

硫酸长春新碱注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

警告

该制剂应由有硫酸长春新碱注射液治疗经验的人员使用。鞘内注射硫酸长春新碱通常会导致死亡。

为了减少错误的给药途径而导致致命事件发生的可能性,应将硫酸长春新碱注射液稀释在弹性塑料容器中,并用明显的标签标明,仅供静脉内使用。

包含本产品的注射器必须贴上辅助标签,注明“仅供静脉使用-否则会导致致命。”并将抽取本产品后的注射器放入外包装中,并标明直到注射前“请勿拆开外包装”。仅用于静脉内使用-如果通过其他途径给药,则可能致命。

若发生鞘内注射硫酸长春新碱注射液,处理措施治疗见【药物过量】。

【药品名称】

通用名称:

英文名称: Vincristine Sulfate Injection

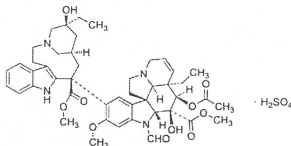
汉语拼音: Liusuan Changchunxinian Zhusheyue

【成份】

本品活性成份为硫酸长春新碱。

化学名称: 甲基(3 α R,4R,5S,5 α R,10bR,13 α R)-4-(乙酰氧基)-3 α -乙基-9-[(5S,7R,9S)-5-乙基-5-羧基-9-甲氧基羰基]-1,4,5,6,7,8,9,10-八氢-2H-3,7-亚甲基氮杂环十一醇[5,4-b]吡啶-9 β -基]-6-甲酰基-S-羧基-8-甲氧基-3 α ,4,5,6,11,12,13 α -八氢-1H-中氮萜醇[8,1-cd]咪唑-5-羧化物硫酸盐。

化学结构式:

分子式: $C_{54}H_{72}N_{10}O_{16} \cdot H_2SO_4$

分子量: 923.04

辅料: 甘露醇、注射用水、硫酸和氢氧化钠调节pH。

【性状】

本品为无色的澄明液体。

【适应症】

本品适用于治疗急性白血病、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤,也用于乳腺癌、支气管肺癌、软组织肉瘤、神经母细胞瘤等。

【规格】

1ml:1mg

【用法用量】

该药仅供静脉用药,其他给药途径会致命,应在塑料容器中稀释硫酸长春新碱注射液并标注仅供静脉用药。

神经毒性剂量与剂量有关。在计算剂量和使用风险时必须格外小心。硫酸长春新碱注射液过量使用可能会导致非常严重或致命的后果。

成人常用量: 静脉注射, 按体表面积1~1.4mg/m², 或按体重一次0.02-0.04mg/kg, 一次量不超过2mg, 每周一次, 一个疗程总量20mg。

儿童常用量: 静脉注射, 按体重一次0.05-0.075mg/kg, 每周一次。

使用时特别注意剂量的准确性, 使用时请勿在小瓶中加入其它溶液将硫酸长春新碱注射液全部转移。正确方式为将硫酸长春新碱注射液用干燥的注射器准确移取所需剂量, 请勿在小瓶中添加多余的液体以尝试完全清空小瓶。

输液的制备

用0.9%氯化钠注射液将硫酸长春新碱注射液稀释成浓度为0.0015mg/ml-0.08mg/ml的溶液。在25°C正常光照条件下8h内稳定, 遮光条件下24h内稳定。

注射的准备

在注射硫酸长春新碱注射液之前, 正确放置静脉针头或导管。硫酸长春新碱注射液必须通过完全进入静脉的注射针头或导管进行给药。给药过程中注意不要发生渗漏或肿胀。硫酸长春新碱注射液静脉滴注期间, 泄漏到周围组织可能会引起强烈刺激。如果发生外渗, 应立即中止给药, 将剩余剂量部分通过另一条静脉滴注。局部注射透明质酸酶和对渗漏周围热敷有助于药物分散, 可最大程度地减少不适感和引起蜂窝织炎的可能性。

可以将溶液直接注射到静脉中, 也可通过静脉输液管给药。

在给药前应目视检查药液是否有颗粒物和变色, 如有, 应弃用。

接受放射治疗的患者

硫酸长春新碱注射液, 肝脏接受放射治疗的患者不得使用。当硫酸长春新碱注射液与L-天冬酰胺注射液联合使用时, 应在给药前12至24小时给予酶制剂, 以最大程度地降低硫酸长春新碱的毒性。硫酸长春新碱注射前使用L-天冬酰胺可能会降低硫酸长春新碱的肝清除率。

【不良反应】

在使用本品之前, 患者和/或其父母/监护人, 应被告知出现不适症状的可能性。

一般而言, 不良反应是可逆的, 并且与剂量有关。最常见的不良反应是脱发; 剂量限制性不良反应为神经肌肉系统不良反应。

当采用每周单剂量治疗时, 发生的不良反应有白细胞减少、神经炎症状和便秘, 但持续时间一般较短(即不超过7天)。降低剂量后, 这些反应可能会减轻或消失。当计算好的剂量分成数次给药时, 以上不良反应的严重程度可能会加重。其它不良反应, 如脱发、感觉减退、感觉异常、步行困难、步态不稳、深部腱反射消失以及肌肉萎缩等可能会在治疗期间持续出现。全身性感觉运动功能异常可能是进行性的, 可能随着持续的治疗变得更为严重。尽管这些症状大多可在停止治疗大约6周后消失, 但在某些患者中, 神经肌肉的异常可能会持续更长时间。在维持治疗期间, 可能会再次长出毛发。

以下是曾报道过的不良反应:

过敏反应——在接受长春新碱作为多个药物联合化疗成分之一时, 曾报告罕见的过敏反应病例, 如过敏、皮疹以及水肿等与长春新碱治疗有关的短暂性的症状。

胃肠道系统——曾发生过便秘、腹部疼痛、体重减轻、恶心、呕吐、口腔溃疡、腹泻、麻痹性肠梗阻、肠坏死和/或穿孔, 以及食欲缺乏。便秘可能表现为升结肠阻塞, 检查时发现直肠是空的。腹部绞痛合并直肠排空, 可能会误导医生诊断, 此时应观察腹部是否平坦以帮助判断。所有的病例都能对大剂量灌肠剂和缓泻剂产生应答。建议对所有接受硫酸长春新碱的患者, 进行常规的预防便秘措施。

可能会发生麻痹性肠梗阻(类似于“急腹症”), 特别是在年龄较小的儿童患者中。暂时停用硫酸长春新碱并进行对症治疗后, 肠梗阻可能自行缓解。

生殖泌尿系统——因为膀胱张力减退, 可能会发生多尿、排尿困难和尿滞留。如有可能, 在硫酸长春新碱给药后的前几日内, 应当停用已知能够导致尿滞留的其他药物(特别是在老年患者中)。

心血管系统——曾发生高血压和低压。当给药之前接受过纵膈放射的患者, 包括硫酸长春新碱的联合化疗时, 曾引起冠状动脉疾病和心肌梗死。未能确定因果关系。

神经系统——神经肌肉不良反应常见。开始时, 仅发生感觉损害以及感觉异常。继续治疗, 可能会发生神经炎疼痛, 继而发生运动困难。没有任何报告表明药物能逆转硫酸长春新碱治疗引起的神经肌肉症状。

继续治疗则会有深部腱反射消失、脚下垂、运动失调和瘫痪。可能会在没有任何运动损伤的情况下, 发生脑神经症状, 包括单瘫和/或脑运动神经控制的肌肉麻痹; 最经常受累的是眼外和喉头肌肉。曾有颌痛、胸痛、腮腺痛、骨痛、背痛、手痛和重症肌无力的报告; 这些部位的疼痛可能是严重的。在少数接受硫酸长春新碱治疗的患者中, 报告了抽搐, 往往伴随着高血压。在儿童患者中报告了几例抽搐后发生昏迷。曾有短暂的皮肤性首视神经萎缩性失明的报告。

呼吸系统——曾有报道使用长春新碱后, 出现气短和严重的支气管痉挛。当长春新碱与丝裂霉素C合用时, 最常报告这些反应, 需要进行积极的治疗, 特别是在原有肺功能不全的情况下。这些不良事件可能是在长春新碱注射后几分钟到几小时内发生的, 可以持续到丝裂霉素给药后2周。有可能发生需要长期治疗的进行性呼吸困难, 不得再给予硫酸长春新碱。

内分泌系统——在接受硫酸长春新碱治疗的患者中, 观察到抗利尿激素分泌异常引起相关症状的罕见报告。这一症状的特点是, 在出现低钠血症的同时, 具有高尿钠排泄; 没有肾或肾上腺疾病、低血压、脱水、氮质血症和临床水肿。通过减少体液, 低钠血症和钠由肾脏丢失可以得到改善。

血液系统学——硫酸长春新碱对血小板或红细胞没有表现出持续或严重的影响。严重的骨髓抑制一般不是主要的剂量限制性事件。然而, 曾报告贫血、白细胞减少和血小板减少。在开始硫酸长春新碱治疗时出现的血小板减少, 有可能在出现骨髓抑制之前即得到改善。

皮肤——曾有脱发和皮疹的报告。

其他——曾发生发冷和疼痛。

【禁忌】

本品不能作肌肉、皮下或鞘内注射。

硫酸长春新碱注射液不得用于脱髓鞘型进行性神经性肌肉萎缩(Charcot-Marie-Tooth)综合征患者。

【注意事项】

一般注意事项

全身性——在抗肿瘤药物给药后可能发生的急性尿酸性肾病, 在硫酸长春新碱中也有报告。如果出现了白细胞减少或复杂感染, 需要慎重考虑下一剂量的硫酸长春新碱给药。

如果诊断为中枢神经系统白血病, 可能需要其他药物, 因为似乎并没有足够的硫酸长春新碱能够通过血脑屏障。

接受硫酸长春新碱合并其他已知具有致高性的抗癌药进行联合化疗的患者会发生继发性肿瘤。硫酸长春新碱对于造成这一发生的作用尚不明确。

如果硫酸长春新碱给予原先就存在神经肌肉疾病的患者, 或是同时使用了其他可能具有神经毒性的药物, 应当注意剂量和神经系统的副作用。

注意观察心率、肠鸣音及肌腱反射(等)。用药过程中, 出现严重四肢麻木、膝反射消失、麻痹性肠梗阻、腹痛、心动过速、脑神经麻痹、白细胞过低、肝功能损害, 应停药或减量。

长春新碱生物碱给药后, 可发生气短和严重的支气管痉挛。当长春新碱与丝裂霉素C合用时, 最常见这些反应, 需要进行积极的治疗, 特别是在原

有肺功能不全的情况下。这些不良事件可能是在长春花生物碱注射后几分钟到几小时内发生的，可以持续到丝裂霉素给药后2周。有可能发生需要长期治疗的进行性呼吸困难，此时不得再给予硫酸长春新碱。

小心避免临床使用浓度的长春新碱溅到眼睛。如果意外污染眼睛，可能会导致严重的刺激（或是在压力下给予该药，甚至会发生角膜溃疡）。应立即用生理盐水彻底冲洗眼睛，以后应用地塞米松眼膏保护。

注射时药液漏至血管外，应立即停止注射，以氯化钠注射液稀释局部，或以1%普鲁卡因注射液局封，温湿敷或冷敷，发生皮肤破溃后按溃疡处理。

实验室检查——因为剂量限制性临床毒性表现为神经毒性，因此必须进行临床评价（例如病史，体格检查）考察剂量调整的必要性。硫酸长春新碱给药后，有些患者的白细胞计数或血小板计数可能会降低，尤其是在以往治疗或疾病本身会降低骨髓功能时。因此，在每次剂量给药前，必须进行全面的血细胞计数。在急性白血病的诱导缓解过程中，可能会发生血清尿酸的急性升高；因此，在治疗的前3-4周需要经常测定尿酸水平，或采取适当的措施避免尿酸性肾病。应向进行这些试验的实验室的正常值范围。用药期间应定期检查肝、肾功能。对于直接血清胆红素值高于3mg/100mL的患者，建议将硫酸长春新碱的剂量降低50%。

硫酸长春新碱不得给予通过端口（包括肝脏）接受放疗的患者。当硫酸长春新碱联合左旋门冬酰胺酶进行治疗时，硫酸长春新碱应在给药前12-24小时给药，从而减少毒性；左旋门冬酰胺酶在硫酸长春新碱之前给药，可能会减少肝脏对硫酸门冬酰胺酶的清除。

下列情况应慎用：有痛风病史、肝功能损害、感染、白细胞减少、神经肌肉疾病、有尿酸盐性肾结石病史、近期使用过放射治疗或抗癌药治疗的患者。

注入静脉时避免日光直接照射。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

硫酸长春新碱给予妊娠妇女，可能会导致胎儿危害。动物研究中观察到硫酸长春新碱导致胚胎畸形或死亡（见【药理毒理】）。尚未在妊娠妇女中进行充分的、良好对照的研究。如果在妊娠期间使用该药物，或者患者在接受该药物治疗期间怀孕，应使其获悉可能对胎儿造成的危害。建议具有生育能力的女性避免受孕。

尚不知道该药物是否在人类乳汁中分泌。因为许多药物可以在人类乳汁中分泌，以及哺乳的婴儿可能因为硫酸长春新碱而发生严重不良反应，应当权衡药物对母亲的重要性和对胎儿的损害，决定是否停止哺乳或是停止给药。

尚未在人类中对硫酸长春新碱单药治疗恶性肿瘤后的生殖力进行研究。接受包括硫酸长春新碱在内多药化疗的男性和女性患者中，分别有临床报告表明在青春期的患者中会发生精子缺乏和闭经。有些患者能在化疗结束后数月恢复，但并不是所有患者。如果相同的治疗给予青春前期患者，男性和女性分别发生永久性的精子缺乏或闭经的可能性不大。

【儿童用药】

2岁以下儿童的周围神经的髓鞘形成尚不健全，应慎用。

【老年用药】

尚无本品用于65岁以上患者的临床研究资料。

【药物相互作用】

1.唑咯系列抗真菌剂（伊曲康唑）可增加肌肉神经系统的副作用。如发现副作用，应进行减量、暂停或停药等适当处理。伊曲康唑有阻碍肝细胞色素P450 3A的作用，长春新碱通过肝细胞色素P450 3A代谢，合用可使长春新碱代谢受抑制。

2.同时口服或静脉给予茶妥英和含硫酸长春新碱的抗肿瘤药物的合并化疗治疗，据报告会降低抗癌药物的血液浓度，以及增加发作风险。应根据一系列血液水平监测，进行剂量调整。硫酸长春新碱在这项相互作用中起的作用并不明确。相互作用可能会引起茶妥英吸收的减少，以及代谢和清除率的升高。

3.与含铂的抗恶性肿瘤剂合用，可能增强第8对脑神经障碍。

4.与L-天冬酰胺酶合用，可能增强神经系统及血液系统的障碍。为将毒性控制到最小，可将硫酸长春新碱在L-天冬酰胺酶给药前12-24小时以前使用。

5.本品可阻止甲氨蝶呤从细胞内渗出，提高后者的细胞内浓度，故常先注射本品，再用甲氨蝶呤。

6.与异烟肼、脊髓放射治疗合用可加重神经系统毒性。

【药物过量】

使用硫酸长春新碱注射后的副作用与剂量有关。在13岁以下的小儿患者中，硫酸长春新碱的给药剂量是推荐治疗剂量的10倍时，曾发生死亡。在这个年龄组中，3-4mg/m²剂量给药后，该组患者可能出现严重症状。单次使用3mg/m²或更高剂量的成年人，预计会出现严重不良反应（见【不良反应】）。因此，在给予高于推荐剂量的剂量后，可以预期患者会出现更严重的副作用。支持性治疗应当包括：（1）预防因利尿激素分泌不当综合征而引起的副作用（预防性治疗将包括限制液体摄入，并可能使用影响亨利环和远端小管功能的利尿剂）；（2）服用抗惊厥药；（3）使用灌肠剂或导泻剂预防肠梗阻（在某些情况下，可能需要对胃肠道减压）；（4）监测心血管系统；（5）确定每日血球计数，以指导输血要求。

已经观察到亚叶酸对给予致命剂量硫酸长春新碱的正常小鼠具有保护作用（Cancer Res 1963; 23: 1390）。个别病例报告表明，亚叶酸可能有助于治疗过量使用硫酸长春新碱的病人。建议每3小时静脉注射100mg亚叶酸，持续24小时，然后每6小时静脉注射一次，至少48小时。从理论上（基于药代动力学数据），硫酸长春新碱的组织水平至少持续72小时保持明显升高。用亚叶酸处理并不能排除上述支持性治疗的必要性。

大部分静脉注射长春新碱与组织快速结合后通过胆汁排泄（见【临床药理学】）。由于透析液中仅出现极少量的药物，因此对于过量用药，血液透析不起作用。如果患者肝病严重到胆汁分泌减少时，预期会出现更严重的副作用。

肠外使用长春新碱能增加粪便排泄，已在用消胆胺给药的狗中得到证实。没有关于使用消胆胺作为解毒剂的临床资料。

尚未公开口服长春新碱的临床数据。如果发生口服摄入，则应将胃排空。排空后应口服活性炭和导泻剂。

鞘内注射硫酸长春新碱后，对患者的治疗应立即清除脊髓液，并用乳酸林格氏液以及其他溶液冲洗，但并不能阻止麻痹性上升和死亡。在一种情况下，鞘内注射后立即开始的下列治疗可阻止成人进行性麻痹：

- 1、通过腹部通道清除尽可能多的脊髓液。
- 2、蛛网膜下腔用乳酸林格氏液冲洗，该溶液通过导管以150ml/h的速度连续注入一大侧脑室。通过腹部通道排出液体。
- 3、一旦获得新鲜的冷冻血浆，就将新鲜的冷冻血浆25ml（稀释于1L乳酸林格氏液之中）以75ml/h的速率通过脑室导管注入，并通过腰部通路清除。调节输注速率以保持脊髓液中蛋白质水平为150mg/dL。
- 4、在24小时内静脉内给予10g谷氨酰胺，然后每天口服3次500mg，持续1个月或直到神经功能障碍稳定。谷氨酰胺在该治疗中的作用尚不确定，可能不是必需的。

【临床药理】

硫酸长春新碱的作用机理仍在研究中（见【药理毒理】）。

据报道，硫酸长春新碱成功治疗的患者出现了中枢神经系统白血病。这表明长春新碱很难渗透到脑脊液或中长春新碱很难透过血脑屏障。

癌症患者的药代动力学研究表明，快速静脉注射后，血清会出现三种半衰期模型。初始、中间和最终半衰期分别为5分钟，2.3小时和85小时。而人的终末半衰期通常是19-155小时。肝脏是人类和动物的主要代谢器官。长春花生物碱的代谢是由CYP 3A亚家族中的肝细胞色素P450同工酶介导的。肝功能不全的患者或正在服用这些同工酶强效抑制剂的患者，该代谢途径可能会受损（见【注意事项】）。硫酸长春新碱注射剂量约80%出现在粪便中，尿液中发现10%至20%。注射后15-30分钟，超过90%的药物从血液分布到组织中，与组织紧密结合，但并非不可逆地结合。

当前癌症联合化疗涉及同时使用多种药物。通常，所用的每种化疗药物都具有独特的毒性和作用机理，因此可以在没有毒性叠加的情况下进行增强治疗。单药治疗几乎不可能获得同样的效果。因此，用于硫酸长春新碱无明显的骨髓抑制作用（建议剂量）和独特的临床毒性作用（神经毒性）硫酸长春新碱常被选为联合化疗的一部分。当用于联合治疗时，可能会增加毒性，见【用法用量】。

【用法用量】

【药理毒理】

药理作用

硫酸长春新碱的作用机理仍在研究中。硫酸长春新碱的作用机制可能与抑制有丝分裂纺锤体微管的形成，使有丝分裂停止于中期有关。

毒理研究

遗传毒性：在体内或体外研究中均未观察到硫酸长春新碱具有致突变性。

生殖毒性：妊娠小鼠和仓鼠多剂量给予硫酸长春新碱可引起23%-85%的胚胎吸收，存活胚胎亦可见致畸性。5只猴于妊娠期第27天至34天给予硫酸长春新碱，结果显示，其中2个存活胚胎出现明显的致畸性，其余3个胚胎未见异常。硫酸长春新碱在几种不同的动物种属中，在对母体无毒剂量下可引起胚胎致畸性及胚胎死亡。

致癌性：在一项存在局限性的试验中，大鼠和小鼠腹腔注射给予硫酸长春新碱，未见致癌性。

【贮藏】

遮光，2-8℃密闭保存。

【包装】

中性硼硅玻璃管制注射剂和注射液用聚羧基四氧乙烷/六氧丙烷的共聚物膜氮化丁基橡胶塞包装。

1瓶/盒。

【有效期】

24个月

【执行标准】

YBH01882023

【批准文号】

国药准字H20233225

【上市许可持有人】

企业名称：合肥亿帆生物制药有限公司

注册地址：安徽省合肥市经开区文山路与繁华大道交口

邮政编码：230601

联系方式：0551-66100201

【生产企业】

企业名称：合肥亿帆生物制药有限公司

生产地址：安徽省合肥市经开区文山路与繁华大道交口

邮政编码：230601

联系方式：0551-66100201