

核准日期：2026 年 02 月 10 日

奥妥珠单抗 β 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：奥妥珠单抗 β 注射液

商品名称：倍捷欣[®]

英文名称：Obinutuzumab beta Injection

汉语拼音：Aotuo-zhu Dankang Beita Zhush-eye

【成份】

活性成份：奥妥珠单抗 β

辅料：组氨酸、盐酸组氨酸、海藻糖二水合物、泊洛沙姆 188 和注射用水。

【性状】

无色至略带黄色的澄明液体，可带轻微乳光。

【适应症】

本品适用于抗水通道蛋白 4（AQP4）抗体阳性的视神经脊髓炎谱系疾病（NMOSD）成人患者的治疗。

【规格】

200 mg（8 ml）/瓶

【用法用量】

在首次用药前评估

乙型肝炎病毒筛查

在开始本品治疗前进行乙型肝炎病毒（HBV）筛查。本品禁用于乙型肝炎表面抗原（HBsAg）阳性伴乙型肝炎病毒抗体阳性的活动性乙型肝炎患者。HBsAg 阴性伴乙型肝炎核心抗体（HBcAb）阳性的患者，或 HBsAg 阳性的病毒携带者，需在用药前和治疗期间咨询肝病专科医生（参见【注意事项】）。

血清免疫球蛋白定量检测

本品用药前需进行血清免疫球蛋白定量检测（参见【注意事项】）。血清免疫球蛋白低下的患者需在用药前咨询免疫学专科医生。

结核病筛查

本品用药前需进行活动性结核评估和潜伏性结核感染检测(参见【注意事项】)。对于活动性结核或结核筛查阳性但无适当治疗史的患者，需在用药前咨询传染病专科医生。

疫苗接种

本品治疗期间及停药后直至 B 细胞水平恢复之前，不建议接种减毒活疫苗或活疫苗。应根据相关的免疫接种指南，在用药前至少 4 周完成疫苗接种（参见【注意事项】）。

每次输液前评估

感染评估

本品每次输注前，需确定是否存在活动性感染。如存在活动性感染，应暂缓输注本品，直至感染消失（参见【注意事项】）。

一般信息

应在配备完善的急救复苏设施的情况下由具有丰富临床经验的医生密切监督使用奥妥珠单抗 β 注射液。

本品应通过静脉输注给药，不应以静脉推注或快速推注的方式给药；应使用 0.9% 氯化钠注射液作为稀释液，禁止使用其他稀释液（详见使用、操作和处置的特殊说明）。

输液相关反应（IRR）的预防用药

为降低输液相关反应的发生风险，表 1 列出了预防用药（参见【注意事项】）。

为了预防 IRR 发生，患者在每次输注前均需接受预防给药。在输注过程中及输注后的 24 小时内密切监测患者是否发生输液相关反应。

表 1 为降低输液相关反应，奥妥珠单抗 β 输注前给予的预防用药

输注次	需要预防给药的	预防给药	治疗
-----	---------	------	----

数	患者		
首次输注	所有患者	静脉给予糖皮质激素 ¹	在奥妥珠单抗β输注前至少1小时完成
		解热镇痛药 ²	在奥妥珠单抗β输注前至少30分钟完成
		抗组胺药物 ³	
后续输注	先前输注期间未出现IRR的患者	解热镇痛药 ²	在奥妥珠单抗β输注前至少30分钟完成
	曾出现过IRR（1或2级）的患者	解热镇痛药 ²	在奥妥珠单抗β输注前至少30分钟完成
		抗组胺药物 ³	
	曾出现过IRR（3级）的患者	静脉给予糖皮质激素 ¹	在奥妥珠单抗β输注前至少1小时完成
		解热镇痛药 ²	在奥妥珠单抗β输注前至少30分钟完成
		抗组胺药物 ³	

¹ 10-20 mg 地塞米松或 40-80 mg 甲泼尼龙或等效剂量糖皮质激素。不应使用氢化可的松，因为该药物不能有效降低 IRR 的发生率。

² 例如，对乙酰氨基酚 500-1000 mg。

³ 例如，苯海拉明 40 mg 或异丙嗪 25 mg。

缩写：IRR=输液相关反应。

标准剂量

奥妥珠单抗β的推荐剂量为静脉给予 1000 mg，在第 1 周、第 3 周、第 25 周、第 27 周的第 1 天各给药 1 次，后续每 26 周给药 1 次。

奥妥珠单抗β的静脉输注速度如表 2 所示。

表 2 奥妥珠单抗β用于视神经脊髓炎谱系疾病的输注速度

输注次数	输注速度
首次输注	以 50 mg/小时起始输注；输注速度可每 30 分钟调高 50 mg/小时，可至最大速度 400 mg/小时。
后续输注	<p>如果之前输注的最终输注速度≥100 mg/小时，且未发生或发生 1 级输液相关反应，则可从 100 mg/小时开始输注，每 30 分钟调高 100 mg/小时，可至最大速度 400 mg/小时。</p> <p>如果之前输注期间发生 2 级及以上输液相关反应，从 50 mg/小时开始输注，每 30 分钟调高 50 mg/小时，可至最大速度 400 mg/小时。</p>

延迟或遗漏给药

如果奥妥珠单抗 β 用药出现遗漏，应尽快给药，不应跳过该次给药或等到下一次计划的给药时间。

如果给药后发生了毒性反应，则需要延迟给药，应在毒性反应恢复后再继续给药；如果因为毒性延迟给药的时间超过了 12 周，则跳过该次给药。

治疗期间的剂量调整

不建议降低奥妥珠单抗 β 的剂量。

对于不良事件（包括 IRR）的症状管理，请参见表 3 和【注意事项】。

表 3 针对输液相关反应的输注速度调整原则

CTCAE v5.0 分级	治疗调整
4 级（危及生命）	立即停止输注并永久终止奥妥珠单抗 β 治疗。
3 级, 第 1 次(重度)	<ul style="list-style-type: none">• 暂时中断输注，并对症治疗。• 一旦症状缓解，考虑以不超过发生输液相关反应时一半的速度重新开始输注。• 如果患者没有再发生输液相关反应，输注速度可以恢复至原来的增幅速度（见表 2）。
3 级, 第 2 次(重度)	立即停止输注并永久终止奥妥珠单抗 β 治疗。
1-2 级（轻度和中度）	<ul style="list-style-type: none">• 降低输注速度或暂时中断输注，并对症治疗。• 一旦症状缓解，继续或恢复输注，如果患者没有再发生输液相关反应，输注速度可以恢复至原来的增幅速度（见表 2）。

特殊人群

肝功能不全

轻度肝功能不全患者无需剂量调整。奥妥珠单抗 β 尚未在中度或重度肝功能不全患者中进行研究，因此中重度肝功能不全患者不推荐使用本品。

肾功能不全

轻度或中度肾功能不全患者（CrCl 为 30-89 mL/min）无需剂量调整。奥妥珠单抗 β 尚未在重度肾功能不全患者（CrCl<30 mL/min）中进行研究，因此重度肾功能不全患者不推荐使用本品。

老年人

在年龄≥65 岁的患者中不建议进行剂量调整（参见【老年用药】）。

儿童

尚未确立奥妥珠单抗 β 在 18 岁以下患者中的安全性和有效性。

使用、操作和处置的特殊说明

稀释和配制说明

奥妥珠单抗 β 输注液的配制应由医护人员严格遵循无菌操作规范进行。

应在给药前目视检查奥妥珠单抗 β 注射液是否存在微粒或变色。

从药瓶中抽取 40 ml 奥妥珠单抗 β 注射液，在含有 0.9%氯化钠注射液的聚氯乙烯（PVC）或非 PVC 的聚烯烃或低密度聚乙烯材质的输液袋（可使用 500 ml 的输液袋）中进行稀释。本品稀释后的浓度应该在 0.9-2 mg/ml。禁止使用其他稀释液。

轻柔颠倒混合溶液并避免产生过多的泡沫，切勿摇晃或冷冻。

目测检查配制好的输注液，若出现不澄清或有沉淀的情况，应予以丢弃。

输注液的使用与保存

一旦制备好输注液，建议配合孔径为 5 μm 的在线过滤器使用，应立即输注；输注液在室温下（≤30℃）可以保持稳定 24 小时。如配制好的溶液不能立即应用，需在 2~8℃条件下保存。配制后使用时限不得超过 24 小时。

奥妥珠单抗 β 注射液不含抗菌防腐剂，因此每瓶药物仅供单次使用。同时制备输注液时必须小心以确保不受微生物污染。

配伍禁忌

请勿使用葡萄糖（5%）溶液等其他稀释剂对本品进行稀释，因为尚未对此类应用进行验证。

未用/过期药品的处置

应尽量减少药物进入环境中。不应通过污水处置本品，同时避免按生活垃圾处置本品。若适用，通过地方建立的“收集系统”处置本品。

【不良反应】

由于临床试验是在变化很大的条件下进行的，因此不能将在某种药物的临床试验中观察到的不良反应率直接与另一种药物的临床试验中观察到的不良反应率进行比较，并且可能无法反映临床实践中观察到的不良反应率。

安全性特征总结

奥妥珠单抗 β 的安全性特征评价基于在视神经脊髓炎谱系疾病 (NMOSD)、其他多种自身免疫性疾病和血液学恶性肿瘤患者中开展的 8 项临床试验数据，共 523 例患者接受奥妥珠单抗 β 治疗，其中 NMOSD 患者 76 例（参见【临床试验】）。

在各项临床试验接受奥妥珠单抗 β 治疗的 523 例患者中观察到最常见 ($\geq 10\%$) 的不良反应包括中性粒细胞计数降低 (33.7%)、白细胞计数降低 (31.5%)、输液相关反应 (28.3%)、血小板计数降低 (24.3%)、淋巴细胞计数降低 (11.9%)。

NMOSD 研究的安全性特征

研究 1 评估了本品治疗 NMOSD 的安全性。在随机对照治疗期，45 例患者接受本品推荐剂量治疗，46 例患者接受安慰剂治疗（参见【用法用量】和【临床试验】）；在之后的开放治疗期，有 26 例患者接受本品治疗，其中 20 例安慰剂组患者转至奥妥珠单抗 β 治疗。

表 4 为研究 1 的随机对照治疗期接受奥妥珠单抗 β 治疗发生率 $\geq 5\%$ 且高于安慰剂 $\geq 2\%$ 的不良反应。下表所列出的药物不良反应包括下列类型：十分常见 ($\geq 10\%$)、常见 ($\geq 1\% - < 10\%$) 和偶见 ($\geq 0.1\% - < 1\%$)。

表 4 随机对照阶段 NMOSD 患者接受奥妥珠单抗 β 治疗发生率 $\geq 5\%$ 且高于安慰剂 $\geq 2\%$ 的不良反应*

不良反应	奥妥珠单抗 β (N=45) %	安慰剂 (N=46) %
输液相关反应	22.2	0
丙氨酸氨基转移酶升高	13.3	0
淋巴细胞计数降低	11.1	4.3
血乳酸脱氢酶升高	11.1	4.3
天门冬氨酸氨基转移酶升高	8.9	2.2

不良反应	奥妥珠单抗 β (N=45) %	安慰剂 (N=46) %
白细胞计数升高	6.7	4.3
γ-谷氨酰转移酶升高	6.7	2.2
中性粒细胞计数升高	6.7	2.2
尿路炎症	6.7	0

*本说明书中的不良反应定义为研究者判断为与研究药物的相关性（二分法/五分法）为“有关”、“很可能有关”、“可能有关”的不良事件。术语参照监管活动医学词典（MedDRA）版本 27.1。

对于同一受试者如果相同不良事件发生多次，则该受试者在计算每个系统器官分类和首选术语下的事件总例数时只计算一次。

根据常见不良事件评价标准（CTCAE）v5.0 的分级标准对不良反应的严重程度进行分级。

上表所述不良反应的严重程度均为 1-2 级。

在接受奥妥珠单抗 β 推荐剂量治疗的所有 76 例 NMOSD 患者中，最常见的（≥10%）不良反应包括输液相关反应（18.4%）。

特定不良反应的描述

输液相关反应

最常报告的（发生率≥1%）与 IRR 相关的症状有寒战、发热、胸部不适、呼吸困难、血压升高、恶心、呕吐、心率升高、温度变化不耐受、多汗、心悸、皮疹、腹痛、头晕、瘙痒、窦性心动过速和腹泻（参见【注意事项】）。

接受奥妥珠单抗 β 治疗的所有 523 例患者，IRR 总体发生率为 28.3%，其中 1.5% 的患者发生了 3-4 级 IRR，0.2%（1 例）的患者发生了导致停用奥妥珠单抗 β 的 IRR。40.3%（58/144 例）的患者接受了药物治疗，13.2%（19/144 例）的患者接受了非药物治疗（例如，吸氧等），中位至缓解时间（最小值，最大值）为 1.0（1，13）天。多数（93.2%，138/148 例）IRR 发生在第 1 次输注时，发生率随着后续输注逐渐降低。中位 IRR 发生时间为开始输注后的 1.233 小时。

研究 1 接受奥妥珠单抗 β 治疗的 76 例 NMOSD 患者，IRR 发生率为 18.4%，未发生 3-4 级 IRR，未发生导致停用奥妥珠单抗 β 的 IRR。28.6%（4/14 例）的患者接受了药物治疗，21.4%（3/14 例）的患者接受了非药物治疗。

感染

接受奥妥珠单抗 β 治疗的所有 523 例患者，感染的发生率为 23.7%，其中 9.2%（48 例）的患者报告了 3-5 级事件；2.3%（12 例）的患者报告了合并感染性事件的死亡，其中 8 例为新型冠状病毒感染性肺炎（COVID-19 肺炎）；1.5%（8 例）的患者永久停止本品治疗。

研究 1 接受奥妥珠单抗 β 治疗的 76 例 NMOSD 患者，感染的发生率为 18.4%，其中 6.6% 的患者发生了 3 级事件，未发生 4 级或致死性事件（参见【注意事项】）。

血小板计数降低

接受奥妥珠单抗 β 治疗的所有 523 例患者，血小板计数降低的发生率为 24.3%，其中 8.2%（43 例）的患者报告了 3-4 级事件。0.2%（1 例）的患者永久停止本品治疗。1.3%（7 例）的患者发生了出血事件（包括：血尿症、皮下出血、胃肠道出血、咯血），均为 1 级事件。

研究 1 接受奥妥珠单抗 β 治疗的 76 例 NMOSD 患者，血小板计数降低的发生率为 2.6%，其中 1.3%（1 例）的患者报告了 3 级事件。无患者发生出血事件（参见【注意事项】）。

中性粒细胞计数降低

接受奥妥珠单抗 β 治疗的所有 523 例患者，中性粒细胞计数降低的发生率为 33.7%，其中 19.3%（101 例）的患者报告了 3-4 级事件，0.2%（1 例）的患者永久停止本品治疗。

研究 1 接受奥妥珠单抗 β 治疗的 76 例 NMOSD 患者，中性粒细胞计数降低的发生率为 5.3%，所有事件均为 1-2 级（参见【注意事项】）。

实验室异常

首次输注奥妥珠单抗 β 后不久观察到肝酶（天门冬氨酸氨基转移酶[AST]、丙氨酸氨基转移酶[ALT]、碱性磷酸酶[ALP]）一过性升高。

免疫原性

所有治疗性蛋白药物均有产生免疫原性的可能。免疫原性分析结果高度依赖于多种因素，包括检测的灵敏度和特异性、检测方法、样本中奥妥珠单抗 β 抗体含量对检测方法的影响、样本处理、样本采集时间、伴随药物和患者的其他基础疾病等。基于上述原因，奥妥珠单抗 β 抗体发生率，与其他产品抗体发生率之间的对比可能会产生误导性结果。

NMOSD 研究中治疗相关的抗药抗体 (ADA) 发生率为 6.8%，没有检测到中和抗体阳性。ADA 的临床意义尚不清楚，但不能排除其与临床病程之间的潜在相关性。现有数据无法证明 ADA 生成影响本品在 NMOSD 患者的有效性或安全性，但目前数据有限，无法得出明确结论。

【禁忌】

以下患者禁用本品：

- 已知对奥妥珠单抗 β 或本品任何辅料成份有超敏反应（包括过敏反应）的患者
- 接受奥妥珠单抗 β 治疗出现危及生命的输液相关反应的患者（参见【注意事项】）
- 活动性乙型肝炎病毒感染患者（参见【注意事项】）
- 活动性或未经治疗的潜伏性结核患者（参见【注意事项】）

【注意事项】

本品尚未在下列患者进行研究，不推荐本品用于：

- 人类免疫缺陷病毒感染 (HIV)
- CD4 阳性 T 淋巴细胞计数 <200 个/ μL
- 中、重度肝功能不全
- 重度肾功能不全

输液相关反应 (IRR)

接受奥妥珠单抗 β 治疗的患者最常见的药物不良反应为输液相关反应，主要发生在奥妥珠单抗 β 首次给药的输注期间。必须遵循降低 IRR 发生率的预防措施，以及发生 IRR 后的缓解措施（参见【用法用量】）。预先给予糖皮质激素、解热镇痛药与抗组胺药；密切监测输液相关反应；根据输液相关反应的严重程度，采取降低输注速率、暂停输注或停止输注等措施，和/或给予支持性治疗。输液相关反应的发生率和严重程度在首次输注后会明显降低，多数患者在奥妥珠单抗 β 后续给药期间不再发生 IRR（参见【不良反应】）。

在多数患者中，输液相关反应均为轻度至中度，并且可以通过减缓或暂停输液来控制；但是，接受奥妥珠单抗 β 的患者曾报告需要对症治疗的重度和危及生命的

输液相关反应。已在其他抗 CD20 单抗观察到肾功能不全患者（CrCl<50 mL/min）的 IRR 发生风险更高，包括重度 IRR 有关的预防性治疗信息，以及如何基于反应级别管理 IRR 的信息，请参见【用法用量】。

在临床上，可能难以区分 IRR 和 IgE 介导的过敏反应（例如，速发过敏反应）。

如果出现以下情况，患者不允许接受进一步的奥妥珠单抗 β 给药：

- 危及生命的急性呼吸系统症状，或
- 危及生命的输液相关反应，或
- 恢复首次输注后或在后续输注期间再次发生 3 级 IRR（持续时间长/再发）。

应在整个输注期间及输注后对伴有心脏病或肺病的患者进行密切监测。奥妥珠单抗 β 静脉输注过程中可能会出现低血压，因此，在每次奥妥珠单抗 β 输注前 12 小时以及输注期间和输注结束后 1 小时内，应考虑暂停使用降压药。对于有急性高血压危象风险的患者，应评价其停用降压药的获益和风险。

超敏反应

接受奥妥珠单抗 β 治疗的其他适应症患者曾报告 2 例超敏反应，均为中度事件。临床上可能难以鉴别超敏反应与输液相关反应，超敏反应症状一般出现在既往暴露之后，而且首次输注时罕见。如果在输注过程中或输注后怀疑出现超敏反应，则应停止输注，可立即使用肾上腺素、抗组胺药和糖皮质激素等药物治疗。已知对奥妥珠单抗 β 有超敏反应的患者不得接受治疗（参见【禁忌】）。

感染

不应在有活动性感染的情况下给予奥妥珠单抗 β，有反复感染或慢性感染史的患者使用奥妥珠单抗 β 可能增加感染风险，应慎用奥妥珠单抗 β。奥妥珠单抗 β 治疗期间以及治疗结束后可能发生严重的细菌性、真菌性、以及新发病毒性感染或病毒再激活性感染。接受奥妥珠单抗 β 的其他适应症患者曾有致死性感染的报告。

若本品与其他免疫抑制剂联用时，应考虑免疫抑制作用增强的可能性。

乙型肝炎病毒再激活

接受抗 CD20 单抗治疗的患者，可能会发生乙型肝炎病毒（HBV）再激活，某些情况下会导致暴发性肝炎、肝功能衰竭和死亡。接受奥妥珠单抗 β 治疗的 NMOSD 患者中尚未观察到 HBV 再激活的病例，但在临床试验中排除了活动性乙型肝炎患

者。接受奥妥珠单抗 β 治疗的其他适应症患者曾观察到 2 例 2 级 HBV 再激活。

在本品治疗前，应对所有患者进行 HBV 筛查。活动性乙型肝炎患者禁用本品。对于乙型肝炎病毒携带者（HBsAg+），在治疗前和治疗期间应咨询肝病专科医生。

免疫球蛋白水平下降

在奥妥珠单抗 β 持续治疗期间，可能会出现进行性和长期低丙种球蛋白血症，或总免疫球蛋白和单种免疫球蛋白（例如，IgG 和 IgM）水平下降。在本品治疗期间，特别是对于机会性感染或复发性感染的患者，要持续监测血清免疫球蛋白水平，直至停药后 B 细胞恢复正常。如果 IgG 和 IgM 降低的患者发生严重的机会性感染或复发性感染，或者患者因长期低丙种球蛋白血症需静脉注射免疫球蛋白进行治疗，应考虑终止本品。

中性粒细胞计数降低

已报告在接受奥妥珠单抗 β 治疗的其他适应症患者可出现重度和危及生命的中性粒细胞计数降低，包括发热性中性粒细胞计数降低。应定期监测实验室检查值直至恢复。如有必要，应考虑给予粒细胞集落刺激因子（G-CSF），任何迹象显示伴随感染即应给予相应治疗。严重或危及生命的中性粒细胞减少症应考虑延迟奥妥珠单抗 β 给药。强烈建议重度中性粒细胞减少症持续超过 1 周的患者在治疗期间接受预防性抗菌治疗直至恢复至轻度或中度，还应考虑使用抗病毒和抗真菌药物。可能会发生迟发性或持续性中性粒细胞减少症。已在其他抗 CD20 单抗观察到肾功能不全患者（CrCl<50 mL/min）发生中性粒细胞减少症风险增加。

血小板计数降低

在奥妥珠单抗 β 治疗期间观察到重度和危及生命的血小板计数降低，包括急性血小板减少症（发生在输注后的 24 小时内）。已在其他抗 CD20 单抗观察到肾功能不全患者（CrCl<50 mL/min）发生血小板减少症风险增加。在血小板减少症与出血事件之间尚未确立明确的关系。

应密切监测患者是否发生血小板计数降低；应定期进行实验室检查直到恢复。如果出现重度和危及生命的血小板计数降低，应考虑延迟给药，临床医生可考虑依据诊疗实践使用血液制剂输注（即血小板输注）。任何可能增加血小板计数降低和/或出血风险的伴随用药（例如，血小板抑制剂、抗凝剂）都应慎用。

既有心脏疾病加重

在有基础心脏疾病的患者中，已经报告了在接受其他抗 CD20 单抗治疗期间发生心律失常（如房颤和快速性心律失常）、心绞痛、急性冠脉综合征、心肌梗死和心力衰竭。这些事件可能表现为 IRR 的部分症状，并且可能致死。因此，应当密切监测有心脏病史的患者。

进行性多灶性脑白质病（PML）

在奥妥珠单抗 β 治疗期间尚未发生 PML 事件，其他抗 CD20 单抗和 B 细胞耗竭剂治疗药物在临床应用中曾发生过 PML 事件。

当患者出现新发神经系统症状或原有神经系统表现改变时，均应考虑 PML 诊断。PML 的症状不具有特异性，随着脑受累区域的不同而有所差异。常见皮质脊髓束受损的运动症状（例如，肌无力、瘫痪和感觉障碍）、感觉异常、小脑症状和视野缺损。可能会发生“皮质性”的体征/症状（例如，失语症或视觉-空间定向障碍）。PML 的评估包括但不限于神经科专家会诊、脑磁共振成像（MRI）和腰椎穿刺术（脑脊液 JC 病毒 DNA 检测）。在可疑 PML 检查期间，应暂停奥妥珠单抗 β 治疗，并且在确认为 PML 后永久停药。所有合并使用的化疗或免疫抑制治疗也应考虑停用或减量。应将患者转诊至神经科专家处进行 PML 的评估和治疗。

胎儿风险

根据其他 B 细胞耗竭剂的动物实验数据，此类药物可因 B 淋巴细胞减少症对胎儿造成伤害。即使在 B 细胞恢复正常后，也可因暴露于此类药物导致的抗体反应降低而对胎儿造成伤害。据报道，妊娠期间暴露于其他 B 细胞耗竭类抗体的母亲所生的婴儿中，观察到短暂性外周血 B 细胞耗竭和淋巴细胞减少症。建议具有生育能力的女性在接受本品治疗期间以及末次用药后至少 18 个月使用有效的避孕措施。

免疫接种

在本品首次给药前 4 周应完成所有免疫接种计划规定的疫苗接种。尚未研究本品治疗后接种活病毒疫苗或减毒活疫苗的安全性，在本品治疗期间以及 B 细胞恢复正常前，不建议接种活病毒疫苗或减毒活疫苗。

妊娠期间接受本品治疗的母亲所生婴儿的免疫接种

对于妊娠期间暴露于本品的母亲所生的婴儿，在确认其 B 细胞计数恢复正常前，

请勿接种活病毒疫苗或减毒活疫苗。婴儿体内 B 细胞降低可能会增加活病毒疫苗或减毒活疫苗的风险。可在 B 细胞及免疫球蛋白水平恢复正常前接种灭活疫苗，但应咨询免疫学专科医生，评估是否已建立保护性免疫应答。（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）

驾驶和操作机器的能力

尚未开展有关奥妥珠单抗 β 对驾驶和操作机器的能力影响的研究。对于出现输液相关反应症状的患者，建议在症状消退之前，不要驾驶和操作机器。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

奥妥珠单抗 β 是人源化 IgG1 单克隆抗体，免疫球蛋白 G (IgG) 可通过胎盘屏障。

目前尚无妊娠女性使用本品的数据，对胎儿可能的安全性风险不详。但已有妊娠期女性暴露于其他 B 细胞耗竭剂后，新生儿发生一过性外周血 B 细胞耗竭和淋巴细胞减少症的报告。尚未进行母体暴露于本品后其婴儿 B 细胞水平变化的临床研究，潜在的 B 细胞耗竭的持续时间以及对疫苗接种的安全性和有效性的影响尚不清楚。

应避免在妊娠期间使用奥妥珠单抗 β ，除非对母亲的潜在获益超过对胎儿的潜在风险。对于在妊娠期间接受过奥妥珠单抗 β 治疗的母亲所生育的婴儿，应考虑推迟活病毒疫苗或减毒活疫苗的接种，直至婴儿的 B 细胞水平在正常范围内。

哺乳

尚无有关本品是否通过人的乳汁排泄，以及是否对哺乳期婴儿或产妇的泌乳量产生影响的数据。由于 IgG 能分泌至母乳中，而本品导致母乳喂养的婴儿 B 细胞耗竭的潜在可能性尚不清楚。应综合考虑母乳喂养对婴儿发育和健康的获益、母体对本品的临床需求以及母乳喂养可能受到本品或母体基础疾病的任何不利影响。

避孕

有生育能力的女性在奥妥珠单抗 β 治疗期间和末次给药后 18 个月内应使用有效的避孕措施。

【儿童用药】

尚无奥妥珠单抗 β 在 18 岁以下患者中的安全性和有效性数据。

【老年用药】

奥妥珠单抗 β 的临床试验未纳入足够数量的 65 岁及以上的老年患者，因此无法确定老年患者的反应是否与年轻受试者有所不同。

【药物相互作用】

本品尚未开展正式的药物相互作用研究。

【药物过量】

在人体临床试验中，尚无药物过量的经验。

当患者发生药物过量时，应立即中断输注或减少输注，并应密切监测。应考虑对血细胞计数进行定期监测，当患者发生 B 细胞清除时，注意感染风险增高。

【临床药理】

药代动力学

一项 Ib 期剂量递增试验中评价了 NMOSD 患者静脉输注本品后的药代动力学 (PK) 特征。第 2 次 (W3D1) 静脉输注本品 500mg、1000mg 后，具体 PK 参数见下表。随着剂量增加，本品血清暴露量 (峰浓度 [C_{max}] 和曲线下面积 [AUC]) 呈上升趋势，但稍低于剂量增加比例。

PK 参数	算术均值 (CV%)	
	奥妥珠单抗 β 注射液 500 mg	奥妥珠单抗 β 注射液 1000 mg
T_{max} (h)	9.750 (2.57~10.03)	7.225 (3.32~11.65)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	228.7 (8.68%)	487.1 (24.32%)
AUC_{0-t} ($\text{h}\cdot\mu\text{g/mL}$)	128800.057 (7.41%)	205391.446 (33.40%)
$AUC_{0-\infty}$ ($\text{h}\cdot\mu\text{g/mL}$)	141507.158 (9.23%)	214896.830 (33.46%)
$t_{1/2}$ (h)	490.1957 (11.32%)	441.4294 (28.55%)
CL (mL/h)	3.5485 (9.23%)	5.1262 (32.36%)
V_d (mL)	2496.4059 (2.10%)	3106.1161 (30.69%)

注： AUC_{0-t} =从零时至最后一个可定量浓度的血药浓度-时间曲线下面积； $AUC_{0-\infty}$ =从零时外推到无穷的血药浓度-时间曲线下面积； C_{max} =峰浓度；CL=清除率；CV=变异系数； $t_{1/2}$ =消除半衰期； T_{max} =达峰时间，为中位值 (范围)； V_d =表观分布容积。

在建立的群体药代动力学 (PopPK) 模型中，对 I 期、II 期和 III 期研究中接受奥妥珠单抗 β 注射液治疗的 63 例复发/难治的 CD20 阳性 B 细胞淋巴瘤患者、18 例复发/难治的滤泡性淋巴瘤和边缘区淋巴瘤患者、95 例原发性膜性肾病患者、22 例

系统性红斑狼疮患者、24 例狼疮性肾炎患者和 56 例 NMOSD 患者的 PK 数据进行分析。

吸收

本品通过静脉输注给药，尚未开展其他给药途径的临床研究。基于 PopPK 模型的典型值，在 NMOSD 患者中间隔两周接受两次静脉用药（第 1 天和第 15 天分别 1000 mg），0~24 周治疗期间的 C_{max} 为 437.7 $\mu\text{g/mL}$ ，AUC 为 9926.9 $\mu\text{g}\cdot\text{d/mL}$ 。

分布

基于 PopPK 模型的典型值，NMOSD 患者的中央室和外周室分布容积群体典型值分别为 2.94 L 和 1.88 L。

代谢

尚未直接研究奥妥珠单抗 β 的代谢情况。抗体大多经分解代谢途径进行清除。本品清除率包括非特异性清除率和随时间减小的特异性清除率。在 NMOSD 患者中，初始清除率典型值为 0.21 L/天，消除半衰期 ($t_{1/2\beta}$) 为 17 天；最终清除率典型值趋近 0.15 L/天，消除半衰期 ($t_{1/2\beta}$) 趋近 23 天。

奥妥珠单抗 β 包括两条并行的消除途径：线性消除途径和随时间变化的非线性消除途径。在开始治疗期间，非线性消除途径为主要消除途径；随着治疗的继续，这一途径的影响减弱，线性清除途径占主导地位。这提示治疗初期大量 CD20 阳性细胞引起奥妥珠单抗 β 快速清除，存在靶点介导的药物处置 (TMDD)；随着大多数 CD20 阳性细胞与奥妥珠单抗 β 结合后，TMDD 对 PK 的影响大幅降低。

特殊人群

PopPK 分析发现，本品在不同疾病类型患者中的暴露存在差异，总体偏差在 70-130%之间，但由于不同疾病类型患者在不同临床试验中，可能混杂了试验间差异。NMOSD 患者中，抗药抗体 (ADA)、血清白蛋白 (ALB) 和体重对暴露的影响较小，ADA 阳性患者、ALB 10%~90%分位数患者和体重 10%~90%分位数患者与典型患者 (ADA 阴性、ALB 中位数和体重中位数) 暴露的比值均在 80%~125%范围内，无需根据协变量调整给药剂量。

性别

PopPK 分析显示，男性患者 (n=124) 与女性患者 (n=154) 的药物暴露量未见

显著差异。

老年人群

PopPK 分析显示，<65 岁患者（n=240）与≥65 岁患者（n=38）的药物暴露量未见显著差异。但 NMOSD 患者临床研究（MIL62-CT303）中 65 岁及以上患者数量较少（n=2），暂无法确定奥妥珠单抗 β 在 NMOSD 老年患者中的 PK 特征是否与<65 岁患者存在差异。

儿童人群

尚未在儿童患者人群中开展研究。

肝功能不全

尚未在肝功能不全受试者中开展正式的药代动力学研究。PopPK 分析显示，按照美国国家癌症研究所-器官功能失调工作组（NCI-ODWG）分类标准，轻度肝功能不全患者（ $ULN < TBIL \leq 1.5 \times ULN$ 或 $AST > ULN$ 且 $TBIL \leq ULN$ ，n=19）、中度肝功能不全患者（ $1.5 \times ULN < TBIL \leq 3 \times ULN$ ，n=2）的药物暴露量与肝功能正常患者（ $TBIL \leq ULN$ 且 $AST \leq ULN$ ，n=257）相近。但中度肝功能不全患者受试者例数较少，结果可靠性受限。

肾功能不全

尚未在肾功能不全受试者中开展正式的药代动力学研究。PopPK 分析显示，轻度（肌酐清除率[CrCl]为 60.0~89.9 mL/min，n=81）、中度（CrCl 为 30.0~59.9 mL/min，n=24）肾功能不全患者的药物暴露与肾功能正常患者（CrCl≥90 mL/min，n=172）相近，重度（CrCl<30 mL/min，n=1）肾功能不全患者的药物暴露稍升高。但重度肾功能不全患者受试者例数较少，结果可靠性受限。

遗传药理学

本品尚未开展正式的遗传药理学相关研究。

【临床试验】

一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究（研究 1）评价了本品用于 NMOSD 的有效性和安全性，91 例抗 AQP4-抗体阳性的 NMOSD 患者按 1:1 随机分配至奥妥珠单抗 β 组或安慰剂组，第 1 周、第 3 周的第 1 天各给药 1 次；首剂给药开始后，给予不超过 8 周的糖皮质激素治疗（20 mg 泼尼松/天或其等效剂量的糖皮质激素治

疗 4 周，后逐渐减停）。在首次给药后 24 周评价疾病无复发者，第 25 周、第 27 周的第 1 天各给药 1 次，每次剂量为 1000 mg；首次用药后最长观察 52 周。

入组患者符合以下标准：

1. 筛选前 1 年内至少发生 1 次需要解救治疗的 NMOSD 发作；或筛选前 2 年内至少发生 2 次需要解救治疗的 NMOSD 发作；包括首次发作。
2. 扩展残疾严重程度量表（EDSS）评分 \leq 7.0 的患者。
3. 如果先前在每种疗法的规定时间间隔内接受过免疫抑制剂（IST）治疗，则排除该患者。

治疗期间禁用免疫抑制剂；禁止口服或静脉注射糖皮质激素，但本品使用前预处理用药、首剂给药开始后不超过 8 周的糖皮质激素合并用药（ \leq 20 mg 泼尼松/天或其等效剂量的糖皮质激素）和疾病复发治疗用药除外。

该研究共入组 91 例抗 AQP4 抗体阳性的 NMOSD 患者，其中奥妥珠单抗 β 组 45 例，安慰剂组 46 例。

两组人口统计学数据和基线特征分布均衡，中位年龄 48.0 岁，女性 91.2%，汉族 94.5%。NMOSD 最近一次发作的类型包括急性脊髓炎 76.9%、视神经炎 58.2%、极后区综合征 9.9%、急性脑干综合征 7.7%等。疾病病程平均时间为 3.30 年。基线平均 EDSS 评分为 3.59 分。首次给药前 2 年内年复发率为 1.33，67%的患者首次给药前发作超过 2 次。

在研究者评估复发后，由临床终点委员会（CEC）盲态裁定复发，确定是否符合方案定义的复发标准。主要有效性终点为 CEC 评估的 52 周或 52 周内首次临床复发时间。

与安慰剂组患者相比，奥妥珠单抗 β 组患者经 CEC 评估的 52 周或 52 周内首次临床复发时间显著延长，相对风险降低了 93.1%（风险比：0.069， $P=0.0003$ ）。

有效性结果总结请参见表 5。

表 5 随机对照阶段抗 AQP4 抗体阳性 NMOSD 患者的疗效结果（FAS）

	奥妥珠单抗 β (N=45)	安慰剂 (N=46)
CEC 评估的 52 周或 52 周内首次临床复发时间（主要疗效终点）		

	奥妥珠单抗 β (N=45)	安慰剂 (N=46)
发生复发的患者数量 n (%)	2 (4.4)	21 (45.7)
风险比 (95%CI) *	0.069 (0.016, 0.296)	
P 值*	0.0003	
风险降低	93.1%	

*: 风险比和 P 值均为基于 Cox 比例风险回归模型计算。

缩写: FAS=全分析集, 包括所有入组并至少接受 1 次研究药物的受试者。

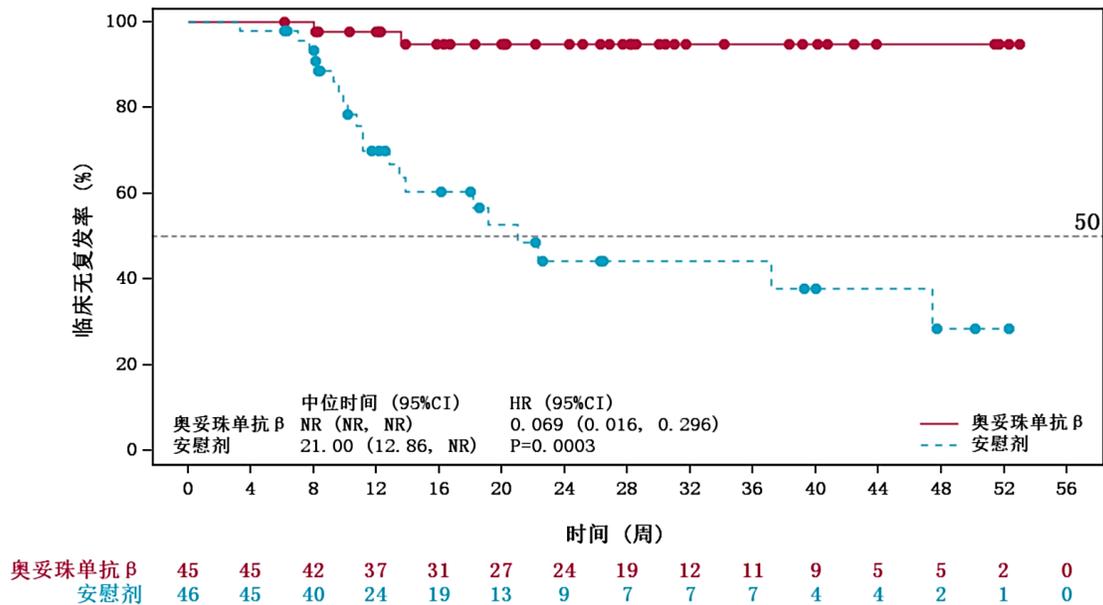


图 1 CEC 评估的 52 周或 52 周内首次临床复发时间的 Kaplan-Meier 曲线图

【药理毒理】

药理作用

奥妥珠单抗 β 治疗 NMOSD 的确切作用机制尚不清楚, 但推测与其结合 CD20 (一种表达于前 B 淋巴细胞和成熟 B 淋巴细胞的细胞表面抗原) 有关。奥妥珠单抗 β 与 B 淋巴细胞表面的 CD20 抗原结合后, 可通过抗体依赖细胞介导的细胞毒作用 (ADCC)、直接杀伤和补体介导等作用使 B 细胞溶解。

毒理研究

遗传毒性

奥妥珠单抗 β 未开展遗传毒性试验。

生殖毒性

奥妥珠单抗 β 未开展生殖毒性试验。在食蟹猴 27 周重复给药毒性试验中，前 4 周每周 1 次随后每 2 周 1 次静脉输液给予本品 20、50 mg/kg，未见对性激素和雄性精子分析、雌性生殖器官的明显影响，20mg/kg 剂量组 1 只动物出现附睾、精囊腺、睾丸轻度多灶性血管炎。

奥妥珠单抗 β 可导致 CD20 阳性 B 细胞耗竭，基于其作用机制，推测本品在妊娠期间使用可能使母体因 B 细胞清除导致免疫抑制，继而增加感染和流产的风险；本品有可能通过胎盘转运而暴露于宫内，导致胎儿 B 细胞减少及免疫功能受损。

同类药物奥妥珠单抗的文献资料显示：雌性食蟹猴于交配后第 20 天至分娩每周一次静脉输注奥妥珠单抗 25、50 mg/kg，产前流产/死亡发生率升高，母体动物可见继发的机会性感染和/或免疫复合物介导的超敏反应；幼仔体内可检测奥妥珠单抗，出生后 28 天 B 淋巴细胞完全清除，在出生后 6 个月内 B 淋巴细胞计数和免疫功能可恢复。

致癌性

奥妥珠单抗 β 未开展致癌性试验。

【贮藏】

于 2~8℃ 避光保存和运输。

避免冷冻。避免剧烈振摇。

【包装】

中硼硅玻璃管制注射剂瓶、注射制剂用氯化丁基橡胶塞、注射制剂瓶用铝塑组合盖，1 瓶/盒。

【有效期】

18 个月。

【执行标准】

YBS00092026

【批准文号】

国药准字 S20260011

【上市许可持有人】

名称：北京天广实生物技术股份有限公司

注册地址：北京市北京经济技术开发区荣华南路 2 号院 1 号楼 2505

邮政编码：100176

电话号码：010-67867467

传真号码：010-67866353-809

网址：<http://mab-works.com/>

【生产企业】

企业名称：北京华放天实生物制药有限责任公司

生产地址：北京市大兴区中关村科技园区生物医药产业基地华佗路 50 号院