



# 注射用雷替曲塞说明书

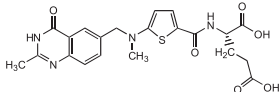
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

## 【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 Leitiqusa

## 【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-FU<sub>2</sub>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/m<sup>2</sup>，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/m<sup>2</sup>。  
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/m<sup>2</sup>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，应按相应程序操作。如果肌酐清除率 $<65ml/min$ ，作如下剂量调整：

肌酐清除率	以3mg/m <sup>2</sup> 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患者不需调整剂量，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(发生率分别为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/m<sup>2</sup>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 <sup>2</sup> (N=861)	雷替曲塞3mg/m <sup>2</sup> (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 <sup>2</sup> n <sup>a</sup> =861	结直肠癌对照临床试验				
		雷替曲塞3.0mg/m <sup>2</sup> n <sup>a</sup> =684	5FU+LV (LD+HD) n <sup>a</sup> =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

