

核准日期：XXXXX 年 XX 月 XX 日

修改日期：XXXXX 年 XX 月 XX 日

# 注射用右雷佐生说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

## 【药品名称】

通用名称：注射用右雷佐生

英文名称：Dexrazoxane for Injection

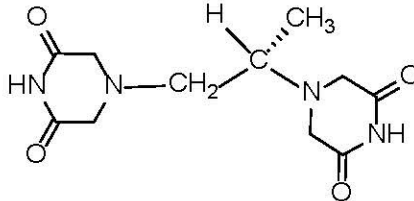
汉语拼音：Zhusheyong Youleizuosheng

## 【成份】

本品活性成份为右雷佐生。

化学名称：(+)-(*S*)-4,4'-丙烯二-2,6-哌嗪二酮

化学结构式：



分子式：C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量：268.27

辅 料：盐酸

## 【性状】

本品为类白色至粉红色的疏松块状物或粉末。

## 【适应症】

本品可减少多柔比星引起的心脏毒性的发生率和严重程度,适用于接受多柔比星治疗累积剂量达 300mg/m<sup>2</sup>, 并且医生认为需要继续使用多柔比星治疗的女性转移性乳腺癌患者。对刚开始使用多柔比星患者不推荐用此药。

## 【规格】

250mg

## 【用法用量】

## 推荐剂量

静脉滴注给药 15 分钟以上。不得使用静脉推注方式给药。

右雷佐生与多柔比星推荐剂量比为 10：1（右雷佐生 500mg/m<sup>2</sup>：多柔比星 50mg/m<sup>2</sup>）。不得在右雷佐生使用前给予多柔比星。在给予多柔比星药物前 30min 静脉输注右雷佐生。

## 调整剂量

### 肾功能不全患者

本品在肾功能不全患者体内有更高的暴露量。中度至重度肾功能不全患者（肌酐清除率小于 40ml/min）需减少 50% 的右雷佐生用量（右雷佐生与多柔比星剂量比降为 5：1，右雷佐生 250mg/m<sup>2</sup>：多柔比星 50mg/m<sup>2</sup>）。

### 肝功能不全患者

在高胆红素血症的情况下，建议减少多柔比星的剂量。对于肝功能受损的患者，应按比例减少右雷佐生的剂量（保持 10：1 的比例）。

## 溶解和配制：

使用 25ml 无菌注射用水将 250mg 规格注射用右雷佐生复溶，复溶溶液浓度为 10mg/ml。进一步使用乳酸钠林格注射液将复溶溶液稀释至浓度为 1.3-3.0mg/ml，并转移至输液袋中。复溶溶液在室温条件下 30min 内稳定，在 2-8℃条件下 3h 内稳定。稀释后溶液在室温条件下 1h 内稳定，在 2-8℃条件下 4h 内稳定。不得将注射用右雷佐生与其他药物混合使用。应使用无菌注射用水作为右雷佐生的复溶溶剂。

在给药前，应注意检查有无颗粒物和变色；如有颗粒物出现，或者溶液颜色改变不得使用。

处理和配制溶液时要谨慎。建议使用手套。如果本品粉末或溶液接触皮肤和粘膜，立即用肥皂和水彻底清洗。

本品不能与其他药物混合使用。

给予多柔比星前静脉滴注该输液，滴注时间超过 15 分钟。本品不能静脉推注。本品输注完毕后 30 分钟内给予多柔比星。

## 【不良反应】

### 临床试验经验

由于临床试验是在各种条件下进行的，不良反应率相差很大，观察到的不良反应发生率不能与其他药物不良反应的发生率进行直接比较，并且也可能不能完全反映临床应用中的不良反应发生率。

本节中描述的不良反应是在恶性乳腺癌患者随机双盲安慰剂对照临床试验研究中，接受 FAC 方案（氟尿嘧啶、多柔比星、环磷酰胺）加右雷佐生或安慰剂的不良反应发生情况，试验中多柔比星用量是 50mg/m<sup>2</sup>，疗程为每 3 周给药一次，直至疾病进展或产生心脏毒性。

采用 FAC 方案的患者加用右雷佐生比不加右雷佐生会引起更多的严重白细胞减少，中性粒细胞减少和血小板减少。

表 1 列出了乳腺癌患者接受 FAC 治疗中使用右雷佐生或安慰剂的不良反应发生率，第 1 及第 3 列分别表示：FAC+右雷佐生、FAC+安慰剂第 1~6 个疗程时的不良反应，第 2、4 列分别表示：FAC+右雷佐生、FAC+安慰剂第 7 个及以上疗程时的不良反应。

表 1 所列的不良反应发生率是右雷佐生与安慰剂相比较，右雷佐生手臂注射部位疼痛出现频率更高些。

**表 1 不良反应**

不良反应	乳腺癌病人不良反应百分比 (%)			
	FAC+右雷佐生		FAC+安慰剂	
	疗程 1-6 N=413	疗程≥7 N=102	疗程 1-6 N=458	疗程≥7 N=99
脱发	94	100	97	98
恶心	77	51	84	60
呕吐	59	42	72	49
疲劳	61	48	58	55
厌食	42	27	47	38
胃炎	34	26	41	28
发热	34	22	29	18
感染	23	19	18	21
腹泻	21	14	24	7
注射部位痛	12	13	3	0
败血症	17	12	14	9
神经毒性	17	10	13	5
红斑	5	4	4	2
静脉炎	6	3	3	5
食管炎	6	3	7	4
吞咽困难	8	0	10	5
出血	2	3	2	1
外渗	1	3	1	2
荨麻疹	2	2	2	0
皮肤反应	1	1	2	0

**【禁忌】**

禁用于不含有蒽环类药物的化疗方案。

**【注意事项】**

## 骨髓抑制

右雷佐生可能会加重化疗药物引起的骨髓抑制。在治疗前和治疗期间要做血常规检查，结果正常才能使用本品和继续化疗。

## 伴随化疗

只有那些接受多柔比星累积剂量为 300mg/m<sup>2</sup>并继续接受多柔比星治疗的患者才可以使用本品。不要在化疗开始时使用，因为本品可能会干扰化疗方案的抗肿瘤活性。在一项试验中，对转移性乳腺癌患者接受氟尿嘧啶、多柔比星和环磷酰胺（FAC）治疗，在第一个 FAC 治疗周期开始即联用右雷佐生的有效率低于不加用右雷佐生的有效率（48%：63%），且疾病进展时间缩短。

## 心脏毒性

本品治疗也不能完全消除蒽环类药物诱导心脏毒性的风险。在治疗前和治疗期间定期监测左心室射血分数（LVEF）以便评估心脏功能。通常，如果测试结果表明心脏功能衰退与多柔比星相关，是否继续治疗应权衡利弊。只有继续治疗可为病人带来的益处大于产生不可逆心脏损害时方可应用。

## 继发恶性肿瘤

在接受本品联合化疗的儿科患者研究中已有报道继发性恶性肿瘤，如急性髓性白血病（AML）和骨髓增生异常综合征（MDS）。本品不适用于儿科患者。一些成年患者接受本品联合已知具有致癌性的抗癌药物治疗时也会产生继发性恶性肿瘤，包括 AML 和 MDS。

雷佐生是外消旋混合物，右雷佐生是雷佐生的 S（+）对映体。已有报道长期口服雷佐生患者可发生继发性恶性肿瘤，主要为急性髓性白血病。用雷佐生治疗 42-319 周，总累积剂量达 26-480g，发生 1 例 T 细胞淋巴瘤，1 例 B 细胞淋巴瘤病例，6-8 例皮肤基底细胞癌或鳞状细胞癌。

## 胚胎-胎儿毒性

当孕期妇女服用本品时，可对胎儿造成伤害。在器官形成期服用本品导致大鼠和家兔的母体毒性、胚胎毒性和致畸性的剂量明显低于临床推荐剂量。如果是在怀孕期间服用该药物，或者患者在服用该药物期间怀孕，则应告知患者药物对胎儿的潜在伤害。

需告知育龄期妇女患者在治疗期间避免怀孕并使用有效的避孕措施。

## 【孕妇及哺乳期妇女用药】

### 妊娠

当孕期妇女服用本品时，可能对胎儿造成伤害。在剂量显著低于临床推荐剂量的情况下，

服用本品可导致大鼠和家兔的母体毒性、胚胎毒性和致畸性。如果在怀孕期间服用该药物，或患者在服用该药物期间怀孕，则应告知患者药物对胎儿的潜在伤害。

### **哺乳**

目前尚不清楚右雷佐生或其代谢物是否通过乳汁分泌。因为许多药物可由母乳中排出，以及右雷佐生对哺乳期婴儿有潜在的严重不良反应，哺乳期妇女使用本品期间应停止哺乳。

### **【儿童用药】**

对儿童患者的安全性和有效性尚不明确。

### **【老年用药】**

本品的临床研究没有包括足够多的 65 岁及以上的受试者，以确定他们的反应是否与年轻的受试者不同。在总体上并未观察到上述受试者与年龄低于 65 岁的受试者在安全性和有效性方面存在差异。一般情况下，老年患者常伴有肝、肾、心功能不全等疾病，常伴随其他药物治疗。故本品剂量选择应谨慎，从低剂量开始。

### **【药物相互作用】**

在癌症患者的交叉研究中，右雷佐生 500mg/m<sup>2</sup>时，多柔比星 50mg/m<sup>2</sup>及其主要代谢物多柔比星醇的药代动力学没有显著影响。

### **【药物过量】**

在临床研究过程中没有观察到右雷佐生过量的情况，对心脏保护性试验中右雷佐生用到的最大剂量为 1000mg/m<sup>2</sup>，每周 3 次。

未在透析的癌症患者中进行右雷佐生的药代动力学研究，右雷佐生组织分布或结合量很少，大部分药物 (>40%) 以原型的形式存在于血浆中，系统未结合的药物水平大于 90%。这提示可用常规的腹膜或血液透析方法来清除右雷佐生。

尚不清楚右雷佐生的解毒剂。对怀疑右雷佐生过量患者，可采取支持疗法，以改善骨髓抑制和控制其他相关疾病。对右雷佐生过量的处理应包括控制感染、体液调节及补充必要的营养。

### **【药理毒理】**

#### **药理作用**

右雷佐生发挥心脏保护作用的机制尚不十分清楚。右雷佐生为 EDTA 的环状衍生物，可透过细胞膜。实验室研究结果显示，右雷佐生在细胞内转变为开环螯合剂，干扰铁离子介导的自由基的形成，而后者为蒽环类抗生素产生心脏毒性的部分原因。

#### **毒理研究**

### 遗传毒性

右雷佐生 Ames 试验结果阴性，体外人淋巴细胞和体内小鼠骨髓红细胞(微核试验)结果为阳性。

### 生殖毒性

重复给药毒性试验结果提示，右雷佐生有可能损伤男性患者生育力。大鼠给予右雷佐生 6 周，在剂量低至每周 30mg/kg(以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计为人用量的 1/3)时即可引起睾丸萎缩。犬给予右雷佐生 13 周，剂量低至每周 20mg/kg(以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计约与人用量相当)时即可引起睾丸萎缩。

右雷佐生在明显低于临床推荐剂量时，即可在大鼠和兔中导致母体毒性、胚胎毒性和致畸性。妊娠大鼠在器官形成期给予右雷佐生，剂量  $\geq 2\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ (以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计为人用量的 1/40)时可见母体毒性，剂量  $8\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ (以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计约为人用量的 1/10)时可见胚胎毒性和致畸作用。大鼠中的致畸作用包括肛门闭锁、小眼和无眼。在器官形成期子宫内给予右雷佐生  $8\text{mg}/\text{kg}$ ，可损伤雌性、雄性子代大鼠发育成熟后的生育力。妊娠兔在器官形成期给予右雷佐生  $5\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 或以上剂量(以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计约为人用量的 1/10)时可引起母体毒性， $20\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ (以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计为人用量的 1/2)剂量时可见胚胎毒性和致畸作用。兔中致畸作用包括骨骼畸形(如短尾、肋骨及胸骨畸形)、软组织异常(皮下、眼和心脏出血)以及胆囊和肺中叶发育不良。

### 致癌性

右雷佐生尚未进行动物长期致癌研究。美国国立癌症研究所一项研究报告称，长期给予雷佐生(外消旋混合物、右雷佐生 ICRF-187、其对映体 ICRF-186)在大鼠中有恶性肿瘤发展的相关性，在小鼠中也可能存在类似情况。

### 【药代动力学】

右雷佐生已在肝、肾功能正常的晚期肿瘤病人中进行了药代动力学的研究。右雷佐生药代动力学符合二室模型一级动力学消除。用多柔比星  $60\text{mg}/\text{m}^2$ 、右雷佐生的剂量范围 60 至  $900\text{mg}/\text{m}^2$ 和多柔比星  $50\text{mg}/\text{m}^2$ 、右雷佐生固定剂量  $500\text{mg}/\text{m}^2$ ，滴注时间 15 分钟以上。结果表明：在  $60\text{-}900\text{mg}/\text{m}^2$ 剂量范围内，右雷佐生血浆药物浓度-时间曲线下面积(AUC)与给药剂量呈线性关系。在用  $50\text{mg}/\text{m}^2$ 多柔比星之前 15-30 分钟，先静脉滴注  $500\text{mg}/\text{m}^2$ 本品 15 分钟，右雷佐生平均血浆浓度峰值为  $36.5\mu\text{g}/\text{ml}$ 。表 2 总结了右雷佐生的重要药代动力学参数。

表 2：右雷佐生：多柔比星=10：1 剂量时右雷佐生药代动力学参数平均值(%CV<sup>a</sup>)

多柔比星剂量 ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )	右雷佐生 剂量 ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )	受试者	消除半衰 期 (h)	血浆清除 率 ( $\text{L}/\text{h}/\text{m}^2$ )	肾清除率 ( $\text{L}/\text{h}/\text{m}^2$ )	<sup>b</sup> 容积分布 ( $\text{L}/\text{m}^2$ )
--------------------------------------	--	-----	---------------	---	--	--

50	500	10	2.5 (16)	7.88 (18)	3.35 (36)	22.4 (22)
60	600	5	2.1 (29)	6.25 (31)	—	22.0 (55)

a 变异系数

b 稳态分布容积

分布

经快速分布相（0.2-0.3h）后，右雷佐生在 2-4h 内达到分布平衡。给予本品 500mg/m<sup>2</sup>和多柔比星 50mg/m<sup>2</sup>后，右雷佐生的平均稳态分布容积为 22.4L/m<sup>2</sup>，其主要分布在体液中（25L/m<sup>2</sup>）。

体外实验证明右雷佐生不与血浆蛋白结合。

代谢

右雷佐生定性代谢研究证实，在人和动物的尿液中存在原形药、1 种二元酸二酰胺裂解产物及 2 种一元酸一酰胺环状产物。药代动力学研究中未检测代谢物的浓度。

排泄

右雷佐生主要由尿排泄，500mg/m<sup>2</sup>的右雷佐生有 42%由尿排泄。在右雷佐生 500mg/m<sup>2</sup>和多柔比星 50mg/m<sup>2</sup>剂量下，肾脏平均清除率为 3.35L/h/m<sup>2</sup>。

特殊人群

儿童患者

本品尚未在儿童患者中进行药代动力学研究。

肾功能不全患者

对肾功能不全的患者给予本品静脉滴注剂量 150mg/m<sup>2</sup>持续 15 分钟后，进行了右雷佐生的药代动力学研究。肾功能不全的患者对右雷佐生清除率降低。与对照组相比，中度肾功能不全（CL<sub>CR</sub> 30-50ml/min）至重度肾功能不全（CL<sub>CR</sub> <30 ml/min）患者的 AUC<sub>0-inf</sub>均值增加了两倍。模型表明，肌酐清除率 < 40ml/min 的受试者与对照组（CL<sub>CR</sub> >80 ml/min）相比，本品剂量减少 50%，即可达到等效暴露量（AUC<sub>0-inf</sub>）。

肝功能不全患者

本品尚未在肝功能不全患者中进行药代动力学研究。

#### 【贮藏】

避光，密闭，不超过 30℃保存。

#### 【包装】

中硼硅玻璃管制注射剂瓶、注射用冷冻干燥无菌粉末用卤化丁基橡胶塞（溴化）和抗生素瓶用铝塑组合盖包装，1 瓶/盒。

**【有效期】**

18 个月

**【执行标准】**

YBH00572023

**【批准文号】**

**【药品上市许可持有人】**

名 称：广东中润药物研发有限公司

注册地址：广州市黄埔区开源大道 11 号 A3 栋 601 室

邮政编码：510530

联系方式：020-37620666-876

传 真：020-31605103

网 址：<http://www.zorun.com>

**【生产企业】**

企业名称：山西普德药业有限公司

生产地址：山西省大同经济技术开发区第一医药园区

邮政编码：037010

联系方式：0352-5375422

传 真：0352-5375455

网 址：<http://www.pudepharma.com/>