



请勿使用管路内过滤器

莫妥珠单抗注射液

00000000

将该标签撕下并贴在输液袋上

核准日期：2024 年 12 月 17 日

修改日期：2025 年 02 月 20 日

莫妥珠单抗注射液说明书

本品为附条件批准上市。请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

警示语

细胞因子释放综合征（CRS）

接受莫妥珠单抗治疗的患者可能会发生细胞因子释放综合征（CRS），包括严重或危及生命的反应。应采用阶梯剂量递增方案开始莫妥珠单抗治疗，以降低 CRS 的风险。根据严重程度，暂停（直至 CRS 消退）或永久终止莫妥珠单抗治疗（参见【用法用量】、【不良反应】以及【注意事项】）。

【药品名称】

通用名称：莫妥珠单抗注射液

商品名称：中文：皓罗华®；英文：Lunsumio®

英文名称：Mosunetuzumab Injection

汉语拼音：Motuozhu Dankang Zhushuye

【成份】

活性成份：莫妥珠单抗

莫妥珠单抗系通过中国仓鼠卵巢（CHO）细胞制备的一种人源化抗 CD20/CD3 T 细胞依赖性双特异性抗体，为免疫球蛋白（Ig）G1 同种型抗体。

辅料包括 L-组氨酸、冰醋酸、L-甲硫氨酸、蔗糖、聚山梨酯 20。

【性状】

本品为不含防腐剂、无菌、无色澄清液体。

【适应症】

本品单药适用于既往接受过至少两线系统性治疗的复发或难治性滤泡性淋巴瘤（FL）成人患者。

基于一项单臂临床试验的缓解率和缓解持续时间结果附条件批准上述适应症，本适应症的常规批准将取决于后期确证性随机对照临床试验的结果。

【规格】

1 mg（1 ml）/瓶；30 mg（30 ml）/瓶

【用法用量】

一般事项

使用任何其他生物制品替代本品前均需征得处方医师同意。

莫妥珠单抗必须在配备适当医疗支持且具有资质的专业医护人员的监督下才能进行静脉输注给药，以管理重度不良反应（如细胞因子释放综合征）（参见【注意事项】）。

不得静脉快速注射或推注。

预防治疗及用药

患者使用莫妥珠单抗时应充分水化。表 1 提供了针对细胞因子释放综合征和输液相关反应的推荐预防用药详细信息。

表 1：莫妥珠单抗输注前对患者的预防用药

需要使用预防用药的患者	预防用药	剂量	用法
第 1 周期和第 2 周期： 所有患者 第 3 周期及之后：在上 一次给药后发生任何级 别 CRS 的患者	皮质类固醇	静脉给予地塞米松 20 mg 或 甲泼尼龙 80 mg	至少在输注前 1 小时完成给药
	抗组胺药	盐酸苯海拉明 50~100 mg 或 者口服或 IV 等效的抗组胺 药	至少在输注前 30 分钟给药
	退热药	口服对乙酰氨基酚或扑热息 痛（500~1000 mg）	至少在输注前 30 分钟给药

推荐给药剂量

每个周期(21 天/周期)的莫妥珠单抗推荐剂量详见表 2。

表 2：滤泡性淋巴瘤患者的莫妥珠单抗推荐给药剂量

治疗日	莫妥珠单抗剂量	输注速率
第 1 周期	第 1 天	第 1 周期的莫妥珠单抗输注时长应至少为 4 个小时。
	第 8 天	
	第 15 天	
第 2 周期	第 1 天	如果患者对第 1 周期的输注耐受良好，则 后续莫妥珠单抗输注时长可为 2 个小时。
第 3 周期及之后	第 1 天	

治疗持续时间

莫妥珠单抗应先给药 8 个周期，除非患者出现不可接受的毒性或疾病进展。对于达到完全缓解的患者，8 个周期后不需要进一步治疗。

对于莫妥珠单抗治疗 8 个周期后达到部分缓解或疾病稳定的患者，应再给予 9 个周期的莫妥珠单抗治疗（共给药 17 个周期），除非患者出现不可接受的毒性或疾病进展。

延迟或遗漏给药

如果在第 1 周期中任何一次给药延迟>7 天，则应在恢复计划的治疗方案之前先重复使用上一个耐受剂量。

如果在第 1 周期和第 2 周期之间中断给药导致无治疗期≥6 周，则在第 1 天给予 1 mg 莫妥珠单抗，在第 8 天给予 2 mg，然后在第 15 天恢复第 2 周期原定的 60 mg 治疗。

如果在第 3 周期及之后的任何两个周期之间中断给药导致无治疗期≥6 周，则在第 1 天给予 1 mg 莫妥珠单抗，在第 8 天给予 2 mg，然后在第 15 天恢复原定的 30 mg 治疗方案。

剂量调整

细胞因子释放综合征

根据临床表现确定是否存在细胞因子释放综合征(CRS; 参见【注意事项】)。评估患者出现发热、缺氧和低血压的其他原因（如感染/脓毒症）并给予治疗。输注相关反应（IRR）与 CRS 的表现可能在临床上无法区分。如果怀疑存在 CRS 或 IRR，则应根据表 3 中的建议进行管理。

表 3: CRS 分级¹和管理

CRS 分级	CRS 管理 ²	莫妥珠单抗的下一计划输注
1 级 发热≥38°C	如果输注期间发生 CRS: <ul style="list-style-type: none"> ● 中断输注并对症治疗 ● 在症状痊愈后以相同速率重新开始输注 ● 如果重新给药后症状复发，则终止本次输注 如果输注后发生 CRS: <ul style="list-style-type: none"> ● 对症治疗 如果对症治疗后 CRS 持续>48 小时: <ul style="list-style-type: none"> ● 考虑给予地塞米松³和/或托珠单抗^{4, 5} 	确保在下次输注前症状已痊愈至少 72 小时 对患者进行更频繁的监测
2 级 发热≥38°C, 和/或不需要血管加压药的 低血压, 和/或需要低流	如果输注期间发生 CRS: <ul style="list-style-type: none"> ● 中断输注并对症治疗 ● 在症状痊愈后以原速率的 50%重新开始输注 	确保在下次输注前症状已痊愈至少 72 小时 酌情进行最大限度的预防用药 ⁷

CRS 分级	CRS 管理 ²	莫妥珠单抗的下一计划输注
量氧气 ⁶ 管理的缺氧（通过鼻导管或在旁吹气给予）	<ul style="list-style-type: none"> ● 如果重新给药后症状复发，则终止本次给药 <p>如果输注后发生 CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 对症治疗 <p>如果对症治疗后未改善:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 考虑给予地塞米松³和/或托珠单抗^{4、5} 	考虑以原速率的 50% 进行下一次输注，并进行更频繁的监测 ⁸
3 级 发热≥38°C，和/或需要一种血管加压药（联合或不联合加压素）管理的低血压，和/或需要高流量氧气 ⁸ 管理的缺氧（通过鼻导管、面罩、非重复呼吸面罩或文丘里面罩给予）	<p>如果输注期间发生 CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 终止本次输注 ● 对症治疗 ● 给予地塞米松³和托珠单抗^{4、5} <p>如果输注后发生 CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 对症治疗 ● 给予地塞米松³和托珠单抗^{4、5} <p>如果地塞米松和托珠单抗^{4、5}对 CRS 无效:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 考虑给予其他免疫抑制剂⁹和静脉给予甲泼尼龙 1000mg/天，直至出现临床改善 	<p>确保在下次输注前症状已痊愈至少 72 小时住院接受下一次输注。</p> <p>酌情进行最大限度的预防用药⁷。</p> <p>以原速率的 50% 进行下一次输注。</p>
4 级 发热≥38°C，和/或需要多种血管加压药（不包括血管加压素）管理的低血压，和/或需要正压给氧管理的缺氧（例如：CPAP ¹⁰ 、BiPAP ¹¹ 、插管和机械通气）	<p>如果输注期间或输注后发生 CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 永久终止莫妥珠单抗治疗 ● 对症治疗 ● 给予地塞米松³和托珠单抗^{4、5} <p>如果地塞米松和托珠单抗对 CRS 无效:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 考虑给予其他免疫抑制剂⁹和静脉给予甲泼尼龙 1000mg/天 	

¹ ASTCT=美国移植与细胞治疗学会。预防用药可能会掩盖发热，因此，如果临床表现与 CRS 一致，请遵循这些管理指南

² 如果管理措施对 CRS 无效，则考虑其他原因，包括嗜血细胞性淋巴组织细胞增多症

³ 地塞米松应每 6 小时一次，IV 给予 10mg（或等效剂量），直至出现临床改善

⁴ 在研究 GO29781 中，根据 CRS 管理的需要，以 8 mg/kg 剂量（每次输注不超过 800 mg）静脉输注托珠单抗

⁵ 如果在首次给药后 CRS 的体征和症状无临床改善，可以第二次静脉输注托珠单抗，剂量为 8 mg/kg，两次给药至少间隔 8 小时（每次 CRS 事件，最多给药 2 次）。在莫妥珠单抗的每 6 周治疗期内，托珠单抗的总给药次数不得超过 3 次

⁶ 低流量氧气定义为氧流量<6L/min

⁷ 其他信息请参考表 1

⁸ 高流量氧气定义为氧流量≥6L/min

⁹ Riegler L et al. (2019)

¹⁰ CPAP: 持续气道正压通气

¹¹ BiPAP: 双相气道正压通气

神经毒性，包括免疫效应细胞相关性神经毒性综合征 (ICANS)

应根据临床表现识别神经毒性（包括 ICANS）（参见【注意事项】）。在首

次出现神经毒性（包括 ICANS）的体征时，基于神经毒性的类型和严重程度，根据表 4 中的建议，可以考虑提供支持疗法、神经学评估和暂停莫妥珠单抗给药。排除可引起神经系统症状的其他原因。如果怀疑发生 ICANS，应根据表 4 中的建议进行管理。

表 4：神经毒性，包括免疫效应细胞相关性神经毒性综合征（ICANS）

分级 ^{a,b}	采取的措施
1 级	<ul style="list-style-type: none"> 继续莫妥珠单抗给药，并监测神经毒性症状。 如果发生 1 级 ICANS，^b 并且未使用其他皮质类固醇，可以考虑进行地塞米松 10 mg 单次给药。
2 级	<ul style="list-style-type: none"> 暂停莫妥珠单抗给药，直到神经毒性症状改善至 1 级或基线水平。^{c,d} 提供支持疗法，并考虑进行神经科会诊和评估。 如果发生 2 级 ICANS，^b 并且未使用其他皮质类固醇，可通过每 12 小时静脉输注地塞米松 10 mg 进行治疗，直到改善至 1 级，然后逐渐减低剂量。
3 级	<ul style="list-style-type: none"> 暂停莫妥珠单抗给药，直到神经毒性症状改善至 1 级或基线水平，并且维持至少 7 天。^{d,e} 对于持续时间超过 7 天的 3 级神经事件，应考虑永久停用莫妥珠单抗。 提供支持疗法（可能包括重症监护），并考虑进行神经科会诊和评估。 如果发生 3 级 ICANS，^b 并且未使用其他皮质类固醇，可通过每 6 小时静脉输注地塞米松 10 mg 进行治疗，直到改善至 1 级，然后逐渐减低剂量。可以考虑使用非镇静性抗癫痫药物进行癫痫预防治疗，直到 ICANS 痊愈。根据需要使用抗癫痫药物进行癫痫管理。
4 级	<ul style="list-style-type: none"> 永久停用莫妥珠单抗。 提供支持疗法（可能包括重症监护），并考虑进行神经科会诊和评估。 如果发生 4 级 ICANS，^b 并且未使用其他皮质类固醇，可通过每 6 小时静脉输注地塞米松 10 mg 进行治疗，直到改善至 1 级，然后逐渐减低剂量。可以考虑使用非镇静性抗癫痫药物进行癫痫预防治疗，直到 ICANS 痊愈。根据需要使用抗癫痫药物进行癫痫管理。

^a 根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准（NCICTCAE）4.03 版进行神经毒性分级。

^b 美国移植和细胞治疗学会（ASTCT）共识分级标准。

^c 在决定暂停莫妥珠单抗给药前，应考虑神经毒性的类型。

^d 有关延迟给药后重新开始莫妥珠单抗给药的指导，见 *延迟或遗漏给药*。

^e 在重新开始莫妥珠单抗给药前，应进行获益/风险评估。

针对其他具有临床意义的不良反应做出的剂量调整

发生 3 级或 4 级不良反应的患者应暂停治疗，直至症状痊愈。

特殊用药说明

肾功能不全

轻度或中度肾功能不全患者无需调整剂量。目前尚未确定在 $\text{CrCl} < 30 \text{ml/min}$ 的患者中的推荐剂量（参见【临床药理学】项下“特殊人群中的药代动力学”部分）。

肝功能不全

对于轻度肝功能不全（总胆红素水平 $>$ 正常值上限[ULN]且 ≤ 1.5 倍 ULN 或天门冬氨酸氨基转移酶水平 $>$ ULN）患者无需调整莫妥珠单抗的剂量（参见【临床药理学】项下“特殊人群中的药代动力学”部分）。尚未确定莫妥珠单抗在中度或重度肝功能不全患者中的推荐剂量。

老年人

年龄 ≥ 65 岁的患者无需调整莫妥珠单抗的剂量（参见【老年用药】）。

儿童

尚未确立莫妥珠单抗在 18 岁以下儿童中的安全性和有效性。

使用、处理和处置的特别说明

莫妥珠单抗在给药前必须由专业医护人员使用无菌技术在含 0.9% 或 0.45% 氯化钠溶液的 PVC 或聚烯烃（PO）输液袋中稀释。

使用无菌针头和注射器配制莫妥珠单抗。本品不含防腐剂，仅供一次性使用。请丢弃未使用的部分。

静脉给药期间应使用专用输液管。

莫妥珠单抗给药时**请勿使用管路内过滤器**。莫妥珠单抗给药时可使用滴壶过滤器。

稀释

1. 根据下表 5，从输液袋中抽取与患者所需莫妥珠单抗剂量体积相同的 0.9% 或 0.45% 氯化钠溶液，然后丢弃。
2. 使用无菌注射器和针头从药瓶中抽取所需体积的莫妥珠单抗，并在输液袋中稀释。丢弃药瓶中剩余未使用的药物。

表 5：莫妥珠单抗的稀释

治疗日		莫妥珠单抗剂量	莫妥珠单抗原液体积	输液袋规格
第 1 周期	第 1 天	1 mg	1 ml	50 ml 或 100 ml
	第 8 天	2 mg	2 ml	50 ml 或 100 ml
	第 15 天	60 mg	60 ml	100 ml 或 250 ml
第 2 周期	第 1 天	60 mg	60 ml	100 ml 或 250 ml
第 3 周期及之后周期	第 1 天	30 mg	30 ml	50ml, 100 ml 或 250 ml

- 轻轻上下翻转输液袋混匀药液。请勿振摇。
- 检查输液袋中是否存在颗粒物，如有则予以丢弃。
- 将内附说明书上的可剥离标签贴在输液袋上。

配伍禁忌

- 请勿将莫妥珠单抗与其他药品混合或与其他药品通过相同的输液管给药。
- 由于尚未对使用其他稀释剂的情况进行试验，请勿使用 0.9%或 0.45%氯化钠溶液以外的稀释剂稀释莫妥珠单抗。
- 未观察到莫妥珠单抗与产品接触材料为聚氯乙烯（PVC）或聚烯烃（PO）（如聚乙烯[PE]和聚丙烯[PP]）的 IV 输液袋之间不相容。此外，未观察到本品与产品接触材料为 PVC、PE、聚氨酯（PUR）、聚丁二烯（PBD）、硅胶、丙烯腈-丁二烯-苯乙烯共聚物（ABS）、聚碳酸酯（PC）、聚醚氨酯（PEU）、氟化乙烯丙烯共聚物（FEP）或聚四氟乙烯（PTFE）的输液装置或输液辅助装置之间或与含聚酰胺（PA）的滴壶过滤器之间不相容。

未使用/过期的药品处置

应尽可能减少药物进入环境中。不得将药物丢弃至废水中，应避免将药物丢弃到生活垃圾中。

关于注射器和其他医用锐器的使用和处置，应严格遵守以下几点：

- 针头和注射器不得重复使用。
 - 将用过的所有针头和注射器置于尖锐物品容器中（防刺穿的一次性容器）。
- 处置任何未使用的药品或废物时应遵守当地要求。

【不良反应】

临床试验

本节中描述的药物不良反应（ADR）是在临床研究 GO29781 中接受推荐剂量治疗的 218 例非霍奇金淋巴瘤患者中发现的，包括滤泡淋巴瘤患者 90 例，弥漫大 B 细胞淋巴瘤/转化型滤泡淋巴瘤患者 88 例，套细胞淋巴瘤患者 25 例，Richter 转化患者 14 例和 1 例其他肿瘤。患者中位治疗周期数为 8 个周期（范围 1-17），37% 的患者接受了 8 个周期治疗，15% 的患者接受了 8 个以上的周期治疗，最多 17 个周期治疗。

观察到的最常见不良反应（ $\geq 20\%$ ）为细胞因子释放综合征、中性粒细胞减少症、发热、低磷血症和头痛。观察到的最常见严重不良反应（ $\geq 2\%$ ）包括细胞因子释放综合征（CRS；按照 ASTCT 分级系统，占 21%）、发热（5%）和感染性肺炎（3%）。218 例患者中有 9 例（4.1%）因不良事件而终止莫妥珠单抗治疗。CRS 是唯一导致 1 例以上患者终止莫妥珠单抗治疗的不良反应（2 例患者 [0.9%]）。

表 6 汇总了使用莫妥珠单抗时报告的药物不良反应（ADR）。本表所列出的药物不良反应包括下列类型（十分常见（ $\geq 10\%$ ）、常见（ $\geq 1\% - < 10\%$ ）和偶见（ $\geq 0.1\% - < 1\%$ ）），罕见（ $\geq 0.01\% - < 0.1\%$ ），十分罕见（ $< 0.01\%$ ）。每个系统器官分类中，不良反应按照发生频率降序排列。

表 6：接受莫妥珠单抗治疗的患者发生的药物不良反应总结

系统器官分类 不良反应	所有级别 (%)	3~4 级 (%)	频率类别
血液及淋巴系统疾病			
中性粒细胞减少症 ¹	27.5	24.3	十分常见
贫血	15.1	8.3	十分常见
血小板减少症 ²	11.5	6.9	十分常见
发热性中性粒细胞减少症	2.3	2.3	常见
胃肠系统疾病			
腹泻	17.4	0	十分常见
全身性疾病及给药部位各种反应			
发热	24.3	1.8	十分常见
寒战	10.6	0.5	十分常见
免疫系统疾病			
细胞因子释放综合征 ³	39.4	2.8	十分常见
嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症	0.2	0.1	偶见
感染及侵染类疾病			
上呼吸道感染	9.6	1.4	常见

系统器官分类 不良反应	所有级别 (%)	3~4 级 (%)	频率类别
尿路感染	6.9	1.4	常见
感染性肺炎	5.5	2.3	常见
各类检查			
丙氨酸氨基转移酶升高	10.6	4.6	十分常见
天门冬氨酸氨基转移酶升高	6.9	3.2	常见
代谢及营养类疾病			
低磷血症	22.5	14.7	十分常见
低钾血症	15.6	1.8	十分常见
低镁血症	13.3	0	十分常见
肿瘤溶解综合征	0.9	0.9	偶见
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）			
燃瘤反应	1.8	1.4	常见
各类神经系统疾病			
头痛	20.2	0.5	十分常见
免疫效应细胞相关性神经毒性综合征 ⁴	2.1	0.1	常见
皮肤及皮下组织类疾病			
皮疹	19.3	0.9	十分常见
瘙痒	14.2	0	十分常见
皮肤干燥	12.4	0	十分常见

¹ 中性粒细胞减少症包括中性粒细胞减少症和中性粒细胞计数降低

² 血小板减少症包括血小板减少症和血小板计数降低

³ 基于美国移植与细胞治疗学会（ASTCT）共识分级标准

⁴ 与美国移植和细胞治疗学会的 ICANS 医学概念相符的神经毒性，包括意识模糊状态、困倦和 ICANS

关于特定药物不良反应的其他信息

以下数据反映了莫妥珠单抗重要不良反应的信息。

细胞因子释放综合征

在接受莫妥珠单抗治疗的患者中，39%（86/218）的患者发生了各种级别的细胞因子释放综合征（CRS）（ASTCT 分级系统），14%的患者发生了 2 级 CRS，2.3%的患者发生了 3 级 CRS，0.5%（1 例）的患者发生了 4 级 CRS。11%的患者发生了复发性 CRS。1 例发生 4 级事件的患者是 1 例白血病期 FL 患者，其还并发了 TLS。无患者发生致死性 CRS 事件。

15%的患者在第 1 周期第 1 天给药后发生 CRS（任何级别）；5%的患者在第 1 周期第 8 天给药后发生；33%的患者在第 1 周期第 15 天给药后发生；5%的患者在第 2 周期后发生；1%的患者在第 3 周期及之后发生。从给药开始至 CRS 发生的中位时间，在第 1 周期第 1 天为 5 小时（范围：1~73 小时），在第 1 周期第 8 天为 28 小时（范围：5~81 小时），在第 1 周期第 15 天为 25 小时（范围：

0.1~391 小时)，在第 2 周期第 1 天为 46 小时（范围：12~82 小时）。所有患者的 CRS 均痊愈，CRS 事件的中位持续时间为 3 天（范围：1~29 天）。

在 86 例发生 CRS 的患者中，最常见的 CRS 体征和症状包括发热（98%）、寒战（36%）、低血压（35%）、心动过速（24%）、缺氧（22%）和头痛（16%）。

16%（34/218）的患者接受了托珠单抗和/或皮质类固醇治疗，10%（21/218）的患者接受了托珠单抗治疗，10%（22/218）的患者接受了皮质类固醇治疗，包括 4%（9/218）同时接受了托珠单抗和皮质类固醇治疗的患者。

在 10%接受托珠单抗（联合或不联合皮质类固醇）的患者中，86%仅接受了一剂托珠单抗给药，单起 CRS 事件给予的托珠单抗不超过两剂。在发生 2 级 CRS 的患者中，48%（16/33）的患者接受了不含皮质类固醇或托珠单抗的对症治疗，21%（7/33）的患者接受了皮质类固醇治疗，18%（6/33）的患者接受了托珠单抗治疗，12%（4/33）的患者同时接受了皮质类固醇和托珠单抗治疗。发生 3 级（n=5）或 4 级（n=1）CRS 的患者接受了托珠单抗、皮质类固醇、血管加压药和/或吸氧治疗。3%的患者在莫妥珠单抗给药后发生低血压和/或缺氧，但无发热；2%的患者在无发热的情况下接受了托珠单抗和/或皮质类固醇治疗。

20%（44/218）的患者因 CRS 住院，中位住院持续时间为 5 天（范围：0~30 天）。

中性粒细胞减少症

28%（60/218）的患者发生了各种级别的中性粒细胞减少症，包括 24%的患者发生了 3~4 级事件。至首次中性粒细胞减少症/中性粒细胞计数降低事件发生的中位时间为 48 天（范围：1~280 天），中位持续时间为 8 天（范围：1~314 天）。在发生中性粒细胞减少症/中性粒细胞计数降低事件的 60 例患者中，68%（41/60）的患者接受了 G-CSF 治疗。

严重感染

17%（37/218）的患者发生了各种级别的严重感染。4 例（1.8%）患者发生严重感染的同时还发生了 3~4 级中性粒细胞减少症。至首次严重感染发生的中位时间为 50 天（范围：1~561 天），中位持续时间为 12 天（范围：2~174 天）。0.9%（2/218）的患者发生了 5 级事件，包括感染性肺炎和脓毒症。

免疫效应细胞相关性神经毒性综合征 (ICANS)

2.1%（20/949）的患者发生了免疫效应细胞相关性神经毒性综合征 (ICANS)，

包括意识模糊状态、困倦和 ICANS。19 例患者发生了 1~2 级事件，1 例患者发生了 3 级事件。大多数事件发生在第 1 个治疗周期内。大多数病例已经痊愈。从首次给药至事件发生的中位时间为 17 天（范围：1~48 天）。中位持续时间为 3 天（范围：1~20 天）。

嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症 (HLH)

0.2%（2/949）的患者发生了 HLH。1 例患者在疾病进展的情况下发生了 4 级事件，该事件发生在第 8 天，患者在第 17 天因疾病进展而死亡，未从 HLH 中恢复。1 例患者在疾病转化和并发 EBV 和 CMV 的情况下发生了 5 级事件，该事件发生在第 20 天。

燃瘤反应

4%（9/218）的患者发生了燃瘤反应（包括胸腔积液和肿瘤性炎症），包括 1.8% 的患者发生了 2 级事件，2.3% 的患者发生了 3 级事件。至燃瘤反应发生的中位时间为 13 天（范围：5~84 天），中位持续时间为 10 天（范围：1~77 天）。

肿瘤溶解综合征 (TLS)

0.9%（2/218）的患者发生了 TLS，且都同时伴发 CRS。两例 TLS 分别发生于第 2 天和第 24 天，并分别在 4 天和 6 天内痊愈。其中 1 例发生 4 级 TLS 的滤泡性淋巴瘤患者处于白血病期。

中国研究安全性结果

在中国开展的研究 YO43555（N=17）显示接受本品治疗的中国复发或难治性滤泡性淋巴瘤患者的总体安全性特征与全球人群一致。

上市后经验

不适用。

【禁忌】

已知对莫妥珠单抗或任何辅料过敏的患者禁用莫妥珠单抗。

【注意事项】

一般事项

为了提高生物制品的可追溯性，应在患者文件中明确记录（或注明）使用产品的商品名和批号。

细胞因子释放综合征 (CRS)

在接受莫妥珠单抗治疗的患者中曾发生 CRS，包括危及生命的反应。体征和症状包括发热、寒战、低血压、心动过速、缺氧和头痛。输注相关反应与 CRS 的表现可能在临床上无法区分。CRS 事件主要发生在第 1 周期，且主要与第 1 天和第 15 天给药相关。

对患者预先给予皮质类固醇、退热药和抗组胺药，并至少持续至第 2 周期。在莫妥珠单抗给药前确保充分水化。监测患者的 CRS 症状和体征。告知患者在任何时候出现 CRS 体征或症状时须立即就医。根据指征给予支持性治疗、托珠单抗和/或皮质类固醇治疗（参见【用法用量】）。

严重感染

接受莫妥珠单抗治疗的患者中曾发生严重感染，如感染性肺炎、菌血症、脓毒症或感染性休克，其中一些危及生命或为致死性事件。在患者接受莫妥珠单抗输注后观察到了发热性中性粒细胞减少症。

存在活动性感染时，不得给予莫妥珠单抗。对于有复发性或慢性感染（例如慢性、活动性 Epstein-Barr 病毒感染）病史的患者、因基础疾病可能较容易发生感染的患者或既往接受过大量免疫抑制治疗的患者，考虑使用莫妥珠单抗时应谨慎。酌情给予预防性抗菌、抗病毒和/或抗真菌药物。在莫妥珠单抗给药前后监测患者的感染体征和症状，并进行适当治疗。如果发生发热性中性粒细胞减少症，则评价感染情况，并通过抗生素、补液和其他支持性治疗进行管理。

神经毒性，包括免疫效应细胞相关性神经毒性综合征（ICANS）

在接受莫妥珠单抗治疗的患者中发生了神经毒性（包括 ICANS）。临床试验中报告的 ICANS 表现包括意识模糊状态、认知障碍、谵妄、注意障碍和 ICANS。大多数病例发生在第 1 周期。

应监测患者的神经毒性（包括 ICANS）体征和症状。建议患者在任何时候出现神经毒性（包括 ICANS）体征和症状时，均应立即就医。应根据指征，开始进行支持性护理、皮质类固醇和抗癫痫药物治疗（参见【用法用量】，表 4）。

嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症（HLH）

在疾病进展和/或感染的情况下，接受莫妥珠单抗治疗的患者发生了嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症（HLH），包括致死性病例。HLH 是一种高炎症综合征，伴有可能危及生命的并发症，其特征为发热、肝肿大和血细胞减少。当 CRS 表现不典型或长期存在时，应考虑发生 HLH，包括免疫效应细胞相关 HLH

样综合征(IEC-HS)。应监测患者的 HLH 临床体征和症状。如果怀疑发生 HLH, 必须中断莫妥珠单抗给药, 并根据现行实践指南开始 HLH 治疗。

燃瘤反应

在接受莫妥珠单抗治疗的患者中已有燃瘤反应的报告。表现包括新发胸腔积液或胸腔积液恶化、淋巴瘤病变部位局部疼痛和肿胀以及肿瘤性炎症。与莫妥珠单抗的作用机制一致, 燃瘤反应可能是莫妥珠单抗给药后 T 细胞流入肿瘤部位所致。

目前尚未确定燃瘤反应的特定风险因素, 但在巨大肿瘤位于气道和/或重要器官附近的患者中, 继发于燃瘤反应的占位效应可导致通气不畅和并发症的风险增高。建议在接受莫妥珠单抗治疗的患者中监测和评价关键结构部位的燃瘤反应。

肿瘤溶解综合征(TLS)

在接受莫妥珠单抗治疗的患者中已有 TLS 的报告。在莫妥珠单抗给药前确保充分水化。酌情给予预防性抗高尿酸血症治疗(例如别嘌醇、拉布立海)。监测患者的 TLS 体征或症状, 尤其是肿瘤负荷高或肿瘤快速增殖的患者以及肾功能低下的患者。监测血生化数据并对异常进行及时管理。

免疫接种

不得在莫妥珠单抗给药期间同时接种活疫苗和/或减毒活疫苗。尚未在近期接种活疫苗的患者中开展研究。

驾驶和操作机器的能力

莫妥珠单抗对驾驶和操作机器的能力影响很小。

应对发生意识受损事件(包括 ICANS)的患者进行评价, 并建议其在事件痊愈之前不要驾驶车辆, 避免操作重型或具有潜在危险的机器。

药物滥用与药物依赖性

莫妥珠单抗不存在滥用和依赖的可能性。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

避孕

有生育能力的女性应在接受莫妥珠单抗期间和莫妥珠单抗末次输注后至少 3 个月内采取避孕措施(参见【临床药理学】项下“药代动力学, 清除”部分)。

孕妇

应避免在妊娠期间使用莫妥珠单抗, 除非对母亲的潜在获益超过对胎儿的潜在风险。目前尚无足够且有良好对照的针对孕妇的研究数据; 然而, 在妊娠期间

暴露于其他抗 CD20 抗体的母亲所生的婴儿中已有出现暂时性外周 B 细胞耗竭和淋巴细胞减少症的报告（参见【药理毒理】项下“毒理研究，生殖毒性”部分）。

生产和分娩

尚未研究在生产和分娩期间使用莫妥珠单抗的安全性。

生育力

尚无本品对人类生育力影响的相关数据。参见【药理毒理】项下“毒理研究”部分。

哺乳期妇女

目前尚不清楚莫妥珠单抗是否会经人乳汁排泄，或是否会对接受哺乳的儿童和乳汁分泌存在任何影响。鉴于人 IgG 可经人乳汁排泄，并且莫妥珠单抗吸收有可能导致 B 细胞耗竭，因此应建议女性患者在莫妥珠单抗治疗期间以及最后一剂莫妥珠单抗治疗后 3 个月内停止哺乳。

【儿童用药】

尚未研究莫妥珠单抗在儿童（18 岁以下）中的安全性和有效性。

【老年用药】

在 218 例接受莫妥珠单抗治疗的患者中，94（43%）例患者的年龄在 65 岁以上。在这些患者和年轻患者之间未观察到莫妥珠单抗的安全性或有效性存在具有临床意义的差异。

【药物相互作用】

尚未进行任何相互作用研究。

不能排除对治疗指数狭窄的 CYP450 底物（例如华法林、伏立康唑、环孢素等）的一过性临床相关影响，因为开始莫妥珠单抗治疗会导致细胞因子水平一过性升高，这可能导致 CYP450 酶受到抑制。对于正在接受治疗指数狭窄的 CYP450 底物的患者，开始莫妥珠单抗治疗后，应考虑对治疗指数狭窄的 CYP450 底物进行治疗监测。应根据需要调整合并用药的剂量。

【药物过量】

在临床试验中无莫妥珠单抗用药过量的经验。

【临床药理学】

作用机制

莫妥珠单抗是一种靶向作用于表达 CD20 的 B 细胞的抗 CD20/CD3 双特异性抗体。本品是一种条件性激动剂，只有在其与 B 细胞上的 CD20 以及 T 细胞上的 CD3 同时结合时，才能对 B 细胞起到靶向杀伤作用。莫妥珠单抗双臂的结合使得靶标 B 细胞和细胞毒性 T 细胞之间形成免疫突触，从而激活 T 细胞。随后，活化的 T 细胞可定向释放穿孔素和颗粒酶，继而诱导 B 细胞裂解，导致细胞死亡。

药效学

莫妥珠单抗可引起 B 细胞耗竭（定义为 CD19 B 细胞计数 $<0.07 \times 10^9/L$ ）和低丙种球蛋白血症（定义为 IgG 水平 $<500\text{mg/dL}$ ）。

药代动力学

莫妥珠单抗的 PK 暴露量在研究的剂量范围内大致可随剂量的增加而成比例地增加。莫妥珠单抗静脉给药后的群体 PK 特征可通过具有时间依赖性清除率的双室 PK 模型进行描述，该模型参数按照 16.3 天的过渡半衰期。

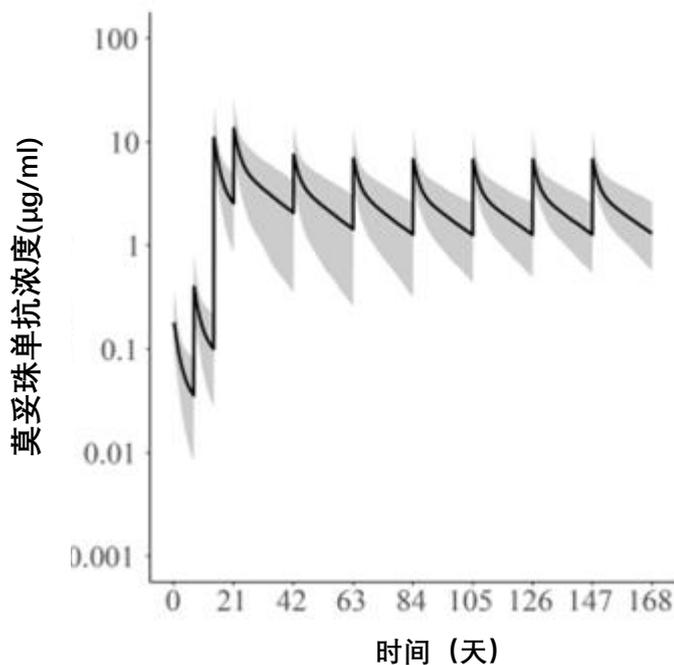
莫妥珠单抗的暴露量参数见下表 7。模型预测的莫妥珠单抗浓度-时间曲线见下图 1。

表 7： 莫妥珠单抗的暴露量参数

	AUC (d· $\mu\text{g/ml}$) ¹	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$) ¹	C _{trough} ($\mu\text{g/ml}$) ¹
第 1 周期 (第 0~21 天)	35.2 (36.6)	11.1 (36.7)	2.57 (54.0)
第 2 周期 (第 21~42 天)	90.3 (48.5)	13.6 (37.7)	1.97 (83.1)
稳态 ²	52.9 (40.7)	7.02 (37.9)	1.29 (59.9)

¹表中所示数值为几何平均值和几何 CV%
²第 4 周期 (第 63~84 天) 时接近达到稳态值

图 1. 模型预测的莫妥珠单抗浓度-时间曲线



吸收

莫妥珠单抗经静脉给药。

分布

静脉输注莫妥珠单抗后,莫妥珠单抗分布容积估计值(CV%)为 5.49L(31%)。

代谢

尚未直接研究莫妥珠单抗的代谢途径。与其他蛋白疗法一样,莫妥珠单抗预计会通过分解代谢途径降解为小分子肽和氨基酸。

清除

基于群体药代动力学分析,莫妥珠单抗的稳态几何平均数终末清除半衰期(CV%)为 16.1(17.3%)天。基线和稳态时的几何平均清除率(CV%)分别为 1.08L/天(63%)和 0.584L/天(18%)。

中国患者的药代动力学

基于在 YO43555 研究中观察到的药代动力学数据,中国患者相对全球患者半衰期短 5.4%, C_{max} 高 11.7%, AUC_{0-42} 低 16.0%,中国患者的药代动力学暴露量指标基本在全球人群范围之内。鉴于对莫妥珠单抗暴露量-效应关系数据,中国患者和全球患者之间暴露量差异不存在重要临床意义,因此中国患者无需调整剂量。

特殊人群中的药代动力学

关于莫妥珠单抗的 PK，未发现需要进行剂量调整的具有临床意义的基线协变量。

儿童人群

目前尚未在儿童患者 (<18 岁) 中开展研究来考察莫妥珠单抗的药代动力学。

老年人群

在 GO29781 研究的 439 例患者中，有 198 例 ≥ 65 岁的既往接受过至少两线系统性治疗的复发或难治性 NHL 患者接受了研究用药治疗， 占有暴露人数的 45.1%。未观察到 ≥ 65 岁的患者与 65 岁以下患者之间莫妥珠单抗的暴露量、安全性或有效性存在统计学显著性差异。 ≥ 65 岁的患者无需调整莫妥珠单抗剂量（参见【用法用量】和【老年用药】）。

肾功能不全

莫妥珠单抗的群体药代动力学分析表明，肌酐清除率 (CrCl) 不会影响莫妥珠单抗的药代动力学特征。在轻度肾功能不全 (CrCl: 60~89 ml/min, n=178) 或中度肾功能不全 (CrCl: 30~59 ml/min, n=53) 患者中，莫妥珠单抗的药代动力学特征与肾功能正常 (CrCl ≥ 90 ml/min, n=200) 的患者相似。重度肾功能不全 (CrCl: 15~29 ml/min) 患者中的药代动力学数据有限 (n=1)，因此，未给出此类患者的剂量建议。尚未在终末期肾病和/或透析患者中开展莫妥珠单抗的研究。

肝功能不全

莫妥珠单抗的群体药代动力学分析表明，轻度肝功能不全不会影响莫妥珠单抗的药代动力学特征。在轻度肝功能不全 (总胆红素 >ULN 至 1.5 倍 ULN 或 AST >ULN, n=53) 患者中，莫妥珠单抗的药代动力学与肝功能正常的患者 (n=384) 相似。中度肝功能不全 (总胆红素 >1.5~3 \times ULN, 任何 AST, n=2) 患者的人数有限，且尚未对重度肝功能不全患者进行研究。

免疫原性

和所有治疗性蛋白一样，本品可能具有免疫原性。使用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 评价了莫妥珠单抗的免疫原性。在研究 GO29781 中接受莫妥珠单抗单药 IV 给药的 418 例 ADA 可评价患者中，所有患者的抗莫妥珠单抗抗体检测结果均为阴性。

免疫应答的检测高度依赖于所用检测方法的灵敏度和特异性、样本处理、样本采集时间点、伴随用药和基础疾病。因此，比较莫妥珠单抗抗药抗体发生率与其他产品抗药抗体的发生率可能会产生误导。

根据现有信息，无法评估抗莫妥珠单抗抗体的临床相关性。

遗传药理学

尚未获得莫妥珠单抗遗传药理学数据。

【临床试验】

全球 I/II 期临床试验 GO29781

在复发或难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者中进行了一项评价莫妥珠单抗的开放性、多中心、多队列研究（GO29781）。在滤泡性淋巴瘤（FL）关键队列（N=90）中，要求复发或难治性 FL（1~3A 级）患者既往接受过至少两线系统性治疗，包括抗 CD20 单克隆抗体和烷化剂。

该研究排除了以下患者：美国东部肿瘤协作组（ECOG）体能状态评分 ≥ 2 分、严重心血管疾病（例如纽约心脏病协会 III 或 IV 级心脏病、过去 6 个月内心肌梗死、不稳定型心律失常或不稳定型心绞痛）、严重活动性肺病、肾功能损害（肌酐清除率 $[CrCl] < 60 \text{ mL/min}$ 伴血清肌酐水平升高）、患有活动性自身免疫性疾病、活动性感染（即慢性活动性 EBV 感染、急性或慢性丙型肝炎、乙型肝炎、HIV 感染）、进行性多灶性脑白质病、当前患有 CNS 淋巴瘤或有既往史、巨噬细胞活化综合征/嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症病史、既往接受过同种异体干细胞移植或器官移植的患者。

患者按以下方案接受莫妥珠单抗静脉给药：

- 第 1 周期第 1 天 - 1 mg
- 第 1 周期第 8 天 - 2 mg
- 第 1 周期第 15 天 - 60 mg
- 第 2 周期第 1 天 - 60 mg
- 第 3 周期及之后周期第 1 天 - 30 mg

中位治疗周期数为 8 个周期，59% 的患者接受了 8 个周期治疗，18% 的患者接受了 9~17 个周期治疗。

中位年龄为 60 岁（范围：29~90 岁），31% 的患者年龄 > 65 岁，7.8% 的患者年龄 ≥ 75 岁。61% 的患者为男性，82% 的患者为白种人，9% 的患者为亚裔，4% 的

患者为黑种人，100%的患者美国东部肿瘤协作组（ECOG）体能状态为 0 或 1，34%的患者存在巨大肿瘤（至少一处肿瘤病灶>6 cm）。既往中位治疗线数为 3（范围：2~10），38%的患者既往接受过 2 线治疗，31%的患者既往接受过 3 线治疗，31%的患者既往接受过超过 3 线治疗。

所有患者既往均接受过抗 CD20 治疗和烷化剂治疗，21%的患者接受过自体干细胞移植，19%的患者接受过 PI3K 抑制剂治疗，9%的患者既往接受过利妥昔单抗+来那度胺治疗，3%的患者接受过 CAR-T 治疗。79%的患者既往抗 CD20 单克隆抗体难治，53%的患者抗 CD20 单克隆抗体和烷化剂治疗均难治。69%的患者末次既往治疗难治，52%的患者在首次系统性治疗后 24 个月内出现了疾病进展。

主要有效性终点为独立审查机构评估的完全缓解率[根据 NHL 标准（Cheson 2007）]。有效性结果总结见表 8。

表 8：FL 患者中的有效性总结

有效性参数	莫妥珠单抗 N=90
中位观察时间为 18.3 个月（范围：2-27 个月）。 缓解持续时间（DOR）的中位随访时间为 14.9 个月。	
客观缓解率（ORR），n（%） （95% CI）	72 (80.0) (70.3, 87.7)
完全缓解（CR），n（%） （95% CI）	54 (60.0) (49.1, 70.2)
部分缓解（PR），n（%） （95% CI）	18 (20.0) (12.3, 29.8)
缓解持续时间（DOR）¹	
发生事件的患者，n（%）	29 (40.3)
中位数，月（95% CI）	22.8 (9.7, NR)
K-M 无事件比例，%	
12 个月 （95% CI）	61.8 (50.0, 73.7)
18 个月 （95% CI）	56.9 (44.1, 69.6)

CI=置信区间；K-M=Kaplan-Meier；NR=未达到

¹ DOR 定义为从首次发生记录的 PR 或 CR 至发生记录的疾病进展或全因死亡（以先发生者为准）的时间

至首次缓解的中位时间为 1.4 个月（范围：1.1-8.9）。

基于单臂临床试验的缓解率和缓解持续时间结果附条件批准上述适应症，本适应症的常规批准将取决于后期确证性随机对照临床试验的结果。

【药理毒理】

药理作用

莫妥珠单抗是一种可结合 T 细胞的双特异性抗体，可结合 T 细胞表面表达的 CD3 受体以及淋巴瘤细胞和一些健康 B 系细胞表面表达的 CD20 受体。在体外，莫妥珠单抗可活化 T 细胞，导致促炎细胞因子释放，并诱导 B 细胞裂解。

毒理研究

遗传毒性

莫妥珠单抗尚未开展遗传毒性研究。

生殖毒性

莫妥珠单抗尚未开展专门的研究评价对生育力的影响。在性成熟食蟹猴中进行的 26 周重复给药长期毒性试验中，未见对雄性和雌性生殖器官产生不良影响。

莫妥珠单抗在非妊娠动物的研究显示，长期 B 细胞耗竭可能导致机会性感染风险增加，从而可能导致胎仔丢失。莫妥珠单抗给药相关的一过性 CRS 也可能对妊娠造成危害。

致癌性

莫妥珠单抗尚未进行致癌性研究。

【贮藏】

于 2°C~8°C 避光保存和运输，避免冷冻和振荡。

稀释后的莫妥珠单抗输注液应立即使用。如果不立即使用，稀释溶液可在 2°C~8°C 下最多冷藏 24 小时，在室温下最多保存 16 小时。给药前，请确保输注溶液已达到室温。

【包装】

1 瓶/盒

【有效期】

36 个月

【执行标准】

JS20240062

【批准文号】

国药准字 SJ20240048，国药准字 SJ20240049

附条件批准上市

【上市许可持有人】

名 称：Roche Pharma (Schweiz) AG

注册地址：Grenzacherstrasse 124, 4058 Basel, Switzerland

【生产企业】

企业名称：Genentech, Inc.

生产地址：1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, USA

【包装厂】

名 称：F. Hoffmann-La Roche AG

包装地址：Wurmisweg, Kaiseraugst, 4303, Switzerland

【境内责任人】

名 称：罗氏（上海）医药贸易有限公司

地 址：中国（上海）自由贸易试验区龙东大道 1100 号

邮政编码：201203

电 话：021-28922888

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）

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。