

核准日期：2022 年 09 月 30 日

修改日期：2022 年 10 月 25 日

曲妥珠单抗注射液（皮下注射）说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告

心功能不全，肺部毒性和胚胎-胎儿毒性

心功能不全

本品会导致亚临床和临床心力衰竭，表现为 CHF 和 LVEF 下降，其发生率和严重程度在曲妥珠单抗合并蒽环类治疗的患者中最高。

在给予本品治疗前以及治疗过程中需对左心室功能进行评估。在临床显著的左心室功能下降患者中，应停止本品治疗。

肺部毒性

对于发生过敏反应、血管性水肿、间质性肺炎或者急性呼吸窘迫综合征的患者应停止本品治疗。

胚胎-胎儿毒性

孕期使用本品会导致羊水过少及其造成肺发育不全、骨骼异常和新生儿死亡。向患者提示这些风险以及采取有效的避孕措施的必要性。

【药品名称】

通用名：曲妥珠单抗注射液（皮下注射）
英文名：Trastuzumab Injection (Subcutaneous Injection)
汉语拼音：Qutuozhu Dankang Zhusheye (Pixia Zhushe)

【成份】

活性成份：曲妥珠单抗。曲妥珠单抗是一种重组 DNA 衍生的人源化 IgG1 单克隆抗体，是由悬浮培养于无菌培养基中的哺乳动物细胞(中国仓鼠卵巢细胞 CHO)生产的，纯化过程包括特定的病毒灭活和去除步骤，采用的是亲和色谱法和离子交换法。

辅料：重组人透明质酸酶（rHuPH20），L-组氨酸，L-组氨酸盐酸盐一水合物， α,α -海藻糖二水合物，L-甲硫氨酸，聚山梨酯 20，注射用水。

【性状】

本品为无色至浅黄色，澄清至乳光溶液。

【适应症】

转移性乳腺癌：

本品适用于 HER2 阳性的转移性乳腺癌：作为单一药物治疗已接受过 1 个或多个化疗方案的转移性乳腺癌；与紫杉醇或者多西他赛联合，用于未接受化疗的转移性乳腺癌患者。

早期乳腺癌：

本品适用于 HER2 阳性的早期乳腺癌：

- 接受了手术、含蒽环类抗生素辅助化疗和放疗（如果适用）后的单药辅助治疗。
- 多柔比星和环磷酰胺化疗后序贯本品与紫杉醇或多西他赛的联合辅助治疗。
- 与多西他赛和卡铂联合的辅助治疗。
- 与化疗联合新辅助治疗，继以辅助治疗，用于局部晚期（包括炎性）或者肿瘤直径>2cm 的乳腺癌。

【规格】

600mg（5ml）/瓶。

【用法用量】

在本品治疗前，应进行 HER2 检测。

使用其他任何生物制品替代需征得处方医师的同意。

本品应由专业医护人员给药。

赫赛汀皮下制剂应通过皮下注射给药，请勿静脉给药。

为防止用药错误，使用前应检查西林瓶标签，以确保所制备和使用的药物为赫赛汀（曲妥珠单抗）皮下制剂，而非赫赛莱（恩美曲妥珠单抗）或赫赛汀静脉制剂。

建议本品皮下注射固定剂量 600mg（不按患者体重），每三周一次，2~5 分钟内完成给药。无需负荷剂量。

注射部位应在左右大腿之间交替选择。新注射部位应离先前注射部位至少 2.5 cm，在健康皮肤上注射，禁止在红肿、挫伤、压痛或变硬的皮肤部位注射。本品治疗期间，其他皮下给药药物应选择不同部位注射。

试验 MO22982 采用每三周一次给药方案对赫赛汀静脉输注和赫赛汀皮下注射制剂之间的治疗转换进行了研究（见【不良反应】）。

疗程

- 转移性乳腺癌患者使用曲妥珠单抗治疗直至疾病进展或不可耐受的毒性。
- 乳腺癌早期患者使用曲妥珠单抗治疗 1 年或至疾病复发或不可耐受的毒性（以先发者为准）。不建议早期乳腺癌（EBC）延长治疗超过 1 年。

剂量调整

临床试验中未减量使用过赫赛汀。在化疗导致的可逆的骨髓抑制过程中患者仍可使用本品，在此期间应密切监测患者是否出现中性粒细胞减少并发症，是否减少或暂停使用化疗药剂量应遵循特定指南。

漏用

如果患者漏用赫赛汀皮下给药一个剂量，建议尽快对其给予一次 600 mg 剂量（即漏用剂量）。距离本品后续给药的时间间隔应不得少于 3 周。

给药准备

本品应直接使用，不可稀释或与其它药物混合。使用前应目视检查有无颗粒或变色。本品仅供单次使用。

本品不含抗菌防腐剂。为控制微生物污染，将本品从西林瓶中抽入注射器后应立即使用。如不能立即使用，则制备过程应在可控的和已验证的无菌条件下进行。将本品从西林瓶中抽取入注射器后，溶液可在 2~8℃ 条件下稳定保存 24 小时，或在 20℃~25℃ 室温照明条件下稳定保存 4 小时。

将本品抽取入注射器后，建议将吸取针头替换为注射器胶盖，以避免针头中溶液风干及本品质量受到影响。必须在给药前即刻将皮下注射针头与注射器相连，随后将容量调整为 5 ml。

配伍禁忌

未观察到赫赛汀皮下注射制剂与如下材料之间存在不相容性：

- 丙烯或聚碳酸酯注射器
- 不锈钢转移器
- 注射针头
- 聚乙烯 luer 锥形塞

未使用的药品/过期药品的处理

应最大程度地减少药品在环境中的释放。不可将药物丢弃于废水或生活垃圾中。如当地具备药物回收系统，应使用该系统对未使用的药品或过期药品进行回收。应根据当地的要求处理未使用/过期药品。

应严格遵守以下几个有关使用和处置注射器和其他医用利器的要求：

- 注射器和针头不能重复使用。
- 用过的针头和注射器保存在利器收集盒中（防刺穿的一次性容器）。

【不良反应】

以下不良反应会在说明书的其他部分进行更详细的讨论：

- 心功能不全（见【注意事项】）
- 给药相关反应（见【注意事项】）
- 肺部反应（见【注意事项】）
- 胚胎毒性（见【注意事项】）

曲妥珠单抗（静脉输注和皮下注射）用药中最严重和/或常见的不良反应为心功能不全、给药相关反应、血液学毒性（特别是中性粒细胞减少症）、感染和肺部不良反应。

在早期乳腺癌关键性试验中，曲妥珠单抗皮下注射的安全性特征总体上与静脉给药的已知安全性特征相似（分别评估了静脉给药 298 例和皮下给药 297 例患者）。

重度不良事件（NCI CTC AE（3.0 版）≥3 级）平均分布于两种曲妥珠单抗制剂（静脉和皮下分别为 52.3% 和 53.5%）。

临床试验中的不良反应

表 1 总结了在关键性临床试验中曲妥珠单抗（包括静脉输注和皮下注射）单用或与其他化疗药物联用所报告的不良反应。所有术语都基于关键性临床试验中的最高发生率。

由于曲妥珠单抗常与其他化疗和放疗联合使用，因此很难确定不良事件与特定药物/放疗的因果关系。

每种药物不良反应的相应频率类别基于以下惯例：十分常见（ $\geq 1/10$ ）、常见（ $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ）、偶见（ $\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$ ）、罕见（ $\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$ ）、十分罕见（ $< 1/10,000$ ）、未知（无法从现有数据估测）。在每种发生率分类内，不良反应按发生率由高到低的顺序列出。

表 1：在临床试验中接受赫赛汀治疗的患者中发生的药物不良反应总结

器官系统分类	不良反应*	发生率
感染及侵袭类疾病	鼻咽炎	十分常见
	感染	十分常见
	流感	常见
	中性粒细胞减少性脓毒症	常见
	咽炎	常见
	鼻窦炎	常见
	鼻炎	常见
	上呼吸道感染	常见
	尿道感染	常见
血液及淋巴系统疾病	贫血	十分常见
	血小板减少症	十分常见
	发热性中性粒细胞减少症	十分常见
	白细胞计数减少/白细胞减少症	十分常见
	中性粒细胞减少症	十分常见
免疫系统疾病	超敏反应	常见
	速发严重过敏反应性休克	罕见
代谢与营养类疾病	体重下降	十分常见
	体重增加	十分常见
	食欲下降	十分常见
精神病类	失眠	十分常见
	抑郁	常见
	焦虑	常见
各类神经系统疾病	头晕	十分常见
	头痛	十分常见
	感觉异常	十分常见
	感觉减退	十分常见
	味觉障碍	十分常见
	张力亢进	常见
	周围神经病	常见
	嗜睡	常见
眼器官疾病	多泪	十分常见

	结膜炎	十分常见
耳与迷路类疾病	耳聋	偶见
心脏器官疾病	射血分数下降	十分常见
	⁺ 室上性快速性心律失常	常见
	⁺ 心力衰竭(充血性)	常见
	心肌病	常见
	¹ 心悸	常见
	心包积液	偶见
血管与淋巴管类疾病	淋巴水肿	十分常见
	潮热	十分常见
	⁺ 低血压	常见
	高血压	常见
	血管扩张	常见
呼吸系统、胸及纵隔疾病	⁺ 呼吸困难	十分常见
	鼻衄	十分常见
	口咽疼痛	十分常见
	咳嗽	十分常见
	鼻漏	十分常见
	哮喘	常见
	肺病	常见
	⁺ 胸腔积液	常见
	感染性肺炎	常见
	非感染性肺炎	偶见
	哮鸣	偶见
胃肠系统疾病	腹泻	十分常见
	呕吐	十分常见
	恶心	十分常见
	腹痛	十分常见
	消化不良	十分常见
	便秘	十分常见
	口腔炎	十分常见
肝胆系统疾病	肝细胞损伤	常见
	黄疸	罕见
皮肤与皮下组织类疾病	红斑	十分常见
	皮疹	十分常见
	脱发	十分常见
	手足综合征	十分常见
	指甲病变	十分常见
	痤疮	常见
	皮炎	常见
	皮肤干燥	常见
	多汗症	常见
	斑丘疹	常见
	瘙痒	常见
	甲折断	常见
	荨麻疹	偶见
肌肉骨骼与结缔组织疾病	关节痛	十分常见
	肌痛	十分常见
	关节炎	常见
	背痛	常见
	骨痛	常见

	肌痉挛	常见
	颈痛	常见
	肢体疼痛	常见
全身性疾病与给药部位各种反应	乏力	十分常见
	胸痛	十分常见
	寒战	十分常见
	疲劳	十分常见
	流感样疾病	十分常见
	输注相关反应	十分常见
	疼痛	十分常见
	发热	十分常见
	外周性水肿	十分常见
	粘膜炎	十分常见
	水肿	常见
	注射部位疼痛**	常见
	不适	常见
	各类损伤、中毒及手术并发症	指甲毒性

* 药物不良反应（ADR）确定为在至少一项主要随机临床试验中与对照组相比发生率相差至少为 2% 的不良事件。

**在试验 BO22227 中将曲妥珠单抗皮下给药组的注射部位疼痛确定为 ADR。此表中 ADR 是按其在所有主要临床试验中的最高发生率归入到适当的器官系统分类（SOC）中。

+ 表示已有报道这些不良反应与死亡结局有关。

¹表示不良反应主要与输注相关反应有关。尚未获得这些不良反应的具体百分比。

心功能不全

充血性心力衰竭（NYHA 分级 II–IV）是曲妥珠单抗常见不良反应，会导致致命结果。接受曲妥珠单抗治疗患者中，观察到心功能不全的体征和症状，如呼吸困难、端坐呼吸、咳嗽增加、肺水肿、S3 奔马律或心室射血分数减少（见【**注意事项**】）。

转移性乳腺癌

在关键性转移性试验中，根据以往心功能不全定义的标准，与紫杉醇单药治疗组（1% – 4%）相比，曲妥珠单抗+紫杉醇组中患者的发病率为 9% - 12%，在曲妥珠单抗单药治疗组中，发病率为 6% – 9%。曲妥珠单抗+蒽环类/环磷酰胺治疗组（27%）中患者出现心功能不全的比率最高，并显著高于蒽环类/环磷酰胺治疗组（7% – 10%）。在对心功能前瞻性监测的后续试验中，与多西他赛单药治疗组（0%）相比，曲妥珠单抗+多西他赛治疗组中患者出现有症状的心力衰竭的发病率为 2.2%。这些试验中，出现心功能不全的大部分患者（79%）接受充血性心力衰竭标准治疗后均有所改善。

早期乳腺癌（辅助治疗）

在曲妥珠单抗联合化疗的三项关键性临床试验中，单独化疗患者中 3/4 级心功能不全（有症状的充血性心力衰竭（CHF））发生率与紫杉烷类序贯曲妥珠单抗治疗的患者相似（0.3 - 0.4%）。紫杉烷加曲妥珠单抗联合治疗患者发生率最高（2.0%）。第 3 年，接受 AC→P（多柔比星 + 环磷酰胺之后用紫杉醇治疗）+ H（曲妥珠单抗）治疗患者心脏不良事件发生率达 3.2%，而 AC→P 治疗组患者为 0.8%。5 年随访期未见累计心脏不良事件发病率增加。

在 5.5 年时，AC→D（多柔比星 + 环磷酰胺之后用多西他赛）、AC→DH（多柔比星 + 环磷酰胺，之后用多西他赛 + 曲妥珠单抗）和 DCarbH（多西他赛、卡铂和曲妥珠单抗）治疗组有症状的心脏事件或 LVEF 事件分别为 1.0%、2.3% 和 1.1%。对于有症状的 CHF（NCI-CTC 3-4 级），AC→D、AC→DH 和 DCarbH 治疗组 5 年发生率分别为 0.6%、1.9% 和 0.4%。AC→D 与 DCarbH 组患者发生有症状的心脏事件的整体风险较低并且相似；相对 AC→D 和 DCarbH 治疗组，AC→DH 治疗组发生有症状的心脏不良事件的风险增加，表现为有症状的心脏不良事件或 LVEF 事件累计发生率持续增至 2.3%，而两个对照治疗组（AC→D 和 DCarbH）约为 1%。

中位随访期 12 个月的结果在 1 年治疗组中，完成辅助化疗后接受曲妥珠单抗治疗的患者出现 NYHA III-IV 级心力衰竭的比率为 0.6%。中位随访期 3.6 年后，接受曲妥珠单抗治疗一年后的重度 CHF 和左心室功能不全发生率分别为 0.8% 和 9.8%。

在试验 BO16348 中，中位随访期 8 年的结果，接受曲妥珠单抗治疗一年后的重度 CHF（NYHA III-IV 级）发生率为 0.8%，轻度症状性和无症状性心室功能不全发生率为 4.6%。

曲妥珠单抗治疗患者中，71.4% 重度 CHF 可逆（定义为事件发生后至少连续两次测定 LVEF 值 $\geq 50\%$ ）；79.5% 轻症和无症状的左室功能不全的患者为可逆。约 17% 心功能不全相关的不良事件终点发生于曲妥珠单抗治疗结束后。

在试验 NSABP B-31 和 NCCTG N9831 的联合分析中，对 AC→PH 组（多柔比星 + 环磷酰胺，之后用紫杉醇 + 曲妥珠单抗）中位随访 8.1 年，与 AC→PH 组中位随访 2.0 年进行的分析相比，新发心功能不全的发病率（检测指标 LVEF）无变化：18.5% 的 AC→PH 病人 LVEF 值降低 10%~50%。在 AC→PH 组出现过有症状的充血性心力衰竭的病人，有 64.5% 的病人左心室功能不全可逆，在最近一次随访时无症状，90.3% 的病人完全或部分 LVEF 恢复。

早期乳腺癌（新辅助-辅助治疗）

在关键性临床试验 MO16432 中，曲妥珠单抗联合新辅助化疗(包括 3 个周期的多柔比星，其累计剂量 180 mg/m²)，曲妥珠单抗治疗组中有症状的心功能不全发生率达 1.7%。

在关键性临床试验 BO22227 中，曲妥珠单抗联合新辅助化疗（包括 4 个周期的表柔比星，其累积剂量 300mg/m²）中位随访超过 70 个月时，心力衰竭/充血性心力衰竭发生率在曲妥珠单抗静脉输注治疗组中为 0.3%，在曲妥珠单抗皮下注射治疗组中为 0.7%。在较低体重（<59 kg，最低体重百分位数）患者中，曲妥珠单抗皮下注射治疗组所使用的固定剂量不会导致心脏不良事件风险升高或 LVEF 显著下降。

给药相关反应（ARR）和超敏反应

在曲妥珠单抗临床试验（包括静脉输注和皮下注射）中监测到 ARR，如寒战和/或发热、呼吸困难、低血压、哮喘、支气管痉挛、心动过速、血氧饱和度下降和呼吸窘迫（见【注意事项】）。

ARR 临床上很难与超敏反应相区分。

根据不同适应症、曲妥珠单抗与化疗联合治疗或单药治疗、不同的数据采集方法，各研究之间的各级 ARR 的发生率有所不同。

在新辅助-辅助早期乳腺癌治疗（试验 BO22227）中，曲妥珠单抗静脉输注治疗组和皮下注射治疗组的 ARR 发生率分别达 37.2%和 47.8%。治疗期间，曲妥珠单抗静脉治疗组和皮下治疗组的重度（3 级）ARR 分别达 2.0%和 1.7%。未发现 4 级或 5 级 ARR。

在个别病例中观察到过敏样反应。

血液学毒性

转移性乳腺癌治疗时，接受曲妥珠单抗静脉输注单药治疗后的血液学毒性发生率较低，WHO 分级 3 级的白细胞减少症、血小板减少症和贫血发生率低于 1%。未观察到 WHO 分级 4 级的毒性。曲妥珠单抗联合紫杉醇治疗 WHO 分级 3 级或 4 级的血液学毒性高于紫杉醇单药治疗的患者（34% 比 21%）。曲妥珠单抗联合多西他赛治疗 3 级或 4 级的血液学毒性高于多西他赛单药治疗的患者（3/4 级中性粒细胞减少症发生率 32% 比 22%，用 NCI-CTC 标准）。曲妥珠单抗联合多西他赛治疗的患者发热性中性粒细胞减少症或中性粒细胞减少性脓毒症高于多西他赛单药治疗的患者（23% 比 17%）。

采用 NCI-CTC 标准，在试验 BO16348 中，曲妥珠单抗治疗组 0.4% 患者从基线

水平上升 3 或 4 级，对照组为 0.6%。

肝脏和肾脏毒性

转移性乳腺癌治疗时，接受曲妥珠单抗静脉输注单药治疗后有 12% 患者会出现 WHO3 或 4 级肝脏毒性，该毒性与其中 60% 患者的肝脏疾病进展有关。

与紫杉醇单药治疗患者相比，使用曲妥珠单抗联合紫杉醇治疗的患者发生 WHO3 或 4 级肝毒性的频率更低（7% vs 15%）。并且没有观察到 WHO3 或 4 级肾脏毒性的发生。

感染

曲妥珠单抗治疗的患者观察到感染的发生率增加，主要是临床意义较小的轻度上呼吸道感染或尿道感染。

腹泻

转移性乳腺癌治疗时，接受曲妥珠单抗静脉输注单药治疗后的腹泻发生率为 27%。与紫杉醇单药治疗相比，接受曲妥珠单抗联合紫杉醇治疗的患者中腹泻（主要为轻度至中度）发生率增加。

试验 BO16348 中接受曲妥珠单抗治疗的患者第一年治疗期内腹泻发生率为 8%。

免疫原性

在早期乳腺癌（EBC）新辅助-辅助试验 BO22227 中，中位随访时间超过 70 个月时，曲妥珠单抗皮下给药制剂组中有 15.9%（47/295）的患者产生了抗曲妥珠单抗抗体。在 47 例本品治疗的患者中，有 3 例的基线后样本中检测到中和性抗曲妥珠单抗抗体。

这些抗体的临床相关性尚不清楚。抗曲妥珠单抗抗体对本品的药代动力学、疗效 [按病理学完全缓解（pCR）和无事件生存期（EFS）评估] 及安全性 [按给药相关反应（ARR）评估] 无影响。

曲妥珠单抗静脉输注和曲妥珠单抗皮下注射之间的治疗转换

试验 MO22982 在 HER2 阳性早期乳腺癌患者中对曲妥珠单抗静脉输注和皮下注射之间的治疗转换进行了研究，主要目的是评价患者对曲妥珠单抗静脉输注或皮下注射给药途径的喜好。在该试验中，采用双臂、交叉设计对 2 个队列（一个队列采用曲妥珠单抗皮下西林瓶装，另一个队列采用曲妥珠单抗皮下一次性注射装置 SID）进行研究，患者被随机分配接受两种不同三周给药方案的曲妥珠单抗治疗序列（静脉输注（1~4 周期）→皮下注射（5~8 周期），或皮下注射（1~4 周期）→静脉输注（5~8 周期））其中一种。作为 HER2 阳性 EBC 辅助治疗研究的一部分，患

者未接受过曲妥珠单抗静脉输注治疗（20.3%）或先前接触过曲妥珠单抗静脉输注治疗（79.7%）。总体而言，自曲妥珠单抗静脉输注向皮下注射转换或相反转换均良好耐受。转换前严重不良事件发生率（1~4 周期）、3 级不良事件以及不良事件导致的治疗中止发生率均较低（<5%），且与转换后的发生率（5~8 周期）相似。未报告 4 级或 5 级不良事件。

曲妥珠单抗皮下注射在 EBC 患者中的安全性和耐受性

试验 MO28048 评价曲妥珠单抗皮下注射作为辅助疗法的安全性和耐受性，入选 HER2 阳性 EBC 患者至曲妥珠单抗皮下西林瓶装队列（N = 1868 例患者，包括 20 例接受新辅助治疗的患者）或曲妥珠单抗皮下 SID 队列（N = 710 例患者，包括 21 例接受新辅助治疗的患者）。主要分析包括中位随访时间长达 23.7 个月的患者。未观察到新的安全信号，且结果与曲妥珠单抗静脉输注和曲妥珠单抗皮下注射的已知安全性一致。此外，与体重较高患者相比，体重较低患者在 EBC 辅助治疗中使用曲妥珠单抗皮下注射固定剂量治疗时，安全性风险、不良事件和严重不良事件未增加。试验 BO22227 在中位随访超过 70 个月时的最终结果也与曲妥珠单抗静脉输注和曲妥珠单抗皮下注射的已知安全性一致，未观察到新的安全性信号。

上市后经验

以下药物不良反应为曲妥珠单抗上市后经验中确认的不良反应。

表 2: 上市后治疗中报告的不良反应

器官系统分类	不良反应
血液及淋巴系统疾病	低凝血酶原血症
	免疫性血小板减少症
免疫系统疾病	过敏样反应
	速发严重过敏反应
代谢及营养类疾病	肿瘤溶解综合征
眼器官疾病	睫毛脱落
心脏器官疾病	心源性休克
	心动过速
呼吸系统、胸及纵隔疾病	支气管痉挛
	血氧饱和度下降
	呼吸衰竭
	间质性肺病
	肺浸润
	急性呼吸窘迫综合征
	呼吸窘迫
	肺纤维化
	低氧
	喉水肿
肾脏及泌尿系统疾病	肾小球性肾病
	肾功能衰竭
妊娠期、产褥期与围产期状况	肺发育不全
	肾发育不全
	羊水过少

不良事件

下表给出了以往接受曲妥珠单抗治疗的患者所报告的不良事件。由于没有证据表明曲妥珠单抗与这些事件之间存在因果关系，在向管理部门报告时，下列不良事件不应考虑归属于预期事件。

表 3: 不良事件

器官系统分类	不良事件
感染与侵染类疾病	脑膜炎
	支气管炎
血液及淋巴系统疾病	白血病
各类神经系统疾病	脑血管疾病
	困倦
	昏迷
耳与迷路类疾病	眩晕
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呃逆
	劳力性呼吸困难
胃肠疾病	胃炎
	胰腺炎
肌肉骨骼与结缔组织疾病	骨骼肌肉疼痛
肾脏及泌尿系统疾病	排尿困难
生殖系统与乳腺疾病	乳房疼痛
全身性疾病及给药部位各种反应	胸部不适

【禁忌】

禁用于已知对曲妥珠单抗过敏或者对任何本品辅料过敏的患者。

【注意事项】

一般情况

为了提高生物制品的可追溯性，患者文件中应清晰记录（或声明）所用药品的商品名和批号。

曲妥珠单抗治疗仅在在有癌症治疗经验的医生监督下进行。

心功能不全

一般考虑要点

曲妥珠单抗可引起左心室功能不全、心律失常、高血压、有症状的心力衰竭、心肌病、和心源性死亡，也可引起有症状的左心室射血分数(LVEF)降低。曲妥珠单抗治疗患者发生充血性心力衰竭（CHF）（纽约心脏病协会[NYHA]II-IV 级）或无症状心功能不全的风险增加。这些事件可见于接受曲妥珠单抗单药或含蒽环类（多柔比星或表柔比星）化疗序贯曲妥珠单抗联合紫杉烷类治疗的患者。心功能不全可能从中度到重度并与死亡事件相关。另外，心脏风险高（例如高血压、冠状动脉疾病、CHF、舒张功能不全、老年人）的患者慎用本品。

群体药代动力学模型的模拟显示，停止曲妥珠单抗静脉输注或皮下注射治疗 7 个月后，血液循环中仍可能有曲妥珠单抗残留（见【临床药理】）。停用曲妥珠单抗后，接受蒽环类治疗患者的心功能不全风险仍然可能增加。

医师应尽可能避免在停用曲妥珠单抗后 7 个月内给予蒽环类药物治疗。若需要使用蒽环类治疗，则应密切监测患者的心脏功能。

给予首剂曲妥珠单抗之前，特别是先前有过蒽环类暴露的患者，均应进行基线心脏评估，包括病史、体检、心电图（ECG）以及通过超声心动图或 MUGA（放射性心血管造影）扫描。监测可帮助识别出现心功能不全的患者，包括 CHF 体征和症状。基线时进行的心脏评估，治疗期间每 3 个月重复一次，终止治疗后每 6 个月重复一次，直至停止曲妥珠单抗给药治疗后 24 个月。

若 LVEF 值相对基线下降 10 个百分点，并且下降至 50% 以下，则应暂停使用曲妥珠单抗，并在约 3 周内重复评估 LVEF。若 LVEF 无改善，或进一步下降，或出现有临床意义的 CHF，则强烈建议终止曲妥珠单抗用药，除非认为患者的获益大于风险。

对于发生无症状心功能不全的患者，应频繁监测（如每 6-8 周一次）。若患者的左心室功能持续减退，但仍保持无症状，医师应考虑终止治疗，除非认为对个体患者的获益大于风险。

对于已出现心功能不全的患者继续或重新开始使用曲妥珠单抗的安全性，目前尚无前瞻性研究。若在曲妥珠单抗治疗期间发生了有症状的心力衰竭，则应使用心力衰竭（HF）的标准疗法进行治疗。在关键性试验中，大多数发生心力衰竭或无症状的心功能不全的患者给予标准治疗后症状得到了改善。这些标准治疗包括血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂（ARB）和 β -阻滞剂。大多数有心脏症状的曲妥珠单抗临床获益的患者，在继续接受曲妥珠单抗治疗过程中，未出现其它临床心脏事件。

转移性乳腺癌

在转移性乳腺癌治疗中，曲妥珠单抗和蒽环类不能合并使用。

早期乳腺癌

对于 EBC 患者，基线时进行心脏评估，治疗期间每 3 个月重复一次，终止治疗后每 6 个月重复一次，直至停止曲妥珠单抗给药治疗后 24 个月。接受含蒽环类化疗的患者建议进一步监测，并且应每年一次，直至最终曲妥珠单抗给药治疗后 5 年，或者如果 LVEF 持续下降那么监测时间更长。

曲妥珠单抗乳腺癌辅助治疗临床试验排除有心肌梗死（MI）史、需药物治疗的心绞痛、CHF（NYHA II –IV）或病史、其他心肌病、需药物治疗的心律失常、具有临床意义的心脏瓣膜疾病或病史、高血压控制不佳（标准药物控制好的高血压可接受曲妥珠单抗治疗）和心包积液影响血液动力学的患者。

辅助治疗

辅助治疗中，曲妥珠单抗和蒽环类不能合并用药。

EBC 患者中，与联合多西他赛和卡铂等非蒽环类药物治疗相比，含蒽环类药物化疗后接受曲妥珠单抗静脉输注治疗患者，有症状和无症状心脏事件发生率增加。曲妥珠单抗静脉输注与紫杉烷类合并用药治疗中有症状和无症状心脏事件发生率比紫杉烷序贯曲妥珠单抗治疗更明显。无论采用何种方案，大部分有症状心脏不良事件均发生在治疗的前 18 个月内。

4 项大型辅助治疗研究显示，心脏事件风险因素包括高龄（>50 岁）、LVEF 基线水平低和 LVEF 水平下降（<55%）、紫杉醇、曲妥珠单抗治疗前或治疗后 LVEF 水平低和既往用过或正在使用抗高血压药物治疗。完成辅助化疗后接受曲妥珠单抗治疗患者中，心功能不全风险与曲妥珠单抗开始治疗前给予的蒽环类治疗蓄积剂量较高和体重指数（BMI>25kg/m²）高有关。

新辅助-辅助治疗

在新辅助-辅助治疗的 EBC 患者中，应慎用曲妥珠单抗与蒽环类合并治疗，并且仅用于初次接受化疗的患者。低剂量蒽环类治疗方案的最大蓄积剂量不超过 180 mg/m²（多柔比星）或 360 mg/m²（表柔比星）。

如果接受新辅助治疗的患者接受低剂量蒽环类与曲妥珠单抗合并用药治疗，则术后不得再接受细胞毒性化疗。

65 岁以上患者中新辅助治疗的临床经验有限。

给药相关反应（ARR）

使用曲妥珠单抗皮下给药制剂时会出现给药相关反应（ARR）。可采取预处理减少 ARR 发生的风险。

虽然曲妥珠单抗皮下注射制剂在临床试验中未报道严重 ARR，包括呼吸困难、低血压、哮喘、支气管痉挛、心动过速、血氧饱和度下降和呼吸窘迫，但已知这些反应与静脉输注制剂相关，应谨慎。镇痛药或解热镇痛药如哌替啶或乙酰氨基酚，

或抗组胺药如苯海拉明可治疗以上症状。曲妥珠单抗静脉输注引起的严重输注反应经吸氧、 β -受体兴奋剂、皮质激素等支持疗法可成功治疗。在某些罕见病例中，这些反应可能与患者死亡相关。由于晚期恶性肿瘤并发症或合并症导致静息状态下呼吸困难的患者，致命性 ARR 的风险可能会更高。因此，这些患者不应接受曲妥珠单抗治疗。

肺部反应

在上市后曲妥珠单抗静脉输注的临床应用中有报道严重肺部反应事件，这些事件偶尔会导致死亡，也可能是输注相关反应（IRR）的部分表现或延迟表现。此外，已报道病例有间质性肺疾病（包括肺浸润）、急性呼吸窘迫综合征、肺炎、非感染性肺炎、胸腔积液、呼吸窘迫、急性肺水肿和呼吸功能不全。

导致间质性肺病的风险因素包括之前或合并使用已知可引起间质性肺病的其他抗肿瘤治疗，如紫杉烷类、吉西他滨、长春瑞滨和放疗。因晚期恶性肿瘤并发症和合并疾病而发生静息状态呼吸困难的患者可能发生肺部反应的风险更高。因此，这些患者不应接受曲妥珠单抗治疗。

胚胎毒性

孕期妇女使用曲妥珠单抗会对胎儿造成伤害。上市后报道中，孕期使用曲妥珠单抗会导致羊水过少及其造成肺发育不全、骨骼异常和新生儿死亡。

育龄期女性使用曲妥珠单抗前应确认其怀孕状态。应告知患者孕期使用曲妥珠单抗以及停药后 7 个月内怀孕可能会对胎儿造成伤害，并对育龄患者提供避孕咨询服务（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

HER2 检测

在接受本品治疗前应进行 HER2 检测，本品只能用于 HER2 阳性的乳腺癌患者。HER2 阳性定义为经已验证的检测方法评估，免疫组织化学法（IHC）得分为 3+或原位杂交法（ISH）比值 ≥ 2.0 。该检测必须在专业实验室进行，以确保结果的可靠性。有关检测性能和解释的完整说明，请参阅相关 HER2 检测分析说明书。

驾车和操作机器的能力

曲妥珠单抗对驾车和操作机器的能力有轻度影响，治疗过程中可能出现头晕和嗜睡（见【不良反应】）。出现给药相关症状（见【注意事项】项下“给药相关反应”）的患者在其症状完全消退前不得驾车或操作机器。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

妊娠期间孕妇应避免使用曲妥珠单抗，只有在对母体的潜在获益远大于对胎儿的潜在危险时才可使用曲妥珠单抗治疗。有报道在上市后临床中，怀孕期间使用曲妥珠单抗的孕妇出现与羊水过少有关的肾生长和/或功能损害，某些病例还引起致死性胎儿肺发育不良。

应告知已孕患者对胎儿有害的可能性。如果孕妇使用曲妥珠单抗治疗，或者患者在曲妥珠单抗治疗期间或最后一剂曲妥珠单抗治疗 7 个月内怀孕，多学科专业人员要对其进行密切监测。

避孕措施

育龄妇女在使用曲妥珠单抗治疗期间以及治疗结束后 7 个月内应采取有效的避孕措施（见【临床药理】）。

生育

尚不知晓曲妥珠单抗是否影响生殖能力。在动物生殖实验中没有证据表明本产品损害生育力或对胎儿有危害。

生殖毒性

生殖研究在猕猴中进行，按每周人的维持剂量（2mg/kg）的 25 倍剂量静脉给药时，尚未有证据表明对胎儿有害。然而，当评价对于人的生殖毒性的风险时，啮齿类动物 HER2 受体的形成在正常胚胎发育的重要性和缺乏此受体的突变小鼠胚胎死亡的情况是要考虑在内的。妊娠早期（孕龄 20~50 天）和晚期（孕龄 120~150 天）观察到曲妥珠单抗能透过胎盘。

哺乳

尚不清楚曲妥珠单抗是否能分泌到人乳汁中，由于人免疫球蛋白（IgG）可分泌到人乳汁中，对婴儿的潜在伤害未知，所以曲妥珠单抗治疗期间应避免哺乳。

在猕猴中进行一项研究，妊娠 120~150 天以静脉给予 25 倍人类周维持剂量（2mg/kg）的曲妥珠单抗，结果表明曲妥珠单抗可分泌到产后乳汁中。子宫内暴露于曲妥珠单抗及猴仔血清曲妥珠单抗阳性，对其出生后 1 个月内的生长发育无任何不良反应。

【儿童用药】

小于 18 岁患者使用本品的安全性和疗效尚未确立。

【老年用药】

数据提示曲妥珠单抗的处置不因年龄而改变（见【临床药理】）。

【肾功能不全患者】

群体药代动力学分析显示，肾功能不全对曲妥珠单抗在患者体内的处置无影响。

【药物相互作用】

尚未在人体中进行曲妥珠单抗的药物相互作用研究。临床试验显示本品与其它药物合并用药后，未发现有临床意义的相互作用（参见【临床药理】）。

在曲妥珠单抗与多西他赛、卡铂、阿那曲唑合用的研究中，这些药物及曲妥珠单抗的药代动力学都没有发生改变。

曲妥珠单抗不改变紫杉醇和多柔比星（及其主要代谢物 6- α 羟基紫杉醇（POH）和阿霉素醇（DOL））的浓度。但曲妥珠单抗可能增加一种多柔比星代谢物（7-脱氧-13-二羟基多柔比星酮，D7D）的总暴露量。D7D 的生物活性和该代谢物浓度升高的临床意义尚不明确。紫杉醇和多柔比星存在时，也没有观察到曲妥珠单抗浓度的改变。

药物相互作用的子试验评估了卡培他滨和顺铂与或不与曲妥珠单抗合并用药的药代动力学。该小型子试验的结果表明，卡培他滨生物活性代谢产物（如 5-FU）的药代动力学不受顺铂合并用药或顺铂+曲妥珠单抗合并用药的影响。然而，当与曲妥珠单抗合并用药时，卡培他滨显示出更高浓度和更长的半衰期。该数据还表明，顺铂的药代动力学不受卡培他滨合并用药或卡培他滨+曲妥珠单抗合并用药的影响。

【药物过量】

本品单剂量给药达 960mg 时未报告不良反应。

【临床药理】

药代动力学

在 III 期试验 BO22227 中，比较了曲妥珠单抗固定剂量 600mg（曲妥珠单抗皮下注射，每三周一次给药方案）与基于体重剂量（曲妥珠单抗静脉输注，8 mg/kg 负荷剂量，6 mg/kg 维持剂量，每三周一次给药方案）的药代动力学特征。共同主要药代动力学终点（第 8 周期给药前曲妥珠单抗谷浓度）的结果显示，皮下治疗组

（600mg 固定剂量，每三周一次给药方案）曲妥珠单抗暴露量非劣效于静脉治疗组（基于体重调整的剂量，每三周一次给药方案）。第 1 周期血清曲妥珠单抗谷浓度分析结果证实，与采用基于体重调整曲妥珠单抗剂量的静脉输注相比，在采用曲妥珠单抗皮下注射 600 mg 固定剂量给药时，无需负荷剂量。

新辅助治疗期间，第 8 周期给药前时间点观察到的曲妥珠单抗平均浓度显示，皮下治疗组高于静脉治疗组，实测平均值分别为 78.7 $\mu\text{g/mL}$ （标准差：43.9 $\mu\text{g/ml}$ ）和 57.8 $\mu\text{g/mL}$ （标准差：30.3 $\mu\text{g/ml}$ ）。辅助治疗期间，第 13 周期给药前时间点，皮下治疗组和静脉治疗组实测平均曲妥珠单抗谷浓度分别为 90.4 $\mu\text{g/mL}$ （SD：41.9 $\mu\text{g/ml}$ ）和 62.1 $\mu\text{g/mL}$ （SD：37.1 $\mu\text{g/ml}$ ）。在约第 8 周期时静脉或皮下给药接近了稳态浓度，实测皮下注射的曲妥珠单抗谷浓度趋于轻微升高至第 13 周期。第 18 周期给药前实测的皮下治疗组的平均曲妥珠单抗谷浓度为 90.7 $\mu\text{g/ml}$ ，与第 13 周期时的结果相似，表明曲妥珠单抗谷浓度在第 13 周期后未进一步升高。

曲妥珠单抗皮下注射第 7 周期给药后的中位 T_{max} 约为 3 天，存在较高变异性（范围为 1~14 天）。曲妥珠单抗皮下治疗组中的平均 C_{max} 与预期一致，低于（149 $\mu\text{g/ml}$ ）静脉治疗组中结果（注射结束时的值：221 $\mu\text{g/ml}$ ）。

第 7 周期给药后，曲妥珠单抗皮下治疗组中实测平均 $\text{AUC}_{0-21\text{天}}$ 结果比曲妥珠单抗静脉治疗组高出约 10%，平均 AUC 值分别为 2268 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{日}$ 和 2056 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{日}$ 。在静脉和皮下治疗组中，体重对给药前曲妥珠单抗谷浓度和 $\text{AUC}_{0-21\text{天}}$ 值存在影响。在体重（BW）低于 51 kg（10th 百分位数）的患者中，第 7 周期给药后的曲妥珠单抗平均稳态 AUC 值在皮下给药组中比在静脉给药组中高约 80%，而在高于 90 kg（90th 百分位数）的最高 BW 组中，皮下给药后的平均稳态 AUC 值约比静脉输注治疗后低 20%。在所有体重亚组接受皮下注射给药的患者中，给药前曲妥珠单抗浓度和 $\text{AUC}_{0-21\text{天}}$ 值与在接受静脉输注给药患者中观察到的结果相似或更高。多重逻辑回归分析结果表明，曲妥珠单抗药代动力学（PK）与有效性（pCR）或安全性（AE）结局方面无相关性，且无需针对体重进行剂量调整。

采用来自比较曲妥珠单抗皮下注射与静脉输注的 III 期试验 BO22227 合并的曲妥珠单抗 PK 数据，建立了基于来自中央室的平行线性和非线性消除途径的群体药代动力学模型来描述 EBC 患者中静脉或皮下给药后实测的 PK 浓度。皮下制剂的曲妥珠单抗生物利用度预计为 77.1%，一级吸收速率常数预计约为 0.4 天^{-1} 。线性消除清除率为 0.111 L/日，中央室容积（ V_c ）为 2.91L。非线性消除米氏参数中， V_{max} 和 K_m 分别为 11.9 mg/日和 33.9 mg/l。表 4 提供了 EBC 患者中曲妥珠单抗皮下 600 mg 每三周一次给药方案的群体预测 PK 暴露量参数值（5th - 95th 百分位数）。

表 4: EBC 患者中曲妥珠单抗皮下 600mg 每三周一次给药方案的群体药代动力学预测的暴露量结果 (5th - 95th 百分位数)

原发肿瘤类型 和给药方案	周期	N	C _{min} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC (µg·日/mL)
EBC 曲妥珠单抗 皮下制剂 600 mg 每三周一次 给药方案	第 1 周期	297	28.2 (14.8 - 40.9)	79.3 (56.1 - 109)	1065 (718 - 1504)
	第 7 周期 (稳态)	297	75.0 (35.1 - 123)	149 (86.1 - 214)	2337 (1258 - 3478)

曲妥珠单抗洗脱

采用相应的群体药代动力学模型对曲妥珠单抗静脉和皮下给药后的曲妥珠单抗洗脱期进行了评估。这些模拟的结果表明，截至末次给药 7 个月后，至少 95% 患者的血清曲妥珠单抗浓度 < 1 µg/mL (约 3% 的群体预测 C_{min,ss}，或约 97% 洗脱)。

肾功能不全的患者

未在肾功能不全的患者中进行具体的药代动力学研究。在群体药代动力学分析中显示，肾功能不全不影响曲妥珠单抗在患者体内的处置。

老年人

年龄对曲妥珠单抗的处置没有显示出影响。

【临床试验】

早期乳腺癌 (辅助治疗)

曲妥珠单抗静脉输注

在对两项随机、开放性临床试验 (试验 NSABP B31 和试验 NCCTG N9831，研究方案规定的最终总生存期分析中共有 4063 名女性)、第三项随机、开放性临床试验 (试验 BO16348，比较一年曲妥珠单抗静脉治疗组与观察组的最终无病生存期 (DFS) 分析中共有 3386 名女性) 及第四项随机、开放性临床试验 (试验 BCIRG006，共 3222 例患者) 进行的合并分析中，评价了曲妥珠单抗静脉输注在接受辅助化疗治疗 HER2 过表达乳腺癌的女性中的安全性和有效性。

试验 NSABP B31 和 NCCTG N9831

临床试验 NSABP B31 和 NCCTG N9831 中，乳腺肿瘤标本必须表现出 HER2 阳性（IHC 检测示 3+）或基因扩增（FISH 检测为阳性）。HER2 检查在随机分组前由中心实验室确认（NCCTG N9831）或被要求在参考实验室完成（NSABP B31）。有症状的、有异常心电图、放射学或左室射血分数表现的活动性心脏病史患者或不能控制的高血压（舒张压>100mmHg 或收缩压>200mmHg）患者不能入组。

患者随机（1：1）接受多柔比星和环磷酰胺后序贯紫杉醇（AC→紫杉醇）或紫杉醇加曲妥珠单抗静脉（AC→紫杉醇+曲妥珠单抗静脉）治疗。在 2 个试验中，患者接受了 4 个 21 天疗程的多柔比星 60 mg/m² 加环磷酰胺 600 mg/m² 的治疗。在 NSABP B31 中，紫杉醇每周（80 mg/m²）或每 3 周（175 mg/m²）给药一次，为期 12 周；在 NCCTG N9831 中，紫杉醇按每周方案给药。曲妥珠单抗以 4mg/kg 的初始负荷剂量在紫杉醇起始治疗当日给药，之后每周以 2mg/kg 的维持剂量给药，连续 52 周。出现充血性心力衰竭或持续性/复发性左室射血分数下降时，应永久性中止曲妥珠单抗的治疗（见【用法用量】）。如果给予放射治疗，一般应在完成化疗后开始。ER 阳性和/或 PR 阳性的患者可接受内分泌治疗。联合疗效分析的主要终点是无病生存期（DFS），定义为从随机分组到出现复发、对侧乳腺癌、第二原发肿瘤或死亡的时间。

共 3752 例患者纳入主要终点的联合有效性分析：在中位 2.0 年随访后，AC→紫杉醇 + 曲妥珠单抗静脉组的 DFS。联合分析中预先计划的最终 OS 分析包括 4063 例患者，进行该分析的时间为中位 8.3 年随访后，AC→紫杉醇 + 曲妥珠单抗静脉组发生 707 例死亡时。合并了试验 NSABP B31 的两组及试验 NCCTG N9831 三个研究组中的两组，进行有效性分析。主要 DFS 分析中包括的患者的中位年龄为 49 岁（范围：22-80 岁；6% > 65 岁）；84% 的患者为白人，7% 为黑人，4% 为西班牙人，4% 为亚洲人/太平洋岛民。疾病特征包括 90% 为浸润性导管组织学，38% 为 T1，91% 为淋巴结受累，27% 为中度病理，66% 为高度病理，53% 为 ER+和/或 PR+ 肿瘤。在中位 8.3 年随访后，有效性可评价人群中 AC→紫杉醇 + 曲妥珠单抗静脉组报告的人口统计学和基线特征相似。

试验 BO16348 (HERA)

在 BO16348 试验中，乳腺癌标本经中心实验室检测需显示 HER2 基因过表达（IHC 3+）或扩增（FISH）。淋巴结阴性患者的乳腺癌分期必须处于≥ T1c 期才能入选。充血性心力衰竭或 LVEF <55%、顽固性心律失常、需药物治疗的心绞痛、临床显著的心瓣膜病、ECG 显示透壁性心梗，高血压控制不佳(收缩压 > 180 mm Hg

或舒张压> 100 mm Hg)等这些患者不适合参与此试验。

试验 BO16348 的设计为在 HER2 阳性早期乳腺癌患者中，在手术、确立的化疗和放疗（如适用）后，对持续一年及两年的每三周一次曲妥珠单抗治疗与观察组进行比较。在完成确定性手术后以及至少四个疗程的化疗时，受试者被随机分配（1:1:1）为不接受其他治疗，或接受一年曲妥珠单抗静脉治疗或两年曲妥珠单抗静脉治疗。进行肿块切除术的患者亦完成标准放疗。ER+和/或 PgR+疾病患者按照研究者的决定，接受全身性辅助内分泌治疗。按 8 mg/kg 起始剂量，然后每次 6 mg/kg，每三周一次的后继剂量静脉给予曲妥珠单抗。主要结局指标为无病生存期（DFS），其定义与 NSABP B31 和 NCCTG N9831 相同。

曲妥珠单抗静脉组在中位 12.6 个月随访时间时进行研究方案规定的中期有效性分析，对一年曲妥珠单抗静脉治疗组与观察组进行比较，该分析形成此研究的最终 DFS 结果的依据。随机分配至观察组（n =1693）和曲妥珠单抗静脉一年治疗组（n=1693）的 3386 例患者的中位年龄为 49 岁（范围为 21-80 岁），83%为白人，13%为亚洲人。疾病特征：94%为浸润性导管癌，50%为 ER+和/或 PgR+阳性，57%为淋巴结阳性，32%为淋巴结阴性，在 11%的患者中，由于既往接受过新辅助化疗，无法评估淋巴结状态。96%（1055/1098）的淋巴结阴性疾病患者有高危特征：在 1098 例淋巴结阴性疾病患者中，49%（543）为 ER- 及 PgR-，47%（512）为 ER 和/或 PgR +，并且至少有以下高危特征中的一项：病理学肿瘤大小大于 2 cm、2-3 度或年龄< 35 岁。在随机分组前，94%的患者接受过以蒽环类为基础的化疗方案。

在公布比较观察组与一年曲妥珠单抗静脉治疗组的最终 DFS 结果后，进行前瞻性计划的分析，该分析包括在中位 8 年随访时，对一年与两年曲妥珠单抗静脉治疗进行比较。根据该分析，将曲妥珠单抗静脉治疗延长为两年相对于一年治疗无额外的获益[在意向治疗人群（ITT）中，两年曲妥珠单抗治疗与一年曲妥珠单抗静脉治疗的无病生存期（DFS）风险比= 0.99（95% CI: 0.87, 1.13），p 值= 0.90，总体生存期（OS）=0.98（0.83, 1.15）；p 值= 0.78]。

试验 BCIRG006

在试验 BCIRG006 中，需要乳腺癌标本证实 HER2 基因扩增（仅 FISH+），在中心实验室进行测定。患者需要患有淋巴结阳性疾病，或患有淋巴结阴性疾病且有列高危特征中的至少一项：ER/PR 阴性，肿瘤大小>2 cm，年龄< 35 岁，或组织学分级和/或核分级为 2 度或 3 度。有充血性心力衰竭、心肌梗死、3 级或 4 级心律失常、需要药物治疗的心绞痛、具有临床意义的瓣膜性心脏病、控制不佳的高血压（舒张压> 100 mmHg）、任何 T4 或 N2 或已知的 N3 或 M1 乳腺癌史的患者无资格参加研究。

患者被随机分配（1:1:1）为接受多柔比星和环磷酰胺序贯多西他赛（AC-T），多柔比星和环磷酰胺序贯多西他赛加曲妥珠单抗（AC-TH），或多西他赛和卡铂加曲妥珠单抗（TCH）。AC-T组和AC-TH组均每3周给予一次60 mg/m²多柔比星及600 mg/m²环磷酰胺，共四个疗程；每3周给予一次100 mg/m²多西他赛，共四个疗程。TCH组每3周给予一次多西他赛75 mg/m²及卡铂（目标AUC为6 mg/mL·min，输液30-60分钟），共六个疗程。曲妥珠单抗每周给药一次（初始剂量为4 mg/kg，然后为每周一次2 mg/kg剂量），联合T或TC，然后作为单药疗法每3周给药一次（6 mg/kg），共52周。在完成化疗后开始放疗（如果给予）。ER+和/或PR+肿瘤患者接受内分泌疗法。主要结局指标为无病生存期（DFS）。

在3222例经随机分组的患者中，中位年龄为49岁（范围为22 - 74岁；6% ≥65岁）。疾病特征包括54%为ER+和/或PR+，71%为淋巴结阳性。在随机分组前，所有患者均进行了初次乳腺癌手术。

DFS结果（试验NSABP B31和NCCTG N9831的合并分析、试验BO16348和试验BCIRG006）以及OS结果（试验NSABP B31和NCCTG N9831的合并分析及试验BO16348）列于表5。在所有四项研究中，在最终DFS分析时，以下每个亚组内的患者人数不足，无法确定治疗效应与总体患者人群是否有差异：低度肿瘤患者、特定族裔/种族亚组（黑人、西班牙人、亚洲人/太平洋岛民患者）内的患者、年龄>65岁的患者。试验NSABP B31和NCCTG N9831中，OS风险比为0.64（95% CI:0.55, 0.74）。在中位8.3年随访时[AC→TH]，估计AC→TH组的生存率为86.9%，AC→T组为79.4%。试验NSABP B31和NCCTG N9831的最终OS分析结果表明，按年龄、激素受体状态、阳性淋巴结数、肿瘤大小和分级及手术/放疗分类的OS获益与总体人群中的治疗效应一致。在年龄≤50岁的患者（n=2197）中，OS风险比为0.65（95% CI:0.52, 0.81），在年龄>50岁的患者（n=1866）中，OS风险比为0.63（95% CI:0.51, 0.78）。在疾病的激素受体状态为阳性（ER阳性和/或PR阳性）的患者亚组中（n=2223），总生存期的风险比为0.63（95% CI:0.51, 0.78）。在疾病的激素受体状态为阴性（ER阴性和/或PR阴性）的患者亚组中（n=1830），总生存期的风险比为0.64（95% CI:0.52, 0.80）。在肿瘤大小为≤2 cm的患者亚组中（n=1604），总生存期的风险比为0.52（95% CI:0.39, 0.71）。在肿瘤大小为>2 cm的患者亚组中（n=2448），总生存期的风险比为0.67（95% CI:0.56, 0.80）。

表 5: 辅助治疗乳腺癌的有效性结果 (试验 NSABP B31 和 NCCTG N9831、BO16348 及 BCIRG006)

	DFS 事件	DFS 风险比 (95% CI) p 值	死亡 (OS 事件)	OS 风险比 p 值
<u>NSABP B31 和 NCCTG N9831^a</u>				
AC→TH (n=1872) ^b (n=2031) ^c	133 ^b	0.48 ^{b,d} (0.39, 0.59) p<0.0001 ^e	289 ^c	0.64 ^{c,d} (0.55, 0.74) p<0.0001 ^e
AC→T (n=1880) ^b (n=2032) ^c	261 ^b		418 ^c	
<u>BO16348^f</u>				
化疗→ 曲妥珠单抗 (n=1693)	127	0.54 (0.44, 0.67) p<0.0001 ^g	31	0.75 p=NS ^h
化疗→ 观察 (n=1693)	219		40	
<u>试验 BCIRG006ⁱ</u>				
TCH (n=1075)	134	0.67 (0.54 - 0.84) p=0.0006 ^{e,j}	56	
AC→TH (n=1074)	121	0.60 (0.48 - 0.76) p<0.0001 ^{e,i}	49	
AC→T (n=1073)	180		80	

CI = 置信区间。

^a 试验 NSABP B31 和 NCCTG N9831 方案: 多柔比星和环磷酰胺序贯紫杉醇 (AC→T) 或紫杉醇加曲妥珠单抗 (AC→TH)。

^b 有效性可评估人群, AC→TH 组在中位 2.0 年随访后的主要 DFS 分析。

^c 有效性可评估人群, 在 707 例死亡 (AC→TH 组中位 8.3 年随访) 后的最终 OS 分析。

^d 按临床试验、拟定紫杉醇方案、阳性淋巴结数量及激素受体状态分层, 采用 Cox 回归分析估计的风险比。

^e 分层的对数秩检验。

^f 一年曲妥珠单抗治疗组的中位随访时间为 12.6 个月的最终 DFS 分析。

^g 对数秩检验。

^h NS = 不显著。

ⁱ 试验 BCIRG006 方案: 多柔比星和环磷酰胺序贯多西他赛 (AC→T) 或紫杉醇加曲妥珠单抗 (AC→TH); 多西他赛和卡铂加曲妥珠单抗 (TCH)。

^j 每项比较的双侧 α 水平为 0.025。

试验 BO16348 中包括来自中国的 122 例患者（观察组 54 例和曲妥珠单抗 1 年治疗组 68 例）。122 例中国患者平均年龄 46 岁（26~67 岁）。绝大多数患者（92%）原发肿瘤病理类型为浸润性导管癌。50% 的患者为淋巴结阳性，淋巴结阴性患者占 40%，还有 10% 的患者由于接受了新辅助化疗而无法评估淋巴结状况。雌激素受体阳性患者占 41%。91% 的患者辅助治疗中接受过蒽环类药物，26% 的患者接受了蒽环类联合紫杉类药物辅助治疗。在 BO16348 试验进行 DFS 分析时，中国患者中观察组和曲妥珠单抗 1 年治疗组的 2 年无病生存率分别为 81.4% 和 92.9%，曲妥珠单抗 1 年治疗降低患者疾病复发转移或死亡风险 (HR 0.29, 95% CI 0.08-1.08, p=0.0489)。中国患者接受曲妥珠单抗辅助治疗后的临床获益趋势与 BO16348 试验总体疗效一致。见表 6。

表 6: 试验 BO16348 中，中国患者亚组治疗效果

	中国患者 (BO16348 试验)	
	化疗→曲妥珠单抗 (n = 68)	化疗→观察 (n = 54)
主要终点		
<u>DFS 事件数</u>	3	8
风险比(95% CI)	0.29 (0.08, 1.08)	
p 值	0.0489 ^a	
次要终点		
<u>OS 事件数</u>	1	3
风险比 95% CI	0.30	
p 值	NS ^b	

^a 对数秩和检验。

^b NS=无显著差异。

早期乳腺癌（新辅助-辅助治疗）

曲妥珠单抗静脉输注

试验 MO16432 (NOAH)

MO16432 (NOAH) 试验中，对共 10 个新辅助化疗联合曲妥珠单抗疗程（蒽环类和紫杉烷 (AP+H)，继之以 P+H，再继之以 CMF+H) 的安全性和有效性进行了研究。研究纳入了新诊断的局部晚期 (III 期) 或炎症性 HER2 表达阳性的乳腺癌患者。实验组为新辅助-辅助治疗药物曲妥珠单抗合并用药，对照组为单独新辅助化疗，继之以曲妥珠单抗辅助疗法，共治疗 1 年。

表 7: 疗效分析概述 (试验 MO16432)

参数	化疗+曲妥珠单抗 (n=115)	仅化疗 (n=116)	
无事件生存期			风险比 (95%CI)
出现事件的患者数量	46	59	0.65 (0.44, 0.96) p=0.0275
总体病理学完全缓解* (95% CI)	40% (31.0, 49.6)	20.7% (13.7, 29.2)	p=0.0014

* 是指乳腺和腋窝淋巴结处均未出现任何浸润癌

对于主要研究终点 EFS，患者接受曲妥珠单抗+新辅助化疗后，继续曲妥珠单抗辅助治疗，共治疗 52 周，疾病复发/进展的风险下降 35%。风险比转化为绝对获益值，以 3 年无疾病生存率形式表示，结果显示曲妥珠单抗组获益，预估值高出 13 个百分点 (65% vs 52%)。

曲妥珠单抗皮下注射

试验 BO22227 (HannaH)

试验 BO22227 的目的是基于药代动力学和有效性共同主要终点 (第 8 周期给药前的曲妥珠单抗 C_{trough} 及确定性手术时的 pCR 比率)，证明曲妥珠单抗皮下注射与静脉输注给药治疗相比的非劣效性。HER2 阳性可行手术或局部晚期乳腺癌 (LABC) 患者，包括炎症性乳腺癌，接受曲妥珠单抗静脉输注或皮下注射给药与化疗 (多西他赛序贯 FEC) 联合的 8 个周期治疗，后续给予手术治疗，再继续采用曲妥珠单抗皮下或静脉给药单药治疗 10 个周期，共治疗一年。

试验 BO22227 显示，共同主要有效性终点 (pCR，指乳腺无侵袭的肿瘤细胞) 的比率，在曲妥珠单抗静脉治疗组为 40.7% (95%CI: 34.7%, 46.9%)，在曲妥珠单抗皮下治疗组为 45.4% (95% CI: 39.2%, 51.7%)，曲妥珠单抗皮下治疗组比静脉治疗组多 4.7%。预定义的非劣效下限为-12.5%，而两组 pCR 比率差异的单侧 97.5% 置信区间下限为-4.0%，因此表明曲妥珠单抗皮下注射在共同主要有效性终点 pCR 方面非劣效于曲妥珠单抗静脉输注。

表 8: 共同主要有效性终点 pCR 结果总结 (试验 BO22227)

	曲妥珠单抗静脉 (N = 263)	曲妥珠单抗皮下 (N=260)
pCR (乳腺无侵袭的肿瘤细胞)	107 (40.7%)	118 (45.4%)
非应答者	156 (59.3%)	142 (54.6%)
pCR 比率的精确 95% CI ¹	(34.7; 46.9)	(39.2; 51.7)
pCR 比率的差异 (皮下组减 静脉组)	4.70	
pCR 比率差异的单侧 97.5% CI 下限 ²	-4.0	

1 采用 Pearson-Clopper 方法计算单样本二项分布的置信区间

2 在该计算中应用了 Anderson 和 Hauck (1986 年) 的连续校正法

对于第 7 周期治疗结束时 PK 共同主要终点的非劣效性及稳态曲妥珠单抗 C_{trough} 结果见【临床药理】。

中位随访超过 70 个月时的最终分析显示, 接受曲妥珠单抗静脉输注的患者与接受曲妥珠单抗皮下注射的患者之间的 EFS 和 OS 相似。两组的 6 年 EFS 率均为 65% (ITT 人群: HR=0.98 [95%CI: 0.74; 1.29]), 两组的 OS 率均为 84% (ITT 人群: HR=0.94 [95%CI: 0.61; 1.45])。

试验 BO22227 共入组了 122 例亚洲患者, 其药代动力学、有效性和安全性特征均与总体研究人群一致。

转移性乳腺癌

曲妥珠单抗静脉输注

在一项随机对照、联合化疗的临床试验(H0648g, n=469)和一项开放的单药临床试验 (H0649g, n=222) 中, 对曲妥珠单抗静脉输注联合化疗应用于转移性乳腺癌的安全性和有效性进行了研究。2 个试验均针对 HER2 蛋白过度表达的转移性乳腺癌患者。中心实验室免疫组化评估肿瘤组织 2 或 3 级过度表达 HER2 蛋白 (分为 0~3 级) 的患者符合入组条件。

转移性乳腺癌的一线治疗 (试验 H0648g)

H0648g 为一项随机、开放的多中心临床试验, 在 469 位未接受化疗的转移性乳腺癌妇女中进行。肿瘤标本经 IHC 检测 (临床研究检测, CTA), 按 0、1+、2+、3+评分, 3+表示最强阳性。只有 2+或 3+阳性的肿瘤符合条件 (大约占筛查者 33%)。患者随机接受单一化疗或联合曲妥珠单抗静脉治疗。曲妥珠单抗静脉输注给予首剂负荷剂量 4 mg/kg 静脉输注, 之后每周 2 mg/kg 维持剂量治疗。对于在辅助治疗中曾接受蒽环类药物治疗的患者, 化疗采用紫杉醇 (175mg/m², 静脉输注至少 3 小时, 21 天为 1 疗程, 至少 6 个疗程); 其他患者化疗采用蒽环类药物加环磷酰胺 (AC: 多柔比星 60 mg/m²或表柔比星 75mg/m²+环磷酰胺 600 mg/m², 21 天为 1 疗程, 6 个疗程)。在此试验中, 65%随机分组接受单一化疗的患者在疾病进展时

接受曲妥珠单抗静脉治疗，作为独立的扩展研究一部分。

根据独立审查委员会的结论，与仅接受化疗的患者相比，随机接受曲妥珠单抗静脉输注和化疗的患者中位疾病进展时间显著延长，总缓解率（ORR）提高，中位缓解持续时间延长。随机接受曲妥珠单抗静脉输注和化疗的患者中位生存期亦较长（见表 9）。这些治疗效果既见于接受曲妥珠单抗静脉输注加紫杉醇患者，也见于接受曲妥珠单抗静脉输注加 AC 患者，但是在联合紫杉醇组效果较好。

表 9： 试验 H0648g： 转移性乳腺癌的一线治疗效果

	联合治疗结果		紫杉醇组		AC 组	
	曲妥珠单抗 + 所有化疗 (n=235)	所有化疗 (n = 234)	曲妥珠单抗 + 紫杉醇 (n = 92)	紫杉醇 (n=96)	曲妥珠单抗 + AC ^a (n=143)	AC (n=138)
主要终点						
中位 TTP (月) b,c	7.2	4.5	6.7	2.5	7.6	5.7
95% 置信区间	7, 8	4, 5	5, 10	2, 4	7, 9	5, 7
P 值 ^d	< 0.0001		< 0.0001		0.002	
次要终点						
总缓解率 ^b	45	29	38	15	50	38
95% 置信区间	39, 51	23, 35	28, 48	8, 22	42, 58	30, 46
P 值 ^e	<0.001		<0.001		0.10	
中位缓解时间 (月) b,c	8.3	5.8	8.3	4.3	8.4	6.4
25%, 75% 四分位数	6, 15	4, 8	5, 11	4, 7	6, 15	4, 8
中位生存(月) ^c	25.1	20.3	22.1	18.4	26.8	21.4
95% 置信区间	22, 30	17, 24	17, 29	13, 24	23, 33	18, 27
P 值 ^d	0.05		0.17		0.16	

^a AC=蒽环类药物 (多柔比星或表柔比星)和环磷酰胺。

^b 由独立的评价委员会评估。

^c Kaplan-Meier 评估。

^d 对数检验

^e χ^2 检验

H0648g 的数据显示，临床疗效受益主要限于 HER2 蛋白过度表达水平最高（3+）的患者（见表 10）。

表 10: 试验 H0648g 治疗效果与 HER2 阳性或扩增的关系

HER2 检测结果	患者数量 (N)	疾病进展时间的相对危险性** (95% CI)	死亡率的相对危险性** (95% CI)
CTA 2+ or 3+	469	0.49 (0.40, 0.61)	0.80 (0.64, 1.00)
FISH (+)*	325	0.44 (0.34, 0.57)	0.70 (0.53, 0.91)
FISH (-)*	126	0.62 (0.42, 0.94)	1.06 (0.70, 1.63)
CTA 2+	120	0.76 (0.50, 1.15)	1.26 (0.82, 1.94)
FISH (+)	32	0.54 (0.21, 1.35)	1.31 (0.53, 3.27)
FISH (-)	83	0.77 (0.48, 1.25)	1.11 (0.68, 1.82)
CTA 3+	349	0.42 (0.33, 0.54)	0.70 (0.51, 0.90)
FISH (+)	293	0.42 (0.32, 0.55)	0.67 (0.51, 0.89)
FISH (-)	43	0.43 (0.20, 0.94)	0.88 (0.39, 1.98)

* 从参加试验的 469 名患者中的 451 名患者，获得的 FISH 检测结果。

** 相对危险性代表与化疗组相比，曲妥珠单抗加化疗组进展或死亡风险。

转移性乳腺癌的二线或三线治疗（试验 H0649g）

在一项多中心、开放的单组临床试验（H0649g）中对 HER2 阳性的转移性乳腺癌患者进行了曲妥珠单抗静脉输注的单药试验，这些患者先前针对转移性疾病接受过 1 或 2 次化疗。入选 222 位患者，66% 的患者先前接受过辅助化疗，68% 患者先前接受过 2 种化疗方案治疗转移疾病，25% 患者接受了预先清髓、造血重建治疗。患者接受曲妥珠单抗首剂负荷剂量 4mg/kg 静脉输注，随后每周一次 2 mg/kg 维持剂量静脉输注治疗。

由独立的评价委员会评估，ORR（完全缓解+部分缓解）为 14%，其中完全缓解率为 2%，部分缓解率为 12%。完全缓解仅见于肿瘤转移限于皮肤和淋巴结的患者。肿瘤检测为 CTA 3+ 的患者整体缓解率为 18%，检测为 CTA 2+ 的患者缓解率为 6%。

【药理毒理】

药理作用

曲妥珠单抗是一种重组人源化单克隆抗体，特异性地作用于人表皮生长因子受体-2(HER2)的细胞外部位。此抗体含人 IgG1 亚型框架，互补决定区源自鼠抗 p185 HER2 抗体，能够与人 HER2 蛋白结合。

HER2 原癌基因 (C-erbB2) 编码一个跨膜受体蛋白，分子量 185kDa，其结构上与其他表皮生长因子受体类似。HER2 基因扩增可导致肿瘤细胞表面 HER2 蛋白表达增加，导致 HER2 蛋白活化。曲妥珠单抗在体外评价及动物试验中可抑制过度表达 HER2 的人肿瘤细胞增殖。

曲妥珠单抗是抗体依赖的细胞介导的细胞毒反应 (ADCC) 的潜在介质。在体外研究中，曲妥珠单抗介导的 ADCC 被证明在 HER2 过度表达的癌细胞中比 HER2 非过度表达的癌细胞中更优先产生。

毒理研究

遗传毒性

曲妥珠单抗 Ames 试验、人外周血淋巴细胞染色体畸变试验、小鼠体内微核试验结果为阴性。

生殖毒性

雌性猕猴静脉给予曲妥珠单抗，剂量达人每周推荐剂量 (2mg/kg) 的 25 倍，未见生育力受损，对月经周期和雌性性激素水平未见影响。

雌性妊娠猕猴于器官发生期每周 2 次静脉给予曲妥珠单抗，剂量达 25mg/kg (约为人每周推荐剂量 2mg/kg 的 25 倍)，曲妥珠单抗在妊娠早期 (妊娠 20 至 25 天) 和晚期 (妊娠 120 至 150 天) 可透过胎盘屏障。曲妥珠单抗在胎仔血清和羊水浓度分别约为母体血清浓度的 33% 和 25%，且未见对发育的不良影响。

致癌性

曲妥珠单抗尚未进行致癌性试验。

【贮藏】

2~8℃原始包装避光保存。不得冷冻。

从 2~8℃取出后，在不超过 30℃ 的室温下，西林瓶不得存放超过 6 小时。

请勿在瓶后所示的有效期后使用此药。

药品应存放于小孩接触不到处。

【包装】

1 瓶/盒。

【有效期】

2~8°C避光保存和运输，21 个月。

【执行标准】

JS20220034

【批准文号】

国药准字 SJ20220017

【上市许可持有人】

名 称：Roche Pharma (Schweiz) AG

注册地址：Gartenstrasse 9, 4052 Basel, Switzerland

【生产企业】

企业名称：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

生产地址：Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

【境内联系人】

国内联系：上海罗氏制药有限公司

地 址：上海市龙东大道 1100 号

电话号码：021-28922888

传真号码：021-50801800

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

由于说明书更新较快，如需参阅最新批准的中文说明书，请访问罗氏中国网站：www.roche.com.cn