

核准日期：2025 年 03 月 04 日

埃纳妥单抗注射液说明书

本品为附条件批准上市。请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用。

警示语：细胞因子释放综合征和包括免疫效应细胞相关性神经毒性综合征在内的神经毒性

- 接受本品治疗的患者可能发生细胞因子释放综合征（CRS），包括危及生命或致死性反应。本品采用递增剂量给药方案开始治疗，以降低 CRS 的发生风险。根据严重程度暂停本品给药，直至 CRS 消退或永久停药（参见【用法用量】和【注意事项】）。
- 接受本品治疗的患者可能发生神经毒性，包括免疫效应细胞相关性神经毒性综合征（ICANS）以及严重和危及生命的反应。治疗期间监测患者是否出现神经毒性（包括 ICANS）体征和症状。根据严重程度暂停本品给药，直至神经毒性消退或永久停药（参见【用法用量】和【注意事项】）。

【药品名称】

通用名称：埃纳妥单抗注射液
商品名称：易瑞欧/ELREXFIO
英文名称：Elranatamab Injection
汉语拼音：Ainatuo Dankang Zhushuye

【成份】

本品活性成分为埃纳妥单抗。
辅料：组氨酸，盐酸组氨酸，聚山梨酯80，蔗糖和依地酸二钠。

【性状】

本品是澄清至轻微乳白色、无色至浅棕色的液体溶液。

【适应症】

本品适用于既往接受过至少三线治疗（包括一种蛋白酶体抑制剂、一种免疫调节剂和一种抗 CD38 单克隆抗体）的复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者的治疗。

基于单臂研究的总体缓解率及缓解持续时间附条件批准上述适应症，本适应症的常规批准将取决于后期确证性随机对照临床试验的结果。

【规格】

44 mg (1.1mL) /瓶； 76 mg (1.9 mL) /瓶

【用法用量】

重要用药信息

根据递增剂量给药方案通过皮下注射给予本品，以降低细胞因子释放综合征（CRS）的发生率和严重程度。

在本品递增剂量给药方案（包括递增剂量 1、递增剂量 2 和推荐的首次治疗剂量）的每次给药之前，给予治疗前用药（参见【用法用量】推荐剂量和推荐的治疗前用药）。

本品只能由具有资质的医疗保健专业人员在适当的医疗支持下使用，以降低潜在的严重反应风险，如 CRS 和包括 ICANS 在内的神经毒性（参见【注意事项】）。

由于存在发生 CRS 的风险，患者在接受本品给药时，应在递增剂量 1 给药后住院观察 48 小时，以及递增剂量 2 给药后住院观察 24 小时。

推荐剂量

仅限皮下注射。

本品的推荐给药方案见表 1。本品皮下注射的推荐剂量为：第 1 天 12 mg 的递增剂量 1、第 4 天 32 mg 的递增剂量 2，第 8 天首次治疗剂量 76 mg，随后每周 76 mg 至第 24 周。

对于接受至少 24 周本品治疗，且达到缓解（部分缓解或更好）维持至少 2 个月的患者，给药间隔应转换为每两周一次。

继续进行本品治疗，直至出现疾病进展或不可接受的毒性。

在本品递增剂量给药方案（包括递增剂量 1、递增剂量 2 和推荐的首次全治疗剂量）的每次给药之前，给予治疗前用药（参见【用法用量】推荐的治疗前用药）。

表 1. 本品的给药方案

给药方案	天	本品剂量	
递增剂量给药	第 1 天 ^a	递增剂量 1	12 mg
	第 4 天 ^{a,b}	递增剂量 2	32 mg

表 1. 本品的给药方案

给药方案	天	本品剂量	
			首次治疗剂量
每周一次给药方案	首次治疗剂量一周之后至第 24 周每周一次 ^d	首次和后续治疗剂量	76 mg
两周一次给药方案 *缓解者仅从第 25 周开始	第 25 周以及之后每两周一次 ^d	后续治疗剂量	76 mg

a. 在本品递增剂量给药方案（包括递增剂量 1、递增剂量 2 和首次全剂量治疗）的每次给药之前，给予治疗前用药（参见【用法用量】推荐剂量和推荐的治疗前用药）。

b. 在递增剂量 1（12 mg）和递增剂量 2（32 mg）之间，应至少间隔 2 天。

c. 在递增剂量 2（32 mg）和首次全治疗（76 mg）剂量之间，应至少间隔 3 天。

d. 两次给药之间应间隔至少 6 天。

注：有关给药延迟后重新开始本品给药的建议，请参见表 2。

推荐的治疗前用药

在表 1 列示的本品递增剂量给药方案包含三次给药：包括递增剂量 1、递增剂量 2 和首次治疗剂量每次给药前约 1 小时给予以下治疗前用药，以降低 CRS 风险（参见【注意事项】）：

- 对乙酰氨基酚（或等效药物）650 mg 口服
- 地塞米松（或等效药物）20 mg 口服或经静脉给药
- 苯海拉明（或等效药物）25 mg 口服

延迟给药后重新开始本品治疗

延迟本品给药后重新开始治疗时，需根据表 2 列出的建议相应地恢复给药方案（参见【用法用量】推荐剂量）。按表 2 所示给予治疗前用药。

表 2. 延迟给药后重新开始本品治疗的建议

上一次给药	距离上一次给药的延迟持续时间	下次给药措施
递增剂量 1 (12 mg)	2 周或以下 (≤14 天)	以递增剂量 2 (32 mg) 重新开始本品给药 ^a 。如果耐受，在 4 天后增加至 76 mg。
	超过 2 周 (>14 天)	以递增剂量 1 (12 mg) 重新开始本品递增剂量给药方案 ^a 。
递增剂量 2 (32 mg)	2 周或以下 (≤14 天)	以 76 mg 重新开始本品给药 ^a 。
	超过 2 周至小于或等于 4 周 (15 天至≤28 天)	以递增剂量 2 (32 mg) 重新开始本品给药 ^a 。如果耐受，在 1 周后增加至 76 mg。
	超过 4 周 (>28 天)	以递增剂量 1 (12 mg) 重新开始本品递增剂量给药方

表 2. 延迟给药后重新开始本品治疗的建议

		案 ^a 。
任何治疗剂量 (76 mg)	6 周或以下 (≤42 天)	以 76 mg 重新开始本品给药。
	超过 6 周至小于或等于 12 周 (43 天至≤84 天) ^b	以递增剂量 2 (32 mg) 重新开始本品给药 ^a 。如果耐受, 在 1 周后增加至 76 mg。
	超过 12 周 (>84 天) ^b	以递增剂量 1 (12 mg) 重新开始本品递增剂量给药方案 ^a 。

a. 在本品给药前给予治疗前用药 (参见【用法用量】推荐剂量和推荐的治疗前用药)。

b. 对于因不良反应需要延迟给药超过 42 天的患者, 应评估重新开始本品治疗的获益和风险。

针对不良反应的剂量调整

不建议减少本品的剂量。

可能需要延迟给药以管理与本品相关的毒性 (参见【注意事项】)。延迟给药后重新开始本品给药的建议见表 2。

应对 CRS 和 ICANS 不良反应的推荐措施分别见表 3 和表 4。给药后针对神经毒性 (ICANS 除外) 的推荐措施见表 5, 针对其他不良反应的推荐措施见表 6。应根据现行实践指南考虑给予更多管理措施。

对 CRS、神经毒性 (包括 ICANS) 的管理

细胞因子释放综合征 (CRS)

CRS 的管理建议总结见表 3。

根据临床表现鉴别 CRS (参见【注意事项】)。应评估导致发热、缺氧和低血压的其他原因并进行相应治疗。

如果怀疑发生 CRS, 应暂停本品给药, 直至 CRS 消退。根据表 3 中的建议管理 CRS, 并根据现行实践指南考虑给予更多措施。给予 CRS 的支持性治疗, 可能包括对发生重度或危及生命的 CRS 的患者进行重症监护。考虑进行实验室检查, 以监测弥散性血管内凝血 (DIC)、血液学参数以及肺、心脏、肾脏和肝功能等。

表 3. CRS 管理建议

分级 ^a	出现症状	措施
1 级	体温 ≥ 38°C ^b	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品给药, 直至 CRS 消退。^c 在下次本品给药前, 给予治疗前用药。

表 3. CRS 管理建议

2 级	体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ，其中： <ul style="list-style-type: none"> • 补液治疗有效且不需要血管加压药的低血压，和/或 • 需要低流量鼻导管供氧^d或吹氧疗法 	<ul style="list-style-type: none"> • 暂停本品给药，直至 CRS 消退。^c • 在下次本品给药后 48 小时内，每日监测患者。告知患者留在医疗机构附近，并考虑住院监测。
3 级 (首次发生)	体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ，其中： <ul style="list-style-type: none"> • 需要使用一种血管加压药(含或不含血管加压素)的低血压，和/或 • 需要高流量鼻导管^d、氧气面罩、非重复呼吸面罩或文丘里面罩供氧 	<ul style="list-style-type: none"> • 暂停本品给药，直至 CRS 消退^c。 • 提供支持治疗,可能包括重症监护。 • 在下次本品给药后患者应住院 48 小时。 • 在下次本品给药前,给予治疗前用药。
3 级 (复发)	体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ，其中： <ul style="list-style-type: none"> • 需要一种血管加压药(含或不含血管加压素)的低血压，和/或 • 需要高流量鼻导管^d、氧气面罩、非重复呼吸式面罩或文丘里面罩供氧 	<ul style="list-style-type: none"> • 永久停止本品治疗。 • 提供支持治疗,可能包括重症监护。
4 级	体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ，其中： <ul style="list-style-type: none"> • 需要多种血管加压药(不包括血管加压素)的低血压，和/或 • 需要正压通气(例如持续气道正压通气 [CPAP]、双向气道正压通气 [BiPAP]、插管和机械通气) 供氧 	<ul style="list-style-type: none"> • 永久停止本品治疗。 • 提供支持治疗,可能包括重症监护。

- a. 基于美国移植和细胞治疗学会 (ASTCT) 2019 CRS 分级标准。
 b. 归因于 CRS。发热不一定伴随低血压或缺氧，因为退热剂或抗细胞因子疗法等干预措施可能会掩盖发热。
 c. 延迟给药后重新开始本品给药的建议见表 2。
 d. 低流量鼻导管 $\leq 6 \text{ L/min}$ ，高流量鼻导管 $> 6 \text{ L/min}$ 。

神经毒性 (包括 ICANS)

ICANS 和其他神经毒性的管理建议总结分别见表 4 和表 5。

在首次出现神经毒性 (包括 ICANS) 体征时，暂停本品给药并考虑进行神经学评估。应排除其他导致神经系统症状的原因。针对重度或危及生命的神经毒性 (包括 ICANS)，提供支持性治疗 (可能包括重症监护) (参见【**注意事项**】)。根据表 4 中的建议管理 ICANS，并根据现行实践指南考虑给予更多措施。

表 4. ICANS 管理建议

分级 ^a	出现症状 ^b	措施
1 级	ICE 评分 7-9 分 ^c 或意识水平下降 ^d : 可自然苏醒。	<ul style="list-style-type: none"> • 暂停本品给药, 直至 ICANS 消退。^e • 监测神经系统症状, 并考虑神经科医生和其他专家会诊, 以进行进一步评估和管理。 • 考虑使用非镇静类抗癫痫药物 (例如左乙拉西坦) 预防癫痫发作。
2 级	ICE 评分 3-6 分 ^c 或意识水平下降 ^d : 声音唤醒。	<ul style="list-style-type: none"> • 暂停本品给药, 直至 ICANS 消退。^e • 每 6 小时经静脉给予地塞米松^f 10 mg。持续使用地塞米松, 直至缓解至≤1 级, 然后逐渐减量。 • 监测神经系统症状, 并考虑神经科医生和其他专家会诊, 以进行进一步评估和管理。 • 考虑使用非镇静类抗癫痫药物 (例如左乙拉西坦) 预防癫痫发作。 • 在下次本品给药后 48 小时内, 每日监测患者。告知患者留在医疗机构附近, 并考虑住院。
3 级 (首次发生)	ICE 评分 0-2 分 ^c 或意识水平下降 ^d : 仅触觉刺激才能唤醒, 或癫痫发作 ^d , 表现为以下任一情况: <ul style="list-style-type: none"> • 迅速消退的任何局灶性或全身性临床癫痫发作, 或 • 脑电图 (EEG) 显示非惊厥性癫痫发作, 可在干预后消退, 或颅内压升高: 神经影像学显示局灶性/局部水肿 ^d	<ul style="list-style-type: none"> • 暂停本品给药, 直至 ICANS 消退。^e • 每 6 小时经静脉给予地塞米松^f 10 mg。持续使用地塞米松, 直至缓解至≤1 级, 然后逐渐减量。 • 监测神经系统症状, 并考虑神经科医生和其他专家会诊, 以进行进一步评估和管理。 • 考虑使用非镇静类抗癫痫药物 (例如左乙拉西坦) 预防癫痫发作。 • 提供支持治疗, 可能包括重症监护。 • 在下次本品给药后 48 小时内, 患者应住院监测。
3 级 (复发)	ICE 评分 0-2 分 ^c 或意识水平下降 ^d : 只有触觉刺激才能唤醒,	<ul style="list-style-type: none"> • 永久终止本品治疗。 • 每 6 小时经静脉给予地塞米松^f 10 mg。持续使用地塞米松, 直至缓解至≤1 级, 然后逐渐减量。

表 4. ICANS 管理建议

分级 ^a	出现症状 ^b	措施
	<p>或惊厥发作^d，以下任一情况：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 任何快速缓解的临床惊厥发作（局灶性或全身性），或 • 脑电图（EEG）显示的干预后缓解的非惊厥性癫痫发作， <p>或颅内压升高：神经影像学显示局灶性/局部水肿^d</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 监测神经系统症状，并考虑神经科医生和其他专家会诊，以进行进一步评估和管理。 • 考虑使用非镇静类抗癫痫药物（例如左乙拉西坦）预防癫痫发作。 • 提供支持治疗，可能包括重症监护。
4 级	<p>ICE 评分 0 分^c</p> <p>或者以下任一情况的意识水平下降^d：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 患者无法唤醒或需要强烈或反复的触觉刺激才能唤醒，或 • 木僵或昏迷， <p>或癫痫发作^d，表现为以下任一情况：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 危及生命的持续性癫痫发作（> 5 分钟），或 • 反复临床或脑电图显示的癫痫发作，两次发作之间未恢复至基线水平， <p>或发现运动功能改变^d：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 深部局灶性运动无力，如轻偏瘫或下肢轻瘫， <p>或颅内压升高/脑水肿^d，伴有以下体征/症状：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 神经影像学检查显示弥漫性脑水肿，或 • 去大脑或去皮质体位，或 • 第 VI 颅神经麻痹，或 • 视神经乳头水肿，或 • 库欣三联征。 	<ul style="list-style-type: none"> • 永久终止本品治疗。 • 每 6 小时经静脉给予地塞米松^f 10 mg。持续使用地塞米松，直至缓解至 ≤ 1 级，然后逐渐减量。 • 或者，可考虑每天静脉给予甲泼尼龙 1000 mg，持续 3 天。 • 监测神经系统症状，并考虑神经科医生和其他专家会诊，以进行进一步评估和管理。 • 考虑使用非镇静类抗癫痫药物（例如左乙拉西坦）预防癫痫发作。 • 提供支持治疗，可能包括重症监护。

a. 基于美国移植和细胞治疗学会（ASTCT）2019 ICANS 分级标准。

b. 管理措施由无法归因于任何其他原因的最严重的事件确定。

c. 如果患者可被唤醒且能够进行免疫效应细胞相关脑病（ICE）评估，评估：常识（确定年份、月份、城市、医院，得分为 4 分）；命名能力（命名 3 个物体，例如钟表、钢笔、按钮，得分为 3 分）；

表 4. ICANS 管理建议

分级 ^a	出现症状 ^b	措施
-----------------	-------------------	----

遵从指令（例如，“伸出 2 个手指”或“闭上眼睛并伸出舌头”，得分为 1 分）；书写能力（书写标准句子的能力，得分为 1 分）；和注意力（从 100 开始倒数，每次减 10，得分为 1 分）。如果患者不可唤醒且无法进行 ICE 评估（4 级 ICANS），则得分为 0 分。

- d. 不可归因于任何其他原因。
- e. 延迟给药后重新开始本品给药的建议见表 2。
- f. 本表中提及的所有地塞米松给药均为地塞米松或等效药物。

表 5. 神经毒性（ICANS 除外）的管理建议

不良反应	严重程度	措施
神经毒性 (ICANS 除外)	1 级	<ul style="list-style-type: none"> • 暂停本品，直至神经毒性症状消退或稳定。
	2 级 3 级（首次发生）	<ul style="list-style-type: none"> • 暂停本品，直至神经毒性症状改善至 ≤1 级。 • 提供支持治疗。
	3 级（复发） 4 级	<ul style="list-style-type: none"> • 永久终止本品治疗。 • 提供支持治疗，可能包括重症监护。

表 6. 针对其他不良反应的推荐剂量调整

不良反应	严重程度	措施
血液学不良反应 (参见【注意事项】)	中性粒细胞绝对计数 低于 $0.5 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> • 暂停本品给药，直至中性粒细胞绝对计数 $\geq 0.5 \times 10^9/L$。^b
	发热性中性粒细胞减少症	<ul style="list-style-type: none"> • 暂停本品给药，直至中性粒细胞绝对计数 $\geq 1 \times 10^9/L$，发热消退。^b
	血红蛋白低于 8 g/dL	<ul style="list-style-type: none"> • 暂停本品给药，直至血红蛋白 $\geq 8 \text{ g/dL}$。^b
	血小板计数小于 25,000/mcL 血小板计数在 25,000/mcL 和 50,000/mcL 之间，伴有 出血	<ul style="list-style-type: none"> • 暂停本品给药，直至血小板计数 $\geq 25,000/mcL$ 且无出血迹象。^b
感染和其他非血液学不良反应 ^a (参见【注意事项】和【不良反应】)	3 级	<ul style="list-style-type: none"> • 暂停本品给药，直至不良反应缓解至 ≤1 级或基线水平。^b
	4 级	<ul style="list-style-type: none"> • 考虑永久终止本品治疗。 • 如果未永久终止本品治疗，则暂停本品后续治疗剂量给药（例如，在本品递增剂量给药方案后的给药），直至不良反应缓解至 ≤1 级。

a. 基于美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准（NCI-CTCAE）5.0 版而定。

表 6. 针对其他不良反应的推荐剂量调整

b. 给药延迟后重新开始本品给药的建议见表 2。

特殊人群

肝功能损害

轻度肝功能损害患者（总胆红素 > 1 至 $1.5 \times \text{ULN}$ 和任何 AST；或总胆红素 $\leq \text{ULN}$ 且 $\text{AST} > \text{ULN}$ ）无需调整剂量（参见【临床药理】）。

肾功能损害

轻度或中度肾功能损害患者（即估计肾小球滤过率 $[\text{eGFR}] > 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）不建议调整剂量，重度肾功能损害患者现有数据较少（参见【临床药理】）。

老年人

老年患者无需调整剂量（参见【老年用药】及【临床药理】）。

儿童

尚未在儿童患者中使用本品治疗多发性骨髓瘤。

制备和给药说明

本品仅供专业医护人员皮下使用。

本品应由具备足够医疗资格和适当医疗设备的专业医护人员给药，以管理重度反应，包括 CRS 和神经毒性（包括 ICANS）（参见【注意事项】）。

本品为 76 mg (1.9 mL) /瓶和 44 mg (1.1 mL) /瓶装即用型溶液，给药前无需稀释。

本品是澄清至轻微乳白色、无色至浅棕色的液体溶液。如果溶液和容器允许，在给药前应肉眼检查肠外药品有无不溶性微粒和变色。如果溶液变色或含有不溶性微粒，请勿给药。

采用无菌技术制备和注射本品。

制备

本品小瓶供单个患者一次性使用，不含任何防腐剂。

根据所需剂量，按照以下说明（见表 7）制备本品。递增剂量 1 或递增剂量 2 使用 44 mg (1.1 mL) /瓶单次给药药瓶。

表 7. 注射量

总剂量 (mg)	注射量
12 mg	0.3 mL

32 mg	0.8 mL
76 mg	1.9 mL

将相应规格本品的小瓶从冷藏 2°C-8°C 条件下取出。取出后，将本品平衡至室温 (15°C-30°C)。请勿通过其他任何方式加热本品。

使用不锈钢注射针头 (30 号或以上) 和聚丙烯或聚碳酸酯材质注射器将所需的本品注射量从小瓶中抽取到适当大小的注射器中。丢弃未使用的部分。

给药

在腹部皮下组织 (首选注射部位) 注射所需剂量的本品。或者，可将本品注射到其他部位 (例如大腿) 的皮下组织中。

不要注射到纹身、疤痕或皮肤发红、擦伤、触痛、坚硬或破损的部位。

制备后注射器的储存

如果制备后的注射器不立即使用，应将注射器储存在 2°C 至 30°C 的温度下最多 4 小时。

【不良反应】

安全信息汇总

最常见的不良反应包括 CRS (57.9%)、贫血 (54.1%)、中性粒细胞减少症 (44.8%)、疲劳 (44.3%)、上呼吸道感染 (38.8%)、注射部位反应 (38.3%)、腹泻 (37.7%)、感染性肺炎 (37.2%)、血小板减少症 (36.1%)、淋巴细胞减少症 (30.1%)、食欲减退 (26.8%)、发热 (27.3%)、皮疹 (26.2%)、关节痛 (25.1%)、低钾血症 (23.0%)、恶心 (21.3%) 和皮肤干燥 (21.3%)。

严重不良反应包括感染性肺炎 (30.6%)、脓毒症 (15.3%)、CRS (12.6%)、贫血 (5.5%)、上呼吸道感染 (4.9%)、尿路感染 (3.3%)、发热性中性粒细胞减少症 (2.7%)、呼吸困难 (2.2%) 和发热 (2.2%)。

不良反应列表

表 8 总结了按推荐给药方案接受本品治疗的患者 (N = 183, 包括 64 例既往接受过 BCMA 靶向抗体偶联药物 [ADC] 或嵌合抗原受体 [CAR] T 细胞治疗的患者 [支持性队列 B]) 报告的不良反应。中位给药持续时间为 4.1 个月 (范围: 0.03 - 20.3 个月)。还在所有接受治疗的人群 (N = 265) 中评价了本品的安全性数据, 但未发现其他不良反应。

按监管活动医学词典 (MedDRA) 系统器官分类和发生率列出不良反应。发生率类别定义如下: 非常常见 ($\geq 1/10$); 常见 ($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$); 不常见 ($\geq 1/1000$ 至

< 1/100)；罕见 (≥ 1/10,000 至 < 1/1000)；非常罕见 (< 1/10,000)；未知 (无法根据现有数据估计)。在每个发生率分组中，相关的不良反应按严重性降序排列。

表 8. MagnetisMM-3 中按推荐剂量接受本品治疗的多发性骨髓瘤患者的不良反应

系统器官分类	不良反应	发生率 (所有等级)	N = 183	
			任何等级 (%)	3 或 4 级 (%)
感染及侵染类疾病	感染性肺炎 ^a	非常常见	37.2	24.6
	脓毒症 ^b	非常常见	18.0	12.6
	上呼吸道感染	非常常见	38.8	5.5
	尿路感染	非常常见	12.6	4.4
	巨细胞病毒 (CMV) 感染 ^c	常见	9.3	2.2
血液及淋巴系统疾病	中性粒细胞减少症	非常常见	44.8	43.2
	贫血	非常常见	54.1	42.6
	血小板减少症	非常常见	36.1	26.2
	淋巴细胞减少症	非常常见	30.1	27.9
	白细胞减少症	非常常见	17.5	12.6
	发热性中性粒细胞减少症	常见	2.7	2.7
免疫系统疾病	细胞因子释放综合征	非常常见	57.9	0.5
	低丙种球蛋白血症	非常常见	14.2	2.7
代谢及营养类疾病	食欲减退	非常常见	26.8	1.1
	低钾血症	非常常见	23.0	8.7
	低磷血症	常见	6.6	0.5
各类神经系统疾病	周围神经病 ^d	非常常见	15.8	1.1
	头痛	非常常见	19.1	0
	免疫效应细胞相关性神经毒性综合征 (ICANS)	常见	3.3	1.1
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呼吸困难	非常常见	19.1	4.9
胃肠系统疾病	腹泻	非常常见	37.7	1.1
	恶心	非常常见	21.3	0
皮肤及皮下组织类疾病	皮疹 ^e	非常常见	26.2	0
	皮肤干燥	非常常见	21.3	0
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	关节痛	非常常见	25.1	1.6
	注射部位反应	非常常见	38.3	0

表 8. MagnetisMM-3 中按推荐剂量接受本品治疗的多发性骨髓瘤患者的不良反应

全身性疾病及给药部位各种反应	发热	非常常见	27.3	3.3
	疲劳	非常常见	44.3	6.0
各类检查	转氨酶升高	非常常见	16.9	5.5

a. 感染性肺炎包括感染性肺炎、COVID-19 肺炎、支气管肺曲霉病、下呼吸道细菌感染、下呼吸道病毒感染、耶氏肺孢子虫肺炎、腺病毒性肺炎、细菌性肺炎、巨细胞病毒性肺炎、真菌性肺炎、流感性肺炎、假单胞菌性肺炎、病毒性肺炎、非典型肺炎、冠状病毒肺炎、嗜血杆菌性肺炎、肺炎球菌性肺炎、呼吸道合胞病毒性肺炎。

b. 脓毒症包括脓毒症、菌血症、装置相关性菌血症、装置相关的脓毒症、埃希菌菌血症、埃希菌性脓毒症、克雷伯菌性脓毒症、假单胞菌性脓毒症、感染性休克、葡萄球菌菌血症、葡萄球菌脓毒症、链球菌性脓毒症、尿脓毒症、弯曲菌菌血症。

c. CMV 包括巨细胞病毒感染再活化、巨细胞病毒感染、巨细胞病毒脉络膜视网膜炎、巨细胞病毒胃肠炎、巨细胞病毒病毒血症。

d. 周围神经病包括外周感觉神经病、异常感觉、周围感觉运动性神经病、感觉迟钝、周围神经病、外周运动神经病、格林巴利综合征、感觉减退、神经痛、多发神经病。

e. 皮疹包括剥脱性皮炎、全身剥脱性皮炎、红斑、掌跖红肿综合征、皮疹、红斑性发疹、斑状皮疹、斑丘疹、脓疱疹、对称性药物相关性擦烂疹和弯曲疹、表皮松解。

对部分不良反应的描述

细胞因子释放综合征 (CRS)

按推荐给药方案接受本品治疗的患者中有 57.9% 发生 CRS，其中 43.7% 的患者发生 1 级 CRS，13.7% 的患者发生 2 级 CRS，0.5% 的患者发生 3 级 CRS。大多数患者在首次剂量递增给药 (43.2%) 或第二次剂量递增给药 (19.1%) 后发生 CRS，而 7.1% 的患者在接受首次完整治疗剂量后发生 CRS，1.6% 的患者在后续给药后发生。13.1% 的患者出现 CRS 复发。从最近一次给药后到发生 CRS 的中位时间为 2 天（范围：1 - 9 天），中位持续时间为 2 天（范围：1 - 19 天）。

在发生 CRS 的患者中，相关症状包括发热 (99.0%)、低血压 (21.0%) 和缺氧 (11.4%)，其中 33% 的患者接受了托珠单抗（或司妥昔单抗）治疗 CRS，15.1% 的患者接受了糖皮质激素治疗 CRS。

免疫效应细胞相关性神经毒性综合征 (ICANS)

按推荐给药方案接受本品治疗后，3.3% 的患者发生了 ICANS，其中 0.5% 的患者发生 1 级 ICANS，1.6% 的患者发生 2 级 ICANS，1.1% 的患者发生 3 级 ICANS。大多数患者在首次递增剂量给药后发生 ICANS (2.7%)，1 例 (0.5%) 患者在第二次递增剂量给药后发生 ICANS，1 例 (0.5%) 患者在后续给药后发生。1.1% 的患者出现 ICANS 复发。从最近一次给药后到 ICANS 复发的中位时间为 3 天（范围：1 - 4 天），中位持续时间为 2 天（范围：1 - 18 天）。

ICANS 可能与 CRS 同时发生，也可能在 CRS 消退后或不存在 CRS 的情况下发生。ICANS 最常见的症状包括意识水平下降和 1 级或 2 级免疫效应细胞相关脑病 (ICE) 评分（见表 4）。在发生 ICANS 的患者中，为了治疗 ICANS，66.7% 的患者接受了糖皮质激素，33.3% 的患者接受了托珠单抗（或司妥昔单抗），33.3% 的患者接受了左乙拉西坦，16.7% 的患者接受了阿那白滞素。

报告疑似不良反应

药品获得上市许可后，报告疑似不良反应非常重要，因为这样可继续监测药品获益/风险之间的平衡。专业保健医生应报告任何疑似不良反应。

【禁忌】

对活性成分或列出的任一辅料过敏者（参见**【成份】**）。

【注意事项】

细胞因子释放综合征 (CRS)

接受本品的患者可能出现 CRS，包括危及生命或致命的反应。CRS 的临床体征和症状可能包括但不限于发热、缺氧、寒战、低血压、心动过速、头痛和肝酶升高（参见**【不良反应】**）。

应根据剂量递增给药方案开始治疗，以降低 CRS 的风险，并在本品给药后对患者进行相应的监测。在前三剂给药前应给予治疗前药品，以降低 CRS 的风险（参见**【用法用量】**）。

应指导患者在出现 CRS 体征或症状时立即就医。

在患者首次出现 CRS 体征时，应暂停本品，并应立即评估患者是否应住院。应根据第 4.2 节中的建议管理 CRS，并应根据当地机构指南考虑给予更多措施。应酌情给予 CRS 支持治疗（包括但不限于退热药、支持性静脉补液、血管加压药、IL-6 或 IL-6 受体抑制剂、补充氧气等）。应考虑进行实验室检查，以监测弥漫性血管内凝血 (DIC)、血液学参数以及肺、心脏、肾脏和肝功能。

神经毒性（包括 ICANS）

本品治疗后可能发生严重或危及生命的神经毒性，包括 ICANS（参见**【不良反应】**）。在治疗期间，应监测患者是否出现神经毒性的体征和症状（例如意识水平下降、癫痫发作和/或运动无力）。

应指导患者在出现神经毒性体征或症状时立即就医。

在首次出现神经毒性（包括 ICANS）体征时，应暂停本品给药，并应考虑进行神经学评估。神经毒性（例如 ICANS）的一般管理总结见表 3（参见**【用法用量】**和**【注意事项】**对驾驶和操作机械能力的影响）。

由于可能出现 ICANS，应建议患者在递增剂量给药方案期间、完成 2 步递增剂量方案每次给药后 48 小时内以及在新发任何神经系统症状时，不要驾驶或操作重型或有潜在危险的机械（参见【用法用量】）。

感染

接受本品治疗的患者报告了重度、危及生命或致命的感染（参见第 4.8 节）。本品治疗期间发生了包括巨细胞病毒（CMV）在内的新发病毒感染或病毒感染再激活。本品治疗期间还发生了进行性多灶性脑白质病（PML）。

有活动性感染的患者不得开始治疗。在使用本品治疗前和治疗期间，应监测患者的感染体征和症状，并进行适当治疗。对于其他非血液学不良反应，应按表 4 所示，基于感染的严重程度暂停本品给药（参见【用法用量】）。

应根据当地机构指南给予预防性抗菌药物（例如预防耶氏肺孢子虫肺炎）和抗病毒药物（例如预防带状疱疹再激活）。

中性粒细胞减少症

接受本品治疗的患者报告了中性粒细胞减少症和发热性中性粒细胞减少症（参见【不良反应】）。

应在基线时以及治疗期间定期监测全血细胞计数。如发生表 4 所示情况应相应暂停本品治疗（参见【用法用量】）。应监测中性粒细胞减少症患者的感染体征。应根据当地机构指南提供支持治疗。

低丙种球蛋白血症

接受本品治疗的患者报告了低丙种球蛋白血症（参见【不良反应】）。

治疗期间应监测免疫球蛋白水平。如果 IgG 水平低于 400 mg/dL，应考虑皮下或静脉注射免疫球蛋白（IVIG）治疗，并应根据当地机构指南治疗患者（包括感染预防措施和抗菌药物预防治疗）。

伴随使用活病毒疫苗

尚未研究在本品治疗期间或治疗后免疫接种活病毒疫苗的安全性。在首次给药前 4 周内、治疗期间以及治疗后至少 4 周内不建议接种活病毒疫苗。

辅料

本药品每剂钠含量不到 1 mmol (23 mg)，即基本“无钠”。

对驾驶和操作机械能力的影响

本品对驾驶和操作机械能力的影响较大。

由于存在出现 ICANS 的可能性，接受本品治疗的患者存在意识水平下降的风险（参见【不良反应】）。应告知患者在每次递增剂量给药（共 2 次）期间和完成每次递增剂量给药（共 2 次）后 48 小时内以及在新发任何神经毒性症状直至症状缓解期间，避免驾驶或操作重型或有潜在危险的机械（参见【用法用量】和【注意事项】神经毒性（包括 ICANS））。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

有生育能力的女性/避孕

应在开始本品治疗前确认有生育能力的女性的妊娠状态。

有生育能力的女性在接受本品治疗期间以及末次给药后 6 个月内应采取有效的避孕措施。

妊娠期

尚无人体或动物在妊娠期间使用埃纳妥单抗的数据，因此无法评估药物相关风险。已知人免疫球蛋白 (IgG) 在妊娠早期之后可穿过胎盘。基于作用机制，妊娠女性使用埃纳妥单抗可能会对胎儿造成伤害，因此妊娠期不建议使用本品。

本品与低丙球蛋白血症有关，因此，应考虑对接受本品治疗的母亲的新生儿进行免疫球蛋白水平评估。

哺乳期

目前尚不清楚埃纳妥单抗是否会分泌到人或动物乳汁中，是否会影响母乳喂养的婴儿或乳汁分泌。已知人 IgG 可分泌到乳汁中。本品对母乳喂养婴儿的风险无法排除，因此在使用本品治疗期间和末次给药后 6 个月内不建议进行母乳喂养。

生育能力

尚无埃纳妥单抗对人类生育能力影响的数据。尚未在动物研究中评估埃纳妥单抗对雄性和雌性生育能力的影响。

【儿童用药】

尚未确定本品在儿童患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

在 MagnetisMM-3 中按推荐剂量接受本品治疗的 183 例复发或难治性多发性骨髓瘤患者中，62% 为 65 岁或以上，19% 为 75 岁或以上。与年龄较小的患者相比，未观察到 65 岁至 74 岁患者在安全性或有效性方面存在总体差异。临床研究未纳入足够数量的年龄 75 岁或以上的患者，无法确定他们与年龄较小的患者是否存在应答差异。

【药物相互作用】

对于某些 CYP 底物，浓度微小的变化也可能会导致严重不良反应。在与本品联合给药时，应监测这些 CYP 底物药物的浓度或毒性。

本品导致细胞因子释放（参见【临床药理】），其可抑制细胞色素 P450（CYP）酶的活性，从而导致 CYP 底物的暴露量增加。CYP 底物暴露的增加更有可能发生在第 1 天首剂本品给药后和第 4 天 32 mg 剂量给药后的 14 天内以及 CRS 期间和之后（参见【注意事项】）。

【药物过量】

在临床试验项目中，没有受试者报告本品用药过量，最大耐受剂量尚未确定。在临床研究中，已采用每周最高 76 mg 的剂量。

治疗

如果发生药物过量，应监测患者的任何不良反应体征或症状，并立即进行适当的支持性治疗。

【临床药理】

药效学

细胞因子浓度

在剂量水平为 30 µg/kg（批准推荐剂量的 0.03 倍）及以上时，观察到循环细胞因子 IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α 和 IFN-γ 暂时升高。在给予批准推荐剂量的本品后，通常在第 1 天给予 12 mg 的首剂埃纳妥单抗后 72 小时内观察到细胞因子的升幅最高，并且通常在第 8 天给予首次全剂量 76 mg 给药前恢复到基线水平。

药代动力学

药代动力学参数以几何平均值（变异系数 [CV]%）表示，除非另有说明，否则基于皮下给药。

埃纳妥单抗在 6 至 76 mg（批准推荐剂量的 0.079 至 1 倍）的剂量范围内表现出与剂量变化成比例的药代动力学特征。埃纳妥单抗在每周给药方案结束时达到最高浓度 [33.6 mcg/mL（48%）]（即在每周给药 76 mg 的第 24 周）。表 9 总结了本品推荐剂量下的药代动力学暴露量参数。

表 9. 复发性或难治性多发性骨髓瘤受试者中埃纳妥单抗的药代动力学参数

时间点	参数		
	C _{avg} (mcg/mL)	C _{max} (mcg/mL)	C _{trough} (mcg/mL)
首次全剂量 76 mg	3.1 (94%)	3.8 (94%)	3.3 (102%)
每周给药结束（第 24 周）	32.7 (49%)	33.6 (48%)	31.2 (50%)
稳态（每两周给药） ^{a,b}	18.4 (57%)	20.1 (55%)	15.9 (64%)

a. 达到缓解的患者中

b. 埃纳妥单抗每两周给药的稳态暴露量大约在第 48 周。

纳入中国桥接研究 C1071008 中接受埃纳妥单抗单药治疗的中国患者的全球群体 PK 模型模拟结果显示，中国、其他亚裔和非亚裔患者的暴露量指标总体相当。

吸收

皮下给药时，埃纳妥单抗的平均生物利用度为 56.2%。本品皮下给药后的中位（最小、最大）T_{max} 为 7（3-7）天。

分布

埃纳妥单抗的稳态分布容积为 7.76 L（33%）。

消除

给药 24 周后，76 mg 剂量下埃纳妥单抗的半衰期为 22（64%）天，清除率为 0.324 L/天（100%）。

代谢

预计埃纳妥单抗将通过分解代谢途径代谢成小分子肽。

特殊人群

根据年龄（36-89 岁）、性别、种族（白人、亚裔或黑人）、体重（37-160 kg）、轻度或中度肾功能损害（根据调整肾病患者饮食 [MDRD] 方法估计肾小球滤过率 [eGFR] 为 30 至 89 mL/min）或轻度肝功能损害（总胆红素 1 至 ≤ 1.5 × ULN 或任何大于 ULN 的 AST）划分的特殊人群中，未观察到埃纳妥单抗的药代动力学存在临床显著差异。

重度肾功能损害（eGFR 15 至 29 mL/min）、终末期肾病（eGFR <15 mL/min）或中度至重度肝功能损害（总胆红素> 1.5 倍 ULN 和任何 AST）对埃纳妥单抗药代动力学的影响未知。

免疫原性

观察到的抗药抗体的发生率高度依赖于试验的灵敏度和特异性。鉴于试验方法的差异，无法对下述研究中抗药抗体的发生率与其他研究中抗药抗体的发生率进行有意义的比较，包括埃纳妥单抗或其他埃纳妥单抗产品的研究。

在 MagnetisMM-3 研究中，在 168 例接受推荐的递增剂量和全剂量埃纳妥单抗最长 24 个月并可评价是否存在抗埃纳妥单抗的 ADA 的受试者中，8.9%（15/168）的患者抗埃纳妥单抗抗体检测呈阳性。在 ADA 检测呈阳性的 15 例患者中，60%（9/15）的抗埃纳妥单抗中和抗体检测呈阳性。尚不清楚这些抗体对本品的药代动力学、药效学、安全性和/或有效性的影响。

遗传药理学

暂无可用数据。

【临床试验】

复发或难治性多发性骨髓瘤

一项开放性、非随机、多中心、II 期研究（MagnetisMM-3）在复发或难治性多发性骨髓瘤患者中评估了埃纳妥单抗单药治疗的疗效。该研究纳入了对至少一种蛋白酶体抑制剂（PI）、一种免疫调节剂（IMiD）和一种抗 CD38 单克隆抗体难治的患者。MagnetisMM-3 包括 123 例既往未接受过 BCMA 靶向治疗的初治患者（关键性队列 A）和 64 例既往接受过 BCMA 靶向抗体偶联药物（ADC）或嵌合抗原受体（CAR）T 细胞治疗的患者（支持性队列 B）。根据国际骨髓瘤工作组（IMWG）标准，患者在入组时确定有可测量疾病。研究纳入的患者美国东部肿瘤协作组（ECOG）评分 ≤ 2 分，并且有充分的基线骨髓功能（中性粒细胞绝对计数 ≥ 1.0 x 10⁹/L，血小板计数 ≥ 25 x 10⁹/L，血红蛋白水平 ≥ 8 g/dL）、肾功能（CrCL ≥ 30 mL/min）、肝功能（天门冬氨酸氨基转移酶 [AST] 和丙氨酸氨基转移酶 [ALT] ≤ 2.5 × 正常上限 [ULN]，总胆红素 ≤ 2 × ULN）以及左心室射血分数 ≥ 40% 的患者。研究排除了患有冒烟型多发性骨髓瘤、活动性浆细胞白血病、淀粉样变性、POEMS（多发神经病、脏器肿大、内分泌病、单克隆浆细胞异常、皮肤变化）综合征、在入组前 12 周内接受干细胞移植、存在活动性感染、有临床意义的神经病变和心血管疾病的患者。

患者按照递增剂量方案接受本品皮下给药，即治疗第 1 天接受 12 mg 和第 4 天接受 32 mg，然后在治疗第 8 天接受埃纳妥单抗（76 mg）首次完整治疗剂量。此

后，患者接受 76 mg 每周一次给药。24 周后，对于达到部分缓解或更好（IMWG 定义）且缓解持续至少 2 个月的患者，给药频率从每周一次改为每 2 周一次（参见【用法用量】）。

在关键性队列 A 中，接受治疗的 123 例患者的中位年龄为 68 岁（范围：36 - 89 岁），其中 19.5% 的患者年龄 ≥ 75 岁。44.7% 为女性；58.5% 为白人，13.0% 为亚裔，8.9% 为西班牙裔/拉丁裔，7.3% 为黑人。进入研究时的疾病分期 (R-ISS) 如下：22.8% 为 I 期，55.3% 为 II 期，15.4% 为 III 期。从多发性骨髓瘤初始诊断到入组的中位时间为 72.9 个月（范围：16 - 228 个月）。患者的中位既往治疗线数为 5（范围：2 - 22），96.0% 的患者既往接受过 ≥ 3 线治疗。96.7% 的患者为三药难治，95.9% 的患者对末线治疗难治。68.3% 的患者既往接受过自体干细胞移植，5.7% 的患者既往接受过异体干细胞移植。25.2% 的患者存在高危细胞遗传学特征 [存在 t(4;14)、t(14;16) 或 del(17p)]。根据基线时的盲态独立中心审查委员会 (BICR) 审查结果，31.7% 的患者患有髓外疾病 [存在任何浆细胞瘤（髓外和/或髓旁）伴软组织成分]。

疗效结果由 BICR 根据 IMWG 标准评估的缓解率和持续缓解时间 (DOR) 确定。关键性队列 A 的疗效结果见表 10。缓解患者自首次给药的中位（范围）随访时间为 15.2 (2.4, 24.2) 个月。

表 10. MagnetisMM-3 中关键性队列 A 的疗效结果

	未接受过 BCMA 靶向治疗的患者 (关键性队列 A)
	所有接受治疗的患者 (N = 123)
客观缓解率 (ORR: sCR + CR + VGPR + PR), n (%) (95% CI)	75 (61.0%) (51.8, 69.6)
严格意义的完全缓解 (sCR)	19 (15.4%)
完全缓解 (CR)	25 (20.3%)
非常好的部分缓解 (VGPR)	25 (20.3%)
部分缓解 (PR)	6 (4.9%)
完全缓解率 (sCR + CR), n (%) (95% CI)	44 (35.8%) (27.3, 44.9)
至首次缓解时间 (月)	
缓解患者人数	75
中位数	1.22
范围	(0.9, 7.4)
持续缓解时间 (DOR) (月)	
缓解患者人数	75
中位数 (95% CI)	NE (NE, NE)
6 个月时比率 (95% CI)	89.1 (79.5, 94.4)
9 个月时比率 (95% CI)	80.7 (69.5, 88.1)

表 10. MagnetisMM-3 中关键性队列 A 的疗效结果

	未接受过 BCMA 靶向治疗的患者 (关键性队列 A)
	所有接受治疗的患者 (N = 123)
12 个月时比率 (95% CI)	74.3 (62.3, 83.0)
15 个月时比率 (95% CI)	70.8 (58.2, 80.2)
达到 CR 或 sCR 并可评估 MRD 的患者中 MRD 阴性率 ^a (达到 CR/sCR 的 44 例患者中有 29 例可评估 MRD) n (%) 95% CI (%)	26 (89.7%) (72.7, 97.8)

缩略词: CI = 置信区间; NE = 不可估计; MRD = 微小残留病灶。

a. 采用二代测序 clonoSEQ 测定法 (Adaptive Biotechnologies), 阈值为 10^{-5} 。

【药理毒理】

药理作用

埃纳妥单抗是一种靶向 B 细胞成熟抗原 (BCMA) 的双特异性 T 细胞衔接抗体, 可与浆细胞、浆母细胞和多发性骨髓瘤细胞的 BCMA 以及 T 细胞的 CD3 结合, 从而导致 BCMA 表达细胞裂解。埃纳妥单抗可激活 T 细胞, 引起促炎细胞因子释放, 并导致多发性骨髓瘤细胞裂解。

毒理研究

埃纳妥单抗未开展遗传毒性、生殖毒性和致癌性研究。

【贮藏】

在原始包装中避光冷藏 (2-8°C) 储存。
不得冷冻或振摇药瓶或纸盒。

【包装】

I 型硼硅酸盐玻璃瓶, 氯化丁基橡胶塞, 每盒 1 瓶。

【有效期】

44 mg (1.1 mL) /瓶 : 24 个月。
76 mg (1.9 mL) /瓶 : 36 个月。

【执行标准】

进口药品注册标准：JS20250009。

【批准文号】

44 mg (1.1 mL) /瓶：国药准字 SJ20250010。

76 mg (1.9 mL) /瓶：国药准字 SJ20250011。

附条件批准上市。

【上市许可持有人】

名称：Pfizer Inc.

注册地址：66 Hudson Boulevard East, New York, NY 10001 United States of America

【生产企业】

企业名称：Pharmacia & Upjohn Company LLC

生产地址：7000 Portage Road, Kalamazoo, MI 49001, USA

【境内责任人/境内联系人】

名称：辉瑞投资有限公司

注册地址：上海市南京西路 1168 号中信泰富广场 36 层

邮政编码：200041

电话：021-22316800

产品咨询热线：400 910 0055