核准日期：年　月　日

注射用奥马珠单抗说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警　　告

使用本品后罕见报道过敏反应，表现为支气管痉挛、低血压、晕厥，荨麻疹和/或喉咙或舌头的血管性水肿。过敏反应可发生于首次注射后，但也可在治疗一年后发生。本品注射后需要在合适的时间内密切观察患者，并做好处理严重过敏反应的准备。告知患者过敏反应的常见症状和体征，提醒出现相关症状应立即就医。

【药品名称】

通用名称：注射用奥马珠单抗

商品名称：茁乐®/Xolair®

英文名称：Omalizumab for Injection

汉语拼音：Zhusheyong Aomazhudankang

【成份】

活性成份为奥马珠单抗。

奥马珠单抗为采用基因重组技术以中国仓鼠卵巢细胞生产的人免疫球蛋白E人源化单克隆抗体。

分子结构：奥马珠单抗由两条 450-或 451 个氨基酸残基组成的重链和两个 218 个氨基酸残基组成的轻链构成。两条重链都含有连接在蛋白骨架的 Asn301 低聚糖链。

分子量：约为 150,000 道尔顿。

冻干粉辅料：蔗糖，L-组氨酸，L-盐酸组氨酸一水合物和聚山梨酯 20。

稀释液：灭菌注射用水。

复溶后，每瓶中奥马珠单抗浓度为 125 mg/mL（150 mg 溶于 1.2 mL 溶剂）。

【性状】

冻干品为白色至类白色块状疏松体，复溶后为澄清至乳光液体。

【适应症】

注射用奥马珠单抗仅适用于治疗确诊为IgE（免疫球蛋白E）介导的哮喘患者 （见【用法用量】）。

本品适用于成人和青少年（12岁及以上）患者，用于经吸入型糖皮质激素和长效吸入型β_2-肾上腺素受体激动剂治疗后，仍不能有效控制症状的中至重度持续性过敏性哮喘。本品能降低这些患者的哮喘加重率。

【规格】

150mg/瓶。

【用法用量】

本品应由具有诊断和治疗中至重度持续性哮喘经验的医生使用。

用量

根据基线IgE（IU/mL，治疗开始前测定）和体重（kg），确定本品合适的给药剂量和给药频率。开始给药前，应采用市售血清总IgE测定产品检测患者IgE水平，以确定给药剂量。

根据上述测定结果，每次给药剂量为75 - 600 mg，按照需要分1 - 4次注射。

IgE水平低于76 IU/ml的患者获益不明显。对于IgE水平低于76 IU/ml的成人和青少年，在开始治疗前，处方医生应确认体外测定（RAST）结果已明确其对常年性过敏原过敏。

表1为换算表，表2和表3为成人和青少年（12岁及以上）的剂量确定表。

基线IgE水平或体重（kg）在给药剂量表范围外的患者，不应给予本品治疗。

本品最大推荐给药剂量为600 mg，每2周给药一次。

表1：每次给药时，给药剂量与瓶数、注射次数和总注射体积的换算

给药剂量（mg）	注射次数（瓶数）[a]	总注射体积（mL）
75	1	0.6
150	1	1.2
225	2	1.8
300	2	2.4
375	3	3.0
450	3	3.6
525	4	4.2
600	4	4.8

a 本品一瓶的最大给药体积为1.2ml, 相当于150mg奥马珠单抗 (见【用法用量】项下使用和处理指导原则)；0.6ml给药体积相当于75mg奥马珠单抗。

表2：每4周给药一次，以皮下注射方式每4周注射本品一次

（剂量单位：mg/次）

	体重 (kg)									
基线 IgE (IU/mL)	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					

>600-700	300		450	600	
>700-800					
>800-900					每两周给药一次：见表 3
>900-1000					
>1000-1100					

表3： 每2周给药一次，以皮下注射方式每2周注射本品一次
（剂量单位：mg/次）

	体重 (kg)									
基线 IgE (IU/mL)	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	每 4 周给药一次：见表 2									
>100-200										
>200-300										375
>300-400									450	525
>400-500							375	375	525	600
>500-600						375	450	450	600	
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	禁用-尚未获得推荐给药剂量数据				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

治疗疗程、监测和剂量调整

本品用于长期治疗。临床试验证明，至少经过12-16周应用本品治疗后，才能显示出有效性。本品治疗16周时，应由患者的主治医师对患者的治疗有效性进行评价，以确定是否继续给药。本品治疗16周后或后续治疗中，应根据总体哮喘控制效果是否出现显著改善，决定是否继续应用本品的治疗。

中止本品治疗通常会导致游离IgE水平恢复至较高水平和相关症状的复发。治疗期间总

IgE水平升高，且治疗中止一年内总IgE仍维持高水平。因此，不能根据本品治疗期间重新测得的IgE水平重新确定本品的给药剂量。治疗中断不足一年时，给药剂量的确定应以首次剂量确定时测得的血清IgE水平为依据。只有当本品治疗已经中断一年或以上时，才可以根据重新测得的总血清IgE水平确定给药剂量。

当体重发生显著变化时，应调整剂量（见表2和3）。

用法

仅供皮下注射使用。不得采用静脉注射或肌肉注射给药方法。

在上臂的三角肌区进行皮下注射给药。如果因一些原因不能在三角肌区注射，也可在大腿部注射给药。

患者自行注射本品的经验有限。所以，本品仅供医疗保健专业人员给药。

使用和处理指导原则

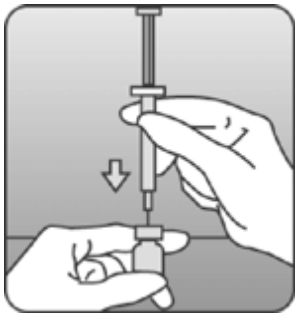
冻干产品需要15~20分钟方可溶解，有时可能需要更长时间。完全复溶的产品应澄清或略显不透明，可能在瓶的边缘有少量气泡或泡沫。因为复溶产品具有一定的粘度，所以在从注射器中排除空气或过量溶液前，必须从瓶中小心取出全部产品，以得到1.2 mL注射液。

制备本品 150 mg瓶装制剂的皮下注射液，请遵照下列要求操作：

1. 用配备大内径（18号）针头的注射器从安瓿瓶中抽取1.4 mL灭菌注射用水。



2. 将瓶直立于平面上，使用标准无菌方法将针头插入瓶中，**将灭菌注射用水直接注射进装有冻干粉的瓶中。**



3. 保持瓶直立，用力旋动以使瓶中液体呈漩涡状（不得振荡）约1分钟，均匀润湿粉

末。

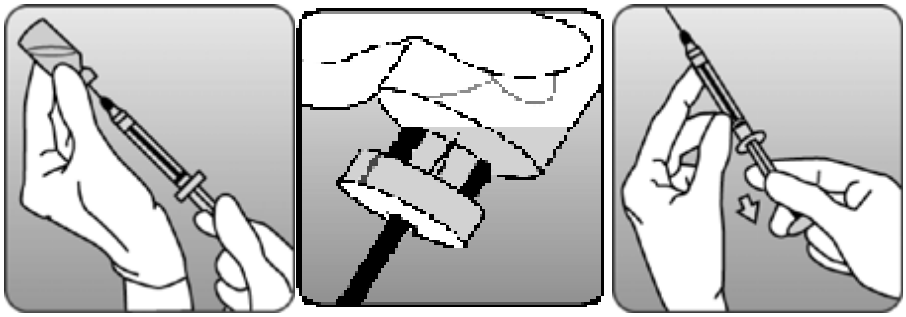


4. 为了帮助溶解，在完成第3步后，约每5分钟轻轻旋动瓶身5～10 秒，溶解所有残留固体。

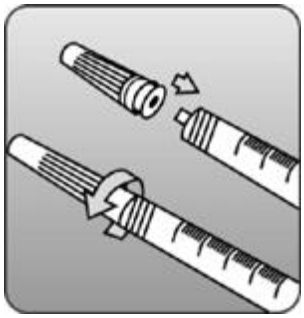
* 注意：有时可能需要20分钟以上粉末才能完全溶解。如果出现这种情况，重复第4步，至溶液中无凝胶样可见颗粒。

产品完全溶解时，溶液中应无凝胶样可见颗粒。瓶边缘有小气泡或泡沫属正常现象。复溶产品为澄清或略显不透明溶液。如果溶液中存在固体颗粒，不得使用。

5. 将瓶倒置至少15 s，使溶液流向瓶塞处。使用配备大内径18号针头的新的3 mL注射器，将针头插入倒置的瓶中。保持安瓿瓶倒置，注射器抽取溶液时，针尖置于瓶塞内溶液的最底端。从瓶中取出针头前，将注射器内芯一直拉到注射器桶的末端，以保证从倒置瓶中取出所有溶液。



6. 用25号针头替换18号的针头，以进行皮下注射。



7. 排出空气、大气泡和任何过量溶液，获得所需的1.2 mL剂量药物。一薄层小气泡可能残留在注射器溶液的顶端。因溶液略有粘性，可能需要5 - 10 秒完成皮下注射。

8. 在上臂的三角肌区域或大腿部进行皮下注射给药，注意避开荨麻疹病灶。

从微生物角度来说，本品复溶后应立即使用（参见**【有效期】**）。

按照当地法规要求，对于任何未使用的药物或废弃材料需要进行处理。

特殊人群

肾损害或肝损害

尚未研究肝肾功能损害对本品药代动力学的影响。在临床剂量水平，本品主要由网状内皮系统（RES）清除，而不太可能受肾或肝损害影响。尽管无特别的剂量调整建议，在上述患者中应谨慎使用本品（参见**【注意事项】**）。

【不良反应】

安全性特征的总结

12岁和12岁以上成人和青少年患者临床试验期间，最常见不良反应为头痛和注射部位不良反应，包括注射部位疼痛、肿胀、红斑和瘙痒。6 至<12岁儿童临床试验中，最常见的不良反应为头痛、发热和上腹痛。这些反应多为轻度或中度。

不良反应列表

表4按照MedDRA系统器官分类和发生频率列出了本品治疗过敏性哮喘的安全性总人群在临床研究中的不良反应。各发生率类型中不良反应按严重性递减顺序列出。发生频率分类定义：十分常见 （≥1/10），常见（≥1/100 至 <1/10）， 偶见（≥1/l,000 至 <1/100），罕见（≥1/10,000 至 <1/1,000），十分罕见（<1/10,000）。上市后报告的不良反应发生率类型列为未知（不能根据已有数据预估）。

表4：　不良反应

感染与侵染	
偶见	咽炎
罕见	寄生虫感染
血液与淋巴系统疾病	
未知	特发性血小板减少症包括重度病例
免疫系统疾病	
罕见	过敏反应和其它严重过敏性疾病，产生抗奥马珠单抗的抗体
未知	血清病可包括发热和淋巴结病
神经系统疾病	
常见	头痛*
偶见	晕厥、感觉异常、嗜睡、头晕
血管疾病	
偶见	体位性低血压、潮红
呼吸、胸部和纵隔疾病	
偶见	过敏性支气管痉挛、咳嗽
罕见	咽喉水肿
未知	过敏性肉芽肿性血管炎（即Churg-Strauss综合征）
胃肠道疾病	
常见	上腹痛**
偶见	消化不良体征和症状、腹泻、恶心
皮肤和皮下组织疾病	
偶见	光敏性、荨麻疹、皮疹、瘙痒
罕见	血管性水肿
未知	脱发
肌肉骨骼和结缔组织疾病	
罕见	系统性红斑狼疮
未知	关节痛、肌痛、关节肿胀
全身性疾病和用药部位不适	
十分常见	发热**
常见	注射部位不良反应，如肿胀、红斑、疼痛、瘙痒
偶见	流感样疾病、胳膊肿胀，体重增加、疲劳

*：在6 至<12岁儿童中十分常见

**：6 至 <12岁儿童

特别关注的安全性特征介绍

免疫系统疾病

详细信息参见**【注意事项】**。

动脉血栓栓塞事件（ATE）

在对照临床试验和观察性研究的中期分析中，发现ATE的数目存在不均衡性。复合终点ATE的定义包括卒中、短暂性脑缺血发作、心肌梗死、不稳定型心绞痛和心血管病因死亡（包括原因不明的死亡）。观察性研究的终期分析显示，在本品治疗患者中，每1000患者年的ATE发生率为7.52（115/15,286患者年），对照组患者为5.12（51/9,963患者年）。在基线心血管风险因素多变量分析中，风险比为1.32（95%置信区间为0.91-1.91）。在另一项汇总的临床试验分析中，包括所有随机、双盲、安慰剂对照、为期8周或以上的临床试验，在应用本品治疗患者中，每1000患者年的ATE发生率是2.69（5/1,856患者年），对照组为2.38（比率比1.13, 95%置信区间为0.24-5.71）。

血小板

临床试验中，少数患者的血小板计数低于正常实验室范围下限。这些变化均与出血发作或血红蛋白减少无关。同非人类灵长类动物中（参见**【药理毒理】**）结果相似，即使上市后报告了零散的特发性血小板减少症病例包括重度病例，在人类（6岁以上患者）中也未报告血小板计数持续性下降。

寄生虫感染

高风险慢性蠕虫感染的过敏患者中，安慰剂对照试验结果表明，本品治疗时感染发生率略有增加，但无统计学显著变化。感染病程、严重程度和治疗应答均不变（参见**【注意事项】**）。

系统性红斑狼疮

在中至重度哮喘患者和CSU患者的临床试验和上市后报告中有系统性红斑狼疮（SLE）病例的报道。但SLE的发病机理尚不明确。

严重过敏反应

在上市后报告中，基于约超过 500,000 患者年的暴露量中观察到的严重过敏性反应总数，暴露于本品的患者严重过敏反应的发生频率约为 0.2%。

与本品无关的严重过敏反应病史可能是使用本品后出现严重过敏反应的一个风险因素。

恶性肿瘤

12 岁和 12 岁以上成人和青少年的初始临床试验中，活性药物治疗组和对照组在肿瘤发病方面存在一些不均衡。活性药物和对照组中发现的病例数为偶见（<l/100）。后续一项观察性研究比较了 5 年内 5,007 名奥马珠单抗治疗患者和 2,829 名非奥马珠单抗治疗患者，原发性恶性肿瘤的发生率分别为 16.01/1,000 患者年（295/18,426 患者年）和 19.07/1000 患者年（190/9,963 患者年），该结果并不能说明恶性肿瘤风险增加（比率比为 0.84，95%置信区间，0.62 - 1.13）。一项随机、双盲、安慰剂对照临床试验中研究了 4,254 名奥马珠单抗治疗患者和 3,178 名安慰剂治疗患者，进一步分析发现，治疗患者的恶性肿瘤发生率为 4.14/1,000 患者年（14/3,382 患者年），安慰剂治疗患者为 4.45/1000 患者年（11/2,474 患者年）（比率

比为 0.93，95%置信区间 0.39 - 2.27），说明奥马珠单抗治疗与恶性肿瘤风险升高无关。奥马珠单抗临床试验项目中恶性肿瘤的实测总发生率与一般人群报告的一致。

【禁忌】

对本品活性成份或者其他任何辅料有过敏反应者禁用。

【注意事项】

一般说明

本品不适用于急性哮喘加重、急性支气管痉挛或哮喘持续状态的治疗。

尚未在高免疫球蛋白 E 综合征、过敏性支气管肺曲霉菌病及预防过敏反应（包括由食物过敏、特异性皮炎或过敏性鼻炎引起的过敏反应）的患者中进行本品研究。因此本品不适用于治疗上述疾病。

本品尚未对自身免疫性疾病、免疫复合物介导疾病及已有肾损害或肝损害患者中进行治疗的研究（参见**【用法用量】**）。该患者人群应慎用本品。

建议不要在开始本品治疗后突然中断全身或吸入型糖皮质激素治疗。应在医师的直接监督下减少糖皮质激素的用量，可逐渐降低剂量。

对操作人员的建议

仅可以采用皮下注射给药方法，不得采用静脉注射或肌肉注射给药方法。

免疫系统疾病

- I 型变态反应

本品治疗时可能出现 I 型局部或全身变态反应（包括过敏性反应和过敏性休克），长期治疗后也可能发生上述反应。大部分反应在第一次和后续注射本品的 2 小时内出现，但有一些反应发生在 2 小时以后，甚至发生在注射 24 小时后。因此，使用本品治疗后，患者应始终有急救用治疗过敏反应的药品。应告知患者可能出现此类反应，如果发生过敏反应，应立即寻求医疗救助。

临床试验中极少出现过敏反应（参见**【不良反应】**）。

在少量临床试验患者中检出了抗奥马珠单抗的抗体（参见**【不良反应】**）。尚未完全了解抗奥马珠单抗抗体的临床相关性。

- 血清病

在人源化单克隆抗体（包括奥马珠单抗）治疗患者中，出现血清病和血清病样反应（迟发的 III 型变态反应）。可能的病理生理学机制包括因出现抗奥马珠单抗的抗体而导致免疫复合物的形成和沉积。典型发作时间为第一次，或后续注射给药后，或在长期治疗后 1-5 天。血清病症状包括关节炎/关节痛、皮疹（荨麻疹或其它类型皮疹）、发热和淋巴结病。抗组胺药和糖皮质激素可用于预防和治疗该疾病，应建议患者报告任何可疑症状。

- Churg-Strauss 综合征和嗜酸性粒细胞增多综合征

重度哮喘患者很少出现全身性嗜酸性粒细胞增多综合征或过敏性嗜酸性肉芽肿性血管炎（Churg-Strauss 综合征），常用全身性糖皮质激素治疗上述症状。

在罕见情况下，抗哮喘药物（包括奥马珠单抗）治疗患者存在或出现全身性嗜酸性粒细胞增多和血管炎。这些事件通常与口服糖皮质激素剂量下降有关。

在这些患者中，医生应警惕患者出现显著嗜酸性粒细胞增多、血管炎性皮疹、肺部症状加重、鼻旁窦异常、心脏并发症和/或神经病。

重度病例中出现上述免疫系统疾病时，应停止本品治疗。

寄生虫（蠕虫）感染

IgE 可能参与一些蠕虫感染的免疫应答。在慢性高风险蠕虫感染患者中，其过敏患者的安慰剂对照试验结果表明，本品治疗时感染治疗的疗程、严重程度和治疗应答均无变化，但感染率略有增加。在全部临床项目中没有设计检测该项疾病，且蠕虫病的发生率低于 1/1000。但是，蠕虫感染高风险患者应谨慎用药，特别是到蠕虫感染盛行的地区旅行时。如果患者对推荐的抗蠕虫治疗没有应答，应考虑停用本品。

对驾驶和操作机器能力的影响

本品对驾驶和操作机械的能力没有影响或影响可以忽略不计。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

有生育能力妇女

对于有生育能力妇女没有特殊建议。

妊娠

关于孕妇应用本品的数据有限。动物研究表明，本品对生殖系统毒性均未产生直接或间接的有害作用（参见**【药理毒理】**）。本品可通过胎盘屏障，尚不确定对胎儿是否有潜在伤害。非人类灵长类动物中，本品治疗与年龄依赖的血小板计数下降有关，在幼年动物中对本品治疗更为敏感（参见**【药理毒理】**）。除非确实必须，否则妊娠期间不应使用本品。

哺乳

尚不明确本品是否分泌至人乳汁中。非人类灵长类动物的资料显示本品可分泌至乳汁中（参见**【药理毒理】**），不能排除对新生儿/婴儿的风险。因此，在哺乳期间不应给予本品治疗。

生育力

未获得本品相关的人类生育力数据。在专门设计的非人类灵长类动物的非临床生育力研究（包括交配研究）中，重复给予多达 75 mg/kg 的本品后，雄性和雌性动物的生育力均未发现损害。此外，在各项非临床遗传毒性研究中未发现遗传毒性作用（参见**【药理毒理】**）。

【儿童用药】

尚未明确本品在儿童人群(12岁以下)中应用的有效性和安全性。

尚未在6岁以下儿童患者中进行本品的临床试验。本品在6-11岁的儿童患者的临床试验主要在高加索人群中进行。

【老年用药】

老年患者(65岁及以上)使用本品的数据有限，但无证据表明老年患者需要的剂量不同于65岁以下成人患者。

【药物相互作用】

由于一些蠕虫感染的免疫应答可能涉及 IgE，本品可能间接降低治疗蠕虫或其他寄生虫感染药物的疗效（参见**【注意事项】**）。

本品的清除不涉及细胞色素P450酶、外排转运体和蛋白结合机制，因此药物之间相互作用可能性很小。尚未进行本品与其他药品或疫苗相互作用的研究。没有药理学数据推测哮喘常用治疗药物与本品有相互作用。

临床研究中，本品常与吸入型或口服糖皮质激素、吸入型短效和长效 β 激动剂、白三烯受体拮抗剂、茶碱和口服抗组胺药联合治疗。现有数据未显示本品与其它常用哮喘治疗药物合用时安全性发生改变。本品与特异性免疫疗法（低敏疗法）联用的数据有限。

【药物过量】

尚未确定本品的最大耐受剂量。对患者单次静脉注射4,000 mg药物，无剂量限制性毒性反应。20周内患者的最高累积剂量为44,000 mg，该剂量未导致任何急性不良反应。

如果怀疑药物过量，应监测患者的异常体征或症状。应立即进行适当的治疗。

【临床试验】

最初采用五项随机、双盲、安慰剂对照、多中心试验用于评估本品的安全性和有效性。

研究008和009

研究 008 和 009 中，筛选时中至重度哮喘患者的第一秒用力呼气容积（FEV_1）为预计值的 40% - 80%。

β_2 受体激动剂治疗后，所有患者的 FEV_1 至少改善为 12%。所有患者采用吸入型糖皮质激素（ICS）和短效 β_2 激动剂治疗后仍有症状。排除接受其它伴随用药的患者，并且患者在研究中也不允许接受额外的控制哮喘药物的治疗。排除目前吸烟的患者。

每项研究中均包括导入期，以稳定转化至常用 ICS（二丙酸倍氯米松），之后随机接受本品或安慰剂治疗。患者接受 16 周本品治疗，其中糖皮质激素剂量不变，除非急性加重需要增加糖皮质激素剂量。之后患者进入为期 12 周的 ICS 下降期，期间尝试逐步降低 ICS 剂量。

对研究期间稳定期和类固醇剂量下降期中各组每例患者的哮喘加重次数分布进行单独分析。

研究 008 和 009 中，应用本品治疗组的每例患者哮喘加重次数低于安慰剂组患者（表 5）。

在这些研究中还评估了呼气容积（FEV_1）和哮喘症状。这些治疗相关的临床差异尚不清楚。研究 008 类固醇稳定期的结果请见表 6。研究 009 类固醇稳定期，和研究 008、研究 009 类固醇下降期的结果与表 6 中结果相似。

表 5：研究 008 和 009 中各期每例患者哮喘发作频率

	类固醇稳定期（16 周）			
	研究 008		研究 009	
	奥马珠单抗	安慰剂	奥马珠单抗	安慰剂
每例患者哮喘加重	N = 268	N = 257	N = 274	N = 272
0	85.8%	76.7%	87.6%	69.9%
1	11.9%	16.7%	11.3%	25.0%
≥ 2	2.2%	6.6%	1.1%	5.1%
P 值	0.005		< 0.001	
哮喘加重平均数/患者	0.2	0.3	0.1	0.4
	类固醇下降期（12 周）			
	奥马珠单抗	安慰剂	奥马珠单抗	安慰剂
每例患者哮喘加重	N = 268	N = 257	N = 274	N = 272
0	78.7%	67.7%	83.9%	70.2%
1	19.0%	28.4%	14.2%	26.1%
≥ 2	2.2%	3.9%	1.8%	3.7%
P 值	0.004		< 0.001	
哮喘加重平均数/患者	0.2	0.4	0.2	0.3

表 6：　　研究 008 类固醇稳定期中哮喘症状和肺功能

	奥马珠单抗 N = 268[a]		安慰剂 N = 257[a]	
终点	平均值基线	中位值变化（基线至第 16 周）	平均值基线	中位变化（基线至第 16 周）

哮喘症状总评分	4.3	-1.5 [b]	4.2	-1.1 [b]
夜间哮喘评分	1.2	-0.4 [b]	1.1	-0.2 [b]
日间哮喘评分	2.3	-0.9 [b]	2.3	-0.6 [b]
FEV_1 预期值（%）	68	3 [b]	68	0 [b]

哮喘症状量表：总评分为 0（最小）至 9（最大）；夜间和日间评分为 0（最小）至 4（最大症状）。

[a] 奥马珠单抗组中可分析患者数目为255-258例，安慰剂治疗组为238-239例。

[b] 比较奥马珠单抗和安慰剂（$p < 0.05$）。

研究 011

研究 011 在中至重度哮喘患者中进行，对筛选时的 FEV_1 没有限制，与研究 008 和 009 不同，允许接受长效 β_2 激动剂治疗。患者接受至少 1000 μg/天丙酸氟替卡松治疗，亚组患者还可接受口服糖皮质激素治疗。排除接受其它伴随用药的患者，并且患者在研究中也不允许接受额外的控制哮喘药物的治疗。排除目前吸烟的患者。

研究中均包括导入期，以达到常用 ICS（丙酸氟替卡松）的稳定转化，之后随机接受本品或安慰剂治疗。根据仅使用 ICS 或同时使用 ICS 和口服类固醇对患者进行分层。患者接受本品治疗 16 周，除非急性加重需要增加糖皮质激素剂量外，糖皮质激素剂量不变。之后患者进入为期 16 周的 ICS 下降期，期间尝试逐步降低 ICS 或口服类固醇剂量。

治疗结束时，本品治疗患者的吸入型糖皮质激素剂量下降百分比显著大于安慰剂患者（中位值 60% vs. 50%，p=0.003）。

应用本品治疗患者中哮喘加重次数与安慰剂治疗患者相似（表 7）。未能观察到治疗有效性的结果可能与患者的人群有差异（与研究 008 和 009 相比），研究样本量不足以检测出对哮喘加重的治疗效果。

表 7： 各亚组和研究 011 各期中，哮喘加重患者的百分比

	类固醇稳定期（16 周）			
	仅吸入治疗		口服+吸入	
	奥马珠单抗 N = 126	安慰剂 N = 120	奥马珠单抗 N = 50	安慰剂 N = 45
≥ 1 加重发作差异的患者%（95% CI）	15.9%	15.0%	32.0%	22.2%
	0.9（-9.7, 13.7）		9.8（-10.5, 31.4）	
	类固醇下降期（16 周）			
	奥马珠	安慰剂	奥马珠	安慰剂

	单抗 N = 126	N = 120	单抗 N = 50	N = 45
≥ 1 加重差异的患者%（95% CI）	22.2% -4.4（-17.6, 7.4）	26.7%	42.0% -0.2（-22.4, 20.1）	42.2%

所有三项研究（008，009 和 011）中， 用于本品治疗的患者（随机化时 FEV_1 > 80%）中未发现哮喘加重率下降。在需要口服类固醇维持治疗的患者中未发现哮喘加重率下降。

研究 2304 在 405 例同时患有过敏性哮喘和常年性过敏性鼻炎的患者中证明了本品的安全性和有效性。入选患者同时患有症状性过敏性哮喘和常年性过敏性鼻炎。患者接受 28 周的本品或安慰剂治疗，作为≥400 μg 布地奈德都保的附加疗法。可接受吸入型长效 β_2 激动剂（39%）和糖皮质激素鼻用制剂（17%）治疗。

研究 2304 的共同主要终点是哮喘加重率（需要全身糖皮质激素或双倍于患者基线布地奈德剂量治疗的哮喘加重），和哮喘、鼻炎特定生活质量评估后各治疗组在治疗结束时相对基线改善≥1.0 的患者比例（Juniper 生活质量评估）。

本品治疗患者的哮喘加重率显著低于安慰剂治疗患者（20.6%奥马珠单抗 vs 30.1%安慰剂，p=0.02），哮喘和鼻炎特定生活质量评估发现，本品治疗组中改善≥1.0 分的患者比例显著高于安慰剂治疗组（57.7%奥马珠单抗 vs 40.6%安慰剂，p <0.0001）。

本品治疗患者出现的哮喘加重率下降和生活质量改善，与安慰剂相比，在鼻炎和哮喘症状、肺功能方面也有统计学显著改善。

为期 28 周的研究 2306 中，在 419 例重度过敏性哮喘（12 - 79 岁）、肺功能降低（FEV_1：占预计值 40 - 80% ）和>1,000 μg ICS（二丙酸倍氯米松，或相当量）+长效 β_2 激动剂治疗对哮喘症状控制较差的患者中，证明了本品的有效性和安全性。入选患者有既往出现多次需要全身糖皮质激素治疗的哮喘加重，或在过去一年高剂量吸入型糖皮质激素和长效 β_2 激动剂持续治疗时仍然因重度哮喘加重入院治疗或急诊治疗。将皮下给予本品或安慰剂治疗作为>1,000 μg（或相当量）ICS +长效 β_2 激动剂的附加疗法。可口服糖皮质激素（22%）、茶碱（27%）和抗白三烯（35%）维持治疗。治疗期间，并未改变哮喘治疗伴随用药。

主要终点是需要大量全身性糖皮质激素治疗的哮喘加重率。本品能使哮喘加重率降低 19%（p = 0.153）。对本品进行进一步评估，表明重度哮喘加重（患者肺功能下降至低于 60% 本人最佳值，需要全身糖皮质激素治疗）、哮喘有关急诊访视（包括入院治疗、急诊室和计划外医生访视）和医生对治疗效果、哮喘有关生活质量（AQL）、哮喘症状和肺功能的总评估改善均有统计学显著性（p<0.05）。在上述五项研究中由主治医生进行医生总体评估，作为哮喘控制的宽泛指标。医生应考虑呼气峰流量（PEF）、日间和夜间症状、急救用药、肺活量测定和哮喘加重。所有五项研究显示，与安慰剂治疗患者相比，更多患者应用本品治疗获得显著改善或哮喘完全控制。

【药理毒理】

药理作用

药物治疗学

呼吸道阻塞疾病治疗药物、呼吸道阻塞疾病的其它全身性用药，ATC编码：R03DX05

本品是重组DNA来源的人源化单克隆抗体，可与人免疫球蛋白E（IgE）发生选择性结合。该抗体为IgG1-κ，由人源框架区以及与IgE结合的鼠源抗体互补决定区组成。

作用机制

本品与IgE结合，从而防止IgE与嗜碱性粒细胞和肥大细胞的FCεRI（高亲和力IgE受体）结合，降低可导致过敏级联反应的游离IgE水平。本品治疗过敏性体质受试者时，导致嗜碱性细胞上FcεRI受体显著下调。

药效学效应

本品治疗受试者在接受过敏原刺激后，其嗜碱性细胞的体外组胺释放量与治疗前相比下降约90%。

过敏性哮喘患者的临床研究中，首次给药后一小时内血清中游离IgE水平呈剂量依赖性下降，两次给药之间维持该水平。应用本品治疗终止一年后，IgE水平恢复至治疗前水平，本药洗脱后未发现IgE水平反弹。

毒理研究

长期毒性研究

因本品与食蟹猴和人IgE的亲和力相似，因此在食蟹猴中研究本品的安全性。一些食蟹猴在接受重复皮下或静脉给药后，检出了抗奥马珠单抗抗体，并未发现表观毒性，如免疫复合物介导的疾病或补体依赖性细胞毒作用。在食蟹猴中无因肥大细胞脱颗粒引起过敏反应的证据。

非人类灵长类动物（成年和幼年动物）长期接受多达250 mg/kg（至少14倍最高推荐临床剂量，以mg/kg计）本品治疗时，除血小板计数呈剂量相关和年龄相关下降外（幼年动物中更为敏感），药物具有良好的耐受性。成年食蟹猴中导致血小板计数相对基线下降50%的药物血清浓度约为4-20倍的预期最大临床血清浓度。另外，在食蟹猴注射部位观察到急性出血和炎症。

致癌性研究

尚未对本品进行正式的致癌性研究。

生殖毒性研究

食蟹猴生殖研究表明，在胚胎器官形成期间每周皮下注射本品达75 mg/kg（4周时间内为临床最大剂量的至少8倍，按mg/kg计），不会引起母体毒性、胚胎毒性或致畸性；在孕晚期、分娩和哺乳期间给药时，未引起关于胎儿或新生儿生长的不良反应。

食蟹猴研究显示，本品能分泌到乳汁中。本品在乳汁中水平为母体血清浓度的0.15%。

【药代动力学】

在成人和青少年过敏性哮喘患者中研究了本品的药代动力学。

吸收

皮下给药后，本品吸收的平均绝对生物利用度为62%。成人和青少年哮喘患者接受单次皮下注射本品治疗后，其吸收缓慢，平均在给药后7至8天达到血清峰浓度。剂量大于0.5 mg/kg时，本品的药代动力学呈线性。在哮喘患者中，本品多次给药后，稳态下0-14天药-时曲线下面积是首次给药后0-14天药-时曲线下面积的6倍。

分布

体外研究中，本品与IgE结合形成一定大小的复合物。在体外和体内研究中未发现复合物沉淀和分子量大于一百万道尔顿的复合物。患者接受皮下注射给药后的表观分布容积为78 ±32 mL/kg。

消除

本品消除包括IgG清除过程以及通过与靶向配体IgE特异性结合和形成复合物进行清除。肝脏消除IgG包括网状内皮系统和内皮细胞降解。也可通过胆汁排出完整IgG。哮喘患者中，本品血清消除半衰期平均为26天，表观清除率平均为2.4 ±1.1 mL/kg/天。体重加倍，表观清除率近似加倍。

患者人群特征

年龄、人种/种族、性别、体重指数

分析本品的群体药代动力学旨在评价人口学特征的影响。上述有限数据分析提示，哮喘患者中对年龄（12-76岁）、人种、种族、性别或体重指数不需进行剂量调整（参见**【用法用量】**）。

肾损害与肝损害

没有肝肾损害患者的药代动力学和药效学数据（参见**【用法用量】**和**【注意事项】**）。

【贮藏】

在 2-8℃条件下冷藏保存。

不得冷冻。

本品必须存放在儿童不可触及的地方。

【包装】

瓶装冻干粉：澄清、无色 I 类玻璃瓶，带有丁基橡胶塞和蓝色易拉密封盖。

稀释液安瓿：澄清、无色 I 型玻璃安瓿，含有 2 mL 灭菌注射用水。

每盒装奥马珠单抗 150mg/瓶和灭菌注射用水 2ml/瓶各 1 瓶。

每盒装奥马珠单抗 150mg/瓶和灭菌注射用水 2ml/瓶各 4 瓶。

每盒装奥马珠单抗 150mg/瓶和灭菌注射用水 2ml/瓶各 10 瓶。

【有效期】

48 个月。

从微生物角度来说，本品复溶后应立即使用。如果复溶后不能立即使用，复溶溶液在2 - 8 ℃不可超过8小时。

【执行标准】进口药品注册标准：XXXXXXX

【进口药品注册证号】XXXXXXXX

【生产企业】

持证商名称：Novartis Europharm Limited, United Kingdom

制剂生产厂：Novartis Pharma Stein AG, Switzerland

生产地址：Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland

原液生产厂：Novartis Pharma S.A.S. , France

生产地址：Centre de Biotechnologie, 8 rue de l'Industrie, 68330 Huningue, France

联系地址：北京市昌平区永安路31号

邮政编码：102200

电话号码：800 810 1555

400 621 3132

传真号码：010 6505 7099

网　　址：www.novartis.com.cn