

尼妥珠单抗注射液说明书

【药品名称】

通用名称：尼妥珠单抗注射液

商品名称：泰欣生

英文名称：Nimotuzumab Injection

汉语拼音：NiTuoZhu DanKang ZhuSheYe

【成份】 每瓶含 50mg 尼妥珠单抗、4.5mg 磷酸二氢钠、18.0mg 磷酸氢二钠、86.0mg 氯化钠、2.0mg 聚山梨醇酯 80。

【性状】 本品为无色澄明液体。

【适应症】 试用于与放疗联合治疗表皮生长因子受体(EGFR)表达阳性的III/IV期鼻咽癌。

【规格】 50mg/瓶 (10 mL)。

【用法用量】 将两瓶（100mg）尼妥珠单抗注射液稀释到 250mL 生理盐水中，静脉输液给药，给药过程应持续 60 分钟以上。在给药过程中及给药结束后 1 小时内，需密切监测患者的状况。首次给药应在放射治疗的第一天，并在放射治疗开始前完成。之后每周给药 1 次，共 8 周，患者同时接受标准的放射治疗。

【不良反应】

在中国进行的晚期鼻咽癌 II 期临床试验中，共有 137 例晚期鼻咽癌患者入组，试验组 70 例用药，尼妥珠单抗注射液每周给药 1 次，每次 100mg，共 8 周。与本品相关的不良反应主要表现为轻度发热、血压下降、恶心、头晕、皮疹，见表 1：

表 1 与药物相关的不良反应发生率

不良反应	发生率% I / II 级	发生率% III/IV 级	总发生率% I – IV 级	缓解方法/是否影响治疗
发热	4.28% (发热, 最高 39℃)	-	4.28%	用药缓解, 未影响治疗
血压下降、头晕	2.86% (最低 80/50 毫米汞柱)	-	2.86%	休息后缓解, 未影响治疗
恶心	1.43%	-	1.43%	自行缓解, 未影响治疗
皮疹	1.43%	-	1.43%	自行缓解, 未影响治疗

在古巴、德国、加拿大等国家进行了本品单药或联合放化疗治疗头颈部肿瘤、神经胶质瘤、胰腺癌、结直肠癌和非小细胞肺癌的临床试验。尼妥珠单抗的剂量范围为 100~400 mg/次，用药 1~6 次，其中 86.5% 的患者用药 6 次，每周 1 次。患者平均年龄 55 岁（20~75 岁），男性 57 例，女性 32 例，共 89 例。与药物相关的常见和罕见不良反应详见表 2 和表 3，其中 I、II 级不良反应占多数，均可自行缓解或使用常规剂量的镇痛药和/或抗组胺药对症治疗，未见皮疹和其它皮肤毒性的报告。

表 2 常见不良反应发生率

不良反应	发生率% I / II 级	发生率% III/IV 级	总发生率% I – IV 级
发热	14.2%	2.6%	16.8%
寒战	11.6%	5.2%	16.8%
恶心和呕吐	10.9%	2.6%	13.5%
发冷	12.2%	1.3%	13.5%
血压降低	5.2%	2.6%	7.8%
虚弱	7.8%	0.0%	7.8%
头痛	5.6%	0.0%	5.6%
贫血	4.3%	1.3%	5.6%
肢端青紫	3.0%	2.6%	5.6%

表 3 罕见不良反应发生率

不良反应	总发生率% I / II 级
吞咽困难	1.1%
口干	1.1%
潮红	1.1%
心前区痛	1.1%

嗜睡	1.1%
定向障碍	1.1%
肌痛	1.1%
血尿	1.1%
转氨酶升高	1.1%
肌昔升高	1.1%

【禁忌】 对本品或其任一组份过敏者禁用。

【注意事项】

本品应在具有同类药品使用经验的临床医师指导下使用，并具备相应抢救措施。

1. 冻融后抗体的大部分活性丧失，故本品在储存和运输过程中严禁冷冻。本品稀释于生理盐水后，在 2~8℃ 可保持稳定 12 小时，在室温下可保持稳定 8 小时。如稀释后储存超过上述时间，不宜使用。

2. 应由熟练掌握 EGFR 检测技术的专职人员进行 EGFR 表达水平的检验。检验中若出现组织样本质量较差、操作不规范、对照使用不当等情况，均可导致结果偏差。

【孕妇及哺乳期妇女用药】 本品可透过胎盘屏障，研究提示 EGFR 与胎儿组织分化、器官形成有关，故孕妇或没有采取有效避孕措施的妇女应慎用。本品属于 IgG1 类抗体，由于人 IgG1 能够分泌至乳汁，建议哺乳期妇女在本品治疗期间以及在最后一次给药后 60 天内停止哺乳。

【儿童用药】 尚未确定 18 岁以下儿童使用本品的安全性和疗效。

【老年用药】 在 70 例接受尼妥珠单抗注射液联合放射治疗的患者中，4 例（5.7%）年龄在 65 岁或以上。尚未确定老年患者使用本品安全性和疗效方面的特殊性。

【药物相互作用】 尚缺乏本品与其它药物相互作用的数据。

【药物过量】 在每人每次 200mg~400mg 剂量下可以耐受，目前尚未获得使用超过 400mg 剂量时的安全性数据。

【临床试验】

I b 期临床试验：由中国医学科学院肿瘤医院完成，该试验分为 50mg、100mg、200mg 三个剂量组，每组 3 例晚期鼻咽鳞状细胞癌患者，每周 1 次，8 周为一个疗程。9 例可评估患者用药后主要不良反应为：2 例出现 I 度发热；5 例出现一过性的低热，未经处理自行恢复正常；1 例出现 I 度体重下降。未见低血压、皮疹、肌痛、头痛、寒战、定向障碍、呕吐及血尿等不良反应。

II 期临床试验：由中国医学科学院肿瘤医院负责，全国共 7 所新药临床试验基地共同参与完成了随机、开放、多中心临床试验。共 137 例晚期鼻咽鳞状细胞癌（III 期或 IV A-B 期）患者入组，免疫组化法检验均为 EGFR 中高表达。全部患者随机分为试验组和对照组，试验组 70 例患者接受尼妥珠单抗联合根治性放射治疗。用药方法为尼妥珠单抗注射液每次 100mg，第一次给药时间在放射治疗的第一天，并在开始进行放射治疗前完成。之后每周给药 1 次，共 8 周（与放疗同步结束）。对照组 67 例患者接受单纯根治性放射治疗。

研究结果：比较治疗前、治疗中（50Gy）、治疗结束及治疗后第 5 周和第 17 周的辅助检查（包括鼻咽 MRI、颈部和腹部 B 超、胸部正侧位 X 线片）结果，根据 WHO 实体瘤疗效评价标准，于治疗结束、治疗后第 5 周和第 17 周分别对原发灶和颈部转移淋巴结进行疗效评价。

1. 肿瘤完全缓解率（CR 率）：137 例患者中，130 例可评估，试验组肿瘤 CR 率与对照组相比显示出差异（表 4）。

表 4 试验组与对照组 CR 率比较（%）

组别	例数	治疗结束			治疗后 5 周			治疗后 17 周		
		原发灶	淋巴结	总评价	原发灶	淋巴结	总评价	原发灶	淋巴结	总评价
试验组	64	75.56	75.00	65.63	90.63	89.06	87.50	92.19	93.75	90.63
对照组	66	34.85	57.58	27.27	51.52	72.73	42.42	63.64	80.30	51.52
P 值*		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01

* 秩和检验

2. 肿瘤有效率（CR+PR）：治疗后第 17 周，试验组有效率为 100.00%，对照组为 90.91%，显示出差异（ $P=0.02$ ）。

3. 卡氏评分 (Karnofsky) 和体重变化观察:

本试验对治疗前后的卡氏评分和体重变化进行了检测。于治疗结束、治疗后第 5 周和第 17 周 3 个观测点, 试验组和对照组卡氏评分未显示出差异 ($P>0.05$, 表 5)。治疗结束、治疗后第 5 周, 试验组和对照组体重下降未显示出差异 (P 值分别为 0.930 和 0.082), 而治疗后第 17 周, 试验组患者的体重恢复比对照组明显 ($P=0.026$, 表 5)。

表 5 卡氏评分和体重变化观察 ($\bar{X} \pm S$)

组别	例数	卡氏评分 (分)			体重下降 (kg) **		
		治疗结束	疗后 5 周	疗后 17 周	治疗结束	疗后 5 周	疗后 17 周
试验组	70	85.39±5.44	87.46±5.23	88.75±5.72	2.63±3.03	0.79±1.91	0.35±1.05
对照组	67	85.69±6.12	85.92±6.12	86.69±6.33	2.49±2.27	1.01±1.45	0.87±2.10
P 值*		>0.05	>0.05	>0.05	0.930	0.082	0.026

* 秩和检验

** 指治疗过程中的体重下降

4. 三年随访生存结果:

表 6 三年随访生存结果

	入组病例(例)	死亡(例)	失访(例)	存活(例)	存活率(%)	平均生存时间(月)
试验组	70	5	6	59	84.29 (59/70)	35.80
对照组	67	11	4	52	77.61(52/67)	32.16
P 值(Log-rank)	-	-	-	-	<0.05	-

该临床试验的五年随访尚在进行中。

【药理毒理】

药理研究: EGFR 是一种跨膜糖蛋白, 分子量为 170KD, 其胞内区具有特殊的酪氨酸激酶活性。体内和体外研究显示, 尼妥珠单抗可阻断 EGFR 与其配体的结合, 并对 EGFR 过度表达的肿瘤具有抗血管生成、抗细胞增殖和促凋亡作用。

毒理研究: 对小鼠和绿猴进行尼妥珠单抗的单次给药急性毒性试验, 剂量分别为 1.42 mg/kg、7.14 mg/kg、28.57 mg/kg、57 mg/kg, 相当于人用剂量的 0.85 倍至 34 倍, 未见毒性反应, 单剂量重复给药试验未见毒性迹象。绿猴体内 6 个月的长期毒性试验, 剂量分别为 3.3 mg/kg 和 33 mg/kg, 相当于人用剂量的 2 倍和 20 倍, 血生化、心电图、体重、各器官病理组织学检查均未见异常, 未见长期静脉注射所导致的动物皮肤损害。对小鼠和家兔进行的局部耐受性试验, 注射局部未见静脉刺激反应。用成人不同组织的冰冻切片进行交叉反应试验, 显示尼妥珠单抗和人体组织(如心脏、血管、肾脏和肺)无交叉反应。尚未进行致癌、致突变和生殖损害的特殊毒性研究。

【药代动力学】以下数据来自国外研究。

对 12 例古巴晚期恶性肿瘤患者进行了药代动力学观察, 其中女性 11 例, 男性 1 例, 平均年龄 59.33 岁, 卵巢癌患者 4 例、乳腺癌患者 4 例、肺癌患者 2 例、胃癌患者 1 例、肾癌患者 1 例, 静脉注射 50mg、100mg、200mg 和 400mg 尼妥珠单抗, 其对应的清除半衰期分别为 62.92、82.60、302.95 和 304.52 小时。

用药后 24 小时内, 不同剂量尼妥珠单抗经尿排出量占注射剂量 (ID) 的比例分别为: 50mg 排出 21.08%, 100mg 排出 28.20%, 200mg 排出 27.36%, 400mg 排出 33.57%。

本品在人体内生物学分布的主要器官为肝脏、脾脏、心脏、肾脏和胆囊, 其中肝脏摄取量最高。

动物药代动力学数据证实给药后 24 小时肿瘤组织药物浓度最高。

尚缺乏本品在中国人群中进行药代动力学的研究数据。

【贮藏】 本品在 2~8℃ 储存和运输, 不得冷冻。

【包装】 硼硅玻璃管制注射剂瓶, 1 瓶/盒。

【有效期】 24 个月。