

爱必妥 ERBITUX®(西妥昔单抗 cetuximab)使用说明书 2009 年 7 月 22 日修改版  
译自:

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/125084s1671b1.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125084s1671b1.pdf)

02/12/2004 美国 FDA 初始批准; 公司: ImClone Systems Incorporated 和  
Bristol-Myers Squibb Company

#### 说明书修改史

06/18/2004 补充; 09/01/2005 补充和第二版说明书; 03/01/2006 补充和第三版说明书; 03/01/2006 补充和第四版说明书; 10/02/2007 补充和第五版说明书; 09/12/2008 补充; 07/22/2009 补充和第六版说明书。

#### 处方资料重点

这些重点不包括安全和有些使用 ERBITUX 所需所有资料。请参阅下文 ERBITUX 完整处方资料。

#### 警告: 严重输注反应和心跳呼吸骤停

对完整黑框警告见完整处方资料。

- 接近3%患者发生严重输注反应, 某些致命性。(5.1)
- 接受 Erbitux 与放疗联用患者中 2%发生心跳呼吸骤停和/或突然死亡。(5.2, 5.6)

最近修改-----以红色表示

#### 适应证和用途

结肠直肠癌(1.2) 07/2009

#### 警告和注意事项

输注反应(5.1) 09/2008

皮肤毒性(5.4) 09/2008

#### 适应证和用途

Erbitux®是一种表皮生长因子受体(EGFR)拮抗剂适用于治疗:

##### 头颈部癌

- (1) 局部或区域晚期头颈部鳞状上皮癌与放疗联用。(1.1, 14.1)
- (2) 复发或转移头颈部鳞状上皮癌基于铂治疗后正在进展。(1.1, 14.1)

##### 结肠直肠癌

- (1) 在基于依立替康[irinotecan]-和奥沙利铂基于[oxaliplatin]-方案后或对基于依立替康方案不能耐受患者都失败的 EGFR-表达转移结肠直肠癌中作为单药治疗。(1.2, 14.2)
- (2) 在 EGFR-表达转移结肠直肠癌对基于依立替康化疗难治患者中与依立替康联用。批准是根据客观缓解率; 得到的资料没有证实增加生存的改善。(1.2, 14.2)
- (3) 转移或晚期结肠直肠癌试验的回顾性子组分析未显示在密码子 12 或 13 有 KRAS 突变肿瘤患者中 Erbitux 治疗效益。对有这些突变结肠直肠癌的治疗不建议用 Erbitux。(1.2, 12.1, 14.2)

#### 剂量和给药方法

- (1) 用一种 H1 拮抗剂预先给药。(2.3)

(2) 初始剂量给予 400 mg/平方米为 120-分钟静脉输注接着 250 mg/平方米每周 60 分钟输注。(2.1, 2.2)

(3) 放疗开始前一周开始用 Erbitux。(2.1)

(4) 对 NCI CTC 1 或 2 级输注反应和非-严重 NCI CTC 3 - 4 级输注反应减慢输注速率 50%。(2.4)

(5) 对严重输注反应永远终止。(2.4)

(6) 对严重, 持久痤疮状皮疹停止输注。对复发, 严重皮疹减低剂量。(2.4)

#### 剂型和规格

(1) 100 mg/50 mL, 单次用小瓶(3)

(2) 200 mg/100 mL, 单次用小瓶(3)

#### 禁忌证

无(4)

#### 警告和注意事项

(1) 输注反应: 对严重输注反应立即停止和永久终止 Erbitux。输注后监视患者。(5.1)

(2) 心跳呼吸骤停: Erbitux 期间和后严密监查血清电解质。(5.2, 5.6)

(3) 肺毒性: 对肺部症状的急性发作或恶化中断治疗。(5.3)

(4) 皮肤毒性: 限制暴露于阳光。监视炎症性或感染性后遗症。(2.4, 5.4)

#### 不良反应

最常见不良反应(发生率 $\geq$ 25%)是: 皮肤不良反应(包括皮疹, 瘙痒, 和指甲变化), 头痛, 腹泻, 和感染。(6)

为报告不良反应, 联系 Bristol-Myers Squibb 电话 1-800-721-5072 或 FDA 电话 1-800-FDA-1088 或 [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)

#### 特殊人群中的使用

妊娠: 只有潜在效益合理大于对胎儿潜在风险时才给妊娠妇女 Erbitux。(8.1)

哺乳母亲: 用 Erbitux 治疗期间和后 60 天终止哺乳。(8.3)

### 完整处方资料

#### 警告: 严重输注反应和心跳呼吸骤停

输注反应: 在临床试验中用 Erbitux 给药接近 3% 患者发生严重输注反应, 报道有致命结局患者 1/1000。[见警告和注意事项(5.1)和不良反应(6)。]。对严重输注反应患者立即中断和永久终止 Erbitux 输注[见警告和注意事项(5.1)和剂量和给药方法(2.4)。]。

心跳呼吸骤停: 用放疗和 Erbitux 治疗的头颈部鳞状上皮癌患者 208 例中 2% 发生心跳呼吸骤停和/或死亡。Erbitux 期间和其后严密监查血清电解质, 包括血清镁, 钾和钙。[见警告和注意事项(5.2, 5.6)。]

#### 1 适应证和用途

##### 1.1 头颈部鳞状上皮癌(SCCHN)

Erbitux®是适用于与放疗联用为局部或区域晚期头颈部鳞状细胞癌的初始治疗。  
[见临床研究(14.1).]

Erbitux，作为单药，适用于治疗既往基于铂治疗已失败的复发或转移头颈部鳞状上皮癌患者[见临床研究(14.1).]。

## 1.2 结肠直肠癌

Erbitux，作为单药，适用于治疗基于依立替康-和奥沙利铂-两种方案失败后表皮生长因子受体(EGFR)-表达转移结肠直肠癌。Erbitux，作为单药，也适用于治疗不能耐受基于依立替康方案的EGFR-表达转移结肠直肠癌患者[见临床研究(14.2)和警告和注意事项(5.7).]。

Erbitux，与依立替康联用，适用于治疗对基于依立替康化疗难治的EGFR-表达转移结肠直肠癌患者。Erbitux与依立替康联用的有效性是根据客观缓解率。当前，为治疗EGFR-表达，转移结肠直肠癌，尚无可得到的资料证实Erbitux与依立替康联用改善疾病相关症状或增加生存[见临床研究(14.2)和警告和注意事项(5.7).]。

**转移或晚期结肠直肠癌试验的回顾性子组分析，Erbitux对密码子12或13有KRAS突变肿瘤患者未显示治疗效益。建议对有这些突变结肠直肠癌的治疗不用Erbitux[见临床研究(14.2)和临床药理学(12.1)].。**

## 2 剂量和给药方法

### 2.1 头颈部鳞状上皮癌

#### **Erbitux与放疗联用：**

(1) 放疗疗程的开始前，推荐的初始剂量是一周给药400 mg/平方米，在120-分钟静脉输注(最大输注速率10 mg/min)。

(2) 对放疗(6-7周)期间，推荐的随后每周剂量(所有其它输注)是250 mg/平方米，在60分钟内输注(最大输注速率10 mg/min)。放疗前1小时完成Erbitux给药。

#### **Erbitux单独治疗：**

(1) 推荐的初始剂量是400 mg/平方米在120-分钟静脉内输注给药(最大输注速率10 mg/min)。

(2) 推荐的随后每周剂量(所有其它输注)是250 mg/平方米，60分钟输注(最大输注速率10 mg/min)直至疾病进展或不能接受的毒性。

### 2.2 结肠直肠癌

(1) 推荐的初始剂量，或单独治疗或与依立替康联用，是400 mg/平方米，120-分钟静脉输注给药(最大输注速率10 mg/min)。

(2) 推荐的随后每周剂量，或单独治疗或与依立替康联用，是250 mg/平方米，60分钟输注(最大输注速率10 mg/min)直至疾病进展或不能接受的毒性。

### 2.3 建议预先给药

预先用一种 H1 拮抗剂给药 (如, 50 mg 苯海拉明[diphenhydramine]), 首次剂量前 30 - 60 分钟静脉给药; 对随后 Erbitux 的预先给药应根据临床判断和存在/以前输注反应的严重性。

2.4 剂量调整

输注反应

对 NCI CTC 1 或 2 级和非-严重 NCI CTC 3 - 4 级输注反应减慢输注速率 50%。

对严重输注反应, 立即和永久终止 Erbitux, 需要医疗干预 和/或住院。[见警告和注意事项(5.1).]

皮肤毒性

表 1 中说明对严重(NCI CTC 3 或 4 级)痤疮状皮疹建议的调整剂量。[见警告和注意事项(5.4).]

表 1: 对皮疹的 Erbitux 剂量调整指导原则

严重痤疮状皮疹	Erbitux	结局	Erbitux剂量调整
第一次发生	延迟1至2周	改善 无改善	在250 mg/平方米继续 终止Erbitux
第二次发生	延迟1至2周	改善 无改善	减低剂量至200 mg/平方米 终止Erbitux
第三次发生	延迟1至2周	改善 无改善	减低剂量至150 mg/平方米 终止Erbitux
第四次发生	终止Erbitux		

2.5 对给药的准备

不要静脉推注或丸注给予 Erbitux。

通过输注泵或注射器泵给药。输注速率不要超过 10 mg/min。

通过低蛋白结合的 0.22-µm 在线滤器给药。

无论何时只要溶液和容器允许, 对非肠道药物在给药前应肉眼观测有无颗粒物质和变色。

溶液应澄明和无色和可能含小量易见, 白色, 无定形西妥昔单抗微粒。不要摇动或稀释。

3 剂型和规格

100mg/50 mL, 单次用小瓶

200mg/100 mL, 单次用小瓶

4 禁忌证

无

5 警告和注意事项

### 5.1 输注反应

**严重输注反应，需要医疗干预和立即，永远终止 Erbitux 包括迅速发作气道阻塞(支气管痉挛，喘鸣，嘶哑)，低血压，休克，意识丧失，心肌梗死，和/或心脏骤停。在临床试验中 1373 例患者严重(NCI CTC 3 和 4 级)输注反应发生 2 - 5%，1 例患者中有致命结局。**

尽管预先给予抗组织胺接近 90%严重输注反应发生于首次输注。

Erbitux 输注后监视患者 1 小时，在有复苏设备的情况中和治疗过敏反应所需的其它药物(如，肾上腺素[epinephrine]，皮质激素，静脉抗组织胺，支气管扩张剂，和氧)。监视更长时间证实需要治疗输注反应患者事件的解决。

有严重输注反应患者立即和永久终止 Erbitux。[见黑框警告和剂量和给药方法 (2.4).]

### 5.2 心跳呼吸骤停

用放疗和 Erbitux 治疗 208 例患者中 4 例 (2%) 发生心跳呼吸骤停和/或突然死亡，与之比较，在一项 212 例单独放疗治疗的 SCCHN 患者随机化，对照试验中没有心跳呼吸骤停和/或突然死亡。三例有既往冠状动脉病史患者死于家中，被假定有心肌梗死为死亡原因。这些患者之一有心律失常和一例有充血性心衰。死亡发生在末次 Erbitux 给药后第 27，32，和 43 天。一例患者无既往冠状动脉病史死于末次 Erbitux 给药后 1 天。在这些风险提示下，头颈部癌有冠状动脉病，充血心力衰竭，或心律失常史患者中谨慎仔细考虑 Erbitux 与放疗的联用。Erbitux 治疗期间和其后严密监测血清电解质，包括血清镁，钾和钙[见黑框警告和警告和注意事项 (5.6).]。

### 5.3 肺毒性

在临床试验中 4/1570 例 (<0.5%) 接受 Erbitux 患者发生间质性肺疾病 (ILD)，包括 1 例死亡。对肺部症状的急性发作或恶化中断 Erbitux。对确证的 ILD 永久终止 Erbitux。

### 5.4 皮肤毒性

**接受 Erbitux 治疗患者中发生皮肤学毒性，包括痤疮状皮疹，皮肤干燥和开裂，甲沟炎症，感染性后遗症(例如金黄色葡萄球菌败血症，脓肿形成，蜂窝组织炎，睑炎，结膜炎，角膜炎，唇炎)，和多毛症。在临床试验中 1373 例接受 Erbitux 患者中发生 76 - 88%痤疮状皮疹。1 - 17%患者中发生严重痤疮状皮疹。**

痤疮状皮疹通常发生在治疗的头两周内和大多数患者停止治疗后解决，虽然接近半数事件继续超过 28 天。监视接受 Erbitux 患者皮肤学毒性和感染性后遗症。指导患者 Erbitux 治疗期间限制暴露于阳光。[见剂量调整 (2.4).]

### 5.5 Erbitux 与放疗和顺铂联用

尚未确定 Erbitux 与放疗联用和顺铂[cisplatin]的安全性。在有局部晚期 SCCHN 患者单组试验中用 Erbitux，放疗，和顺铂(100 mg/平方米)，观察到死亡和严



重心脏毒性。2/21 例患者死亡，一例是肺炎的结果和一例原因不明。四例患者由于不良事件终止治疗。这些终止中 2 例是由于心脏事件。

#### 5.6 低镁血症和电解质异常

临床试验期间被评价患者中，接受 Erbitux 患者的 55%(199/365)中发生低镁血症和 6 - 17%是严重(NCI CTC 3 和 4 级)。开始用 Erbitux 后数天至数月发生低镁血症的开始和伴电解质异常。Erbitux 治疗期间和完成后至少 8 周定期监测患者低镁血症，低钙血症，和低钾血症。需要时补充电解质。

#### 5.7 表皮生长因子受体(EGFR)表达和反应

因为曾在接近所有 SCCHN 肿瘤样品中检测 EGFR 的表达，纳入头颈部癌临床研究中患者纳入研究前不需要有 EGFR 肿瘤表达的免疫组化证据。

纳入结肠直肠癌临床研究患者要求有免疫组化肿瘤表达 EGFR 的证据。用 DakoCytomation EGFR pharmDx™检测药盒检验主要肿瘤或来自转移转移部位的肿瘤。样品根据表达 EGFR 细胞的百分率和强度(几乎没有/淡，弱-至-中度，和强)评分。缓解率与或阳性细胞百分率或 EGFR 表达强度不相关。

### 6 不良反应

在说明书的其它节内更详细讨论下列不良反应：

- (1) 输注反应[见黑框警告和警告和注意事项(5.1).]
- (2) 心跳呼吸骤停[见黑框警告和警告和注意事项(5.2).]
- (3) 肺毒性[见警告和注意事项(5.3).]
- (4) 皮肤毒性[见警告和注意事项(5.4).]
- (5) 低镁血症和电解质异常[见警告和注意事项 169 (5.6).]

用 Erbitux 最常见不良反应(发生率  $\geq 25\%$ )是皮肤不良反应(包括皮疹，瘙痒，和指甲变化)，头痛，腹泻，和感染。

用 Erbitux 最多的严重不良反应是输注反应，心跳呼吸骤停，皮肤毒性和放射性皮炎，败血症，肾衰，间质性肺病，和肺栓塞。

跨越所有研究，3 - 10%患者因为不良反应终止 Erbitux。

#### 6.1 临床试验经验

因为临床试验是在广泛不同条件下进行，某药临床试验观察到的不良反应率不能与另一药物临床试验中的发生率直接比较而且可能不反映实践中观察到的发生率。

下面数据反映在随机化 3 期(研究 1 和 3)或 2 期(研究 2 和 4)试验在推荐剂量和方案治疗中位时间 7 至 14 周暴露于 Erbitux 的 1373 例结肠直肠癌或 SCCHN 患者[见临床研究(14).]。

**输注反应：**输注反应，跨越研究 15 - 21%患者发生包括发热，畏寒，寒颤，呼吸

困难，支气管痉挛，血管水肿，荨麻疹，高血压，和低血压。2 - 5%患者发生 3 和 4 级输注反应；在 1 例患者中输注反应致死。

**感染：**跨越研究感染发生率变异，范围从 13 - 35%。1 - 4%患者发生败血症。

**肾：**1%结肠直肠癌患者发生肾衰。

头颈部鳞状上皮癌

表 2 包含在研究 1 中对局部或区域晚期 SCCHN 在 420 例接受放疗或单独或与 Erbitux 患者中选定的不良事件。Erbitux 是给予推荐剂量和方案(初始剂量 400 mg/平方米，接着每周 250 mg/平方米)。患者接受中位 8 次输注(范围 1 - 11)。

**表2：在有局部区域性晚期SCCHN患者中选定的不良事件发生率 (≥10%)**

机体系统/应用名词	Erbitux加放疗(n=208)		单独放疗(n=212)	
	1-4级	3和4级	1-4级	3和4级
	患者%			
机体整体				
虚弱	56	4	49	5
发热 <sup>1</sup>	29	1	13	1
头痛	19	<1	8	<1
输注反应 <sup>2</sup>	15	3	2	0
感染	13	1	9	1
畏寒 <sup>1</sup>	16	0	5	0
消化系统				
恶心	49	2	37	2
呕吐	29	2	23	4
腹泻	19	2	13	1
消化不良	14	0	9	1
代谢/营养				
体重减轻	84	11	72	7
脱水	25	6	19	8
丙氨酸转氨酶，高 <sup>3</sup>	43	2	21	1
天冬氨酸转氨酶，高 <sup>3</sup>	38	1	24	1
碱性磷酸酶，高 <sup>3</sup>	33	<1	24	0
呼吸				
咽炎	26	3	19	4
皮肤/附件				
痤疮状皮疹 <sup>4</sup>	87	17	10	1
放射性皮炎	86	23	90	18
用药部位反应	18	0	12	1
瘙痒	16	0	4	0

<sup>1</sup> 还包括报道为输注反应病例。

<sup>2</sup> 输注反应被定义为在临床研究期间任何时间被描述为“变态反应”或“过敏性反应”的任何事件。或发生在给药第一天被描述为“变态反应”，“过敏性反应”，“发热”，“畏寒”，“畏寒和发热”，或“呼吸困难”的任何事件。

<sup>3</sup> 根据实验室测定，不在报道的不良事件，有测试样品的受试者数对Erbitux加放疗组变动为205-206例；对单独放疗组为209-210例。

<sup>4</sup> 痤疮状皮疹被定义为任何事件被描述为“痤疮”，“皮疹”，“斑丘疹”，“脓疱疹”，“干皮肤”，或“剥脱性皮炎”。

研究两组中粘膜炎，口腔炎，和口腔干燥的发生率和严重性相似。

#### **晚期放疗毒性**

Erbix 与放疗联用与单独放疗比较晚期放疗毒性(任何级别)的总发生率较高。下列部位受影响：唾液腺（65%相比 56%），喉(52%相比 36%)，皮下组织(49%相比 45%)，粘膜(48%相比 39%)，食道(44%相比 35%)，皮肤(42%相比 33%)。单独放疗和 the Erbix 加放疗治疗组间 3 或 4 级晚期放疗毒性的发生率相似。

#### **结肠直肠癌**

表 3 包含在研究 3 中 562 例单独接受最佳支持医护(BSC)患者或用 Erbix 单独治疗转移结肠直肠癌选定不良事件。Erbix 被给予推荐剂量和方案(初始剂量 400 mg/平方米，接着每周 250 mg/平方米)。

UnRegistered



表3：用Erbix单药治疗晚期结肠直肠癌1患者被选定发生≥10%的不良时间发生率

机体系统 应用名词	Erbix加BSC (n=288)		单独BSC (n=274)	
	任何级别	3和4级	任何级别	3和4级
	患者%			
皮肤学				
皮疹/脱皮	89	12	16	<1
干皮肤	49	0	11	0
瘙痒	40	2	8	0
其它-皮肤学	27	1	6	1
指甲变化	21	0	4	0
机体整体				
疲乏	89	33	76	26
发热	30	1	18	<1
输注反应 <sup>3</sup>	20	5		
寒颤，畏寒	13	<1	4	0
疼痛				
腹痛	59	14	52	16
其它痛	51	16	34	7
头痛	33	4	11	0
骨痛	15	3	7	2
肺				
呼吸困难	48	16	43	12
咳嗽	29	2	19	1
胃肠道				
便秘	46	4	38	5
腹泻	39	2	20	2
呕吐	37	6	29	6
口腔炎	25	1	10	<1
其它-胃肠道	23	10	18	8
口干	11	0	4	0
感染				
感染无中粒细胞减少	35	13	17	6
神经学				
失眠	30	1	15	1
混乱	15	6	9	2
焦虑	14	2	8	1
抑郁	13	1	6	<1

<sup>1</sup>在Erbix-治疗患者比较用对照患者发生更频的不良反应

<sup>2</sup>不良事件用NCI CTC,版本2.0分级

<sup>3</sup>输注反应被定义为被研究者记录为输注相关的任何事件(畏寒，寒颤，呼吸困难，心动过速，支气管痉挛，胸部紧迫感，水肿，荨麻疹，低血压，脸红，皮疹，高血压，恶心，血管水肿，疼痛，瘙痒，出汗，震颤，发抖，咳嗽，视觉障碍，或其它)。

BSC=最佳支持性医护

在临床试验中 354 例用 Erbix 加依立替康治疗患者最频报道的不良事件是痤疮状皮疹(88%)，虚弱/无力(73%)，腹泻(72%)，和恶心(55%)。最常见 3 - 4 级不良事件包括腹泻(22%)，白细胞减少(17%)，虚弱/无力(16%)，和痤疮状皮疹(14%)。

## 6.2 免疫原性

如同所有治疗性蛋白一样，存在免疫原性的潜能。用或一种双抗原放射免疫分析或一种 ELISA 方法分析对西妥昔单抗的免疫原性反应。由于分析性能和采样时间的限制，未能适当测定接受 Erbix 患者抗体发生的发生率。可评价患者中检出 5%(49/1001) 非-中和抗-西妥昔单抗抗体对 Erbix 的安全性和抗肿瘤活性无明显影响。

抗体形成的发生率是高度依赖于分析的灵敏度和特异性。此外，某个分析观察到抗体阳性的发生率(包括中和抗体)可能受几种因子影响包括分析方法学，采样处置，样品采集时间，同时用药，和所患疾病。由于这些理由，比较对 Erbitux 抗体的发生率与对其它产品抗体发生率可能是误导。

## 7 药物相互作用

进行一项药物相互作用研究，其中 Erbitux 与依立替康联合给药。没有 Erbitux 和依立替康间无任何药代动力学相互作用的证据。

## 8 特殊人群中的使用

### 8.1 妊娠

#### 妊娠类别 C

在妊娠妇女中没有适当和对照良好的 Erbitux 研究。根据动物模型，EGFR 在控制产前发育中有牵连和在发育中胚胎的正常器官形成，增殖，和分化中很重要。已知人类 IgG 跨越胎盘屏障；所以，Erbitux 当给予妊娠妇女可能从母亲传送到正在发育的胎儿，并有致胎儿危害的潜能和。在妊娠期间只有潜在效益正当大于对胎儿潜在风险时才应使用 Erbitux，妊娠食蟹猴在器官形成阶段时(妊娠 20 - 48 天[GD])每周用 0.4 至 4 倍推荐人用剂量的西妥昔单抗处理(根据体表面积)。从处理母兽在 GD 49 在羊水中和在胚胎血清中检测到西妥昔单抗。在子代中无胎兽畸形或未发生其它致畸效应。但是，胚胎致死性显著增加和在剂量接近 1.6 至 4 倍推荐人用西妥昔单抗剂量(根据总体表面积)发生流产。

### 8.3 哺乳母亲

不知道 Erbitux 是否被分泌至人乳汁。IgG 抗体，例如 Erbitux，可能排泄入人乳汁。因为许多药物被排泄入人乳汁和因为哺乳婴儿来自 Erbitux 严重不良反应的潜能，应做出决策是否终止哺乳或终止药物，考虑药物对母亲的重要性。如哺乳中断，根据西妥昔单抗的平均半衰期[见临床药理学(12.3)]，不应早于末次剂量 Erbitux 后 60 天恢复哺乳。

### 8.4 儿童使用

尚未确定 Erbitux 在儿童患者中的安全性和有效性。尚未在儿童人群中研究西妥昔单抗的药代动力学。

### 8.5 老年人使用

在 5 项晚期结肠直肠癌研究中 1062 例患者接受 Erbitux 与依立替康或 Erbitux 单独治疗，其中 363 例患者是 65 岁或以上。这些患者和较年轻患者间未观察到安全性或疗效总体差别。

在有头颈部癌患者中进行 Erbitux 的临床研究未包括足够数量年龄 65 和以上受试者以确定他们的反应是否不同于较年轻受试者。208 例有头颈部癌患者接受 Erbitux 与放疗，其中 45 例患者是 65 岁或以上。

## 10 药物过量

在 1 例患者给予最大单次剂量 Erbitux 是 1000 mg/平方米。这例患者报道无不良事件。

## 11 一般描述

Erbitux(西妥昔单抗)是已知重组,人/小鼠嵌合单克隆抗体特异性地与人表皮生长因子受体(EGFR)的细胞外结构区结合。西妥昔单抗是由一种鼠类抗-EGFR 抗体的 Fv 区与人 IgG1 重和 kappa 轻链恒定区组成和有谨慎分子量 152 kDa。西妥昔单抗是在哺乳动物(鼠类骨髓瘤)细胞培养中生产。

Erbitux 是一种无菌,澄明,无色液体, pH 7.0 至 7.4, 其中可能含小量容易可见,白色,无定形西妥昔单抗微粒。Erbitux 以浓度 2 mg/mL 中或 100 mg (50 mL)或 200 mg (100 mL), 单次用小瓶中供应。西妥昔单抗是在无防腐剂溶液含 8.48 mg/mL 氯化钠, 1.88 mg/mL 磷酸氢二钠七水, 0.41 mg/mL 磷酸二氢钠一水合物, 和注射用水, USP 中制剂化。

## 12 临床药理学

### 12.1 作用机制

表皮生长因子受体(EGFR, HER1, c-ErbB-1)是一种穿越膜糖蛋白,是 I 型受体酪氨酸激酶子家族包括 EGFR, HER2, HER3, 和 HER4。EGFR 是在许多正常上皮组织构成性表达,包括皮肤和毛囊。在许多人类癌也检测到 EGFR 的表达包括头和颈,结肠, 和直肠癌。

西妥昔单抗与正常和肿瘤细胞二者上的 EGFR 特异性结合,并竞争性抑制表皮生长因子(EGF)和其它配基,例如转化生长因子- $\alpha$ 的结合。在体外分析和体内动物研究曾显示西妥昔单抗与 EGFR 的结合阻断磷酸化和受体相关激酶的激活,导致细胞生长的抑制,诱导凋亡,和减低基质金属蛋白酶和血管内皮生长因子生成。通过 EGFR 信号传导导致野生型 KRAS 蛋白的激活。但是,在有激活 KRAS 体细胞突变细胞内,突变 KRAS 蛋白继续有活性和似乎独立于 EGFR 调节。

在体外,西妥昔单抗可介导对某些人类肿瘤类型抗体-依赖细胞内细胞毒性(ADCC)。在体外试验和体内动物研究曾显示西妥昔单抗抑制表达 EGFR 肿瘤细胞生长和生存。在缺乏 EGFR 表达人类肿瘤移植中未观察到西妥昔单抗的抗肿瘤效应。在小鼠人类肿瘤移植模型中,西妥昔单抗加入至放疗或伊立替康[irinotecan]与单独放疗或化疗比较导致抗肿瘤效应的增加。

### 12.3 药代动力学

Erbitux 作为单独治疗或与同时化疗或放疗联合给药表现为非药代动力学。浓度时间曲线下面积(AUC)的增加大于剂量正比例方式,而当剂量从 20 增加至 200 mg/平方米,西妥昔单抗的清除率从 0.08 减低至 0.02 L/h/平方米,和在剂量>200 mg/平方米,表现为平坦。西妥昔单抗的分布容积似乎独立于剂量和接近血管空间 2-3 L/平方米。

推荐给药方案后(400 mg/平方米初始剂量;每周剂量 250 mg/平方米每周),第三次每周输注后西妥昔单抗浓度达到稳态水平分别有平均峰和谷浓度跨越研究

范围从 168 至 235 和 41 至 85  $\mu\text{g/mL}$ 。西妥昔单抗的平均半衰期为接近 112 小时(范围 63 - 230 小时)。SCCHN 和结肠直肠癌患者中西妥昔单抗的药代动力学相似。

根据群体药代动力学分析，女性结肠直肠癌患者比男性患者有西妥昔单抗较低 25%内在清除率。定性相似，但在 SCCHN 患者中观察到西妥昔单抗清除率的较小性别差异。清除率的性别差异不需要任何给药的改变因为安全性图形相似。

### 13 非临床毒理学

#### 13.1 癌发生，突变发生，生育力受损

未进行长期动物研究为试验西妥昔单抗致癌潜能，和沙门氏菌，大肠杆菌(Ames)试验或在体内大鼠微核试验中观察到西妥昔单抗无致突变发生或染色体断裂潜能。雌性食蟹猴接受每周剂量 0.4 至 4 倍西妥昔单抗人剂量(根据总体表面积)月经周期受损。西妥昔单抗-处理动物与对照动物比较表现出不规则或缺乏周期发生率增加。在西妥昔单抗治疗的第 25 周最早注意到这些效应和继续直至恢复期第 6 周。在这个相同研究中，当与对照雄性猴比较时，西妥昔单抗治疗对测定的雄性生育力参数无影响(即，血清睾丸酮水平和精子计数，活力，和运动分析)。不知道西妥昔单抗是否可损伤人类生育力。

#### 13.2 动物药理学和/或毒理学

在食蟹猴中，西妥昔单抗，当给予在剂量接近 0.4 至 4 倍于每周人暴露(根据总体表面积)，导致皮肤学发现，包括注射部位炎症和外皮的脱皮。在最高剂量水平，鼻腔，食道，和舌的上皮粘膜相似地受影响，和肾小管上皮发生退行性变化。在最高剂量水平接近 13 周处理后开始观察到 50% (5/10)动物由于败血症的死亡。

### 14 临床研究

#### 14.1 头颈部鳞状上皮癌(SCCHN)

研究 1 是一项 424 例有局部或区域晚期 SCCHN 患者的随机化，多中心，对照试验。有口咽，下咽部，或喉的 SCCHN 的 III/IV 期患者无既往治疗被随机化(1:1)至接受或 Erbitux 加放疗或单独放疗。分层因子为 Karnofsky 体力状态(60 - 80 相比 90 - 100)，淋巴结状态(N0 相比 N+)，肿瘤期(用美国联合委员会 1998 年对癌症分期标准 T1 - 3 相比 T4)，和放疗剂量分次(同时加量[concomitant boost]相比每天 1 次相比煤田次)。给予放疗共 6 - 7 周，每天 1 次，每天 2 次，或 concomitant boost。放疗开始前 1 周给予 Erbitux 400 mg/平方米初始剂量，接着在放疗期间(6 - 7 周)每次放疗前 1 小时每周 250 mg/平方米。

424 例随机化患者，中位年龄为 57 岁，80%是男性，83%为高加索人，和 90%有基线 Karnofsky 体力状态 $\geq 80$ 。其中 258 例患者在美国各处纳入(61%)。60%患者有口咽部，25%喉部，和 15%下咽部原发肿瘤；28%有 AJCC T4 肿瘤期。54%患者接受放疗与同时加量[concomitant boost]，26%接受每天 1 次方案，和 18%每天 2 次方案。

这个试验主要测量结局是局部区域控制时间。还评估总生存。表 4 中展示结果。

**表4：研究1：局部区域晚期SCCHN中临床疗效**

	<b>Erbix + 放疗 (n=211)</b>	<b>单独放疗 (n=213)</b>	<b>风险比 (95% CI<sup>a</sup>)</b>	<b>分层 Log-rank p-值</b>
<b>局部区域对照</b>				
<b>中位时间(月)</b>	<b>24.4</b>	<b>14.9</b>	<b>0.68 (0.52–0.89)</b>	<b>0.005</b>
<b>总生存</b>				
<b>中位时间(月)</b>	<b>49.0</b>	<b>29.3</b>	<b>0.74 (0.57–0.97)</b>	<b>0.03</b>

<sup>a</sup> CI = 可信区间

研究 2 是 103 例复发或转移 SCCHN 患者中的一项单组，多中心临床试验。所有患者有基于铂化疗方案 30 天内疾病进展记录。患者在第 1 天接受 20-mg 试验剂量的 Erbitux，接着 400-mg/平方米初始剂量，和 250 mg/平方米每周 1 次直至疾病进展或不能接受的毒性。

中位年龄为 57 岁，82%是男性，100%高加索人，和 62%有 Karnofsky 体力状态  $\geq 80$ 。

客观缓解率为 13%(95%可信区间 7% - 21%)。缓解中位时间为 5.8 个月(范围 1.2 - 5.8 个月)。

#### 14.2 结肠直肠癌

##### ***Erbitux 在 EGFR-表达，复发性，转移结肠直肠癌的临床试验***

研究 3 是一项在 572 例有 EGFR-表达，既往治疗过，复发，转移结肠直肠癌(mCRC)患者中进行的多中心，开放，随机化，临床试验。患者被随机化(1:1)至接受或 Erbitux 加最佳支持医护(BSC)或单独 BSC。Erbitux 被给予 400-mg/平方米初始剂量，接着每周 250 mg/平方米直至疾病进展或不能接受的毒性。

其中 572 例随机化患者，中位年龄为 63 岁，64%是男性，89%是高加索人，和 77%有基线 ECOG 体力状态 0 - 1。所有患者是曾接受和用既往治疗包括一种含依立替康-方案和一种含奥沙利铂方案进展。

研究主要测量的结局是总生存。图 1 展示结果。



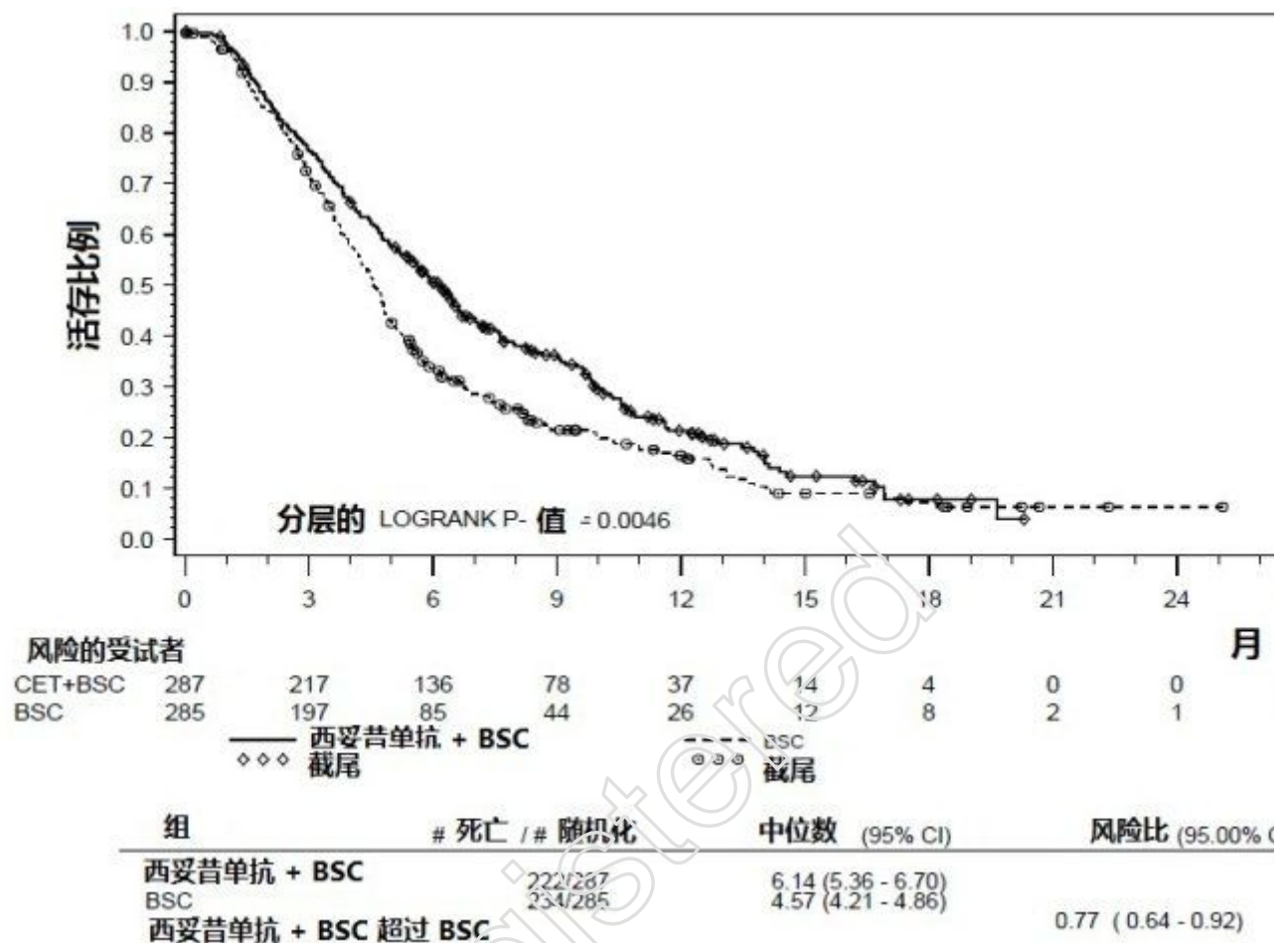


图 1：转移结肠直肠癌患者中总生存的 Kaplan Meier 曲线

研究 4 是在 329 例有 EGFR-表达复发 mCRC 患者中进行的一项多中心，临床试验。患者被随机化(2:1)至接受或 Erbitux 加依立替康(218 例患者)或 Erbitux 单独治疗(111 例患者)。Erbitux 被给予 400-mg/平方米初始剂量，接着每周 250 mg/平方米直至疾病进展或不可耐受毒性。在 Erbitux 加依立替康组，依立替康被加入至 Erbitux 对依立替康用如同患者既往失败相同剂量和方案。可接受的依立替康方案为每 3 周 350 mg/平方米，每 2 周 180 mg/平方米，或每周 125 mg/平方米乘上每 6 周四剂。329 例患者中，中位年龄为 59 岁，63%为男性，98%为高加索人，和 88%有基线 Karnofsky 体力状态 $\geq 80$ 。接近 2/3 患者既往奥沙利铂治疗失败。

Erbitux 加依立替康或单独治疗 Erbitux 的疗效，所有随机化患者和在两项预先指定子人群：依立替康难治患者，和依立替康和奥沙利铂失败中根据持久客观缓解评价。在接受 Erbitux 加依立替康患者，客观缓解率是 23%(95%可信区间 18% - 29%)，中位缓解时间为 5.7 个月，和至进展中位时间为 4.1 个月。在接受单独治疗 Erbitux 患者中，客观缓解率为 11%(95%可信区间 6% - 18%)，中位缓解时间为 4.2 个月，和至进展中位时间是 1.5 个月。在研究的联合用药组和单药治疗组预先定义子组中观察到缓解率都相似。

### 在有 mCRC 含 KRAS 突变患者中抗-EGFR 单克隆抗体缺乏疗效

在表 5 中展示跨越 7 项随机化临床试验的回顾性分析提示抗-EGFR 单克隆抗体对有 mCRC 含 KRAS 突变患者治疗无疗效。在这些试验中，患者接受标准医护(即，BSC 或化疗)和被随机化至接受或一种抗-EGFR 抗体(西妥昔单抗或帕尼单抗 [panitumumab])或无添加治疗。在所有研究中，用检测密码子 12 或 13 中 KRAS 突变研究性试验。被评估研究人群对 KRAS 状态百分率范围从 23%至 92%。[见临床药理学(12.1).]

**表5：纳入随机化临床试验中有mCRC含KRAS突变患者子组治疗效应的回顾性分析**

人群 (n: ITT1)	治疗	有KRAS结果患者 数(% ITT)	有KRAS突变患者 数(mAb <sup>2</sup> /对照)	MAb对终点影响：KRAS突
一线治疗mCRC (1198)	FOLFIRI ± Erbixux	540 (45%)	105/87	PFS <sup>3</sup> : 无差别 OS <sup>2</sup> : 无差别 ORR <sup>2</sup> : 减低
一线治疗mCRC (337)	FOLFOX-4 ± Erbixux	233 (69%)	52/47	ORR: 减低 PFS: 减低 OS: 无差别
一线治疗mCRC (1053)	基于奥沙利铂或 伊立替康化疗，贝 伐单抗±帕尼单抗	奥沙利铂 664(81%)	135/125	PFS: 减低 OS: 无差别 ORR: 增加
		伊立替康 261 (87%)	47/39	ORR: 减低 PFS: 减低 OS: 减低
一线治疗mCRC (736)	贝伐单抗，卡培他 滨，奥沙利铂 ± Erbixux	528 (72%)	98/108	PFS: 减低 OS: 减低 ORR: 减低
二线治疗mCRC (1298)	伊立替康 ± Erbixux	300 (23%)	49/59	OS: 减低 PFS: 无差别 ORR: 增加
研究 <sup>3</sup> 三线治疗 mCRC(572)	BSC ± Erbixux	394 (69%)	81/83	OS: 无差别 PFS: 无差别 ORR: 增加
三线治疗mCRC (463)	BSC ± 帕尼单抗	427 (92%)	84/100	PFS: 无差别 OS: 无差别 ORR: 无差别

<sup>1</sup> ITT: 意向治疗. 卡培他滨[capecitabine]; 贝伐单抗[bevacizumab]

<sup>2</sup> mAb: EGFR单克隆抗体; PF: 无进展生存; ORR: 总缓解率; OS: 总生存。

<sup>3</sup> 来自主要疗效终点的结果为红色。mAb组比对照组中如存在数字上较小结果给定终点被指定为“低”和如存在数字上较高结果为“增加”。

### 16 如何供应/贮藏和处置

Erbixux® (西妥昔单抗)在浓度 2 mg/mL 为 100 mg/50 mL，单次用小瓶或 200 mg/100 mL，单次用小瓶供应，为无菌，无防腐剂，可注射液体。

NDC 66733-948-23 100 mg/50 mL, 单次用小瓶, 各个包装在一盒内。

NDC 66733-958-23 200 mg/100 mL, , 单次用小瓶, 各包装在一盒内。

小瓶贮存在冰箱在 2° C 至 8° C (36° F 至 46° F)。不要冻结。在 0° C 或更低温度增加颗粒形成。产品不含防腐剂。在输注容器内的 Erbitux 制备物在 2° C 至 8° C (36° F 至 46° F) 是化学上和物理上稳定直至 12 小时和控制室温 (20° C 至 25° C; 68° F 至 77° F) 至 8 小时。在控制温度下或在 2° C 至 8° C 12 小时后遗弃输注容器内任何残留。遗弃小瓶中未使用部分。

UnRegistered