

核准日期：2024年11月22日

修改日期：2024年12月31日

2025年02月08日

2025年02月24日

索米妥昔单抗注射液说明书

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。

警告：眼部毒性

本品可引起严重的眼部毒性，包括视觉损害、角膜病变、干眼、畏光、眼痛和葡萄膜炎。

在使用本品之前进行眼科检查，包括视力和裂隙灯检查，治疗开始后前8个周期中每隔一个周期进行一次检查，必要时根据临床指征追加检查。

预防性使用人工泪液和眼科局部用类固醇激素药物，详见【用法用量】。

因为眼部毒性暂停给药直至症状改善并恢复至相同或更低的剂量。

出现4级眼部毒性停药。

【药品名称】

通用名称：索米妥昔单抗注射液

商品名称：爱拉赫®/ELAHERE®

英文名称：Mirvetuximab Soravtansine Injection

汉语拼音：Suomituoxi Dankang Zhusheyue

【成份】

活性成份：索米妥昔单抗是一种抗体偶联药物制品，结构包括三部分：(1) 抗人叶酸受体α (Folate Receptor α, FRα) 单克隆抗体；(2) 连接子 (Sulfo-SPDB) 1-(2,5-二氧吡咯烷-1-基) 氧基-1-氧代-4-(吡啶-2-基二硫基) 丁烷-2-磺酸；(3) 细胞毒素美登素衍生物DM4 (Maytansinoid DM4)。

辅料：冰醋酸、醋酸钠、蔗糖、聚山梨酯20、注射用水。

【性状】

无色澄明液体，可带轻微白色乳光。

【适应症】

本品适用于既往接受过1-3线系统性治疗的叶酸受体α (FRα) 阳性的铂类耐药的上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成年患者。

基于替代终点获得附条件批准上市，暂未获得临床终点数据，有效性和安全性尚待上市后进一步确证。本适应症的完全批准将取决于正在开展的确定性随机对照临床试验能否证实索米妥昔单抗注射液治疗临床获益。

【规格】

100mg (20mL) /瓶

【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

铂类耐药的上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者使用本品前，FRα阳性需由国家药品监督管理局批准的检测方法评估。

推荐剂量

本品推荐剂量为6 mg/kg，按照校正后理想体重 (AIBW)，每3周一次 (Q3W)，21天为一个治疗周期，静脉输注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

根据每个患者AIBW使用以下公式计算ELAHERE的总剂量：

校正后理想体重 (AIBW) = 理想体重 (IBW [kg]) + 0.4 * (实际体重[kg]-IBW)

女性IBW (kg) = 0.9 * 身高(cm) - 92

预防用药和需要的眼部护理

预防用药

每次输注本品前给予表1中的预防用药以降低输注相关反应 (IRR)、恶心和呕吐的发生率及严重程度。



Colors:

Black

Keyline

abbvie

File Upload Date: 26 Feb 2025 13:28 UTC

Version Number: 9

Artwork is created at 100%

Brief ID: PROD-2025-000141

New Control Number: 755156

PDS: n/a

Size or Drawing Number: CC13623B (37.25 x 11 in)

LAGN Drawing: n/a

Braille Code: N/A

Packaging Barcode Type: Datamatrix

Packaging Barcode Number: 755156

Variable Data Required: No

Comments: Total pages: 2

Drop dieline, swatches and artblock before processing.

Vendor allowed to add printer marks, as necessary.

表1 每次输注本品前的预防用药

预防用药	给药途径	示例(或同等处理)	输注本品前的给药时间
皮质类固醇	静脉	地塞米松 10 mg	每次给药前至少提前30分钟使用3种预防用药
抗组胺药	口服或静脉	苯海拉明 25 mg-50 mg	
退热药	口服或静脉	对乙酰氨基酚 325 mg-650 mg	
止吐药	口服或静脉	5-羟色胺受体拮抗剂或适当的替代品	每次给药前使用, 给药后根据需要使用

对于既往出现过 IRR 的患者, 考虑在本品给药前一天额外使用包括皮质类固醇在内的预防用药。

眼科检查和预防用药

眼科检查:

在开始本品治疗之前进行眼科检查, 包括视力和裂隙灯检查, 治疗开始后前8个周期中每隔一个周期进行一次检查, 必要时根据临床指征追加检查。

眼科局部用类固醇激素:

建议使用眼科局部用类固醇激素药物。任何类固醇激素药物的初始使用和续用仅能在裂隙灯检查后进行。

从本品每次输注前1天开始至输注后第4天, 局部用类固醇激素药物每日给药6次, 每次双眼各1滴。输注后第5-8天, 局部用类固醇激素药物每日给药4次, 每次双眼各1滴。

人工泪液:

建议在本品治疗期间根据需要, 每天至少使用4次人工泪液, 并建议在使用眼科局部用类固醇激素药物后, 至少等待10分钟后再滴注人工泪液。

剂量调整:

在使用索米妥昔单抗的过程中, 因不良反应可能需要进行药物剂量的调整, 下方(表 2和表 3)提供了因不良反应导致的药物减量和剂量调整方案。调整给药方案以保持每次给药间隔3周。

表 2 减量计划

减量计划	剂量水平
首次减量	5 mg/kg AIBW
二次减量	4 mg/kg AIBW*

*对于不能耐受4 mg/kg AIBW的患者永久停药。

表 3 由于不良反应进行的剂量调整

不良反应	不良反应的严重程度*	剂量调整方案
角膜炎/角膜病变	非融合性表层角膜炎	监测
	融合性表层角膜炎、角膜上皮缺损或最佳矫正视力下降 ≥ 3 行	暂停给药直至症状改善或消退, 然后维持原剂量水平或降低一个剂量水平。
	角膜溃疡或基质混浊或最佳矫正视力 $\leq 20/200$	暂停给药直至症状改善或消退, 然后降低一个剂量水平。
	角膜穿孔	永久停药
葡萄膜炎	1级/前房见极少量细胞	监测
	2级/前房1+至2+细胞或闪辉	暂停给药直至1级或更低, 然后维持原剂量水平。
	3级/前房3+细胞或闪辉	暂停给药直至1级或更低, 然后降低一个剂量水平。
	4级/前房积脓	永久停药
肺部炎症	1级	监测
	2级	暂停给药直至1级或更低, 然后维持原剂量水平或降低一个剂量水平
	3级或4级	永久停药
周围神经病	2级	暂停给药直至1级或更低, 然后降低一个剂量水平。
	3级或4级	永久停药

不良反应	不良反应的严重程度*	剂量调整方案
输液 相关反应/超敏反应	1级	维持输注速率
	2级	中断输注并给予支持性治疗。症状恢复后, 以先前速率的50%恢复输注, 如果没有进一步的症状, 则酌情增加输注速率, 直到输注完成。对未来治疗周期进行额外的预防用药。
	3级或4级	立即停止输注并给予支持性治疗。如果输液相关症状复发, 建议患者进行紧急治疗, 立即通知相关医生。永久停药。
血液学	3级或4级	暂停给药直至1级或更低, 然后降低一个剂量水平。
其他不良反应	3级	暂停给药直至1级或更低, 然后降低一个剂量水平。
	4级	永久停药

*除非另有说明, 按照美国国立癌症研究所的不良事件通用术语评估标准5版(NCI CTCAE version 5.0)确定不良事件分级

准备和使用

准备

- 本品是一种危险药物, 应遵循适用的特殊处理和处置程序。
- 计算给药剂量(mg)(基于患者的AIBW), 所需溶液的总体积(mL)以及所需本品的瓶数。一次全剂量给药需要1瓶以上。
- 从冰箱中取出本品西林瓶, 使其恢复至室温。
- 本品是一种无色澄明液体, 可带轻微白色乳光。给药前应目视进行外观检查, 确保无微粒物质或变色。
- 轻轻旋转并检查每个西林瓶, 然后取出计算好的本品剂量体积进一步稀释。**严禁摇晃西林瓶。**
- 采用无菌技术抽取计算好的本品剂量体积进一步稀释。
- 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。

稀释

- 在给药前必须用5%葡萄糖溶液稀释至终浓度为1 mg/mL -2 mg/mL。
- 本品与**0.9%氯化钠溶液不相容**。本品不得与任何其他药物或静脉输液混合。
- 确定所需要的5%葡萄糖溶液的体积以达到最终稀释的药物浓度。可以选择从输液袋中取出多余的5%葡萄糖溶液, 也可以将计算好体积的5%葡萄糖溶液添加到空的无菌静脉输液袋中。然后将计算好的本品剂量体积添加到静脉输液袋中。
- 通过缓慢倒置几次输液袋来轻轻混合稀释的药物溶液以确保混合均匀。**请勿摇晃或搅动。**
- 如果不立即使用稀释好的输注液, 则输注液可在环境温度(18°C-25°C)下贮藏不超过8小时(包含输注时间), 或在冷藏(2°C-8°C)条件下贮藏不超过12小时。如输注液在冷藏条件下贮存, 使用前应恢复至室温。冷藏后, 应在8小时内(包括输注时间)给药并完成输注。
- 不得冷冻已稀释好的输注液。**

使用

- 给药前应目视进行外观检查, 确保无微粒物质或变色。
- 在本品给药前应进行预防用药处理, 详见【用法用量】。
- 仅可使用0.2或0.22 μm 聚醚砜(PES)材质的输液过滤器。不得使用其他替代材质的过滤器。
- 以1mg/min的速率开始静脉输注起始剂量。如果以1 mg/min输注速率在30分钟后患者耐受良好, 输注速率可以增加至3 mg/min。如果以3 mg/min输注速率在30分钟后患者耐受性良好, 输注速率可以增加至5 mg/min。

- 如果既往给药未发生输液相关反应，后续输注应以最大耐受速率开始，并根据患者耐受情况将输注速率增加至最大输注速率5 mg/min。
- 本品输注后，继续输注5%葡萄糖溶液冲洗静脉管路，以确保本品给药完全。请勿使用任何其他静脉输注溶液冲洗。

特殊人群剂量说明

肝功能损害：轻度(总胆红素≤ULN和AST > ULN，或总胆红素升高介于1-1.5倍ULN之间和任何AST)肝功能损害患者无需进行剂量调整。中度或重度(总胆红素>1.5倍ULN)肝功能损害患者避免使用本品。参见【药代动力学】。

肾功能损害：轻、中度(CrCl ≥ 30 mL/min，且 < 90 mL/min)肾功能损害患者无需进行剂量调整。目前尚无重度(CrCl ≥ 15 mL/min 且 < 30 mL/min)肾损害患者和终末期肾病(ESRD)患者的研究数据。参见【药代动力学】。

老年人： ≥ 65岁老年患者剂量无需调整。参见【老年用药】和【药代动力学】。

儿童： 尚未确立本品在儿童患者的安全性和疗效。

【不良反应】

本说明书描述了在临床研究中观察到的不良反应及其发生率。由于临床试验是在各种不同条件下进行的，所以在了一项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项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

本品安全性总结数据汇总来自于3项临床研究，其中包括0417、0403和0401研究，共464例上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者接受本品6 mg/kg AIBW Q3W静脉给药治疗。本品中位治疗持续时间为4.3个月(范围：0.7个月-30.4个月)。

在0417试验(见【临床试验】)中，共包含106例铂耐药的上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者接受了本品(6 mg/kg AIBW Q3W)治疗。中位治疗持续时间为4.2个月(范围：0.7个月-13.3个月)。在该患者人群中，有31%的患者发生严重不良反应，最常见的(≥2%)严重不良反应是肠梗阻(8%)，腹水(4%)，感染(3%)和胸腔积液(3%)。2%的患者发生致死性不良反应，包括小肠梗阻(1%)和肺部炎症(1%)。

接受本品治疗的患者中有11%的患者因不良反应导致永久停药，导致永久停药的最常见(≥2%)不良反应是肠梗阻(2%)和血小板减少症(2%)。其中1例患者(0.9%)因视觉损害(单侧BCVA降至≤20/200，停药后恢复至基线)而永久停药。接受本品治疗的患者中有39%的患者发生导致延迟用药的不良反应，导致延迟用药的最常见(≥3%)不良反应包括视觉损害(15%)，角膜病变(11%)，中性粒细胞减少症(6%)，干眼(5%)，白内障(3%)和γ-谷氨酰转氨酶升高(3%)。20%的患者因不良反应导致剂量降低，导致剂量降低的最常见(≥3%)不良反应包括视觉损害(9%)和角膜病变(7%)。

最常见的(≥20%)不良反应(包括实验室检查异常)为视觉损害、疲劳、天门冬氨酸氨基转移酶升高、恶心、丙氨酸氨基转移酶升高、角膜病变、腹痛、淋巴细胞计数降低、周围神经病、腹泻、白蛋白降低、便秘、碱性磷酸酶升高、干眼、血镁降低、白细胞计数降低、中性粒细胞计数降低和血红蛋白降低。

IMGN853-301研究是一项在中国开展的单臂桥接研究，共入组35例FRα阳性的铂类耐药的上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者。301研究和0417研究中受试者总体不良反应发生比例和类别基本一致，绝大多数不良反应均为1-2级，整体安全性良好。

不良反应汇总表

表4汇总了本品在0417研究中产生的不良反应(≥10%)。在0417研究中，接受本品治疗的患者中发生临床相关的不良反应(<10%)包括输液相关反应/超敏反应(9%)、肺部炎症(8%)和葡萄膜炎(1%)。

表4在0417试验中接受本品治疗的患者的不良反应(≥10%)

不良反应	所有级别 N=106 (%)	3-4级 N=106 (%)
眼器官疾病		
视觉损害 ^a	50	7
角膜病变 ^b	37	9
干眼 ^c	27	2
白内障	18	3
畏光	17	0
眼痛 ^d	10	0

不良反应	所有级别 N=106 (%)	3-4级 N=106 (%)
全身性疾病		
疲劳 ^e	49	3
胃肠道系统疾病		
恶心	40	0
腹痛 ^f	36	7
腹泻	31	3
便秘	30	1
呕吐	19	0
腹胀	11	0
各类神经系统疾病		
周围神经病 ^g	33	2
代谢及营养类疾病		
食欲减退	18	1
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		
关节痛	17	0
肌痛	10	0
呼吸系统、胸及纵隔疾病		
呼吸困难 ^h	12	0

- 视觉损害包括视物模糊、玻璃体飞蛾症、视力减退、复视、老花眼、调节紊乱、视觉损害和屈光障碍。
- 角膜病变包括角膜疾病、角膜上皮小囊肿、角膜上皮缺损、角膜炎、角膜病变、角膜沉积物和点状角膜炎。
- 干眼包括干眼和流泪增加。
- 眼痛包括眼痛和眼睛不适。
- 疲劳包括疲劳和乏力。
- 腹痛包括腹痛、上腹痛、下腹痛、腹部不适。
- 周围神经病包括周围神经病、外周感觉神经病、外周运动神经元病、感觉异常、感觉减退、多发神经病和神经毒性。
- 呼吸困难包括呼吸困难和劳力性呼吸困难。

表5总结了0417研究的实验室异常。

表5在0417试验中接受本品治疗的患者中，所有级别异常值发生率≥10%，或3-4级异常值发生率≥2%的实验室检查项目

实验室异常	所有级别 (%)	3-4级 (%)
肝功能检查		
天门冬氨酸氨基转移酶升高	50	2
丙氨酸氨基转移酶升高	39	2
碱性磷酸酶升高	30	1
血液学*		
淋巴细胞计数降低	35	7
白细胞计数降低	26	1
中性粒细胞计数降低	26	3
血红蛋白降低	25	3
血小板计数降低	18	2
血生化		
白蛋白降低	31	1
血镁降低	27	2
肌酐升高	16	0
血钾降低	15	4

* 用于计算发生率的分子因基线值和至少一个治疗后值的患者人数不同而变化，范围为98至101。

特定不良反应描述

以下不良反应数据基于3项临床研究中接受过索米妥昔单抗6 mg/kg AIBW静脉注射(Q3W)治疗, 合计464例上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者。针对这些不良反应的处理指南详见【注意事项】。

眼部疾病

在临床研究中, 本品可引起严重的眼部不良反应, 包括视觉损害、角膜病变(角膜疾病)、干眼、畏光、眼痛和葡萄膜炎。

在接受本品治疗的患者中, 共有61%的卵巢癌患者发生眼部不良反应。9%的患者出现3级眼部不良反应, 包括视觉损害、角膜病变/角膜炎(角膜疾病)、干眼、畏光和眼痛; 1例患者(0.2%)发生4级角膜病变。最常见的(≥5%)眼部不良反应是视觉损害(49%), 角膜病变(36%), 干眼(26%), 白内障(15%), 畏光(13%)和眼痛(12%)。

首次眼部不良反应的中位发生时间为用药后1.2个月(范围: 0.03个月-12.9个月)。在发生眼部事件的患者中, 有49%的患者在最后一次随访时不良反应完全缓解, 39%的患者出现部分缓解(定义为严重程度从最高等级降低一个或多个等级)。0.6%的患者因为眼部不良反应永久停药。

肺部炎症

在本品治疗期间, 有可能发生包括肺部炎症在内的严重危及生命或致死性的间质性肺疾病(ILD)。接受本品治疗的患者中有10%的患者出现肺部炎症, 其中3级事件为0.8%, 4级事件为1例(0.2%)。1例患者(0.2%)死于肺部炎症和肺转移导致的呼吸衰竭。在接受本品治疗的患者中, 有1%的患者因肺部炎症导致本品给药减量, 有3%的患者因肺部炎症中断给药, 有3%的患者因肺部炎症永久停药。

周围神经病

在接受本品治疗的患者中, 有36%的患者出现周围神经病, 其中有2%的患者出现3级周围神经病。周围神经病不良反应包括周围神经病(19%)、外周感觉神经病(9%)、感觉异常(6%)、神经毒性(3%)、感觉减退(2%)、外周运动神经元病(1%)、神经痛(0.4%)、多发神经病(0.2%)和口腔感觉减退(0.2%)。开始使用本品治疗至周围神经病发生的中位时间为1.3个月(范围: 0.03个月-29.1个月)。发生周围神经病患者, 有28%的患者在最后一次随访时病变完全缓解, 13%的患者出现部分改善(定义为严重程度从最高级别降低一个或多个等级), 有0.4%的患者因为周围神经病停药。

免疫原性

与其他治疗性蛋白一样, 索米妥昔单抗也存在着潜在的免疫原性。抗药抗体ADA(包括中和抗体Nab)的检测和发生率的高低与检测方法的灵敏度及特异性密切相关。因此观察到的抗药抗体(包括中和抗体Nab)的发生率的高低与检测方法的灵敏程度及特异性密切相关。检测方法的差异可能会导致本品在以下研究中ADA的发生率与在其他研究中ADA的发生率出现差异。因此, 比较不同研究中本品的ADA发生率时应慎重。

在本品3项临床试验中, 患者的中位治疗时间为4.3个月, 共有13%(55/423)接受6mg/kg AIBW的本品治疗的卵巢癌患者至少有1次基线后ADA阳性。在这些全部患者中, 7%患者(28/423)发生了治疗中出现的ADA, 0.7%患者(3/423)发生了治疗增强的ADA。在6%(24/423)的患者中检测到中和抗体。

由于ADA的发生率较低, 这些抗体对索米妥昔单抗的药代动力学、疗效和/或安全性的影响尚不清楚。

【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】

眼部疾病

应告知患者在使用本品前及治疗期间需进行眼部检查。

建议在本品治疗期间进行预防用药并使用人工泪液和眼科局部用类固醇滴眼液(详见【用法用量】)。同时建议患者在本品治疗期间避免使用隐形眼镜, 但医生同意的除外。本品开始治疗之前, 由眼科专业人员对患者进行眼科检查, 包括视力和裂隙灯检查, 治疗开始后前8个周期中每隔一个周期进行一次检查, 必要时根据临床指征追加检查。眼科专业人员需要及时掌握患者任何新发的或出现恶化的眼部体征和症状。监测眼毒性, 并根据眼部不良反应的严重程度和持续性, 暂停、减量或永久停药, 具体剂量调整方法参考【用法用量】章节。

肺部炎症

治疗期间应当监测患者的肺部体征和肺部炎症症状, 包括缺氧、咳嗽、呼吸困难或影像学检查显示间质浸润。应通过适当的检查排除此类症状的感染性、肿瘤性和其他原因。对于发生持续性或复发性2级肺部炎症的患者,

暂停使用本品, 直至症状消退至≤1级, 可考虑降低剂量恢复用药。对于所有3级或4级肺部炎症患者永久停药, 具体剂量调整方案参考【用法用量】章节。无症状患者可在密切监测下继续用药。

周围神经病

治疗期间应当监测患者神经病变的体征和症状, 如感觉异常、刺痛或烧灼感、神经性疼痛、肌无力或感觉迟钝。对于新发或恶化的周围神经病患者, 根据周围神经病变的严重程度, 暂停、减量或永久停药, 具体剂量调整方案参考【用法用量】章节。

生殖毒性

本品小分子部分是具有遗传毒性的DM4, 作用机制为抑制细胞过度分裂, 因此孕妇使用本品会引起潜在的胚胎毒性。

应告知孕妇对胎儿的潜在风险。有生育可能的女性患者开始本品治疗之前应进行妊娠试验检查。建议有生育可能的女性患者在治疗过程中以及最后一次给药后7个月内使用有效的避孕措施。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

尚无妊娠女性使用本品的临床数据。基于本品作用机制, 本品在妊娠女性中给药时可能引起胚胎-胎儿损害, 因为其含有遗传毒性物质DM4, 能够影响分裂活跃的细胞。参见【药理毒理】。已知人免疫球蛋白G(IgG)会穿过胎盘屏障, 而索米妥昔单抗包含IgG1, 因此本品可能会经母体传输至发育中的胎儿。因此, 医生应告知孕妇及育龄期妇女, 本品对胎儿的潜在风险。

哺乳

尚未明确本品及其代谢产物是否经人乳汁分泌或是否对母乳喂养儿童造成影响。由于可能会对母乳喂养的新生儿/婴儿产生严重不良反应, 建议在本品治疗期间和末次给药后1个月内停止母乳喂养。

避孕措施

建议育龄期妇女在接受本品治疗期间, 以及末次给药后7个月内应采用有效的避孕措施。

生殖潜在影响

尚无本品对人生殖影响的相关临床数据。

本品未进行非临床生殖毒性研究。本品小分子部分是具有遗传毒性的DM4, 作用机制为微管功能, 对活跃分裂的细胞具有毒性, 可能具有致畸性和潜在胚胎毒性。参见【药理毒理】。

【儿童用药】

尚未确立本品在儿童患者的安全性和有效性。

【老年用药】

≥65岁老年患者剂量无需调整。

在0417试验中接受本品治疗的106名患者中, ≥65岁老年患者占有患者数的44%。年龄≥65岁的老年患者与<65岁的患者发生3级及以上的药物不良反应发生率分别为49%和51%。与年轻患者相比, 年龄≥65岁的患者在有效性和安全性方面未观察到有临床意义的差异。群体药代动力学分析表明, 年龄对本品的药代动力学没有影响。

【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。

细胞色素P450(CYP)酶: 游离DM4是CYP3A4的时间依赖性抑制剂。游离DM4和S-甲基DM4不是CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6或CYP3A的直接抑制剂。DM4和S-甲基DM4不是CYP1A2, CYP2B6或CYP3A4的诱导剂。同时, 游离DM4和S-甲基DM4是P糖蛋白(P-gp)的底物而不是P-gp的抑制剂。

DM4是一种CYP3A4底物。本品与CYP3A4强抑制剂合用可能增加DM4游离浓度。与CYP3A4强抑制剂合用时, 应密切观察本品的不良反应。

本品3项临床试验中, 同时接受CYP3A4弱或中度抑制剂或P-gp抑制剂的患者与未接受患者之间的本品暴露量无差别。

【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。

【临床药理】

作用机制

索米妥昔单抗是一种抗体偶联药物(ADC), 由抗叶酸受体α(FRa)与小分子毒素DM4通过可裂解的连接子连接而成。当抗体与FRa结合后, 索米妥昔单

抗被细胞内吞, 随后通过蛋白水解, 连接子断裂, 在细胞内释放DM4。DM4破坏细胞内的微管网格, 导致细胞周期停滞和细胞凋亡。

药效学

暴露-反应关系

观察到索米妥昔单抗与总缓解率之间存在暴露-反应关系, 随着索米妥昔单抗暴露量增加, 客观缓解率增加。随着索米妥昔单抗暴露量的增加, ≥2级眼部不良反应和≥2级周围神经病的发生率增高。

心脏电生理学

在推荐剂量下, 本品未引起平均QTc间期大幅延长(>10 ms)。

药代动力学

患者接受索米妥昔单抗给药0.161mg/kg-8.71mg/kg校正后理想体重(AIBW)剂量(0.0268-1.45倍推荐剂量6mg/kg AIBW)后表征药代动力学(PK)。

吸收

患者在第1个给药周期(3周)接受6mg/kg索米妥昔单抗后, 索米妥昔单抗, 游离DM4和其代谢物S-甲基-DM4的暴露参数总结见表6。索米妥昔单抗注射液血药浓度在静脉给药后达峰, 游离DM4血药浓度在给药后第2天达峰, 而S-甲基-DM4血药浓度约在给药后第3天达峰。索米妥昔单抗, 游离DM4和S-甲基-DM4血药浓度在1个给药周期后达稳态。重复给药后, 索米妥昔单抗、游离DM4和S-甲基-DM4的蓄积极少。

表6. 在第1个给药周期给予6mg/kg索米妥昔单抗后索米妥昔单抗、游离DM4和S-甲基-DM4的暴露参数

	索米妥昔单抗 Mean (±SD)	游离DM4 Mean (±SD)	S-甲基-DM4 Mean (±SD)
C _{max}	137.3 (±62.3) µg/mL	4.11 (±2.29) ng/mL	6.98 (±6.79) ng/mL
AUC _{tau}	20.65 (±6.84) h*mg/mL	530 (±245) h*ng/mL	1848 (±1585) h*ng/mL

C_{max} = 峰浓度, AUC_{tau} = 给药间隔(21天)内的浓度与时间曲线下面积

分布

索米妥昔单抗的平均(±SD)稳态分布容积为2.63 (±2.98) L。体外研究中, DM4和S-甲基-DM4的人血浆蛋白结合率大于99%。

消除

索米妥昔单抗的总血浆清除率(几何均值[CV%])为18.9mL/小时(51.9%)。首次给药后的终末相半衰期的几何均值为4.8天, 约在第24天达到稳态。对于游离DM4, 总血浆清除率(几何均值[CV%])为13.8 L/小时(31.1%), 终末相半衰期的几何均值为2.8天。对于S-甲基-DM4, 总血浆清除率(几何均值[CV%])为4.3 L/小时(63.6%), 终末相半衰期的几何均值为5.0天。

代谢

索米妥昔单抗的抗体部分预期通过分解代谢途径代谢成小肽。游离的DM4和S-甲基-DM4通过CYP3A4代谢。在人血浆中, DM4和S-甲基-DM4被认为是主要的循环代谢产物, 分别约占索米妥昔单抗AUC的0.4%和1.4%。

排泄

给药后24小时内尿液中可检测到主要代谢产物S-甲基-DM4和DM4-磺基-SPDB-赖氨酸。

特殊人群

在年龄(34-89岁)、体重(36-136kg)、轻度肝损害(总胆红素≤ULN和任何AST> ULN, 或总胆红素升高介于1-1.5倍ULN之间和任何AST)或轻度至中度肾损害(CLcr ≥30 mL/min, 且 < 90 mL/min)患者中, 未观察到本品药代动力学的临床显著差异。本品在中度至重度肝损害(总胆红素>1.5 ULN, 伴任何AST)或严重肾损害(CLcr 15-30 mL/min)患者中尚无足够数据。

药物相互作用

临床试验和基于模型的方法

尚未开展本品的药物-药物相互作用的临床研究。

然而在本品的3项临床试验中, 同时接受CYP3A4弱或中度抑制剂或P-糖蛋白(P-gp)抑制剂的患者与未接受的患者之间本品的暴露量无差别。

体外试验

细胞色素P450 (CYP)酶: 非偶联细胞毒素DM4是CYP3A4的时间依赖性抑制剂。非偶联细胞毒素DM4和S-甲基-DM4既不是CYP1A2, CYP2B6,

CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6或CYP3A的直接抑制剂, 也不是CYP1A2, CYP2B6或CYP3A4的诱导剂。

转运蛋白系统: 非偶联DM4和S-甲基-DM4是P-gp的底物, 但不是P-gp的抑制剂。

遗传药理学

索米妥昔单抗未开展遗传药理学相关研究。

【临床试验】

国外临床研究(0417试验)

在一项针对铂耐药的FRα阳性的上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的单臂试验(0417试验)中评估了索米妥昔单抗的安全性和疗效。入组患者必须接受过贝伐珠单抗治疗且至多接受3线系统治疗。FRα表达状态是通过使用Ventana FOLR1 (FOLR1-2.1)检测方法在中心实验室测定, FRα表达阳性患者方可入选。如果患者有角膜疾病、需要持续治疗的眼部疾病、>1级周围神经病或非感染性间质性肺病则被排除。

共计106名患者接受了索米妥昔单抗6mg/kg (基于调整的理想体重), 静脉给药, 每3周给药一次直到疾病进展或出现不可耐受的毒性。给药后前36周内每6周进行肿瘤评估, 之后每12周评估一次。主要疗效指标是根据RECIST v1.1 研究者评估的客观缓解率(ORR)和缓解持续时间(DOR)。

疗效可评估人群包括104名至少接受一次索米妥昔单抗给药的具有可测量病灶的铂耐药患者。这些患者中, 中位年龄62岁(范围: 35-85岁), 96%患者是白人, 2%患者是亚洲人, 2%患者无种族报告。2%患者是西班牙裔或拉丁裔。所有患者的美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分为0 (57%)或1 (43%)。10%的患者既往接受过1线系统治疗, 39%的患者既往接受过2线系统治疗, 50%的患者既往接受过3线系统治疗。所有患者既往均接受过贝伐珠单抗治疗, 47%的患者既往接受过PARP抑制剂治疗。

表 7总结了0417试验有效性结果。

表 7 0417试验有效性结果

	索米妥昔单抗注射液 (N=104)
确认的客观缓解率 ^a (95% CI)	31.7% (22.9, 41.6)
完全缓解率	4.8%
部分缓解率	26.9%
缓解持续时间	N=33
中位缓解持续时间, 月 (95% CI)	6.9 (5.6, 9.7)

a. 研究者评估

独立影像审评中心的评估结果与研究者的评估结果一致。

国内临床研究(301试验)

301研究是一项多中心、开放性、单臂试验(在中国境内开展的0417试验的单臂桥接研究), 评估索米妥昔单抗在中国铂耐药的FRα阳性的上皮性卵巢癌, 输卵管癌或原发性腹膜癌患者的疗效和安全性。本研究主要疗效指标为独立影像评估委员会(BIRC)根据 RECIST v1.1 确定的客观缓解率(ORR)。

所有受试者中位年龄为55岁(范围: 35-67岁), 88.6%的患者为上皮性卵巢癌, 11.4%的患者是输卵管癌。48.6%的患者既往接受过1或2线治疗, 51.4%既往接受过3线治疗。所有患者既往接受过贝伐珠单抗治疗, 77.1%患者既往接受过PARP抑制剂治疗。57.1%患者基线ECOG评分为0, 42.9%患者基线ECOG评分为1。

有效性结果总结于表 8。

表 8 301试验有效性结果

	索米妥昔单抗注射液(BIRC评估) 疗效可评估人群 (N=34)	索米妥昔单抗注射液(研究者评估) 疗效可评估人群 (N=35)
确认的客观缓解率, n (%) (95% CI)	12 (35.3) (19.75, 53.51)	12 (34.3) (19.13, 52.21)
完全缓解率	1 (2.9)	0
部分缓解率	11 (32.4)	12 (34.3)

	索米妥昔单抗注射液 (BIRC评估) 疗效可评估人群 (N=34)	索米妥昔单抗注射液 (研究者评估) 疗效可评估人群 (N=35)
缓解持续时间	N=12	N=12
中位缓解持续时间(月) (95% CI) *	6.2 (2.79, NR)	7.0 (4.17, NR)

独立影像审评中心的评估结果与研究者评估结果一致。

基于替代终点获得附条件批准上市, 暂未获得临床终点数据, 有效性和安全性尚待上市后进一步确证。本适应症的完全批准将取决于正在开展的确定性随机对照临床试验能否证实索米妥昔单抗注射液治疗临床获益。

【药理毒理】

药理作用

索米妥昔单抗为靶向叶酸受体 α (FR α) 的抗体偶联药物 (ADC), 抗体部分为抗FR α 的嵌合IgG1单克隆抗体, 小分子化合物DM4为一种微管抑制剂, 通过可裂解的连接子与抗体连接。当抗体与FR α 结合后, 索米妥昔单抗被细胞内吞, 随后连接子经蛋白酶水解切割, 在细胞内释放DM4。DM4破坏细胞内的微管网络, 导致细胞周期停滞和细胞凋亡。

毒理研究

遗传毒性

DM4和其代谢产物S-甲基DM4的大鼠体内骨髓微核试验结果为阳性, 细菌回复突变 (Ames) 试验结果为阴性。

生殖毒性

尚未开展索米妥昔单抗或DM4的生殖毒性试验。索米妥昔单抗的细胞毒小分子化合物DM4可破坏微管功能, 具有遗传毒性, 对分裂活跃的细胞具有毒性作用, 提示其具有潜在胚胎毒性和致畸性。

致癌性

尚未开展索米妥昔单抗或DM4的致癌性试验。

【贮藏】

于2~8°C避光保存和运输, 不得冷冻, 避免振荡, 正置保存。

【包装】

中硼硅玻璃管制注射剂瓶, 1瓶/盒。

【有效期】

60个月

【执行标准】

JS20240052

【批准文号】

国药准字SJ20240044

【上市许可持有人】

名称: AbbVie Inc.

注册地址: 1 N. Waukegan Rd, North Chicago, IL 60064 United States of America

【生产企业】

企业名称: BSP Pharmaceuticals S.p.A.

生产地址: Via Appia KM 65,561, Latina Scalo, Latina 04013, Italy

【包装厂】

企业名称: PCI Pharma Services

包装地址: 1635 New Milford School Road, Rockford, IL 61109, USA

【境内责任人/境内联系人】

名称: 杭州中美华东制药有限公司

地址: 浙江省杭州市拱墅区莫干山路866号祥符桥

邮政编码: 310011

联系电话: 0571-89903388

传真号码: 0571-89903366

热线电话: 800-8571016

© 2025 AbbVie. 保留所有权利。

ELAHERE (爱拉赫) 及其设计是AbbVie旗下公司ImmunoGen, Inc.的商标

abbvie

Colors:

Black

Keyline

abbvie

File Upload Date: 26 Feb 2025 13:28 UTC

Version Number: 9

Artwork is created at 100%

Brief ID: PROD-2025-000141

New Control Number: 755156

PDS: n/a

Size or Drawing Number: CC13623B (37.25 x 11 in)

LAGN Drawing: n/a

Braille Code: N/A

Packaging Barcode Type: Datamatrix

Packaging Barcode Number: 755156

Variable Data Required: No

Comments: Total pages: 2

Drop dieline, swatches and artblock before processing.

Vendor allowed to add printer marks, as necessary.





