

核准日期：2014 年 8 月 1 日

修改日期：

酒石酸长春瑞滨软胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：酒石酸长春瑞滨软胶囊

英文名称：Vinorelbine Tartrate Soft Capsules

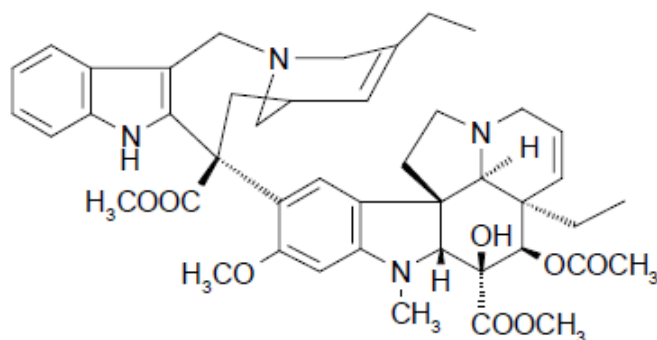
汉语拼音：Jiushisuan Changchunruibin Ruanjiaonang

【成份】

本品活性成份是酒石酸长春瑞滨

化学名称：3',4'-二去氢-4'-去氧-8'-去甲长春碱二酒石酸盐

化学结构式：



分子式： $C_{45}H_{54}N_4O_8 \cdot 2(C_4H_6O_6)$

分子量：1079.12

【性状】

本品为浅棕色（规格为 20mg）或粉红色（规格为 30mg）软胶囊。内容物为粘性、澄清的浅黄至橘黄色溶液，基本无可见颗粒。

【适应症】

本品适用于不可手术切除的局部晚期或转移性非小细胞肺癌，和转移性乳腺癌的单药或联合化疗。

【规格】

(1) 20mg（按 $C_{45}H_{54}N_4O_8$ 计）； (2) 30mg（按 $C_{45}H_{54}N_4O_8$ 计）；

【用法用量】

• 单药治疗：

推荐方案为：

前三个疗程的用药

用药剂量以体表面积计为 $60\text{mg}/\text{m}^2$ ，应每周一次服用。每 3 周为一个疗程。

后续用药

在三个疗程用药之后，建议将诺维本®的剂量增至 $80\text{mg}/\text{m}^2$ ，每周一次服用。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 $500/\text{mm}^3$ 或超过一次低至 $500\sim 1000/\text{mm}^3$ 间的患者应仍维持使用 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 剂量。

前三个疗程使用 $60\text{mg}/\text{m}^2$ /周剂量时嗜中性粒细胞数量	嗜中性粒细胞 >1000	嗜中性粒细胞 ≥ 500 以及 <1000 (1 次)	嗜中性粒细胞 ≥ 500 以及 <1000 (2 次)	嗜中性粒细胞 <500
第四个疗程的建议用药剂量 (mg/m^2 /周)	80	80	60	60

在使用 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量期间，若嗜中性粒细胞数量出现低于 $500/\text{mm}^3$ 的情况或者超过一次在 $500\sim 1000/\text{mm}^3$ 之间，需等到嗜中性粒细胞数量恢复正常才能继续用药，并且将剂量由 $80\text{mg}/\text{m}^2$ /周减少至 $60\text{mg}/\text{m}^2$ /周。

从第四个疗程起，开始使用 $80\text{mg}/\text{m}^2$ /周给药时的嗜中性粒细胞数量	嗜中性粒细胞 >1000	嗜中性粒细胞 ≥ 500 以及 <1000 (1 次)	嗜中性粒细胞 ≥ 500 以及 <1000 (2 次)	嗜中性粒细胞数 <500
下次给药的推荐剂量 (mg/m^2 /周)	80		60	

在给药剂量为 $60\text{mg}/\text{m}^2$ /周的前三个疗程中，若嗜中性粒细胞数量不低于 $500/\text{mm}^3$ 或者也未超过一次在 $500\sim 1000/\text{mm}^3$ 之间，可以依据前三个疗程用药原则，将每疗程的用药剂量重新由 $60\text{mg}/\text{m}^2$ /周增加至 $80\text{mg}/\text{m}^2$ /周。

• 对于联合用药治疗方案，应当根据所选治疗方案对剂量和给药时间表进行调整

根据临床研究， $80\text{mg}/\text{m}^2$ 的口服剂量相当于静脉给药时的 $30\text{mg}/\text{m}^2$ ， $60\text{mg}/\text{m}^2$ 的口服剂量则相当于静脉给药时的 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 。

为在联合治疗方案中改善患者用药便利，以上为静脉给药和口服给药相互调整剂量的依据。对于联合治疗方案，应当根据所选治疗方案对剂量和给药时间表进行调整。

在 132 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不可手术切除的局部晚期或转移性 III B~IV 期非小细胞型肺癌的疗效和安全性。酒石酸长春瑞滨软胶囊口服剂量为 $60\text{mg}/\text{m}^2$ ，在第 1 和第 8 天给药；顺铂 $80\text{mg}/\text{m}^2$ ，第 1 天给药，在口服长春瑞滨后立即给予，每 3 周重复一次。在第 2 个疗程中，口服长春瑞滨的剂量可从 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 增至 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 。

在 133 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表柔比星联用治疗转移性乳腺癌的疗效和安全性。酒石酸长春瑞滨软胶囊口服剂量为 $60\text{mg}/\text{m}^2$ ，在第 1 和第 8 天给药；表柔比星 $75\text{mg}/\text{m}^2$ ，第 1 天给药，在口服长春瑞滨后立即给予，每 3 周重复一次。在第 2 个疗程中，口服长春瑞滨的剂量可从 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 增至 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 。

即使患者的体表面积 $\geq 2\text{m}^2$ ，按 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 给药时总剂量不能超过每周 120mg，按 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 给药时总剂量不能超过每周 160mg。

用法

本品必须严格按照口服给药。

本品需用水送服，禁止咀嚼或吮吸胶囊。建议在用餐时，同时服用本品。

肝功能损害患者的用法

对于轻度肝脏损害（胆红素 $<$ 正常上限 1.5 倍，且 ALT 和/或 AST 为正常上限的 1.5 至 2.5 倍）的患者，可给予本品标准剂量 $60\text{mg}/\text{m}^2$ /周。对于中度肝脏损害（胆红素为正常上限的 1.5 至 3 倍，无论 ALT 和 AST 的水平）的患者，应给予剂量 $50\text{mg}/\text{m}^2$ /周。对于重度肝损害的患者，不应给予本品治疗。

肾功能损害患者的用法

本品经肾脏排泄较少，即使对于重度肾功能损害的患者，未有药代动力学证据表明需要降低本品剂量。

【不良反应】

国外研究

在 316 位（132 位非小细胞肺癌患者，184 位乳腺癌患者）接受诺维本[®]推荐方案（前三个疗程为 $60\text{mg}/\text{m}^2$ /周，其后疗程为 $80\text{mg}/\text{m}^2$ /周）治疗的患者所进行的临床试验中，确定了已报告不良反应的频率。

根据系统器官分类和报告频率，已报告的不良反应如下。根据上市后经验获知的其它不良反应，则根据 MedDRA 分类进行添加，频率为未知。

根据 NCI 通用毒性标准对不良反应进行描述。

非常常见	$\geq 1/10$
常见	$\geq 1/100, < 1/10$
不常见	$\geq 1/1,000, < 1/100$
罕见	$\geq 1/10,000, < 1/1,000$
非常罕见	$< 1/10,000$
未知	上市后报告

诺维本[®]软胶囊已报告的不良反应

上市前经验：

最常见已报告的药物不良反应是骨髓抑制，如中性粒细胞减少、贫血和血小板减少，胃肠道毒性，如恶心、呕吐、腹泻、口腔炎和便秘。乏力和发热也报告为非常常见。

上市后经验:

诺维本[®]软胶囊可用于单药治疗,或者与其它化疗药或靶向治疗药物联合使用。在上市后经验中,不良反应最常累及的系统器官分类是:“血液和淋巴系统病症”,“胃肠道病症”,“传染和感染”以及“全身病症和给药部位症状”。该类信息与上市前经验类似。

- 传染和感染

非常常见:在不同部位,未引起中性粒细胞减少症的细菌、病毒或真菌感染 G1-4:12.7%; G3-4:4.4%。

常见:导致骨髓抑制和/或免疫系统损害(中性粒细胞减少性感染)的细菌、病毒或真菌感染,接受适当治疗后通常可恢复。

中性粒细胞减少性感染 G3-4:3.5%

未知:中性粒细胞减少性败血症

- 血液和淋巴系统病症

非常常见:主要导致中性粒细胞减少的可逆的骨髓抑制 G1-4:71.5%; G3:21.8%; G4:25.9%,为剂量限制毒性。

白细胞减少 G1-4:70.6%; G3:24.7%; G4:6%

贫血 G1-4:67.4%; G3-4:3.8%

血小板减少 G1-2:10.8%

常见:G4 中性粒细胞减少伴发热超过 38°C,包括发热性中性粒细胞减少症:2.8%。

- 代谢和营养病症

未知:重度低钠血症

- 精神病症

常见:失眠 G1-2:2.8%

- 神经系统病症

非常常见:感觉神经障碍 G1-2:11.1%,一般限于腱反射消失,很少为重度。

常见:运动神经障碍 G1-4:9.2%; G3-4:1.3%

头痛: G1-4:4.1%, G3-4:0.6%

头晕: G1-4:6%; G3-4:0.6%

味觉障碍: G1-2:3.8%

不常见:3级共济失调:0.3%

- 眼睛病症

常见:视力障碍 G1-2:1.3%

- 心脏病症

不常见:心力衰竭和心律失常

=

未知：有心脏病史或心脏病危险因素的患者发生心肌梗塞。

- 血管病症

常见：高血压 G1-4： 2.5%； G3-4： 0.3%；

低血压 G1-4： 2.2%； G3-4： 0.6%

- 呼吸系统，胸部和纵隔病症

常见：呼吸困难 G1-4： 2.8%； G3-4： 0.3%

咳嗽 G1-2： 2.8%

- 胃肠道病症

非常常见：恶心 G1-4： 74.7%； G3-4： 7.3%；

呕吐 G1-4： 54.7%； G3-4： 6.3%；支持治疗（如口服司琼类药物）可减少恶心和呕吐的发生。

腹泻 G1-4： 49.7 %； G3-4： 5.7%

厌食 G1-4： 38.6%； G3-4： 4.1%

口腔炎 G1-4： 10.4 %； G3-4： 0.9%

腹痛 G1-4： 14.2%

便秘 G1-4： 19%； G3-4： 0.9%对于曾有便秘病史的患者，和/或同时使用吗啡或吗啡类似物的患者，可以给予轻泻剂。

胃部病症 G1-4： 11.7%

常见：食管炎 G1-3： 3.8% ； G3： 0.3%

吞咽困难: G1-2： 2.3%

不常见：麻痹性肠梗阻 G3-4： 0.9% [尤为致命]，正常的肠蠕动恢复后可重新开始治疗

未知：胃肠道出血

- 肝胆病症

常见：肝脏病症： G1-2： 1.3%

- 皮肤和皮下组织病症

非常常见：可能发生脱发 G1-2： 29.4%，通常为轻度。

常见：皮肤反应 G1-2： 5.7%

- 肌肉骨骼和结缔组织病症

常见：关节痛包括下颌疼痛，

肌痛 G1-4： 7 %， G3-4： 0.3%

- 肾脏和泌尿系统病症

常见：排尿困难 G1-2： 1.6%

其它泌尿生殖系统病症 G1-2： 1.9%

- 全身病症和给药部位症状

非常常见：乏力/不适 G1-4： 36.7 %； G3-4： 8.5 %；

发热 G1-4： 13.0%， G3-4： 12.1%

常见：疼痛，包括肿瘤部位的疼痛 G1-4： 3.8%， G3-4： 0.6%

寒战： G1-2： 3.8%

- 检查

非常常见：体重下降 G1-4： 25%， G3-4： 0.3%

常见：体重增加 G1-2： 1.3%

酒石酸长春瑞滨注射液的不良反

根据上市前和上市后经验，酒石酸长春瑞滨注射液本品存在的某些不良反应在诺维本[®]软胶囊中未有相关报告：

为提供完整信息，及对于诺维本[®]软胶囊使用安全性的进一步考虑，兹列该反应如下：

- 传染和感染

不常见：败血病 (非常罕见致死)

- 免疫系统病症

未知：全身性过敏反应，如过敏反应、过敏性休克或过敏样反应

- 内分泌病症

未知：抗利尿激素分泌异常(SIADH)

- 心脏病症

罕见：缺血性心脏病(心绞痛，心肌梗塞)

- 血管病症

不常见：潮红和四肢阙冷

罕见：重度低血压，虚脱

- 呼吸系统，胸部和纵隔病症

不常见：与其它长春花生物碱类药物一样，可能会发生支气管痉挛。

罕见：曾有间质性肺病的相关报告，尤其在诺维本[®]和丝裂霉素联合治疗的患者中。

- 胃肠道病症

罕见：胰腺炎

- 皮肤和皮下组织病症

罕见：全身皮肤反应

中国研究（请参见【临床试验】中国研究节）

在非小细胞肺癌和转移性乳腺癌的中国临床研究中，最常见的不良事件是血液学毒性反应。非血液学毒性反应是普遍可接受的，最常见的为胃肠道反应，有恶心、呕吐和便秘，但发生 3/4 级事件的频率较低。其可通过标准的止呕预防处理和饮食指导即容易解决。已观察到的不良事件发生的频率及严重程度与国外临床研究的类似。

【禁忌】

已知对长春瑞滨、或其它长春花生物碱类、或本品中的任何成分过敏。

患有明显影响本品吸收的疾病。

既往有胃部或小肠切除的重大手术史。

重度肝功能损害。

嗜中性粒细胞计数 $< 1500/\text{mm}^3$ ，或目前或最近（2 周内）发生严重感染。

血小板计数 $< 100000/\text{mm}^3$ 。

需要长期氧疗的患者。

妊娠（见【孕妇及哺乳期妇女用药】节）

哺乳（见【孕妇及哺乳期妇女用药】节）

同时使用黄热病疫苗（见【药物相互作用】节）

【注意事项】

特别警告

诺维本[®]软胶囊的处方应由具有丰富化疗经验的医生开具，并配有对细胞毒性的药物进行监测的设备。

若患者不慎咀嚼或吮吸本胶囊，其液体具有刺激性，应用水或首选生理盐水漱口。

若胶囊被切开或损坏，其液体具有刺激性，接触皮肤、粘膜或眼睛可能导致损伤。

若胶囊已损坏请勿吞服，应返还药剂师或医生，以便进行适当销毁。

若有接触发生，应立即用水或首选生理盐水进行彻底冲洗。

若服药后数小时内发生呕吐，请勿重复使用正在使用的剂量。支持性治疗，如 5HT₃拮抗剂（如昂丹司琼、格拉司琼），可减少呕吐发生。

服用诺维本[®]软胶囊时，其恶心/呕吐的发生率较静脉输注更高。推荐采取初步的预防性止吐治疗。

本品含有山梨醇成分，患罕见遗传性果糖不耐受的患者不可服用本品。

治疗中必须密切监测血液学指标（每次新给药当天测定血红蛋白水平、白细胞、嗜中性粒细胞和血小板计数）。

应根据血液学状态确定剂量。

- 若嗜中性粒细胞计数低于 $1500/\text{mm}^3$ ，和/或血小板计数低于 $100000/\text{mm}^3$ ，应当推迟治疗直至恢复（见【用法用量】节）。
- 前三个疗程用药后，剂量应自每周 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 增加至 $80\text{mg}/\text{m}^2$ （见【用法用量】节）。

- 若给予 80mg/m²剂量时,嗜中性粒细胞计数低于 500/mm³,或者在 500 和 1000 /mm³间超过一次,不仅需要推迟给药,而且应当将剂量降至每周 60mg/m²。可能会将剂量从 60mg/m²再次增加到 80mg/m², (见【用法用量】节)。

在起始剂量为 80mg/m²的临床试验中,少数患者发生了嗜中性粒细胞过度减少的并发症,其中包括体能状态差的患者。因此推荐起始剂量为 60mg/m²,若可耐受则增加至 80mg/m²,如【用法用量】节中所述。

若患者发生提示感染的症状或体征,应立即进行检查。

不推荐诺维本[®]与其它减毒的活性疫苗同时使用(如黄热病疫苗,见【禁忌】)。

诺维本[®]与CYP3A4 的强抑制剂或诱导剂的联合使用需谨慎。因此,不推荐与苯妥英、磷苯妥英、伊曲康唑和泊沙康唑同时使用。

未有对驾驶车辆和操作机器能力的影响进行研究,但是基于长春瑞滨的药效学特点,其不会影响驾驶车辆和操作机器的能力。然而,考虑到本品某些不良反应,接受长春瑞滨治疗的患者应谨慎。

使用特殊注意事项

以下患者给药时需特别注意

- 有缺血性心脏病史者。
- 体能状态差者

若放射治疗区域包括肝脏,则诺维本[®]给药不应与放疗同时。

在肝脏损害的患者中,对以下口服诺维本[®]剂量进行了研究:

- 轻度肝脏损害(胆红素<正常上限 1.5 倍,且 ALT 和/或 AST 为正常上限的 1.5 至 2.5 倍)的患者中为 60mg/m²;
- 中度肝脏损害(胆红素为正常上限的 1.5 至 3 倍,无论 ALT 和 AST 的水平)的患者中为 50mg/m²。

该类患者接受受试剂量,其长春瑞滨的安全性和药代动力学参数未有变化。未在重度肝脏损坏的患者中对口服诺维本[®]软胶囊进行研究,因此该类患者禁用。

本品经肾脏排泄的水平较低,对于肾功能损害的患者,未有药代动力学依据表明需要降低本品剂量。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期

妊娠期间给予诺维本[®],有怀疑会导致严重的出生缺陷。

妊娠期禁用诺维本[®](见【禁忌】)。

若存在至关重要的适应症,妊娠期患者若需要诺维本[®]治疗,应对胎儿造成损害的风险进行会诊。若在治疗过程中怀孕,应咨询遗传专家。

育龄期妇女

育龄期妇女在治疗过程中直至治疗后 3 个月均应采取有效避孕措施。

哺乳期

尚未明确长春瑞滨是否会分泌至人乳汁中。未在动物试验对长春瑞滨在乳汁中分泌行为进行研究。无法排除对乳儿的风险，因此在启动诺维本®治疗前应中断母乳喂养。（见【禁忌】）

生殖能力

建议接受诺维本®治疗的男性患者在治疗期间或治疗后至少 3 个月内避孕。由于接受长春瑞滨治疗可能导致永久性不育，在治疗之前应咨询是否留存精子。

【儿童用药】

本品对儿童的安全性和疗效尚未确定，因此不推荐使用。

【老年用药】

根据临床经验，老年患者在缓解率方面未现有任何显著性差异，但不可排除部分患者具有较高敏感性。长春瑞滨的药代动力学参数未伴随年龄变化。

【药物相互作用】

所有细胞毒性药物共同的相互作用：

由于肿瘤疾病增加血栓形成风险，经常会应用抗凝治疗。由于病程中患者的凝血能力存在高度个体差异，且口服抗凝药和抗癌化疗之间的相互作用具有不可预测性，因此若决定对患者给予口服抗凝药物的治疗，应当提高 INR（国际标准化比值）的监测频率。

- 禁用的伴随用药：

黄热病疫苗：致命的全身疫苗疾病的风险。

- 不推荐的伴随用药：

减毒的活性疫苗（黄热病疫苗请参见禁用的伴随用药）：全身疫苗疾病的风险，可能致死。由原来疾病已造成免疫抑制的患者，此风险增加。若有灭活疫苗，则推荐使用灭活疫苗（脊髓灰质炎）。

苯妥英（以此类推，磷苯妥英）：由于细胞毒性药物可减少苯妥英的胃肠道吸收，具有致惊厥加重的风险，或者由于细胞毒性药物可增加苯妥英或磷苯妥英的肝脏代谢，具有增加毒性或降低疗效的风险。

- 需要注意的伴随用药：

环孢素，他克莫司，依维莫司，西罗莫司：过度免疫抑制伴淋巴组织增生的风险。

长春花生物碱类特异的相互作用：

- 不推荐的伴随用药：

伊曲康唑，泊沙康唑：由于降低长春花生物碱类的肝脏代谢，导致长春花生物碱类神经毒性增加。

- 使用时需特别警惕的相互作用

蛋白酶抑制剂：蛋白酶抑制剂可降低长春花生物碱类的肝脏代谢，导致长春花

生物碱类毒性增加

- 需要注意的伴随用药：

丝裂霉素 C：支气管痉挛和呼吸困难的风险增加。

- 由于长春花生物碱类是P-糖蛋白的底物，且缺乏特异性的试验，因此诺维本[®]与细胞膜转运蛋白强调节剂联合给药时应谨慎。

长春瑞滨特异的相互作用

诺维本[®]与其它已知有骨髓毒性的药物联合用药，可能会加重骨髓抑制的不良作用。

诺维本[®]和顺铂联合治疗数个疗程，未出现药代动力学的相互作用。但在两者联合治疗时，其中性粒细胞减少症的发生率高于诺维本[®]单药治疗。

诺维本[®]与其它几种化疗药物（表柔比星，紫杉醇，多西他赛，卡培他滨和口服环磷酰胺）联合使用时未观察到临床上显著的药代动力学相互作用。

由于长春瑞滨的代谢主要与 CYP3A4 有关，因此与这一同功酶的强抑制剂（酮康唑，伊曲康唑）联合使用时长春瑞滨的血药浓度增加，与这一同功酶的强诱导剂（利福平，苯妥英）联合使用时长春瑞滨的血药浓度降低。

止吐药物如 5HT₃ 拮抗剂（比如昂丹司琼，格拉司琼）不会影响诺维本[®]软胶囊的药代动力学参数。

食物不会影响长春瑞滨的药代动力学参数。

【药物过量】

症状

诺维本[®]过量可导致骨髓发育不全，间或伴有感染、发热、麻痹性肠梗阻和肝脏病症。

紧急处理

给予全身支持以及输血，生长因子或广谱抗生素可由医生决定是否必要。建议对肝功能进行密切监测。

解毒剂

目前尚无已知诺维本[®]过量使用的解毒剂。

【临床试验】

非小细胞肺癌（NSCLC）

国外研究

一系列 II 期临床试验，以及一项 III 期临床试验中研究了诺维本[®]软胶囊的活性。

单药治疗

一项 II 期随机（2:1）临床试验 PM259 97 CA 205 J1，115 位 NSCLC 患者中评估了以推荐剂量为 60~80mg/m²/周的诺维本[®]软胶囊和 30mg/m²/周的静脉注射长春瑞滨作为一线治疗的有效性和安全性。ITT 人群中，口服组的缓解率为 11.7%

[95% CI: 5 - 19], 静脉输注组的缓解率为 10.5% [95% CI: 1 - 20]。PFS的中位持续时间, 口服组为 3.3 个月, 静脉输注组为 2.1 个月, 中位总生存期, 口服组为 9.4 个月, 静脉输注组为 7.9 个月。

联合用药

在一项III期研究 (PM259 CA 301 J1) 中, 对第 1 天给予长春瑞滨注射剂和第 8 天给予诺维本[®]软胶囊 (NP) 与多西他赛 (DP) 和顺铂联合用药一线治疗晚期 NSCLC 的有效性进行比较。在 381 位随机化和接受治疗的患者 (ITT 人群) 中, 主要疗效终点至治疗失败时间 (TTF) 在 NP 组为 3.22 个月 (95% CI [2.96-4.24]), DP 组 (p=0.20) 为 4.11 个月 (95% CI [3.45-4.50])。NP 组中位生存期为 9.9 个月 (95% CI [8.41-11.6]), DP 组为 9.8 个月 (95% CI [8.80-11.5]), 一年生存期 NP 组和 DP 组分别为 39.8% (SD ± 3.87) 和 40.9% (SD ± 3.7)。

另外的三项开放 II 期研究 (PM259 CA 202 J1, PM259 CA 206 J1, 和 PM259 CA 201 J1) 评价诺维本[®]软胶囊联合 CDDP 或 CBDCA 对 164 位 NSCLC 患者的有效性和安全性。联合 CDDP 治疗方案的缓解率为 25%~30%, 中位 OS 为 8.9~10 个月。联合 CBDCA (PM259 CA 201 J1) 的缓解率为 15%, 中位 OS 为 9.3 个月。

中国研究

在 132 位患有不可手术切除的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者中进行了一项 II 期随机 (1:1) 研究, 比较诺维本[®]软胶囊 (第一个疗程的第 1 天和第 8 天给予 60 mg/m², 3 周为一疗程, 后续疗程第 1 天和第 8 天给予剂量增至 80 mg/m²) 与顺铂联合治疗 (A 组) 和长春瑞滨静脉注射液 (第一个疗程的第 1 天和第 8 天给予 25 mg/m², 3 周为一疗程, 后续疗程第 1 天和第 8 天给予剂量增至 30 mg/m²) 与顺铂联合治疗 (B 组) 的疗效和安全性。主要疗效终点为客观缓解率。独立审评委员会 (IRP) 评价结果显示, 在 131 位接受随机分组治疗的患者中, A 组中 25.8% 的 66 位患者 (95% CI [15.8-38.0]) 和 B 组中 23.1% 的 65 位患者 (95% CI [13.5-35.2]) 显示有部分缓解。两组患者达到疾病控制 (PR+SD) 的比例都很高: A 组 72.7% (95% CI [60.4-83.0]) 和 B 组 72.3% (95% CI [59.8-82.7])。

次要疗效参数也显示有类似结果: (i) IRP 评价, A 组获得首次缓解中位时间是 1.4 个月 [1.3-3.0], B 组为 1.5 个月 [1.3-3.5]; (ii) 研究者评价, A 组的中位无进展生存期是 4.6 个月 (95% CI [3.2-5.1]), B 组为 4.9 个月 (95% CI [3.6-6.1]); (iii) 研究者评价, A 组的中位治疗失败时间是 3.4 个月 (95% CI [3.0-5.0]), B 组为 3.4 个月 (95% CI [3.0-3.9])。

对其中 38 位中国患者 (A 组 21 位, B 组 17 位) 进行了长春瑞滨的药代动力学研究。在静脉输注和口服组, 中国亚洲人群和欧洲人群间未显示有种族差异, 也未观察到顺铂对长春瑞滨的药代动力学的影响。

晚期乳腺癌 (ABC)

国外研究

在多项开放和随机 II 期临床试验中研究了诺维本[®]软胶囊单药治疗或联合用药的活性。

单药治疗

在两项非对照的多中心 II 期临床研究 (PM259 96 CA 201 和 PM259 97 CA 206) 中, 按每周一次给予诺维本[®]软胶囊单药用于一线治疗晚期乳腺癌, 共入组

184 位患者。

研究 97 CA 206 和研究 96 CA 201 所报告的缓解率分别为 30%和 21%。研究 96CA201 所观察到的缓解率较低，可解释为之前未接受辅助化疗患者的预后较差。该患者子集的缓解率仅为 14%。两项研究中的 PFS 中位持续时间和 OS 一致：分别为 4.6vs4.2 个月和 19.3vs23.9 个月。

联合用药

一项随机 II 期研究 (PM259 CA 222 B0) 中，在 139 位之前接受过蒽环类药物治疗的转移性乳腺癌患者中比较诺维本[®]软胶囊和卡培他滨联合用药、诺维本[®]软胶囊和卡培他滨序贯疗法以及多西他赛和卡培他滨联合用药的疗效。

两个联合用药组，诺维本[®]软胶囊和卡培他滨 (V+C) 与多西他赛和卡培他滨 (D+C) 疾病控制率相似 (ITT人群 70.5%对 70.8%)，缓解率相似 (31.8%对 35.4%)，无进展生存期相似 (7.2 个月对 8.9 个月)，至治疗失败时间相似 (5.6 个月对 4.3 个月)。相较于先给予诺维本[®]软胶囊然后给予卡培他滨 (V↔C) 的序贯治疗方案，其所有考虑的有效性参数均劣于联合给药方案。V+C, V↔C 和 D+C 组的中位总生存期 [95% CI] 分别为 22.2 个月 [18.8; 29.9], 19.4 个月 [12.5; 35.4] 和 24.2 个月 [14.2; 38.5]。

诺维本[®]软胶囊联合其他细胞毒药物已经在联合下列药物的 I/II 期试验中进行了评估：表柔比星 (研究 PM259 CA 205)、多西他赛 (PM259 CA 101)、紫杉醇 (PM259 CA 102)。诺维本[®]软胶囊和长春瑞滨注射剂交替联合表阿霉素或多西他赛两种治疗方案显示相似的缓解率，约 50%。

中国研究

在 133 位转移性 ABC 患者进行了一项 II 期随机 (1:1) 研究，评估诺维本[®]软胶囊 (第一个疗程的第 1 天和第 8 天给予 60mg/m²，3 周为一疗程，后续疗程第 1 天和第 8 天给予剂量增至 80mg/m²) 与表柔比星联合治疗 (A 组) 和长春瑞滨静脉输注 (第一个疗程的第 1 天和第 8 天给予 25mg/m²，3 周为一疗程，后续疗程第 1 天和第 8 天给予剂量增至 30mg/m²) 与表柔比星联合治疗 (B 组) 的有效性和安全性。主要疗效终点为客观缓解率。独立审评委员会 (IRP) 评价结果显示，在 133 位接受随机分组治疗的患者中 69 位 (51.9%) 显示客观缓解。A 组的客观缓解为 50% (CI 95% [37.4-62.6]) 和 B 组的客观缓解 53.7% (CI 95% [41.1-66.0])。IRP 评价的两组的疾病控制 (PR+SD) 分别为：A 组 86.4% (CI 95% [75.7-93.6]) 和 B 组 88.0% (CI 95% [77.8-94.7])。

次要疗效参数，中位治疗失败时间 (ITT 人群) 也显示有类似结果。研究者评价结果显示，A 组为 4.5 个月 (95% CI [3.7-5.0])，B 组为 4.6 个月 (95% CI [4.2-5.0])。

对其中 43 位中国患者 (A 组 26 位，B 组 17 位) 进行长春瑞滨的药代动力学研究。在静脉输注和口服组，中国和欧洲人群间未显示有种族差异，也未观察到表柔比星对长春瑞滨的药代动力学的影响。

【药理毒理】

药理作用

长春瑞滨是长春花生物碱家族中的一种抗肿瘤药物，与其它所有长春花生物碱类不同的是，长春瑞滨的长春质碱部分经结构修饰。在分子水平，它作用于

细胞的微管结构中微管蛋白的动态平衡。它抑制微管蛋白的聚合作用，优先与有丝分裂微管进行结合，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

长春瑞滨会诱导染色体损伤，导致非整数倍数和多倍数染色体的现象。

Ames 实验未显示有致突变作用。据推测长春瑞滨能够导致人体突变效应（诱导非整倍体和多倍体）。

动物生殖研究表明长春瑞滨具有胚胎、胎儿致死和致畸作用。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 1mg/kg，后代动物出生后至第七周出现体重增长缓慢。

按最大耐受剂量对犬进行长春瑞滨给药后，未发现血液动力学效应；仅出现了少量紊乱，与其它长春碱类药物反应一致。灵长类动物给予长春瑞滨重复给药超过 39 周，未观察到长春瑞滨对心血管系统有影响。

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。

【药代动力学】

对诺维本®口服给药后全血中长春瑞滨的药代动力学参数进行了评估。

• 吸收

口服给药后长春瑞滨可迅速被吸收， T_{max} 为 1.5-3 小时，给予 80mg/m² 后血药浓度的峰值(C_{max}) 大约为 130ng/ml。

绝对生物利用度大约为 40%，同时摄入食物不会影响长春瑞滨的暴露。

口服给予 60 和 80mg/m² 长春瑞滨时，其血液暴露量分别相当于经静脉给予 25 和 30mg/m² 长春瑞滨注射液。

剂量增加至 100mg/m²，长春瑞滨的血液暴露量亦成比例增加。

经静脉或口服给药后，其暴露量的个体差异类似。

• 分布

稳态分布容积较大，平均为 21.2 L.kg⁻¹（范围：7.5 - 39.7 L.kg⁻¹），该数据表明其组织分布广泛。

长春瑞滨与血浆蛋白的结合力弱（13.5%），与血细胞的结合力强，尤其是血小板（78%）。

长春瑞滨经肺部具有显著性吸收，肺部手术尸检的评估结果表明，其浓度比血清中高 300 倍。在中枢神经系统中未发现长春瑞滨。

• 生物转化

长春瑞滨的所有代谢产物均由 CYP 3A4 的同功酶细胞色素 P450 产生，除 4-O-脱乙酰基长春瑞滨可能是由羧酸酯酶产生。4-O-脱乙酰基长春瑞滨是唯一的活性代谢产物，主要在血液中可观察到。

未发现硫酸或葡糖醛酸结合物。

- **清除**

长春瑞滨的平均终末半衰期大约为 40 小时。血液清除率高，接近肝脏的血流速度，为 0.72L/h/kg（范围：0.32-1.26L/h/kg）。

本品经肾脏清除较少（小于给药量的 5%），主要是以原形药物排泄。胆汁排泄是主要清除途径，包括长春瑞滨原形及其代谢产物。

- **特殊患者组**

肾脏和肝脏损害：

肾功能损害对长春瑞滨的药代动力学影响尚未研究。然而，由于经肾脏清除较少，对于肾功能损害的患者无需降低长春瑞滨的用量。

轻度肝脏损害(胆红素<正常上限 1.5 倍,且ALT和/或AST为正常上限的 1.5-2.5 倍)的患者口服给予 60mg/m²长春瑞滨后，以及中度肝脏损害（胆红素为正常上限的 1.5-3 倍，无论ALT和AST的水平）的患者口服给予 50mg/m²长春瑞滨后，其药代动力学参数未有变化。未有重度肝脏损害患者的相关数据，该类患者禁用诺维本[®]。

老年患者

在患有非小细胞肺癌的老年患者（≥ 70 岁）中进行的一项口服长春瑞滨的研究表明，长春瑞滨的药代动力学参数不受年龄影响。但由于老年患者较为虚弱，因此增加诺维本[®]软胶囊的剂量时应谨慎。

- **药代动力学/药效学关系**

已证实在血液暴露与白细胞或多形核中性粒细胞（PMNs）减少之间存在强相关性。

【贮藏】

在 2°C 至 8°C 条件下保存（冷藏）。本品应保存于原包装内。

【包装】

可推式 PVC/PVDC/铝塑包装。

包装规格：每盒 1 粒

【有效期】

36 个月。

【执行标准】

JX20130256

【批准文号】

20mg 进口药品注册证号：H20140657

30mg 进口药品注册证号：H20140658

【生产企业】

公司名称：Pierre-Fabre Medicament

地址：45, Place Abel Gance F-92100 BOULOGNE, 法国

生产企业: Pierre-Fabre Medicament Production

地址: Etablissement Aquitaine Pharm International Avenue du Bearn-
64320 IDRON, 法国

电话号码: +33 (0)1-49-10-80-00

传真号码: +33 (0)1-49-10-80-90

网址: www.pierre-fabre.com