

核准日期: 2006年08月04日
修改日期: 2010年10月01日, 2012年12月17日
2014年08月25日, 2015年12月01日
2016年11月11日, 2021年05月24日
2022年08月01日



紫杉醇注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告:

本品应在专业使用细胞毒化疗药物的医疗机构进行, 并在有经验的肿瘤专科医生指导下使用。

对聚氧乙烯蓖麻油过敏者、基线中性粒细胞计数小于 1500 个/mm³ 的实体瘤患者或者基线中性粒细胞计数小于 1000 个/mm³ 的艾滋病相关性卡波氏肉瘤患者、怀孕和哺乳妇女禁用。

【药品名称】

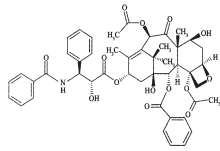
通用名称: 紫杉醇注射液
英文名称: Paclitaxel Injection
汉语拼音: Zishanchun Zhushenye

【成份】

本品主要成份为紫杉醇。

化学名称: (2aR, 4S, 4aS, 6R, 9S, 11S, 12S, 12aR, 12bS)-1, 2a, 3, 4, 4a, 6, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b-十二氢-4, 6, 9, 11, 12, 12b-六羟基-4a, 8, 13, 13-四甲基-7, 11-亚甲基-5H-环孢素[3, 4] 萘并[1,2-b]氧杂环丁烷-5-酮 6, 12b-二酯酸酯, 12-苯甲酸酯, 9-(2R, 3S)-N-苯甲酰-L-苯基异丝氨酸酯。

化学结构式:



分子式: C₄₇H₅₁NO₈

分子量: 853.91

辅料: 聚氧乙烯 (35) 蓖麻油、无水乙醇及无水枸橼酸。

【性状】本品为无色至淡黄色的澄明粘稠的液体。

【适应症】

进展期卵巢癌的一线和治疗后。

淋巴结阳性的乳腺癌患者在含阿霉素标准方案联合化疗后的辅助治疗。

转移性乳腺癌联合化疗失败或者辅助化疗 6 个月内复发的乳腺癌患者。

非小细胞肺癌患者的一线治疗。

艾滋病 (AIDS) 相关性卡波氏肉瘤 (Kaposi's sarcoma) 的二线治疗。

【规格】 (1) 5ml: 30mg; (2) 16.7ml: 100mg

【用法用量】

注意: 不建议将未经稀释的浓缩液直接接触用于配制滴注溶液的增塑聚氧乙烯 (PVC) 器皿。为减少患者接触到可能由聚氧乙烯的滴注袋或其他装置释放出的 DEHP 塑料物质 [二-(2-乙基己基) 邻苯二甲酸酯, di-(2-ethylhexyl) phthalate], 稀释后溶液应贮藏在玻璃瓶、聚丙烯瓶或 (聚丙烯、聚烯烃类) 塑料袋, 滴注时采用聚乙稀衬里的给药设备。

预防用药:

为了防止发生严重的过敏反应, 接受本品治疗的所有患者应先进行预防用药, 通常在本品治疗之前 12 及 6 小时前给予地塞米松 20mg 口服, 或在用本品之前 30~60 分钟左右静脉滴注地塞米松 20mg; 苯海拉明 (或其同类药) 50mg, 在用紫杉醇之前 30~60 分钟静注或深部肌肉注射, 以及在注射本品之前 30~60 分钟给予静脉注射西咪替丁 (300mg) 或雷尼替丁 (50mg)。

剂量:

对卵巢癌患者, 推荐使用下列疗法:

- 对于未治疗过的卵巢癌患者, 推荐选择使用下列疗法, 每 3 周 1 次, 在选择合适的疗法前, 应考虑其不同的毒性: (1) 静脉滴注 175mg/m², 滴注时间大于 3 小时, 并予顺铂 75mg/m²; 或者 (2) 静脉滴注 135mg/m², 滴注时间大于 24 小时, 并予顺铂 75mg/m²。
- 对于已经接受过治疗的卵巢癌患者, 目前剂量和方案有几种, 但最佳的剂量方案还不清楚。推荐治疗方案为: 静脉滴注 135mg/m² 或者 175mg/m², 每 3 周滴注 1 次, 时间大于 3 小时。

对乳腺癌患者, 推荐使用下列疗法:

- 对淋巴结阳性的乳腺癌的辅助治疗方案是: 剂量为 175mg/m², 静脉滴注大于 3 小时, 每 3 周 1 次, 4 个疗程, 在

175mg/m² 给药 3 小时的一个对比研究。

表 2: 接受紫杉醇单药治疗的 812 例实体瘤患者的不良反应的总结*

骨髓	中性粒细胞减少	<2,000/mm ³	90
	<500/mm ³ <td>52</td> <td></td>	52	
	<4000/mm ³ <td>90</td> <td></td>	90	
	<1000/mm ³ <td>17</td> <td></td>	17	
	<100,000/mm ³ <td>20</td> <td></td>	20	
	<50,000/mm ³ <td>78</td> <td></td>	78	
	<11g/dL <td>78</td> <td></td>	78	
	<8g/dL <td>16</td> <td></td>	16	
感染	全部	30	
出血	全部	14	
红细胞输注	全部	25	
血小板输注	全部	2	
过敏反应 [†]	全部	41	
严重	全部	2	
生命体征改变 [†]	全部	3	
心动过缓 (N=537)	全部	12	
低血压 (N=532)	全部	12	
明显的心血管事件	全部	1	
全部病人	全部	23	
异常 ECG	全部	14	
周围神经病变	具有正常基础的病人 (N=559)	60	
任何的症状	全部	3	
肌肉痛/关节痛	任何的症状	60	
严重症状	任何的症状	8	
恶心和呕吐	全部	52	
腹泻	全部	31	
脱皮	全部	38	
肝酶 (具有正常基线值	胆红素升高 (N=765)	7	
和研究资料的病人)	碱性磷酸酶升高 (N=575)	87	
	AST (SGOT) 升高 (N=591)	19	
注射部位反应	全部	13	

- 根据最差疗程分析;
- 所有的病人都事先预防服药;
- 在开始 3 小时滴注所见的毒性反应中无一种明显受年龄影响;
- 严重事件定义为至少 III 级毒性。

神经毒性不良反应

一线卵巢癌联合方案: 对于在一线卵巢癌联合化疗 III 期研究中评价了安全性的 1084 名患者, 表 3 列出了重要不良事件的发生情况。所有研究的安全性分析均是基于所有的疗程 (GOG-111 研究为 6 个疗程, 协作组研究多达 9 个疗程)。

表 3: 卵巢癌一线治疗 III 期临床研究中重要不良事件的发生情况*

	患者百分率			
	协作组		GOG-111	
	T175/3 [†] (n=339)	C750 [†] (n=336)	T135/24 [†] (n=196)	C750 [†] (n=213)
● 骨髓				
- 中性粒细胞减少				
<2000/mm ³	91 [†]	95 [†]	96	92
<500/mm ³	33 [†]	43 [†]	81 [†]	58 [†]
- 血小板减少				
<100,000/mm ³	21 [†]	33 [†]	26	30
<50,000/mm ³	3 [†]	7	10	9
- 贫血				
<11g/dL [†]	96	97 [†]	88	86
<8g/dL [†]	3 [†]	8 [†]	13	9
- 感染	25	27	21	15
- 中性粒细胞减少性发热	4	7	15 [†]	4 [†]
● 过敏反应				
- 任何症状	11 [†]	6 [†]	8 ^{†*}	1 ^{†*}
- 严重症状 [†]	1	1	3 ^{†*}	1 ^{†*}
● 神经毒性 [†]				
- 任何症状	87 [†]	25 [†]	25	20
- 严重症状 [†]	21 [†]	2 [†]	3 [†]	1 [†]
● 恶心和呕吐				
- 任何症状	88	93	65	69

	18	24	10	11
● 骨髓				
- 中性粒细胞减少				
<2000/mm ³	60 [†]	27 [†]	9 [†]	2 [†]
<500/mm ³	6 [†]	1 [†]	1	-
- 血小板减少				
<100,000/mm ³	37 [†]	29 [†]	16 [†]	8 [†]
<50,000/mm ³	2	3	4	1
- 贫血				
<11g/dL	NC	NC	17 [†]	10 [†]
<8g/dL	NC	NC	1	1
● 脱皮				
- 任何症状	96 [†]	89 [†]	55 [†]	37 [†]
- 严重症状 [†]	51 [†]	21 [†]	6	8

- 根据最差疗程分析;
- 紫杉醇剂量 (mg/m²)/输注时间 (小时);
- 环磷酰胺 (C) 或顺铂 (c) 剂量为 mg/m²;
- Fish 精确检验 P<0.05;
- 协作组研究中<130,000/mm³;
- 协作组研究中<12g/dL;
- 所有患者事先预防服药;
- 在 GOG-111 研究中, 神经毒性归入在外周神经疾病中, 而在协作组研究中, 神经毒性归入在运动神经或感觉神经症状中;
- 严重事件定义为至少 III 级毒性;
- NC 没有记录。

二线卵巢癌治疗: 对于卵巢癌紫杉醇单药二线治疗的 III 期研究中的 403 名患者, 下表列出了重要不良事件的发生情况。

表 4: 卵巢癌二线治疗 III 期临床研究中重要不良事件的发生情况*

	患者百分率			
	T175/3 [†] (n=95)	C750 [†] (n=105)	T135/24 [†] (n=98)	C750 [†] (n=105)
● 骨髓				
- 中性粒细胞减少				
<2000/mm ³	78	98	78	98
<500/mm ³	27	75	14	67
- 血小板减少				
<100,000/mm ³	4	18	8	6
<50,000/mm ³	1	7	2	1
- 贫血				
<11g/dL	84	90	68	88
<8g/dL	11	12	6	10
- 感染	26	29	20	18
● 过敏反应				
- 任何症状	41	45	38	45
- 严重症状 [†]	2	0	2	1
● 外周神经疾病				
- 任何症状	63	60	55	42
- 严重症状 [†]	1	2	0	0
● 粘膜炎				
- 任何症状	17	35	21	25
- 严重症状 [†]	0	3	0	2

- 根据最差疗程分析;
 - 紫杉醇剂量 (mg/m²)/输注时间 (小时);
 - 所有患者事先预防服药;
 - 严重事件定义为至少 III 级毒性。
- 骨髓抑制与剂量和给药时间相关, 其中给药时间影响更突出。罕有严重的过敏反应发生 (HSRs), 只出现在 1% 的患者及 0.2% 的总疗程中。严重的过敏反应与剂量和给药时间没有明显的相关性。外周神经疾病与剂量密切相关, 但与给药时间无关。
- 粘膜炎: 对于卵巢癌辅助治疗的 III 期临床研究, 下表列出了 3121 名患者 (总人群) 重要的严重不良事件发生情况, 他们用药的安全性 with 一组 325 名患者 (早期人群) 一同被评估。在研究方案中, 此组患者比其他患者监测更严密。

表 5: 卵巢癌辅助治疗 III 期临床研究中严重不良事件的发生情况*

	患者百分率			
	早期人群		总人群	
	AC [†] (n=166)	AC [†] 序贯 ^{††} (n=159)	AC [†] (n=1551)	AC [†] 序贯 ^{††} (n=1570)
● 骨髓				
- 中性粒细胞减少				
<2000/mm ³	100	95	95	95
<500/mm ³	76	35	25	35
- 血小板减少				
<100,000/mm ³	52	17	27	5
<50,000/mm ³	17	2	5	1
- 贫血				
<11g/dL	86	84	73	73
<8g/dL	34	24	25	24
- 中性粒细胞减少性发热	55	55	45	45
● 机会性感染				
- 任何感染	76	76	54	54
- 巨细胞病毒	46	46	27	27
- 单纯疱疹病毒	38	38	11	11
- 卡氏肺囊虫	14	14	21	21

含阿霉素的联合化疗序贯使用, 临床研究中的是阿霉素联合环磷酰胺化疗 4 个疗程。

2. 对初始化疗失败的患者或者辅助化疗 6 个月内出现复发的患者的有效治疗方案为: 175mg/m², 静脉滴注超过 3 小时滴注, 每 3 周 1 次。

对非小细胞肺癌患者推荐方案为:

175mg/m², 静脉滴注, 滴注时间大于 3 小时, 每 3 周 1 次。

对艾滋病相关性卡波氏肉瘤: 推荐的治疗方案为: 135mg/m², 静脉滴注, 滴注时间大于 3 小时, 每 3 周 1 次; 或者 100mg/m², 静脉滴注, 滴注时间大于 3 小时 (剂量强度为 45~50mg/m²/week), 每 2 周 1 次。在临床研究中, 每 3 周 1 次静脉给予 135mg/m², 滴注时间大于 3 小时的毒性比后者更大。另外, 所有体能状态较差的患者, 使用了后一方案 (每两周静脉给予 100mg/m², 滴注时间大于 3 小时)。

鉴于逆周期的 HIV 患者均有免疫抑制, 对这些患者推荐使用改良方案:

- 减少二种预防用药中的地塞米松的剂量, 用量为口服 10mg (而不是 20mg);
- 只有当中性粒细胞计数至少为 1000 个/mm³ 时, 才可首次或者再次使用本品治疗;
- 对严重中性粒细胞减少症 (中性粒细胞小于 500 个/mm³ 持续一周或更长) 的患者, 在后面的疗程中紫杉醇的剂量减少 20%;
- 临床需要时使用 G-CSF。

对实体瘤患者的治疗 (卵巢、乳腺和非小细胞肺癌), 只有当中性粒细胞至少为 1500 个/mm³, 血小板至少为 100,000 个/mm³ 时, 才可再次使用本品。对于基线或后续的中性粒细胞数低于 1000 个/mm³ 的 AIDS 相关性卡波氏肉瘤患者不能使用本品。在本品治疗过程中出现了严重中性粒细胞减少症 (中性粒细胞小于 500 个/mm³ 持续一周或者更长) 或者严重外周神经疾病的患者, 在随后的治疗中紫杉醇的剂量应减少 20%。神经毒性和严重中性粒细胞减少症的发生率随使用剂量的增加而增加。

肝功能受损害患者发生毒性的危险性可能会升高, 特别是发生 III-IV 级骨髓抑制的危险性。对 3 小时输注和 24 小时输注, 第一疗程推荐的剂量调整方法见表 1。在以后的疗程中是否要进一步减量, 应根据个体的耐受性判断。要密切监测患者是否发生了深度骨髓抑制。

表 1: 根据临床实验室数据对肝功能受损患者提出的给药剂量建议*

肝功能受损程度			
转氨酶水平	胆红素水平 [†]	推荐的紫杉醇剂量 [†]	
24 小时输注			
<2×ULN	并且	≤1.5mg/dL	135mg/m ²
2-10×ULN	并且	≤1.5mg/dL	100mg/m ²
<10×ULN	并且	1.6-7.5mg/dL	50mg/m ²
≥10×ULN	或	>7.5mg/dL	不宜使用
3 小时输注			
<10×ULN	并且	≤1.25×ULN	175mg/m ²
<10×ULN	并且	1.26-2.0×ULN	135mg/m ²
<10×ULN	并且	2.01-5.0×ULN	90mg/m ²
≥10×ULN	或	>5.0×ULN	不宜使用

a 上述推荐的剂量是基于无肝功能损伤的患者的剂量 (135mg/m², 滴注时间大于 24 小时或 175mg/m², 滴注时间大于 3 小时); 对他剂量调整的治疗方案没有临床数据 (如艾滋病相关性卡波氏肉瘤)。

b 3 小时输注和 24 小时输注的胆红素水平标准有差异, 这是由于临床试验设计的差异造成的。

c 这是对第 1 个疗程的剂量建议; 在以后的疗程中是否要进一步减量, 应根据个体的耐受性判断。

疗程: 由医师根据病情决定。

配制指南: 本品在滴注前必须加以稀释, 应该将本品稀释于 0.9% 氯化钠注射液, 或于 5% 葡萄糖注射液, 或于 5% 葡萄糖加 0.9% 氯化钠注射液, 加至最后浓度为 0.3~1.2mg/mL。本品溶液的理化性质在环境温度 (约 25℃) 及室内照明条件下可保持稳定达 27 小时之久。在注射此类药品前, 溶液与容器在可能的条件下都要以肉眼检查是否有颗粒物或色变化。

在稀释制备时, 该溶液可能出现絮状物, 这是由于配制的稀释剂所致。当此溶液通过连接着一个过滤器 (0.22 μm 孔径) 的静脉滴注管时, 已证明并无明显的效价下降。

不建议将未经稀释的浓缩液直接接触用于配制滴注溶液的增塑聚氧乙烯 (PVC) 器皿。PVC 输液袋或输液器能释放出 (DEHP) [邻苯二甲酸二-(2-乙基己基) 酯], 为了尽可能使患者少接触增塑剂 DEHP, 稀释后的溶液应保存在瓶子 (玻璃瓶、聚丙烯瓶) 或塑料袋 (聚丙烯袋、聚烯烃袋) 中, 应当采用不含 PVC 的输液器, 如持有聚乙稀的输液器给药。

本品要通过带有过滤器的输液器给药, 过滤器装有微孔膜, 微孔的孔径不能超过 0.22 μm。过滤器的入口和出口都要用加热的 PVC 管, 从而避免释放出大量的 DEHP。

不能用带尖头的装置抽取药瓶, 因为这些装置可损坏瓶塞, 破坏溶液的无菌环境。

稳定性:

稀释后: 冷水开封的本品不产生不良影响。在冷藏条件下本品成分可能发生沉淀, 但是当升至室温时轻轻地或不加振荡而重新溶解。在这些条件下, 对于本品的质量无影响。如果该溶液变成凝胶或见到不可溶性沉淀, 则应弃去此药。

稀释后, 按所推荐条件配制滴注液在室温 (约 25℃) 及光照条件下是稳定的, 稳定性达 27 小时; 输液液在这段时间内完成。报告, 在输注时间比推荐的 3 小时长时, 可能会出现沉淀, 但这种报告极少。不要剧烈搅动、震动或摇晃, 因可能会产生沉淀。用药前, 要先用没有配伍禁忌的稀释液彻底冲洗输液器。

【不良反应】

下列列出的资料是根据国外 10 个临床研究中使紫杉醇制剂单药治疗的 812 例患者 (包括 493 例卵巢癌及 319 例乳腺癌) 的资料整理的。275 例来自 8 个 II 期临床试验中, 所用的剂量为 135~300mg/m² 滴注 24 小时 (其中有 4 个研究使用了 G-CSF 以支持造血功能)。301 例来自随机的 III 期卵巢癌患者的研究, 该药对紫杉醇的两个剂量 (135 或 175mg/m²) 以及两个给药方法 (3 小时或 24 小时) 进行比较。还有 236 例乳腺癌患者, 来自使用紫杉醇 135 或

	79	76	48	50
- 中性粒细胞减少				
<500/mm ³	27	25	11	11
- 血小板减少				
<50,000/mm ³	17	21	8	8
- 贫血				
<8g/dL	6	14	5	6
- 感染				
- 无感染的发热	-	3	<1	1
● 过敏反应 [†]	1	4	1	2
● 心血管事件	1	2	1	2
● 运动神经毒性	1	1	<1	1
● 感觉神经毒性	-	3	<1	3
● 肌痛/关节痛	-	2	<1	2
● 恶心/呕吐	13	18	8	9
● 粘膜炎	13	4	6	5

a 根据最差疗程分析;

b 严重事件定义为至少 III 级毒性;

c 患者接受的 AC 方案中, 环磷酰胺剂量 600mg/m², 阿霉素为 60mg/m², 75mg/m², 或者 90mg/m² (预防性用 G-CSF 支持和环丙沙星), 每 3 周 1 次, 进行 4 个疗程;

d 4 个疗程 AC 以后序贯 4 个疗程紫杉醇, 175 mg/m², 3 小时静脉滴注, 每 3 周重复;

e 本研究中未报道中性粒细胞减少性发热;

f 所有患者事先预防服药。

安全性资料来自于不同的入选人群, 因此可能低估了总人群不良事件的实际发生率。然而由于安全性资料是从不同方案统一收集的, 因此 AC 方案治疗序贯紫杉醇治疗的安全性可以与 AC 方案单独治疗进行比较。与 AC 方案单独治疗相比, AC 方案治疗序贯紫杉醇治疗的患者发生更多的 III/IV 级感觉神经毒性、III/IV 级肌痛/关节痛、III/IV 级神经痛 (5%vs1%), III/IV 级流涎症状 (3%vs3%), III/IV 级高血糖症 (3%vs1%)。在附加的 4 个疗程紫杉醇治疗中, 两例患者由于治疗而死亡 (0.1%)。在紫杉醇治疗中, 15% 的患者发生 IV 级中性粒细胞减少症, 15% 的患者发生 II/III 级的感觉神经毒性, 23% 的患者发生 II/III 级的肌痛, 46% 的患者发生脱发。

与高剂量的阿霉素联合使用时, 严重的血液毒性、感染、粘膜炎、心血管事件等不良事件的发生率会增高。初始化疗失败的乳腺癌: 对于在乳腺癌 III 期临床研究中接受紫杉醇单药治疗的 458 名患者而言, 下表列出了治疗组

