE 发作，使用血浆源性和重组 C1-INH、艾替班特或艾卡拉肽等补救药物对本品的清除率和分布容积无影响。

【贮藏】

2℃~8℃原包装盒内避光运输、保存。

不得冷冻，摇晃。

【包装】

由 I 型玻璃套筒，溴丁基胶塞组成的预充式注射器，1 支/盒。

【有效期】

24 个月

【执行标准】

JS20250022

【批准文号】

国药准字 SJ20255003

【上市许可持有人】

Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.

500 Kendall Street, Cambridge, MA 02142, United States of America

Tel: +1-877-825-3327

Fax: +1-617-551-3742

【生产企业】

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Schützenstraße 87 and 99-101, 88212 Ravensburg, Germany

Tel: +49-751-3700-1668

Fax: +49-751-3700-4011

【包装厂】

Sharp Packaging Services, LLC

7451 Keebler Way, Allentown, PA 18106, USA

Tel: +1 610 366 8748

Fax: +1 610 573 2313

【境内责任人】

名称：武田(中国)国际贸易有限公司

地址：中国（上海）自由贸易试验区海阳西路 555 号/东育路 588 号第 36 层

邮政编码：200126

联系方式：400-069-0980

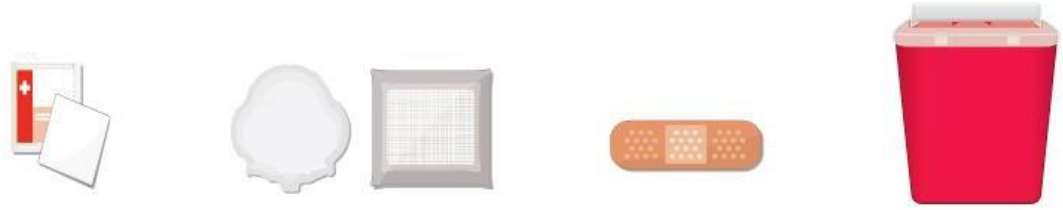
传真：021-68279998

网址：www.takeda.com.cn

本品制备和给药说明

第 1 步：制备注射液

a. 准备酒精棉签、棉球或纱布片、胶布绷带和锐器处置容器（**图 A**），并将这些用品置于光线充足的平整干净台面上。这些用品未包含在达泽优包装盒中。



酒精棉签 **棉球或纱布片** **胶布绷带** **锐器容器**

图 A：用品

b. 注射前 15 分钟，从冷藏柜中取出本品。

- 如果包装盒上的封条已打开或破损，**请勿**使用。
- 本品对热敏感。**请勿**使用微波炉或热水等热源来加热本品。

c. 打开包装盒。握住注射器针筒，从托盘中取出本品（**图 B**）。

- 准备注射前，**请勿**取下针头帽。
- 准备注射前，**请勿**触摸或推动推杆。

图 B：取出预充式注射器

d. 用肥皂和水清洗双手（**图 C**）。晾干手。

- 洗手后注射前，**请勿**触摸任何表面或身体部位。

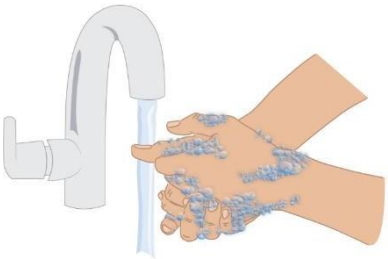


图 C：洗手

e. **检查**注射器针筒上的**有效期（EXP）（图 D）**。

- 如果已过期，**请勿**使用，将其扔到（丢弃）锐器容器中，并联系医护人员。

图 D：有效期的位置

f. **检查**本品是否有任何损坏。注射器针筒内的药物应为无色至微黄色**（图 E）**。

- 如果本品损坏或破裂，**请勿**使用。
- 如果药物变色、混浊或有碎片或颗粒，**请勿**使用。
- 您可能在本品中看到气泡。这是正常现象，不会影响您的注射剂量。

如果您无法使用本品，请联系医护人员。

图 E：检查预充式注射器

第 2 步：选择并准备注射部位

a. 达泽优只能注射到以下部位（**图 F**）：

- 胃部区域（腹部）
- 大腿
- 上臂（仅当医护人员或照料者为您进行注射时）

- **请勿**注射到皮肤受到刺激、发红、青肿或感染部位。
- 您所选择的注射区域应距离任何疤痕或肚脐至少 2 英寸。

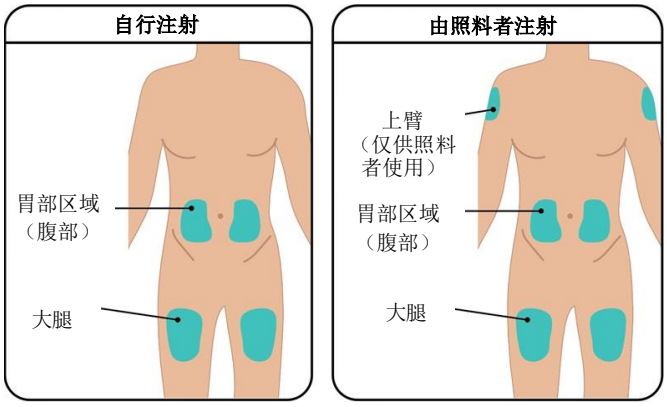


图 F：注射部位

重要提示：

应轮换注射部位，以保持皮肤健康。每次注射都应该距上次使用的注射部位至少 1 英寸。

b. 用酒精棉签清洁注射部位，并待其完全干燥（**图 G**）。

- **请勿**对已清洁部位扇风或吹气。
- 注射前**请勿**再次触摸已清洁部位。

图 G：清洁注射部位

c. 用一只手握紧本品中部，用另一只手轻轻将针头帽直接拔下（**图 H**）。

- 准备注射前，**请勿**触摸或推动推杆。
- 如果注射器在没有针头帽盖住的情况下掉落，**请勿**使用。
- 如果针头看起来已损坏或弯曲，**请勿**使用。
- **请勿**触摸针头或让针头接触任何东西。

您可能会看到气泡，这是正常现象。**请勿**尝试排出气泡。

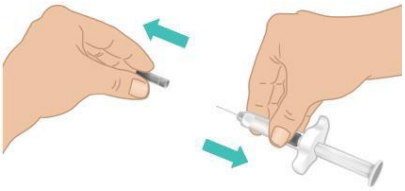


图 H：取下针头帽

d. 请将针头帽扔进垃圾桶或锐器容器中。

- **请勿**重新套上针头帽，以免被针头刺伤。

第 3 步：注射本品

a. 像握铅笔一样用一只手握住注射器（**图 I**）。避免接触针头或推动推杆。

图 I：握持预充式注射器

b. 用另一只手在已清洁的注射部位轻轻捏起 1 英寸的皮肤褶皱。

- 继续捏住皮肤褶皱，直到注射完成，并拔出针头（**图 J**）。

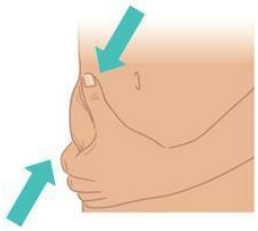


图 J：捏起 1 英寸皮肤褶皱

c. 以类似飞镖的快速动作，以 45 到 90 度的角度插入针头。确保针头保持在原位（**图 K**）。

重要提示：直接注射到皮下脂肪层（皮下注射）。

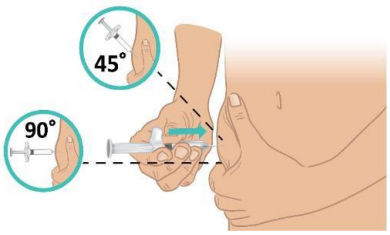


图 K：插入针头

d. 慢慢地将推杆**向下推至底部，直到停止**（**图 L**）。

重要**提示：**在注射完所有药物且注射器针筒排空之前，**请勿**拔出针头。

注射完成后，您可以看到注射器针筒底部的胶塞（**图 M**）。

图 L：将推杆向下推至底部

图 M：注射器针筒底部的胶塞

e. 在保持注射器处于同一角度的同时，缓慢拔出针头。轻轻松开皮肤褶皱。

f. 如果需要，用棉球或纱布片压住注射部位，保持 10 秒钟。

- **请勿**摩擦注射部位。注射部位可能会有少量血液。这是正常现象。
- 如果需要，用胶带绷带盖住注射部位。

第 4 步：扔掉（处置）本品

a. 使用后立即将使用过的本品放入锐器处置容器中（**图 N**）。

- **请勿**重新套上针头帽，以免被针头刺伤。
- **请勿**重复使用本品或任何注射用品。
- **请勿**将本品扔在（丢弃）家庭垃圾中。
- **请勿**触碰针头。

图 N：置于锐器容器中