

核准日期：XXXX年XX月XX日

施瑞立<sup>®</sup>（托珠单抗注射液）是雅美罗<sup>®</sup>（托珠单抗注射液）的生物类似药<sup>1</sup>

## 托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

### 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、病毒感染和其他机会性感染。

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利益和风险。

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】。

国家药品监督管理局  
药品批准证明文件  
附件骑缝章

### 【药品名称】

通用名称：托珠单抗注射液

商品名称：施瑞立<sup>®</sup>

英文名称：Tocilizumab Injection

汉语拼音：Tuozhudankang Zhusheye

### 【成份】

主要活性成份：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：C<sub>6428</sub>H<sub>9976</sub>N<sub>1720</sub>O<sub>2018</sub>S<sub>42</sub>（仅多肽部分）

分子量：144985 Da（仅多肽部分）

<sup>1</sup>生物类似药是指支持此生物制品获得上市批准的数据已证明该生物制品与国家药品监督管理局批准的参照药高度相似，并且没有临床意义上的差异。

辅料包括：组氨酸、盐酸组氨酸、盐酸精氨酸、蔗糖、聚山梨酯 80和注射用水。

### 【性状】

无色至浅黄色澄明液体，可略带乳光。

### 【适应症】

#### 类风湿关节炎（RA）

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）之外的其它DMARDs 联用。

#### 全身型幼年特发性关节炎（sJIA）

本品用于治疗此前经非甾体抗炎药（NSAIDs）和糖皮质激素治疗应答不足的 2 岁或 2岁以上儿童的活动性全身型幼年特发性关节炎（sJIA），可作为单药治疗（对甲氨蝶呤不耐受或不宜接受甲氨蝶呤治疗）或者与甲氨蝶呤联合使用。

#### 细胞因子释放综合征（CRS）

本品用于治疗成年和 2 岁及以上儿童患者由嵌合抗原受体（CAR）T细胞引起的重度或危及生命的细胞因子释放综合征（CRS）。

### 【规格】

80mg/4mL

### 【用法用量】

#### 一般用法

请用无菌针头和注射器配制托珠单抗。

#### 类风湿关节炎（RA）

托珠单抗的成人推荐剂量是8mg/kg，每4周静脉滴注1次，可与MTX之外的其它DMARDs药物联用。出现肝酶异常、中性粒细胞计数降低、血小板计数降低时，可将托珠单抗的剂量减至4mg/kg。

需由医疗专业人员以无菌操作方法将托珠单抗用0.9%的无菌生理盐水稀释至100mL。建议托珠单抗静脉滴注时间在1小时以上。

对于体重>100公斤（kg）的患者，每次推荐的滴注剂量不得超过800mg（见【药代动力学】部分）。

#### 全身型幼年特发性关节炎（sJIA）

托珠单抗可以单独应用或和甲氨蝶呤联合使用。对于sJIA患者，推荐每2周静脉滴注1次，建议托珠单抗静脉滴注时间在1小时以上。

推荐剂量

每 2 周给药一次	
患者体重 < 30 kg	12 mg/kg
患者体重 ≥ 30 kg	8 mg/kg

- 剂量调整不能仅根据单次体重测量结果，因为体重会上下浮动。

- 与给药有关的实验室指标改变（包括肝酶升高、中性粒细胞减少和血小板减少）时，可能需要暂停给药。
- 对于体重 $\geq 30$  kg的sJIA 患者，根据体重计算所需托珠单抗溶液的体积，在无菌条件下，用0.9%生理盐水溶液稀释至100mL，用于静脉输注。
- 对于体重 $< 30$  kg的sJIA 患者，根据体重计算所需托珠单抗溶液的体积，在无菌条件下，用0.9%生理盐水溶液稀释至50mL，用于静脉输注。

### 细胞因子释放综合征（CRS）（成人和儿童患者）

治疗CRS 患者时，建议托珠单抗静脉滴注时间在1 小时以上。

- 对于体重 $\geq 30$  kg 的患者，治疗CRS 的推荐剂量为8 mg/kg，对于体重 $< 30$  kg 的患者，推荐剂量为12 mg/kg。托珠单抗可单用或与皮质类固醇联用。
- 对于体重 $\geq 30$  kg的CRS 患者，在无菌条件下，用 0.9%生理盐水溶液稀释至 100 mL，用于静脉输注。
- 对于体重 $< 30$  kg的CRS 患者，在无菌条件下，用 0.9%生理盐水溶液稀释至50mL，用于静脉输注。
- 若CRS的体征和症状在托珠单抗首次给药后未出现临床改善，最多可再给予3次托珠单抗。连续给药的时间间隔不得少于8小时。CRS 患者输注的剂量不应超过800 mg/次。
- 重度或危及生命的CRS患者经常因恶性肿瘤、清淋预处理化疗或CRS 发生血细胞减少、ALT 或AST 升高，建议根据治疗CRS的潜在获益与短期治疗风险考虑使用托珠单抗。

#### 剂量调整建议：

（见【注意事项】实验室检查部分）

### 类风湿关节炎（RA）：

肝酶异常

实验室检查值	措施
$> 1\sim 3$ 倍正常值上限 (ULN)	适当调整联用的 DMARDs 的剂量； 如果氨基转移酶在此范围内持续增加，可将托珠单抗的剂量减至4mg/kg 或中断用药，直至氨基转移酶恢复至正常水平； 如果临床允许，可按 4mg/kg 或 8mg/kg 的剂量重新开始给予托珠单抗。
$> 3\sim 5$ 倍 ULN (需重复检验以证实)	中断给予托珠单抗，直至恢复至 $< 3$ 倍ULN，然后按照上述 $> 1\sim 3$ 倍ULN 情况的建议进行给药； 若持续增加至 $> 3$ 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； 当 ANC 恢复至 $>1 \times 10^9/L$ 时，如果临床允许，可按4mg/kg 的剂量重新开始给予托珠单抗，可增加至8mg/kg。
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； 当血小板计数恢复至 $>100 \times 10^3/\mu L$ 时，如果临床允许，可按 4mg/kg 的剂量重新开始给予托珠单抗，可增加至8mg/kg。
< 50	终止给予托珠单抗。

#### 全身型幼年特发性关节炎（sJIA）

患者如果基线时绝对中性粒细胞计数 $<2 \times 10^9/L$  或血小板计数 $<100 \times 10^3/\mu L$ ，或ALT，AST超过1.5倍正常值上限（ULN），则不建议开始使用托珠单抗。全身型幼年特发性关节炎患者在使用托珠单抗时如出现下表中的实验室指标异常，则建议中断或终止托珠单抗原药。如果适用，合并使用甲氨蝶呤和/或其他药物的剂量都应进行调整或停药，同时托珠单抗应保持停药直到临床状况评估后。由于有许多临床合并症都可影响全身型幼年特发性关节炎的实验室检查结果，因实验室检查结果异常而停用托珠单抗治疗的决定以患者个体评估为基础。

#### 肝酶异常

实验室检查值	措施
> 1至3×正常上限 (ULN)	适当调整联用的 MTX 的剂量 对于该范围内的持续性增加，中断托珠单抗，直到丙氨酸氨基转移酶（ALT）或天冬氨酸氨基转移酶（AST）正常化。
> 3-5×ULN	适当调整联用的MTX的剂量 中断托珠单抗给药，直到 $<3 \times ULN$ ，并且遵循上文中 $>1-3 \times ULN$ 时的建议。
> 5×ULN	终止托珠单抗治疗 因实验室结果异常而终止全身型幼年特发性关节炎托珠单抗治疗的决定应以患者个体的医学评估为基础。

#### 绝对中性粒细胞计数（ANC）降低

实验室检查值 (细胞×10 <sup>9</sup> /L)	措施
ANC > 1	维持剂量
ANC 0.5-1	中断托珠单抗给药 ANC 增加至>1×10 <sup>9</sup> /L 时恢复托珠单抗给药
ANC < 0.5	终止托珠单抗治疗 因实验室结果异常而终止全身型幼年特发性关节炎托珠单抗治疗的决定应以患者个体的医学评估为基础。

血小板计数降低

实验室检查值 (细胞×10 <sup>3</sup> /μL)	措施
50 至 100	适当调整联用的 MTX 的剂量 中断托珠单抗给药 当血小板计数> 100×10 <sup>3</sup> /μL 时恢复托珠单抗给药
< 50	终止托珠单抗治疗 因实验室结果异常而终止全身型幼年特发性关节炎托珠单抗治疗的决定应以患者个体的医学评估为基础。

目前尚未在全身型幼年特发性关节炎患者中研究过因实验室检查结果异常而降低托珠单抗给药剂量的情况。

### 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）。尚未在中度至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

用药前，应对注射药物目检是否含有颗粒物或出现颜色改变。

只有药物溶液呈澄清至略带乳光，无色至淡黄色，且无肉眼可见颗粒物时，才可以用于滴注。

### 类风湿关节炎（RA）

根据体重计算所需托珠单抗溶液的体积，从100mL 无菌无热原的生理盐水输液袋中抽取等体积的生理盐水弃去，然后将计算所需的托珠单抗溶液注入该输液袋，使之稀释，且最终体积为 100mL。混匀溶液，小心倒置以避免产生气泡。

### 全身型幼年特发性关节炎（sJIA）和细胞因子释放综合征（CRS）

患者体重≥30kg

根据体重计算(0.4mL/kg)所需托珠单抗溶液的体积，从100mL 无菌无热原的生理盐水输液袋中抽取等体积的生理盐水弃去，然后将计算所需的托珠单抗溶液注入该输液袋，使之稀释，且最终体积为100mL。混匀溶液，小心倒置以避免产生气泡。

#### 患者体重<30kg

根据体重计算(0.6mL/kg)所需托珠单抗溶液的体积，从 50mL 无菌无热原的生理盐水输液袋中抽取等体积的生理盐水弃去，然后将计算所需的托珠单抗溶液注入该输液袋，使之稀释，且最终体积为50mL。混匀溶液，小心倒置以避免产生气泡。

#### 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。

配好的注射液：用0.9%的生理盐水配好的托珠单抗注射液，在30°C内，其理化性质可保持稳定24小时。从微生物学的观点看，配好的液体应立即使用。如果不能立即使用，应由使用者负责控制存储时间及存储条件，即在2~8°C下不超过24小时。

### 【不良反应】

#### 1、临床试验

以下不良反应数据主要来自国外进行的临床研究的数据。

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 全部对照人群中单独应用托珠单抗或联用 MTX 或其它 DMARDs 治疗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		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	
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)**

**接受静脉注射托珠单抗治疗的患者:**

对托珠单抗在2项III期双盲对照试验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的所有接受托珠单抗试验用药的患者。双盲对照期为6个月。

全部暴露人群包括在临床研究中双盲对照期内至少接受了一剂托珠单抗的所有患者。

**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个月的临床对照试验中，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发作，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例与托珠单抗相关的、有临床意义的超敏反应，需立即停止治疗（发生率为0.3%）。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个月的对照临床试验中，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

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】）。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。

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

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

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，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 $>3$  xULN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

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 $\geq 4.1$ mmol/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。

### 全身型幼年特发性关节炎 (sJIA)

在112例对非甾体抗炎药(NSAIDs)或皮质类固醇治疗临床应答不佳(包括毒性反应或缺乏疗效所致)的2-17岁sJIA患儿中,对托珠单抗的安全性进行了评估。在基线,约半数患者在使用皮质类固醇 $\geq 0.3$  mg/kg/天,近70%患者在使用甲氨蝶呤。该试验包括12周双盲对照期,之后为开放扩展期。在为期12周的双盲、对照试验中,有75例患者接受托珠单抗治疗(8或12 mg/kg,基于体重)。12周后,或者因病情加重进行逃逸治疗时,患者在开放延长期使用托珠单抗治疗。

在该试验的12周对照部分,托珠单抗治疗患者最常见的不良事件(发生率至少为5%)为:上呼吸道感染、头痛、鼻咽炎和腹泻。

总体而言,sJIA患者中不良反应的类型与RA患者类似。

### 感染

在12周对照期,托珠单抗组的总感染率为344.7/100患者年,安慰剂对照组为287.0/100患者年。在平均治疗时间超过73周的开放延长期,总感染率维持在306.6/100患者年。

在12周的对照试验中,静脉滴注托珠单抗组的严重感染率为11.5/100患者年。在平均治疗时间超过73周的开放延长期,总的严重感染率维持在11.3/100患者年的稳定水平。已报道的严重感染除水痘和中耳炎之外,其他与RA患者感染情况相似。

### 输液反应

大多数患者合并使用皮质类固醇作为sJIA背景治疗(这一合并用药并非前驱用药)。对于sJIA患者而言,输液相关的反应定义为输液期间或输注后24小时内发生的所有事件。在12周对照期,有4%接受托珠单抗治疗和0%接受安慰剂治疗的患者在输液期间发生事件。1例事件(血管性水肿)被认为是严重和危及生命的事件,该患者终止了试验治疗。

在12周对照研究中,输液后24小时内,输液反应事件的发生率在托珠单抗治疗组为16%,在安慰剂组为5%。托珠单抗组发生的事件包括皮疹、荨麻疹、腹泻、上腹不适、关节痛和头痛。其中一例荨麻疹事件被认为是严重事件。

在研究的双盲对照期和开放延长期,托珠单抗治疗的患者中,有1/112例(低于1%)被报道出现与托珠单抗相关的并需要中断治疗的临床显著的过敏反应。

### 免疫原性

全部112例患者在基线都进行了抗托珠单抗抗体检测。2例患者抗托珠单抗抗体检测结果为阳性,其中1例患者发生了被认为是过敏反应的荨麻疹和血管水肿严重不良事件,结果导致退出试验;另1例患者在进行逃逸治疗时发生了巨噬细胞活化综合征,并终止试验。

### 实验室检查

## 血液学异常

### 中性粒细胞

在12周对照期中，在常规实验室检查期间，托珠单抗组中7%的患者中性粒细胞计数低于 $1 \times 10^9/L$ ，安慰剂组为0%。

在平均治疗时间超过73周的开放延长期，托珠单抗组中15%的患者中性粒细胞计数低于 $1 \times 10^9/L$ 。

中性白细胞低于 $1 \times 10^9/L$ 的情况与严重感染的发生率之间无明显的关系。

### 血小板

在12周的对照期中，在常规实验室检查期间，安慰剂组3%的患者及托珠单抗组1%的患者发生了血小板计数减少至 $\leq 100 \times 10^3/\mu l$ 。

在平均治疗时间超过73周的开放延长期，静脉滴注托珠单抗组3%的患者发生了血小板计数减少降至 $\leq 100 \times 10^3/\mu l$ ，未发生出血事件。

### 肝酶升高

在12周的对照期中，在常规实验室检查期间，在托珠单抗组中，分别有5%与3%的患者发生了ALT或者AST升高 $\geq 3 \times ULN$ ，在安慰剂组为0%。

在平均治疗时间超过73周的开放延长期，静脉滴注托珠单抗组出现ALT或AST升高 $\geq 3$ 倍正常上限的患者分别为12%和4%。

### 血脂参数升高

在12周对照试验的常规实验室监测期间，13.4%和33.3%的患者LDL-胆固醇升高至 $\geq 130$  mg/dl，总胆固醇升高至 $\geq 200$  mg/dl。在平均治疗时间超过73周的开放延长期，13.2%和27.7%的患者LDL-胆固醇升高至 $\geq 130$  mg/dl，总胆固醇升高至 $\geq 200$  mg/dl。

### CRS 患者

在一项回顾性临床研究数据分析中，评价了托珠单抗在CRS患者中的安全性。共有51名患者接受了托珠单抗8 mg/kg 治疗（体重小于30 kg 的患者剂量为12 mg/kg）单药或联合大剂量皮质类固醇，用于治疗CAR-T细胞引起的重度或危及生命的CRS。托珠单抗中位给药次数为1次（范围：1至4次），没有报告可归因于托珠单抗的不良反应。

## 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1a），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（ $\geq 10\%$ ），常见（ $1\% \sim 10\%$ ，含 $1\%$ ），偶见（ $0.1\% \sim 1\%$ ，含 $0.1\%$ ），罕见（ $0.01\% \sim 0.1\%$ ，含 $0.01\%$ ），十分罕见（ $< 0.01\%$ ）。

**表 1a: 来自上市后经验的药物不良反应**

不良反应（MedDRA）	发生率 <sup>4</sup>	发生率分类
<b>免疫系统疾病</b>		

速发过敏反应（致死性） <sup>1,2</sup>	临床研发中未观察到	罕见
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>		
史蒂文斯-约翰逊综合征 <sup>3</sup>	临床研发中未观察到	罕见
<b>血液及淋巴系统疾病</b>		
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 <sup>3</sup>	临床试验中未观察到	罕见

1 见“禁忌症”部分

2 见“警告与注意事项，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。

### 【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（参见【注意事项】一般事项：感染）。

### 【注意事项】

#### 所有适应症

#### 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、原虫或其他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他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（包括可能无法表达症状的幼儿）和患儿的双亲/监护人立即与医生联系，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。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），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。对于患有潜伏性结核病的患者，在采用托珠单抗进行治疗之前，应用标准抗分支杆菌疗法进行治疗。

#### *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。

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*

已有托珠单抗引起严重超敏反应的报道，包括速发过敏反应（见【不良反应】的临床试验部分）。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，这与是否合用其他治疗药物，是否于输注托珠单抗前接受预防超敏反应药物，以及是否曾发生过超敏反应无关。在上市后，静脉注射托珠单抗治疗期间有死亡病例报告。这些情况最早可发生在托珠单抗的首次输注。注射托珠单抗治疗期间如发生速发过敏反应，应立即采取适当的治疗。如发生速发过敏反应或其他严重超敏反应，应立即停止托珠单抗，并永久终止托珠单抗治疗。

### 活动期肝病和肝功能损伤

应用托珠单抗，特别是合用甲氨蝶呤时，可能会使肝氨基转移酶升高。所以需慎重考虑对有活动期肝病或肝功能损伤的患者进行治疗（见【用法用量】特殊用药说明部分及【不良反应】）。

### 肝毒性

接受托珠单抗治疗的患者中可出现肝脏氨基转移酶轻度和中度升高（见【不良反应】）。已知会引起肝毒性的药物（如甲氨蝶呤（MTX））与托珠单抗联合用药时，该事件发生的几率增加。

已观察到接受托珠单抗治疗出现严重药物诱导的肝损伤，包括急性肝衰竭、肝炎和黄疸（见【不良反应】项下，【上市后经验】）。严重肝损伤出现于开始使用托珠单抗后2周至5年以上。已报道，相关肝衰竭病例导致肝脏移植的临床结局。

在ALT或AST升高超过1.5倍正常上限的患者中开始使用托珠单抗时应特别谨慎。对于ALT或AST升高超过5倍正常上限的患者，不推荐使用托珠单抗。

RA患者应在治疗前6个月每4至8周监测一次ALT/AST，随后每12周监测一次。根据氨基转移酶水平推荐的剂量调整（包括终止托珠单抗）见【用法用量】。

sJIA患者应依照药物临床质量管理规范，第二次给药时监测肝脏检查值，之后sJIA患者每2至4周一次，见【用法用量】部分。

### 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

医师应警惕患者中出现的中枢脱髓鞘病发作的潜在征象。目前有关托珠单抗是否会导致潜在中枢脱髓鞘病发作的情况尚不清楚。

### 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 $2 \times 10^9/L$ ）的患者需慎用托珠单抗治疗。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，此后根据临床操作规范进行监测。根据ANC结果进行剂量调整的建议详见【用法用量】部分。

sJIA患者应依照药物临床质量管理规范，在第二次注射时及其后，监测中性粒细胞计数，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 $100 \times 10^3/\mu L$ 的患者需慎用托珠单抗治疗，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，此后根据临床操作规范进行监测。根据血小板计数进行剂量调整的建议，详见【用法用量】部分。

sJIA 患者应依照药物临床质量管理规范，在第二次注射时及其后，监测血小板，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。

### 全身型幼年特发性关节炎（sJIA）

#### 巨噬细胞活化综合征（MAS）

巨噬细胞活化综合征（MAS）是一种可在sJIA 患者中发生的严重的致命的并发症。未在急性发作MAS的sJIA 患者中进行任何托珠单抗的临床试验。

在12周对照试验中，所有治疗组患者在接受指定的治疗时均未发生巨噬细胞活化综合征（MAS）；在托珠单抗开放治疗期间3/112例（3%）患者发生了MAS。安慰剂对照组中1例患者到第2周时因发生疾病活动性加重而退出转为托珠单抗12 mg/kg 治疗，到第70天时发生MAS。另有2例患者在开放延长期发生了MAS。这3例患者因发生MAS事件全都暂停（2例患者）或终止（1例患者）了托珠单抗给药，接受治疗，MAS消退，无后遗症。因病例数有限，在托珠单抗sJIA临床研究中MAS的发生率没有升高；但不能给出明确的结论。

#### 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】

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他药物相互作用的数据如下：

群体药代动力学分析未检测到非甾体抗炎药或皮质类固醇对RA患者托珠单抗清除率的任何影响。尚未对托珠单抗与其他生物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<sub>inf</sub>（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。健康志愿者单次给药最高至 28mg/kg 未发生严重药物不良反应，尽管在 28mg/kg 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）

##### 国外临床试验：

2个随机、双盲、全球多中心的研究评价了托珠单抗改善类风湿关节炎患者症状和体征的有效性。研究 I、IV 均要求患者的年龄大于等于18岁，根据美国风湿病学会（ACR）标准诊断的活动性类风湿关节炎，并在基线时至少有8 个压痛关节，6个肿胀关节。

研究I是单独应用托珠单抗每4 周一次静脉注射，研究IV是联用MTX之外的其它DMARDs。

研究I对673 名患者进行了评估，这些患者在随机分组前6 个月未接受MTX治疗，或者未由于重要的临床不良反应或治疗反应不佳而停止既往的MTX 治疗。其中大部分患者（67%）从未接受过MTX治疗。托珠单抗组单独给予8mg/kg 的托珠单抗每4周一次治疗。对照组每周给予MTX（剂量从7.5 mg/周开始在8周内逐渐加量至最大剂量20mg/周）。主要终点是在治疗的第24周时达到ACR20 的患者百分比。

研究IV评价了1220名对现有风湿病治疗方案临床反应不佳的患者，这些治疗包括一种或多种DMARDs。每四周给予一次8 mg/kg的托珠单抗或安慰剂，同时联用稳定剂量的DMARD。研究IV的主要终点是在治疗的第24周时达到ACR20的患者百分比。

研究I、IV中患者达到ACR20、ACR50和ACR70的百分比见表 2。

表 2 MTX/安慰剂对照研究中 ACR 应答情况（患者百分比）

	研究I		研究IV	
	未接受过 MTX 治疗		对 DMARD 反应不佳	
反应率	TCZ 8mg/kg N=286	MTX N=284	TCZ 8mg/kg +DMARD N=803	安慰剂 +DMARD N=413
ACR20				



第 24 周	70%***	52%	61%***	24%
ACR50				
第 24 周	44%**	33%	38%***	9%
ACR70				
第 24 周	28%**	15%	21%***	3%

TCZ=托珠单抗

\* $p < 0.05$ , 托珠单抗 对比 MTX 或安慰剂+DMARD

\*\* $p < 0.01$ , 托珠单抗 对比 MTX 或安慰剂+DMARD

\*\*\* $p < 0.0001$ , 托珠单抗 对比 MTX 或安慰剂+DMARD

在所有的研究中，托珠单抗8mg/kg治疗组在6个月时的ACR20，50，70 的反应率比对照组均高，具有显著的统计学意义。治疗效果在各类患者中相似，与类风湿因子水平、年龄、性别、人种、之前的治疗或疾病状态无关。药物起效快速（最早出现在第2周），且在整个治疗期间药物疗效持续增加。在研究I的开放性扩展研究中，观察到其药物疗效可持续超过3年。

在所有的研究中，8mg/kg 托珠单抗治疗组患者的单个ACR反应指标均较MTX或安慰剂+DMARDs组显著改善，包括关节压痛及肿胀数，患者及医生的总体评价，健康生活问卷（HAQ），疼痛评估及C反应蛋白（CRP）。

8mg/kg托珠单抗治疗组的疾病活动指数（DAS28）较安慰剂+DMARD组显著减低。接受托珠单抗治疗的患者达到欧洲抗风湿联盟（EULAR）好到中度反应标准的人数显著多于接受安慰剂+DMARD组的患者（表3）。

**表 3 跨研究对比24周时DAS和EULAR 缓解标准**

	研究I 未接受过 MTX 治疗		研究IV 对 DMARD 反应不佳	
	TCZ 8mg/kg N=286	MTX N=284	TCZ 8mg/kg +DMARD N=803	安慰剂 +DMARD N=413
DAS28 变化【平均值（标准误差（SE））】				
第 24 周	-3.31 (0.12)	-2.05 (0.12)	-3.17 (0.07) ***	-1.16 (0.09)
DAS 低于 2.6 (%)				

第 24 周	33.6%	12.1%	30.2%***	3.4%
EULAR 反应标准 (%)				
无效	18%	35%	20%	62%
中度	42%	48%	40%	33%
好†	40%	17%	40%***	4%

TCZ=托珠单抗

†p 值比较了所有 EULAR 分类

\* $p < 0.05$ , 托珠单抗 对比 MTX 或安慰剂+DMARD

\*\* $p < 0.01$ , 托珠单抗 对比 MTX 或安慰剂+DMARD

\*\*\* $p < 0.0001$ , 托珠单抗 对比 MTX 或安慰剂+DMARD

#### 主要临床应答

在接受托珠单抗/MTX治疗2年后，有14%的患者达到了更显著的临床应答（ACR70反应可持续24周或以上的时间）。

#### 生活质量结果

托珠单抗8mg/kg 治疗组（联用DMARDs）较MTX/DMARDs 组的功能障碍指数（HAQ-DI，健康评估问卷功能障碍指数）、疲劳状况（FACIT-疲劳，慢性病治疗功能性疲乏评估）、生理（PCS，生理健康状况）及心理健康（MCS，心理健康状况）及简表 36（SF-36）均出现显著改善（表 4）。

在第24周时，所有研究中托珠单抗8mg/kg 治疗组患者的HAQ-DI的改善（定义为个体总分下降 $> 0.25$ ）显著高于接受安慰剂+DMARDs 组的患者。

表 4 第 24 周 SF-36, HAQ 和 FACIT-疲乏对比

研究I 未接受过 MTX 治疗		研究IV 对 DMARD 反应不佳	
TCZ 8mg/kg  N=286	MTX   N=284	TCZ 8mg/kg +DMARD  N=803	安慰剂+ DMARD   N=413
PCS 变化【平均值（标准误（SE））】			
10.2 (0.7)	8.4 (0.7)	8.9 (0.4)***	4.1 (0.6)

MCS 变化【平均值（标准误（SE））】			
6.7 (0.9)	5.0 (0.9)	5.3 (0.6)**	2.3 (0.7)
HAQ-DI 变化【平均值（标准误（SE））】			
-0.70 (0.05)	-0.52 (0.05)	-0.47 (0.03)***	-0.2 (0.03)
FACIT-疲乏变化【平均值（标准误（SE））】			
9.3 (0.8)	7.0 (0.8)	8.0 (0.5)***	3.6 (0.7)

TCZ=托珠单抗

\* $p < 0.05$ , 托珠单抗 对比 MTX 或安慰剂+DMARD

\*\* $p < 0.01$ , 托珠单抗 对比 MTX 或安慰剂+DMARD

\*\*\* $p < 0.0001$ , 托珠单抗 对比 MTX 或安慰剂+DMARD

### 实验室评估

第24周时，托珠单抗8mg/kg 联用DMARD组的患者其血红蛋白水平较安慰剂+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。

### 心血管预后

研究WA25204 是一项随机、开放标签（申办者设盲）、双臂平行分组、多中心的非劣效性研究，旨在评价中重度RA患者的心血管（CV）结局。本研究以TNF抑制剂标准治疗（依那西普[ETN]）的RA患者为参照，对比托珠单抗治疗的RA 患者CV 风险结局。

该研究纳入3,080例血清阳性的活动性RA，该类患者对非生物DMARDs 疗效不佳，患者年龄 $\geq 50$ 岁，具有至少一种CV风险因素（除RA 外）。患者按1:1 比例随机接受IV TCZ 8 mg/kg Q4W 或SC ETN 50 mg QW治疗，平均随访时间为3.2 年。主要研究终点为，比较两组患者首次主要心血管不良事件（MACE；非致死性心肌梗死、非致死性卒中或CV 死亡）复合终点的发生风险。最终ITT 分析基于161 个CV 事件（TCZ 组发生情况为：83/1538[5.4%]， ETN 组发生情况为：78/1542[5.1%]），由独立盲态裁定委员会审查确认。

TCZ较ETN心血管风险达到非劣效，定义为需排除MACE相对风险比的95%CI上限 $> 1.80$ ，则TCZ

的心血管风险不高于ETN。研究主要终点结果显示MACE相对风险比的95%CI上限为1.43（TCZ 与ETN 相对风险比[HR]=1.05；95% CI: 0.77, 1.43），故达到非劣效。

### 全身型幼年特发性关节炎（sJIA）

#### 国外临床试验：

一项12周随机、双盲、安慰剂平行对照的两组研究，对托珠单抗静脉输注的有效性进行了评估。患者（按托珠单抗:安慰剂=2:1）随机分配到2个治疗组（患者可同时使用或不使用MTX治疗），75例患者接受每2周一次静脉输注托珠单抗，体重 $\geq 30$  kg的患者接受8 mg/kg 剂量，体重低于30 kg的患者接受12 mg/kg 剂量；37例患者接受每2周一次静脉输注安慰剂。达到JIA ACR70 应答的患者可从第6周开始降低皮质类固醇的给药剂量。12周后患者进入开放延长期；因病情加重需要逃逸治疗的患者也被允许进入开放延长期，按体重接受托珠单抗治疗。

主要终点为第12周时，JIA ACR核心结果参数（JIA ACR30 应答）达到至少30%改善并且无发热（前7天没有温度 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ）的患者比例。JIA ACR（美国风湿病学会）应答定义为6个核心结果变量中的3个相比于基线改善的百分数（如30%、50%、70%），不多于1个变量恶化30%。核心结果变量包括医生综合评价、患者父母的综合评价、具有活动性关节炎的关节数、活动受限的关节数、红细胞沉降率（ESR）和身体功能（儿童健康评价问卷调查表-CHAQ）。85%（64/75）的托珠单抗治疗患者和24.3%（9/37）的安慰剂治疗患者达到了主要终点。两者比例具有显著差异（ $p < 0.0001$ ）。

达到JIA ACR 30,50,70 和90 应答的患者比例见下表。应答在开放延长期得以维持。

表 5 第 12 周时 JIA ACR 应答率（患者百分比）

应答率	托珠单抗 N=75	安慰剂 N=37
ACR 30	90.7%*	24.3%
ACR 50	85.3%*	10.8%
ACR 70	70.7%*	8.1%
ACR 90	37.3%*	5.4%

\*  $p < 0.0001$ , 托珠单抗 vs. 安慰剂

托珠单抗对于JIA ACR应答核心变量的所有指标均出现一致的治疗效果。JIA ACR评分和无发热的患者应答率在开放延长期与该试验的双盲对照期结果一致（可获得至44周的数据）。

#### 全身症状

在托珠单抗治疗的患者中，35/41例（85%）在基线时因全身型幼年特发性关节炎（sJIA）发热的患者，在第12周时发热消失（评估前14天没有体温 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ），而在安慰剂组这个比例为5/24例（21%）。14/22例（64%）接受托珠单抗治疗的患者和2/18例（11%）接受安慰剂治疗的患者皮疹消失。在开放延长期应答率仍保持一致（可获得至44周的数据）。

#### 皮质类固醇减量

在基线时接受口服皮质类固醇治疗的患者中，有8/31例（26%）安慰剂治疗组和48/70（69%）例托珠单抗治疗组的患者在第6周或第8周达到 JIA ACR70应答，能够进行皮质类固醇剂量减量。17例（24%）托珠单抗治疗患者与1例（3%）安慰剂治疗患者能够减少皮质类固醇用量至少20%，直至12周，不会发生随后JIA ACR30升高或出现全身性症状。在该试验的开放延长期，到44周时，44/103例（43%）接受托珠单抗治疗的患者停止了口服皮质类固醇用药。此44例患者中，有 50%的患者于18 周及之后停止了皮质类固醇用药。

### 生活质量

采用儿童健康评价问卷调查表残疾指数（HAQ-DI）评价身体功能和残疾。在第12周，托珠单抗治疗患者中表现出最低限度的CHAQ-DI 临床重要改善（定义为个体总分减少 $\geq 0.13$ ）的比例（77%，58/75 例），显著高于接受安慰剂患者的比例（19%，7/37 例）。

### **CRS 患者**

通过对CAR T-细胞治疗（tisagenlecleucel 和axixabtagene cilolecel）血液肿瘤的临床试验数据进行的回顾性分析，评估了托珠单抗用于治疗CRS的有效性。可评估的患者为已接受8mg/kg（体重 $< 30\text{kg}$  的患者剂量为12mg/kg）托珠单抗联用或不联用大剂量皮质类固醇治疗重度或危及生命的CRS患者，分析中仅纳入CRS 首次发作。

Tisagenlecleucel 队列的有效人群包括28 例男性和23 例女性（共51 例）患者，中位年龄17岁（范围3-68岁），从CRS 开始到给予首剂托珠单抗之间的中位时间为3天（范围：0至18天），CRS 缓解定义为至少24 小时内不再发热以及停用血管加压药。若CRS 在托珠单抗首次给药14天内缓解，所需托珠单抗给药不超过2次，以及不使用托珠单抗和皮质类固醇之外其他药物进行治疗，则将患者视为应答者。39例患者（76.5%；95% CI: 62.5%–87.2%）达到应答。在一个由axicabtagene cilolecel-引发CRS 的15例患者（9-75 岁）独立队列中，53%的患者应答。托珠单抗治疗益基利仑赛引起的CRS的研究中，1例（63岁，女性）重度或危及生命的CRS 患者纳入分析，该患者使用 5 次托珠单抗后CRS 症状减轻。

### **【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。IL-6 也由滑膜及内皮细胞产生，导致受风湿性关节炎等炎症反应影响的关节局部产生IL-6。

#### **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】

### 类风湿关节炎（RA）

托珠单抗的药代动力学来自于对包括1793名接受4mg/kg和8mg/kg托珠单抗滴注一小时，每4周一次直至24周时的RA患者数据库的群体药代动力学分析结果。

托珠单抗的药代动力学参数不随时间而改变。在每4周给予托珠单抗4mg/kg和8mg/kg的曲线下面积（AUC）和最低血药浓度（ $C_{min}$ ）呈超剂量成比例增加，最大血药浓度（ $C_{max}$ ）随剂量成比例增加。稳态时，预测8mg/kg组的AUC和 $C_{min}$ 分别比4mg/kg组高2.7和6.5倍。

下列参数来自于每4周一次8mg/kg托珠单抗的数据。稳态AUC、 $C_{min}$ 、 $C_{max}$ 的预测平均值（ $\pm$ SD）分别是 $35000\pm 15500\text{h}\cdot\mu\text{g/mL}$ 、 $9.74\pm 10.5\mu\text{g/mL}$ 、 $183\pm 85.6\mu\text{g/mL}$ 。AUC和 $C_{max}$ 的蓄积率低，分别为1.22和1.06。而 $C_{min}$ 的蓄积率较高，达到2.35，可能是由于在低浓度时其清除方式为非线性清除。在初次用药后及8周和20周后， $C_{max}$ 、AUC和 $C_{min}$ 分别达到稳态。随着体重的增加，托珠单抗AUC、 $C_{min}$ 和 $C_{max}$ 也相应增加。在体重 $\geq 100\text{kg}$ 的患者中，托珠单抗稳态AUC、 $C_{min}$ 和 $C_{max}$ 的预估平均值（ $\pm$ SD）分别为 $55500\pm 14100\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $19.0\pm 12.0\mu\text{g/mL}$ 和 $269\pm 57\mu\text{g/mL}$ ，高于患者人群的平均暴露量。因此对于体重 $\geq 100\text{kg}$ 的患者，不建议每次滴注托珠单抗的剂量超过800mg（见【用法用量】部分）。

以下参数来自于每4周给予一次托珠单抗4mg/kg的数据。托珠单抗稳态AUC、 $C_{min}$ 和 $C_{max}$ 的预测平均值（ $\pm$ SD）分别为 $13000\pm 5800\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $1.49\pm 2.13\mu\text{g/mL}$ 和 $88.3\pm 41.4\mu\text{g/mL}$ ；AUC和 $C_{max}$ 的蓄积率较低，分别为1.11和1.02； $C_{min}$ 的蓄积率（1.96）较高。在第一次使用托珠单抗治疗后， $C_{max}$ 和AUC即可达到稳态，在治疗16周后， $C_{min}$ 可达到稳态。

### 全身型幼年特发性关节炎（sJIA）

托珠单抗的药代动力学来自于对sJIA患者的群体药代动力学分析。这一分析包含了75例sJIA患者的数据，这些患者接受每2周一次托珠单抗8mg/kg（体重 $\geq 30\text{kg}$ 的患者）或12mg/kg（体重低于30kg的

患者) 治疗。托珠单抗的稳态AUC<sub>2周</sub>、C<sub>max</sub> 和C<sub>min</sub> 的预估平均值(±SD) 分别为32200 ± 9960 μg·h/mL、245±57.2 μg/mL和57.5±23.3 μg/mL。C<sub>min</sub>的蓄积率(12周/2周) 为3.2 ± 1.3。在第12周或12周之后达到稳态。两体重组间托珠单抗的平均预估暴露参数相似。

### 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。

在全身型幼年特发性关节炎(sJIA) 患者中, 中央室分布容积为0.94L, 外周分布容积为1.60L, 故稳态分布容积为2.54L。

### 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, sJIA 患者为7.1mL/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<sub>1/2</sub> 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, 每4周一次给药时稳态下的表观t<sub>1/2</sub> 浓度, 在4 mg/kg 剂量组为11天, 8 mg/kg 剂量组为13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<sub>1/2</sub> 约为21.5天。

在sJIA患儿中, 托珠单抗IV 给药(在sJIA患儿两种体重类型的患者(体重≥30 kg患者为8 mg/kg 或体重<30 kg 患者为12 mg/kg) 中, t<sub>1/2</sub> 在第12周达到23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<80mL/min 并≥50mL/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℃, 避光保存和运输, 不得冷冻。

### 【包装】

玻璃瓶装

80mg/4mL: 1 瓶/盒, 4 瓶/盒

**【有效期】**

80mg/4mL: 30个月

**【执行标准】**

YBS00072023

**【批准文号】**

**【上市许可持有人】**

名 称: 百奥泰生物制药股份有限公司

注册地址: 广州高新技术产业开发区科学城开源大道11号A6栋第五层

**【生产企业】**

企业名称: 百奥泰生物制药股份有限公司

生产地址: 广州市黄埔区永和经济开发区瑶田河大街155号

咨询电话: 400-9998703

由于说明书更新较快, 如需参阅最新批准的中文说明书, 请访问百奥泰网站:

<http://www.bio-thera.com/>。