

Vectibix®(帕尼单抗[panitumumab])使用说明书 2011 年修改版
为静脉输注溶液
美国初始批准：2006 年；公司：Amgen 公司

修改说明书历史：09/27/2006 批准；11/06/2007 补充；06/23/2008 补充；
07/17/2009 补充；2011 年修改

译自：http://pi.amgen.com/united_states/vectibix/vectibix_pi.pdf

处方资料的重点

这些重点不包括安全和有效使用 Vectibix 所需的所有资料。请参阅下文
Vectibix 完整处方资料。

警告：皮肤学毒性和输注反应

对完整黑框警告见完整处方资料。

- 在89%患者中报道皮肤学毒性而接受单药治疗12%患者是严重。(2.1, 5.1, 6.1)
- 接近1%患者严重输注反应。上市后经验曾发生致命性输注反应。(2.1, 5.2, 6.1, 6.3)

近期主要变更----- 红色表示修改

黑框警告 05/2010

剂量和给药方法：推荐剂量和剂量调整(2.1) 05/2010

警告和注意事项：皮肤学毒性(5.1) 03/2011

警告和注意事项：输注反应(5.2) 05/2010

警告和注意事项：眼毒性(5.7) 03/2011

适应证和用途

(1) Vectibix 是一种表皮生长因子受体拮抗剂适用于单药治疗用或氟嘧啶[fluoropyrimidine]，奥沙利铂[oxaliplatin]，和伊立替康[irinotecan]化疗方案后疾病进展的转移结肠癌。批准是根据无进展生存；没有资料证实用 Vectibix 改善疾病相关症状或增加生存。(1)

(2) 转移结肠癌试验的回顾性子组分析对在密码子 12 或 13 内有 KRAS 突变肿瘤患者未曾显示治疗效益，有这些突变结肠直肠癌的治疗不建议使用 Vectibix。
(1, 12.1, 14)

剂量和给药方法

(1) 每 14 天给予 6 mg/kg，60 分钟静脉输注(≤ 1000 mg)或 90 分钟(> 1000 mg)。
(2)

(2) 输注反应：对轻度反应减慢输注速率 50%；对严重输注反应终止输注。依赖于反应的严重性和/或持久性，永远终止 Vectibix。(2.1)

(3) 皮肤学毒性：对严重或不能耐受毒性不给药；如毒性改善可用半量恢复。
(2.1)

剂型和规格

(1) 单次使用小瓶(20 mg/mL)：100 mg/5 mL，200 mg/10 mL，400 mg/20 mL(3)

禁忌证

无(4)

警告和注意事项

(1) 皮肤学毒性：不用或终止 Vectibix 和监视严重皮肤学毒性患者炎症或感染后遗症。限制暴露阳光。(5.1, 5.6)

(2) 输注反应：对严重输注反应停止输注。(5.2)

(3) 与化疗联用增加毒性：Vectibix 不适用与化疗联用。(5.3)

(4) 肺纤维化：在发生间质性肺疾病，肺炎，或肺浸润患者中终止 Vectibix。(5.4)

(5) 电解质耗竭/监视：Vectibix 治疗期间和完成后共 8 周监测电解质和开始适当治疗。(5.5)

(6) 眼毒性：监查角膜炎或溃疡性角膜炎的证据。对急性或恶化角膜炎中断或终止 Vectibix。(5.7)

不良反应

最常见不良反应($\geq 20\%$)是皮肤毒性(即，红斑，痤疮样皮炎，瘙痒，表皮剥脱，皮疹，和裂纹)，甲沟炎，低镁血症，疲乏，腹痛，腹泻，便秘。(6)

为报告怀疑不良反应，联系 Amgen Inc 公司电话 1-800-77-AMGEN (1-800-772-6436)或 FDA 电话 1-800-FDA-1088 或 www.fda.gov/medwatch。

特殊人群中的使用

(1) 妊娠：根据动物资料，可能致胎儿危害。(8.1)鼓励医生将妊娠患者纳入 Amgen 公司妊娠监察计划通过电话 1-800-772-6436 (1-800-77-AMGEN)。(8.1)

(2) 哺乳母亲：终止哺乳或终止药物，考虑药物对母亲的重要性。(8.3)

完整处方资料

警告：皮肤学毒性和输注反应

皮肤学毒性：接受Vectibix单药治疗89%患者发生皮肤学毒性而12%患者中是严重(NCI-CTC 3级和高)。[见剂量和给药方法(2.1)，警告和注意事项(5.1)，和不良反应(6.1)]。

输注反应：接近1%患者发生严重输注反应。上市后经验中发生致命性输注反应[见剂量和给药方法(2.1)，警告和注意事项(5.2)，和不良反应(6.1, 6.3)]。

1 适应证和用途

Vectibix 是适用作为单药为治疗对或含氟嘧啶-，奥沙利铂-，和伊立替康-化疗方案后疾病进展的表皮生长因子受体(EGFR)-表达，转移结肠癌(mCRC)[见临床研究(14)]。

Vectibix 作为单药为治疗 EGFR-表达，转移结肠癌的有效性是根据无进展生存[见临床研究(14)]。当前，没有资料证实用 Vectibix 改善疾病相关症状或增加生存。

转移结肠癌试验的回顾性子组分析未曾显示 Vectibix 在肿瘤密码子 12 或 13 内有 KRAS 突变患者中有治疗效应。不建议使用 Vectibix 为治疗有这些突变的结肠直肠癌。[见临床研究(14)和临床药理学(12.1)]。

2 剂量和给药方法

2.1 推荐剂量和调整剂量

Vectibix 的推荐剂量是 6 mg/kg，历时 60 分钟静脉输注给药，每 14 天。剂量高于 1000 mg 应 90 分钟给药[见剂量和给药方法(2.2)]。

Vectibix 输注期间应可获得治疗严重输注反应的适当医疗资源。

对输注反应的调整剂量[见黑框警告，警告和注意事项(5.2)和不良反应(6.1)，(6.3)]

对该输注期间输注反应，在经受轻或中度(1 或 2 级)患者减低输注速率 50%。经受严重输注反应患者终止输注。依赖于反应的严重性和/或持久性，永远终止 Vectibix。

对皮肤学毒性调整剂量[见黑框警告，警告和注意事项(5.2)和不良反应(6.1)]

(1) 对 3 级或更高皮肤学毒性或被认为不能耐受不用 Vectibix。如 ≤2 级在 1 个月内毒性不改善，永远终止 Vectibix。

(2) 如皮肤学毒性改善至 ≤2 级，和不用不超过两剂 Vectibix 患者症状性改善，可以在原剂量的 50%恢复治疗。

如毒性复发，永远终止 Vectibix。如毒性不复发，随后 Vectibix 的剂量可以按原先剂量的 25%增量增加直至达到推荐剂量 6 mg/kg。

2.2 配制和给药

不要静脉推注或丸注给予 Vectibix。

配制

用无菌术配制输注溶液如下：

(1) 非肠道给药产品在给药前应肉眼观测有无颗粒物质和变色。尽管 Vectibix 应是无色，溶液可能含小量可见半透明至白色，无定形蛋白质，帕尼单抗微粒(将被过滤取出，见下文)。不要摇振。如观察到 Vectibix 变色不要给予。

(2) 为剂量 6 mg/kg 抽吸需要量的 Vectibix。

(3) 用 0.9%氯化钠注射液，USP 稀释至总体积 100 mL。高于 1000 mg 剂量应用 0.9%氯化钠注射液，USP 稀释至 150 mL。最终浓度不要超过 10 mg/mL。

(4) 轻轻倒置混匀稀释溶液。不要摇振。

给药

(1) 用低蛋白结合 0.2 μm 或 0.22 μm 在线滤器给药。

(2) 必须通过输注泵给予 Vectibix。

1) 给予 Vectibix 前和后用 0.9%氯化钠注射液，USP 冲洗输注线，避免与其它药品或静脉溶液混合。不要将 Vectibix 与混合，或其它药品混合输注给药。含

帕尼单抗溶液内不要加入其它药物。

2) 通过外周静脉线或留置导管历时 60 分钟输注。剂量高于 1000 mg 输注历时 90 分钟。

如贮存在室温，配制 6 小时内使用稀释好的 Vectibix 输注溶液，或如贮存在 2° 至 8° C (36° 至 46° F) 在 24 小时内。不要冻结。

遗弃剩余在小瓶内任何未使用部分。

3 剂型和规格

100mg 帕尼单抗在 5 mL (20 mg/mL) 单次使用小瓶。

200mg 帕尼单抗在 10 mL (20 mg/mL) 单次使用小瓶。

400mg 帕尼单抗在 20 mL (20 mg/mL) 单次使用小瓶。

4 禁忌证

无

5 警告和注意事项

5.1 皮肤学毒性

在研究 1 中，有 mCRC 接受 Vectibix 患者中 90% 患者发生皮肤学毒性并且 16% 是严重 (NCI-CTC 3 级和更高)。临床表现包括，但不限于，痤疮样皮炎，瘙痒，红斑，皮疹，皮肤剥脱，甲沟炎，干皮肤，和皮肤裂纹。

严重皮肤学毒性的发展，随后感染并发症，包括败血症，败血症死亡，坏死性筋膜炎，和报道需要切开和引流的脓肿。对严重或危及生命皮肤学毒性不用 Vectibix。[见黑框警告，不良反应 (6.1)，和剂量和给药方法 (2.1)]。

5.2 输注反应

在研究 1 中，经受输注反应 4% 患者和 1% 患者中这些反应被分级为严重 (NCI-CTC 3 - 4 级)。

Vectibix 给药后可能发生输注反应，表现为过敏样反应，支气管痉挛，和低血压[见黑框警告和不良反应 (6.1, 6.3)]。在临床研究中，用 Vectibix 给药在接近 1% 患者中发生严重输注反应。在上市后经验中发生致命性输注反应。对严重输注反应终止输注[见剂量和给药方法 (2.1)]。

5.3 用联合化疗增加毒性

Vectibix 不适于与化疗联用。在研究 2 的一项中期分析中，添加 Vectibix 至贝伐单抗 [bevacizumab] 和化疗联用导致总生存减低和 NCI-CTC 3 - 5 级 (87% 相比 72%) 不良反应的发生率减低 [见临床研究 (14)]。Vectibix-治疗患者 NCI-CTC 3 - 4 级不良药物反应发生较高率包括皮疹/痤疮样皮炎 (26% 相比 1%)，腹泻 (23% 相比 12%)，脱水 (16% 相比 5%)，主要地发生在有腹泻，低钾血症 (10% 相比 4%)，口腔炎/粘膜炎 (4% 相比 <1%)，和低镁血症 (4% 相比 0) 患者。Vectibix-治疗患者

(7%相比 4%)中 NCI-CTC 3-5 级肺栓塞发生较高率和包括三例(< 1%) Vectibix-治疗患者中致死事件。

作为经受毒性的结果，患者随机化至 Vectibix，贝伐单抗，和化疗在研究头 24 周期间，比随机化至贝伐单抗和化疗患者接受较低相对平均剂量强度的各种化疗药物(奥沙利铂，伊立替康，推注 5-FU，和/或输注 5-FU)。

在一项单组研究中 19 例患者接受 Vectibix 与 IFL(注为依立替康[irinotecan]，氟尿嘧啶[Fluorouracil]和甲酰四氢叶酸[Leucovorin]的缩写，后文也被缩写为 FOLFIRI)联用，NCI-CTC 3 - 4 级腹泻的发生率为 58%；此外，一例患者中发生 5 级腹泻。在一项单组研究中 24 例患者接受 Vectibix 加 FOLFIRI, the incidence of NCI-CTC 3 级腹泻是 25%。

5.4 肺纤维化

在 Vectibix 临床研究中小于 1%(2/1467)被纳入患者中发生肺纤维化。在下述初始致死率后，从临床研究排除有间质性肺炎，肺纤维化史，间质性肺炎，或肺纤维化证据患者。所以，不能确定一个一般人群估计风险可能包括这类患者。

一例患有特发性肺纤维化患者接受 Vectibix 与化疗联用发生和四剂 Vectibix 后肺纤维化恶化后导致死亡。第二例特征是初始给药后咳嗽和哮喘 8 天，第七剂当天劳累性呼吸困难，症状持续和 Vectibix 用作单药治疗的第 11 剂后有 CT 肺纤维化的证据。另外一例患者在 Vectibix 与化疗联用 23 剂后死于不确定病源的双侧肺浸润有缺氧。发生间质性肺疾病，肺炎，或肺浸润患者中永远终止 Vectibix 治疗。

5.5 电解质耗竭/监视

在研究 1 中，在 Vectibix 组中中位镁水平减低至 0.1 mmol/L；低镁血症 (NCI-CTC 3 或 4 级) 2% 患者存在需要口服或静脉电解质充实。开始用 Vectibix 后第 6 周或更长发生低镁血症。有些患者发生低镁血症和低钙血症二者。Vectibix 治疗期间和完成后 8 周应定期监测患者的电解质。开始适当治疗如需要，如，口服或静脉电解质充实。

5.6 光敏性

暴露于阳光可加重皮肤学毒性。建议患者当接受 Vectibix 时用防晒霜和戴帽子和限制阳光暴露。

5.7 眼毒性

使用 Vectibix 曾报道角膜炎和溃疡性角膜炎，已知的对角膜穿孔风险。监查角膜炎或溃疡性角膜炎的证据。对急性或恶化角膜炎中断或终止 Vectibix 治疗。

5.8 EGF 受体测试

为选择适宜用 Vectibix 治疗诺华需要检测 EGFR 蛋白表达，因为这些是只有被研究患者而对他们曾显示效益[见适应证和用途 (1) 和临床研究 (14)]。纳入在研究 1 中结肠直肠癌患者要求有用 Dako EGFR pharmDx® 测试药盒免疫组化 EGFR 表达

的证据。

应由已证实正在精通利用特殊技术的实验室进行评估对 EGFR 表达。不适当的分析性能，包括使用不是最优的固定组织，未能使用特异性试剂，偏离特异性分析指导，和未能包括确证分析的适当对照，可能导致不可靠的结果。为鉴定患者用 Vectibix 治疗的合格性和对分析性能的完整指导说明。可参考 Dako EGFR pharmDx®测试药盒或被 FDA 批准的其它测试药盒的包装插件说明书。

6 不良反应

在说明书的其它节内更详细讨论以下不良反应：

- (1) 皮肤学毒性[见黑框警告, 和警告和注意事项 (5.1)]
- (2) 输注反应[见黑框警告, 和警告和注意事项 (5.2)]
- (3) 用联合化疗增加毒性[见警告和注意事项 (5.3)]
- (4) 肺纤维化[见警告和注意事项 (5.4)]
- (5) 电解质耗竭/监视 [见警告和注意事项 (5.5)]
- (6) 光敏性[见警告和注意事项 (5.6)]

Vectibix 的最常见不良事件是有不同表现的皮肤皮疹，低镁血症，甲沟炎，疲乏，腹痛，腹痛，和腹泻，包括腹泻导致脱水。

Vectibix 的最严重不良事件是肺纤维化，肺栓塞，严重皮肤学毒性并发感染后遗症和败血症死亡，输注反应，腹痛，低镁血症，腹痛，呕吐，和便秘。不良反应需要终止 Vectibix 是输注反应，严重皮肤毒性，甲沟炎，和肺纤维化。

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。但是来自临床研究不良反应资料的确提供鉴定不良事件出现与使用药物相关的基础和接近的发生率。

来自 15 项临床试验得到的安全性资料其中 1467 例患者接受 Vectibix; 其中 1293 例接受 Vectibix 单药治疗和 174 例接受 Vectibix 与化疗联用[见警告和注意事项 (5.3)]。

在表 1 中和下面其它节中描述的数据，除了注明，反映暴露于 Vectibix 给予单药在推荐剂量和计划(每 2 周 6 mg/kg) 在 229 例 mCRC 纳入在研究 1 中患者，一项随机化，对照试验。剂量的中位数是 5(范围：1 至 26 剂量)，和 71%患者接受 8 或更少剂。人群有中位年龄 62 岁(范围：27 至 82 岁)，63%是男性，和 99%是白种人与 < 1%黑种人，< 1%西班牙裔，和 0%其它。

表1.发生 ≥ 5%患者有组间差别≥ 5%每-患者不良反应的发生率(研究1)

	用Vectibix治疗加BSC 治疗患者(n = 229)		单独最佳支持医护 (BSC)(n = 234)	
	级别			
机体系统	所有级别 (%)	3-4级 (%)	所有级别 (%)	3-4级 (%)
机体整体				
疲乏	26	4	15	3
一般恶化	11	8	4	3
消化				
腹痛	25	7	17	5
腹痛	23	1	16	< 1
腹泻	21	2	11	0
便秘	21	3	9	1
呕吐	19	2	12	1
口腔炎	7	0	1	0
粘膜炎症	6	< 1	1	0
代谢/营养				
低镁血症(实验室)	38	4	2	0
周边水肿	12	1	5	< 1
呼吸				
咳嗽	14	< 1	7	0
皮肤/附件				
所有皮肤/外皮毒性	90	16	9	0
皮肤	90	14	6	0
红斑	65	5	1	0
痤疮样皮炎	57	7	1	0
瘙痒	57	2	2	0
指甲	29	2	0	0
甲沟炎	25	2	0	0
皮肤剥脱	25	2	0	0
皮疹	22	1	1	0
皮肤裂纹	20	1	< 1	0
眼	15	< 1	2	0
痤疮	13	1	0	0
干皮肤	10	0	0	0
其它指甲疾患	9	0	0	0
毛发	9	0	1	0
眼睫毛生长	6	0	0	0

*为分级毒性用NCI-CTC的版本。皮肤毒性被编码根据NCI-CTCAE, 版本3.0的修饰版。

皮肤学, 粘膜, 和眼毒性

在研究1中, 皮肤学毒性发生在90%接受Vectibix患者。在16%患者中皮肤毒性是严重(NCI-CTC 3级和更高)。15%患者中发生眼毒性和包括, 但不限于, 结膜炎(4%), 眼充血(3%), 流泪增加(2%), 和眼/眼睑刺激(1%)。报道口腔炎(7%)和口粘膜炎症(6%)。一例患者经受粘膜炎症 NCI-CTC 3级事件。甲沟炎的发生率为25%和2%患者中是严重。在9%患者中发生指甲疾患[见警告和注意事项(5.1)]。

发生皮肤学, 指甲, 或眼毒性中位时间是首次剂量Vectibix后14天; 至最严重皮肤/眼毒性中位时间是首次剂量Vectibix后15天; 和至解决中位时间是末次

剂量 Vectibix 后 84 天。在 11% Vectibix-治疗患者中严重毒性 必须中断剂量[见剂量和给药方法(2.1)]。

发生严重皮肤学毒性，感染并发症随后报道包括败血症，败血症死亡，和脓肿需要切除和引流。

输注反应

输注毒性被定义为输注的 24 小时内任何事件临床研究期间被描述为过敏反应或过敏样反应，或发生在给药第一天被描述为过敏反应，过敏样反应，发热，畏寒，或呼吸困难的任何事件。Vectibix 输注开始前 30 分钟内和完成时测量生命征象和体温。在临床试验中预先用药没有被标准化。因此，不知道使用预防给药预防首次或随后输注毒性的发作。跨越几项 Vectibix 单药治疗的临床试验，3%(43/1336 例)经受输注反应中接近 1%(6/1336 例)是严重(NCI-CTC 3 - 4 级)。一例患者因严重输注反应被永远终止 Vectibix[见剂量和给药方法(2.1)]。

6.2 免疫原性

如同所有治疗性蛋白，存在免疫原性的潜能。为检测抗-帕尼单抗抗体曾用两种不同筛选免疫分析 Vectibix 的免疫原性：一种酸解离桥酶联免疫吸附试验(ELISA) (检测高亲和力抗体)和一种 Biacore®生物感受器免疫分析(检测高和低亲和力两种抗体)。对帕尼单抗结合抗体的发生率(除外给药前和短暂阳性患者)，当用酸解离 ELISA 检测为 3/613 例(< 1%)和用 Biacore® 分析检测为 28/613 例(4.6%)。

对筛选免疫分析血清检测阳性患者，进行一种体外生物学分析检测中和抗体。除外给药前和短暂阳性患者，10/613 例患者(1.6%)有给药前样品和 3/356 例(0.8%)患者有随访样品检出中和抗体阳性。

没有发现用筛选免疫分析发生对帕尼单抗抗体和未发生患者间药代动力学图形或毒性图形改变的证据。

抗体形成的发生率高度依赖于分析灵敏度 and 特异性。此外，在某种分析中观察到抗体阳性的发生率(包括中和抗体)可能受几种因素影响，包括分析方法学，样品处理，采样时间，同时用药和所患疾病。因为这些原因，比较对帕尼单抗抗体的发生率与对其它产品抗体的发生率可能是误导。

6.3 上市后经验

下面是帕尼单抗批准后使用期间曾鉴定不良反应。因为这些反应被报道人群大小不确定，并非总能可靠估算其频数或确定与药物暴露因果关系。

皮肤和皮下组织疾患：血管水肿[见黑框警告，剂量和给药方法(2.1)，和警告和注意事项(5.2)]

皮肤和皮下组织疾患：皮肤坏死

免疫系统疾患：过敏样反应[见黑框警告，剂量和给药方法(2.1)，和警告和注意事项(5.2)]

眼疾患：角膜炎/溃疡性角膜炎[见警告和注意事项(5.7)]

7 药物相互作用

未曾用 Vectibix 进行正式药物-药物相互作用研究。

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 Vectibix 的研究。在处理食蟹猴的生殖研究中，用 1.25 至 5 倍推荐人类剂量帕尼单抗导致显著胚胎致死率和流产；但是，在子代中未注意到有其它致畸胎的证据[见生育和发育毒性(13.3)]。妊娠期间只有如潜在效益合理地大于对胎儿潜在风险才应使用 Vectibix。

根据动物模型，EGFR 涉及产前胎儿发育和可能对正在发育中胚胎的正常器官形成，增殖和分化很重要。已知人 IgG 跨越胎盘屏障；所以，帕尼单抗可能从母亲转运至正在发育中的胎儿，而当给予妊娠妇女有致胎儿危害的潜能。

鼓励在 Vectibix 治疗期间成为妊娠妇女纳入 Amgen 公司的妊娠监察计划。患者或其医生应电话 1-800-772-6436 (1-800-77-AMGEN) 纳入。

8.3 哺乳母亲

不知道帕尼单抗是否被排泄至人乳；然而，人 IgG 被排泄至人乳。发表的资料提示母乳喂养时抗体不大量进入新生儿和婴儿循环。因为许多药物排泄致人乳和因为哺乳婴儿来自 Vectibix 严重不良反应潜在可能，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。如哺乳被中断，根据帕尼单抗均数半衰期，不应早于在末次剂量 Vectibix 两个月前恢复哺乳[见临床药理学(12.3)]。

8.4 儿童使用

尚未确定 Vectibix 在患儿中的安全性和有效性。尚未在儿童患者中研究 Vectibix 药代动力学图形。

8.5 老年人使用

在研究 1 中 229 例接受 Vectibix mCRC 患者其中 96 例(42%)是 ≥65 岁。尽管临床研究未包括足够数量老年患者以确定他们的反应是否不同于较年轻患者。老年患者和较年轻患者间 Vectibix 的安全性和有效性无明显差别。

10 药物过量

剂量接近推荐剂量的两倍(12 mg/kg)导致皮肤毒性，腹泻，脱水，和疲乏的不良反应。

11 一般描述

Vectibix(帕尼单抗)是一种重组，人类 IgG2 kappa 单克隆抗体，特异性结合至人表皮生长因子受体(EGFR)。帕尼单抗有接近分子量 147 kDa。帕尼单抗在在遗传工程化哺乳动物(中国仓鼠卵巢)细胞中生产。

Vectibix 是一种无菌，无色，pH 5.6 至 6.0 液体为静脉(IV)输注，可能含小量

可见半透明至白色，无定形，蛋白白质的帕尼单抗微粒。每个单次使用 5 mL 小瓶含 100 mg 帕尼单抗，29 mg 氯化钠，34 mg 醋酸钠，和注射用水，USP。每个单次使用 10 mL 小瓶含 200 mg 帕尼单抗，58 mg 氯化钠，68 mg 醋酸钠，和注射用水，USP。每个单次使用 20 mL 小瓶含 400 mg 帕尼单抗，117 mg 氯化钠，136 mg 醋酸钠，和注射用水，USP。

12 临床药理学

12.1 作用机制

EGFR 是一种穿越膜糖蛋白是 I 型受体酪氨酸激酶子家族的成员，包括 EGFR, HER2, HER3, 和 HER4。EGFR 是在正常表皮组织，包括皮肤和毛发囊中构成性表达。在某些人癌中 EGFR 过表达，包括结肠和直肠癌。EGFR 与其正常配基相互作用(如，EGF，转化生长因子- α)导致磷酸化和激活一系列细胞内蛋白，转而调节涉及细胞生长和生存，运动，和增殖基因的转录。通过 EGFR 导致激活野生型 KRAS 蛋白信号传导。但是，在有激活 KRAS 体细胞突变的细胞中，突变体 KRAS 蛋白继续活化和似乎与 EGFR 调节无关。

帕尼单抗与正常和肿瘤细胞二者上的 EGFR 特异性结合，和竞争性抑制对 EGFR 配基的结合。非临床研究显示帕尼单抗与 EGFR 的结合阻止配基-诱导的受体自身磷酸化和受体-伴随激酶的激活，导致细胞生长的抑制，诱导凋亡，减低促炎性细胞因子和血管生长因子生成，和 EGFR 的内化作用。体外分析和体内动物研究显示帕尼单抗抑制表达 EGFR 选择性人肿瘤细胞株生长和生存。

12.3 药代动力学

单药给予帕尼单抗表现为非线性药代动力学。

帕尼单抗单剂量 1 小时输注给药后，浓度-时间曲线下面积(AUC)的增加大于剂量正比例方式，和当剂量从 0.75 增加至 9 mg/kg 帕尼单抗的清除率(CL)从 30.6 减低至 4.6 mL/day/kg。但是，剂量超过 2 mg/kg，帕尼单抗的 AUC 以接近剂量正比例方式增加。

推荐给药方案(6 mg/kg 每 2 周给予 1 次 1-小时输注)后，通过第三次输注，帕尼单抗浓度达到稳态水平，均数(\pm SD)峰和谷浓度分别为 213 ± 59 和 39 ± 14 μ g/mL。均数(\pm SD) AUC_{0-tau} 和 CL 分别是 1306 ± 374 μ g \cdot day/mL 和 4.9 ± 1.4 mL/kg/day。消除半衰期是接近 7.5 days (范围: 3.6 至 10.9 days)。

进行一项群体药代动力学分析以开拓选择性协变量对帕尼单抗药代动力学的潜在影响。结果提示年龄(21 - 88 岁)，性别，种族(15%非白种人)，轻至中度肾功能不全，轻至中度肝功能不全，和抗癌细胞中 EGFR 膜染色强度(1+, 2+, 3+)对帕尼单抗的药代动力学无明显影响。

未曾在肾或肝受损患者中进行正式的帕尼单抗的药代动力学研究。

13 非临床毒理学

13.1 癌发生，突变发生，生育力受损

未曾进行帕尼单抗的致癌性或致突变性研究。不知道帕尼单抗是否能损伤人类生育力。雌性食蟹猴每周用 1.25 至 5 倍推荐人用剂量的帕尼单抗处理(根据体重)在正常周期发生延长月经周期和/或无月经。帕尼单抗-处理雌猴中月经周期不规则伴有峰孕酮和 17β -雌二醇水平二者减低和延迟。大多数动物中终止帕尼单抗处理后正常月经周期恢复。未确定对月经周期不规则和血清即使水平无影响剂量水平。未曾研究帕尼单抗对雄性生育力的影响。但是,来自用帕尼单抗处理 26 周,剂量达接近 5-倍推荐人用剂量(根据体重)的雄性食蟹猴,在生殖器官中未观察到显微镜下的不良效应。

13.2 动物毒理学和/或药理学

每周给予帕尼单抗至食蟹猴共 4 至 26 周导致皮肤学发现。包括皮炎,脓疱形成和剥脱性皮炎,和继发于细菌感染和败血症的死亡在剂量 1.25 至 5-倍较高(根据体重)于推荐人用剂量。

13.3 生育和发育毒性

妊娠食蟹猴在器官形成期时(妊娠天[GD]20 - 50)每周用帕尼单抗处理。来自帕尼单抗-处理母兽的新生幼猴血清未检测到帕尼单抗,在 GD 100 天出生的子代中 14/27 只幼猴存在抗-帕尼单抗抗体滴度。注意到无胎猴畸形或其它子代致畸胎证据。但是,在接近 1.25 至 5 倍推荐人用剂量(根据体重)发生显著增加胎猴致死和流产。

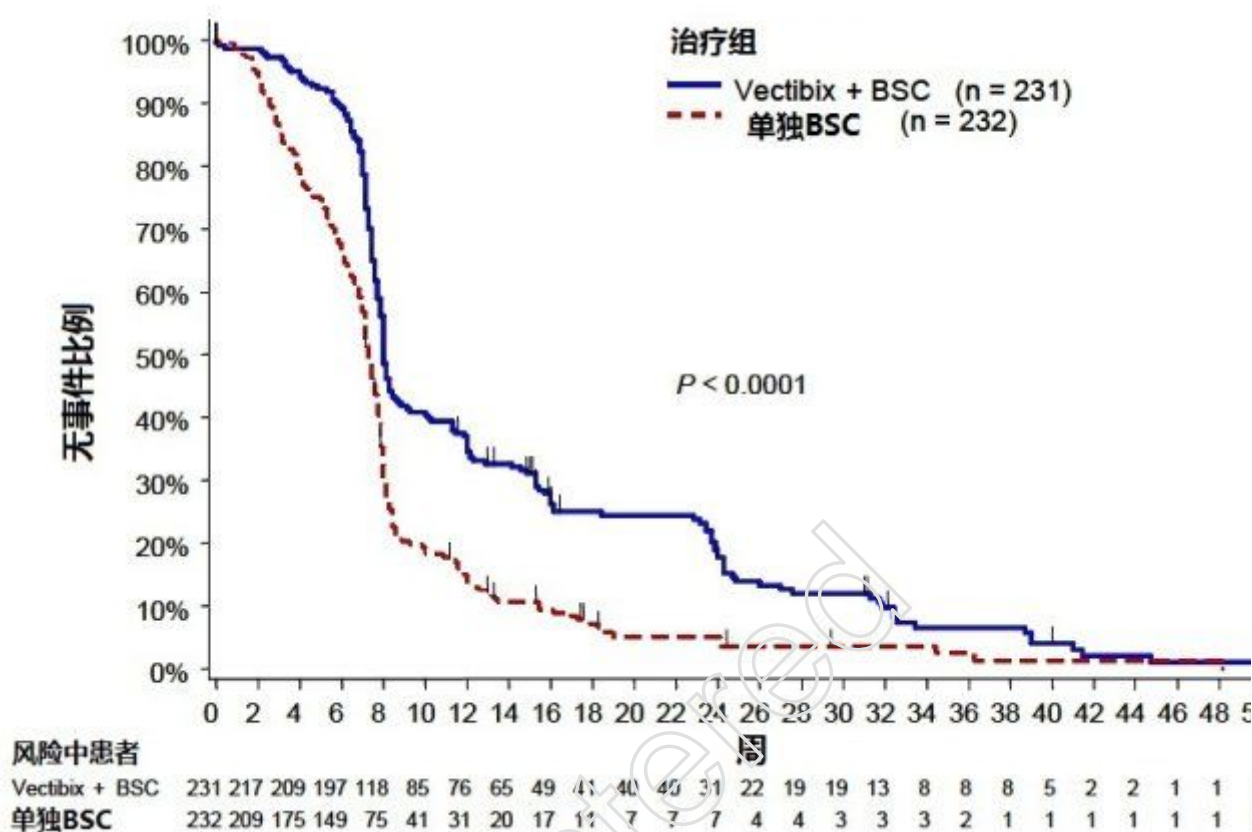
14 临床研究

Vectibix 单药治疗

研究 1 在 463 例有 EGFR-表达,结肠或直肠转移癌(mCRC)患者一项开放,多国,随机化,对照试验研究 Vectibix 的安全性和疗效。用或含一种氟嘧啶,奥沙利铂,和伊立替康方案治疗后需要有进展患者;对 75%患者由独立审评委员会(IRC)确证进展。所有患者被要求有 EGFR 表达定义为用 Dako EGFR pharmDx®试验盒在 $\geq 1\%$ 抗瘤细胞中膜染色至少 1+。患者被随机化 1:1 接受帕尼单抗剂量 6 mg/kg 每 2 周给予 1 次加最佳支持医护(BSC)(n = 231)或单独 BSC(n = 232)直至研究者确定疾病进展。根据 ECOG 体力状态(0 - 1 相比 2)和地理区域(西欧,东/中欧,或其它)随机化分层。根据研究者确定疾病进展,在单独 BSC 组中患者是合格接受帕尼单抗和被随访直至 IRC 确认疾病进展。无进展生存(PFS),客观缓解,和缓解时间的分析是根据对赋予治疗盲态的 IRC 确认的事件。

463 例患者中,63% 是男性,中位年龄为 62 岁,40%是 65 岁或以上,99%是白种人,86%有基线 ECOG 体力状态 0 或 1,和 67%有结肠癌。以前对转移疾病治疗中位数为 2.4。19%患者肿瘤对 EGFR 膜-染色强度为 3+, 51%为 2+, 和 30%为 1+。有 EGFR 膜染色肿瘤细胞百分率在以下类别 $> 35\%$, $> 20\% - 35\%$, $10\% - 20\%$, 和 $1\% - < 10\%$ 分别是 38%, 8%, 31%, 和 22%。

根据 IRC 确定疾病进展,接受 Vectibix 患者与单独接受 BSC 患者比较观察到 PFS 统计显著延长。在 Vectibix 组中 PFS 均数为 96 天和单独 BSC-组中为 60 天。下面图 1 展示结果。



在一系列的敏感性分析中，包括一种为确定潜在偏倚调整，即，在非研究指定时间点评估进展疾病，接受 Vectibix 患者与单独接受 BSC 患者比较 PFS 仍显著延长。

232 例随机化至单独 BSC 患者中 75% 患者在研究者确定疾病进展后交叉接受 Vectibix；至交叉中位时间为 8.4 周 (0.3 - 26.4 周)。IRC 确定 19 例随机化至 Vectibix 患者是部分缓解，对总缓解率 8% (95% CI: 5.0%, 12.6%)。IRC 确定对照组没有患者客观缓解。缓解中位时间为 17 周 (95% CI: 16 周, 25 周)。研究组间总生存无差别。

Vectibix 与贝伐单抗和化疗联用

在研究 2 中，一项随机化，开放，多中心试验转移结肠癌一线治疗中 (n = 1053)，患者被随机化 1:1 至 Vectibix 剂量每 2 周 1 次给予 6 mg/kg，与贝伐单抗和一种基于含奥沙利铂-或伊立替康 5-氟嘧啶-化疗方案联用，或至单独贝伐单抗和化疗。当 Vectibix 与贝伐单抗和化疗联用给药时，缩短 PFS，减低生存时间，和增加毒性。随机化是按方案类型分层 (基于奥沙利铂-或伊立替康)；86% 患者接受一种基于奥沙利铂方案和 14% 接受一种基于伊立替康方案。

主要研究目的是比较在奥沙利铂层中的通过独立中央审评确定的 PFS。一项中期分析根据在奥沙利铂层 257 件 PFS 事件接受 Vectibix，贝伐单抗，和化疗患者中与单独接受贝伐单抗和化疗比较显示 PFS 较短 (中位 PFS 为 8.8 月和 10.5 月；风险比 1.44 [95% CI: 1.12, 1.85]，p-值 = 0.0024，Cox 模型用随机化因子所为协变量)。PFS 中期分析时间进行的一项在 155 例死亡后总生存的非计划分析

(两种分层结合)，比较患者接受 Vectibix，贝伐单抗，和化疗(死亡 92 例)与单独接受贝伐单抗和化疗患者(死亡 63 例)。产生校正的风险比 1.55[95% CI: 1.12, 2.14] [见警告和注意事项(5.3)]。

在含 KRAS 突变 mCRC 患者中抗-EGFR 单克隆抗体缺乏疗效

在表 2 中展示跨越 7 项随机化临床试验回顾性分析提示抗-指向 EGFR-单克隆抗体对含 KRAS 突变 mCRC 患者的治疗无效。在这些试验中，患者接受标准医护(即，BSC 或化疗)和被随机化接受一种抗-EGFR 抗体(西妥昔单抗[cetuximab]或帕尼单抗)或物添加治疗。在所有研究中，用研究性检验检测 t 密码子 12 或 13 中 KRAS 突变。评估研究人群 KRAS 状态百分率范围从 23%至 92%[见临床药理学(12.1)]。

表2：纳入随机化临床试验中mCRC含KRAS突变患者子组治疗效应的回顾性分析

人群(n: ITT ¹)	治疗	有 KRAS 结果患者数 (% ITT)	有 KRAS 突变患者数 (mAb ² /对照)	mAb对终点影响: KRAS ³
一线治疗mCRC (n = 1198)	FOLFIRI ± 西妥昔单抗	540 (45%)	105/87	PFS²: 无差别 OS²: 无差别 ORR²: 减低
一线治疗mCRC (n = 337)	FOLFOX-4 ± 西妥昔单抗	233 (69%)	52/47	ORR: 减低 PFS: 减低 OS: 无差别
研究2: 一线治疗mCRC (n = 1053)	基于奥沙利铂或伊立替康化疗，贝伐单抗	奥沙利铂 664 (81%)	135/125	PFS: 减低 OS: 无差别 ORR: 增加
	± Vectibix	伊立替康 201 (87%)	47/39	ORR: 减低 PFS: 减低 OS: 减低
一线治疗mCRC (n = 736)	贝伐单抗，卡培他滨，奥沙利铂 ± 西妥昔单抗	528 (72%)	98/108	PFS: 减低 OS: 减低 ORR: 减低
二线治疗mCRC (n = 1298)	伊立替康 ± 西妥昔单抗	300 (23%)	49/59	OS: 减低 PFS: 无差别 ORR: 增加
三线治疗mCRC (n = 572)	BSC ± 西妥昔单抗	394 (69%)	81/83	OS: 无差别 PFS: 无差别 ORR: 增加
研究1: 三线治疗mCRC (n = 463)	BSC ± Vectibix	427 (92%)	84/100	PFS: 无差别 OS: 无差别 ORR: 无差别

¹ ITT: 意向治疗; FOLFIRI: 依立替康[irinotecan], 氟尿嘧啶[Fluorouracil]和甲酰四氢叶[Leucovorin]; 卡培他滨[capecitabine]

² mAb: EGFR单克隆抗体; PFS: 无进展生存; ORR: 总体缓解率; OS: 总生存。

³ 来自主要疗效终点的结果以红色粗体表示。如存在数字上较小的结果给定终点被指定为“减低”和组比对照组数字上较高为“增加”。

16 如何供应/贮藏和处置

Vectibix 以无菌，无色，无防腐剂溶液含 20 mg/mL Vectibix (帕尼单抗) 在单次使用小瓶内供应。

Vectibix 以每盒一个小瓶供应

每个 5 mL 单次使用小瓶含 100 mg 帕尼单抗在 5 mL (20 mg/mL) 内 (NDC 55513-954-01)。

每个 10 mL 单次使用小瓶含 200 mg 帕尼单抗在 10 mL (20 mg/mL) 内 (NDC 55513-955-01)。

每个 20 mL 单次使用小瓶含 400 mg 帕尼单抗在 20 mL (20 mg/mL) 内 (NDC 55513-956-01)。

用前贮存小瓶在原始盒内，放在冰箱在 2° 至 8° C (36° 至 46° F)。避免直接阳光保护。不要冻结。因为 Vectibix 不含防腐剂，任何剩余在小瓶未使用部分必须遗弃。

稀释好的 Vectibix 输注溶液如贮存在冰箱内在 2° 至 8° C (36° 至 46° F) 应在制备 6 小时内使用，或在室温稀释的 24 小时内。不要冻结。