

核准日期：2022 年 04 月 08 日

修改日期：2022 年 04 月 27 日

托珠单抗注射液（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：存在严重感染风险

接受托珠单抗治疗的患者发生严重感染的风险升高，可导致住院或死亡见【不良反应】。发生这类感染的患者大多合并使用免疫抑制剂，如甲氨蝶呤或皮质类固醇。

如发生严重感染，应中断托珠单抗治疗，直至感染得到控制。

报告的感染包括：

- 活动性结核，可表现为肺部疾病或肺外疾病。患者应在托珠单抗使用前和治疗期间进行潜伏结核检查。如结果呈阳性，应在开始托珠单抗治疗前进行抗结核治疗。

- 侵袭性真菌感染，包括念珠菌、曲菌、肺孢子虫感染。患有侵袭性真菌感染的患者可表现为播散性而非局部感染。

- 细菌感染、病毒感染和其它机会性感染。

慢性或复发性感染患者在开始治疗前应仔细评估使用托珠单抗治疗的获益和风险。

应密切监测患者在使用托珠单抗治疗期间和治疗后出现的感染症状和体征，包括治疗前潜伏结核感染检查结果为阴性的患者可能发生的结核见【注意事项】。

【药品名称】

通用名称：托珠单抗注射液（皮下注射）

英文名称：Tocilizumab Injection (Subcutaneous Injection)

汉语拼音：Tuozhudankang Zhusheye (Pixia Zhushe)

【成份】

主要活性成分：托珠单抗

托珠单抗是一种重组人源化抗人白介素 6 (IL-6) 受体单克隆抗体，由中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞通过 DNA 重组技术制得。

分子式：C₆₄₂₈H₉₉₇₆N₁₇₂₀O₂₀₁₈S₄₂（仅多肽部分）

分子量：144 985 Da（仅多肽部分）

皮下制剂（SC）的辅料包括：聚山梨酯 80、L-组氨酸、L-盐酸组氨酸一水合物、L-甲硫氨酸、L-盐酸精氨酸和注射用水。

【性状】

本品为无色至浅黄色液体，预充式注射器包装。

【适应症】

类风湿关节炎（RA）

皮下给药：本品用于治疗对改善病情的抗风湿药物（DMARDs）治疗应答不足的中到重度活动性类风湿关节炎的成年患者。托珠单抗与甲氨蝶呤（MTX）或其它 DMARDs 联用。

【规格】

皮下制剂：162mg/0.9ml/支

【用法用量】

一般用法

换用其它任何生物制剂产品时，需获得处方医生的同意。

皮下给药

托珠单抗皮下制剂不用于静脉注射给药。

托珠单抗皮下制剂采用一次性使用的 PFS（预充式注射器）+NSD（带针头安全装置）给药。首次注射应在有资质的医疗专业人员监督下进行。只有当医生确定该方式是合适的、且患者已同意进行必要的医疗随访、并已接受了适当的注射技术培训后，患者才能自行注射托珠单抗。推荐的注射部位（腹部、大腿和上臂）应轮换注射，不应注射在痣、疤痕或皮肤易损伤、瘀伤、发红、坚硬或不完整的区域。

从托珠单抗静脉注射（IV）治疗转为皮下给药的患者，应在有资质的医疗专业人员监督下，在下一计划的静脉给药时进行首次皮下给药。

评估患者或父母/监护人对家庭皮下给药是否适合，并指导患者或父母/监护人，如曾经出现任何过敏反应症状，应在下一次给药前通知医疗专业人员。如患者发生严重过敏反应症状，应立即寻求医疗协助。（参见【不良反应】及【注意事项】的一般事项部分）

皮下注射给药方案：

托珠单抗的成年患者推荐剂量为 162 mg，每 2 周一次，皮下注射。如应答不足，可调整至每周一次给药。

尚未在体重大于等于 100kg 的中国受试者中开展相关临床试验。

剂量调整建议：

（见【注意事项】实验室检查部分）

肝酶异常

实验室检查值	措施
> 1~3 倍正常值上限 (ULN)	适当调整联用的 DMARDs 的剂量； 对于皮下给予托珠单抗的患者，如果 ALT/AST 在此范围内持续升高，中断托珠单抗用药，直至 ALT/AST 恢复正常。如果临床允许，可按每两周一次重新开始给予托珠单抗。如应答不足，可调整至每周一次给药。
> 3~5 倍 ULN (需重复检验以证实)	中断给予托珠单抗，直至 ALT/AST 恢复至 <3 倍 ULN，然后按照上述 ALT/AST >1~3 倍 ULN 情况的建议进行给药； 若持续升高至 >3 倍 ULN，则终止给予托珠单抗。
> 5 倍 ULN	终止给予托珠单抗。

中性粒细胞绝对计数 (ANC) 降低

实验室检查值 (细胞 $\times 10^9/L$)	措施
ANC > 1	维持原剂量。
ANC 0.5~1	中断给予托珠单抗； 对于皮下给予托珠单抗的患者，当 ANC 恢复至 $>1 \times 10^9/L$ 时，如果临床允许，可按每两周一次重新开始给予托珠单抗注射，并可将频率增加至每周一次。
ANC < 0.5	终止给予托珠单抗。

血小板计数降低

实验室检查值 (细胞 $\times 10^3/\mu l$)	措施
50~100	中断给予托珠单抗； 对于皮下给予托珠单抗的患者，当血小板计数恢复至 $>100 \times 10^3/\mu l$ 时，如果临床允许，可按每两周一次注射重新开始给予托珠单抗，并可将频率增加至每周一次。
< 50	终止给予托珠单抗。

特殊用药说明

肾功能损伤患者：轻度肾功能损伤患者无需调整剂量（见【药代动力学】特殊人群的药代动力学部分）。尚未在重度肾功能损伤患者中研究托珠单抗的用药情况。

肝功能损伤患者：尚未对托珠单抗在肝功能损伤患者的安全性和有效性进行研究（见【注意事项】的一般事项部分）。

使用特殊说明、操作及处置

如果药液浑浊或出现颗粒、呈现除无色至浅黄色以外的任何其它颜色，或者 PFS+NSD 的任意部分出现损坏，请勿使用。

注射器/锐器处置

应严格遵守以下有关使用和处置 PFS+NSD 的要求：

- 不得重复使用注射器。
- 所有已使用的注射器均应放入锐器处理容器中（防穿刺一次性容器）。
- 请将本容器置于儿童接触不到的地方。
- 应避免将已使用的锐器处理容器弃置于家庭垃圾中。
- 请根据当地要求或按照您医疗保健提供者的指示处置所有容器。

家庭使用期间，患者应购置防穿刺容器来处置已使用的注射器。

未使用或过期药物的处置：

应将药物在环境中的释放减少到最低。药物不可随废水一同处理，并避免和家庭垃圾一并丢弃。若当地已建立“回收系统”，请应用该系统进行处理。

药物不应在 PFS 和包装注明的失效日期后使用。将 PFS 贮藏于 2°C -8°C 的冰箱中，不得冷冻，于外盒中保存以避光，并保持干燥。

【不良反应】

1、临床试验

按 MedDRA 系统器官分类列出临床试验（表 1）中的药物不良反应（ADR）。各 ADR 相应的发生率分类基于以下规定：十分常见（≥10%），常见（1%~10%，含 1%），偶见（0.1%~1%，含 0.1%）。

表 1 托珠单抗治疗的患者发生的药物不良反应总结

器官系统分类	十分常见	常见	偶见
感染及侵染类疾病	上呼吸道感染	蜂窝织炎、口唇单纯疱疹、带状疱疹	憩室炎
胃肠系统疾病		腹痛、口腔溃疡、胃炎	口腔粘膜炎，胃溃疡
皮肤及皮下组织类疾病		皮疹、瘙痒、荨麻疹	
各类神经系统疾病		头痛、头晕	
各类检查		肝氨基转移酶升高、体重增加	总胆红素升高
血管与淋巴管类疾病		高血压	
血液及淋巴系统疾病		白细胞减少症、中性粒细胞减少症	
代谢及营养类疾病		高胆固醇血症	高甘油三酯血症
全身性疾病及给药部位反应	注射部位反应	外周水肿、超敏反应	
呼吸系统、胸及纵隔疾病		咳嗽、呼吸困难	
眼器官疾病		结膜炎	

器官系统分类	十分常见	常见	偶见
肾脏及泌尿系统疾病			肾石症
内分泌系统疾病			甲状腺功能减退

临床试验中选定的药物不良反应描述：

类风湿关节炎（RA）

接受托珠单抗皮下注射治疗的患者：

RA 患者中托珠单抗皮下给药的数据来自 2 项双盲、对照、多中心研究。研究 SC-I 是一项非劣效研究，在 1262 例 RA 成年受试者中比较了托珠单抗 162 mg 每周一次皮下给药与 8 mg/kg 每四周一次静脉给药的疗效和安全性。研究 SC-II 是一项安慰剂对照的优效性研究，在 656 例患者中比较了托珠单抗 162 mg 或安慰剂每两周一次皮下注射的安全性和疗效。研究中的所有患者均接受非生物 DMARD 背景治疗。

研究中观察到托珠单抗皮下给药的安全性和免疫原性与托珠单抗静脉给药已知的安全性特征一致，除了托珠单抗皮下给药组的注射部位不良反应（ISR）发生率高于安慰剂皮下给药（静脉给药组）（见【**临床试验**】）。

注射部位反应（ISR）

研究 SC-I 的 6 个月对照研究期间，托珠单抗皮下制剂和安慰剂皮下给药（托珠单抗静脉给药组）每周注射一次，ISR 的发生率分别为 10.1%（64/631）和 2.4%（15/631）。研究 SC-II 中，托珠单抗皮下制剂和安慰剂每两周皮下给药的 ISR 发生率分别为 7.1%（31/437）和 4.1%（9/218）。这些 ISR（包括红斑、瘙痒、疼痛和血肿）的严重程度为轻度至中度。大多数患者在未接受任何治疗的情况下缓解，无需停止药物治疗。

免疫原性

研究 SC-I 的 6 个月对照研究期间，托珠单抗皮下治疗组 0.8%（5/625）的患者和静脉给药组 0.8%（5/627）的患者出现抗托珠单抗抗体阳性，这些患者均产生了抗托珠单抗的中和抗体。研究 SC-II 中，托珠单抗皮下治疗组 1.6%（7/434）的患者和安慰剂组 1.4%（3/217）的患者出现抗托珠单抗抗体。其中，托珠单抗皮下治疗组 1.4%（6/434）和安慰剂组 0.5%（1/217）的患者产生中和抗体。

共 1454 例接受托珠单抗皮下给药的全部暴露患者接受了抗托珠单抗抗体检测，有 13 例患者（0.9%）检出抗托珠单抗抗体阳性，其中的 12 例患者（0.8%）产生了抗托珠单抗的中和抗体。

这些发生率与既往静脉治疗的发生率一致。未发现抗体的产生与临床应答或不良事件之间存在相关性。

接受静脉注射托珠单抗治疗的患者：

对托珠单抗在 5 项 III 期双盲对照试验及其延长期的安全性进行了研究。

全部对照人群包括每项核心研究的双盲期从随机分组至首次改变治疗方案或完成 2 年治疗期的所有接受托珠单抗试验用药的患者。其中 4 项研究的双盲对照期为 6 个月，另一项双盲对照期为 2 年。在这些双盲对照研究中，接受托珠单抗 4mg/kg 联用 MTX 的患者有

774 人，托珠单抗 8mg/kg 联用 MTX 或其它 DMARDs 的患者有 1870 人。单用托珠单抗 8mg/kg 的患者有 288 人。

全部暴露人群包括在临床研究中双盲对照期或开放性延长期内至少接受了一剂托珠单抗的所有患者。本人群共有 4009 例患者，其中有 3577 例接受了至少六个月的治疗，有 3296 例至少治疗了 1 年，2806 例至少治疗了 2 年，1222 例治疗了 3 年。

感染

在 6 个月的对照试验中，托珠单抗 8mg/kg+DMARD 组患者与安慰剂+DMARD 组患者中感染事件的发生率分别为 127 例/100 患者年与 112 例/100 患者年。在全部暴露人群中，托珠单抗 +DMARD 组总体感染事件的发生率为 108 例/100 患者年。

该项 6 个月的对照试验还显示，托珠单抗 8mg/kg+DMARD 组严重感染（细菌、病毒和真菌）的发生率为 5.3 例/100 患者年，而安慰剂+DMARD 组为 3.9 例/100 患者年。在单药治疗试验中，托珠单抗组严重感染的发生率为 3.6 例/100 患者年，而 MTX 组为 1.5 例/100 患者年。

在全部暴露人群中，严重感染的总体发生率为 4.7 例/100 患者年。报告的严重感染（其中一些含致死性结局）包括感染性肺炎、蜂窝织炎、带状疱疹、胃肠炎、憩室炎、脓毒症、细菌性关节炎。还报告了一些机会性感染病例。

胃肠穿孔

在 6 个月的对照试验中，接受托珠单抗治疗患者的胃肠穿孔的总体发生率为 0.26 例/100 患者年。在全部暴露人群中，胃肠穿孔的总体发生率为 0.28 例/100 患者年。在托珠单抗治疗报告的胃肠穿孔中，一般将其报告为憩室炎并发症（包括全身化脓性腹膜炎、下消化道穿孔、瘘和脓肿）。

输液反应

在 6 个月的对照试验中，报告的与输液相关的不良反应（发生在输液期间或完成输液 24 小时内）在托珠单抗 8mg/kg+DMARD 组为 6.9%，在安慰剂+DMARD 组为 5.1%。在输液期间发生的主要不良反应为高血压，而在完成输液 24 小时内发生的主要不良反应为头痛和皮肤反应（如皮疹，荨麻疹）。这些反应不影响治疗。

3778 名患者中共有 6 名出现速发过敏反应，但 4mg/kg 剂量组速发过敏反应的发生率比 8mg/kg 剂量组高数倍。3778 例接受托珠单抗治疗的患者在双盲对照期和开放延长期的临床研究中发生了 13 例（0.3%）与托珠单抗相关的、有临床意义并需立即停止治疗的超敏反应。这些反应一般发生在第 2 至第 5 次输注托珠单抗期间（见【**注意事项**】的一般事项部分）。

免疫原性

在 6 个月的对照试验中，共 2876 名患者接受了抗托珠单抗抗体的检测。有 46 名患者（1.6%）抗托珠单抗抗体阳性，其中有 5 人因发生了药物相关的超敏反应而退出研究，30 名（1.1%）患者产生了中和抗体。

恶性肿瘤

在 24 周对照试验期间，在托珠单抗组诊断出 15 例恶性肿瘤，在对照组诊断出 8 例恶性肿瘤。托珠单抗组（1.32 例事件/100 患者年）与安慰剂+DMARD 组（1.37 例事件/100 患者年）的暴露调整发生率相似。

在全部暴露人群，恶性肿瘤发生率与在 24 周对照期的结果一致。

实验室异常

血液学异常

中性粒细胞

任何适应症中，中性粒细胞低于 $1 \times 10^9/L$ 的情况与严重感染的发生率之间无明显的关系。

接受皮下注射托珠单抗治疗的患者：

6 个月对照期的临床试验常规实验室检查期间，托珠单抗 162 mg 皮下注射每周一次和每两周一次给药组分别有 2.9% 和 3.7% 的患者出现中性粒细胞计数低于 $1 \times 10^9/L$ 。

接受静脉注射托珠单抗治疗的患者：

在 6 个月的对照试验中，托珠单抗 8mg/kg+DMARD 组有 3.4% 的患者出现中性粒细胞计数低于 $1 \times 10^9/L$ ，而安慰剂+DMARD 组患者低于 0.1%。ANC 低于 $1 \times 10^9/L$ 的病例中，约有一半出现在开始治疗的 8 周内。托珠单抗 8mg/kg+DMARD 组报告有 0.3% 的患者计数低于 $0.5 \times 10^9/L$ （见【**注意事项**】）

在全部对照和全部暴露人群中，中性粒细胞计数的下降方式和发生率与 6 个月对照试验数据一致。

血小板

接受皮下注射托珠单抗治疗的患者：

在托珠单抗 6 个月对照期的临床试验常规实验室检查期间，无一例患者的血小板计数降至 $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ 。

接受静脉注射托珠单抗治疗的患者：

在 6 个月的对照试验中，托珠单抗 8mg/kg 联合传统 DMARDs 治疗组中有 1.7% 的患者血小板计数低于 $100 \times 10^3/\mu l$ ，而安慰剂联合传统 DMARDs 治疗组 $< 1\%$ ，未发生相关出血事件（见【**注意事项**】）。

在全部对照和全部暴露人群中，血小板计数的下降方式和发生率与 6 个月临床对照试验中所得的结果相似。

肝酶升高

接受皮下注射托珠单抗治疗的患者：

在托珠单抗 6 个月对照期的临床试验常规实验室检查期间，托珠单抗每周一次皮下给药分别有 6.5% 和 1.4% 的患者 ALT 或 AST 升高 ≥ 3 倍 ULN，每两周一次皮下给药分别有 3.4% 和 0.7% 的患者 ALT 或 AST 升高 ≥ 3 倍 ULN。

接受静脉注射托珠单抗治疗的患者：

在 6 个月的对照试验中，在接受托珠单抗 8mg/kg 的患者中有 2.1% 出现 ALT/AST 一过性升高超过 3 倍 ULN，MTX 组为 4.9%，托珠单抗 8mg/kg+DMARD 组为 6.5%，安慰剂+DMARD 组为 1.5%。在应用托珠单抗的同时加用有潜在肝毒性的药物（如 MTX），会使氨基转移酶升高的发生率增加。在单独应用托珠单抗治疗组中，0.7% 的患者 ALT/AST 升高超过 5 倍 ULN，托珠单抗+DMARD 组则为 1.4%，这其中的大部分患者都停止了托珠单抗治疗（见【**注意事项**】）。所有对照人群中接受托珠单抗 8mg/kg+DMARD 治疗的患者在常规实验室检查期间，间接胆红素高于正常上限的发生率为 6.2%。

在全部对照和全部暴露人群中，ALT/AST 的升高方式和发生率与 6 个月对照试验数据一致。

在研究 WA25204 中，1538 例患者患中至重度 RA 且接受托珠单抗治疗后，出现 ALT 或 AST 升高>3 x ULN 的患者分别为 5.3% 和 2.2%。报告了一起与托珠单抗治疗相关的严重不良事件为药物性肝炎伴高胆红素血症（见【**注意事项**】）。

血脂参数升高

接受皮下注射托珠单抗治疗的患者：

在托珠单抗 6 个月对照期的临床试验常规实验室检查期间，每周一次、每两周一次治疗组和安慰剂组分别有 19%、19.6% 和 10.2% 的患者总胆固醇出现持续升高> 6.2mmol/L（240mg/dl），分别有 9%、10.4% 和 5.1% 的患者 LDL 持续升高至≥4.1mmol/L（160mg/dl）。

接受静脉注射托珠单抗治疗的患者：

在 6 个月的对照试验中，接受托珠单抗治疗的患者进行常规实验室检查发现血脂参数（总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、甘油三酯）升高。在临床试验托珠单抗治疗组中，约有 24% 的患者总胆固醇出现持续升高超过 6.2mmol/L（240mg/dl），约有 15% 的患者低密度脂蛋白持续升高至≥4.1mmol/L（160mg/dl）。

大部分患者的致动脉粥样硬化指数不会升高，且使用降脂药物对总胆固醇升高进行治疗有效。

在全部对照和全部暴露人群中，血脂的升高方式和发生率与 6 个月对照试验数据一致。

2、上市后经验

以下已识别的药物不良反应来自托珠单抗的上市后经验（表 2），基于自发性病例报告、文献病例报告和观察性研究方案中的病例报告。根据 MedDRA 中的系统器官分类列出药物不良反应，各不良反应相应的发生率分类基于以下惯例：十分常见（≥10%），常见（1%~10%，含 1%），偶见（0.1%~1%，含 0.1%），罕见（0.01%~0.1%，含 0.01%），十分罕见（<0.01%）。

表 2：来自上市后经验的药物不良反应

不良反应 (MedDRA)	发生率 ⁴	发生率分类
免疫系统疾病		
速发过敏反应 (致死性) ^{1,2}	临床研发中未观察到	罕见
皮肤及皮下组织类疾病		
史蒂文斯-约翰逊综合征 ³	临床研发中未观察到	罕见

血液及淋巴系统疾病		
低纤维蛋白原血症	1.3/100 患者年	常见
肝胆系统疾病		
药物诱导的肝损伤	0.027/100 患者年	罕见
肝炎	0.035/100 患者年	罕见
肝衰竭	0.004/100 患者年	十分罕见
黄疸 ³	临床试验中未观察到	罕见

¹ 见【禁忌】

² 见【注意事项】一般事项部分

³ 该不良反应是通过上市后监测识别的，但在对照临床试验中未观察到。该不良反应发生率分类是基于临床试验中暴露于托珠单抗的患者总数估算得到的 95% 置信区间的上限。

⁴ 基于针对所有适应症相关已完成的临床试验中获得的所有暴露量数据计算发生率。

在托珠单抗上市后使用期间，还发现了胰腺炎的报告。由于这些报告来自未知数量人群的自发报告，因此无法确切估计其发生频率或判定是否与药物暴露存在因果关系。

【禁忌】

本品禁用于已知对托珠单抗或者对任何辅料发生超敏反应的患者。

感染活动期患者（见【注意事项】一般事项：感染）。

【注意事项】

一般事项

为了提高生物医药产品的可追溯性，应在患者档案中明确记录（或说明）给药产品的商品名和批号。

感染（包括严重感染）

已有报道，接受免疫抑制剂（包括托珠单抗）治疗类风湿关节炎的患者发生了因细菌、分枝杆菌、侵袭性真菌、病毒、原虫或其它机会性病原体引起的严重感染，甚至致死性感染。最常见的严重感染包括感染性肺炎、尿道感染、蜂窝织炎、带状疱疹、胃肠炎、憩室炎、脓毒症和细菌性关节炎。使用托珠单抗治疗发生的机会性感染包括结核菌、隐球菌、曲菌、念珠菌和肺孢子虫感染。临床试验中未报告的其它严重感染也可能发生（如组织胞浆菌、球孢子菌、李斯特菌感染）。患者表现为播散性而非局部感染。通常情况下类风湿关节炎患者会合并使用免疫抑制剂，如甲氨蝶呤或皮质类固醇，而这类药物除了对类风湿关节炎的治疗作用外，还会增加患者感染的风险。

对感染活动期（包括局部感染）患者不得给予托珠单抗。下列患者在开始托珠单抗治疗前应进行利益风险评估：

- 慢性或复发性感染；
- 暴露于结核病；
- 有严重或机会性感染史；
- 居住在或到地方性结核病或地方性真菌病地区旅行；

- 患有可使其易感的基础病。

应密切监察患者在使用托珠单抗治疗期间和治疗后出现的感染症状和体征，因为急性炎症的症状和体征可因急性期反应物的抑制而减轻。如果有任何提示感染的症状出现，应指导患者立即与医生联系，以确保迅速评估并采取适当的治疗。

患者如发生严重感染、机会性感染或脓毒症，应中断托珠单抗治疗直到感染得到控制。医疗卫生专业人士在对存在反复感染病史或潜在病症的（例如憩室炎、糖尿病）患者应谨慎处方托珠单抗，因为其可使患者易于感染。对使用托珠单抗治疗期间的新发感染者应进行针对免疫系统受损患者的快速和全面诊断检查，应适当选择抗菌药物治疗，并密切监察患者。

憩室炎并发症

已有托珠单抗治疗的患者发生憩室炎的并发症憩室穿孔事件的报道（偶见）。对于既往有肠溃疡或憩室炎病史的患者，在使用托珠单抗时应格外注意。若患者出现潜在憩室炎并发症的征象（如腹痛、出血和/或不明原因的排便习惯改变伴发热），则应立即进行检查以早期诊断是否出现胃肠穿孔。

肺结核

按照对生物制剂疗法的建议，所有患者在开始托珠单抗治疗前，应对潜伏性结核感染的患者进行筛选。有潜伏性和活动性结核病病史的患者（无法确定适合的疗程），以及潜伏性结核病检查阴性但存在结核病感染风险因素的患者，在采用托珠单抗进行治疗之前，应考虑抗结核病治疗。

密切监测患者是否出现结核病体征和症状，包括开始治疗前潜伏性结核病感染检查呈阴性的患者。

建议患者开始托珠单抗治疗前进行潜伏性结核病感染筛查。在全球临床开发项目中结核病的发病率为 0.1%。有潜伏性结核病感染的患者应在开始托珠单抗治疗前接受标准的抗分枝杆菌治疗。

疫苗

活疫苗和减毒活疫苗不应与托珠单抗同时使用，因为关于这方面的临床安全性尚未明确。

没有数据表明接受托珠单抗治疗的患者进行活疫苗接种会导致继发感染。

在一项随机化、开放标签研究中，接受托珠单抗与 MTX 治疗的成人 RA 患者能够对 23-价肺炎球菌多糖与破伤风类毒素疫苗产生有效的反应，该效应与在仅接受 MTX 治疗的患者中观察到的反应具有可比性。建议所有的患者，特别是儿童或老年患者，根据目前免疫疗法指导原则，在开始托珠单抗治疗之前，进行所有最新免疫疫苗的接种。在接种活疫苗和开始托珠单抗治疗之间的间隔应遵循目前有关免疫抑制剂的疫苗的指导原则。

超敏反应

已有托珠单抗引起超敏反应的报道，包括速发过敏反应（见【不良反应】），并且托珠单抗注射液静脉给药后已有致死性过敏性事件报告。在以下人群中报告了需要停止治疗的速发过敏反应和其他超敏反应：托珠单抗注射液静脉给药的 6 个月对照试验中，0.1%

(3/2644) 的患者；静脉给药暴露的所有类风湿关节炎人群中，0.2% (8/4009) 的患者；皮下给药 6 个月类风湿关节炎对照试验中 0.7% (8/1068) 的患者；皮下给药所有暴露人群中 0.7% (10/1465) 的患者。需要终止治疗的反应包括全身性红斑、皮疹和荨麻疹。注射部位反应单独进行了分类见【不良反应】。

在上市后治疗中，接受各种剂量托珠单抗的患者均可发生严重超敏反应和速发过敏反应事件，无论是否合用其它治疗药物。在输注托珠单抗前接受预防超敏反应药物的患者中也会发生事件。无论既往是否有超敏反应，超敏反应（包括速发型过敏反应事件）均有发生。并且在首次输注托珠单抗时即有发生。托珠单抗注射液静脉制剂应仅由具有适当医学支持的医疗保健专业人员输注，以管理速发型过敏反应。对于托珠单抗注射液皮下制剂，应建议患者在出现任何超敏反应症状时，立即就医。如发生速发过敏反应或其它严重超敏反应，应立即停用托珠单抗，并永久终止托珠单抗治疗。已知对托珠单抗过敏的患者不得给予托珠单抗见【禁忌】和【不良反应】。

活动期肝病和肝功能损伤

不建议活动期肝病或肝功能损伤的患者使用托珠单抗治疗（见【用法用量】特殊用药说明部分及【不良反应】）。

肝毒性

在接受托珠单抗静脉或皮下注射的患者中，观察到肝损伤严重病例，部分病例已导致肝移植或死亡。使用托珠单抗开始治疗后，患者发作时间在数月至数年不等。虽然大多数病例的转氨酶明显升高 (> 5 倍 ULN)，但也有部分病例出现肝功能不全的体征或症状，转氨酶仅出现轻度升高。

在随机对照研究中，使用托珠单抗治疗患者的转氨酶升高发生率较高见【不良反应】。当托珠单抗与具有潜在肝毒性的药物（如甲氨蝶呤）联用时可观察到转氨酶升高的发生率和程度增加。

对于类风湿关节炎患者，在托珠单抗开始治疗前、前 6 个月治疗期的每 4~8 周和此后每 3 个月采集一次肝脏检查值（ALT、AST、碱性磷酸酶和总胆红素）。转氨酶升高（ALT 或 AST 大于 1.5 倍 ULN）的类风湿关节炎患者不建议使用托珠单抗治疗。ALT 或 AST 升高 > 5 倍 ULN 的患者应终止托珠单抗治疗。基于转氨酶升高值进行剂量调整的建议详见【用法用量】。

对于报告可能表明肝损伤症状（如疲乏、厌食、右上腹不适、小便黄赤或黄疸）的患者，应及时进行肝脏检查。在此情况下，如果发现患者的肝脏检查值异常（例如，ALT 大于三倍参考范围上限，血清总胆红素大于两倍参考范围上限），则应中断托珠单抗治疗并进行检查以确定可能的病因。在肝脏检查值恢复正常后，患者仅在对肝脏检查异常有其它解释时才可以重新开始托珠单抗治疗。

病毒激活

据报道用生物疗法治疗类风湿关节炎时，可致病毒激活（如乙型肝炎病毒）。在托珠单抗临床研究中，对于筛选出的肝炎阳性患者应予以排除。

脱髓鞘病

托珠单抗治疗对脱髓鞘病的影响尚不清楚。但类风湿关节炎临床研究中有多发性硬化症和慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病报告。应监测患者潜在的脱髓鞘类疾病体征与症状。医生在给既往或近期发生脱髓鞘类疾病患者处方托珠单抗时应谨慎。

中性粒细胞减少症

托珠单抗治疗可伴有中性粒细胞减少症发生率的升高。在临床试验中，治疗相关性中性粒细胞减少症通常并不伴有严重感染（见【不良反应】）。

中性粒细胞计数减少（即中性粒细胞绝对计数（ANC）低于 $2 \times 10^9/L$ ）的患者不推荐使用托珠单抗治疗。中性粒细胞绝对计数低于 $0.5 \times 10^9/L$ 的患者不推荐使用托珠单抗治疗。

RA 患者应在治疗开始后 4 至 8 周监测中性粒细胞计数，此后每 3 个月一次。根据 ANC 结果进行剂量调整的建议 详见【用法用量】部分。

血小板减少症

托珠单抗治疗可伴有血小板计数的减少。在临床试验中，治疗相关性血小板减少通常不伴随严重出血事件（见【不良反应】）。

血小板计数低于 $100 \times 10^3/\mu l$ 的患者不推荐使用托珠单抗治疗，血小板计数 $<50 \times 10^3/\mu l$ 的患者不推荐使用托珠单抗治疗。

RA 患者应在治疗开始后 4 至 8 周监测血小板，此后每 3 个月一次。根据血小板计数进行剂量调整的建议， 详见【用法用量】部分。

血脂参数

在研究中已发现血脂参数（如总胆固醇、甘油三酯和/或低密度脂蛋白胆固醇）有所升高（见【不良反应】）。

接受托珠单抗治疗的患者应在治疗开始后 4 至 8 周对血脂参数进行评估。依照当地高脂血症治疗的临床指导原则，对患者进行管理。

心血管风险

RA 患者心血管疾病风险增加，风险因素（例如高血压，高脂血症）应作为日常标准护理的一部分进行管理。

药物滥用与药物依赖

尚未进行关于托珠单抗是否有潜在依赖性的研究。目前还没有数据表明，托珠单抗治疗会导致依赖性。

对驾驶和机械操作的影响

尚未进行关于对驾驶和机械操作的影响研究。目前还没有数据表明，托珠单抗治疗会影响驾驶和机械操作的能力。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

尚无托珠单抗在孕妇中应用的足够资料。一项在猴中进行的实验显示，其无潜在致畸作用，但在大剂量使用时可增加自然流产/死胎的危险（见【药理毒理】其它部分）。有关

人类的相关性数据不详。在治疗过程中以及治疗后 3 个月内，有怀孕可能性的女性必须采取有效的避孕措施。

除非有明确的医学需要，在孕妇中不应使用托珠单抗。

尚不清楚托珠单抗是否通过乳汁分泌。虽然可以在母乳中检测到用同位素标记的内源性免疫球蛋白，但是由于托珠单抗在消化系统中快速降解，所以托珠单抗不太可能通过哺乳被吸收。判断是否继续/终止哺乳或是继续/终止托珠单抗治疗，需要权衡母乳喂养对婴儿及托珠单抗治疗对哺乳妇女之间的利弊。

【儿童用药】

在 2 岁以下儿童中的疗效和安全性尚未确立。

【老年用药】

在托珠单抗注射液静脉制剂的临床研究 I~V 中接受托珠单抗治疗的 2644 例患者中，共有 435 例类风湿关节炎患者年龄在 65 岁及以上，包括 50 例年龄在 75 岁及以上的患者。在托珠单抗注射液皮下制剂的研究 SC-I 和 SC-II 中接受托珠单抗皮下给药的 1069 例患者中，共有 295 例患者年龄在 65 岁及以上，其中 41 例年龄在 75 岁及以上。使用托珠单抗的严重感染率在 65 岁及以上的患者高于年龄低于 65 岁的患者。由于老年人群的感染率一般较高，给老年人治疗时应慎重。

【药物相互作用】

成人中分析托珠单抗与其它药物相互作用的数据如下：

群体药代动力学分析未显示在 RA 患者中 MTX、非甾体抗炎药或皮质类固醇对托珠单抗清除率的任何影响。

托珠单抗 10 mg/kg 单次给药与 MTX 10~25 mg 每周一次联合给药，对 MTX 的暴露无临床显著性影响。

尚未对托珠单抗与其它生物 DMARD 联合用药进行研究。

体外试验数据表明，IL-6 可降低多种细胞色素 P450 (CYP450) 同工酶 (包括 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4) 的 mRNA 表达水平，通过与临床相关浓度的托珠单抗共同培养可逆转这种表达水平的下降。相应地，使用托珠单抗治疗的 RA 患者可抑制 IL-6 信号传导，使 CYP450 活性恢复至较高水平，高于不使用托珠单抗治疗的患者，结果导致 CYP450 底物药物的代谢增加。这对治疗指数窄、需进行个体化剂量调整的 CYP450 底物可能有临床相关性。合并使用经 CYP450 3A4、1A2 或 2C9 代谢的这类药物 (如甲泼尼龙、地塞米松、阿托伐他汀、钙通道阻滞剂、茶碱、华法林、苯妥英、环孢素或苯并二氮卓类) 患者在开始或中止托珠单抗治疗时，应对其药效或药物浓度进行监测，需要时对该类药物进行个体化剂量调整。当托珠单抗与 CYP3A4 底物 (如口服避孕药) 联用时会降低该类药物的疗效，合并用药时应慎重。由于托珠单抗的消除半衰期 ($t_{1/2}$) 很长，因此，在停止治疗后，其对 CYP450 酶活性的作用可能持续数周。托珠单抗对 CYP2C8 或转运蛋白 (如 P-糖蛋白 (P-gp)) 的作用未知。

辛伐他汀

辛伐他汀是 CYP3A4 和有机阴离子转运蛋白 (OATP1B1) 底物。未使用托珠单抗治疗的 12 例 RA 患者接受辛伐他汀 40mg, 其辛伐他汀及其代谢物 (辛伐他汀酸) 的暴露比健康受试者分别高 4~10 倍和 2 倍。单次输注托珠单抗 (10mg/kg) 后一周, 辛伐他汀和辛伐他汀酸的暴露分别下降 57% 和 39%, 达到类似于或略高于健康受试者的水平。RA 患者停止托珠单抗治疗后, 辛伐他汀和辛伐他汀酸的暴露增加。在为 RA 患者选择一种特殊的辛伐他汀给药剂量时, 应考虑到开始托珠单抗治疗后 (因 CYP3A4 水平恢复正常) 可能降低辛伐他汀的暴露或终止托珠单抗治疗后可能增加辛伐他汀的暴露。

奥美拉唑

奥美拉唑是 CYP2C19 和 CYP3A4 的底物。RA 患者接受奥美拉唑 10mg, 其奥美拉唑的暴露比健康受试者高约 2 倍。RA 患者在开始托珠单抗 (8mg/kg) 输注前和输注后 1 周接受奥美拉唑 10mg, 奥美拉唑 AUC_{inf} (从 0 至无穷大的血清药物浓度时间曲线下面积) 弱代谢者 (N=5) 和中等代谢者 (N=5) 下降 12%, 强代谢者 (N=8) 下降 28%, 略高于健康受试者。

右美沙芬

右美沙芬是 CYP2D6 和 CYP3A4 底物。13 例 RA 患者接受右美沙芬 30mg, 其右美沙芬的暴露与健康受试者相似。但其代谢物去甲右美沙芬 (dexrophan) (CYP3A4 底物) 的暴露远低于健康受试者。单次输注托珠单抗 (8mg/kg) 后 1 周, 右美沙芬暴露下降了约 5%。但托珠单抗输注后, 去甲右美沙芬水平下降较大 (29%)。

【药物过量】

有关托珠单抗药物过量的资料有限。1 位患有多发性骨髓瘤并接受托珠单抗单次静脉给药 40mg/kg 治疗的患者报告了 1 例意外的药物过量。没有药物不良反应发生。健康志愿者单次静脉给药最高至 28mg/kg 未发生严重药物不良反应, 尽管在 28mg/kg 静脉给药最高剂量组中的全部 5 例患者都发生了剂量限制性中性粒细胞减少症。

如发生药物过量, 建议对患者发生的不良反应症状和体征进行监测。并对发生不良反应的患者进行对症治疗。

【临床试验】

类风湿关节炎 (RA)

在两项纳入活动性 RA 患者的双盲、对照、多中心研究中对托珠单抗皮下注射治疗的疗效和安全性进行评估。其中一项研究 SC-I 是一项非劣效研究, 比较托珠单抗 162 mg 皮下注射每周一次与 8 mg/kg 静脉输注每 4 周一次治疗之间的疗效和安全性。另一项研究 SC-II (NA25220) 是一项安慰剂对照的优效性研究, 评价托珠单抗 162 mg 皮下注射每 2 周一次和安慰剂的安全性和疗效。研究 SC-I 和研究 SC-II 纳入患者标准均要求 >18 岁, 根据 ACR 标准诊断患中度至重度活动性类风湿性关节炎, 基线时至少 4 个压痛关节和 4 个肿胀关节 (SC-I), 或基线时至少 8 个压痛关节和 6 个肿胀关节 (SC-II), 并且对接受过的 DMARD 治疗应答不足, SC-II 中大约 20% 患者至少对一种 TNF 抑制剂应答不足。两项皮下给药研究中所有患者均接受非生物 DMARD。

研究 SC-I 中, 1262 例患者以 1:1 的比例随机接受托珠单抗 162 mg 每周一次皮下给药或托珠单抗 8 mg/kg 每四周一次静脉给药, 同时合用非生物 DMARD。研究 SC-II 中, 656 例患者

以 2:1 的比例随机接受托珠单抗皮下制剂 162 mg 每 2 周一次或安慰剂给药，同时合用非生物 DMARD。研究结果见表 3。

研究 SC-I 主要终点为第 24 周时达到 ACR20 患者百分比差异。预先规定的非劣效性界值为治疗差异达 12%。研究表明，第 24 周时托珠单抗皮下给药在 ACR20 具有非劣效性；在 ACR50、ACR70 和 DAS28 也具有非劣效性，见表 3。研究 SC-II 中，托珠单抗 162 mg 皮下注射每 2 周一次治疗组达到 ACR20、ACR50 和 ACR70 应答的患者比例高于安慰剂组（表 3）。而且，托珠单抗 162mg 皮下注射每 2 周一次治疗组第 24 周时达到临床缓解（DAS28-ESR<2.6）的患者比例高于安慰剂治疗组（表 3）。

表 3: 皮下试验第 24 周的临床反应（患者百分比）

	SC-I ^a		SC-II ^b	
	TCZ SC 162 mg 每周一次 + DMARD N=558	TCZ IV 8mg/kg + DMARD N=537	TCZ SC 162 mg 隔周一次 + DMARD N=437	安慰剂 + DMARD N=219
ACR20				
第 24 周	69%	73.4%	61%	32%
加权的差异 (95% CI)	-4% (-9.2, 1.2)		30% (22.0, 37.0)	
ACR50				
第 24 周	47%	49%	40%	12%
加权的差异 (95% CI)	-2% (-7.5, 4.0)		28% (21.5, 34.4)	
ACR70				
第 24 周	24%	28%	20%	5%
加权的差异 (95% CI)	-4% (-9.0, 1.3)		15% (9.8, 19.9)	
DAS28 评分变化[调整后的平均值]				
第 24 周	-3.5	-3.5	-3.1	-1.7
均值校正后的差异 (95% CI)	0 (-0.2, 0.1)		-1.4 (-1.7; -1.1)	
DAS28 < 2.6				
第 24 周	38.4%	36.9%	32.0%	4.0%
加权的差异 (95% CI)	0.9 (-5.0, 6.8)		28.6 (22.0, 35.2)	

TCZ=托珠单抗，SC=皮下给药，IV=静脉给药

^a符合方案人群

^b意向治疗人群

研究 SC-I 和 SC-II 中，按访视划分，托珠单抗皮下治疗组 ACR 缓解率标准量表评价结果和达 ACR20 反应患者百分比与托珠单抗静脉治疗组一致。

放射学评估

一项双盲、对照、多中心研究评价了活动性 RA 患者使用托珠单抗皮下注射的放射学应答。该研究 (SC-II) 评价了对现有风湿病治疗方案 (包括一种或多种 DMARD) 临床反应不佳的中度至重度活动性类风湿关节炎患者，其中约 20% 的患者至少对一种 TNF 抑制剂的反应不佳。要求患者的年龄 ≥18 岁，根据 ACR 标准诊断为活动性类风湿关节炎，并在基线时至少有 8 个压痛关节和 6 个肿胀关节。在研究 SC-II 中，656 例患者以 2:1 的比例随机分配至托珠单抗皮下制剂 162 mg 每两周一次给药组或安慰剂组，同时合用非生物 DMARD。

在研究 SC-II 中，对关节结构破坏抑制的情况进行了放射学评价，自基线的变化以 van der Heijde 改良的平均总 Sharp 评分 (mTSS) 表示。在第 24 周时，X 射线检查结果显示，

与安慰剂相比，接受托珠单抗皮下制剂的患者关节结构的破坏进展显著减缓（mTSS 分别为 0.62 和 1.23， $p=0.0149$ （van Elteren））。这些结果与接受托珠单抗静脉给药的患者中观察到的结果一致。

生活质量结果

在研究 SC-I 中，托珠单抗皮下制剂 162 mg 每周一次给药和托珠单抗静脉制剂 8 mg/kg 每 4 周一次给药，自基线至第 24 周的 HAQ-DI 平均降低均为 0.6。在第 24 周时，托珠单抗皮下制剂组中 HAQ-DI 达到临床相关性改善（相对基线变化 ≥ 0.3 个单位）的患者比例（65.2%）与托珠单抗静脉制剂 8 mg/kg 组（67.4%）相似，百分比的加权差为-2.3%（95%CI:-8.1, 3.4）。SF-36 分为精神和生理两部分，两组间的精神状况评分自基线至第 24 周的平均变化相似，皮下制剂组为 6.22，静脉制剂组为 6.54。两组间的生理状况评分自基线至第 24 周的平均变化也相似，皮下制剂组为 9.49，静脉制剂组为 9.65。

实验室评估

第 24 周时，托珠单抗 8mg/kg 联用 DMARD/MTX 组的患者其血红蛋白水平较安慰剂+MTX/DMARD 组显著升高（ $p<0.0001$ ）。与 RA 相关的慢性贫血的改善最为显著：血红蛋白平均水平在 2 周内即可升高，并在 24 周的治疗期保持在正常范围内。

急性期反应物的平均水平显著降低，CRP、血沉（ESR）和血清淀粉样蛋白 A 在给予托珠单抗治疗后迅速降低。与急性期反应物一致的是，患者在接受托珠单抗治疗后，其血小板计数也可降到正常范围内。

【药理毒理】

药理作用

托珠单抗是免疫球蛋白 IgG1 亚型的重组人源化抗人白介素 6（IL-6）受体单克隆抗体。托珠单抗结合可溶性及膜结合的 IL-6 受体（sIL-6R 和 mIL-6R），并抑制 sIL-6R 和 mIL-6R 介导的信号传导。IL-6 是一个多功能促炎性细胞因子，由 T 细胞、B 细胞、淋巴细胞、单核细胞及成纤维细胞等多种类型的细胞产生，IL-6 参与多种生理过程，如激活 T 细胞、诱导分泌免疫球蛋白、启动肝脏急性期蛋白合成，以及刺激造血前体细胞的增殖及分化。

毒理研究

重复给药毒性

食蟹猴连续 4 周，每天 1 次静脉注射托珠单抗 50mg/kg，或者连续 6 个月，每周 1 次静脉注射 100mg/kg，临床病理学或组织病理学结果未见明显异常。食蟹猴体内托珠单抗的稳态暴露量约为临床试验中人体最大暴露量的 8~10 倍。

遗传毒性

托珠单抗在体外 Ames 试验、人外周血淋巴细胞染色体畸变试验中均为阴性。

生殖毒性

小鼠每3天1次静脉注射托珠单抗鼠源类似物50mg/kg，对雄性和雌性小鼠的生育力及生殖能力未见明显影响。在小鼠产前及产后发育研究中，妊娠小鼠于妊娠第6天至产后21天离乳期，每3天1次静脉注射托珠单抗鼠源类似物50mg/kg，对子代发育、行为、学习能力、免疫功能及生育力未见明显影响。已发现鼠源性托珠单抗类似物可转移到泌乳小鼠的乳汁中。

在食蟹猴胚胎-胎仔发育研究中，妊娠食蟹猴于器官形成期（GD20~50）静脉注射托珠单抗2、10、50mg/kg/d，未产生致畸作用，但在10、50mg/kg/d剂量下（相当于最大人体推荐剂量每2~4周8mg/kg的1.25倍或更高），可见流产/胚胎-胎仔死亡率升高。

致癌性

尚未在动物中开展托珠单抗的长期致癌性研究。

【药代动力学】

托珠单抗的PK特点为非线性清除，包括了线性清除和非线性（Michaelis-Menten）清除。托珠单抗清除的非线性部分导致暴露量的增加大于剂量比例的增加。托珠单抗的药代动力学参数不随时间而改变。由于总清除率对托珠单抗血药浓度的依赖性，托珠单抗的半衰期是浓度依赖性的，并根据血药浓度水平的改变而改变。到目前为止，在受试者人群中的群体药代动力学分析表明，表观清除率与是否存在抗药物抗体无关。

类风湿关节炎（RA）

健康受试者和RA患者的药代动力学表明，两个人群之间的PK相似。模型预测的四种批准的给药方案的次要PK参数如下表所示。用于建立群体药代动力学（PopPK）模型的数据来自研究WA17822、WA17824、WA18062和WA18063中1793例患者的静脉给药数据集以及研究WA22762和NA25220中1759例患者的静脉给药和皮下给药数据集。对于给药间隔时间不同的给药方案，以给药期间的平均浓度（ $C_{\text{平均值}}$ ）对暴露量进行表征，比使用AUC_t进行表征更好，因此下表中列出了 $C_{\text{平均值}}$ 。

表 4: RA 患者静脉和皮下给药后稳态时的 PK 参数 (预测平均值±SD)

TCZ PK 参数	静脉给药		皮下给药	
	4 mg/kg Q4W	8 mg/kg Q4W	162 mg Q2W	162 mg QW
C _峰 (mcg/ml)	83.8±23.1	182 ±50.4	13.2±8.8	49.8±21.0
C _谷 (mcg/ml)	0.5±1.5	15.9 ±13.1	5.7±6.8	43.0±19.8
C _{平均值} (mcg/ml)	17.8±6.1	56.6 ±19.3	10.2±8.0	47.4±20.5
蓄积 C _峰	1.01	1.09	2.12	5.27
蓄积 C _谷	2.62	2.47	6.02	6.30
蓄积 C _{平均值} 或 AUC _τ *	1.09	1.32	2.67	6.32

* τ =静脉给药方案为 4 周, 两种皮下给药方案分别为 2 周或 1 周

在血清浓度较高时, 托珠单抗总清除率以线性清除为主, 群体药代动力学估值其终末半衰期约为 21.5 天。

而每 4 周一次静脉注射 4 和 8 mg/kg 剂量之间, 在静脉给药后的最大浓度 (C_峰) 随剂量成比例增加, 平均浓度 (C_{平均值}) 和谷浓度 (C_谷) 的增加大于剂量比例的增加。在稳态下, 8 mg/kg 组的 C_{平均值} 和 C_谷 比 4 mg/kg 组分别高 3.2 和 32 倍。162 mg 每周一次皮下给药方案在给药后的暴露量高于 162 mg 每两周一次皮下给药方案的暴露量 4.6 (C_{平均值}) ~7.5 倍 (C_谷)。

4 和 8 mg/kg Q4W 多次给药后 AUC 和 C_峰 的蓄积率较低, 而 C_谷 的蓄积率较高 (2.62 和 2.47)。两种皮下给药方案在多次给药后的蓄积率均高于静脉给药方案, 皮下给药方案的 C_谷 最高 (6.02 和 6.30)。皮下给药的 C_谷 蓄积较高, 可能是基于较低浓度下的非线性清除率贡献。

对于 C_峰, 在第 1 次静脉输注后、QW 方案第 12 次皮下注射后和 Q2W 方案第 5 次皮下注射后, 达到了稳态的 90% 以上。对于 AUC_τ 和 C_{平均值}, 在 4 mg/kg 第 1 次静脉输注后、8 mg/kg 第 3 次静脉输注后、以及 162 mg Q2W 方案第 6 次皮下注射后和 QW 方案第 12 次皮下注射后, 达到了稳态的 90%。对于 C_谷, 在第 4 次静脉输注后、以及两种皮下给药方案分别在第 6 次和第 12 次注射后, 达到了稳态的约 90%。

群体药代动力学分析表明体重为影响托珠单抗药代动力学的显著协变量。当以 mg/kg 进行静脉给药时, 预计体重≥100 kg 的个体平均稳态暴露量高于患者的群体平均值。因此, 对于≥100 kg 的患者, 不建议每次输注的托珠单抗剂量超过 800 mg。由于托珠单抗皮下给药剂量固定, 因此该给药途径无需调整剂量。

吸收

RA 患者在皮下给药后, 吸收半衰期约为 4 天。皮下制剂的生物利用度为 80%。

分布

在接受托珠单抗静脉注射后, 托珠单抗通过血液循环进行双相清除。在类风湿关节炎患者中, 托珠单抗中央室分布容积为 3.5L, 外周分布容积为 2.9L, 故稳态分布容积为 6.4L。

清除

托珠单抗的总清除率呈浓度依赖性，包括线性和非线性清除。采用群体药代动力学分析估测的线性清除率，RA 患者为 12.5ml/h。而在托珠单抗浓度低时，浓度依赖的非线性清除发挥了主要作用。一旦非线性清除通路达到饱和，在托珠单抗浓度高时，清除的主要表现为线性清除。由于总清除率依赖于托珠单抗的血药浓度，那么托珠单抗的 $t_{1/2}$ 也是浓度依赖性的，并且会根据血药浓度水平发生变化。

RA 患者，静脉每 4 周一次给药时稳态下的表观 $t_{1/2}$ ，在 4 mg/kg 剂量组为 11 天，8 mg/kg 剂量组为 13 天。皮下给药时的表观 $t_{1/2}$ 呈浓度依赖性，RA 患者在稳态下的表观 $t_{1/2}$ ，162 mg 每周一次给药时为 13 天，162 mg 每两周一次给药时为 5 天。在托珠单抗浓度高时，托珠单抗的总清除主要表现为线性清除，根据群体参数估值得出的终末 $t_{1/2}$ 约为 21.5 天。

特殊人群的药代动力学

肝功能损伤

目前还没有正式的关于托珠单抗对肝功能损伤患者的药代动力学的研究。

肾功能损伤

目前还没有正式的关于托珠单抗对肾功能损伤患者的药代动力学的研究。

在类风湿关节炎研究的群体药代动力学分析中的大部分患者肾功能正常或有轻度肾功能损伤。轻度肾功能损伤（根据 Cockcroft-Gault 方程估算的肌酐清除率 $< 80\text{ml/min}$ 并 $\geq 50\text{ml/min}$ ）不会影响托珠单抗的药代动力学特性。在轻度肾功能损伤患者中无需剂量调整。

其它特殊人群

在成年类风湿关节炎患者中进行的群体药代动力学分析显示，年龄、性别和人种对托珠单抗的药代动力学无影响，因此无需剂量调整。

【贮藏】

2~8°C，避光保存和运输，不得冷冻。

【包装】

预充式注射器

1 支/盒，4 支/盒

【有效期】

24 个月

【执行标准】

进口药品注册标准：JS20220013

【批准文号】

国药准字 SJ20220013

【上市许可持有人】

名称：Roche Registration GmbH

地址：Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Germany

【生产企业】

企业名称：Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

地址：Schützenstrasse 87 and 99-101, 88212 Ravensburg, Germany

【包装厂】

包装厂名称：F. Hoffmann-La Roche Ltd

地址：Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

【境内联系机构】

国内联系方式：上海罗氏制药有限公司

地址：上海市浦东新区龙东大道 1100 号

咨询电话：8008208780（固话）或 4008208780（手机）（人工接听时间工作日周一至周五 9:00-17:00）

传真：021-50801800

网址：www.roche.com.cn

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。