核准日期： 2020 年 01 月 21 日
修改日期： 2020 年 05 月 25 日
2020 年 07 月 01 日
2021 年 01 月 06 日
2021 年 06 月 22 日
2022 年 04 月 11 日
2024 年 06 月 04 日

注射用恩美曲妥珠单抗说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告：

- **接受本品治疗的患者中已出现过肝毒性、肝衰竭及死亡。在开始本品治疗之前以及每次给药之前应监测肝功能，根据需要调整剂量或永久性终止治疗。**
- **本品可能会导致左心室射血分数（LVEF）降低。开始治疗前应评估左心室射血分数，根据需要进行监测并暂停给药或终止治疗。**
- **胚胎-胎儿毒性：妊娠期间暴露于本品会导致胚胎-胎儿伤害。应告知患者相关风险以及需要采取有效避孕措施。**

【药品名称】

通用名：注射用恩美曲妥珠单抗

商品名：赫赛莱　英文：Kadcyla

英文名：Trastuzumab Emtansine for Injection

汉语拼音：Zhusheyong Enmei Qutuozhu Dankang

【成份】

活性成份：恩美曲妥珠单抗

恩美曲妥珠单抗是一种靶向 HER2 的抗体－药物偶联物（ADC），含有人源化抗-HER2 IgG1 曲妥珠单抗，该抗体通过稳定的硫醚连接体 MCC（4-[N-马来酰亚胺甲基]环己烷-1-羧酸酯）与微管抑制药物 DM1（美坦辛衍生物）共价结合。

分子量：约 148,781 Da。

赋形剂：琥珀酸、氢氧化钠、聚山梨酯 20、蔗糖。

【性状】

注射用恩美曲妥珠单抗是白色至类白色无菌冻干粉饼，供静脉输注用。

【适应症】

早期乳腺癌：

- 赫赛莱单药适用于接受了紫杉烷类联合曲妥珠单抗为基础的新辅助治疗后仍残存侵袭性病灶的 HER2 阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗。

晚期乳腺癌：

- 赫赛莱单药适用于接受了紫杉烷类和曲妥珠单抗治疗的 HER2 阳性、不可切除局部晚期或转移性乳腺癌患者。患者应具备以下任一情形：
  - 既往接受过针对局部晚期或转移性乳腺癌的治疗，或
  - 在辅助治疗期间或完成辅助治疗后 6 个月内出现疾病复发。

【规格】

100 mg/瓶；160 mg/瓶。

【用法用量】

为防止用药错误，使用前应检查西林瓶标签，以确保正在制备和使用的药物为赫赛莱（恩美曲妥珠单抗 ），而非曲妥珠单抗。本品仅限于在具有丰富癌症治疗经验的医疗专业人员的监督下使用。

接受本品治疗的患者应确认为 HER2 阳性肿瘤，HER2 阳性定义为免疫组化（IHC）评分为 3+，或原位杂交法（ISH）或荧光原位杂交法（FISH）比率≥2.0。该检测必须在专业实验室进行，以确保结果的可靠性。有关检测性能和解释的完整说明，请参阅相关 HER2 检测分析说明书。

换用其他任何生物药品时需获得处方医生的同意。

本品须由专业医疗人员复溶和稀释，并采用静脉输注给药（参见【用法用量】中的“使用、处理和处置的特殊说明”）。不得静脉推注或快速静脉注射。

给药方案

本品推荐剂量为 3.6 mg/kg，采用静脉输注给药，每 3 周一次（21 天为一个周期）。

给予起始剂量时采用 90 分钟静脉输注。在输注期间应观察患者，并于初始剂量给药后至少 90 分钟内观察发热、寒战或其它输液相关反应。给药期间应密切监测输注部位，防止可能出现皮下外渗的情况（请参见【注意事项】）。

如果既往输注时的耐受性良好，则给予本品的后续剂量时可采用 30 分钟输注，并且应在输注期间和输注后至少 30 分钟内对患者进行观察。

如果患者出现输注相关症状，应减慢本品的输注速率或中断给药（请参见【注意事项】）。出现危及生命的输液反应时，应终止治疗。

治疗持续时间

早期乳腺癌患者应接受共 14 个周期的治疗，除非疾病复发或出现无法控制的毒性。

晚期乳腺癌患者应持续接受治疗，直至疾病进展或出现无法控制的毒性。

给药延迟或漏用

当遗漏一次计划给药时，应尽快给药；切勿等到下次计划周期时给药。同时应调整给药时间表，确保后续给药间隔为 3 周。可按照患者最近一次输注时可耐受的速率进行给药。

剂量调整

根据表 1 和表 2 中的指导进行剂量调整。对症状性不良事件的处理可能需要暂时中断给药、降低剂量或终止本品治疗。

降低剂量后，不应再增加本品剂量。

表 1：剂量降低方案

剂量降低方案	剂量水平
起始剂量	3.6 mg/kg
第一次降低剂量	3 mg/kg
第二次降低剂量	2.4 mg/kg
需要进一步降低剂量	终止治疗

表 2：剂量调整指南

针对早期乳腺癌的剂量调整指南		
不良反应	**严重程度**	**治疗调整**
丙氨酸转氨酶（ALT）升高	2～3 级 （计划治疗日＞ 3.0～≤20× ULN，ULN 即正常值上限）	ALT 恢复至≤1 级后降低一个剂量水平进行治疗
	4 级 （任意时间＞ 20× ULN）	终止本品治疗
天冬氨酸转氨酶（AST）升高	2 级 （计划治疗日＞ 3.0～≤5× ULN）	AST 恢复至≤1 级后以相同剂量水平进行治疗
	3 级 （计划治疗日＞ 5～≤20× ULN）	AST 恢复至≤1 级后降低一个剂量水平进行治疗
	4 级 （任意时间＞ 20× ULN）	终止本品治疗
高胆红素血症	TBILI（总胆红素） 计划治疗日＞ 1.0～≤2.0× ULN	总胆红素恢复至≤1.0× ULN 后降低一个剂量水平进行治疗
	TBILI 任意时间＞ 2× ULN	终止本品治疗
肝脏结节再生性增生（NRH）	所有分级	永久终止本品治疗
血小板减少症	计划治疗日时为 2～3 级 （25,000 至＜75,000/mm^3）	血小板计数恢复至 ≤1 级（≥75,000/mm^3）后以相同剂量水平进行治疗。如果患者因血小板减少症需延迟 2 次给药，应考虑降低一个剂量水平进行治疗
	任意时间达到 4 级	血小板计数恢复至≤1 级（≥75,000/mm^3）后

	＜25,000/mm^3	降低一个剂量水平进行治疗
左心室功能障碍	LVEF（左心室射血分数）＜45%	切勿使用本品 3 周内重复评估 LVEF。如果确认 LVEF＜45%，应终止本品治疗。
	LVEF 为 45%至＜50%，且相对基线下降≥10%*	切勿使用本品 3 周内重复评估 LVEF。如果 LVEF 仍为＜50%，并且相对基线未恢复至＜10%，应终止本品治疗。
	LVEF 为 45%至＜50%，相对基线下降＜10%*	继续使用本品进行治疗 3 周内重复评估 LVEF。
	LVEF≥50%	继续使用本品进行治疗。
心力衰竭	症状性 CHF（充血性心力衰竭）， 3~4 级 LVSD（左心室收缩功能障碍）或 3~4 级心力衰竭，或 2 级心力衰竭 伴有 LVEF＜45%	终止本品治疗
周围神经病	3~4 级	切勿使用本品直至缓解至≤2 级
肺毒性	间质性肺病（ILD）或非感染性肺炎	永久终止本品治疗
放疗相关肺部炎症	2 级	如经标准治疗未得到缓解，请终止本品治疗
	3~4 级	终止本品治疗
针对晚期乳腺癌的剂量调整指南		
不良反应	**严重程度**	**治疗调整**
转氨酶升高（AST/ALT）	2 级 （＞2.5 至≤5×ULN，ULN 即正常值上限）	以相同剂量水平进行治疗
	3 级 （＞5 至≤20× ULN）	切勿使用本品，直至 AST/ALT 恢复至≤2 级，然后降低一个剂量水平进行治疗
	4 级 （＞20× ULN）	终止本品治疗
高胆红素血症	2 级 （＞1.5 至≤3× ULN）	切勿使用本品，直至总胆红素恢复至≤1 级，然后以相同剂量水平进行治疗。
	3 级 （＞3 至≤10× ULN）	切勿使用本品，直至总胆红素恢复至≤1 级，然后降低一个剂量水平进行治疗。
	4 级 （＞10× ULN）	终止本品治疗
药物诱导的肝损伤（DILI）	血清转氨酶＞ 3 × ULN 且 伴随总胆红素＞2 × ULN	在没有其他原因可能引起肝酶和胆红素升高的情况下（例如肝转移或合并用药），应永久性终止本品治疗
肝脏结节再生性	所有分级	永久终止本品治疗

增生（NRH）		
血小板减少症	3 级（25,000 至＜50,000/mm^3）	切勿使用本品，直至血小板计数恢复至≤1 级（≥ 75,000/mm^3），然后以相同剂量水平进行治疗
	4 级（＜25,000/mm^3）	切勿使用本品，直至血小板计数恢复至≤1 级（≥ 75,000/mm^3），然后降低一个剂量水平进行治疗
左心室功能障碍	症状性 CHF（充血性心力衰竭）	终止本品治疗
	LVEF＜40%	切勿使用本品 3 周内重复评估 LVEF。如果确认 LVEF＜40%，应终止本品治疗。
	LVEF 为 40%至≤45%，且相对基线下降≥10%	切勿使用本品 3 周内重复评估 LVEF。如果 LVEF 相对基线未恢复至＜10%，应终止本品治疗
	LVEF 为 40%至≤45%，且相对基线下降<10%	继续使用本品进行治疗。3 周内重复评估 LVEF。
	LVEF＞45%	继续使用本品进行治疗。
肺毒性	间质性肺疾病（ILD 或非感染性肺炎）	永久终止本品治疗
周围神经病	3-4 级	切勿使用本品直至缓解至≤ 2 级之前

ALT = 丙氨酸氨基转移酶；AST = 天冬氨酸氨基转移酶，CHF = 充血性心力衰竭，DILI = 药物诱导的肝损伤；LVEF = 左心室射血分数，LVSD = 左心室收缩功能障碍，TBILI = 总胆红素，ULN = 正常值上限

*开始本品治疗前。

特殊人群剂量说明

儿童用药：用于 18 岁以下儿童和青少年的安全性和有效性尚不明确。

老年用药：大于 65 岁老年患者无需剂量调整，请见【老年用药】。

肾功能不全患者：轻度或中度肾功能不全患者无需剂量调整。由于药代动力学数据有限，尚无针对重度肾功能不全患者的推荐剂量（见【药代动力学】中“特殊人群中的药代动力学”）。

肝功能不全患者：轻度或中度肝损害患者无需调整本品的起始剂量（请参见【药代动力学】中“特殊人群中的药代动力学”）。尚未在重度肝损害患者中进行研究。由于已观察到本品具有肝脏毒性，故应谨慎治疗肝损害患者（请参见【注意事项】）。

使用、处理和处置的特殊说明

应采用适当的无菌技术。应采用适当的化疗药物制备程序。

复溶制剂中不含防腐剂，仅供一次性使用。销毁所有未用完的部分。

- 使用无菌注射器，将 5 mL 无菌注射用水缓慢注入 100 mg 的本品西林瓶中，或将 8 mL 无菌注射用水注入 160 mg 的本品西林瓶中。

- 轻轻旋转西林瓶直至完全溶解。切勿用力甩动。
- 复溶后溶液应在 2~8ºC 下贮藏；24 小时后丢弃未使用本品溶液。

复溶溶液使用前应进行外观检查，确保无微粒物质或者变色。通常情况下，复溶溶液无可见微粒，为澄清至微乳光溶液。复溶溶液的颜色应为无色至浅棕色。如果复溶溶液含有可见微粒、浑浊或变色，则请勿使用。稀释说明：

基于恩美曲妥珠单抗 3.6 mg/kg 体重剂量，测定所需溶液体积（请参阅表 1 剂量降低方案）：

$$\text{体积（mL）}=\frac{\text{体重（kg）}\times\text{剂量（mg/kg）}}{\text{20 mg/mL（复溶溶液浓度）}}$$

操作时，应先从西林瓶中取出适量的溶液，然后将其添加到含有 250 mL 0.45%氯化钠或 0.9%氯化钠的输液袋中。不应使用葡萄糖（5%）溶液。使用 0.45%氯化钠时，可以不使用 0.2 或 0.22 μm 的管内聚醚砜（PES）滤器。如果使用 0.9%氯化钠进行输注，则需要 0.2 或 0.22 μm 的管内聚醚砜（PES）滤器。一旦做好输注准备，则应立即给药。如果不立即使用，输注液可在 2℃~8°C 的冰箱中贮藏长达 24 小时。贮藏期间切勿冷冻或甩动输注袋。

配伍禁忌

不应使用葡萄糖（5%）溶液，其会引起蛋白质聚集。

本品不得与其它药物混合或稀释。

未使用/过期药品的销毁

应尽量减少药物在环境中释放。药品不得经废水排放，应避免经家庭垃圾销毁。如适用，采用特定“收集系统”进行处理。应严格遵守以下几点有关使用和销毁注射器和其他药用利器的要求：

- 注射器和针头不能重复使用。
- 将用过的所有针头和注射器置于防尖锐物品刺穿的一次性容器中。

应根据当地相关规定处置任何未使用/过期的药品或废料。

【不良反应】

由于临床试验是在各种不同条件下进行的，所以在一种药物临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与另一药物临床试验中的发生率进行比较，可能也无法反映临床实践中的发生率。

安全性特征总结

目前已在多项临床研究中的 2,611 例乳腺癌患者中评价了本品的安全性。在该患者群中：

- 最常见的严重药物不良反应（ADR）（在患者中的发生率＞0.5%）包括出血、发热、血小板减少症、呼吸困难、腹痛、骨骼肌肉疼痛及呕吐。
- 接受本品治疗的受试者中最常见的 ADR（≥25%）包括恶心、疲乏、骨骼肌肉疼痛、出血、头痛、转氨酶升高、血小板减少症及周围神经病。报告的多数 ADR 的严重程度为 1 级或 2 级。

- 最常见的美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准（NCI-CTCAE）≥3 级 ADR（＞2%）包括血小板减少症、转氨酶升高、贫血、中性粒细胞减少症、疲乏和低钾血症。

不良反应列表

接受本品治疗的 2,611 例患者报告的 ADR 见表 3。下文按 MedDRA 系统器官分类（SOC）和频率分类列举 ADR。频率分类定义为非常常见（≥1/10），常见（≥1/100 至＜1/10），少见（≥1/1,000 至＜1/100），罕见（≥1/10,000 至＜1/1,000），非常罕见（＜1/10,000），未知（根据现有数据无法估计）。在各频率分组和 SOC 中，不良反应按严重性降序排列。使用 NCI-CTCAE 报告 ADR，以供评估毒性。

表 3：临床试验中接受本品治疗的患者报告的 ADR 列表

系统器官分类	非常常见	常见	少见
感染及侵染类疾病	尿路感染		
血液及淋巴系统疾病	血小板减少症、贫血	中性粒细胞减少症、白细胞减少症	
免疫系统疾病		药物性超敏反应	
代谢及营养类疾病		低钾血症	
精神病类	失眠		
各类神经系统疾病	周围神经病、头痛	头晕、味觉倒错、记忆受损	
眼器官疾病		干眼、结膜炎、视物模糊、流泪增加	
心脏器官疾病		左心室功能障碍	
血管与淋巴管类疾病	出血	高血压	
呼吸系统、胸及纵隔疾病	鼻衄、咳嗽、呼吸困难		肺部炎症（ILD）
胃肠系统疾病	口腔黏膜炎、腹泻、呕吐、恶心、便秘、口干、腹痛	消化不良、齿龈出血	
肝胆系统疾病	转氨酶升高	血碱性磷酸酶升高、血胆红素升高	肝脏毒性、肝衰竭、结节再生性过度增生、门静脉高压症
皮肤及皮下组织类疾病		皮疹、瘙痒症、脱发、指甲疾病、掌跖红肿综合征、荨麻疹	
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	骨骼肌肉疼痛、关节痛、肌痛		
全身性疾病及给药部位各种反应	疲乏、发热、乏力	外周水肿、寒战	注射部位外渗
各类损伤、中毒及手术并发症		输液相关反应	放射性肺炎

表 3 是来自晚期乳腺癌（mBC）研究（n =1871；本品的中位治疗周期数为 10）和早期乳腺癌（eBC）KATHERINE 研究（n =740；中位治疗周期数为 14）中总体治疗阶段的汇总数据。

早期乳腺癌 KATHERINE 研究中国亚组患者的安全性特征与总体人群的安全性特征相似。

晚期乳腺癌中国桥接研究 ELAINA 的总体安全性特征与 EMILIA 和本品其他晚期乳腺癌临床研究在亚洲患者中观察到的结论一致。

特定不良反应的描述

血小板减少症

在 mBC 临床试验中，接受本品治疗的患者中血小板减少症或血小板计数减少的发生率为 24.9%，这两种事件也是最常见的导致治疗中止的不良反应（2.6%）。在 eBC 临床研究中，接受本品治疗的患者中 28.5%的患者报告血小板减少症，无论是在所有分级的不良反应中还是≥3 级不良反应中，血小板减少症均为最常见的不良反应，也是最常见的导致治疗中止（4.2%）、剂量中断和剂量下调的不良反应。多数患者发生 1 级或 2 级事件（≥50,000/mm^3），第 8 天时达到最低值，通常在既定的下一次给药时改善至 0 级或 1 级（≥75,000/mm^3）。在临床研究中，亚裔患者血小板减少症的发生率和严重程度更高。不考虑人种的情况下，接受本品治疗的 mBC 患者中 3 级或 4 级事件（＜50,000/mm^3） 的发生率为 8.7%，eBC 患者中为 5.7%。因血小板减少症进行的剂量调整信息见【用法用量】和【注意事项】。

在中国 ELAINA 桥接试验中，与 EMILIA 研究中的亚洲人群（52.5％）和全球人群（30.4％）相比，血小板减少症的发生率更高（76.2％）。ELAINA 研究中，≥3 级的血小板计数降低的发生率（40.4％）与 EMILIA 研究中的亚洲人群（43.4％）相当，但高于 EMILIA 中的全球人群（13.9％）。在 ELAINA 研究中接受恩美曲妥珠单抗的 151 例晚期乳腺癌患者中，有 3 例患者发生≥3 级的血小板计数降低，在停用恩美曲妥珠单抗≥90 天并根据当地临床实践进行治疗后，仍未恢复到≤2 级。ELAINA 研究中接受恩美曲妥珠单抗的 151 例患者中无≥3 级的出血事件发生。

出血

在 mBC 临床试验中，接受本品治疗的患者中出血事件发生率为 34.8%，重度出血事件（≥3 级）的发生率为 2.2%。在 eBC 临床试验中，接受本品治疗的患者中出血事件的发生率为 29%，包括 1 例 5 级事件在内的重度出血事件（≥3 级）的发生率为 0.4%。在 mBC 和 eBC 临床试验中，皆观察到报告致命后果的出血事件病例。

转氨酶（AST/ALT）升高

在临床研究中，本品治疗期间观察到血清转氨酶升高（1～4 级）。转氨酶升高一般呈一过性。在 mBC 临床研究中 24.2%的患者报告转氨酶升高。mBC 患者中 3 级或 4 级 AST 和 ALT 升高的发生率分别为 4.2%和 2.7%，通常发生在早期治疗周期（第 1~6 个周期）。32.4%的 eBC 患者报告转氨酶升高。1.5%的 eBC 患者报告 3 级和 4 级转氨酶升高。未观察到本品暴露量（AUC）、本品的最大血清浓度（C_{max}）、总曲妥珠单抗暴露量（AUC）或 DM1 的 C_{max} 与转氨酶升高之间存在关联。因转氨酶升高进行的剂量调整信息见【用法用量】和【注意事项】。

左心室功能障碍

在 mBC 临床研究中，接受本品治疗的患者中左心室功能障碍的发生率为 2.2%。多数事件没有症状，LVEF 降低程度为 1 级或 2 级。mBC 患者中 3 级和 4 级事件的发生率为 0.4%。eBC 患者中左心室功能障碍的发生率为 3.0%，3 级或 4 级左心室功能障碍的发生率为 0.5%。如果患者的 LVEF≤45%，建议额外监测 LVEF（具体剂量调整方法见【用法用量】）。

周围神经病

本品的临床试验中曾报告周围神经病，多为 1 级事件，以感觉神经病变为主。在 mBC 患者中，周围神经病的总体发生率为 29.0%，≥2 级周围神经病的发生率为 8.6%。在 eBC 患者中，周围神经病的总体发生率为 32.3%，≥2 级周围神经病的发生率为 10.3%。

输液相关反应

输液相关反应表现为以下一种或多种症状：潮红、寒战、发热、呼吸困难、低血压、哮鸣、支气管痉挛和心动过速。在 mBC 临床研究中，接受本品治疗的患者中输注相关反应的发生率为 4.0%，报告了 6 起 3 级事件，没有发生 4 级事件。接受本品治疗的 eBC 患者中输液相关反应的发生率为 1.6%，没有发生 3 级或 4 级事件。输液相关反应在输液终止后数小时至 1 天内痊愈。在临床研究中未观察到剂量关系。因输液相关反应进行的剂量调整信息见【用法用量】和【注意事项】。

超敏反应

在 mBC 临床研究中，接受本品治疗的患者中超敏反应的发生率为 2.6%，报告了 1 起 3 级事件和 1 起 4 级事件。eBC 患者中超敏反应的发生率为 2.7%，3 级或 4 级超敏反应的发生率为 0.4%。总体而言，多数超敏反应的严重程度为轻度或中度，治疗后痊愈。因超敏反应进行的剂量调整信息见【用法用量】和【注意事项】。

免疫原性

与所有治疗用蛋白类似，本品可能引发免疫应答。在多个时间点检测来自 7 项临床研究的 1,243 例患者对本品产生的抗药抗体（ADA）应答。本品给药后，5.1%（63/1243）的患者在一个或多个给药后时间点检测到抗恩美曲妥珠单抗抗体呈阳性。在 I 期和 II 期研究中，6.4%（24/376）的患者抗恩美曲妥珠单抗抗体检测结果呈阳性。在 EMILIA（BO21977）研究中，5.2%（24/466）的患者抗恩美曲妥珠单抗抗体检测结果呈阳性，其中 13 例患者中和抗体亦呈阳性。在 KATHERINE（BO27938）研究中，3.7%（15/401）的患者抗恩美曲妥珠单抗抗体检测结果呈阳性，其中 5 例患者中和抗体亦呈阳性。由于 ADA 的发生率低，无法得出抗恩美曲妥珠单抗抗体对本品的药代动力学、安全性和有效性影响的结论。

上市后经验

在本品获批后的使用过程中，发现以下不良反应。这些不良反应来自规模不详的人群自发报告，因此难以可靠地评估发生频率或者明确与药物暴露的因果关系。

肿瘤溶解综合征（TLS）：在接受本品治疗的患者中报告了可能的 TLS 病例。具有显著肿

瘤负荷的患者（例如，巨大转移灶）的风险可能更高。患者可能出现高尿酸血症、高磷血症和急性肾衰竭，这代表了可能的 TLS。出现临床指征时，应考虑额外的监测和/或治疗。

【禁忌】

已知对本品或其任何赋形剂有超敏反应的患者禁用本品。

【注意事项】

一般情况

接受本品治疗的患者必须通过 HER2 蛋白过表达或基因扩增评估确认 HER2 阳性肿瘤状态。

肺毒性

在本品的临床试验中已报告间质性肺病（ILD）病例，包括非感染性肺炎，某些病例导致急性呼吸窘迫综合征或致命后果（见【不良反应】）。体征和症状包括呼吸困难、咳嗽、疲乏和肺浸润。

建议诊断为 ILD 或非感染性肺炎的患者永久终止本品治疗，但辅助治疗中的放射性肺炎除外，其中对≥3 级或标准治疗无缓解的 2 级患者应永久终止本品治疗（见【用法用量】中的“剂量调整”）。

对于因晚期恶性肿瘤的并发症、合并症和接受同步肺部放疗而存在静息时呼吸困难的患者，其肺部事件的发生风险可能会升高。

肝脏毒性

在临床试验中使用本品治疗时观察到肝脏毒性，其主要表现为无症状性血清转氨酶浓度升高（参见【不良反应】）。转氨酶升高通常为一过性，治疗后第 8 天出现升高峰值， 在下一个周期前恢复至 1 级或更低级别。已观察到本品对转氨酶的累积效应。在大多数病例中，本品末次给药后的 30 天内患者转氨酶升高可改善至 1 级或正常水平。已在临床试验接受本品治疗的患者中观察到严重的肝毒性，包括肝脏结节再生性增生和某些因药物性肝损伤导致的致死性结果，观察到的病例也可能由已有的合并症和/或已知具有潜在肝毒性的合并用药导致。

在开始本品治疗及后续各次给药前，应监测患者的肝功能。若发生血清转氨酶和/或总胆红素升高，应根据需要降低本品给药剂量或终止治疗（参见【用法用量】）。

尚未在开始治疗前血清转氨酶＞2.5×ULN 或总胆红素＞1.5×ULN 的患者中对本品进行研究。对血清转氨酶＞3×ULN 且伴随总胆红素＞2×ULN 的患者应永久终止本品治疗。

在接受本品治疗的患者中，已通过肝活检发现肝脏结节再生性增生（NRH）病例。NRH 是一种罕见的肝脏疾病，其表现为广泛肝实质良性转化为再生小结节；NRH 可能导致非硬化性门脉高压。仅可通过组织病理学确诊 NRH。对于所有在肝脏计算机断层扫描（CT）中观察到门静脉高压症和/或肝硬化样临床症状，但转氨酶无明显升高且无其他肝硬化表现的患者，均应考虑其是否患有 NRH。确诊 NRH 后，必须永久终止本品治疗。

左心室功能障碍

接受本品治疗的患者发生左心室功能障碍的风险增加。在接受本品治疗的患者中曾观察到左心室射血分数（LVEF）下降至＜40%，因此症状性充血性心力衰竭（CHF）是潜在风险。应在本品治疗开始前进行标准心脏功能检查（超声心动图或多门控探测（MUGA）扫描），并在治疗期间定期（例如，每三个月）进行复查。在一项真实世界观察性研究（BO39807）中，大约 22％基线 LVEF 为 40-49％的 mBC 患者观察到 LVEF 从基线下降超过 10％，和/或者出现 CHF（充血性心力衰竭）事件。这些患者大多数具有心血管危险因素。LVEF 低的 mBC 患者须在仔细评估获益风险后再决定是否给予本品治疗，并应密切监测这些患者的心功能状态。对于 eBC 患者，如果在定期监测时发现 LVEF＜45%或 LVEF 为 45%~49%且与治疗前的数值相比下降 10%或以上，则暂停本品治疗，并在大约 3 周内重复 LVEF 评估。若 LVEF 未改善或出现进一步下降，应永久性终止本品治疗（参见【用法用量】）。

输液相关反应

尚未在因输液相关反应（IRR）而永久终止曲妥珠单抗治疗的患者中对本品进行研究；因此，不建议此类患者接受本品治疗。

已在本品临床试验中报告了输液相关反应，其表现为以下一种或多种症状：潮红、寒战、发热、呼吸困难、低血压、哮鸣、支气管痉挛和心动过速。一般情况下，上述症状均为非重度症状（参见【不良反应】）。在大多数患者中，上述反应于输注结束后数小时至一天内得到缓解。重度 IRR 患者应中断本品治疗。如果发生危及生命的输液相关反应，则应永久终止本品治疗（见【用法用量】中的“剂量调整”）。

超敏反应

应密切观察患者是否发生超敏反应，尤其是在首次输注期间。在临床试验中进行本品治疗时曾经观察到超敏反应，包括严重的速发过敏样反应。应确保已配备治疗此类反应的药物及抢救设备，以便用于抢救时立即使用。

出血

本品临床试验中已报告相关的出血事件，包括中枢神经系统、呼吸系统和胃肠出血。其中某些出血事件导致致死性结果。在某些观察到的病例中，患者同时接受抗凝治疗、抗血小板治疗，或发生血小板减少症，另一些病例中不存在已知的其他危险因素。应谨慎使用上述影响凝血、血小板的药物，在医学上必需合用时应考虑进行额外监测。

血小板减少症

在本品临床试验中报告了发生血小板减少症或血小板计数降低。上述患者大多数发生 1 级或 2 级事件（≥50,000/mm^3），通常在第 8 天血小板计数测得最低值，并且在下一次计划给药前通常恢复至 0 或 1 级（≥75,000/mm^3）。临床试验中，亚裔患者血小板减少症的发生率和严重程度较高。

建议在每次给药之前监测血小板计数。接受本品治疗的患者中报告了罕见的重度持续性血小板减少症病例（≥3 级且持续时间超过 90 天的血小板减少症），这些病例中的绝大部分患者合并使用了重组人血小板生成素 (rhTPO)。目前尚未在开始治疗前血小板计数＜100,000/mm^3 的患者中对本品进行研究。若血小板计数降低达到≥3 级（＜50,000/mm^3），应暂停本品给药，直至血小板计数恢复至 1 级（≥75,000/mm^3）（参见【用法用量】）。对于出现血小板减少症（血小板计数＜100,000/mm^3）的患者和正在接受抗凝治疗的患者，在本品治疗期间，应该对其进行密切监测。

神经毒性

在本品临床试验中已报告发生周围神经病变，大多为 1 级，且以周围感觉神经病变居多。发生 3 或 4 级周围神经病的患者应暂时终止本品治疗，直至症状缓解至≤2 级。应对患者的神经毒性体征/症状进行实时的临床监测。

外渗

在本品临床研究中，观察到继发于外渗的反应。这些反应通常较为轻微，包括输注部位出现红斑、触痛、皮肤刺激、疼痛或肿胀。通常在输注 24 小时内可观察到这些反应。在上市后用药中，观察到非常罕见的外渗后表皮损伤或坏死病例。目前尚无针对本品外渗的特定治疗。给药期间应对输注部位密切监测，防止可能的皮下外渗情况。

驾驶和使用机器的能力

本品对驾驶车辆和操作机器的能力无影响或几乎无影响。尚不清楚报告的不良反应（如疲乏、头痛、头晕和视物模糊）对驾驶或使用机器能力的影响。应建议出现输液相关反应症状（潮红、寒战性发抖、发热、呼吸困难、低血压或心跳加快）的患者切勿驾驶车辆和操作机器，直至症状减轻。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

避孕措施

在接受本品治疗时，以及在本品末次给药后至少 7 个月内，育龄妇女和有生育潜能男性患者的女性伴侣应采取有效的避孕措施。

孕妇

未在孕妇中进行本品临床研究。未实施过有关本品的生殖和发育毒理研究。

曲妥珠单抗是本品的成分之一，孕妇使用曲妥珠单抗时会对胎儿造成伤害或导致胎儿死亡。上市后已报道过接受曲妥珠单抗治疗的孕妇羊水过少，其中一些与致命性肺发育不良有关的病例。与 DM1 类别相同的美坦辛的动物研究表明微管抑制细胞毒性药物成分 DM1 可能具有致畸性和潜在胚胎毒性。

不建议孕妇使用本品。怀孕妇女应联系其医生，并由医生告知其治疗可能伤害胎儿。如果怀孕妇女接受本品治疗，应多科室会诊对其进行密切监护。

生产及分娩

生产及分娩过程中使用本品的安全性尚未确立。

哺乳期

尚不确定本品是否会分泌至人乳中。由于许多药物均可分泌至人乳中，并且本品可能会导致哺乳婴儿出现严重不良反应，因此在开始接受治疗之前，女性患者应终止哺乳。在本品末次给药后 7 个月，女性患者可开始哺乳。

【儿童用药】

用于 18 岁以下儿童和青少年的安全性和有效性尚未确定。

【老年用药】

在 KATHERINE 中随机分配接受赫赛莱的 743 例患者中，58 例患者（8%）≥65 岁，2 例患者（0.3%）≥75 岁。与年龄＜65 岁的患者相比，在年龄≥65 岁的患者中未观察到本品的安全性或有效性的总体差异。KATHERINE 研究中年龄≥75 岁的患者数量较少，故无法得出关于该年龄组中本品安全性或有效性的结论。

群体药代动力学分析表明年龄对恩美曲妥珠单抗的药代动力学未产生具有临床意义的影响（参见【临床药理学】）。

【药物相互作用】

尚未在患者中正式开展本品的药物与药物之间相互作用研究。人肝微粒体体外代谢研究表明，恩美曲妥珠单抗的细胞毒性成分 DM1 主要经 CYP3A4 代谢，少量经 CYP3A5 代谢。应避免强效 CYP3A4 抑制剂（如酮康唑、伊曲康唑、克拉霉素、阿扎那韦、茚地那韦、奈法唑酮、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦、泰利霉素及伏立康唑）与本品的伴随使用，因 DM1 暴露量和毒性可能会增加。如果必须伴随使用强效 CYP3A4 抑制剂，则应考虑推迟本品治疗，直到强效 CYP3A4 抑制剂从血液循环中清除（大约为抑制剂的 3 个消除半衰期）。如果与强效 CYP3A4 抑制剂合用且无法推迟本品治疗时，应对患者进行密切监测，观察可能出现的不良反应。

【药物过量】

尚无针对本品用药过量的已知解毒剂。如果患者用药过量，应对其进行密切监测。在临床试验中报告了药物过量病例，给药剂量大约是推荐剂量的 2 倍，药物过量导致 2 级血小板减少症（4 天后痊愈）和 1 例死亡。在该致死病例中，患者错误接受本品 6 mg/kg，并于用药过量后约 3 周时死亡，尚未确定死亡原因以及与本品之间的因果关系。

【临床试验】

早期乳腺癌

KATHERINE（BO27938）是一项随机、多中心、开放的临床试验，共纳入 1486 例 HER2 阳性的早期乳腺癌患者，这些患者在试验入组前，接受了以紫杉烷和曲妥珠单抗为基础的新辅助治疗。但在治疗后，乳腺和/或腋窝淋巴结仍有残存浸润性肿瘤。患者在接受研究治疗时，

可遵照当地指南同时接受放疗和/或内分泌治疗。患者的乳腺肿瘤样本为 HER2 过表达，定义为由中心实验室测定的免疫组化 IHC3+或 ISH 扩增比≥2.0。患者随机（1:1）接受曲妥珠单抗或本品治疗。按患者的临床分期、激素受体状态、术前接受 HER2-靶向治疗药物（曲妥珠单抗或曲妥珠单抗联合其他 HER2-靶向药物）和术前治疗后评估的淋巴结病理状态进行分层随机。

在每 21 天周期的第 1 天，静脉给予 3.6 mg/kg 本品。或在每 21 天周期的第 1 天，静脉给予 6 mg/kg 曲妥珠单抗。除非疾病复发、撤回知情同意或出现不能耐受的毒性（以先发生者为准），患者将接受共计 14 个周期的本品或曲妥珠单抗治疗。在主要分析时，本品的中位治疗时间为 10 个月（范围：1~12 个月），曲妥珠单抗的中位治疗时间为 10 个月（范围：1~13 个月）。终止本品治疗的患者可以根据毒性考虑和经研究者判断适合时，转换为曲妥珠单抗以完成计划的 14 周期 HER2 靶向治疗。

该研究的主要有效性终点是无侵袭性疾病生存期（IDFS）。IDFS 定义为从随机分组日至首次发生同侧浸润性乳腺肿瘤复发、同侧局部或区域性浸润性乳腺癌复发、远处复发、对侧浸润性乳腺癌或全因性死亡的时间。其它终点包括 IDFS（含第二原发性非乳腺癌）、无病生存期（DFS）、总生存期（OS）和无远端复发间期（DRFI）。

治疗组间的患者人口统计学和肿瘤基线特征平衡。患者中位年龄约为 49 岁（范围：23~80 岁），白人占 72.8%，亚裔占 8.7%，黑人或非裔美国人占 2.7%。除 5 例患者外，所有患者均为女性。入组患者有 22.5%来自北美，54.2%来自欧洲和 23.3%来自世界其他地区。中国共入组 101 例患者。两治疗组间的肿瘤预后特征相似，包括激素受体状态（激素受体阳性：72.3%，激素受体阴性：27.7%）、患者临床分期（不可手术：25.3%，可手术：74.8%）和术前治疗后的病理淋巴结状态（淋巴结阳性：46.4%，淋巴结阴性或未评价：53.6%）。

大多数患者（76.9%）曾接受过含蒽环类药物的新辅助化疗方案。19.5%的患者曾接受曲妥珠单抗联合其他 HER2 靶向药物（作为新辅助治疗的组成部分），其中 93.8%的患者接受帕妥珠单抗作为联合方案。

与曲妥珠单抗治疗相比，本品治疗对患者 IDFS 的改善具有临床意义和统计学意义（风险比[HR]=0.50，95%置信区间为[0.39, 0.64]，p＜0.0001），相当于 IDFS 事件风险降低 50%。恩美曲妥珠单抗组和曲妥珠单抗组的 3 年 IDFS 率估计值分别为 88.3% vs. 77.0%。详细信息参见表 4 和图 1。中国患者的有效性分析结果与全球人群趋势一致。

表 4：KATHERINE 研究有效性总结

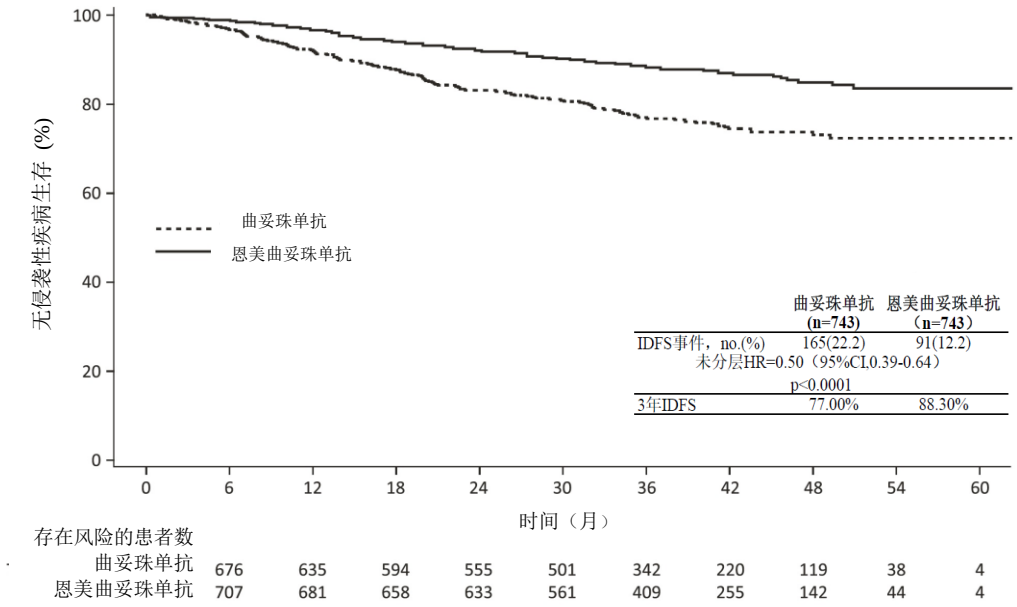
	曲妥珠单抗 N=743	**恩美曲妥珠单抗 N=743**
主要终点		
无侵袭性疾病生存（IDFS）[3]		
发生事件的患者数量（%）	165 (22.2%)	91 (12.2%)
HR [95% CI]	0.50 [0.39, 0.64]	
p 值（log-rank 检验，未分层）	＜0.0001	

3 年无事件率 [2]，% [95% CI]	77.0 [73.78, 80.26]	88.3 [85.81, 90.72]
次要终点 [1]		
IDFS（包括第二原发性非乳腺癌）		
发生事件的患者数量（%）	167 (22.5%)	95 (12.8%)
HR [95% CI]	0.51 [0.40, 0.66]	
p 值（log-rank 检验，未分层）	＜0.0001	
3 年无事件率 [2]，% [95% CI]	76.9 [73.65, 80.14]	87.7 [85.18, 90.18]
无病生存期（DFS）		
发生事件的患者数量（%）	167 (22.5%)	98 (13.2%)
HR [95% CI]	0.53 [0.41, 0.68]	
p 值（log-rank 检验，未分层）	＜0.0001	
3 年无事件率 [2]，% [95% CI]	76.9 [73.65, 80.14]	87.4 [84.88, 89.93]
总生存期（OS） [3]		
发生事件的患者数量（%）	56 (7.5%)	42 (5.7%)
HR [95% CI]	0.70 [0.47, 1.05]	
p 值（log-rank 检验，未分层）	0.0848	
5 年生存率 [2]，% [95% CI]	86.8 [80.95, 92.63]	92.1 [89.44, 94.74]
无远端复发间隔期（DRFI）		
发生事件的患者数量（%）	121 (16.3%)	78 (10.5%)
HR [95% CI]	0.60 [0.45, 0.79]	
p 值（log-rank 检验，未分层）	0.0003	
3 年无事件率 [2]，% [95% CI]	83.0 [80.10, 85.92]	89.7 [87.37, 92.01]

关键缩略语：HR：风险比；CI：置信区间。

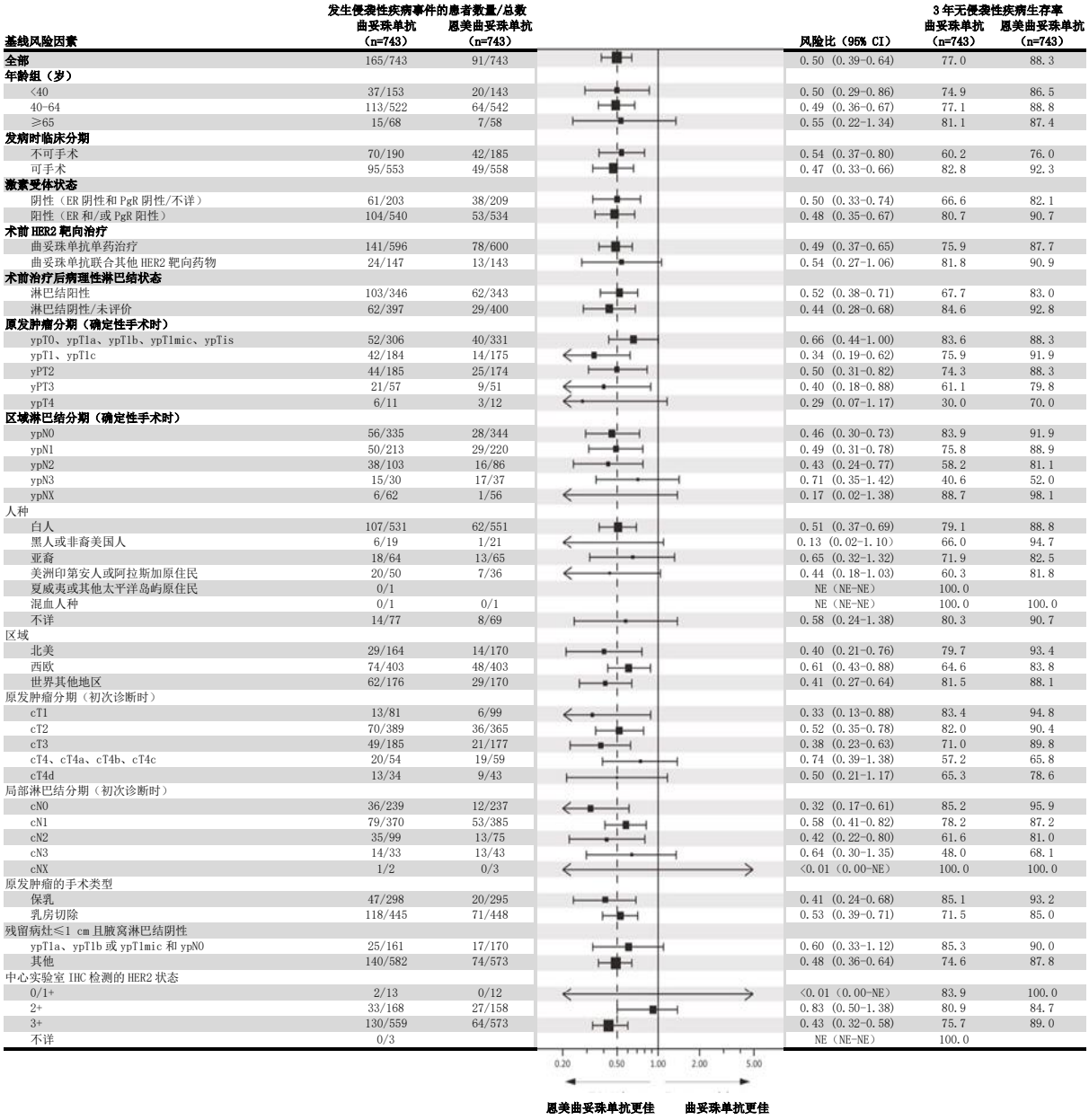
1.IDFS 和 OS 采用了阶层检验；2.基于 Kaplan-Meier 估计值推算出 3 年无事件率和 5 年生存率；3.数据来自首次中期分析。

图 1：KATHERINE 研究无侵袭性疾病生存期的 Kaplan Meier 曲线



在 KATHERINE 研究中，在所有预先设定的亚组分析中均可见赫赛莱在 IDFS 方面一致的治疗获益，支持总体结果的稳健性（图 2）。在激素受体阴性患者亚组（n=412，27.7%）中，IDFS 的风险比为 0.50（95% CI：0.33, 0.74）；在激素受体阳性患者亚组（n=1074，72.3%）中，IDFS 的风险比为 0.48（95% CI：0.35, 0.67）。新辅助治疗阶段接受曲妥珠单抗联合化疗的患者亚组（n=1196，80.5%），IDFS 的风险比为 0.49（95% CI：0.37, 0.65）；接受曲妥珠单抗加其他抗 HER2 靶向治疗联合化疗的患者亚组（n=290，19.5%），IDFS 的风险比为 0.54（95% CI：0.27, 1.06）；接受曲妥珠单抗加帕妥珠单抗联合化疗的患者（n=272，93.8%），IDFS 的风险比为 0.50（95% CI：0.25, 1.00）。术前治疗后淋巴结阳性患者（n=689，46.4%）的 IDFS 风险比为 0.52（95% CI：0.38, 0.71）。术前治疗后淋巴结阴性或未评价患者（n=797，53.6%）的 IDFS 风险比为 0.44（95% CI：0.28, 0.68）。

图 2：KATHERINE 研究亚组 IDFS 森林图



晚期乳腺癌

EMILIA 研究是一项在既往接受紫杉烷和曲妥珠单抗治疗的 HER2 阳性、不可切除局部晚期乳腺癌或转移性乳腺癌患者中开展的 III 期、随机、多中心、国际性、开放性临床试验（TDM4370g/BO21977），既往接受过曲妥珠单抗和紫杉烷辅助治疗过程中复发的患者以及完成辅助治疗 6 个月内复发的患者也可入组。入组前，乳腺肿瘤样本需要经中心实验室确认为 HER2 阳性，HER2 阳性定义为 IHC 检测评分为 3+或 ISH 检测有 HER2 基因扩增。两个治疗组间的患者基线和肿瘤特征均衡。对于随机接受恩美曲妥珠单抗的患者，中位年龄为 53 岁，大部分患者为女性（99.8%），大多数为白人（72%），57%的患者有雌激素受体和/或孕激素受

体阳性。研究比较了恩美曲妥珠单抗与拉帕替尼+卡培他滨的安全性和有效性。共计 991 例患者随机接受恩美曲妥珠单抗或拉帕替尼+卡培他滨治疗，如下所示：

- 恩美曲妥珠单抗组：在每 21 天周期的第 1 天，恩美曲妥珠单抗 3.6 mg/kg 静脉给药（IV）30~90 分钟
- 对照组（拉帕替尼+卡培他滨）：拉帕替尼 1250 mg/日（在每 21 天周期中，口服，每日一次）+卡培他滨 1000 mg/m^2（在每 21 天周期的第 1~14 天，口服，每日两次）

研究的共同有效性终点是由独立审查委员会（IRC）评估的无进展生存期（PFS）以及总生存期（OS）。

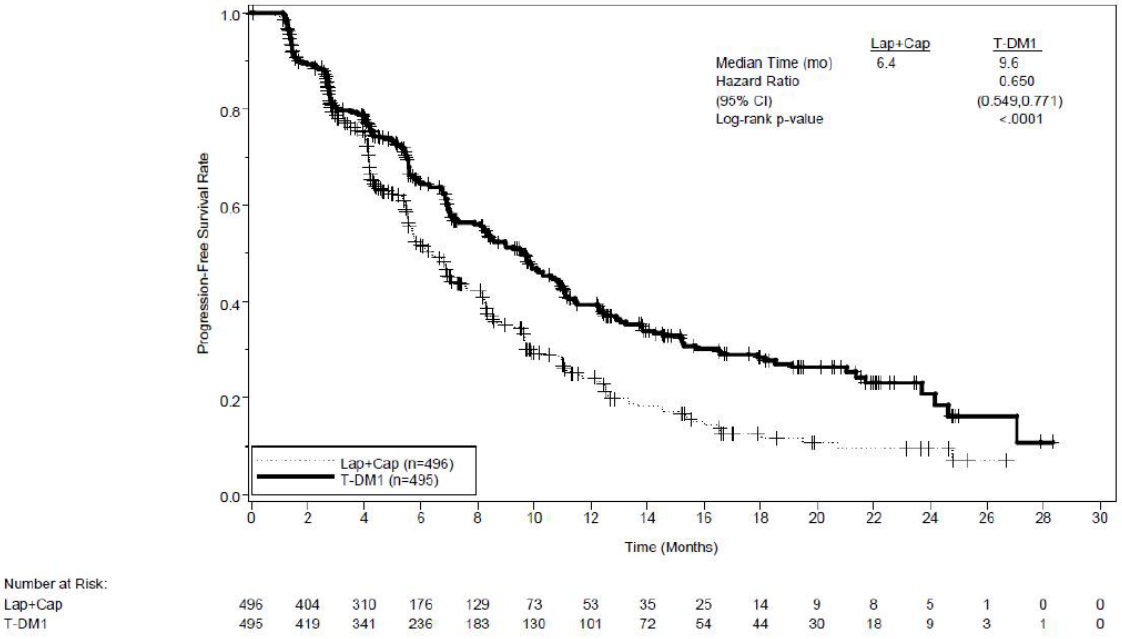
表 5：TDM4370g/BO21977（EMILIA）研究的有效性总结

	拉帕替尼+卡培他滨 N=496	**恩美曲妥珠单抗 N= 495**
主要终点		
IRC 评估的 PFS		
发生事件的患者数量（%）	304 (61.3%)	265 (53.5%)
中位 PFS（月）	6.4	9.6
HR（分层 [1]）	0.650	
HR 的 95% CI	(0.549 , 0.771)	
p 值（log-rank 检验，分层 [1]）	<0.0001	
总生存期 [2]		
死亡的患者数量（%）	182 (36.7%)	149 (30.1%)
中位生存期（月）	25.1	30.9
HR（分层 [1]）	0.682	
HR 的 95% CI	(0.548, 0.849)	
p 值（log-rank 检验，分层 [1]）	0.0006	
1 年生存率	78.4%	85.2%
[95% CI]	(74.62, 82.26)	(81.99, 88.49)
2 年生存率	51.8%	64.7%
[95% CI]	(45.92, 57.73)	(59.31, 70.19)
关键次要终点		
研究者评估的 PFS		
发生事件的患者数量（%）	335 (67.5%)	287 (58.0%)
中位 PFS（月）	5.8	9.4
HR，[95% CI]	0.658 (0.560, 0.774)	
p 值（log-rank 检验，分层*）	<0.0001	
客观缓解率（ORR）		
存在可测量病灶的患者	389	397
出现客观缓解的患者数量（%）	120 (30.8%)	173 (43.6%)
差异，[95% CI]	12.7% (6.0%, 19.4%)	
p 值（Mantel-Haenszel 卡方检验 [1]）	0.0002	
客观缓解的持续时间（月）		

出现客观缓解的患者数量	120	173
中位时间，[95% CI]	6.5 (5.45, 7.16)	12.6(8.38, 20.76)

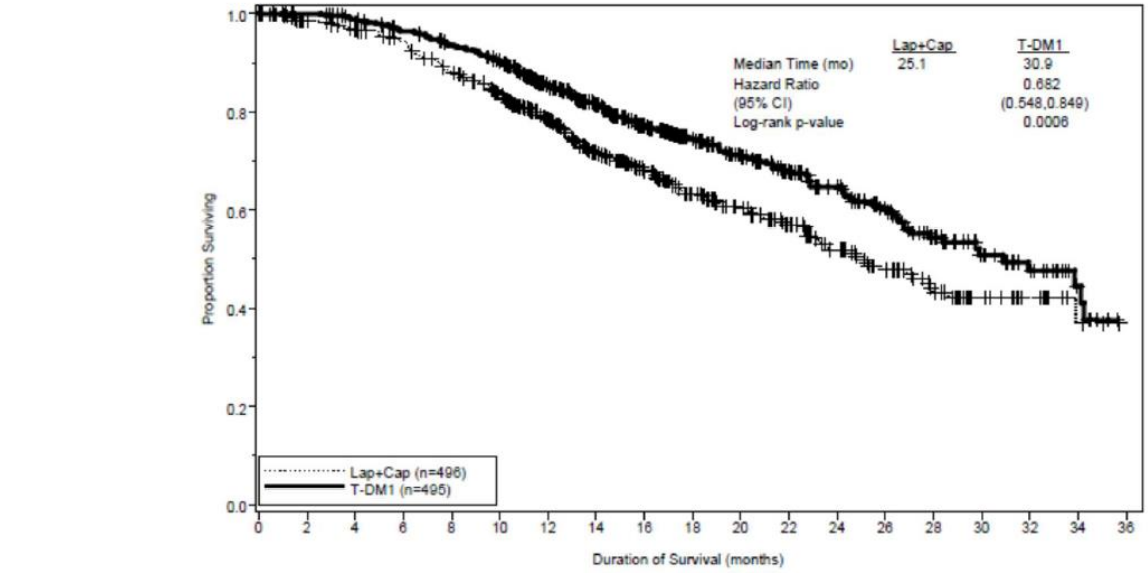
关键缩略语：PFS：无进展生存期；ORR：客观缓解率；HR：风险比；CI：置信区间。
1.按照以下因素进行了分层：世界地区（美国、西欧及其他）、针对局部晚期或转移性疾病的既往化疗方案数量（0~1 vs. >1）以及内脏与非内脏疾病。
2.在 PFS 分析时进行总生存期（OS）的首次期中分析。观察到较好的治疗效果，但未达到预先设定的有效性界值。观察到 331 例 OS 事件时进行了第二次 OS 的中期分析，本表格列出了该分析的结果。

图 3 IRC 评估的无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线



T-DM1: trastuzumab emtansine; Lap: lapatinib; Cap: capecitabine; IRC: independent review committee.
Hazard ratio is estimated based on a stratified Cox model; p-value is estimated based on a stratified log-rank test.

图 4 总生存期的 Kaplan-Meier 曲线



T-DM1: trastuzumab emtansine; Lap: lapatinib; Cap: capecitabine.
Hazard ratio is estimated based on a stratified Cox model; p-value is estimated based on a stratified log-rank test.

ELAINA 研究数据

ELAINA（BO29919）是一项随机、开放的多中心临床试验，是基于全球关键研究 EMILIA 设计的中国桥接试验，在曾接受过紫杉烷和曲妥珠单抗治疗的中国 HER2 阳性、不可切除局部晚期或转移性乳腺癌患者中对比恩美曲妥珠单抗与拉帕替尼+卡培他滨（L + C 方案）的有效性和安全性。本研究主要分析显示中国患者有效性结果与全球关键性研究 EMILIA 的全球人群获益趋势一致。

【药理毒理】

药理作用

恩美曲妥珠单抗为靶向 HER2 的抗体药物偶联物。抗体部分为人源化抗 HER2 IgG1 曲妥珠单抗。小分子细胞毒素 DM1 为微管抑制剂。经与 HER2 受体 IV 亚结构域结合，恩美曲妥珠单抗通过受体介导内化和溶酶体降解，在细胞内释放包含 DM1 的细胞毒分解产物。DM1 与微管蛋白结合，干扰细胞内微管网络，导致细胞周期阻滞和细胞凋亡。此外，体外研究显示，与曲妥珠单抗类似，恩美曲妥珠单抗抑制 HER2 受体信号，发挥抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用，抑制过表达 HER2 人乳腺癌细胞 HER2 胞外结构域的脱落。

毒理研究

遗传毒性

在单次给药大鼠骨髓微核试验中，DM1 可诱导非整倍体形成和染色体断裂。该试验 DM1 暴露量相当于人体给予恩美曲妥珠单抗后 DM1 平均最大浓度。DM1 在 Ames 试验中结果为阴性。

生殖毒性

基于动物毒性研究结果，恩美曲妥珠单抗可能会损伤人的生育力。在恩美曲妥珠单抗大鼠单次给药毒性试验中，在严重毒性剂量水平（60 mg/kg，以 AUC 计约相当于临床暴露量的 4 倍）可见曲精小管退化，伴睾丸出血、睾丸附睾重量增加。相同剂量的雌鼠可见子宫黄体出血和坏死迹象。猴连续 12 周、每 3 周 1 次给予恩美曲妥珠单抗（共给药 4 次），剂量高达 30 mg/kg(以 AUC 计，约为临床暴露量的 7 倍)，可见附睾、前列腺、睾丸、精囊腺、子宫重量减少。由于所检测动物性成熟程度不一，上述毒性作用的解释尚不明确。

恩美曲妥珠单抗未进行生殖和发育毒性研究。恩美曲妥珠单抗的细胞毒性部分 DM1 干扰微管功能。DM1 对动物快速分裂细胞存在毒性和基因毒性，推测其具有潜在胚胎毒性和致畸性。妊娠食蟹猴在器官形成期每周两次给予曲妥珠单抗剂量达 25 mg/kg（约为临床剂量的 7 倍），曲妥珠单抗在妊娠早期（妊娠 20~50 天）、晚期（妊娠 120~150 天）可透过胎盘屏障。胎仔血清和羊水中曲妥珠单抗浓度分别约为母体血清浓度的 33%和 25%，未见不良发育影响。

基于作用机制，恩美曲妥珠单抗的细胞毒性部分 DM1 可能会在母乳喂养的婴儿中引起严重不良反应。恩美曲妥珠单抗或其细胞毒性部分 DM1 均未进行动物哺乳试验。哺乳期食蟹猴分娩前（妊娠 120 天）至分娩后（分娩后 28 天）每周两次给予曲妥珠单抗（约为恩美曲妥珠临床剂量的 7 倍），乳汁中曲妥珠单抗浓度约为母体血清浓度的 0.3%。猴幼仔血清可检测到曲妥珠单抗，从出生到 1 个月未见生长或发育的不良影响。

致癌性

恩美曲妥珠单抗尚未进行致癌性试验。

其它

猴多次给予剂量高达 30 mg/kg（以 AUC 计，约为临床暴露量的 7 倍）的恩美曲妥珠单抗，可致坐骨神经轴突退化伴施万细胞肥大或增生、脊髓背索侧轴突退化。基于细胞毒性部分 DM1 的作用机制，恩美曲妥珠单抗临床上具有潜在神经毒性。

【药代动力学】

恩美曲妥珠单抗的群体药代动力学分析结果表明，疾病状态（辅助治疗对比转移性疾病）对本品暴露量无影响。

吸收

本品通过静脉输注给药。尚未实施通过其他途径给药的研究。

分布

当每 3 周一次静脉给药时，本品在 2.4~4.8 mg/kg 的剂量范围内表现出线性药代动力学；接受剂量小于或等于 1.2 mg/kg 的患者可更快清除药物。

在 KATHERINE 研究中接受 3.6 mg/kg 本品每 3 周一次静脉注射给药的患者中，第一个周期时恩美曲妥珠单抗的平均血清浓度达峰浓度（C_{max}），为 72.6（±24.3）μg/mL。基于群体药

代动力学分析，静脉输注给药后，恩美曲妥珠单抗中央室分布容积为（3.13 L），近似于血浆容量中的值。

代谢

预计本品将通过细胞溶酶体中的蛋白水解进行分解代谢，而细胞色素 P450 同工酶未明显参与该过程。在人血浆中检测到低水平的代谢产物，包括 Lys-MCC-DM1、MCC-DM1 和 DM1。在研究 KATHERINE 中，第一个周期内本品给药后的 DM1 平均最大浓度一致性降低，平均值为 4.71（±2.25）ng/mL。

人肝微粒体体外代谢研究表明，DM1（恩美曲妥珠单抗的小分子成分）主要经 CYP3A4 代谢，少量经 CYP3A5 代谢。

消除

基于群体药代动力学（PK）分析，本品静脉输注给药后，恩美曲妥珠单抗的清除率为 0.68 L/天，消除半衰期（$t_{1/2}$）约为 4 天。每 3 周一次静脉输注重复给药后，未观察到恩美曲妥珠单抗蓄积。基于群体 PK 分析（n =671），体重、白蛋白、根据 RECIST 确定的靶病灶长径之和、HER2 胞外域（ECD）浓度、基线曲妥珠单抗浓度和 AST 被确定为具有统计学意义的清除协变量。但是，对恩美曲妥珠单抗暴露量的影响程度表明，除体重外，上述协变量不太可能对恩美曲妥珠单抗暴露量产生具有临床意义的影响。因此，认为基于体重的剂量 3.6 mg/kg，每 3 周一次，且不校正其他协变量较为合适。

中国患者的药代动力学

BP29920 研究是一项在 11 名 mBC 中国患者中进行的恩美曲妥珠单抗药代动力学研究。根据第 1 阶段恩美曲妥珠单抗的非房室分析结果，恩美曲妥珠单抗的清除率平均值±SD 为 11.0±2.6mL/天/kg，分布容积平均值±SD 为 55.1±10.8mL/kg，半衰期平均值±SD 为 3.76±0.99 天。

特殊人群中的药代动力学

恩美曲妥珠单抗群体药代动力学分析结果显示，人种对本品药代动力学无影响。由于本品临床研究中的大多数患者是女性，因此尚未针对性别对本品药代动力学的影响进行正式评价。

老年患者

恩美曲妥珠单抗群体药代动力学分析结果显示，年龄未影响本品的药代动力学。在＜65 岁（n =577）、65~75 岁（n =78）和＞75 岁的患者（n =26）中，恩美曲妥珠单抗的药代动力学无显著差异。

肾功能损害

恩美曲妥珠单抗群体药代动力学分析结果显示，肌酐清除率未影响本品的药代动力学。轻度（肌酐清除率 CLcr 为 60~89 mL/min，n =254）或中度（CLcr 为 30~59 mL/min，n=53）肾损害患者中恩美曲妥珠单抗的药代动力学与正常肾功能患者（CLcr 为≥90 mL/min，n=361）相似。重度肾损害患者（CLcr 为 15~29 mL/min）的药代动力学数据有限（n=1），因此无法提出给药

剂量建议。

肝功能损害

肝脏是消除 DM1 和含 DM1 的代谢产物的主要器官。 对肝功能正常（n =10）、轻度（Child-Pugh A 级；n =10）和中度（Child-Pugh B 级；n =8）肝损害转移性 HER2 阳性乳腺癌患者给予 3.6 mg/kg 本品后，评价恩美曲妥珠单抗和含 DM1 的代谢产物的药代动力学。

- 肝损害和非肝损害患者之间的 DM1 和含 DM1 的代谢产物（Lys-MCC-DM1 和 MCC-DM1）的血药浓度较低且相似。
- 轻度和中度肝损害患者中，第一个周期时恩美曲妥珠单抗的全身暴露量（AUC）分别比肝功能正常患者约低 38%和 67%。轻度或中度肝功能不全患者接受重复给药后，第三个周期时的恩美曲妥珠单抗暴露量（AUC）在肝功能正常患者中观察到的范围内。

未收集重度肝损害（Child-Pugh C 级）患者的群体 PK 数据。

【贮藏】

西林瓶：

2~8°C 避光贮存。

如果超出包装上显示的有效期（EXP），不得使用。

复溶溶液的有效期：

使用无菌注射用水复溶的本品应在复溶后立即使用。如果未立即使用，复溶后药液可在 2~8℃下贮藏最长 24 小时，此后必须丢弃。

请勿冷冻复溶溶液。

含有复溶药物的输注液的有效期：

在含有 0.9%氯化钠注射液，或 0.45%氯化钠注射液的聚氯乙烯（PVC）或不含乳胶及 PVC 的聚烯烃袋中稀释的本品复溶溶液，可在使用前于 2~8℃下贮藏最长 24 小时。如果在 0.9%氯化钠注射液中稀释，则可能在贮藏期间观察到微粒，因此需要 0.2 或 0.22 μm 的管内聚醚砜（PES）滤器给药，参见【用法用量】中的“使用、处理和处置的特殊说明”。

切勿冷冻含有复溶药物的输注液。

【包装】

西林瓶

1 瓶/盒

【有效期】

36 个月

【执行标准】

进口注册标准：JS20160063

【批准文号】

进口药品注册证号：S20200002　S20200003

【药品上市许可持有人】

上市许可持有人：Roche Pharma (Schweiz) AG

地址：Grenzacherstrasse 124, 4058 Basel, Switzerland

【生产企业】

生产厂名称：F. Hoffmann-La Roche Ltd

地址：Wurmisweg CH-4303 Kaiseraugst Switzerland

【境内联系机构】

国内联系：上海罗氏制药有限公司

地　址：上海市龙东大道 1100 号

电话号码：021-28922888

传真号码：021-50801800

咨询电话：800-820-8780（固话），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