

## 盖诺软胶囊（酒石酸长春瑞滨软胶囊）



### 【药品名称】

通用名称：酒石酸长春瑞滨软胶囊

商品名称：盖诺

英文名称：Vinorelbine Tartrate Capsules

汉语拼音：Jiushisuan Changchunruibin Ruanjiaonang

### 【成份】

本品主要成份为酒石酸长春瑞滨。

化学名称：3',4'-二去氢-4'-去氧-8'-去甲长春花碱二酒石酸盐。

分子式： $C_{45}H_{54}N_{4}O_8 \cdot 2C_4H_6O_6$

分子量：1079.12

### 【性状】

本品软胶囊，内容物为无色或淡黄色澄明粘稠液体。

### 【适应症】

本品可用于 IIIB~IV 期非小细胞肺癌，伴肺外转移，且不能耐受静脉给药的患者。

### 【规格】

20mg（按长春瑞滨计）

### 【用法用量】

酒石酸长春瑞滨软胶囊仅适用于口服。酒石酸长春瑞滨软胶囊须用水送服，禁止咀嚼或吮吸胶囊。建议在用餐时，同时服用胶囊。

单药治疗推荐治疗方案如下：

前三个疗程的用药：用药量为体表面积  $60\text{mg}/\text{m}^2$ ，应每周一次服用。

三个疗程以后的用药：在三个疗程用药之后，建议将酒石酸长春瑞滨软胶囊的剂量增至  $80\text{mg}/\text{m}^2$ ，每星期一次服用，但前三次应用  $60\text{mg}/\text{m}^2$  剂量时，嗜中性粒细

胞若曾有一次低于 500/mm<sup>3</sup> 或不止一次低至 500~1000/mm<sup>3</sup> 间的病人仍用 60mg/m<sup>2</sup> 剂量。

前三个疗程使用 60mg/m <sup>2</sup> /周药量时 嗜中性粒细胞数量	第四个疗程的建议用药量 (mg/m <sup>2</sup> /周)
> 1000	80
> 或=500 和 < 1000 (一次发作)	80
> 或=500 和 < 1000 (两次发作)	60
< 500	60

在使用 80mg/m<sup>2</sup> 的剂量期间，如果病人的嗜中性粒细胞数量出现低于 500/mm<sup>3</sup> 以下的情况或者多次在 500~1000/mm<sup>3</sup> 之间，须推迟用药直到嗜中性粒细胞数量恢复正常，再用本药，并且将剂量由 80 mg/m<sup>2</sup>/周减少至 60 mg/m<sup>2</sup>/周。

从第四个疗程起，开始使用 80mg/m <sup>2</sup> /周药量时 嗜中性粒细胞数量	下一个疗程的建议用药量 (mg/m <sup>2</sup> /周)
> 1000	80
> 或=500 和 < 1000 (一次发作)	80
> 或=500 和 < 1000 (两次发作)	60
< 500	60

将剂量降至 60mg/m<sup>2</sup> 之后，如果连续三个疗程患者的嗜中性粒细胞数量不低于 500/mm<sup>3</sup> 或者也未见到不止一次在 500~1000/mm<sup>3</sup> 之间，可以将每疗程的用药量重新由 60mg/m<sup>2</sup> 增加至 80 mg/m<sup>2</sup>。

如果嗜中性粒细胞数量低于 1500/mm<sup>3</sup> 而且血小板数在 75000 至 100000/mm<sup>3</sup> 之间，须推迟治疗，直到各项指标恢复正常以后。对患者进行密切观察：参看注意事项/使用须知一栏。

下表根据不同的体表面积规定所需剂量：

	60mg/m <sup>2</sup>	80mg/m <sup>2</sup>
体表面积 (m <sup>2</sup> )	剂量 (mg)	剂量 (mg)
0.95 至 1.0	60	80
1.05 至 1.14	70	90
1.15 至 1.24	70	100
1.25 至 1.34	80	100
1.35 至 1.44	80	110
1.45 至 1.54	90	120
1.55 至 1.64	100	130
1.65 至 1.74	100	140
1.75 至 1.84	110	140
1.85 至 1.94	110	150
等于 1.95	120	160

即使患者的体表面积超过了 2 m<sup>2</sup>，最高用药量也不得超过 160 mg 每星期。  
临床使用中还没有发现老年患者和中青年患者的治疗反应有何不同，但不排除某一些老年患者显得更为敏感，对药物反应更大。

儿童对本药品的适应能力及疗效尚未有研究结果。

对于危重病人剂量的调整：参看注意事项 / 使用须知一栏。

联合用药治疗方案：

在 58 例中国患者中进行的临床研究考察了酒石酸长春瑞滨软胶囊与顺铂联用治疗 IIIB~IV 期非小细胞型肺癌的疗效。酒石酸长春瑞滨软胶囊 60mg / m<sup>2</sup>d1、d8，饭前口服，顺铂 80 mg / m<sup>2</sup> / (3d)d1-3，常规水化。每三周重复。

58 例患者，第二周期结束时 PR11 例、SD34 例、PD13 例，有效率为 18.97%；继续用药至三周期结束时 PR13 例、SD32 例，有效率为 22.41%。

患者非血液学毒性不良反应主要为恶心、呕吐、食欲不振、腹泻、便秘、脱发、周围神经炎等，其中，III~IV 期恶心、呕吐、食欲不振的发生率试验组分别为 11.11%、7.94% 和 7.94%；

患者血液学毒性为重度的白细胞和粒细胞的减少，WBC 下降的发生率 52.38%，重度发生率分别为 14.29%；ANC 下降的发生率为 52.38%，重度发生率分别为 22.22%；Hb 下降的发生率为 46.03%，重度发生率为 1.59%；BPC 下降的发生率为 17.46%，重度发生率为 0；另外，治疗过程中发生 I~II ALT 升高 2 例、I~II BUN 升高 1 例，未处理一周后恢复正常。

有关酒石酸长春瑞滨软胶囊联合用药方案尚需进一步探索。

#### 【不良反应】

本药的副作用的统计来自 138 位病人的（其中 76 位患非小细胞支气管癌症，62 位患乳腺癌）临床研究（前三个疗程使用 60mg/m<sup>2</sup> 每周的剂量，接下来的疗程使用 80mg/m<sup>2</sup> 每周的剂量）而得出的结论。

造血系统：限制性毒性为嗜中性白细胞减少症。18.8% 的患者达到了三级嗜中性白细胞减少症（嗜中性粒细胞数量在 500~1000/mm<sup>3</sup> 之间）。23.2% 的患者到达

了四级嗜中性白细胞减少症（嗜中性粒细胞数量低于 500/mm<sup>3</sup>），其中 3% 的患者出现了 38℃ 以上的高烧现象。15.9% 的患者出现了感染，但其中只有 5.8% 的患者感染较严重。

贫血是常见的，但通常只是轻度或中度贫血（72.5% 的患者表现出一级或二级贫血症）。

血小板减少症也有发现，但少有严重的状况（8% 的患者表现出一级或二级的血小板减少症）。

肠胃系统：一些副反应出现在消化系统。主要是以下现象：恶心（一级或二级：71%；三级：8.1%；四级：0.6%），呕吐（一级或二级：55.8%；三级：4.3%；四级：2.9%），腹泻（一级或二级：44.2%；三级：2.9%；四级：2.2%），以及食欲减退（一级或二级：29.7%；三级：6.5%；四级：1.5%）。在这些不良反应中，程度严重的情况比较少见。

预防性治疗如胃复安（metoclopramide）可以用来减少呕吐的次数。

8.7% 的患者服药后出现了轻度或中度的口腔炎（一级或二级）。

周围和中枢神经系统：周围神经毒性反应：神经毒性一般限于深腱反射降低（8% 的患者达到了一级或二级），程度严重的情况比较少见。仅有一位患者出现了部分可逆性的三级的运动性共济失调。

消化道自主神经系统：9.4% 的患者出现神经源性便秘（一级或二级：9.8%），极少的患者发展成为麻痹性肠梗阻（1.4%）。

曾有报道发生致命后果的麻痹性肠梗阻。因此曾经有便秘史和那些同时接受吗啡或类吗啡药品的患者应适当配一些泻药。

皮肤：25.4% 的患者发生脱发，多为轻度（一级或二级：24%；三级：1.4%）。

其他副作用：接受酒石酸长春瑞滨软胶囊治疗的患者同样可能出现以下不良反应：

疲劳，发热，关节痛，特别会出现下颌骨痛，肌痛，胸部疼痛和肿瘤部位疼痛。此外，口服长春瑞滨就和用其他长春花生物碱类药品类似，以下的不良作用也不能完全被排除：

心血管系统：偶见缺血性心脏病（心绞痛，心肌梗塞或心电图短暂改变）（参看注意事项/使用须知一栏）

肝脏：肝脏酶有短暂升高的迹象，但没有临床症状。

呼吸系统：和其他长春花生物碱类药品一样，静脉用酒石酸长春瑞滨可能引发呼吸困难，支气管痉挛，少数发展为间质性肺炎的情况，这种情况尤易见于使用酒石酸长春瑞滨注射剂并用丝裂霉素联合治疗的患者。

皮肤：长春花生物碱类药品偶导致全身皮肤不良反应。

### 【禁忌】

绝对禁忌：

对酒石酸长春瑞滨或其他长春花生物碱过敏的病人

消化系统有严重病变影响药物吸收的病人

曾经外科广泛切除过胃或者小肠的病人

与肿瘤无关的肝功能严重不全的病人

在妊娠及哺乳期的病人

黄热病疫苗（参看药物相互作用一栏）

二苯乙内酰脲，用作抗惊厥和抗癫痫的药（参看药物相互作用一栏）

相对禁忌：

减毒的活性疫苗

伊曲康唑

### 【注意事项】

酒石酸长春瑞滨软胶囊须在对化疗有丰富经验的合格医师的指导下使用。

若患者不慎咀嚼或吮吸了酒石酸长春瑞滨软胶囊，立即用清水漱口。如若可能，最好使用生理盐水漱口。

酒石酸长春瑞滨软胶囊表面融化或破损，里面的刺激性液体流出，接触到皮肤，口腔粘膜或眼睛，会产生有害作用。所以表面被损坏的胶囊不能再被服用，须交与药师或医生用适当的方法将被损坏胶囊销毁。如果不慎接触到，须立即用清水冲洗接触部位。如若可能，最好使用生理盐水冲洗。

如果在服药的几个小时之后出现呕吐现象，须停止使用正在使用的剂量。灭吐灵，胃复安（metoclopramide）之类的药品可以用来减轻呕吐症状。

如果嗜中性粒细胞数量低于  $1500/\text{mm}^3$  而且血小板数在  $75000$  至  $100000/\text{mm}^3$  之间，须推迟治疗，直到各项指标恢复正常以后。对患者进行密切观察：参看用药剂量/服用方法一栏。

关于从第四疗程起将用药量从  $60\text{mg}/\text{m}^2$  增加至  $80\text{mg}/\text{m}^2$  每星期的情况：参看用药剂量/服用方法一栏。

在使用  $80\text{mg}/\text{m}^2$  的剂量期间，如果病人的嗜中性粒细胞数量低于  $500/\text{mm}^3$  以下或者不止一次在  $500\sim 1000/\text{mm}^3$  之间，不仅要推迟用药直到嗜中性粒细胞数量恢复正常，并且要将剂量由  $80\text{mg}/\text{m}^2$  减少至  $60\text{mg}/\text{m}^2$  每星期。在以后的治疗中，也可能将剂量重新由  $60\text{mg}/\text{m}^2$  增至  $80\text{mg}/\text{m}^2$  每星期：有关情况参看用药剂量/服用方法一栏。

在临床试验期间，治疗开始就使用了  $80\text{mg}/\text{m}^2$  的大剂量，导致部分患者出现嗜中性白血球极度低下。所以建议在治疗初始阶段使用  $60\text{mg}/\text{m}^2$  的剂量。在身体可以适应的情况下，再增至  $80$  毫克每平方米每星期。

如体内出现感染的症状或体征，应立即进行全面检查。

使用须知

用药期间应密切观察血象变化，每次用药前均应检测血红蛋白、白细胞、嗜中性粒细胞和血小板计数。

有心脏血供不足的患者慎用。（参看副作用一栏）

对肝功能或肾功能不全的患者如何减量使用酒石酸长春瑞滨软胶囊尚不清楚。

既然长春瑞滨只有很小的一部分是通过肾脏系统排泄，那么从药物代谢的角度来说，对肾功能不全的患者减少酒石酸长春瑞滨软胶囊的使用剂量并无必要。

放射包括肝脏的病人不应同时服用酒石酸长春瑞滨软胶囊。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠及哺乳期的患者禁止服用酒石酸长春瑞滨软胶囊（参看禁忌症一栏）。

### 【儿童用药】

儿童对本品的适应能力及疗效尚未有研究结果。

### 【老年用药】

临床使用中还没有发现老年患者和中青年患者的治疗反应有何不同，但不排除某些老年患者显得更为敏感，对药物反应更大。

### 【药物相互作用】

将酒石酸长春瑞滨软胶囊与有骨髓毒性的药物共同使用会产生骨髓抑制。



细胞色素 P450 的异构体 CYP 3A4 与酒石酸长春瑞滨的代谢有关。酒石酸长春瑞滨若和此酶的诱导剂或抑制剂合用，如洛赛克 LOSEC（OMEPRAZOLE）和氟西汀（fluoxetine）合用，会影响到药物代谢。

适用于所有的细胞毒药物：因为肿瘤疾病导致形成血栓的风险增大，常配合抗凝药的治疗，但肿瘤病人的血凝状态经常在变化，再加上口服抗凝药和抗癌治疗的影响，因此采用抗凝治疗的病人必须增加 INR（INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO）的频率。

禁忌情况：

1 苯妥英钠（可预防抗癌药所引起的抽搐），但阿霉素、柔红霉素、卡铂、顺铂、卡氮芥、长春新碱、博米霉素、甲氨蝶呤会减少苯妥英钠的胃肠道吸收而引起抽搐。

1 抗黄热病疫苗：可引起致命的全身性疫苗疾病。

相对禁忌：

1 减毒的活性疫苗（除了抗黄热病疫苗）：有引起可能致命的疫苗疾病的风险，此风险主要见于原来疾病已造成免疫抑制的病人。如果可能，尽量使用非活性疫苗（急性脊髓灰白质炎）。

特别谨慎注意：

1 苯妥英钠（化疗前已用），如化疗药给予阿霉素、柔红霉素、卡铂、顺铂、卡氮芥、长春新碱、博米霉素、甲氨蝶呤：这些药可减少苯妥英钠胃肠道吸收引起抽搐。可以间歇地配合使用苯（并）二氮（镇静药）防止抽搐。

必须注意：

1 环孢菌素（在用阿霉素、依托泊苷时）：可引起极度免疫系统抑制并伴有淋巴细胞增加。

1 他克莫司（从环孢菌素推断得出的结论）：导致极度免疫系统衰竭并伴有淋巴扩散的危险。

关于长春花生物碱的特别提示：

劝诫情况（相对禁忌）：

1 伊曲康唑：由于肝脏代谢减退，增加了抗有丝分裂药物的神经毒性。

必须注意：

1 丝裂霉素 C：丝裂霉素和长春花生物碱引起的肺部毒性有增加的风险。

营养与药物的相互作用：

长春瑞滨的药效不受同时进行的食物消化的影响。

### 【药物过量】

人体试验：酒石酸长春瑞滨软胶囊过量使用的情况没有记载。然而，酒石酸长春瑞滨软胶囊的大剂量使用可能会诱发骨髓再生障碍，并可能伴有感染性综合症或麻痹性肠梗阻。

在过量使用的情况下所能采取的措施：总的来说，可以采用的手段也就是输血以及给予全身支持，生血因子或抗生素可由医生自行决定。目前还没有发现酒石酸长春瑞滨软胶囊的过量使用的解毒剂。

### 【药理毒理】

药理作用：

本药是一种半合成的长春花生物碱，是一种周期特异性抗癌药。作用与长春新碱相似，主要通过与微管蛋白结合，使细胞在有丝分裂过程中微管形成障碍；在高浓度时尚可阻断细胞从 G2 期进入 M 期。本药除了作用于有丝分裂的微管以外，

也作用于轴突微管，故可引起神经毒性。

毒理研究：

遗传毒性：动物试验显示本品可导致非整数倍数和多倍数染色体的现象。

致癌性：尚不清楚，未见明确的动物研究结果。

生殖毒性：大鼠试验结果显示，本品可导致胚胎死亡或畸形。本品静脉给药 0.26mg / kg，每 3 天 1 次，大鼠未见明显毒性发生；剂量为 1 mg / kg，后代动物出生后至第七周出现体重增长缓慢。

动物的药物过量反应：动物过量用药出现毛发脱落，行为举止异常，体重下降、肺脏损伤和不同程度的骨髓再造障碍。

耐受性：犬以最大剂量给药，未显示对血液动力学有影响，仅出现了少量紊乱，与其它长春碱类药物反应一致。灵长类动物连续用药 39 周，未发现对心血管系统有影响。

#### 【药代动力学】

口服酒石酸长春瑞滨软胶囊 80 毫克每平方米之后，药品被迅速吸收，血清峰浓度于 1.5 至 3 小时 (T<sub>max</sub>) 后到达，峰值 (C<sub>max</sub>) 大约为 130ng / ml。绝对生物利用度为 40%，同时进食不会影响到长春瑞滨的药效。口服长春瑞滨 60 毫克每平方米或 80 毫克每平方米可以和静脉注射 25 毫克 每平方米或 30 毫克每平方米的长春瑞滨达到相同的血浓度。口服后个体间血浓度差异的程度与静脉给药相同。剂量提高后血浓度相应提高。血清蛋白的结合率较低，为 13.5%；但是，长春瑞滨和血细胞的结合率很高，特别是和血小板，达到了 78%。

长春瑞滨广泛地分布于各器官组织中，平衡后的分布容积很高。静脉注射后达到 11~21.1 / kg，提示组织摄取是高的。

通过肺部手术时组织切片检测，肺部组织与血浆的浓度比例高于 300，提示长春瑞滨在肺部组织里的渗透力很强。

长春瑞滨血浆的清除半衰期约为 35 至 40 小时。

口服酒石酸长春瑞滨软胶囊主要通过胆汁排泄，少量随尿液排出。

未发生过变化的长春瑞滨是在服用者的尿液和粪便中发现的主要成份。4-0-脱乙酰基-长春瑞滨是在血液和胆汁中检测到的活性代谢物，并于胆汁中排泄。在长春瑞滨的代谢中，没有葡萄糖醛酸化合和硫化合的参与。

#### 【贮藏】

密封，避光，在 2~8℃ 条件下保存。

#### 【包装】

铝塑包装，2 粒/板×1 板/盒。

#### 【有效期】

暂定 18 个月。

#### 【执行标准】

YBH31012005

#### 【批准文号】

国药准字 H20061234

#### 【生产企业】

企业名称：江苏恒瑞医药股份有限公司

生产地址：连云港市经济技术开发区黄河路 38 号

邮编：222047

电话号码: 0518-5465747 (质量部)

0518-5475661 (市场部)

传真号码: 0518-5469983

网 址: <http://www.hrs.com.cn>

UnRegistered