

核准日期: 2009年09月02日
修改日期: 2013年12月25日
修改日期: 2021年10月11日
修改日期: 2023年12月14日



江苏维戴

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: Raltitrexed for Injection

汉语拼音: Zhushuyong Leitiquasai

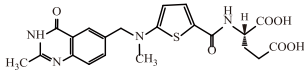
【成份】

本品主要成份为雷替曲塞。

化学名称: N-[5-[N-甲基-N-(2-甲基-4-氧代-3,4-二氢咪唑-6-基)氨基]噻吩-2-甲酰基]-L-谷氨酰胺

L-谷氨酰胺

化学结构式:



分子式: C₁₂H₁₉N₅O₅

分子量: 458.49

辅料: 甘露醇、磷酸氢二钠十二水合物和氯化钠。

【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 亚叶酸的晚期结肠直肠癌患者。

【规格】2mg。

【用法用量】

用法: 溶解: 每瓶含有 2mg 雷替曲塞, 用 4ml 的灭菌注射用水溶解成浓度为 0.5mg/ml 的溶液。溶解后的溶液在冰箱 2-8℃条件下可保存 24 小时, 且不需要避光。

稀释: 用 50-250ml 0.9% 的氯化钠注射液或 5% 的葡萄糖注射液将适当剂量的上述溶液(0.5mg/ml)稀释, 稀释后的溶液应在 15 分钟内开始静脉输注。

雷替曲塞溶液稀释后, 需尽快使用。此稀释溶液必须在 24 小时内用完。溶解和稀释溶液时无需避光。

雷替曲塞不含防腐剂 and 抑菌剂, 在溶解和稀释时也不加其他物质。雷替曲塞的溶解和稀释需要在无菌环境下操作并且尽可能减少使用。

开封及稀释后的溶液不得用于其他患者。

未使用的溶液应按照规定处理细胞毒性药物的方式统一处理。

本品须由经过培训的专业人员进行静脉滴注药物的配制, 细胞毒性药物的配制需在指定的区域进行。孕妇不得接触。

本品配制的场所需要用防范措施, 例如流尿柜, 并且操作台面上覆盖有一次性塑料背衬的吸水纸。身穿适当的防护服, 包括普通外科用的一次性手套和护目镜。

一旦接触到皮肤上, 立即用清水清洗。如果溅入眼睛, 保持眼睛睁开, 冲洗至少 10 分钟, 并就医。

应按标准操作程序清洗任何洒漏液。废弃物应按照处理细胞毒性药物进行进一步处理。

用量: 成人: 推荐剂量为 3mg/m²。增加剂量可导致危及生命或致死性毒性反应的发生率升高, 因此不推荐剂量大于 3mg/m²。如未出现毒副作用, 可每 3 周重复给药一次。本药应单独给药, 或其他药物混合给药。

每次用药治疗前需检查全血细胞计数(包括白细胞分类计数和血小板计数)和肝、肾功能。治疗前白细胞计数应 > 4.0 × 10⁹/L, 中性粒细胞计数应 > 2.0 × 10⁹/L 和血小板计数应 > 1.0 × 10¹¹/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。出现胃肠道毒性的患者至少每周检查一次全血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, 推荐按按一周期严重的胃肠道、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 3 级(中性粒细胞减少或者血小板减少)或胃肠道毒性 2 级(腹泻或粘膜炎);
 - 剂量减少 50%: 血液学毒性 4 级(中性粒细胞减少或者血小板减少)或胃肠道毒性 3 级(腹泻或粘膜炎)。
- 一旦减量后, 后续治疗的剂量均需按减量后的剂量给药。

出现 4 级胃肠道毒性(腹泻或粘膜炎), 或 3 级胃肠道毒性并伴有 4 级血液学毒性(中性粒细胞减少或者血小板减少)时必须中止治疗; 并立即给予标准支持治疗。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

治疗。按照临床经验提示, 需每 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。

必须严格遵守剂量减少方案, 因为, 在出现毒性时如果不减少剂量或未停止治疗, 则危及生命和致命毒性的可能性增加。

肾功能不全: 对于血肌酐异常的患者, 每次治疗开始前应监测肌酐清除率。对于因年龄或体重下降等因素使血肌酐可能与肌酐清除率相关性不好而血肌酐正常的患者, 应按相同程序处理。

如果肌酐清除率 ≤ 65ml/min, 剂量调整如下:

肌酐清除率(mL/min)	以3mg/m ² 的百分比调整剂量	给药间隔
>65	100%	3周
55-65	75%	4周
25-54	50%	4周
<25	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要调整剂量, 但是, 由于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】

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(口腔溃疡)、消化不良和便秘, 有报道胃肠道出血可能与粘膜炎和/或血小板减少有关。

腹泻通常为轻度或中度(WHO 1/2 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(WHO 3/4 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(WHO 1/2 级), 常用于用药一周内发生, 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。这些反应通常为轻度至中度(WHO 1/2 级), 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(WHO 3/4 级)白细胞减少(特别是中性粒细胞减少)和 WHO 4 级的血小板减少, 可能危及生命或致命, 尤其与胃肠道毒性反应同时发生。

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联时, 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、室上性心动过速到房颤和充血性心力衰竭。使用雷替曲塞治疗的患者心律和心功能异常的发生率分别为 2.8% 和 1.8%, 而对对照患者的发生率分别为 1.9% 和 1.4%。由于多数异常与潜在的情况如脱水及血小板同时发生, 且治疗前超过三分之一的患者已发生心血管异常, 故不能确定与给药时间的因果关系。

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, 通常为肌腱挛缩不良反应。

皮肤、附件和特殊器官

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

全身

乏力最为常见(发生率 49% 和脱发(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、蜂窝炎和血瘤。

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

表 1 结肠癌临床试验中使用 3mg/m² 雷替曲塞治疗的患者发生率至少为 2% 的与药物相关的不利事件

身体系统和 不良事件名称	患者数与发生率					
	4项结肠癌试验		结肠癌对照试验			
	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%
蜂窝组织炎	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	320	37.2%	257	37.6%	197	30.0%
食欲不振	238	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%
肌酐升高	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%
张力过强*	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

* 某些值为 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	- ^b	- ^b	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 次包括住院治疗的不严重事件。

表3 1694IL/0002C、1694IL/0003、1694IL/0010和1694IL/0012
临床试验中将住院治疗作为严重标准的SAEs件数

	1694IL/0002C 3.0mg/m ² n ^a =177		1694IL/0003 3.0mg/m ² n ^a =222		1694IL/0010 3.0mg/m ² n ^a =217		1694IL/0012 3.0mg/m ² n ^a =245		4项结直肠癌临 床试验总数 n ^a =861	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
SAEs总数	234	21	319	29	309	28	245	22	1107	-
住院治疗作为严重标准的SAEs患者总数	181	19	280	29	274	29	216	23	951	-
SAE ¹ 患者总数	81	46	116	52	91	42	87	35	375	44
住院治疗作为严重标准的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

【禁忌】

孕妇、治疗期间妊娠或哺乳妇女禁用。在使用本药之前, 应排除妊娠可能。(见孕妇哺乳妇女用药) 重度肾功能损伤者禁用。

禁止使用叶酸、亚叶酸及包含这些成分的维生素制剂。见药物相互作用)。

【警告和注意事项】

- 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使用, 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/开处理。
- 与其他细胞毒性药物一样, 造血功能低下, 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。由于肾功能随年龄增加而退化, 雷替曲塞的血浆清除率随肾功能受损而降低, 雷替曲塞在老年患者中有蓄积的可能性。因此, 必须进行适当的不良反应监测, 尤其是胃肠道毒性的体征(腹泻和粘膜炎) 和骨髓功能抑制(中性粒细胞减少症、血小板减少症和感染), 剂量应酌情降低/或延缓治疗。

4、本药部分给药方案(见药代动力学), 因此轻度到中度的肝功能损害者应慎用, 而重度肝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 个月内应避免受孕。

6、无药液外渗的临床经验, 但动物试验时药液外渗无明显刺激性反应。

7、雷替曲塞系细胞毒性药物, 药物配制及操作按同类药物常规进行。

8、此前使用 5- 氟尿嘧啶治疗方案仍然进展患者可能会对雷替曲塞产生耐药。

【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, 所以在服用本药前和使用本药期间可禁用此类药物。

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林有相互作用, 肾小管主动分泌促进雷替曲塞排泄, 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并伴随使用 NSAIDs、华法令及其他常用药物时出现明显相互作用。

【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 个月内应避免受孕。

孕妇、哺乳期妇女或治疗期间妊娠者禁用, 用药前需排除妊娠。

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。雷替曲塞可致孕鼠出现死胎和胎畸形。

【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, 但同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毒性(腹泻或粘膜炎) 进行严格监护。

【药物过量】

目前尚无确切有效解毒剂。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, 连续使用亚叶酸效果较差。

超量用药预期不良反应反应易扩大, 应仔细检测有关胃肠道和血液学的毒性征兆并有针对性采取措施治疗。

【临床药理学】

药代动力学

国外临床研究资料显示, 患者注射 3mg/m² 雷替曲塞, 药物浓度与时间呈三室模型, 注射结束时浓度达到最高峰, 然后迅速下降, 之后进入缓慢消除期。静脉注射 3mg/m² 雷替曲塞主要的药代动力学参数如下, 根据 27 名肿瘤患者静脉输注雷替曲塞 15 分钟计算:

C _{max} (ng/ml)	AUC _{0-∞} (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 (34.5)	0.33 (29.1)	7.90 (43.0)	1.79 (47.3)	198 (37.5)

CL, CL_r 和 V_d 均为按实际体重校正后的结果。

表解: C_{max}: 血液浓度峰值 AUC: 血液浓度-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

表中括号内数据位变异系数(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率。

虽然患者间存在一定差异, 雷替曲塞的平均最大浓度在 1.0mg/m²-3mg/m² 剂量范围内成比例地增加。在临床剂量范围内雷替曲塞的 C_{max} 与用药剂量呈线性关系, 肾功能正常者 3 周期间连续用药血浆中无明显蓄积。除在细胞内被聚谷氨酸化外, 雷替曲塞不被代谢, 主要以原形经尿排泄, 40%~50% 约 15% 雷替曲塞经粪便排泄, 观察期回收~14 标识的雷替曲塞约一半没有回收到, 即部分(以聚谷氨酸盐的形式) 贮留于组织中, 29 大血样中检测到微量放射性标记。

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浆清除率下降至 25%, 轻到中度的肾功能不全(C_r: 25ml/min-65ml/min) 者血浆清除率明显下降(约 50%)。

【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酶(TS), 与 5-FU 或氟甲氧嘧啶相比, 雷替曲塞是直接的和特异性的 TS 抑制剂。TS 是胸腺嘧啶脱氧核苷三磷酸盐(TTP) 合成过程的关键酶, 而 TTP 又是 DNA 合成的必须核苷酸, 抑制 TS 可导致 DNA 断裂和细胞凋亡。雷替曲塞经还原叶酸载体进入细胞, 被叶酰聚谷氨酸合酶转化成

成聚谷氨酸盐形式贮存细胞中, 发挥更强 TS 抑制作用。雷替曲塞聚谷氨酸盐通过增强 TS 抑制能力、延长抑制时间而提高其抗肿瘤活性, 但其在正常组织中的贮留可能使毒性增加。

毒理研究

一般毒理: 小鼠和大鼠的 LD₅₀ 分别为 >500mg/kg 和 875-1249mg/kg。小鼠在 ≥750mg/kg 剂量时可导致中毒死亡。大鼠连续 1 个月及 6 个月期间给药研究发现其毒性完全与药物的累积毒性作用有关, 主要毒性靶器官为胃肠道、骨髓和睾丸。在大鼠进行了相同的试验研究, 采用了与临床应用相似的累积剂量水平, 仅涉及药理作用相关的组织增生, 大的毒性靶器官与大鼠的相同。此外, 在大鼠 30 天重复给药试验中观察到中心血细胞变化(心动过缓), 该反应机制尚不清楚。

遗传毒性: 雷替曲塞 Ames 试验以及补充的大肠杆菌试验、中国仓鼠卵巢细胞试验的结果均为阴性, 雷替曲塞在体外引起人淋巴染色体体损伤增加, 添加胸腺嘧啶脱氧核苷可改善该损伤。雷替曲塞大鼠体内微核试验显示, 在雷替曲塞剂量水平可引起超数的染色体体损伤。

生殖毒性: 雷替曲塞可损害雄性大鼠生殖力, 停药 3 个月后恢复。雷替曲塞引起妊娠鼠出现死胎和胎畸形。

致癌性: 尚未进行雷替曲塞的致癌性研究。

贮藏: 避光, 密封, 不超过 25℃ 保存。

【包装】 中硼硅玻璃管制注射剂瓶, 注射用冷冻干燥用氯化丁基橡胶塞, 溴化/和抗生素瓶用铝塑组合盖包装, 1 瓶/盒。

【有效期】 24 个月

【执行标准】 国家药品监督管理局药品注册标准 YBH13382021

【批准文号】 国药准字 H20090325

【上市许可持有人】

企业名称: 南京正大天晴制药有限公司

注册地址: 南京经济技术开发区惠康路 9 号

邮政编码: 210038

电话号码: 025-85103999

传真号码: 025-85803122

网 址: www.njctctq.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惠康路 99 号

邮政编码: 210046

电话号码: 025-85103999

传真号码: 025-85803122

网 址: www.njctctq.com

