

核准日期：2020 年 05 月 12 日

注射用维布妥昔单抗说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告：进行性多灶性白质脑病（PML）

接受注射用维布妥昔单抗治疗的患者可能发生可导致 PML 和死亡的 JC 病毒感染（参见【注意事项】）。

【药物名称】

通用名称：注射用维布妥昔单抗

商品名称：安适利；ADCETRIS

英文名称：Brentuximab Vedotin for Injection

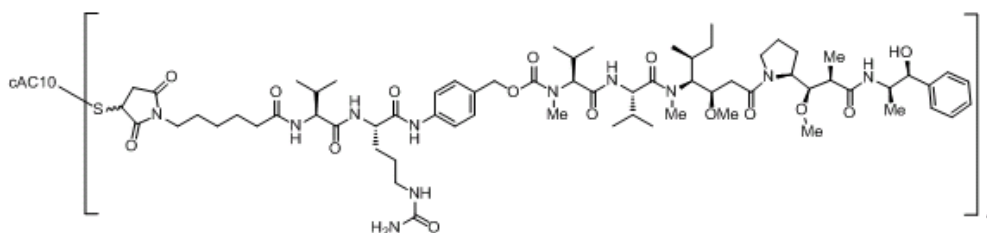
汉语拼音：Zhusheyong Weibutuoxi Dankang

【成份】

本品活性成份：维布妥昔单抗。**辅料：**柠檬酸一水合物；柠檬酸钠二水合物； α ， α -海藻糖二水合物；聚山梨酯 80。

活性成份来源：维布妥昔单抗是一种抗体偶联药物，由靶向 CD30 的单克隆抗体（通过中国仓鼠卵巢细胞重组 DNA 技术生产的重组嵌合免疫球蛋白 G1（IgG1））共价地连接抗微管药物单甲基澳瑞他汀 E（MMAE）组成。

结构式：



n=3-5

分子式： $C_{6860}H_{10532}N_{1740}O_{2168}S_{40}$

分子量： 分子量约为 153k Da

【性状】

本品为白色至类白色块状或粉末。

【适应症】

本品为靶向 CD30 的抗体偶联药物（ADC），适用于治疗以下 CD30 阳性淋巴瘤成人患者：

复发或难治性系统性间变性大细胞淋巴瘤（sALCL）；

复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤（cHL）。

【规格】

每瓶含有维布妥昔单抗 50 mg。

复溶后，每毫升溶液中含有 5 mg 维布妥昔单抗。

本品为注射用溶液浓缩粉末。

【用法用量】

维布妥昔单抗应在具有抗癌药使用经验的医师监督下使用。维布妥昔单抗不能静脉推注或快速滴注给药。只能通过专门的静脉通路给药，不可与其他药物混合。

用量

本品推荐剂量为 1.8 mg/kg，30 分钟以上静脉输注给药，每 3 周 1 次。

如果患者体重大于 100 kg，使用 100 kg 计算剂量（参见【注意事项】）。

每次给药前，应监测全血细胞计数（参见【注意事项】）。

在输注期间及输注后，应监测患者情况（参见【注意事项】）。

治疗应持续至疾病进展或出现不可耐受的毒性（参见【注意事项】）。

患有复发或难治性 cHL 或 sALCL 且疾病稳定或改善的患者应至少接受 8 个周期和至多 16 个周期（约 1 年）的治疗（参见【临床试验】）。

用法

一般注意事项

应注意妥善处理和处置抗癌药的流程。

在处理该药物的全过程中，应遵守正确的无菌技术。

复溶说明

每瓶单次必须使用 10.5 ml 注射用水复溶，终浓度为 5 mg/ml。每瓶过量灌装 10%，每瓶维布妥昔单抗含量为 55 mg，总复溶体积为 11 ml。

1. 沿瓶壁加入液体，不得直接加注于药品块状物或粉末上。
2. 轻轻旋转药瓶直至复溶。**不得振摇。**

3. 药瓶中的复溶液体应为澄清至微乳光的无色溶液, pH 终值为 6.6。
4. 应视觉检查复溶后的溶液中是否存在外来颗粒物质和/或变色。

如果观察到任何变色或颗粒物质, 应丢弃药品。

5. 复溶后, 应立即稀释至输液袋中。如未立即稀释, 则将溶液储存于 2~8℃下, 并于复溶后 24 小时内使用。不可冷冻。

输注溶液配制

从药瓶中抽取适当体积的复溶的维布妥昔单抗, 并加入至含 9 mg/ml(0.9%) 注射用氯化钠溶液的输注袋中, 使维布妥昔单抗的终浓度达到 0.4-1.2 mg/ml。推荐的稀释体积为 150 ml。也可以使用 5%注射用葡萄糖溶液或注射用乳酸林格液稀释复溶的维布妥昔单抗。

轻轻翻转输注袋, 以混合含维布妥昔单抗的溶液。**不得振摇。**

在抽出所需稀释的体积后, 药瓶中任何残留的部分必须根据当地法律法规进行丢弃。

不得向配制后的维布妥昔单抗输注溶液或静脉输注器中加入其他药物。在给药后, 应使用 9 mg/ml (0.9%) 注射用氯化钠注射液、5%注射用葡萄糖溶液、或注射用乳酸林格液冲洗输注管路。

在稀释后, 应立即以推荐的输注速率输注维布妥昔单抗溶液。

自复溶至输注的总保存时间不得超过 24 小时。

确定剂量

计算需进一步稀释的维布妥昔单抗总剂量 (ml)

$$\frac{\text{维布妥昔单抗剂量 (mg/kg)} \times \text{患者体重 (kg)}}{\text{复溶药品溶度 (5 mg/mL)}} = \text{进一步稀释的维布妥昔单抗总剂量 (ml)}$$

注: 如果患者体重超过 100 kg, 应使用 100 kg 计算剂量。最大推荐剂量为 180 mg

计算需要维布妥昔单抗药瓶总数:

$$\frac{\text{给药的维布妥昔单抗总剂量 (mL)}}{\text{每瓶总体积 (10mL/瓶)}} = \text{需要维布妥昔单抗总瓶数}$$

表 1: 体重 60 kg 至 120 kg 的患者采用 1.8 mg/kg 维布妥昔单抗的推荐剂量时的药品计算

患者体重 (kg)	总剂量 = 患者体重 × 推荐剂量 [1.8 mg/kg ^a]	需稀释的总体积 ^b = 总剂量/复溶药品溶度 [5 mg/ml]	需要药品瓶数 = 需要稀释的总体积/每瓶总体积 [10 ml/瓶]
60 kg	108 mg	21.6 ml	2.16 瓶

80 kg	144 mg	28.8 ml	2.88 瓶
100 kg	180 mg	36 ml	3.6 瓶
120 kg ^c	180 mg ^d	36 ml	3.6 瓶

- a. 降低剂量，使用 1.2 mg/kg 计算。
b. 在 150 ml 稀释液中稀释，30 分钟以上静脉输注给药，每 3 周 1 次。
c. 如果患者体重大于 100 kg，使用 100 kg 计算剂量。
d. 最大推荐剂量为 180 mg。

剂量调整

中性粒细胞减少症

如果治疗期间出现中性粒细胞减少症，应通过推迟给药进行控制。正确的给药建议见表 2（参见【注意事项】）。

表 2：中性粒细胞减少症的给药建议

中性粒细胞减少症的严重度 (体征和症状[CTCAE ^a 的简要描述])	调整给药方案
1 级 (< LLN - 1500/mm ³ < LLN - 1.5 × 10 ⁹ /L) 或 2 级 (< 1500 - 1000/mm ³ < 1.5 - 1.0 × 10 ⁹ /L)	继续使用相同剂量和给药方案
3 级 (< 1,000 - 500/mm ³ < 1.0 - 0.5 × 10 ⁹ /L) 或 4 级 (< 500/mm ³ < 0.5 × 10 ⁹ /L)	暂停给药，直至毒性恢复至 ≤ 2 级或基线水平，然后采用相同剂量和给药方案 ^b 重新开始治疗。对于出现 3 级或 4 级中性粒细胞减少症的患者，在后续周期中考虑使用 G-CSF 或 GM-CSF 支持治疗。

LLN = 正常值下限

- a. 根据美国国立癌症研究所 (NCI) 不良事件常用术语标准 (CTCAE) 3.0 版分级；参见中性粒细胞/粒细胞；
b. 发生 3 级或 4 级淋巴细胞减少症的患者可继续接受研究治疗而无需中断治疗。

周围神经病变

如果治疗期间出现周围感觉或运动神经病变或加重，正确的给药建议见表 3（参见【注意事项】）。

表 3：新发或加重的周围感觉或运动神经病变的给药建议

周围感觉或运动神经病变的严重度 (体征和症状[CTCAE ^a 的简要描述])	剂量和给药方案的调整
1 级 (感觉异常和/或反射消失，且无功能丧失)	继续使用相同剂量和给药方案
2 级 (影响功能但不影响日常生活活动) 或 3 级 (影响日常生活活动)	暂停给药，直至毒性恢复到 ≤ 1 级或基线水平，然后重新开始治疗并将剂量降至 1.2 mg/kg，最大剂量 120 mg，每 3 周一次。

4级（导致残疾的感觉神经病变，或威胁生命及导致瘫痪的运动神经病变）	停止治疗
-----------------------------------	------

^a 根据美国国立癌症研究所（NCI）不良事件常用术语标准（CTCAE）3.0 版分级；参见神经病变：运动神经；神经病变：感觉神经；和神经性疼痛。

特殊人群

肾损害

重度肾损害患者的推荐起始剂量为 1.2 mg/kg，30 分钟以上静脉输注给药，每 3 周 1 次。应该密切监测肾损害患者是否发生不良事件（参见【药代动力学】）。

肝损害

肝损害患者的推荐起始剂量为 1.2 mg/kg，30 分钟以上静脉输注给药，每 3 周 1 次。应密切监测肝损害患者是否发生不良事件（参见【药代动力学】）。

老年患者

根据群体 PK 分析（参见【药代动力学】），老年患者的安全性特征与成年患者一致，因此，65 岁及以上患者的给药建议与成年人相同。

儿童患者

尚不明确 18 岁以下儿童的安全性和疗效。临床前研究中曾观察到胸腺损伤（参见【药理毒理】）。

【不良反应】

本说明书描述了在临床研究中观察到的判断为可能由维布妥昔单抗引起的不良反应及其近似的发生率。由于临床研究是在各种不同条件下进行的，在一个临床研究中观察到的不良反应的发生率不能与另一个临床研究观察到的不良反应发生率直接比较，也可能不能反映临床实践中的实际发生率。

临床研究经验

经典型霍奇金淋巴瘤（研究 SG035-0003）

在一项单臂临床研究的 102 例 cHL 患者中，对维布妥昔单抗进行了研究，推荐起始剂量和给药方案为 1.8 mg/kg，静脉输注给药，每 3 周 1 次。中位治疗持续时间为 9 个周期（范围，1-16）（参见【临床试验】）。

5%以上的维布妥昔单抗治疗患者发生的导致推迟给药的不良反应为中性粒细胞减少（16%）和周围感觉神经病变（13%）（参见【用法用量】）。20%的维布妥昔单抗治疗患者发生导致治疗终止的不良反应。在 ≥2 例患者发生的导致治疗

终止的不良反应包括周围感觉神经病变（6%）和周围运动神经病变（3%）。25%的维布妥昔单抗治疗患者报告了严重不良反应。最常见的严重不良反应为周围运动神经病变（4%）、腹痛（3%）、肺栓塞（2%）、肺炎（2%）、气胸（2%）、肾盂肾炎（2%）和发热（2%）。

表 4： ≥10%的经典霍奇金淋巴瘤患者报告的不良反应（研究 SG035-0003）

系统器官分类 不良反应	cHL 总计 N=102 患者%		
	任何级别	3 级	4 级
血液及淋巴系统疾病			
中性粒细胞减少症*	54	15	6
贫血*	33	8	2
血小板减少*	28	7	2
淋巴结病	11	-	-
神经系统疾病			
周围感觉神经病变	52	8	-
周围运动神经病变	16	4	-
头痛	19	-	-
头晕	11	-	-
全身性疾病与给药部位情况			
疲劳	49	3	-
发热	29	2	-
寒战	13	-	-
感染和侵染			
上呼吸道感染	47	-	-
胃肠道疾病			
恶心	42	-	-
腹泻	36	1	-
腹痛	25	2	1
呕吐	22	-	-
便秘	16	-	-
皮肤和皮下组织疾病			
皮疹	27	-	-
瘙痒	17	-	-
脱发	13	-	-
盗汗	12	-	-
呼吸、胸部和纵隔疾病			
咳嗽	25	-	-
呼吸困难	13	1	-
口咽痛	11	-	-

系统器官分类 不良反应	cHL 总计 N=102 患者%		
	任何级别	3 级	4 级
肌肉骨骼与结缔组织疾病			
关节痛	19	-	-
肌痛	17	-	-
背痛	14	-	-
四肢疼痛	10	-	-
精神疾病			
失眠	14	-	-
焦虑	11	2	-
代谢及营养障碍			
食欲减退	11	-	-

未判定事件与药物暴露的因果关系。

*根据实验室值和不良反应数据得出

使用 NCI CTCAE 第 3.0 版对事件进行分级

系统性间变性大细胞淋巴瘤（研究 SG035-0004）

一项单臂临床研究中，在 58 例 sALCL 患者中，对维布妥昔单抗进行了研究，其中推荐起始剂量和给药方案为 1.8 mg/kg，静脉输注给药，每 3 周 1 次。中位治疗持续时间为 7 个周期（范围，1-16）（参见【临床试验】）。

5%以上的维布妥昔单抗治疗患者发生的导致推迟给药的不良反应为中性粒细胞减少（12%）和周围感觉神经病变（7%）（参见【用法用量】）。19%的维布妥昔单抗治疗患者发生导致治疗终止的不良反应。在 ≥2 例患者中发生的导致治疗终止的不良事件为周围感觉神经病变（5%）。41%的维布妥昔单抗治疗患者报告了严重不良反应。最常见的严重不良反应为感染性休克（3%），室上性心律失常（3%）、四肢疼痛（3%）和尿路感染（3%）。

表 5： ≥10%的系统性间变性大细胞淋巴瘤患者中报告的不良反应（研究 SG035-0004）

系统器官分类 不良反应	sALCL 总计 N=58 患者%		
	任何级别	3 级	4 级
血液及淋巴系统疾病			
中性粒细胞减少症*	55	12	9
贫血*	52	2	-

	sALCL 总计 N=58 患者%		
系统器官分类 不良反应	任何级别	3 级	4 级
血小板减少*	16	5	5
淋巴结病	10	-	-
神经系统疾病			
周围感觉神经病变	53	10	-
头痛	16	2	-
头晕	16	-	-
全身性疾病与给药部位情况			
疲劳	41	2	2
发热	38	2	-
寒战	12	-	-
疼痛	28	-	5
外周水肿	16	-	-
感染和侵袭			
上呼吸道感染	12	-	-
胃肠道疾病			
恶心	38	2	-
腹泻	29	3	-
呕吐	17	3	-
便秘	19	2	-
皮肤和皮下组织疾病			
皮疹	31	-	-
瘙痒	19	-	-
脱发	14	-	-
皮肤干燥	10	-	-
呼吸、胸部和纵隔疾病			
咳嗽	17	-	-
呼吸困难	19	2	-
肌肉骨骼与结缔组织疾病			
肌痛	16	2	-
背痛	10	2	-
四肢疼痛	10	2	2
肌肉痉挛	10	2	-
精神疾病			
失眠	16	-	-
代谢及营养障碍			
食欲减退	16	2	-
检查			
体重减轻	12	3	-

未判定事件与药物暴露的因果关系。

*根据实验室值和不良反应数据得出

使用 NCI CTCAE 第 3.0 版对事件进行分级

免疫原性

与所有治疗性蛋白相同，也有可能产生免疫原性。抗体形成的检出高度依赖于分析的敏感性和特异性。此外，分析检测中观察到的抗体（包括中和抗体）阳性发生率可能受多种因素的影响，包括检测方法、样本处理、样本采集时间、伴随药物和基础疾病。正因为存在这些原因，故将以下研究中描述的维布妥昔单抗抗体形成率与其他研究中的抗体形成率或其他产品抗体形成率进行比较可能会产生误导。

研究 SG035-0003 和研究 SG035-0004（参见【临床试验】）中 cHL 和 sALCL 患者使用敏感性电化学发光免疫测定法，每 3 周检测 1 次维布妥昔单抗的抗体。这些试验中，约 7% 的患者出现持续阳性抗体（在 2 个以上时间点检测为阳性），30% 的患者出现短暂阳性抗体（在基线后 1 或 2 个时间点检测为阳性）。在具有短暂或持续阳性抗体的所有患者中，抗 brentuximab 抗体直接针对维布妥昔单抗的抗体组分。2 例抗体持续阳性的患者（1%）发生了不良反应，与导致治疗终止的输注反应一致。总体而言，在出现持续阳性抗体的患者中观察到输注相关反应的发生率较高。

对 58 份具有抗维布妥昔单抗抗体短暂或持续阳性的患者的样本进行了检测，检测是否存在中和抗体。这些患者中，62% 的患者至少有 1 份样本为中和抗体阳性。尚不清楚抗维布妥昔单抗抗体对安全性和疗效的影响。

上市后用药经验

以下不良反应是在维布妥昔单抗上市后使用期间确定的。由于这些反应是来自上市后患者的自发报告，患者暴露量是不确定的，因此基本不能可靠的估计这些不良反应的发生频率或确定其与药物暴露的因果关系。

血液及淋巴系统疾病：发热性中性粒细胞减少症。

胃肠道疾病：急性胰腺炎和胃肠道并发症（包括致死性结局）。

肝胆系统疾病：肝毒性，表现为丙氨酸氨基转移酶（ALT）和天冬氨酸氨基转移酶（AST）升高。

感染：PML，严重感染和机会性感染。

代谢及营养障碍：高血糖。

呼吸、胸部和纵隔疾病：非感染性肺毒性，包括肺炎，间质性肺病和 ARDS（一些病例具有致死性结局）。

皮肤和皮下组织疾病：Stevens-Johnson 综合征，中毒性表皮坏死松解症，包括致死性结局。

全身性疾病和给药部位情况：外渗相关反应（局部反应包括皮肤发红、疼痛、肿胀、起泡或脱落）。

【禁忌】

对本品活性成分维布妥昔单抗或其他任何辅料过敏者禁用。

由于肺毒性，维布妥昔单抗不可与博来霉素合并使用。

【注意事项】

周围神经病变

维布妥昔单抗治疗引起的周围神经病变主要为感觉性周围神经病变。还报告过周围运动神经病变病例。维布妥昔单抗诱导的周围神经病变具有累积效应。

在维布妥昔单抗单药治疗研究中，62%的患者发生了各个级别的神经病变。任何级别事件发病时间中位数为 3 个月（范围，0~12 个月）。在发生神经病变的患者中，62%的患者完全消退，24%部分改善，14%在末次评价时无改善。从发病至消退或任何级别改善的时间中位数为 5 个月（范围，0-45 个月）。在报告神经病变的患者中，38%在末次评价时患有残留神经病变[1 级（27%），2 级（9%），3 级（2%）]。

对患者进行神经病变症状的监测，如感觉减退、感觉过敏、感觉异常、不适、烧灼感、神经性疼痛或虚弱。新发周围神经病变或周围神经病变恶化的患者可能需要推迟给药，改变剂量或终止维布妥昔单抗治疗（参见【用法用量】和【不良反应】）。

速发过敏反应和输液相关反应

在维布妥昔单抗治疗时发生的输液相关反应包括速发过敏反应。输液期间应监测患者。如果发生速发过敏反应，则应立即并永久性终止使用维布妥昔单抗，并进行适当的治疗。如果发生输液相关反应，应立即中断输液，并采取适当的治

疗。对于既往发生过输液相关反应的患者，应在后续输液前采取预防用药。预防用药包括对乙酰氨基酚、抗组胺药物和糖皮质激素。

血液毒性

维布妥昔单抗治疗后有致死性和严重的发热性中性粒细胞减少症病例的报告。可引起持续的（ ≥ 1 周）重度中性粒细胞减少症，3级或4级血小板减少症或贫血。

在维布妥昔单抗每次给药前，应监测全血细胞计数。对3级或4级中性粒细胞减少症患者应更频繁地监测。应监测患者的发热情况。如果发生3级或4级中性粒细胞减少症，考虑推迟给药、降低剂量、终止治疗或在后续维布妥昔单抗剂量治疗时进行G-CSF预防（参见【用法用量】）。

严重感染和机会性感染

在接受维布妥昔单抗治疗的患者中有报告严重感染和机会性感染，如肺炎、菌血症和败血症，或感染性休克（包括致死性结局）。治疗期间，应密切监测患者可能出现的细菌、真菌或病毒感染。

肿瘤溶解综合征

肿瘤增殖迅速和肿瘤负荷高的患者发生肿瘤溶解综合征的风险较高。应密切监测并采取适当的措施。

重度肾损害患者的毒性增加

重度肾损害患者发生 ≥ 3 级不良反应和死亡的频率高于肾功能正常的患者。由于MMAE暴露量较高，重度肾损害患者发生 ≥ 3 级不良反应的频率可能高于肾功能正常的患者。重度肾损害[肌酐清除率（CrCL） $< 30\text{ml/min}$]患者避免使用维布妥昔单抗。

中度或重度肝损害患者的毒性增加

中度和重度肝损害患者发生 ≥ 3 级不良反应和死亡的频率高于肝功能正常的患者。中度（Child Pugh B级）或重度（Child Pugh C级）肝损害患者避免使用维布妥昔单抗治疗。

肝毒性

接受维布妥昔单抗治疗的患者曾报告严重的肝毒性病例，包括致死性结局。此类病例与肝细胞损伤一致，包括转氨酶和/或胆红素升高。在维布妥昔单抗首

次给药后或维布妥昔单抗再治疗后发生此类事件。既存肝病、基线肝酶升高和合并用药也可能增高肝毒性风险。应监测肝酶和胆红素。出现新发肝毒性、肝毒性恶化或复发性肝毒性的患者可能需要延迟给药、调整剂量或终止维布妥昔单抗给药。

进行性多灶性白质脑病

在使用维布妥昔单抗治疗的患者中，John Cunningham 病毒（JCV）感染可导致进行性多灶性白质脑病（PML），并可诱发死亡。维布妥昔单抗治疗开始后，首次症状发作时间不同，部分病例发生于初始暴露后 3 个月内。除维布妥昔单抗治疗外，其它可能的诱发因素包括既往治疗和可能导致免疫抑制的基础疾病。在出现新发中枢神经系统异常体征和症状的患者中，考虑诊断 PML。任何疑似 PML 病例暂停维布妥昔单抗给药，如果可疑 PML，暂停给药。如果确诊为 PML，终止维布妥昔单抗给药。

肺毒性

已经报告了非感染性肺毒性事件，包括肺炎、间质性肺病和急性呼吸窘迫综合征（ARDS），部分病例具有致死性结局。应监测患者是否出现肺毒性的体征和症状，包括咳嗽和呼吸困难。如果出现新发肺部症状或肺部症状恶化，在评价期间暂停维布妥昔单抗给药，直至症状改善。

严重皮肤反应

在维布妥昔治疗时报告过 Stevens-Johnson 综合征（SJS）和中毒性表皮坏死松解症（TEN），包括致死性结局。若发生 SJS 或 TEN，终止维布妥昔单抗给药，并应提供适当医学治疗。

胃肠道并发症

接受维布妥昔单抗治疗的患者曾报告急性胰腺炎，包括致死性结局。其他致死性和严重胃肠道（GI）并发症包括穿孔、出血、糜烂、溃疡、肠梗阻、小肠结肠炎、中性粒细胞减少性结肠炎。既存 GI 受累的淋巴瘤可能增加穿孔风险。如果新发 GI 症状或 GI 症状恶化，包括重度腹痛，立即进行诊断评估，并对患者进行适当治疗。

高血糖

已在维布妥昔单抗治疗患者中报告严重的高血糖事件，如新发的高血糖症，

原有症状恶化的糖尿病和酮症酸中毒（包括致命结局）。在维布妥昔单抗单药疗法的研究中，8%的患者出现任何级别的高血糖，6%的患者出现3级或4级高血糖。任何级别、3级或4级发病时间中位数为1个月（范围0-10）。高血糖多发出现在高体重指数或糖尿病患者身上。监测血糖，如出现高血糖进展，按临床所示服用抗高血糖药物。

胚胎-胎儿毒性

根据作用机制和在动物中的结果，若对妊娠女性给药，维布妥昔单抗会对胎儿造成伤害。尚没有在妊娠女性中开展充分的、对照良好的维布妥昔单抗研究。维布妥昔单抗在母体暴露的动物造成胚胎-胎儿毒性，包括显著降低胚胎活力和胎儿畸形，其与1.8mg/kg，每3周1次的临床剂量相似。

告知有生育能力的女性，在维布妥昔单抗治疗期间及维布妥昔末次给药后至少6个月内，应避免妊娠。如在妊娠期间使用了维布妥昔单抗或是患者在维布妥昔单抗治疗期间妊娠，应告知患者对胎儿的潜在风险。

辅料中的钠盐

该药物中每剂最多含2.1 mmol (或47 mg)钠盐。患者应当考虑控制钠饮食。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

育龄期妇女

在维布妥昔单抗治疗期间以及治疗结束6个月内，育龄期妇女应采用两种有效的避孕方法。

妊娠

目前尚无妊娠妇女使用维布妥昔单抗的数据。动物研究已经表明维布妥昔单抗具有生殖毒性（参见【药理毒理】）。

在妊娠过程中，不得使用维布妥昔单抗，除非对母亲的益处远大于对胎儿的潜在风险。如果妊娠妇女需要治疗，应明确告知其对胎儿的潜在风险。

请参见以下生育能力部分对男性伴侣使用维布妥昔单抗治疗的妇女的建议。

哺乳

尚不清楚维布妥昔单抗或其代谢产物是否会分泌进入人乳汁。

无法排除对新生儿/婴儿的风险。

考虑到对幼儿哺乳的潜在风险以及对母体的治疗益处，应决定是否停止哺乳

或停止/放弃治疗。

生育能力

在临床前研究中，维布妥昔单抗治疗引起了睾丸毒性，并可影响男性生育能力。MMAE 已经表明具有非整倍体诱发效应（参见【药理毒理】）。因此，建议使用该药物治疗的男性在治疗前冷冻精子样本并储存。也建议使用该药物治疗的男性治疗期间以及末剂给药后至少 6 个月内不要生育后代。

【儿童用药】

尚不明确 18 岁以下儿童的安全性和疗效。

【老年用药】

根据群体 PK 分析（参见【药代动力学】），老年患者的安全性特征与成年患者一致，因此，65 岁及以上患者的给药建议与成年人相同。

【药物相互作用】

与 CYP3A4 途径代谢的药物的相互作用（CYP3A4 抑制剂/诱导剂）。

同时使用维布妥昔单抗与强效 CYP3A4 和 P-gp 抑制剂酮康唑可提高抗微管药物 MMAE 暴露量约 73%，并且不会影响改变维布妥昔单抗的血浆暴露量。因此，同时使用维布妥昔单抗和强效 CYP3A4 和 P-gp 抑制剂可能会提高中性粒细胞减少症的发生率。如果出现中性粒细胞减少症，请参见表 2：中性粒细胞减少症的给药建议（参见【用法用量】）。

同时使用维布妥昔单抗与强效 CYP3A4 诱导剂利福平对维布妥昔单抗的血浆暴露量没有影响；尽管 PK 数据有限，与利福平共同使用可降低血浆中 MMAE 可测的代谢物浓度。

同时使用维布妥昔单抗与 CYP3A4 底物咪达唑仑时对咪达唑仑的代谢没有影响；因此预计维布妥昔单抗不会影响经 CYP3A4 酶代谢药物的暴露量。

【药物过量】

尚无维布妥昔单抗过量的解毒剂。在发生过量的情况下，应密切监测患者是否发生不良反应，尤其是中性粒细胞减少症，并给予支持性治疗（参见【注意事项】）。

【临床试验】

经典型霍奇金淋巴瘤：研究 SG035-0003

一项关键性、开放、单臂、多中心研究在 102 例患有复发或难治性 cHL 的患者中评估了维布妥昔单抗单药治疗的疗效和安全性。关于基线患者的情况和疾病特征的总结，见表 6。

表 6: II 期研究中复发或难治 cHL 基线患者的情况和疾病特征的总结

患者特征	N = 102
年龄中位值, 岁 (范围)	31 岁 (15-77)
性别	48 例男性 (47%) /54 例女性 (53%)
ECOG 状态	
0	42 (41%)
1	60 (59%)
既往 ASCT	102 (100%)
既往化疗	3.5 (1-13)
自 ASCT 至首次移植后复发的时间	6.7 个月 (0-131)
组织学证实表达 CD30 的疾病	102 (100%)
疾病特征	
一线治疗原发性耐药	72 (71%)
既往治疗耐药	43 (42%)
基线 B 症状	35 (33%)
初期诊断 III 期	27 (26%)
初期诊断 IV 期	20 (20%)

^a 原发性难治性 cHL 是指无法达到完全缓解、或在完成一线治疗的 3 个月内发生进展。

18 例 (18%) 患者接受了 16 个周期的维布妥昔单抗治疗，中位周期数是 9 (范围从 1 至 16)。

独立审查机构 (IRF) 根据恶性淋巴瘤缓解修订标准 (Cheson, 2007) 评估了维布妥昔单抗治疗的反应。通过胸部、颈部、腹部和盆腔的螺旋 CT; PET 扫描和临床数据评估了治疗反应。在第 2、4、7、10、13 和 16 周期评估了治疗反应，并在第 4 和 7 周期进行了 PET 扫描。

根据 IRF 评估，客观缓解率 (ORR) 为 75% (102 例意向性治疗 [ITT] 组患者中的 76 例)，并且 94% 的患者实现肿瘤减小。完全缓解率 (CR) 为 33% (102 例 ITT 组患者中的 34 例)。中位总生存期 (OS) 为 40.5 个月 (从第一次给药到中位随访时间 (至死亡或最后一次联系) 为 35.1 个月 (范围从 1.8 个月至 72.9+ 个月)。5 年总生存率估计值为 41% (95% CI [31%, 51%])。研究者评估大体与独立审查一致。在治疗的患者中，8 例缓解的患者继续接受了异体干细胞移植。更多疗效结果，见表 7。

表 7：在复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤患者中使用 1.8 mg/kg 维布妥昔单抗每 3 周给药 1 次治疗的疗效结果

最佳临床反应 (N = 102)	IRF N (%)	95% CI
客观缓解率 (CR + PR)	76 (75)	64.9, 82.6
完全缓解 (CR)	34 (33)	24.3, 43.4
部分缓解 (PR)	42 (41)	NA
疾病控制率 (CR + PR + SD)	98 (96)	90.3, 98.9
缓解持续时间	根据 IRF 判断的中位值	95% CI
客观缓解率 (CR + PR) ^a	6.7 个月	3.6, 14.8
完全缓解 (CR)	27.9 个月	10.8, NE ^b
总生存期		95%CI
中位值	40.5 个月	28.7, 61.9
5 年 OS 率的估计值	41%	31%, 51%

^a DOR 的范围是 1.2+个月至 43+个月，根据 IRF 判断的达到客观缓解 (OR) 的患者的中位随访时间是 9.0 个月。

^b 无法估计

一项探索性的患者自身分析显示，SG035-0003 临床研究接受维布妥昔单抗治疗的 cHL 患者中约 64% 的患者无进展生存期 (PFS) 高于其最近一次的既往治疗，即获得更好的临床获益。

在 35 例 (33%) 基线患有 B 症状的患者中，27 例 (77%) 患者从接受维布妥昔单抗治疗开始至 0.7 个月的中位时间时所有 B 症状均得到缓解。

非干细胞移植 (SCT) 候选患者的 cHL 患者数据：研究 C25007

在既往至少接受一次化疗方案且开始维布妥昔单抗治疗时不适合进行 SCT 或多药化疗的复发或难治性 cHL 患者 (n=60) 中进行一项 4 期的单臂研究。治疗周期中位数为 7 (范围为 1 至 16 个周期)。患者接受维布妥昔单抗 1.8 mg/kg 给药，每 3 周 1 次。根据 IRF，ITT 人群的客观缓解率 (ORR) 为 50% (95% CI, 37; 63%)。7 例患者 (12%) 曾报告 CR 的最佳总体缓解；23 例患者 (38%) 报告 PR 的最佳总体缓解。在 30 例患者中，至缓解的中位时间 (定义为从首剂给药至最早发生 PR 或 CR 的时间) 为 6 周 (范围为 5 至 39 周)。至最佳总体缓解的中位时间 (定义为从首剂给药至临床最佳 CR 或 PR 缓解的时间) 为 11 周 (范围为 5 至 60 周)。28 例患者 (47%) 在接受中位数为 7 个周期 (范围为 4-16 个周期) 的维布妥昔单抗治疗后继续接受 SCT。未接受后续 SCT 的 32 例患者 (53%) 也接受了中位数为 7 个周期 (范围为 1-16 个周期) 的维布妥昔单抗治疗。

在研究的 60 例患者中，49 例患者 (82%) 接受 >1 次既往癌症相关治疗，11

例患者（18%）接受 1 次既往癌症相关治疗。根据 IRF，接受>1 次既往癌症相关治疗的患者的 ORR 为 51%（95% CI [36%, 66%]），接受 1 次既往癌症相关治疗的患者的 ORR 为 45%（95% CI [17%, 77%]）。接受>1 次既往癌症相关治疗的患者中 6 例患者（12%）报告 CR 的最佳总体缓解；19 例患者（39%）报告 PR 的最佳总体缓解。至于接受 1 次既往癌症相关治疗的患者，1 例患者（9%）报告 CR，4 例患者（36%）报告 PR。在接受>1 次 1 线既往治疗的 49 例患者中，22 例患者（45%）接受后续 SCT；在接受 1 次既往治疗的 11 例患者中，6 例患者（55%）接受后续 SCT。

还收集了 I 期剂量递增和临床药理学研究中的患者（n=15）以及 NPP 项目中未接受 ASCT 但接受维布妥昔单抗 1.8 mg/kg 每 3 周给药 1 次的复发或难治性 cHL 患者（n=26）的数据。

基线患者特征显示，在维布妥昔单抗首剂给药前，既往多个化疗方案（中位数为 3 个，范围为从 1 至 7）失败。初次诊断时 59% 的患者患有晚期疾病（III 或 IV 期）。

这些 I 期研究和 NPP 经验的结果表明，在既往未接受 ASCT 的复发或难治性 cHL 患者中，根据研究者评估得出的客观缓解率为 54%，在接受中位数为 5 个周期的维布妥昔单抗治疗后完全缓解率为 22%，说明这些患者达到具有临床意义的缓解。

系统性间变性大细胞淋巴瘤：研究 SG035-0004

在一项开放、单臂、多中心研究中评估维布妥昔单抗单药在 58 例复发或难治性 sALCL 患者的疗效和安全性。关于基线患者的情况和疾病特征的总结，见下列表 8。

表 8：在复发或难治性 sALCL 的 II 期研究中基线患者的情况和疾病特征的总结

患者特征	N = 58
年龄中位值，岁（范围）	52 岁（14-76）
性别	33 例男性（57%）/25 例女性（43%）
ECOG 状态 ^a	
0	19（33%）
1	38（66%）
既往 ASCT	15（26%）
既往化疗（范围）	2（1-6）
组织学证实表达 CD30 的疾病	57（98%）

间变性淋巴瘤激酶（ALK）-阴性的疾病	42（72%）
疾病特征	
一线治疗原发性耐药 ^b	36（62%）
既往治疗耐药	29（50%）
既往治疗复发	29（50%）
基线 B 症状	17（29%）
初期诊断 III 期	8（14%）
初期诊断 IV 期	21（36%）

a. 1 例患者基线 ECOG 状态评分为 2，研究方案禁止，并且由于不符合入选标准而剔除。

b. 原发性难治性 sALCL 是指无法达到完全缓解、或在完成一线治疗的 3 个月内发生进展。

自初始 sALCL 诊断至首剂维布妥昔单抗治疗时间的中位值为 16.8 个月。

10 例患者（17%）接受了 16 个周期的治疗；治疗周期数的中位值为 7（范围为 1 至 16）。

独立审查机构（IRF）根据恶性淋巴瘤缓解修订标准（Cheson, 2007）评估了维布妥昔单抗治疗的反应。通过胸部、颈部、腹部和盆腔的螺旋 CT；PET 扫描和临床数据评估了治疗反应。在第 2、4、7、10、13 和 16 周期评估了治疗反应，并在第 4 和 7 周期进行了 PET 扫描。

根据 IRF 评估 ORR 为 86%（ITT 汇总 50/58 例患者）。CR 为 59%（ITT 集中 34/58 例患者），97% 的患者实现肿瘤减小（任何程度）。第 5 年时估计的总体生存率为 60%（95% CI: [47%, 73%]）。从首剂给药开始的中位观察时间（至死亡或末次联系的时间）为 71.4 个月。研究者评估结果通常和扫描的独立审查结果一致。在接受治疗的患者中，9 例缓解患者接受了异体干细胞移植（SCT），9 例缓解患者接受了自体 SCT。进一步疗效结果，请参见表 9 和图 1。

表 9：在复发或难治性 sALCL 患者中使用 1.8 mg/kg 维布妥昔单抗每 3 周给药一次治疗的疗效结果

最佳临床反应（N = 58）	IRF N (%)	95% CI
客观缓解率（CR + PR）	50（86）	74.6, 93.9
完全缓解（CR）	34（59）	44.9, 71.4
部分缓解（PR）	16（28）	NA
疾病控制率（CR + PR + SD）	52（90）	78.8, 96.1
缓解持续时间	根据 IRF 评估的中位值	95% CI
客观缓解率（CR + PR） ^a	13.2	5.7, 26.3
完全缓解（CR）	26.3	13.2, NE ^b
无进展生存期	根据 IRF 评估的中位值	95% CI

中位数	14.6	6.9, 20.6
总生存期	中位值	95%CI
中位值	未达到 ^c	21.3, NE ^b

a. DOR 的范围是 0.1 个月至 39.1+个月，根据 IRF 判断的达到客观缓解（OR）的患者从首剂开始的中位随访时间是 15.5 个月。

b. 无法估计。

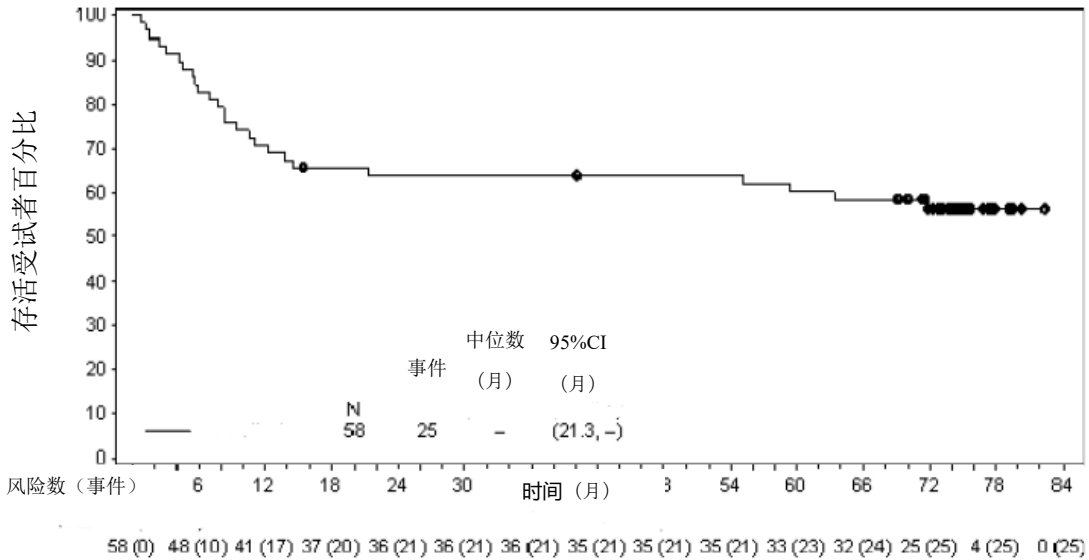


图 1 : OS 的 Kaplan-Meier 曲线

一项探索性患者自身分析表明在 SG035-0004 的临床研究中，大约有 69% 使用维布妥昔单抗治疗的 sALCL 患者与其最近一次既往治疗时相比，无进展生存期（PFS）更长，即取得更好的临床获益。

在 17 例（29%）基线患有 B 症状的患者中，14 例（82%）患者从使用维布妥昔单抗开始在 0.7 个月的中位时间时所有 B 症状均得到缓解。

【药理毒理】

药理作用

作用机制：

CD30 是肿瘤坏死因子受体家族的成员。CD30 在 cHL 中的 sALCL 细胞和霍奇金 Reed-Sternberg（HRS）细胞表面表达，在其它 T 细胞淋巴瘤中表达有差异，在健康组织和细胞上表达有限。体外数据提示，CD30-CD30L 结合的信号转导可能影响细胞存活和增殖。

维布妥昔单抗是一种 ADC。该抗体为抗 CD30 的嵌合 IgG1，小分子 MMAE 是微管破坏剂，MMAE 通过连接物共价结合到抗体上。临床数据显示维布妥昔

单抗的抗癌活性是由 ADC 结合到表达 CD30 的细胞上，随后内化 ADC-CD30 复合物，通过蛋白酶切作用释放 MMAE。MMAE 结合微管蛋白，破坏细胞内的微管网络，随后诱导细胞周期停滞和细胞凋亡。此外，体外数据提供了抗体依赖性细胞吞噬作用（ADCP）的证据。

毒理研究

遗传毒性

大鼠骨髓微核试验中，MMAE 可引起非整倍体，提示其具有遗传毒性。该作用与 MMAE 作为微管破坏剂的药理作用一致。Ames 试验和 L5178Y 小鼠淋巴瘤正向突变试验中 MMAE 未见致突变性。

生殖毒性

尚未进行维布妥昔单抗或 MMAE 的生育力研究。但是，大鼠重复给药毒性试验结果显示维布妥昔单抗可能会损害雄性动物的生殖功能和生育力。在为期 4 周的大鼠重复给药毒性试验中，每周 1 次给予剂量为 0.5mg/kg、5mg/kg 或 10mg/kg 的维布妥昔单抗，观察到生精小管变性、塞尔托利细胞空泡化、精子生成减少和无精。动物不良效应主要见于 5mg/kg 和 10mg/kg 的维布妥昔单抗。这些剂量分别约为人推荐剂量 1.8 mg/kg 的 3 倍和 6 倍（以体重计）。

在胚胎-胎仔发育研究中，妊娠大鼠于器官形成期（妊娠第 6 天和第 13 天各 1 次）静脉给予维布妥昔单抗 0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg 或 10mg/kg。3 和 10mg/kg 组动物中观察到药物诱导的胚胎-胎仔毒性，包括早期吸收增加（≥99%）、着床后丢失（≥99%）、活胎数减少和外观畸形（即脐疝和后肢旋转异常）。给予维布妥昔单抗 3mg/kg 的动物全身暴露量与接受推荐剂量 1.8 mg/kg、每 3 周 1 次的 cHL 或 sALCL 患者大致相同。

致癌性

尚未进行维布妥昔单抗或 MMAE 的致癌性研究。

【药代动力学】

通过 I 期研究和对 314 例患者的数据进行人群药代动力学分析来评估维布妥昔单抗的药代动力学。在所有的临床研究中，维布妥昔单抗均采用静脉输注的方式。

吸收和生物利用度

通常在输注结束或最接近输注结束的采样时间点可观察到维布妥昔单抗 ADC 的最高浓度。还观察到 ADC 的血清浓度呈多指数性递减，终末半衰期约为 4 至 6 天。暴露量与剂量大致成正比。在每 3 周一次多剂量给药后，观察到 ADC 累积很少或无累积。在 I 期研究中，在 1.8 mg/kg 单次给药后，ADC 的 C_{max} 和 AUC 分别约为 31.98 $\mu\text{g/ml}$ 和 79.41 $\mu\text{g/ml}\times\text{天}$ 。

MMAE 是维布妥昔单抗的主要代谢产物。在 I 期研究中，在 1.8 mg/kg ADC 单次给药后，MMAE 的 C_{max} 、AUC 和 T_{max} 中位数分别约为 4.97 ng/ml、37.03 ng/ml \times 天和 2.09 天。在维布妥昔单抗多剂量给药后，观察到后续剂量给药后 MMAE 的暴露量降低，约为首剂给药后暴露量的 50%至 80%。MMAE 主要进一步代谢为具有同等效力的代谢产物；但是，其暴露量比 MMAE 低一个数量级。因此，不可能对 MMAE 的全身效应产生任何实质作用。

在第一周期，MMAE 暴露量较高与中性粒细胞绝对数减少有关。

分布

在体外研究中，MMAE 与人血清血浆蛋白结合率的范围为 68-82%。MMAE 置换高蛋白结合率药物或被高蛋白结合率药物置换的可能性均较小。在体外研究中，MMAE 为 P-gp 底物，但在临床使用浓度上非 P-gp 抑制剂。

在人体中，ADC 的平均稳态分布容积约为 6-10L。根据人群体 PK 估测，MMAE 的表观分布容积（VM 和 VMP）分别为 7.37 L 和 36.4 L。

代谢

据预测，ADC 作为带有循环或消除的氨基酸成份的蛋白质被分解。

动物和人体的体内研究数据显示，维布妥昔单抗释放 MMAE 后，仅很小比例的 MMAE 发生代谢。尚未在人血浆中检测到 MMAE 代谢产物的水平。至少一种 MMAE 的代谢产物在体外具有活性。

MMAE 是 CYP3A4 的底物，也可能是 CYP2D6 的底物。体外研究数据表明，MMAE 的主要代谢途径为 CYP3A4/5 氧化。使用人肝脏微粒体进行的体外研究显示，MMAE 在远高于临床使用浓度的条件下仅抑制 CYP3A4/5。MMAE 不会抑制其他同工酶。

在人肝细胞的原代培养中，MMAE 对各种主要 CYP450 酶均无诱导作用。

排泄

ADC 通过分解作用而被消除，估计 CL 和半衰期分别为 1.457 L/天和 4-6 天。

MMAE 的消除受 ADC 释放率的限制，通常表观 CL 和半衰期分别为 19.99 L/天和 3-4 天。

在接受 1.8 mg/kg 剂量维布妥昔单抗治疗的患者中进行了药物排泄的研究。在维布妥昔单抗输注时，约 24%给药总剂量的 MMAE (ADC 的一部分) 在 1 周内由尿液和粪便回收。在回收的 MMAE 中，约 72%通过粪便回收。少量 MMAE (28%) 通过尿液排泄。

特殊人群药代动力学

群体 PK 分析表明基线血清白蛋白浓度是 MMAE 清除的重要协变量。分析显示 MMAE 的清除率在血清白蛋白浓度低于 3.0 g/dl 的患者中比血清白蛋白浓度在正常范围内的患者低 2 倍。

肝损害

一项研究评价了轻度 (Child-Pugh A; n=1)、中度 (Child-Pugh B; n=5) 和重度 (Child-Pugh C; n=1) 肝损害患者接受维布妥昔单抗 1.2 mg/kg 给药后维布妥昔单抗和 MMAE 的 PK。与肝功能正常的患者相比，肝损害患者 MMAE 暴露量增加约 2.3 倍 (90% CI 1.27-4.12 倍)。

肾损害

一项研究评价了轻度 (n=4)、中度 (n=3) 和重度 (n=3) 肾损害患者接受维布妥昔单抗 1.2 mg/kg 给药后维布妥昔单抗和 MMAE 的药代动力学。与肾功能正常的患者相比，重度肾损害患者 MMAE 暴露量增加约 1.9 倍 (90% CI 0.85-4.21 倍) (肌酐清除率<30 ml/min)。在轻度或中度肾损害患者中未观察到任何影响。

老年患者

通过几项研究来评估维布妥昔单抗的群体药代动力学，包括来自 380 例最高年龄为 87 岁的患者的数据 (34 例患者年龄≥65-<75 和 17 例患者年龄≥75 岁)。研究年龄对药代动力学的影响，发现其并非是一个重要的协变量 (参见【用法用量】)。

【贮藏】

2~8°C 避光保存，不可冷冻。并将药瓶保存于原包装盒中，避光。

在复溶/稀释后，应立即使用本品。若不能及时使用，应将复溶/稀释后的溶液保存于2°C ~ 8°C，最长可保存24个小时。

【包装】

1 瓶/盒。

配有胶塞（丁基橡胶）和密封盖（铝/塑料）的 I 型玻璃瓶，装有 50 mg 维布妥昔单抗。

【有效期】 48 个月。

【执行标准】

进口药品注册标准：JS20130073

【批准文号】

进口药品注册证号：S20200008

【上市许可持有人】

名称：Takeda Pharma A/S

地址：Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, Denmark

【生产企业】

名称：BSP Pharmaceuticals S.p.A

地址：Via Appia Km 65, 561, Latina Scalo (LT) 04013, Italy

【国内联系机构】

名称：武田药品（中国）有限公司

地址：江苏省泰州市药城大道 836 号

邮编：225300

电话：400-069-0980

传真：0523-86201595