



注射用雷替曲塞说明书

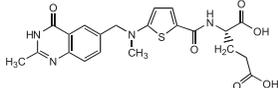
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：注射用雷替曲塞
英文名称：Ralitrexed for Injection
汉语拼音：Zhusheyong Leitixusa

【成份】

本品活性成份为雷替曲塞，其化学名称： N -[5-[N -甲基- N -(2-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹啉-6-甲基)氨基]-2-甲酰基]- L -L-谷氨酸
化学结构式：



分子式： $C_{17}H_{22}N_4O_5$
分子量：458.49

辅料：甘露醇、磷酸氢二钠及氢氧化钠。

【性状】本品为白色或类白色疏松块状物或粉末。

【适应症】在患者无法接受联合化疗时，本品可单药用于治疗不适合5-FU₂亚叶酸钙的晚期结直肠癌患者。

【规格】2mg。

【用法用量】

成人：推荐剂量为3mg/m²，用50ml-250ml 0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液溶解稀释后静脉输注，给药时间15分钟以上，如果未出现毒性，可考虑按上述治疗每3周重复给药1次。本药应避免与其它药物混合输注。增加剂量会使危及生命或致死性毒性反应的发生率升高，所以不推荐剂量大于3mg/m²。
每次用药治疗前需检查血常规细胞计数(包括白细胞分类计数和血小板计数)和肝、肾功能。治疗前应该白细胞计数 $> 4.0 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞计数 $> 2.0 \times 10^9/L$ 和血小板计数 $> 1.0 \times 10^{11}/L$ 。出现毒性反应时，下一周期用药需延迟至不良反应消退；尤其是胃肠道毒性(腹泻或粘膜炎)及血液学毒性(中性粒细胞减少或血小板减少)需完全恢复才可进行后续治疗。出现胃肠道毒性者应至少每周检查一次血常规细胞计数以监测血液学毒性。

根据前一治疗周期观察到的最严重的胃肠道及血液学毒性等级，如果此类毒性已完全缓解，推荐按前一周期最严重的胃肠道、血液学毒性(以下毒性均按WHO标准分级)进行剂量调整：
剂量减少25%：血液学毒性(中性粒细胞减少或血小板减少)3级或胃肠道毒性2级(腹泻或粘膜炎)；
剂量减少50%：血液学毒性(中性粒细胞减少或血小板减少)4级或胃肠道毒性3级(腹泻或粘膜炎)。一旦减量，后续治疗的剂量也须按减量后给药。

出现4级胃肠道毒性(腹泻或粘膜炎)，或3级胃肠道毒性伴4级血液学毒性时必须中止治疗；同时迅速给予标准支持治疗，包括静脉补水和造血功能支持。临床前研究提示可以使用亚叶酸钙治疗，按照临床经验每6小时静脉注射25mg/m²亚叶酸直至症状缓解。对于此类患者建议停用本药。

【肾功能不全】血清肌酐异常者，每次用药治疗前应监测肌酐清除率。对于因年龄或体重下降等因素使血清肌酐可能与肌酐清除率相关性不好而使血清肌酐正常的患者，应按相同程序操作。如果肌酐清除率 $< 65ml/min$ ，作如下剂量调整：

肌酐清除率	以3mg/m ² 的%调整剂量	给药间隔
$> 65ml/min$	100%	3周
55ml/min-65ml/min	75%	4周
25ml/min-54ml/min	50%	4周
$< 25ml/min$	停止治疗	不适用

【肝功能不全】对于轻到中度的肝功能损害者不需调整剂量，但是因为部分药物经粪便排出(见药代动力学)，且这些患者预后较差，故应慎用本药。本药未在重度肝功能损害患者中进行研究，因此对于显性黄疸或肝功能失代偿的患者不推荐使用。

【不良反应】

(一)国外临床试验信息

与其他细胞毒性药物相似，雷替曲塞的主要不良反应包括对胃肠道、血液系统及肝酶的可逆性影响。

胃肠道系统

最常见的不良反应为恶心(58%)、呕吐(37%)、腹泻(38%)和食欲不振(28%)。较少见的不良反应包括粘膜炎、口腔炎(包括口腔溃疡)、消化不良和便秘。据报道胃肠道出血可能与粘膜炎和/或血小板减少有关。

腹泻通常为轻或中度(WHO1/2级)，可发生于雷替曲塞给药后任何时间，也有可能发生重度腹泻(WHO3/4级)，且可能与并发的骨髓毒性尤其是白细胞减少(特别是中性粒细胞减少)有关。可停止给药或根据毒性反应的等级降低

剂量(见用法用量)。

恶心和呕吐通常为轻度(WHO1/2级)，常于用药一周内发生，可用止吐药治疗。

造血系统

可能与药物有关的不良反应为白细胞减少(特别是中性粒细胞减少)、贫血和血小板减少(发生率分别为22%、18%和5%)，可单独发生或同时发生。这些反应通常为轻到中度(WHO1/2)，于用药后第1或2周内发生，第3周前恢复，也有可能发生重度(WHO3/4级)白细胞减少(特别是中性粒细胞减少)和WHO4级的血小板减少，可能会危及生命或致命，尤其与胃肠道毒性反应同时发生时。

肝酶

常见AST和ALT的可逆性升高(发生率为16%和14%)，当这些变化与潜在的恶性肿瘤的进展无关时，通常表现为无症状和自限性。其他较少见的不良反应包括体重下降、脱水、外周性水肿、高胆红素血症和碱性磷酸酶升高。

心血管系统

据报道，在治疗晚期结直肠癌临床试验中一些患者出现心律和心功能异常，包括窦性心动过速、室上性心动过速和房颤和充血性心衰。使用雷替曲塞治疗的患者心律及心功能异常的发生率分别为2.8%和1.8%，而对照组患者的发生率分别为1.9%和1.4%。由于多数异常与潜在的状况如败血症及脱水同时发生，且治疗前超过三分之一的患者已发生心血管异常，故不能确定与给药间的因果关系。

肌肉骨骼和神经系统

小于2%的患者可发生关节痛和张力过强(通常为肌痉挛)等不良反应。

皮肤、附件和特殊感官

皮疹较为常见(发生率14%)，有时伴有瘙痒，其他较少见的反应有脱发、脱发、出汗、味觉异常和结膜炎。

全身

乏力最为常见(发生率49%)和发热(发生率22%)，通常为轻到中度，在用药一周内发生，且可逆。有可能发生重度乏力并伴有身体不适和流感样症状，其他较少见的反应为腹痛、疼痛、头痛、蜂窝织炎和败血症。

以下为临床试验中结直肠癌患者使用雷替曲塞治疗时发生率为2%或以上可能与药物有关的不良反应。

表1 结直肠癌临床试验中使用3mg/m²雷替曲塞治疗的患者发生率为至少为2%的与药物相关的不良反应

身体系统和不良事件名称	患者数和发生率					
	4项结直肠癌试验		结直肠癌对照试验			
	雷替曲塞3mg/m ² (N=861)	雷替曲塞3mg/m ² (N=684)	5-FU-LV (N=656)			
	全身					
乏力	418	48.5%	315	46.1%	243	37%
发热	192	2.3%	158	23.1%	108	16.5%
粘膜炎	103	12.0%	85	12.4%	269	41.0%
流感样症状	70	8.1%	38	5.6%	17	2.6%
腹痛	146	17.0%	126	18.4%	115	17.5%
头痛	51	5.9%	44	6.4%	25	3.8%
感染	25	2.9%	21	3.1%	15	2.3%
蜂窝织炎	27	3.1%	18	2.6%	0	0%
疼痛	36	4.2%	30	4.4%	35	5.3%
不适	33	3.8%	27	3.9%	15	2.3%
寒战	31	3.6%	30	4.4%	15	2.3%
败血症	20	2.3%	18	2.6%	12	1.8%
	消化系统					
恶心	502	58.3%	390	57.0%	327	49.8%
腹泻	324	37.6%	256	37.4%	382	58.2%
呕吐	230	37.2%	257	37.6%	197	30.0%
食欲不振	328	27.6%	180	26.3%	98	14.9%
口腔炎	94	10.9%	77	11.2%	229	34.9%
便秘	115	13.4%	104	15.2%	77	11.7%
消化不良	55	6.4%	38	5.6%	31	4.7%
胃肠胀气	20	2.3%	18	2.6%	14	2.1%
口干	21	2.4%	18	2.6%	17	2.6%
	血液和淋巴					
白细胞减少	188	21.8%	139	20.3%	231	35.2%
贫血	152	17.7%	103	15.1%	50	7.6%
血小板减少	45	5.2%	39	5.7%	16	2.4%

代谢和营养						
AST升高	137	15.9%	121	17.7%	14	2.1%
ALT升高	118	13.7%	104	15.2%	17	2.6%
外周性水肿	82	9.5%	69	10.1%	31	4.7%
体重下降	51	5.9%	39	5.7%	19	2.9%
脱水	49	5.7%	45	6.6%	35	5.3%
碱性磷酸酶升高	20	2.3%	17	2.5%	4	0.6%
肝酶升高	20	2.3%	20	2.9%	1	0.2%
高胆红素血症	19	2.2%	18	2.6%	9	1.4%
低钾血症	17	2.0%	15	2.2%	12	1.8%
肌肉骨骼						
关节痛*	8*	2%*	4	2%*	0	0%*
肌痛	22	2.6%	17	2.5%	11	1.7%
神经系统						
失眠	29	3.4%	28	4.1%	19	2.9%
抑郁	22	2.6%	21	3.1%	11	1.7%
眩晕	35	4.1%	33	4.8%	22	3.4%
感觉异常	21	2.4%	18	2.6%	18	2.7%
视觉过强*	9*	2%*	5	2%*	0	0%*
呼吸系统						
咳嗽增加	41	4.8%	36	5.3%	26	4.0%
呼吸困难	37	4.3%	34	5.0%	25	3.8%
咽炎	37	4.3%	36	5.3%	41	6.3%
皮肤和附件						
皮疹	123	14.3%	98	14.3%	127	19.4%
脱发	52	6.0%	42	6.1%	127	19.4%
瘙痒	28	3.3%	23	3.4%	18	2.7%
出汗	27	3.1%	25	3.7%	19	2.9%
特殊感官						
味觉异常	48	5.6%	40	5.8%	31	4.7%
结膜炎	21	2.4%	17	2.5%	34	5.2%
泌尿生殖系统						
尿道感染	22	2.6%	21	3.1%	17	2.6%

*5-FU-LV为5-氟尿嘧啶和亚叶酸

☆这些值为2项临床试验结果(IL/002和IL/003研究)，如按4项临床试验计算发生率则低于2%。

下表为至少2%患者发生的WHO 3/4级不良事件的发生率。

表2 WHO 3/4级不良事件(发生率2%或以上)

不良事件	4项结直肠癌临床试验 3.0mg/m ² n ^a =861	结直肠癌对照临床试验				
		雷替曲塞3.0mg/m ² n ^a =684	5FU+LV (LD+HD) n ^a =656			
恶心和呕吐	100	11.6%	80	11.7%	58	8.8%
腹泻	96	11.1%	78	11.4%	100	15.2%
便秘	17	2.0%	16	2.3%	11	1.7%
口腔反应	18	2.1%	16	2.3%	105	16.0%
疼痛	63	7.3%	54	7.9%	54	8.2%
乏力	-	-	65	9.4%	28	4.3%
感染	43	5.0%	33	4.8%	32	4.9%
血红蛋白下降	56	6.5%	53	7.7%	17	2.6%
血小板	30	3.5%	28	4.1%	7	1.1%
白细胞	111	12.9%	85	12.4%	176	26.8%
转氨酶升高	87	10.1%	69	10.1%	2	0.3%
胆红素	19	2.2%	11	1.6%	12	1.8%

a: "n"为患者总数 b: 此不良反应没有报道

下表列出在 4 项结肠直肠癌临床试验中报道的严重不良事件数量,包括将住院治疗作为严重不良事件的标准。参加这些临床试验的患者中总计有 37% 的患者经历过 1 次包括住院治疗的严重不良事件。

表 3 1694L/0002C、1694L/0003、1694L/0010和1694L/0012 临床试验中将住院治疗作为严重不良事件的 SAEs 总数

	1694L/0002C 3.0mg/m ² n ^a =177		1694L/0003 3.0mg/m ² n ^a =222		1694L/0010 3.0mg/m ² n ^a =217		1694L/0012 3.0mg/m ² n ^a =245		4项结肠直肠癌 临床试验总 n ^a =861	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
SAEs 总数	234	21	319	29	309	28	245	22	1107	-
住院治疗作为严重不良事件的 SAEs 患者总数	181	19	280	29	274	29	216	23	951	-
SAEs 患者总数	81	46	116	52	91	42	87	35	375	44
住院治疗作为严重不良事件的 SAEs 患者总数	66	37	99	45	75	35	76	31	316	37

a: "n" 为患者总数 b: SAE 为严重不良反应事件

(二) 国内临床试验

在国内进行了一项多中心、随机盲法、阳性药物平行对照的临床试验,评价注射用雷替曲塞 3mg/m² 联合奥沙利铂 130mg/m² 21 天重复与 5-FU/CF(375mg/m²/200mg/m²) 联合奥沙利铂 130mg/m² 21 天重复比较治疗局部晚期转移性结肠直肠癌患者的疗效和安全性。本试验入组患者 216 例,试验组 113 例,分析数据集 (SS 1214 例,试验组 112 例)。

国内临床试验显示本品联合奥沙利铂的不良反應主要包括便秘、呕吐、乏力、腹泻、中性粒细胞减少、贫血、血小板减少、转氨酶升高、试验组粒细胞减少的发生率高于对照组,但两组间粒细胞缺乏症所致粒细胞减少无明显差别,两组使用白蛋白药物者的相当。未发生与两组细胞学相关的严重不良事件。转氨酶升高多为 I/II 度,无症状可逆。与对照组相比 III/IV 度转氨酶升高的发生率两组均无明显差别。

试验组与对照组相比,恶心 (57.1%/75.5%, P=0.006)、呕吐 (37.5%/60.8%, P=0.001) 发生率明显降低。

国内临床试验中本品联合奥沙利铂用药所产生的不良事件及发生率如下表。

表 4 国内临床试验中本品联合奥沙利铂用药所产生的发生率至少 2% 的不良事件及发生率

不良事件名称	不良事件的患者数和百分比			
	雷替曲塞 3mg/m ² + 奥沙利铂 (130mg/m ²) (N=112)	5-FU/CF (375mg/m ² /200mg/m ²) + 奥沙利铂 (130mg/m ²) (N=102)		
恶心	67	59.8%	77	75.5%
呕吐	45	40.2%	63	61.8%
腹泻	27	24.1%	22	21.6%
便秘	12	10.7%	13	12.7%
口干	4	3.6%	1	1.0%
乏力	36	32.1%	36	35.3%
疼痛	5	4.5%	3	2.9%
过敏反应	7	6.3%	1	1.0%
中性粒细胞减少 I-IV 度	31	27.7%	25	24.5%
中性粒细胞减少 III-IV 度	23	20.5%	5	4.9%
粒细胞减少性发热	4	3.6%	3	2.9%
贫血 I-II 度	34	30.4%	22	21.6%
贫血 III-IV 度	7	6.3%	5	4.9%
血小板减少 I 度	27	24.1%	24	23.5%
血小板减少 III-IV 度	12	10.7%	8	7.8%
感觉异常	26	23.2%	35	34.3%
转氨酶异常 II 度	54	48.2%	33	32.4%
膀胱痛	3	2.7%	2	2.0%
纳差	4	3.6%	1	1.0%
肾功能异常	4	3.6%	0	0.0%

注:以上为不分任何因素(包含奥沙利铂)所致发生率至少为 2% 的全部不良事件。

【禁忌】

孕妇、治疗期间妊娠或哺乳期妇女禁用。在使用本品之前,应排除妊娠可能。(见孕妇哺乳期妇女用药)

重度肾功能损害者禁用。

【注意事项】

1、本品须由掌握肿瘤化疗并能熟练处理化疗相关的毒性反应的临床医师给药或在其指导下进行,接受治疗的患者应

配合监护,以便及时发现可能的不良反应(尤其是腹泻)并处理。

2、与其他细胞毒性药物同时,造成功能低下,一般状况差、既往经放疗者慎用。

3、老年患者更易出现毒性反应,尤其是胃肠道反应(腹泻或粘膜炎),应严格监护。

4、本药经给药可使非肌酐类药物代谢,因此程度到中度肾功能损害者应慎用,而重度肾功能损害者不推荐使用。

5、夫妻任何一方接受本药治疗期间以及停药后至少 6 个月内应避孕。

6、无药液外渗的临床证据,但动物试验药液外渗无明显刺激性反应。

7、雷替曲塞系细胞毒性药物,药物配制及操作同化疗药物规范进行。

8、此前使用 5-氟尿嘧啶治疗方案仍进展患者可能会对雷替曲塞产生耐药。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

夫妻任何一方接受本药治疗期间以及停药后至少 6 个月内应避孕。

孕妇、哺乳期妇女或治疗期间妊娠者禁用,用药前排除妊娠。

生殖试验显示雷替曲塞可损害雄性大鼠生殖力,停药 3 个月后恢复。雷替曲塞可致孕妇出现死胎和胚胎畸形。

【儿童用药】

本药在儿童中使用的安全性和有效性尚未确立,暂不推荐。

【老年用药】

参照成年人的用法用量,但与其他细胞毒性药物一样,本药应慎用。老年患者更容易出现毒性反应,应对不良反应尤其是胃肠道反应(腹泻或粘膜炎)进行严格监护。

【药物相互作用】

临床尚未发现特殊的药物相互作用。与叶酸、亚叶酸及包含这些成分的维生素制剂合用会降低药物作用,所以在使用本药前和使用本药期间禁用此类药物。
雷替曲塞的蛋白结合率为 93%,有可能与其他蛋白结合率高的药物发生相互作用,但体外试验未发现与华法仑有相互作用,研究显示,肾小球主动分泌能促使雷替曲塞经肾排泄,提示本药有可能与其他主动分泌的药物如非甾体抗炎药(NSAIDs)发生相互作用,但目前临床安全性试验未发现接受雷替曲塞治疗患者同时使用 NSAIDs、华法仑及其他药物药物时出现明显相互作用。

【药物过量】

目前尚无确切有效解救剂,一旦超量使用可考虑使用亚叶酸治疗,根据经验,每 6 小时静脉注射 25mg/m² 亚叶酸,超越使用亚叶酸效果较差。

超量用药预期不良反应反应扩大,应仔细监测有关胃肠道和血液学的毒性征兆并有针对性采取应对措施。

【临床试验】

(一) 国外临床试验

雷替曲塞治疗晚期结肠直肠癌进行了 4 项关键的有效性试验研究: 1 项在 177 例患者(试验 002)中进行的 II 期对照研究,3 项分别在 439 例(试验 003)、427 例(试验 0010)和 495 例(试验 0012)患者中进行的雷替曲塞与氟尿嘧啶、亚叶酸药的 III 期对照研究,其中 2 项对照试验中,2 项试验结果显示雷替曲塞联合亚叶酸药在亚叶酸药治疗期间无统计学差异,1 项试验结果显示有显著性差异 (P<0.01) 并支持联合使用氟尿嘧啶加亚叶酸药,根据所有临床试验中的客观缓解率结果来看,单用雷替曲塞与氟尿嘧啶/亚叶酸药相似。

下表为 4 项研究中疗效结果的总结。

	中位随访	有效率	中位 TTP	中位生存期	生存风险比 (95%置信区间)
002 试验 雷替曲塞	23 个月	25.6%	4.2	11.2	
003 试验 雷替曲塞 FU+CF	18 个月	19.3%	4.8	10.1	1.09 (0.83, 1.33)
0010 试验 雷替曲塞 FU+CF	12 个月	14%	3.1	9.7	1.35 (1.07, 1.71) p=0.01
0012 试验 雷替曲塞 FU+CF	9 个月	19%	5.3	12.7	1.13 (0.87, 1.45) P=0.36

所有患者均为晚期结肠直肠癌一线治疗患者,因此无法获得使用氟尿嘧啶加亚叶酸药无效而使用雷替曲塞作为二线治疗晚期结肠直肠癌的有效性数据。

0010 试验中中位生存期为 9.7 个月,小于氟尿嘧啶加亚叶酸药中位生存期 (12.7 个月),产生这种结果的混杂但非决定性的可能因素为:

1. 试验中的雷替曲塞高剂量组 (4mg/m²) 的早期中止导致在推荐的临床试验中对雷替曲塞用药更为谨慎。
2. 与雷替曲塞治疗相比,北美地区对氟尿嘧啶加亚叶酸药联合用药方案更为经验。
3. 氟尿嘧啶加亚叶酸药联合用药与雷替曲塞的用药周期不同,与雷替曲塞相比,更高比例的患者在进展期以外继续使用氟尿嘧啶加亚叶酸药联合用药。

在 0010 试验和 0012 试验中,雷替曲塞组患者的中位进展时间 (TTP) 小于氟尿嘧啶加亚叶酸药组患者,值得注意的是,与氟尿嘧啶加亚叶酸药的 4 或 5 周治疗方案比较,对于 3 周治疗方案的雷替曲塞组患者的疾病评估更为频繁,从而使雷替曲塞组患者更早得到观察,并更经常地为早期临床进展的评估提供机会。

(二) 国内临床试验

在国内采用多中心、随机盲法、阳性药物平行对照的方法,评价注射用雷替曲塞 (3mg/m²) 联合奥沙利铂 (130mg/m²) 21 天重复 + 5-FU/CF 治疗方案或转移复发性结肠直肠癌患者的疗效和安全性并与 5-FU/CF (375mg/m²)

/200mg/m²) 联合奥沙利铂 (130mg/m²) (21 天重复) 治疗相比较。

本试验入组患者 216 例,试验组 113 例,分析数据集 (SS 1214 例,试验组 112 例); FAS 集和 PP 集均为 203 例,试验组 103 例。TTP= 肿瘤进展时间,CF= 亚叶酸药。

结果显示试验组和对照组客观有效率 (按 WHO 实体瘤近期客观疗效标准 CR+PR) 分别为 29.1% 和 17.0%,其中初始病例中试验组和对照组的有效率分别为 28.8% 和 20.8% (P=0.3368)。复治病例中试验组和对照组的有效率分别为 29.4% 和 12.8%。

国内上述联合用药的临床试验结果提供了该联合方案初步临床安全有效信息。目前尚无国内晚期结肠直肠癌患者使用本品临床试验数据。结合国外大型本品的临床试验结果,可基本显示本品联合用药的临床安全性和有效性,申请单位承诺上市后进行本品药物用于不能耐受或不适合 5-FU/亚叶酸药治疗的晚期结肠直肠癌患者的临床研究。

【药理毒理】

药理作用:

雷替曲塞为抗代谢类叶酸类似物,特异性地抑制胸苷酸合成酶 (TS),与 5-FU 或氟尿嘧啶相比,雷替曲塞是直接的抑制特异性的 TS 抑制剂,TS 是脱氧胸苷酸核苷二磷酸合成 TTP 完成过程的关键酶,而 TTP 又是 DNA 合成所必需核苷酸,抑制 TS 可导致 DNA 复制和细胞凋亡。雷替曲塞还抑制胸苷酸合成酶和聚胺合成酶,聚胺合成酶或聚胺合成酶形式贮存于细胞中,发挥增强 TS 抑制作用,雷替曲塞聚胺合成酶活性,延长细胞周期时间而提高其抗肿瘤活性,但在正常组织中的贮留可能会使毒性增加。

毒理研究:

急性毒性:小鼠和大鼠的 LD₅₀ 分别为 >500mg/kg 和 875mg/kg-1249mg/kg,小鼠在 ≥750mg/kg 剂量时即可导致中毒死亡。

重复给药毒性:大鼠连续 1 个月及 6 个月间隔给药研究发现其毒性完全与药物的剂量和作用有关,主要靶器官为骨髓、骨髓和睾丸,在大鼠中进行了相同的试验研究,大靶器官与大鼠相同,但出现毒性反应的血液学药物学明显低于对照组水平,剂量蓄积现象与临床使用相似,仅诱发药物作用相关的组织增生,此外,在大鼠 20 天重复给药试验中观察到心血管变化(心动过速),该变化机制尚不清楚。

遗传毒性:在细菌回复突变试验(Ames)、E.coli 或中国蓝鼠伤寒菌落突变试验中,雷替曲塞无诱导突变,雷替曲塞在体外细胞毒性试验中,雷替曲塞引起染色体畸变,在体外的姐妹染色单体交换试验中可引起染色体 DNA 断裂增加,经加入胸腺嘧啶核苷酸核苷得到改善,说明雷替曲塞为抗代谢药物,大剂量体内微核试验显示雷替曲塞在细胞毒性水平可引起骨髓的染色体异常。

生殖毒性:试验显示雷替曲塞可损害雄性大鼠生殖力,停药 3 个月后恢复,雷替曲塞可引起孕妇出现死胎和胚胎畸形。

致癌性:雷替曲塞的致癌性尚未进行评估。

【药代动力学】

国外临床研究显示,患者注射 3mg/m² 雷替曲塞,药物浓度与时间呈三室模型,注射结束时浓度最高峰,然后迅速下降,之后进入缓慢消除,静脉注射 3mg/m² 雷替曲塞主要药代动力学参数如下,根据 27 名患者静脉注射雷替曲塞 15 分钟进行计算:

C _{max} (ng/ml)	AUC ₀₋₁₅ (ng·h/ml)	CL(mL/min/kg)	CL _r (mL/min/kg)	V _d (L/kg)	t _{1/2β} (h)	t _{1/2γ} (h)
656 (17.4)	1857 (31.9)	0.73 (3.45)	0.33 (29.1)	7.90 (43.0)	1.79 (47.3)	198 (37.5)

CL、CL_r 和 V_d 均按按实际体重校正的结果。

表解: C_{max}: 血清浓度峰浓度 AUC: 血清浓度-时间曲线下面积

CL: 清除率 CL_r: 肾清除率 (n=9)

V_d: 稳态分布容积 t_{1/2β}: 第二相半衰期 t_{1/2γ}: 消除半衰期

表中括号内数据为变异系数 (CV%)。

最初分布相 (α) 的 t_{1/2α} 约为 10 分钟,反映雷替曲塞在体内的分布变化非常迅速,由于时间短,该项测定结果的可靠性不如 t_{1/2β} 和 t_{1/2γ},消除相半衰期 t_{1/2γ} 也即最长半衰期代表了药物从体内清除的速度。

虽然患者间存在一些差异,雷替曲塞的平均血浆浓度在 1.6mg/m²-3mg/m² 剂量范围内成比例地增加,与临床有效范围内雷替曲塞的 C_{max} 用药剂量呈线性关系,肾功能正常者 3 周内连续用药药物蓄积,除在体内蓄积外,主要经肾脏排泄,主要经肾脏排泄 (40%-50%),10 天内约 15% 雷替曲塞经粪便排泄,观察期间晚-14 尿期的雷替曲塞约一半没有回收,即部分 (以聚谷氨酰胺的形式) 贮留于组织中,29 天红血球中检测到微量放射标记。

性别: 年龄对雷替曲塞药代动力学参数无影响,儿童药代动力学尚无研究,初步研究显示肝损伤患者用药雷替曲塞的清除率降低,但降低程度尚未明确,轻到中度的肝功能不全患者血清清除率降低约 25%,轻到中度的肾功能不全 (Cr_{cl}: 20ml/min-65ml/min) 患者清除率降低约 50%。

【贮藏】

密封,在凉暗处(避光且不超过 20°C) 保存。

【包装】

玻璃管制注射剂瓶装,1 瓶/盒和 25 瓶/盒。

【有效期】

24 个月。

【批准文号】

YBH08252009

【执行标准】

国药准字 H20009325

【上市许可持有人】

企业名称: 南京正大天晴制药有限公司

生产地址: 南京经济技术开发区惠康路 9 号

邮政编码: 210038

电话号码: 025-85109999

传真号码: 025-85803122

网 址: www.njqtj.com

【生产企业】

企业名称: 南京正大天晴制药有限公司

生产地址: 南京经济技术开发区恒广路 99 号

邮政编码: 210038

电话号码: 025-85109999

传真号码: 025-85803122

网 址: www.njqtj.com



南京正大天晴制药有限公司
NANJING CHENG TAI TIANQING PHARMACEUTICAL CO., LTD.