

核准日期：2025年02月08日

修改日期：2025年02月08日

埃万妥单抗注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】

通用名称：埃万妥单抗注射液

商品名称：锐珂/RYBREVANT

英文名称：Amivantamab Injection

汉语拼音：Aiwantuo Dankang Zhusheye

【成份】

活性成份：埃万妥单抗

埃万妥单抗是一种低岩藻糖人源免疫球蛋白G1双特异性抗体，靶向表皮生长因子（EGF）和间质上皮转化因子（MET）受体，由哺乳动物细胞系（中国仓鼠卵巢[CHO]）采用DNA重组技术生产。

辅料：组氨酸、盐酸组氨酸、蔗糖、聚山梨酯80、甲硫氨酸、依地酸二钠、注射用水。

【性状】

无色至浅黄色溶液，装于单剂量药瓶中。

【适应症】

一线治疗EGFR 20号外显子插入突变NSCLC

本品与卡铂和培美曲塞联合给药，适用于经检测确认携带表皮生长因子受体（EGFR）20号外显子插入突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）成人患者的一线治疗。

【规格】

西林瓶装注射剂型：350mg（7.0ml）/瓶

【用法用量】

重要给药信息

- 按照建议，在每次本品输注前给予输注前用药。
- 根据表7中的输注速率静脉给予稀释后的本品，在第1周第1天和第2天分次输注初始剂量。
- 在第1周第1天、第2天和第2周通过外周导管给予本品，以降低输液相关反应的风险。
- 当本品与卡铂和培美曲塞联合给药时，首先输注培美曲塞，其次输注卡铂，最后再输注本品。

患者选择

本品应由肿瘤治疗方面富有经验的医师处方使用。

使用本品前，需要明确EGFR 20号外显子插入突变的状态。应采用经充分验证的检测方法确认存在EGFR 20号外显子插入突变。

表 1：患者选择

适应症	治疗方案	检测结果来源
一线治疗 EGFR 20 号外显子插入突变 NSCLC	本品与卡铂和培美曲塞联合治疗	<ul style="list-style-type: none"> • 肿瘤或血浆标本。 • 可在初次诊断后的任何时间进行检测。 • 确定 EGFR 突变状态后无需再重复进行检测。

推荐剂量：本品联合卡铂和培美曲塞用于NSCLC治疗-每3周一次给药方案

根据基线体重，本品与卡铂和培美曲塞联合用药的推荐剂量见表2。

表 2：本品联合卡铂和培美曲塞治疗的推荐剂量

基线体重 ^a	推荐剂量	给药方案
<80 kg	1400 mg	第1-4周，每周一次（共给药4次） <ul style="list-style-type: none"> • 第1周 - 第1天和第2天分次输注 • 第2-4周 - 第1天输注 • 第5周和第6周 - 无需给药
	1750 mg	从第7周开始，每3周一次
≥80 kg	1750 mg	第1-4周，每周一次（共给药4次） <ul style="list-style-type: none"> • 第1周 - 第1天和第2天分次输注 • 第2-4周 - 第1天输注 • 第5周和第6周 - 无需给药

	2100 mg	从第7周开始，每3周一次
--	---------	--------------

a 无需针对后续体重变化而调整剂量。

本品联合卡铂和培美曲塞治疗的推荐给药顺序和方案见表3。

表 3：本品联合卡铂和培美曲塞治疗的给药顺序和方案

本品联合卡铂和培美曲塞治疗		
按照以下顺序进行给药：首先是培美曲塞，其次是卡铂，最后是本品。		
药物	剂量	治疗时间间隔/时长
培美曲塞	培美曲塞500 mg/m ² 静脉给药 完整信息请参见培美曲塞的完整处方信息。	每3周一次，持续至疾病进展或出现不可接受的毒性。
卡铂	卡铂AUC 5静脉给药 完整信息请参见卡铂的完整处方信息。	每3周一次，最长持续12周。
本品	本品静脉给药 见表2。	每3周一次，持续至疾病进展或出现不可接受的毒性。

推荐的输注前用药

在初始输注本品（第1周第1天和第2天）前，按照表4所述给予输注前用药，以降低输液相关反应的风险（见【注意事项】）。

糖皮质激素仅在第1周的第1天和第2天以及在长期中断给药后重新开始给药前给予，在后续输注本品时，可在必要时给予（见表4）。在所有输注前给予抗组胺药和退热剂。

表 4：输注前用药

药物	剂量	给药途径	本品给药前的给药时间窗
抗组胺剂*	苯海拉明（25 mg-50 mg）或等效药物	静脉内	15分钟-30分钟
		口服	30分钟-60分钟
退热剂*	扑热息痛/对乙酰氨基酚（650 mg-1,000 mg）或等效药物	静脉内	15分钟-30分钟
		口服	30分钟-60分钟
糖皮质激素 [‡]	地塞米松（20 mg）或等效药物	静脉内	45分钟-60分钟
糖皮质激素 ⁺	地塞米松（10 mg）或等效药物	静脉内	45分钟-60分钟

* 每次本品输注前必须使用。

[‡] 本品首次输注（第1周的第1天）前必须使用。

⁺ 本品第二次输注（第1周的第2天）前必须使用；后续给药前酌情使用。

出现不良反应时的给药调整

出现不良反应（见表6）时的本品推荐剂量降低列于下表5。

表 5: 本品出现不良反应时的剂量降低方案

出现不良反应时的剂量	第1次剂量降低	第2次剂量降低	第3次剂量降低
1050 mg	700 mg	350 mg	停用本品
1400 mg	1050 mg	700 mg	
1750 mg	1400 mg	1050 mg	
2100 mg	1750 mg	1400 mg	

出现不良反应时的本品推荐给药调整和管理见表6。

表 6: 出现不良反应时的本品推荐给药调整和管理

不良反应	严重程度	给药调整
输液相关反应 (见【注意事项】)	1级-2级	<ul style="list-style-type: none"> 如果疑似输液相关反应, 则中断本品输注, 并对患者实施监测, 直至反应症状消退。 以发生反应时的输注速率的50%恢复输注。 如果30分钟后无其他症状, 则可逐渐加快输注速率(见表7)。 后续给药的输注前用药中加用皮质类固醇(见表4)。
	3级	<ul style="list-style-type: none"> 中断本品输注并给予支持性治疗药物。持续对患者实施监测, 直至反应症状消退。 以发生反应时的输注速率的50%恢复输注。 如果30分钟后无其他症状, 则可逐渐加快输注速率(见表7)。 后续给药的输注前用药中加用皮质类固醇(见表4)。对于3级复发, 永久停用本品。
	4级	<ul style="list-style-type: none"> 永久停用本品。
间质性肺疾病/间质性肺炎(见【注意事项】)	任何级别	<ul style="list-style-type: none"> 如果疑似间质性肺疾病/间质性肺炎, 则中断本品治疗。 如果确诊间质性肺疾病/间质性肺炎, 则永久停用本品。
皮肤不良反应 (包括痤疮样皮炎、瘙痒、皮肤干燥)(见【注意事项】)	1级或2级	<ul style="list-style-type: none"> 开始支持性治疗管理。 2周后重新评估; 如果皮疹未改善, 则考虑降低剂量。
	3级	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品并开始支持性治疗管理。 消退至≤2级后, 以降低后的剂量恢复本品治疗。 如果2周内无改善, 则永久停用本品。
	4级	<ul style="list-style-type: none"> 永久停用本品。
	重度大疱性、水疱性或剥脱性皮肤病(包括中毒性表皮坏死松解症[TEN])	<ul style="list-style-type: none"> 永久停用本品。
其他不良反应 (见【不良反应】)	3级	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品, 直至消退至≤1级或基线。 如果在1周内消退, 则以相同剂量恢复治疗。 如果在1周至4周内消退, 则以降低后的剂量恢复治疗。 如果未在4周内消退, 则永久停用本品。

表 6：出现不良反应时的本品推荐给药调整和管理

不良反应	严重程度	给药调整
	4级	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品，直至消退至≤1级或基线。 如果在4周内消退，则以降低后的剂量恢复治疗。 如果未在4周内消退，则永久停用本品。 如果4级反应复发，则永久停用本品。

本品联合卡铂和培美曲塞治疗时出现不良反应的推荐给药调整

当本品联合卡铂和培美曲塞给药时，应调整一种或多种药物的给药。如表6所示，暂停或停用本品。更多给药调整信息，请参见卡铂和培美曲塞的处方信息。

制备

给药前稀释并制备本品用于静脉输注。

- 检查本品溶液是否为无色至浅黄色。如果溶液和容器条件允许，应在给药前目视检查注射用给药药品有无微粒和变色。如果存在变色或可见异物，请勿使用。
- 根据患者的基线体重确定本品所需的剂量和所需的本品瓶数（见【用法用量】）。每瓶本品含350 mg 埃万妥单抗。
- 从250 mL输液袋中抽出等于待添加本品体积的5%右旋糖注射液或0.9%氯化钠注射液，然后丢弃（即，每添加一瓶本品之前，应从输液袋中抽出并丢弃7 mL稀释剂）。仅使用由聚氯乙烯（PVC）、聚丙烯（PP）、聚乙烯（PE）或聚烯烃共混物（PP+PE）制成的输液袋。
- 从每支药瓶内抽出7 mL本品，并加入输液袋内。输液袋内的最终体积应为250 mL。应弃去药瓶中剩余的所有未使用的药液。
- 轻轻的倒置输液袋，使溶液混合均匀。请勿振摇。
- 稀释后的溶液应在室温15°C-25°C（59°F-77°F）下10小时内（包括输注时间）进行给药。

用法

- 应使用配备流量调节器和管内无菌、无热原、低蛋白结合聚醚砜（PES）过滤器（孔径为0.2 μm）的输液套件经静脉内给予稀释后的本品溶液。
- 给药套件必须由聚氨酯（PU）、聚丁二烯（PBD）、PVC、PP或PE制成。

- 在每次本品输注开始前，**必须**用5%右旋糖注射液或0.9%氯化钠注射液预充带滤器的给药套件。
- 同一静脉输液管内不得同时输注本品和其他药物。

本品联合卡铂和培美曲塞治疗

- 根据表7中的输注速率，每3周进行一次本品联合卡铂和培美曲塞静脉输注，直至出现疾病进展或不可接受的毒性。
- 本品在第1周和第2周应通过外周导管给药，以降低初始治疗期间输液相关反应的发生率（见【注意事项】）。
- 本品可在随后几周通过中心静脉导管给药。
- 对于初始输注，尽可能在临给药前准备本品，以便在发生输液相关反应的情况下延长输注时间。
- 首先输注培美曲塞，其次输注卡铂，最后再输注本品。

表 7：本品联合卡铂和培美曲塞用于 NSCLC 治疗的输注速率

体重 < 80 kg			
周	剂量（每250 mL袋）	初始输注速率（mL/h）	后续输注速率 [†] （mL/h）
第1周（分次输注）			
第1周 第1天	350 mg	50	75
第1周 第2天	1050 mg	33	50
第2周	1400 mg	65	
第3周	1400 mg	85	
第4周	1400 mg	125	
第5周和第6周	无需给药		
从第7周开始，每3周一次	1750 mg	125	
体重 ≥ 80 kg			
周	剂量（每250 mL袋）	初始输注速率（mL/h）	后续输注速率 [†] （mL/h）
第1周（分次输注）			
第1周 第1天	350 mg	50	75
第1周 第2天	1400 mg	25	50
第2周	1750 mg	65	
第3周	1750 mg	85	
第4周	1750 mg	125	

第5周和第6周	无需给药	
从第7周开始，每3周一次	2100 mg	125

[†] 在无输液相关反应的情况下，根据患者的耐受性，在2小时后将初始输注速率提高至后续输注速率。第1天和第2天的总输注时间分别约为4-6小时和6-8小时。后续输注时间约为2小时。

特殊人群给药

儿童用药

尚未在儿童患者中确定本品的安全性和疗效。

老年患者用药

老年患者无需调整剂量（见【老年用药】）。

肾损害

尚未在肾损害患者中进行正式的埃万妥单抗注射液的研究。根据群体药代动力学(PK)分析,轻度或中度肾损害患者无需调整剂量。尚无重度肾损害患者的数据。

肝损害

尚未在肝损害患者中进行正式的埃万妥单抗注射液的研究。根据群体药代动力学(PK)分析,轻度肝损害患者无需调整剂量。尚无中度或重度肝损害患者的数据。

【不良反应】

下列不良反应的讨论见说明书中的其他章节：

- 输液相关反应（见【注意事项】）
- 间质性肺疾病/间质性肺炎（见【注意事项】）
- 皮肤不良反应（见【注意事项】）
- 眼毒性（见【注意事项】）

临床试验经验

由于临床试验条件各异，不同药物的临床试验中观察到的不良反应率无直接可比性，也无法反映临床实践中观察到的不良反应率。

本品与卡铂和培美曲塞联合给药

【注意事项】中描述的汇总安全性人群也反映了两项研究中的 281 例患者接受本品联合卡铂和培美曲塞治疗的暴露情况，两项研究分别为：

- MARIPOSA-2 研究，在 130 例局部晚期或转移性 NSCLC 患者中开展。
- PAPILLON 研究，在 151 例既往未接受过治疗的携带 EGFR 20 号外显子插入突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者中开展。

患者接受如下治疗：本品 1400 mg (<80 kg 的患者) 或 1750 mg (≥80 kg 的患者) 每周一次静脉给药，持续 4 周，然后从第 7 周开始 1750 mg (<80 kg 的患者) 或 2100 mg (≥80 kg 的患者) 每 3 周一次静脉给药，直至疾病进展或出现不可接受的毒性；联合卡铂，剂量为药时曲线下面积 (AUC) 5，每 3 周一次给药，持续 12 周；联合培美曲塞，剂量为 500 mg/m²，每 3 周一次给药，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。在接受本品联合卡铂和培美曲塞治疗的 281 例患者中，65% 的患者暴露 6 个月或以上，24% 的患者暴露 1 年以上。在安全性人群中，最常见 (≥20%) 的不良反应为皮疹、指甲毒性、输液相关反应、疲劳、恶心、口腔黏膜炎、便秘、水肿、食欲减退、骨骼肌肉疼痛、呕吐和 COVID-19。最常见 (≥2%) 的 3 级-4 级实验室检查异常为中性粒细胞减少、白细胞减少、血小板减少、血红蛋白减少、血钾降低、血钠降低、丙氨酸氨基转移酶升高、γ-谷氨酰转移酶升高和白蛋白减少。

【注意事项】中的数据还反映了 CHRYSALIS 研究中的 302 例局部晚期或转移性 NSCLC 患者接受本品治疗的暴露情况。在接受本品治疗的 302 例患者中，36% 的患者暴露 6 个月或以上，12% 的患者暴露 1 年以上。在安全性人群中，最常见 (≥20%) 的不良反应为皮疹、输液相关反应、甲沟炎、骨骼肌肉疼痛、呼吸困难、恶心、水肿、咳嗽、疲劳、口腔黏膜炎、便秘、呕吐和瘙痒。最常见的 3 级-4 级实验室检查异常 (≥2%) 为 γ-谷氨酰转移酶升高、血钠降低、血钾降低和碱性磷酸酶升高。

携带 20 号外显子插入突变的非小细胞肺癌 (NSCLC) 的一线治疗

以下描述的安全性数据反映了 PAPILLON 试验 (见【临床试验】) 中的 151 例携带 EGFR 20 号外显子插入突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者接受推荐剂量的本品联合卡铂和培美曲塞治疗的暴露情况。在接受本品联合卡铂和培美曲塞治疗的患者中，中位暴露时间为 9.7 个月 (范围：0.0 个月-26.9 个月)。在只接受卡铂和培美曲塞治疗的患者中，中位暴露时间为 6.7 个月 (范围：0.0 个月-25.3 个月)。

中位年龄为 61 岁 (范围：27 岁-86 岁)；56% 为女性；64% 为亚洲人，32% 为白种人，1.3% 为黑种人或非裔美国人，1.3% 的患者未报告人种；89% 为非西班牙裔或拉丁裔；86% 的基线体重 < 80 kg。

接受本品联合卡铂和培美曲塞治疗的患者中有 37% 发生了严重不良反应。其中 $\geq 2\%$ 的患者发生的严重不良反应包括皮疹、感染性肺炎、间质性肺疾病（ILD）、肺栓塞、呕吐和 COVID-19。7 例患者（4.6%）发生了致死性不良反应，其中包括感染性肺炎、脑血管意外、心脏呼吸骤停、COVID-19、脓毒症和没有特殊说明的死亡。

11% 的患者因不良反应而永久停用本品。导致 $\geq 1\%$ 的患者永久停用本品的不良反应为皮疹和间质性肺疾病。

64% 的患者因不良反应而中断本品给药。38% 的患者发生需要中断输注的输液相关反应。其中 $\geq 5\%$ 的患者发生的需要中断给药的不良反应包括皮疹和指甲毒性。

36% 的患者因不良反应而降低本品的剂量。其中 $\geq 5\%$ 的患者发生的需要降低剂量的不良反应包括皮疹和指甲毒性。

最常见（ $\geq 20\%$ ）的不良反应为皮疹、指甲毒性、口腔黏膜炎、输液相关反应、疲劳、水肿、便秘、食欲减退、恶心、COVID-19、腹泻和呕吐。最常见（ $\geq 2\%$ ）的 3 级-4 级实验室检查异常为白蛋白降低、丙氨酸氨基转移酶升高、 γ -谷氨酰转移酶升高、血钠降低、血钾降低、血镁降低、白细胞减少、血红蛋白降低、中性粒细胞减少、血小板降低和淋巴细胞减少。

PAPILLON 中的不良反应总结见表 8。

表 8: PAPILLON 中接受本品联合卡铂和培美曲塞治疗的携带 20 号外显子插入突变的晚期 NSCLC 患者的不良反应（ $\geq 10\%$ ）

不良反应 ¹	本品联合卡铂和培美曲塞治疗 (n=151)		卡铂和培美曲塞 (n=155)	
	所有级别 (%)	3级或4级 (%)	所有级别 (%)	3级或4级 (%)
皮肤及皮下组织类疾病				
皮疹 ²	90	19	19	0
指甲毒性 ²	62	7	3	0
皮肤干燥 ²	17	0	6	0
胃肠系统疾病				
口腔黏膜炎 ²	43	4	11	0
便秘	40	0	30	0.7
恶心	36	0.7	42	0
呕吐	21	3.3	19	0.7
腹泻	21	3	13	1.3
痔疮	12	1	1.3	0
腹痛 ²	11	0.7	8	0

表 8: PAPILLON 中接受本品联合卡铂和培美曲塞治疗的携带 20 号外显子插入突变的晚期 NSCLC 患者的不良反应 (≥10%)

不良反应 ¹	本品联合卡铂和培美曲塞治疗 (n=151)		卡铂和培美曲塞 (n=155)	
	所有级别 (%)	3级或4级 (%)	所有级别 (%)	3级或4级 (%)
全身性疾病和给药部位各种反应				
输液相关反应	42	1.3	1.3	0
疲劳 ²	42	6	45	3.9
水肿 ²	40	1.3	19	0
发热 ²	17	0	6	0
代谢及营养类疾病				
食欲减退	36	2.6	28	1.3
感染及侵染类疾病				
COVID-19	24	2	14	0.6
感染性肺炎 ²	13	5	6	1.9
血管与淋巴管类疾病				
出血 ²	18	0.7	11	1.9
呼吸系统、胸部及纵隔疾病				
咳嗽 ²	17	0	16	0
呼吸困难 ²	11	1.3	16	3.2
各类检查				
体重降低	14	0.7	8	0
各类神经系统疾病				
头晕 ²	11	0	12	0
精神病类				
失眠	11	0	13	0

¹ 使用CTCAE第5.0版对不良反应进行分级

² 组合术语

接受本品联合卡铂和培美曲塞治疗的患者中，<10%的患者报告的有临床意义的不良反应包括肺栓塞、深静脉血栓形成、皮肤溃疡、结膜炎和间质性肺疾病（ILD）/间质性肺炎。

PAPILLON 中的实验室检查异常总结见表 9。

表 9: PAPILLON 中接受本品联合卡铂和培美曲塞治疗的携带 EGFR 20 号外显子插入突变的转移性 NSCLC 患者中较基线恶化的选定实验室检查异常 (≥20%)

实验室检查异常 ¹	本品联合卡铂和培美曲塞治疗 ²		卡铂联合培美曲塞治疗 ³	
	所有级别 (%)	3级或4级 (%)	所有级别 (%)	3级或4级 (%)
血液学				
白细胞减少	89	17	76	10
血红蛋白减少	79	11	85	13
中性粒细胞减少	76	36	61	23
血小板减少	70	10	54	12
淋巴细胞减少	61	11	49	13
血生化				
白蛋白降低	87	7	34	1
天门冬氨酸氨基转移酶升高	60	1	61	1
丙氨酸氨基转移酶升高	57	4	54	1
钠降低	55	7	39	4
碱性磷酸酶升高	51	1	28	0
钾降低	44	11	17	1
镁降低	39	2	30	1
γ-谷氨酰转移酶升高	38	4	43	4
钙 (校正) 降低	27	1	18	1

¹ 使用CTCAE第5.0版对不良反应进行分级。

² 基于具有基线值和至少一个治疗后值的患者数量，用于计算比率的分母范围为113-150。

³ 基于具有基线值和至少一个治疗后值的患者数量，用于计算比率的分母范围为119-154。

免疫原性

抗药抗体的实测阳性率高度依赖于检测方法的灵敏度和专属性。检测方法的差异导致无法对下述研究中的抗药抗体 (ADA) 阳性率与其他研究 (包括埃万妥单抗产品的研究) 中的抗药抗体阳性率进行有意义的比较。

在研究 CHRYSALIS、CHRYSALIS-2、PAPILLON、MARIPOSA 和 MARIPOSA-2 的治疗期间 (长达 39 个月)，1862 例接受本品作为单药或联合治疗的患者中有 4 例 (0.2%) 产生了治疗中出现的抗埃万妥单抗抗体。鉴于抗药抗体的发生率较低，尚不清楚这些抗体对本品的药代动力学、安全性或疗效的影响。

【禁忌】

对本品活性成份或任何辅料过敏者禁用。

【注意事项】

1. 输液相关反应

本品可能引起输液相关反应（IRR）；输液相关反应的体征和症状包括呼吸困难、潮红、发热、寒战、恶心、胸部不适、低血压和呕吐。至 IRR 发生的中位时间约为 1 小时。

本品联合卡铂和培美曲塞治疗：基于汇总的安全性人群（见【不良反应】），接受本品联合卡铂和培美曲塞治疗的患者中有 50% 发生 IRR，包括 3 级（3.2%）不良反应。因 IRR 调整输注的发生率为 46%，2.8% 的患者因输液相关反应永久停用本品。

在 CHRYSLIS 研究中（见【不良反应】），接受本品治疗的患者中有 66% 发生输液相关反应。在第 1 周第 1 天接受治疗的患者中，65% 发生输液相关反应，而在第 2 天输注时，输液相关反应发生率为 3.4%，第 2 周输注时为 0.4%，后续输注时累积为 1.1%。在报告的输液相关反应中，97% 为 1 级-2 级，2.2% 为 3 级，0.4% 为 4 级。至发生事件时的中位时间为输注开始后 1 小时（范围：0.1 小时-18 小时）。因输液相关反应调整输注的发生率为 62%，1.3% 的患者因输液相关反应永久停用本品。

预先给予抗组胺药、退热剂和糖皮质激素，并按照建议输注本品（见【用法用量】）。本品应在第 1 周和第 2 周通过外周导管给药，以降低发生输液相关反应的风险（见【用法用量】）。

在心肺复苏药物和设备可用的环境中，在本品输注期间监测患者是否出现提示输液反应的体征和症状。如果疑似输液相关反应，则中断输注。根据严重程度降低输注速率或永久停用本品（见【用法用量】）。

2. 间质性肺疾病（ILD）/间质性肺炎

本品可能引起严重和致死性间质性肺疾病/间质性肺炎。

本品联合卡铂和培美曲塞治疗：基于汇总的安全性人群（见【不良反应】），接受本品联合卡铂和培美曲塞治疗的患者中有 2.1% 发生 ILD/间质性肺炎，其中 1.8% 的患者经历了 3 级 ILD/间质性肺炎，有 2.1% 的患者因 ILD/间质性肺炎停用本品。

在 CHRYSLIS 研究中（见【不良反应】），接受本品治疗的患者中有 3.3% 发生间质性肺疾病/间质性肺炎，0.7% 的患者发生 3 级间质性肺疾病/间质性肺炎。3 例患者（1%）因间质性肺疾病/间质性肺炎永久停用本品。

监测患者是否出现提示间质性肺疾病/间质性肺炎的新发或加重症状（例如，呼吸困难、咳嗽、发热）。疑似间质性肺疾病/间质性肺炎的患者应立即暂停本品，如果确诊间质性肺疾病/间质性肺炎，则永久停药（见【用法用量】）。

3. 皮肤不良反应

本品可能引起重度皮疹，包括中毒性表皮坏死松解症（TEN）、痤疮样皮炎、瘙痒和皮肤干燥。

本品联合卡铂和培美曲塞治疗：基于汇总的安全性人群（见【不良反应】），接受本品联合卡铂和培美曲塞治疗的患者中有 82%发生皮疹，包括 3 级（15%）不良反应。14%的患者发生了导致剂量减少的皮疹，2.5%的患者永久停用本品，3.1%的患者停用培美曲塞。

在 CHRYSLIS 研究中（见【不良反应】），接受本品治疗的患者中有 74%发生皮疹，其中 3.3%的患者发生 3 级皮疹。至皮疹发生的中位时间为 14 天（范围：1 天-276 天）。5%的患者发生了导致剂量降低的皮疹，0.7%的患者因皮疹永久停用本品（见【不良反应】）。

1 例接受本品治疗的患者（0.3%）发生了中毒性表皮坏死松解症（TEN）。

指导患者在本品治疗期间和治疗后 2 个月内限制日照暴露。建议患者穿防护服，并使用广谱 UVA/UVB 防晒霜。建议使用不含酒精（例如，不含异丙醇、不含乙醇）的润肤霜治疗皮肤干燥。

开始本品治疗时，应使用无酒精（例如，无异丙醇、无乙醇）润肤霜，以降低发生皮肤不良反应的风险。考虑采取预防措施（例如，使用口服抗生素），以降低发生皮肤不良反应的风险。如果出现皮肤反应，则开始外用皮质类固醇和外用和/或口服抗生素。对于 3 级反应，加用口服类固醇并考虑皮肤科会诊。出现严重皮疹、外观或分布不典型或 2 周内无改善的患者应及时至皮肤科医生处就诊。根据严重程度暂停、降低剂量或永久停用本品（见【用法用量】）。

4. 眼毒性

本品可能引起眼毒性，包括角膜炎、睑缘炎、干眼症状、结膜发红、视物模糊、视觉损害、眼痒感、眼睛瘙痒和葡萄膜炎。

本品联合卡铂和培美曲塞治疗：基于汇总的安全性人群（见【不良反应】），接受本品联合卡铂和培美曲塞治疗的患者中有 16%发生了眼毒性事件。所有事件均为 1 级或 2 级。

在 CHRYSLIS 研究中（见【不良反应】），接受本品治疗的患者中有 0.7%发生角膜炎，0.3%发生葡萄膜炎。所有事件均为 1 级-2 级。

新发眼症状或出现恶化的患者应立即至眼科医生处就诊。根据严重程度暂停、降低剂量或永久停用本品（见【用法用量】）。

5. 胚胎-胎儿毒性

根据作用机制和动物模型中发现的结果，孕妇使用本品可对胎儿造成损害。妊娠动物接受其他 EGFR 抑制剂给药导致胚胎-胎仔发育受损、胚胎致死性和流产的发生率增加。告知有生育能力女性本品对胎儿有潜在危险。建议有生育能力的女性患者在使用本品治疗期间和末次给药后 3 个月内采取有效的避孕措施（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

风险总结

根据作用机制和动物模型中发现的结果，孕妇使用本品可能对胎儿造成损害。尚无在妊娠女性中使用本品的可用数据或评估本品在妊娠期间风险的动物数据。动物模型中 EGFR 的破坏或耗竭会导致胚胎-胎仔发育受损，包括对胎盘、肺、心脏、皮肤和神经发育的影响。EGFR 或 MET 信号传递缺失导致动物胚胎死亡、畸形和出生后死亡。除非认为患者接受本品的获益大于对胎儿造成的潜在风险，否则妊娠期间不得使用本品治疗。应向孕妇告知对胎儿造成的潜在风险。

哺乳

风险总结

尚无关于埃万妥单抗在人乳汁中对乳汁分泌或对母乳喂养婴儿影响的数据。由于本品可能导致母乳喂养的婴儿出现严重不良反应，建议女性在本品治疗期间以及末次给药后 3 个月内不要哺乳。

具有生育能力的女性和男性

孕妇使用本品可导致胚胎损害（见【妊娠】）。

妊娠试验

有生育能力的女性开始本品治疗前应确认其妊娠状态。

避孕

女性

建议有生育能力的女性在使用本品治疗期间和末次给药后 3 个月内采取有效的避孕措施。

【儿童用药】

尚未在儿童患者中确定本品的安全性和疗效。

【老年用药】

在 PAPILLON 研究的 151 例接受本品联合卡铂和培美曲塞治疗的局部晚期或转移性 NSCLC 患者中，37% 的患者年龄 ≥ 65 岁，8% 的患者年龄 ≥ 75 岁。

在 MARIPOSA-2 研究的 130 例接受本品与卡铂和培美曲塞联合治疗的局部晚期或转移性 NSCLC 患者中，40% 的患者年龄 ≥ 65 岁，10% 的患者年龄 ≥ 75 岁。

在 ≥ 65 岁患者和较年轻患者之间未观察到安全性或疗效存在具有临床意义的差异。

【药物相互作用】

尚未开展药物相互作用研究。

【药物过量】

症状和体征

尚无本品用药过量的信息。

治疗

本品用药过量尚无已知的特定解毒剂。如果发生用药过量，应停用本品，采取一般支持性措施，直至临床毒性减轻或消退。

【临床药理】

作用机制

参见【药理毒理】相关内容。

药效学

尚未在携带 EGFR 20 号外显子插入突变的 NSCLC 患者中充分表征埃万妥单抗的暴露-效应关系和药效学应答时程。

药代动力学

基于本品单药治疗数据，在 350 mg-1750 mg 的剂量范围内（0.33-1.7 倍最低批准推荐剂量），埃万妥单抗暴露量与剂量成比例增加。3 周和 2 周给药方案均在第 13 周达

到本品的稳态浓度，全身蓄积为 1.9 倍。埃万妥单抗在中国人群和全球总体人群中的药代动力学未见明显差异。

分布

埃万妥单抗的平均（CV%）分布容积为 5（24%）L。

消除

线性清除率（CL）和终末半衰期的几何平均值（CV%）分别为 0.26 L/天（30%）和 14 天（33%）。

特殊人群

基于年龄（范围：21 岁-88 岁）、性别、人种（白人、亚洲人或黑人或非裔美国人）、种族（西班牙裔/拉丁裔或非西班牙裔/拉丁裔）、轻度或中度肾损害（eGFR 30 至 89 mL/min）或轻度肝损害[（总胆红素 \leq ULN 且 AST $>$ ULN）或（ULN $<$ 总胆红素 \leq 1.5 倍 ULN）]，未观察到埃万妥单抗的药代动力学存在具有临床意义的差异。尚未研究重度肾损害（eGFR 15 mL/min-29 mL/min）、终末期肾病（eGFR $<$ 15 mL/min）或中度至重度肝损害（总胆红素 $>$ 1.5 倍 ULN 和任何 AST）对埃万妥单抗药代动力学的影响。

体重

体重增加使埃万妥单抗的分布容积和清除率增加。在相同剂量下，体重 \geq 80 kg 的患者的埃万妥单抗暴露量比体重 $<$ 80 kg 的患者低 30%-40%。体重 $<$ 80 kg 且接受 1,050 mg 剂量的患者与体重 \geq 80 kg 且接受 1,400 mg 剂量的患者之间的埃万妥单抗暴露量相当。基于体重分层给药后，未观察到受试者体重（31-140 kg）对埃万妥单抗的药代动力学存在具有临床意义的影响。

遗传药理学

尚未开展埃万妥单抗遗传药理学研究。

【临床试验】

携带20号外显子插入突变的NSCLC患者的一线治疗 - PAPILLON

在随机、开放性、多中心研究 PAPILLON（NCT04538664）中评价了本品的疗效。合格患者需满足以下标准：携带 EGFR 20 号外显子插入突变的初治局部晚期或转移性 NSCLC 患者，根据 RECIST 第 1.1 版确定具有可测量病灶，美国东部肿瘤协作组（ECOG）体能状态（PS）评分 \leq 1，且器官和骨髓功能良好。对于筛选时存在脑转移的患者，只要在随机化前明确接受治疗、临床状况稳定、无症状且停用皮质类固醇治

疗至少 2 周，则有资格参加研究。从临床研究中排除有间质性肺疾病或活动性间质性肺疾病病史的患者。

共有 308 例患者以 1:1 的比例被随机分配至接受本品联合卡铂和培美曲塞治疗（N=153）或卡铂和培美曲塞治疗（N=155）。患者接受本品 1400 mg（<80 kg 的患者）或 1750 mg（≥80 kg 的患者）每周一次静脉给药，持续 4 周，然后从第 7 周开始 1750 mg（<80 kg 的患者）或 2100 mg（≥80 kg 的患者）每 3 周一次静脉给药，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。卡铂以药时曲线下面积 5 mg/mL/min（AUC 5）进行静脉给药，每 3 周一次，最长持续 12 周。培美曲塞以 500 mg/m² 的剂量进行静脉给药，每 3 周一次，直至疾病进展或出现不可接受的毒性反应。患者按美国东部肿瘤协作组（ECOG）体能状态（0 或 1）和既往脑转移情况（是或否）分层。

主要疗效结局指标为盲态独立中心评审（BICR）评估的无进展生存期（PFS）。其他疗效结局指标包括总缓解率（ORR）、缓解持续时间（DOR）和总生存期（OS）。对于在卡铂和培美曲塞治疗期间确认出现疾病进展的患者，允许交叉至本品单药治疗。

中位年龄为 62 岁（范围：27 岁-92 岁），40% 的患者 ≥65 岁；58% 为女性；61% 为亚洲人，36% 为白种人，0.7% 为黑人或非裔美国人，2.3% 的患者未报告人种；93% 为非西班牙裔或拉丁裔。基线 ECOG 体能状态评分为 0（35%）或 1（65%）；58% 的患者从不吸烟；23% 的患者有脑转移病史；84% 的患者在初次诊断时患有 IV 期癌症。

PAPILLON 显示，与卡铂和培美曲塞相比，随机分配至接受本品联合卡铂和培美曲塞治疗的患者的无进展生存期出现了具有统计学意义的改善。

疗效结果总结见表 10 和图 1。

表 10：PAPILLON 中的疗效结果

	本品+卡铂+培美曲塞 (N=153)	卡铂+培美曲塞 (N=155)
无进展生存期 (PFS)		
事件数量 (%)	84 (55)	132 (85)
中位时间, 月 (95% CI)	11.4 (9.8, 13.7)	6.7 (5.6, 7.3)
HR (95% CI)	0.40 (0.30, 0.53)	
p值	p<0.0001	
总缓解率 (ORR) ¹		
ORR (%) (95% CI)	67 (59, 75)	36 (29, 44)
完全缓解, %	4	1
部分缓解, %	63	36
缓解持续时间 (DOR) ²		

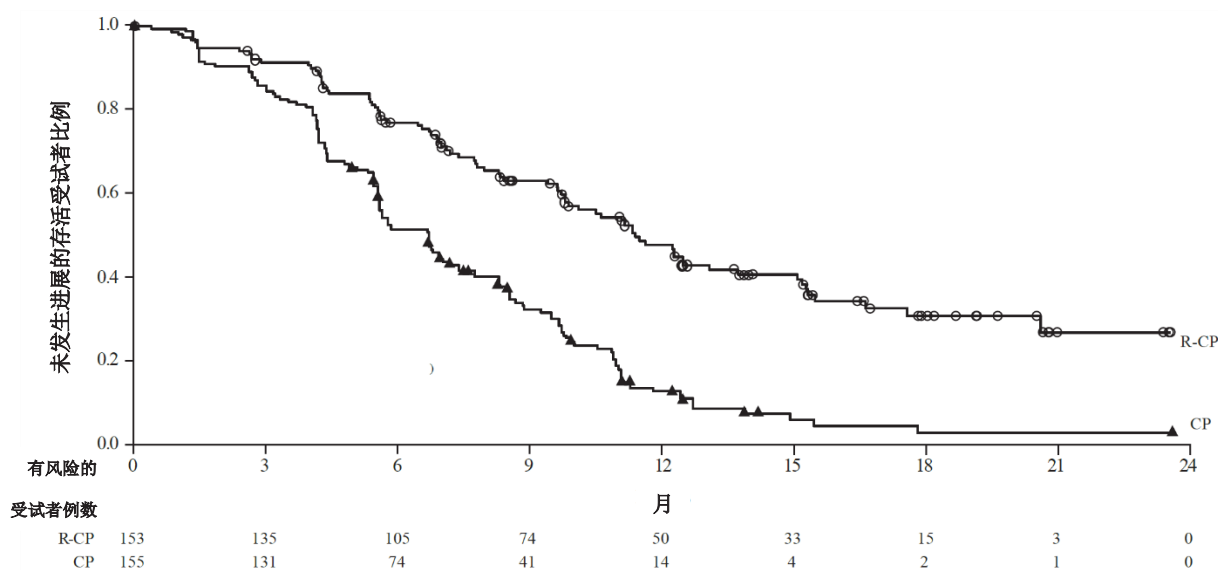
	本品+卡铂+培美曲塞 (N=153)	卡铂+培美曲塞 (N=155)
中位数 (95% CI), 月	10.1 (8.5, 13.9)	5.6 (4.4, 6.9)

CI=置信区间

1 经确认的缓解。

2 在经确认的缓解者中。

图1: BICR评估的既往未接受过治疗的NSCLC患者的PFS的Kaplan-Meier曲线-PAPILLON研究



尽管进行当前分析时的 OS 结果尚不成熟，报告的死亡比例仅达到最终分析所需预设值的 44%，但未观察到不利趋势。75 例（48%）接受治疗的患者在确认疾病进展后从卡铂和培美曲塞组交叉接受本品单药治疗。

【药理毒理】

药理作用

埃万妥单抗是一种能与 EGFR 和 MET 胞外结构域结合的双特异性抗体。

体外和体内试验显示，埃万妥单抗通过阻断配体结合并在 20 号外显子插入突变模型中诱导 EGFR 和 MET 降解，阻扰 EGFR 和 MET 信号传递功能。埃万妥单抗靶向结合肿瘤细胞表面的 EGFR 和 MET，通过免疫效应细胞，如自然杀伤细胞和巨噬细胞，分别以抗体依赖性细胞介导细胞毒性（ADCC）和胞啃作用杀伤肿瘤细胞。

毒理研究

遗传毒性

埃万妥单抗尚未开展遗传毒性试验。

生殖毒性

埃万妥单抗尚未开展生育力试验。在猴 6 周和 3 个月重复给药毒性试验中，未见对雄性和雌性生殖器官的明显影响。

埃万妥单抗尚未开展对动物生殖和胎仔发育影响的研究；但是，基于其作用机制，埃万妥单抗可能导致胎仔损害或发育异常。在小鼠中，EGFR 在生殖和发育过程中至关重要，包括囊胚着床、胎盘发育、胚胎-胎仔/出生后存活和发育。胚胎-胎仔或母体 EGFR 信号传递的减少或消除可阻碍着床，在妊娠的各个阶段可导致胚胎-胎仔丢失（通过影响胎盘发育导致），并可能导致存活胎仔发育异常和早期死亡。在 EGFR 信号传递破坏的小鼠胚胎/新生仔鼠的多个器官中，可见不良发育结果。同样，基因敲除 MET 或其配体肝细胞生长因子（HGF）造成胎盘发育严重缺陷，导致胚胎致死以及胎仔多个器官肌肉发育缺陷。已知人 IgG1 可通过胎盘，因此埃万妥单抗有可能从母体传递至发育中的胎仔。

致癌性

埃万妥单抗尚未开展致癌性试验。

【贮藏】

成品于 2~8°C 避光保存和运输。请勿冷冻。

请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】

1 型玻璃西林瓶，用胶塞和带易掀盖铝盖密封。

包装规格为 1 瓶/盒。

【有效期】

未开启的药瓶

36 个月

稀释后

由于本品不含防腐剂，除非打开/稀释方法排除了微生物污染的风险，否则应立即使用本品。在室温（15°C-25°C）和室内光线下，在 10 小时内（包括输注时间）给予稀释后的溶液。

【执行标准】

药品注册标准：JS20250003

【批准文号】

国药准字 SJ20250005

【上市许可持有人】

名称: Janssen-Cilag International NV

注册地址: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

【生产企业】

企业名称: Cilag AG

生产地址: Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Switzerland

【境内责任人/境内联系人】

名称: 西安杨森制药有限公司

注册地址: 陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路 19 号, 陕西省西安市高新区高新五路 4 号汇诚国际 17F

邮政编码: 710304

电话和传真号码: 400 888 9988; (029) 8257 6616

网址: <http://www.xian-janssen.com.cn>

*****END OF DOCUMENT*****