

核准日期：2021年6月8日
修改日期：2021年12月31日
修改日期：2023年8月21日
修改日期：2023年8月28日

注射用维迪西妥单抗说明书

本品为附条件批准上市，请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】
通用名称：注射用维迪西妥单抗
商品名称：爱地希
英文名称：Disitamab Vedotin For Injection
汉语拼音：Zhusheyong Weidixituo Dangkang
【成份】
活性成份：维迪西妥单抗是一种抗体药物偶联剂，药物结构包括三部分：（1）抗人表皮生长因子受体2胞外区（HER2 ECD）抗体；（2）连接器（MC-Val-Cit-PAB, Linker）；（3）细胞毒素单甲基澳瑞他汀E（Monomethyl Auristatin E, MMAE）。 辅料：盐酸组氨酸、甘露醇、蔗糖、聚山梨酯80、氢氧化钠。
【性状】
本品为白色至淡黄色疏松体，复溶后为无色至淡黄色澄明液体。
【适应症】
本品适用于至少接受过2个系统化疗的HER2过表达局部晚期或转移性胃癌（包括胃食管结合部腺癌）的患者，HER2过表达定义为HER2免疫组织化学检查结果为2+或3+。 * 本品适用于既往接受过含铂化疗且HER2过表达局部晚期或转移性尿路上皮癌的患者，HER2过表达定义为HER2免疫组织化学检查结果为2+或3+。 * 上述适应症是基于单臂临床试验的客观缓解率结果给予的附条件批准。上述适应症是完全批准将取决于正在开展中的确证性临床试验能否证实本品在上述人群的临床获益。
【规格】
60 mg*支。
【用法用量】
本品应由在抗肿瘤治疗方面富有经验的医生处方使用。

患者选择

接受本品治疗的患者应确认为HER2表达为免疫组化(IHC)评分为2+或3+。该检测必须在专业实验室进行，以确保结果的可靠性。有关检测性能和解释的完整说明，请参阅相关HER2检测分析说明书。

推荐剂量

- 胃癌患者：2.5 mg/kg，每两周一次，静脉滴注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。
- 尿路上皮癌患者：2.0 mg/kg，每两周一次，静脉滴注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

使用、处理和处置

本品为静脉输注给药，采用无菌技术进行复溶和稀释。禁止静脉推注或快速静注给药。输注时间宜在30-90分钟（通常建议60分钟左右）。滴注期间，如发生输液反应或超敏性反应，减慢或中断滴注，和/或给予适当医学治疗。对危及生命的输液反应应立即停止用药（参见【注意事项】）。

复溶

- 使用无菌注射器，将6 ml 灭菌注射用水缓慢注入60 mg 的本品西林瓶中，复溶后浓度为10 mg/ml。
- 轻轻旋转西林瓶直至完全溶解。切勿用力甩动。
- 通常在加入灭菌注射用水后10分钟内完成复溶。复溶后药液为无色至淡黄色澄明液体。
- 如果未立即使用，则将复溶后溶液置于2℃~8℃冰箱中贮藏。24小时后丢弃未使用的本品溶液。
- 复溶溶液使用前应进行外观检查，确保无微粒物质或变色。通常情况下，复溶溶液无可见微粒，复溶溶液的颜色应为无色至淡黄色澄明液体。如果复溶溶液含有可见微粒、浑浊或变色，应弃用。

稀释：

基于剂量调整减量计划（表1）及剂量调整处理建议（表2）计算的维迪西妥单抗剂量，测定所需溶液体积：

体积
(
m
l
)
=

体重
(
k
g
)
× 剂量
(
m
g
/
k
g
)

{\displaystyle \;体积（ml） ={\frac {体重（kg） ×剂量（mg/kg） }{}}}

- 操作时，用无菌注射器抽取计算的复溶溶液体积，稀释至250 ml 含有0.9% 氯化钠或5% 葡萄糖的输液袋中。输液器应使用0.2 μm 或0.22 μm 过滤器。
- 一旦做好输注准备，则应立即给药。如果不立即使用，则输注液可在室温条件下贮藏不超过6小时（包含输注时间），或在冷藏（2℃~8℃）条件下贮藏不超过24小时。如输注液在冷藏条件下贮存，使用前应恢复至室温。
- 因本品不含防腐剂，仅供一次性使用。单次使用后剩余的藥物必须丢弃。

剂量调整

在使用维迪西妥单抗的过程中，因不良反应很可能需要进行药物剂量的调整，包括暂停用药、减量及停止用药等。下方为推荐的剂量调整减量计划（表1）及剂量调整处理建议（表2），临床以医生处方为准。

表 1 剂量调整减量计划			
减量计划	胃癌	尿路上皮癌	
推荐剂量	2.5 mg/kg	2.0 mg/kg	
首次减量	2.0 mg/kg	1.5 mg/kg	
二次减量	1.5 mg/kg	1.0 mg/kg	
后续处理	停止治疗/酌情处理	停止治疗/酌情处理	

表 2 剂量调整处理建议				
不良反应	严重程度*	出现次数	剂量调整	处理建议
血液学异常	3级	第一次	无	<ul style="list-style-type: none">暂停用药，对症治疗，直至恢复至0-1级或治疗前水平； 建议每周2次进行血液学检查。
		第二次	首次减量	
		第三次	二次减量	
		第四次	酌情处理	
转氨酶升高	4级	第一次	首次减量	<ul style="list-style-type: none">暂停用药，对症治疗，直至恢复至0-1级或治疗前水平； 建议每周2次进行血液学检查。
		第二次	酌情处理	
		第三次	酌情处理	
		第四次	酌情处理	
转氨酶升高	3级	第一次	首次减量	<ul style="list-style-type: none">暂停用药，对症治疗，直至恢复至0-2级或治疗前水平； 建议每周2次进行血生化检查。
		第二次	二次减量	
		第三次	酌情处理	
		第四次	酌情处理	
感觉异常	4级	第一次	停止治疗	—
	2级	—	首次减量	<ul style="list-style-type: none">暂停用药，对症治疗，直至恢复至0-1级或治疗前水平后继续治疗。
3级	第一次	二次减量		
		第二次	酌情处理	<ul style="list-style-type: none">停止治疗，若医生认为继续治疗对患者更有利，则暂停用药，对症治疗，直至缓解到0-1级或治疗前水平后继续治疗； 建议每周2次进行血生化检查。

* 严重程度分级标准参照常见不良事件术语评价标准（CTCAE）分级。

如果患者在暂停用药后，发生的不良反应28天后仍未恢复至可继续治疗的水平（血液学异常：0-1级；转氨酶升高：0-2级；感觉异常：NA）或开始治疗前水平，建议停止治疗。

其他不良反应

患者如果发生了其他与药物相关不良事件且具有显著临床意义，且在下一次给药前尚未恢复至CTCAE≤1级，由医生判定后可暂停用药或减少剂量。如果在28天（按预定用药日期计算）内没有恢复至可继续给药的水平，则患者需要停止治疗。

特殊人群剂量说明

肝功能损伤：轻度肝功能损害患者无需进行剂量调整。目前尚未考察中、重度肝功能损害对本品药代动力学的影晌。

肾功能损伤：轻、中度肾功能损害患者无需进行剂量调整。目前尚未评估重度肾损害患者的药代动力学，尚无重度肾功能损害患者的研究数据。

老年人：≥65岁老年患者剂量无需调整。参见【老年用药】。

儿童：尚无本品用于18岁以下儿童和青少年的临床研究资料。

【不良反应】

临床试验经验

本说明书描述了在临床研究中观察到的判断为可能由注射用维迪西妥单抗引起的不良反应近似的发生率。由于临床试验是在各种不同条件下进行的，所以在一种药物临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与另一药物临床试验中的发生率进行比较，可能也无法反映临床实践中的实际发生率。

安全性特征总结

在临床研究中，已经在414例恶性肿瘤受试者中对注射用维迪西妥单抗的安全性进行了评估，数据来自试验C005、C009、C008，实体瘤I期临床试验C002（N=57，其中胃癌患者47例，尿路上皮癌患者4例，其他实体瘤患者6例），以及两项在乳腺癌患者中的临床研究C001（N=24）和C006（N=99）。C005、C009及C008研究见【**临床试验**】。本品中位给药时间为18.00周（范围：2.00-113.14周），27.8%的受试者接受本品治疗≥6个月，9.4%的受试者接受本品治疗≥12个月。

其中，已有394名患者接受注射用维迪西妥单抗单药2.0mg/kg Q2W及2.5mg/kg Q2W治疗。在该患者人群中，最常见的不良反应为转氨酶升高（55.8%）、白细胞计数降低（53.8%）、脱发（51.8%）、中性粒细胞计数降低（49.5%）、乏力（45.9%）、感觉减退（41.9%）、贫血（32.5%）、恶心（32.0%）、食欲减退（25.1%）、体重降低（20.8%）。报告的大多数不良反应的严重程度为1-2级。14.5%的患者在注射用维迪西妥单抗单药治疗后报告了严重不良反应，最常见的严重不良反应为肝功能异常（2.0%）、中性粒细胞计数降低（2.0%）、肠梗阻（1.5%）、乏力（1.5%）、感觉减退（1.3%）、白细胞计数降低（1.0%）。

接受注射用维迪西妥单抗单药患者中有11.7%的患者发生导致停药的不良反，导致停药的最常见不良反应为感觉减退（5.6%）和周围神经痛（2.5%）；其中36.8%的患者发生导致给药暂停的不良反，导致给药暂停的最常见不良反应为白细胞计数降低（2.5%）、中性粒细胞计数降低（7.6%）、感觉减退（7.1%）、乏力（6.9%）、转氨酶升高（5.1%）；其中11.2%患者发生导致剂量减少的不良反，导致剂量减少的最常见不良反应为感觉减退（3.8%）、中性粒细胞计数降低（3.3%）、转氨酶升高（2.3%）、白细胞计数降低（1.3%）。

不良反汇总表

表3列出了注射用维迪西妥单抗在临床研究中以2.0mg/kg Q2W及2.5mg/kg Q2W单药治疗中观察到的不良反应。下文按MedDRA系统器官分类（SOC）和频率分别列举。发生频率定义如下：十分常见（≥10%），常见（1-10%），偶见（0.1-1%），罕见（0.01%-0.1%，含0.01%），十分罕见（<0.01%），以及未知（无法从已获得的数据估算发生频率）。在每个发生频率组内，不良反按发生率从高到低依次排列。使用NCI CTCAE对不良反应进行严重程度分级，以供评估毒性。

表 3 接受注射用维迪西妥单抗治疗患者报告的不良反列表	
	单药治疗
皮肤及皮下组织类疾病	
十分常见	脱发，瘙痒，皮疹*
常见	色素沉着障碍，皮肤疼痛
偶见	过敏性皮炎，皮肤干燥，皮肤烧灼感，掌跖红肿综合征，药疹，荨麻疹
各类神经系统疾病	
十分常见	感觉减退，周围神经痛 ^b
常见	神经毒性，头晕，头痛，感觉障碍
偶见	味觉障碍
胃肠系统疾病	
十分常见	恶心，呕吐，便秘，腹痛 ^c ，腹泻
常见	腹胀，腹部不适，消化不良，肠梗阻，胃食管反流病，口干，胃肠疾病
偶见	口腔溃瘍，消化道水肿
全身性疾病及给药部位各种反	
十分常见	乏力，发热
常见	疼痛，外周水肿，肿胀，流感样疾病，胸部不适，注射部位反 ^d
偶见	寒战
代谢及营养类疾病	
十分常见	食欲减退，高甘油三酯血症 ^e ，高血糖症 ^f
常见	低蛋白血症 ^g ，高胆固醇血症 ^h ，低钾血症，低钠血症，摄食量减少，高尿酸血症 ⁱ ，低钙血症 ^j ，低磷血症，低镁血症，高脂血症，高钙血症 ^k
偶见	低镁血症，低血糖，高磷酸血症
血液及淋巴系统疾病*	
十分常见	贫血 ^m ，白细胞计数降低，中性粒细胞计数降低，血小板计数降低
常见	淋巴细胞计数降低，中性粒细胞百分比降低
偶见	骨髓抑制，发热性中性粒细胞减少症
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	
常见	肢体疼痛，关节炎，骨骼肌肉疼痛 ⁿ ，背痛，肌无力
感染及侵染类疾病	
常见	尿路感染，上呼吸道感染，带状疱疹
偶见	感染性肺炎，结膜炎，咽炎，眼部感染，鼻咽炎，胆道感染，脓毒症，细菌性感染
心脏器官疾病	
常见	心率失常 ^o ，心悸
偶见	心肌病
精神病类	
常见	失眠
偶见	焦虑，精神障碍
肝胆系统疾病	
十分常见	高胆红素血症 ^p
常见	肝功能异常
偶见	脂肪肝变性
呼吸系统、胸及纵隔疾病	
常见	发音困难，咳嗽
偶见	肺炎炎症
肾脏及泌尿系统疾病	
十分常见	蛋白尿
常见	血尿症
偶见	肾功能损害 ^q
血管与淋巴管类疾病	
常见	高血压 ^r
偶见	低血压
各类损伤、中毒及手术并发症	
常见	输液相关反
偶见	神经损伤
免疫系统疾病	
常见	超敏反
耳及迷路类疾病	
常见	耳鸣
偶见	眩晕
眼器官疾病	
偶见	流泪增加，视物模糊，眶周肿

各类检查*	
十分常见	转氨酶升高 ^s ，体重降低，γ-谷氨酰转氨酶升高
常见	血碱性磷酸酶升高，肌酸磷酸激酶升高，血乳酸脱氢酶升高，脂蛋白异常 ^t ，肌肌肝升高，总胆红素增加，心率升高，总蛋白降低 ^u ，血尿素异常 ^v
偶见	凝血试验异常 ^w ，前白蛋白降低，α ₂ -羟丁酸脱氢酶升高，脂肪酶升高

以下术语代表描述某种疾病或症状体征的一组相关事件，而不是单一事件：

- a. 皮疹（瘙痒性皮疹，斑丘疹）
- b. 周围神经痛（外周感觉神经痛）
- c. 腹痛（上腹痛，下腹痛，胃肠痛）
- d. 注射部位反（输液部位渗出，注射部位痛，注射部位外渗）
- e. 高甘油三酯血症（血甘油三酯升高）
- f. 高血糖症（血葡萄糖升高）
- g. 低蛋白血症（低白蛋白血症）
- h. 高胆固醇血症（血胆固醇升高）
- i. 高尿酸血症（血尿酸升高）
- j. 低钙血症（钙降低）
- k. 低氯血症（血氯化物降低）
- l. 高钙血症（钙升高）
- m. 贫血（血红蛋白降低，红细胞计数下降）
- n. 骨骼肌肉疼痛（肌痛，胸部肌肉骨骼疼痛，背痛，脊柱疼痛，尾骨疼痛）
- o. 心律失常（窦性心动过速，室性期外收缩，室性心律失常，心动过速，房性心动过速，期外收缩，心脏疾病，窦性心动过缓，窦性心律不齐，窦性心律失常）
- p. 高胆红素血症（结合胆红素升高，胆胆红素升高，血非结合胆红素升高）
- q. 肾功能损害（肾小球滤过率降低）
- r. 高血压（血压升高）
- s. 转氨酶升高（天门冬氨酸氨基转移酶升高，丙氨酸氨基转移酶升高）
- t. 脂蛋白异常（低密度脂蛋白升高，载脂蛋白B升高，高密度脂蛋白降低，高密度脂蛋白升高，极低密度脂蛋白升高，脂蛋白升高）
- u. 总蛋白降低（白蛋白降低，球蛋白降低）
- v. 血尿素异常（血尿素降低，血尿素升高）
- w. 凝血试验异常（国际标准化比率升高，活化部分凝血活酶时间延长，凝血酶原时间延长，凝血酶原水平升高，血纤维蛋白原降低）
- *. 各类检查SOC中以下血液学检查值异常反映在血液及淋巴系统疾病SOC项下：白细胞计数降低、中性粒细胞计数降低、血小板计数降低、淋巴细胞计数降低、中性粒细胞百分比降低。

特定不良反应描述

以下不良反应的数据基于在临床研究中接受过2种剂量（2.0mg/kg Q2W及2.5mg/kg Q2W）注射用维迪西妥单抗治疗的患者。针对这些不良反应的处理指南详见【**注意事项**】。

血液学异常

在临床研究中发生的血液学异常相关不良反应主要为：53.8%的患者发生白细胞计数降低，3级为8.9%，4级为0.8%；49.5%的患者发生中性粒细胞计数降低，3级为12.7%，4级为3.3%；17.5%的患者发生血小板计数降低，3级为0.3%，4级为0.5%；32.5%的患者出现贫血，3级为3.6%，4级为0.3%。发生血液学异常患者中58.9%的患者自行或经过治疗后可能痊愈或缓解，39.7%的患者转归未恢复/未痊愈。血液学异常导致1.0%的患者永久停药，4.8%的患者剂量减少，9.9%的患者暂停用药。在临床研究中，血液学异常事件的中位发生时间在首次用药后的57天（范围2-803天），中位持续时间15天（范围2-1135天）。因血液学异常而永久停药的患者接受注射用维迪西妥单抗的中位治疗时间为2周左右。

转氨酶升高

在临床研究中，本品治疗期间观察到53.3%的患者发生血清转氨酶升高（1-4级），包括天门冬氨酸氨基转移酶升高，丙氨酸氨基转移酶升高。在临床研究中，转氨酶升高事件的中位发生时间为首次用药后的55天（范围4-657天），中位持续时间为20天（范围：2-1165天）。转氨酶升高患者中严重程度3级发生率为2.3%，4级发生率为0.3%，0.8%患者报告转氨酶升高的严重不良反应。发生转氨酶升高不良反应的患者中：63.9%的患者自行或经过治疗后可能痊愈或缓解，35.2%的患者转归未恢复/未痊愈，其中有0.5%的患者痊愈伴有后遗症。转氨酶升高未导致患者永久停药和剂量减少，4.8%的患者暂停用药。

消化道反

在临床研究中发生的消化道相关不良反应主要为：恶心32.0%、呕吐19.3%、便秘15.0%、腹痛11.7%、腹胀8.9%。2.5%患者报告肠梗阻的病例报道，1.5%患者发生肠梗阻的严重不良反应。严重程度多数为1-2级，严重程度3级的发生率为2.8%，3.3%患者报告了消化道严重不良反应。发生消化道反应患者中，69.7%的患者自行或经过治疗后可能痊愈或缓解，29.4%的患者转归未恢复/未痊愈。消化道反导致0.5%的患者永久停药，1.0%的患者剂量减少，4.1%的患者暂停用药。在临床研究中，消化道反的中位发生时间在首次用药后的28.5天（范围1-745天），中位持续时间6天（范围1-1241天）。因消化道反而永久停药的患者接受注射用维迪西妥单抗的中位治疗时间为29.5天左右（4.2周）。

感觉减退

在临床研究中，本品治疗期间观察到41.9%的患者发生感觉减退（1-3级），其中严重程度3级发生率为8.9%，1.3%患者报告了感觉减退的严重不良反应。发生感觉减退患者中，15.2%的患者自行或经过治疗后可能痊愈或缓解，78.8%的患者转归未恢复/未痊愈。感觉减退导致6.1%患者永久停药，5.3%的患者剂量减少，6.1%的患者暂停用药。开始使用本品治疗至感觉减退发生的中位时间为117.5天（范围：1-567天），中位持续时间为534天（范围：1-1144天）。感觉减退导致永久停药的患者接受注射用维迪西妥单抗的中位治疗时间为169天左右（24.1周）。

周围神经痛

在临床研究中，本品治疗期间观察到11.4%的患者发生周围神经痛（1-3级），主要为感觉周围神经痛，其中严重程度3级发生率为2.8%，0.8%的患者报告了周围神经痛的严重不良反应。发生周围神经痛患者，8.9%的患者经过治疗后可能愈，99.1%的患者转归未恢复/未痊愈。周围神经痛导致2.5%患者永久停药，1.8%的患者剂量减少，2.0%的患者暂停用药。开始使用本品治疗至周围神经痛发生的中位时间为207天（范围：5-781天），中位持续时间为463.5天（范围：2-1160天）。周围神经痛导致永久停药的患者接受注射用维迪西妥单抗的中位治疗时间为181.5天左右（25.9周）。

输液相关反

在临床研究中，本品治疗期间观察到2.5%的患者发生输液相关反，严重程度均为1-2级。开始使用本品治疗至输液相关反发生的中位时间为43天（范围1-113天），中位持续时间为1天（范围1-1天）。输液相关反未影响本品注射用为维迪西妥单抗的治疗，均转为痊愈。

超敏反

在临床研究中，本品治疗期间观察到1.8%的患者发生超敏反，严重程度均为1-2级，0.3%患者因超敏反导致剂量减少，未有患者因超敏反导致永久停药和暂停给药。发生超敏反患者中42.9%转归为痊愈，57.1%转归为未恢复/未痊愈。

免疫原性

所有治疗性蛋白药物均有发生免疫原性的可能。抗药物抗体（anti-drug antibody, ADA）发生率的高低和检测方法的灵敏性及特异性密切相关，并且受多种因素的影响，包括分析方法、样本的处理方法、样本的收集时间、合并用药，以及患者的其他基础疾病等。因此，应慎重比较不同产品的ADA发生率。

基于C001 CANCER和C002 CANCER二项临床研究，采用桥接式-电化学发光免疫分析法（Bridging-ECLIA）检测80例晚期实体瘤患者静脉给予注射用维迪西妥单抗（剂量范围0.5 mg/kg-3.0 mg/kg）前、后，血清中ADA的产生情况。本品给药前、后共19例患者呈现ADA阳性，总发生率为23.8%。在80例患者中有69例患者收集到给药后ADA数据，其中有3例患者基线ADA呈阳性，其余均为基线ADA阴性。在基线ADA阳性的患者中，1人给药后ADA为阴性；2人为给药后ADA一过性阳性。在基线ADA阴性的患者中有11人（15.6%）为给药后ADA一过性阳性；4人（5.8%）为给药后ADA持续阳性。结果显示ADA持续性发生率较低，但由于现有数据有限，尚不能判断ADA的产生对本品药代、安全性及有效性的影响。

【禁忌】

对本说明书【成份】项下的活性成份或辅料过敏者禁用。

【注意事项】

血液学异常

接受本品治疗的患者有血液学异常的病例报道，主要为白细胞计数降低、中性粒细胞计数降低、血小板计数降低或贫血，可导致3级或4级血液学异常不良反应（详见【**不良反应**】）。接受本品治疗过程中少数患者可能会继发血液学异常相关的感染。

在每次接受本品治疗之前，或有临床指征时，应当监测患者血常规。如果发生3级或4级血液学毒性，可考虑暂停给药、降低剂量或终止本品治疗，并给予对症治疗。具体剂量调整方法参考【**用法用量**】章节。并在治疗期间监测感染体征和症状，若发生严重的感染，应及时中断本品治疗并对症治疗。

转氨酶升高

接受本品治疗的患者可能会发生转氨酶升高，包括天门冬氨酸氨基转移酶升高，丙氨酸氨基转移酶升高，并有3级或4级的转氨酶升高的病例报道（详见【**不良反应**】）。

在每次接受本品治疗之前，或有临床指征时，应当监测患者的肝功能指标。出现转氨酶升高时，应当根据其严重程度进行剂量调整，并给予对症治疗。具体剂量调整方法参考【**用法用量**】章节。

感觉异常

接受本品治疗的患者有感觉异常的病例报道，主要表现为感觉减退（麻木），部位多见于手、足、周围神经病，主要为感觉周围神经病。应用本品治疗患者中有3级或4级的不良反应病例报道（详见【不良反应】）。

治疗期间应当监测患者是否有新发或加重的感觉异常症状和体征。若发生2级或者3级新发或加重的感觉异常，考虑暂停给药、降低剂量或终止本品治疗，并给予对症治疗。具体剂量调整方案参考【用法用量】章节。必要时应当请神经专科医生进行鉴别诊断和治疗。

输液相关反应和过敏反应

尚未在因输液相关反应或过敏反应而终止本品治疗的患者中进行研究；因此，不建议此类患者接受本品治疗。

输液相关反应、过敏反应可表现为以下一种或多种症状：潮红、寒战、发热、呼吸困难、低血压、哮喘、支气管痉挛和心动过速等。

接受本品治疗的患者中可能会发生输液相关反应、过敏反应。在给药前，应询问患者相关病史、既往过敏性疾病、特异性过敏体质及合并治疗，来评估患者发生输液相关反应及过敏反应的风险。用药期间应密切监测患者，尤其是输液期间和输液后1小时。使用本品时，需确保已配备治疗此类反应的药物和抢救设备，保证患者能够得到及时和适当治疗。

如果发生输液相关反应，应立即中断输液，并采取适当的治疗。如果发生3级及以上输液相关反应、特别是危及生命的输液相关反应，则应永久终止本品治疗。

如果发生速发过敏反应，则应立即并永久终止使用本品，并进行适当的治疗。

生殖毒性

基于动物试验结果，本品可能对男性生殖系统、胚胎-胎儿发育具有潜在毒性。

女性患者在开始接受本品治疗前，应当进行妊娠检查。建议有生育可能的女性患者在治疗过程中以及治疗结束后的至少180天内，使用适当的方法避孕。建议配偶有生育可能的男性患者在治疗过程中以及治疗结束后的至少180天内，使用适当的方法避孕。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

避孕措施

建议有生育能力的女性或男性患者的配偶在本品开始治疗前进行妊娠试验（可选）。在使用本品治疗期间以及未次给药后至少180天内，有生育能力的女性或男性患者的配偶应采取有效的避孕措施；有生育能力的男性在本品治疗期间以及未次给药后至少180天内采取有效避孕措施。

孕妇

尚无妊娠女性使用本品的临床数据。如果在怀孕期间使用这种药物，或者使用这种药物期间怀孕，那么医生应告知患者这对胎儿的潜在危害。

根据药效学作用机制，本品小分子部分为微管抑制剂MMAE，可能具有致畸性和潜在胚胎毒性。参见【药理毒理】。

生育力

尚无本品对人类生育力影响的相关临床数据。

本品未进行非临床生育力研究，本品小分子部分为微管抑制剂MMAE，可能具有致畸性和潜在胚胎毒性。参见【药理毒理】。

哺乳期妇女

尚未明确本品及其代谢产物是否经人乳汁分泌，无法排除对母乳喂养的婴儿造成影响。建议在使用本品的过程中停止母乳喂养或应在充分评估药物对哺乳期妇女的重要性后，决定是否停止哺乳或停止用药。

【儿童用药】

尚未确立本品在18岁以下儿童及青少年中的安全性和有效性。

【老年用药】

在414例接受本品治疗的患者中，有102人（24.6%）≥65岁。这些患者的有效性和安全性与整体人群相比未见明显差异。

【药物相互作用】

尚未在患者中正式开展本品的药物与药物之间的相互作用研究。为了表征游离MMAE的潜在的药物-药物间相互作用，下文将介绍另一种用同一种细胞毒素MMAE偶联而成的ADC药物的药物-药物相互作用研究结果。

其他药物对注射用维迪西妥单抗的影响：

细胞色素P450 3A4酶强效抑制剂：其他偶联MMAE的ADC药物与酮康唑（一种CYP3A4的强效抑制剂）合并使用时将使游离MMAE的暴露量增加，表现为C_{max}增加25%，AUC增加34%；对ADC的暴露量无影响。推测本品与CYP3A4强效抑制剂合用时，对游离MMAE及结合抗体暴露量的影响与该ADC药物相同。

CYP3A4强效诱导剂：其他偶联MMAE的ADC药物与利福平（一种CYP3A4的强效诱导剂）合并使用时将使游离MMAE的暴露量降低，表现为C_{max}降低44%，AUC降低46%；对ADC的暴露量无影响。推测本品与CYP3A4强效诱导剂合用时，对游离MMAE及结合抗体暴露量的影响与该ADC药物相同。

注射用维迪西妥单抗对其他药物的影响：

CYP3A4的底物：其他偶联MMAE的ADC药物与咪达唑仑（一种CYP3A4的敏感底物）合并使用时并不会影响咪达唑仑暴露量。推测本品也不会影响经CYP3A4酶代谢的药物的暴露量。

【药物过量】

临床试验中尚未报告过药物过量病例。若出现药物过量，应密切监测患者是否出现不良反应的症状或体征，并立即给予适当的对症治疗。

【临床试验】

尿路上皮癌

C005

C005研究是一项在既往接受至少一线系统化疗失败且HER2过表达（定义为HER2免疫组织化学检查结果为2+或3+）、局部晚期或转移性尿路上皮癌（包括膀胱、输尿管、肾盂及尿道来源）患者中开展的开放性、多中心、单臂II期临床试验。入组患者均为中心实验室确认的HER2过表达的无法手术切除的局部进展或转移性尿路上皮癌，ECOG评分0-2，既往未接受过同类型ADC产品治疗；除外瘤性脑膜炎、严重心脏病疾病、未稳定的脑转移患者以及有严重的、无法控制的其他伴随疾病的患者。

共计43例患者入组并接受注射用维迪西妥单抗2.0 mg/kg，静脉滴注，每2周一次治疗，直至发生疾病进展、不可耐受毒性、死亡或患者撤回知情同意书。入组人群中76.7％患者为男性，中位年龄64.0岁（范围：45-75岁），51.2%患者有肺转移，46.5%患者有肝转移，30.2%患者肝肺同时转移；95.3%患者既往接受过含铂治疗，包括顺铂、卡铂等，32.6%患者既往接受过2线及以上治疗，18.6%患者既往接受过PD-1/PD-L1治疗；美国东部肿瘤协作组（ECOG）评分大部分为1分（28例，65.1%），HER2免疫组化检查（IHC，中心实验室检测结果）结果为2+和3+的患者分别为26例（60.5%）和17例（39.5%）。

	注射用维迪西妥单抗 (N = 43)
客观缓解率 (ORR) n (%) (95% CI)	22 (51.2) (35.5, 66.7)
最佳疗效评价 (BOR) n (%) :	
完全缓解 (CR)	0 (0.0)
部分缓解 (PR)	22 (51.2)
疾病稳定 (SD)	17 (39.5)
疾病进展 (PD)	3 (7.0)
无法评估 (NE)	1 (2.3)
疾病控制率 (DCR) n (%) (95% CI)	39 (90.7) (77.9, 97.4)
中位缓解持续时间 (月) (95% CI)	7.0 (4.7, 12.4)
无进展生存期 (PFS)	
事件数, n (%)	33 (76.7)
中位数 (月) (95% CI)	6.9 (5.4, 9.0)
6 个月的 PFS 率 (%) (95% CI)	56.7 (40.4, 70.2)
总生存期 (OS)	
事件数, n (%)	25 (58.1)
中位总生存时间 (月) (95% CI)	13.9 (9.1, NE)
6 个月的 OS 率 (%) (95% CI)	83.7 (68.9, 91.9)
12 个月的 OS 率 (%) (95% CI)	55.8 (39.8, 69.1)

IRC: 独立疗效评价委员会。

亚组人群分析 (IRC 评估)

按照基线时 HER2 表达水平分析：

 中心实验室采用免疫组化检查（IHC）对入组受试者基线时的肿瘤组织标本进行 HER2 表达的分析，结果为 2+ 和 3+ 的患者分别为 26 例（60.5%）和 17 例（39.5%）。HER2 IHC 2+ IRC 评价的 ORR 为 46.2%（95% 置信区间：26.6%，66.6%），HER2 IHC 3+ IRC 评价的 ORR 为 58.8%（95% 置信区间：32.9%，81.6%）。

研究 C009

C009 研究是一项在既往至少接受过铂类、吉西他滨及紫杉类药物治疗失败且 HER2 过表达（定义为 HER2 免疫组织化学检查结果为 2+ 或 3+），局部晚期或转移性尿路上皮癌（包括膀胱、输尿管、肾盂及尿道来源）患者中开展的开放性、多中心、单臂 II 期临床试验。入组患者均为中心实验室确认的 HER2 过表达的无法手术切除的局部进展或转移性尿路上皮癌，ECOG 评分 0-1，既往未接受过同类型 ADC 产品治疗；除外瘤性脑膜炎、未稳定的脑转移患者、严重心脏病疾病、以及有严重的、无法控制的其他伴随疾病的患者。

共计 64 例患者入组并接受注射用维迪西妥单抗 2.0 mg/kg，静脉滴注，每 2 周一次治疗，直至发生疾病进展、不可耐受毒性、死亡或患者撤回知情同意书。入组人群中 73.4% 患者为男性，中位年龄 62.5 岁（范围：40-79 岁），48.4% 患者有肺转移，43.8% 患者有肝转移，20.3% 患者肝肺同时转移；100% 患者既往接受过含铂治疗，包括顺铂、卡铂等，85.9% 患者既往接受过 2 线及以上治疗，29.7% 患者既往接受过 PD-1/PD-L1 治疗；ECOG 评分大部分为 1 分（38 例，59.4%），HER2 免疫组化检查（IHC，中心实验室检测结果）结果为 2+ 和 3+ 的患者分别为 41 例（64.1%）和 23 例（35.9%）。

	注射用维迪西妥单抗 (N = 64)
客观缓解率 (ORR) n (%) (95% CI)	32 (50.0) (37.2, 62.8)
最佳疗效评价 (BOR) n (%) :	
完全缓解 (CR)	1 (1.6)
部分缓解 (PR)	31 (48.4)
疾病稳定 (SD)≥6 周	17 (26.6)
疾病进展 (PD)	13 (20.3)
无法评估 (NE)	2 (3.1)
疾病控制率 (DCR) n (%) (95% CI)	49 (76.6) (64.3, 86.2)
中位缓解持续时间 (DOR) (月) (95% CI)	8.3 (4.3, 12.0)
无进展生存期 (PFS)	
事件数, n (%)	53 (82.8)
中位数 (月) (95% CI)	5.3 (4.0, 7.1)
6 个月的 PFS 率 (%) (95% CI)	44.0 (31.4, 55.8)
总生存期 (OS)	
事件数, n (%)	39 (60.9)
中位总生存时间 (月) (95% CI)	14.2 (8.7, 19.2)
6 个月的 OS 率 (%) (95% CI)	84.1 (72.5, 91.1)
12 个月的 OS 率 (%) (95% CI)	53.2 (40.0, 64.7)
18 个月的 OS 率 (%) (95% CI)	38.4(25.5,51.2)

IRC: 独立疗效评价委员会。

亚组人群分析 (IRC 评估)

按照基线时 HER2 表达水平分析：

 中心实验室采用免疫组化检查（IHC）对入组受试者基线时的肿瘤组织标本进行 HER2 表达的分析，结果为 2+ 和 3+ 的患者分别为 41 例（64.1%）和 23 例（35.9%）。HER2 IHC 2+ IRC 评价的 ORR 为 43.9％（95% 置信区间：28.5%，60.3%），HER2 IHC 3+ IRC 评价的 ORR 为 60.9%（95% 置信区间：38.5%，80.3%）。

胃癌（包括胃食管结合部腺癌）：研究 C008

C008 研究为一项在至少接受过 2 个系统化疗的 HER2 过表达（定义为 HER2 免疫组织化学检查结果为 2+ 或 3+）局部晚期或转移性胃癌（包括胃食管结合部腺癌）患者中开展的开放性、多中心、单臂 II 期临床试验。研究主要终点为 IRC 根据 RECIST 1.1 标准评估的客观缓解率（ORR），次要研究终点为研究者评价的 ORR、无进展生存期（PFS）、总生存期（OS）、缓解持续时间（DOR）、肿瘤进展时间（TTP）、疾病控制率（DCR）。安全性指标为不良事件等。

共计 127 例患者入组并接受注射用维迪西妥单抗 2.5 mg/kg，静脉滴注，每 2 周一次治疗，直至发生疾病进展、不可耐受毒性、死亡或患者撤回知情同意书。入组患者中男女比例为 93：34，中位年龄 58 岁（范围：24-70 岁），中位病程时间为 17.1 个月（范围：3.8-94.5 个月），超过一半患者（71 例，55.9%）伴有肝转移，有 57 例（44.9%）患者伴肺转移，接近一半的患者（60 例，47.2%）既往接受过 3 线及以上治疗，ECOG 评分大部分为 1 分（98 例，77.2%），HER2 免疫组化检查（IHC）结果为 2+ 和 3+ 的患者数相当，分别为 61 例（48.0%）和 64 例（50.4%）。

IRC 评价的 ORR 为 24.4%（95% 置信区间：17.2%，32.8%），中位缓解持续时间（DOR）为 4.7 个月（95% 置信区间：3.4，6.9），疾病控制率（DCR）为 41.7%（95% 置信区间：33.0%，50.8%），研究者评价的 ORR 为 23.6%（95% 置信区间：16.5%，32.0%）。总体人群中中位 PFS 为 4.1 个月（95% 置信区间：3.5，4.8），中位 OS 为 7.9 个月（95% 置信区间：6.7，9.6）。

	注射用维迪西妥单抗 (N = 127)
客观缓解率 (ORR) n (%) (95% CI)	31 (24.4) (17.2, 32.8)
最佳疗效评价 (BOR) n (%) :	
完全缓解 (CR)	0 (0.0)
部分缓解 (PR)	31 (24.4)
疾病稳定 (SD)	22 (17.3)
疾病进展 (PD)	38 (29.9)
无法评估 (NE)	36 (28.3)
疾病控制率 (DCR) n (%) (95% CI)	53 (41.7) (33.0, 50.8)
中位缓解持续时间 (月) (95% CI)	4.7 (3.4, 6.9)
无进展生存期 (PFS)	
事件数, n (%)	109 (85.8)
中位数 (月) (95% CI)	4.1 (3.5, 4.8)
6 个月的 PFS 率 (%) (95% CI)	25.8 (18.0, 34.2)
总生存期 (OS)	
事件数, n (%)	99 (78.0)
中位总生存时间 (月) (95% CI)	7.9 (6.7, 9.6)
6 个月的 OS 率 (%) (95% CI)	63.9 (54.8, 71.6)
12 个月的 OS 率 (%) (95% CI)	32.8 (24.6, 41.3)

亚组人群分析 (IRC 评估)

按照基线时 HER2 表达水平分析：

 采用免疫组化法对入组受试者的基线时的肿瘤组织标本进行 HER2 表达的分析，其中 61 例受试者为 IHC2+，ORR 为 23.0%（95% 置信区间：13.2%，35.5%）；64 例受试者为 IHC3+，ORR 为 26.6%（95% 置信区间：16.3%，39.1%）；2 例受试者的肿瘤组织中 HER2 的 IHC 检测结果未知（但 FISH 结果为阳性），相应的疗效结果未进行合并分析。

按照既往是否接受过赫赛汀[®]（曲妥珠单抗）治疗分析：

 74 例受试者既往接受过赫赛汀[®]的治疗，ORR 为 27.0%（95% 置信区间：17.4%，38.6%）；53 例受试者既往没有接受过赫赛汀[®]治疗，ORR 为 20.8%（95% 置信区间：10.8%，34.1%）。

	注射用维迪西妥单抗 (N=127)			
	HER2 表达水平 *		既往是否接受过赫赛汀 [®] 治疗	
	IHC2+ (n=61)	IHC3+ (n=64)	是 (n=74)	否 (n=53)
客观缓解率 (ORR) n (%) (95% CI)	14 (23.0) (13.2, 35.5)	17 (26.6) (16.3, 39.1)	20 (27.0) (17.4, 38.6)	11 (20.8) (10.8, 34.1)
最佳疗效评价 (BOR) n (%) :				
完全缓解 (CR)	0	0	0	0
部分缓解 (PR)	14 (23.0)	17 (26.6)	20 (27.0)	11 (20.8)
疾病稳定 (SD)	11 (18.0)	11 (17.2)	13 (17.6)	9 (17.0)
疾病进展 (PD)	17 (27.9)	19 (29.7)	26 (35.1)	12 (22.6)
无法评估 (NE)	19 (31.1)	17 (26.6)	15 (20.3)	21 (39.6)

疾病控制率 (DCR) n (%) (95% CI)	25 (41.0) (28.6, 54.3)	28 (43.8) (31.4, 56.7)	33 (44.6) (33.0, 56.6)	20 (37.7) (24.8, 52.1)
中位缓解持续时间 (月) (95% CI)	4.7 (2.4, 6.9)	4.2 (2.8, 14.6)	5.6 (2.9, 8.3)	4.1 (2.4, 5.2)
无进展生存期 (PFS)				
事件数, n (%)	53 (86.9)	54 (84.4)	62 (83.8)	47 (88.7)
中位数 (月) (95% CI)	4.0 (2.7, 4.9)	4.1 (2.8, 5.4)	4.1 (2.8, 5.4)	4.0 (2.7, 4.8)
6 个月的 PFS 率 (%) (95% CI)	0.228	0.294	0.296	0.204
总生存期 (OS)				
事件数, n (%)	49 (80.3)	48 (75.0)	56 (75.7)	43 (81.1)
中位总生存时间 (月) (95% CI)	7.1 (5.3, 9.5)	9.0 (7.2, 11.3)	7.9 (7.1, 9.5)	7.5 (4.8, 12.1)
6 个月的 OS 率 (%) (95% CI)	0.578	0.699	0.709	0.540
12 个月的 OS 率 (%) (95% CI)	(0.443, 0.692)	(0.570, 0.797)	(0.590, 0.800)	(0.396, 0.664)
18 个月的 OS 率 (%) (95% CI)	0.312	0.354	0.289	0.381
(95% CI)	(0.198, 0.434)	(0.236, 0.473)	(0.187, 0.399)	(0.250, 0.511)

* 因有 2 例受试者的 HER2 的 IHC 检测结果未知（但 FISH 结果为阳性），相应的疗效结果未合并到上述表格中进行分析。

【药理毒理】

药理作用

 维迪西妥单抗是一种新型的靶向 HER2 的抗体偶联药物（ADC），由重组的人源化 HER2 IgG1 单克隆抗体通过连接器与微管抑制剂 MMAE 偶联而成。维迪西妥单抗的抗体部分结合至细胞表面 HER2 的胞外结构域后，ADC 复合物经细胞内存并转运到溶酶体，连接器经酶切后释放出微管抑制剂 MMAE，破坏细胞内微管网络，导致有丝分裂细胞周期停止和细胞凋亡。此外，体外研究显示，维迪西妥单抗可抑制 HER2 受体信号，并具有抗体依赖细胞介导的细胞毒性（ADCC）作用。

毒理研究

遗传毒性：

 维迪西妥单抗小分子部分为微管抑制剂 MMAE。MMAE 体外 Ames 试验及 L5178Y 小鼠淋巴瘤突变试验为阴性，大鼠体内骨髓微核试验为阳性。

生殖毒性：

 尚未开展维迪西妥单抗的生育力研究和胚胎-胎仔发育研究。大鼠 12 周重复给药毒性试验中，每 2 周 1 次静脉注射维迪西妥单抗，给药剂量≥6 mg/kg 时，可见举丸及附睾萎缩，6 周恢复期后未见完全恢复。小分子部分为 MMAE 的 ADC 药物的文献资料显示，妊娠大鼠给予 CD30-MMAE 可见胚胎-胎仔毒性，包括早期吸收与着床后丢失增加，和外观畸形（即脐疝和后肢转位异常）。

致癌性：

 尚未进行维迪西妥单抗或 MMAE 的致癌性研究。

【药代动力学】

 通过以局部晚期或转移性胃癌（包括胃食管结合部腺癌）患者为主的 I 期临床研究 C002 CANCER 和一项纳入 188 例患者的群体药代动力学（PopPK）分析，评估了注射用维迪西妥单抗的药代动力学特征。研究 C002 CANCER 共 57 例患者接受静脉滴注注射用维迪西妥单抗治疗，剂量范围 0.1 mg/kg -3.0 mg/kg。给药后，可在血清中检测到 3 种形式的分析物：至少结合一个 MMAE 的合型抗体、总抗体和游离 MMAE。本品的药代动力学结果汇总如下。

吸收

 注射用维迪西妥单抗静脉滴注给药后，血清中药物浓度迅速升高，结合抗体和总抗体浓度在滴注结束前后达峰，而血清中游离 MMAE 的浓度在滴注结束后约 2 天达峰。结合型抗体、总抗体和游离 MMAE 的峰浓度呈剂量依赖性。

分布

 稳态时，总抗体平均表观分布容积为 72.09-87.18 ml/kg，结合抗体的表观分布容积为 124.71-340.81 ml/kg。根据群体药代动力学结果估计 MMAE 中央室和外周室表观分布容积 (VMc 和 VMp) 分别为 29.0 L 和 59.3 L。

代谢

 在临床研究中，血清中游离 MMAE 暴露量一直处于较低水平。MMAE 是细胞色素 P450 3A4 的底物，也可能是细胞色素 P450 2D6 的底物。体外研究数据表明，MMAE 主要经细胞色素 P450 3A/4/5 代谢。

消除

 患者接受 2.0 mg/kg (Q2W) 和 2.5 mg/kg (Q2W) 剂量单次给药后，血清中结合抗体的清除率分别为 2.80±0.65 ml/h/kg 和 2.36±0.16 ml/h/kg，半衰期分别为 33.07±11.66 h 和 45.69±17.62 h；游离 MMAE 的半衰期分别为 66.51±45.12 h 和 63.97±17.59 h。2.0 mg/kg (Q2W) 剂量组和 2.5 mg/kg (Q2W) 剂量组的受试者多次用药后血清中结合抗体的蓄积比率 Ra_(Cmax) 和 Ra_{AUC} 的中位值均接近 1.0，多次给药后未观察到结合型抗体的蓄积。同时，多次给药后也未见血清中游离 MMAE 的蓄积。

 群体药代动力学模型结果显示年龄，肌酐清除率（CrCL）等因素对结合抗体和游离 MMAE 的药代动力学特征无影响。体重对结合抗体和游离 MMAE 的分布和清除的影响具有临床意义，当患者体重为研究人群中中位体重时，血清中结合抗体和游离 MMAE 的清除率分别为 0.178 L/h 和 1.01 L/h；估算的清除相半衰期分别约为 1.3 天（31 h）和 2.6 天（62 h）。

【贮藏】

 于 2-8℃ 避光保存和运输。

【包装】

 1 支 / 盒

【有效期】

 36 个月

【执行标准】

 YBS00632023

【批准文号】

 国药准字 S20210017

【上市许可持有人】

 名称：荣昌生物制药（烟台）股份有限公司
 注册地址：中国（山东）自由贸易试验区烟台片区烟台开发区北京中路 58 号
 邮政编码：264006
 联系方式：4001110266
 传 真：0535-3573080
 网 址：http://www.remegen.cn/

【生产企业】

 企业名称：荣昌生物制药（烟台）股份有限公司
 生产地址：中国（山东）自由贸易试验区烟台片区烟台开发区北京中路 58 号
 邮政编码：264006
 联系方式：4001110266
 传 真：0535-3573080
 网 址：http://www.remegen.cn/

 索取药品信息以及报告不良事件，请致电免费电话 4001110266。