

核准日期：2010年02月10日
发布或修订日期：2012年10月23日

注射用奥沙利铂说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警示语：奥沙利铂过敏者禁用；哺乳期妇女禁用；有严重肾功能不全者禁用。

【药品名称】 【通用名称】 注射用奥沙利铂

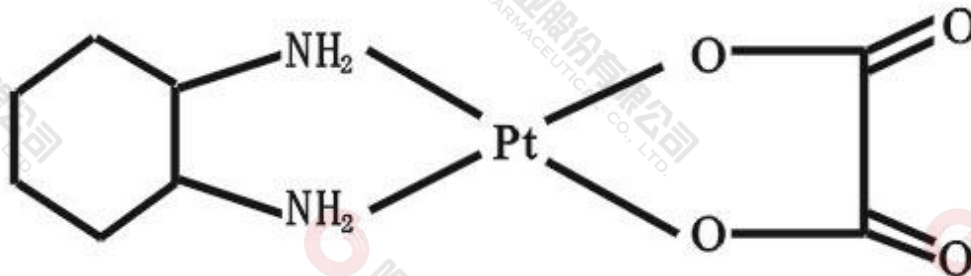
【商品名】

【英文名】 Oxaliplatin for Injection

【汉语拼音】 Zhushheyong Aoshalibo

【成份】 【化学名称】 [(1R, 2R)-1, 2-环己烷二胺-N, N'] [乙二酸(2-)-O, O'] 络铂

【化学结构式】



【分子式】 C₈H₁₄N₂O₄Pt

【分子量】 397.3

【注射剂辅料】 甘露醇

【性状】 本品为白色或类白色的疏松块状物或粉末。

【适应症】 与5-氟尿嘧啶和亚叶酸(甲酰四氢叶酸)联合应用：

- 一线应用治疗转移性结直肠癌
- 辅助治疗原发肿瘤完全切除后的 III 期 (Duke's C 期) 结肠癌，用于该适应症是基于国外临床研究结果。

【规格】 50mg

【用法用量】 剂量：

限成人使用。

辅助治疗时，奥沙利铂的推荐剂量为 85 mg/m² (静脉滴注) 每 2 周重复，共 12 个周期(6

个月)。

治疗转移性结直肠癌，奥沙利铂的推荐剂量为 85mg/m² (静脉滴注) 每 2 周重复一次或 130mg / m²，每 3 周一次，或遵医嘱使用。奥沙利铂主要用于以 5-氟尿嘧啶持续输注为基础的联合方案中。

应按照病人的耐受程度进行剂量调整 (见【注意事项】中“特殊警告和特殊使用注意事项”)。

危险人群

肾功能不全者

目前尚无奥沙利铂用于严重肾功能不全患者的资料 (见【禁忌】)。中度肾功能不全者，开始治疗时可给予推荐的剂量 (见【注意事项】中“特殊警告和特殊使用注意事项”)。对于轻度肾功能不全者，无需调整剂量。

肝功能不全者

对于有严重肝功能不全者，奥沙利铂应用尚无研究。对于治疗开始时肝功能检查不正常的患者人群，应用奥沙利铂，未出现急性毒性的增加。在临床研究中，对肝功能异常者不需要进行特别的剂量调整。

用法

奥沙利铂用于静脉滴注。

奥沙利铂使用时无需水化。

将奥沙利铂溶于 5% 葡萄糖溶液 250-500ml (以便达到 0.2mg / ml 以上的浓度)，通过外周或中央静脉滴注 2-6 小时。奥沙利铂必须在 5-氟尿嘧啶前滴注。如果漏于血管外，必须立即终止给药。

使用指导

奥沙利铂必须在使用前配制和进一步稀释。必须用规定的溶液来溶解和稀释冻干粉制剂。

使用操作说明

像其他细胞毒药物一样，使用和配制奥沙利铂必须遵照注意事项小心谨慎地进行。

操作指导

医务人员和护士在处置这一细胞毒药物时，在每一个步骤都应谨慎操作，以保证自己和周围环境的安全。

使用时的特殊注意事项

- 不得使用含铝的注射材料
- 未经稀释不得使用
- 不得用盐溶液配制或稀释本品
- 不要与其它任何药物混合或经同一个输液通道同时使用，(特别是 5-氟尿嘧啶，碱性溶液，氨丁三醇，和含辅料氨丁三醇的亚叶酸类药品)。奥沙利铂输完后需冲洗输液管道。
- 奥沙利铂与亚叶酸可通过在注射部位前使用 Y 型输液管连接器同时给予，置 Y 形管于紧靠静脉穿刺端，但是两种药物不能混入同一个输液袋中。
- 亚叶酸必须用等渗溶液，如 5% 葡萄糖，配制输注液，不要用盐或碱溶液。
- 输注奥沙利铂前，需冲洗输液管。
- 只能使用推荐的溶剂(见后)。
- 如果配制的溶液中有任何沉淀物，都不能再使用，且应该按照法规要求对危险品的处理原则进行销毁。

溶液的配制

- 配制溶液时应使用注射用 5% 葡萄糖溶液。
- 50mg 包装需加入 10ml 溶剂，使奥沙利铂浓度达到 5.0mg / ml。

• 0.1g 包装需加入 20ml 溶剂，使奥沙利铂浓度达到 5.0mg / ml。

从微生物学和化学角度，配制的溶液必须立即用 5% 葡萄糖溶液稀释。

使用前应检查其透明度，只有澄清的没有沉淀的溶液才能使用。

本品为单次使用，任何剩余的溶液应丢弃掉。

注射前稀释

从瓶中取出配制的溶液，立即用 250-500ml 的 5% 的葡萄糖溶液稀释成 0.2mg / ml 以上浓度的溶液，然后静脉输注。

从微生物学角度看，此溶液应立即使用。本品配伍稳定性试验显示在室温条件下放置 6 小时保持稳定。

使用前应检查其透明度，只有澄清而无沉淀的溶液才能使用。

本品为单次使用，任何剩余的溶液应丢弃掉。

不得用盐溶液配制和稀释本品。

输注

奥沙利铂应用时不需要预先水化。

奥沙利铂用 250-500ml 的 5% 的葡萄糖溶液稀释成 0.2mg / ml 以上浓度的溶液，必须通过外周或中央静脉滴注 2-6 小时。

当奥沙利铂与 5-氟尿嘧啶合用时，奥沙利铂应先于 5-氟尿嘧啶使用。

废弃物处理

任何剩余药品，以及用于配制、稀释和注射用的所有物品，必须按照细胞毒药物的标准医院程序和毒性废弃物处理的现行法律规定进行销毁。

【不良反应】 以下来自国外临床研究资料。

奥沙利铂与 5-氟尿嘧啶 / 亚叶酸联合使用期间，可观察到的最常见的不良反应为：胃肠道（腹泻，恶心，呕吐以及黏膜炎）、血液系统（中性粒细胞减少，血小板减少）以及神经系统反应(急性，剂量累积性，外周感觉神经病变)。总体上，这些不良反应在奥沙利铂与 5-氟尿嘧啶 / 亚叶酸联合使用时比单独使用 5-氟尿嘧啶 / 亚叶酸时更常见、更严重。下列表格中显示的不良反应发生率数据来自国外转移癌治疗和辅助治疗所进行的临床研究(奥沙利铂与 5-氟尿嘧啶 / 亚叶酸联合治疗组分别包括 416 和 1108 例患者)，以及来自上市后经验。表格中显示的不良反应发生率是采用下列标准定义的：很常见(>1 / 10)，常见(>1 / 100，<1 / 10)，不常见(>1 / 1000，<1 / 100)，少见(>1 / 10000，<1 / 1000)以及极少见(<1 / 10000)，包括个例。

表格后给出了更详细的信息。

根据系统器官分类的不良反应			
很常见	常见	不常见	少见
全身异常以及给药部位情况			
注射部位反应+			
*渗漏可能引起局部疼痛和炎症，后者可能很严重并引起并发症，尤其是当奥沙利铂通过外周静脉途径输注时（见【注意事项】中“特殊警告和特殊使用注意事项”）。			
自主神经系统异常			
	面色潮红		
全身异常*			
发热+++，疲劳，过敏/过敏性反应++，无力，疼痛，体重增加(辅助治疗)	胸痛，体重减轻（转移癌治疗）		免疫过敏反应，血小板减少，溶血性贫血

*详见下面部分。

**见【注意事项】中“特殊警告和特殊使用注意事项”。

肝胆异常

极少数 ($\leq 1/10000$): 肝窦阻塞综合征, 又称为肝静脉阻塞性疾病, 或与此类症状相关的包括紫癜性肝病、肝结节状再生性增生和窦周纤维化在内的组织学异常。因此, 临床表现可能包括门静脉高压症和/或转氨酶升高。

血液学毒性作用

奥沙利铂单药 (130mg/m² 每 3 周重复) 发生各级别毒性的患者百分率

奥沙利铂单药	所有级别	3级	4级
贫血	64	3	<1
中性粒细胞减少	15	2	<1
血小板减少	41	2	<1

奥沙利铂与 5-氟尿嘧啶/亚叶酸联合使用发生各级别毒性的患者百分率

奥沙利铂与5-氟尿嘧啶/亚叶酸联合使用 每两周剂量: 85mg/m ²	转移癌治疗			辅助治疗		
	所有级别	3级	4级	所有级别	3级	4级
贫血	82.2	3	<1	75.6	0.7	0.1
中性粒细胞减少	71.4	28	14	78.9	28.8	12.3
血小板减少	71.6	4	<1	77.4	1.5	0.2
中性粒细胞减少合并发烧	5.0	3.6	1.4	0.7	0.7	0.0
中性粒细胞减少合并败血症	1.1	0.7	0.4	1.1	0.6	0.4

消化系统毒性

奥沙利铂单药 (130mg/m² 每 3 周重复) 发生各级别毒性的患者百分率

奥沙利铂与 5-氟尿嘧啶/亚叶酸联合使用发生各级别毒性的患者百分率

需要使用有效的止吐药进行预防和/或治疗。

严重的腹泻和 / 或呕吐可能引起脱水, 麻痹性肠梗阻, 小肠阻塞, 低钾血症, 代谢性酸中毒和肝脏功能的损害, 尤其当奥沙利铂与 5-氟尿嘧啶联合使用时 (见【注意事项】中“特殊警告和特殊使用注意事项”)。

神经系统

奥沙利铂的剂量限制性毒性反应是神经系统毒性反应。主要表现在外周感觉神经病变, 表现为肢体末端感觉障碍或 / 和感觉异常。伴或不伴有痛性痉挛, 通常遇冷会激发。这些症状在接受治疗的病人中的发生率为 95%。在治疗间歇期, 症状通常会减轻, 但随着治疗周期的增加, 症状也会逐渐加重。

病人症状持续的时间, 疼痛和 / 或功能障碍的发生程度是进行剂量调整的指征, 甚至有时需要终止治疗 (见【注意事项】中“特殊警告和特殊使用注意事项”)。

功能障碍包括不能完成精细动作, 这种症状可能与感觉障碍有关。当累积剂量接近 850mg / m² (或 10 个周期) 时, 出现持续症状的危险性接近 10%, 当累积剂量约为 1000mg / m² (或 12 个周期) 时, 可达 20%。当治疗停止后, 神经系统症状通常可以改善。

在大多数情况下, 神经系统的症状和体征在治疗停止后可以得到改善或完全消退。

在结肠癌的辅助治疗中, 治疗终止 6 个月后, 87% 患者不再有任何症状或者仅有中度症状。在超过 3 年的随访后, 大约 3% 的患者仍存在持续的、中度的感觉异常 (2.3%) 或者仍有可能影响日常活动的感觉异常 (0.5%)。

已有关于应用奥沙利铂后出现急性神经感觉症状的报道 (见【药理毒理】中“临床前安全性研究资料”)。这些症状通常在服药后几小时内出现, 多发于遇冷空气时。症状特征表现为一过性感觉异常、感觉迟钝或感觉减退, 或有可能发生急性咽喉感觉异常综合症。该综合症

(其发生率约为1%和2%) 主要特征是伴有吞咽困难和呼吸困难的主观感觉, 但并无任何呼吸困难的客观征象(无发绀和缺氧症发生), 也不伴有喉痉挛或支气管痉挛(无哮鸣和喘鸣)。也曾报道出现颌痉挛、舌部感觉异常以及随后可能出现的语言障碍和胸闷等症状。

虽然发生以上症状时, 可以给予抗组胺药和支气管扩张剂, 但即使不做任何处理, 这些症状也可以迅速逆转。在以后的治疗中延长输注时间可以减少症状的发生率(见【注意事项】中“特殊警告和特殊使用注意事项”)。

奥沙利铂治疗期间还有其它神经学上的症状——如发音困难、腱反射消失及 Lhermitte' s 征等的报道。还有视神经炎的个例报道。

过敏反应

根据患者(%)和级别的发生率

奥沙利铂与5-氟尿嘧啶/亚叶酸联合使用 每两周剂量: 85mg/m ²	转移癌治疗			辅助治疗		
	所有级别	3级	4级	所有级别	3级	4级
过敏反应/过敏	9.1	1	<1	10.3	2.3	0.6

【禁忌】 奥沙利铂禁用于以下病人:

- 已知对奥沙利铂过敏者;
- 哺乳期妇女;
- 在第1疗程开始前已有骨髓抑制者, 如: 中性粒细胞计数 $<2 \times 10^9 / L$ 和 / 或血小板计数 $<100 \sim 109 / L$;
- 在第1疗程开始前有周围感觉神经病变伴功能障碍者;
- 有严重肾功能不全者(肌酐清除率低于 $30 ml / min$)

【注意事项】 特殊警告和特殊使用注意事项

用于孕妇时, 请参见【孕妇及哺乳期妇女用药】

● 对中度肾功能不全病人应用尚缺乏足够的安全性研究的资料。因此, 此类病人用药前应该权衡利弊。此种情况下, 必须密切监测肾功能, 并按照毒性大小调整剂量。

● 对于有铂类化合物过敏史的病人, 应严密监测过敏症状。一旦发生任何过敏反应, 应立即停止给药, 并给予积极的对症治疗, 并禁止在这些患者中再用奥沙利铂。

● 如有外渗发生, 应立即终止滴注并采取局部处理措施以改善症状。

● 应仔细监测奥沙利铂的神经系统毒性, 特别是与其它有神经系统毒性的药物合用时。每次治疗前都要进行神经系统检查, 以后定期复查。

● 如果以2小时内滴注完奥沙利铂的速度给药时, 病人出现急性喉痉挛(见【不良反应】), 下次滴注时, 应将滴注时间延长至6小时。

● 如果病人出现神经系统症状(感觉障碍、痉挛), 那么依据症状持续的时间和严重程度推荐以下方法调整奥沙利铂的剂量。

一如果症状持续7天以上而且较严重, 应将奥沙利铂的剂量从 $85 mg / m^2$ 减至 $65 mg / m^2$ (晚期肿瘤化疗)或至 $75 mg / m^2$ (辅助化疗)或从 $130 mg / m^2$ 减少至 $100 mg / m^2$ 。

一如果无功能损害的感觉异常一直持续到下一周期, 奥沙利铂的剂量从 85 减至 $65 mg / m^2$ (晚期肿瘤化疗)或至 $75 mg / m^2$ (辅助化疗)或从 $130 mg / m^2$ 减少至 $100 mg / m^2$ 。

一如果出现功能不全的感觉异常一直持续到下一周期, 应停止应用奥沙利铂。

一如果在停止使用奥沙利铂后, 这些症状有所改善, 可考虑继续奥沙利铂治疗。

● 应告知病人治疗停止后, 周围感觉神经病变症状可能持续存在。辅助治疗停止后, 局部, 中度感觉异常或影响日常活动的感觉异常可能持续3年以上。

● 消化道毒性, 主要表现为恶心和呕吐, 建议给予预防性和 / 或治疗性止吐用药(见【不良

反应】)。

●严重的腹泻和 / 或呕吐可能会引起脱水、麻痹性肠梗阻、肠闭塞、低血钾、代谢性酸中毒以及肾功能损伤，特别当奥沙利铂与 5-氟尿嘧啶联合应用时，发生这些情况的可能性更大。

●如果出现血液学毒性（中性粒细胞 $<1.5 \times 10^9 / L$ 或血小板 $<50 \times 10^9 / L$ ），下一周期的治疗应推迟，直到血液学指标恢复到正常的水平。在奥沙利铂初次治疗前或新一周期奥沙利铂治疗前要进行血象检查。

●应告知患者给予奥沙利铂和 5-氟尿嘧啶后发生腹泻 / 呕吐、粘膜炎 / 口腔炎及中性粒细胞减少等情况的危险性，并与他们的医师有密切接触以保证一旦发生问题时能采取适当的措施处理之。

●如果发生粘膜炎 / 口腔炎，伴有或不伴有中性粒细胞减少，下次服药应推迟至粘膜炎 / 口腔炎恢复到至少 1 级，和 / 或中性粒细胞水平 $\geq 1.5 \times 10^9 / L$ 。

●奥沙利铂与 5-氟尿嘧啶（联合或不联合亚叶酸（甲酰四氢叶酸））合用时，应根据 5-氟尿嘧啶相关的毒性对其剂量作相应的调整。

●当腹泻达到 4 级（WHO 标准）、中性粒细胞减少症达到 3 或 4 级（中性粒细胞 $<1.0 \times 10^9 / L$ ），血小板减少症达到 3 或 4 级（血小板 $<50 \times 10^9 / L$ ）时，须将奥沙利铂的剂量从 $85 \text{mg} / \text{m}^2$ 减至 $65 \text{mg} / \text{m}^2$ （晚期肿瘤化疗）或至 $75 \text{mg} / \text{m}^2$ （辅助化疗）或从 $130 \text{mg} / \text{m}^2$ 减少至 $100 \text{mg} / \text{m}^2$ ，并且相应调整 5-氟尿嘧啶应用的剂量。

●如果有无法解释的呼吸系统症状发生，如无痰性干咳、呼吸困难、肺泡罗音或可有放射影像学依据的肺浸润，应立即停止应用该药直到肺部检查确定已排除发生间质性肺炎的可能为止。

●如果不能确定肝功能检查结果的异常或门静脉高压症是由肝转移引起的，应考虑由奥沙利铂引起极少见的肝血管异常的可能性。

配伍禁忌

●不得与碱性药物或溶液（特别是 5-氟尿嘧啶，碱性溶液，氨丁三醇，含辅料氨丁三醇的亚叶酸类药品）。

●不要用盐溶液配制和稀释。

●不要与其他任何药物混合或经同一个输液通道同时使用（见【用法用量】中“使用时的特殊注意事项”）

●不要使用含铝的注射材料

对驾驶人员及操纵机械人员的影响
尚无资料。

【孕妇及哺乳期妇女用药】 目前尚无资料确定奥沙利铂在孕妇中使用的安全性。根据临床前的经验，临床推荐剂量的奥沙利铂可以致死和 / 或致畸。因此，在孕妇中，不主张用奥沙利铂。只有在对胎儿的危险性进行了充分的评价并征得了病人的同意后，方可考虑使用奥沙利铂。

既往未曾研究过该药物是否会通过乳汁排泄。在使用奥沙利铂期间应当避免哺乳。

【儿童用药】 目前尚无资料确定其在儿童中应用的安全性。

【老年用药】 对于年龄超过 65 岁的患者，奥沙利铂作为单药或与 5-氟尿嘧啶联合应用，都未见急性毒性反应的发生增加。因此，对于老年患者，没有特殊的剂量调整。

【药物相互作用】 在接受 5-氟尿嘧啶治疗前已接受单剂量奥沙利铂 $85 \text{mg} / \text{m}^2$ 治疗的病

人，给予 5-氟尿嘧啶的药物暴露剂量水平没有什么变化。体外研究证明，下列药物不影响奥沙利铂与血浆蛋白的结合：红霉素、水杨酸盐、格拉司琼、紫杉醇和丙戊酸钠等。

【药物过量】 药物过量尚无解毒剂可供使用。出现用药过量时，不良反应会加剧，应开始血液学监测，并进行对症治疗。

【临床试验】 以下来自国外临床研究资料。

在转移性结直肠癌患者中，奥沙利铂与 5-氟尿嘧啶 / 亚叶酸联合使用(85 mg / m²，每两周重复给药)的疗效已经在三个临床试验中进行了报道：

一作为一线治疗药物，在两个治疗组进行的 III 期比较研究 EFC2962 中，患者被随机接受 5-氟尿嘧啶 / 亚叶酸 (LV5FU2, N=210) 或者接受奥沙利铂与 5-氟尿嘧啶 / 亚叶酸联合治疗 (FOLFOX4, N=210)。

一在已接受过治疗的患者中，在三个治疗组进行的 III 期比较研究 EFC4584 中，821 例对伊立替康(CPT-11)+5-氟尿嘧啶 / 亚叶酸联合治疗耐药的患者，随机接受 5-氟尿嘧啶 / 亚叶酸治疗 (LV5FU2, N=275)，奥沙利铂单药治疗 (N=275) 或奥沙利铂 / 5-氟尿嘧啶 / 亚叶酸联合治疗 (FOLFOX4, N=271)。

一在 II 期非对照研究 EFC2964 中，对单独使用 5-氟尿嘧啶 / 亚叶酸治疗耐药的患者使用奥沙利铂 / 5-氟尿嘧啶 / 亚叶酸联合治疗(FOLFOX4, N=57)。

在两项随机临床试验即作为一线治疗药物的 EFC2962 研究以及已接受过治疗的患者中进行的 EFC4584 研究中，与单独使用 5-氟尿嘧啶 / 亚叶酸治疗相比，联合治疗显示出缓解率明显增高以及无进展生存 / 到进展时间明显增加。

在耐药、已接受过治疗的患者中进行的 EFC4584 研究显示，奥沙利铂联合治疗组和 5-氟尿嘧啶 / 亚叶酸治疗组之间，其中位总生存时间数没有统计学差异。

FOLFOX4 VS LV5FU2 的治疗缓解率

%治疗缓解率 (CI95%) 独立的放射学审查 意向治疗分析	LV5FU2	FOLFOX4	单独使用奥沙利铂
一线治疗药物 EFC2962 每8周对治疗反应进行评价	22 (16-27)	49 (42-46)	NA
	P=0.0001		
已接受过治疗患者 EFC4584 (对CPT-11联合5-氟尿嘧啶/亚叶酸治疗耐药) 每6周对治疗反应进行评价	0.7 (0.0-2.7)	11.1 (7.6-15.5)	1.1 (0.2-3.2)
	P<0.0001		
已接受过治疗患者 EFC2964 (对5-氟尿嘧啶/亚叶酸治疗耐药) 每12周对治疗反应进行评价	NA	23 (13-36)	NA

NA: 不适用

FOLFOX4 和 LV5FU2 的中位无进展生存 (PFS) / 中位至肿瘤进展时间 (TTP) 比较:

无进展生存/到进展时间中位数, 月数 (CI95%) 独立的放射学审查 意向治疗分析	LV5FU2	FOLFOX4	单独使用奥沙利铂
一线治疗药物 EFC2962 (PFS)	6.0 (5.5-6.5)	8.2 (7.2-8.8)	NA
	对数秩检验P=0.0003		
已接受过治疗患者 EFC4584 (TTP) (对CPT-11联合5-氟尿嘧啶/亚叶酸治疗耐药)	2.6 (1.8-2.9)	5.3 (4.7-6.1)	2.1 (1.6-2.7)
	对数秩检验P<0.0001		
已接受过治疗患者 EFC2964 (对5-氟尿嘧啶/亚叶酸治疗耐药) (PFS)	NA	5.1 (3.1-5.7)	NA

NA: 不适用

FOLFOX4 和 LV5FU2 的中位总生存数

NA: 不适用

在最初有症状、已接受过治疗的患者中 (EFC4584), 与那些接受 5-氟尿嘧啶 / 亚叶酸单独治疗的患者相比, 接受奥沙利铂与 5-氟尿嘧啶 / 亚叶酸联合治疗的患者中, 可观察到有较高比例的患者疾病相关症状的明显改善(27.7% versus 14.6%, p=0.0033)。

在未接受过治疗的患者中 (EFC2962), 根据生活质量指标分析, 两治疗组之间没有统计学差异。

然而, 有关健康和疼痛的生活质量评分, 对照组通常较好; 有关恶心 / 呕吐方面, 奥沙利铂治疗较差。

在辅助治疗中, III期对比研究即 MOSAIC, 或 EFC3313 研究, 2246 例患者 (899 例 II / Duke' s B2 期和 1347 例 III / Duke' s C 期) 在原发结肠癌完全切除以后, 随机分配入 5-氟尿嘧啶 / 亚叶酸单独治疗组 (LV5FU2, N=1123 (stage B2 / C=448 / 675)) 或奥沙利铂与 5-氟尿嘧啶 / 亚叶酸联合治疗组 (FOLFOX4, N=1123 (stage B2 / C=451 / 672)) 中。

EFC3313: 总人群中 3 年时无病生存 (意向治疗分析) *

*随访期中位数 44.2 月 (所有患者随访至少 3 年)

该研究显示: 根据 3 年无病生存率, 奥沙利铂与 5-氟尿嘧啶 / 亚叶酸联合治疗(FOLFOX4)比 5-氟尿嘧啶 / 亚叶酸单独治疗 (LV5FU2)具有明显的总体优势。

EFC3313: 不同分期患者的 3 年无病生存 (意向治疗人群分析*)

*随访中位数 44.2 月 (所有患者随访至少 3 年)。

总生存 (意向治疗人群分析):

在对 MOSAIC 研究的主要终点即 3 年无病生存分析时, FOLFOX4 治疗组以及 LV5FU2 治疗组中分别有 85.1% 和 83.8% 的患者仍然存活。FOLFOX4 治疗组的死亡率总体减少 10%, 但没有达到统计学意义(风险比=0.90)。

在 II 期亚组 (Duke' s B2) 患者中, FOLFOX4 和 LV5FU2 治疗组的上述数值分别为 92.2% 和 92.4% (风险比=1.01), 在 III 期亚组 (Duke' s C) 患者中, FOLFOX4 和 LV5FU2 治疗组的上述数值分别为 80.4% 和 78.1% (风险比=0.87)。

【药理毒理】 药理作用

奥沙利铂为左旋反式二氨环己烷草酸铂，在体液中通过非酶反应取代不稳定的草酸盐配体，转化为具有生物活性的一水合和二水合 1,2-二氨基环己烷铂衍生物。这些衍生物可以与 DNA 形成链内和链间交联，抑制 DNA 的复制和转录。奥沙利铂属非周期特异性抗肿瘤药。

动物试验提示，奥沙利铂具有抗结肠癌作用；与 5-氟尿嘧啶合用，在 HT29 结肠癌、GR 乳腺癌和 L1210 白血病模型中均显示出强于单药的抑瘤活性。

毒理研究

遗传毒性

奥沙利铂 Ames 试验结果为阴性，但离体 L5178 小鼠淋巴瘤试验显示奥沙利铂对哺乳动物细胞具有致突变作用，离体人淋巴瘤细胞染色体畸变试验和在体小鼠骨髓微核试验均显示奥沙利铂为断裂剂。尚未实施长期动物研究致癌性。

生殖毒性

大鼠给予奥沙利铂，每 21 天为一个给药周期，每周连续给药 5 天，给药剂量达 2mg / kg / 天（按体表面积折算低于临床推荐用药剂量的 1 / 7）。雄性大鼠交配前连续给药 3 个周期，雌性大鼠交配前连续给药 2 个周期。结果显示，雌鼠的妊娠率未见影响，但奥沙利铂升高胚胎的发育死亡率，导致早期吸收胎增加、活胎数和胎仔成活率下降；胚胎生长延迟，胎仔重量下降。

犬给予奥沙利铂，每 28 天为一个给药周期，每周连续给药 5 天，给药剂量 0.75mg / kg / 天（按体表面积折算约为临床推荐用药剂量的 1 / 6），连续给药 3 个周期，结果显示，雄性动物睾丸发生退化、发育不全和萎缩。

分别在大鼠妊娠 1-5 天、6-10 天或 11-16 天给予其奥沙利铂，给药剂量 1mg / kg / 天（按体表面积折算低于临床推荐用药剂量的 1 / 10）。当在妊娠 6-10 天和 11-16 天给药时，大鼠早期吸收胎增加。仅在妊娠 6-10 天给药时，奥沙利铂影响胎仔生长，减轻胎仔重量，延迟骨化。

【药代动力学】 以下来自国外临床研究资料。

活化后的铂类衍生物以非结合的铂片段存在于血浆超滤液中，给予奥沙利铂后可超滤铂浓度的下降呈三相模式，包括两个相对短的分布相和相对长的终末消除相。每个活性代谢产物的药代动力学尚未确定。奥沙利铂以 85mg / m² 单次静脉输注 2 小时后超滤铂 C_{max} 为 0.814 μg / ml，分布容积为 440L。个体间和个体内暴露量（AUC）的变异度为中度到低度（分别为 23% 和 6%）超滤铂浓度及临床安全有效性之间的相关关系尚未建立。

奥沙利铂 130mg / m² 静脉输注 2 小时，每 3 周重复 1 次，用 1-5 个周期时，以及奥沙利铂 85mg / m² 静脉输注 2 小时，每 2 周重复 1 次，用 1-3 个周期时，其超滤铂一各种形式未结合的铂类片段混合物（有活性和无活性）一药代动力学参数如下：

超滤铂药代动力学参数总结

奥沙利铂以多种剂量方式给药：85mg / m² 每 2 周 1 次，130mg / m² 每 3 周 1 次的超滤液的评估

剂量	C _{max} (ug/ml)	AUC ₀₋₄₈ (ug/ml.h)	AUC (ug/ml.h)	T _{1/2} ^α (h)	T _{1/2} ^β (h)	T _{1/2} ^γ (h)	V _{ss} (L)	CL (L/h)
85mg/m ² 平均值	0.814	4.19	4.68	0.43	16.8	391	440	17.4
SD	0.193	0.647	1.40	0.35	5.74	406	199	6.35
130mg/m ² 平均值	1.21	8.20	11.9	0.28	16.3	273	582	10.1
SD	0.10	2.40	4.60	0.06	2.90	19.0	261	3.07

平均 AUC₀₋₄₈，C_{max} 值在第 3 周期（85mg/m²）或第 5 周期（130mg/m²）计算平均 AUC，V_{ss}，CL 和 CLRD-48h 值在第 1 周期计算。

C_{final}，C_{max}，AUC，AUC₀₋₄₈，V_{ss} 和 CL 值利用非房室模型分析法计算

$T_{1/2\alpha}$, $T_{1/2\beta}$, $T_{1/2\gamma}$ 值用房室模型分析法计算 (1-3 周期)

分布

在 2 小时输液结束时, 15% 的铂存在于体周围循环中。剩余的 85% 迅速扩散到组织内或者随尿排出。由于奥沙利铂可与红细胞和血浆蛋白进行不可逆的结合(主要结合蛋白为白蛋白和 γ 球蛋白, 结合率 90% 以上), 导致结合物的半衰期接近红细胞和血浆白蛋白的自然寿命。

85 mg/m² 每 2 周 1 次或 130 mg/m² 每 3 周 1 次, 未见到血浆超滤液中有蓄积现象, 红细胞可见蓄积(大约 2 倍), 但未显示出相关活性。第 1 周期中可以保持稳定状态。测试组的组代谢

在体外, 生物转化被认为是非酶性降解的结果。尚无证据表明细胞色素 P450 介导了二氨基环己烷 DACH 环的分降解代谢。

奥沙利铂在病人体内要进行快速和广泛的生物转化。2 小时输注射结束后, 血浆超滤物中检测不到完整的药物。几种细胞毒性生物转化产物包括一氯化物、二氧化物和二水合二氨基环己烷基 diaquo 化-DACH 铂类成分等, 均可在外周循环系统中检测出来, 稍后, 还可发现许多非活性的结合物。

排泄

铂类主要经肾随尿排出, 多在用药后 48 小时内清除。单次 2 小时静脉输注后第 5 天时, 大约有 54% 随尿排出, 只有不到 3% 随粪便排出。

当肾功能不全, 清除率明显下降, 如从 17.6 \pm 2.18 L/h 降到 9.95 \pm 1.91 L/h 时, 其分布体积也显著下降, 从 330 \pm 40.9L 降到 241 \pm 36.1L, 统计学上有显著差异。严重肾功能不全时, 对铂类清除率的影响尚未进行评估。

【贮藏】 遮光, 密闭, 在 25℃ 以下保存。

【包装】 硼硅玻璃管制注射剂瓶, 1 瓶/盒。

【有效期】 24 个月

【执行标准】 《中国药典》2015 年版二部。

【批准文号】 国药准字 H20103039

【生产企业】 【企业名称】 哈尔滨三联药业股份有限公司

【备注】