

核准日期：2005 年 12 月 30 日

修改日期：2007 年 3 月 7 日

2009 年 3 月 25 日

2010 年 3 月 15 日

2010 年 5 月 18 日

2010 年 11 月 12 日

2011 年 1 月 25 日

2013 年 1 月 21 日

2013 年 7 月 23 日

2015 年 12 月 10 日

2017 年 12 月 27 日

2018 年 12 月 24 日

2019 年 8 月 8 日

2019 年 9 月 17 日

2020 年 2 月 25 日

2020 年 3 月 18 日

2020 年 5 月 19 日

2021 年 1 月 22 日

2022 年 7 月 19 日

2022 年 12 月 24 日

2023 年 1 月 19 日

西妥昔单抗注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警示语：输液反应和心跳呼吸骤停

输液反应：

西妥昔单抗可导致严重的和致命的输液反应。对于严重输液反应，应立即中止并永久停用西妥昔单抗。

心跳呼吸骤停：

在接受西妥昔单抗与放疗联合或与铂类和氟尿嘧啶联合用药治疗的头颈部鳞状细胞癌患者中，有心跳呼吸骤停或猝死病例发生。在西妥昔单抗给药期间和给药后，应密切监测包括镁、钾、钙在内的血清电解质。

【药品名称】

通用名称：西妥昔单抗注射液

英文名称：Cetuximab Solution for Infusion

汉语拼音：Xituoxi Dankang Zhusheye

商品名称：爱必妥®

【成份】

本品每 20 ml 溶液含：

活性成分：

西妥昔单抗.....100 mg

其它成分：

氯化钠.....116.88 mg

甘氨酸.....150.14 mg

聚山梨酯 80.....2 mg

一水合柠檬酸.....42.02 mg

氢氧化钠（1M）.....调节 PH 值至 5.5

注射用水.....加至 20 ml

【性状】

本品为注射用无色、澄清、透明溶液。

【适应症】

本品用于治疗 RAS 基因野生型的转移性结直肠癌：

- 与 FOLFOX 或 FOLFIRI 方案联合用于一线治疗。
- 与伊立替康联合用于经含伊立替康治疗失败后的患者。

本品用于治疗头颈部鳞状细胞癌：

- 与铂类和氟尿嘧啶化疗联合用于一线治疗复发和/或转移性疾病。
- 与放疗联合用于治疗局部晚期疾病。

【规格】

100mg/20ml/瓶。

【用法用量】

本品必须在有抗肿瘤药物使用经验的医师指导下使用。在用药过程中及用药结束后 1 小时内，需密切监测患者的状况，并必须配备复苏设备。

剂量学

在首次滴注本品之前至少 1 小时，患者必须接受抗组胺药物和皮质固醇类药物的预防用药。建议在后续治疗中，每次使用本品前都给予患者上述预防用药。

所有适应症，本品每周给药一次。初始剂量按体表面积为 400 mg/m^2 ，之后每周给药剂量按体表面积为 250 mg/m^2 。

结直肠癌

已有证据表明野生型 RAS (KRAS 和 NRAS) 的基因状态是进行本品初始治疗的先决条件。且必须由经验丰富的实验室使用经过验证的方法来检测 KRAS (外显子 2、3 和 4) 和 NRAS (外显子 2、3 和 4) 基因状态 (详见【注意事项】和【临床试验】)。

对于与本品联合使用的化疗药物的给药剂量和推荐的剂量调整，请参照这类药品的使用说明书。该类药品的使用必须在本品滴注结束 1 小时之后开始。建议本品的疗程持续至患者的疾病进展为止。

头颈部鳞状细胞癌

对于局部晚期头颈部鳞状细胞癌患者，西妥昔单抗与放疗联合使用。建议于放疗前一周开始西妥昔单抗治疗，并持续该治疗直至放疗结束。

本品与铂类化合物为基础的化疗药物联合应用于复发和/或转移头颈部鳞状细胞癌的治疗，随后继续使用本品进行维持治疗，直至疾病进展 (参见【药理毒理】及【临床试验】部分)。化疗药物的使用必须在本品滴注结束 1 小时之后开始。

用法:

本品可使用输液泵、重力滴注或注射泵进行静脉给药 (使用方法详见“操作指南”)。

首次给药应缓慢，滴注速度不得超过 5 mg/min (详见【注意事项】)。建议滴注时间为 120 分钟，随后每周给药的滴注时间为 60 分钟，滴注速率不得超过 10 mg/min 。

剂量调整:

如下表 1 和表 2 汇总了适当的剂量调整（详见【注意事项】）

输液相关反应，包括过敏反应

表 1： 输液相关反应包括过敏反应的剂量调整

严重程度*	西妥昔单抗注射液剂量调整
首次输注 15 分钟内	
任何级别	停止输注 在后续输注前应进行风险获益评估，包括考虑患者是否已有 IgE 抗体生成
首次输注 15 分钟后及后续输注	
1 级	密切监测下持续缓慢滴注
2 级	持续缓慢滴注且立即给予对症治疗
3 级或 4 级	立即停止滴注 积极对症治疗同时停止西妥昔单抗注射液的进一步治疗

* 严重级别基于美国国立癌症中心常见不良事件术语标准（NCI-CTCAE 2.0）

严重皮肤反应

表 2： 严重皮肤反应的剂量调整

严重程度*	西妥昔单抗注射液剂量调整
首次发生：3 或 4 级	中断治疗 - 如反应缓解至 2 级或 2 级以下，以 250 mg/m ² 的剂量重新开始治疗。 - 如无改善，停止治疗
第 2 次发生：3 或 4 级	中断治疗 - 如反应缓解至 2 级或 2 级以下，以 200 mg/m ² 的剂量重新开始治疗。 - 如无改善，停止治疗
第 3 次发生：3 或 4 级	中断治疗 - 如反应缓解至 2 级或 2 级以下，以 150 mg/m ² 的剂量重新开始治疗。 - 如无改善，停止治疗
第 4 次发生：3 或 4 级	停止治疗

* 严重级别基于美国国立癌症中心常见不良事件术语标准（NCI-CTCAE 2.0）

操作指南:

本品可通过输液泵、重力滴注或注射器泵给药，必须使用单独的输液管。滴注结束时必须使用 9mg/ml (0.9%) 的无菌氯化钠溶液冲洗输液管。

本品可使用以下物品进行制备：

- 聚乙烯、乙酸乙烯酯或聚氯乙烯塑料输液袋；
- 聚乙烯、乙酸乙烯酯、聚氯乙烯、聚丁二烯或聚氨基甲酸酯输注装置；
- 注射泵用聚丙烯注射器。

本品不含任何防腐剂或抑菌剂，制备输液过程中必须确保无菌操作，本品开启后建议立即使用。

必须按照以下要求准备本品：

- 使用输液泵或重力滴注（经 0.9% 无菌氯化钠溶液稀释）：取适当包装的 0.9% 无菌氯化钠溶液输液袋。计算所需本身体积。选用合适的无菌注射器及相应针头，从输液袋中移取适量氯化钠溶液。另取适合的无菌注射器及相应的针头，从药瓶中抽取所需体积的西妥昔单抗注射液。将西妥昔单抗注射液转入准备好的输液袋中，并重复上述步骤直至达到所需体积。连接输液管并在开始滴注前使稀释后的西妥昔单抗注射液充满输液管，通过重力滴注或者使用输液泵。滴注速率的设定和控制如前所述。

- 使用输液泵或重力滴注（未经稀释）：计算西妥昔单抗注射液所需体积。选用适当的无菌注射器（最小体积 50 ml）并装上匹配的针头，从药瓶中抽取所需体积的西妥昔单抗注射液，将其移入无菌真空容器或者真空袋中。重复上述步骤直至达到所需体积。并在开始滴注前使西妥昔单抗注射液充满输液管。使用输液泵或通过重力滴注。滴注速率的设定和控制如前所述。

- 使用注射泵：计算西妥昔单抗注射液所需体积。选用适当的无菌注射器并装上匹配的针头，从药瓶中抽取所需体积的西妥昔单抗注射液，除去针头后将注射器连接到注射器泵，并在开始滴注前用本品或者 0.9% 的无菌氯化钠溶液充满输液管。滴注速率的设定和控制如前所述。重复上述操作直至达到所需体积。

不相容性：不得将本品与“操作指南”中未提到的其它静脉医用制剂混合，必须使用单独的输液管。

特殊人群:

迄今为止，本品只在肝肾功能正常的患者中进行过研究（详见【注意事项】）。

尚未对患有血液疾病的患者进行过本品的研究（详见【注意事项】）。

老年患者无需调整剂量。75 岁及以上患者的用药经验有限。

已批准的适应症不包括本品用于儿童患者。

【不良反应】

本品的主要不良反应有皮肤反应，发生率约 80%以上，约超过 10%的患者发生低镁血症，10%以上患者发生轻到中度的输液反应，1%以上的患者会发生重度输液反应。

以后用到的频率术语有如下定义：

十分常见（ $\geq 1/10$ ）

常见（ $\geq 1/100$ ， $< 1/10$ ）

偶见（ $\geq 1/1,000$ ， $< 1/100$ ）

罕见（ $\geq 1/10,000$ ， $< 1/1,000$ ）

十分罕见（ $< 1/10,000$ ）

发生频率未知（从可用的数据中无法估计）

以下带星号（*）的不良反应在下文中详细的陈述。

代谢及营养类疾病

十分常见：低镁血症（参见【注意事项】）

常见：脱水，特别是腹泻及粘膜炎症导致的脱水；低钙血症（参见【注意事项】）；食欲减退，以及可能由此导致的体重降低。

神经系统疾病

常见：头痛

发生频率未知：无菌性脑膜炎

眼器官疾病

常见：结膜炎

偶见：眼睑炎、角膜炎

血管疾病

偶见：深静脉血栓

呼吸系统、胸及纵隔疾病

偶见：肺栓塞，间质性肺疾病，可能会导致死亡（参见【注意事项】）

胃肠道系统疾病

常见：腹泻、恶心、呕吐

肝胆系统疾病

十分常见：肝酶水平升高（ASAT、ALAT、AP）

皮肤及皮下组织类疾病：

十分常见：皮肤反应*

十分罕见：史蒂文斯-约翰逊综合征/中毒性表皮坏死溶解

发生频率未知：皮肤损伤的双重感染*

全身性疾病及给药部位各种反应

十分常见：轻度至中度的输液反应（参见【注意事项】）；粘膜炎，某些情况可为重度。粘膜炎可能导致鼻衄

常见：重度输液反应，在某些情况中有致命结果（参见【注意事项】）；疲乏

其它

总体来说，临床上未观察到本品的性别差异。

皮肤反应

80%以上的患者可能发生皮肤反应，主要表现为痤疮样皮疹和/或较少出现的例如瘙痒、皮肤干燥、皮肤脱屑、多毛症或者指甲异常（如甲沟炎）。其中约 15%的皮肤反应是重度的，包括个别皮肤坏死的病例。大多皮肤反应发生在治疗的前 3 周内。如按推荐的剂量调整方案进行处理，皮肤症状通常在中断治疗后自行消退，且无后遗症发生（参见【注意事项】）。

本品导致的皮肤损伤可能引发患者的双重感染（例如金黄色葡萄球菌），从而导致一些并发症，例如蜂窝织炎、丹毒、或可能致命的葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征、坏死性筋膜炎或脓毒症。

联合治疗

当本品与化疗药物联合应用时，需要分别参考产品信息。

与单独使用铂类化疗药物相比，本品与铂类化疗药物联用时，重度白细胞减少或重度中性粒细胞减少的发生频率可能增加，从而导致感染并发症的发生率增加，例如发热性中性粒细胞减少症，感染性肺炎及脓毒症（参见【注意事项】）。

与单独输注 5-氟尿嘧啶相比，本品联合输注 5-氟尿嘧啶会增加心肌缺血，包括心肌梗死及充血性心力衰竭的发生，还会增加手足综合征的发生（掌跖红肿综合征）。

与卡培他滨和奥沙利铂（XELOX）联用可能增加重度腹泻的发生率。

联合局部放疗对头颈部区域治疗时，增加的不良反应都是典型的放疗产生的不良反应，如粘膜炎、放射性皮炎、吞咽困难或白细胞减少症(主要是淋巴细胞减少症)。在一项包含 424 例患者的随机、对照临床研究——EMR 62202-006 中，重度急性放射性皮炎、粘膜炎以及迟发放疗相关事件的报告率在放疗与西妥昔单抗联合治疗组略高于单独放疗组。

免疫原性

单克隆嵌合抗体进入人体内引发抗原抗体反应，从而产生人抗嵌合抗体（HACA）。但目前有关 HACA 产生过程的数据有限。在所有已进行的目标适应症的研究中，3.4%的患者检测到了 HACA 的滴度，其发生率为 0%-9.6%。到目前为止，尚无 HACA 中和西妥昔单抗的结论性数据。HACA 的产生与超敏反应或其它不良反应的发生无关。

【禁忌】

已知对本品有严重超敏反应（3 级或 4 级）的患者禁用本品。

RAS 基因突变型或 RAS 基因状态未知的转移性结直肠癌（mCRC）患者禁用本品。

在开始联合治疗前，应考虑联合的化疗药物或放射治疗的有关禁忌。

【注意事项】

输液相关反应，包括过敏反应

重度输液相关反应，包括过敏反应，可能会经常发生，在某些情况下甚至是致命的。一旦发生重度输液反应，应立即并永久停用本品，并进行紧急处理。其中部分反应可能是过敏或有过敏反应的性质或表现为细胞因子释放综合征（CRS）。症状可能发生在首次滴注期间及滴注结束后数小时或后续滴注中。建议医生告知患者这种反应延迟发生的可能性，并要求患者出现反应症状时立即联系医生。可能的症状包括支气管痉挛、荨麻疹、血压升高或降低、意识丧失或休克。罕见心绞痛、心肌梗塞或心跳骤停。

过敏反应可能发生在首次输注的数分钟内，例如，由与本品有交叉反应的预成 IgE 抗体引起的。这些反应通常伴有支气管痉挛和荨麻疹。尽管事先已使用预防用药，这些反应仍可能发生。对红肉或蜱虫叮咬过敏或抗西妥昔单抗 IgE 抗体（ α -1-3-半乳糖）反应呈阳性的患者发生过敏反应的风险要大大增加。在这些患者中，使用本品之前应仔细评估包括替代疗法在内的风险获益，且只有在配备有复苏设备的训练有素的专业人员的密切监督下才能使用。

首次给药应缓慢，滴注速度不得超过 5mg/min，且所有生命体征都应密切监测至少两个小时。如果在首次给药的 15 分钟内发生相关输液反应，那么应该停止滴注。在后续输注前应进行仔细的风险获益评估，包括考虑患者是否有预成 IgE 抗体。

如果相关输液反应发生在滴注晚期或后续滴注中，相应的处理则取决于反应的严重程度：

- a) 1 级：密切监督下持续缓慢滴注
- b) 2 级：持续缓慢滴注及立即采取对症措施治疗
- c) 3 级和 4 级：立即停止滴注，积极对症治疗同时停止本品的进一步治疗。

细胞因子释放综合征（CRS）通常发生在滴注本品后的一个小时内，一般不伴有支气管痉挛和荨麻疹。CRS 通常是首次滴注本品最严重的不良反应。

轻度或中度输液反应十分常见，包括发热、寒战、头晕、或者呼吸困难等症状，主要发生在首次滴注期间。如病人出现轻中度输液相关反应，应减慢本品的滴注速率，建议在此后的所有滴注过程均采用该调整后的速率。

应密切监测患者，特别是在首次给药期间。建议体能状况低下或伴有心肺疾病的患者应特别注意。

呼吸系统疾病

已有间质性肺疾病（ILD）的病例报道，包括致命病例，大部分患者来源于日本。

ILD 致死病例中常有混杂或影响因素，例如合并使用已知与间质性肺病的相关化疗，已患的肺部基础疾病等。此类患者应进行严密监测。一旦出现症状（如：呼吸困难，咳嗽，发热）或者影像学检查结果提示可能为间质性肺病（ILD），应立即进行诊断检查。如果诊断为间质性肺疾病，应立即停用本品并对患者进行适当的治疗。

皮肤反应

本品的主要不良反应是皮肤反应，可能发生重度皮肤反应，特别是结合化疗时更易发生。继发感染（主要是细菌）的风险增加会导致一些并发症，例如葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征、坏死性筋膜炎和脓毒症，据报道某些情况下甚至会有致命结果，参见“不良反应”。

皮肤反应十分常见，发生时应中断或停止本品的治疗。临床实践指南推荐使用口服四环素（6-8 周）和含保湿剂的 1% 氢化可的松外用乳膏进行预防性治疗。中高效力皮质类固醇激素或口服四环素类抗生素已经用于皮肤反应的治疗。

患者发生不可耐受的或重度（≥3 级；常见不良事件术语标准，NCI-CTCAE）皮肤反应，必须中断本品的治疗。只有当反应缓解到 2 级，才能重新进行治疗（参见美国国立癌症中心网站详细 CTCAE 分级目录）。如重度皮肤反应属首次发生，不须调整本品的剂量。

如重度皮肤反应为第 2 次或第 3 次出现，必须再次中断使用本品。

只有当反应缓解到 2 级，才能以较低的剂量重新开始治疗（第 2 次发生：按体表面积 200 mg/m²；第 3 次发生：按体表面积 150 mg/m²）。

如重度皮肤反应为第 4 次发生，或停药后皮肤反应无法缓解至 2 级，则须永久停止应用本品进行治疗。

电解质紊乱

血清镁水平的进行性降低较常发生，并可能由此导致严重的低镁血症。停止本品治疗后低镁血症是可逆的。此外，低钾血症也可能是腹泻的继发病。还可能发生低血钙症，特别是与铂类为基础的化疗联用时，重度低钙血症的发生率会增加。在本品的治疗过程中，建议在开始治疗前以及治疗过程中周期性的监测血清电解质水平。也建议在适当情况下进行电解质的补充治疗。

中性粒细胞减少和相关感染并发症

本品与铂类为基础的化疗联用时，发生重度中性粒细胞减少的风险有所增加，可能会继发感染如发热性中性粒细胞减少症，肺炎或脓毒症。建议严密监测，特别是有皮肤损伤，粘膜炎症或腹泻的患者，此类患者更易发生感染。（参见【不良反应】）

心血管疾病

在与本品相关的非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌及结直肠癌的临床试验中，我们观察到严重甚至危及生命的心血管事件及治疗中死亡事件的发生率上升。一些试验发现这与年龄≥65 岁或体能状况相关。因此在使用本品前，应评估患者的心血管系统功能、体能状况及合并使用的心脏毒性药物（如 5-氟尿嘧啶）。

眼部疾病

患者出现提示角膜炎的症状和体征，如急性或恶化的眼炎症、流泪、光敏感、视力模糊、眼睛疼痛和/或眼红应该及时找眼科专家确诊。

如果诊断为溃疡性角膜炎，应中断或停止本品的治疗。如果诊断为角膜炎，应仔细考虑继续治疗的风险与收益。

有角膜炎、溃疡性角膜炎和严重干眼病史的患者应谨慎使用本品。隐形眼镜使用也是导致角膜炎和溃疡的一个危险因素。

RAS 突变型结直肠癌患者

本品不适合治疗 K-RAS 或 N-RAS 的外显子 2（密码子 12 和 13）、外显子 3（密码子 59 和 61）和外显子 4（密码子 117 和 146）中包含体细胞突变的结直肠癌患者，下文称之为“RAS”，也不适合治疗 RAS 状态未知的结直肠癌患者。

几项随机临床试验（包括研究 CRYSTAL）中 RAS 突变型和野生型群体的回顾性亚组分析，以研究 RAS 突变对抗 EGFR 介导的单克隆抗体临床效应的作用。RAS 突变型患者使用本品后无临床受益，但伴有治疗相关毒性。只有当确认肿瘤标本中的 RAS 状态后方可开始使用本品治疗。

特殊人群

到目前为止，仅对肝肾功能正常的患者（血清肌酐 \leq 正常值上限的 1.5 倍，转氨酶 \leq 正常值上限的 5 倍，胆红素 \leq 正常值上限的 1.5 倍）进行过本品的相关研究。

尚无本品对以下一项或多项实验室指标异常的患者的用药经验：

- 血红蛋白 $<9\text{g/dl}$
- 白细胞计数 $<3000/\text{mm}^3$
- 绝对嗜中性粒细胞计数 $<1500/\text{mm}^3$
- 血小板计数 $<100000/\text{mm}^3$

本品与放疗联合应用治疗结直肠癌的经验有限。

驾车与操作机器

尚未进行本品对驾车和操作机器影响的研究。如果患者发生与治疗相关的症状而影响其注意力和反应能力时，建议在症状消退前不要驾车或操作机器。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

EGFR（表皮生长因子受体）参与胎儿的发育，在动物研究中获得的有限证据显示本品能够穿过胎盘，同时其它的 IgG₁ 抗体也可以通过胎盘屏障，因此虽然在动物实验中未发现本品具有致畸作用，但已观察到随着剂量的增加，流产的发生率会也随之增加（参见“药理毒理”）。尚未获得孕妇或哺乳期妇女应用本品的足够数据。

强烈建议对于孕妇或者任何未采取充分避孕措施的妇女仅在其可能获得的受益大于对胎儿的潜在风险时再接受本品的治疗。

哺乳

由于尚不清楚本品是否会分泌到乳汁中，建议哺乳期妇女在使用本品治疗期间和最后一次用药后的 2 个月内不要哺乳。

避孕

建议有生育能力的女性在使用本品治疗期间和末次使用本品后 2 个月期间采取有效的避孕措施。

生育力

目前没有数据表明本品对人类生殖力是否有影响。在正式的动物试验中尚未评估本品对雄性和雌性动物生殖能力的影响（参见【药理毒理】）。

【儿童用药】

尚无儿童患者在批准适应症方面的用药经验。

未确立西妥昔单抗在未满 18 岁患者中的有效性，I 期研究结果未显示出新的儿童用药的安全性信号。

【老年用药】

老年患者无需调整剂量。75 岁以上患者的用药经验有限。

【药物相互作用】

一项正式的药物相互作用研究显示单剂量（按体表面积 350 mg/m^2 ）伊立替康不会影响本品的药代动力学特性。同样，本品也不会影响伊立替康的药代动力学特性。

未在人群中进行其他正式的药物相互作用研究。

【药物过量】

目前对于单次剂量超过体表面积 400 mg/m^2 ，或者每周给药剂量超过体表面积 250 mg/m^2 的经验有限。在临床研究中，每 2 周给药最高剂量体表面积 700 mg/m^2 条件下的安全性情况与【不良反应】中所述一致。

【临床药理】

药代动力学

临床试验中，对本品单药治疗及其与化疗药物或放疗联合治疗的药代动力学特性都进行了研究。当静脉滴注剂量按体表面积为 $5\text{-}500 \text{ mg/m}^2$ /周时，本品表现出剂量依赖的药代动力学特性。

当本品的初始剂量按体表面积为 400 mg/m^2 时，平均分布容积大致与血管容积（ 2.9 L/m^2 ： $1.5\text{-}6.2 \text{ L/m}^2$ ）相同，平均 C_{\max} （ \pm 标准偏差）为 $185 \pm 55 \mu\text{g/ml}$ ，平均清除率为 0.022 L/h/m^2 体表面积。本品在目标剂量时具有较长的清除半衰期，为 70-100 小时。

本品的血清浓度在单药治疗 3 周后达到稳态水平。第 3 周时平均峰浓度为 155.8 µg/ml，第 8 周时为 151.6 µg/ml，相应的平均谷浓度分别为 41.3 和 55.4 µg/ml。本品与伊立替康联合用药时，第 12 周时平均谷浓度为 50.0 µg/ml，第 36 周时平均谷浓度为 49.4 µg/ml。

抗体的代谢可能受多种途径的影响，这些途径可以将抗体降解为小分子，如短肽和氨基酸等。

特殊人群的药代动力学：

对目前所有临床试验进行综合分析发现，本品的药代动力学性质不会受到种族、年龄、性别、肝肾状况的影响。到目前为止，仅对肝肾功能正常的患者（血清肌酐 ≤ 正常值上限的 1.5 倍，氨基转移酶 ≤ 正常值上限的 5 倍，胆红素 ≤ 正常值上限的 1.5 倍）进行过本品的相关研究。

儿童的药代动力学：

在一项未成年患者（1-18 岁）参与的本品联合伊立替康治疗难治性实体瘤的 I 期研究中，其药代动力学的结果与成年人相当。

【临床试验】

西妥昔单抗联合 FOLFOX 一线治疗转移性结直肠癌的临床研究

EMR 62 202-057（TAILOR）：

这是一项比较西妥昔单抗联合 FOLFOX-4 与单用 FOLFOX-4 化疗一线治疗中国 RAS 野生型转移性结直肠癌患者的开放性、随机、对照、多中心 III 期临床研究。

受试者按 1:1 随机接受西妥昔单抗联合 FOLFOX-4 或单用 FOLFOX-4。西妥昔单抗的初始剂量为 400 mg/m²，继以每周 250 mg/m²。化疗药品的使用必须在本品滴注结束 1 小时之后开始。FOLFOX-4 方案包括奥沙利铂联合 5-氟尿嘧啶（5-FU）/亚叶酸（FA）（de Gramont 方案），具体方案：奥沙利铂首先给药（85 mg/m²，输注时间为 120 分钟）或与 FA 同时输注（200 mg/m²，输注时间为 120 分钟，第 1、2 天，每 2 周一次），之后静推 5-FU（400 mg/m²/天，静推时间为 2-4 分钟，序贯 600 mg/m²/天，持续静脉滴注 22 小时，第 1、2 天，每 2 周一次）。每治疗周期持续 14 天。持续治疗直至撤销知情同意、疾病进展或出现不可接受的毒性为止。

主要终点为独立的审查委员会（IRC）评估的 PFS（无进展生存期）。次要终点分析包括 OS 时间（总生存期）和 ORR（总体缓解率）、至疾病进展的时间（TTF）、肝转移手术治疗率以及安全性分析。

改良的意向治疗（mITT）人群（所有随机及治疗的 RAS 野生型肿瘤患者）中包括 393 例患者，入组患者的中位年龄为 56 岁（21-83 岁），67.7% 的患者为男性，65 岁以下的 77.1%，所有患者的 ECOG PS 均为 0（32.8%）或 1（67.2%）。50.4% 的患者的原发肿瘤部位仅为结肠，49.1% 患者仅为直肠。所有患者在基线时均处于 M1（转移）期，27.5% 患者仅有肝转移。25.7% 患者接受了辅助化疗。41.2% 患者不存在 EGFR 阳性肿瘤细胞。研究组之间的人口统计学和基线特征相似。

主要确证性疗效分析证明，西妥昔单抗+FOLFOX-4 组（193 例患者）的 PFS 显著长于 FOLFOX-4 单药组（200 例患者），且差异具有统计学意义（分别为 9.2 个月和 7.4 个月；HR 0.69；95%置信区间：0.536，0.891）。西妥昔单抗+FOLFOX-4 组的总生存期长于 FOLFOX-4 单药组（20.8 个月比 16.5 个月；HR 0.76；95%置信区间：0.614，0.949）。本研究中，入组患者不要求具有肿瘤 EGFR 表达，按照 EGFR 状态开展的亚组有效性分析中，无论 EGFR 的表达状况如何，在所有有效性终点均证实有临床获益，且在检出和未检出 EGFR 的患者群中一致。

此项研究的有效性数据总结于下表 3：

表 3: TAILOR 研究中一线治疗中国 RAS 野生型转移性结直肠癌患者的有效性结果

变量	西妥昔单抗 +FOLFOX-4 N=193	FOLFOX-4 N=200	HR/OR [95% CI]	p 值
PFS ^a 中位值，月 [95% CI]	9.2 [7.7-9.4]	7.4 [5.6-7.9]	0.69 [0.536-0.891]	0.004 ^c
OS ^b 中位值，月 [95% CI]	20.8 [16.3-23.5]	16.5 [14.8-19.5]	0.76 [0.614-0.949]	0.015 ^c
ORR(%) ^a [95% CI]	61.1 [53.9-68.1]	39.5 [32.7-46.6]	2.41 [1.607-3.614]	<0.001 ^d

CI=置信区间；FOLFOX-4=奥沙利铂+静脉输注 5-FU/FA；ORR=客观缓解率（出现完全缓解或部分缓解的患者）；OS=总生存期；PFS=无进展生存期

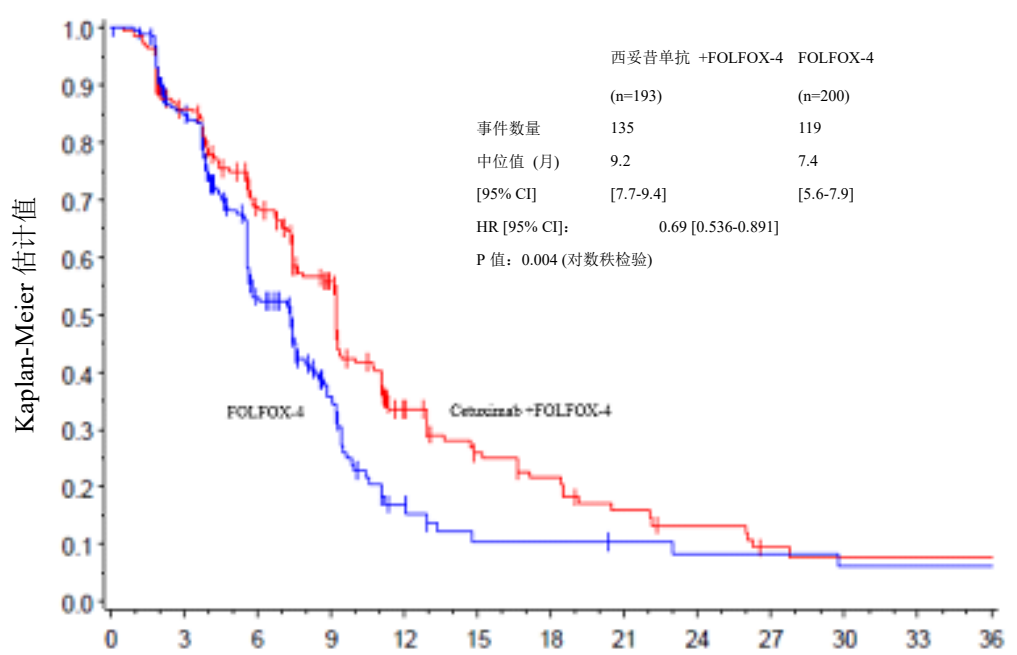
a PFS 和 ORR 结果来自主要分析，截止日期为 2016 年 1 月 25 日；

b OS 结果来自最终的总生存期分析，截止日期为 2017 年 1 月 26 日。

c Log-rank 检验的 p 值

d Cochran-Mantel-Haenszel 检验

图1 IRC 评估的所有疾病进展（mITT 人群）



存在风险的患者数量

IRC 评价的无进展生存期 (月)

西妥昔单抗+ FOLFOX-4	193	161	117	85	40	24	19	13	10	6	5	5	5
FOLFOX-4	200	144	72	35	12	6	6	5	4	4	3	3	3

西妥昔单抗联合 FOLFIRI 一线治疗转移性结直肠癌的临床研究

EMR 62 202-013 (CRYSTAL) :

一项随机、开放性、多中心研究，这项研究纳入了 1198 名随机入组并接受治疗的 EGFR 表达的 mCRC 患者(ITT 人群)。患者随机 (1:1) 接受了西妥昔单抗联合 FOLFIRI 或 FOLFIRI 单药作为一线治疗。分层因素为东方肿瘤协作组的体能状态评分 (0 和 1 比 2) 和地区 (西欧:东欧:其他)。

FOLFIRI 方案包括 14 天周期的伊立替康 (180 mg/m², 在第 1 天静脉注射)、亚叶酸 (400 mg/m²[外消旋体]或 200 mg/m²[L 型], 在第 1 天静脉注射) 和氟尿嘧啶 (400 mg/m², 在第 1 天静脉注射, 然后按 2400 mg/m² 输注, 持续输注 46 小时)。在化疗前, 按 400 mg/m² 的初始剂量静脉注射西妥昔单抗, 随后按 250 mg/m² 的剂量每周给药 1 小时。持续研究治疗, 直至出现疾病进展或不可接受的毒性。主要疗效终点为由独立审查委员会 (IRC) 评价的 PFS。其他终点指标为 OS 和 ORR。

在 1198 名随机入组并接受治疗的患者中, 中位年龄为 61.0 岁, 60.5% 的患者为男性, 85.7% 的患者为白人, 96.5% 的患者有 0-1 的基线 ECOG 体能状态, 60.1% 的患者有位于结肠的原发性肿瘤, 84.8% 的患者有 1-2 个转移部位, 20.3% 的患者接受过既往辅助和/或新辅助化疗。研究组之间的人口统计学和基线特征相似。

69.0%的患者可以评估 RAS 状态：44.4%的患者为 RAS 野生型，55.6%的患者为 RAS 突变型，其中检测评估密码子 12 和 13（外显子 2）中的以下体细胞突变：G12A、G12D、G12R、G12C、G12S、G12V、G13D。RAS 野生型亚组中的基线和人口统计学特征与在总人群中观察到的特征相似。

在回顾性 RAS 野生型人群中，与 FOLFIRI 组相比，在西妥昔单抗+FOLFIRI 组观察到较长的 PFS（p 值<0.001）（中位 PFS 11.4 vs. 8.4 个月，HR 0.56，95% CI [0.406, 0.761]）。基于 367 名患者的 284 项事件，在 RAS 野生型人群中，OS 也存在差异，p 值=0.002（中位 OS: 28.4 vs 20.2 个月，HR=0.69, 95% CI[0.543, 0.879]）。

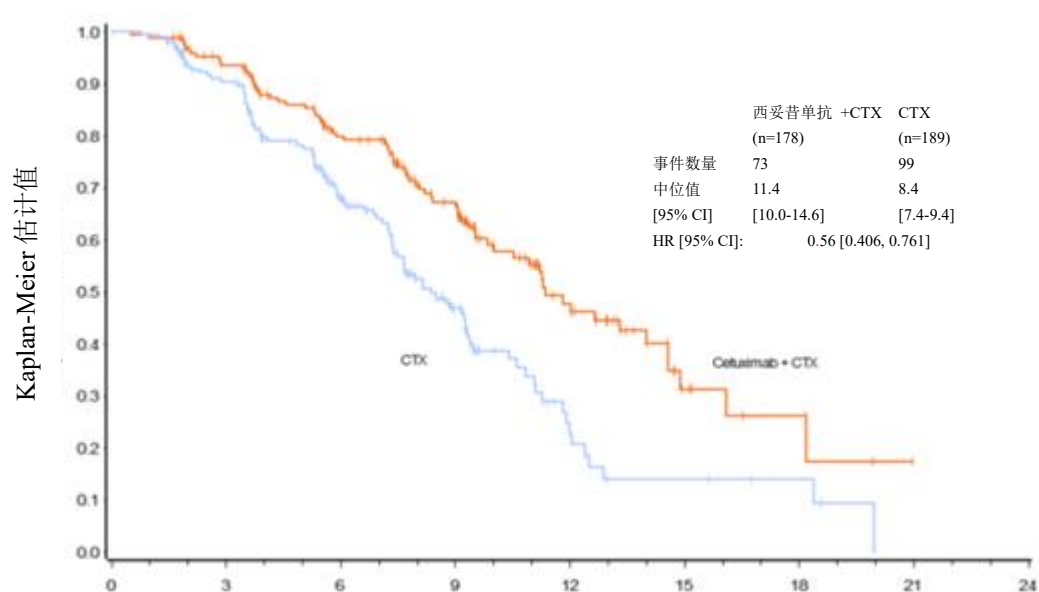
在所有随机入组患者中计划的 PFS 和 ORR 分析结果以及按 RAS 突变状态定义的患者亚群的事后 PFS 和 ORR 分析结果可见以下表 4 和图 2。所有随机入组的患者人群在 PFS 方面的治疗效用仅来自于 RAS 野生型人群。没有证据表明在 RAS 突变型肿瘤患者亚组中的有效性。

表 4 CRYSTAL 中一线 EGFR 表达的转移性结直肠癌的疗效结果
(所有随机入组和 RAS 状态的患者)

	ITT（随机入组并接受治疗的）		RAS野生型		RAS突变型	
	西妥昔单抗 +FOLFIRI （n=599）	FOLFIRI （n=599）	西妥昔单抗 +FOLFIRI （n=178）	FOLFIRI （n=189）	西妥昔单抗 +FOLFIRI （n=246）	FOLFIRI （n=214）
无进展生存期						
事件数量, n（%）	298（49.7）	322（53.8）	73（41.0）	99（52.4）	135（54.9）	113（52.8）
中位值（月）	8.9	8.0	11.4	8.4	7.4	7.5
[95% CI]	[8.0, 9.5]	[7.6, 9.0]	[10.0, 14.6]	[7.4, 9.4]	[6.4, 8.0]	[7.2, 8.5]
HR[95% CI]	0.85[0.726, 0.998]		0.56[0.406, 0.761]		1.10[0.852, 1.415]	
p值 ^a	0.048		<0.001		0.470	
总生存期						
事件数量, n（%）	412（68.8）	416（69.4）	130（73.0）	154（81.5）	216（87.8）	182（85.0）
中位值（月）	19.9	18.6	28.4	20.2	16.4	17.7
[95% CI]	[18.5, 21.3]	[16.6, 19.8]	[24.7, 31.6]	[17.0, 24.5]	[14.9, 18.4]	[15.4, 19.6]
HR[95% CI]	0.93[0.812, 1.067]		0.69[0.543, 0.879]		1.05[0.860, 1.281]	
p值	0.305		0.002		0.636	
客观缓解率						
ORR(%)	46.9	38.7	66.3	38.6	31.7	36.0
[95% CI]	[42.9, 51.0]	[34.8, 42.8]	[58.8, 73.2]	[31.7, 46.0]	[25.9, 37.9]	[29.6, 42.8]
p值	0.005		<0.001		0.397	

a 基于分层的对数秩检验。

图2 RAS 野生型肿瘤受试者治疗组无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线



存在风险的患者数量	无进展生存期 (IRC 数据) (月)							
西妥昔单抗+CTX	178	153	114	75	31	8	4	0
CTX	189	154	92	44	11	5	3	0

注释：使用的随机化分层因素为地区和 ECOG 体能状态(来自 MRS)。

Cet: 西妥昔单抗, CTX: 化疗 (FOLFIRI), HR: 风险比, 95% CI: 95%置信区间, No: 编号, IRC: 独立审查委员会。

西妥昔单抗联合伊立替康用于经含伊立替康治疗失败后的 mCRC 的临床研究

EMR 62 202-007 (BOND):

BOND 研究是一项在 329 名 EGFR 表达的复发性 mCRC 患者中进行的多中心临床试验。未能获得肿瘤样本供 K-RAS 突变状态检验。将患者按 2:1 随机化以接受西妥昔单抗联合伊立替康 (218 名患者) 或西妥昔单抗单药治疗 (111 名患者)。按初始剂量 400 mg/m^2 静脉给予西妥昔单抗, 随后每周一次 250 mg/m^2 直至疾病进展或毒性无法接受。在西妥昔单抗联合伊立替康组中, 使用与该患者既往治疗失败时相同的伊立替康剂量。可接受的伊立替康方案为每 3 周 350 mg/m^2 , 每 2 周 180 mg/m^2 , 或每周一次 125 mg/m^2 持续 4 次每 6 周为一个周期。在所有随机化患者和两组预定亚组(伊立替康难治性患者和伊立替康与奥沙利铂治疗失败的患者)中, 根据持久客观缓解, 评价西妥昔单抗联合伊立替康或西妥昔单抗单药治疗的疗效。

在 329 名患者中, 中位年龄为 59 岁, 62.6% 为男性, 98.2% 为白种人, 87.8% 的受试者其基线 Karnofsky 体能状态评分 ≥ 80 。约三分之二的患者既往接受过奥沙利铂治疗并进展。

在接受西妥昔单抗联合伊立替康的患者中，ORR 为 22.9%（95% CI 17.5%，29.1%），中位 DoR 为 5.7 个月，中位至进展时间为 4.1 个月。在接受西妥昔单抗单药治疗的患者中 ORR 为 10.8%（95% CI 5.7%，18.1%），中位 DoR 为 4.2 个月，中位至进展时间为 1.5 个月。在联合用药组和单药治疗组的预定亚组中，观察到相似缓解率。

西妥昔单抗联合铂类和氟尿嘧啶治疗复发和/或转移性头颈部鳞状细胞癌的临床研究

EMR 62202-002 (EXTREME):

EXTREME 是一项开放标签、随机对照、多中心 III 期研究，纳入 442 例局部复发和/或转移性头颈部鳞状细胞癌（SCCHN）患者。患者随机（1:1）接受西妥昔单抗联合顺铂/卡铂+5-氟尿嘧啶（222 例）或顺铂/卡铂+ 5-氟尿嘧啶（220 例）作为一线治疗。分层因素为既往 CTX（是/否）和卡氏体力状态（KPS）（ <80 / ≥ 80 ）。在无疾病进展或不可接受毒性的情况下，每 3 周（1 个周期）给予顺铂（第 1 天静脉注射 $100\text{mg}/\text{m}^2$ ）或卡铂（第 1 天静脉注射 AUC $5\text{mg}/\text{mL}\cdot\text{min}$ ）和氟尿嘧啶（第 1-4 天静脉注射 $1000\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ ），最多 6 个周期。西妥昔单抗以初始剂量 $400\text{ mg}/\text{m}^2$ 经静脉给药，随后以每周剂量 $250\text{ mg}/\text{m}^2$ 给药。主要疗效终点为 OS。次要疗效终点为 PFS 和客观缓解率(ORR)。

在 442 例随机分组的患者中，中位年龄为 57 岁，90%为男性，98%为白色人种。两组患者的基线疾病特征相似，约 53%的受试者为复发未转移患者，其余为复发合并转移。大多数受试者的 AJCC 分期在首次诊断中分为 IV 期（57.2%，59.5%）或 III 期（19.8%；21.4%）。平均 KPS 评分为 85.2 ± 9.3 和 85.1 ± 9.0 。最常受累的部位为：口咽（36.0%，31.4%），喉（26.6%，23.6%），口腔（20.7%，19.1%），及下咽部（12.6%，15.5%）。

西妥昔单抗 +CTX 组的中位 OS 为 10.1 个月，单独 CTX 组为 7.4 个月，两组之间的 OS 差异具有统计学意义（ $p=0.036$ ；分层对数秩检验），且有利于西妥昔单抗。西妥昔单抗 +CTX 相对于 CTX 的 HR 为 0.797（95%CI: [0.644, 0.986]），表明随机分配到西妥昔单抗+ CTX 组的受试者的死亡风险显著降低了 20.3%。西妥昔单抗 + CTX 组的中位 PFS 为 5.6 个月，单独 CTX 组为 3.3 个月，HR 为 0.54（95%CI: 0.43, 0.67），表明西妥昔单抗+CTX 组患者的疾病进展风险降低 46.2%（ $p<0.0001$ ，分层对数秩检验）。其他次要疗效终点包括最佳总体疗效、疾病控制率和 TTF 结果均有利于西妥昔联合治疗组，支持主要终点分析结果。

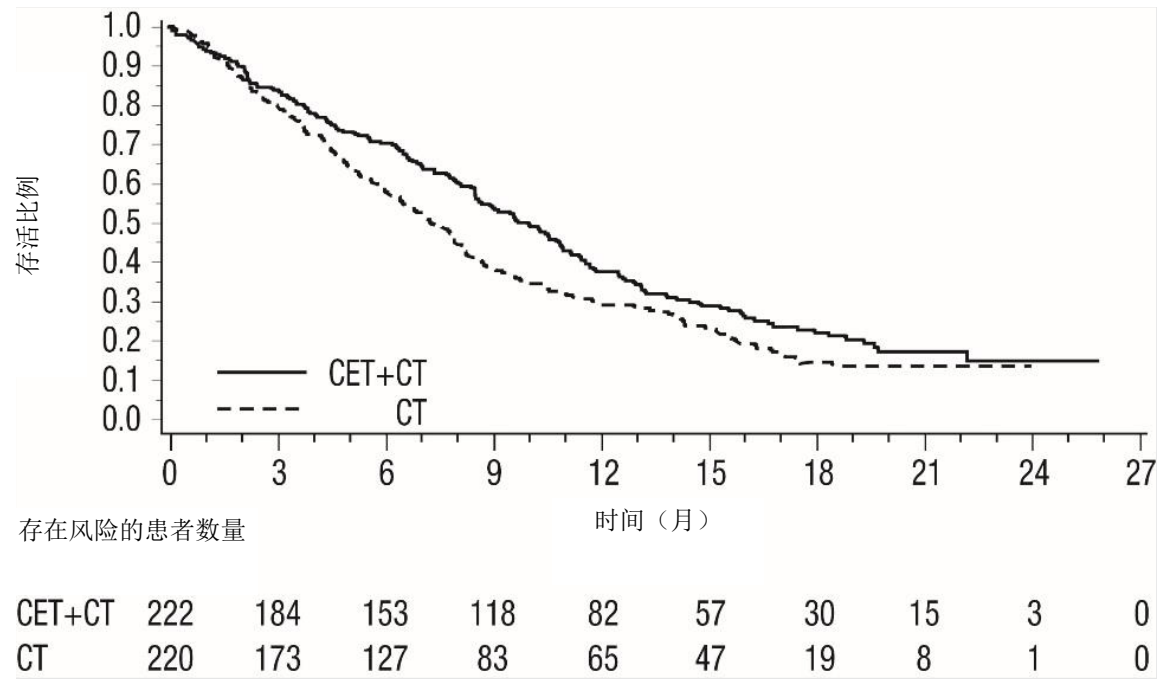
此项研究的疗效数据总结于下表 5。

表 5 EXTREME 研究中局部复发和/或转移性 SCCHN 患者疗效结果

变量	西妥昔单抗 + CTX (N=222)	CTX (N=220)
OS		
事件数量（死亡）， n（%）	167 (75.2)	176 (80.0)
月份，中位数 [95% CI]	10.1 [8.6, 11.2]	7.4 [6.4, 8.3]
风险比[95% CI]	0.797 [0.644, 0.986]	
p 值	0.0362	
PFS		
事件数量（疾病进展和死亡），n（%）	168 (75.7)	173 (78.6)
月份，中位数 [95% CI]	5.6 [5.0, 6.0]	3.3 [2.9, 4.3]
风险比[95% CI]	0.538 [0.431, 0.672]	
p 值	<0.0001	
ORR		
ORR (%) [95% CI]	35.6 [29.3, 42.3]	19.5 [14.5, 25.4]
p 值	0.0001	

CI=置信区间，CTX=铂类为基础的化疗，ORR=客观缓解率，OS=总生存时间，PFS=无疾病进展生存时间

图 3：EXTREME 中局部复发和/或转移性 SCCHN 患者总生存期的 Kaplan-Meier 曲线



CT=含铂类治疗和氟尿嘧啶

CET=西妥昔单抗

EMR 62 202-060 (CHANGE 2):

本研究为一项评估西妥昔单抗联合顺铂加 5-氟尿嘧啶对比顺铂加 5-氟尿嘧啶一线治疗中国头颈部复发性和/或转移性鳞状细胞癌受试者的疗效和安全性的多中心、随机、开放性、III 期试验。该研究的主要终点是由独立评估委员会（IRC）评估的 PFS 时间。次要终点包括研究者评估的 PFS、OS、BOR、DCR 和 DOR。

在西妥昔单抗组，患者最初接受最多 6 个周期的铂类化疗联合西妥昔单抗，然后继续给予西妥昔单抗作为维持治疗，直至疾病进展。对于单独化疗组，患者将接受最多 6 个周期的治疗。在两个研究组中，每个 21 天治疗周期的第 1 天静脉输注顺铂（75 mg/m²）。每个 21 天治疗周期的第 1 天至第 5 天，每天连续 24 小时静脉输注 5-氟尿嘧啶，剂量为 750 mg/m²/天。

本研究随机分配了 243 名受试者，男性（87.7%）多于女性（12.3%），研究人群的中位年龄（范围）为 57.0 岁（28-82 岁）。根据入组标准，所有受试者的 ECOG PS 均为 0（28.4%）或 1（71.6%）。

通过 IRC 评估的主要有效性分析显示，与 CTX 单独用药组相比，西妥昔单抗+CTX 组的无疾病进展生存期更长，为 5.5 个月（95%CI: 5.4, 5.6）对比 4.2 个月（95%CI: 3.0, 5.3），风险比为 0.566（95%CI: 0.400, 0.803），疾病进展或死亡风险降低了 43%。与 CTX 单独用药组相比，西妥昔单抗+CTX 组的总生存期更长，为 11.1 个月（95%CI: 9.7, 12.7）对比 8.9 个月（95%CI: 6.8, 10.9），风险比为 0.685（95%CI: 0.503, 0.933），死亡风险降低了 31.5%。与 CTX 单独用药组相比，

西妥昔单抗+CTX 组中根据 IRC 影像学评估的 ORR (50.0% 对比 26.6%) 和 DCR (75.6% 对比 59.5%) 均较高, 客观缓解持续时间更长(18.1 个月对比 13.9 个月)。中国研究 (CHANGE 2) 的有效性结果与全球研究 (EXTREME) 结果一致。

西妥昔单抗联合放疗治疗局部晚期头颈部鳞状细胞癌的临床研究

BONNER (EMR 62202-006):

BONNER 为一项包含 424 名局部或区域性晚期 SCCHN 患者的随机化、多中心、对照试验。将未接受过既往治疗的口咽、下咽或喉部 III/IV 期 SCCHN 患者按照 1:1 随机至接受西妥昔单抗联合放疗或仅接受放疗。分层因素为卡诺夫斯基能力状态 (60 - 80 vs 90 - 100)、淋巴结分期 (N0 vs N+)、肿瘤分期 (T1-3 vs T4, 使用美国癌症联合会 1998 年分期标准) 和放疗分割 (同期加量 vs 每天一次 vs 每天两次)。按每天一次、每天两次或同期加量, 实施放疗 6 - 7 周。放疗开始前一周, 西妥昔单抗按初始剂量 400 mg/m² 静脉给药, 随后每周一次按 250 mg/m² 剂量于放疗前 1 小时给药, 持续整个放疗期间 (6-7 周)。主要疗效评价指标是局部区域控制的持续时间。另一指标是总生存期 (OS)。

在 424 名随机化患者中, 中位年龄为 57 岁, 80% 为男性, 83% 为白种人, 90% 的基线卡诺夫斯基能力状态 ≥ 80。60% 的患者患有口咽部原发性肿瘤, 25% 为喉部原发性肿瘤, 15% 为下咽部原发性肿瘤; 28% 为 AJCC T4 肿瘤分期。56% 的患者接受同期加量放疗, 26% 接受每天一次放疗, 18% 接受每天两次放疗。

该研究的有效性数据总结如下表所示:

表 6 BONNER 研究中局部或区域性晚期 SCCHN 患者有效性结果

变量	西妥昔单抗+放疗 (N=211)	放疗 (N=213)
局部控制		
月，中位数（95% CI）	24.4 (15.7, 45.1)	14.9 (11.8, 19.9)
风险比（95% CI）	0.68（0.52, 0.89）	
p-值	0.005	
OS		
月，中位数（95% CI）	49.0 (32.8, 69.5+)	29.3 (20.6, 41.4)
风险比（95% CI）	0.73（0.56, 0.95）	
p-值	0.018	
中位随访月数	60.0	60.1
1 年 OS 率，% (95% CI)	77.6（71.4, 82.7）	73.8（67.3, 79.2）
2 年 OS 率，% (95% CI)	62.2（55.2, 68.4）	55.2（48.2, 61.7）
3 年 OS 率，% (95% CI)	54.7（47.7, 61.2）	45.2（38.3, 51.9）
5 年 OS 率，% (95% CI)	45.6（38.5, 52.4）	36.4（29.7, 43.1）

CI=置信区间, OS=总生存期, “+”表示截止时尚未达到上限。

【药理毒理】

药理作用

表皮生长因子受体(EGFR、HER1 c-ErbB-1)是一种跨膜糖蛋白，属于 I 型酪氨酸激酶受体（包括 EGFR、HER2、HER3 和 HER4）的亚型。EGFR 组成性表达于皮肤和毛囊等多种正常上皮组织中。EGFR 也在头颈癌和结直肠癌等多种人类癌症中表达。

西妥昔单抗在正常细胞和肿瘤细胞中与 EGFR 特异性结合，竞争性抑制 EGF 和其他配体（如 TNF- α ）与 EGFR 结合。体内外研究显示，西妥昔单抗和 EGFR 结合后，可以阻断磷酸化和受体相关激酶的激活，从而抑制细胞生长，诱导细胞凋亡，减少基质金属蛋白酶和血管内皮生长因子的产生。EGFR 通过信号转导使得野生型 RAS 蛋白激活，但对于 RAS 基因突变的细胞导致 RAS 蛋白不断的激活，不受 EGFR 的调控。

在体外，西妥昔单抗可以通过抗体依赖细胞介导的细胞毒性(ADCC)对某些人类肿瘤产生抗肿瘤作用。体内外研究显示，西妥昔单抗可以抑制 EGFR 表达的肿瘤细胞的生长和存活，而对缺乏 EGFR 表达的异种移植人类肿瘤不具有抗肿瘤作用。相比单独放疗或化疗，西妥昔单抗联合放射治疗或伊立替康在小鼠人类肿瘤异种移植瘤模型中可以增强抗肿瘤作用。

毒理研究

遗传毒性

在 Ames 试验和大鼠微核试验中，未发现西妥昔单抗具有致突变和染色体畸变的作用。

生殖毒性

在恒河猴胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠恒河猴在器官形成期（GD20-48）每周一次静脉给予本品，剂量水平为推荐剂量的 0.4~4 倍（基于体表面积），GD49 在羊水和胎仔血浆中可检测到西妥昔单抗在约为推荐剂量的 1.1~4 倍（基于体表面积）时可见胚胎死亡和流产的发生率增加，但在子代中未发现西妥昔单抗致畸作用。

在恒河猴 39 周重复给药试验中，西妥昔单抗给药在剂量为推荐剂量的 0.4~4 倍（基于体表面积）时，对雌性恒河猴月经周期具有影响，从给药开始到 6 周恢复期结束，雌性给药组月经不调和绝经的发生率高于对照组；在该试验中，西妥昔单抗对雄性生育力指标，如血清睾酮水平、精子数量、存活率和运动能力均未见明显影响。西妥昔单抗对于人生育力的影响不明。

致癌性

尚未进行正式的西妥昔单抗致癌性的动物试验研究。

其他毒性

在恒河猴 39 周重复给药毒性试验中，剂量约为人用药周暴露量的 0.4~4 倍（基于体表面积）时，可见注射部位炎症和表皮脱落等皮肤毒性。在最高剂量下，鼻腔、食道和舌上皮粘膜也同样受影响。大约从给药 13 周后开始，观察到最高剂量组有 50%(5/10)的动物死于皮肤损伤导致的脓毒症。到目前为止，尚无抗 EGFR 抗体对伤口愈合的非临床数据。但是，非临床伤口愈合模型显示 EGFR 选择性酪氨酸激酶抑制剂能延迟伤口愈合。

【贮藏】

本品应贮藏在冰箱中（2-8℃）。
开启后应立即使用，禁止冰冻。
请置于儿童不可触及处。

【包装】

20 毫升玻璃瓶（I 型玻璃），特氟隆涂层的溴丁橡胶瓶塞及密封件。
1 瓶/盒。

【有效期】 48 个月。

【执行标准】 JS20190042

【批准文号】 国药准字 SJ20171039

【上市许可持有人】

名 称：Merck Europe B.V.
注册地址：Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, The Netherlands
电话号码：+31(0) 207 235 230

【生产企业】

企业名称：Merck Healthcare KGaA
生产地址：Frankfurter Straße 250, 64293 Darmstadt, Germany
电话号码：+49 61 51 720

【包装厂】

名称：默克制药（江苏）有限公司
地址：江苏省南通经济技术开发区和兴路 168 号
邮政编码：226010
电话号码：0513-68215000
传真号码：0513-68215492
网址：<https://www.merckgroup.com.cn>

【境内联系人】

名 称：默克雪兰诺有限公司
注册地址：北京市朝阳区将台路甲 2 号诺金中心写字楼 25 层

邮政编码：100016

电话号码：010-59072688

传真号码：010-59072699

咨询电话：**4008108186**