

核准日期：2018 年 12 月 03 日

修改日期：2019 年 06 月 28 日，2020 年 08 月 17 日，2021 年 08 月 13 日

## 注射用拉布立海说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用



### 警告：超敏反应、溶血、高铁血红蛋白血症以及对尿酸测定的干扰

**超敏反应：**拉布立海能导致严重和致命性的超敏反应，包括速发过敏反应。若出现严重超敏反应，应立即并永久停止使用拉布立海。

**溶血：**葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G6PD）缺乏症的患者禁用拉布立海。若出现溶血，应立即并永久停止使用拉布立海。使用拉布立海之前，对 G6PD 缺乏症的高危患者（例如：拥有非洲或地中海地区血统的患者）进行筛查。

**高铁血红蛋白血症：**拉布立海可能导致某些患者出现高铁血红蛋白血症。若出现高铁血红蛋白血症，应立即并永久停止使用拉布立海。

**尿酸测定的干扰：**室温下，拉布立海可以酶促降解血液样品中的尿酸。应使用预先冷却且含有肝素的试管采集血液样品，并立即将样品浸入并保存于冰水浴中。应在采集后 4 小时内测定血液样品。

### 【药品名称】

通用名称：注射用拉布立海

商品名称：法舒克® FASTURTEC®

英文名称：RASBURICASE FOR INJECTION

汉语拼音：ZHU SHE YONG LA BU LI HAI

### 【成分】

化学名称：拉布立海

拉布立海是一种转基因的酿酒酵母菌株产生的重组尿酸氧化酶。编码拉布立海的 cDNA 克隆自一种黄曲霉菌菌株。它是一种由相同亚基聚合成的四聚体蛋白。每个亚基是由一条含 301 个氨基酸的单链多肽构成，其分子量约为 34 kDa。

本注射剂的全部辅料为：

粉末：丙氨酸、甘露醇、十二水合磷酸氢二钠、二水合磷酸氢二钠、二水合磷酸二氢钠  
溶剂：泊洛沙姆 188、注射用水

### 【性状】

粉末：白色至类白色冻干块状物或粉末

溶剂：无色澄明溶液

### 【适应症】

用于儿童白血病、淋巴瘤患者的尿酸水平控制，这些患者已经存在高尿酸血症或具有高肿瘤负荷，存在肿瘤化疗后引起肿瘤细胞溶解进而导致继发性的血浆尿酸水平升高的风险。

### 【规格】

1.5mg

### 【用法用量】

本品的推荐剂量为 0.20mg/kg，每日一次，稀释后静脉输注 30 分钟给药，连续给药 5 天。不推荐用药超过 5 天或给药超过一个疗程。

### 儿童人群:

儿童患者不必调整剂量, 推荐剂量为 0.20mg/kg/日。

### 特殊人群

肝肾功能受损的患者: 不需要调整剂量。

### 复溶操作

本品必须用包装内提供的溶剂进行复溶。

每瓶 1.5mg 拉布立海用 1ml 溶剂复溶, 轻轻旋动混合, 请勿振摇或涡旋混合。

给药前应用肉眼检查, 若可见不溶性微粒或产品变色, 应弃去。

### 进一步稀释和给药:

本品仅供静脉输注使用。请勿静脉推注给药。

将所需剂量的本品复溶溶液, 用 0.9% 无菌氯化钠溶液稀释成总体积为 50 ml。

请不要在复溶注射用拉布立海制剂输注过程中使用过滤器。

复溶或稀释后的溶液应在 2-8°C 条件下保存。

复溶或稀释 24 小时后未使用的药物溶液应弃去。

本品应在经过血液系统恶性肿瘤化疗培训的内科医生监督下使用。

本品仅应在进行化疗前或化疗开始期间立即给予, 目前尚无足够的资料推荐多疗程使用。

使用本品不需要对进行细胞毒化疗的时间和计划作任何改变。

本品溶液输注时间应不少于 30 分钟。本品溶液应通过与化疗药物不同的管路进行输注, 以防发生任何可能的药物不相容反应。如果不可能使用单独的管路, 在输注本品前后至少用 15ml 生理盐水冲洗管路进行输注。

不应使用任何葡萄糖溶液稀释本品, 以防发生任何可能的药物不相容反应。

### 【不良反应】

以下严重的不良反应在处方信息的其它章节中有详细的叙述。

- 速发过敏反应 (见【注意事项】)
- 溶血 (见【注意事项】)
- 高铁血红蛋白血症 (见【注意事项】)

### 临床试验

由于临床试验是在各种不同条件下进行的, 所以在一种药物的临床试验中观察到的不良反应发生率不能与另一种药物的临床试验中观察到的不良反应发生率直接相比较, 且可能不能准确反映临床实践中实际的发生率。

以下数据反映了在 265 名儿童和 82 名成人中拉布立海的暴露情况, 患者来自一项阳性药对照试验 (试验 1)、两项无对照的试验 (试验 2 和 3) 和一项无对照的安全性试验 (n=82)。其它数据来自一项扩展试验项目中的 356 例患者, 该人群仅采集了严重不良反应数据。在这 703 例患者中, 63% 为男性, 年龄中位数为 10 岁 (从出生后 10 天到 88 岁), 患者中包括 73% 的白种人、9% 的非洲人、4% 的亚洲人和 14% 的其它/未知人种。

在这 347 名患者中, 无论不良反应的严重程度如何, 均进行了评价, 最常见的不良反应 (发生率 ≥ 10%) 为呕吐 (50%)、发热 (46%)、恶心 (27%)、头痛 (26%)、腹痛 (20%)、便秘 (20%)、腹泻 (20%)、黏膜炎 (15%) 和皮疹 (13%)。在试验 1 中, 即一项阳性药对照试验中, 下列不良反应的发生率在使用拉布立海的受试者中比使用别嘌醇的受试者中更高: 呕吐、发热、恶心、腹泻和头痛。尽管在两个给药组中皮疹的发生率相似, 但仅有拉布立海给药组的一名患者报告了严重皮疹。

在成年患者中进行了包括一项阳性药对照试验 (试验 4) 和 4 项支持性试验的进一步研究。在这些试验中, 434 例成年患者 [58% 男性, 42% 女性; 年龄中位数为 56 岁 (分布从 18 岁到 89 岁); 52% 白种人, 7% 非洲人, 14% 亚洲人和 28% 其他/未知人种] 接受了拉布立海治疗。

在试验4中，275例患有白血病、淋巴瘤或实体瘤并存在高尿酸血症和肿瘤溶解综合征（TLS）风险的患者在非盲临床试验中被随机分组接受拉布立海单药治疗或别嘌醇单药治疗或接受两者联合治疗。拉布立海治疗组中所有与药物相关的所有级别不良反应的发生率为4.3%，拉布立海/别嘌醇联合治疗组为5.4%，别嘌醇治疗组为1.1%。

表1中列出了试验4各给药组的患者不良反应发生率。

表1- 试验4中各给药组特定不良反应的患者发生率

不良反应*	拉布立海 (n=92)		拉布立海/别嘌醇 (n=92)		别嘌醇 (n=91)	
	各级%	3、4级%	各级%	3、4级%	各级%	3、4级%
恶心	57.6	1.1	60.9	1.1	54.9	2.2
外周水肿	50	2.2	43.5	3.3	42.9	6.6
呕吐	38	1.1	37	0	30.8	1.1
焦虑	23.9	3.3	17.4	0	17.6	0
腹痛	21.7	3.3	33.7	4.3	25.3	2.2
低磷血症	17.4	4.3	22.8	6.5	16.5	6.6
高胆红素血症	16.3	3.3	14.1	2.2	7.7	4.4
咽喉痛	14.1	1.1	20.7	0	9.9	0
败血症	12	5.4	7.6	6.5	4.4	4.4
液体过剩	12	0	6.5	0	3.3	1.1
丙氨酸氨基转移酶升高	10.9	3.3	27.2	4.3	17.6	2.2
高磷血症	9.8	0	15.2	0	8.8	1.1

\* 根据国立癌症研究所通用不良反应分级标准（NCI-CTC）3.0版对事件进行报告和分级，以MedDRA 10.1版首选术语为准。

\* 在任何拉布立海给药组中总发生率 $\geq 10\%$ ，以及拉布立海给药组与别嘌醇给药组的发生率差异 $\geq 5\%$ 的不良反应。

在试验4中，4.3%拉布立海治疗组患者和1.1%拉布立海/别嘌醇治疗组患者发生了超敏反应。超敏反应的临床表现包括：关节痛、注射部位刺激、外周水肿和皮疹。

在随机试验（试验1和试验4）中，接受拉布立海和接受别嘌醇治疗的患者下列严重不良反应的发生率差异 $\geq 2\%$ ：肺出血、呼吸衰竭、室上性心律失常、缺血性冠状动脉疾病、腹部和胃肠道感染。

在上述这些临床试验中接受拉布立海治疗的887例患者中，速发过敏反应、溶血反应、高铁血红蛋白血症的发病率均 $< 1\%$ 。

### 免疫原性

与所有治疗性蛋白一样，本品也具有潜在的免疫原性。拉布立海会诱导机体产生抗药抗体来结合拉布立海，并且在体外某些情况下抑制拉布立海的活性（见【注意事项】）。

在针对血液恶性肿瘤儿童患者进行的临床试验中，经定量ELISA测定，24/218（11%）的患者在给予拉布立海后28天产生了抗体。

在患有血液系统恶性肿瘤且未经治疗的成人患者中进行的半定量免疫测定结果显示，有47/260（18%）的患者抗拉布立海免疫球蛋白G（IgG）呈阳性，21/260（8%）的患者抗拉布立海中和IgG呈阳性，并且16/260（6%）患者在接受5天拉布立海治疗后的14天至24个月期间抗拉布立海免疫球蛋白E（IgE）呈阳性。

测得的抗体应答发生率高度依赖于检测方法的灵敏度和专属性，这些尚未得到全面的评估。此外，一种检测方法中观察到的抗体阳性的发生率可能受几个因素的影响，包括血清取样、时间以及方法学、合并用药和基础疾病。由于上述这些原因，无法客观合理地比较拉布立海抗体的发生率与其他药品抗体的发生率。

### 上市后经验

当适用时应用以下国际医学科学组织委员会 (CIOMS) 发生率定义：十分常见 $\geq 10\%$ ；常见 $\geq 1\%$ 和 $< 10\%$ ；偶见 $\geq 0.1\%$ 和 $< 1\%$ ；罕见 $\geq 0.01\%$ 和 $< 0.1\%$ ；十分罕见 $< 0.01\%$ ；未知（不能从现有数据中估计）。

#### 血液和淋巴系统反应

偶见：葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症引起的溶血，高铁血红蛋白血症

#### 免疫系统反应

常见：过敏反应，主要包括皮疹和荨麻疹

报告有鼻炎（罕见）、支气管痉挛（偶见）、低血压（偶见）、速发过敏反应和/或潜在的速发过敏反应性休克（频率未知）。

#### 神经系统反应

偶见：惊厥。（根据关键临床试验评估得出此频率）

频率未知：肌肉不自主收缩。

#### 【禁忌】

对拉布立海或辅料成分有速发过敏反应或严重超敏反应史的患者禁用本品。

使用拉布立海导致溶血反应或高铁血红蛋白血症的患者禁用本品。

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症和其他已知可导致溶血性贫血的细胞代谢性疾病患者禁用本品。

#### 【注意事项】

##### 超敏反应

拉布立海和其他蛋白一样，可能会在人体内引起过敏反应，包括速发过敏反应和/或潜在的速发过敏反应性休克。临床研究中，接受本品治疗的患者中速发过敏反应的发生率 $< 1\%$ 。这可在包括首次给药在内的治疗期间的任何时候发生。这些反应的体征和症状包括支气管痉挛、胸痛和胸闷、呼吸困难、缺氧、低血压、休克和荨麻疹。患者应该被密切地监控是否发生速发过敏反应。一旦患者出现严重的超敏反应，应立即并永久地停止使用本品，并予以适当的治疗。

本品的安全性和有效性仅在每日一次，连续给药 5 天的单疗程条件下进行了确证。

##### 溶血

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症的患者禁用本品，因为过氧化氢是尿酸转化生成尿囊素的一种主要副产物。在使用拉布立海的患者中有报告溶血的发生。临床研究中， $< 1\%$ 的接受本品治疗的患者会发生溶血，严重的溶血反应发生在本品开始使用后的 2~4 天。发生溶血的患者应立即并永久停止使用本品。应采用适当的患者监测和支持措施（例如，输液支持）。使用本品之前，对葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症的高危患者（例如：拥有非洲或地中海地区血统的患者）进行筛查。

##### 高铁血红蛋白血症

在使用拉布立海的患者中有报告高铁血红蛋白血症的发生。临床研究中， $< 1\%$ 的接受本品治疗的患者会发生高铁血红蛋白血症。这些包括需要医疗支持措施干预的严重低氧血症病例。目前还不清楚对于细胞色素 b<sub>5</sub> 还原酶（旧称高铁血红蛋白还原酶）或其它具有抗氧化活性的酶类缺乏的患者，发生高铁血红蛋白血症和溶血性贫血的风险是否更高。确定为高铁血红蛋白血症的患者应立即并永久停止使用本品。应采取适当的监测和支持措施（如，输液支持，给予亚甲蓝）。

##### 实验室检查干扰

在室温条件下，本品会导致血液/血浆/血清样品中的尿酸发生酶促降解，可能会导致血浆尿酸测定结果偏低。为了防止体外尿酸降解，必须按照以下特殊的样品处理程序进行操作。

必须分析血浆中的尿酸。血液采集应使用预先冷却且加有肝素抗凝剂的试管。将用于尿

酸测定的血浆样品迅速浸入冰水浴中。必须在预先冷却（4°C）的离心机中离心制备血浆样品。最后，血浆样品必须在冰水浴中保存，并在血样采集后 4 小时内测定尿酸（参见黑框警告）。

### 其他注意事项

有特异性变态反应病史的患者使用本品时应小心。

目前对于再次接受本品的患者，尚无足够的资料推荐多疗程使用。在接受本品治疗的患者和使用过本品的健康志愿者中可检测到本品特异抗体。

使用本品可降低血浆尿酸水平直至低于正常水平，通过这种机理减少由于高尿酸血症导致尿酸结晶在肾小管中的沉积而发生肾衰竭的可能。肿瘤溶解也能导致高磷血症、高钾血症和低钙血症。拉布立海对于治疗这些异常并不直接有效。因此在治疗期间应对患者进行严密监视。

本品对骨髓增殖性疾病所致的高尿酸血症的治疗效果尚不清楚。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

未在妊娠妇女中进行拉布立海的研究。生殖毒性研究表明，给予处于器官发育期的妊娠家兔约 10 到 100 倍人类推荐剂量的拉布立海会产生致畸作用，包括在所有剂量水平下均导致胎仔体重减少以及心脏和大血管畸形。在给予约 250 倍人类推荐剂量的妊娠大鼠的后代中，也观察到了多发性心脏畸形和大血管畸形。在所有给予拉布立海的剂量水平的妊娠家兔中还观察到了其它不良事件，包括着床前和着床后损失、流产及子宫重量减轻（见【药理毒理】项下“毒理研究”）

目前尚不清楚拉布立海能否穿过人体胎盘屏障并对胎儿造成伤害。由于在动物生殖毒性研究中观察到了拉布立海的致畸作用，因此只有在对母体的潜在益处大于对胎儿的潜在危害时，才会考虑在妊娠时使用拉布立海。

拉布立海是否能通过人乳汁分泌尚不清楚。由于许多药物均通过人乳分泌且拉布立海对哺乳期婴儿具有潜在的严重不良反应，因此应考虑药物对母体的重要性后，选择停止哺乳或停用拉布立海。

### 【儿童用药】

在 246 例年龄在 1 个月至 17 岁的儿童患者中研究了拉布立海的安全性和有效性。0-6 个月的患儿数量（n=7）不足以用于确定此类患儿与年龄稍大的患儿相比药效是否存在差异。2 岁以下儿童（n=24; 150±s.e. 16 mg hr/dL）的平均尿酸 AUC<sub>0-96hr</sub> 比 2-17 岁（n=222; 108±s.e. 4 mg hr/dL）的儿童高。2 岁以下儿童 48 小时尿酸浓度达到正常的比率[83%（95%CI: 62, 95）]比 2-17 岁儿童[93%（95%CI: 89, 95）]低。

### 【老年用药】

临床试验中所有接受拉布立海治疗的成人患者（n=434）中 30%的患者在 65 岁及以上，8%的患者在 75 岁及以上。老年患者和青年患者的药代动力学、安全性和有效性之间没有总体差异。

### 【药物相互作用】

未在人体中进行药物相互作用研究。

拉布立海在体外对别嘌呤醇、阿糖胞苷、甲强龙、甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤、巯鸟嘌呤、依托泊苷、柔红霉素、环磷酰胺和长春新碱的代谢无影响。因此预期其在患者体内与这些药物之间不会发生基于代谢的药物间相互作用。

在临床前体内研究中，拉布立海对 CYP1A、CYP2A、CYP2B、CYP2C、CYP2E 和 CYP3A 同工酶的活性无影响，表明其无潜在的诱导或者抑制作用。因此，预计在本品的推荐给药量和给药方案下，本品不会产生具有临床意义的 P450 介导的药物间相互作用。

## 【药物过量】

目前报道的拉布立海最高药物过量为单次给药 1.3mg/kg。在已报道的药物过量病例中未见不良事件。根据本品的作用机理，用药过量将导致血浆尿酸浓度降低或检测不出，且使过氧化氢生成增加。因此，如果怀疑患者用药过量，应监测是否存在溶血；同时由于尚无针对拉布立海的特定解毒药物，需给予患者常规支持治疗。

## 【临床试验】

### 儿童试验

在三项试验中265例急性白血病或非霍奇金淋巴瘤患者给予了拉布立海治疗。这些临床试验主要限于儿童患者（265例中246例为儿童）。每日一次（n=251）或两次（n=14）输注30分钟给予0.15或0.2 mg/kg/次（每日总剂量0.2~0.4 mg/kg/日）的拉布立海。拉布立海先于或与抗肿瘤治疗同时使用，抗肿瘤治疗包括全身化疗（n=196）或类固醇激素治疗（n=69）。

### 试验1

试验1是一项在6个研究中心开展的随机分组、非盲的对照试验，其中52例儿童患者随机接受拉布立海（n=27）或别嘌醇（n=25）治疗。各中心使用的别嘌醇剂量根据院内诊疗标准的规定要求有所不同。每日一次（n=26）或两次（n=1）静脉输注至少30分钟给予0.2mg/kg/次（每日总剂量0.2~0.4 mg/kg/日）的拉布立海。抗肿瘤治疗开始前4至48小时之间的任何时间均可开始用药，并可在抗肿瘤治疗开始后持续用药5至7天。根据基础肿瘤疾病（白血病或淋巴瘤）和基线血清或血浆尿酸水平（<8 mg/dL和≥8 mg/dL），将患者在随机分组时进行分层。主要研究目的是证明，与别嘌醇治疗组相比，拉布立海治疗组中的尿酸水平在96小时内（AUC<sub>0-96hr</sub>）减少得更多。尿酸AUC<sub>0-96hr</sub>定义为：从使用拉布立海前的最后一个值到使用后96小时范围内血浆尿酸浓度（mg hr/dL）曲线下的面积。血浆尿酸水平用于所有尿酸AUC<sub>0-96hr</sub>的计算。

两个试验组（拉布立海治疗组与别嘌醇治疗组）的人口统计特征如下：年龄<13岁（82%与76%），男性（59%与72%），白种人（59%与72%），ECOG身体状况评分=0（89%与84%）和白血病（74%与76%）。拉布立海首次使用与抗肿瘤治疗时间间隔的中位数，以小时计为20小时，其范围为抗肿瘤治疗开始前70小时至开始后10小时（n=24，3例患者数据缺失）。

拉布立海治疗组尿酸AUC<sub>0-96hr</sub>值（128±s.e. 14 mg hr/dL）显著低于别嘌醇治疗组（328±s.e. 26 mg hr/dL）。在治疗中，拉布立海治疗组中除一名患者以外，其他所有患者尿酸水平均降至正常范围内或以下，并得以控制。肾功能不全的发生率在两个治疗组中相似；别嘌醇治疗组中有1例患者出现急性肾功能衰竭。

### 试验2

试验2是在89例儿童和18例成年恶性血液病患者中开展的单臂、多中心试验。患者接受拉布立海治疗的剂量为0.15 mg/kg/日。主要疗效目标是测定48小时内尿酸浓度得以控制的患者比例，其中血浆尿酸浓度得以控制定义为：1）自使用拉布立海开始，在指定时间点前（48小时），尿酸浓度达到≤6.5 mg/dL（患者<13岁）或≤7.5 mg/dL（患者≥13岁），并且在试验药物末次给药后24小时内能够保持该浓度；2）在无需使用别嘌醇或其它药物情况下控制尿酸水平。

试验人口统计学特征：年龄<13岁（76%），男性（61%），白种人（91%），ECOG身体状况评分=0（92%）和白血病（89%）。

在试验2中，48小时内尿酸浓度得以控制的患者比例是99%（106/107）。

### 试验3

试验3是在130例儿童和1例成人恶性血液病患者中开展的单臂、多中心试验。患者接受拉布立海治疗的剂量为0.15 mg/kg/日（n=12）或0.2 mg/kg/日（n=119）。主要疗效目标是

测定48小时内尿酸浓度得以控制的患者比例。尿酸浓度得以控制的定义与上述试验2中定义相同。

试验人口统计学特征：年龄<13岁（76%），白种人（83%），男性（67%），ECOG=0（67%）和白血病（88%）。

在试验3中，48小时内尿酸浓度得以控制的患者比例在0.15 mg/kg组为92%（n = 12），0.2 mg/kg组为95%（n = 119）。

### 对试验1、2和3的汇总分析

对三项试验（n=265）的血浆尿酸水平时序数据进行汇总和分析。治疗前61例患者的血浆尿酸浓度 $\geq 8$  mg/dL，200例患者 $<8$  mg/dL。对拥有治疗前和治疗4小时后两组数据的患者，计算基线及首次给予拉布立海4小时后的中位尿酸浓度，以及每名患者在治疗4小时后对比基线时血浆尿酸浓度的中位下降值。对治疗前尿酸 $\geq 8$  mg/dL的患者[基线中位值为10.6 mg/dL（范围8.1 - 36.4 mg/dL）]，每例患者在首次给药4小时后血浆尿酸浓度下降的中位值为9.1 mg/dL（范围0.3 - 19.3 mg/dL）。对治疗前血浆尿酸水平 $<8$  mg/dL的患者而言[基线中位值为4.6 mg/dL（范围0.2 - 7.9 mg/dL）]，每例患者在首次给药4小时后血浆尿酸浓度下降的中位值为4.1 mg/dL（范围0.1 - 7.6 mg/dL）。

图1. 设定时间区间内血浆尿酸水平的箱线图。拉布立海在基线期后立即给药

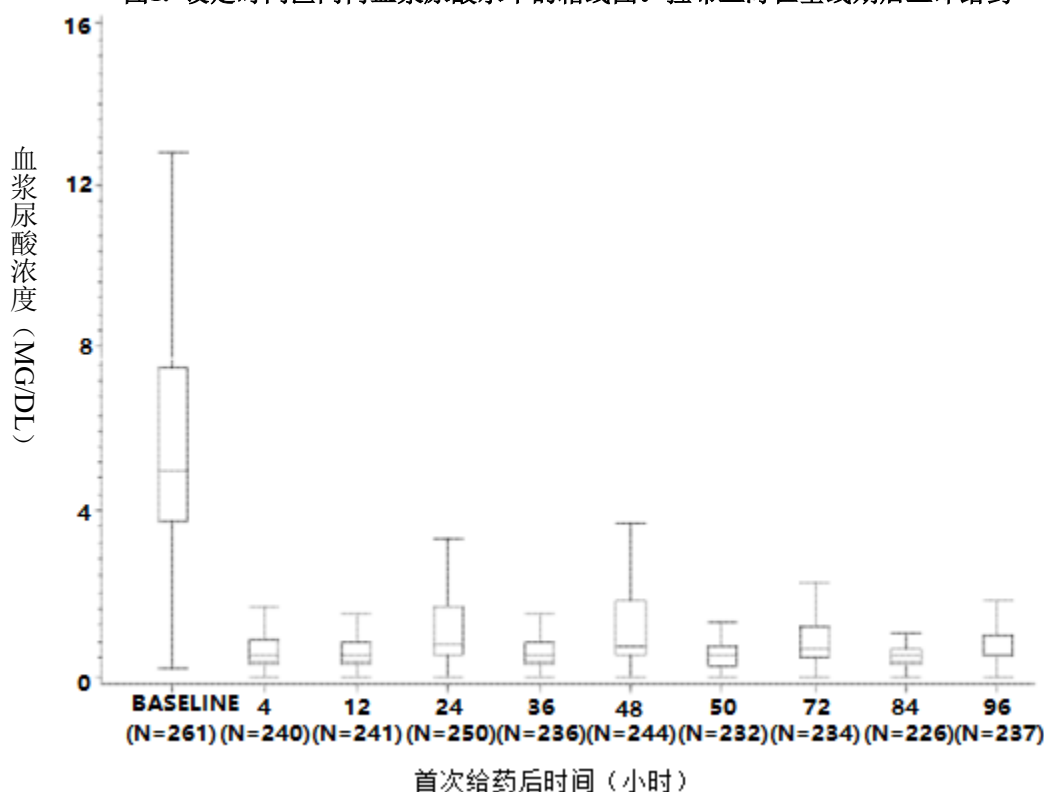


图1是血浆尿酸水平的箱线图，包含试验1、2和3中265例接受拉布立海治疗的患者中的261例。在261例可有效评价的患者中，4小时内血浆尿酸浓度得以控制的患者占92%（240/261）（见试验2尿酸浓度得以控制的定义），24小时内为93%（245/261），48小时内为97%（254/261），72小时内为99%（260/261），96小时内为100%（261/261）。对血浆尿酸基线水平偏高（ $\geq 8$  mg/dL）的61名患者亚组而言，血浆尿酸水平在4小时内得以控制的患者占72%（44/61），24小时内为80%（49/61），48小时内为92%（56/61），72小时内为98%（60/61），96小时内为100%（61/61）。

## 成人试验

共有342例患有白血病、淋巴瘤或其他血液系统恶性肿瘤的成人在五项试验中接受了拉布立海的治疗（其中试验4为随机对照试验，其他四项为非对照的试验）。五项试验中，拉布立海的给药剂量为0.15mg/kg/日（n=38）或0.2mg/kg/日（n=304）。

试验4以具有高尿酸血症和TLS危险的白血病、淋巴瘤和实体瘤的恶性肿瘤患者为研究对象，是一项随机（1:1:1）、多中心、非盲试验。共275例成人患者至少接受了一次试验药物给药。患者中位年龄为56岁，62%为男性，80%为白种人，66%患有白血病，29%患有淋巴瘤。在试验开始时，18%的患者出现高尿酸血症（尿酸 $\geq$ 7.5mg/dL）。A组给予拉布立海治疗5天（n=92）。B组第1天至第3天服用拉布立海，然后在第3天至第5天口服别嘌醇（在第3天均给予拉布立海与别嘌醇，给药时间间隔12小时）（n=92）。C组口服别嘌醇5天（n=91）。拉布立海每日给药一次，剂量为0.2/mg/kg/日，输注30分钟。别嘌醇口服给药，每日一次，剂量为300 mg。TLS高危患者或有潜在TLS危险的患者都符合试验的入组要求。本试验的终点指标为尿酸缓解率，即开始抗高尿酸血症治疗后第三天到第七天血浆尿酸水平 $\leq$ 7.5mg/dL的患者所占的比例。

表2列出了三个治疗组的缓解率。A组缓解率显著高于C组（ $p=0.0009$ ）。B组缓解率稍高于C组，但无统计学显著意义。

表2- 缓解率总结表

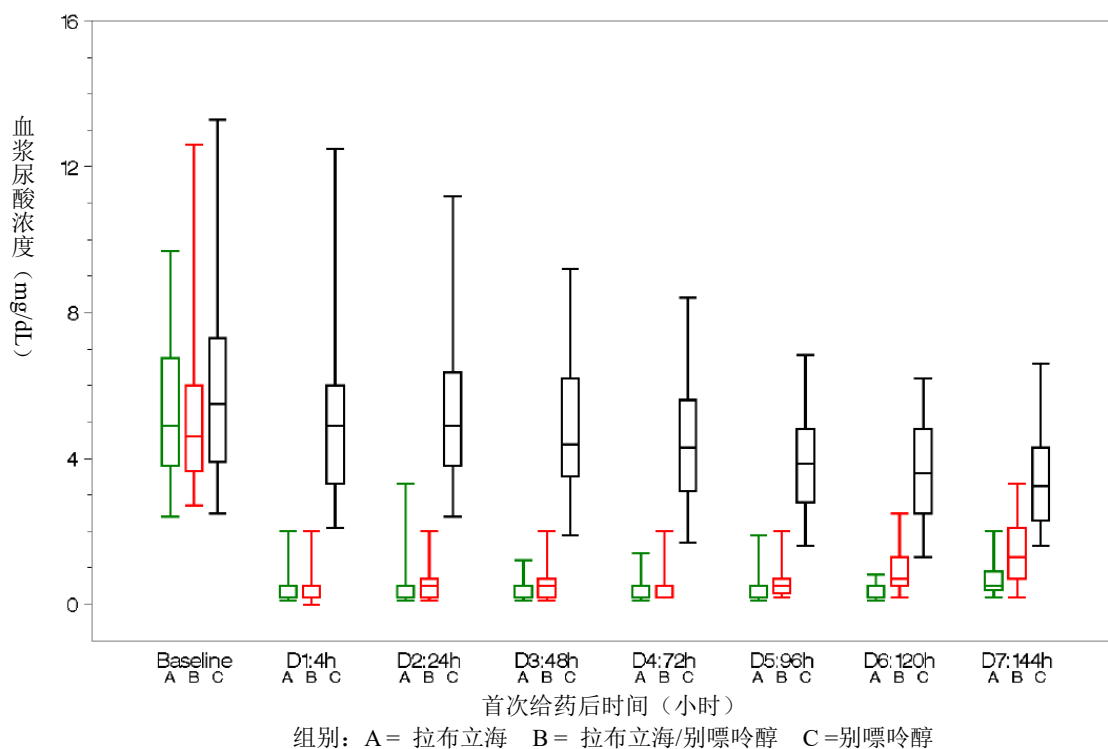
	A组 拉布立海 n=92	B组 拉布立海/别嘌醇 n=92	C组 别嘌醇 n=91
缓解率%（95%CI）	87%（80%， 94%）	78%（70%， 87%）	66%（56%， 76%）
未缓解率%	13%	22%	34%
尿酸控制失败	0	0	11%
抗高尿酸血症治疗延至5天以上	0	6.5%	4.4%
尿酸样本缺失	13%	15%	19%

A组和B组都没有出现记录的尿酸控制失败的患者。C组34%的患者尿酸水平未出现缓解，其中11%是由于属于尿酸控制失败，4.4%是由于需要进一步的抗高尿酸血症治疗。

图2为各组患者人群的尿酸水平-时间箱线图，如图所示，含有拉布立海的A、B两治疗组在拉布立海第一天给药后4个小时即有96%的患者尿酸水平 $\leq$ 2mg/dL。

图2- 尿酸浓度时间箱线图 – 患者人群





### 肿瘤溶解综合征 (TLS)

肿瘤溶解综合征的定义为治疗7天内出现高尿酸血症、高钾血症、高磷血症和低钙血症中的2种或以上实验室检查指标结果异常，并且同时伴有至少一种下述症状：肾衰竭/损伤、需要进行肾透析和/或血清肌酐水平 $>1.5$ 倍ULN、心律失常或癫痫发作。接受拉布立海治疗的患者中有3%的患者发生临床TLS，接受拉布立海/别嘌醇治疗的患者中有3%的患者发生临床TLS，接受拉布立海/别嘌醇治疗的患者中有4%的患者发生临床TLS。

### 【药理毒理】

#### 药理作用

尿酸是嘌呤在人体内的代谢终产物，拉布立海可催化水溶性差的尿酸氧化为水溶性好的无活性代谢物（尿囊素）。

#### 毒理研究

**遗传毒性:** 拉布立海 Ames 试验、程序外 DNA 合成试验、染色体畸变试验、小鼠淋巴瘤试验、小鼠微核试验结果均为阴性。

#### 生殖毒性:

拉布立海 10mg/kg (相当于人推荐剂量 50 倍) 未见影响雌雄大鼠的生殖行为和生育力。妊娠家兔于器官形成期 (妊娠第 6~19 天) 每天给予相当于 10~100 倍人用剂量的拉布立海，可见致畸作用，母体毒性临床症状包括体重降低和死亡，子宫重量和活胎数降低，胚胎重吸收、着床后丢失、流产均增加。所有剂量组还出现胎仔体重降低和多处心脏及大血管畸形。妊娠大鼠给予相当于 250 倍人推荐剂量的拉布立海，子代大鼠也可见多处心脏、大血管畸形。

尚未有拉布立海的子代大鼠暴露量的相关数据报道，不清楚拉布立海在人体能否通过胎盘屏障而导致胎儿毒性。鉴于在动物试验中观察到致畸作用，拉布立海用于孕妇时应确认其对孕妇的获益大于其对胎儿的风险。

**致癌性:** 目前尚未开展拉布立海致癌性研究。

### 【药代动力学】

在患有白血病、淋巴瘤或其他血液学恶性肿瘤的成人和儿童患者中评价了拉布立海的药代动力学。

### 吸收

本品以 0.20mg/kg/日的剂量输注后，2 至 3 天达稳态。在给药的第 1 至 5 天观察到拉布立海的轻微的蓄积 (<1.3 倍)。

### 分布

药物的平均表观分布容积在儿童和成人患者体内分别为 110-127ml/kg 和 75.8-138ml/kg，这与生理学的血管容量相符。

### 代谢

本品是一种蛋白质，因此（1）预期不会与血浆蛋白质结合，（2）预期代谢降解过程与其它蛋白质相似，即蛋白质的水解，（3）不太可能发生药物相互作用。

### 排泄

本品的清除率大约为 3.5ml/h/kg。儿童和成人患者的平均终末半衰期相似，范围为 15.7-22.5 小时。儿童和青少年患者的清除率比成年人高（大约 35%），导致全身药物暴露较低。通过肾脏消除是本品清除的次要途径。

### 特殊患者人群

在成人中，年龄、性别、基线肝酶和肌酐清除率对拉布立海的药代动力学无影响。一项交叉研究比较结果表明，给予拉布立海 0.15mg/kg 或 0.2mg/kg 后，经体重标准化处理的药物清除率的几何平均值在日本人（n=20）中比在白种人（n=26）中低约 40%。

由于其代谢过程主要为多肽水解，因此肝功能的受损不会影响药代动力学。

### **【贮藏】**

冻干药品和复溶用溶剂应在 2~8°C 避光保存。禁止冷冻。

### **【包装】**

每盒中含 3 瓶 1.5mg 拉布立海注射用粉末和 3 瓶 1.0ml 溶剂。拉布立海粉末装于 3ml 具胶塞透明玻璃瓶中，溶剂装于 2ml 透明玻璃瓶中。

### **【有效期】**

36 个月

### **【执行标准】**

进口药品注册标准：JS20200104

### **【批准文号】**

进口药品注册证号：S20180024，S20181018

药品批准文号：国药准字 J20180087

### **【药品上市许可持有人】**

名称：Sanofi-aventis groupe

注册地址：54, rue La Boétie, F-75008 Paris, France

### **【生产企业】**

企业名称：Sanofi S.r.l.

生产地址：Via Valcanello 4, 03012 Anagni (FR), Italy

**【分装企业】**

名称：赛诺菲（北京）制药有限公司

地址：北京市北京经济技术开发区兴盛街7号

**【境内联系机构】**

名称：赛诺菲（中国）投资有限公司

地址：北京市朝阳区建国路112号7层

产品咨询电话：800（400）-820-8884