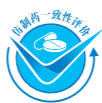


核准日期: 2009年09月02日  
修改日期: 2013年12月25日  
修改日期: 2021年10月11日  
修改日期: 2023年12月14日



# 注射用雷替曲塞说明书

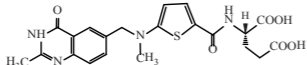
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

## 【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-3,4-二氢吡嗪-6-甲基)噻吩-2-甲酰基)-L-丙氨酸]  
化学结构式:



分子式: C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S  
分子量: 458.49

辅料: 甘露醇、磷酸氢二钾十二水合物和氢氧化钠。

【性状】本品为白色或类白色疏松块状物或粉末。  
【适应症】本品为无法接受联合化疗时,本品可单独用于治疗不适合5-Fu/亚叶酸的晚期结直肠癌患者。  
【规格】2mg。

## 【用法用量】

用法: 溶解: 每瓶含有2mg雷替曲塞,用4ml的天晴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应尽快使用。

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灌注药物的配制,细胞毒性药物的配制需在指定的区域进行。孕妇不得接触。

本品配制的场所需采用防范措施,例如层流柜,并且操作台面上覆盖有一次性塑料背衬的吸水纸,应穿戴适当的防护服,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,立即用水清洗,如果溅入眼睛,保持眼睛睁开,清洗至少10分钟,并就医。

应按标准操作程序清洗任何沾染液,废弃物应按照处理细胞毒性药物进行无害化处理。  
用量: 成人: 推荐剂量为3mg/m<sup>2</sup>,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/m<sup>2</sup>,如未出现毒副作用,每3周重复给药一次,本药应避免与其他药物混合输注。

每次用药治疗前需将血常规细胞计数(包括白细胞分类计数和血小板计数)和肝、肾功能,治疗前白细胞计数应>4.0×10<sup>9</sup>/L,中性粒细胞计数应>2.0×10<sup>9</sup>/L,和血小板计数应>1.0×10<sup>9</sup>/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(腹泻或黏膜炎)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3级(中性粒细胞减少或血小板减少)或胃肠道毒性2级(腹泻或黏膜炎);  
剂量减少50%; 血液学毒性4级(中性粒细胞减少或血小板减少)或胃肠道毒性3级(腹泻或黏膜炎)。  
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(腹泻或黏膜炎),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/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。  
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: 对于血清肌酐异常的患者,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清肌酐可能与肌酐清除率相关性不好而血清肌酐正常的患者,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 <sup>2</sup> 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,因此对于显著黄疸或肝功能衰竭的患者不可使用本药。

【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%),约食欲不振(28%),较少的不良反应包括黏膜炎、口腔炎(包括口腔溃疡),消化不良和便秘,有报道胃肠道出血可能与黏膜炎和/或血小板减少有关。  
腹泻通常为轻或中度(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),且可能与开药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/呕吐通常为轻度(WHO 1/2级),常于用药一周内发生,可止吐药治疗。  
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(WHO 1/2级),于用药后第1或2周内发生,第3周前恢复,也可能发生重度(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时,通常表现为无症状和自限性,其他较少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失常和心脏异常,包括窦性心动过速、室上性心动过速、窦房结和室性心律失常,使用雷替曲塞治疗的患者心律失常的发生率分别为2.8%和1.8%,而对同时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脱水同时发生,且治疗前超过三分之一患者已发生心律失常,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(通常为肌痉挛)等不良反应。  
皮肤、附件和特殊器官: 皮肤较为常见(发生率14%),有时伴有痒痒,其他较少的反应有脱发、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有身体不适和流感样症状,其他较少的反应为腹痛、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至少为2%的与药物相关的不良事件

身体系统和不良事件名称	患者数与发生率			
	4项结直肠癌试验 雷替曲塞3mg/m <sup>2</sup> (N=861)	结直肠癌对照试验 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%
发热	192	2.3%	158	23.1%
黏膜病	103	12.0%	85	12.4%
流感样症状	70	8.1%	38	5.6%

特殊感官						
味觉异常	48	5.6%	40	5.8%	31	4.7%
黏膜炎	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(IL002和IL003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=861		结直肠癌对照临床试验 雷替曲塞3.0mg/m <sup>2</sup> n=684		5FU+LV (LD+HD) n=656	
	n	%	n	%	n	%
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	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	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次包括住院治疗的严重不良事件。

表3 1694IL0002C、1694IL0003、1694IL0010和1694IL0012  
临床试验中将住院治疗作为严重标准的SAEs事件数

不良事件	1694IL0002C 3.0mg/m <sup>2</sup> n=177		1694IL0003 3.0mg/m <sup>2</sup> n=222		1694IL0010 3.0mg/m <sup>2</sup> n=217		1694IL0012 3.0mg/m <sup>2</sup> n=245		4项结直肠癌临床试验总数 n=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SAE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)重度肾功能损害者禁用。

【警告和注意事项】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】1. 本品用于治疗抗肿瘤化疗并能导致化疗相关的毒性反应的临床医师给药或在其指导下使用,接受治疗的患者应密切监护,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一样,造血功能低下,一般状况差,既往经化疗者慎用。

度痛	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%
鼻窦炎	27	3.1%	18	2.6%	0	0%
疼痛	36	4.2%	30	4.4%	35	5.3%
寒战	31	3.6%	27	3.9%	15	2.3%
寒战	31	3.6%	30	4.4%	15	2.3%
贫血	20	2.3%	18	2.6%	12	1.8%

消化不良	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%
口干	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%
腹胀气	20	2.3%	18	2.6%	14	2.1%
口干	21	2.4%	18	2.6%	17	2.6%

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	9.6%	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%	
肝功能异常	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%	
咽喉炎	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%	



说明书尺寸: 260mmx140mm

成聚合氨基酸形式贮存细胞中,发挥更强TS抑制作用,雷替曲塞聚合氨基酸通过增强TS抑制能力、延长抑制时间而提高其抗肿瘤活性,但在正常组织中的残留可能会使毒性增加。

一般毒性: 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个月间隔给药研究发现其毒性完全与药物的细胞毒作用有关,主要毒性靶器官为胃肠道、骨髓和睾丸,在大鼠中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,仅诱发药理学相关的组织增生,大鼠的毒性靶器官与小鼠的相同,此外,在大鼠30天重复给药试验中观察到了心血管变化(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细胞染色体损伤增加,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,在细胞毒剂量水平可引起骨髓的染色体损伤。

生殖毒性: 雷替曲塞可损害雄性大鼠生殖力,停药3个月后可恢复,雷替曲塞引起妊娠大鼠出现死胎和胎产畸形。  
致毒性: 尚未进行雷替曲塞的致毒性研究。

【贮藏】遮光,密封,不超过25℃保存。  
【包装】10mg玻璃管制注射剂瓶,注射用冷冻干燥用氯化丁基橡胶塞、溴化钾和抗生菌用铝塑组合盖包装,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: 025-85109999  
传真号码: 025-85803122  
网 址: www.njctc.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: 210046  
电话号码: 025-85109999  
传真号码: 025-85803122  
网 址: www.njctc.com

【主要成分】雷替曲塞  
【性状】本品为白色或类白色疏松块状物或粉末。  
【鉴别】(1) 取本品适量,加水溶解,取滤液加三氯化铁试液,即生成棕色沉淀。(2) 取本品适量,加水溶解,取滤液加三氯化铁试液,即生成棕色沉淀。

【检查】(1) 取本品适量,加水溶解,取滤液加三氯化铁试液,即生成棕色沉淀。(2) 取本品适量,加水溶解,取滤液加三氯化铁试液,即生成棕色沉淀。

【含量测定】照高效液相色谱法测定。  
【规格】2mg  
【用法用量】见说明书。  
【不良反应】见说明书。  
【禁忌】见说明书。  
【注意事项】见说明书。

【药物相互作用】(1) 本品与细胞毒性药物联合应用时,应密切监测毒性反应。(2) 本品与抗酸药联合应用时,应密切监测毒性反应。

【药理作用】雷替曲塞为抗代谢类嘧啶类似物,特异性地抑制胸苷酸合成酶(TS),与5-FU或亚叶酸相比,雷替曲塞是直接的TS抑制剂,TS是胸腺嘧啶脱氧核苷三磷酸合成过程的关键酶,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,雷替曲塞还还原叶酸摄入细胞被叶酸聚合氨基酸合成酶转化

