

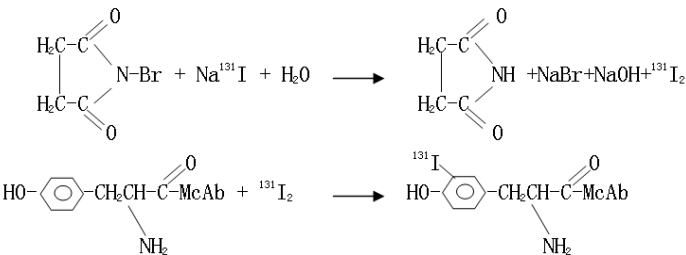
碘^{[131]I}美妥昔单抗注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医生指导下使用

警告:美妥昔单抗必须经碘^{[131]I}标记后使用

【药品名称】

通用名称: 碘^{[131]I}美妥昔单抗注射液
汉语拼音: Dian^{[131]I} Meituoxi Dankang Zhusheye
英文名称: Iodine^{[131]I} Metuximab Injection
商品名称: 利卡汀
反应式:



分子量: 非还原条件下美妥昔单抗分子量
96,000~110,000

【性状】

美妥昔单抗皮试制剂为白色疏松块状固体;
碘^{[131]I}美妥昔单抗注射液为无色澄明液体。

【药理毒理】

药理作用:
本品是一种用于导向放射治疗肝癌的碘^{[131]I}标记的新型单抗。美妥昔单抗—HAb18 F(ab')₂可与分布在肝癌细胞膜蛋白中的HAB18G抗原结合,将其荷载的放射性碘^{[131]I}输送到肿瘤部位,从而产生抗肿瘤作用。
毒理研究:
重复给药毒性:大鼠腹腔注射碘^{[131]I}美妥昔单抗注射液0.5, 1.5, 5.0mCi/只,每10天给药1次,连续1个月。研究结果显示:本品低剂量组动物无明显毒性反应发生。中剂量组动物除体重有所降低、ALT单项升高外无明显毒性反应发生。高剂量组动物体重降低、白细胞总数下降,肝功能指标如ALT、AST升高,肝细胞有轻微病变。结果提示本品的无毒性反应剂量<0.5mCi/200g(按体表面积折算,相当于人用剂量为0.40mCi/kg),基本无毒反应剂量<1.5mCi/200g(按体表面积折算,相当于人用剂量为1.24mCi/kg)。

【药代动力学】

在24例原发性肝癌患者中进行了本品药代动力学研究,经肝动脉插管注入本品18.5MBq/kg、27.75MBq/kg、37.0 MBq/kg剂量,5~10min内给药完毕,结果显示本品代谢符合二室模型,所获得的药代动力学参数如下:

	K10 (L/h)	Vd (L/Kg)	T _{1/2α} (h)	T _{1/2β} (h)	CL (L·h ⁻¹ ·kg ⁻¹)	AUC(0-tn) (h·min ⁻¹ ·L ⁻¹)	AUC(0-∞) (h·min ⁻¹ ·L ⁻¹)
18.5 MBq/kg	0.0292	0.2503	5.942	90.56	0.0020	1.021×10 ⁻¹¹	1.428×10 ⁻¹¹
27.75 MBq/kg	0.0271	0.3120	6.829	80.9	0.0027	1.124×10 ⁻¹¹	1.456×10 ⁻¹¹
37.0MBq/kg	0.0326	0.3264	5.402	63.93	0.0038	1.501×10 ⁻¹¹	1.847×10 ⁻¹¹

代谢产物主要以游离碘^{[131]I}的形式通过肾脏排泄,注入本品后120小时内尿液的放射性占注入剂量的47.70~51.16%。生物学分布研究显示,碘^{[131]I}美妥昔单抗明显被肝癌组织摄取,早期主要浓聚于肝癌组织及肝组织中,体内其他组织的浓聚甚少;随着时间的延长,肝癌组织的放射性浓聚持续增强,而肝脏摄取的放射性逐渐减少;在显像期间(8天),除肝外的其他正常组织的T/NT值为1.04~3.79,而肝脏的T/NT值随时间推延而增加,至第8天时为1.09。

【临床研究】

本品目前已完成1项无对照开放的II期临床研究。由四川大学华西医院负责,和四川省肿瘤医院、西安交通大学第一医院、陕西省肿瘤防治研究所共同完成。在103例不能手术的原发性肝细胞肝癌初治和经治患者中进行,其中包括I—II期患者8例,III期14例,IV期81例。

试验设计用药剂量为:采用单药治疗。经肝动脉插管给药。如肿瘤直径小于8cm,则用药剂量为27.75 MBq/kg;肿瘤直径大于8cm时,用药剂量为37 MBq/kg。用药周期为28天,若患者病情稳定或部分缓解,且全身情况允许,则增加一次用药。

疗效评价包括肿瘤缩小率、碘^{[131]I}美妥昔单抗显像、肿瘤标志物(AFP)变化、KPS评分、生存情况追踪等。其中按肿瘤对药物的反应观察CR、PR、MR、SD、PD,并以此计算临床缓解率(CR+PR)、临床控制率(CR+PR+MR+SD),对有效病例四周后复核疗效。

结果,少数患者使用本品后,肝脏肿瘤有所缩小。大多数患者(77/103)在用药周期内处于稳定状态。具体如下:

经过第一周期治疗,103例受试者CR0例、PR5例、MR11例、SD66例、PD21例。临床缓解率(CR+PR)为4.85%,临床控制率(CR+PR+MR+SD)为79.61%;第二周期73例患者完成了治疗,临床缓解率(CR+PR)为8.22%,临床控制率(CR+PR+MR+SD)为86.30%。除6例原SD患者变为PD外,多数患者疗效等级未见明显变化,少数患者较第一周期疗效提高。根据治疗前瘤体大小进行分析,结果提示无论是一周期治疗还是两周期治疗均反应出小肿瘤的疗效好于大肿瘤的趋势,但差异无统计学意义。肿瘤分期与疗效的关系分析显示,早期肝癌临床效果较好,分期晚则预后差。

截止到2003年12月31日,103例肝癌患者共追踪了69例。由于未追踪到所有病例生存情况,尚不能对本品的远期疗效进行评价。

本研究中同时观察了碘^{[131]I}美妥昔单抗显像、肿瘤标志物(AFP)变化、KPS评分等,鉴于这些不是直接反映本品临床疗效的指标,在此不详细列出。

【适应症】

不能手术切除或术后复发的原发性肝癌，以及不适宜作动脉导管化学栓塞（TACE）或经TACE治疗后无效、复发的晚期肝癌患者。

本品适应症定位的依据是103例无对照开放Ⅱ期临床研究结果，该研究显示本品对晚期原发性肝癌的控制率（CR+PR+MR+SD）超过80%。根据临床经验，一般晚期肝癌发展很快，其稳定期极少能超过一个月，由此判断本品对晚期肝癌是有一定疗效的。故推荐本品试用于不能手术切除或术后复发的原发性肝癌，以及不适宜TACE或经TACE治疗后无效、复发的晚期肝癌患者。

尚未进行大规模的随机对照临床研究。另外，该Ⅱ临床研究仅考察了单独使用本品1~2次的疗效，对于2次以上以及与其他治疗方法联合使用的疗效未予以考察。尚需进行大规模随机对照的临床研究，进一步评价本品的确切疗效。

【用法、用量】

1、给药方法：

1.1 封闭甲状腺：治疗前 3 天开始口服 Lugol 氏液，0.5mL/次，每日 3 次，连续 10 天。

1.2 皮试：用药前，需先进行皮试，阴性者方可使用。

方法：取皮试制剂 1 瓶，加入生理盐水 1mL 溶解后，抽取溶解液 0.1mL，前臂皮内注射，15min 后观察结果，注射点皮丘红晕直径>0.5cm 或其周围出现伪足者为阳性。

1.3 经肝动脉插管达固有动脉或肿瘤供血动脉后注入指定剂量的碘^[131]I美妥昔单抗注射液，5~10min 内完成注射，立即用 0.9%生理盐水 10mL 冲洗插管，以确保治疗药物全部进入。

2、用量：

碘^[131]I的用量按病人体重计算，一般推荐剂量为 27.75 MBq/kg（0.75mCi/kg），每次用药时间至少间隔 4 周以上。

I 期临床耐受性研究中，29 例原发性肝癌患者给予 9.25 MBq/kg、18.5 MBq/kg、27.75 MBq/kg、37 MBq/kg 四个剂量，结果患者在最大剂量 37 MBq/kg 时仍可耐受。Ⅱ期无对照开放的临床研究用药剂量：如肿瘤直径小于 8cm，则用药剂量为 27.75MBq/kg；肿瘤直径大于 8cm 时，用药剂量为 37MBq/kg。用药周期为 28 天，若患者病情稳定或部分缓解，且全身情况允许，则增加一次用药。

本品最佳用药次数尚不明确。已完成的Ⅱ期临床研究结果表明，多数患者第二周期时在瘤体缩小方面与第一周期相比未见明显变化。第一周期和第二周期的核素显像、AFP 定性变化、KPS 评分也基本一致。

【不良反应】

在29例原发性肝癌患者进行的Ⅰ期临床耐受性研究，分别给予本品9.25MBq/kg、18.5MBq/kg、27.75MBq/kg、37MBq/kg四个剂量。

在整个试验中，未见因严重不良事件而中止试验者、未见过敏、发热、寒战、乏力等。受试者体重与基线比较有所下降，差异有统计学意义。血液学检查显示，随剂量的增加，血液学毒性略有增加，个别病例在给药后一度达到WHOⅢ级毒性，但28天时均恢复到正常或Ⅰ级水平。肝功能检查其毒性也随剂量增加而有所增加，以37MBq/kg最为明显。本品

对肾脏功能未见明显影响。对甲状腺功能检查显示，在用药前3天到用药后7天使用Lugol氏液封闭甲状腺的前提下，药物对甲状腺功能的影响并不十分明显。对于血电解质检查、心肌酶谱检查均未发现药物的明显影响。对于患者的免疫功能检查发现，用药后患者的免疫功能有明显好转，表现为CD4、CD3、CD8较用药前明显上升，且有显著性差异。

在103例原发性肝癌患者中进行的Ⅱ期临床研究中，观察到主要不良反应为PLT减少（25.24%）、ALT升高

（21.36%）、AST升高（21.36%）、WBC降低（18.45%）、直接胆红素升高（14.56%）、血红蛋白减低（13.59%）、中性粒细胞减少（8.74%）、蛋白尿（8.74%）、总胆红素升高（8.74%）、HAMA反应（3.88%）、体温升高（2.91%）。该临床研究中仅考察了单独使用本品1~2次的安全性，对于2次以上以及与其他治疗方法联合使用的安全性未予以考察。

尚缺乏大规模的随机对照临床研究安全性数据。

【禁忌】

1、对本品以及成分过敏者，HAMA反应阳性者，曾用过鼠源性抗体者。

2、不能耐受甲状腺封闭药物的患者。

【注意事项】

1、本品必须在具有相关资质条件的医院由有经验的医师使用。

2、应严格按照本说明书中推荐的适应症和用法用量范围使用本品，不得随意更改适应症和用法用量。

3、本品使用过程应严格按照GB/8703-88《辐射防护规定》有关条款进行：

3.1 放射防护原则

放射性药品在使用过程中除注意公众防护外，还应注意工作人员本身的防护，尽量减少对工作人员的辐射剂量，防止污染环境。

3.1.1 减少不必要的接触射线的时间，每次受到辐射剂量的大小与接触时间成正比，接触时间愈长，受到辐射剂量愈大，所以应尽量缩短操作过程，减少与放射性药品接触时间，是个人防护重要的一环。

3.1.2 增大与放射性药品源的距离，辐射剂量与距离平方成正比。增大操作人员与放射源间的距离，可以大大减少操作人员的辐射剂量。

3.1.3 采用适当的屏蔽。

3.2 保管制度

3.2.1 本品应由专人负责保管

3.2.2 建立使用登记表册，认真填写，永久保存。

3.2.3 应认真核对名称、标记日期、放射性浓度、容器号等，注意检查容器是否有破损、渗漏，做好使用登记。贮存药品容器应贴好标签。

3.2.4 本品经标记后应存放在铅容器内，置于贮源室的贮源柜内，由专人负责保管，严防丢失。

3.2.5 若发现本品标记后出现丢失，应立即追查去向，并报告上级机关。

3.2.6 在本品用于病人前，应对药品名称、标记日期、放

射性浓度进行严格核对，特别是在同一时间给几个病人使用时，应仔细核对病人姓名及给药剂量。

3.3 防护注意事项

3.3.1 医护人员应有高度的工作责任心，应熟悉和掌握有关碘^[131]I防护的基本知识并严格遵守放射性药品的登记、保管、使用制度。

3.3.2 放射性污染的用品须放置于有防护屏蔽的容器中进行衰变后处理。

3.3.3 碘^[131]I美妥昔单抗注射液应置于铅制容器中运送。

3.4、意外事故的处理

发生意外事故（放射性药品的撒、漏等）应及时封闭被污染的现场和迅速切断污染的来源，防止事故的扩大，对受污染人员及时采取必要的去污措施，若污染严重须报告上级有关部门和领导；若发生放射性药品源丢失或被盗，应立即追查去向并向主管部门报告。

3.5、放射性废物的处理

主要采用放置法。被放射性药物污染的固体物质应存在固定的指定地点并采用适当的屏蔽物加以防护，待其自然衰变后，当做非放射性废物处理即可。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

不推荐孕妇及哺乳期妇女使用。碘^[131]I可能损伤胎儿的甲状腺，有文献表明放射性碘可能通过脐带对婴儿造成严重的不可逆的甲状腺机能减退。

【儿童用药】

尚缺乏本品用于儿童的安全有效性方面的研究，不推荐儿童使用

【老年患者用药】

尚缺乏本品用于老年患者的安全有效性方面的研究。

【药物相互作用】

尚不明确。

【包装规格】

1人份/盒

【贮藏】

1、美妥昔单抗皮试制剂

美妥昔单抗皮试制剂存放于2-8℃，避光，过期后勿用。

2、碘^[131]I美妥昔单抗注射液

碘^[131]I美妥昔单抗注射液置铅容器内，低温冷冻密封保存，铅容器表面辐射水平应符合规定。

【有效期】

1、美妥昔单抗皮试制剂有效期为24个月。

2、碘^[131]I美妥昔单抗注射液有效期为48小时。

【批准文号】 国药准字 S20060064

【生产企业】

企业名称：成都华神生物技术有限责任公司

生产地址：成都双流西航港开发区常乐村（锦华路2段3号）

邮政编码：610225 电话：028—8588 3841

传真：028-85884231

网址：www.hoist.com.cn