

核准日期: 2018年02月02日
修改日期:

注射用紫杉醇(白蛋白结合型)说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警示语

注射用紫杉醇(白蛋白结合型)应该在有化疗经验的医生指导下使用。只有具备完善的诊断及治疗设施的条件下,治疗中所发生的并发症才能得到妥善的处理。

治疗前如患者外周血中性粒细胞数低于 $1500/mm^3$,则不应给药。重度中性粒细胞减少会导致感染,为了能监测患者可能出现的骨髓抑制(主要是中性粒细胞减少),建议对接受本品治疗的所有患者定期进行外周血细胞计数检查。

注:注射用紫杉醇(白蛋白结合型)的药效特性与其它配方紫杉醇制剂不同,请勿将本品与其他配方紫杉醇制剂互相替换或混合使用。

【药品名称】

通用名:注射用紫杉醇(白蛋白结合型)

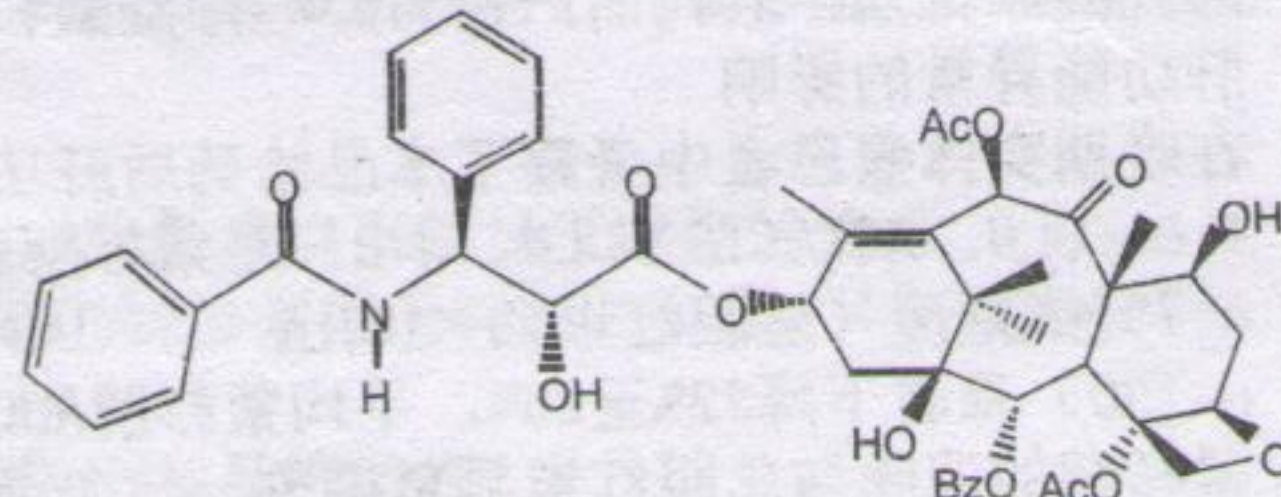
英文名称:Paclitaxel for Injection (Albumin Bound)

汉语拼音:Zhusheyong Zishanchun (Baidanbai Jiehexing)

紫杉醇的化学结构式:

分子式: $C_{47}H_{51}NO_{14}$

分子量:853.91



【成份】

每瓶含紫杉醇100mg及人血白蛋白约900mg。紫杉醇是本品活性成分,人血白蛋白起分散、稳定和运载主药作用。

紫杉醇的化学名称:5 β ,20-环氧-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -六羟基紫杉烷-11-烯-9-酮-4,10-二乙酸酯-2-苯甲酸酯-13-(2R,3S)-N-苯甲酰-L-苯基异丝氨酸酯

【性状】

本品为白色至淡黄色冻干块状物或粉末。

【适应症】

适用于治疗联合化疗失败的转移性乳腺癌或辅助化疗后6个月内复发的乳腺癌。除非有临床禁忌症,既往化疗中应包括一种蒽环类抗癌药。

【规格】100mg

【用法用量】

对联合化疗失败的转移性乳腺癌或辅助化疗后复发的乳腺癌患者,建议使用剂量 $260\text{ mg}/m^2$,静脉滴注30分钟,每3周给药一次。

肝功能异常:

● 不论适应症为何,无需对轻度肝功能异常患者(总胆红素大于ULN并小于或等于 $1.5\times ULN$,且天冬氨酸氨基转移酶[AST]小于或等于 $10\times ULN$)进行剂量调整。与肝功能正常的患者使用相同剂量。

● 对于治疗中度至重度肝功能异常(总胆红素 >1.5 至 $\leq 5\times ULN$ 以及AST $\leq 10\times ULN$)的转移性乳腺癌患者,推荐降低剂量

○ 如果患者对后续至少2个疗程的治疗耐受,减低的剂量或许可以增加至肝功能正常的乳腺癌患者的使用剂量。

● 对于总胆红素 $> 5\times ULN$ 或AST $> 10\times ULN$ 的患者,由于缺乏足够的证据,不论任何适应症的患者均禁止使用本品。

对于初始剂量的调整推荐下表1。

表1:肝功能异常患者的推荐初始剂量

	AST (SGOT) 水平	胆红素水平	注射用紫杉醇 (白蛋白结合型) ^a
轻度	$<10\times ULN$	$>ULN$ 至 $\leq 1.5\times ULN$	$260\text{ mg}/m^2$
中度	$<10\times ULN$	>1.5 至 $3\times ULN$	$200\text{ mg}/m^2$ ^b
重度	$<10\times ULN$	>3 至 $\leq 5.0\times ULN$	$200\text{ mg}/m^2$ ^b
	$>10\times ULN$	或 $>5.0\times ULN$	不推荐

^a 推荐剂量仅针对第一个疗程。后续疗程的剂量调整需求应参考个体耐受程度。

^b 若患者接受两个疗程的较低剂量的治疗可耐受,则在后续的治疗中可考虑将转移性乳腺癌患者的剂量增加至 $260\text{ mg}/m^2$ 。

肾功能异常:对轻度至中度肾功能异常(肌酐清除率估算值 $\geq 30\text{ ml}/\text{min}$ 至 $<90\text{ ml}/\text{min}$)的患者无需进行初始剂量调整。对重度肾功能异常或终末期肾病(肌酐清除率估算值 $<30\text{ ml}/\text{min}$)的患者,尚无充分的数据推荐用药剂量(见【药代动力学】)。在随机对照试验中,排除了血肌酐 $>2\text{ mg}/\text{dL}$ 的患者。

降低剂量:治疗期间如患者出现重度中性粒细胞减少($ANC<500/mm^3$ 持续1周或1周以上)或出现重度感觉神经毒性则应将后续疗程的剂量减至 $220\text{ mg}/m^2$ 。如再次出现上述重度中性粒细胞减少或重度感觉神经毒性则应将随后的剂量进一步减至 $180\text{ mg}/m^2$ 。对于出现3级感觉神经毒性的患者应暂停给药,待神经毒性恢复至 ≤ 2 级后方可继续治疗,并在后续治疗时需降低剂量。

药物配制和给药注意事项:本品是一种细胞毒类抗癌药物,与其他有潜在毒性的紫杉醇类化合物一样,应小心处理,建议戴手套进行操作。如皮肤接触到本品(冻干粉或已溶解的悬浮液),应立即用肥皂和水彻底冲洗。局部接触后的症状可能包括刺痛、烧灼感和红肿。如粘膜接触了本品,应用流动水彻底冲洗。

建议在静脉滴注过程中,对注射部位密切观察,警惕任何可能出现的血管渗漏现象。按照要求,应将滴注时间控制在30分钟,以减少与滴注相关的局部反应。(见【注意事项】)

预处理:本品给药前不需给予患者抗过敏预处理。

静脉滴注前药物配制:本品在分散溶解前是一种无菌冻干块状物或粉末,为避免发生错误,在分散溶解前请仔细阅读以下药物配制指导:

1. 在无菌操作下,每瓶用0.9%氯化钠注射液20 ml分散溶解。
2. 用无菌注射器将0.9%氯化钠注射液20 ml沿瓶内壁缓慢注入,时间不应少于1分钟。
3. 请勿将0.9%氯化钠注射液直接注射到冻干粉/粉上,以免形成泡沫。
4. 注入完成后,让药瓶静置至少5分钟,以保证冻干粉/粉完全浸透。
5. 轻轻地摇动药瓶或缓慢地将药瓶上下倒置至少2分钟,让瓶内所有冻干粉/粉完全分散溶解,避免形成泡沫。
6. 如产生泡沫,静止放置15分钟,直到泡沫消退。

分散溶解后每毫升悬浮液含5 mg紫杉醇。

准确计算每位患者总给药容积,并缓慢地从瓶中的复溶混悬液中抽取所需的给药体积至注射器中:

总给药容积(ml) = 总剂量(mg) \div 5 (mg/ml)

分散溶解后瓶内溶液应为乳白色、无可见颗粒的匀质液体。如能观察到颗粒物则应再次轻轻地药瓶上下倒置,以确保滴注前完全分散溶解,无可见颗粒物。如发现沉淀则应将药液丢弃。

按计算的给药容积准确抽取所需的悬浮液注入到新的、无菌聚氯乙烯(PVC)或非PVC输液袋中进行静脉滴注。

本品在配制及滴注中不必使用特殊的不含二-(2-乙基己基)邻苯二甲酸酯(DEHP)的输液装置。使用含有硅油作为润滑剂的医疗装置(即注射器和输液袋)复溶和注射时可能导致药液有蛋白析出。

在给药前目测检查IV袋中的复溶混悬液。若观察到析出蛋白,将复溶后的混悬液经 $15\mu\text{m}$ 滤器过滤。不可使用孔径小于 $15\mu\text{m}$ 任何经血管使用的药物,在溶液及容器可观察的条件下,使用前都应以肉眼仔细检查溶液中有无可见颗粒物和颜色改变。

稳定性:本品原包装未开瓶在 20°C ~ 30°C 温度范围内储存到标签上所注明的日期之前是稳定的。冰冻或冷藏都不会对产品的稳定性产生影响。

分散溶解后瓶中悬浮液的稳定性:本品分散溶解后应立即使用,但如有需要而未能立即使用时,将含悬浮液的药瓶放回原包装放在 2°C ~ 8°C 冰箱内,最长可保存8小时。

分散溶解后输液袋中悬浮液的稳定性:按要求配制的悬浮液从药瓶中转移到输液袋后应立即使用。在室温(20°C ~ 25°C)和液袋中悬浮液可保存8小时。

丢弃任何未用完的药液。

【不良反应】由于开展临床试验的条件差异很大,试验中所观察到的药物不良反应发生率不能与其他药物的临床试验中所见直接比较,也许无法反映实际治疗中的不良反应发生率。

最常见的不良反应($\geq 20\%$)为脱发、中性粒细胞减少、感觉神经毒性、心电图异常、疲劳/乏力、肌肉痛/关节痛、AST水平升高、贫血、恶心、感染和腹泻。

1. 临床试验的安全性总结

在欧美及中国转移性乳腺癌患者使用本品或紫杉醇注射液的随机对照临床试验中发生的重要不良事件见表2。

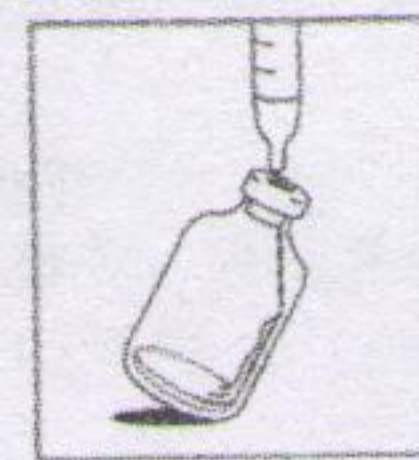


表2: 每三周给药随机对照临床试验中的重要不良事件发生率^a

	占患者的百分数				占患者的百分数				
	注射用紫杉醇 (白蛋白结合型) 260mg/m ² /IV 30分钟 ^b		紫杉醇注射液 175mg/m ² /IV 3小时 ^{c,d}		注射用紫杉醇 (白蛋白结合型) 260mg/m ² /IV 30分钟 ^b		紫杉醇注射液 175mg/m ² /IV 3小时 ^{c,d}		
	欧美患者 (N=229)	中国患者 (N=104)	欧美患者 (N=225)	中国患者 (N=106)	欧美患者 (N=229)	中国患者 (N=104)	欧美患者 (N=225)	中国患者 (N=106)	
骨髓									
中性粒细胞减少 < 2.0x10 ⁹ /L < 0.5x10 ⁹ /L	80 9	92 7	82 22	75 7					
血小板减少 < 100x10 ⁹ /L < 50x10 ⁹ /L	2 <1	21 5	3 <1	16 <1					
贫血 < 11g/dL < 8g/dL	33 1	71 10	25 <1	57 9					
感染	24	5	20	<1					
中性粒细胞减少伴发热	2	<1	1	0					
出血	2	<1	2	0					
过敏反应^e									
全部	4	3	12	6					
重度 ^f	0	0	2	0					
心血管系统									
生命体征改变 ^g									
心动过缓	<1	<1	<1	0					
低血压	5	7	5	8					
重度心血管事件 ^f	3	<1	4	0					
心电图异常									
全部	60	ND	52	ND					
基线值正常者	35	ND	30	ND					
呼吸系统									
咳嗽	7	2	6	2					
呼吸困难	12	2	9	<1					
感觉神经病变									
任何症状	71	76	56	74					
重度症状 ^f	10	7	2	6					
肌肉痛/关节痛									
任何症状	44	49	49	47					
重度症状 ^f	8	2	4	2					
					乏力				
					任何症状	47	17	39	22
					重度症状 ^f	8	<1	3	2
					体液潴留				
					任何症状	10	0	8	<1
					重度症状 ^f	0	0	<1	0
					胃肠道				
					恶心				
					任何症状	30	23	22	19
					重度症状 ^f	3	0	<1	<1
					呕吐				
					任何症状	18	14	10	13
					重度症状 ^f	4	0	1	<1
					腹泻				
					任何症状	27	15	15	15
					重度症状 ^f	<1	<1	1	0
					粘膜炎				
					任何症状	7	8	6	5
					重度症状 ^f	<1	<1	0	0
					脱发				
					任何症状	90	76	94	81
					皮疹				
					任何症状	8	26	6	8
					重度症状 ^f	0	0	0	1
					皮肤瘙痒				
					任何症状	6	21	3	9
					肝功能异常 (基线正常者)				
					胆红素升高	7	3	7	8
					碱性磷酸酶升高	36	12	31	14
					AST (SGOT) 升高	39	24	32	21
					注射部位反应	<1	0	1	<1

a: 根据最差情况分析

b: 注射用紫杉醇 (白蛋白结合型) 260 mg/m²/静脉30分钟给药

c: 紫杉醇注射液 175 mg/m²/静脉3小时给药

d: 紫杉醇注射液给药前使用抗过敏预处理

e: 包括给药当日发生与治疗相关的过敏反应, 如面部潮红、呼吸困难、胸痛、低血压、皮疹

f: 至少3级的重度不良事件

g: 在给药时出现

ND: 无资料

全身各系统出现的不良事件:

血液学: 本品临床试验中报告了贫血、骨髓抑制、血小板减少、中性粒细胞减少和中性粒细胞减少伴发热。中性粒细胞减少与给药剂量相关且可恢复至正常。在转移性乳腺癌患者的随机对照临床试验中, 注射用紫杉醇 (白蛋白结合型) 组给药剂量为260 mg/m², 每3周给药一次; 紫杉醇注射液组给药剂量为175 mg/m², 每3周给药一次。欧美患者本品治疗后中性粒细胞计数低于500/mm³ (4级) 发生率为9%, 紫杉醇注射液组治疗后4级中性粒细胞减少发生率为22%。中国患者本品治疗后及紫杉醇注射液治疗后4级中性粒细胞减少发生率均为7%。
感染: 念珠菌感染、注射部位感染、口腔念珠菌感染、呼吸道感染和肺炎是最常见的感染并发症。<1% 患者出现败血症和中性粒细胞减少性败血症。

过敏反应: 本品临床试验中曾报告过敏反应。在欧美患者进行的随机对照临床试验中, 本品给药当天有患者出现1级或2级过敏反应, 表现为呼吸困难 (发生率1%), 皮肤潮红、低血压、胸痛和心律不齐 (发生率均<1%)。在中国进行的随机对照临床试验中, 3%患者在本品给药当天出现1级或2级皮肤反应, 表现为皮肤瘙痒、皮疹。尚无对紫杉醇或人血白蛋白有过敏史的患者使用本品的研究资料。

心血管系统: 临床试验中曾报告心律失常、心动过缓、心跳骤停、充血性心力衰竭、水肿、左心室功能不全、室上性心动过速、心动过速、潮红、低血压、高血压和房室传导阻滞。在欧美转移性乳腺癌患者随机对照的临床试验中, 5%患者在30分钟给药期间出现血压下降, <1%患者出现心动过缓。在中国患者中有7%患者在给药过程中出现血压下降, <1%患者出现心动过缓。这些生命体征的改变通常无症状, 既不需要特殊处理, 也不需要终止治疗。

在欧美患者中, 约3%患者出现和本品单药治疗可能相关的重度心血管不良事件, 包括心肌缺血/梗死、胸痛、心脏骤停、室上性心动过速、水肿、血栓、肺血栓栓塞、肺梗塞和高血压。脑血管意外 (中风) 和短暂性脑缺血发作亦曾有报告。中国患者本品治疗后出现重度心血管事件者<1%。

欧美患者治疗前心电图异常者常见。治疗期间的心电图异常通常无症状, 与给药剂量无关, 对治疗无影响。全部患者中观察到的心电图异常占60%。治疗前心电图正常的患者中, 有35%在治疗期间出现心电图改变。最常报告的心电图改变为非特异性除极化异常、窦性心动过缓和窦性心动过速。在本品单药治疗转移性乳腺癌的临床试验中, 发生房室传导阻滞的报告罕见。

呼吸系统: 临床试验中曾报告咳嗽、呼吸困难、间质性肺炎、胸腔积液、肺栓塞、肺血栓栓塞和放射性肺炎。在欧美转移性乳腺癌患者随机对照临床试验中, 报告出现呼吸困难者占12%、咳嗽者占7%、发生气胸 <1%。在中国转移性乳腺癌患者的随机对照临床试验中, 本品治疗后有2% 患者出现咳嗽或呼吸困难。

神经系统: 临床试验中曾报告感觉神经病变和周围神经病变。感觉神经病变的发生频率与累积给药剂量呈正相关。由于感觉神经毒性而终止治疗的病例占全部患者的3% (7/229)。在24例 (10%) 出现3级外周感觉神经毒性患者中, 14例在22天 (中位患者降低剂量后继续治疗, 2例退出治疗。在10例未有记录症状改善的患者中, 4例因感觉神经病变而终止治疗。在中国进行的转移性乳腺癌随机对照临床试验中, 注射用紫杉醇 (白蛋白结合型) 组有76%患者出现感觉神经毒性。接受紫杉醇注射液的对照患者中, 有74%患者出现感觉神经毒性, 6%为3级。注射用紫杉醇 (白蛋白结合型) 组患者症状缓解时间为8~33天, 其中1例患者由于感觉神经毒性退出治疗, 4例患者需要降低剂量。在欧美患者及中国患者中均未发现4级感觉神经毒性。在欧美的对照试验两治疗组中, 各仅有1例2级运动神经毒性。眼/眼睛疾患和视觉障碍: 本品临床试验中报告了视力模糊、结膜炎、泪液分泌增多、角膜炎和眼/视觉干扰。眼/视觉不良反应占全部患者 (N = 366) 的13%, 重度占1%, 症状包括角膜炎和视力模糊, 见于接受超出临床或375 mg/m²的患者), 通常是可逆的。

在中国患者进行的本品1期临床研究中, 1例接受350 mg/m²剂量的患者治疗后出现一过性3级视力模糊/复视; 在对照临床试验中, 4例 (4%) 患者报告出现轻度视力模糊, 症状表现均为一过性, 可自愈。

肌肉痛/关节痛: 本品临床试验中曾报告关节痛、肌肉骨骼痛和肌肉痛。通常为一过性, 在给药后2~3天出现, 皮肤反应: 本品临床试验中曾报告脱发、泛发皮疹、指甲改变、指甲色素沉着/变色和瘙痒。在欧美及中国的疗后有8%欧美患者及26%中国患者报告出现皮疹; 6%欧美患者及21%中国患者报告出现皮肤瘙痒。皮肤症状多在出现, 通常在数天后能自行缓解或仅需对症处理。

肝功能: 本品临床试验中曾报告碱性磷酸酶升高、天冬氨酸氨基转移酶升高和胆红素升高。



本品治疗组中14%的患者以及紫杉醇注射液组中10%的患者报告了3或4级的GGT水平升高。

肾功能：本品临床试验中曾报告肌酐升高。本品治疗后有11%的欧美患者出现肌酐升高（1%为重度）。<1%中国患者给药后出现轻度肌酐升高。未出现由于肾毒性而导致终止治疗、减低剂量或推迟给药。

胃肠道：本品临床试验中曾报告恶心/呕吐、腹泻和口腔粘膜炎。

其他临床事件：本品临床试验中曾报告脱水、体液潴留的代谢/营养不良反应；乏力、胸痛、水肿、疲劳、注射部位反应、嗜睡、发热和全身不适的全身性不良反应。约10%欧美患者经本品治疗后出现水肿，没有重度水肿的报告。中国患者中则未见任何水肿病例的报告。

在981名使用本品单药治疗转移性乳腺癌的患者中进行了一项后续分析，其中15%≥65岁，2%≥75岁。在≥65岁的患者中鼻衄、腹泻、脱水、疲劳和外周性水肿的发生率更高。

2、本品及其他紫杉醇制剂的上市后安全性总结

除特别说明外，以下内容均指本品批准上市后出现的不良反应。由于这些不良反应为自发性报告，其报告来源的群体数量不明，因此无法可靠地推测这些不良反应的发生率或确定与药物暴露之间的因果关系。部分情况下，接受紫杉醇注射液时所见到的重度不良事件也可能出现于接受本品治疗的患者中。

血液学：本品用药后有全血细胞减少的报告。

过敏反应：本品用药后有重度过敏反应的报告。尚无对紫杉醇或人血白蛋白有过敏史的患者使用本品的研究资料。

心血管系统：本品用药后有充血性心力衰竭、左室功能障碍和房室传导阻滞的报告。这些病例大部分既往使用过心脏毒性药物，如环磷酰胺类药物，或有基础心脏病史。

呼吸系统：接受本品治疗的患者有肺炎、间质性肺炎和肺栓塞的报告，接受同步放疗的患者有放射性肺炎的报告。对紫杉醇注射液安全性的持续监测过程中收到过肺纤维化的报告，并且可能会见于本品的治疗。

神经系统：有报告颅神经麻痹、声带麻痹，以及自主神经病变导致的麻痹性肠梗阻。

视觉障碍：文献报道紫杉醇注射液导致视觉诱发电位异常，提示药物可能造成视神经持续性损伤。此异常也可能见于本品的治疗。

囊样黄斑水肿：经本品以及其他紫杉烷类药物治疗的患者，由于囊样黄斑水肿（CME）导致的视力敏锐度减退的报告罕见（<1/1000例）。CME在停止治疗后应能恢复。

肝功能：紫杉醇注射液安全性持续监测过程中收到肝脏坏死和肝性脑病致死的报告，同样可能见于本品的治疗。

胃肠道：本品治疗后有肠梗阻、肠穿孔、胰腺炎和缺血性结肠炎的报告。有报道表明，患者使用紫杉醇注射液单药治疗或联合化疗，即使同时服用G-CSF，也可出现因中性粒细胞减少引起的小肠结肠炎（盲肠炎）。

注射部位反应：有报告出现本品渗漏。考虑到可能出现的药液渗漏，建议在给药过程中密切观察注射部位的反应。

紫杉醇注射液安全性持续监测中，曾有如静脉炎、蜂窝织炎、皮肤硬结、表皮脱落、坏死和纤维化的重度不良事件报告。注射部位反应可能在长时间滴注过程中出现，或在给药后1周至10天才延迟出现。因注射部位出现血管渗漏而更换紫杉醇注射液给药部位后，在原注射部位仍重新出现血管渗漏的情况（即“复发”）也有报告。

其他临床事件：有患者报告本品用药后出现皮肤反应，其中包括全身性皮疹、丘疹及红斑。另外，有患者报告出现光敏反应、放疗回忆现象，以及在某些曾使用过卡培他滨的患者中报告出现掌跖痛性红斑。此外也有Stevens-Johnson综合征及中毒性表皮坏死松解症的报告。此外紫杉醇注射液安全性持续监测中还有结膜炎和致泪液分泌增多的报告。

3、意外接触

尚未收到意外接触本品的报告。但曾有文献报道吸入紫杉醇后出现呼吸困难、胸痛、眼灼痛、咽痛和恶心。局部接触可能会出现刺痛、烧灼感和局部红肿。

【禁忌】

治疗前如患者外周血中性粒细胞数低于 $1500/\text{mm}^3$ ，不应给予本品治疗。

对紫杉醇或人血白蛋白过敏的患者，禁用本品。

【注意事项】

血液学：骨髓抑制（主要是中性粒细胞减少）是剂量依赖性和剂量限制毒性。治疗前如患者的外周血中性粒细胞数低于 $1500/\text{mm}^3$ ，不应给药。为监测患者在给药期间可能出现的骨髓毒性，应定期进行外周血细胞计数检查。在患者中性粒细胞数恢复至 $>1500/\text{mm}^3$ 且血小板数 $>100,000/\text{mm}^3$ 时，可继续给药。治疗期间如出现重度的中性粒细胞减少（低于 $500/\text{mm}^3$ 达7日或更长时间），应在后续治疗时降低给药剂量（见【用法用量】）。

神经系统：使用本品后可出现周围神经毒性。一般1级或2级周围神经毒性不需调整剂量，出现3级周围神经毒性需要停止治疗，直到恢复至2级或小于2级，并在后续治疗中需降低用药剂量（见【用法用量】）。

肝功能异常：由于紫杉醇的暴露量和毒性可因肝功能异常而增加，对肝功能异常的患者进行本品治疗时应谨慎。（见【用法用量】【注意事项】和【药代动力学】）。

肝功能异常患者的中毒（尤其是发生骨髓抑制）风险可能增加；应密切监测这些患者防止发展为严重骨髓抑制。不推荐总胆红素 $>5\times\text{ULN}$ 或AST $>10\times\text{ULN}$ 的患者使用本品。

重度超敏反应：发生重度的超敏反应罕见，包括非常罕见的致死性过敏反应事件。如果患者接受本品治疗曾发生重度超敏反应，则不应再次使用本品。

男性患者用药：男性患者如接受本品治疗，建议其在治疗期间采取避孕措施。

人血白蛋白：本品含有源自人血的血清白蛋白，但由于对献血者的严格筛选和生产过程中的严格质量控制，通过本品治疗而感染病毒性疾病的风险极低，感染克-雅综合征（CJD）的理论风险也极低。至今为止未见有感染病毒或克雅病的病例报告。

对驾驶和机器操作能力的影响：疲劳、嗜睡和不适等不良事件可能会对驾驶和机器操作造成影响。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇用药：妊娠期用药对胎儿危险属D类。未在孕妇中进行足够和充分的临床研究。孕妇使用本品可对胎儿造成严重损害。如孕妇使用本品或患者在用药期间怀孕，应权衡对胎儿可能造成的潜在危险。育龄妇女如接受本品治疗，应建议患者避免怀孕。

在一组对大鼠生殖发育毒性研究中显示，雌鼠在受孕第7~17天接受本品 $6\text{ mg}/\text{m}^2$ （相当于人用最大推荐剂量的2%），出现胚胎-胎仔毒性，包括宫内死亡、胚胎吸收增加（最高至5倍），雌鼠的产仔数量/存活胎仔减少，胎仔体重减轻、畸形或变异。胎仔畸形包括软组织和骨骼异常，如眼球突出、视网膜褶皱、眼裂小和脑室扩张。在接受本品 $3\text{ mg}/\text{m}^2$ （相当于人用最大推荐剂量的1%）的孕鼠中，也观察到胎仔软组织和骨骼异常。

哺乳期妇女：尚不清楚紫杉醇是否分泌到人乳。紫杉醇和/或其代谢产物可分泌到大鼠乳汁中。由于许多药物可分泌到人乳，有导致婴儿发生严重不良反应的潜在危险，因此接受本品治疗的女性应选择停止哺乳或停用药物。

【儿童用药】

尚无儿童患者使用本品的安全性和疗效资料。

【老年用药】

在欧美的多中心随机对照临床研究，注射用紫杉醇（白蛋白结合型）组229例患者中大于65岁的患者占13%，大于75岁的患者<2%；在中国进行的多中心随机对照临床研究，注射用紫杉醇（白蛋白结合型）组104例患者中大于65岁的患者占7%。接受本品治疗的老年患者，发生毒性反应的频率并无增加。

【药物相互作用】

未进行本品的药物相互作用研究。

紫杉醇是由细胞色素CYP2C8和CYP3A4代谢。由于未进行本品的药物相互作用研究，当本品与已知的细胞色素CYP2C8和CYP3A4抑制剂（如酮康唑和其他咪唑类抗真菌药物、红霉素、氟西汀、吉非贝齐、西咪替丁、利托那韦、沙奎那韦、茚地那韦和奈非那韦）或诱导剂（如利福平、卡马西平、苯妥英、依法韦仑、奈韦拉平）联合使用时应提高警惕（见【药代动力学】）。

【药物过量】

本品过量时，尚无解毒药物可用，其主要可预料的并发症包括骨髓抑制、周围神经病变和粘膜炎。

【药理毒理】

本品是一种抗微管药物，可促进微管蛋白二聚体中的微管聚集，并抑制微管解聚以稳定微管系统。这种稳定作用可干扰微管的正常动力学再排列，从而阻滞关键的细胞间期和有丝分裂过程。紫杉醇在整个细胞周期中诱导微管的异常排列或“簇集”，并在有丝分裂过程中诱导微管形成多个星状体。

尚未进行本品潜在致癌作用的研究。体外实验显示，紫杉醇可导致人淋巴细胞染色体畸变，体内实验显示可导致小鼠微核实验异常或CHO/HGPRT基因突变实验显示本品无致突变作用。

在雄性大鼠与未给药的雌性大鼠交配之前，对雄性大鼠连续11周每周 $42\text{ mg}/\text{m}^2$ （以体表面积计相当于人用最大推荐剂量的16%）给药发现雄鼠生育力下降，表现为交配后的雌鼠受孕率降低和流产数量增加。在单次给药毒理试验中，以低于人用推荐剂量的剂量分别动物（ $54\text{ mg}/\text{m}^2$ ）和犬（ $175\text{ mg}/\text{m}^2$ ）以本品给药后，观察到动物睾丸萎缩/退化。

【药代动力学】

吸收

本品临床药代动力学研究显示，以剂量范围 $80\text{ mg}/\text{m}^2\sim 375\text{ mg}/\text{m}^2$ （以 mg/m^2 表述的剂量水平为本品中紫杉醇的含量）静脉滴注30分钟，给药后血浆紫杉醇浓度呈双相下降，初始的快速下降代表药物迅速分布到周边室中，后期缓慢下降代表药物的清除。

在 $80\text{ mg}/\text{m}^2\sim 300\text{ mg}/\text{m}^2$ 剂量范围，曲线下面积（AUC）与给药剂量成比例增加，但与静脉给药的时长无关。平均分布容积为 632 L （患者）及 $662.1\text{ L}/\text{m}^2$ （中国患者）；这一较大的分布容积显示紫杉醇在血管外的分布广泛及/或与组织的结合。

以 $260\text{ mg}/\text{m}^2$ 本品30分钟静脉给药与以 $175\text{ mg}/\text{m}^2$ 紫杉醇注射液3小时静脉给药对比的药代动力学研究数据显示，与紫杉醇注射液的总清除率更高43%（欧美患者）及56%（中国患者），分布容积亦更高53%（欧美患者）及112%（中国患者）。血峰浓度和剂量校



浓度的差异主要是由于两种药品使用的剂量和滴注速度不同所造成。两种药品的终末半衰期无显著性差异。

分布

实体瘤患者使用本品后，紫杉醇均匀分布于血细胞和血浆，并与血浆蛋白高度结合（94%）。一项患者自身对比研究显示，本品给药后患者血浆中未结合紫杉醇的比例（6.2%）显著高于溶液剂型的紫杉醇（2.3%）。造成这种现象的原因是，当总体给药量相当时，本品与溶液型紫杉醇相比具有显著更多的未结合紫杉醇。人血清蛋白与紫杉醇结合的体外实验表明，当紫杉醇浓度为0.1~50 μg/ml时，西咪替丁、雷尼替丁、地塞米松或苯海拉明不影响紫杉醇与血清蛋白结合。基于人群的药代动力学分析，总分布容积约为1741 L；较大的分布容积提示紫杉醇存在广泛的血管外分布和/或组织结合。

代谢

人肝微粒体和组织切片的体外实验表明，紫杉醇主要由CYP2C8代谢为6α-羟基紫杉醇，以及由CYP3A4代谢为少量的3'-p-羟基紫杉醇和6α-, 3'-p-双羟基紫杉醇。在体外，紫杉醇代谢为6α-羟基紫杉醇可被某些药物抑制，例如酮康唑、维拉帕米、地西洋、奎尼丁、地塞米松、环孢素、替尼泊苷、依托泊苷、长春新碱，但要产生这种抑制作用的药物浓度需超过正常治疗剂量时体内的药物浓度。奎宁酮、17α-炔雌醇、维甲酸和槲皮素（一种CYP2C8特异性抑制剂），在体外也可抑制6α-羟基紫杉醇的形成。在体内，某些CYP2C8和/或CYP3A4的底物、诱导剂或抑制剂也可改变紫杉醇的药代动力学参数。

在80 mg/m²~300 mg/m²的临床剂量范围内，紫杉醇的平均总体清除率为13 L/h/m²至30 L/h/m²，平均终末半衰期为13小时至27小时。

排泄

本品260 mg/m²滴注30分钟，累积尿液中回收的原型紫杉醇占4%，说明肾脏清除不是药物排泄的主要途径。少于总给药量1%的药物以代谢物形式经尿排泄，其代谢产物为6α-羟基紫杉醇和3'-p-羟基紫杉醇。经粪排泄的紫杉醇约占总给药量的20%。

肝功能异常的影响

在晚期实体瘤患者中考察了本品给药后肝功能异常对紫杉醇药代动力学的影响。研究显示轻度肝功能异常（总胆红素>1×ULN至≤1.5×ULN，AST≤10×ULN，n=8）对紫杉醇药代动力学没有具临床意义的重要影响。中度（总胆红素>1.5×ULN至≤3×ULN，AST≤10×ULN，n=7）或重度（总胆红素>3×ULN至≤5×ULN，n=5）肝功能异常患者中紫杉醇的最大清除率比正常肝功能（总胆红素≤ULN，AST≤ULN，n=130）患者下降22%至26%，平均紫杉醇AUC增加约20%。参见【用法用量】。

紫杉醇的清除与总胆红素呈负相关，与血清白蛋白呈正相关。药代动力学/药效学建模提示，在校正了本品暴露量后，肝功能（以基线白蛋白或总胆红素水平为指标）与中性粒细胞减少症之间无关联性。参见【用法用量】。

肾功能不全的影响

在晚期实体瘤患者中考察了本品给药后既存的轻度（肌酐清除率≥60至<90 ml/min，n=61）或中度（肌酐清除率≥30至<60 ml/min，n=23）肾功能异常对紫杉醇药代动力学的影响。轻度至中度肾功能异常对紫杉醇的最大清除率及系统暴露量（AUC和C_{max}）不存在有临床意义的重要影响。

对于重度肾功能异常的患者药代动力学的数据不充分，对末期肾脏疾病的患者暂无数据。

在老年患者中的药代动力学

分析了本品在年龄为24-85岁的人体药代动力学，结果表明年龄并未显著影响紫杉醇的最大清除速率和全身暴露量（AUC和C_{max}）。

其他内在因素

本品的群体药代动力学分析显示体重（40 kg至143 kg）、体表面积（1.3 m²至2.4 m²）、性别、种族（亚洲 vs 白种人）、年龄（24至85岁）以及实体瘤类型对紫杉醇的最大清除率和系统暴露量（AUC和C_{max}）不存在有临床意义的重要影响。

【贮藏】避光，20~30℃保存。

【包装】中硼硅玻璃模制注射剂瓶装，1瓶/盒。

【有效期】12个月

【执行标准】国家食品药品监督管理总局标准YBH00302018

【批准文号】国药准字H20183044

【生产企业】

企业名称：石药集团欧意药业有限公司
生产地址：石家庄经济技术开发区扬子路88号
邮政编码：052165
电话号码：0311-87891611
传真号码：0311-66778034

