

核准日期：2007年5月24日
修改日期：2014年2月10日
2015年3月23日
2017年6月5日
2020年12月16日
2021年5月14日

酒石酸长春瑞滨注射液说明书

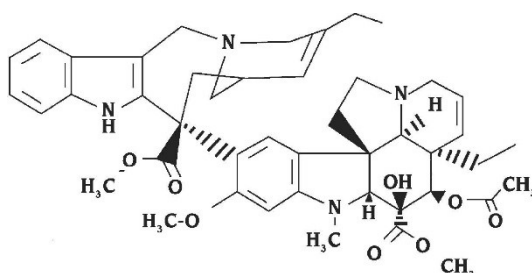
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：酒石酸长春瑞滨注射液
商品名称：诺维本®；NAVELBINE®
英文名称：Vinorelbine Tartrate Injection
汉语拼音：Jiushisuan Changchunruibin Zhushuye

【成份】

活性成份：酒石酸长春瑞滨
化学名称：3',4'-二去氢-4'-去氧-8'-去甲长春碱二酒石酸盐
化学结构式：



分子式： $C_{45}H_{54}N_4O_8 \cdot 2C_4H_6O_6$

分子量：1079.12

辅料：注射用水

【性状】

本品为无色至微黄色澄明液体。

【适应症】

- 非小细胞肺癌。
- 转移性乳腺癌。

【规格】

1ml:10mg;

5ml:50mg。

【用法用量】

本品仅供静脉使用

单药治疗的常用量为25-30mg/m²，每周一次。在第1、8天各给药一次，21天为一周期。2~3周期为一疗程。

联合化疗时依照所选用方案确定给药剂量和给药时间。通常维持常用量（25-30mg/m²），但建议根据给药方案降低给药次数，如每3周的第1天和第8天给药。

建议本品在20-50ml的9mg/ml氯化钠注射液（0.9%）或5%葡萄糖注射液中稀释，稀释后于6-10分钟内静脉输入。给药后输入至少250ml等渗溶液冲洗静脉。

【不良反应】

按照系统器官分类和频率列出报告的超过1例的不良反应如下。

根据MedDRA频率约定和系统器官分类，将频率定义成十分常见（≥1/10）、常见（≥1/100，<1/10）、少见（≥1/1,000，<1/100）、罕见（≥1/10,000，<1/1,000）、非常罕见（<1/10,000）。

最常报告的药物不良反应为骨髓抑制（中性粒细胞减少、贫血）、神经疾病、胃肠道毒性（恶心、呕吐、口腔炎和便秘）、肝功能检测短暂升高、脱发和局部静脉炎。

根据MedDRA分类，用“频率不详”添加从上市后经验及临床试验中收集的其它不良反应。

采用WHO分类来描述反应（1级=G1、2级=G2、3级=G3、4级=G4、1-4级=G1-4、1-2级=G1-2、3-4级=G3-4）。

传染与感染

常见：不同部位（呼吸系统、泌尿系统、胃肠道）轻度到中度的细菌、病毒或真菌感染，并且采取适当的治疗通常是可逆的。

少见：重症脓毒症合有时并其他器官衰竭，败血症。

非常罕见：复杂的败血症，有时候甚至是致命的。

不详：中性粒细胞减少性败血症；中性粒细胞减少性感染 G3-4。

血液和淋巴系统疾病

十分常见：主要引起中性粒细胞减少（G3：24.3%、G4：27.8%）的骨髓抑制、在中性粒细胞减少到最低点后5-7天内恢复，且不随时间而蓄积。贫血（G3-4：7.4%）。

常见：可能发生血小板减少（G3-4：2.5%），但是发生严重血小板减少的很少。

不详：发热性中性粒细胞减少，全血细胞减少症，白细胞减少 G1-4。

免疫系统疾病

不详：全身性过敏反应如过敏性反应、过敏性休克或过敏样反应。

内分泌紊乱

不详：抗利尿激素分泌异常（SIADH）。

代谢和营养障碍

罕见：严重低钠血症。

不详：厌食症。

神经系统失调

十分常见：包括深部腱反射丧失的神经疾病（G3-4：2.7%）。长期治疗后可出现下肢无力。

少见：伴感觉和运动症状的严重的感觉异常较为少见。

这些作用通常会逆转。

不详：头疼，晕眩，共济失调。

心脏病

罕见：缺血性心脏病（心绞痛、心肌梗塞，有时是致命性的）。

非常罕见：心动过速、心悸和心律失常。

不详：心力衰竭。

血管性病变

少见：动脉低血压、动脉高血压、脸红和四肢厥冷。

罕见：严重低血压、昏倒。

呼吸系统、胸腔和纵隔病变

少见：与其他长春花生物碱一样，用本品治疗可能会发生呼吸困难和支气管痉挛。

罕见：有时是致命的间质性肺病。

不详：咳嗽 G1-2。

胃肠疾病

十分常见：口腔炎（本品单药治疗 G1-4：15%）、恶心和呕吐（G1-2：30.4%、G3-4：2.2%），镇吐药治疗可降低它们的发生率。本品单药治疗（G3-4：2.7%）和本品与其他化疗药物合用（G3-4：4.1%）的主要症状是便秘，发展成麻痹性肠梗阻的罕见。

常见：可能经常会发生轻度到中度的腹泻。

罕见：麻痹性肠梗阻，在肠蠕动恢复正常后可重新开始治疗。胰腺炎。

不详：胃肠道出血，严重的腹泻，腹痛。

肝胆系统疾病

十分常见：发生无临床症状的肝功能检测短暂升高（G1-2）（SGOT 27.6%、SGPT 29.3%）。

不详：肝脏系统疾病。

皮肤和皮下组织病变

十分常见：可能会发生性质温和的脱发（本品作为单个化疗药物 G3-4：4.1%）。

罕见：本品治疗发生全身性皮肤反应。

不详：掌跖感觉丧失性红斑综合征。

肌肉骨骼和结缔组织病变

常见：包括下颌疼痛和肌痛的关节痛。

全身疾病和给药部位情况

十分常见：注射部位反应包括红斑、灼痛、静脉变色和局部静脉炎（本品作为单个化疗药物 G3-4：3.7%）。

常见：接受本品治疗的患者出现乏力、疲劳、发热、包括胸痛和肿瘤部位疼痛在内的不同部位的疼痛。

罕见：出现局部坏死。静脉内针或导管的正确放置和注射后大量冲洗静脉可减缓这些作用。

不详：寒战 G1-2。

研究

不详：体重减轻。

诺维本软胶囊报道的其它不良反应：神经运动障碍，味觉障碍，视力损伤，失眠，吞咽困难，食道炎，体重增加，排尿困难及其它泌尿生殖系统症状。

【禁忌】

本品禁用于下列情况：

- 已知对长春瑞滨，或其他长春花生物碱，或本品中的任何成分过敏者，
- 嗜中性粒细胞计数 $<1500/\text{mm}^3$ ，或目前或最近（2周内）发生严重感染者，
- 血小板计数 $<100000/\text{mm}^3$ ，
- 与黄热病疫苗合用，
- 哺乳期（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

【注意事项】

警告

本品必须在有化疗经验的医生指导下使用。

因为造血系统抑制是本品的主要不良反应，治疗期间应密切监测血液学（每次用药前均需测定血红蛋白水平和白细胞、中性粒细胞和血小板计数）。

剂量限制性不良反应主要是嗜中性粒细胞减少，该效应是非累积的，给药后 7~14 天嗜中性粒细胞计数最低并在 5~7 天内迅速逆转。

如果嗜中性粒细胞计数下降到 $1500/\text{mm}^3$ 以下和/或血小板计数低于 $100000/\text{mm}^3$ 时，治疗应延迟至病人血象恢复正常。

如果发现患者出现提示感染的症状或体征，应立即进行检查。

使用的特殊注意事项

有缺血性心脏病史患者使用本品时应特别谨慎（见【不良反应】）。

如果照射区域包括肝脏，本品不得与放疗同时应用。

不建议本品和减活疫苗一起使用（黄热病疫苗见【禁忌】）。

本品与细胞色素 CYP3A4 强抑制剂或诱导剂合用时应慎重，因此，不建议本品与苯妥英、磷苯妥英、伊曲康唑、酮康唑或泊沙康唑合用（见【药物相互作用】）。

肝功能不全患者用药

在中度或重度肝功能损伤患者中本品的药代动力学不变。然而，作为预防措施，建议重度肝功能损伤患者剂量减少至 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 并密切监测血液学参数（见【药代动力学】）。

肾功能不全患者用药

考虑到本品经肾脏排泄的较少，肾功能不全患者减少剂量无充分药代动力学依据。

使用及操作注意事项

本品适当稀释后只能静脉给药。

本品鞘内给药也许是致命的。

使用及操作说明：

应由经过培训的医务人员进行本品的配制和给药，应配戴合适的防护镜、一次性手套、口罩和一次性围裙。配制的溶液若有溢出或渗漏，应及时清理。

应严格避免本品与眼睛的任何接触，如果药物在压力下喷入眼睛，会发生严重刺激、甚至角膜溃疡。一旦发生接触，应立即用大量的氯化钠注射液 $9\text{mg}/\text{ml}$ （0.9%）冲洗眼睛。万一意外喷射到皮肤上，用清水和温和的肥皂处理，然后用水彻底清洗。

操作完成后，所有接触的表面应进行彻底清洁，并清洗手和脸。

本品与中性玻璃瓶、PVC 袋、醋酸乙烯酯袋或 PVC 管输液器间不存在内容物/容器不相容性。

本品只能静脉使用，必须确定插管被准确地放置在静脉内方可开始输入本品。给药期间，若药物渗入周围组织可引起严重的局部刺激。一旦药物外渗，应立即停止给药，用生理盐水冲洗静脉，应除去渗出的药物，余药从另一静脉输入。采用热敷促进药物扩散有助于减少蜂窝组织炎的危险。如果发生药液外渗，可立即静脉注射糖皮质激素从而减少静脉炎的风险。应警告孕妇，避免接触细胞毒性药物。

给药前应对注射液进行外观检查，肉眼观察溶液是否存在颗粒或变色。

任何未使用的产品或废弃物的处理均应符合当地法规要求。

日本患者应提高注意，因为该人群中报告间质性肺病的病例数增加。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期：

孕妇使用长春瑞滨的临床数据有限。对动物进行的生殖研究显示，本品有胚胎毒性和致畸性。

基于动物研究的结果以及药物的药理作用，本品有潜在的致胚胎和胎儿畸形的风险。

妊娠期间不能使用本品，除非对个体的预期用药益处大于可能的风险。

若治疗期间患者怀孕，患者应被告知对未出生婴儿的风险，并进行密切监测。如可能，应考虑是否进行遗传咨询。

育龄妇女：

治疗期间和治疗后 3 个月内育龄妇女必须使用有效的避孕措施。

哺乳期：

人类乳汁中是否分泌本品尚不明确。在动物研究中未进行乳汁中本品分泌的研究。不能排除对乳儿的危险，因此，在开始本品治疗前必须终止母乳喂养（见【禁忌】）。

生育能力：

建议用本品治疗的男性在治疗期间和治疗后 3 个月内不要育有后代。由于使用长春瑞滨治疗可能会引起不可逆的不育后果，治疗前应寻求保存精子的建议。

【儿童用药】 儿童患者的安全性和有效性尚不明确，因此不建议儿童使用。

【老年用药】 老年非小细胞肺癌患者（≥70岁）使用本品的研究证实长春瑞滨的药代动力学不受年龄影响。然而，由于老年患者身体虚弱，增加本品的剂量应慎重。

【药物相互作用】

所有细胞毒性药物共同的相互作用：

禁止合用（见【禁忌】）： 黄热病疫苗：会发生致命的全身性疫苗疾病。

不宜合用（见【注意事项】）：

减活疫苗（黄热病疫苗见禁止合用）： 会发生可能致命的全身性疫苗疾病。由于所患疾病造成免疫功能减弱的病人危险性会增加。出现这种情况时，建议使用灭活疫苗（脊髓灰质炎）。

苯妥英（外推至磷苯妥英）： 细胞毒性药物使得苯妥英消化道吸收减少，引起惊厥加重；或者由于苯妥英或磷苯妥英引起肝脏代谢增加，导致细胞毒性药物失去疗效。

合用时需注意：

维生素 K 拮抗剂： 肿瘤疾病期间，发生血栓和出血的风险增加。口服抗凝剂和抗癌化疗可能会发生相互作用，需要增加 INR（国际标准化比值）的监测次数。

应当慎重考虑的合用： 环孢素、他克莫司、依维莫司、西罗莫司：过度免疫抑制会造成淋巴组织增生。

长春花生物碱特有的相互作用：

不宜合用（见【注意事项】）：

伊曲康唑、泊沙康唑、酮康唑： 由于肝脏代谢减少，从而增加长春花生物碱的神经毒性。

合用时需注意： 蛋白酶抑制剂：由于蛋白酶抑制剂减少了长春花生物碱的肝脏代谢，从而使得它们的毒性增加。需要进行严密的临床监测，必要时调整给药剂量。

应当慎重考虑的合用：

丝裂霉素C： 发生支气管痉挛和呼吸困难的风险增加（见【不良反应】）。

因为已知长春花生物碱是P-糖蛋白的底物，且缺乏特定的研究，因此当本品与这种膜转运体强调节剂合用时应慎重。

长春瑞滨特有的相互作用：

因为主要是 CYP3A4 参与长春瑞滨代谢，与该同功酶强抑制剂合用可能会增加长春瑞滨血液浓度，与该酶强诱导剂合用可能会降低长春瑞滨血液浓度。

本品与其他已知的骨髓毒性药物合用可能会加重骨髓抑制不良反应。

本品与顺铂合用数个疗程，彼此间未发生药代动力学相互作用。然而，本品与顺铂合用时粒细胞减少的发生率高于用本品单一药物治疗。

在一项 I 期临床试验中，长春瑞滨注射液和拉帕替尼联合用药，3/4 级的中性粒细胞减少症的发生率升高。在该项研究中，推荐剂量为每 3 周的第 1 天和第 8 天长春瑞滨给药剂量为 22.5mg/m² 同时与 1000mg 拉帕替尼每日给药联合使用。这种联合用药方式必须谨慎使用。

【药物过量】

症状

本品过量有时可能会产生与感染、发热和麻痹性肠梗阻相关的骨髓发育不良。

急救程序

医生认为必须进行一般的支持措施和输血、生长因子和广谱抗生素治疗。

解毒剂

本品过量没有已知的解毒剂。

【药理毒理】 药理作用

本品是长春花生物碱类抗肿瘤药物，但是与所有其他的长春花生物碱不同，长春瑞滨的长春花部分结构被修饰。其作用机理与长春花碱（VLB）和长春新碱（VCR）基本相同，主要通过阻滞细胞有丝分裂过程中的微管形成，使细胞分裂停止于有丝分裂中期，为细胞周期特异性药物。

长春瑞滨还可以干扰：1）氨基酸、环 AMP 和谷胱甘肽的代谢；2）钙调素依赖性钙离子转运 ATP 酶活性；3）细胞呼吸；4）核酸和脂肪生物合成。在小鼠完整晶胚培养中，长春瑞滨、长春新碱和长春碱在相同浓度（2M）时抑制微管形成的微丝分裂，包括阻断细胞的中期分裂。长春新碱在浓度为 5M 时对轴突微管具有解聚作用，而长春碱和长春瑞滨在 30M 和 40M 时才具有这种作用。这些数据表明，长春瑞滨对有丝分裂中期的微管作用具有相对选择性。

毒理研究

未进行长春瑞滨致癌性试验研究。小鼠骨髓微核试验阳性，可引起染色体数量和结构变化。但 Ames 试验阴性，这些结果对人体危险性的意义尚未知，推测本品可能会引起人的致突变作用（诱导异倍体和多倍体）。

大鼠交配前每周一次 $9\text{mg}/\text{m}^2$ （相当于临床剂量的1/3）或隔日一次 $4.2\text{mg}/\text{m}^2$ （相当于临床剂量的1/7）以剂量给药，结果显示对生育力的影响无统计学显著性，但在大鼠每2周一次给予 $2.1\text{mg}/\text{m}^2$ （相当于临床剂量的1/15）或给予 $7.2\text{mg}/\text{m}^2$ （相当于临床剂量的1/4剂量），连续13至26周时，发现精子生成数降低，前列腺、精液囊泡分泌下降。

动物生殖毒性研究中，本品可引起胚胎-胎儿死亡和畸形形成。

犬接受最大耐受剂量的长春瑞滨未发现血液动力学影响，只在与其他长春花生物碱合用的试验中发现对复极的一些小的无意义的干扰。灵长类动物接受本品重复给药39周，未发现对心血管系统的影响。

【药代动力学】

分布

单独静脉注射本品 $30\text{mg}/\text{m}^2$ ，其药代动力学符合三室模型。初始的快速下降代表药物迅速分布至外周室，之后缓慢从外周室消除。稳态分布容积大，平均 $21.2\text{L}/\text{kg}$ （范围：7.5~ $39.7\text{L}/\text{kg}$ ），表明组织分布广泛。

血浆蛋白结合率低（13.5%），然而，长春瑞滨与血细胞特别是血小板（78%）结合牢固。

肺中长春瑞滨吸收显著，肺外科活检评估显示肺中浓度为血清浓度的 300 倍。中枢神经系统中未发现长春瑞滨。

生物转化

除了 4-O-去乙酰长春瑞滨可能是通过羧酸酯酶形成的外，长春瑞滨的所有代谢产物均是通过细胞色素 P450 CYP3A4 亚型形成的。4-O-去乙酰长春瑞滨是唯一的活性代谢产物，也是血液中检测到的一个主要成份。

没有发现硫酸或葡萄糖醛酸结合物。

消除

长春瑞滨的平均终末半衰期约为 40 小时。血浆清除率高，接近肝脏血流量，平均为 $0.72\text{L}/\text{小时}$ （范围： $0.32\sim 1.26\text{L}/\text{小时}/\text{kg}$ ）。

本品较少经肾脏消除（< 20%静脉给药剂量），并且大多由原形药构成。长春瑞滨原型及其代谢产物主要从胆汁排泄。

特殊患者群体

肾和肝功能损伤

尚未研究肾功能不全对长春瑞滨药代动力学的影响，然而，由于本品较少经肾脏消除，肾功能下降并不表示长春瑞滨剂量要减少。

进行了肝功能损伤对长春瑞滨药代动力学影响的研究。该项研究在乳腺癌肝脏转移患者中进行，结果显示只有受累肝脏超过 75%时，长春瑞滨平均清除率才会出现变化。在肝功不全的癌症患者中进行了一项剂量调整的 I 期药代动力学研究：6 例中度肝功能不全的患者（胆红素 \leq 2 倍 UNL 和转氨酶 \leq 5 倍 UNL）治疗量高达 25mg/m²，8 例重度肝功能不全患者（胆红素 $>$ 2 倍 UNL 和/或转氨酶 $>$ 5 倍 UNL）治疗量高达 20mg/m²。这两组患者的平均总清除率与肝功能正常患者相似。因此，在中度或重度肝功能损伤患者中长春瑞滨的药代动力学不变。然而作为预防措施，建议重度肝功能损伤患者将剂量减少至 20mg/m² 并密切监测血液学参数（见【用法用量】和【注意事项】）。

药代动力学/药效学关系

已经证实长春瑞滨的血液暴露量与白细胞或中性粒细胞减少有密切的关系。

【贮藏】

置于冰箱内（2°C至 8°C），避光保存。

开启后或配制后的稀释液，在密封的玻璃瓶或输液袋内于室温下可保存 24 小时。

【包装】

无绢网印刷的 I 型无色玻璃瓶包装，10 瓶/盒。

【有效期】

36 个月。

【执行标准】

进口药品注册标准：JX20140050

【批准文号】

进口药品注册证号：1ml:10mg H20140083，
5ml:50mg H20140084

【药品上市许可持有人】

名称：Pierre Fabre Medicament

注册地址：45, place Abel Gance, 92100, Boulogne, France

电话号码：+33 (0)1-49-10-80-00

传真号码：+33 (0)1-49-10-80-90

网址： www.pierre-fabre.com

【生产企业】

名称：FAREVA PAU 1

生产地址： Avenue du Béarn, 64320 Idron, France

电话号码：+33 (0)5-59-40-21-00

传真号码：+33 (0)5-59-40-21-19