

处方说明书概要

本概要未包含安全有效使用安泰适®所需的全部信息。请参阅本品的完整处方说明书。

注射用塔拉妥单抗（安泰适®），供静脉用药

美国首次批准时间：2024 年

警告：细胞因子释放综合征和神经毒性（包括免疫效应细胞相关性神经毒性综合征）

完整的黑框警告见完整处方说明书。

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的反应。使用分步剂量给药方案开始本品治疗，以降低 CRS 的发生率和严重程度。暂停本品给药直至 CRS 恢复或根据严重程度永久终止本品治疗。（2.5, 5.1）

接受本品治疗的患者可能发生神经毒性和免疫效应细胞相关性神经毒性综合征（ICANS），包括危及生命或致死的反应。在治疗期间监测患者是否出现神经毒性（包括 ICANS）相关体征或症状，并及时治疗。暂停本品给药直至 ICANS 恢复或根据严重程度永久终止本品治疗。（2.5, 5.2）

-----近期重大变更-----

适应症与用途（1）	2025 年 11 月
用法用量（2.1、2.2、2.3）	2025 年 11 月
用法用量（2.4、2.5、2.6）	2025 年 11 月
警告与注意事项（5.1、5.2、5.3、5.4）	2025 年 11 月
警告与注意事项（5.5、5.6、5.7）	2025 年 11 月

-----适应症与用途-----

安泰适是一种靶向 δ 样配体 3（DLL3）和分化簇 3（CD3）的双特异性 T 细胞衔接器抗体，用于含铂化疗失败的广泛期小细胞肺癌（ES-SCLC）成人患者的治疗。（1）

-----用法用量-----

- 静脉输注给药，输注时间为 1 小时。（2.2）
- 根据表 1 中的分步剂量给药方案进行本品给药，以降低细胞因子释放综合征的发生风险。（2.2）
- 按照建议使用合并用药。（2.3）
- 在第 1 周期第 1 天和第 1 周期第 8 天，从开始本品输注起，患者在相应医疗机构接受 22~24 小时监测。
- 在第 1 周期第 1 天和第 1 周期第 8 天，从开始本品输注起的 48 小时内，建议患者处于距离适当医疗机构不超过 1 小时车程的区域内，且有陪护人员陪同。（2.2）
- 有关制备和给药的说明，请参阅完整处方说明书。（2.2, 2.6）

-----剂型和规格-----

- 本品为 1 mg 一次性注射用无菌粉末，给药前需进行复溶和进一步稀释。（3）
- 本品为 10 mg 一次性注射用无菌粉末，给药前需进行复溶和进一步稀释。（3）

禁忌

无。(4)

警告与注意事项

- **血细胞减少症**：在第 5 周期第 15 天前的本品所有剂量给药前，以及从第 6 周期开始的每个周期第 1 天给药前，监测全血细胞计数。如有临床指征，可能需要进行更频繁的评估。根据严重程度暂停或永久停药。(5.3)
- **感染**：监测患者是否出现感染相关体征和症状；给予适当治疗。根据严重程度暂停或永久停药。(5.4)
- **肝脏毒性**：在第 5 周期第 15 天前的本品所有剂量给药前，以及从第 6 周期开始的每个周期第 1 天给药前，监测肝酶和胆红素。如有临床指征，可能需要进行更频繁的评估。根据严重程度暂停或永久停药。(5.5)
- **超敏反应**：监测患者是否出现超敏反应相关体征和症状，并进行相应治疗。根据严重程度暂停或永久停药。(5.6)
- **胚胎-胎儿毒性**：可能对胎儿造成伤害。告知有生育能力的女性本品对胎儿的潜在风险，并建议其采取有效的避孕措施。(5.7, 8.1, 8.3)

不良反应

- 最常见的不良反应(发生率> 20%)为细胞因子释放综合征、疲劳、食欲减退、贫血、味觉倒错、发热、便秘、骨骼肌肉疼痛和恶心。
- 最常见(≥5%)的 3 级或 4 级实验室检查结果异常为淋巴细胞减少、血钠降低、中性粒细胞总数降低和尿酸升高。

如需报告疑似不良反应，请致电 1-800-77-AMGEN (1-800-772-6436) 联系 Amgen Inc.或致电 1-800-FDA-1088 或访问 www.fda.gov/medwatch 联系美国食品药品监督管理局 (FDA)。

特殊人群用药

哺乳期：建议停止哺乳。(8.2)

患者咨询信息和用药指南见章节 17。

修订日期：2025 年 11 月

完整处方说明书：目录*

警告：细胞因子释放综合征和神经毒性（包括免疫效应细胞相关性神经毒性综合征）

1.	适应症与用途	5
2.	用法用量	5
2.1.	重要用法用量信息	5
2.2.	推荐的用法用量	5
2.3.	第 1 周期第 1 天和第 1 周期第 8 天本品给药时的推荐合并用药	7
2.4.	本品给药延迟后重新开始给药	7
2.5.	剂量调整和不良反应管理	7
2.6.	配制	12
3.	剂型和规格	14
4.	禁忌	14
5.	警告与注意事项	14
5.1.	细胞因子释放综合征	14
5.2.	神经毒性（包括免疫效应细胞相关性神经毒性综合征 [ICANS]）	15
5.3.	血细胞减少症	15
5.4.	感染	16
5.5.	肝脏毒性	16
5.6.	超敏反应	16
5.7.	胚胎-胎儿毒性	16
6.	不良反应	16
6.1.	临床试验经验	17
8.	特殊人群用药	21
8.1.	妊娠期	21
8.2.	哺乳期	22
8.3.	有生育能力的女性和男性	22
8.4.	儿童用药	22
8.5.	老年用药	22
11.	产品描述	22
12.	临床药理	23
12.1.	作用机制	23
12.2.	药效学	23

12.3.	药代动力学	23
12.6.	免疫原性	24
13.	非临床毒理学	25
13.1.	致癌性、致突变性、生育力损害	25
14.	临床试验	25
14.1.	小细胞肺癌	25
16.	包装/贮藏和处理	28
16.1.	包装	28
16.2.	贮藏和处理	28
17.	患者咨询信息	28

*未列出完整处方说明书中省略的章节或子章节。

安健小屋

完整处方说明书

警告：细胞因子释放综合征和神经毒性（包括免疫效应细胞相关性神经毒性综合征）

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的反应。使用分步剂量给药方案开始本品治疗，以降低 CRS 的发生率和严重程度。可根据 CRS 严重程度暂停本品给药直至 CRS 恢复或永久终止本品治疗[见用法用量（2.5）以及警告与注意事项（5.1）]。

接受本品治疗的患者可能发生神经毒性和免疫效应细胞相关性神经毒性综合征（ICANS），包括危及生命或致死的反应。在治疗期间监测患者是否出现神经毒性（包括 ICANS）相关体征和症状，并及时治疗。可根据严重程度暂停本品给药直至 ICANS 恢复或永久终止本品治疗[见用法用量（2.5）以及警告与注意事项（5.2）]。

1. 适应症与用途

本品用于含铂化疗失败的广泛期小细胞肺癌（ES-SCLC）成人患者的治疗。

2. 用法用量

2.1. 重要用法用量信息

- 本品给药需根据表 1 中的分步剂量和给药方案进行，以降低细胞因子释放综合征（CRS）的发生率和严重程度[见用法用量（2.2）]。
- 在第 5 周期第 15 天前的本品所有剂量给药前，以及从第 6 周期开始的每个周期第 1 天给药前，评价全血细胞计数、肝酶和胆红素。如有临床指征，可能需要进行更频繁的评估[见警告与注意事项（5.3，5.5）]。
- 本品给药前应确保患者充分补液[见警告与注意事项（5.1）]。
- 在第 1 周期第 1 天和第 1 周期第 8 天本品输注前后使用表 3 中推荐的合并用药，以降低发生 CRS 反应的风险[见用法用量（2.3）]。
- 本品应仅由具有资质的医疗保健专业人员给药，并提供适当的医疗支持来管理严重反应，如 CRS 和神经毒性（包括免疫效应细胞相关性神经毒性综合征[ICANS]）[见警告与注意事项（5.1，5.2）]。
- 由于存在 CRS 和神经毒性（包括 ICANS）风险，在第 1 周期第 1 天和第 1 周期第 8 天，从开始本品输注起，患者需在适当的医疗机构接受 22~24 小时监测[见用法用量（2.5）以及警告与注意事项（5.1，5.2）]。
- 在第 1 周期第 1 天和第 1 周期第 8 天，从开始本品输注起的 48 小时内，建议患者处于距离适当医疗机构不超过 1 小时车程的区域内，且有陪护人员陪同。
- 患者离开治疗机构前，要求医务人员告知患者及其陪护人员有关 CRS 和 ICANS 的体征和症状。

2.2. 推荐的用法用量

- 本品为静脉输注给药，输注时间为 1 小时。
- 本品的推荐分步剂量和给药方案见表 1。在第 1 周期给予分步剂量和给药方案，以降低 CRS 的发生率和严重程度。

- 在第 1 周期分步剂量和给药方案完成后，本品每两周给药一次，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

表 1. 本品的推荐剂量和给药方案

给药方案	给药日	本品剂量	给药说明	建议的监测
分步剂量和给药方案 第 1 周期	第 1 天 ^a	分步剂量 ^a 1 mg	本品应在适当医疗机构静脉输注给药，输注时间为 1 小时。	在第 1 周期第 1 天和第 1 周期第 8 天，从开始本品输注起，患者在适当的医疗机构接受 22~24 小时监测。 在本品输注起的 48 小时期间，建议患者处于距离适当医疗机构不超过 1 小时车程的区域内，且有陪护人员陪同。
	第 8 天 ^a	10 mg ^a		
	第 15 天	10 mg		本品输注后，观察患者 6~8 小时 ^b
第 2 周期	第 1 天和第 15 天	10 mg		本品输注后，观察患者 6~8 小时 ^b 。
第 3 周期和第 4 周期	第 1 天和第 15 天	10 mg	本品输注后，观察患者 3~4 小时 ^b 。	
第 5 周期及后续输注	第 1 天和第 15 天	10 mg	本品输注后，观察患者 2 小时 ^b 。	

^a 在第 1 周期第 1 天和第 1 周期第 8 天本品输注前和输注后使用表 3 所述的推荐合并用药。

^b 除非患者在既往治疗期间发生≥ 2 级 CRS、ICANS 或神经毒性，否则无需延长医疗机构监测时间。监测建议见表 5 和表 6。

注：本品给药延迟后重新开始治疗的建议见表 4。

给药

- 可使用支持合并用药的静脉导管进行本品输注给药。
- 使用 0.9%氯化钠注射液冲洗静脉导管 3~5 分钟以确保通畅。
- 使用输液泵以恒定流速静脉输注经过复溶和稀释后的本品，输注时间为 1 小时。推荐使用可调节、可锁定、采用非弹性材料并带有提醒功能的输液泵。本品输注完成后，冲洗静脉导管。

输注持续时间和速率见表 2。

表 2. 本品输注持续时间和速率

250 mL 静脉输液袋的输注持续时间	输注速率
1 小时	250 mL/小时

2.3. 第1周期第1天和第1周期第8天本品给药时的推荐合并用药

在第1周期第1天和第1周期第8天本品给药时使用表3所示的推荐合并用药，以降低发生CRS的风险[见警告与注意事项(5.1)]。

表3. 第1周期第1天和第1周期第8天本品给药时的推荐合并用药

给药日	合并用药	给药时机
第1周期第1天和第1周期第8天	静脉给予8 mg地塞米松(或等效药物)	本品给药前1小时内
	静脉输注1 L生理盐水2~4小时	本品输注完成后即刻

2.4. 本品给药延迟后重新开始给药

如果本品给药延迟，根据表4中的建议重新开始治疗，并重新开始相应剂量和给药方案[见用法用量(2.2)]。

按表3所示使用推荐的合并用药。

表4. 本品给药延迟后重新开始治疗的建议

末次给药剂量	距末次给药的时间	措施 ^a
第1周期第1天 1 mg	≤2周(≤14天)	给予本品10 mg，然后以计划的剂量和给药方案继续治疗。
	>2周(>14天)	给予本品1 mg分步剂量。如果可耐受，1周后增加至10 mg。然后以计划的剂量和给药方案继续治疗。
第1周期第8天 10 mg	≤3周(≤21天)	给予本品10 mg，然后以计划的剂量和给药方案继续治疗。
	>3周(>21天)	给予本品1 mg分步剂量。如果可耐受，1周后增加至10 mg。然后以计划的剂量和给药方案继续治疗。
第1周期第15天和后续周期每2周一次给予10 mg	≤4周(≤28天)	给予本品10 mg，然后以计划的剂量和给药方案继续治疗。
	>4周(>28天)	给予本品1 mg分步剂量。如果可耐受，1周后增加至10 mg。然后以计划的剂量和给药方案继续治疗。

^a在本品重新开始治疗时，在输注前后按照对应的第1周期第1天和第1周期第8天的推荐使用合并用药，并对患者进行相应监测[见用法用量(2.1, 2.2和2.3)]。

2.5. 剂量调整和不良反应管理

不推荐降低本品剂量。CRS的推荐管理措施见表5, ICANS的推荐管理措施见表6, 血细胞减少症、感染和其他不良反应的推荐管理措施见表7。

细胞因子释放综合征(CRS)

根据临床表现诊断CRS[见警告与注意事项(5.1)]。评估引起发热、缺氧和低血压的其他原因，并进行相应的治疗。

如果怀疑出现 CRS，应根据表 5 中的建议进行管理。对于出现≥2 级 CRS（例如，补液治疗无效的低血压或缺氧需要辅助供氧）的患者，应持续进行心电监测和脉搏血氧测定。

对于重度或危及生命的 CRS，推荐使用托珠单抗或等效药物治疗，并转入重症监护病房（ICU）进行支持性治疗。进行实验室检查，监测弥散性血管内凝血（DIC）、血液学参数以及肺、心脏、肾脏和肝脏功能。细胞因子释放综合征分级及剂量调整和管理指南见表 5。

表 5. 细胞因子释放综合征^a分级及剂量调整和管理指南

CRS 级别	症状定义	本品剂量调整	管理
1 级	仅需要对症治疗的症状（如发热 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ，未出现低血压或缺氧）。	暂停本品给药直至事件恢复，然后在下次计划给药时重新开始本品给药 ^b 。	<ul style="list-style-type: none"> 针对发热进行对症治疗（如对乙酰氨基酚）。 考虑地塞米松^c 4 mg~10 mg（或等效药物）口服或静脉给药。
2 级	需要中度干预且对中度干预有反应的症状： <ul style="list-style-type: none"> 发热 $\geq 38^{\circ}\text{C}$， 补液治疗有效的低血压，无需使用血管加压药，和/或 需要低流量鼻插管或吹气输氧的缺氧 	暂停本品给药直至事件恢复，然后在下次计划给药时重新开始本品给药 ^b 。	<ul style="list-style-type: none"> 建议住院治疗至少 24 小时并进行心电监测和脉搏血氧测定。 针对发热进行对症治疗（如对乙酰氨基酚）。 根据指征吸氧和静脉输液。 考虑地塞米松^c 8 mg（或等效药物）口服或静脉给药。 考虑使用托珠单抗（或等效药物）。 重新开始下一个计划剂量治疗时，从开始本品输注起，患者需在适当的医疗机构接受 22~24 小时监测 ^b 。
3 级	重度症状定义为体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ，并伴有以下症状： <ul style="list-style-type: none"> 需要使用血管加压药（有或无血管加压素）的血流动力学不稳定，和/或 缺氧或呼吸窘迫加重需要高流量鼻导管（氧流量 $> 6 \text{ L/min}$）或使用面罩吸氧。 	暂停本品给药直至事件恢复，然后在下次计划给药时重新开始本品给药 ^b 。 如果 3 级事件复发，则永久停用本品。	在 2 级事件治疗的基础上： <ul style="list-style-type: none"> 建议加强监护，如 ICU 护理。 地塞米松^c 8 mg（或等效药物）静脉给药，每 8 小时一次，最多给药 3 次。 必要时给予血管加压药支持治疗。 必要时进行高流量吸氧支持治疗。 推荐使用托珠单抗（或等效药物）。 在下次给药前，给予本品输注第 1 周期第 1 天和第 1 周期第 8 天推荐的合并用药（见表 3）。 重新开始下一个计划剂量治疗时，从开始本品输注起，患者需在适当的医疗机构接受 22~24 小时监测 ^b 。

CRS 级别	症状定义	本品剂量调整	管理
4 级	危及生命的症状定义为体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ，并伴有以下症状： <ul style="list-style-type: none"> 需要使用多种血管加压药（不包括血管加压素）的血流动力学不稳定，和/或 尽管已给予吸氧，但仍出现缺氧或呼吸窘迫加重，需行正压通气。 	永久停用本品。	<ul style="list-style-type: none"> ICU 监护。 进行针对 3 级事件的治疗。 建议使用托珠单抗（或等效药物）。

^a 根据美国移植与细胞治疗学会（ASTCT）分级共识（2019）进行 CRS 分级。

^b 本品给药延迟后重新开始治疗的建议见表 4[见用法用量（2.4）]。

^c 按照标准治疗指南逐渐减低类固醇用量。

神经毒性（包括 ICANS）

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价。排除可引起神经系统症状的其他原因。对重度或危及生命的神经毒性（包括 ICANS）提供支持治疗，包括重症监护[见警告与注意事项(5.2)]。根据表 6 中的建议管理 ICANS 和神经毒性，并根据现行诊疗指南考虑进一步管理。

表 6. 神经毒性（包括免疫效应细胞相关性神经毒性综合征，ICANS）管理指南^a

ICANS 级别 ^a	症状定义	本品剂量调整	管理
1 级	免疫效应细胞相关脑病（ICE）评分为 7~9 ^b ，未出现意识水平下降。	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品给药直至 ICANS 恢复，然后在下次计划给药时重新开始本品给药^c。 	<ul style="list-style-type: none"> 提供支持性治疗。
2 级	ICE 评分为 3~6 ^b ；和/或轻度嗜睡，可被声音唤醒。	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品给药直至 ICANS 恢复，然后在下次计划给药时重新开始本品给药^c。 	<ul style="list-style-type: none"> 提供支持性治疗。 地塞米松^d 8~10 mg（或等效药物）口服或静脉给药。如果症状加重，可每 12 小时重复给药一次，或甲泼尼龙^d 1 mg/kg（或等效药物）静脉给药，每 12 小时给药一次。 监测神经系统症状，并考虑咨询神经科医生和其他专家进行进一步评价和管理。

ICANS 级别 ^a	症状定义	本品剂量调整	管理
			<ul style="list-style-type: none"> 在本品下一次给药后，从开始本品输注起，患者需接受 22~24 小时监测。
3 级	ICE 评分为 0~2 ^b ；和/或意识水平下降，仅可被触觉刺激唤醒；和/或任何可迅速消退的局灶性或全身性临床痫性发作或在干预后消退的非痉挛性痫性发作（脑电图 [EEG] 提示）和/或神经影像学检查显示局灶或局部水肿。	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品给药直至 ICANS 恢复，然后在下次计划给药时重新开始本品给药^c。 如果事件在 7 天内未恢复至 ≤1 级，永久停用本品。 如果 3 级事件复发，永久停用本品。 	<ul style="list-style-type: none"> 建议加强监护，如 ICU 护理。 考虑进行机械通气以保护气道。地塞米松^d 10 mg（或等效药物）静脉给药，每 6 小时给药一次，或甲泼尼龙^d 1 mg/kg（或等效药物）静脉给药，每 12 小时给药一次。 如果患者持续出现 ≥3 级神经毒性，则考虑每 2~3 天重复进行神经影像学检查（计算机断层扫描 [CT] 或磁共振成像 [MRI]）。 <p>在本品下一次给药后，从开始本品输注起，患者需接受 22~24 小时监测。</p>
4 级	ICE 评分为 0 ^b （患者无法被唤醒且无法进行 ICE 评估）；和/或木僵或昏迷；和/或危及生命的持续性癫痫（>5 分钟），或反复临床或电生理痫性发作，但两次发作之间未恢复到基线水平；和/或神经影像学检查显示弥漫性脑水肿，去脑或去皮质状态，或视神经乳头水肿，或颅神经 VI 麻痹，或库欣三联症。	<ul style="list-style-type: none"> 永久停用本品。 	<ul style="list-style-type: none"> ICU 监护。 考虑进行机械通气以保护气道。 给予高剂量皮质类固醇（如甲泼尼龙^d 1000 mg/天，分次静脉给药，持续 3 天）。 如果患者持续出现 ≥3 级神经毒性，则考虑每 2~3 天重复进行神经影像学检查（CT 或 MRI）。 根据医疗指南治疗癫痫持续状态。

^a根据美国移植与细胞治疗学会（ASTCT）分级共识（2019）进行 ICANS 分级。

^b如果患者可被唤醒并能够进行 ICE 评估，则评估以下项目：定位（能够说出当前年份、月份及所在城市、医院：4 分）；说出物品名称（能够说出 3 个物品的名称，如指向时钟、笔、按钮：3 分）；执行指令（如“举起两根手指”或“闭上眼睛，伸出舌头”：1 分）；书写（能够写出标准句子：1 分）；注意力（能够从 100 倒数到 10：1 分）。患者无法被唤醒且无法进行 ICE 评估（ICANS 4 级）：0 分。

^c本品给药延迟后重新开始治疗的建议见表 4 [见用法用量 (2.4)]。

^d按照标准疗法指南逐渐减低类固醇剂量。

表 7. 用于管理血细胞减少症、感染和其他不良反应的本品治疗中断建议

不良反应	严重程度 ^b	剂量调整 ^a
血细胞减少症[见警告与注意事项(5.3)]	3级中性粒细胞减少症	暂停本品给药，直至恢复至≤2级。 考虑使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。 如果3周内未恢复至≤2级，则永久停用本品。
	4级中性粒细胞减少症	暂停本品给药，直至事件恢复至≤2级。 考虑使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。 如果1周内未恢复至≤2级，则永久停用本品。
	4级中性粒细胞减少症复发	永久停用本品。
	发热性中性粒细胞减少症	暂停本品给药，直至中性粒细胞减少症恢复至≤2级且发热恢复。
	血红蛋白<8 g/dL	暂停本品给药，直至血红蛋白≥8 g/dL。
	3级或4级血小板计数降低	暂停本品给药，直至血小板计数≤2级且无出血证据。 如果3周内未恢复至≤2级，则永久停用本品。
	4级血小板计数降低复发	永久停用本品。
感染[见警告与注意事项(5.4)]	所有级别	在分步给药阶段的患者暂停本品给药，直至感染恢复。
	3级	在治疗期间暂停本品给药，直至感染恢复至≤1级 ^a 。
	4级	永久停用本品。
肝脏毒性 [见警告与注意事项(5.5)]	3级 丙氨酸氨基转移酶(ALT)或天门冬氨酸氨基转移酶(AST)或胆红素升高	暂停本品给药，直至不良事件恢复至≤1级。
	4级 丙氨酸氨基转移酶(ALT)或天门冬氨酸氨基转移酶(AST)或胆红素升高	永久停用本品。
	AST或ALT>3×正常值上限(ULN)且总胆红素>2×ULN，且无其他原因	永久停用本品。

不良反应	严重程度 ^b	剂量调整 ^a
其他不良反应[见不良反应(6.1)]	3级或4级	暂停本品给药，直至恢复至≤1级或基线水平。 如果不良反应在28天内未恢复，则考虑永久停用本品。 对于4级事件，考虑永久停用本品。

^a 重新开始给药指南见表4。

^b 根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准（NCI CTCAE）5.0版确定严重程度。

2.6. 配制

材料相容性信息

- 在指定给药条件下，本品与由乙烯醋酸乙烯酯（EVA）、聚烯烃和聚氯乙烯（PVC）制成的输液袋相容。
- 在指定给药条件下，本品与由聚烯烃、PVC和聚氨酯材料制成的静脉输液管路和导管相容。
- 由于存在潜在用药错误风险，不建议使用密闭式药物传输装置（CSTD）。Amgen尚未进行药瓶适配器CSTD与本品的相容性试验。

第1步：用灭菌注射用水复溶本品冻干粉

- 取表8中对应体积的灭菌注射用水复溶本品1 mg或10 mg规格制剂。

请勿使用静脉输注溶液稳定剂（IVSS）复溶本品。

在加入本品复溶溶液前，在静脉输液袋中加入静脉输注溶液稳定剂，使其包被在输液袋表面，从而防止本品吸附于静脉输液袋和输液管路上。

表8. 本品复溶所需的灭菌注射用水体积^a

规格	复溶所需的灭菌注射用水体积	塔拉妥单抗浓度
1 mg	1.3 mL	0.9 mg/mL
10 mg	4.4 mL	2.4 mg/mL

^a 每瓶均过量灌装，本品复溶后分别可抽取1.1 mL（1 mg/瓶规格）或4.2 mL（10 mg/瓶规格），以确保达到对应浓度。

- 使用注射器，沿西林瓶壁注入灭菌注射用水，避免直接冲击冻干粉，以防止起泡。
- 轻轻旋转内容物，进行混合。请勿振摇。
- 给药前目视检查复溶溶液，观察是否存在颗粒物和变色情况。该溶液应为澄清至轻微乳光、无色至浅黄色液体。如果溶液浑浊或存在颗粒物，请勿使用。
- 本品复溶溶液需进一步稀释。
- 本品复溶溶液必须在复溶后4小时内进行稀释，否则丢弃。

本品静脉输注的输液袋配制：第2~5步

第2步：抽取 0.9%氯化钠注射液

- 使用 250 mL 预充式 0.9%氯化钠注射液袋，抽取出规定体积（见表 9）的氯化钠注射液并将其丢弃。

表 9. 250 mL 输液袋中需抽取的 0.9%氯化钠注射液体积

规格	本品剂量	250 mL 输液袋中抽取的 0.9%氯化钠注射液体积
1 mg	1 mg	14 mL
10 mg	10 mg	17 mL

第3步：向输液袋中注入静脉输注溶液稳定剂

- 将 13 mL 静脉输注溶液稳定剂注入 250 mL 0.9%氯化钠输液袋中，详见表 10。
- 轻轻混合输液袋中的内容物，避免产生泡沫。请勿振摇。

表 10. 输液袋中静脉输注溶液稳定剂添加体积

规格	本品剂量	输液袋中静脉输注溶液稳定剂的添加体积
1 mg	1 mg	13 mL
10 mg	10 mg	13 mL

第4步：在输液袋中稀释本品复溶溶液

- 将相应体积的本品复溶溶液（见表 11）转移至含静脉输注溶液稳定剂的输液袋中。
注意：本品不同规格在复溶和稀释后所得的最终浓度不同。

表 11. 250 mL 输液袋中本品复溶溶液添加体积

规格	本品剂量	注入 250 mL 静脉输液袋的本品复溶溶液的体积
1 mg	1 mg	1.1 mL
10 mg	10 mg	4.2 mL

- 轻轻混合输液袋中的内容物。请勿振摇。

第5步：排出输液袋中的空气

- 使用空注射器从配制好的输液袋中抽出空气，避免产生泡沫。

第6步：预充静脉输液管路

- 使用 0.9%氯化钠注射液或最终配制的产品溶液预充静脉输液管路。
- 配制好的本品输液袋的最长储存时间见表 12。

配制好的本品输液袋的贮藏要求

- 复溶和稀释后本品应立即给药。
- 如果不立即使用，配制好的本品输液袋的最长储存时间见表 12。
- 最长储存时间包括从本品复溶至输注结束的总时长。

表 12. 配制好的本品输液袋最长储存时间

	室温： 20~25°C (68~77°F)	冷藏： 2~8°C (36~46°F)
配制好的本品输液袋	8 小时	7 天
<ul style="list-style-type: none"> • 超过最长储存时间后（从复溶开始计算），则丢弃配制好的本品输液袋。 • 如果冷藏，将配制好的本品输液袋恢复至室温后再进行给药，并在 8 小时内完成输注（包括配制和输注时间）。 • 请勿反复冷藏输液袋。 		

3. 剂型和规格

本品为 1 mg 白色至浅黄色一次性注射用无菌粉末，给药前需进行复溶和进一步稀释。

本品为 10 mg 白色至浅黄色一次性注射用无菌粉末，给药前需进行复溶和进一步稀释。

4. 禁忌

无。

5. 警告与注意事项

5.1. 细胞因子释放综合征

本品给药可引起细胞因子释放综合征（CRS），包括危及生命或致死的反应。

在汇总安全性人群中[见不良反应 (6.1)]，57%（473 例中的 268 例）接受本品治疗的患者发生 CRS，其中，1 级、2 级、3 级和 4 级的 CRS 发生率分别为 39%、15%、1.7%和 0.2%。24%接受本品治疗的患者复发 CRS，其中 1 级和 2 级的 CRS 发生率分别为 20%和 3.4%；1 例患者复发 3 级 CRS。

在 268 例发生 CRS 的患者中，73%的患者在本品首次给药后发生 CRS，60%的患者在第二次给药后发生 CRS，15%的患者在第三次给药或后续给药后发生 CRS。第 1 周期第 1 天输注后，24%的患者发生≥2 级 CRS；第 8 天输注后，8%的患者发生≥2 级 CRS；第 15 天输注后，1%的患者发生≥2 级 CRS。从第 2 周期开始，1.5%的患者发生≥2 级 CRS。在发生 CRS 的患者中，31%的患者接受了类固醇治疗，10%的患者需要使用托珠单抗治疗。本品最近一次给药至发生所有级别 CRS 的中位时间为 16 小时（范围：开始输注至 15 天）。本品最近一次给药至发生≥2 级 CRS 的中位时间为 15 小时（范围：开始输注至 15 天）。

CRS 的临床体征和症状包括发热、低血压、疲劳、心动过速、头痛、缺氧、恶心和呕吐。可能危及生命的 CRS 并发症包括心功能不全、急性呼吸窘迫综合征、神经毒性、肾和/或肝功能衰竭以及弥散性血管内凝血（DIC）。

按照推荐的分步剂量给药方案进行本品给药，并在第1周期第1天和第1周期第8天本品输注前后使用表3所述的合并用药，以降低CRS风险[见用法用量(2.3)]。在具有监测和管理CRS设备的医疗机构进行本品给药。确保患者在本品给药前血容量正常。

在本品治疗期间，密切监测患者是否出现CRS体征和症状。在首次出现CRS体征时，立即终止本品输注，评估患者是否需要住院，并根据严重程度提供支持性治疗。根据严重程度暂停或永久终止本品治疗[见用法用量(2.5)]。建议患者和陪护人员在出现CRS体征或症状时就医。

5.2. 神经毒性（包括免疫效应细胞相关性神经毒性综合征 [ICANS]）

本品可引起危及生命或致死的神经毒性，包括ICANS。

在汇总安全性人群中[见不良反应(6.1)]，65%接受本品治疗的患者发生神经毒性，其中7%的患者发生3级或更高级别事件，包括0.2%患者发生致死事件。最常见的神经毒性为味觉倒错(34%)、头痛(17%)、外周神经病变(9%)、头晕(9%)和失眠(8%)。

在接受本品治疗的患者中，与ICANS一致的体征和症状发生率为10%，包括以下事件（首选术语）：ICANS(4.7%)、肌无力(3.2%)、认知障碍(0.6%)、失语(0.6%)、意识水平下降(0.4%)、癫痫发作(0.4%)、脑病(0.4%)和脑白质病(0.2%)。出现一例ICANS致死反应[见不良反应(6.1)]。1.5%的患者出现复发ICANS。发生ICANS的患者中，大多数患者在第1周期第1天(2.5%)和第1周期第8天(3.6%)后发生该事件。第1天、第8天和第15天输注后，分别有1.3%、1.3%和0.4%的患者发生≥2级ICANS。ICANS可在本品给药后数周内发生。本品首次给药至发生ICANS的中位时间为16天（范围：1~862天）。至ICANS恢复的中位时间为4天（范围：1~40天）。

ICANS可能与CRS同时发生，在CRS恢复后发生或在无CRS的情况下发生。ICANS的临床体征和症状可能包括但不限于意识模糊状态、意识水平下降、定向力障碍、嗜睡、困倦和思维迟顿。

接受本品治疗的患者存在发生神经系统不良反应和ICANS的风险，这会导致意识水平下降。建议患者避免驾驶和从事危险职业或活动，如操作重型或具有潜在危险的机械，直至神经系统症状消退。

本品治疗期间，应密切监测患者是否出现神经毒性和ICANS体征和症状。首次出现ICANS体征时，立即终止输注，并对患者进行评估，根据严重程度提供支持性治疗。根据严重程度暂停或永久终止本品治疗[见用法用量(2.5)]。

5.3. 血细胞减少症

本品给药可引起血细胞减少症，包括中性粒细胞减少症、血小板减少症和贫血。

在汇总安全性人群中[见不良反应(6.1)]，根据实验室数据，16%的患者发生中性粒细胞减少，其中9%的患者为3级或4级。至3级或4级中性粒细胞计数降低发生的中位时间为41天（范围：2~306天）。30%的患者发生血小板减少，其中2.2%为3级或4级。至3级或4级血小板减少发生的中位时间为67天（范围：3~420天）。56%的患者发生血红蛋白降低，其中4.7%的患者为3级或4级。

1.5%接受本品治疗的患者发生发热性中性粒细胞减少症不良事件。

监测患者的血细胞减少症体征和症状。在第 5 周期第 15 天前的本品所有剂量给药前，以及从第 6 周期开始的每个周期第 1 天给药前，进行全血细胞计数。根据血细胞减少症的严重程度，暂停或永久终止本品治疗[见用法用量 (2.5)]。

5.4. 感染

本品可能会引起严重感染，包括危及生命和致死性感染。

在汇总安全性人群中[见不良反应 (6.1)]，43%接受本品治疗的患者发生感染，包括机会性感染，其中 14%的患者为 3 级或 4 级。最常见的感染为感染性肺炎 (11%)、尿路感染 (9%)、COVID-19 (6%)、上呼吸道感染 (4.7%)、呼吸道感染 (4%)、念珠菌感染 (2.1%)、口腔念珠菌病 (2.1%) 和鼻咽炎 (2.1%)。

在本品治疗前和治疗期间，监测患者是否出现感染体征和症状，并根据临床指征进行治疗。根据严重程度暂停或永久终止本品治疗[见用法用量 (2.5)]。

5.5. 肝脏毒性

本品可能会引起肝脏毒性。

在汇总安全性人群中[见不良反应 (6.1)]，根据实验室数据，39%接受本品治疗的患者发生 ALT 升高，其中 2.5%为 3 级或 4 级。43%的患者发生 AST 升高，其中 3.2%为 3 级或 4 级。16%的患者发生胆红素升高，其中 1.3%为 3 级或 4 级[见不良反应(6.1)]。肝酶升高可与或不与 CRS 同时发生。

在本品治疗前、有临床指征时监测肝酶和胆红素。根据严重程度暂停或永久终止本品治疗[见用法用量 (2.5)]。

5.6. 超敏反应

本品可能会引起重度超敏反应。

超敏反应的临床体征和症状可能包括但不限于皮疹和支气管痉挛。

本品治疗期间，监测患者是否出现超敏反应体征和症状，并根据临床指征进行管理。根据严重程度暂停或考虑永久停用本品[见用法用量 (2.5)]。

5.7. 胚胎-胎儿毒性

根据本品的作用机制，妊娠女性使用本品可能会对胎儿造成伤害。告知患者本品对胎儿的潜在风险。建议有生育能力的女性在本品治疗期间和末次给药后 2 个月内采取有效的避孕措施[见特殊人群用药 (8.1, 8.3)]。

6. 不良反应

以下具有临床意义的不良反应见说明书中的其他章节：

- 细胞因子释放综合征 (CRS) [见警告与注意事项 (5.1)]
- 神经毒性 (包括 ICANS) [见警告与注意事项 (5.2)]
- 血细胞减少症[见警告与注意事项 (5.3)]
- 感染[见警告与注意事项 (5.4)]

- 肝脏毒性[见警告与注意事项 (5.5)]
- 超敏反应[见警告与注意事项 (5.6)]

6.1. 临床试验经验

由于临床试验的条件各异,在一种药物的临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与另一种药物的临床试验中观察到的不良反应发生率进行比较,也无法反映临床诊疗中观察到的不良反应发生率。

警告与注意事项所述的汇总安全性人群数据,反映了入组3项临床试验(DeLLphi-300、DeLLphi-301和DeLLphi-304)的473例小细胞肺癌患者接受本品静脉给药时的暴露量,这些患者在第1周期第1天以推荐剂量1mg接受本品给药,然后在第8天和第15天以10mg接受给药,此后每2周给药一次,直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。在接受本品治疗的473例患者中,40%的患者的暴露时间 \geq 6个月,19%的患者的暴露时间超过一年。最常见(\geq 20%)的不良反应为CRS(57%)、疲劳(48%)、食欲减退(38%)、味觉倒错(34%)、发热(33%)、便秘(31%)、骨骼肌肉疼痛(31%)和恶心(25%)。最常见(\geq 5%)的3级或4级实验室检查异常为淋巴细胞降低(43%)、血钠降低(12%)、中性粒细胞总数降低(9%)和尿酸升高(6%)。

广泛期小细胞肺癌

在DeLLphi-304研究的252例患者中评价本品的安全性,这是一项在含铂化疗联合或不联合抗PD-(L)1抗体治疗后出现疾病进展的广泛期小细胞肺癌(ES-SCLC)患者中开展的多中心、随机、开放性试验[见临床研究(14.1)]。患者接受了本品(n=252)或研究者选择的托泊替康[n=176]、芦比替定[n=45]或氨柔比星[n=23]治疗。

在接受本品治疗的患者中,41%患者的暴露时间 \geq 6个月,18%患者的暴露时间超过一年。

接受本品治疗的患者的人口统计学特征为:中位年龄为64岁(范围:20~86);71%为男性;60%为白人,38%为亚洲人,0.8%为黑人或非裔美国人;4.8%为西班牙裔或拉丁裔。

52%接受本品治疗的患者发生严重不良反应。发生率 $>$ 3%的严重不良反应包括CRS(17%)、发热(6%)、感染性肺炎(5%)和ICANS(3.6%)。8%接受本品治疗的患者发生致死性不良反应,包括1例ICANS致死性不良反应(0.4%)。多例患者发生的致死性不良反应包括感染性肺炎(1.6%)、心脏呼吸骤停(1.6%)和脓毒症(0.8%)。

6%的患者因不良反应而永久终止本品治疗。发生率 $>$ 1%的导致永久终止本品治疗的不良反应包括感染性肺炎(1.2%)。

38%的患者因不良反应而中断本品给药。发生率 \geq 2%的导致中断给药的不良反应包括中性粒细胞减少症(5%)、疲劳(4.4%)、感染性肺炎(4%)、食欲减退(2.8%)、COVID-19(2%)。

在DeLLphi-304中观察到的不良反应总结见表13。

表 13. DeLLphi-304 中接受 IMDELLTRA 治疗的 SCLC 患者发生的不良反应（发生率≥ 15%）

不良反应	IMDELLTRA ^a (N = 252)		标准疗法 (N = 244)	
	任何级别 (%)	3 级或 4 级 (%)	任何级别 (%)	3 级或 4 级 (%)
免疫系统疾病				
细胞因子释放综合征 ^b	56	1.2	1.2	0
全身性疾病及给药部位各种反应				
疲劳 ^c	39	6	43	10
发热 ^d	29	1.2	11	1.2
代谢及营养类疾病				
食欲减退	37	2	23	1.6
胃肠系统疾病				
便秘	30	0.4	22	0
恶心	25	0.4	32	0
各类神经系统疾病				
味觉倒错 ^e	28	0	2.5	0
头痛 ^f	16	0	9	0
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病				
骨骼肌肉疼痛 ^g	27	1.6	21	2.5
呼吸系统、胸及纵隔疾病				
咳嗽 ^h	17	0	17	0

^a 使用 CTCAE 4.0 版和 5.0 版进行分级。

^b 基于美国移植与细胞治疗学会（ASTCT）（2019）。

^c 包括疲劳和虚弱。

^d 包括体温升高、体温过高、发热。

^e 包括味觉丧失、味觉倒错、味觉减退。

^f 包括头痛和紧张性头痛。

^g 包括关节痛、背痛、骨痛、骨骼肌肉疼痛、肌痛、颈痛、非心源性胸痛、肢体疼痛、脊柱疼痛。

^h 包括咳嗽和排痰性咳嗽。

接受本品治疗的患者中，发生率< 15%的临床相关不良反应为免疫效应细胞相关性神经毒性综合征、神经毒性、震颤、癫痫发作、共济失调、意识模糊状态、谵妄、呼吸困难、脑病和体重降低。

DeLLphi-304 中的实验室检查异常总结见表 14。

表 14. DeLLphi-304 中 SCLC 患者较基线恶化的实验室检查异常（发生率≥ 20%）

实验室检查结果异常	IMDELLTRA ^a N = 252		标准疗法 N = 244	
	所有级别 (%)	3级或4级 (%)	所有级别 (%)	3级或4级 (%)
血液学				
淋巴细胞降低	65	27	62	27
血红蛋白降低	51	4.5	86	29
白细胞降低	50	7	70	29
血小板降低	25	0.4	55	20
中性粒细胞降低 ^b	15	10	44	36
生化				
血钠降低	57	8	38	7
血钾降低	41	4.8	34	4
天门冬氨酸转氨酶升高	40	2.8	29	0.4
血钠增加	35	0.4	27	0
丙氨酸氨基转移酶升高	32	2	25	0.9
活化部分凝血活酶时间（秒） 延长	26	1.3	16	0.9
肌酐升高	23	0.8	19	0.4
碱性磷酸酶升高	22	0.4	26	1.4
血镁降低	21	0.8	15	1.8
血钾升高	21	0.8	12	1.8
肌酸磷酸激酶升高	21	1.7	11	0

^a 用于计算比率的分母不等，分母为有基线值和至少一个治疗后值的患者人数：本品（范围：229~250），SOC（范围：205~226）。

^b 发生率低于 20%的所有级别实验室检查结果异常包括中性粒细胞降低。

DeLLphi-300 和 DeLLphi-301

在 DeLLphi-300 和 DeLLphi-301 的广泛期小细胞肺癌患者中评价了推荐剂量本品单药治疗的安全性[见临床研究 (14.1)]。在接受本品治疗的 187 例患者中，31%的患者暴露时间≥ 6 个月，14%的患者暴露时间超过一年。

接受本品治疗的患者的人口统计学特征为：中位年龄为 66 岁（范围：35~82）；65%为男性；70%为白人，26%为亚洲人，2.1%为黑人或非裔美国人；2.1%为西班牙裔或拉丁裔。

58%接受本品治疗的患者发生严重不良反应。发生率> 3%的严重不良反应包括细胞因子释放综合征（24%）、感染性肺炎（6%）、发热（3.7%）和低钠血症（3.6%）。2.7%接受本品治疗的患者发生致死性不良反应，包括感染性肺炎（0.5%）、误吸（0.5%）、肺栓塞（0.5%）、呼吸性酸中毒（0.5%）和呼吸衰竭（0.5%）。

7%的患者因不良反应而永久终止本品治疗。发生率> 1%的导致永久终止本品治疗的不良反应包括细胞因子释放综合征（1.6%）和肿瘤溶解综合征（1.1%）。

27%的患者因不良反应而中断本品给药。发生率≥ 2%的导致中断给药的不良反应包括疲劳（3.2%）、细胞因子释放综合征（2.7%）和呼吸道感染（2.1%）。

在 DeLLphi-300 和 DeLLphi-301 中观察到的不良反应总结见表 15。

表 15. DeLLphi-300 和 DeLLphi-301 中接受 IMDELLTRA 治疗的 ES-SCLC 患者发生的不良反应（发生率≥ 15%）

不良反应	IMDELLTRA* (N = 187)	
	任何级别 (%)	3级或4级 (%)
免疫系统疾病		
细胞因子释放综合征†	55	1.6
全身性疾病及给药部位各种反应		
疲劳‡	51	10
发热	36	0
各类神经系统疾病		
味觉倒错	36	0
代谢及营养类疾病		
食欲减退	34	2.7
恶心	22	1.6
胃肠系统疾病		
便秘	30	0.5
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		
骨骼肌肉疼痛 §	30	1.1
呼吸系统、胸及纵隔疾病		
呼吸困难¶	17	2.1
咳嗽	17	0

* 使用 CTCAE 4.0 版和 5.0 版进行分级。

† 基于美国移植与细胞治疗学会（ASTCT）（2019）。

‡ 包括疲劳和虚弱。

§ 包括肌痛、关节痛、背痛、肢体疼痛、颈痛、肌肉骨骼性胸痛、非心源性胸痛和骨痛。

¶ 包括呼吸困难和劳力性呼吸困难。

表 16. DeLLphi-300 和 DeLLphi-301 中的实验室检查结果异常

实验室检查结果异常	IMDELLTRA*	
	所有级别 (%)	3级或4级 (%)
血液学		
淋巴细胞降低	84	57
血红蛋白降低	58	5
白细胞降低	44	3.8
血小板降低	33	3.2
中性粒细胞降低†	12	6
生化		
血钠降低	68	16
血钾降低	50	5
天门冬氨酸转氨酶升高	44	3.2
丙氨酸氨基转移酶升高	42	2.1
血镁降低	33	1.6
肌酐升高	29	0.5
血钠增加	26	0
碱性磷酸酶升高	22	0

* 用于计算比率的分母不等，分母为有基线值和至少一个治疗后值的患者人数（范围：41~187）。

† 发生率低于 20%的所有级别实验室检查结果异常包括中性粒细胞降低。

8. 特殊人群用药

8.1. 妊娠期

风险总结

根据本品的作用机制，妊娠女性使用本品可能会对胎儿造成伤害[见临床药理学(12.1)]。尚无妊娠期女性使用本品的数据可用于评价药物相关风险。

在动物生殖研究中，使用一种鼠源替代分子对妊娠小鼠进行静脉给药后，发现该分子可穿过胎盘屏障。

塔拉妥单抗可引起 T 细胞活化和细胞因子释放；免疫活化可能损害妊娠维持。

已知人免疫球蛋白 G (IgG) 和包含 IgG 来源的可结晶片段 (Fc) 结构域的蛋白质可穿过胎盘屏障；因此，本品有可能从母体转移至发育期胎儿中。应告知有生育能力的女性本品对胎儿的潜在风险。

在美国（US）一般人群中，临床确认妊娠女性中的重大出生缺陷和流产风险的背景发生率估计分别为 2%~4%和 15%~20%。

数据

动物数据

尚未开展塔拉妥单抗的动物生殖研究。在胚胎-胎仔发育毒性研究中，使用鼠源替代分子对处于器官形成期的妊娠小鼠进行静脉给药。替代分子可穿过胎盘屏障，但未引起母体毒性、胚胎-胎仔毒性或致畸性。

8.2. 哺乳期

风险总结

尚无关于塔拉妥单抗是否会分泌至人乳汁中及其对母乳喂养婴儿或泌乳量影响的数据。已知母体 IgG 会分泌至人乳汁中。尚不清楚本品在母乳喂养婴儿中的局部胃肠道暴露和有限的全身暴露的影响。由于本品在母乳喂养婴儿中可能引起严重不良反应，因此建议患者在本品治疗期间和末次给药后 2 个月内停止哺乳。

8.3. 有生育能力的女性和男性

妊娠女性使用本品可能会对胎儿造成伤害[见特殊人群用药 (8.1)]。

妊娠试验

在开始本品治疗前，应核实有生育能力的女性的妊娠状态。

避孕

女性

建议有生育能力的女性在本品治疗期间和末次给药后 2 个月内采取有效的避孕措施。

8.4. 儿童用药

尚未确定本品在儿童患者中的安全性和有效性。

8.5. 老年用药

在接受 10 mg 本品单药治疗的 473 例小细胞肺癌（SCLC）患者中，51%为 65 岁或以上，11%为 75 岁或以上。未观察到老年患者（≥ 65 岁）与年轻患者中本品的药代动力学、安全性或有效性的总体差异。

11. 产品描述

塔拉妥单抗是一种靶向 DLL3 和 CD3 的双特异性 T 细胞衔接器抗体，可与细胞（包括肿瘤细胞）表面表达的 DLL3 和 T 细胞表面表达的 CD3 结合。塔拉妥单抗采用中国仓鼠卵巢巢细胞，通过重组 DNA 技术生产。塔拉妥单抗含有 982 个氨基酸，分子量约为 105 千道尔顿。

本品为无菌、不含防腐剂的白色至浅黄色注射用无菌粉末，装于西林瓶中，给药前需进行复溶和进一步稀释。

每 1 mg 本品（西林瓶装）中含有塔拉妥单抗（1 mg）、谷氨酸（0.72 mg）、聚山梨酯 80（0.04 mg）、蔗糖（37.1 mg）和氢氧化钠（将 pH 调至 4.2）。在使用 1.3 mL 灭菌注射用水复溶后，本品浓度为 0.9 mg/mL。

每 10 mg 本品（西林瓶装）中含有塔拉妥单抗（10 mg）、谷氨酸（3.7 mg）、聚山梨酯 80（0.2 mg）、蔗糖（194.4 mg）和氢氧化钠（将 pH 调至 4.2）。在使用 4.4 mL 灭菌注射用水复溶后，本品浓度为 2.4 mg/mL。

静脉输注溶液稳定剂为无菌、不含防腐剂的无色至浅黄色澄清溶液。每瓶静脉输注溶液稳定剂含有一水柠檬酸（36.75 mg）、盐酸赖氨酸（1598.8 mg）、聚山梨酯 80（7 mg）、氢氧化钠（将 pH 调至 7.0）和注射用水。

12. 临床药理

12.1. 作用机制

塔拉妥单抗是一种靶向 DLL3 和 CD3 的双特异性 T 细胞衔接抗体，可与细胞（包括肿瘤细胞）表面表达的 DLL3 和 T 细胞表面表达的 CD3 结合。塔拉妥单抗可引起 T 细胞活化、炎性细胞因子释放和 DLL3 表达细胞裂解。塔拉妥单抗在 SCLC 小鼠模型中具有抗肿瘤活性。

12.2. 药效学

暴露-效应关系

在塔拉妥单抗 10 mg 至 100 mg（最高批准推荐剂量的 10 倍）暴露量范围内，未观察到有效性存在具有临床意义的暴露-效应关系。

塔拉妥单抗暴露量与中性粒细胞减少症或神经毒性（包括 ICANS）之间存在暴露-效应关系，在较高暴露量下，发生任何级别的中性粒细胞减少症或神经毒性（包括 ICANS）的风险更高。

血清细胞因子

塔拉妥单抗剂量 \geq 0.3 mg 时，观察到血清细胞因子 IL-2、IL-6、IL-8、IL-10 和 IFN- γ 出现一过性升高。通常在第 1 周期第 1 天本品首次给药 1 mg 后 24 小时内观察到细胞因子升高达到峰值，在第 1 周期第 8 天的下一次输注前基本恢复至基线水平。

12.3. 药代动力学

除非另有说明，在批准的推荐剂量下，SCLC 患者的塔拉妥单抗药代动力学数据以平均值（CV%）表示。在每 2 周给药一次 1 mg 至 100 mg（最高批准推荐剂量的 10 倍）的剂量范围内，塔拉妥单抗的暴露量以与剂量成比例的方式增加。第 2 周期第 15 天达到塔拉妥单抗稳态暴露量。本品以推荐剂量给药时的药代动力学参数总结见表 17。

表 17. 塔拉妥单抗的药代动力学参数

	参数		
	平均浓度 (C _{avg}) (ng/mL)	峰浓度 (C _{max}) (ng/mL)	谷浓度 (C _{trough}) (ng/mL)
首次分步给药剂量 1 mg	106 (26%)	314 (35%)	49 (35%)
首次治疗剂量 10 mg	1,100 (26%)	3,190 (35%)	517 (36%)
稳态下 10 mg, 每 2 周 给药 1 次	1,040 (37%)	3,640 (35%)	472 (62%)

分布

塔拉妥单抗的稳态分布容积为 8.5 L (33%)。

代谢

预计塔拉妥单抗通过分解代谢途径代谢为小分子肽。

消除

塔拉妥单抗的终末消除半衰期为 11 天 (31%)，估计的平均系统清除率为 0.7 L/天 (34%)。

特殊人群

未见年龄 (20~86 岁)、体重 (35~149 kg)、性别、人种 (68%为白人, 27%为亚洲人)、轻度或中度肾功能损害 (估计肾小球滤过率[eGFR] 30 至<90 mL/min) 或轻度肝功能损害 (总胆红素≤正常值上限 [ULN] 且 AST>ULN) 对塔拉妥单抗的药代动力学存在具有临床意义的影响。

尚不清楚重度肾功能损害 (eGFR 为 15~<30 mL/min)、终末期肾脏疾病 (eGFR<15 mL/min) 或中度至重度肝功能损害 (总胆红素>1.5 ×ULN, 任何 AST) 对塔拉妥单抗药代动力学的影响。

塔拉妥单抗对 CYP450 底物的影响

塔拉妥单抗可引起一过性细胞因子释放, 从而可能抑制 CYP450 酶, 并可能导致细胞因子释放综合征发生期间和发生后 14 天内合并使用的 CYP 底物的暴露量增加[见临床药理学 (12.2)]。

12.6. 免疫原性

抗药抗体 (ADA) 的实测发生率很大程度上取决于检测方法的灵敏性和特异性。由于检测方法不同, 无法对下述研究中的 ADA 发生率与其他研究 (包括塔拉妥单抗或其他 DLL3 T 细胞衔接抗体产品的研究) 中的 ADA 发生率进行有意义的比较。

在 DeLLphi-300、DeLLphi-301 和 DeLLphi-304 的最长 3 年治疗期内, 评估了 ADA 的存在情况, 8% (445 例中的 36 例) 接受推荐分步给药剂量和全剂量本品治疗的患者发生治疗中出现的 ADA。在进行中和抗体评估的 DeLLphi-301 和 DeLLphi-304 中, 38% (29 例中的 11 例) 发生治疗中出现的 ADA 的患者还产生了中和抗体。ADA 导致塔拉

妥单抗的清除率增加 14%。由于 ADA 的发生率较低，尚不清楚这些抗体对塔拉妥单抗的药代动力学、药效学、安全性和有效性的影响。

13. 非临床毒理学

13.1. 致癌性、致突变性、生育力损害

尚未开展本品的致癌性或遗传毒性研究。

尚无评估本品对生育力影响的研究。

14. 临床试验

14.1. 小细胞肺癌

DeLLphi-304

在一项多中心、随机、开放性试验（DeLLphi-304 [NCT05740566]）中评价了本品的有效性。符合该研究入组资格的患者需要符合以下条件：接受含铂化疗联合或不联合抗 PD-(L)1 抗体后出现疾病进展的 SCLC。要求患者的美国东部肿瘤协作组（ECOG）体能状态评分为 0 或 1 分，并且至少存在 1 个根据实体瘤疗效评价标准 1.1 版（RECIST 1.1）定义的可测量病灶。有症状性脑转移或活动性免疫缺陷的患者不能入组。

共 509 例患者以 1:1 的比例随机接受塔拉妥单抗（N = 254），在第 1 周期第 1 天接受初始剂量 1 mg 给药，随后在第 8、15 天以及此后每 2 周一次接受 10 mg 给药，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性；或接受研究者选择的标准（SOC）化疗（N = 255）（托泊替康[73%]、芦比替定[18%]或氨柔比星[9%]），直至出现不可耐受的毒性或疾病进展。随机分层因素包括既往抗 PD-(L)1 暴露（是、否）、铂类药物敏感性状态（无化疗间期 [CFI] ≥ 180 天、≥ 90 至 < 180 天、< 90 天）、（既往或当前）存在脑转移（是、否）和研究者选择的标准疗法（托泊替康/氨柔比星、芦比替定）。

中位年龄为 65 岁（范围：20~86 岁）；52% 的患者 ≥ 65 岁；69% 为男性；57% 为白人，40% 为亚洲人，1.4% 为其他人种或未报告人种，1% 为黑人或非裔美国人，0.4% 为美洲印第安人或阿拉斯加原住民；32% 患者的 ECOG 体能状态评分（PS）为 0 分，67% 患者的 ECOG PS 为 1 分；100% 的患者在基线时患有广泛期疾病，其中 91% 的患者在基线时有转移性疾病；45% 的患者在基线时有脑转移；35% 的患者在基线时有肝转移。69% 的患者为既往吸烟者，21% 的患者为当前吸烟者，11% 的患者从不吸烟。所有患者既往均接受过铂类药物治疗；71% 的患者既往接受过抗 PD-(L)1 治疗；223 例患者（44%）在一线铂类药物治疗结束后的无化疗间期 < 90 天，286 例患者（56%）无化疗间期 ≥ 90 天。

本研究的主要疗效终点指标为总生存期（OS）。关键次要疗效终点指标包括研究者根据实体瘤疗效评价标准 1.1 版（RECIST 1.1）评估的无进展生存期（PFS）和选定的患者报告结局。

有效性结果汇总于表 18 和图 1。

表 18. 塔拉妥单抗治疗的 SCLC 患者的有效性结果

有效性参数	塔拉妥单抗 (N = 254)	标准疗法 (N = 255)
总生存期 (OS)		
死亡 (%)	111 (43.7)	152 (59.6)
中位值 ^a (月) (95% CI)	13.6 (11.1, NE)	8.3 (7.0, 10.2)
风险比 ^b (95% CI)	0.60 (0.47, 0.77)	
p 值 ^c	<0.001	
无进展生存期 (PFS)^d		
事件 (%)	191 (75.2)	205 (80.4)
中位值 ^a (月) (95% CI)	4.2 (3.0, 4.4)	3.2 (2.9, 4.2)
风险比 ^b (95% CI)	0.72 (0.59, 0.88)	
p 值 ^c	<0.001	

^a 中位值基于 Kaplan-Meier 估计值。

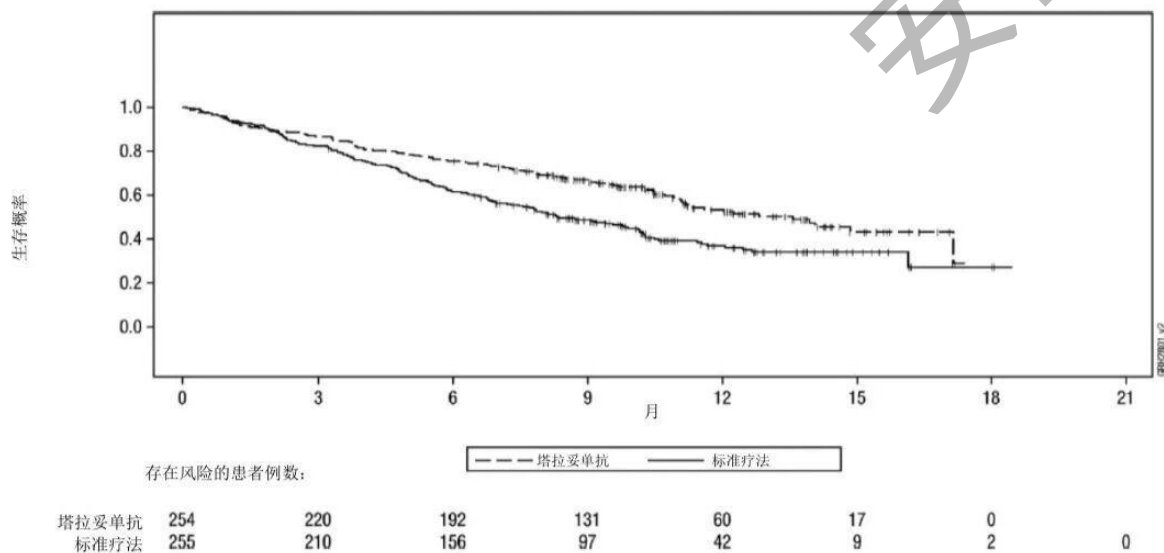
^b 基于分层 Cox 比例风险模型的风险比。

^c 基于分层 log-rank 检验的 p 值。

^d 基于研究者根据 RECIST 1.1 版评估的 PFS。

在预先规定的探索性亚组分析中，无化疗间期 (CFI) < 90 天的患者 (n = 223) 和 CFI ≥ 90 天的患者 (n = 286) 的 OS HR 相似，分别为 0.60 (95% CI: 0.43, 0.84) 和 0.65 (95% CI: 0.45, 0.93)。

图 1: DeLLphi-304 中总生存期的 Kaplan-Meier 曲线 (ITT)

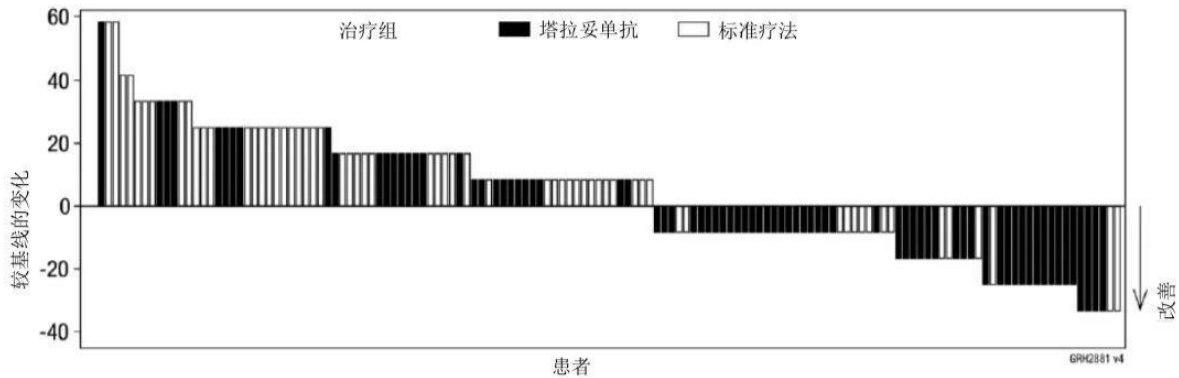


第 18 周时根据 EORTC QLQ-C30 和 EORTC QLQ-LC13 评估的呼吸困难评分较基线的平均变化分析表明，与 SOC 相比，随机分配后接受本品治疗的患者的呼吸困难出现具有统计学意义的改善。第 18 周时，149 例 (59%) 随机分配后接受本品治疗的患者

和 116 例（45%）随机分配后接受 SOC 治疗的患者仍在接受治疗，其依从率分别为 79% 和 76%。

第 18 周，患者（本品组 n = 116，SOC 组 n = 88）呼吸困难评分较基线的变化见图 2。2 例缺失基线值的患者（均为本品组）未纳入瀑布图中。图 2 中未显示呼吸困难评分无变化的患者（本品组 n = 38，SOC 组 n = 26）。

图 2：第 18 周呼吸困难评分（综合评分）较基线的变化瀑布图



DeLLphi-301

DeLLphi-301 研究是一项开放性、多中心、多队列临床试验，评价了本品的有效性。符合该研究入组资格的患者需要符合以下条件：患有在既往接受含铂化疗和至少一线其他既往治疗后出现疾病进展的复发性/难治性 SCLC；ECOG 体能状态评分为 0 或 1 分；根据实体瘤疗效评价标准（RECIST 1.1）确认至少有一个可测量病灶。该研究排除了有症状性脑转移、有证据表明患有间质性肺疾病或活动性非感染性肺炎和活动性免疫缺陷的患者。

共 99 例患者接受塔拉妥单抗静脉给药，第 1 周期第 1 天接受初始剂量 1 mg 给药，随后在第 8 天、第 15 天以及此后每 2 周一次接受 10 mg 给药，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

研究人群的特征为：中位年龄为 64 岁（范围：35~82 岁）；48% 的患者 ≥ 65 岁，10% 的患者 ≥ 75 岁；72% 为男性；58% 为白人，41% 为亚洲人；1% 为西班牙裔或拉丁裔；74% 为 ECOG 1 分。

97% 的患者在基线时有转移性疾病；22% 的患者在基线时有脑转移；92% 的患者为既往/当前吸烟者。所有患者既往均接受过含铂化疗（中位线数为 2）；74% 的患者既往接受 PD-(L)1 治疗（其中 59% 的患者一线接受过抗 PD-[L]1 治疗联合含铂化疗治疗）；51% 的患者既往接受过拓扑异构酶 I 抑制剂治疗（其中 20% 的患者接受过托泊替康治疗）。99 例患者中有 69 例患者已知铂敏感性状态（由一线铂类药物治疗后至疾病进展的时间定义）。27 例患者（27%）患有铂耐药 SCLC，定义为一线铂类药物治疗后疾病进展的时间 < 90 天，42 例患者（42%）患为铂敏感 SCLC。

肿瘤评估在前 48 周内每 6 周进行 1 次，之后每 12 周进行 1 次。本研究的主要有效性结局指标为由盲态独立中心审查(BIRC)根据 RECIST 1.1 版评估的客观缓解率(ORR)和缓解持续时间 (DOR)。

有效性结果见表 19。

表 19. DeLLphi-301 的有效性结果

有效性参数	塔拉妥单抗 (N=99)
客观缓解率 (ORR)	
ORR, % (95% CI) ^a	40 (31, 51)
完全缓解, n (%)	2 (2)
部分缓解, n (%)	38 (38)
缓解持续时间 (DOR) ^a	
中位值 ^b , 月 (范围)	9.7 (2.7, 20.7+)
持续时间≥ 6 个月 ^c , %	68
持续时间≥ 12 个月 ^c , %	40

^a 经盲态独立中心审查评估; CI=置信区间。

^b 中位值基于 Kaplan-Meier 估计值。

^c 基于观察到的缓解持续时间。

在已知铂敏感性状态的 69 例患者中, 27 例铂耐药 SCLC 患者的 ORR 为 52% (95% CI: 32%, 71%), 42 例铂敏感 SCLC 患者的 ORR 为 31% (95% CI: 18%, 47%)。

16. 包装/贮藏和处理

16.1. 包装

注射用塔拉妥单抗为无菌、不含防腐剂的白色至浅黄色冻干饼状物, 具体包装规格如下:

- 1 mg 规格: 包含 1 瓶 1 mg 冻干制剂和 2 瓶 7 mL 静脉输注溶液稳定剂。
- 10 mg 规格: 包含 1 瓶 10 mg 冻干制剂和 2 瓶 7 mL 静脉输注溶液稳定剂。

16.2. 贮藏和处理

使用前, 将本品冻干制剂和静脉输注溶液稳定剂置于原包装中, 2~8°C (36~46°F) 避光保存。不可冷冻。本品制剂和静脉输注溶液稳定剂 (IVSS) 置于原包装盒中可在 20~25°C (68~77°F) 室温下避光保存长达 24 小时。

17. 患者咨询信息

建议患者阅读 FDA 批准的患者说明书 (患者须知)。

细胞因子释放综合征 (CRS)

告知患者及其陪护人员 CRS 的风险, 并告知患者如果出现 CRS 相关体征和症状, 包括发热、低血压、疲劳、心动过速、头痛、缺氧、恶心和呕吐, 应立即联系医务人员 [见警告与注意事项 (5.1)]。

告知患者在第 1 周期第 1 天和第 1 周期第 8 天，从开始本品输注起，应在相应医疗机构接受 22~24 小时监测[见警告与注意事项 (5.1)]。

在第 1 周期第 1 天和第 1 周期第 8 天，从开始本品输注起的 48 小时内，建议患者处于距离适当医疗机构不超过 1 小时车程的区域内，且有陪护人员陪同。

神经毒性（包括免疫效应细胞相关性神经毒性综合征（ICANS））

与患者及其陪护人员讨论 ICANS 相关体征和症状。告知患者如果出现任何 ICANS 体征或症状，如脑病、意识模糊、谵妄、癫痫发作、共济失调、手臂和腿部无力或麻木、震颤和头痛，应立即联系医务人员。

告知患者如果出现神经毒性或 ICANS 症状，则本品治疗期间应避免驾驶、操作重型或潜在危险机械以及从事危险的职业或活动[见警告与注意事项 (5.2)]。

血细胞减少症

与患者及其陪护人员讨论血细胞减少症相关体征和症状，包括中性粒细胞减少症和发热性中性粒细胞减少症、贫血和血小板减少症[见警告与注意事项 (5.3)]。告知患者其将需要接受实验室检查以监测血细胞计数。告知患者如果出现任何血细胞减少症的体征或症状，应立即联系医务人员。

感染

与患者及其陪护人员讨论感染相关体征和症状。告知患者存在严重感染的风险，以及如果出现感染体征或症状，应立即联系医务人员[见警告与注意事项 (5.4)]。

肝脏毒性

与患者及其陪护人员讨论肝脏毒性和胆红素升高相关体征和症状。告知患者其将需要接受实验室检查以监测肝功能。告知患者如果出现任何肝功能障碍的体征和症状，应立即联系医务人员[见警告与注意事项 (5.5)]。

超敏反应

与患者及其陪护人员讨论过敏反应相关体征和症状。告知患者如果出现任何重度反应的体征和症状，应立即就医[见警告与注意事项 (5.6)]。

胚胎-胎儿毒性

应告知妊娠期女性和有生育能力的女性，本品对胎儿有潜在风险。告知有生育能力的女性如果其已怀孕或计划怀孕，应告知医务人员。告知有生育能力的女性应在本品治疗期间和末次给药后 2 个月内采取有效的避孕措施[见警告与注意事项 (5.7) 和特殊人群用药 (8.1, 8.3)]。

哺乳期

应告知女性在本品治疗期间和末次给药后 2 个月内不得哺乳[见特殊人群用药 (8.2)]。

AMGEN

IMDELLTRA® (Tarlataamab-dlle)