

核准日期： 2021 年 06 月 01 日

修改日期： 2022 年 03 月 07 日

奥妥珠单抗注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名： 奥妥珠单抗注射液

商品名： 佳罗华 英文: Gazyva

英文名： Obinutuzumab Injection

汉语拼音: Aotuo zhu Dankang Zhushe ye

【成份】

活性成份： 奥妥珠单抗

奥妥珠单抗注射液系由中国仓鼠卵巢（CHO）细胞表达制备的人源化、糖基工程化抗 CD20 单克隆抗体（IgG1/κ 型）。

辅料： L-组氨酸、L-组氨酸盐酸盐一水合物、海藻糖二水合物、泊洛沙姆 188

【性状】

透明、无色至略带褐色的溶液

【适应症】

本品与化疗联合，用于初治的 II 期伴有巨大肿块、III 期或 IV 期滤泡性淋巴瘤成人患者，达到至少部分缓解的患者随后用奥妥珠单抗维持治疗。

【规格】

1000 mg（40 ml）/瓶

【用法用量】

一般信息

如需用其他生物制品替换奥妥珠单抗，应事先获得处方医师同意。

奥妥珠单抗应通过专用输液管静脉输注给药，并应在配备完善的急救复苏设施的情况下由至少一名经验丰富的医生密切监督使用。奥妥珠单抗输注不应以静脉推注的方式给药，应使用 0.9%氯化钠溶液作为输注溶媒（见使用、操作和处置的特殊说明）。

肿瘤溶解综合征（TLS）的预防及用药

肿瘤负荷高和/或肾功能受损（CrCl <70 mL/min）的患者存在 TLS 风险，应接受预防性治疗。依据标准操作指南，开始奥妥珠单抗输注前的预防性治疗应包括充分水化和给予抑制

尿酸的药物（例如**别嘌醇**）或尿酸氧化酶（例如**拉布立酶**）等适用的替代药物（见【注意事项】）。如果医生认为有必要，患者应在后续每次输注前继续接受预防性治疗。

输液相关反应（IRR）的预防及用药

表 1 列出了降低输液相关反应风险的预防药物（见【注意事项】）。

在奥妥珠单抗静脉输注过程中 IRR 的可能症状包括低血压。因此，在每次奥妥珠单抗输注前 12 小时以及输注期间和输注后 1 小时内，应考虑暂停使用降压药（见【注意事项】）。

表 1. 为降低输液相关反应风险，于奥妥珠单抗输注前给予的预防用药

治疗周期天数	需要预防用药的患者	预防用药	给药
第 1 周期： 第 1 天	所有患者	静脉注射糖皮质激素 ^{1,2}	在奥妥珠单抗输注前至少 1 小时完成。
		口服镇痛/解热剂 ³	在奥妥珠单抗输注前至少 30 分钟。
		抗组胺药物 ⁴	
所有后续输注	在先前输注期间未出现 IRR 的患者	口服镇痛/解热剂 ³	在奥妥珠单抗输注前至少 30 分钟。
	在先前输注期间出现 IRR（1 级或 2 级）的患者	口服镇痛/解热剂 ³	在奥妥珠单抗输注前至少 30 分钟。
		抗组胺药物 ⁴	
	在先前输注期间出现 3 级 IRR 的患者	静脉注射糖皮质激素 ¹	在奥妥珠单抗输注前至少 1 小时完成。
		口服镇痛/解热剂 ³	在奥妥珠单抗输注前至少 30 分钟。
		抗组胺药物 ⁴	

¹100 mg 泼尼松/泼尼松龙、20 mg 地塞米松或 80 mg 甲泼尼龙。不应使用氢化可的松，因为该药物不能有效降低 IRR 的发生率。

²如果在与奥妥珠单抗输注的同一天给予含糖皮质激素的化疗方案，则可以在奥妥珠单抗输注前至少 60 分钟时，口服给予糖皮质激素，在该情况下不需要再额外静脉注射糖皮质激素作为预防用药。

³例如 650-1000 mg 对乙酰氨基酚/扑热息痛

⁴例如 50 mg 苯海拉明

标准剂量

奥妥珠单抗的推荐剂量为静脉给予 1000 mg，如表 2 所示。

对于初治的滤泡性淋巴瘤患者，奥妥珠单抗应按如下方式与化疗联合给药：

- 与苯达莫司汀联合给药¹，6 个周期，每个周期 28 天，或
- 与 CHOP 联合给药，6 个周期，每个周期 21 天，然后增加 2 个周期的奥妥珠单抗单药治疗，或
- 与 CVP 联合给药，8 个周期，每个周期 21 天。

经过最初 6 或 8 个周期奥妥珠单抗与化疗的联合治疗，达到完全或部分缓解的患者应继续接受奥妥珠单抗（1000 mg）单药维持治疗，每 2 个月 1 次，直至疾病进展或最长达 2 年。单药维持治疗在诱导治疗期最后一次奥妥珠单抗给药后大约 2 个月开始。

表 2. 奥妥珠单抗用于 FL 患者的剂量和输注速率

治疗周期天数		奥妥珠单抗的剂量	输注速率 有关对在输注期间发生的 IRR 的管理，请参见表 3
第 1 周期	第 1 天	1000 mg	以 50 mg/hr 的速率给药。输注速率可每 30 分钟提高一次，每次提高 50 mg/hr，最大速率为 400 mg/hr。
	第 8 天	1000 mg	若先前输注的最终输注速率 ≥ 100 mg/hr，未出现 IRR 或出现 1 级 IRR，则可以 100 mg/hr 的速率开始输注，每 30 分钟提高 100 mg/hr，最大速率为 400 mg/hr。
	第 15 天	1000 mg	
第 2~6 或 2~8 周期	第 1 天	1000 mg	若先前输注期间出现 2 级或更高级别的 IRR，则以 50 mg/hr 的速率开始输注。输注速率可每 30 分钟提高一次，每次提高 50 mg/hr，最大速率为 400 mg/hr。
FL 患者的维持治疗	每 2 个月一次，直至疾病进展或最长达 2 年	1000 mg	

¹ 有关苯达莫司汀剂量的信息，请参见【**临床试验**】。

延迟或遗漏给药

如果计划的奥妥珠单抗用药出现遗漏，应尽快给药；不要跳过该次给药或等到下一次计划的给药时间。

如果在第 1 周期的第 8 天或第 1 周期的第 15 天之前发生了毒性反应，则需要延迟给药，应在毒性反应恢复后给予这些剂量。在这种情况下，所有后续访视和第 2 周期的开始均将根据第 1 周期中的延迟情况进行调整。在奥妥珠单抗和化疗联合治疗期间，调整给药计划时应保持化疗周期之间的时间间隔。

在维持治疗期间，后续给药依照原定方案给药。

治疗期间的剂量调整

不建议降低奥妥珠单抗的剂量。

对于不良事件的症状（包括 IRR）管理，请参见下表 3 和【**注意事项**】。

表 3. 针对输液相关反应的输注速率调整指南

（参见【**注意事项**】，输液相关反应）

4 级（危及生命）	停止输注并永久性终止治疗。
------------------	---------------

3 级（重度）	<ul style="list-style-type: none"> ● 暂时中断输注，并对症治疗。 ● 症状消退之后，以不超过之前（IRR 发生时使用的速率）一半的速率重新开始输注。 ● 如果患者没有再出现任何 IRR 症状，可以按照治疗剂量增幅和时间间隔重新开始递增输注速率（见表 2）。 ● 如果患者再次发生 3 级 IRR，则停止输注并永久性终止治疗。
1~2 级（轻度和中度）	<ul style="list-style-type: none"> ● 降低输注速率或暂时中断输注，并对症治疗。 ● 症状消退之后，继续进行输注。 ● 如果患者未再出现任何 IRR 症状，可以按照治疗剂量增幅和时间间隔重新开始递增输注速率（见表 2）。

特殊人群

肝功能不全

尚未确立奥妥珠单抗在肝功能受损患者中的安全性和有效性。

肾功能不全

在轻度或中度肾功能受损患者中（CrCl 30-89mL/min），无需进行剂量调整。尚未在 CrCl <30mL/min 的患者中对奥妥珠单抗的安全性及有效性进行研究（参见【肾功能受损患者】和【药代动力学】特殊人群中的药代动力学）。

老年人

在年龄≥ 65 岁的患者中不建议进行剂量调整（参见【老年用药】）。

儿童

尚未确立奥妥珠单抗在 18 岁以下患者中的安全性和有效性。

使用、操作和处置的特殊说明

稀释和配制说明

奥妥珠单抗应由医护人员使用无菌针头和注射器按照无菌操作规范进行制备。

应在给药前目视检查是否存在颗粒物和变色。

从药瓶中抽取 40 mL 奥妥珠单抗浓缩液，在含有无菌、无致热原的 0.9%氯化钠水溶液的 PVC 或非 PVC 聚烯烃输液袋（可使用 250 mL 的输液袋）中进行稀释。本品给药的最终浓度应该在 0.4 mg/mL~4 mg/mL。

请勿将本品与其他药物混合。

应缓慢地倒转输液袋以混合溶液，避免产生过多的泡沫。

用 0.9%氯化钠稀释奥妥珠单抗，稀释后的浓度范围是 0.4 mg/mL 至 20.0 mg/mL，奥妥珠单抗与聚氯乙烯或聚乙烯或聚丙烯或聚烯烃输液袋或聚氯乙烯（PVC）或聚氨酯（PUR）或聚乙烯（PE）输液器、可选配聚醚砜（PES）输液过滤器、聚碳酸酯（PC）制成的三通旋塞阀输液辅助装置和由聚醚氨酯（PEU）制成的导管之间未观察到不相容现象。不得振摇或

冷冻稀释溶液。

输注液的使用与保存

使用中理化稳定性研究表明,输注液在 2℃~8℃下存放 24 小时,随后在室温下(≤ 30℃)存放 24 小时,之后在不超过 24 小时内完成输注的情况下,可保持输注液使用中的理化稳定性。

从微生物稳定性角度而言,制备好的输注液应立即使用。如果不立即使用,应由使用者负责使用前的保存时间和保存条件,通常在 2℃~8℃条件下不超过 24 小时,但是在受控的和经过验证的无菌状态条件下进行稀释保存的情况除外。奥妥珠单抗瓶装制剂不含抗菌防腐剂。因此,必须小心,以确保输注液在制备期间不受微生物污染。

配伍禁忌

请勿使用葡萄糖(5%)溶液等其他稀释剂对奥妥珠单抗进行稀释,因为尚未对此类应用进行检测。

未用/过期药品的处置

应尽量减少药物进入环境中。不应通过污水处置本品,同时避免按生活垃圾处置本品。若适用,通过地方建立的“收集系统”处置本品。

【不良反应】

临床试验

在多种血液学恶性肿瘤患者中进行了奥妥珠单抗的临床试验,研究所采用的方案以奥妥珠单抗联合化疗药物治疗为主。本节报告了约纳入 4900 例患者的临床试验人群中的安全性特征。参见上市后用药经验和【临床试验】。

最为严重的药物不良反应是:

- 输液相关反应(见【注意事项】)
- 肿瘤溶解综合征,在肿瘤负荷高和/或肾功能受损的患者中更为常见(见【注意事项】)
- 血小板减少症,在第 1 周期内可能会是致死性的(见【注意事项】)

在各临床试验的奥妥珠单抗治疗患者中所观察到的发生频率最高的药物不良反应有 IRR、中性粒细胞减少症、腹泻、便秘和咳嗽。

表 4 列出了在奥妥珠单抗与不同化疗方案联合用于多种适应症治疗时所出现的相关药物不良反应。本表所列出的药物不良反应包括下列类型(十分常见(≥10%)、常见(≥1% - <10%)和偶见(≥0.1% - <1%))。下表所列的药物不良反应及相应发生率是依据所有关

键临床试验中所观测到的最高发生率（与相关对照治疗组相比，差异 $\geq 2\%$ ）。药物不良反应按系统器官分类和发生频率的顺序进行报告。

表 4. 不良反应

ADR (MedDRA) 系统 器官分类	3~5 级%	所有级别%	频率类别 (所有级 别)
各类损伤、中毒及手术并发症			
输液相关反应 [†]	21.2	71.6	十分常见
血液及淋巴系统疾病			
中性粒细胞减少症	46.8	50.7	十分常见
血小板减少症	11.2	15.4	十分常见
贫血	6.9	12.4	十分常见
白细胞减少症	8.7	12.5	十分常见
发热性中性粒细胞减少症	6.6	7.0	常见
感染及侵染类疾病			
上呼吸道感染	2.0	22.1	十分常见
鼻窦炎	1.0	12.3	十分常见
带状疱疹	1.6	11.0	十分常见
感染性肺炎	5.4	10.9	十分常见
尿路感染	2.9	11.8	十分常见
鼻炎	<1	8.3	常见
鼻咽炎	<1	10.8	十分常见
咽炎	0	4.3	常见
口腔疱疹	<1	6.3	常见
流行性感冒	<1	5.2	常见
肺部感染	2.5	4.4	常见
全身性疾病及给药部位各种反应			
发热	2.4	20.3	十分常见
乏力	1.0	11.8	十分常见
胸痛	<1	5.4	常见
疲乏	2.5	34.0	十分常见
呼吸系统、胸及纵隔疾病			
咳嗽	<1	30.8	十分常见
口咽部疼痛	<1	9.6	常见
鼻充血	0	7.4	常见
鼻漏	0	3.9	常见
代谢及营养类疾病			
低钾血症	1.0	7.4	常见
肿瘤溶解综合征	1.8	4.2	常见
高尿酸血症	<1	3.7	常见
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病			
关节痛	<1	15.9	十分常见
背痛	<1	13.5	十分常见
肢端疼痛	1.0	10.3	十分常见
骨痛	<1	5.3	常见
胸部肌肉骨骼疼痛	<1	2.5	常见
精神病类			
失眠	<1	14.3	十分常见

ADR (MedDRA) 系统器官分类	3~5 级%	所有级别%	频率类别 (所有级别)
焦虑	<1	6.2	常见
抑郁	<1	4.7	常见
肾脏及泌尿系统疾病			
排尿困难	<1	2.7	常见
尿失禁	<1	2.9	常见
血管与淋巴管类疾病			
高血压	1.7	6.2	常见
各类检查			
中性粒细胞计数降低	2.1	2.1	常见
体重增加	0	2.1	常见
白细胞计数降低	2.1	2.1	常见
心脏器官疾病			
房颤	1.1	2.6	常见
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)			
皮肤鳞状细胞癌	1.2	2.1	常见
基底细胞癌	1.0	2.9	常见
胃肠系统疾病			
便秘	<1	32.4	十分常见
腹泻	2.5	28.4	十分常见
消化不良	0	8.6	常见
痔疮	<1	2.5	常见
皮肤及皮下组织类疾病			
脱发	0	12.6	十分常见
瘙痒症	<1	10.6	十分常见
湿疹	0	2.9	常见
各类神经系统疾病			
头痛	<1	16.8	十分常见

‡ 定义为在输注期间或输注后 24 小时内发生的任何相关不良事件

关于特定药物不良反应的进一步信息

输液相关反应：

最常报告的 ($\geq 5\%$) 与 IRR 相关的症状有恶心、呕吐、腹泻、头痛、头晕、疲乏、寒战、发热、低血压、潮红、高血压、心动过速、呼吸困难和胸部不适。还报告了呼吸系统症状如支气管痉挛、咽喉刺激、哮喘、喉水肿以及心脏症状如房颤 (见【注意事项】)。

在第 1 周期, 与对照药治疗组中的患者相比, IRR 的总体发生率在接受奥妥珠单抗 + 化疗治疗的患者中更高。BO21223 研究中, 奥妥珠单抗 + 化疗治疗组在第 1 周期的 IRR 发生率为 357/595 (60.0%), 相比利妥昔单抗 + 化疗组为 261/597 (43.7%)。在接受奥妥珠单抗 + 化疗治疗的患者中, IRR 的发生率在第 1 天最高, 之后随着后续输注逐渐降低。在奥妥珠单抗的单药维持治疗期间, 这种下降趋势持续。IRR 发生率在第一周期以后的后续治疗中与对照组相当。

总体而言，12%的患者发生了3-4级IRR。有4%的患者发生了导致停用奥妥珠单抗的IRR。

中性粒细胞减少症和感染：

在奥妥珠单抗 + 化疗治疗组中，1-4级中性粒细胞减少症的发生率（50%）相对于对照药治疗组更高，诱导期期间风险增加。在奥妥珠单抗 + 化疗治疗组中，持续性中性粒细胞减少症和迟发性中性粒细胞减少症事件的发生率分别为3%和7%。奥妥珠单抗 + 化疗治疗组中感染的发生率为78%（有22%的患者报告了3~5级事件，有3%的患者报告了致死性事件）。接受G-CSF预防性治疗的患者的3~5级感染事件的发生率较低。（见【注意事项】）。

血小板减少症和出血事件：

血小板减少症不良事件发生率为15%。在奥妥珠单抗 + 化疗治疗组的第1周期期间，血小板减少症更为多见。输注期间或输注结束后24小时内发生血小板减少症（急性血小板减少症）在接受奥妥珠单抗 + 化疗治疗的患者中比在相应的对照药治疗组中更为常见。所有治疗组中出血不良事件的发生率相似。分别有12%和4%的患者发生了出血事件和3~5级出血事件。虽然有不到1%的患者发生了致死性出血事件，但这些致死性不良事件均没有发生在第1周期内。

凝血异常（包括弥散性血管内凝血[DIC]）

接受奥妥珠单抗治疗滤泡性淋巴瘤和慢性淋巴细胞性白血病的患者报告过DIC。在部分病例中，这些事件与IRR和/或TLS有关。未确定DIC的特定基线风险因素。在公司申办的三项最大规模FL和CLL对照试验（CLL11/BO21004、GALLIUM/BO21223、GADOLIN/GO01297/GAO4753g）中总计1135例接受奥妥珠单抗治疗的患者中，三例患者报告了DIC（一起严重，两起非严重）。所有事件均发生在奥妥珠单抗治疗组；对照组未报告病例。所有事件均发生在首次输注后1-2天内。所有患者均继续治疗（见【注意事项】）。

此外，接受奥妥珠单抗治疗的患者中报告了进行性多灶性脑白质病（PML）、乙型肝炎再激活、胃肠穿孔病例、既有心脏疾病加重导致的致死性心脏事件（见【注意事项】）。

iNHL患者中的维持治疗：

在GAO4753g中，苯达莫司汀治疗组中的患者仅接受了6个月的诱导治疗，而在诱导期后，奥妥珠单抗 + 苯达莫司汀治疗组中的患者继续接受了奥妥珠单抗维持治疗。在奥妥珠单抗维持治疗期间，最常见的不良反应是咳嗽（20.3%）、中性粒细胞减少症（12.7%）、上呼吸道感染（12.0%）、腹泻（10.1%）、支气管炎（9.5%）、鼻窦炎（9.5%）、恶心（8.9%）、疲乏（8.9%）、输注相关反应（8.2%）、尿路感染（7.0%）、鼻咽炎（7.0%）、发热（7.0%）、

关节痛（6.3%）、呕吐（5.7%）、皮疹（5.7%）、肺炎（5.1%）、呼吸困难（5.1%）和肢端疼痛（5.1%）。最常见的 3~5 级不良反应是中性粒细胞减少症（10.8%）、发热性中性粒细胞减少症（1.9%）以及贫血、血小板减少症、肺炎、脓毒血症、上呼吸道感染和尿路感染（均为 1.3%）。

实验室异常

首次输注奥妥珠单抗后不久观察到了肝酶（AST、ALT、ALP）一过性升高。

免疫原性

免疫原性分析结果高度依赖于多种因素，包括检测的灵敏度和特异性、检测方法、对循环血液中奥妥珠单抗/抗体量检测的稳健性、样本处理、样本采集时间、伴随药物和基础疾病。基于上述原因，奥妥珠单抗抗体发生率，与其他产品抗体发生率之间的对比可能会产生误导性结果。

在研究 BO21223/GALLIUM 中，1/565 例患者（基线后评估患者的 0.2%）在诱导完成时出现了人抗人抗体（HAHA）。HAHA 的临床意义尚不清楚，但不能排除其与临床病程之间的潜在相关性。

中国亚组安全性结果

总体而言，中国亚组 iNHL 患者的安全性特征与全球人群一致。在中国患者中，G-Chemo 组的安全性特征（AE 性质和严重程度）与 R-Chemo 组相似。与全球人群相比，中国患者的 3-4 级 IRR、血小板减少症和中性粒细胞减少症发生率更高。在中国患者中观察到出血和感染事件的性质、发生率和严重程度与全球人群类似。

上市后用药经验

在奥妥珠单抗获批后使用过程中，发现了以下不良反应，由于这些不良反应是从不确定样本量的人群中自愿报告的，因此并非总是能够可靠地估计其发生频率或建立与药物暴露的因果关系。

免疫/自身免疫不良事件：血清病。

【禁忌】

禁止用于已知对奥妥珠单抗或本品任何辅料过敏的患者。

【注意事项】

输液相关反应（IRR）

奥妥珠单抗治疗患者中最常见的药物不良反应（ADR）是输液相关反应，主要发生在首个 1000 mg 剂量的输注期间。IRR 可能与细胞因子释放综合征有关，奥妥珠单抗治疗患者中

也有相关报告。必须遵循减少 IRR 的缓解措施（见【用法用量】）。输液相关症状的发生率和严重程度在第一次 1000 mg 剂量输注后会明显降低，大部分患者在奥妥珠单抗后续给药期间不再发生 IRR（见【不良反应】）。

在大多数患者中，无论适应症，输液相关反应均为轻度至中度，而且可以通过减慢或暂停首次输液来控制，但是同时也报告了需要对症治疗的重度 and 危及生命的输液相关反应。在临床上，可能难以区分 IRR 和 IgE 介导的过敏反应（例如，速发过敏反应）。高肿瘤负荷的患者发生重度 IRR 风险增加。肾功能不全患者（CrCl<50mL/min）IRR 发生风险更高，包括重度 IRR 有关预防性治疗的信息，请参见【用法用量】；有关如何基于反应级别管理 IRR 的信息，请参见表 3 *针对输液相关反应的输注速率调整指南*。

如果出现以下情况，患者不得接受进一步的奥妥珠单抗输注：

- 危及生命的急性呼吸系统症状，或
- 4 级（即危及生命的）IRR，或
- 恢复首次输注后或在后续输注期间再次发生的 3 级 IRR（持续时间长/再发）。

应在整个输注期间及输注后对伴有心脏病或肺病的患者进行密切监测。奥妥珠单抗静脉输注过程中可能会出现低血压，因此，在每次奥妥珠单抗输注前 12 小时以及输注期间和输注后 1 小时内，应考虑暂停使用降压药。对于有急性高血压危象风险的患者，应评价其停用降压药的获益和风险。

超敏反应

在接受奥妥珠单抗治疗的患者中曾报告过速发（例如，速发过敏反应）和延迟发作的（例如，血清病）超敏反应。临床上可能难以鉴别超敏反应与输液相关反应，超敏反应症状一般出现在既往暴露之后，而且首次输注时非常罕见。如果在输注过程中或输注后疑似出现超敏反应，则应停止输注，并永久终止治疗。已知对奥妥珠单抗有超敏反应的患者不得接受治疗（见【禁忌】）。

肿瘤溶解综合征（TLS）

已报告使用奥妥珠单抗后可发生肿瘤溶解综合征（TLS）。被认为有 TLS 风险的患者 [例如，肿瘤负荷高和/或肾功能受损（CrCl<70 mL/min）患者] 应接受预防性治疗。如在【用法用量】中所述，预防治疗应在奥妥珠单抗给药前的 12-24 小时内开始，包括充分水化和给予抑制尿酸的药物（例如，别嘌醇）或尿酸氧化物（例如，拉布立酶）等适用的替代药物。在最初几天的治疗期间应仔细监测认为有风险的所有患者，特别关注肾功能、钾和尿酸值。

应遵循符合规范的其他任何指导原则。TLS 的治疗包括纠正电解质异常、监测肾功能和液体平衡以及给予支持治疗，包括根据需要进行透析。

中性粒细胞减少症

已报告在接受奥妥珠单抗治疗期间可出现重度和危及生命的中性粒细胞减少症，包括发热性中性粒细胞减少症。应通过定期实验室检查密切监测出现中性粒细胞减少症的患者直至恢复。如有必要进行治疗，应当按照当地的指南考虑给予粒细胞集落刺激因子（G-CSF）。任何迹象显示伴随感染即应给予相应治疗。严重或危及生命的中性粒细胞减少症应考虑延迟奥妥珠单抗给药。强烈建议重度中性粒细胞减少症持续超过 1 周的患者在治疗期间接受预防性抗菌治疗直至恢复至 1 或 2 级，抗病毒和抗真菌也应考虑。可能会发生迟发性（在治疗结束后 28 天后发生）或持续性中性粒细胞减少症（在治疗完成/停用后，持续超过 28 天）。肾功能损伤患者（CrCl<50mL/min）发生中性粒细胞减少症风险增加。

血小板减少症

在奥妥珠单抗治疗期间，曾观察到重度和危及生命的血小板减少症，包括急性血小板减少症（发生在输注后的 24 小时内）。肾功能损伤患者（CrCl<50mL/min）发生血小板减少症风险增加。在血小板减少症与出血事件之间，尚未确立明确的关系。

应密切监测患者是否发生血小板减少症，特别是在第 1 周期期间；应定期进行实验室检查直到恢复，如果发生重度或危及生命的血小板减少症，应考虑延迟给药。主治医生可酌情依据机构的临床实践给予血液制品输注（即血小板输注）。任何可能加重血小板减少症相关事件的伴随用药，例如血小板抑制剂和抗凝剂，都应慎用，特别是在第 1 周期期间。

凝血异常（包括弥散性血管内凝血[DIC]）

在接受奥妥珠单抗治疗滤泡性淋巴瘤和慢性淋巴细胞性白血病患者中，有弥散性血管内凝血（DIC）的报告。在大多数病例中，事件涉及首次输注后血小板和实验室凝血参数的亚临床（无症状）变化，且通常在第 8 天前自发消退。在部分病例中，这些事件与 IRR 和/或 TLS 有关。未确定 DIC 的特定基线风险因素（见【不良反应】）。

既有心脏疾病加重

在有基础心脏疾病的患者中，已经报告了在接受奥妥珠单抗治疗期间发生心律失常（如房颤和快速性心律失常）、心绞痛、急性冠脉综合征、心肌梗死和心力衰竭（见【不良反应】）。这些事件可能表现为 IRR 的部分症状，并且可能致死。因此，应当密切监测有心脏病史的患者。此外，这些患者应谨慎水化，以防止可能出现的液体过多。

感染

不应在有活动性感染的情况下给予奥妥珠单抗，对于有反复感染或慢性感染史的患者，应慎用奥妥珠单抗。奥妥珠单抗治疗期间以及治疗结束后可能发生严重的细菌性、真菌性，以及新发病毒性感染或病毒再激活性感染。曾有过致死性感染的报告。

在 FL 研究中，包括随访期在内的所有研究阶段均观察到感染发生率升高，其中在维持阶段观察到的感染发生率最高。随访期间，在诱导期接受了奥妥珠单抗 + 苯达莫司汀治疗的患者中观察到了更多的 3~5 级感染。

乙型肝炎病毒再激活

接受抗 CD20 抗体（包括奥妥珠单抗）治疗的患者，可能会发生乙型肝炎病毒（HBV）再激活，某些情况下会导致暴发性肝炎、肝功能衰竭和死亡（见【不良反应】）。

开始奥妥珠单抗治疗之前，应该在所有患者中进行乙型肝炎病毒（HBV）筛查，至少应包括 HBsAg 和 HBcAb 检查。可以根据当地指导原则适当补充检测其他标志物。活动性乙型肝炎患者不应该接受奥妥珠单抗治疗。在治疗开始之前，血清学阳性的乙型肝炎患者应咨询肝病专家，并且应按照当地医疗规范接受监测和管理，以预防肝炎病毒再激活。

进行性多灶性脑白质病（PML）

在接受奥妥珠单抗治疗的患者中有发生 PML 的报告（见【不良反应】）。当任何患者出现新发神经系统症状或原有神经系统表现改变时，均应考虑 PML 诊断。PML 的症状不具有特异性，随着脑受累区域的不同而有所差异。常见皮质脊髓束受损的运动症状（例如，肌无力、瘫痪和感觉障碍）、感觉异常、小脑症状和视野缺损。可能会发生“皮质性”的体征/症状（例如，失语症或视觉-空间定向障碍）。PML 的评估包括但不限于，神经科专家会诊、脑磁共振成像（MRI）和腰椎穿刺术（脑脊液 JC 病毒 DNA 检测）。奥妥珠单抗治疗应在可疑 PML 检查期间暂停，且在确认为 PML 后永久停药。所有合并使用的化疗或免疫抑制治疗也应考虑停用或减量。应将患者转诊至神经科专家处进行 PML 的评估和治疗。

免疫接种

尚未研究奥妥珠单抗治疗后接种活病毒疫苗或减毒疫苗的安全性，因此不建议在治疗期间以及 B 细胞恢复前接种活病毒疫苗。

奥妥珠单抗宫内暴露与使用活病毒疫苗进行婴儿疫苗接种：

由于在妊娠期间曾接受过奥妥珠单抗治疗的母亲所生育的婴儿中可能会出现 B 细胞耗竭，应监测婴儿 B 细胞耗竭情况，并推迟活病毒疫苗的接种，直至婴儿的 B 细胞计数恢复。应与婴儿的医生讨论接种活病毒疫苗的安全性和时间安排。（见【孕妇及哺乳期妇女用药】，妊娠期）。

肾功能受损患者

在 iNHL 患者的关键研究中，分别有 6.9% 的患者（GAO4753g: 14/204 例）和 5% 的患者（BO21223: 35/698 例）伴有中度肾功能受损（CrCl < 50 mL/min）。这些患者发生的严重不良事件、3~5 级不良事件和导致终止治疗的不良事件（仅研究 BO21223 中的患者）多于那些 CrCl ≥ 50 mL/min 的患者（见特殊剂量指导和特殊人群中的药代动力学）。研究排除了 CrCl < 40 mL/min 的患者（见【临床试验】）。

驾驶和操作机器的能力

尚未开展过有关奥妥珠单抗对驾驶和机械操作能力影响的研究。对于出现输液相关症状的患者，建议在症状消退之前，不要驾驶和操作机器。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

应避免在妊娠期间使用奥妥珠单抗，除非对母亲的潜在获益超过对胎儿的潜在风险。对于在妊娠期间曾接受过奥妥珠单抗治疗的母亲所生育的婴儿，应考虑推迟减毒活疫苗的接种，直至婴儿的 B 细胞水平在正常范围内。

尚未在妊娠女性中进行过研究。动物试验参见【药理毒理】，生殖毒性。

分娩

无可报告的数据。

哺乳

由于 IgG 能分泌至母乳中，而且尚不清楚婴儿吸收的可能性和对婴儿的危害，应该建议哺乳女性在奥妥珠单抗治疗期间和在奥妥珠单抗末次给药之后 18 个月内停止哺乳（见【药代动力学】，消除）。动物研究已经显示了奥妥珠单抗能分泌至乳汁中（见【药理毒理】，生殖毒性）。

避孕

有生育能力的女性在奥妥珠单抗治疗期间和在奥妥珠单抗治疗之后 18 个月内应使用有效的避孕措施（见【药代动力学】，消除）。

【儿童用药】

尚未确立奥妥珠单抗在 18 岁以下患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

在 iNHL 患者的关键研究中，年龄为 65 岁或以上的患者发生的严重不良事件和导致退出或死亡的不良事件多于年龄 < 65 岁的患者。在有效性方面未观察到显著临床差异。

【药物相互作用】

尽管已经对奥妥珠单抗与苯达莫司汀、CHOP（环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松龙）、FC（氟达拉滨、环磷酰胺）和苯丁酸氮芥进行了有限的药物相互作用研究，但尚未进行正式的药物-药物相互作用研究。与奥妥珠单抗合并给药对苯达莫司汀、FC 或 CHOP 的每种化疗药物药代动力学没有影响；此外，苯达莫司汀、FC、苯丁酸氮芥或 CHOP 对奥妥珠单抗的药代动力学没有明显影响。不能排除与伴随使用的药物发生相互作用的风险。

【药物过量】

在人体临床试验中，没有用药过量的经验。在奥妥珠单抗的临床试验中，使用的给药剂量范围为每次输注 50 mg ~ 2000 mg（含）。这些研究中报告的不良反应发生率和严重程度并未呈现剂量依赖性。

发生用药过量的患者应当立即中断给药或减少输注，并应接受密切监测。应考虑对血细胞计数进行定期监测，当患者发生 B 细胞耗竭时，注意感染风险增高。

【临床试验】

初治的滤泡性淋巴瘤

在多中心 III 期、开放性、随机研究（BO21223/GALLIUM）中，对 1202 例初治的 1-3a 级进展期 FL 患者（II 期伴巨大肿块/III 期/IV 期）进行了评价，3b 级 FL 患者未纳入研究。患者按 1:1 的比例随机分配接受奥妥珠单抗或利妥昔单抗与化疗（CHOP、CVP 或苯达莫司汀）的联合治疗，然后在达到完全或部分缓解的患者中继续给予奥妥珠单抗或利妥昔单抗维持治疗。

FL 人群的人口统计学数据和基线特征分布均衡，中位年龄 59 岁，白人 81%，女性 53%。79% 的患者 FLIPI 评分 ≥ 2 ，7% 的患者为 II 期（伴有巨大肿块），35% 为 III 期疾病，57% 为 IV 期疾病。44% 的患者存在巨大肿块 (> 7 cm)，34% 的患者在基线时存在至少一种 B 症状，97% 的患者在基线时的 ECOG 体能状态评分为 0~1 分。57% 的患者接受了苯达莫司汀治疗，33% 接受了 CHOP 治疗，10% 接受了 CVP 治疗。

在化疗之前静脉输注给予奥妥珠单抗（1000 mg）（见【用法用量】）。当与奥妥珠单抗联合用药时，在所有治疗周期（第 1~6 周期）的第 1 天和第 2 天静脉输注苯达莫司汀，剂量为 90 mg/m²/天。CHOP 和 CVP 采用标准剂量。在第 6~8 周期后，对在奥妥珠单抗联合化疗组获得缓解的患者给予奥妥珠单抗维持治疗，每 2 个月 1 次，持续最长 2 年，或直至疾病进展。

有效性结果总结请参见表 5。PFS 的 Kaplan-Meier 曲线请参见图 1。

表 5. BO21223 (GALLIUM) 研究的 FL 患者中的有效性结果总结

	利妥昔单抗 + 化疗, 随后利妥昔单抗维持治疗 N=601	奥妥珠单抗 + 化疗, 随后奥妥珠单抗维持治疗 N=601
	中位观察时间为 34 个月	中位观察时间为 35 个月
主要终点		
研究者评估的 PFS[§] (PFS-INV) 发生事件的患者人数 (%) HR [95% CI]	144 (24.0%) 0.66 [0.51, 0.85]	101 (16.8%)
p 值 (对数秩检验, 分层*) 2 年 PFS 率估计值% [95% CI] 3 年 PFS 率估计值% [95% CI]	0.0012 80.9 [77.4, 84.0] 73.3 [68.8, 77.2]	87.7 [84.6, 90.1] 80.0 [75.9, 83.6]
关键次要终点		
IRC 评估的 PFS[§] (PFS-IRC) 发生事件的患者人数 (%) HR [95% CI] p 值 (对数秩检验, 分层*) 2 年 PFS 率估计值% [95% CI] 3 年 PFS 率估计值% [95% CI]	125 (20.8%) 0.71 [0.54, 0.93] 0.0138 82.0 [78.5, 85.0] 77.9 [73.8, 81.4]	93 (15.5%) 87.2 [84.1, 89.7] 81.9 [77.9, 85.2]
至下一种抗淋巴瘤治疗的时间 发生事件的患者人数 (%) HR [95% CI] p 值 (对数秩检验, 分层*)	111 (18.5%) 0.68 [0.51, 0.91] 0.0094	80 (13.3%)
总生存期 发生事件的患者人数 (%) HR [95% CI] p 值 (对数秩检验, 分层*)	46 (7.7%) 0.75 [0.49, 1.17] [¶] 0.21 [¶]	35 (5.8%)
诱导治疗结束时的总缓解率** (INV 评估, CT) 缓解者 (%) (CR/PR) 缓解率差异 (%) [95% CI] p 值 (Cochran-Mantel-Haenszel 检验) 完全缓解 (CR) 95% CI (Clopper-Pearson) 部分缓解 (PR) 95% CI (Clopper-Pearson)	522 (86.9%) 1.7% [-2.1%, 5.5%] 0.33 143 (23.8%) [20.4%, 27.4%] 379 (63.1%) [59.1%, 66.9%]	532 (88.5%) 117 (19.5%) [16.4%, 22.9%] 415 (69.1%) [65.2%, 72.7%]
诱导治疗结束时的转化率 诱导治疗结束时达到 PR 的患者 自 PR 至 CR 的转化 转化率差异 (%) [95% CI]	222 97 (43.7%) 5.7% [-3.1, 14.6%]	271 134 (49.4%)
维持治疗结束时的总缓解率 维持治疗结束时可评估的患者 缓解者 (%) (CR/PR) 缓解率差异 (%) [95% CI]	533 341 (64.0%) 6.7% [1.0%, 12.4%]	525 371 (70.7%)

	利妥昔单抗 + 化疗, 随后利妥昔单抗维持治疗 N=601	奥妥珠单抗 + 化疗, 随后奥妥珠单抗维持治疗 N=601
p 值 (Cochran-Mantel-Haenszel 检验)	0.0197	
完全缓解 (CR) 95% CI (Clopper-Pearson)	195 (36.6%) [32.5%, 40.8%]	205 (39.0%) [34.9%, 43.4%]
部分缓解 (PR) 95% CI (Clopper-Pearson)	146 (27.4%) [23.7%, 31.4%]	166 (31.6%) [27.7%, 35.8%]

IRC: 独立审查委员会; PFS: 无进展生存期; HR: 风险比; CI: 置信区间; NR: 未达到

* 分层因子包括化疗方案、滤泡性淋巴瘤的 FLIPI 风险组、地理区域

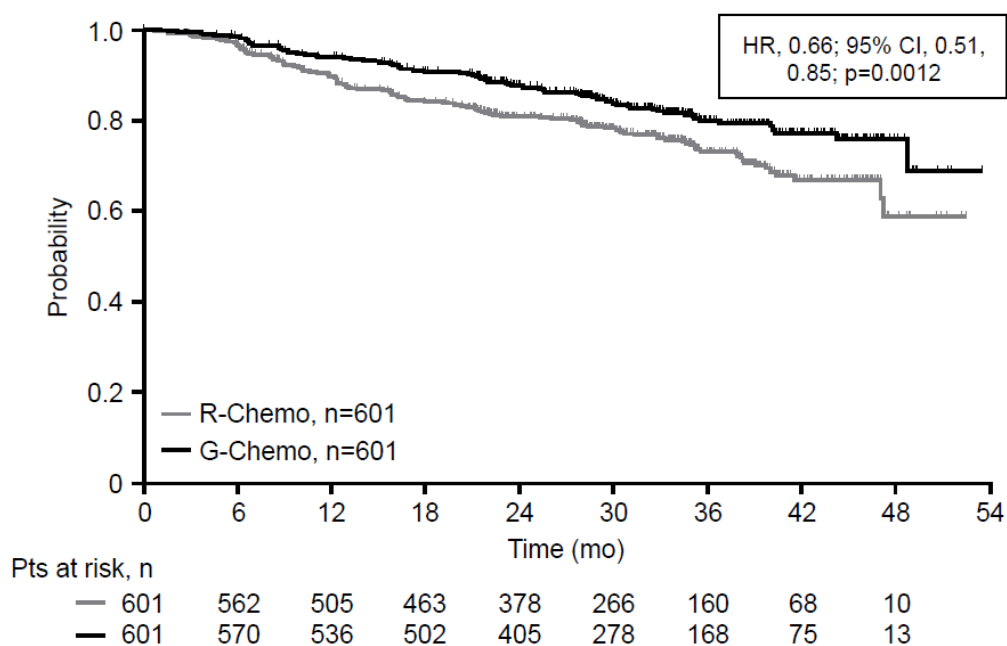
† 数据尚不成熟, 分析时未达到中位值

‡ 诱导治疗结束 = 诱导期结束, 不包括单药维持治疗

** 根据修改的 Cheson 2007 标准评估

§ 有效性中期分析时的显著性水平: 0.012

图 1. FL 患者中 INV 评估的无进展生存期的 Kaplan-Meier 估计值



R-Chemo: 利妥昔单抗 + 化疗, G-Chemo: 奥妥珠单抗 + 化疗, HR: 风险比, CI: 置信区间

亚组分析的结果

整体上，亚组分析的结果（未进行多重性调整）与 FL 总人群的结果一致，支持总体结果的稳健性。评估的亚组包括 IPI、FLIPI、化疗方案、巨大肿块、基线 B 症状、基线 Ann Arbor 分期和 ECOG 评分。

中国亚组有效性结果

全球研究 BO21223/GALLIUM 中的中国患者亚组数据

本研究有 58 例 FL 患者来自于中国大陆的研究中心（R-chemo 组 33 例患者，G-chemo 组 25 例患者）。更新的全球有效性分析的临床截止日期为 2016 年 9 月 10 日。中国患者的有效性分析结果与全球 ITT 人群的结果一致。在中国亚组中，与利妥昔单抗 + 化疗相比，奥妥珠单抗 + 化疗可使研究者评估的疾病进展或死亡（主要研究终点）的风险降低了 65%（分层 HR 0.35 [95% CI: 0.09, 1.34]）。根据 Kaplan - Meier 估计值，利妥昔单抗 + 化疗组中 70.2%（95% CI: 50.5, 83.2）的患者和奥妥珠单抗 + 化疗组中 81.8%（95% CI: 58.5, 92.8）的患者在 3 年时无疾病进展。

利妥昔单抗 + 化疗组的 3/33 例患者（9.1%）和奥妥珠单抗 + 化疗组的 2/25 例患者（8.0%）死亡。利妥昔单抗 + 化疗组 3 年的存活概率估计值为 90.2%（95% CI: 72.5, 96.7），奥妥珠单抗 + 化疗组的估计值为 95.5%（95% CI: 71.9, 99.4）。两个治疗组均未达到中位 OS。

患者报告结局

初治的滤泡性淋巴瘤

基于在治疗期间和随访期间收集的 FACT-Lym 调查问卷，两个治疗组在淋巴瘤相关症状方面均出现了临床上有意义的改善，表现为淋巴瘤分量表评分自基线增加 ≥ 3 分，FACT Lym TOI 自基线增加 ≥ 6 分，FACT Lym 总评分自基线增加 ≥ 7 分。EQ-5D 指数量表评分在基线时、治疗期间和随访期间均相似。治疗组之间在 HRQOL 或健康状态指标方面未观察到显著差异。

【药理毒理】

药理作用

奥妥珠单抗为单克隆抗体，靶向于前 B 淋巴细胞和成熟 B 淋巴细胞表面表达的 CD20 抗原。与 CD20 抗原结合后，奥妥珠单抗通过以下机制介导 B 细胞溶解：（1）募集免疫效应细胞；（2）直接激活细胞内死亡信号通路（直接细胞死亡）；和/或（3）补体激活级联反应。免疫效应细胞机制包括抗体依赖性细胞介导的细胞毒性（ADCC）和抗体依赖性细胞吞噬（ADCP）。

作为一种岩藻糖含量减少的抗体，奥妥珠单抗在人肿瘤细胞系体外试验中可诱导产生较利妥昔单抗更强的 ADCC 效应。奥妥珠单抗诱导细胞直接死亡的活性也比利妥昔单抗更强。奥妥珠单抗对 FcγRIII 受体蛋白的亲合力较利妥昔单抗更强。奥妥珠单抗和利妥昔单抗对 CD20 上的重叠表位具有相似的亲合力。

毒理研究

遗传毒性

尚未进行相关研究。

生殖毒性

尚未进行专门的研究来评估奥妥珠单抗对生育力的潜在影响；在食蟹猴 26 周重复给药毒性研究中，雄性或雌性生殖器官未见不良影响。

雌性食蟹猴于交配后第 20 天至分娩（包括器官生成期）每周一次静脉输注奥妥珠单抗 25、50mg/kg（以 AUC 计，高剂量相当于慢性淋巴细胞白血病患者临床推荐剂量的 2.4 倍）时，产前流产/死亡发生率高于同期对照组，未见胚胎毒性或致畸作用。给药组母体动物可见继发的机会性感染和/或免疫复合物介导的超敏反应。产后第 28 天进行首次检测时，幼仔体内的奥妥珠单抗在当天母体血清浓度范围内，且 B 淋巴细胞完全耗竭。在出生后 6 个月内，幼仔的 B 淋巴细胞计数恢复至正常水平，免疫功能也得到恢复。产后第 28 天，25、50mg/kg 组母体乳汁药物浓度分别为其血清药物浓度的 0.04% 和 0.13%。

致癌性

尚未进行相关研究。

【药代动力学】

根据建立的群体药代动力学模型，分析了 I 期、II 期和 III 期研究中接受奥妥珠单抗的 469 例 iNHL 患者、342 例 CLL 患者和 130 例 DLBCL 患者的 PK 数据。

吸收

奥妥珠单抗通过静脉给药，尚未开展其他给药途径的临床研究。

基于该群体 PK 模型，在 iNHL 患者中，中位 C_{max} 估计值为 539.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，AUC (τ) 值为 10956 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$ 。

分布

静脉给药后，中央室分布容积 (2.72 L) 接近血清容积，表明分布在很大程度上受限于血浆和细胞间液。

代谢

尚未直接研究奥妥珠单抗的代谢情况。抗体大多经分解代谢途径进行清除。

消除

奥妥珠单抗的清除率在 iNHL 患者中约为 0.08 L/天，中位消除时间 $t_{1/2}$ 在 iNHL 患者中为 36.8 天。

奥妥珠单抗消除包括两个描述了清除率的并行途径，即线性清除途径和随时间变化的非线性清除途径。在治疗开始期间，非线性、随时间变化的清除途径占主导地位，因此为主要清除途径。随着治疗的继续，这一途径的影响减弱，线性清除途径占支配地位。这提示存在靶点介导的药物处置 (TMDD)，其中，起初有大量 CD20 细胞，引起奥妥珠单抗自循环中的快速清除。不过，一旦大多数 CD20 细胞与奥妥珠单抗结合，TMDD 对 PK 的影响大幅降低。

特殊人群中的药代动力学

在群体药代动力学分析中，发现性别为协变量，可解释一些患者间变异性，其中男性患者的稳态清除率 (CL_{ss}) 增加 18%，分布容积 (V) 增加 19%。然而，群体分析的结果显示，暴露量差异并不显著 (在第 6 周期时，iNHL 患者的中位 AUC 和 C_{max} 估计值在女性患者中分别为 13172 μg*d/mL 和 635.7 μg/mL，在男性患者中分别为 9769 μg*d/mL 和 481.3 μg/mL)，表明不需要根据性别进行剂量调整。

老年人群

在老年患者中获得的数据显示，在该群体中奥妥珠单抗的药代动力学参数未受到显著影响。在 < 65 岁的患者 (n=454)、65~75 岁的患者 (n=317) 及 > 75 岁的患者 (n=190) 间，观察到奥妥珠单抗的药代动力学无显著差异。

儿童人群

目前尚未对奥妥珠单抗在儿童中的药代动力学进行研究。

肾功能受损患者

奥妥珠单抗的群体药代动力学分析表明，肌酐清除率不会影响奥妥珠单抗的药代动力学。在轻度肌酐清除率 (CrCl 50~89 mL/min, n=464) 或中度肌酐清除率 (CrCl 30~49 mL/min, n=106) 肾功能受损患者中，奥妥珠单抗的药代动力学与肾功能正常患者的结果相似 (CrCl ≥ 90 mL/min, n=383)。重度肾功能受损 (CrCl 15~29 mL/min) 患者中的药代动力学数据有限 (n=8)，因此，未给出此类患者的剂量建议。

肝功能受损患者

尚未在肝功能受损患者中实施正式的药代动力学研究且未收集任何群体 PK 数据。

中国患者的药代动力学

在一项开放标签的单臂干预 Ib 期 GERSHWIN 研究 (YP25623) 中评估了对中国 B 细胞淋巴瘤患者多次静脉注射 (iv) 后奥妥珠单抗的药代动力学 (PK) 特征。患有 CD20 + 滤泡性淋巴瘤 (FL) 的年龄 > 18 岁的患者在周期 1 的第 1, 8 和 15 天和在周期 2-8 的第 1 天接受奥妥珠单抗 1000 mg i.v., 所有周期均为 21 天, 整个治疗时间是 24 周。PK 数据分析使用非房室分析 (NCA) (见表 6) 和群体 PK 分析来确定观察到的 GERSHWIN PK 数据是否与先前在非中国患者中的奥妥珠单抗 PK 研究一致。

表 6. 非中国和中国的 iNHL 患者在第 8 疗程时的药代动力学参数比较

研究	人群	疾病类型	C _{max} /剂 (µg/mL/mg)	C _{trough} /剂 (µg/mL/mg)	AUC _{day21} /剂 (天*µg/mL/mg)
BO20999 (GAUGUIN)	非中国	iNHL (n=19)	0.818	0.438	12.8
YP25623 (GERSHWIN)	中国	FL (n=11)	0.866	0.352	11.3

AUC_{0-21 天}=第 0 天至第 21 天浓度-时间曲线下面积; C_{max}=最大血清浓度; C_{trough}=谷血清浓度; iNHL=惰性非霍奇金淋巴瘤。

奥妥珠单抗在周期 2 即达到稳态, 体重与暴露之间没有明显相关。群体 PK 分析表明中国 B 细胞淋巴瘤患者的 PK 特征与非中国患者相似。

【贮藏】

于 2 ~8°C 避光贮存和运输, 不得冷冻, 请勿振摇。

将瓶装制剂留存在外包装箱中避光保存。

不得在包装上所标示的有效期 (EXP) 后使用本品。

【包装】

西林瓶装: 1 瓶/盒

【有效期】

36 个月

【药品注册标准】

JS20190052

【药品批准文号】

国药准字 SJ20210018

【药品上市许可持有人】

名称: Roche Pharma (Schweiz) AG

注册地址: Gartenstrasse 9 CH-4052 Basel Switzerland

【生产企业】

企业名称：Roche Diagnostics GmbH

生产地址：Sandhofer Strasse 116 D-68305 Mannheim Germany

【包装厂】

名称：F. Hoffmann-La Roche Ltd

地址：Wurmisweg CH-4303 Kaiseraugst Switzerland

【境内联系机构】

名称：上海罗氏制药有限公司

地址：中国（上海）自由贸易试验区龙东大道 1100 号

联系方式：021-28922888（总机）

传真：021-50801800

咨询电话：800-820-8780（固话）或 400-820-8780（手机）（人工接听时间：工作日周一至周五 9:00-17:00）