

收 文	广东省食品药品监督管理局
	2014-05-30
	第 2416 号

国家食品药品监督管理局办公厅文件

食药监办药化管〔2014〕105号

食品药品监管总局办公厅 关于修订紫杉醇注射液说明书的通知

各省、自治区、直辖市食品药品监督管理局：

为适应科学用药需要，保障公众用药安全，经研究，决定对紫杉醇注射液说明书（药品规格包括 5ml:30mg、16.7ml:100mg、25ml:150mg 和 10ml:60mg）进行修订：增加【黑框警告】项，明确本品应在专业使用细胞毒化疗药物的医疗机构进行，并在有经验的肿瘤专科医生指导下使用；对聚氧乙烯蓖麻油过敏者、白细胞低于 $1.5 \times 10^9/L$ 严重骨髓抑制者、怀孕和哺乳妇女禁用。同时，对【适应症】、【用法用量】、【不良反应】、【禁忌】、【注意事项】、【孕妇及

【哺乳期妇女用药】、【儿童用药】、【老年用药】、【药物相互作用】、【药物过量】、【药理毒理】和【药代动力学】项进行修订(详见附件)。请通知行政区域内相关药品生产企业做好以下工作：

一、在2014年7月1日前，依据《药品注册管理办法》等有关规定，按附件要求提出修订说明书的补充申请。说明书的其他内容应当与原批准内容一致。补充申请获准后生产的药品，不得继续使用原药品说明书。

二、应当将说明书增加和修订的内容及时通知相关医疗机构、药品经营企业等单位，并在补充申请获准后6个月内对已出厂的药品说明书予以调整。

三、药品标签涉及相关内容的，应当一并修订。

附件：紫杉醇注射液说明书修订要求



(公开属性：主动公开)

附件

紫杉醇注射液说明书修订要求

一、增加黑框警告

警告：

本品应在专业使用细胞毒化疗药物的医疗机构进行，并在有经验的肿瘤专科医生指导下使用。

对聚氧乙烯蓖麻油过敏者、白细胞低于 $1.5 \times 10^9/L$ 严重骨髓抑制者、怀孕和哺乳妇女禁用。

二、【适应症】

进展期卵巢癌的一线 and 后继治疗。

淋巴结阳性的乳腺癌患者在含阿霉素标准方案联合化疗后的辅助治疗。

转移性乳腺癌联合化疗失败或者辅助化疗 6 个月内复发的乳腺癌患者。

非小细胞肺癌患者的一线治疗。

艾滋病（AIDS）相关性卡波氏肉瘤（Kaposi' s sarcoma）的二线治疗。

三、【用法用量】

注意：不提倡将未经稀释的浓缩药液接触用于配制滴注溶液的增塑聚氯乙烯（PVC）器皿。为减少患者接触到可能由聚氯乙烯的滴

注袋或其他装置释出的 DEHP 塑料物质 [二 - (2 - 乙基己基) 邻苯二甲酸酯, di - (2 - ethylhexy) phthalate)], 稀释后溶液应贮藏在玻璃瓶、聚丙烯瓶或 (聚丙烯、聚烯烃类) 塑料袋, 滴注时采用聚乙烯衬里的给药设备。

预防用药:

为了防止发生严重的过敏反应, 接受本品治疗的所有患者应事先进行预防用药, 通常在用本品治疗之前 12 及 6 小时左右给予地塞米松 20mg 口服, 或在用本品之前 30~60 分钟左右静脉滴注地塞米松 20mg; 苯海拉明 (或其同类药) 50mg, 在用本品之前 30~60 分钟静注, 以及在注射本品之前 30~60 分钟给予静脉滴注西咪替丁 (300mg) 或雷尼替丁 (50mg)。

剂量:

对卵巢癌患者, 推荐使用下列疗法:

1. 对于未治疗过的卵巢癌患者, 推荐选择使用下列疗法, 每 3 周 1 次。在选择合适的疗法前, 应考虑其不同的毒性:

(1) 静脉滴注 $175\text{mg}/\text{m}^2$, 滴注时间大于 3 小时, 并给予顺铂 $75\text{mg}/\text{m}^2$; 或者

(2) 静脉滴注 $135\text{mg}/\text{m}^2$, 滴注时间大于 24 小时, 并给予顺铂 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 。

2. 对于已经接受过化疗的卵巢癌患者, 目前剂量和方案有几种, 但最佳的剂量方案还不清楚。推荐治疗方案为: 静脉滴注 $135\text{mg}/\text{m}^2$ 或者 $175\text{mg}/\text{m}^2$, 每 3 周滴注 1 次, 时间大于 3 小时。

对乳腺癌患者, 推荐使用下列疗法:

1. 对淋巴结阳性的乳腺癌的辅助治疗方案是: 剂量为 $175\text{mg}/\text{m}^2$,

静脉滴注大于 3 小时，每 3 周 1 次，4 个疗程，在含阿霉素的联合化疗后序贯使用，临床研究中用的是阿霉素联合环磷酰胺化疗 4 个疗程。

2. 对初始化疗失败的转移性疾病或者辅助化疗 6 个月内出现复发的患者的有效治疗方案为：175mg/m²，静脉超过 3 小时滴注，每 3 周 1 次。

对非小细胞肺癌患者推荐方案为：

175mg/m²，静脉滴注，滴注时间大于 3 小时。每 3 周 1 次。

对艾滋病相关性卡波氏肉瘤，推荐的治疗方案为：

135mg/m²，静脉滴注，滴注时间大于 3 小时，每 3 周 1 次或者 100mg/m²，静脉滴注，滴注时间大于 3 小时（剂量强度为 45~50mg/m²/week），每 2 周 1 次。在临床研究中，每 3 周 1 次静脉给予 135mg/m²，滴注时间大于 3 小时的毒性比后者更大。另外，所有体能状态较差的患者，使用了后一方案（每两周静脉给予 100mg/m²，滴注时间大于 3 小时）。

鉴于进展期的 HIV 患者均有免疫抑制，对这些患者推荐使用改良方案：

1. 减少三种预防用药中的地塞米松的剂量，用量为口服 10mg（而不是 20mg）；

2. 只有当中性粒细胞计数至少为 1000 个/mm³时，才可首次或者再次使用本品治疗；

3. 对严重中性粒细胞减少症（中性粒细胞小于 500 个/mm³持续一周或更长）的患者，在后面的疗程中紫杉醇的剂量减少 20%；

4. 临床需要时使用 G-CSF。

对实体瘤患者的治疗（卵巢、乳腺和非小细胞肺癌），只有当中性粒细胞至少为 $1500 \text{ 个}/\text{mm}^3$ ，血小板至少为 $100,000 \text{ 个}/\text{mm}^3$ 时，才可再次使用本品。对于基线或后续的中性粒细胞数低于 $1000 \text{ 个}/\text{mm}^3$ 的 AIDS 相关性卡波氏肉瘤患者不能使用本品。在本品治疗过程中出现了严重的中性粒细胞减少症（中性粒细胞小于 $500 \text{ 个}/\text{mm}^3$ 持续一周或者更长时间）或者严重外周神经疾病的患者，在随后的治疗中紫杉醇的剂量应减少 20%。神经毒性和严重的中性粒细胞减少症的发生率随使用剂量的增加而增加。

肝功能受损患者发生毒性的危险性可能会升高，特别是发生 III ~ IV 级骨髓抑制的危险性。对 3 小时输注和 24 小时输注，第一疗程推荐的剂量调整方法参见表 1，在以后的疗程中是否要进一步减量，应根据个体的耐受性判断。要密切监测患者是否发生了深度骨髓抑制。

表 1：根据临床试验数据对肝功能受损患者提出的给药剂量建议^a

肝功能受损程度			
转氨酶水平		胆红素水平 ^b	推荐的紫杉醇剂量 ^c
24 小时输注			
$<2 \times \text{ULN}$	并且	$\leq 1.5 \text{ mg/dL}$	$135 \text{ mg}/\text{m}^2$
$2- <10 \times \text{ULN}$	并且	$\leq 1.5 \text{ mg/dL}$	$100 \text{ mg}/\text{m}^2$
$<10 \times \text{ULN}$	并且	$1.6-7.5 \text{ mg/dL}$	$50 \text{ mg}/\text{m}^2$
$\geq 10 \times \text{ULN}$	或	$>7.5 \text{ mg/dL}$	不宜使用
3 小时输注			
$<10 \times \text{ULN}$	并且	$\leq 1.25 \times \text{ULN}$	$175 \text{ mg}/\text{m}^2$
$<10 \times \text{ULN}$	并且	$1.26-2.0 \times \text{ULN}$	$135 \text{ mg}/\text{m}^2$
$<10 \times \text{ULN}$	并且	$2.01-5.0 \times \text{ULN}$	$90 \text{ mg}/\text{m}^2$
$\geq 10 \times \text{ULN}$	或	$>5.0 \times \text{ULN}$	不宜使用

a 上述推荐的剂量是基于无肝功能损伤的患者的剂量（ $135 \text{ mg}/\text{m}^2$ ，滴注时间大于 24 小时或 $175 \text{ mg}/\text{m}^2$ ，滴注时间大于 3 小时）；对其他剂量调整的治疗方案没有临床数据（如艾滋病相关性卡波氏肉瘤）。

b 3小时输注和24小时输注的胆红素水平标准有差异，这是由于临床试验设计的差异造成的。

c 这是对第1个疗程的剂量建议；在以后的疗程中是否要进一步减量，应根据个体的耐受性判断。

疗程：

由医师根据病情决定。

配制指导：

本品在滴注前必须加以稀释。应该将本品稀释于0.9%氯化钠注射液，或于5%葡萄糖注射液，或于5%葡萄糖加0.9%氯化钠注射液或于5%葡萄糖林格氏液中，加至最后浓度为0.3~1.2mg/mL。本品溶液的理化性质在环境温度（约25℃）及室内照明条件下可保持稳定达27小时之久。在注射此类药品前，溶液与容器在可能的条件下都要以肉眼检查是否有颗粒物或色泽变化。

在稀释制备时，该溶液可能出现雾状物，这是由于配制的稀释溶剂所致。当此溶液通过连接着一个过滤器（0.22 μm孔道）的静脉滴注管道时，已证明并无明显的效价下降。

不提倡将未经稀释的浓缩药液接触用于配制滴注溶液的增塑聚氯乙烯（PVC）器皿。PVC输液袋或输液器能释放出（DEHP）[邻苯二甲酸二-(2-乙基己基)酯]，为了尽可能使患者少接触增塑剂DEHP，稀释后的溶液应保存在瓶子（玻璃瓶、聚丙烯瓶）或塑料袋（聚丙烯袋、聚乙烯袋）中，应当采用不含PVC的输液器，如衬有聚乙烯的输液器给药。

本品要通过带有过滤器的输液器给药，过滤器装有微孔膜，微孔的孔径不能超过0.22 μm。过滤器的入口和出口都要用短的加膜PVC管，从而避免释放出大量的DEHP。

不能用带尖头的装置接触药瓶，因为这些装置可损坏瓶塞，破坏溶液的无菌环境。

稳定性:

未开封的产品，在其包装上标明的日期内贮藏于室温 $15^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ 且原样封装，均是稳定的。冷藏未开封的本品不产生不良影响。在冷藏条件下本品成分可能发生沉淀，但是当升至室温时轻轻地或不加振摇即重新溶解。在这些条件下，对于本品的质量无影响。如果该溶液变成雾状或见到不可溶性沉淀，则应弃去此药。按所推荐条件配制滴注溶液在平常室温（约 25°C ）及照明条件下是稳定的，稳定性达 27 小时；输液要在这段时间内完成。据报告，在输注时间比推荐的 3 小时长时，可能会出现沉淀，但这种报告极少。不要剧烈搅动、震动或摇晃，因可能会产生沉淀。用药前，要先用没有配伍禁忌的稀释液彻底冲洗输液器。

四、【不良反应】

下表列出的资料是根据国外 10 个临床研究中使用紫杉醇制剂单药治疗的 812 例患者（包括 493 例卵巢癌及 319 例乳腺癌）的资料整理的。275 例来自 8 个 II 期临床试验中，所用的剂量为 $135 \sim 300\text{mg}/\text{m}^2$ 滴注 24 小时（其中有 4 个研究使用了 G-CSF 以支持造血功能）。301 例来自随机的 III 期卵巢癌患者的研究，该药对紫杉醇的两个剂量（135 或 $175\text{mg}/\text{m}^2$ ）以及两个给药方法（3 小时或 24 小时）进行比较。还有 236 例乳腺癌患者，来自使用紫杉醇 135 或 $175\text{mg}/\text{m}^2$ 给药 3 小时的一个对比研究。

表 2: 接受紫杉醇单药治疗的 812 例实体瘤患者的不良反应的总结^a

	发生率 (%) (n=812)
• 骨髓	
-中性粒细胞减少 <2,000/mm ³	90
<500/mm ³	52
-白细胞减少 <4000/mm ³	90
<1000/mm ³	17
-血小板减少 <100,000/mm ³	20
<50,000/mm ³	7
-贫血(血红蛋白) <11g/dL	78
<8g/dL	16
-感染	30
-出血	14
-红细胞输注	25
-血小板输注	2
• 过敏反应 ^b	
-全部	41
-严重的 ⁺	2
• 心血管	
-生命体征改变 ^c	
-心动过缓 (N=537)	3
-低血压 (N=532)	12
-明显的心血管事件	1
• 异常 ECG	
-全部病人	23
-具有正常基础的病人 (N=559)	14
• 周围神经病变	
-任何的症状	60
-严重的症状 ⁺	3
• 肌肉痛/关节痛	
-任何症状	60
-严重症状 ⁺	8
• 胃肠道	
-恶心和呕吐	52
-腹泻	38
-粘膜炎	31
• 脱发	87
• 肝脏(具有正常基线值和研究资料的病人)	
-胆红素升高 (N=765)	7
-碱性磷酸酶升高 (N=575)	22
-AST (SGOT) 升高 (N=591)	19
• 注射部位反应	13

a 根据最差疗程分析;

b 所有的病人都事先预防服药;

c 在开始 3 小时滴注所见的毒性反应中无一种明显地受年龄影响;

+ 严重事件定义为至少 III 级毒性。

疾病特异性不良反应

一线卵巢癌联合方案: 对于在一线卵巢癌联合治疗 III 期研究中

评价了安全性的 1084 名患者,表 3 列出了重要不良事件的发生情况。所有研究的安全性分析均是基于所有的疗程 (GOG-111 研究为 6 个疗程, 协作组研究多达 9 个疗程)。

表 3: 卵巢癌一线治疗 III 期临床研究中重要不良事件的发生情况^a

	患者百分率			
	协作组		GOG-111	
	T175/3 ^b c75 ^c (n=339)	C750 ^c c75 ^c (n=336)	T135/24 ^b c75 ^c (n=196)	C750 ^c c75 ^c (n=213)
● 骨髓				
- 中性粒细胞减少 <2000/mm ³ <500/mm ³	91 ^d 33 ^d	95 ^d 43 ^d	96 81 ^d	92 58 ^d
- 血小板减少 <100,000/mm ^{3e} <50,000/mm ³	21 ^d 3 ^d	33 ^d 7	26 10	30 9
- 贫血 <11g/dL ^f <8g/dL	96 3 ^d	97 ^d 8 ^d	88 13	86 9
- 感染	25	27	21	15
- 中性粒细胞减少性发热	4	7	15 ^d	4 ^d
● 过敏反应				
- 任何症状	11 ^d	6 ^d	8 ^{d,g}	1 ^{d,g}
- 严重症状	1	1	3 ^{d,g}	- ^{d,g}
● 神经毒性 ^h				
- 任何症状	87 ^d	25 ^d	25	20
- 严重症状 ⁺	21 ^d	2 ^d	3 ^d	- ^d
● 恶心和呕吐				
- 任何症状	88	93	65	69
- 严重症状 ⁺	18	24	10	11
● 肌痛/关节痛				
- 任何症状	60 ^d	27 ^d	9 ^d	2 ^d
- 严重症状 ⁺	6 ^d	1 ^d	1	-
● 腹泻				
- 任何症状	37 ^d	29 ^d	16 ^d	8 ^d
- 严重症状 ⁺	2	3	4	1
● 乏力				
- 任何症状	NC	NC	17 ^d	10 ^d
- 严重症状 ⁺	NC	NC	1	1
● 脱发				
- 任何症状	96 ^d	89 ^d	55 ^d	37 ^d
- 严重症状 ⁺	51 ^d	21 ^d	6	8

a 根据最差疗程分析;

b 紫杉醇剂量 (mg/m²) / 输注时间 (小时);

c 环磷酰胺 (C) 或顺铂 (c) 剂量为 mg/m^2 ;

d Fish 精确检验 $P < 0.05$;

e 协作组研究中 $< 130,000/\text{mm}^3$;

f 协作组研究中 $< 12\text{g}/\text{dL}$;

g 所有患者事先预防服药;

h 在 GOG-111 研究中, 神经毒性归入在外周神经疾病中, 而在协作组研究中, 神经毒性归入在运动神经或感觉神经症状中;

+ 严重事件定义为至少 III 级毒性;

NC 没有收录。

二线卵巢癌治疗: 对于卵巢癌紫杉醇单药二线治疗的 III 期研究中的 403 名患者, 下表列出了重要不良事件的发生情况。

表 4: 卵巢癌二线治疗 III 期临床研究中重要不良事件的发生情况^a

	患者百分率			
	T175/3 ^b (n=95)	C750 ^b (n=105)	T135/24 ^b (n=98)	C750 ^b (n=105)
● 骨髓				
- 中性粒细胞减少 $< 2000/\text{mm}^3$	78	98	78	98
$< 500/\text{mm}^3$	27	75	14	67
- 血小板减少 $< 100,000/\text{mm}^3$	4	18	8	6
$< 50,000/\text{mm}^3$	1	7	2	1
- 贫血 $< 11\text{g}/\text{dL}$	84	90	68	88
$< 8\text{g}/\text{dL}$	11	12	6	10
- 感染	26	29	20	18
● 过敏反应 ^c				
- 任何症状	41	45	38	45
- 严重症状 ⁺	2	0	2	1
● 外周神经疾病				
- 任何症状	63	60	55	42
- 严重症状 ⁺	1	2	0	0
● 粘膜炎				
- 任何症状	17	35	21	25
- 严重症状 ⁺	0	3	0	2

a 根据最差疗程分析;

b 紫杉醇剂量 (mg/m^2) / 输注时间 (小时);

c 所有患者事先预防服药;

+ 严重事件定义为至少 III 级毒性。

骨髓抑制与剂量和给药时间相关，其中给药时间影响更突出。罕有严重的过敏反应发生（HSRs），只出现在 1% 的患者及 0.2% 的总疗程中。严重的过敏反应与剂量和给药时间没有明显的相关性。外周神经疾病与剂量密切相关，但与给药时间无关。

乳腺癌辅助治疗：对于乳腺癌辅助治疗的 III 期临床研究，下表列出了 3121 名患者（总人群）重要的严重不良事件发生情况，他们用药的安全性与一组 325 名患者（早期人群）一同被评估。在研究方案中，此组患者比其他患者监测更严密。

表 5：乳腺癌辅助治疗 III 期临床研究中严重^b不良事件的发生情况^a

	患者百分率			
	早期人群		总人群	
	AC ^c (n=166)	AC ^c 序贯 T ^d (n=159)	AC ^c (n=1551)	AC ^c 序贯 T ^d (n=1570)
● 骨髓 ^e				
- 中性粒细胞减少 <500/mm ³	79	76	48	50
- 血小板减少 <50,000/mm ³	27	25	11	11
- 贫血 <8g/dL	17	21	8	8
- 感染	6	14	5	6
- 无感染的发热	-	3	<1	1
● 过敏反应 ^f	1	4	1	2
● 心血管事件	1	2	1	2
● 运动神经毒性	1	1	<1	1
● 感觉神经毒性	-	3	<1	3
● 肌痛/关节痛	-	2	<1	2
● 恶心/呕吐	13	18	8	9
● 粘膜炎	13	4	6	5

a 根据最差疗程分析；

b 严重事件定义为至少 III 级毒性；

c 患者接受的 AC 方案中，环磷酰胺剂量 600mg/m²，阿霉素为 60mg/m²、75mg/m²、或者 90mg/m²（预防性用 G-CSF 支持和环丙沙星），每 3 周 1 次，进行 4 个疗程；

d 4 个疗程 AC 以后序贯 4 个疗程紫杉醇，175 mg/m²，3 小时静脉输注，每 3 周重复；

e 本研究中未报道中性粒细胞减少性发热；

f 所有患者事先预防服药。

安全性资料来自于不同的入选人群，因此可能低估了总人群不良事件的实际发生率。然而由于安全性资料是从不同方案统一收集的，因此 AC 方案治疗后序贯紫杉醇治疗的安全性可以与 AC 方案单独治疗进行比较。与 AC 方案单独治疗相比，AC 方案治疗后序贯紫杉醇治疗的患者发生更多的 III/IV 级感觉神经毒性、III/IV 级肌痛/关节痛、III/IV 级神经痛（5%vs1%）、III/IV 级流感样症状（5%vs3%）、III/IV 级高血糖症（3%vs1%）。在附加的 4 个疗程紫杉醇治疗中，两例由于治疗而死亡（0.1%）。在紫杉醇治疗中，15%的患者发生 IV 级中性粒细胞减少症，15%的患者发生 II/III 级的感觉神经毒性，23%的患者发生 II/III 级的肌痛，46%的患者发生脱发。

与高剂量的阿霉素联合使用时，严重的血液毒性、感染、粘膜炎症、心血管事件等不良事件的发生率会增高。

初始化疗失败的乳腺癌：对于在乳腺癌 III 期临床研究中接受紫杉醇单药治疗的 458 名患者而言，下表列出了治疗组中重要不良事件的发生率（每组均以 3 小时持续输注）。

表 6：初始化疗或者辅助化疗 6 个月内失败的乳腺癌 III 期临床研究中重要不良事件的发生率^a

	患者百分率	
	175/3 ^b (n=229)	135/3 ^b (n=229)
● 骨髓		
- 中性粒细胞减少 <2000/mm ³ <500/mm ³	90 28	81 19
- 血小板减少 <100,000/mm ³ <50,000/mm ³	11 3	7 2
- 贫血 <11g/dL <8g/dL	55 4	47 2
- 感染	23	15
- 中性粒细胞减少性发热	2	2
● 过敏反应 ^c		
- 任何症状	36	31

- 严重症状 ⁺	0	<1
● 外周神经疾病		
- 任何症状	70	46
- 严重症状 ⁺	7	3
● 粘膜炎		
- 任何症状	23	17
- 严重症状 ⁺	3	<1

a 根据最差疗程分析;

b 紫杉醇剂量 (mg/m²) /输注时间 (小时);

c 所有患者事先预防服药;

+ 严重事件定义为至少 III 级毒性。

骨髓抑制和外周神经病变均为剂量限制性。135mg/m² 剂量时发生一例严重的过敏反应 (HSR)。

非小细胞肺癌联合治疗的一线用药: 本项研究由东部肿瘤协作组 (ECOG) 进行, 患者随机分为紫杉醇 135mg/m² 24 小时输注联合顺铂 75mg/m², 紫杉醇 250mg/m² 24 小时输注联合顺铂 75mg/m² 以及 G-CSF 支持, 或者第 1 天顺铂 75mg/m² 继以足叶乙甙 100mg/m² 第 1、2、3 天静脉给入 (对照)。

表 7 列出了重要不良事件的发生率。

表 7: 非小细胞肺癌一线治疗 III 期临床研究中重要不良事件的发生率^a

	患者百分率		
	T135/24 ^b c75 (n=195)	T250/24 ^c c75 (n=197)	VP100 ^d c75 (n=196)
● 骨髓			
- 中性粒细胞减少 <2000/mm ³ <500/mm ³	89 74 ^e	86 65	84 55
- 血小板减少 <100,000/mm ³ <50,000/mm ³	48 6	68 12	62 16
- 贫血 <11g/dL <8g/dL	94 22	96 19	95 28
- 感染	38	31	35
● 过敏反应 ^f			
- 任何症状	16	27	13
- 严重症状 ⁺	1	4 ^e	1

● 肌痛/关节痛			
- 任何症状	21 ^e	42 ^e	9
- 严重症状 ⁺	3	11	1
● 恶心/呕吐			
- 任何症状	85	87	81
- 严重症状 ⁺	27	29	22
● 粘膜炎			
- 任何症状	18	28	16
- 严重症状 ⁺	1	4	2
● 运动神经毒性			
- 任何症状	37	47	44
- 严重症状 ⁺	6	12	7
● 感觉神经毒性			
- 任何症状	48	61	25
- 严重症状 ⁺	13	28 ^e	8
● 心血管事件			
- 任何症状	33	39	24
- 严重症状 ⁺	13	12	8

a 根据最差疗程分析;

b 紫杉醇剂量 (mg/m²) /输注时间 (小时); 顺铂剂量 mg/m²;

c 紫杉醇剂量 (mg/ m²) /输注时间 (小时), G-CSF 支持治疗; 顺铂剂量 mg/ m²;

d 足叶乙甙 (VP) 剂量 mg/ m², 在第 1、2、3 天静脉给予; 顺铂剂量 mg/ m²;

e P<0.05;

f 所有患者事先预防服药;

+ 严重事件定义为至少 III 级毒性。

高剂量组 (T250/c75) 的毒性通常比低剂量组 (T135/c75) 严重。与顺铂/足叶乙甙组相比, 接受低剂量治疗的患者更多发生关节痛/肌痛, 以及更严重的中性粒细胞减少。本研究没有报道中性粒细胞减少性发热。

卡波氏肉瘤: 接受两个不同剂量紫杉醇单药治疗的 85 名患者中重要不良事件的发生率列于下表中。

表 8: AIDS 相关性卡波氏肉瘤中重要不良事件的发生率^a

	患者百分比	
	研究 CA139-174 紫杉醇 135/3 ^b 每 3 周 (n=29)	研究 CA139-281 紫杉醇 100/3 ^b 每 2 周 (n=56)
● 骨髓		

- 中性粒细胞减少 <2000/mm ³	100	95
<500/mm ³	76	35
- 血小板减少 <100,000/mm ³	52	27
<50,000/mm ³	17	5
- 贫血 <11g/dL	86	73
<8g/dL	34	25
- 中性粒细胞减少性发热	55	9
● 机会性感染		
- 任何感染	76	54
- 巨细胞病毒	45	27
- 单纯疱疹病毒	38	11
- 卡氏肺囊虫	14	21
- 合胞病毒	24	4
- 食道白色念珠菌	7	9
- 隐孢子虫病	7	7
- 隐球菌性脑膜炎	3	2
- 脑白质病	-	2
● 过敏反应 ^c		
- 任何症状	14	9
● 心血管		
- 低血压	17	9
- 心动过缓	3	-
● 外周神经病变		
- 任何症状	79	46
- 严重症状 ⁺	10	2
● 肌痛/关节痛		
- 任何症状	93	48
- 严重症状 ⁺	14	16
● 胃肠道		
- 恶心呕吐	69	70
- 腹泻	90	73
- 粘膜炎	45	20
● 肾脏(肌酐升高)		
- 任何症状	34	18
- 严重症状 ⁺	7	5
● 因药物毒性而中断治疗	7	16

a 根据最差疗程分析;

b 紫杉醇剂量 (mg/m²) /输注时间 (小时);

c 所有患者事先预防服药;

+ 严重事件定义为至少 III 级毒性。

从表 8 可以看出, 每 3 周 1 次 135mg/m² 的紫杉醇, 与每 2 周 1

次 100mg/m² 相比，毒性反应更突出。特别是严重的中性粒细胞减少（76%对 35%）、中性粒细胞减少性发热（55%对 9%）、机会性感染（76%对 35%），在前者的剂量和给药方案时更常见。应该考虑到，由于剂量的增大以及如上所述的造血生长因子的使用，而造成两项研究的差异。也应该注意到在这些研究的 85 名患者中，26%接受蛋白酶抑制剂联合治疗，但尚未研究蛋白酶抑制剂对紫杉醇代谢的影响。

全身各系统的不良反应

除非特别提及，下面讨论的是针对接受紫杉醇单药治疗的 812 名实体瘤患者的整体安全性资料。先前未治疗过的卵巢癌或非小细胞肺癌患者接受紫杉醇联合顺铂治疗，或者乳腺癌患者在接受阿霉素/环磷酰胺辅助治疗后接受紫杉醇治疗，发生的毒性更严重、更频繁，并且在这些人群中毒性的发生有临床显著性的差别。在卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌的 III 期临床研究以及卡波氏肉瘤的 II 期临床研究中重要不良事件的发生率和严重程度均以表格的形式在上面列出。另外，在上市后的使用中或者在其他临床研究中，也有罕见的不良事件的报道。在接受紫杉醇治疗的卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、卡波氏肉瘤患者中，不良事件的发生率和严重程度通常相似，只是在 AIDS 相关性卡波氏肉瘤患者中，造血系统毒性、感染（包括机会性感染）、中性粒细胞减少性发热的发生更频繁、更严重。这些患者需要一个相对低的剂量强度，并且需要支持治疗。只在卡波氏肉瘤患者中发生或者在这些患者中更严重的不良事件，以及在该人群中有临床显著性差别的不良事件，以下均进行了描述。与有实体瘤的患者相比，卡波氏肉瘤的患者中，肝功能试验指标升高和肾毒性的发生率有升高趋势。

造血系统:

骨髓抑制是紫杉醇主要的剂量限制性毒性。中性粒细胞减少是最重要的造血系统毒性，具有剂量和时间依赖性，通常也可快速恢复。在卵巢癌Ⅲ期二线临床研究中，患者接受紫杉醇3小时输注，135mg/m²剂量组中，14%的患者中性粒细胞计数低于500/mm³，而175mg/m²组发生率为27% (P=0.05)。同样在本研究中，持续24小时输注发生严重的中性粒细胞减少 (<500细胞/mm³) 的频率高于3小时输注组；输注时间对骨髓抑制的影响大于剂量。重复使用并不增加中性粒细胞减少的发生，先前接受过放射治疗的患者发生中性粒细胞减少的频率和严重程度也没有增加。

在紫杉醇135mg/m²/24小时联合顺铂治疗卵巢癌的研究中，以环磷酰胺联合顺铂为对照组，紫杉醇联合顺铂组Ⅳ级中性粒细胞减少和中性粒细胞减少性发热的发生率高于对照组。紫杉醇联合顺铂组Ⅳ级中性粒细胞减少的发生率为81%，而环磷酰胺联合顺铂组的发生率为58%，而两组中性粒细胞减少性发热的发生率分别为15%与4%。在紫杉醇/顺铂组，1074个疗程中的35个 (3%) 发生发热，同时均伴有Ⅳ级中性粒细胞减少的报道。在针对进展期非小细胞肺癌患者的ECOG研究中，紫杉醇继以顺铂治疗时Ⅳ级中性粒细胞减少的发生率为74% (紫杉醇135mg/m²/24小时后继以顺铂治疗) 和65% (紫杉醇250mg/m²/24小时后继以顺铂和G-CSF治疗)，作为对照的顺铂/足叶乙甙组发生率为55%。

发热是很常见的 (占有所有治疗疗程中的12%)。30%的患者以及9%的疗程中均可发生感染，1%患者的感染是致命的，包括脓毒症、肺炎、腹膜炎。在卵巢癌Ⅲ期二线临床研究中，紫杉醇剂量135mg/m²和

175mg/m²持续3小时输注的患者感染的发生率分别为20%和26%。泌尿道感染和上呼吸道感染是最常见报道的感染性并发症。在进展期HIV感染和预后差的AIDS相关性卡波氏肉瘤等免疫抑制性患者人群，61%的患者出现至少一次机会性感染。对于严重的中性粒细胞减少的患者，建议使用包括G-CSF在内的支持治疗。（见【用法用量】）。

血小板减少不常见，而且几乎不严重（<50,000个/mm³）。治疗中20%的患者至少出现过一次血小板低于100,000个/mm³；7%的患者血小板计数在最低点时小于50,000个/mm³。4%的疗程以及14%的患者中报道有出血的发生，但是绝大部分出血是局部的，并且其发生率与紫杉醇的剂量和时间均无相关性。在卵巢癌二线治疗的III期临床研究中，10%的患者报道有出血的发生；3小时输注的患者中没有人需要输血小板。在乳腺癌辅助治疗临床研究中，严重的血小板减少和输注血小板的频率随着阿霉素剂量的增加而增多。

78%的患者出现贫血（血红蛋白小于11g/dL），16%的患者贫血严重（血红蛋白小于8g/dL）。贫血的发生率与药物剂量和时间之间没有观察到明显相关性。基线血红蛋白水平正常的所有患者中，69%在研究中出现贫血，但是只有7%发生严重贫血。所有患者中有25%，而基线血红蛋白水平正常患者中有12%，需要输注红细胞治疗。

也有急性髓细胞性白血病、骨髓增生异常综合征的报告，但很罕见。

过敏反应（HSRs）：

在紫杉醇治疗前所有的患者均预先接受过药物治疗。紫杉醇治疗的剂量和时间均不影响过敏反应的发生和程度。在卵巢癌二线治疗的III期临床研究中，与24小时输注相比，3小时输注并不会增加过

敏反应的发生。在20%的疗程和41%的患者中，发生了过敏反应。在不到2%的患者和1%的疗程中出现严重的过敏反应。3个疗程之后就不会出现严重的过敏反应，严重的症状通常出现于紫杉醇治疗的头一个小时。在那些严重的过敏反应中，最常见的症状是：呼吸困难、脸红、胸痛、心动过速，还发现有腹痛、四肢疼痛、多汗和高血压，也有患者死亡的报告，但罕见。

较轻的过敏反应主要包括脸红(28%)、皮疹(12%)、低血压(4%)、呼吸困难(2%)、心动过速(2%)、高血压(1%)。在整个治疗期，过敏反应的发生率保持相对稳定。

紫杉醇安全性的持续监测还包括偶有发生的与过敏反应有关的寒战、休克和背痛。

心血管系统:

在输注的头3个小时内，低血压的发生率在所有患者中占12%，在所有疗程中占3%。在输注的头3个小时，心动过缓的发生率在所有患者中占3%，在所有疗程中占1%。在卵巢癌Ⅲ期临床研究中，低血压和心动过缓均不受剂量和输注时间的影响。这些生命体征的改变通常没有症状，也不需要特殊的治疗或者中断治疗。低血压和心动过缓的发生不受先前蒽环类治疗的影响。

大约1%患者的显著的心血管事件可能与紫杉醇单药治疗相关。这些心血管事件包括晕厥、心律失常、高血压、静脉血栓。在紫杉醇175mg/m² 24小时输注的患者中，有1例发生晕厥并进展为低血压而死亡。心律失常包括无症状的室性心动过速、二联律、需要安装起搏器的完全性房室传导阻滞。在Ⅲ期临床研究中接受紫杉醇和顺铂联合化疗的非小细胞肺癌患者中，显著的心血管事件发生率为12%

~13%。这种心血管事件的显著性增加可能是因为肺癌患者中心血管危险因素的增加所致。

在基线时患者就常有心电图异常。心电图异常通常不引起症状，也不是剂量限制性的，不需要干预。在所有患者中23%存在心电图异常。在研究入组前心电图正常的患者中，14%的患者在治疗中会进展为异常心电记录。在心电监测中最常见的是非特异性复极异常、窦性心动过缓、窦性心动过速、期前收缩。基线心电图正常的患者中，先前使用蒽环类治疗并不影响心电图异常的发生率。

心肌梗塞的发生偶有报道。充血性心力衰竭包括心功能障碍和左室射血分数降低或心室功能衰竭的报道一般见于曾用过其他化疗（特别是蒽环类药物）的正用紫杉醇治疗的患者。

紫杉醇安全性的持续监测还包括偶有发生的房颤和室上性心动过速。

呼吸系统:

紫杉醇安全性的持续监测还包括偶有发生的间质性肺炎、肺纤维化、肺栓塞。同时接受放射治疗的患者还偶有放射性肺炎的报道。

紫杉醇安全性的持续监测还偶有胸腔积液和呼吸衰竭的报告。

神经系统:

每一项研究报道的资料表明在这些研究中，神经毒性评价各不相同（见表2-8）。而且，神经系统临床症状的发生率和严重程度受到先前和/或同时接受的神经毒性药物治疗的影响。

通常在接受紫杉醇单药治疗的患者中，神经系统临床症状的发生率和严重程度呈剂量依赖性。所有患者中的60%（3%严重），以及先前不存在神经病变的患者中的52%（2%严重），发生外周神经病变，

但通常都不严重。累积剂量会增加外周神经病变的发生率。感觉异常通常表现为感觉过敏。在第一个疗程后27%的患者发生神经系统症状，34%~51%的患者在第2到第10个疗程中发生神经症状。1%的患者由于外周神经病变而终止紫杉醇治疗。感觉神经症状通常在紫杉醇治疗停止后几个月内好转或缓解。由于先前治疗而导致的神经病变并不是紫杉醇治疗的禁忌症。

在协作组发起的卵巢癌一线治疗临床研究中（见表3），神经毒性包括运动神经和感觉神经病变。紫杉醇 $175\text{mg}/\text{m}^2$ 持续3小时输注联合顺铂 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 治疗组，与环磷酰胺联合顺铂治疗组相比，神经毒性，发生率分别为87%（21%严重）和52%（2%严重），同时关节痛/肌肉痛和过敏反应的发生更频繁更严重，另外骨髓抑制似乎较少、较轻。由于在协作组研究的病例报告表中没有收集不良反应的完全缓解的日期，并且只有少数患者有完整的随访材料，所以不能精确确定该研究中III级或IV级的神经毒性的持续时间。在GOG卵巢癌一线治疗的临床研究中，外周神经病变报道为神经毒性。紫杉醇 $135\text{mg}/\text{m}^2$ 24小时输注联合顺铂 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 治疗组，与环磷酰胺联合顺铂治疗组相比，神经毒性的发生相似，分别为25%（3%严重）和20%（0%严重）。协作组研究和GOG研究中的神经毒性作横向比较，提示当紫杉醇联合顺铂 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 治疗时，紫杉醇 $175\text{mg}/\text{m}^2$ 持续3小时输注与紫杉醇 $135\text{mg}/\text{m}^2$ 24小时输注相比，前者严重的神经毒性更常见，它们的发生率分别为21%和3%。

在非小细胞肺癌患者中，紫杉醇联合顺铂治疗，与紫杉醇单药治疗卵巢癌或乳腺癌相比，严重的神经毒性发生率更高。紫杉醇 $135\text{mg}/\text{m}^2$ 24小时输注联合顺铂 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 治疗的非小细胞肺癌患者中，

13%发生严重的感觉神经症状，而在接受顺铂/足叶乙甙的非小细胞肺癌患者中为8%（见表7）。

除了外周神经病变以外，紫杉醇治疗后的其他神经系统不良反应较罕见（<1%），包括癫痫大发作、晕厥、共济失调、脑神经元病。

紫杉醇安全性的持续监测还报告了偶见的自主神经疾病导致的麻痹性肠梗阻。视神经和/或视觉障碍（闪光性暗点）也有报道，特别是在那些剂量高于推荐量的患者。这些不良反应通常是可逆的。在文献中，有关于患者视觉诱发电位异常的报告，这些报告提示有持久的视神经损伤，但这样的报告极少。上市后的使用中也有耳毒性的报道（听力下降和耳鸣）。

紫杉醇安全性的持续监测还偶有抽搐、头晕和头痛的报告。

关节痛/肌痛：

肌痛/关节痛发生的频率和严重程度与紫杉醇治疗的剂量或者给药时间没有显著的相关性。60%的治疗患者存在关节痛/肌痛；其中8%的患者症状严重，这一症状通常是一过性的，在紫杉醇治疗后2~3天出现，几天后恢复。在整个治疗期间，骨骼肌症状的发生频率和严重程度保持不变。

肝脏：

肝功能异常发生的频率和严重程度与紫杉醇治疗的剂量或者给药时间没有显著的相关性。在基线肝功能正常的患者中，胆红素、碱性磷酸酶和AST升高的发生率分别为7%、22%和19%。长时间使用紫杉醇没有累积性的肝脏毒性。紫杉醇安全性的持续监测还包括偶有发生的肝坏死和肝性脑病导致死亡的报告。

肾脏:

在接受紫杉醇治疗的卡波氏肉瘤患者中,5名患者出现III或者IV级的肾脏毒性,1例患者因怀疑IV级严重程度的HIV肾病而终止治疗。其他4名患者发生可逆性血肌酐升高的肾功能不全。

紫杉醇和顺铂治疗的患者在紫杉醇+顺铂联合治疗妇科癌症期间,与单用顺铂治疗相比,发生肾衰的危险性可能升高。

胃肠道 (GI):

所有患者中报道的恶心/呕吐、腹泻、黏膜炎的发生率分别为52%、38%、31%。这些症状通常是轻到中度。黏膜炎的发生是时间依赖性的,在24小时输注的发生率高于3小时输注的发生率。

在预后差的AIDS相关性卡波氏肉瘤患者中,恶心/呕吐、腹泻、黏膜炎的发生率分别为69%、79%、28%。三分之一的卡波氏肉瘤患者在研究开始前就有腹泻。

在卵巢癌III期一线临床研究中,紫杉醇联合顺铂治疗时恶心呕吐的发生率高于紫杉醇单药治疗卵巢癌和乳腺癌的结果。另外与对照组相比,任何程度的腹泻发生率也高,但是这些研究中严重腹泻的发生率没有差别。

紫杉醇安全性的持续监测还报告了偶见的小肠梗阻、肠穿孔、胰腺炎、缺血性结肠炎、脱水、食管炎、便秘和腹水。在紫杉醇单药治疗和联合其他化疗药治疗的患者中,即使联合使用G-CSF,也偶有中性粒细胞减少性小肠结肠炎(盲肠炎)的报道。

注射部位反应:

包括继发于外渗的反应在内的注射部位的反应,通常是轻度的,并且包括注射部位的局部水肿、疼痛、硬化、红斑、压痛、皮肤变

色、浮肿。与 3 小时输注相比，这些反应在 24 小时输注时发生率更高。其他部位输注紫杉醇后造成的先前外渗部位皮肤反应复发，称之为“记忆复苏”，也偶有报道。

紫杉醇安全性的持续监测偶有报道更严重的事件，例如：静脉炎、蜂窝织炎、硬化、皮肤剥脱、坏死、纤维化。在部分病例中，注射部位皮肤反应可能在一个长时间输注过程中，或者输注后 1 周或 10 天后发生。

目前对于外渗没有特殊的治疗。为防止外渗，建议在输注过程中密切监测输注部位可能发生的渗漏。

其他临床不良反应：

绝大多数患者（87%）可发生脱发。与紫杉醇相关的过敏反应引起的暂时性皮肤改变也有报道，但是没有其他的皮肤毒性与紫杉醇治疗显著相关。指甲的改变（色素沉着或甲床变色）并不常见（2%）。21%的患者有浮肿的报道（其中17%的患者先前没有浮肿）；只有1%的患者浮肿严重，但没有人需要中断治疗。浮肿通常是局部的，并且与疾病相关。基线正常的患者在5%的疗程中会出现浮肿，并且在研究中没有随着时间而增加。

紫杉醇安全性的持续监测还包括偶有发生的放射性记忆复苏有关的皮肤异常，斑丘疹、瘙痒、Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症等。紫杉醇安全性的持续监测还报道了偶见的结膜炎、流泪多、厌食、神志不清、闪光幻觉、眼前阴影、眩晕和肌酐升高的报告。

紫杉醇安全性的持续监测报道的不良反应还包括乏力与不适。在紫杉醇 $135\text{mg}/\text{m}^2$ 24小时输注联合顺铂作为卵巢癌一线治疗的Ⅲ期

临床研究中，17%的患者出现乏力，明显高于环磷酰胺/顺铂对照治疗的10%发生率。

意外暴露：

吸入时，有呼吸困难、胸痛、眼部灼热、喉痛和恶心的报道。局部暴露后，会发生麻刺感、灼伤和局部发红。

以下列表是按系统器官分类排列的，列出了按照 MedDRA 首选术语报道的不良事件及其发生率，发生率按下列定义分类：很常见（ $\geq 1/10$ ），常见（ $\geq 1/100$ ， $< 1/10$ ），不常见（ $\geq 1/1000$ ， $< 1/100$ ），罕见（ $\geq 1/10000$ ， $< 1/1000$ ），很罕见（ $< 1/10000$ ）和不明（根据现有数据发生率无法估计）。

报告的药物不良事件 (MedDRA 术语)		
系统器官分类	发生率	MedDRA 术语
感染和侵染	很常见	感染 ¹
	不常见	脓毒性休克
	不明	隐球菌性脑膜炎、败血症、脑白质病、机会性感染、巨细胞病毒感染、卡氏肺囊虫感染、鸟分支杆菌复合体感染、食道念珠菌病、隐孢子虫胃肠炎、肺炎、单纯疱疹、尿路感染、上呼吸道感染、鼻窦炎、鼻炎
血液和淋巴系统异常	很常见	骨髓衰竭、出血、中性粒细胞减少、贫血、血小板减少、白细胞减少
	罕见	中性粒细胞减少伴发热
	不明	急性髓性白血病、骨髓增生异常综合征、血液毒性、血小板计数减少
免疫系统异常	很常见	过敏反应、潮热
	不常见	呼吸窘迫、血管水肿、全身荨麻疹
	不明	过敏性休克、过敏休克样反应 ²

代谢和营养障碍	不明	厌食
精神性障碍	不明	意识模糊状态
神经系统异常	很常见	神经毒性 ³ 、外周神经病变、视觉诱发电位异常
	不明	惊厥大发作、植物神经病变、脑病、惊厥、外周运动神经病变、头晕、共济失调、张力过高、感觉异常、头痛、失眠
眼睛异常	不明	视神经异常、闪光暗点、闪光幻觉、飞蚊症
耳和迷路异常	不明	耳聋、耳毒性、眩晕、耳鸣
心脏异常	很常见	心电图异常
	常见	心动过缓
	不常见	心肌梗死、心肌病、室性心动过速、房室传导阻滞、心动过速
	不明	心室功能衰竭、心衰 ⁴ 、充血性心衰、心房纤颤、射血分数降低、室上性心动过速、传导异常、期外收缩、窦性心动过缓、心电图复极化异常
血管异常	很常见	低血压
	不常见	血栓形成、高血压、血栓性静脉炎
	不明	休克、静脉炎
呼吸、胸腔和纵隔异常	不明	呼吸衰竭、肺栓塞、肺纤维化、间质性肺病、放射性肺炎、呼吸困难、胸腔积液、鼻出血、咳嗽
胃肠道异常	很常见	腹痛、腹泻、呕吐、恶心
	不明	肠梗阻、肠穿孔、肠系膜血管血栓形成、缺血性结肠炎、胰腺炎、伪膜性肠炎、中性粒细胞减少性小肠结肠炎、腹水、食管炎、粘膜炎症、便秘
肝胆异常	常见	天冬氨酸转氨酶升高、血碱性磷酸酶升高、肝功能异常
	不常见	血胆红素升高
	不明	肝脏坏死 ² 、肝性脑病 ²
皮肤和皮下组织异常	很常见	脱发
	常见	皮肤异常、指甲异常
	不明	Stevens-Johnson 综合征、中毒

		性表皮坏死松解症、多形红斑、剥脱性皮炎、荨麻疹、皮肤坏死、记忆复苏、皮肤脱落、皮肤纤维化、蜂窝织炎、瘙痒、皮疹、红斑、指甲剥离、痤疮
骨骼肌、结缔组织和骨异常	很常见	关节痛、肌肉痛
	不常见	背痛
	不明	四肢疼痛
肾脏和尿路异常	不明	肾衰、肾毒性
全身异常和给药部位情况	常见	外渗、注射部位反应、局部水肿、疼痛、硬结、触痛、皮肤变色、寒战、损伤
	不明	脱水、发热、水肿、胸痛、多汗、乏力、不适
检查	不明	血肌酐升高
<p>1 感染，死亡占有所有患者的1%。</p> <p>2 报告患者死亡的事件。</p> <p>3 包括儿童患者临床试验所报告的中枢神经系统毒性（与死亡有关的病例罕见）。</p> <p>4 以前用过蒽环类药物治疗的患者，再用曲妥珠单抗与紫杉醇联合治疗，心脏功能障碍的发生率和严重程度都高于单用紫杉醇治疗的患者，但罕有死亡的情况。</p>		

五、【禁忌】

紫杉醇禁用于对紫杉醇或其他的以CremophorEL(聚氧乙基代蓖麻油)配制的药物有过敏反应病史者。对于那些基线中性粒细胞计数小于 $1500\text{个}/\text{mm}^3$ 的实体瘤患者，或者基线中性粒细胞计数小于 $1000\text{个}/\text{mm}^3$ 的AIDS相关性卡波氏肉瘤患者，不能使用紫杉醇。

六、【注意事项】

临床应用时注意事项：

紫杉醇必须在有化疗经验的内科医生监督下使用。只有在配备足够的诊断和治疗设备时，才有可能有效地控制并发症。

治疗前应先采用肾上腺皮质类激素（如地塞米松）、苯海拉明和 H_2 受体拮抗剂（如西咪替丁或雷尼替丁）治疗（见【用法用量】）。无论是否预先用药都可能发生致命的过敏反应。诸如潮红、皮疹、皮肤反应、呼吸困难、低血压、心动过速等轻微的症状，可以不停

止治疗。但以需要救治的呼吸困难和低血压、血管神经性水肿和全身性荨麻疹为特征的严重过敏性反应的发生率占接受紫杉醇治疗患者的2%~4%，这些反应可能是通过组胺的作用引起的，一旦发生需要立即停止紫杉醇的使用，并积极地进行对症治疗。凡有过对紫杉醇严重过敏反应者禁用此药。

与铂化合物联合使用时，应当先用紫杉醇。

骨髓抑制（主要是中性粒细胞缺乏症）与剂量和输注时间的长短有关，是同一个方案的主要剂量限制性毒性反应，可能十分严重并导致感染发生，为此要监测骨髓抑制的发生。中性粒细胞数的低谷时间中位数在第11天。紫杉醇不应用于中性粒细胞计数少于1500个/mm³的实体瘤患者（低于1000个/mm³的卡波氏肉瘤患者），在给予紫杉醇治疗期间，应经常地检查血细胞计数，直到中性粒细胞升到1500个/mm³（卡波氏肉瘤患者1000个/mm³以上），血小板计数升到>100,000个/mm³之后，才能开始紫杉醇的另一个治疗周期。

低血压、心动过缓、高血压等均可出现于紫杉醇治疗过程中，但是通常不需要治疗。偶尔会因为高血压的初发或复发，紫杉醇治疗不得不中断或停止，具体由负责治疗的医生决定。建议紫杉醇治疗中监测生命体征，尤其是紫杉醇输注的头一个小时。除非患者出现严重的传导异常，否则不需要持续的心电监护。紫杉醇治疗期间发生严重传导异常者<1%，有些患者需安装心脏起搏器。在滴注紫杉醇期间，如患者发生明显的传导异常，应给予合适的治疗并在随后继续进行的紫杉醇治疗时予以连续的心电监护。紫杉醇与阿霉素联合治疗以前未治疗过的转移性乳腺癌时，发生过充血性心衰，建议对心功能进行监测（见【不良反应】）。

有证据表明在血清总胆红素 >2 倍 ULN 的患者中，紫杉醇的毒性增强。这些患者使用紫杉醇时要慎重，需要考虑调整剂量（见【用法用量】）。

紫杉醇含无水乙醇。因此对所有的患者，都要考虑到乙醇可能会产生中枢神经系统影响和其他影响。对乙醇产生的影响，儿童可能比成年人敏感（参见【儿童用药】）。

配制时注意事项：

紫杉醇是一种细胞毒类抗癌药物，与其他具有潜在毒性化合物一样，在配制紫杉醇时必须加以注意，应当按照妥善的抗癌药取放和处置规程进行处理。为了尽量降低皮肤暴露的风险，操作含有紫杉醇注射液的药瓶时一定要戴上防渗手套。这包括临床上、药房、贮藏间和家庭医疗中的所有操作过程，包括打开包装和肉眼检查，本单位内的运送以及配药和给药过程。

如果皮肤接触紫杉醇溶液，应立即用肥皂和水彻底地清洗皮肤，一旦紫杉醇接触粘膜，立即用水彻底冲洗。

七、【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇：

紫杉醇在用于妊娠妇女时可能危害胎儿。研究显示，紫杉醇对兔子有胚胎毒性，可降低大鼠的生育力。在兔子的器官生成期间使用 3.0mg/kg/天 的紫杉醇（大约为每毫克/平方米单位时，人类最大推荐剂量的 0.2 ），能够导致胚胎和胎儿毒性，表现为宫内死亡、消融增加、胎儿死亡增加。在此剂量下同样发现了对母兔的毒性。在 1.0mg/kg/天 的紫杉醇（按 mg/m^2 计算时，大约是人类最大推荐剂量的 $1/15$ ），没有发现致畸作用。在更高剂量下，由于广泛的胎儿死

亡使得不能评价致畸性。在交配前和交配中给予雌性和雄性鼠剂量等于或超过 1mg/kg/天的紫杉醇（按 mg/m² 计算，相当于人类最大推荐剂量的 0.04）会产生生育力的损伤。该剂量的紫杉醇会导致生育和生殖指数的下降，以及胚胎和胎儿毒性的增加。

尚未在妊娠妇女中进行过研究。如果紫杉醇被用于妊娠妇女或应用本药品期间患者怀孕，应立即告诉患者此种潜在危害性，对于正接受紫杉醇治疗期间的育龄妇女，应劝告其避免怀孕。

哺乳期妇女用药：

目前还不知本品是否经人乳分泌。给予产后 9~10 天的鼠静脉输注碳-14 标记的紫杉醇，结果发现乳液中放射性浓度高于血浆，并且随着血浆浓度的下降而平行下降。因为许多药物都可经人乳汁分泌，也因为对母乳喂养的婴儿具有严重不良反应的潜在可能性，故建议在接受紫杉醇治疗时应中断哺乳。

八、【儿童用药】

紫杉醇在儿童中应用的安全性和有效性尚未被确立。

在一项儿科患者的临床试验中，已经有中枢神经系统（CNS）毒性的报道（罕有引起死亡者）。在此研究中，紫杉醇以 350~420mg/m² 的剂量持续超过 3 小时静脉输注。紫杉醇制剂中高剂量的乙醇成分短时间内输注可能是导致中枢神经系统（CNS）毒性最主要的原因。合并使用抗组胺药可增强这种效应。虽然不能忽视紫杉醇本身产生的直接效应，但是在评价紫杉醇用于这个人群的安全性时，一定要考虑到这个研究所用的剂量很大（比推荐的成年人剂量高 2 倍以上）。

九、【老年用药】

在评价紫杉醇治疗晚期卵巢癌、乳腺癌或非小细胞肺癌的安全

性和疗效的 8 个临床研究中，有 2228 例患者使用了紫杉醇，在乳腺癌辅助治疗研究中，有 1570 例患者在随机分组后使用了紫杉醇，在这 3798 例患者中，有 649 例（17%） ≥ 65 岁，其中 49 例（1%） ≥ 75 岁。在大多数研究中，重度骨髓抑制在老年患者中更常见；在一些研究中，重度神经病变在老年患者中更常见。在 2 项非小细胞肺癌临床研究中，用紫杉醇治疗的老年患者心血管事件的发生率较高。老年患者和年轻患者中的疗效估计值似乎相仿；但是由于所研究的老年患者人数较少，所以不能可靠地得出相对疗效。在一项卵巢癌一线治疗研究中，老年患者的中位生存率比年轻患者低，但没有其他疗效参数说明年轻患者组比较好。表 9 列出了临床试验中不同年龄患者发生 IV 级中性粒细胞减少症和严重神经毒性的发生率。

表 9 : 临床试验中接受紫杉醇治疗的老年患者发生的不良反应

适应症 (研究/治疗方案)	患者[发生例数/总数(%)]			
	中性粒细胞减少症 (IV级)		外周神经病变 (III/IV级)	
	年龄 (岁)		年龄 (岁)	
	≥ 65	< 65	≥ 65	< 65
卵巢癌				
一线/T175/3 c75 a	34/83 (41)	78/252 (31)	24/84 (29)*b	46/255 (18) b
一线/T135/24 c75 a	48/61 (79)	106/129 (82)	3/62 (5)	2/134 (1)
二线/III期 T175/3c	5/19 (26)	21/76 (28)	1/19 (5)	0/76 (0)
二线/III期 T175/24c	21/25 (84)	57/79 (72)	0/25 (0)	2/80 (3)
二线/III期 T135/3c	4/16 (25)	10/81 (12)	0/17 (0)	0/81 (0)
二线/III期 T135/24c	17/22 (77)	53/83 (64)	0/22 (0)	0/83 (0)
二线 III期综合	47/82 (57)*	141/319 (44)	1/83 (1)	2/320 (1)

乳腺癌辅助治疗				
AC, 序贯 T d	56/102 (55)	734/1468 (50)	5/102 (5) e	46/1468 (3) e
初次治疗失败的乳 腺癌				
III期/T175/3 c	7/24 (29)	56/200 (28)	3/25 (12)	12/204 (6)
III期/T135/3 c	7/20 (35)	37/207 (18)	0/20 (0)	6/209 (3)
非小细胞肺癌				
T135/24 c75 a	58/71 (82)	86/124 (69)	9/71 (13) f	16/124 (13) f
III期/T175/3 c80 a	37/89 (42)*	56/267 (21)	11/91 (12)*	11/271 (4)

* $p < 0.05$

a 紫杉醇剂量 (mg/m^2) /输注时间 (小时); 顺铂剂量 (mg/m^2);

b 卵巢癌一线治疗研究中周围神经病变归入神经毒性这一类别中 (见表 3);

c 紫杉醇剂量 (mg/m^2) /输注时间 (小时);

d 阿霉素和环磷酰胺 (AC) 4 个疗程后用紫杉醇 (T), 剂量 $175 \text{ mg}/\text{m}^2/3$ 小时, 每 3 周 1 次, 共 4 个疗程;

e 乳腺癌辅助治疗研究中周围神经病变是按感觉神经毒性报告的 (见表 5);

f 非小细胞肺癌 (NSCLC) 研究中周围神经病变是按感觉神经毒性报告的 (见表 7)。

十、【药物相互作用】

在一个 I 期试验中, 使用紫杉醇递增剂量 ($110 \sim 200 \text{ mg}/\text{m}^2$) 和顺铂 (50 或 $75 \text{ mg}/\text{m}^2$) 作序贯滴注, 当紫杉醇在顺铂之后给予时, 与紫杉醇在顺铂之前给予相比较, 前者的骨髓抑制更为严重。来自这些患者的药代动力学资料证明, 当在先用顺铂之后再给予紫杉醇时, 紫杉醇的清除率大约减低 33%。

细胞色素 P450 同功酶 CYP2C8 和 CYP3A4 可促进紫杉醇的代谢。

紫杉醇与 CYP2C8 和 CYP3A4 的已知底物、诱导剂（如，利福平、卡马西平、苯妥英、依法韦仑、奈韦拉平）或抑制剂（如，红霉素、氟西汀、吉非罗齐）合用时，紫杉醇的药代动力学也会发生改变，应当慎重。

紫杉醇与 CYP3A4 的底物以及作为 CYP3A4 底物/或抑制剂的蛋白酶抑制剂（利托那韦、沙奎那韦、印地那韦和那非那韦）之间的相互作用尚未经临床研究证实。

许多药物（酮康唑、异博定、安定、奎尼丁、地塞米松、环孢菌素、替尼帕武、足叶乙武、长春新碱）在体外可以抑制紫杉醇代谢为 6 α -羟基紫杉醇，但是使用的浓度要超出体内正常的治疗剂量。睾酮、17 α 炔雌二醇、视黄酸以及 CYP2C8 特异性抑制剂 - 橡黄素，在体外也能够抑制 6 α -羟基紫杉醇的生成。

文献报道提示，当紫杉醇与阿霉素联合使用时，可能会提高阿霉素（和它的活性代谢物阿霉素酮）的血药浓度。并且发现用药顺序有影响，其特征是紫杉醇在阿霉素“前”给药时，以及输注时间比推荐的输注时间（紫杉醇输注 24 小时，阿霉素输注 48 小时）长时，发生的中性粒细胞减少和口腔炎更重。

十一、【药物过量】

尚无用于治疗紫杉醇过量的药物。用药过量时最主要的可预测的并发症包括骨髓抑制，外周神经毒性及粘膜炎。

儿童患者使用紫杉醇过量可能会导致急性酒精中毒（可能与接受过多的含有乙醇的紫杉醇溶媒有关）。

十二、【药理毒理】

紫杉醇是一种抗微管剂。通过促进微管蛋白二聚体的聚合并阻

止其解聚而达到稳定微管的作用，从而抑制了对于分裂间期和有丝分裂期细胞功能至关重要的微管网的正常的动态重组。另外，在整个细胞周期和细胞有丝分裂产生多发性星状体时紫杉醇可导致微管“束”的排列异常，影响肿瘤细胞的分裂。

紫杉醇的致癌性尚未进行研究。在体外试验（人淋巴细胞染色体畸变）和哺乳动物在体内的（小鼠微核）试验系统，已经证实紫杉醇的致突变性，然而紫杉醇在 Ames 试验或 CHO/HGPRT 基因致突变试验中并不诱导突变。

十三、【药代动力学】

在静脉给药，紫杉醇在血浆中的浓度呈现为一个双相性降低曲线。其第一个快速的下降相表示药物分布到周边室和被消除。后一个时相表示药物相对低速地流出周边室。

在卵巢癌患者 III 期临床随机化的研究中测定了紫杉醇静脉给药后的药代动力学参数，紫杉醇剂量 135 mg/m²，3 小时滴注或剂量 175 mg/m² 24 小时滴注结果见表 10:

表 10: 紫杉醇单剂量静脉滴注的非房室药代动力学参数（均值）

剂量 (mg/m ²)	静滴时间 (h)	N (例数)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{0-∞} (ng•h/ml)	T1/2 (h)	CL (L/h/m ²)
135	24	2	195	6300	52.7	21.7
175	24	4	365	7993	15.7	23.8
135	3	7	2170	7952	13.1	17.7
175	3	5	3650	15007	20.2	12.2

C_{max}=血浆药物峰浓度 AUC_{0-∞} = 0 到无穷大时，期间的血药浓度时间曲线下面积；

CLT = 总清除率。

结果表明，在给予紫杉醇 24 小时静脉滴注时，将剂量从 135 mg/m²增高至 175 mg/m²（剂量增加 30%），药物峰浓度（C_{max}）增加 87%，而曲线下面积（AUC_{0-∞}）则按比例增加。然而，在使用 3 小时的静脉滴注时，也将剂量增高 30%，峰浓度和曲线下面积则依次地增加 68% 及 89%，在使用 24 小时的紫杉醇静脉滴注时，稳态时的平均表现分布容积数值为 227~688L/m²，表示紫杉醇大量分布在血管外 / 或大量的组织结合。

在成年癌症患者的 I 期及 II 期临床试验中评估了紫杉醇的药代动力学。所用剂量为：单次用量 15~135 mg/m²，1 小时静脉滴注（n=15），30~275 mg/m²，6 小时静脉滴注（n=36），200~275 mg/m²，24 小时静脉滴注（n=54）。在总清除率和分布容积方面所得数据和 III 期临床研究的发现结果相符。尚未进行 AIDS 相关性卡波氏肉瘤患者使用紫杉醇的药代动力学研究。

使用紫杉醇浓度从 0.1~50 μg/ml 的范围做人血清蛋白结合率的体外研究，其蛋白结合率在 89%~98% 之间，紫杉醇的蛋白结合率不受西咪替丁、雷尼替丁、地塞米松或苯海拉明的影响。

紫杉醇在人体的分布尚未充分地阐明。将紫杉醇 15~275 mg/m² 的剂量作 1 小时、6 小时或 24 小时的静脉滴注后，在尿中获得的原型药物累计总量的均值（及 SD）占给药剂量的 1.3%（0.5%）~12.6%（16.2%），这说明了大量的清除为非肾性清除。在 5 名患者中，3 小时输注 225~250 mg/m² 剂量的放射性标记的紫杉醇，到 120 个小时，平均 71% 的放射性出现于粪便中，14% 出现于尿中。放射性总清除量为剂量的 56%~101%。平均 5% 放射性标记的紫杉醇出现于粪便中，其余的为代谢产物，主要是 6α-羟基紫杉醇。人肝微粒体和组

织切片体外研究显示，紫杉醇通过 CYP2C8 代谢，主要代谢为 6 α -羟基紫杉醇；通过 CYP3A4 代谢为两个小的代谢产物，即 3'-p-羟基紫杉醇和 6 α -3'-p-二羟基紫杉醇。

在有不同程度肝功能的 35 例患者中对紫杉醇 3 小时输注的体内过程和毒性进行了评价。与胆红素正常的患者相比，剂量为 175 mg/m² 时，紫杉醇在血清胆红素异常但 \leq 正常上限 (ULN) 2 倍的患者血浆中的浓度升高，但毒性的发生率没有明显增加，严重程度没有明显加重。在血清总胆红素 $>$ ULN 2 倍的 5 例患者中，即使在减量 (110 mg/m²) 的情况下，重度骨髓抑制的发生率也较高，尽管差异没有统计学意义，但是血浆浓度没有升高。关于肾脏功能不全对紫杉醇体内过程的影响尚未进行研究。

同时合用紫杉醇和其他药物之间可能的药物相互作用尚未正式研究。

抄送：中国食品药品检定研究院、国家药典委员会、药品审评中心、药品评价中心、信息中心。

国家食品药品监督管理总局办公厅

2014年5月27日印发
