核准日期：2024 年 5 月 21 日
修改日期：2025 年 3 月 4 日
修改日期：2025 年 4 月 22 日

依沃西单抗注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【商品名称】

通用名称：依沃西单抗注射液
商品名称：依达方
英文名称：Ivonescimab Injection
汉语拼音：Yiwuxi Dankang Zhusheye

【成份】

活性成份：依沃西单抗（特异结合人血管肉皮生长因子-A 和程序性死亡蛋白受体-1 的人源化双特异性单克隆抗体）
辅料：组氨酸、盐酸组氨酸、蔗糖、聚山梨酯 80（Ⅱ）和注射用水

【性状】

本品为无色至淡黄色澄明液体，可略带乳光。

【适应症】

非小细胞肺癌

本品联合培美曲塞和卡铂，用于经表皮生长因子受体（EGFR）酪氨酸激酶抑制剂（TKI）治疗后进展的 EGFR 基因突变阳性的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌（NSCLC）患者的治疗。

本品单药用于经国家药品监督管理局批准的检测试剂为 PD-L1 肿瘤比例分数（TPS）≥1%的表皮生长因子受体（EGFR）基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶（ALK）阴性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌一线治疗。

【规格】

100mg（10mL）/瓶

【用法用量】

本品须在有肿瘤治疗经验的医生或药师指导下用药。

推荐剂量

本品采用静脉输注的方式给药，推荐剂量为 20 mg/kg，每 3 周给药一次，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

本品联合化疗药物给药时，应首先给予本品，间隔至少 30 分钟，之后给予化疗药物。另参见化疗药物的处方信息。

有可能观察到非典型疗效反应（例如，治疗最初几个月肿瘤暂时增大或出现新的病灶，或后肿瘤缩小）。如果患者临床症状稳定或疾病减轻，即使影像学有疾病进展的初步证据，基于总体临床获益的判断，可考虑继续应用本品治疗，直至证实疾病进展。

根据个体患者的安全性和耐受性，可能需要暂停给药或永久停药。不建议增加或减少剂量。有关暂停给药和永久停药的具体调整方案，请见表 1 所述。有关不良反应管理的详细指南，请参见【注意事项】。

表 1 本品推荐的治疗调整方案

不良反应	严重程度	治疗调整
肺炎	2 级	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级
	3-4 级，或复发的 2 级	永久停药
腹泻 / 肠炎	2-3 级	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级
	4 级	永久停药
AST/ALT 升高或胆红素升高	2 级	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级
	3 级	暂停或永久停药
	4 级	永久停药
1 型糖尿病 (T1DM) 或高血糖症	新发的 T1DM 或高血糖症	暂停给药，直至被血糖控制治疗控制，或达到代谢稳定
肾上腺功能不全 / 垂体炎	2 级	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级，或被激素替代治疗控制
	3-4 级	暂停或永久停药
甲状腺功能亢进	3-4 级	暂停或永久停药
甲状腺功能减退	1-4 级	继续用药
肾炎和肾功能不全	2 级	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级
	3-4 级	永久停药
心肌炎 *	1 级	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级
	2 级	暂停或永久停药
	3-4 级	永久停药
皮肤反应	2 级	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级
	4 级，史蒂文斯 - 约翰逊综合征（SJS）或中毒性表皮坏死松解症（TEN）	永久停药
血小板减少症	2-4 级	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级
出血	2 级	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级
	3-4 级	永久停药
高血压	3 级	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-2 级
	4 级	永久停药
蛋白尿	2 级（24 小时尿蛋白 <2.0g）	继续用药
	2-3 级（24 小时尿蛋白 ≥2.0g）	暂停用药，直至不良反应恢复至 0-1 级或 24 小时尿蛋白恢复至 <2.0g
	4 级	永久停药
动脉血栓栓塞	1-4 级	永久停药
静脉血栓栓塞	4 级	暂停或永久停药
充血性心力衰竭	2 级	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级
	3-4 级	永久停药
胃肠道穿孔	2-4 级	永久停药
非胃肠道瘘	1-3 级	暂停或永久停药
	4 级	永久停药
其他免疫相关性不良反应	2 级或 3 级首次发生的其他免疫相关性不良反应 3 级或 4 级血淀粉酶升高或脂肪酶升高 2 级或 3 级胰腺炎	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级
	3 级或 4 级脑炎、格林巴利综合征、眼毒性不良反应 4 级胰腺炎或任何级别的复发性胰腺炎 4 级首次发生的其他免疫相关性不良反应	永久停药
复发或持续的不良反应	无法耐受或持续存在的 2 级	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级
	复发的 3 级或 4 级	永久停药
输液反应	1 级	• 降低本品输注速率 50%，并密切监测任何恶化情况。 • 本品的总输注时间不应超过 120 分钟。
	2 级	• 暂停本输注。 • 在输液反应已消退或严重程度至少降至 1 级时，以之前输注速率的 50% 重新开始输注，并密切监测任何恶化情况。 • 如果患者在较慢的输注速率下第二次发生 ≥2 级输液反应，则应停止输注
	3 级或 4 级	永久停药

注：不良反应严重程度依据美国国立癌症研究所的不良事件通用术语评估标准第 5.0 版（NCI-CTCAE v5.0）。

* 心肌炎经治疗改善到 ≤1 级后重新开始本品治疗的安全性尚不明确。

用前方法：

本品应在专业医生指导下静脉输注给药，采用无菌技术进行稀释。输注宜在约 60 分钟（±10 分钟）完成。本品不得采用静脉推注或快速推注给药。

稀释本品的稀释指导如下：

接受剂量准备步骤

• 请勿摇晃药瓶。
• 给药前应目测本品是否存在悬浮颗粒和变色的情况。本品是一种无色至淡黄色澄明溶液，如观察到溶液变色或明显可见颗粒，应丢弃该瓶药品。
• 不充分使用本品原液直接给药，将导致临床获益减损。

稀释

注射袋配制，制备后的依沃西单抗稀释液浓度范围为 1.0 - 8.0 mg/mL。将依沃西单抗稀释液转移至聚乙烯（PE）输液袋以减少蛋白质吸附。

• 本品必须在稀释/混合后立即使用。如果依沃西单抗稀释液不能立即使用而需要存储时，配制完的依沃西单抗稀释液在室温光照条件下的存储时间不应超过 4 小时，在室 2 ℃-8 ℃避光条件下的存储时间不应超过 6 小时。
• 冷藏后，药瓶和/或静脉输液袋须回温至室温。
• 输注时所采用的输液管必须配有一个无菌、无热源、低蛋白结合的输液管过滤器（过滤器孔径须为 0.2 或 0.22 μm）。
• 请勿使用同一输液管与其他药物同时给药。
• 本品仅供一次性使用，必须丢弃药瓶中剩余的任何未使用药物。

特殊人群：

肝功能不全

轻度肝功能不全（1.0-ULN< 基线总胆红素 ≤1.5×ULN 或者基线总胆红素 ≤ULN 并且基线谷草转氨酶 >ULN）患者无需进行剂量调整。目前本品尚无针对中度或重度肝功能不全患者的研究数据。

肾功能不全

轻度（60 mL/min/CLCr <90 mL/min）或中度（30 mL/min/CLCr <60 mL/min）肾功能不全患者无需进行剂量调整。目前本品尚无针对重度肾功能不全患者的研究数据。

儿童人群

尚无本品在 18 岁以下儿童及青少年中的安全性和有效性数据。

老年人群

本品目前在老年（≥ 65 岁）与非老年患者（≤65 岁）中的安全性未显示显著差异；群体药代分析显示，年龄对依沃西单抗的药代动力学特征没有显著影响。老年患者无需进行剂量调整。

【不良反应】

安全性特征总结

肿瘤治疗

依沃西单抗单药治疗的安全性数据来自 5 项开放性临床试验（AK112-101[N=78]、AK112-102[N=59]、AK112-202[N=108]、AK112-203[N=53]、AK112-207[N=40]）总 1 项随机双盲试验（AK112-303 试验组 [N=197]），其中接受依沃西单单药 20mg/kg 每 3 周 1 次治疗的有 413 例患者。413 例患者中，肿瘤类型包括非小细胞肺癌（N=276）、卵巢癌（N=45）、肝细胞癌（N=42）、子宫内膜癌（N=14）、胃腺癌（N=4）、胃癌（N=3）、胆囊癌（N=3）、乳腺癌（N=2）、间皮瘤（N=2）、胆管癌（N=2）、小细胞肺癌（N=2）、鼻咽癌（N=2）、腹膜癌（N=2）、输卵管癌（N=2）、其他类型肿瘤（N=12）。413 例患者中评价了依沃西单抗 4 个剂量（20 mg/kg Q3W、30 mg/kg Q2W 和 30 mg/kg Q3W）单药治疗的安全性。413 例患者的中位治药时间为 193.0 天（范围：5.0-827.0 天）。中位给药次数为 9.0 次（范围：1.0-56.0 次）。72.2% 的患者使用依沃西单抗治疗 ≥3 个月，52.3% 的患者接受依沃西单抗治疗 ≥6 个月，12.6% 的患者接受依沃西单抗治疗 ≥12 个月，1.5% 的患者接受依沃西单抗治疗 ≥24 个月。

接受依沃西单抗（≥20 mg/kg 每 3 周 1 次）单药治疗的 413 例患者中，所有级别的不良反应发生率为 89.1%。包括：蛋白尿（33.7%）、血压升高（22.3%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（19.4%）、丙氨酸氨基转移酶升高（15.0%）、高胆固醇血症（14.8%）、血胆红素升高（14.3%）、贫血（14.3%）、甲状腺功能减退症（13.3%）、皮疹（11.9%）、血葡萄糖升高（10.9%）、淀粉酶升高（10.7%）、血小板降低（10.2%）、血尿酸升高（9.7%）、感冒（9.7%）、γ- 谷氨酰转移酶升高（9.4%）、低白蛋白血症（9.4%）、尿中潜血（8.7%）、C 反应蛋白升高（8.2%）、脂肪酶升高（8.0%）、脂蛋白升高（7.5%）、高甘油三酯血症（7.5%）、血肌酐升高（7.5%）、食欲减退（7.5%）、高脂血症（7.3%）、心肌坏死标志物增加（7.3%）、乏力（7.3%）、腹泻（7.0%）、甲状腺功能亢进症（7.0%）、关节炎（7.0%）、心律失常（6.8%）、输液相关反应（6.8%）、体重降低（6.5%）、肝功能异常（6.1%）、高尿素氮（5.9%）、血肌酸激酶升高（5.6%）、呈上性心律失常（5.6%）、恶心（5.3%）、骨骼肌肉痛（5.3%）、咳血（5.1%）。依沃西单抗单药治疗所报告的不良反应严重程度大多为 ≤2 级。3 级及以上不良反应发生率为 30.8%；包括：血压升高（6.1%）、蛋白尿（3.1%）、肝功能异常（2.4%）、贫血（2.2%）、血胆红素升高（1.2%）、脂肪酶升高（1.2%）、高甘油三酯血症（1.2%）、输液相关反应（1.0%）、淀粉酶升高（0.7%）、血小板降低（0.7%）、心肌坏死标志物增加（0.7%）、乏力（0.7%）、甲状腺功能亢进症（5.4%）、体重降低（5.1%）、尿路感染（4.7%）、皮疹（4.7%）、口腔溃疡（4.1%）、高度性肺炎病（3.8%）、牙痛症（3.8%）、血尿酸升高（3.3%）、上呼吸道感染（3.5%）、粘膜炎症（2.8%）、尿中潜血（2.8%）、咳嗽（2.5%）、脂蛋白升高（2.2%）、呈上性心律失常（1.9%）、CTCAE 3 级及以上不良反应发生率为 48.1%。发生率 1% 的患者接受了依沃西单抗治疗的有 413 例患者中，161 例患者接受了安慰剂联合培美曲塞和卡铂治疗。

接受依沃西单抗联合培美曲塞和卡铂治疗的患者中，依沃西单抗（20mg/kg 每 3 周 1 次）中位给药时间为 184.0 天（范围：21.0-354.0 天），中位给药次数为 7.0 次（范围：1.0-16.0 次）。86.3% 的患者接受依沃西单抗治疗 ≥3 个月，52.2% 的患者接受依沃西单抗治疗 ≥6 个月。

表 2 总结了 AK112-301 研究中接受依沃西单抗、安慰剂联合培美曲塞和卡铂治疗的患者发生率 ≥5% 的不良反应。

表 2 AK112-301 研究所报告的发生率 ≥5% 的不良反应

不良反应*	依沃西单抗 + 培美曲塞 + 卡铂（N=161）		安慰剂 + 培美曲塞 + 卡铂（N=161）	
	所有级别 † （%）	≥3 级 ‡ （%）	所有级别 † （%）	≥3 级 ‡ （%）
血液及淋巴系统疾病				
贫血	42.9	12.4	39.8	11.8
胃肠系统疾病				
便秘	10.6	0	6.2	0
全身性疾病及给药部位各种反应				
乏力	14.3	1.9	9.9	1.2
肾脏及泌尿系统疾病				
蛋白尿 §	17.4	0.6	8.1	0
代谢及营养疾病				
食欲减退	16.8	0	11.8	0
内分泌系统疾病				
甲状腺功能减退症 #	13.7	0.6	1.2	0
甲状腺功能亢进症 #	7.5	0	0	0
皮肤及皮下组织类疾病				
皮疹	9.9	2.5	4.3	0.6
感染及侵染性疾病				
尿路感染	8.1	0.6	5.0	0.6
心脏异常疾病				
心律失常 *	7.5	0	5.0	0
各类检查				
白细胞降低 ¶	44.1	18.6	38.5	16.1
中性粒细胞降低 ¶	44.1	29.2	35.4	18.0
天门冬氨酸氨基转移酶升高	32.9	1.2	23.6	1.9
血小板降低 ¶	32.3	16.1	26.7	12.4
γ- 谷氨酰转移酶升高	16.8	3.1	11.2	0.6
高胆固醇血症	15.5	0.6	5.6	0
低白蛋白血症 **	12.4	0	8.0	0
高甘油三酯血症 *	10.6	0.6	8.1	0.6
淀粉酶升高 *	10.6	6.8	6.2	3.1
血葡萄糖升高 *	9.9	0.6	7.5	0
心肌坏死标志物增加 *	8.7	0	3.1	0
血压升高 *	8.1	1.9	3.1	1.9
体重降低 *	6.8	0.6	3.1	0
高脂血症 *	5.6	0	1.2	0

* 对于 CTCAE 1 级和 CTCAE 2 级的不良事件，研究者判断为与研究药物有关，肯定有关，很可能有关，可能有关或无法判断的不良事件，除外研究者判断无关和可能无关的不良事件。对于 CTCAE 3 级及以上不良事件，研究者判断为与研究药物有关，肯定有关，很可能有关，可能有关，可能无关或无法判断的不良事件，仅除外研究者判断无关的不良事件或研究者判断可能无关但中办方重新判断为无关的不良事件。

† 不良反应严重程度依据 NCI-CTCAE v5.0。

以下本语代表描述某种病症的一组相关事件，而不是单一事件。

a. 蛋白质包括蛋白尿和血尿。尿蛋白检出、微量白蛋白尿、白蛋白尿、蛋白尿。

b. 心律失常包括心律失常、室性心动过速、室性心动过速、室性心动过速、室性心律失常。

c. 呈上性心律失常包括室上性心动过速、室上性期外收缩、房颤。

d. 皮疹包括斑疹、丘疹性皮疹、皮疹、斑丘疹、药疹。

e. 乏力包括乏力、疲劳、疲乏。

f. 关节炎包括免疫介导性关节炎、关节炎、关节痛。

g. 输液相关反应包括超敏反应、输液反应、输液相关反应、速发严重过敏反应。

h. 高胆固醇血症包括血胆固醇升高、高胆固醇血症。

i. 血胆红素升高包括血胆红素升高、血胆红素升高、血单核白胆红素升高、高胆红素血症。

j. 血压升高包括血压升高、高血压。

k. 低白蛋白血症包括低白蛋白血症、低蛋白血症。

l. 血葡萄糖升高包括高血糖症。

m. 血肌酸升高包括血肌酸升高、高肌酸血症。

n. 心肌坏死标志物增加包括肌钙蛋白 T 升高、血肌酸磷酸激酶 MB 升高、血肌酸磷酸激酶升高。

o. 尿中潜血包括尿潜血、尿潜血阳性、血尿症。

p. 血小板降低包括血小板减少症、血小板计数降低。

q. 甲状腺功能亢进症包括甲状腺毒症、甲状腺炎。

特定不良反应描述

以下不良反应是基于依沃西单抗治疗的特定不良反应来自于 6 项临床试验（AK112-101/AK112-102/AK112-202/AK112-203/AK112-207/AK112-303）中接受依沃西单抗 ≥20 mg/kg 每 3 周 1 次治疗的 413 例患者，与化疗联合的特定不良反应来自于 3 项临床试验（AK112-103/AK112-201/AK112-301）中接受依沃西单抗 20 mg/kg 每 3 周 1 次联合化疗治疗的 316 例患者。以下信息汇总了与依沃西单抗作用机制相关的不良反应数据。不良反应的管理指南请见【注意事项】。

免疫相关的内分泌毒性

在接受依沃西单抗单药治疗的 413 例患者中，有 64 例（15.5%）患者发生免疫相关的内分泌毒性。在所有纳入分析的患者中，共有 316 例接受了依沃西单抗联合化疗（20 mg/kg 每 3 周 1 次）进行治疗，其中有 41 例（13.0%）患者发生免疫相关的内分泌毒性。

甲状腺功能紊乱

在接受依沃西单抗单药治疗的 413 例患者中，有 49 例（11.9%）患者发生甲状腺功能减退症，包括甲状腺功能减退症、自发性甲状腺萎缩症、桥洞甲状腺萎缩症、甲状腺激素缺乏症和游离三碘甲状腺原氨酸降低。均为 CTCAE 1-2 级。其中 CTCAE 1 级为 20 例（4.8%），CTCAE 2 级为 29 例（7.0%）。至治免疫不良反应发生的中位时间为 3.0 个月（范围：0.95-20.90 个月），中位持续时间为 4.4 个月（范围：0.36-21.45 个月）。4 例（1.0%）患者因甲状腺功能减退发生过暂停依沃西单抗治疗，无患者发生永久停药。49 例患者中，有 36 例（73.5%）患者使用过激素替代药物治疗，其中 7 例（2 级）患者，至缓解的中位时间为 1.9 个月（范围：0.62-5.72 个月）。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，有 31 例（9.8%）患者发生甲状腺功能减退，包括甲状腺功能减退症和自发性甲状腺萎缩症。其中 CTCAE 1 级为 10 例（3.2%），CTCAE 2 级为 20 例（6.3%），CTCAE 3 级为 1 例（0.3%）。至治免疫不良反应发生的中位时间为 4.2 个月（范围：2.04-14.88 个月），中位持续时间为 3.7 个月（范围：0.46-12.65 个月）。3 例（0.9%）患者因甲状腺功能减退发生过暂停依沃西单抗治疗，无患者发生永久停药。31 例患者中，有 1 例（0.3%）患者使用过激素替代药治疗，其中 2 例（2 级）患者，至缓解的中位时间为 3.2 个月（范围：1.97-4.34 个月）。

甲状腺功能亢进

在接受依沃西单抗单药治疗的 413 例患者中，有 25 例（6.1%）患者发生甲状腺功能亢进，包括：甲状腺功能亢进症、自发性甲状腺萎缩症、甲状腺激素缺乏症、甲状腺毒性病、甲状腺激素类升高和二碘甲状腺原氨酸升高。均为 CTCAE 1-2 级。其中 CTCAE 1 级为 22 例（5.3%），CTCAE 2 级为 3 例（0.7%）。至治免疫不良反应发生的中位时间为 2.7 个月（范围：1.35-2.76 个月），中位持续时间为 4.0 个月（范围：2.20-5.78 个月）。3 例患者因甲状腺毒性病发生过暂停依沃西单抗治疗，其中 1 例（2 级）患者，至缓解的时间为 2.2 个月。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，有 1 例（0.3%）患者发生甲状腺功能亢进。为 CTCAE 1 级的自身免疫性甲状腺炎，该免疫不良反应发生的时间为 1.3 个月，持续时间为 1.2 个月。该患者未因其他甲状腺功能紊乱发生过暂停依沃西单抗治疗。该患者未接受激素替代治疗，转归为已缓解。至缓解的时间为 1.2 个月。

高血糖症/1 型糖尿病

在接受依沃西单抗单药治疗的 413 例患者中，有 7 例（1.7%）患者发生高血糖症/1 型糖尿病，包括：高血糖症、血葡萄糖升高和 1 型糖尿病。其中 CTCAE 1 级为 5 例（1.2%），CTCAE 3 级为 2 例（0.5%）。至治免疫不良反应发生的中位时间为 3.9 个月（范围：0.89-6.37 个月）。中位持续时间为 2.7 个月（范围：1.02-13.77 个月）。2 例（0.5%）患者因高血糖症/1 型糖尿病发生过暂停依沃西单抗治疗，无患者发生永久停药。7 例患者中，有 2 例（28.6%）患者使用过激素替代药物治疗，其中 1 例（2 级），至缓解的中位时间为 1.2 个月（范围：1.02-5.52 个月）。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，有 6 例（1.9%）患者发生高血糖症/1 型糖尿病，包括 CTCAE 1-2 级，其中 CTCAE 1 级为 5 例（1.6%），CTCAE 2 级为 1 例（0.3%）。至治免疫不良反应发生的中位时间为 1.8 个月（范围：0.49-10.09 个月），中位持续时间为 0.9 个月（范围：0.10-9.03 个月）。无患者因高血糖症/1 型糖尿病发生暂停或永久停用依沃西单抗治疗。6 例患者均未接受过胰岛素治疗。

肺炎/间质性肺病

在接受依沃西单抗单药治疗的 413 例患者中，有 1 例（0.2%）患者发生非感染、发生免疫介导性肺病的肺毒性，包括：间质性肺病、间质性肺炎和肺炎。其中 CTCAE 1 级为 12 例（3.8%），CTCAE 2 级为 5 例（1.6%），CTCAE 3 级为 7 例（2.2%）。至治免疫不良反应发生的中位时间为 3.2 个月（范围：0.36-6.66 个月），中位持续时间为 2.3 个月（范围：1.18-5.52 个月）。6 例（1.5%）患者因肺毒性发生过暂停依沃西单抗治疗，无患者发生永久停药。7 例患者均接受过系统性类固醇治疗，其中 7 例（71.4%）患者接受过高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或同等剂量）。有 1 例患者因皮质类固醇治疗，至缓解的中位时间为 2.5 个月（范围：2.23-2.79 个月）。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，有 12 例（3.8%）患者发生免疫相关的肺毒性，包括：免疫介导性肺病、间质性肺病和肺部炎症，其中 CTCAE 2 级为 6 例（1.9%），CTCAE 3 级为 6 例（1.9%）。至治免疫不良反应发生的中位时间为 5.3 个月（范围：0.53-9.56 个月），中位持续时间为 2.4 个月（范围：0.53-13.93 个月）。7 例（2.2%）患者因肺毒性发生过暂停依沃西单抗治疗，3 例（0.9%）患者发生永久停药。12 例患者中，9 例（75.0%）患者发生系统性类固醇治疗，其中 7 例（58.3%）患者接受过高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松等效剂量）。

免疫相关的肝毒性

在接受依沃西单抗单药治疗的 413 例患者中，有 10 例（2.4%）患者发生免疫相关的肝毒性，包括：肝功能异常、免疫介导的肝炎、天门冬氨酸氨基转移酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高和谷氨酰氨基酸转移酶升高。均为 CTCAE 3 级为 9 例（2.2%），CTCAE 3 级为 1 例（0.2%）。至治免疫不良反应发生的中位时间为 1.4 个月（范围：0.36-8.97 个月），中位持续时间为 3.0 个月（范围：0.23-7.59 个月）。9 例（2.2%）患者因肝毒性发生过暂停依沃西单抗治疗，1 例（0.2%）患者发生永久停药。10 例患者均接受过系统性类固醇治疗，其中 9 例（90.0%）患者接受过高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或同等剂量）。其中 7 例患者已缓解，至缓解中位时间为 2.3 个月（范围：0.23-7.59 个月）。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，有 4 例（1.3%）患者发生免疫相关的肝毒性，包括：肝功能异常、γ- 谷氨酰转移酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高和天门冬氨酸氨基转移酶升高。其中 CTCAE 2 级为 1 例（0.3%），CTCAE 3 级为 3 例（0.9%）。至治免疫不良反应发生的中位时间为 4.9 个月（范围：1.45-5.32 个月）。中位持续时间为 2.1 个月（范围：1.45-5.32 个月）。3 例（0.9%）患者因肝毒性发生过暂停依沃西单抗治疗，无患者发生永久停药。4 例患者中，有 1 例（25.0%）患者接受过系统性类固醇治疗，其中 1 例（25.0%）患者接受过高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松等效剂量）。有 2 例患者已缓解，至缓解的中位时间为 1.7 个月（范围：1.45-1.91 个月）。

免疫相关的肾毒性

在接受依沃西单抗单药治疗的 413 例患者中，有 2 例（0.5%）患者发生免疫相关的肾毒性，包括：结肠炎和腹泻，其中 CTCAE 2 级为 1 例（0.2%），CTCAE 3 级为 1 例（0.2%）。至治免疫不良反应发生的中位时间为 5.3 个月（范围：2.43-8.18 个月）。中位持续时间为 2.1 个月（范围：0.66-3.54 个月）。2 例（0.5%）患者因肾毒性发生过暂停依沃西单抗治疗，1 例（0.2%）患者发生永久停药。2 例患者均接受过高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或同等剂量）。2 例患者均已缓解，至缓解的中位时间为 0.4 个月（范围：0.36-0.43 个月）。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，有 3 例（0.9%）患者发生免疫相关的肾毒性，包括：结肠炎、腹泻和淀粉样结肠炎。均为 CTCAE 3 级。至治免疫不良反应发生的中位时间为 0.16-1.54 个月（范围：0.16-1.54 个月）。中位持续时间为 2.5 个月（范围：2.40-5.13 个月）。2 例（0.6%）患者因肾毒性发生过暂停依沃西单抗治疗，1 例（0.3%）患者发生永久停药。3 例患者中，有 2 例（66.7%）患者接受过系统性类固醇治疗，其中 1 例（50.0%）患者接受过高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松等效剂量）。有 2 例患者已缓解，至缓解的中位时间为 3.8 个月（范围：2.80-5.13 个月）。

免疫相关的肾毒性

在接受依沃西单抗单药治疗的 413 例患者中，有 5 例（1.2%）患者发生免疫相关的肾毒性。在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，有 1 例（0.3%）患者发生免疫相关的肾毒性。

皮炎

在接受依沃西单抗单药治疗的 413 例患者中，有 2 例（0.5%）患者发生免疫相关的皮炎，包括：肾小球肾炎和自身免疫皮炎，均为 CTCAE 3 级。至治免疫不良反应发生的中位时间为 6.7 个月（范围：3.06-6.39 个月）。中位持续时间为 6.5 个月（范围：1.37-11.07 个月）。有 1 例（0.2%）患者因肾炎发生过暂停依沃西单抗治疗，1 例（0.2%）患者发生永久停药。2 例患者中，有 1 例（50.0%）患者接受过高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或同等剂量），其中 1 例患者已缓解，缓解时间为 11.1 个月。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，共 1 例（0.2%）患者发生免疫相关的肾功能不全，为 CTCAE 3 级的血肌酐升高。该免疫不良反应发生的时间为 2.4 个月，持续时间为 2.4 个月，该患者因肾功能不全发生过暂停使用依沃西单抗治疗，接受过系统性类固醇治疗。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，有 1 例（0.3%）患者发生免疫相关的肾功能不全，为 CTCAE 2 级的血肌酐升高。该免疫不良反应发生的时间为 3.8 个月，持续时间为 2.4 个月，该患者因肾功能不全发生过暂停使用依沃西单抗治疗。该患者接受过系统性类固醇治疗，转归为已缓解。至缓解的时间为 1.9 个月。

乏血

在接受依沃西单抗单药治疗的 413 例患者中，有 2 例（0.5%）患者发生其他免疫相关的肾毒性，为 CTCAE 3 级的肾病综合征。至治免疫不良反应发生的中位时间为 12.3 个月（范围：3.71-20.83 个月）。中位持续时间为 2.3 个月（范围：1.91-2.73 个月）。2 例患者均因肾病综合征发生过暂停依沃西单抗治疗，1 例（50.0%）患者接受过系统性类固醇治疗。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，无患者发生其他免疫相关的肾毒性。

免疫相关的胰腺毒性

在接受依沃西单抗单药治疗的 413 例患者中，有 3 例（0.7%）患者发生了免疫相关的胰腺毒性，均为淀粉酶升高，其中 CTCAE 2 级为 1 例（0.2%），CTCAE 3 级为 2 例（0.5%）。至治免疫不良反应发生的中位时间为 2.7 个月（范围：0.46-4.07 个月）。中位持续时间为 0.4 个月（范围：0.16-2.92 个月）。1 例（0.2%）患者因淀粉酶升高发生过暂停依沃西单抗治疗。无患者发生永久停药。3 例患者中有 1 例（33.3%）患者接受过高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或同等剂量）。其中 1 例患者已缓解，至缓解中位时间为 1.5 个月（范围：0.16-2.92 个月）。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，有 1 例（0.3%）患者发生了免疫相关的胰腺毒性，为 CTCAE 3 级的胰腺炎。该免疫不良反应发生的时间为 3.4 个月，持续时间为 7.0 个月，该患者未因胰腺毒性发生过暂停或永久停用依沃西单抗治疗。该患者未接受过系统性类固醇治疗，转归为已缓解。至缓解时间为 7.0 个月。

免疫相关的肾脏损害

在接受依沃西单抗单药治疗的 413 例患者中，有 7 例（1.7%）患者发生免疫相关的肾脏损害，包括：关节痛、免疫介导性肌炎和关节炎。其中 CTCAE 1 级为 2 例（0.5%），CTCAE 3 级为 5 例（1.2%）。至治免疫不良反应发生的中位时间为 4.9 个月（范围：1.03-8.38 个月）。中位持续时间为 2.3 个月（范围：0.26-23.10 个月）。3 例（0.7%）患者因肾脏损害性发生过暂停依沃西单抗治疗，2 例（0.5%）患者永久停药。7 例患者中，有 4 例（43.7%）患者接受过系统性类固醇治疗，其中 2 例（28.6%）患者接受过高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或同等剂量）。其中 2 例患者已缓解，至缓解中位时间为 2.0 个月（范围：0.26-3.76 个月）。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，无患者发生免疫相关的肾脏损害。

免疫相关的心血管毒性

在接受依沃西单抗单药治疗的 413 例患者中，有 5 例（1.2%）患者发生免疫相关的心血管毒性。在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，无患者发生免疫相关的心血管毒性。

心肌炎

在接受依沃西单抗单药治疗的 413 例患者中，有 4 例（1.0%）患者发生免疫相关的心肌炎，包括心肌炎和免疫介导性心肌炎。其中 CTCAE 1 级为 2 例（0.5%），CTCAE 3 级为 2 例（0.5%）。至治免疫不良反应发生的中位时间为 0.9 个月（范围：0.49-1.25 个月）。中位持续时间为 3.2 个月（范围：0.82-3.94 个月）。2 例（0.5%）患者因心肌炎发生过暂停依沃西单抗治疗，2 例（0.5%）患者永久停药。2 例患者均接受过系统性类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或同等剂量）。其中 2 例患者已缓解，至缓解中位时间为 3.9 个月（范围：3.91-3.94 个月）。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，无患者发生免疫相关的心肌炎。

其他心血管毒性

在接受依沃西单抗单药治疗的 413 例患者中，有 1 例（0.2%）患者发生其他心血管毒性，为 CTCAE 2 级的心律失常。该免疫不良反应发生的时间为 0.7 个月，持续时间为 2.3 个月，该患者因心律失常发生过暂停使用依沃西单抗治疗，接受过治离型皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或同等剂量）。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，无患者发生其他免疫相关的心血管毒性。

免疫相关的眼毒性

在接受依沃西单抗单药治疗的 413 例患者中，有 1 例（0.2%）患者发生免疫相关的眼毒性。为 CTCAE 2 级的虹膜睫状体炎。该免疫不良反应发生的时间为 7.6 个月，持续时间为 0.9 个月，该患者因虹膜睫状体炎发生过暂停使用依沃西单抗治疗。该患者未接受过系统性类固醇治疗。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，无患者发生免疫相关的眼毒性。

蛋白尿

在接受依沃西单抗单药治疗的 413 例患者中，有 139 例（33.7%）患者发生蛋白尿，包括：尿蛋白检出、尿蛋白阳性、微量白蛋白尿和尿白蛋白阳性。其中 CTCAE 1 级有 78 例（18.9%），CTCAE 2 级有 48 例（11.6%），CTCAE 3 级有 13 例（3.1%）。有 26 例（6.3%）患者因蛋白尿发生过暂停使用依沃西单抗治疗，1 例（0.2%）患者发生永久停药。46 例患者接受过治疗。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，共有 62 例（19.6%）患者发生蛋白尿，包括：蛋白尿、尿蛋白检出和白蛋白尿。其中 CTCAE 1 级有 34 例（10.8%），CTCAE 2 级有 27 例（8.5%），CTCAE 3 级有 1 例（0.3%）。62 例患者中，有 5 例（1.6%）患者因蛋白尿发生过暂停使用依沃西单抗治疗，无患者发生永久停药。25 例患者因白尿已缓解。

出血

在接受依沃西单抗单药治疗的 413 例患者中，共有 66 例（16.0%）患者发生出血。在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，共有 63 例（19.9%）患者发生出血。

鼻血

在接受依沃西单抗单药治疗的 413 例患者中，有 9 例（2.2%）患者发生鼻血，均为 CTCAE 1 级。其中 CTCAE 1 级有 8 例（1.9%），CTCAE 2 级有 1 例（0.2%）。无患者因鼻血发生过暂停使用或永久停用依沃西单抗治疗。7 例患者鼻血已缓解。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，无患者发生上消化道出血。

下消化道出血

在接受依沃西单抗联合化疗的 413 例患者中，有 1 例（0.2%）患者发生下消化道出血，为 CTCAE 1 级的便血。该患者未因下消化道出血而发生过暂停使用或永久停用依沃西单抗治疗，转归为已缓解。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，有 3 例（0.9%）患者发生下消化道出血，包括：便血、痔疮出血和肛门出血，均为 CTCAE 1 级。无患者因下消化道出血发生过暂停使用或永久停用依沃西单抗治疗，2 例患者下消化道出血已缓解。

胃肠出血

在接受依沃西单抗联合化疗的 413 例患者中，有 1 例（0.2%）患者发生了 CTCAE 2 级的黑便和胃肠出血。该患者因胃肠出血永久停用依沃西单抗治疗。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，无患者发生胃肠出血。

胰腺出血

在接受依沃西单抗联合化疗的 413 例患者中，有 2 例（0.5%）患者发生 CTCAE 1 级的胰腺出血。无患者因胰腺出血发生过暂停使用或永久停用依沃西单抗治疗。所有患者胰腺出血均已缓解。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，有 1 例（0.3%）患者发生 CTCAE 1 级的胰腺出血。该患者未因胰腺出血发生过暂停使用或永久停用依沃西单抗治疗，转归为已缓解。

尿生殖道

在接受依沃西单抗联合化疗的 413 例患者中，有 36 例（8.7%）患者发生尿中潜血，包括：血尿症、尿潜血阳性、尿潜血、尿红细胞阳性和尿中潜血，其中 CTCAE 1 级有 31 例（8.5%），CTCAE 2 级有 1 例（0.2%）。有 1 例（0.2%）患者因尿中潜血发生过暂停使用依沃西单抗治疗，无患者永久停用。25 例患者尿中潜血已缓解。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，有 9 例（2.8%）患者发生尿中潜血，包括血尿症、尿潜血阳性和红细胞阳性，均为 CTCAE 1 级。无患者因尿中潜血发生过暂停使用或永久停用依沃西单抗治疗。7 例患者尿中潜血已缓解。

眼出血

在接受依沃西单抗联合化疗的 413 例患者中，无患者发生眼出血。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，共 2 例（0.6%）患者发生眼出血，均为 CTCAE 1 级的结膜出血。无患者因眼出血发生过暂停使用或永久停用依沃西单抗治疗。

口腔出血

在接受依沃西单抗联合化疗的 413 例患者中，无患者发生口腔出血。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，有 1 例（0.3%）患者发生口腔出血。该患者未因口腔出血发生过暂停使用或永久停用依沃西单抗治疗，转归为已缓解。

牙龈出血

在接受依沃西单抗联合化疗的 413 例患者中，有 7 例（1.7%）患者发生牙龈出血，均为 CTCAE 1 级。有 1 例（0.2%）患者因牙龈出血发生过暂停使用依沃西单抗治疗，无患者永久停用。4 例患者牙龈出血已缓解。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，有 12 例（3.8%）患者发生牙龈出血，均为 CTCAE 1 级。无患者因牙龈出血发生过暂停使用或永久停用依沃西单抗治疗。6 例患者牙龈出血已缓解。

痔内出血

在接受依沃西单抗联合化疗的 413 例患者中，有 1 例（0.2%）患者发生 CTCAE 3 级的痔内出血。该患者未因痔内出血发生过暂停使用或永久停用依沃西单抗治疗。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，无患者发生痔内出血。

小肠出血

在接受依沃西单抗联合化疗的 413 例患者中，有 1 例（0.2%）患者发生 CTCAE 3 级的小肠出血。该患者因小肠出血发生过暂停使用依沃西单抗治疗。未发生永久停用。转归为已缓解。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，无患者发生小肠出血。

皮下出血

在接受依沃西单抗联合化疗的 413 例患者中，有 1 例（0.2%）患者发生 CTCAE 1 级的皮下出血。该患者因皮下出血发生过暂停使用依沃西单抗治疗。未发生永久停用。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，无患者发生皮下出血。

瘀血

在接受依沃西单抗联合化疗的 413 例患者中，有 1 例（0.2%）患者发生 CTCAE 1 级的潜血阳性。该患者未因潜血发生过暂停使用或永久停用依沃西单抗治疗，转归为已缓解。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，无患者发生潜血。

血压升高

在接受依沃西单抗联合化疗的 413 例患者中，有 92 例（22.3%）患者发生血压升高，包括：高血压和血压升高。其中 CTCAE 1 级有 12 例（2.9%），CTCAE 2 级有 55 例（13.3%），CTCAE 3 级有 25 例（6.1%）。有 10 例（2.4%）因血压升高发生过暂停使用依沃西单抗治疗，1 例（0.2%）患者发生永久停用。33 例患者血压升高已缓解。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，有 30 例（9.5%）患者发生血压升高，包括：高血压和血压升高。其中 CTCAE 1 级有 4 例（1.3%），CTCAE 2 级有 16 例（5.1%），CTCAE 3 级有 10 例（3.2%）。有 2 例（0.6%）因血压升高发生过暂停使用依沃西单抗治疗，无患者发生永久停用。9 例患者血压升高已缓解。

宫血管栓塞/宫出血

在接受依沃西单抗联合化疗的 413 例患者中，无患者发生宫血管栓塞/宫出血。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，有 1 例（0.3%）患者发生 CTCAE 3 级的宫血管栓塞/宫出血。该患者因宫血管栓塞/宫出血发生过暂停使用依沃西单抗治疗，无患者发生永久停用。

动脉血栓栓塞

在接受依沃西单抗联合化疗的 413 例患者中，有 4 例（1.0%）患者发生动脉血栓栓塞，均为 CTCAE 3 级的大脑梗死。所有患者因动脉血栓栓塞发生过暂停使用依沃西单抗治疗，无患者发生永久停用。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，有 3 例（0.9%）患者发生动脉血栓栓塞，为 CTCAE 2 级的栓塞。该患者因动脉血栓栓塞发生永久停用，转归为已缓解。

静脉血栓栓塞

在接受依沃西单抗联合化疗的 413 例患者中，其中有 1 例（0.2%）患者发生静脉血栓栓塞。在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，其中有 1 例（0.9%）患者发生静脉血栓栓塞。

深静脉血栓形成

在接受依沃西单抗联合化疗的 413 例患者中，有 1 例（0.2%）患者发生 CTCAE 2 级的深静脉血栓形成。该患者未因深静脉血栓形成发生过暂停使用或永久停用依沃西单抗治疗。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，有 2 例（0.6%）患者发生深静脉血栓形成，均为 CTCAE 3 级。所有患者因深静脉血栓形成发生过暂停使用依沃西单抗治疗，无患者发生永久停用。

肺栓塞

在接受依沃西单抗联合化疗的 413 例患者中，无患者发生肺栓塞。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，有 2 例（0.6%）患者发生肺栓塞，均为 CTCAE 3 级。1 例（0.3%）患者因肺栓塞发生过暂停使用依沃西单抗治疗，无患者发生永久停用。

胃肠道穿孔

在接受依沃西单抗联合化疗的 413 例患者中，有 1 例（0.2%）患者发生胃肠道穿孔，为 CTCAE 3 级的十二指肠穿孔。该患者因胃肠道穿孔发生过暂停使用依沃西单抗治疗，未发生永久停用。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，无患者发生胃肠道穿孔。

疾（胃肠道梗阻）

在接受依沃西单抗联合化疗的 413 例患者中，有 1 例（0.2%）患者发生胃肠道梗之外的疾，为 CTCAE 3 级的获得性气管食管瘘。该患者因胃肠道梗之外的瘘发生永久停用。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，无患者发生胃肠道梗之外的疾。

其他已上市 PD-1/PD-L1 抑制剂联用的（≤1%）相关性不良反应：

血管与淋巴管类疾病：血管炎，全身炎症反应综合征；

心脏器官疾病：心炎，心包积液；

眼器官疾病：伏格特－小柳－原田综合征（Vogt-Koyanagi-Harada syndrome），葡萄膜炎，角膜炎，虹膜炎；

免疫系统疾病：实体器官移植排斥反应，肉状瘤病，移植物抵宿主病，结节病；

各种肌肉骨骼及结缔组织疾病：多发性肌炎，横纹肌溶解症，运动功能障碍，腱鞘炎；

各类神经系统疾病：脑炎，脑膜炎，脊髓炎，脑膜脑炎，神经炎，格林巴利综合征（Guillain-Barré syndrome），脱髓鞘，重症肌无力，肌无力综合征，风湿性多肌痛症，神经麻痹，自身免疫性神经病变（包括面部及外展神经麻痹），多发性神经病变；

皮肤及皮下组织类疾病：史蒂文斯－约翰逊综合征（Stevens-Johnson syndrome，SJS），中毒性表皮坏死性解症（Toxic Epidermal Necrolysis，TEN），荨麻疹，银屑病，天疱疮类，多形性红斑，剥脱性皮炎，十腹痛综合征，寒颤伴随综合征；

血液及淋巴系统疾病：溶血性贫血，血小板减少性紫癜，再生障碍性贫血，组织细胞增生性坏死性淋巴结炎（histiocytic necrotizing lymphadenitis，又名 Kikuchi lymphadenitis），噬血细胞性淋巴组织细胞增生症；

消化系统疾病：十二指肠炎，胃肠道溃疡，胰腺炎；

其他已上市 VEGF 抑制剂联用的（≤1%）相关性不良反应：

胃肠道穿孔或疾病；可逆性后部脑病综合征（PRES），瘘。

输血相关反应

在接受依沃西单抗联合化疗的 413 例患者中，共有 29 例（7.0%）患者发生输血相关反应，包括：输血相关反应、超级反应和速发严重过敏反应。其中 CTCAE 1 级为 6 例（1.5%），CTCAE 2 级为 19 例（4.6%），CTCAE 3 级为 4 例（1.0%）。有 6 例（1.5%）患者因输血相关反应发生过暂停使用依沃西单抗治疗，有 5 例（1.2%）患者发生永久停用。有 19 例（4.6%）患者因输血相关反应接受过系统性类固醇治疗，其中 8 例（1.9%）患者接受过高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松等效剂量），28 例患者输血相关反应已缓解。

在接受依沃西单抗联合化疗的 316 例患者中，其中有 28 例（8.9%）患者发生输血相关反应，包括：输血相关反应、溶血、过敏性休克和速发严重过敏反应。其中 CTCAE 1 级为 4 例（1.9%），CTCAE 2 级为 18 例（5.7%），CTCAE 3 级为 4 例（1.3%）。无患者因输血相关反应发生过暂停使用依沃西单抗治疗，有 5 例（1.6%）患者发生永久停用。有 14 例（4.4%）患者因输血相关反应接受过系统性类固醇治疗，其中 11 例（3.5%）患者接受过高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松等效剂量），所有输血相关反应均已缓解。

免疫原性

所有治疗用蛋白质均有发生免疫原性的可能，抗药物抗体（ADA）发生率的高低和检测方法的灵敏性及特异性密切相关，并且受多种因素的影响，包括分析方法、样本的处理方式、合并用药、以及患者的其他基础疾病等。因此比较不同产品的 ADA 发生率时应慎重。

依沃西单抗在澳洲开展的 1 项临床研究（AK112-101）和在中国开展的 8 项临床研究（AK112-102、AK112-103、AK112-201、AK112-202、AK112-203、AK112-207、AK112-301 和 AK112-303）的共计 841 例可评价的患者中，治疗期间的治疗产生的 ADA 阳性发生率为 12.2%（103 例），现有数据显示 ADA 产生对依沃西单抗的药动力学和安全性没有显著影响。

【禁忌】

对活性成分或本说明书【成份】项下所列的任何辅料存在超级反应的患者禁用。

【注意事项】

免疫原性不良反应

接受依沃西单抗治疗的患者可发生免疫相关性不良反应。免疫相关性不良反应可能为严重的或危及生命或致死性的，免疫相关性不良反应可能发生在依沃西单抗治疗期间或停药后以后，可能累及多个组织器官。

对于疑似免疫相关不良反应，应进行充分评估以排除其他病因。大多数免疫相关不良反应是可逆的，并且可通过暂停依沃西单抗治疗、皮质类固醇治疗和/或支持治疗来处理。整体而言，对于大部分 CTCAE 2 级以及某些特定的 CTCAE 3 级和 CTCAE 4 级的免疫相关性不良反应需暂停治疗。对于 CTCAE 4 级及某些特定的 CTCAE 3 级的免疫相关性不良反应需永久停止依沃西单抗治疗（参见【用法用量】）。对于 CTCAE 3 级和 CTCAE 4 级及某些特定的 CTCAE 2 级的免疫相关不良反应，根据临床指南，给予皮质类固醇治疗（1-2 mg/kg/ 天强的松或等效物），直至改善到 CTCAE 0-1 级，皮质类固醇需在至少一个月的时间逐渐减量直至停药，快速减量可能引起不良反应和/或反复。如果不良反应在皮质类固醇治疗后继续恶化或无改善，则应增加非皮质类固醇类免疫抑制剂治疗。

依沃西单抗治疗后应行反复评估 CTCAE 3 级的免疫相关不良反应，本次给药后 12 周内 CTCAE 2 级或 CTCAE 3 级的免疫相关不良反应未改善到 CTCAE 0-1 级，应考虑永久停用依沃西单抗。

免疫相关肾内分泌疾病

甲状腺疾病

在接受依沃西单抗治疗的患者中有甲状腺疾病的报告，包括甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退及其他甲状腺疾病（参见【不良反应】）。应密切监测患者甲状腺功能的变化及相应的临床症状和体征，考虑抗甲状腺自身抗体检查。

对于 CTCAE 1-4 级的甲状腺功能减退（例如：无法解释的乏力、体重增加、毛发脱落、畏寒、便秘、抑郁等），可继续使用依沃西单抗治疗，应密切监测患者甲状腺功能变化及相应的临床症状和体征，考虑抗甲状腺自身抗体检查。

对于 CTCAE 2 级的甲状腺功能亢进，例如：无法解释的心悸、出汗、震颤、体重减少等，可继续使用依沃西单抗治疗，CTCAE 3-4 级的甲状腺功能亢进应根据患者的临床症状和体征，暂停或永久停用依沃西单抗治疗，并根据需要给予抗甲状腺药物。如果怀疑有甲状腺急性炎症，可考虑暂停依沃西单抗治疗并给予糖皮质治疗。当甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进的症状改善至甲状腺功能检查恢复，可根据临床需要重新开始依沃西单抗治疗（参见【用法用量】）。

高血糖症/1 型糖尿病

在接受依沃西单抗治疗的患者中有高血糖症/1 型糖尿病的报告（参见【不良反应】）。治疗开始前，建议检查血糖水平等，在治疗过程中，应密切观察患者的临床症状，定期监测患者的相关实验室检查血糖水平等，根据临床指征有需要时可行相关的其他检查。根据临床需要给予胰岛素替代治疗，新发的高血糖症/ 1 型糖尿病患者均需暂停使用依沃西单抗治疗，并需胰岛素替代，确保适当的胰岛素替代治疗（参见【用法用量】）。

肾上腺功能不全

在接受依沃西单抗治疗的患者中有肾上腺功能不全的报告（参见【不良反应】）。应密切监测患者是否出现肾上腺功能不全的症状和体征，并排除其他病因。发生 CTCAE 2 级及以上肾上腺功能不全的患者，暂停或永久停止依沃西单抗治疗，并开始给予糖皮质激素替代治疗。对于暂停治疗的患者，在症状和实验室检查改善后，可考虑重新开始依沃西单抗治疗（参见【用法用量】）。

垂体炎

在接受依沃西单抗治疗的患者中有垂体炎的报告（参见【不良反应】）。应监测垂体炎患者的体征和症状，并排除其他病因。发生 CTCAE 2 级垂体炎时应暂停依沃西单抗治疗，并根据临床需要给予激素替代治疗。如果怀疑急性垂体炎，可给予皮质类固醇治疗。发生 CTCAE 3-4 级垂体炎时应暂停依沃西单抗治疗，并给予皮质类固醇治疗。在症状和实验室检查改善后，应考虑重新开始依沃西单抗治疗（参见【用法用量】）。

肺炎相关免疫原性毒性

在接受依沃西单抗治疗的患者中有免疫相关的皮肤毒性的报告（参见【不良反应】）。应监测患者的强烈或广泛性的皮肤不良反应，及时记录病变的类型和特征，并排除其他病因。对 CTCAE 1-2 级的皮疹，可在医生指导下继续依沃西单抗治疗，并对症治疗或进行局部或全身皮质类固醇治疗。发生 CTCAE 3 级的皮疹时应暂停依沃西单抗治疗，并对症治疗或进行局部或全身皮质类固醇治疗。发生 CTCAE 4 级皮疹、确诊 Stevens-Johnson 综合征（SJS）或中毒性表皮坏死松解症（TEN）时应永久停止依沃西单抗治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关结肠炎毒性

在接受依沃西单抗治疗的患者中有免疫相关的肺毒性的报告（参见【不良反应】）。应监测患者是否有肺毒性的临床症状和体征，如咳嗽、发热、胸痛、呼吸困难、缺氧表现等，以及影像学异常改变（例如：局部毛玻璃样浸润、斑块样浸润）。既往存在肺部疾病（例如，慢性阻塞性肺病、非特异性间质性肺炎、肺纤维化等）的患者，不论剂量和肺功能状态，疑似免疫相关性肺炎均应密切监测。肺功能、动脉血氧饱和度等检查进行评估以确认疑似肺炎的发生情况（例如，碳/血/尿/痰等及药敏等检查）、疾病相关等其他病因。发生 CTCAE 2 级的免疫相关性肺炎应暂停依沃西单抗治疗，并给予皮质类固醇治疗。发生 CTCAE 3-4 级或复发性 CTCAE 2 级的免疫相关性肺炎应永久停止依沃西单抗治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关结肠毒性

在接受依沃西单抗治疗的患者中有免疫相关的肝毒性的报告（参见【不良反应】）。在依沃西单抗治疗的患者中应使用动能检查及评估。

治疗期间应定期监测肝功能的变化，及根据患者的临床症状和体征，并排除感染及与基础疾病相关的病因。如发生免疫相关性肝炎，应增加肝功能检测频率。对于 CTCAE 2 级的 AST/ALT 升高或胆红素升高，应暂停依沃西单抗治疗。对于 CTCAE 3 级的 AST/ALT 升高或胆红素升高，应永久停止依沃西单抗治疗。

免疫相关胃肠道毒性

在接受依沃西单抗治疗的患者中有免疫相关的胃肠道毒性的报告（参见【不良反应】）。应监测患者是否有胃肠毒性（如腹泻和其他肠炎）相关症状和体征，如腹痛、粘液便或血便等。并排除感染和其他相关性病因。应考虑暂停或永久停止依沃西单抗治疗。对于 CTCAE 2-3 级的免疫相关性腹泻/ 肠炎，应暂停依沃西单抗治疗。对于 CTCAE 4 级的免疫相关性腹泻/ 肠炎应永久停止依沃西单抗治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关肾脏损害

在接受依沃西单抗治疗的患者中有免疫相关的肾脏毒性报告（参见【不良反应】）。应监测患者是否出现肾脏损害的临床症状和体征，充分的评估以确认疑似肾脏炎性病因，并进行肌电图、肌肉蛋白、乳酸脱氢酶等相关检查。对于肾脏炎性毒性的评估，并给予皮质类固醇治疗直至恢复至 CTCAE 0-1 级后可重新开始依沃西单抗治疗。同时伴有 CTCAE 3-4 级的心肌炎时，应永久停止依沃西单抗治疗，并给予皮质类固醇治疗。应密切监测心电图、心肌酶谱、心功能等。

免疫相关内分泌毒性

在接受依沃西单抗治疗的患者中有免疫相关的内分泌毒性的报告（参见【不良反应】）。应密切监测患者是否出现肾功能的变化、及监测是否有肾毒性相关的症状和体征。在治疗开始时、治疗期间定期以及基于临床评估具有指征时进行血尿检测或胰脏胆管酶以及胰脏髓性酶检查。发生 CTCAE 3 级或 CTCAE 4 级的免疫相关性胰腺炎或胰脏酶升高、CTCAE 2 级或 CTCAE 3 级的胰腺炎时，应暂停依沃西单抗治疗。发生 CTCAE 4 级胰腺炎或在应限期复发的胰腺炎时，应永久停止依沃西单抗治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关眼毒性

在接受依沃西单抗治疗的患者中有免疫相关的眼毒性的报告（参见【不良反应】）。应密切监测患者是否出现免疫相关的眼毒性的临床症状和体征，在治疗开始时、治疗期间定期以及基于临床评估具有指征时进行眼科检查以确认疑似眼毒性原因并给予及时处理。发生 CTCAE 3 级或 CTCAE 4 级的免疫相关性眼毒性或视觉障碍，应暂停依沃西单抗治疗。发生 CTCAE 4 级眼毒性或在应限期复发的眼毒性时应永久停止依沃西单抗治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关心血管毒性

在接受依沃西单抗治疗的患者中有免疫相关的心血管毒性的报告（参见【不良反应】）。应密切监测患者是否出现心血管毒性的临床症状和体征，充分的评估以确认疑似心血管毒性原因，并进行肌电图、肌酶谱、乳酸脱氢酶等相关检查。对于心血管毒性的评估，并给予皮质类固醇治疗直至恢复至 CTCAE 0-1 级后可重新开始依沃西单抗治疗。同时伴有 CTCAE 3-4 级的心肌炎时，应永久停止依沃西单抗治疗，并给予皮质类固醇治疗。应密切监测心电图、心肌酶谱、心功能等。

免疫相关血液毒性

在接受依沃西单抗治疗的患者中有免疫相关的血液毒性的报告（参见【不良反应】）。应密切监测患者是否出现血液毒性的临床症状和体征，充分的评估以确认疑似血液毒性原因，并进行血常规检查。发生 CTCAE 3 级或 CTCAE 4 级的免疫相关性血液毒性时应暂停依沃西单抗治疗，并给予皮质类固醇治疗。应密切监测血常规检查。

免疫相关结肠毒性

在接受依沃西单抗治疗的患者中有免疫相关的结肠毒性的报告（参见【不良反应】）。应密切监测患者是否出现结肠毒性的临床症状和体征，充分的评估以确认疑似结肠毒性原因，并进行肌电图、肌酶谱、乳酸脱氢酶等相关检查。对于结肠毒性的评估，并给予皮质类固醇治疗直至恢复至 CTCAE 0-1 级后可重新开始依沃西单抗治疗。发生 CTCAE 3-4 级或复发性 CTCAE 2 级的免疫相关性结肠毒性应永久停止依沃西单抗治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关神经系统毒性

在接受依沃西单抗治疗的患者中有免疫相关的神经系统毒性的报告（参见【不良反应】）。应密切监测患者是否出现神经系统毒性的临床症状和体征，充分的评估以确认疑似神经系统毒性原因，并进行肌电图、肌酶谱、乳酸脱氢酶等相关检查。对于神经系统毒性的评估，并给予皮质类固醇治疗直至恢复至 CTCAE 0-1 级后可重新开始依沃西单抗治疗。发生 CTCAE 3-4 级或复发性 CTCAE 2 级的免疫相关性神经系统毒性应永久停止依沃西单抗治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关肌无力毒性

在接受依沃西单抗治疗的患者中有免疫相关的肌无力毒性的报告（参见【不良反应】）。应密切监测患者是否出现肌无力毒性的临床症状和体征，充分的评估以确认疑似肌无力毒性原因，并进行肌电图、肌酶谱、乳酸脱氢酶等相关检查。对于肌无力毒性的评估，并给予皮质类固醇治疗直至恢复至 CTCAE 0-1 级后可重新开始依沃西单抗治疗。发生 CTCAE 3-4 级或复发性 CTCAE 2 级的免疫相关性肌无力毒性应永久停止依沃西单抗治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关横纹肌毒性

在接受依沃西单抗治疗的患者中有免疫相关的横纹肌毒性的报告（参见【不良反应】）。应密切监测患者是否出现横纹肌毒性的临床症状和体征，充分的评估以确认疑似横纹肌毒性原因，并进行肌电图、肌酶谱、乳酸脱氢酶等相关检查。对于横纹肌毒性的评估，并给予皮质类固醇治疗直至恢复至 CTCAE 0-1 级后可重新开始依沃西单抗治疗。发生 CTCAE 3-4 级或复发性 CTCAE 2 级的免疫相关性横纹肌毒性应永久停止依沃西单抗治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关血液毒性

在接受依沃西单抗治疗的患者中有免疫相关的血液毒性的报告（参见【不良反应】）。应密切监测患者是否出现血液毒性的临床症状和体征，充分的评估以确认疑似血液毒性原因，并进行血常规检查。发生 CTCAE 3 级或 CTCAE 4 级的免疫相关性血液毒性时应暂停依沃西单抗治疗，并给予皮质类固醇治疗。应密切监测血常规检查。

免疫相关结肠毒性

在接受依沃西单抗治疗的患者中有免疫相关的结肠毒性的报告（参见【不良反应】）。应密切监测患者是否出现结肠毒性的临床症状和体征，充分的评估以确认疑似结肠毒性原因，并进行肌电图、肌酶谱、乳酸脱氢酶等相关检查。对于结肠毒性的评估，并给予皮质类固醇治疗直至恢复至 CTCAE 0-1 级后可重新开始依沃西单抗治疗。发生 CTCAE 3-4 级或复发性 CTCAE 2 级的免疫相关性结肠毒性应永久停止依沃西单抗治疗（参见【用法用量】）