

乐沙定 冻干粉剂

【制造商】

赛诺菲圣德拉堡民生制药

【代理商】

京卫国康医药

【药理作用】

奥沙利铂为细胞抑制剂（L：抗癌药物-免疫抑制剂-铂类），ATC 编号 L01XA 03。

奥沙利铂属于新的铂类抗癌药，其中铂原子与 1, 2 二氨环己烷（DACH）及一个草酸基结合。奥沙利铂是单一对映结构体，顺式-[草酸（反式-1-1-1, 2-DACH）铂]。

奥沙利铂在多种**肿瘤**模型系统，包括在结直肠癌模型中，都表现出广谱的体外细胞毒性及体内抗肿瘤活性。体内、体外实验也证实在顺铂耐药的肿瘤模型中，它仍然有效。

在体内和体外研究中，均可看到奥沙利铂与 5-氟脲嘧啶联合应用有增效作用。

关于奥沙利铂的作用机制，虽然尚未完全清楚，但已有研究表明，奥沙利铂通过产生水化衍生物作用于 DNA，形成链内和链间交联，从而抑制 DNA 的合成，产生细胞毒作用和抗肿瘤活性。

有关初治的转移性结直肠癌病人的研究经验表明，奥沙利铂（85 mg/m²，每 2 周重复）与 5-氟脲嘧啶/甲酰四氢叶酸联合应用，同单独用 5-氟脲嘧啶/甲酰四氢叶酸相比，其有效率提高 1 倍以上（49%对 22%），无进展生存期也有所延长（8.2 个月对 6 个月）。

对生活质量的改善方面，二者的差别无统计学意义。但是，就总的健康状况和疼痛情况而言，对照组的生活质量评分要优于奥沙利铂治疗组，治疗组的恶心、呕吐状况较对照组更严重。在初治的转移性**大肠癌**病人中，给予奥沙利铂 130 mg/m²，每 3 周 1 次，联合应用 5-氟脲嘧啶/甲酰四氢叶酸，与单独使用 5-氟脲嘧啶/甲酰四氢叶酸同样作了比较和评估。其有效率与“每 2 周 1 次，每次 85 mg/m²”方案相同。奥沙利铂联合 5-氟脲嘧啶/甲酰四氢叶酸的有效率要高 1 倍多（34%对 12%），并可以延长无进展生存期（8.3 个月对 4.2 个月）。但是，方案的安全性不同，两个方案比较列表如下：

造血系统：

消化系统：

在 3 周方案中，消化道副反应的发生率更高。腹泻的发生率将随着治疗周期的重复而降低。

中等程度的发热和感染（1 度和 2 度）在 3 周方案中的发生率较低（分别为 2%和 6%）。神经系统毒性的发生率相似，当累积剂量接近 800 mg/m²（6 个周期），其发生率为 15%或以下。

在 3 周方案中，其剂量调整的原则与 2 周方案相同（将剂量从 130 mg/m²减至 100 mg/m²）。奥沙利铂作为二线治疗的有效率尚未进行评估。在一项 II 期临床研究中，对于接受 5-Fu 治疗后，确认病情进展的病人，在相同的 5FU 方案中加用奥沙利铂可以获得 20%的有效率，且至少有 30%的病人维持 6 个月病情无进展。

【药代动力学】

复合物中每个单个活性成份的药代动力学尚未确定。给予奥沙利铂 130 mg/m²，静脉输

注 2 小时，每 3 周 1 次，共 5 个周期时，其超滤铂（未结合的有活性和无活性的铂类片段的混合物）药代动力学如下：

在 2 小时输液结束时，15%的铂存在于周围循环中，剩余的 85%迅速扩散到组织内或者随尿排出。

由于奥沙利铂可与红细胞和血浆蛋白进行不可逆的结合，导致结合物的半衰期接近红细胞和血浆白蛋白的自然寿命。85 mg/m² 每 2 周 1 次，或 130 mg/m² 每 3 周 1 次，未见到血浆超滤液中有蓄积现象，第 1 周期中可以保持稳定状态。个体间及个体内差异通常较低。

在体外，生物转化被认为是非酶性降解的结果。尚无证据表明细胞色素 P450 介导了 DACH 环的分解代谢。奥沙利铂在病人体内要进行充分的生物转化。2 小时输注结束后，血浆超滤液中检测不到完整的药物。

几种细胞毒性生物转化产物包括一氧化物、二氧化物和 diaquo 化-DACH 铂类成分等，均可在周围循环系统中检测出来，稍后，还可发现许多非活性的结合物。

铂类主要经尿排出，多在用药后 48 小时内清除。第 5 天时，大约有 54%随尿排出，只有不到 3%随粪便排出。当肾功能不全，清除率明显下降，如从 17.6 ± 2.18 L/h 降到 9.95 ± 1.91 L/h 时，其分布体积也显著下降，从 330 ± 40.9 L 降到 241 ± 36.1 L，统计学上有显著差异。严重肾功能不全时，对铂类清除率的影响尚未进行评估。

【毒理研究】

作为单药和多种剂量在临床前对多种动物（包括小鼠、大鼠、狗和/或猴），进行靶器官的研究，它们包括：骨髓、消化系统、肾脏、睾丸、神经系统，以及心脏等。在动物中观察到的靶器官毒性除了心脏以外，其它的毒性反应与其它含铂类药物、DNA 损伤和细胞毒药物产生的毒性一致。心脏毒性仅在狗中见到，包括电生理异常导致的致死性室颤。心脏毒性对狗有特异性，不仅因为它仅仅发生在狗身上，而且因为引起狗致死性心脏毒性的相似剂量（150 mg/m²）在人可以很好地耐受。

奥沙利铂在哺乳动物中可以导致基因突变，在大鼠中可以产生胎儿致死性的毒副作用。也有人认为奥沙利铂有可能是一种致癌物，尽管尚无此方面的研究。

【适应症】

与 5-Fu 和甲酰四氢叶酸联合一线应用治疗转移性结直肠癌。

【用法用量】

限成人使用。作为一线治疗，奥沙利铂推荐剂量为 85 mg/m² 静脉输注，每 2 周重复 1 次。应按照病人的耐受程度进行剂量调整。

奥沙利铂应在输注氟脲嘧啶前给药。

将奥沙利铂溶于 5%葡萄糖溶液 250-500 mL 中，持续输注 2-6 小时。

奥沙利铂主要用于以 5-氟脲嘧啶持续输注为基础的联合方案中。在双周方案中，5-氟脲嘧啶采用推注与持续输注联合的给药方式。

特殊人群：

- 肾功能不全者：本药尚无用于严重肾功能不全患者的资料。中度肾功能不全者，开始治疗时可给予常规推荐剂量。对于轻度肾功能不全者，无需调整剂量。

- 肝功能不全者：对于有严重肝功能不全者，本药应用尚无研究。对于治疗开始时肝功能检查不正常的患者人群，应用本药未出现急性毒性的增加。在临床研究中，肝功能

不全者未进行特别的剂量调整。

给药方法：奥沙利铂用于静脉输注，使用时无需水化。将奥沙利铂溶于 5%葡萄糖溶液 250-500 mL 中，通过外周或中央静脉滴注 2-6 小时。奥沙利铂必须在 5-氟脲嘧啶前滴注。如果漏于血管外，必须立即终止给药。

【不良反应】

在 244 例单用奥沙利铂病人、1500 例用奥沙利铂与 5-Fu 联合治疗的转移性大肠癌病人中对其不良反应进行了评估。

造血系统：奥沙利铂单药（130 mg/m²，每 3 周重复），很少引起 3-4 级造血系统毒性。

当奥沙利铂与 5-Fu 和甲酰四氢叶酸联合使用时，中性粒细胞减少和血小板减少的发生率要高于单用 5Fu/甲酰四氢叶酸治疗。

消化系统：单独应用奥沙利铂（130 mg/m²，每 3 周）可引起恶心，呕吐和腹泻，通常不太严重。

建议给予预防和/或治疗性的止吐用药。当奥沙利铂与 5-Fu（有或没有甲酰四氢叶酸）联合使用时，腹泻和粘膜炎的发生率和程度较单独用 5-Fu 时显著增加。

在奥沙利铂治疗期间常会出现转氨酶升高（1-2 级）。在一项随机研究中显示，5-Fu/甲酰四氢叶酸和 5-Fu/甲酰四氢叶酸+奥沙利铂两组 3-4 级转氨酶升高的发生率相似。

神经系统：奥沙利铂的剂量限制性毒性是神经系统毒性，主要表现在外周感觉神经，表现为末端感觉障碍或/和感觉异常。伴或不伴痛性痉挛，通常遇冷会激发。这些症状在接受治疗的病人中的发生率为 85-95%。在治疗间歇期，症状通常会减轻，但随着治疗周期的增加，症状也会逐渐加重。根据症状持续的时间，疼痛和/或功能障碍的发生是进行剂量调整的指征，甚至有时需要中止治疗。功能障碍包括不能完成精细动作，与感觉障碍相关。当累积剂量接近 800 mg/m²（即 10 个周期）时，出现功能障碍的危险性为 15%或以下。当治疗停止后，神经系统症状通常可以改善。

在奥沙利铂治疗期间有急性咽喉痉挛的报导。根据临床研究和药物监测数据估计，它的发生率在 1%和 2%之间。通常是在给药后几小时内出现，并且常常是发生在遇冷时。表现为主观上感觉吞咽困难和呼吸困难，没有任何呼吸道梗阻的客观依据（缺氧、喉痉挛、支气管痉挛）。颌痉挛，异常的舌部感觉以及随后可能出现的语言障碍和胸闷等，也曾报道。虽然发生这些症状时，可以给予抗组胺药和支气管扩张剂，但即使不做任何处理，这些症状也可以迅速逆转。在以后的治疗中延长注射的时间，可以减少这些症状的发生率。

其它的一些神经系统症状，如深部反射的消失和 Lhermitte's 征也有报道。

变态反应：一些罕见的变态反应，包括皮肤红斑到过敏性休克等，已经在其它铂类衍生物中有描述。在临床应用中，奥沙利铂发生过敏反应的机率是 0.5%。上市后应用的经验表明，这种反应的发生率同临床实验时比较，并未见增高。

其它反应：奥沙利铂耳毒性的发生率不到 1%，无严重听力损伤的报导。

肾功能异常的比例，据报道约为 3%，但发生 3-4 级的比例不到 1%。

在临床和上市后研究中，没有关于奥沙利铂引起心律失常的报导。

与 5-Fu 联合应用，36%的病人会有中度发热，此外，23%的病人会出现 1-2 度的感染。

发热性中性粒细胞减少发生率小于 2%。

奥沙利铂单药治疗时，中度脱发发生率为 2%。和 5-Fu 联合使用时，脱发发生率的比例并不比 5-Fu 单药时高。

奥沙利铂有轻微的致糜作用，轻度到中度的局部炎症有报道。

不到 0.1%的病人在用药期间会出现一过性视力下降。

【禁忌症】

奥沙利铂禁用于以下病人：已知对奥沙利铂过敏者；哺乳期妇女；在第 1 疗程开始前已有骨髓抑制者，如中性粒细胞计数 $< 2 \times 10^9/L$ 和/或血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$ ；在第 1 疗程开始前有周围感觉神经病变伴功能障碍者；有严重肾功能不全者（肌酐清除率小于 30 mL/分）。

【警告】

本药必须在专门的肿瘤科使用，必须在有经验的肿瘤专科医生的指导下给药。

【注意事项】

奥沙利铂没有表现出肾脏毒性。然而，对中度肾功能不全病人应用尚缺乏足够的安全性研究的资料。因此，必须慎重权衡利弊选择适合病人使用。在这种情况下，必须密切监测肾功能，并按照毒性程度调整剂量。

对于有铂类化合物过敏史的病人，应监测过敏症状。一旦发生任何过敏样反应，应立即停止给药，并给予积极的对症治疗，禁止再用奥沙利铂。

奥沙利铂致糜作用轻微。然而，一旦漏于血管外，应立即中止注射，并局部对症治疗。对奥沙利铂的神经系统毒性应进行仔细监测，特别是与其它有神经系统毒性的药物合用时。每次治疗前都要进行神经系统检查，以后定期复查。

如果用 2 小时滴注给药时，病人出现急性喉痉挛，下次注射奥沙利铂时，应用 6 小时滴注给药。

如果出现神经系统症状（感觉障碍、痉挛），那么依据症状持续的时间和严重程度推荐以下方法调整奥沙利铂的剂量：如果症状持续 7 天以上而且较严重，或无功能不全的感觉障碍一直持续到下一周期，应将奥沙利铂的剂量从 85 mg/m² 减至 65 mg/m²。如果有功能不全的感觉障碍一直持续到下一周期，应停止应用奥沙利铂。如果在停止使用奥沙利铂后，这些症状有所改善，可考虑继续奥沙利铂治疗。

消化道毒性主要表现为恶心和呕吐，建议给予预防性和/或治疗性止吐用药。

如果出现血液学毒性（白细胞 $< 1.5 \times 10^9/L$ ，或血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ ），下一周期的治疗应推迟，直到血液学指标恢复到适当的水平。每次治疗前应进行全血细胞计数和白细胞分类。

如果奥沙利铂与 5-Fu（用或不用四氢叶酸）合用，应根据 5-Fu 相关的毒性作相应的剂量调整。如果出现 WHO 4 级腹泻，3-4 级中性粒细胞减少症（ $< 1.0 \times 10^9/L$ ），3-4 级血小板减少（ $< 50 \times 10^9/L$ ），则奥沙利铂的剂量要减少 25%。而且 5-Fu 的剂量也应减少。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

目前尚无资料确定奥沙利铂在孕妇中使用的安全性。根据临床前的经验，推荐量的奥沙利铂可以致死和/或致畸。因此，在孕妇中，不主张用奥沙利铂。只有在对胎儿的危险性进行了充分的评价并征得了病人的同意后，方可考虑使用奥沙利铂。

通过乳汁排出的研究尚未进行，奥沙利铂禁用于哺乳期。

【老年患者用药】

对于年龄超过 65 岁的患者，本药作为单药或与 5-Fu 联合应用，都未见有严重毒性反应的出现。因此，对于老年患者，没有特殊的剂量调整。

【药物相互作用】

病人在接受奥沙利铂 85 mg/m² 后，立即给予 5-Fu，5-Fu 的水平没有什么变化。另外，体外研究证明，下列药物不影响奥沙利铂与血浆蛋白的结合：红霉素、水杨酸盐、格拉司琼、紫杉醇和丙戊酸钠。

【药物过量】

尚无解毒剂可供使用。一旦出现用药过量时，不良反应会加剧，应开始血液学监测，并进行对症治疗。

贮藏/有效期

【有效期】成品有效期：3 年。溶解液：原包装瓶中重新配制的溶液，其物理和化学的稳定性在 2° C-8° C 之间和 30° C 时可保持 48 小时。从微生物学角度看，溶解的溶液应立即稀释。如果不立刻稀释，那么使用者应注意，在使用前放置的时间在 2° C 到 8° C 之间不应长于 24 小时，除非溶解是在特定的条件下进行的。没有贮存的特殊警告。

乐沙定同类产品

编号	药品名称	通用名	产地
----	------	-----	----