

核准日期：2006 年 10 月 13 日

修改日期：2007 年 05 月 10 日

2007 年 11 月 12 日

2008 年 06 月 03 日

2008 年 11 月 14 日

2009 年 03 月 09 日

2009 年 06 月 17 日

2009 年 07 月 30 日

2010 年 02 月 26 日

2010 年 05 月 21 日

2011 年 03 月 30 日

2012 年 01 月 04 日

2012 年 04 月 12 日

2012 年 05 月 17 日

2012 年 08 月 24 日

2013 年 07 月 11 日

2013 年 10 月 16 日

2014 年 07 月 22 日

2015 年 02 月 15 日

2016 年 03 月 17 日

# 利妥昔单抗注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

## 【药品名称】

通用名称：利妥昔单抗注射液

商品名称：美罗华<sup>®</sup> MabThera<sup>®</sup>

英文名称：Rituximab Injection

汉语拼音：Lituoqi Dankang Zhusheye

### 【成份】

本品主要活性成分为重组利妥昔单抗

辅料包括枸橼酸钠，聚山梨醇酯 80，氯化钠和注射用水。

### 【性状】

澄清至乳光，无色至淡黄色液体。

### 【适应症】

本品适用于：

复发或耐药的滤泡性中央型淋巴瘤（国际工作分类 B、C 和 D 亚型的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤）的治疗。

先前未经治疗的 CD20 阳性 III-IV 期滤泡性非霍奇金淋巴瘤，患者应与化疗联合使用。

CD20 阳性弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤（DLBCL）应与标准 CHOP 化疗（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）8 个周期联合治疗。

### 【规格】

100 毫克/10 毫升

500 毫克/50 毫升

### 【用法用量】

#### *用法和使用说明*

在无菌条件下抽取所需剂量的利妥昔单抗，置于无菌无致热源的含 0.9% 生理盐水或 5% 葡萄糖溶液的输液袋中，稀释到利妥昔单抗的浓度为 1mg/ml。轻柔的颠倒注射袋使溶液混合并避免产生泡沫。由于本品不含抗微生物的防腐剂或抑菌制剂，必须检查无菌技术。静脉使用前应观察注射液有无微粒或变色。

利妥昔单抗稀释后通过独立的不与其他药物混用的输液管静脉滴注，适用于不卧床患者的治疗。

利妥昔单抗的治疗应在具有完备复苏设备的病区内进行，并在有经验的肿瘤医师或血液科医

师的直接监督下进行。对出现呼吸系统症状或低血压的患者至少监护 24 小时。

每名患者均应被严密监护，监测是否发生细胞因子释放综合征（见【**注意事项**】）。对出现严重反应的患者，特别是有严重呼吸困难，支气管痉挛和低氧血症的患者应立即停止滴注。还应该评估患者是否出现肿瘤溶解综合征，例如可以进行适当的实验室检查。预先存在肺功能不全或肿瘤肺浸润的患者必须进行胸部 X 线检查。所有的症状消失和实验室检查恢复正常后才能继续滴注，此时滴注速度不能超过原滴注速度的一半。如再次发生相同的严重不良反应，应考虑停药。

利妥昔单抗绝不能未稀释就静脉滴注，制备好的注射液也不能用于静脉推注。

### **滤泡性非霍奇金淋巴瘤**

每次滴注利妥昔单抗前应预先使用解热镇痛药（例如扑热息痛）和抗组胺药（例如苯海拉明）。还应该预先使用糖皮质激素，尤其如果所使用的治疗方案不包括皮质激素。

#### **初始治疗**

作为成年病人的单一治疗药，推荐剂量为  $375 \text{ mg/m}^2 \text{ BSA}$ （体表面积），静脉给入，每周一次，22 天的疗程内共给药 4 次。

本品联合化疗用于初治滤泡性淋巴瘤患者的推荐剂量为：每疗程  $375 \text{ mg/m}^2$  体表面积，使用 8 个疗程。

每次先静脉输注化疗方案中的糖皮质激素，然后在每疗程的第 1 天给药。

#### **复发后的再治疗**

首次治疗后复发的患者，再治疗的剂量是  $375 \text{ mg/m}^2 \text{ BSA}$ ，静脉滴注 4 周，每周一次（参见【**临床试验**】，每周 1 次，连续 4 周）。

### **弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤**

每次滴注利妥昔单抗前应预先使用解热镇痛药（例如扑热息痛）和抗组胺药（例如苯海拉明）。还应该预先使用糖皮质激素，尤其如果所使用的治疗方案不包括皮质激素。

利妥昔单抗应与 CHOP 化疗联合使用。推荐剂量为  $375 \text{ mg/m}^2 \text{ BSA}$ ，每个化疗周期的第一天使用。化疗的其它组分应在利妥昔单抗应用后使用。

#### **初次滴注**

推荐起始滴注速度为  $50 \text{ mg/h}$ ；最初 60 分钟过后，可每 30 分钟增加  $50 \text{ mg/h}$ ，直至最大速度  $400 \text{ mg/h}$ 。

以后的滴注

利妥昔单抗滴注的开始速度可为 100 mg/h ,每 30 分钟增加 100 mg/h ,直至最大速度 400 mg/h。

治疗期间的剂量调整

不推荐利妥昔单抗减量使用。利妥昔单抗与标准化疗合用时，标准化疗药剂量可以减少。

【不良反应】

国外不良反应

血液肿瘤临床试验经验

利妥昔单抗单药或与化疗联用的不良反应（ADRs）发生率见下表，数据来源于临床试验。包括单组研究的不良反应或至少一个主要随机临床试验中试验组与对照组相比发生率至少差 2% 的不良反应。根据任一主要临床试验中发生率最高的不良反应对其进行合理分类，详见下表。各组不良反应按照严重程度降序排列。发生率定义为：很常见，<sup>3</sup> 1/10；常见，<sup>3</sup> 1/100--<1/10；不常见，<sup>3</sup> 1/1000--<1/100。

利妥昔单抗单药治疗/维持治疗

下表 1 的不良反应来自于多个利妥昔单抗单组研究 ,包括 356 例低度恶性或滤泡型淋巴瘤患者，接受每周一次利妥昔单抗单药治疗或再治疗（见【临床试验】）。表格还包括了 671 例滤泡性淋巴瘤患者接受利妥昔单抗维持治疗的数据 ,患者接受 R-CHOP、R-CVP 或 R-FCM 方案诱导治疗，缓解后继续为期 2 年的利妥昔单抗维持治疗（见【临床试验】）。单药治疗后 12 个月或利妥昔单抗维持治疗后 1 个月的不良反应都进行报告。

表 1. 临床试验中，低度或滤泡型淋巴瘤患者接受利妥昔单抗单药治疗（N=356）或利妥昔单抗维持治疗（N=671）的不良反应概况

器官系统分类	很常见 (≥ 10%)	常见 (≥1% - < 10%)	不常见 (≥0.1% - < 1%)
感染	细菌感染 ,病毒 毒感染	败血症、+肺炎、+发热性感染、 +带状疱疹、+呼吸道感染、霉 菌感染、病因未明的感染	
血液和淋巴系统异常	中性粒细胞 减少症、白细 胞减少症	贫血、血小板减少症	凝血异常、一过性再生障碍 性贫血、溶血性贫血、淋巴 结病
免疫系统异常	血管性水肿	超敏反应	
代谢紊乱和营养不良		高血糖、体重减轻、外周性 水肿、面部水肿、LDH 升高、	

		低钙血症	
精神异常			抑郁症、神经过敏
神经系统异常		感觉异常、感觉迟钝、精神激动、失眠、血管舒张、头晕、焦虑	味觉障碍
眼部异常		异常流泪、结膜炎	
耳部及迷路异常		耳鸣、耳痛	
心脏疾病		+心肌梗死、心率失常、+房颤、心动过速、+心脏疾患	+左室衰竭、+室上性心动过速、+室性心动过速、+心绞痛、+心肌缺血、心动过缓
血管紊乱		高血压、体位性低血压、低血压	
呼吸系统、胸廓和纵隔异常		支气管痉挛、呼吸系统疾病、胸痛、呼吸困难、咳嗽、鼻炎	哮喘、梗阻性细支气管炎、肺部异常、低氧血症
胃肠道异常	恶心	呕吐、腹泻、腹痛、吞咽困难、口腔炎、便秘、消化不良、食欲不振、咽喉刺激	腹部膨隆
皮肤和皮下组织异常	皮肤瘙痒、皮疹	荨麻疹、+脱发症、多汗、盗汗	
肌肉骨骼系统、结缔组织和骨骼异常		肌张力过强、肌肉痛、关节痛、背痛、颈部痛、疼痛感	
全身性疾病和给药部位异常	发热、寒战、虚弱、头痛	肿瘤疼痛、颜面潮红、不适感、寒症	输注部位疼痛
实验室检查结果	IgG 水平降低		

各项发生率的计算是基于所有等级的不良反应（从轻度至重度），但标记“+”项目的发生率仅包括重度反应（≥3 度 NCI 常见毒性评价标准）。仅报告各临床试验中发生率最高的不良反应。

#### 利妥昔单抗联合化疗用于 NHL 和 CLL

下表 2 所列不良反应来自于对照的临床试验中的利妥昔单抗治疗组，是在利妥昔单抗单药治疗/维持治疗所观察到的不良反应以外的和/或更高发生率的不良反应：202 例接受 R-CHOP 方案治疗的 DLBCL 患者，234 和 162 例分别接受 R-CHOP 方案和 R-CVP 方案治疗的滤泡型淋巴瘤患者，以及 397 例先前未经治疗的 CLL 患者和 274 例复发/难治性 CLL 患者，这些患者接受了利妥昔单抗联合氟达拉滨和环磷酰胺（R-FC）的治疗（见【临床试验】）。

**表 2. 接受 R-CHOP 方案治疗的 DLBCL 患者 (N=202) 和滤泡型淋巴瘤患者 (N=234) 接受 R-CVP 方案治疗的滤泡型淋巴瘤患者 (N=162) 以及接受 R-FC 方案治疗的先前未经治疗的 CLL 患者 (N = 397) 或复发/难治性 CLL 患者 (N = 274) 的严重不良反应概要**

器官系统分类	很常见 (≥ 10%)	常见 (≥ 1% - <10%)
感染	支气管炎	急性支气管炎、鼻窦炎、乙型肝炎*
血液和淋巴系统异常	嗜中性白细胞减少症 <sup>#</sup> 、 发热性中性粒细胞减少症、血小板减少症	全血细胞减少症、粒细胞减少症
皮肤和皮下组织异常	脱发	皮肤异常
全身性疾病和给药部位异常		疲劳、颤抖

\*包括原发性和复发性感染，发生率统计自采用 R-FC 方案治疗的复发/难治性 CLL 患者  
仅统计严重不良反应（定义为≥3 度 NCI 常见毒性标准）

仅报告在各临床试验中发生率最高的不良反应

<sup>#</sup>迁延性的和/或延迟发作的嗜中性白细胞减少症发生于先前未经治疗的或复发的/难治性的慢性淋巴细胞白血病患者一个 R-FC 疗程结束后。

利妥昔单抗组与对照组相比不良反应发生率相似（组间差异小于<2%）或者更低的上报不良事件：血液学毒性、中性粒细胞减少所致的感染、泌尿道感染、感染性休克、肺部二次感染、移植物感染、葡萄球菌性败血症、肺部感染、鼻溢、肺水肿、心力衰竭、感觉障碍、静脉血栓形成、粘膜炎症、感冒样症状、下肢水肿、射血分数异常、发热、身体一般状况恶化、情绪低落、多器官衰竭、下肢深静脉血栓形成、血培养阳性、糖尿病控制不佳。

利妥昔单抗联合其他化疗方案（如：MCP、CHVP-IFN）的安全性与在同等患者人群中使用利妥昔单抗联合 CVP、CHOP 或 FC 的安全性具有可比性。

## 部分严重不良反应的详细信息

### 输注相关反应

#### 单药治疗-4 周治疗

在临床试验中有超过 50% 的患者报道了输注相关反应的体征和症状，并主要在首次输注时发生。低血压、发热、畏寒、寒战、荨麻疹、支气管痉挛、舌或喉部肿胀感（血管性水肿）、恶心、疲乏、头痛、瘙痒、呼吸困难、鼻炎、呕吐、颜面潮红和病变部位疼痛等与利妥昔单抗输注有关，属输注相关综合征。

**联合治疗 (NHL 采用 R-CVP 方案；DLBCL 采用 R-CHOP 方案；CLL 采用 R-FC**

## 方案)

在接受利妥昔单抗联合化疗药物治疗期间，12%的患者在第一个疗程出现了严重输注相关反应，之后的疗程中输注相关反应发生率明显降低，至第八疗程时，发生率低于1%。其他报告的反应有消化不良、皮疹、高血压、心动过速、肿瘤溶解综合征。个别病例还报告了心肌梗死、房颤、肺水肿和急性可逆性血小板减少症。

## 在90分钟输注速率下的联合治疗(*f-NHL 采用R-CVP 方案 DLBCL 采用R-CHOP 方案*)

在首次标准利妥昔单抗输注耐受良好的患者中进行的一项90分钟利妥昔单抗输注安全性特征的研究(U4391g)中，363例评估患者中，90分钟输注利妥昔单抗2个周期后一天内和/或一天后3-4级输注相关反应的发生率是1.1%(95% CI [0.3%, 2.8%])。90分钟输注速率时任何周期(2-8周期)的3-4级输注相关反应的发生率是2.8%(95% CI [1.3%, 5.0%])。未观察到严重致死的输注相关反应。

## 感染

### 单药治疗-4周治疗

利妥昔单抗导致了70% - 80%的患者B细胞耗竭，仅少数患者伴有血浆免疫球蛋白的降低。不考虑是否存在因果关系，356例患者中30.3%发生细菌性感染、病毒性感染、真菌性感染以及病因不明的感染。3.9%的患者发生严重感染事件(3/4度)，包括败血症。

### 2年的维持治疗(NHL)

美罗华/利妥昔单抗治疗观察到整体较高频率的感染，包括3-4级感染。在2年的维持治疗期间无蓄积的感染毒性。

来自临床试验的数据包括非霍奇金淋巴瘤患者发生致命的进行性多发性脑白质病，发生于疾病进展和重复治疗后(见【注意事项】)。

### 联合治疗(NHL 采用R-CVP 方案；DLBCL 采用R-CHOP 方案；CLL 采用R-FC 方案)

未观察到感染或侵染频率的增长。最常见感染是上呼吸道感染，R-CVP组发生率为12.3%，CVP组为16.4%。R-CVP治疗组严重感染的发生率为4.3%，CVP组为4.4%。未报告危及生命的感染。

在R-CHOP研究中，R-CHOP治疗组2-4度感染的总发生率为45.5%，CHOP组为42.3%。R-CHOP组的2-4度真菌感染发生率更高(R-CHOP组4.5% vs CHOP组的2.6%)；而该差异是由于治疗期间局部念珠菌感染发生率更高。R-CHOP组2-4度带状疱疹的发生率(4.5%)

高于 CHOP 组 (1.5%)。患者发生 2-4 度感染和/或发热性中性粒细胞减少症的比例分别为 R-CHOP 组 55.4% 和 CHOP 组 51.5%。

在 CLL 患者中, 3 度或 4 度乙型肝炎 (原发性和复发性) 的发生率在采用 R-FC 方案和 FC 方案的患者中分别为 2% 和 0%。

## 血液学事件

### 单药治疗-4 周治疗

4.2% 的患者中观察到严重 (3 和 4 度) 嗜中性白细胞减少症, 1.1% 的患者中观察到严重的贫血, 1.7% 的患者中观察到严重的血小板减少症。

### 2 年的维持治疗 (NHL)

利妥昔单抗组 3-4 度白细胞减少症 (观察组 2% vs 利妥昔单抗组 5%) 和中性粒细胞减少症 (观察组 4% vs 利妥昔单抗组 10%) 的发生率高于观察组。利妥昔单抗组 3-4 度血小板减少症的发生率较低 (观察组 1% vs 利妥昔单抗组 <1%)。在接受美罗华/利妥昔单抗诱导治疗结束后 B 细胞恢复患者中近一半的患者 B 细胞水平恢复至正常水平需要 12 个月或更多时间。

### 联合治疗 (NHL 采用 R-CVP 方案; DLBCL 采用 R-CHOP 方案; CLL 采用 R-FC 方案)

在利妥昔单抗联合化疗研究的疗程中, 与单独化疗方案相比, 3/4 度白细胞减少症 (R-CHOP 组 88%, CHOP 组 79%, R-FC 组 23%, FC 组 12%), 嗜中性白细胞减少症 (在先前未经治疗的慢性淋巴细胞白血病中 R-CVP 组 24%, CVP 组 14%, R-CHOP 组 97%, CHOP 组 88%, R-FC 组 30%, FC 组 19%) 的报告频率较高。然而, 接受利妥昔单抗联合化疗的患者中, 嗜中性白细胞减少症较高的发生率与感染和侵染的高发率无关。在先前未经治疗的和复发的/难治性的慢性淋巴细胞白血病进行的研究表明, 某些情况下在利妥昔单抗联合 FC 组中, 嗜中性白细胞减少症持续时间延长, 或伴有治疗后延迟发作。

3-4 度贫血和血小板减少在不同治疗组之间无相关差异。在 CLL 一线治疗的临床研究中, 分别有 4% 的 R-FC 组患者和 7% 的 FC 组患者报告了 3/4 度贫血; 分别有 7% 的 R-FC 组患者和 10% 的 FC 组患者报告了 3/4 度血小板减少症。在复发/难治性 CLL 的临床研究中, R-FC 组 3/4 度贫血不良事件的发生率为 12%, FC 组为 13%; R-FC 组 3/4 度血小板减少症不良事件的发生率为 11%, FC 组为 9%。

## 心血管事件



#### **单药治疗-4 周治疗**

治疗期间，18.8%患者出现了心血管事件。低血压和高血压为最常见事件。在利妥昔单抗输注过程中，报告了 3 或 4 度心律失常（包括室性和室上性心动过速）和心绞痛。

#### **2 年的维持治疗 (NHL)**

两组 3-4 度心脏疾病发生率基本一致。观察组中<1%的患者和利妥昔单抗组 3%的患者发生下列作为严重不良事件报告的心脏疾病：房颤（1%）、心肌梗死（1%）、左心室衰竭（<1%）、心肌缺血（<1%）。

#### **联合治疗 (NHL 采用 R-CVP 方案；DLBCL 采用 R-CHOP 方案；CLL 采用 R-FC 方案)**

R-CHOP 试验中，R-CHOP 组（6.9%的患者）3-4 度心律失常发生率高于 CHOP 组（1.5%的患者），尤其是室上性心律失常（如：心动过速和房扑/颤）。所有这些心律失常或者出现于滴注利妥昔单抗时，或者与机体易感状态有关，例如：发热、感染、急性心肌梗死或以前有呼吸系统和心血管疾病等（见【**注意事项**】）。其他的 3 和 4 度心脏不良事件（如：心脏衰竭、心肌病变和冠状动脉病变表现）在 R-CHOP 和 CHOP 组间没有观察到差异。

在 CLL 患者中，3 度或 4 度心脏疾病的总发生率较低（一线治疗临床研究：R-FC 组为 4%，FC 组为 3%；复发/难治性临床研究：R-FC 组为 4%，FC 组为 4%）。

#### **IgG 水平**

#### **2 年的维持治疗 (NHL)**

诱导治疗后，对照组和利妥昔单抗组的中位 IgG 水平都低于正常范围的下限（<7g/L）。之后，对照组的中位 IgG 水平增加至正常范围下限值以上，但在利妥昔单抗治疗期间保持不变。整个 2 年治疗期间，IgG 水平低于正常范围下限的患者比例利妥昔单抗组约为 60%，而对照组下降（2 年后为 36%）。

#### **神经系统不良反应**

#### **联合治疗 (NHL 采用 R-CVP 方案；DLBCL 采用 R-CHOP 方案；CLL 采用 R-FC 方案)**

治疗期间，第一个疗程时 R-CHOP 组具有心血管疾病危险因素的 2% 患者出现了血栓栓塞性脑血管疾病。其他血栓栓塞性疾病的发生率在两个治疗组间没有差别。CHOP 组中 1.5% 的患者出现了脑血管事件，都发生在随访阶段。

在 CLL 患者中，3 度或 4 度神经系统疾病的总发生率较低（一线治疗临床研究：R-FC 组为 4%，FC 组为 4%；复发/难治性临床研究：R-FC 组为 3%，FC 组为 3%）。

#### **特殊人群**

#### 单药治疗-4 周治疗

##### 老年患者 (≥65 岁)

老年患者与较年轻患者任何不良反应 (88.3%与 92.0%) 以及 3 度和 4 度不良反应 (16.0%与 18.1%) 的发生率相似。

#### 联合治疗

##### 老年患者 (≥65 岁)

对于先前未经治疗的 CLL 患者和复发/难治性 CLL 患者而言,老年患者 (≥65 岁) 发生 3/4 度血液和淋巴不良事件的发生率高于较年轻患者。

#### 高肿瘤负荷

高肿瘤负荷患者比那些无高肿瘤负荷患者具有更高的 3 和 4 度不良反应发生率 (25.6% vs 15.4%)。在两个组中,任何不良反应的发生率都类似 (92.3% vs 89.2%)。

#### 复发后再治疗

再治疗与初次治疗任何不良反应 (95.0% vs 89.7%) 以及 3 和 4 度不良反应 (13.3% vs 14.8%) 的发生率相似。

### 类风湿性关节炎临床试验的经验

美罗华/利妥昔单抗治疗中度至重度类风湿性关节炎患者时的安全性资料如下。在所有暴露人群中,超过 3000 例患者接受了至少 1 个周期的治疗,并接受了 6 个月至 5 年以上的随访,总暴露水平相当于 7198 患者年,约 2300 例患者在随访期间接受了 2 个或以上周期的治疗。

表 3 中列出的不良反应基于 4 个多中心、安慰剂对照的类风湿性关节炎的临床研究的相关数据。在上述研究中,接受美罗华/利妥昔单抗治疗的患者群都不同,包括未使用甲氨蝶呤治疗的早期活动期类风湿患者,甲氨蝶呤疗效不足的患者,以及对抗肿瘤坏死因子疗效不足患者。

患者接受 2×1000mg 或者 2×500mg 利妥昔单抗 (两次给药间隔 2 周) 和甲氨蝶呤 (10-25mg/周) 治疗。表 3 列出了所有剂量组中发生率超过 2% 且与对照组差异超过 2% 的所有的不良反应。表 3 及其相关脚注中的发生率的分类定义为:非常常见 (发生率≥1/10)、常见 (≥1/100 到 <1/10) 和不常见 (≥ 1/1,000 到 < 1/100)。

**表 3. 临床试验对照期中类风湿性关节炎患者报告的不良反应概况**

全身器官分类	很常见	常见
感染和侵染	上呼吸道感染 尿道感染	支气管炎、鼻窦炎 胃肠炎、脚癣
免疫系统疾病/全身疾病和注射部位反应	输注相关反应	* 输注相关反应：( 高血压、恶心、皮疹、发热、瘙痒症、荨麻疹、咽喉刺激、热潮红、低血压、鼻炎、僵直、心动过速、疲劳、口咽疼痛、周围水肿、红斑 )
代谢和营养疾病		高胆固醇血症
神经系统疾病	头痛	感觉异常、偏头痛、头晕、坐骨神经痛
皮肤和皮下组织疾病		脱发
精神疾病		抑郁、焦虑
胃肠道疾病		消化不良、腹泻、胃食管反流、口腔溃疡、上腹痛
肌肉骨骼和结缔组织疾病		关节痛/肌肉骨骼疼痛、骨关节炎、滑囊炎

†.表中包含了所有美罗华/利妥昔单抗组和安慰剂组间发生率差异 ≥ 2 % 的不良事件。

\*此外，不常见但有显著医学意义的输注相关反应包括：全身水肿、支气管痉挛、喘鸣、喉水肿、血管神经性水肿、全身瘙痒、过敏反应、过敏样反应。

所有暴露人群的安全性资料与临床试验对照期间的安全性资料一致，没有发现新的不良反应报告。

### 多疗程治疗

多疗程治疗时观察到的不良反应特征与首次用药后观察到的相似。在此后的治疗周期中，由于在前 6 个月内较常见的输注相关反应及类风湿关节炎加重和感染的减少，安全性有所改善。

### 有关药物不良反应的进一步信息：

#### 输注相关反应：

临床试验中，接受美罗华/利妥昔单抗治疗后最常见的不良反应是输注相关反应。3095 例美罗华/利妥昔单抗治疗患者中，有 1077 例（35%）患者出现至少 1 件输注相关反应。大部分输注相关反应是 CTC1 级或 2 级事件。在临床研究中，各剂量美罗华/利妥昔单抗输注时出现严重输注相关反应的 RA 患者不到 1%（14/3095 例患者）。临床研究中没有 CTC 4 级输注相关反应事件或输注相关反应致死事件发生（见上市后使用经验）。CTC 3 级事件和造成患者退出的输注相关反应事件百分比随着治疗周期的增加而递减，第 3 个治疗周期后，这些事件较少见。

3095 例病人在首次使用利妥昔单抗治疗后，其中 720 例病人（23%）观察到了急性输液反

应的症状和体征（恶心、瘙痒症、发热、风疹/皮疹、畏寒、热病、寒战、喷嚏、血管神经性水肿、咽喉刺激、咳嗽和支气管痉挛，同时伴有或不伴有与药物治疗相关的低血压或高血压）。治疗前静脉给予糖皮质激素明显降低了这些事件的发生率和严重性（见**类风湿性关节炎的【禁忌】【注意事项】**）。

**感染**

在采用美罗华/利妥昔单抗治疗的病人中，总感染率约为 97/100 人年。大部分感染事件是轻度至中度的，主要包括上呼吸道感染和尿道感染。严重感染的发生率约为 4/100 人年，其中有些是致命性事件。除了表 3 中列出的不良反应，医学上严重的不良事件还包括肺炎，其发生率是 1.9%。

**恶性肿瘤**

在临床研究中，采用美罗华/利妥昔单抗治疗后，恶性肿瘤的发生率为 0.8/100 人年，在年龄和性别匹配人群的预期范围内。

**血管炎肉芽肿（韦格纳）（GPA）和显微镜下多血管炎（MPA）临床试验经验**

在 GPA 和 MPA 临床研究中，99 位患者使用美罗华/利妥昔单抗（375 mg/m<sup>2</sup>，每周一次，4 周）和糖皮质激素（更多信息见【临床试验】）治疗。

表 4 中所列的不良反应是美罗华/利妥昔单抗治疗组中所有发生率≥10%的不良事件。表 4 中的发生频率≥1/10 定义为很常见。

**表 4. 在 6 个月的临床研究中采用美罗华/利妥昔单抗治疗的 GPA 和 MPA 患者中非常普通（≥ 10%）的不良反应的发生率\***

不良反应	利妥昔单抗 n =99	环磷酰胺 n = 98
<b>感染</b> 感染 <sup>a</sup>	61 (61.6%)	46 (46.9%)
<b>胃肠道异常</b> 恶心 腹泻	18 (18.2%) 17 (17.2%)	20 (20.4%) 12 (12.2%)
<b>神经系统异常</b> 头痛	17 (17.2%)	19 (19.4%)
<b>骨骼肌肉及结缔组织异常</b> 肌肉痉挛 关节痛	17 (17.2%) 13 (13.1%)	15 (15.3%) 9 (9.2%)
<b>血液和淋巴系统异常</b> 贫血 白细胞减少症	16 (16.2%) 10 (10.1%)	20 (20.4%) 26 (26.5%)
<b>全身性疾病和给药部位各种反应</b> 外周水肿	16 (16.2%) 13 (13.1%)	6 (6.1%) 21 (21.4%)

不良反应	利妥昔单抗 n = 99	环磷酰胺 n = 98
疲劳		
精神异常		
失眠	14 (14.1%)	12 (12.2%)
实验室检查		
ALT 升高	13 (13.1%)	15 (15.3%)
呼吸、胸和纵隔异常		
咳嗽	13 (13.1%)	11 (11.2%)
鼻出血	11 (11.1%)	6 (6.1%)
呼吸困难	10 (10.1%)	11 (11.2%)
血管异常		
高血压	12 (12.1%)	5 (5.1%)
免疫系统异常		
输注相关感染 <sup>b</sup>	12 (12.1%)	11 (11.2%)
皮肤和皮下组织异常		
皮疹	10 (10.1%)	17 (17.3%)

\* 研究设计允许患者接受交叉治疗或根据医学判断选择治疗方案。其中每个治疗组有 13 位患者在 6 个月研究期间接受另一种治疗。

<sup>a</sup> 利妥昔单抗组最常见的感染，包括上呼吸道感染、尿路感染和带状疱疹。

<sup>b</sup> 利妥昔单抗组报道的最常见的输注相关反应是细胞因子释放综合征、颜面潮红、咽喉刺激和震颤。

### 有关药物不良反应的进一步信息

#### 输注相关反应：

GPA 和 MPA 临床研究中的输注相关反应定义为在安全群体中输注 24 小时内发生的任何不良事件，并且研究者认为这一事件与输注相关。99 位患者采用美罗华/利妥昔单抗治疗，其中 12% 至少经历一次输注相关反应。所有的输注相关反应为 CTC 1 级或 2 级。最常见的输注相关反应，包括细胞因子释放综合征、颜面潮红、咽喉刺激和震颤。美罗华/利妥昔单抗联合静脉注射糖皮质激素，可能减少这些事件的发生率和严重程度。

#### 感染：

在 99 例使用美罗华/利妥昔单抗患者中，总感染率约为 210 每 100 病人年(95% CI 173-256)。感染以轻度和中度为主，并以上呼吸道感染、带状疱疹和尿路感染居多。严重感染的发生率约为 25 每 100 病人年。美罗华/利妥昔单抗治疗组中，最经常报道的严重感染是肺炎，发生率在 4%。

#### 恶性肿瘤：

临床研究中美罗华/利妥昔单抗治疗患者，恶性肿瘤的发生率为 2.05 每 100 病人年。基

于标准发病率，该恶性肿瘤发病率与以前报道的 GPA 和 MPA 群体的发病率相似。

## **实验室异常**

### **RA 患者**

在使用利妥昔单抗治疗的患者中已观察到低丙种球蛋白血症（IgG 或 IgM 低于正常值的下限）。低 IgG 或 IgM 发生后总感染或严重感染的发生率并不增加。

在 RA 患者接受首个疗程治疗后的临床试验中，已观察到与利妥昔单抗治疗有关的嗜中性白细胞减少症，其大部分持续时间短暂并且为轻度的或中度。嗜中性白细胞减少症会发生在利妥昔单抗治疗后的几个月。

在安慰剂对照的临床试验期间，0.94%（13/1382）的利妥昔单抗治疗患者和 0.27%（2/731）的安慰剂治疗患者发生了重度（3 级或 4 级）的嗜中性白细胞减少症。在这些研究中，首个疗程后重度嗜中性白细胞减少症的发生率分别为 1.06 和 0.53/100 患者年，多个疗程后分别是 0.97 和 0.88/100 患者年。因此，嗜中性白细胞减少症可以考虑仅为首次疗程的严重不良反应。嗜中性白细胞减少症发生的时间不一。在临床研究中，嗜中性白细胞减少症与观察到的严重感染增长无关，大部分患者在嗜中性白细胞减少症发生后继续接受其他的利妥昔单抗疗程。

### **血管炎肉芽肿（韦格纳）(GPA) 和显微镜下多血管炎 (MPA) 患者**

在使用本品/Rituxan 治疗的 GPA 和 MPA 患者中观察到低丙种球蛋白血症（IgA、IgG 或 IgM 低于正常值下限）。RTX 组基线免疫球蛋白水平正常的病人，在 6 个月时有 27%、58%和 51%的人 IgA、IgG 和 IgM 偏低，而 CYC 组免疫球蛋白水平偏低的病人比例分别为 25%、50%和 46%。IgA、IgG 和 IgM 偏低患者的总体感染率或严重感染率没有增加。

在本品用于 GPA 和 MPA 患者的阳性对照、随机、双盲、多中心、非劣性研究中，利妥昔单抗组（单次给药）24%的患者和环磷酰胺组 23%的患者出现 CTC 3 级或更严重的嗜中性白细胞减少症。在利妥昔单抗治疗患者中，嗜中性白细胞减少症与严重感染的发生率增加无关。本品多次给药对于 GPA 和 MPA 患者发生嗜中性白细胞减少症的影响尚未在临床试验中研究。

## **国内不良反应**

### **初治的弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤**

国内一项多中心、开放、随机、对照的临床研究在 63 例 CD20 阳性的初治的弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤患者中进行（试验组 32 例，对照组 31 例）。试验组为利妥昔单抗+标准 CHOP 化疗方案，对照组为标准 CHOP 化疗方案。两组均治疗 6 个疗程。每个疗程 21 天。试验组中本品在化疗周期第 1 天使用，剂量为  $375\text{mg}/\text{m}^2$  BSA，静脉滴注。安全性分析显示，试验组和对照组不良反应发生率分别为 51.6% 和 50.0%，差异无统计学意义。试验组不良反应以白细胞下降最为常见，约 25%，其次是寒战和发热，约 20%。其他不良反应包括恶心、呕吐、转氨酶升高、脱发、腹部不适、腹痛、皮肤发红（过敏）、病毒性乙肝、呼吸急促、口干、心动过速、胸闷、头晕、牙痛、注射部位反应。其中包括 1 例严重不良反应，为肝衰竭死亡。该患者有肝炎病史，研究者认为不良事件与化疗有关，与利妥昔单抗无关。4 个疗程后，两组实验室检查转变为异常的严重程度（NCIC CTC 分级）经比较，差异无统计学意义。

## **上市后使用经验**

### **非霍奇金淋巴瘤和慢性淋巴细胞性白血病**

本节中所报告的（罕见、非常罕见）发生率基于估计的市场销售情况以及自发性报告数据。在利妥昔单抗上市后的使用过程中，已经报告了另外一些与静脉输注给药相关的严重病例（见【**注意事项**】）。

作为利妥昔单抗安全性的上市后持续监察部分，已经观察到下列严重不良反应：

#### **心血管系统:**

主要在原先有心脏病史和/或使用有心脏毒性的化疗的患者中观察到心力衰竭、心肌梗塞等严重心脏事件，其中多数伴有输注相关性反应。脉管炎，非常罕见，主要为皮肤脉管炎，如白细胞破碎性脉管炎。

#### **呼吸系统:**

罕见呼吸衰竭/呼吸功能不全和肺浸润参见输注相关反应（见【**注意事项**】）。除了输注相关的肺疾病，间质性肺疾病（有些致命性后果）也有报道。

#### **血液和淋巴系统：**

有报道与输注相关的急性可逆血小板减少症。

#### **皮肤和附件:**

罕见严重大疱性皮肤反应，包括某些致命的中毒性表皮坏死溶解和史蒂文斯-约翰逊综合征的个案报告。

#### *中枢神经系统:*

有报道可逆性后部脑病综合症 (PRES) 和可逆性后部白质脑病综合症 (RPLS)。体征和症状包括伴或不伴相关高血压的视力障碍、头痛、癫痫和精神状态改变。诊断 PRES/RPLS 需要由脑显像确认。报告的病例已识别 PRES/RPLS 的风险因素, 包括患者潜在疾病、高血压、免疫抑制剂治疗和/或化疗。

罕见伴或不伴周围神经病变的颅神经病变。利妥昔单抗治疗结束后的不同时间, 乃至几个月后发生颅神经病变的症状和体征, 如严重的视力丧失、听力丧失, 其他感觉丧失和面瘫。

#### *整体:*

血清疾病样反应, 罕有报告。

#### *感染和侵染:*

在接受利妥昔单抗和细胞增殖抑制药化疗的患者中, 已报告发生乙型肝炎再激活的病例, 包括暴发性肝炎 (见【注意事项】)。其它的严重病毒感染, 在接受利妥昔单抗的治疗中已有报道, 包括新感染、再激活或者感染加重, 其中有些为致命性感染。大多数患者是在使用利妥昔单抗的同时联合使用化疗药物, 或者作为造血干细胞移植治疗的一部分。这些严重的病毒感染可由疱疹病毒 (巨细胞病毒 CMV, 水痘-带状疱疹病毒和单纯性疱疹病毒), JC 病毒 (进行性多灶性脑白质病 (PML) 见【注意事项】) 及丙型肝炎病毒等引起。

有 Kaposi's 肿瘤史的患者使用利妥昔单抗后曾观察到 Kaposi's 肿瘤进展。这些病例是在未批准适应症中观察到的, 大多数患者都是 HIV 阳性。

#### *胃肠道:*

在接受利妥昔单抗联合化疗的非霍奇金淋巴瘤患者中, 观察到有胃肠穿孔发生, 某些情况下甚至导致死亡。

#### **类风湿性关节炎 (RA), 肉芽肿血管炎 (韦格纳的) (GPA) 和显微镜下多血管炎 (MPA) 患者**

作为美罗华/利妥昔单抗上市后安全性继续监测的一部分, 以下事件已在 RA 患者观察到; 在 GPA / MPA 患者中也预期可能会观察到, 即便目前尚未观察到。

#### **感染和侵染**

进行性多灶性脑白质病 (PML) 和乙型肝炎复发有报道。



全身

血清病样反应有报道。

皮肤和皮下组织疾病：

有报道非常罕见的某些致命后果的中毒性表皮坏死松解症和史蒂文斯—约翰逊综合征。

血液和淋巴系统疾病：

罕见嗜中性白细胞减少症不良事件，包括严重迟发和持续的嗜中性白细胞减少症，其中某些与致命性感染有关。

神经系统：

报告了可逆性后部脑病综合征（PRES）/可逆性后部白质脑病综合征（RPLS）病例。体征和症状包括视力障碍、头痛、癫痫发作和精神状态改变，伴有或不伴有高血压。PRES/ RPLS 需要通过脑成像确诊。报告的病例中，存在公认的 PRES/ RPLS 危险因素，包括高血压、免疫抑制治疗和/或其他合并治疗。

全身性疾病和给药部位各种反应：

有报告某些致死的严重输注相关反应（见【临床试验】）。

## **实验室异常**

### **非霍奇金淋巴瘤**

*血液与淋巴系统：*

中性粒细胞减少症：最后一次输注利妥昔单抗以后四个星期后，罕见中性粒细胞减少症。

*上市后研究：*

在患有华氏巨球蛋白血症的病人中进行的利妥昔单抗上市后研究中，开始治疗后观察到了血清 IgM 水平的一过性升高，这可能与血粘度过高和相关症状有关。一过性升高的 IgM 水平通常可在 4 个月内恢复到基线水平。

## **【禁忌】**

### **非霍奇金淋巴瘤患者**

已知对本药的任何辅料和鼠蛋白过敏的患者禁用利妥昔单抗。

### **类风湿性关节炎患者**

对方剂中活性成分或任何辅料过敏者禁用。

严重活动性感染或免疫应答严重损害（如低球蛋白血症，CD4 或 CD8 细胞计数严重下降）的患者不应使用利妥昔单抗治疗（见【注意事项】）。

同样，严重心衰（NYHA 分类 IV）患者不应使用利妥昔单抗治疗。

妊娠期间禁止利妥昔单抗与甲氨蝶呤联合用药。

## 【注意事项】

为了提高生物医药产品的可追溯性，应在患者病历中清楚记录（或列出）所用药品的商品名。

## 非霍奇金淋巴瘤患者和慢性淋巴细胞性白血病患者

### **输注相关反应**

利妥昔单抗可以引起输注反应，可能与细胞因子和/或其它化学介质的释放有关。在临床上，可能无法区别严重的输注反应与过敏反应或细胞因子释放综合征。

#### 1 美罗华/利妥昔单抗的输注相关反应

在上市后的使用中，曾有报道致命的严重输注反应。严重输注反应通常出现在利妥昔单抗输注开始后的 30 分钟 - 2 个小时之内，其特征为肺部事件的发生，在某些病例中除了出现发热、畏寒、寒战、低血压、风疹、血管神经性水肿以及其它症状以外，还可能发生肿瘤的快速溶解以及肿瘤溶解综合征症状（见【不良反应】）。具有高肿瘤负荷或者外周血恶性细胞数目较高（ $>25 \times 10^9/L$ ）的患者，例如 CLL 和套细胞淋巴瘤患者，发生严重的输注反应的风险可能更大。在中止输注以后，这些症状一般都是可以逆转的。建议采用苯海拉明和对乙酰氨基酚对输注症状进行治疗。此外，还可以采用支气管扩张剂或者静注生理盐水进行治疗。在大部分病例中，当症状完全缓解以后，可以减慢 50% 的速度重新开始输注治疗（例如从 100 mg/h 降低到 50 mg/h）。大部分发生非致命性输注反应的患者都能完成整个疗程的利妥昔单抗治疗。症状和体征完全缓解后，患者继续接受治疗很少再次出现严重输注相关反应。外周血恶性肿瘤细胞数目高（ $>25 \times 10^9/L$ ）或肿瘤负荷较高的患者，如 CLL 和套细胞淋巴瘤患者，发生严重输注相关反应的风险相对较高，应特别谨慎处置。首次进行输注时应对患者进行密切观察。该类患者首次输注时应考虑是否需减慢输注速度，或者在第一个治疗周期中将一次给药剂量分为两份，在两天内完成给药。如果淋巴细胞数目仍然大于  $25 \times 10^9/L$ ，则在后续的治疗周期中仍应按此方式给药。

## **超敏反应/速发过敏性反应**

已有报道静脉给予患者蛋白质后发生速发过敏反应和其他超敏反应。发生利妥昔单抗相关的超敏反应时，应当立即使用肾上腺素、抗组胺药和糖皮质激素。

## **肺部事件**

肺部事件包括组织缺氧、肺浸润和急性呼吸衰竭。其中有些事件可能继发于严重的支气管痉挛和呼吸困难。在某些病例中，症状可能随着时间的推移而加重，在另外一些病例中，初期有所改善以后，随之而来的是临床状况的恶化。因此，对于发生肺部事件或者其它严重输注症状的患者应该密切监视，直到其症状完全缓解为止。具有肺功能不全或者肺部肿瘤浸润病史的患者愈后不良的风险较大，医生在治疗中应该倍加小心。在胸部 X-光片上可以观察到，发生急性呼吸衰竭时，可能伴发肺间质浸润性病变或者水肿。此症状一般出现在第一次输注开始后的 1 或 2 个小时之内。对于发生严重肺部事件的患者应该立即中止输注（见【用法用量】），并且对其进行积极的对症治疗。

## **快速的肿瘤溶解**

利妥昔单抗可以介导良性和恶性 CD20 阳性细胞发生快速溶解。有报道在外周血恶性淋巴细胞数目高的患者中观察到与肿瘤溶解综合征（TLS）相一致的体征和症状（例如高尿酸血症、高钾血症、低钙血症、高磷酸酯酶血症、急性肾衰竭、LDH 水平升高）。对于高危患者（例如：高肿瘤负荷或外周血恶性细胞数目高（ $>25 \times 10^9/L$ ）的患者，例如 CLL 和套细胞淋巴瘤患者），应该考虑到 TLS 的预防问题。采用利妥昔单抗后，应该对这些患者进行密切的和适当的实验室监测。对于发生快速肿瘤溶解体征和症状的患者，应该给予适当的医学治疗。在部分病例中，对体征和症状进行治疗并且完全缓解以后，在同时采用 TLS 预防治疗的情况下，可以继续给予利妥昔单抗治疗。

应该在复苏设备齐全且即时可用的环境中，而且在经验丰富的肿瘤学/血液学医生的密切监视下对患者进行利妥昔单抗输注治疗。

## **心血管**

因为在利妥昔单抗输注过程中可能会发生低血压，所以在进行利妥昔单抗输注之前 12 小时以及输注过程中，应该考虑停用抗高血压药物。在采用利妥昔单抗治疗的患者中，曾经发生过心绞痛或者心律失常等事件，例如心房扑动和纤颤，心力衰竭或心肌梗死。因此，对于具有心脏病史的患者应该进行密切的监测。

## **血细胞计数检测**

虽然利妥昔单抗在单一治疗中不具有骨髓抑制性,但是在考虑将利妥昔单抗用于嗜中性粒细胞计数 $<1.5 \times 10^9/L$  和/或血小板计数 $<75 \times 10^9/L$  的患者的治疗时,应该慎重,因为在此类患者中积累的临床经验有限。利妥昔单抗已经被应用于自体骨髓移植和其他可能具有骨髓功能减弱风险的人群中,并没有产生骨髓毒性。

在采用利妥昔单抗作为单一治疗的过程中,应该考虑到定期检查全血细胞计数,包括血小板计数在内的必要性。将利妥昔单抗与 CHOP 或 CVP 化疗相结合时,应该根据医疗实践的常规,定期进行全血细胞计数检查。

### **感染**

利妥昔单抗不得用于治疗同时患有严重活动性感染的患者。

### **乙型肝炎病毒感染**

在接受利妥昔单抗的研究对象中,一些病例报告了包括暴发型肝炎在内的乙型肝炎病毒(HBV)再激活(有些情况是致命的),尽管大部分研究对象同时还暴露于细胞毒化疗。潜在的疾病状态和细胞毒化疗与报告事件混杂在一起。

应在开始利妥昔单抗治疗前对所有患者根据当地指南进行乙肝病毒(HBV)的筛查,至少应包括乙肝表面抗原(HBsAg)和乙肝核心抗体(HBcAb)指标,也可通过其他适当的标记物加以补充检测。不应对处于活动性乙肝的患者使用利妥昔单抗进行治疗。对于乙肝病毒血清学检测阳性的患者,在开始接受治疗前应咨询肝病专科医生的意见,同时应对其开展监测并遵循当地医疗标准进行处理,以预防乙肝病毒再激活的发生。

### **进行性多发性脑白质病**

在临床应用中,利妥昔单抗用于非霍奇金淋巴瘤患者和慢性淋巴细胞性白血病患者治疗时发生进行性多发性脑白质病(PML)(见【不良反应】)。大多数患者是在使用化疗药物的同时联合使用利妥昔单抗,或作为造血干细胞移植过程中的治疗。故医生在治疗非霍奇金淋巴瘤患者和慢性淋巴细胞性白血病患者时,对报告有神经学症状的患者鉴别诊断时应考虑到PML,视临床需要咨询神经科医生。

### **皮肤反应:**

严重皮肤反应如中毒性表皮坏死松解症和史蒂文斯-约翰逊综合症,某些致命的结果有报道(见【上市后使用经验】)。若出现疑似与美罗华/利妥昔单抗有关的此类事件发生,治疗应永久停止。

### **免疫接种**

还没有对采用利妥昔单抗治疗以后，免疫接种活病毒疫苗的安全性进行过研究。不建议使用活病毒疫苗进行接种。

使用利妥昔单抗治疗的患者可以接受非活疫苗的接种，但对非活疫苗的应答率可能会下降。在一项非随机临床研究中，接受利妥昔单抗单药治疗的复发低度恶性 NHL 患者与未接受治疗的对照组健康志愿者相比，对使用破伤风回忆抗原和钥孔戚血蓝素（KLH）新抗原进行的免疫接种的应答率较低，分别为 16% vs 81% 和 4% vs 76%（按抗体滴度提高 2 倍以上进行评估）。

患者在治疗前对多种抗原（肺炎链球菌、A 型流感、腮腺炎、风疹和水痘）产生的抗体滴度均值在使用利妥昔单抗治疗后至少能维持 6 个月。

### **类风湿性关节炎（RA）、血管炎肉芽肿（韦格纳）（GPA）和显微镜下多血管炎（MPA）**

除了类风湿性关节炎、血管炎肉芽肿（韦格纳）（GPA）和显微镜下多血管炎（MPA），美罗华/利妥昔单抗用于治疗自身免疫疾病的有效性和安全性尚未明确。

### **输注相关的反应**

利妥昔单抗/美罗华相关的输注反应，可能与细胞因子和/或其它化学介质释放有关。每次输注利妥昔单抗前应预先使用解热镇痛药和抗组胺药。对于 RA 患者，为减少输注相关反应的频率和严重性，每次输注利妥昔单抗前应该预先使用糖皮质激素。

对于 RA 患者，大部分临床试验中所报告的输注相关反应都为轻度至中度。上市后使用中，有报告了致死的严重输注相关反应（见【不良反应】）。对既往有心脏疾病和先前有心肺不良反应的患者进行密切监控。最常见的症状包括头痛、瘙痒、咽喉刺激、面红、皮疹、荨麻疹、高血压和发热。一般而言，任何治疗周期中，第一次输注时输注相关反应的发生率高于第二次输注。与首次输注相比，随后给予美罗华/利妥昔单抗，患者能更好的耐受。少于 1% 的患者会出现严重输注相关反应，其中大部分发生在首个治疗周期的第一次输注期间（见【不良反应】）。当减慢或中断利妥昔单抗输注时或予以退热药、抗组胺药所报告的反应一般可消退，个别病例如需要可给予吸氧、静脉注射盐水溶液或支气管扩张药和皮质类固醇。根据输注相关反应的严重程度和所需的干预治疗，暂时或永久停止利妥昔单抗的治疗。大多数情况下，当症状和体征完全消退后可通过降低 50% 输注速率（如从 100 mg/h 降低至 50 mg/h）继续进行输注。

临床试验中 GPA 和 MPA 患者的输注相关反应，与在 RA 患者中观察到的相近（见【不良反应】）。对于 GPA 和 MPA 患者，利妥昔单抗联合高剂量糖皮质激素治疗，可能减少这类事件

的发生率和严重程度。

### 超敏反应/速发过敏性反应

已报道患者静脉给予蛋白质开始、期间和之后发生了速发过敏反应和其它超敏反应。应准备用于治疗超敏反应的药物（如肾上腺素、抗组胺药和皮质类固醇）以便迅速用于利妥昔单抗输注期间发生的过敏反应事件。

### 心血管

利妥昔单抗输注期间可能发生低血压，因此在利妥昔单抗输注的 12 小时里不应使用降压药。患者使用利妥昔单抗可出现原有的缺血性心脏病加重并引起诸如心绞痛、心肌梗死、房颤、室颤和心房扑动症状。因此，有心脏病史的患者在开始使用利妥昔单抗治疗前应考虑由输注反应引起的心血管并发症的风险，并对这样的患者进行密切监察（见上述输注相关反应）。

### 感染

基于美罗华/ Rituxan 治疗作用的机制和知识，B 细胞在维持正常的免疫反应中发挥重要的作用，使用利妥昔单抗治疗可能增加感染的风险（见【药理毒理】）。活动性感染或免疫应答严重损害（如 CD4 或 CD8 细胞计数严重下降）的患者不应使用利妥昔单抗。有复发性或慢性感染史、或有易引起严重感染的基础病的患者应慎用利妥昔单抗（见【不良反应】）。使用利妥昔单抗治疗后发生感染的患者应立即进行研究，并进行适当的治疗。

### 乙型肝炎病毒感染

在接受美罗华/利妥昔单抗治疗的 RA、GPA 和 MPA 患者中，已报道有乙型肝炎复发的病例，包括一些致命结果。

应在开始利妥昔单抗治疗前对所有患者根据当地指南进行乙肝病毒（HBV）的筛查，至少应包括乙肝表面抗原（HBsAg）和乙肝核心抗体（HBcAb）指标，也可通过其他适当的标记物加以补充检测。不应对处于活动性乙肝的患者使用利妥昔单抗进行治疗。对于乙肝病毒血清学检测阳性的患者，在开始接受治疗前应咨询肝病专科医生的意见，同时应对其开展监测并遵循当地医疗标准进行处理，以预防乙肝病毒再激活的发生。

### 皮肤反应

严重的皮肤反应，如中毒性表皮坏死松解症和史蒂文斯-约翰逊综合征，某些致命的结果有

报道（见【[上市后使用经验](#)】）。若出现疑似与美罗华/利妥昔单抗有关的此类事件发生，治疗应永久停止。

### **进行性多灶性脑白质病**

利妥昔单抗应用于自身免疫疾病包括类风湿性关节炎时，有报道出现严重的进行性多灶性脑白质病（PML）。所报道的病例中有几例，但非全部具有潜在的与 PML 有关的危险因素，包括潜在的疾病和接受长期的免疫抑制治疗或化疗。在未经利妥昔单抗治疗的自身免疫疾病患者中也有 PML 发生的报道。医生在治疗自身免疫疾病患者时，对报告有神经学症状的患者鉴别诊断时应考虑到 PML，视临床需要咨询神经科医生。

### **免疫**

对利妥昔单抗治疗后免疫接种活病毒疫苗的安全性尚未研究。对于使用利妥昔单抗或者外周 B 细胞衰竭的患者，不建议使用活病毒疫苗进行接种。使用利妥昔单抗治疗的患者可以接受非活疫苗的接种，但对非活疫苗的应答率可能会下降。

对于 RA 患者，在使用利妥昔单抗治疗前，医生应对患者的免疫状况进行审查，并遵守现行版免疫指导原则。应在第一次给药利妥昔单抗前至少 4 周进行免疫接种。

在一项随机临床研究中，接受利妥昔单抗联合甲氨蝶呤治疗的类风湿性关节炎患者与只接受甲氨蝶呤治疗的类风湿性关节炎患者相比，对破伤风回忆抗原的应答率相近（39% vs 42%），对肺炎球菌多糖疫苗的应答率（对至少两个肺炎球菌抗体血清亚型的应答率为 43% vs 82%）和 KLH 新抗原的应答率（34% vs 80%）较低，患者在接受了首剂利妥昔单抗治疗后至少 6 个月被接种了这些疫苗。如果患者需要在接受利妥昔单抗治疗时接种非活疫苗，那么接种必须在下一个疗程的利妥昔单抗治疗开始至少 4 周前完成。

从总体使用经验上看，RA 患者中，在使用利妥昔单抗重复治疗超过一年以后，对肺炎链球菌、流感、腮腺炎、风疹、水痘和破伤风毒素具有阳性抗体滴度的患者比例与基线期的患者比例基本相近。

### **甲氨蝶呤（MTX）初始治疗的 RA 患者**

由于良好的利益 - 风险关系尚未确立，利妥昔单抗不建议用于甲氨蝶呤初始治疗的患者。

### **不相容性:**

未观察到利妥昔单抗与聚氯乙烯或聚乙烯袋或输液器之间的不相容性。

### **对驾驶和操作机器能力的影响:**

未知利妥昔单抗是否损害驾驶和操作机器的能力,尽管药理学特性和迄今为止报告的不良反应中没有显示上述的不良影响。为了避免输注反应预先给药(抗组胺药),应牢记这些输注反应的治疗。输注反应后,状态稳定后患者方可驾驶或操作机器。

### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

#### *妊娠*

已知免疫球蛋白 IgG 可通过胎盘屏障。

在猕猴中进行的发育毒性研究没有发现利妥昔单抗治疗具有子宫内胚胎毒性的证据。在研究中观察到母体动物暴露于利妥昔单抗时,其新生子代在出生后阶段出现 B 细胞群缺失现象。在人类临床试验中,还没有对母亲暴露于利妥昔单抗后对新生儿 B 细胞水平的影响进行研究。尚无怀孕妇女有关的充分、良好对照研究数据,但是,怀孕期间使用过利妥昔单抗的母亲所产新生儿有报告一过性 B 细胞耗竭和淋巴细胞减少。鉴于此,孕妇应禁用利妥昔单抗,除非可能的获益高于风险。

育龄妇女在使用利妥昔单抗的过程中及治疗后的 12 个月,必须采取有效的避孕措施。

#### *哺乳*

尚不清楚乳汁中是否有利妥昔单抗排出。已知母体的 IgG 可进入乳汁,因此利妥昔单抗不得用于哺乳的母亲。

### **【儿童用药】**

利妥昔单抗应用于儿童的有效性和安全性尚未确定。

已经在一些使用本品治疗的需长期免疫球蛋白替代治疗的严重病例中观察到低丙种球蛋白血症。儿童患者长期 B 细胞衰竭的后果尚不明确。

### **【老年用药】**

国外和国内临床研究中均纳入了老年患者,结果提示本品可用于老年患者,无特殊禁忌,详见【药理毒理】项下内容。



## 【药物相互作用】

目前，有关利妥昔单抗与其他药物可能发生的相互作用的资料十分有限。

慢性淋巴细胞性白血病患者合用利妥昔单抗和氟达拉滨或环磷酰胺时，利妥昔单抗未显示对氟达拉滨或环磷酰胺的药代动力产生影响；而且，氟达拉滨和环磷酰胺也不会对利妥昔单抗的药代动力学产生明显的影响。

类风湿性关节炎患者合用利妥昔单抗和甲氨蝶呤时，利妥昔单抗的药代动力学不会受到甲氨蝶呤的影响。

具有人抗鼠抗体（HAMA）或人抗嵌合抗体（HACA）效价的患者在使用其它诊断或治疗性单克隆抗体治疗时可能发生过敏或超敏反应。

在类风湿性关节炎临床试验中，有 373 例接受利妥昔单抗治疗的患者使用其他缓解疾病的抗风湿性药物（DMARD）进行了后续治疗，其中 240 人接受了生物类 DMARD 的治疗。患者在接受利妥昔单抗治疗时（在接受生物类 DMARD 的治疗前），严重感染的发生率为 6.1/100 人年，而接受过生物类 DMARD 治疗后的严重感染的发生率为 4.9/100 人年。

## 【药物过量】

人体中尚未进行利妥昔单抗过量的临床试验。利妥昔单抗单次给药超过 1000mg 尚未在对照临床试验中研究。迄今为止，最高试验剂量为 5000mg（2250mg/m<sup>2</sup>），用于在患有慢性淋巴细胞性白血病的病人。未发现其它的安全性信号。一旦病人出现过量用药，必须立即停止输注，并且对其进行密切监测。应该考虑到定期监测血细胞计数的必要性，当病人处在 B 细胞耗竭状态时，还要考虑到感染的风险可能加大。

## 【临床试验】

### **国外临床研究**

#### **非霍奇金淋巴瘤**

#### **利妥昔单抗单药治疗**

*初始治疗，每周一次，连续四周*

在一项关键的研究中，166 位复发或难治的低度滤泡性非霍奇金淋巴瘤接受利妥昔单抗治疗，375mg/m<sup>2</sup> BSA（体表面积）静脉给药，每周静脉滴注一次，共 4 次。在目标人群中

的总体缓解率为 48% (CI<sub>95%</sub>: 41%-56%), 包括 6% 的完全缓解和 42% 的部分缓解率。缓解患者的中位进展时间为 13.0 个月。

在多变量分析中, 国际工作分类法( IWF )中 B、C 及 D 组织学亚型患者的总体缓解率( ORR ) 高于 IWF A 亚型患者 ( 58% vs 12% ), 最大病灶最大直径 < 5cm 的患者总体缓解率高于最大病灶最大直径 > 7cm 患者 ( 53% vs 38% ), 对化疗敏感的复发患者总体缓解率高于对化疗耐药的复发患者( 定义为反应期小于 3 个月 )( 50% vs 22% )。经自体骨髓移植治疗过的患者的总体缓解率为 78% ( 未移植者 43% )。年龄、性别、淋巴瘤等级、初诊、是否高肿瘤负荷、正常的或升高的 LDH、节外病变对利妥昔单抗的应答率均没有统计意义上的影响 ( Fisher 检验 )。

应答率与骨髓侵犯之间在统计学上具有显著相关性。发生骨髓侵犯的病人中应答率为 40% , 与之相比, 没有骨髓侵犯的病人中应答率为 59% ( p=0.0186 )。但是逐步 logistic 回归分析的结果不支持这一发现, 根据逐步 logistic 回归分析, 被判定为预后因素的因素如下: 组织学分型、基线时 bcl-2 阳性、对最近的化疗产生耐药性以及巨块病变。

#### *初始治疗, 每周一次, 共 8 周*

在一个多中心单组研究中, 37 位复发或耐药的低度或滤泡性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者接受利妥昔单抗治疗, 375mg/m<sup>2</sup> BSA 静脉给药, 每周静滴注一次, 共 8 周。患者的总体缓解率为 57% ( CI<sub>95%</sub>: 41%-73%; CR: 14%; PR: 43% )。缓解患者的中位进展时间为 19.4 个月 ( 范围: 5.3-38.9 个月 )。

#### *初始治疗, 高肿瘤负荷, 每周一次, 共 4 周*

三个研究的汇总数据显示, 39 位高肿瘤负荷复发或耐药的滤泡性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者接受利妥昔单抗治疗, 375mg/m<sup>2</sup> BSA 静脉给药, 每周静滴注一次, 共 4 周。患者的总体缓解率为 36% ( CI<sub>95%</sub>: 21%-51%; CR: 3%; PR: 33% )。缓解患者的中位进展时间为 9.6 个月 ( 范围: 4.5-26.8 个月 )。

#### *再治疗, 每周一次, 共 4 周*

在一个多中心单组研究中, 58 位对先前的利妥昔单抗治疗产生目标临床应答的复发或耐药的滤泡性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者再次接受利妥昔单抗治疗, 375mg/m<sup>2</sup> BSA 静脉给药, 每周静滴注一次, 共 4 周。在入组到研究之前, 这些患者中的三位曾经接受过两个疗程的利妥昔单抗治疗, 因此研究中给予第三疗程治疗。研究中两位患者再治疗两次。对于研究中的 60 例再治疗, 患者的总体缓解率为 38% ( CI<sub>95%</sub>: 26%-51%; CR: 10%; PR: 28% )。

缓解患者的中位进展时间为 17.8 个月（范围：5.4-26.6 个月）。与利妥昔单抗先前治疗的进展时间相比，此结果更有利（12.4 个月）。

**利妥昔单抗联合化疗方案的初始治疗**

*初始治疗*

在一次开放标记的随机试验中，共有 322 例先前未接受治疗的低度滤泡性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者，随机接受 CVP 化疗（环磷酰胺 750 mg/m<sup>2</sup>，长春新碱 1.4 mg/m<sup>2</sup>并在第 1 天达最大量 2 mg，在第 1 至第 5 天给予强的松龙 40 mg/m<sup>2</sup>/天），每 3 周一次，持续 8 个周期，或接受利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup> BSA 结合 CVP（R-CVP）方案治疗。在各治疗周期的第一天给予利妥昔单抗。共 321 例患者（162 例接受 R-CVP，159 例接受 CVP）接受治疗，并进行疗效分析。

中位随访时间是 53 个月。对于主要研究终点，R-CVP 获得的效果明显好于 CVP（中位治疗失败时间为 25.9 个月 vs 6.7 个月，p < 0.0001，long-rank 检验）。具有肿瘤缓解（CR、Cru、PR）的患者比例 R-CVP 组（80.9%）显著高于 CVP 组（57.2%）。接受 R-CVP 方案组（33.6 个月）疾病进展或死亡的时间较 CVP 组（14.7 个月）明显延长（p < 0.0001，long-rank 检验）。R-CVP 组的中位治疗反应期是 37.7 个月，而在 CVP 组为 13.5 个月（p < 0.0001，long-rank 检验）。两个组对于整体生存率反应出的差异显示出了较大的临床获益（p=0.029，中心分层的 long-rank 检验）：随访 53 个月时 R-CVP 组的生存率为 80.9% vs CVP 组为 71.1%。

平均 42 个月随访后对主要终点和所有次要终点进行的分析表明使用 R-CVP 化疗优于 CVP（表 5）。

**表 5. CVP vs R-CVP 更新疗效结果总结（随访时间中值：42 个月）**

	Kaplan-Meier 估测的至事件发生时间的中值 (月；)			治疗作用+
	CVP	R-CVP	Log-Rank 检验 p 值	
随访时间中值(月)	41.3	42.1		
主要疗效指标				
治疗失败时间	6.6	27.0	<0.0001	66%
次要疗效指标				
疾病进展或死亡时间	14.5	33.6	<0.0001	58%
总生存时间	NR	NR	0.0700	38%
总的肿瘤缓解率	57%	81%	<0.0001**	3.2***

(CR、CRu、PR)*				
缓解持续时间	13.5	37.7	<0.0001	65%
无病生存时间	20.5	44.8	0.0005	71%
新淋巴瘤治疗或死亡时间	12.3	46.3	<0.0001	63%

§研究者评价；所有数据按研究中心分层。

+ 用于估测无事件生存终点的风险下降和肿瘤缓解率奇数比。

□在试验方案附录 G 中定义为次要疗效终点。

\* 根据试验治疗完成时的肿瘤缓解率计算。

\*\* 卡方检验。

\*\*\* 奇数比。

**缩写：**CR：完全缓解；CRu：未证实的完全缓解率；NR：未达到（因整个试验随访期间的无事件生存百分数 Kaplan-Meier 估测超过 50%）；PR：部分缓解。

特定原因死亡率（死于淋巴瘤）R-CVP 组明显低于 CVP 组（ $p=0.02$ ，试验中心分层，log-rank 检验；R-CVP 组无事件 3 年生存率为 93%，CVP 组为 85%）。

在整个入选 M39021 研究的人群中，始终都观察到了利妥昔单抗联合 CVP 所产生的效益；[根据 BNLI 标准随机分组（否 vs 是），年龄（ $\leq 60$  岁 vs  $> 60$  岁），结外部位的个数（0-1 vs  $> 1$ ），骨髓侵犯（否 vs 是），LDH（升高，未升高）， $b_2$ -微球蛋白（升高，未升高），B 症状（缺失，存在），巨块病变（缺失，存在），结内部位的个数（ $< 5$  vs  $\geq 5$ ），血红蛋白（ $\leq 12$  g/dL vs  $> 12$  g/dL），IPI（ $\leq 1$  vs  $> 1$ ），以及国际预后指数（FLIPI index 0-2 vs 3-5）]。

另外三项利妥昔单抗联合 CVP 以外化疗方案（CHOP、MCP、CHVP/ -干扰素）随机试验的结果，也显示了缓解率、时变参数以及总生存期的显著改善。所有四项研究的主要结果总结于下表（表 6）：

**表 6. 四项评估利妥昔单抗联合不同化疗方案对滤泡性淋巴瘤获益的 III 期随机研究的关键结果总结**

研究	治疗，n	中位随访期，月	客观缓解率，%	完全缓解，%	中位 TTF/PFS/EFS，月	总生存期，%
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	中位 TTP： 14.7 33.6 P<0.0001	53 月 71.1 80.9 P=0.029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	中位 TTF： 2.6 年 未达到 P<0.001	18 月 90 95 P=0.016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	中位 PFS： 28.8 未达到	48 月 74 87 P=0.0096

					P<0.0001	
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-MCP,105	42	85 94	49 76	中位 EFS : 36 未达到 P<0.0001	42 月 84 91 P=0.029

TTP-至疾病进展时间, PFS-无进展生存期, TTF-至治疗失败时间, OS rate-分析时间总生存率。

### **利妥昔单抗用于维持治疗**

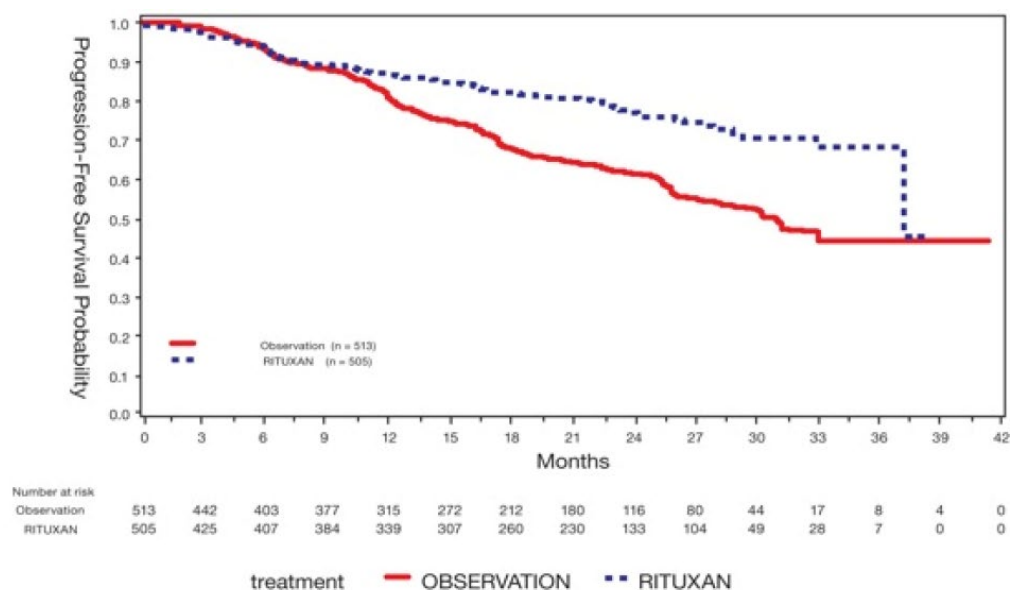
#### **初治滤泡性淋巴瘤**

一项开放标签、多中心、随机化（1:1）研究纳入 1018 位初治的滤泡性淋巴瘤患者，这些患者均接受利妥昔单抗联合化疗后达到 CR 或者 PR。患者随机分至利妥昔单抗单药维持治疗组（375 mg/m<sup>2</sup>，每 8 周一次，最多 12 次）或者观察组。完成化疗后 8 周开始利妥昔单抗维持治疗。研究的主要终点指标是无进展生存（PFS），PFS 的定义是从随机分入维持/观察阶段至进展、复发或者死亡的时间，由独立评审委员会（IRC）确定。

参加随机化的患者中，40%患者的年龄 ≥ 60 岁，70%患者为 IV 期（Ann Arbor 分期）疾病，96%的 ECOG 体能状态评分（PS）为 0–1，42%的 FLIPI 评分为 3–5。在随机分至维持治疗组之前，接受 R-CHOP、R-CVP，R-FCM 治疗的患者分别为 75%，22%，3%；71%的患者达 CR 或者 CRu，28%的患者达 PR。

随机分至利妥昔单抗单药维持治疗组的患者，PFS 更长（HR:0.54，95% CI:0.42，0.70）。基于研究者评估得出的 PFS 结果与独立评审得到的结果接近。

**图 1 由 IRC 评估的 PFS Kaplan-Meier 曲线图**



#### 复发/耐药的滤泡性淋巴瘤

在一项前瞻性、开放、国际多中心 III 期试验中，465 例复发/耐药的滤泡性非霍奇金淋巴瘤患者在第一阶段被随机分配到 6 周期 CHOP 诱导治疗组（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和强的松；N=231）或利妥昔单抗加 CHOP 组（R-CHOP，N=234）中。两治疗组患者特性和疾病状况进行充分平衡。共有 334 例诱导治疗后达到完全或部分缓解的患者在第二阶段被随机分配到利妥昔单抗维持治疗组（N=167）或对照组（N=167）中。利妥昔单抗维持疗法包括每 3 个月单独滴注利妥昔单抗 375mg/m<sup>2</sup> BSA 至疾病进展或最多治疗 2 年。

对所有随机分配到两试验组的患者进行最终疗效分析。对诱导期被随机分配的患者，平均随访 31 个月显示 R-CHOP 组较之 CHOP 化疗组明显改善复发/耐药的滤泡性非霍奇金淋巴瘤患者的状况（表 7）。

**表 7. 诱导期：CHOP 化疗对 R-CHOP 的疗效结果总结（随访时间中值：31 个月）**

	CHOP	R-CHOP	p	风险下降 <sup>1)</sup>
<b>主要疗效终点</b>				
总缓解率 <sup>2)</sup>	74%	87%	0.0003	未获得
完全缓解 <sup>2)</sup>	16%	29%	0.0005	未获得
部分缓解 <sup>2)</sup>	58%	58%	0.9449	未获得
<b>次要疗效终点</b>				
总生存时间（中位值）	未达到	未达到	0.0508	32%
无进展生存时间（中位值）	19.4 个月	33.2 个月	0.0001	38%

<sup>1)</sup> 使用危害比计算估计值

<sup>2)</sup> 由研究者评价最终肿瘤缓解。对缓解的主要统计检验：评价完全缓解/部分缓解/无缓解趋势（p<0.0001）。

本试验维持治疗期随机分配的患者随机后的中位随访时间为 28 个月。利妥昔单抗维持治疗组与观察组相比可使主要终点——无进展生存时间（PFS：从维持期随机开始至复发、疾病进展或患者死亡的时间）获得临床相关的和具有统计学意义的显著改善（ $p<0.0001$ ，log-rank 检验）。利妥昔单抗组的 PFS 中位值为 42.2 个月，对照组为 14.3 个月。Cox 回归分析证明利妥昔单抗维持治疗组与对照组相比，可使疾病进展风险或患者死亡下降 61%（ $CI_{95\%}$ ：45%-72%）。在第 12 个月利妥昔单抗维持治疗组 Kaplan-Meier 估测的 PFS 率为 78%，相比之下，对照组为 57%。对总生存时间的分析表明利妥昔单抗维持治疗组明显优于对照组（ $p=0.0039$ ，log-rank 检验）。利妥昔单抗维持治疗组的死亡风险下降了 56%（ $CI_{95\%}$ ：22%-75%）。

新的抗淋巴瘤治疗时间中位值利妥昔单抗维持治疗组明显长于对照组（38.8 个月 vs 20.1 个月， $p<0.0001$ ，log-rank 检验）。进行新治疗的风险降低了 50%（ $CI_{95\%}$ ：30%-64%）。在接受诱导治疗出现最佳缓解（CR 或 CRu）的患者中，利妥昔单抗维持治疗组比对照组明显延长了中位无病生存时间（DFS）（53.7 个月 vs 16.5 个月， $p=0.0003$ ，log-rank 检验）（表 8）。CR 患者的复发风险下降了 67%（ $CI_{95\%}$ ：39%-82%）。

**表 8. 维持治疗期：利妥昔单抗组 vs 对照组的疗效结果总结（中位随访时间：28 个月）**

疗效终点	至事件时间中位值（月；Kaplan-Meier）			风险下降
	对照组 (N=167)	利妥昔单抗组 (N=167)	log-rank p 值	
无疾病进展生存时间	14.3	42.2	<0.0001	61%
总生存时间	未达到	未达到	0.0039	56%
至新淋巴瘤治疗时间	20.1	38.8	<0.0001	50%
无病生存时间 <sup>a</sup>	16.5	53.7	0.0003	67%
<b>亚组分析</b>				
无疾病进展生存时间				
CHOP	11.6	37.5	<0.0001	71%
R-CHOP	22.1	51.9	0.0071	46%
完全缓解	14.3	52.8	0.0008	64%
部分缓解	14.3	37.8	<0.0001	54%
总生存时间				
CHOP	未达到	未达到	0.0348	55%
R-CHOP	未达到	未达到	0.0482	56%

<sup>a</sup> 仅指完全缓解的患者

无论哪种诱导治疗（CHOP 或 R-CHOP）或对诱导治疗的缓解程度怎样（CR 或 PR），利妥昔单抗维持疗法的益处所有分析的亚组中都获得了证实（表 8）。利妥昔单抗维持疗法明显延长了对 CHOP（中位 PFS：37.5 个月对 11.6 个月， $p<0.0001$ ）或 R-CHOP（中位 PFS：51.9 个月对 22.1 个月， $p=0.0071$ ）诱导治疗出现缓解患者的中位 PFS。利妥昔单抗维持疗法在对试验诱导阶段 CHOP 或 R-CHOP 化疗出现缓解的患者总生存时间方面仍产生益处。

利妥昔单抗维持疗法对下列所有试验亚组都有益：性别（男性，女性）、年龄（ $\leq 60$  岁， $>60$  岁）、分期（III 期，IV 期）、世界卫生组织（WHO）体力状况分级（0 vs  $>0$ ）、B 症状（无，有）、骨髓侵犯（无 vs 有）、国际预后指数（IPI：0-2 vs 3-5）、滤泡性淋巴瘤预后指数（FLIPI：0-1 vs 3-5）、结节外位点数（0-1 vs  $>1$ ）、结节位点数（ $<5$  vs  $\geq 5$ ）、以前治疗数（1 vs 2）、对以前治疗出现最佳缓解（CR/PR vs 无变化[NC]/疾病进展[PD]）、血红蛋白（ $<12\text{g/dl}$  vs  $\geq 12\text{g/dl}$ ）、 $\text{b}_2$ -微球蛋白（ $<3\text{mg/l}$  vs  $\geq 3\text{mg/l}$ ）和 LDH（升高，不升高）。具有高肿瘤负荷的患者亚组除外。

### **初治的弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤**

在一项随机开放试验中，共有 399 例初治的弥漫大 B 细胞性淋巴瘤老年患者（年龄 60 到 80 岁）或接受标准 CHOP 化疗（环磷酰胺  $750\text{mg/m}^2$ ，第一天；阿霉素  $50\text{mg/m}^2$ ，第一天；长春新碱  $1.4\text{mg/m}^2$ ，最大量高达  $2\text{mg}$  第一天以及第 1-5 天强的松  $40\text{mg/m}^2/\text{天}$ ），3 周为一周期，共 8 个周期，或接受利妥昔单抗  $375\text{mg/m}^2$  加 CHOP（R-CHOP）。在治疗周期的第一天使用利妥昔单抗。

对所有患者（CHOP=197 例，R-CHOP=202 例）进行疗效分析。平均随访时间为 31 个月。两个治疗组在预先治疗人口统计学和疾病状态方面都得到了较好的平衡。最终的分析结果证实 R-CHOP 组主要疗效终点的无事件生存期出现了有统计学显著意义的明显增加（ $p=0.0001$ ）。所谓“事件”指的是死亡、复发或淋巴瘤进展或使用新的抗淋巴瘤治疗。R-CHOP 组中位无事件生存期的 K-M 估计值为 35 个月，CHOP 组 13 个月。这等于风险降低了 41%。24 个月时，R-CHOP 总体生存率的估计值为 68.2%，CHOP 组为 57.4%（ $p=0.0071$ ）。60 个月的后续分析证实 R-CHOP 比 CHOP 有益：R-CHOP 总生存率 62.4%，CHOP 为 50.8%（ $p=0.0071$ ），等价于风险降低了 32%。

对所有次要终点（反应率、PFS、DFS、反应时间）的分析证实 R-CHOP 较 CHOP 有益。8 周期治疗后 R-CHOP 组 CR 为 76.2%，CHOP 组为 62.4%（ $p=0.0028$ ），疾病进展风险降低 46%，复发风险降低 51%。



在所有的患者亚组（性别、年龄、IPI、Ann Arbor 分期、ECOG、 $\beta_2$  微球蛋白、LDH、白蛋白、B 症状、高肿瘤负荷、节外病灶数量、骨髓累计），无事件生存和总的生存风险率（R-CHOP vs CHOP）低于 0.83 和 0.95。根据年龄调整的国际预后指数[IPI]，R-CHOP 治疗对低风险和高风险患者均有益。

## **国内临床研究**

### **初治的弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤**

国内一项多中心、随机、开放、对照临床研究在 63 例（40-75 岁）CD20 阳性的初治的弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤患者中进行，包括试验组 32 例，对照组 31 例。试验组接受利妥昔单抗+标准 CHOP 化疗方案，对照组接受标准 CHOP 化疗方案。两组均治疗 6 个疗程。每个疗程 21 天。试验组中本品在化疗周期第 1 天使用，剂量为  $375\text{mg}/\text{m}^2$  BSA，静脉滴注。结果显示：试验组 CR29.0%，PR54.9%，总有效率 83.9%。对照组 CR31.3%，PR31.3%，总有效率 62.5%。

## **【药理毒理】**

利妥昔单抗是一种人鼠嵌合性单克隆抗体，能特异性地与跨膜抗原 CD20 结合。CD20 抗原位于前 B 和成熟 B 淋巴细胞的表面，而造血干细胞、前前 B 细胞、正常浆细胞或其它正常组织不表达 CD20。95% 以上的 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤细胞表达 CD20。抗原抗体结合后，CD20 不会发生内在化，或从细胞膜上脱落进入周围的环境。CD20 不以游离抗原的形式在血浆中循环，因此不可能与抗体竞争性结合。

利妥昔单抗与 B 细胞上的 CD20 抗原结合后，启动介导 B 细胞溶解的免疫反应。B 细胞溶解的可能机制包括：补体依赖的细胞毒作用（CDC），抗体依赖细胞的细胞毒作用（ADCC）。第一次输注利妥昔单抗后，外周 B 淋巴细胞计数明显下降，低于正常水平，6 个月后开始恢复，治疗完成后通常 12 个月之内恢复正常，尽管某些患者可能需要时间更长（见【临床试验】）。在患有类风湿性关节炎的病人中，外周血中 B 细胞耗竭的持续时间各不相同。大多数病人在 B 细胞完全恢复之前已经接受了再治疗。在最后一剂美罗华/利妥昔单抗使用后，一小部分患者出现外周 B 细胞耗竭持续 2 年，甚至更久。

在 67 例接受人抗小鼠抗体（HAMA）评价的病人中，所有患者的评价结果均为阴性。在 356 例接受人抗嵌合抗体（HACA）评价的非何杰金氏淋巴瘤病人中，有 4 例病人（1.1%）的评

价结果为阳性。

体外实验显示，利妥昔单抗可以使耐药的人 B 淋巴瘤细胞株对某些化疗药物细胞毒作用的敏感性增强。

## 【药代动力学】

### 非霍奇金淋巴瘤

298 例接受单剂或多剂利妥昔单抗、单药或与 CHOP 联合治疗的 NHL 患者的群体药代动力学分析结果显示，非特异性清除率 ( $CL_1$ )、可能受 B 细胞或肿瘤负荷影响的特异性清除率 ( $CL_2$ ) 以及中央室分布容积 ( $V_1$ ) 的典型人群估计值分别为 0.14 L/day、0.59 L/day 和 2.7 L。利妥昔单抗的中位终末消除半衰期估计值为 22 天 (范围：6.1 天至 52 天)。161 例接受 375 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注 4 周的患者数据显示，患者基线 CD19 阳性细胞计数和可测量肿瘤病灶大小会一定程度影响利妥昔单抗的  $CL_2$  变化。CD-19 阳性细胞计数高或肿瘤病灶多的患者  $CL_2$  较高。但是，在对 CD-19 阳性细胞计数和肿瘤病灶大小进行校正后， $CL_2$  的个体差异仍然较大。 $V_1$  值随体表面积 (BSA) 和 CHOP 治疗方案发生变化。受 BSA 范围 (1.53 至 2.32 m<sup>2</sup>) 以及伴随的 CHOP 治疗方案影响的  $V_1$  变异 (27.1% 和 19.0%) 相对较小。年龄、性别、种族和 WHO 体能状况对利妥昔单抗的药代动力学参数没有影响。该分析结果显示按照任一检验协变量调整利妥昔单抗剂量并未明显减低其药代动力学变异性。

203 例首次接受利妥昔单抗治疗的 NHL 患者，接受利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup> 每周静脉输注给药，连续 4 周。第 4 次输注后的平均  $C_{max}$  为 486 μg/mL (范围 77.5 至 996.6 μg/mL)。利妥昔单抗的峰谷血清水平与血液 CD-19 阳性 B 细胞计数和肿瘤负荷基线值负相关。和无缓解者相比，缓解患者的中位稳定状态血清水平相对较高。国际的工作分类法 (IWF) 的 B、C 和 D 亚型患者的血清水平高于 A 亚型者。

在完成末次治疗后 3-6 个月时，仍可在患者血清中检测到利妥昔单抗。

37 例 NHL 患者接受利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup> 每周静脉输注，共 8 周。平均  $C_{max}$  值随着利妥昔单抗连续输注而增加，平均  $C_{max}$  值从首次输注利妥昔单抗后的平均 243 μg/mL (范围：16-582 μg/mL) 上升到第八周的 550 μg/mL (范围：171-1177 μg/mL)。

6 次 375 mg/m<sup>2</sup> 利妥昔单抗联合 6 个疗程 CHOP 方案化疗，利妥昔单抗药代动力学特征与利妥昔单抗单药相似。

### 类风湿性关节炎

按 2 周间隔 2 次静脉输注 1000mg 利妥昔单抗后,平均终末半衰期为 20.8 天(范围 8.58-35.9 天),平均系统清除率为 0.23L/day(范围 0.091-0.67L/day),平均稳态分布容积为 4.6 L(范围 1.7-7.51L)。根据相同数据进行的群体药代动力学分析表明系统清除率和半衰期相似,分别为 0.26 L/天和 20.4 天。群体药代动力学分析发现,体表面积和性别是解释药代动力学参数的个体间差异最重要的协变量。按体表面积调整后发现男性患者比女性患者有较大的分布容积且消除迅速。性别相关的药代动力学差异没有临床意义,不需要调整给药剂量。

在 4 项研究中,第 1 天和第 15 天静脉输注利妥昔单抗(500 mg 组或 1000 mg 组)后,评估利妥昔单抗的药代动力学。在这些有限剂量范围的研究中,利妥昔单抗的药代动力学参数随剂量变化成比例变化。首次输注后,血清利妥昔单抗的平均最大浓度( $C_{max}$ )范围是 157 到 171 mg/mL(2×500mg 剂量组)和 298 到 341mg/mL(2×1000mg 剂量组)。第 2 次输注后,平均最大浓度( $C_{max}$ )范围是 183 到 198 mg/mL(2×500mg 剂量组)和 355 到 404 mg/mL(2×1000mg 剂量组)。平均终末消除半衰期是 15 到 16.5 天(2×500mg 剂量组)和 17 到 21 天(2×1000mg 剂量组)。与第 1 次输注时相比,第 2 次输注时的平均最大浓度( $C_{max}$ )升高了 16%到 19%。

在第 2 个治疗周期,2 次给予四个剂量的 500mg 和 1000mg 的利妥昔单抗后评价利妥昔单抗的药代动力学。首次输注后,血清利妥昔单抗的平均最大浓度( $C_{max}$ )范围是 170 到 175 mg/mL(2×500mg 剂量组)和 317 到 370mg/mL(2×1000mg 剂量组)。第 2 次输注后,平均最大浓度( $C_{max}$ )是 207mg/mL(2×500mg 剂量组)和 377 到 386 mg/mL(2×1000mg 剂量组)。第 2 个周期的第 2 次输注后,平均终末消除半衰期是 19 天(2×500 mg 剂量组)和 21 到 22 天(2×1000 mg 剂量组)。两个治疗周期中,利妥昔单抗的 PK 参数相似。

### 【贮藏】

瓶装制剂保存在 2-8℃。未稀释的瓶装制剂应避光保存。配制好的本品注射液在室温下保持稳定 12 小时。如配制好的溶液不能立即应用,在未受室温影响的条件下,在冰箱中(2-8℃)可保存 24 小时。由于本品不含有抗微生物防腐剂,因此配制溶液保持无菌非常重要。超过药品包装盒上的有效期后不得再继续使用。

### 【包装】

玻璃瓶装

100 毫克/10 毫升：1 瓶/盒，2 瓶/盒

500 毫克/50 毫升：1 瓶/盒

**【有效期】**

30 个月

**【执行标准】**

JS20140072

**【批准文号】**

进口药品注册证号

100mg/10ml：S20120002；S20120003

500mg/50ml：S20120004；S20120005

分装批准文号

100mg/10ml：国药准字 J20120019

500mg/50ml：国药准字 J20120020

**【生产企业】**

公 司 名 称：Roche Pharma (Schweiz) Ltd.

地 址：Schoenmattstrasse 2, CH-4153, Reinach, Switzerland

生 产 厂：Roche Diagnostics GmbH

地 址：Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

分 装 企 业：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

邮 政 编 码：201203

电 话 号 码：021-28922888

传 真 号 码：021-50801800

免费咨询电话：800- 820- 8780，400-820-8780

美罗华®与 MabThera® 为瑞士巴塞尔豪夫迈·罗氏有限公司的注册商标

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：  
<http://www.roche.com.cn>