

# 特瑞可® (替利珠单抗) 医疗卫生专业人士指南

本指南适用于管理接受替利珠单抗治疗的患者的医疗卫生专业人士 <专科医生（内分泌医生、糖尿病医生、儿科内分泌医生）、护士、医院药剂师、实验室技术人员、全科医生、儿科医生。

本指南包含医疗卫生专业人士在使用特瑞可 (替利珠单抗) 治疗时需要了解的重要安全性信息。

在对患者进行任何替利珠单抗处方/给药前，请参阅产品说明书了解完整信息。

公司联系方式：

名称：赛诺菲（北京）制药有限公司

地址：北京市北京经济技术开发区兴盛街 7 号

邮编：100176

关于替利珠单抗的信息也可在线查阅: <https://www.sanofi.cn>

如果发生任何疑似不良反应，请通过 400-820-8884(手机) 或 800-820-8884 (座机) 向赛诺菲报告。

## 目录

指南目的 .....	3
特瑞可治疗前和治疗期间概述 .....	4
T1D 分期 .....	5
特瑞可的作用机制 .....	6
适用患者的用药前评估 .....	7
1-确认2期 T1D 患者 .....	7
2-输注开始前的实验室参数 .....	7
3-输注前后的疫苗接种 .....	7
4-妊娠和哺乳 .....	8
可能的严重不良反应及如何缓解 .....	9
细胞因子释放综合征 (CRS) .....	9
淋巴细胞减少症 .....	9
严重感染 .....	10
超敏反应 .....	10
特瑞可的推荐剂量及给药方案 .....	11
如何使用特瑞可：输液准备 .....	12
特瑞可剂量计算举例 .....	13

## 指南目的

特瑞可(替利珠单抗) 适用于8岁（含）以上儿童和成人1型糖尿病2期患者，以延缓向1型糖尿病3期进展。

本指南包括开始特瑞可治疗前您应了解的关于特瑞可给药的重要信息。其目的是支持医疗卫生专业人士告知患者/法定监护人/照看人员与使用特瑞可相关的可能的严重不良反应及如何管理：

- 细胞因子释放综合征 (CRS),
- 淋巴细胞减少症,
- 严重感染,
- 超敏反应

对于未成年人或无能力做出知情决定的患者，向其父母/法定监护人/照看人员提供信息，并确保其清楚理解。

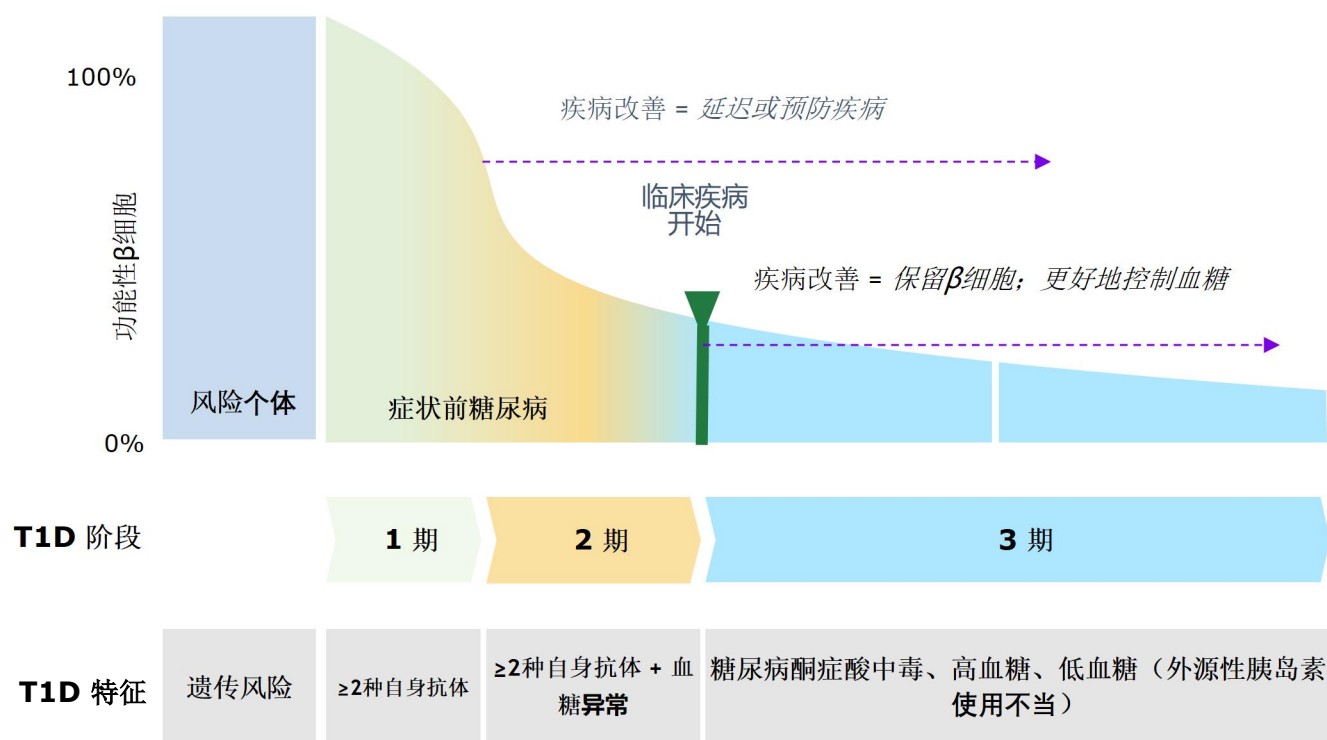
## 特瑞可治疗前和治疗期间概述

概述	
用药前适用患者的评估	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 禁用于对替利珠单抗或其任何辅料发生严重过敏反应（包括速发严重过敏反应）的患者</li> <li>• 不建议妊娠期和哺乳期女性使用特瑞可</li> <li>• 确认1型糖尿病（T1D）2期的诊断</li> <li>• 获得全血细胞计数和肝酶检查结果</li> <li>• 确认是否存在活动性严重感染或活动性慢性感染</li> <li>• 在开始特瑞可治疗前，接种所有适龄疫苗</li> </ul>
预先用药	<p>在输注特瑞可的第1天到第5天期间，每次给药前使用以下<b>预处理</b>：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (1) 退热药</li> <li>• (2) 抗组胺药</li> </ul> <p>和/或</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (3) 止吐药</li> </ul> <p>如需要，在第5天后可继续给予预处理药物。</p>
治疗期间	<p>在整个治疗过程中，监测：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 肝酶：丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 和胆红素</li> <li>• 感染或超敏反应的症状和体征</li> <li>• 白细胞计数是否显示持续重度淋巴细胞减少症 (<math>&lt; 0.5 \times 10^9</math> 个细胞/L，持续1周或更长时间)</li> </ul> <p>如果发生CRS、严重感染、淋巴细胞减少症、超敏反应，请参见说明书和本指南的相关注意事项。</p>

更多详细信息见说明书和本指南的相关注意事项。

## T1D 分期

T1D 是一种进行性自身免疫性疾病，涉及3个阶段的 $\beta$ 细胞功能丧失<sup>1</sup>：



**1期** 出现2种或以上1型糖尿病相关胰岛自身抗体，但血糖正常的个体。

**2期** 与1期一样，出现两种或两种以上胰岛自身抗体，且由于功能性 $\beta$ 细胞的损失而进展为糖耐量异常或血糖异常的个体。2期患者发生3期疾病的5年风险约为75%，终生风险接近100%<sup>1</sup>。

**3期** 具有糖尿病典型临床症状和体征，可能包括多饮、多尿、体重减轻、疲乏、糖尿病酮症酸中毒 (DKA) 和其他<sup>1</sup>。

## 特瑞可的作用机制



### 2期 T1D 的免疫疗法

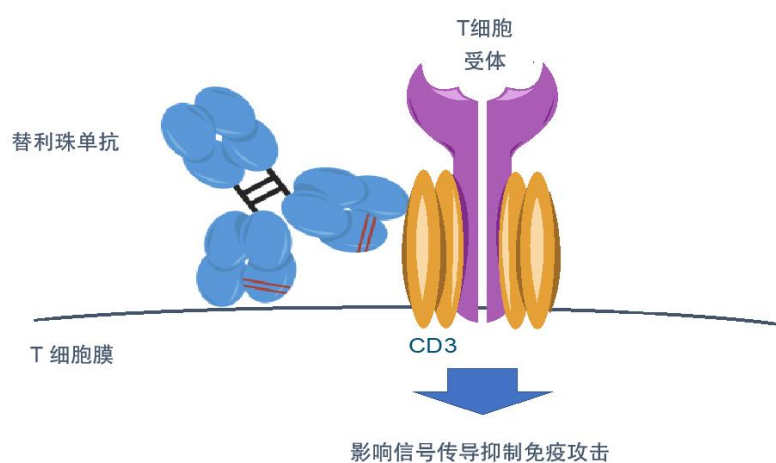
替利珠单抗是一种靶向 CD3 的单克隆抗体，可与 T 淋巴细胞表面的 CD3 抗原结合，延迟 3 期 T1D 的发生。

### 作用机制

可能与胰腺β细胞自身反应性T淋巴细胞的部分激动信号传导和失活有关。

### 替利珠单抗：

- 不会导致 T 细胞持续性耗减
- 影响信号的正常传递并抑制β细胞的自身免疫攻击
- 增加调节性 T 细胞功能
- 诱导 CD8 + T 细胞耗竭，这与新诊断的 T1D 患者保留β细胞功能有关<sup>3</sup>，与 T1D 诊断后 C 肽损失减缓有关<sup>2,4</sup>
- 部分激动信号导致瞬时细胞因子释放，从而引起基于机制的副作用



1. Insel RA, et al. Diabetes Care. 2015; 38(10): 1964-1974.

2. Herold, KC, Diabetologia 2013 56(2): 391-400

3. Ramos, E.L. et al. N Engl J Med 2023;389:2151-61.

4. Long SA, et al. Sci Immunol. 2016; 1(5):eaai7793.

## 适用患者的用药前评估

### 1-确认2期 T1D 患者

按照获批适应症，特瑞可目前仅适用于诊断为2期 T1D 的8岁及以上儿童和成人患者。

因此，应通过以下标准确认**2 期 T1D**：

- 至少存在2种胰岛自身抗体阳性：
  - 谷氨酸脱羧酶（GADA）自身抗体
  - 胰岛素自身抗体 (IAA)
  - 蛋白酪氨酸磷酸酶自身抗体 (IA-2A)
  - 锌转运蛋白8自身抗体 (ZnT8A)
- 口服葡萄糖耐量试验（OGTT）显示糖代谢异常但未达到临床糖尿病诊断标准(无法进行口服葡萄糖耐量试验时可使用替代方法诊断)。

### 2-输注开始前的实验室参数

**不建议**以下患者开始特瑞可治疗：

- 淋巴细胞计数低于  $1 \times 10^9$  个淋巴细胞/L
- 血红蛋白低于 100 g/L
- 血小板计数  $< 150 \times 10^9$  个血小板/L
- 中性粒细胞绝对计数  $< 1.5 \times 10^9$  个中性粒细胞/L
- ALT 或AST升高超过2倍正常值上限 (ULN) 或胆红素升高超过1.5倍 ULN
- 实验室检查或临床证据表明EB 病毒或巨细胞病毒急性感染
- 活动性严重感染或活动性慢性感染，局部皮肤感染除外

### 3-输注前后的疫苗接种

在接受特瑞可治疗的患者中接种减毒活疫苗的安全性尚未得到研究验证。

特瑞可治疗可能干扰对疫苗接种的免疫应答，并降低疫苗有效性。

**在开始特瑞可治疗前，接种所有适龄疫苗**

- 给药前如需接种减毒活疫苗，至少间隔8周。
- 给药前如需接种灭活疫苗或mRNA疫苗，至少间隔2周。

**治疗后疫苗接种**

- 不建议在治疗后52周内接种减毒活疫苗
- 不建议在治疗后6周内接种灭活疫苗或 mRNA 疫苗



## 4-妊娠和哺乳


**妊娠：**如已知或疑似妊娠，患者应告知其医疗卫生专业人士，因为患者**不应**在妊娠期间和计划妊娠前至少30天内接受特瑞可治疗。

**哺乳期：**建议哺乳期女性患者在特瑞可治疗期间及给药后20天内暂停哺乳，并将泵出的母乳丢弃，以尽量减少母乳喂养婴儿的药物暴露。



## 可能的严重不良反应及如何缓解

可能的输注相关不良反应	如何缓解这些不良反应
<b>细胞因子释放综合征 (CRS)</b>	
<p>在接受特瑞可治疗的患者中观察到<b>CRS</b>。症状包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 发热，</li> <li>• 恶心，</li> <li>• 疲劳，</li> <li>• 头痛，</li> <li>• 肌痛，</li> <li>• 关节痛，</li> <li>• ALT 升高、AST升高和总胆红素升高</li> </ul> <p>这些症状通常发生在治疗期间的前5天。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 在开始特瑞可输注治疗的第1天到第5日间，每次给药前需使用以下预处理治疗：               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 非甾体抗炎药 (NSAID) 或对乙酰氨基酚（可根据当地情况调整）</li> <li>2) 抗组胺药</li> </ol>               和/或             </li> <li>3) 考虑使用止吐药</li> </ul> <p>如果需要，可在第5天后继续给予预处理药物</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 治疗期间应<b>监测</b>肝酶 ALT、AST和胆红素。</li> <li>• ALT 或 AST 升高超过5倍正常值上限或胆红素升高3倍 ULN 的患者应<b>停止</b>治疗。</li> <li>• 可使用退热药、抗组胺药和/或止吐药<b>治疗</b> CRS 症状。</li> <li>• <b>如果发生重度CRS，可考虑暂停给药1-2天</b>（并在随后的连续几天内给予剩余剂量以完成全部14天疗程）<b>或中止治疗</b>。</li> <li>• 应严格遵守输注准备和给药方案的说明。</li> </ul>
<p> <b>告知患者</b></p> <p>如果发生此类症状和体征，应立即就医/联系其治疗医生以获得适当的治疗。</p>	
<b>淋巴细胞减少症</b>	
<p>特瑞可的机制相关效应包括淋巴细胞减少症。</p> <p>对于大多数接受特瑞可治疗并出现淋巴细胞减少症的患者，淋巴细胞水平在治疗第5天后开始恢复，并在治疗完成后2周内恢复至治疗前水平，无需中断给药。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 在治疗期间<b>监测</b>白细胞计数。</li> <li>• 如果出现持续重度淋巴细胞减少症（<math>&lt; 0.5 \times 10^9</math> 个细胞/L，持续1周或更长时间），则<b>停用</b>特瑞可。</li> <li>• 应严格遵守输注准备和给药方案的说明。</li> </ul>
<p> <b>告知患者</b></p> <p>医生将监测您的白细胞计数，如果白细胞持续处于过低水平，可能需要中止使用特瑞可。</p>	

可能的输注相关不良反应	如何缓解这些不良反应
<b>严重感染</b>	
<p>有接受特瑞可治疗的患者发生细菌和病毒感染，包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 胃肠炎，</li> <li>• 蜂窝织炎，</li> <li>• 感染性肺炎，</li> <li>• 脓肿，</li> <li>• 脓毒症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 不建议活动性严重感染或活动性慢性感染患者使用特瑞可，但局部皮肤感染除外。</li> <li>• 在特瑞可治疗期间和治疗后，应<b>监测</b>患者的感染症状和体征。</li> <li>• 如果发生严重感染，应给予<b>适当治疗并停用特瑞可</b>。</li> </ul>
<p> <b>告知患者</b></p> <p>如果出现感染症状，应立即就医/联系其治疗医生，以获得适当的治疗。</p>	
<b>超敏反应</b>	
<p>有接受特瑞可治疗的患者发生急性超敏反应，包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 血清病，</li> <li>• 血管性水肿，</li> <li>• 荨麻疹，</li> <li>• 皮疹，</li> <li>• 呕吐，</li> <li>• 支气管痉挛</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 对替利珠单抗或其任何辅料发生过严重超敏反应（包括速发严重超敏反应）的患者<b>禁用</b>。</li> <li>• 如果发生重度超敏反应，<b>停用特瑞可并立即治疗</b></li> </ul>
<p> <b>告知患者</b></p> <p>如果出现此类症状，应立即就医/联系其治疗医生以获得适当的治疗。</p>	

## 特瑞可的推荐剂量及给药方案

特瑞可通过静脉输注（至少30分钟）给药，每日一次，连续14天。



### 每日一次，连续14天

在本品的14天输注疗程中，如果有遗漏，患者无需重新开始整个疗程。在发现遗漏后，尽快按原方案继续给药，直至总给药天数达到14天。

请勿在同一天进行两次给药。



### 每次输注时间≥30 分钟

通过静脉输注给予特瑞可，至少30分钟，基于体表面积给药。

8岁（含）以上儿童和成人患者的推荐剂量使用基于体表面积 (BSA) 计算的剂量，并按照以下方案给药：

给药方案				
第1天	第2天	第3天	第4天	第5-14天
65 $\mu\text{g}/\text{m}^2$	125 $\mu\text{g}/\text{m}^2$	250 $\mu\text{g}/\text{m}^2$	500 $\mu\text{g}/\text{m}^2$	1030 $\mu\text{g}/\text{m}^2$

根据 BSA 给药剂量，某些患者 ( $\text{BSA} > 1.94 \text{ m}^2$ ) 在第 5-14 天可能需要 2 瓶药物。

## 如何使用特瑞可：输液准备

特瑞可为无菌、无色澄清溶液，装于 2 mg (2 mL) 单剂次小瓶中。

有关储存条件的详细信息，请参阅产品说明书。

### 特瑞可使用前必须稀释

**1** 使用前目视检查特瑞可（药液应澄清无色）。

- 如发现不溶性微粒或变色，请勿使用。

**2** 采用无菌操作配制特瑞可。每瓶药物仅供单剂次给药。

准备：

- 1瓶含18 mL 0.9%氯化钠注射液的无菌玻璃小瓶  
或
- 1袋含18 mL 0.9%氯化钠注射液的聚氯乙烯（PVC）输液袋。

**3** 从药瓶中抽取 2 mL 特瑞可，缓慢加入到 18 mL 0.9%氯化钠注射液中。缓慢倒置小瓶或摇动输液袋轻轻混合。所得 20 mL 稀释溶液即含 100 µg/mL 特瑞可。

**4** 使用适当大小的注射器（例如，5 mL），从 100 µg/mL 溶液中抽取当天计算剂量所需体积的稀释后特瑞可溶液。

**5** 将含有特瑞可剂量的注射器内容物缓慢加入 25 mL 0.9%氯化钠注射液 PVC 输液袋中。轻轻摇动输液袋，确保溶液充分混合。

- 请勿剧烈振摇。

### 重要提示：

根据 BSA 给药要求（例如  $> 1.94 \text{ m}^2$ ），第 5-14 天可能需要 2 瓶药物。确保每天的全部剂量装在一个输液袋中：

- 制备 2 份特瑞可稀释液
- 将按剂量计算而得的累积体积的稀释液加至单个输液袋中

**6** 废弃无菌玻璃瓶或PVC输液袋中未使用部分的剩余稀释后特瑞可药液。

- 未使用的药液不应用于其他患者。

**7** 配置后2小时内开始特瑞可输注。如果不立即使用，请将输注溶液在室温 [15°C-30°C] 下存放，并在开始配置后4小时内完成输注。

- 如果在配置后4小时内未给药，则废弃输注溶液。

**8** 当特瑞可输注溶液输完时，再以与特瑞可输注速度相同的恒定速度，输注等同于输液管中所含溶液体积的额外的0.9%氯化钠注射液（即生理盐水），以确保输注了所有药物。

## 特瑞可剂量计算举例

以一名身高120cm，体重26Kg的8岁患者为例，第1天的剂量计算步骤如下：

- 1) 使用Mosteller公式计算患者体表面积（BSA）：

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{身高(cm)} \times \text{体重(kg)}}{3600}}, \quad BSA (m^2) = \sqrt{\frac{120(\text{cm}) \times 26(\text{kg})}{3600}} = 0.931 m^2$$

使用标准四舍五入规则，保留两位小数得到0.93 m<sup>2</sup>

- 2) 计算第1天所需剂量

$$65 \mu\text{g}/m^2 \times 0.93 m^2 (BSA) = 60.45 \mu\text{g}$$

- 3) 计算第1天所需剂量对应的体积

$$60.45 \mu\text{g} \div 100 \mu\text{g}/\text{mL} (\text{稀释溶液浓度}) = 0.6045 \text{ mL}$$

使用标准四舍五入规则，保留1位小数得到0.6 mL

参照输液准备相关说明，将0.6mL 100 μg/mL的稀释溶液缓慢加入到25 ml 0.9%氯化钠注射液中进行输注。