

核准日期:

修改日期:



氯化镭^[223Ra]注射液说明书

【药品名称】

通用名称: 氯化镭^[223Ra]注射液

商品名称: 多菲戈[®], Xofigo[®]

英文名称: Radium [²²³Ra] Chloride Injection

汉语拼音: Lùhualei [²²³Ra] Zhushēyē

【成份】

主要成份: 氯化镭^[223Ra] , 活性部分为镭-223的二价阳离子 (²²³Ra²⁺)

化学名称: 氯化镭^[223Ra]

分子式: ²²³RaCl₂

分子量: 293.9

本品辅料为: 氯化钠、枸橼酸钠、盐酸和注射用水。

【性状】

本品为无色澄明液体。

【放射性核素半衰期】

半衰期 (t_{1/2}) 为11.4天。

【放射性活度和标示时间】

多菲戈在基准日期中午12点(欧洲中部时间)时, 放射性浓度为1,100 kBq/mL (30 μCi/mL), 总的放射性活度为6,600 kBq/瓶 (178 μCi/瓶), 每瓶6mL。

基准日期: 参见标签

【适应症】

多菲戈是一种发射 α 粒子的放射性药物，用于治疗伴症状性骨转移且无已知内脏转移的去势抵抗性前列腺癌患者。

【规格】

见【放射性活度和标示时间】。

【用法用量】

推荐剂量

多菲戈的剂量方案为每千克体重55 kBq (1.49 μ Ci)，每4周注射1次，全疗程共计注射6次。

超过6次注射的安全性和有效性尚未研究。

患者的注射量应根据以下计算：

- 患者的体重 (kg)
- 每千克体重 55 kBq 或 1.49 μ Ci
- 在基准日期本品的放射性浓度 (1,100 kBq/mL; 30 μ Ci/mL)。基准日期可参见瓶签或铅盒所附标签。
- 镭[^{223}Ra]物理衰变的校正系数。衰变校正系数表可参见每个药瓶随附的说明书。

按照以下公式计算患者给药的总量：

$$\text{注射量 (mL)} = \frac{\text{体重(kg)} \times 55\text{kBq/kg 体重}}{\text{衰变系数} \times 1,100 \text{ kBq/mL}}$$

或者

$$\text{注射量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times 1.49 \text{ } \mu\text{Ci/kg 体重}}{\text{衰变系数} \times 30 \text{ } \mu\text{Ci/mL}}$$

表 1：衰变校正系数表

距离基准日期的天数	衰变系数	距离基准日期的天数	衰变系数
-14	2.38	0	1.02
-13	2.24	1	0.96
-12	2.11	2	0.90
-11	1.98	3	0.85
-10	1.87	4	0.80
-9	1.76	5	0.75
-8	1.65	6	0.71
-7	1.56	7	0.67
-6	1.46	8	0.63
-5	1.38	9	0.59
-4	1.30	10	0.56
-3	1.22	11	0.52
-2	1.15	12	0.49
-1	1.08	13	0.46
		14	0.44

衰变校正系数表精确至北京时间中午12点。为了确定适用的衰变校正系数，需要计算基准日期前后的天数。衰变校正系数表已经考虑对生产地址所在的欧洲中部时间（CET）中午12点与北京时间中午12点之间所存在的7小时时差的校正。

给药前和给药后即刻通过适当的放射性同位素剂量校准仪（活度计）检测患者接受的多菲戈净剂量，该校准仪（活度计）已经过美国国家标准与技术研究所（NIST）示踪性镭[²²³Ra]标准品（标准品可向拜耳提出申请获取）校准。

用法

缓慢静脉注射多菲戈1分钟以上。

注射多菲戈前后用生理盐水冲洗静脉导管或套管。

如适用，丢弃任何未用部分。使用处置说明请参见“使用/处置说明”。

特殊人群用药

肝功能不全患者

尚未进行针对肝功能不全者应用多菲戈治疗的试验。由于镭[²²³Ra]不经过肝脏代谢或胆汁排泄，故肝功能不全不太可能对多菲戈的药代动力学产生影响（请见[药代动力学]）。根据随机临床试验中的亚组分析，轻度肝功能不全的患者无需调整剂量。由于缺乏临床数据，目前尚无对中度或重度肝功能不全患者剂量调整的推荐。

肾功能不全患者

尚未进行针对肾功能不全者应用多菲戈治疗的试验。根据随机临床试验中的亚组分析，轻度（肌酐清除率[CrCl]为60~89 mL/min）或中度（CrCl为30~59 mL/min）肾功能不全患者无需调整剂量。由于现有数据较少（n=2），目前尚无对重度肾功能不全患者（CrCl小于30 mL/min）调整剂量的推荐（请见[临床药理学]）。

儿童

对于前列腺癌适应症，在儿童人群中没有本品的相关使用。

老年人

在 III 期临床研究中，未观察到老年患者（年龄≥65 岁）和年轻患者（年龄<65 岁）在总体安全性和有效性方面存在差异。

无需对老年患者进行剂量调整。

使用/处置说明

一般警告

多菲戈（一种发射α粒子的药物）应在特定的临床环境下，由专业人员接收、使用和给药。其接收、保存、使用、运输及处置需按照相关条例执行和/或得到监管机构的许可。

使用者在处理本品时，应既能确保辐射安全，又能满足药品质量要求。应采取相应的防范措施。

放射防护

多菲戈可能对其他人员（例如医疗人员、看护和患者家属）具有潜在风险，包括辐射或外溢的体液，如尿液、粪便或呕吐物中造成的污染。因此，必须遵照国家法规采取放射防护措施。

药物的处理

遵照放射性药物处理的正常操作规程，并在处理和给药时采取全面防护措施

（例如在处理血液和体液时穿戴手套和隔离服以防止污染）。若皮肤和眼睛接触到药物应立即用清水冲洗。如果多菲戈溢出应立即联系当地放射性安全管理人员，采取必要的措施和规定流程以清除污染。推荐使用络合剂[比如0.01 M的乙二胺四乙酸（EDTA）溶液]去除污染。

患者护理

条件允许的话，患者应使用抽水马桶，每次使用后需冲洗数次。护理人员在处理体液时应戴手套并洗手。被多菲戈、患者的粪便或尿液污染的衣物应立即单独清洗。

镭[²²³Ra]主要是一种 α 粒子发射源，其95.3%的能量是通过 α 粒子发射出的。 β 粒子发射的能量仅为3.6%， γ 射线发射的能量为1.1%。处理患者所需剂量时的体外放射暴露量预计很低，因为一般治疗剂量低于8000 kBq（216 μ Ci）。根据最低合理可行（ALARA）的原则，最小化辐射暴露，建议尽量缩短在放射区域内的停留时间，与放射源保持最大距离并采取适当的防护措施。剩余药品和配药或给药过程中使用过的任何材料都应作为放射性废弃物处置，并按照国家法规销毁。

镭[²²³Ra]衰变产生的 γ 射线及其衰变产物可用于检测多菲戈及其造成的污染的放射性活度。

配制说明

在溶液和容器允许的情况下，给药前应检视注射药品是否含有微粒物和变色。

多菲戈为即用型溶液，不能稀释或与任何溶液混合。每瓶仅供单次使用。

剂量测定

【内辐射吸收剂量】

根据在5名去势抵抗性前列腺癌患者中得到的临床生物分布数据来计算主要器官放射吸收剂量。在计算放射吸收剂量时使用OLINDA/EXM（器官内剂量评估/指数模型分析软件），这一基于广泛应用于在 β 和 γ 放射性核素评估的医用内照射剂量（MIRD）体系设计方法。镭[²²³Ra]主要是一种 α 粒子的发射源，根据其生物分布和具体特点，我们假设肠、红骨髓和骨/成骨细胞最适合计算多菲戈的放射吸收剂量。另外，针对肺部还采用了特定模型。根据肺肿块含血部分中镭[²²³Ra]及其衰变

产物的剂量和呼吸道中氡[²¹⁹Rn]及其衰变产物的剂量估计肺部吸收剂量。

表2列出了计算出的每次给药的放射性中不同器官吸收的放射剂量。吸收放射剂量最多的器官是骨骼(成骨细胞)、红骨髓和大肠壁。其他器官的吸收剂量较低。

表 2: 计算的器官放射吸收剂量

器官	平均值 (mGy/MBq)	平均值 (rad/μCi)	变异系数 (%)
骨原细胞	1152	4263	41
红骨髓	139	514	41
LLI 壁*	46	172	83
结肠*	38	142	56
ULI 壁*	32	120	50
小肠壁	7.3	27	45
膀胱壁	4.0	15	63
肾	3.2	12	36
肝	3.0	11	36
心脏壁	1.7	6.4	42
肺	1.2	4.5	48
卵巢	0.49	1.8	40
子宫	0.26	0.94	28
胆囊壁	0.23	0.85	14
胃壁	0.14	0.51	22
肾上腺	0.12	0.44	56
肌肉	0.12	0.44	41
胰腺	0.11	0.41	43
大脑	0.10	0.37	80
脾	0.09	0.33	54
睾丸	0.08	0.31	59
皮肤	0.07	0.27	79
甲状腺	0.07	0.26	96
胸腺	0.06	0.21	109
乳腺	0.05	0.18	120
全身	23	86	16

*LLI: 下段大肠; ULI: 上段大肠; 结肠剂量 = $0.57 \times \text{ULI 剂量} + 0.43 \times \text{LLI 剂量}$ ²

【不良反应】

安全性特性总结

本品的总体安全性特性基于 600 例患者在 III 期临床研究中接受治疗所得的数据。

在接受本品治疗的患者中，**十分常见**的不良反应（ $\geq 10\%$ ）为腹泻、恶心、呕吐、血小板减少症。

最严重的不良反应为血小板减少症和中性粒细胞减少症（参见【注意事项】和下文“选定不良反应的描述”）。

不良反应列表

本品治疗时观察到的不良反应如下表（参见表 3）所示。根据系统器官分类对其进行分类。采用最合适的 MedDRA 术语描述某特定反应及其同义词和相关病症。

对于临床试验中的不良反应，根据发生频率对其进行分类。将频率定义为：十分常见（ $\geq 1/10$ ）、常见（ $\geq 1/100$ 且 $< 1/10$ ）、偶见（ $\geq 1/1000$ 且 $< 1/100$ ）。

在各频率分组内，按严重程度降序排列不良反应。

表 3：接受本品治疗的患者在临床试验中报告的不良反应

系统器官分类 (MedDRA)	十分常见	常见	偶见
血液及淋巴系统疾病	血小板减少症	中性粒细胞减少症、全血细胞减少症、白细胞减少症	淋巴细胞减少症
胃肠道疾病	腹泻、呕吐、恶心		
全身性疾病及给药部位各种反应		注射部位各种反应	

选定不良反应的描述

血小板减少症和中性粒细胞减少症

本品治疗组和安慰剂组分别有 11.5% 和 5.6% 的患者报告血小板减少症（所有等级）。在 6.3% 接受本品治疗的患者和 2% 接受安慰剂治疗的患者中，可观察到 3 级和 4 级血小板减少症（参见【注意事项】）。总的来说，既往未接受过多西他赛患者（在接受本品治疗的患者中为 2.8%，在接受安慰剂治疗的患者中为 0.8%）的 3 级和 4 级血小板减少症频率低于既往接受过多西他赛的患者（在接受本品治疗的患者中为 8.9%，在接受安慰剂治疗的患者中为 2.9%）。在 EOD4（“超级影像”）患者中，本品治疗和安慰剂治疗组分别有 19.6% 和 6.7% 的患者报告血小板减少症（所有等级）。且据观察，本品和安慰剂治疗组中分别有 5.9% 和 6.7% 的患者报告 3 级和 4 级血小板减少症（参见【注意事项】）。

本品治疗组和安慰剂组分别有 5% 和 1% 的患者报告中性粒细胞减少症（所有等级）。在 2.2% 接受本品治疗的患者和 0.7% 接受安慰剂治疗的患者中，可观察到 3 级和 4 级中性粒细胞减少症。总的来说，既往未接受过多西他赛患者（在接受本

品治疗的患者中为 0.8%，在接受安慰剂治疗的患者中为 0.8%）的 3 级和 4 级中性粒细胞减少症频率低于既往接受过多西他赛的患者（在接受本品治疗的患者中为 3.2%，在接受安慰剂治疗的患者中为 0.6%）。

在 I 期临床研究中，中性粒细胞和血小板计数的最低值在本品单次静脉给药后 2 至 3 周出现。

注射部位各种反应

1.2%接受本品治疗的患者和 0%接受安慰剂治疗的患者报告 1 级和 2 级注射部位各种反应，例如红斑、疼痛和肿胀。

继发性恶性肿瘤

本品可促进患者的总体长期累积辐射暴露。长期累积辐射暴露可能与癌症和遗传性缺陷的风险增加相关。特别是可能会增加骨肉瘤、骨髓增生异常综合征和白血病的风险。

在临床试验中随访长达 3 年，未报告本品诱发的癌症病例。

【禁忌】

本品禁止与醋酸阿比特龙和泼尼松/泼尼松龙联合使用（参见【注意事项】）。

【注意事项】

骨髓抑制

已经在接受本品治疗的患者中报告了骨髓抑制，尤其是血小板减少症、中性粒细胞减少症、白细胞减少症和全血细胞减少症（参见【不良反应】）。

因此，必须在基线以及本品每次给药之前，对患者进行血液学评估。在本品首次给药之前，中性粒细胞绝对计数（ANC）应 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ，血小板计数应 $\geq 100 \times 10^9/L$ ，并且血红蛋白水平应 $\geq 10.0 \text{ g/dL}$ 。在进行后续给药前，ANC 应 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ ，且血小板计数应 $\geq 50 \times 10^9/L$ 。如果接受了标准治疗，但本品末次给药后 6 周内这些数值仍未恢复，则仅应在进行谨慎的获益/风险评估之后，才能继续进一步的本品治疗。

对于存在骨髓储备损害迹象的患者（如，先前细胞毒性化疗和/或放射治疗（EBRT）之后）或发生骨晚期弥漫性浸润的前列腺癌患者（EOD4；“超级影像”），应谨慎治疗。III 期临床研究期间，观察到这些患者的血液学不良反应发生率增加，如中性粒细胞减少症和血小板减少症（参见【不良反应】）。

尚未确定本品治疗后再进行的细胞毒性化疗的有效性和安全性。现有的有限数据表明，本品治疗后接受化疗的患者的血液学特征与安慰剂治疗后接受化疗的患者的血液学特征类似。

与醋酸阿比特龙 + 泼尼松/泼尼松龙联用

本品禁止与醋酸阿比特龙和泼尼松/泼尼松龙联合使用。

在一项随机、安慰剂对照、多中心、III 期研究（ERA-223 试验）中评估了多菲戈治疗与醋酸阿比特龙+泼尼松/泼尼松龙治疗联合应用的临床有效性和安全性，研

究受试者为 806 例伴有骨转移的无症状或有轻度症状的去势抵抗性前列腺癌患者。根据独立数据监测委员会的建议，该研究提前揭盲。

在初步分析中，相较于接受安慰剂联合醋酸阿比特龙+泼尼松/泼尼松龙治疗的受试者，接受多菲戈联合醋酸阿比特龙+泼尼松/泼尼松龙治疗的受试者骨折（28.6% vs 11.4%）和死亡（38.5% vs 35.5%）的发生率升高。多菲戈与促性腺激素释放激素类似物以外的治疗药物联合应用的安全性和有效性尚未确立。

骨折

骨折患者必须在开始或恢复本品治疗前进行骨折的整形外科固定。

克罗恩氏病和溃疡性结肠炎

尚未在克罗恩氏病和溃疡性结肠炎患者中研究本品的安全性和有效性。由于本品经粪便排泄，辐射可能会导致急性炎症性肠道疾病的恶化。对于急性炎症性肠道疾病患者，仅在进行仔细的获益-风险评估后方可进行本品治疗。

脊髓压迫

在未经治疗但即将或已经脊髓压迫的患者出现临床指征时，必须在开始或恢复本品治疗前完成标准疗法的治疗。

颌骨骨坏死

在接受双膦酸盐和本品治疗的患者中，无法排除颌骨坏死（ONJ）发生风险的增加。III 期临床研究中，本品组有 0.67% 的患者（4/600 例）报告 ONJ 病例，相比之下，安慰剂组有 0.33% 的患者（1/301 例）报告 ONJ 病例。然而，所有发生 ONJ 的患者既往或同时暴露于二膦酸盐（如唑来膦酸）且既往进行化疗（如多西他赛）。

继发性恶性肿瘤

本品可促进患者的总体长期累积辐射暴露。因此，长期累积辐射暴露可能与癌症和遗传性缺陷的风险增加相关。特别是会增加骨肉瘤、骨髓增生异常综合征和白血病的风险。在长达 3 年的随访中，临床试验尚未报告本品诱发的癌症病例。

胃肠道毒性

本品可增加腹泻、恶心和呕吐的发生率，这些事件可能导致脱水。应仔细监测患者的口服摄入情况和体液状态。建议患者在发生重度或持续性腹泻、恶心和呕吐时就医（参见【不良反应】）。对出现脱水或低血容积体征或症状的患者应立即予以治疗。

对驾驶或机械操作能力的影响

本品对驾驶和机械操作能力几乎没有影响。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期和哺乳期

本品不适用于女性。妊娠或哺乳或可能妊娠或哺乳的女性不得使用本品。

避孕

由于与辐射相关的对精子发生的潜在效应，建议男性在多菲戈治疗期间和完成治疗后6个月内使用避孕套，其育龄女性伴侣在多菲戈治疗期间和完成治疗后6个月内使用高效避孕方法。

生育力

基于其作用机制，多菲戈可能损害育龄男性的生育力[见“药理学和毒理学”]。

【儿童用药】

对于前列腺癌适应症，在儿童人群中没有本品的相关使用。

【药物相互作用】

尚未进行正式的临床药物相互作用研究。

在随机临床试验中，亚组分析表明联用双膦酸盐或钙通道阻滞剂对本品的安全性和有效性没有影响。

化疗与本品联合使用可对骨髓抑制产生叠加效应（参见【注意事项】）。尚未确定化疗与本品联合使用的安全性和有效性。

【药物过量】

临床研究期间没有因疏忽而过量的报告。

没有特效解毒剂。如果因意外而过量，可采取一般的支持性治疗措施，包括监测潜在的血液学和胃肠道毒性。

在I期临床试验中，多菲戈单次给药达276 kBq (7.46 μ Ci) /kg体重时，未观察到剂量限制毒性。

【临床试验】

通过一项双盲、随机、安慰剂对照的III期临床试验（ALSYMPCA），评价了在伴症状性骨转移的去势抵抗性前列腺癌患者中多菲戈的有效性和安全性。排除有内脏转移和恶性淋巴结肿大超过3 cm的患者。主要有效性终点为总生存期。关键

的次要有效性终点为首次发生症状性骨骼事件（SSE）的时间，SSE定义为为缓解骨骼症状进行的外放射治疗（EBRT）、新出现的症状性病理性骨折、脊髓压迫或肿瘤相关性骨科手术干预。所有患者继续接受雄激素剥夺治疗。到预设的中期分析的截止日，一共有809名受试者按照2:1的比例随机，一组接受了多菲戈55 kBq（1.49 μ Ci）/kg静脉注射，每4周1次，持续6个周期（n=541）及最佳标准治疗，另一组接受了安慰剂及最佳标准治疗（n=268）。最佳标准治疗包括局部外照射放疗（EBRT）、糖皮质激素、抗雄性激素、雌激素、雌二醇氮芥或酮康唑。治疗持续到出现不可接受的毒性，或开始细胞毒性化疗、其他全身性放射性同位素治疗、半身EBRT或者其他研究药物治疗为止。研究排除了克罗恩病、溃疡性结肠炎、既往接受过半身放疗或者未治疗过的脊髓压迫高危患者。骨折患者在开始或重新开始多菲戈治疗之前需接受骨科固定。

两组患者的人口统计学和基线疾病特征相当，具体如下：

平均年龄为71岁（44~94岁），种族分布为：94%白种人，4%亚洲人，2%黑人和<1%其他人种。患者主要从欧洲（85%）入组，4%的患者来自北美。86%的患者ECOG评分为0~1。85%的患者骨扫描病灶多达6处及以上，其中40%的患者病灶在20处以上或有超级骨显像。54%的患者使用阿片类止痛药来缓解癌痛，44%的患者使用非阿片类止痛药，2%的患者没有使用止痛药。患者根据基线碱性磷酸酶（ALP）、双膦酸盐的使用情况以及既往是否接受过多西他赛来分层。41%的患者既往使用过双膦酸盐，58%的患者既往接受过多西他赛。治疗期间，83%接受多菲戈治疗的患者和82%接受安慰剂的患者使用过促性腺激素释放激素激动剂，21%接受多菲戈治疗的患者和34%接受安慰剂的患者联用过抗雄激素药物。两组中使用全身皮质激素（41%）和双膦酸盐（40%）的患者相当。

预设的中期分析显示，接受多菲戈及最佳标准治疗的患者与接受安慰剂及最佳标准治疗的患者相比，总生存期显著延长，有统计学意义。在治疗交叉之前（即

对安慰剂组患者提供本品治疗）进行了一次更新的探索性总生存期分析，新纳入214例死亡事件，其结果与中期分析的结果一致（表4）。

表 4：III 期临床试验的总生存期结果

	多菲戈	安慰剂
中期分析		
随机化受试者	541	268
死亡人数	191 (35.3%)	123 (45.9%)
删失	350 (64.7%)	145 (54.1%)
中位生存期 (月) ^a	14.0	11.2
(95% CI)	(12.1, 15.8)	(9.0, 13.2)
p-值 ^b	0.00185	
风险比 (95% CI) ^c	0.695 (0.552, 0.875)	
更新的分析		
随机化受试者	614	307
死亡人数	333 (54.2%)	195 (63.5%)
删失	281 (45.8%)	112 (36.5%)
中位生存期 (月) ^a	14.9	11.3
(95% CI)	(13.9, 16.1)	(10.4, 12.8)
风险比 (95% CI) ^c	0.695 (0.581, 0.832)	

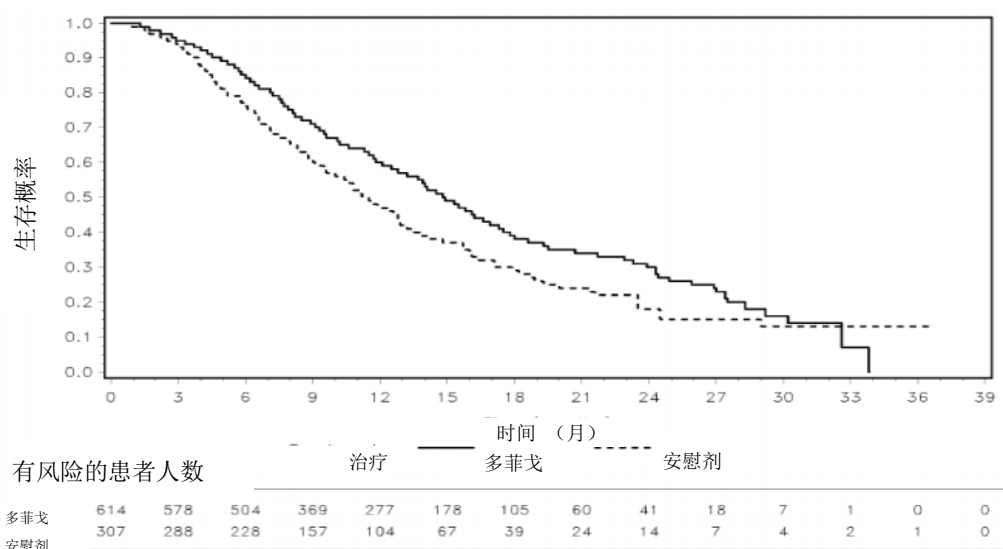
^a 生存期时间的计算方法为：从随机之日起直到因任何原因导致死亡的月数。分析时尚未死亡的受试者将按照已知受试者存活或失访的最后一天做删失处理。

^b p 值是根据对数秩检验得出的，其中总 ALP、目前使用双膦酸盐和既往使用多西他赛的情况作为分层因素。

^c 风险比是根据 Cox 比例风险模型分析得出的，并对总 ALP、目前使用双膦酸盐和既往使用多西他赛的情况进行模型校正。风险比小于 1 则支持多菲戈占优。

根据更新的生存期结果绘制的总生存期的Kaplan–Meier曲线如图1所示。

图 1：III 期临床试验总生存期的 Kaplan–Meier 曲线



多菲戈组首次出现症状性骨骼事件（SSE）的时间被推迟，这一点支持生存期的分析结果。大多数SSE是针对骨转移进行的外放射治疗。

另有一项 III 期、国际、单臂、前瞻性、干预性多中心临床试验评价了多菲戈在 226 例伴症状性骨转移的去势抵抗性前列腺癌亚洲患者中的有效性和安全性（15397 研究）。其入选和排除标准与全球 ALSYMPCA 关键性研究相同。主要有效性终点为总生存期。关键的次要有效性终点为总 ALP 的变化、总 ALP 正常化（在第 12 周时 ALP 值恢复至正常范围）、至总 ALP 进展的时间（自基线值升高 $\geq 25\%$ ）、至首次发生 SSE 的时间和无 SSE 生存期。所有患者接受本品治疗，静脉给药 55 kBq/kg，每 4 周一次，持续 6 个周期，另外接受最佳标准治疗。最佳标准治疗包括但不限于局部 EBRT、糖皮质激素、抗雄性激素、雌激素（如，乙烯雌酚）、雌二醇氮芥或酮康唑。

患者主要从中国入组（n=192），少部分（n=34）来自亚洲其他国家。全体患者基线时中位年龄为 70 岁（范围 47~93 岁）。14.6%、64.6%和 20.8%患者的 ECOG 评分分别为 0、1 和 ≥ 2 。接近一半的受试者（49.1%）在基线时有超过 20 个骨转移灶（但无超级骨显像）。多数患者（63.7%）在研究入组前未接受过多西他赛治疗。在多菲戈首次给药时，分别有 25.7%和 1.3%的患者在使用双膦酸盐和地诺单抗。

全体患者（n=226）中位总生存期自治疗分配（作为基线基准）计起为 14.8（95% CI: 11.9, 18.1）个月，自首次给药（作为基线基准）计起为 14.0（95% CI: 11.2, 17.4）个月。15397 研究的总生存期数据证明多菲戈在亚洲人群中有效，并且有效性与全球 ALSYMPCA 关键性研究相当。15397 研究中多菲戈联合最佳标准治疗的安全性特征与全球 ALSYMPCA 关键性研究一致。

【药理毒理】

药理作用

氯化镭[²²³Ra]注射液的活性部分为可发射 α 粒子的同位素镭-223，镭-223 可模拟钙，在骨转换增强（如：骨转移）的区域与骨矿物质羟磷灰石形成复合物，发射 α 粒子所生成的高线性能量转移（80KeV/μm）可导致邻近细胞 DNA 的双链断裂，在骨转移灶产生抗肿瘤作用。氯化镭-223 发射 α 粒子的范围小于 100 微米（小于 10 个细胞直径），对周围正常组织的损害有限。

毒理研究

遗传毒性：尚未开展氯化镭-223 遗传毒性研究。但是氯化镭-223 的作用机制包括诱导双链 DNA 断裂（已知的辐射效应）。

生殖毒性：尚未开展氯化镭-223 对生育力和生殖功能影响的研究。基于作用机制，氯化镭-223 可能损害人的生育力和生殖功能。

致癌性：尚未开展氯化镭-223 致癌性研究。重复给药毒性研究中，大鼠给予临床相关剂量的氯化镭-223，7-12 个月后可见骨肉瘤（已知的骨靶向放射性核素的作用）。据报道，大鼠 12-15 个月的重复给药毒性研究中可见包括淋巴瘤和乳腺肿瘤的其他肿瘤。

其他毒性：单次和重复给药毒性试验中，当达到氯化镭-223 临床相关剂量 22-88 kBq（0.59-2.38 mCi）/kg 时，大鼠的骨骼（骨细胞、成骨细胞和破骨细胞耗竭，纤维性骨损伤，骨骺/生长线破坏或紊乱）和牙齿（缺失、不规则生长、牙槽骨纤维骨性病变）出现与骨生成减少相关的症状。

【药代动力学】

在研究的剂量范围内（51~276 kBq[1.38~7.46 μCi]/kg 体重），多菲戈在血液中的药代动力学呈剂量线性且与时间不相关。

分布

静脉注射后，镭[²²³Ra]从血液中快速清除，主要分布在骨骼或分泌进入肠道。注射 15 分钟后，血液中残留的放射性活度大约为 20%。4 小时后，血液中残留的放射性活度大约有 4%，注射 24 小时后降至 1%以下。注射 10 分钟后在骨骼和肠道中检测到放射性活度。注射 4 小时后，骨骼和肠道中的放射性活度百分比分别约为 61%和 49%。注射 4 小时后其他器官没有明显摄取，如心脏、肾脏、膀胱和脾脏。

代谢

镭[²²³Ra]是一种可衰变但不可代谢的同位素。

消除

全身检测表明，注射 7 天后从体内排出的放射性活度大约为 63%（衰变校正后）。经粪便排泄是从体内消除的主要途径。注射 48 小时后，累积的粪便排泄量为 13%（范围为 0~34%），累积的尿液排泄量为 2%（范围为 1~5%）。基于影像学数据，尚无证据表明本品经肝脏-胆汁排泄。

多菲戈从胃肠道中的排泄率受群体间肠道运动速度变异性较大的影响。肠道运动速度较慢的患者接收到的放射剂量可能更多。尚不清楚这样是否会导致胃肠道毒性增加。

特殊人群

儿科患者

多菲戈在儿童及 18 岁以下青少年中的安全性和有效性尚未确立。

肝功能不全患者

尚未在肝功能不全患者中进行专门的药代动力学研究。但由于镭[²²³Ra]不被代谢，同时基于影像学数据，没有证据表明本品经肝脏-胆汁排泄，因此，预计肝功能不全对多菲戈的药代动力学没有影响。

肾功能不全患者

尚未在肾功能不全患者中进行专门的药代动力学研究。但由于本品在尿液中的排泄量极少，主要通过粪便排泄，因此，预计肾功能不全对多菲戈的药代动力学没有影响。

心脏电生理学

一项随机临床试验在 29 名亚组患者（21 名接受多菲戈，8 名接受安慰剂）中评估了 55 kBq/kg 多菲戈单次给药对 QTc 间期的影响。检测给药后直至 6 小时的平均 QTc 间期没有太大变化（大于 20 ms）。未评估给药 6 小时后对 QT 间期潜在的延长作用。

种族

氯化镭[²²³Ra]的药代动力学不太可能受病人种族的影响，因为镭[²²³Ra]是一种可衰变但不被任何酶代谢的同位素。在不同研究的比较显示高加索病人和日本病人之间的 PK 数据没有大的不同。

【贮藏】

置铅容器内，40℃ 以下密闭保存，不得冷冻。容器表面辐射水平应符合规定。

【包装】

本品采用中硼硅玻璃管制注射剂瓶和注射液用覆乙烯—四氟乙烯共聚物膜溴化丁基橡胶塞2包装。

每瓶6 mL药液，每个铅屏蔽容器放置1瓶。

【有效期】

制剂混合/稀释步骤日期起28天（相当于基准日期起14天）。

【执行标准】

进口药品注册标准

【批准文号】

【上市许可持有人】

企业名称：Bayer AG

注册地址： 51368 Leverkusen, Germany

【生产企业】

企业名称： Institute for Energy Technology (IFE)

生产地址： Instituttveien 18, NO-2007 Kjeller, Norway

【境内联系机构】

拜耳医药保健有限公司

北京市北京经济技术开发区荣京东街7号

邮政编码： 100176

电话： 010 59218282

传真： 010 59218181

热线： 400-810-0360