

核准日期：2007 年 3 月 10 日
修改日期：2007 年 3 月 12 日
2007 年 7 月 9 日
2008 年 1 月 21 日
2009 年 11 月 10 日
2010 年 4 月 1 日
2010 年 4 月 20 日
2010 年 10 月 19 日
2011 年 7 月 4 日
2013 年 1 月 9 日
2013 年 4 月 26 日
2013 年 7 月 1 日
2014 年 4 月 14 日
2014 年 10 月 27 日
2015 年 09 月 09 日
2015 年 10 月 22 日
2015 年 11 月 27 日
2016 年 06 月 12 日
2017 年 11 月 07 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

警告

注射用奥沙利铂曾有报道过敏反应，可能在用药后几分钟内发生，肾上腺素，糖皮质激素和抗组胺药可用于减轻症状。详见【不良反应】和【注意事项】。

【药品名称】

通用名：注射用奥沙利铂

商品名：乐沙定® ELOXATIN®

英文名：Oxaliplatin for Injection

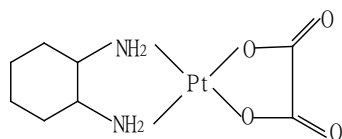
汉语拼音：Zhusheyong Aoshalibo

【成份】

本品主要成份为：奥沙利铂

其化学名称是：(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

辅料：水合乳糖，注射用水

【性状】

白色或类白色的冻干块状物或粉末。

【适应症】

与 5-氟尿嘧啶和亚叶酸（甲酰四氢叶酸）联合应用于：

- 转移性结直肠癌的一线治疗。
- 原发肿瘤完全切除后的 III 期（Duke's C 期）结肠癌的辅助治疗。
- 不适合手术切除或局部治疗的局部晚期和转移的肝细胞癌（HCC）的治疗。

【规格】 50mg

【用法用量】

推荐剂量：

限成人使用

辅助治疗结肠癌时，奥沙利铂的推荐剂量为 85 mg/m^2 （静脉滴注）每 2 周重复一次，共 12 个周期（6 个月）。

治疗转移性结直肠癌时，奥沙利铂的推荐剂量为 85 mg/m^2 （静脉滴注）每 2 周重复一次，或 130 mg/m^2 （静脉滴注）每 3 周重复一次，直至疾病进展或出现不可接受的毒性反应，或遵医嘱使用。

治疗不可手术切除的肝细胞癌时，在奥沙利铂联合 5-氟尿嘧啶和亚叶酸 FOLFOX4 方案中，奥沙利铂的推荐剂量为 85 mg/m^2 （静脉滴注）每 2 周重复一次，直至疾病进展或出现不可接受的毒性反应。（见【临床试验】）

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。在双周重复治疗方案中，5-氟尿嘧啶采用推注与持续输注联合的给药方式。5-氟尿嘧啶和亚叶酸的使用信息参见各自的说明书。

奥沙利铂应按照患者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”）。

高危人群：

肾功能受损者

在有不同程度肾功能受损的消化道肿瘤患者中，奥沙利铂（每 2 周静脉输注 2 小时，最多 12 个周期）联合 5-氟尿嘧啶/亚叶酸（FOLFOX4）治疗，通过对平均肌酐清除率的进行评估，未发现奥沙利铂对肾功能有进一步的影响。

在患者群之间的安全性数据相似。但肾功能受损的患者的暴露持续时间相对短，轻度、中度及重度肾功能受损患者的中位暴露持续时间分别为 4、6 和 3 个周期；肾功能正常的患者的暴露持

续时间则为9个周期。在肾功能受损的患者群中更多的患者因不良反应而终止治疗。严重肾功能受损患者的奥沙利铂起始剂量已降低至65mg/m²。

肾功能正常或轻度及中度肾功能受损的患者，奥沙利铂的推荐剂量为85mg/m²；严重肾功能受损患者，奥沙利铂推荐的起始剂量应降低至65mg/m²（见【注意事项】中“特殊警告和特殊使用注意事项”）。

肝功能受损者

在一项I期临床研究中，包括了不同程度（从无到严重）肝功能受损的成年癌症患者，这些患者接受了奥沙利铂单一用药，持续2小时输注，每三周一个疗程的治疗。奥沙利铂的初始剂量建立在肝脏功能异常程度基础上，然后，不管肝功能受损的程度如何（从无到严重），均将给药剂量增加到130 mg/m²。总体而言，所观察到的毒性的严重程度和类型为奥沙利铂应用中所预期的毒性。没有观察到总体毒性增加与肝功能恶化之间的相关性。在肝功能受损程度不同的各治疗组之间，事件的发生率没有任何差异。

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。

老年患者

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（5-FU）联合应用，都未见严重毒性反应增加。因此，对于老年患者，不需特殊的剂量调整。

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中（以便达到0.2mg/ml及以上的浓度），通过外周或中央静脉与亚叶酸静脉输注液（溶解在5%葡萄糖溶液中）持续静脉滴注2~6小时。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。亚叶酸不能含有辅料氨丁三醇并且只能用5%葡萄糖等渗溶液稀释，不能用碱溶液或氯化钠溶液或含氯离子溶液配制。

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

与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。

细胞毒药物注射溶液的配制必须由经过专业训练、并有医药知识的专业人士来进行，以确保环境的安全，尤其是配制者自身的安全。为达到这一目的，需要一个专用的区域。在这一区域内禁止吸烟、吃东西和喝水。

配制者必须有良好的装备。要有长袖的工作服、防护面具、帽子、防护眼镜、一次性消毒手套，工作台要有防护罩，废弃物应有专门的置放容器。

患者的排泄物和呕吐物必须妥善处理。

怀孕妇女应避免接触细胞毒药物。

任何打破的容器，必须当作污染物同样小心的处理。污染的废物应在贴有标签的硬质容器中焚烧掉。见下面的“废弃物处理”部分。

如果奥沙利铂粉末、复溶物或溶液接触到皮肤或黏膜，应立即用大量的水冲洗。

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）。
- 输注奥沙利铂后，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水或 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。
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。

正常情况下，溶液的物理化学稳定性在 2°C 到 8°C 之间可保持 24 小时。

从微生物学角度看，此溶液应立即使用。

如果不立即使用，使用者必须保证使用前其贮存的时间和条件，正常情况下在 2°C~8°C 之间不应超过 24 小时，除非稀释是在可控、确认无菌的条件下进行。

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 及以上浓度的溶液，必须通过外周或中央静脉滴注 2-6 小时。

当奥沙利铂和 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】

奥沙利铂和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和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。

结直肠癌

表1-3列出的不良反应发生率数据来自转移性结直肠癌治疗（EFC2962、EFC4584和EFC2964）和结肠癌辅助治疗（EFC3313）的临床研究（奥沙利铂和5-氟尿嘧啶/亚叶酸联合治疗组分别包括416和1108例患者），以及上市后经验。

表1中显示的不良反应发生率是采用下列标准定义的：非常常见(≥10%)、常见(≥1%且<10%)，不常见(≥0.1%且<1%)、罕见(≥0.01%且<0.1%)、非常罕见(<0.01%)、未知(无法从已知数据中评估)。

表1 - 转移性结直肠癌治疗和结肠癌辅助治疗临床研究以及上市后不良反应总结

根据系统器官分类的不良反应				
非常常见	常见	不常见	罕见	非常罕见
全身性疾病及给药部位各种反应				
疲乏、发热 ⁺ 、寒战（震颤） ⁺ 、无力、疼痛、注射部位各种反应 ⁺⁺				
⁺ 由感染（伴或不伴发热性中性粒细胞减少）或可能的免疫机制导致。 ⁺⁺ 已有报道注射部位反应包括局部疼痛、发红、肿胀和血栓形成。 渗漏也可能引起局部疼痛和炎症，后者可能很严重并引起包括坏疽在内的并发症，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”）。				
免疫系统疾病				

根据系统器官分类的不良反应				
非常常见	常见	不常见	罕见	非常罕见
过敏反应，如：皮疹（尤其是荨麻疹）、结膜炎、鼻炎	速发过敏反应（包括支气管痉挛、血管性水肿、低血压、胸痛感以及速发过敏反应性休克			
各类神经系统疾病				
急性神经感觉症状*、感觉迟钝、四肢感觉错乱、周围神经病、味觉障碍、外周感觉神经病变*、头痛	头晕、运动神经炎、假性脑膜炎		构音不良、深反射消失、莱尔米特征、可逆性后部白质脑病综合征	
胃肠系统疾病				
恶心、呕吐、腹泻、口腔炎/黏膜炎、腹痛、便秘	消化不良、胃食管反流、胃肠出血、直肠出血	大肠梗阻、小肠梗阻	结肠炎，包括由艰难梭状芽孢杆菌引起的腹泻、胰腺炎	
代谢及营养类疾病				
厌食、低白蛋白血症、低钾血症、	脱水、低钙血症	代谢性酸中毒		
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病				
背痛（如果出现这样的不良反应，应对罕见的溶血进行检查。）	关节痛、骨痛			
血液及淋巴系统疾病				
贫血**、中性粒细胞减少症**、血小板减少症**	发热性中性粒细胞减少症		免疫应变性溶血性贫血和血小板减少症、弥漫性血管内凝血（DIC），包括致死性结果	
精神病类				
	抑郁、失眠	紧张		
呼吸系统、胸及纵隔疾病				
呼吸困难、咳嗽	呃逆、肺栓塞		急性间质性肺病（有时致命）、肺纤维化**	
皮肤及皮下组织类疾病				
皮肤病变	皮肤剥脱（例如手足综合征）、红斑疹、皮疹、过度出汗、皮肤附属组织			

根据系统器官分类的不良反应				
非常常见	常见	不常见	罕见	非常罕见
	异常、脱发 (<5% 的患者, 单一用药时)			
耳及迷路类疾病				
		耳毒性	耳聋	
肾脏及泌尿系统疾病				
	血尿、排尿困难、尿频和排尿异常			急性肾小管坏死、急性间质性肾炎、急性肾脏衰竭
眼器官疾病				
	结膜炎、眼部异常		视觉灵敏度短暂性减退、视野紊乱、视神经炎、短暂性视觉丧失 (在停止治疗后可逆)	
各类检查				
白细胞减少、淋巴细胞减少、体重增加 (辅助治疗) 轻中度转氨酶和碱性磷酸酶水平增加、血胆红素升高、血糖异常、LDH升高、肝酶水平增加 (ALT、AST)、血清钠异常、	体重减轻 (转移癌治疗) 血肌酐升高			
感染及侵染类疾病				
感染	中性粒细胞减少性败血症 (例如3/4级中性粒细胞减少以及明确的感染), 包括致死结果、鼻炎、上呼吸道感染	败血症, 包括致死结果		
血管与淋巴管类疾病				
鼻衄	面部潮红、出血、深静脉血栓、血栓栓塞、高血压			
肝胆系统疾病				
				肝窦梗阻综合症, 也可叫做肝静脉闭塞病、或发生与肝

根据系统器官分类的不良反应				
非常常见	常见	不常见	罕见	非常罕见
				脏异常的病理表现如肝紫癜、结节再生性过度增生、肝窦周纤维化

* 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”。

肾脏和泌尿系统疾病

极少见报道急性肾小管坏死、急性间质性肾炎和急性肾功能衰竭。

血液学毒性

表2 - 临床研究中发生各级别血液毒性的患者百分率 (%)

奥沙利铂和5-氟尿嘧啶/亚叶酸联合使用 每两周剂量：85 mg/m ²	结直肠癌					
	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热	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

与奥沙利铂 (130 mg/m², 每 3 周 1 次) 单一给药相比, 当奥沙利铂 (85 mg/m², 每 2 周 1 次) 和 5-FU +/- 亚叶酸联合给药时, 贫血、中性粒细胞减少和血小板减少的发生率增加, 即贫血 (80% vs 60%)、中性粒细胞减少症 (70% vs 15%)、血小板减少症 (80% vs 40%)。

当奥沙利铂单一给药或和 5-FU 联合给药时, 严重贫血 (血红蛋白 < 8.0 g/dL) 或血小板减少症 (血小板 < 50 × 10⁹/L) 的发生率是相似的 (< 5%)。

与奥沙利铂单一给药时相比, 当奥沙利铂和 5-FU 联合给药时, 严重中性粒细胞减少症 (中性粒细胞 < 1.0 × 10⁹/L) 的发生率更高 (40% vs < 3%)。

胃肠道毒性

表 3 - 临床研究中发生各级别胃肠道毒性的患者百分率 (%)

奥沙利铂和5-氟尿嘧啶/亚叶酸联合使用 每两周剂量：85 mg/m ²	结直肠癌					
	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
恶心	69.9	8	< 1	73.7	4.8	0.3
腹泻	60.8	9	2	56.3	8.3	2.5
呕吐	49.0	6	1	47.2	5.3	0.5
黏膜炎/口腔炎	39.9	4	< 1	42.1	2.8	0.1

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、肠梗阻、小肠阻塞、低钾血症、代谢性酸中毒和肾脏功能的损害，尤其当奥沙利铂和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”）。

另在一项由美国国家癌症研究所（NCI）主办的北美、多中心、开放、随机对照研究（N9741）中，在 795 名既往未接受治疗的局部晚期或转移性结直肠癌患者中，比较了两个试验性化疗方案（奥沙利铂联合输注 5-氟尿嘧啶/亚叶酸和奥沙利铂+伊立替康合并用药）与伊立替康+5-氟尿嘧啶/亚叶酸方案的有效性和安全性（见【临床试验】）。该研究中奥沙利铂联合输注 5-氟尿嘧啶/亚叶酸给药（n=267）的不良反应特点与其他研究相似。试验中的不良反应见表 4-6。5-氟尿嘧啶和奥沙利铂均与胃肠道和血液不良反应相关。当奥沙利铂与输注 5-氟尿嘧啶联用时，这些不良反应的发生率升高。

N9741中，治疗期间30天内的死亡发生率（不考虑因果关系）：奥沙利铂和5-氟尿嘧啶/亚叶酸联合治疗组为3%，伊立替康加5-氟尿嘧啶/亚叶酸组为5%，奥沙利铂加伊立替康组为3%。从治疗开始60天内的死亡率：奥沙利铂和5-氟尿嘧啶/亚叶酸联合治疗组为2.3%，伊立替康加5-氟尿嘧啶/亚叶酸组为5.1%，奥沙利铂加伊立替康组为3.1%。

表4列出了N9741研究中报告的不良反应：按照身体系统和发生频率降序总结奥沙利铂和5-氟尿嘧啶/亚叶酸联合治疗组中事件总体发生率≥5%，以及发生率≥1%的按NCI不良反应分级标准（CTCAE）定义为3/4级的事件。

表 4 - N9741 研究中报告的不良反应（所有患者中发生率≥5%，但 NCI 3/4 级事件发生率≥1%）

不良反应 (WHO/Pref)	奥沙利铂+ 5-FU/LV N=259		伊立替康+ 5-FU/LV N=256		奥沙利铂+ 伊立替康 N=258	
	所有级别 (%)	级别 3/4 (%)	所有级别 (%)	级别 3/4 (%)	所有级别 (%)	级别 3/4 (%)
任何事件	99	82	98	70	99	76
过敏/免疫						
超敏反应	12	2	5	0	6	1
心血管						
血栓	6	5	6	6	3	3
低血压	5	3	6	3	4	3
全身症状/疼痛/眼部/视觉						
疲劳	70	7	58	11	66	16
腹痛	29	8	31	7	39	10
肌痛	14	2	6	0	9	2
疼痛	7	1	5	1	6	1
视觉异常	5	0	2	1	6	1
神经痛	5	0	0	0	2	1
皮肤病学/皮肤						

不良反应 (WHO/Pref)	奥沙利铂+ 5-FU/LV N=259		伊立替康+ 5-FU/LV N=256		奥沙利铂+ 伊立替康 N=258	
	所有级别 (%)	级别 3/4 (%)	所有级别 (%)	级别 3/4 (%)	所有级别 (%)	级别 3/4 (%)
皮肤反应-手/足综合征	7	1	2	1	1	0
注射部位反应	6	0	1	0	4	1
胃肠道						
恶心	71	6	67	15	83	19
腹泻	56	12	65	29	76	25
呕吐	41	4	43	13	64	23
口腔炎	38	0	25	1	19	1
厌食	35	2	25	4	27	5
便秘	32	4	27	2	21	2
腹泻-结肠造瘘术	13	2	16	7	16	3
胃肠道反应 NOS*	5	2	4	2	3	2
血液学/感染						
感染, ANC 正常**	10	4	5	1	7	2
感染, ANC 低**	8	8	12	11	9	8
淋巴细胞减少	6	2	4	1	5	2
发热性中性粒细胞减少	4	4	15	14	12	11
肝功能/代谢/实验室/肾						
高血糖症	14	2	11	3	12	3
低钾血症	11	3	7	4	6	2
脱水	9	5	16	11	14	7
低蛋白血症	8	0	5	2	9	1
低钠血症	8	2	7	4	4	1
尿频	5	1	2	1	3	1
神经病学						
总体神经病变	82	19	18	2	69	7
感觉异常	77	18	16	2	62	6
咽喉感觉异常	38	2	1	0	28	1
神经-感觉症状	12	1	2	0	9	1
神经 NOS*	1	0	1	0	1	0
肺						
咳嗽	35	1	25	2	17	1
呼吸困难	18	7	14	3	11	2
呃逆	5	1	2	0	3	2

*未特别说明的

**绝对中性粒细胞计数

表5列出了在N9741研究中报告的不良反应：根据身体系统以及发生频率降序总结在奥沙利铂和5-氟尿嘧啶/亚叶酸联合治疗组中总体发生率≥5%，但NCI3/4级的事件发生率<1%的事件。

表 5 - N9741 研究中报告的不良反应(所有患者中发生率≥5%，但 NCI3/4 级的事件发生率<1%)

不良反应 (WHO/Pref)	奥沙利铂+5-FU/LV N=259	伊立替康+5-FU/LV N=256	奥沙利铂+伊立替康 N=258
	所有级别 (%)	所有级别 (%)	所有级别 (%)
过敏反应/免疫			
皮疹	11	4	7
过敏性鼻炎	10	6	6
心血管			
水肿	15	13	10
全身症状/疼痛/眼部/视觉			
头痛	13	6	9
体重减轻	11	9	11
鼻衄	10	2	2
流泪	9	1	2
寒颤	8	2	7
言语困难	5	3	3
出汗	5	6	12
关节痛	5	5	8
皮肤病学/皮肤			
脱发	38	44	67
面部潮红	7	2	5
瘙痒	6	4	2
皮肤干燥	6	2	5
胃肠道			
味觉倒错	14	6	8
消化不良	12	7	5
肠胃胀气	9	6	5
口干	5	2	3
血液学/感染			
发热，ANC 正常*	16	9	9
肝功能/代谢/实验室/肾功能			
低钙血症	7	5	4
血液肌酐水平升高	4	4	5

不良反应 (WHO/Pref)	奥沙利铂+5-FU/LV N=259	伊立替康+5-FU/LV N=256	奥沙利铂+伊立替康 N=258
	所有级别 (%)	所有级别 (%)	所有级别 (%)
神经病学			
失眠	13	9	11
抑郁	9	5	7
头晕	8	6	10
焦虑	5	2	6

*ANC: 绝对中性粒细胞计数

表6列出了≥5%的患者发生的血液学改变（基于实验室检查值和NCI分级）。

表 6- N9741 研究中的血液学不良反应（发生率≥5%）

血液学参数	奥沙利铂+5-FU/LV N=259		伊立替康+5-FU/LV N=256		奥沙利铂+伊立替康 N=258	
	所有级别 (%)	3/4 级 (%)	所有级别 (%)	3/4 级 (%)	所有级别 (%)	3/4 级 (%)
贫血	27	3	28	4	25	3
白细胞减少	85	20	84	23	76	24
中性粒细胞减少	81	53	77	44	71	36
血小板减少	71	5	26	2	44	4

男性与女性以及<65 岁与≥65 岁患者间的不良反应相似，但是年龄较大的患者可能更易发生腹泻、脱水、低钾血症、白细胞减少、疲劳和晕厥。在奥沙利铂和 5-氟尿嘧啶/亚叶酸联合治疗组中，≥2%且<5%的患者还报告了至少可能与治疗有关且潜在重要的其他不良反应（按发生频率降序排列）：代谢异常、肺炎、导管感染、眩晕、凝血酶原时间异常、肺、直肠出血、排尿困难、指甲变化、胸痛、直肠痛、晕厥、高血压、缺氧、不明感染、骨痛、色素变化以及荨麻疹。

根据临床研究结果，应重点关注下述不良反应：

过敏反应

在上述各临床试验中，所有级别过敏反应的发生率为 9~12%，结肠癌患者中观察到的 3/4 级超敏反应的为 2~3%，包括过敏性反应和类过敏样反应。这些过敏反应可能是致死性的，可发生在给药后几分钟内以及任何给药周期，其性质和严重程度与其它铂类化合物类似，如皮疹、荨麻疹、红斑、瘙痒，罕见支气管痉挛和低血压。在既往未接受治疗的患者中报道的超敏反应相关症状是荨麻疹、瘙痒、面部潮红、腹泻（伴随奥沙利铂给药发生）、呼吸短促、支气管痉挛、出汗、胸痛、低血压、定向力障碍和晕厥。这些反应通常可以用标准的肾上腺素、糖皮质激素、抗组胺药进行控制，需要停止治疗。这些患者禁止再用奥沙利铂。（见【禁忌】）

神经系统毒性

神经病变

奥沙利铂与两种神经病变相关：

急性、可逆性、以外周为主的感觉神经病变：为早发型，发生在给药的数小时或1-2天内，在14天内消退，进一步给药会频繁复发。暴露于低温或冰冷物体可加速或恶化这些症状，患者通常表现为手、脚、口周围或咽喉一过性感觉异常、感觉迟钝和感觉减退，也观察到下颌痉挛、舌头感觉异常、构音困难、眼痛和胸部压迫感。在约56%接受奥沙利铂和5-氟尿嘧啶/亚叶酸的研究患者中观察到急性、可逆性外周神经病变。约30%患者在任一周期内观察到急性神经毒性。在辅助治疗患者中出现3级外周感觉神经病变的中位周期数是9，而既往接受过治疗患者奥沙利铂和5-氟尿嘧啶/亚叶酸合并用药后出现该病变的中位给药周期数是6。

在1~2%既往未接受治疗和既往接受过治疗的转移性结直肠癌患者中观察到3/4级咽喉感觉迟钝的急性并发症，表现为主观感觉吞咽困难或呼吸困难，但没有任何喉痉挛或支气管痉挛（没有喘鸣或哮鸣）。奥沙利铂输注时应避免使用冰（黏膜炎预防措施），因为低温会加重急性神经病学症状。

持续性（>14天）、以外周为主的感觉神经病变：常见特征为感觉异常、感觉迟钝、感觉减退，但也可能因本体感觉缺失影响某些日常生活（如书写、解扣纽扣、吞咽、并因本体感觉损害导致步行困难）。这些神经病变发生在48%接受奥沙利铂和5-氟尿嘧啶/亚叶酸联合治疗的临床研究患者中。没有出现过任何急性神经病变的患者也可出现持续性神经病变。大部分3级持续神经病变患者（80%）是由既往的1或2级发展所致。一些患者在中止奥沙利铂治疗后症状可能改善。在结肠癌辅助治疗试验中，采用美国国家癌症研究所的通用毒性标准评分（NCI CTC，版本1）中感觉神经部分相关内容作为预设模块对神经病变进行了分级。详见表7：

表7 - 辅助治疗患者中感觉神经病变的NCI CTC分级

分级	定义
0级	无变化
1级	轻度感觉异常，深部肌腱反射缺失
2级	轻至中度客观感觉缺失，中度感觉异常
3级	严重客观感觉缺失，或影响功能的感覺异常
4级	不适用

报告显示，接受奥沙利铂联合治疗的辅助患者中，所有级别外周感觉神经病变的发生率为92%，3级为13%。在最后一个给药周期后的28天随访中，60%患者有外周感觉神经病变（1级=40%，2级=16%，3级=5%），在6个月随访期时降低至39%（1级=31%，2级=7%，3级=1%），在18个月随访期降低至21%（1级=17%，2级=3%，3级=1%）。

在转移性结直肠癌治疗临床研究中，使用了不同于NCI CTCAE评分标准（版本2.0），临床研究特定神经毒性评分标准对神经病变进行分级（见表8）。

表8 - 转移性结直肠癌患者的感觉异常/感觉迟钝分级评分标准

分级	定义
1级	已缓解且不影响功能
2级	影响功能但不干扰日常活动
3级	影响日常活动的疼痛或功能损害
4级	致残或危及生命的持续损害

总体上，既往未接受治疗的转移性结直肠癌患者所有级别神经病变的发生率为82%，3/4级为19%；既往接受过治疗患者所有级别的为74%，3/4级为7%。在既往未接受治疗的结直肠癌患者临床试验中没有关于神经病变可逆性的信息。

可逆性后部白质脑病综合征

在临床试验（< 0.1%）和上市后经验中观察到可逆性后部白质脑病综合征（RPLS）（详见【注意事项】）。

肺毒性

奥沙利铂与肺纤维化（<1%研究患者）相关，其可能是致死的。在结肠癌辅助治疗的研究中，奥沙利铂+输注 5-氟尿嘧啶/亚叶酸治疗组中咳嗽和呼吸困难的发生率总和在所有级别为 7.4%，3 级为<1%，没有 4 级事件，单独输注 5-氟尿嘧啶/亚叶酸组的所有级别为 4.5%，没有 3 级事件，4 级为 1%。此研究中，1 名奥沙利铂合并治疗组中的患者死于嗜酸性粒细胞性肺炎。在既往未接受治疗的结直肠癌患者研究中，奥沙利铂+5-氟尿嘧啶/亚叶酸治疗组中咳嗽、呼吸困难和缺氧的发生率总和在所有级别为 43%，3 级和 4 级为 7%，伊立替康+5-氟尿嘧啶/亚叶酸组（疗程不详）所有级别为 32%，3 级和 4 级为 5%。如果有不能解释的呼吸症状，如干咳，呼吸困难、湿啰音，或放射性肺浸润，应中止奥沙利铂给药直至进一步的肺部检查排除间质性肺病或肺纤维化。

肝毒性

肝毒性（定义为肝酶升高）可能与奥沙利铂联合治疗有关。在辅助治疗试验中证实有肝毒性，观察到转氨酶（57%：34%）和碱性磷酸酶（42%：20%）的增加在奥沙利铂联合治疗组比对照治疗组中更常见。两个治疗组胆红素增加的发生率相似。肝脏活组织检查的变化包括：紫癜，结节性再生性增生或窦状隙变化，窦周纤维化和静脉闭塞性损伤。如果肝功能检查结果异常或有门静脉高压，其不能用肝转移解释，应考虑肝血管疾病，如可能，应进行观察。

上市后经验（发生率未知）

感染及侵袭类疾病

脓毒性休克，包括致死结果

血液和淋巴系统疾病

溶血性尿毒症综合征

各类神经系统疾病

惊厥

心脏器官疾病

QT 间期延长，可能会导致出现包括尖端扭转型室性心动过速在内的室性心律失常，其结果可能是致命的。

呼吸系统、胸及纵隔疾病

喉痉挛

胃肠系统疾病

肠缺血，包括致死结果。

十二指肠溃疡，以及并发症，如十二指肠溃疡出血和穿孔，其结果可能是致命的。

各种肌肉骨骼及结缔组织疾病

横纹肌溶解症，包括致死结果。

血小板、出血以及凝血障碍

在接受抗凝剂治疗的患者中 INR 和凝血酶原时间延长

肝细胞癌

在一项包括279例中国患者的亚洲区域国际多中心临床研究（OXALI_L_00858）中，局部晚期或转移、不适合手术切除或局部治疗的肝细胞癌患者分别接受FOLFOX4方案或阿霉素单药治疗（FOLFOX4组：n=184例，阿霉素组：n=187例）。（见【临床试验】）

在本研究中观察到的安全性数据与FOLFOX4 和阿霉素的既往用药经验一致，并且未发现新的药物不良反应发生。两个研究组间受试者报告的3/4 级不良反应的发生率相似。FOLFOX4组和阿霉素组分别有89%和87%的受试者发生了不良反应（p=0.7346）。

不良反应发生率最高的是恶心（FOLFOX4：38.3%，阿霉素：25.9%），其次是脱发（FOLFOX4：8.2%，阿霉素：43.7%）和呕吐（FOLFOX4：19.7%，阿霉素：14.9%）。见表9。

表 9 - OXALI_L_00858 中出现的非血液学不良反应

不良反应	受试者数 (%)	
	FOLFOX4	阿霉素
	n=183	n=174
所有不良反应	137 (74.9)	132 (75.9)
恶心	70 (38.3)	45 (25.9)
脱发	15 (8.2)	76 (43.7)
厌食	29 (15.9)	26 (14.9)
呕吐	36 (19.7)	26 (14.9)
疼痛 NOS	5 (2.7)	3 (1.7)
疲劳	17 (9.3)	9 (5.2)
腹泻	19 (10.4)	8 (4.6)
发热	10 (5.5)	0 (0.0)
腹胀	3 (1.6)	2 (1.2)
感觉神经病变	28 (15.3)	1 (0.6)

AST 升高	25 (13.7)	27 (15.5)
ALT 升高	20 (10.9)	15 (8.6)
胆红素升高	11 (6.0)	10 (5.8)
低白蛋白血症	3 (1.6)	3 (1.7)
碱性磷酸酶升高	5 (2.7)	7 (4.0)

ALT = 丙氨酸氨基转移酶, AST = 天冬氨酸氨基转移酶, NOS=未特别说明的

FOLFOX4 组和阿霉素组中3/4 级不良反应的发生率分别为12.0% (22/183)和17.2% (30/174)。AST升高在3 级不良反应中的发生率最高 (FOLFOX4: 6.6%, 阿霉素: 6.3%)。见表10。

表 10 - OXALI_L_00858 中出现的 3/4 级非血液学不良反应

不良反应	受试者数 (%)			
	3 级		4 级	
	FOLFOX4	阿霉素	FOLFOX4	阿霉素
	n=183	n=174	n=183	n=174
所有不良反应	21 (11.5)	21 (12.1)	1 (0.6)	9 (5.2)
发热性嗜中性粒细胞减少	2 (1.1)	2 (1.2)	0 (0.0)	4 (2.3)
腹泻	2 (1.1)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
过敏反应	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呕吐	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
AST 升高	12 (6.6)	11 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALT 升高	5 (2.7)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

ALT = 丙氨酸氨基转移酶, AST = 天冬氨酸氨基转移酶

按照受试者列出了重要的血液学毒性-中性粒细胞减少症、白细胞减少症、血小板减少症和贫血的发生率。最常见报告的血液学毒性为中性粒细胞减少症 (FOLFOX4: 68.9%, 阿霉素: 50.0%)。在3级和4级血液学毒性中,中性粒细胞减少症最常见 (FOLFOX4 组和阿霉素组分别为21.9%和8.7%与12.6%和10.3%)。其次为白细胞减少症 (FOLFOX4 组和阿霉素组分别为8.2%和0.6%与7.5%和2.3%)。见表11。

表11 - OXALI_L_00858试验中受试者的血液学毒性

毒性类型	受试者数 (%)					
	所有等级		3 级		4 级	
	FOLFOX4	阿霉素	FOLFOX4	阿霉素	FOLFOX4	阿霉素
	n=183	n=174	n=183	n=174	n=183	n=174
中性粒细胞减少	126 (68.9)	87 (50.0)	40 (21.9)	22 (12.6)	16 (8.7)	18 (10.3)
白细胞减少症	108 (59.0)	70 (40.2)	15 (8.2)	13 (7.5)	1 (0.6)	4 (2.3)
血小板减少	111 (60.7)	51 (29.3)	11 (6.0)	10 (5.8)	3 (1.6)	1 (0.6)
贫血	79 (43.2)	79 (45.4)	6 (3.3)	10 (5.8)	3 (1.6)	4 (2.3)

【禁忌】

奥沙利铂禁用于以下患者:

- 已知对奥沙利铂过敏或对其它铂类化合物过敏者
- 哺乳期妇女

【注意事项】

特殊警告和特殊使用注意事项

奥沙利铂应在专门的肿瘤机构内应用，并在有经验的肿瘤医生的监督下使用。

用于孕妇时，请参见【孕妇及哺乳期妇女用药】

- 对重度肾功能不全患者应用尚缺乏足够的安全性研究的资料。因此，此类患者用药前应该权衡利弊。此种情况下，必须密切监测肾功能，并且奥沙利铂推荐起始剂量为 $65\text{mg}/\text{m}^2$ （见【用法用量】中“高危人群”）。
- 治疗过程中应严密监测过敏症状。过敏症状可在任何周期发生。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感觉性外周神经毒性，特别是与其它有特定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，患者出现急性喉痉挛，下次滴注时，应将滴注时间延长至 6 小时。为了防止出现这样的痉挛，应该告知患者，在奥沙利铂给药期间或给药后数小时内，避免暴露于冷环境中，避免进食未加工的/冷的食物或/和冷饮。
- 如果患者出现神经系统症状（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。
 - ⇒ 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 $85\text{mg}/\text{m}^2$ 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）。
 - ⇒ 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 $65\text{mg}/\text{m}^2$ （晚期肿瘤化疗）或至 $75\text{mg}/\text{m}^2$ （辅助化疗）。
 - ⇒ 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。
 - ⇒ 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。
- 应告知患者治疗停止后，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。
- 可逆性后部白质脑病综合征（RPLS，也称为大脑后部可逆性脑病综合征，即 PRES）的征兆和症状可能是头痛、智力改变、癫痫、视力异常（模糊至失明）、伴或不伴高血压。RPLS 可通过脑部造影确诊。
- 胃肠道毒性，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。
- 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异常，特别当奥沙利铂和 5-氟尿嘧啶联合应用时，发生这些情况的可能性更大。
- 在奥沙利铂治疗中已有肠缺血病例报告，包括致死结果。如发生肠缺血，应停止奥沙利铂治疗并采取适当的措施。
- 如果在治疗后出现血液学毒性（由基线血细胞计数数值证实，如中性粒细胞 $<1.5 \times 10^9/\text{L}$ 或血小板 $<75 \times 10^9/\text{L}$ ），或者在开始治疗前（第 1 周期）出现骨髓抑制，下一周期或第一周期的治

疗应推迟，直到血液学指标恢复到可接受的水平。在奥沙利铂初次治疗前和其后每个周期前要进行含有白细胞分类计数的全血细胞计数检查。

- 应充分告知患者服用奥沙利铂和 5-氟尿嘧啶后发生腹泻/呕吐、黏膜炎/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。
- 如果发生黏膜炎/口腔炎，伴有或不伴有中性粒细胞减少，下次服药应推迟至黏膜炎/口腔炎恢复到至少 1 级，和/或中性粒细胞水平 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 。
- 奥沙利铂和 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。
- 当出现严重/威胁生命（4 级）的腹泻、严重（3~4 级）的中性粒细胞减少症（中性粒细胞 $< 1.0 \times 10^9/L$ ），发热性中性粒细胞减少（不明原因发热，无临床和微生物证明感染，伴随中性粒细胞绝对计数 $< 1.0 \times 10^9/L$ ，单次温度 $> 38.3^\circ C$ 或持续发热温度 $> 38^\circ C$ 超过 1 小时）或严重（3~4 级）的血小板减少症（血小板 $< 50 \times 10^9/L$ ）时，必须停用奥沙利铂直至症状改善或消除，并且须将奥沙利铂临床应用剂量从 85 mg/m^2 降到 65 mg/m^2 （晚期肿瘤化疗）或至 75 mg/m^2 （辅助化疗），并且相应降低 5-氟尿嘧啶应用的剂量。
- 已有报道接受奥沙利铂治疗患者发生败血症、中性粒细胞减少性败血症和感染性休克，包括致死结果。当出现这些事件时，应停用奥沙利铂。
- 在奥沙利铂治疗中已有弥漫性血管内凝血（DIC）事件报告，包括致死结果。如发生 DIC，应停止奥沙利铂治疗并给予适当的处理。
- 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进一步肺部检查确定已排除发生间质性肺炎的可能为止。
- 溶血性尿毒症综合征（HUS）是危及生命的一种不良反应，在首次出现任何微血管溶血性贫血的征兆时应停用奥沙利铂，例如伴随血小板减少的血红蛋白快速下降、血清胆红素升高、血清肌酐升高、血尿素氮升高或 LDH 升高。在停止治疗后，肾衰竭可能不可逆，需要进行透析。
- 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的极少见的肝血管异常的可能性。
- QT 间期延长可能会导致出现包括尖端扭转型室性心动过速在内的室性心律失常风险增加，其结果可能是致命的。在有 QT 间期延长病史或倾向的患者中，正在接受已知会延长 QT 间期药物的患者中，以及存在电解质紊乱如低钾血症、低钙血症或低镁血症的患者中，应慎用本品。如果出现 QT 间期延长，应停止奥沙利铂治疗。
- 在奥沙利铂治疗的患者中已有横纹肌溶解事件报告，包括致死结果。如果出现肌肉疼痛和肿胀，同时伴随无力、发热或尿液颜色变暗，应停止奥沙利铂治疗。如果确诊横纹肌溶解症，应采取适当的措施。建议谨慎将诱发横纹肌溶解症的药物与奥沙利铂合并使用。
- 奥沙利铂治疗可能会导致十二指肠溃疡(DU)和潜在的并发症，如十二指肠溃疡出血及穿孔，其结果可能是致死的。如果发生十二指肠溃疡，应停止奥沙利铂治疗并采取适当的措施
- 奥沙利铂不得腹腔给药。通过腹腔途径给予奥沙利铂时可能会发生腹膜出血（说明书范围外

的给药途径)。

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、氨丁三醇和含辅料氨丁三醇的亚叶酸类药品）混合使用。
- 不要用盐溶液配制和稀释。
- 不要与其它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

尚未对奥沙利铂对驾驶和操纵机械的能力产生的效应进行研究。但是，奥沙利铂治疗可以导致头晕、恶心和呕吐危险性的增加，可以导致能够影响步态和平衡的神经系统症状，这可能会对驾驶和操纵机械的能力产生轻度或中度影响。

视觉异常，特别是短暂性视觉丧失(停止治疗后可逆)，可以影响患者驾驶和操纵机械的能力。因此，应该警告患者，这些事件可能对驾驶或操纵机械的能力产生潜在效应。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

迄今为止，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患者的同意后，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。

与其它细胞毒性药物一样，对于育龄妇女患者而言，在开始奥沙利铂化疗前，应该采取有效的避孕措施。

【儿童用药】

目前尚不确定本品在儿童中应用的安全有效性。

【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】

在每两周给药的患者中观察到 85 mg/m^2 奥沙利铂和输注5-氟尿嘧啶之间没有药代动力学相互作用，但在每3周给予 130 mg/m^2 奥沙利铂剂量的患者中观察到5-氟尿嘧啶的血浆水平约增加20%。体外试验中，下列这些药物不能取代血浆蛋白上的铂：红霉素、水杨酸盐、丙戊酸钠、格拉司琼和紫杉醇。在体外研究中，奥沙利铂既不被细胞色素P450同工酶代谢，也不抑制细胞色素P450同工酶。因此，预计在患者体内不会有P450介导的药物间相互作用。由于含铂品种主要通过

肾脏消除，虽还未进行特定的研究，但是合用有潜在肾脏毒性的化合物可能会降低这些产品的清除率。

将奥沙利铂与其他已知会导致QT间期延长的药物合用时应谨慎。如果出现与此类药物合用的情况，应密切监测QT间期。

将奥沙利铂与其他已知会导致横纹肌溶解症的药物合用应谨慎。

【药物过量】

没有已知用于治疗奥沙利铂过量的解毒剂。除血小板减少外，过量使用奥沙利铂的预期并发症包括超敏反应、骨髓抑制、恶心、呕吐、腹泻和神经毒性。目前，已有几例有关过量使用奥沙利铂的病例报告。其中观察到的不良反应为：4级血小板减少（ $<25,000/\text{mm}^3$ ）不伴出血、贫血、感觉神经病变（如感觉异常、感觉迟钝、喉痉挛和面部肌肉痉挛）、胃肠系统疾病（如恶心、呕吐、口腔炎、肠胃气胀、腹胀和4级肠梗阻）、4级脱水、呼吸困难、哮喘、胸部疼痛、呼吸衰竭、严重心动过缓以及死亡。

应对可疑药物过量的患者进行监测，并给予支持性治疗。目前为止奥沙利铂单次注射给药的最大剂量为825mg。

【临床试验】

结直肠癌

在转移性结直肠癌患者中，奥沙利铂和5-氟尿嘧啶/亚叶酸联合使用（85 mg/m²，每两周重复给药）的疗效已经在四项临床试验中进行了报道：

- 作为一线治疗药物，在包括两个治疗组的III期比较研究EFC2962中，420名患者被随机接受5-氟尿嘧啶/亚叶酸（5FU/LV，N=210）或者接受奥沙利铂和5-氟尿嘧啶/亚叶酸联合治疗（FOLFOX4，N=210）。
- 作为一线治疗药物，在包括三个治疗组的III期比较研究N9741中，795名患者被随机接受奥沙利铂+5-氟尿嘧啶/亚叶酸（FOLFOX4，N=267），伊立替康+5-氟尿嘧啶/亚叶酸（IFL，N=264）或奥沙利铂+伊立替康（IROX，N=264）。
- 在既往接受过治疗的患者中，在包括三个治疗组的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（5FU/LV，N=275），或奥沙利铂单药治疗（N=275）或奥沙利铂/5-氟尿嘧啶/亚叶酸联合治疗（FOLFOX4，N=271）。
- 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接受了奥沙利铂/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（PFS）/至疾病进展时间（TTP）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（OS）没有统计学差异。

表12 - FOLFOX4 vs 5FU/LV 的治疗缓解率比较-意向治疗人群分析

	治疗缓解率 % (95% CI) -独立的放射学审查		
	5FU/LV	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		
既往接受过治疗患者 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		
既往接受过治疗患者 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

表13 - FOLFOX4 vs 5FU/LV 的中位无进展生存(PFS)/中位至疾病进展时间(TTP)比较-意向治疗人群分析

	中位无进展生存/疾病进展时间, 月 (95% CI) -独立的放射学审查		
	5FU/LV	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		
既往接受过治疗患者 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		
既往接受过治疗患者 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

表14 - FOLFOX4 和 5FU/LV 中位总生存数比较-意向治疗人群分析

	中位总生存, 月 (CI 95%)		
	5FU/LV	FOLFOX4	单独使用奥沙利铂
一线治疗药物 EFC2962	14.7 (13.0 ~ 18.2)	16.2 (14.7 ~ 18.2)	NA
	对数秩检验 P = 0.12		
既往接受过治疗患者 EFC4584* (对 CPT-11 联合5-氟尿嘧啶/亚叶酸治疗耐药)	8.8 (7.3 ~ 9.3)	9.9 (9.1 ~ 10.5)	8.1 (7.2 ~ 8.7)
	对数秩检验 P = 0.09		
既往接受过治疗患者 EFC2964 (对5-氟尿嘧啶/亚叶酸治疗耐药)	NA	10.8 (9.3 ~ 12.8)	NA

NA: 不适用

在最初有症状、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，接受奥沙利铂和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% vs 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；有关恶心和呕吐方面，奥沙利铂治疗较差。

N9741为一项由美国国家癌症研究所（NCI）申办，北方癌症治疗中心（NCCTG）指导的北美、多中心、开放、随机对照研究，在研究进行的不同时间共有7个治疗组，其中4个治疗组因标准治疗的改变、毒性或简化试验而关闭。研究期间对照治疗组改为伊立替康+5-氟尿嘧啶/亚叶酸。下面报告的结果是在795名既往未接受治疗的局部晚期或转移性结直肠癌的患者中，比较两个试验性化疗方案（奥沙利铂联合输注5-氟尿嘧啶/亚叶酸和奥沙利铂+伊立替康合并用药）与已经批准的伊立替康+5-氟尿嘧啶/亚叶酸方案的有效性和安全性。

基于研究者评估，与伊立替康+5-氟尿嘧啶/亚叶酸组相比，奥沙利铂联合5-氟尿嘧啶/亚叶酸组患者的肿瘤进展时间、总生存期显著延长，确认的缓解率显著提高。表 15 总结了 N9741 有效性结果。

表 15 - FOLFOX4 与 IROX vs IFL 有效性总结

	奥沙利铂+5-氟尿嘧啶/ 亚叶酸 N=267	伊立替康+5-氟尿嘧啶/ 亚叶酸 N=264	奥沙利铂+伊立替康 N=264
OS (ITT)			
死亡数N (%)	155 (58.1)	192 (72.7)	175 (66.3)
中位生存期 (月)	19.4	14.6	17.6
风险比和 (95%置信区间)	0.65 (0.53-0.80)*		
P值	<0.0001*	-	-
TTP (ITT, 研究者评估)			
进展患者百分数	82.8	81.8	89.4
中位TTP (月)	8.7	6.9	6.5
风险比和 (95%置信区间) ***	0.74 (0.61-0.89)*		
P值	0.0014*	-	-
缓解率 (研究者评估) **			
有可测量病灶的患者	210	212	215
完全缓解N (%)	13 (6.2)	5 (2.4)	7 (3.3)
部分缓解N (%)	82 (39.0)	64 (30.2)	67 (31.2)
完全和部分缓解N (%)	95 (45.2)	69 (32.5)	74 (34.4)
95%置信区间	(38.5 – 52.0)	(26.2 – 38.9)	(28.1 – 40.8)
P值	0.0080*	-	-

*与伊立替康+5-氟尿嘧啶/亚叶酸（IFL）治疗组比较。**基于基线所有可测量疾病患者。缓解率的数量和TTP分析基于非盲研究者评估。***小于1.00的风险比表示奥沙利铂+输注5-氟尿嘧啶/亚叶酸组获益。

亚组分析表明无论年龄、既往是否辅助治疗以及受累器官的数量，与伊立替康+5-氟尿嘧啶/亚叶酸比较，奥沙利铂+5-氟尿嘧啶/亚叶酸均可延长生存期。在两个性别中奥沙利铂+5-氟尿嘧啶/亚叶酸对比伊立替康+5-氟尿嘧啶/亚叶酸均显示生存优势；然而女性比男性的优势更强。因为样本量的较小，未按种族进行亚组分析。

在辅助治疗中，一项III期对照研究即MOSAIC或EFC3313研究考察了奥沙利铂和5-氟尿嘧啶/亚叶酸联合使用（奥沙利铂85 mg/m²，每两周重复给药，共12个周期）的疗效。共2246例患者（899例II/Dukes B2期和1347例III/Dukes 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)）或奥沙利铂和5-氟尿嘧啶/亚叶酸联合治疗组（FOLFOX4，N=1123 (stage B2/C = 451/672)）中。

该研究显示：根据3年无病生存率，奥沙利铂和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。见表16-17。

表16 - EFC3313: 总人群中3年时无病生存（意向治疗人群分析）*

治疗组	LV5FU2	FOLFOX4
3年无病生存率 (95% CI)	73.3 (70.6 – 75.9)	78.7 (76.2 – 81.1)
风险比 (95% CI)	0.76 (0.64 – 0.89)	
分层对数秩检验	P = 0.0008	

* 随访期中位数44.2月（所有患者随访至少3年）。

表17 - EFC3313: 不同分期患者的3年无病生存（意向治疗人群分析*）

	患者分期			
	分期 II (Duke's B2)		分期 III (Duke's C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
3年时无疾病生存百分数 (95% CI)	84.3 (80.9 – 87.7)	87.4 (84.3 – 90.5)	65.8 (62.2 – 69.5)	72.8 (69.4 – 76.2)
风险比 (95% CI)	0.79 (0.57 – 1.09)		0.75 (0.62 – 0.90)	
Log rank test	P = 0.151		P = 0.002	

* 随访中位数时间为 44.2 月（所有患者随访至少3年）。

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)。

肝细胞癌

一项在中国大陆及台湾、韩国、泰国等国家和地区进行的随机、开放、III 期临床研究(OXALI_L_00858)对 FOLFOX4 方案和阿霉素单药治疗不适合手术切除或局部治疗的局部晚期和转移的肝细胞癌的有效性和安全性进行了比较。该研究的主要疗效终点为总生存期(OS), 次要疗效终点包括无进展生存时间(PFS)和肿瘤缓解率(RR), 按 RECIST 标准 1.0 进行肿瘤疗效评估。

该项研究共随机入组 371 例经组织学、细胞学或临床诊断为无法手术切除的肝细胞癌患者, 包括 259 例来自中国大陆患者和 20 例来自台湾的患者, 占试验总患者数 75.2%, 韩国(52 例)和泰国(40 例)患者占试验总患者数 24.8%。其中男性占 88.7%, 中位年龄 50 岁[范围 18-75 岁], 平均病程 0.75±1.54 年[范围 0-14.96 年]。58.22% 患者有远处转移, 74.66% 患者初次接受化疗。中位给药疗程数是 FOLFOX4 组 4 个疗程(范围 1-18)和阿霉素组 2 个疗程(范围 1-14)。这些患者随机接受 FOLFOX4 方案(n=184)或阿霉素(n=187)治疗。随机分组时的分层因素为国家、BCLC 分期和疾病状态(局部晚期或远处转移)。

表 18-21 分别显示了本研究患者主要人口统计学和基线数据、肝细胞癌的基线特征、肝细胞癌的既往治疗史以及给药方案。

表 18 – 患者主要人口统计学和基线数据

		受试者数(%)		
		FOLFOX4 n=184	阿霉素 n=187	总计 N=371
国家/地区	中国大陆	129 (70.1)	130 (69.5)	259 (69.8)
	台湾	11 (6.0)	9 (4.8)	20 (5.4)
	韩国	25 (13.6)	27 (14.4)	52 (14.0)
	泰国	19 (10.3)	21 (11.2)	40 (10.8)
年龄(岁)	平均值± SD	49.5 ± 10.8	49.3 ± 10.8	49.4 ± 10.8
性别	男性	166 (90.2)	163 (87.2)	329 (88.7)
	女性	18 (9.8)	24 (12.8)	42 (11.3)
Karnofsky 体力状态	0-40	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	50-70	22 (12.0)	20 (10.7)	42 (11.3)
	70-100	162 (88.0)	167 (89.3)	329 (88.7)
HBV 感染	是	171(92.9)	168(89.8)	339(91.4)
	否	13(7.1)	19(10.2)	32(8.6)
HCV 感染*	是	9(5.0)	16(8.6)	25(6.8)
	否	172(95.0)	170(91.4)	342(93.2)

* HCV 感染 未进行: 4 (FOLFOX4: 3, 阿霉素: 1), 肝硬化 未进行 1 (FOLFOX4: 1)

表 19 - 肝细胞癌的基线特征

肝细胞癌的基线特征	受试者数(%)
-----------	---------

			FOLFOX4 (N=184)	阿霉素 (N=187)	总计 (N=371)
HCC 持续时间(年)	平均值±SD		0.7±1.6	0.9±1.5	0.8±1.5
肿瘤分期 - AJCC 分期	原发性肿瘤	T0	1(0.5)	2(1.1)	3(0.8)
		T1	16(8.7)	12(6.4)	28(7.6)
		T2	16(8.7)	24(12.8)	40(10.8)
		T3	123(66.9)	118(63.1)	241(65.0)
		T4	20(10.9)	20(10.7)	40(10.8)
		TX	8(4.4)	11(5.9)	19(5.1)
	局部淋巴结	N0	127(69.0)	130(69.5)	257(69.3)
		N1	46(25.0)	41(21.9)	87(23.5)
		NX	11(6.0)	16(8.6)	27(7.3)
	远端转移	M0	80(43.5)	74(39.6)	154(41.5)
		M1	104(56.5)	112(59.9)	216(58.2)
		MX	0(0.0)	1(0.5)	1(0.3)
	分期	I	8(4.4)	2(1.1)	10(2.7)
		II	7(3.8)	11(5.9)	18(4.9)
		IIIA	51(27.7)	51(27.3)	102(27.5)
IIIB		6(3.3)	2(1.1)	8(2.2)	
IIIC		8(4.4)	9(4.8)	17(4.6)	
转移部位*	肺		61(33.2)	76(40.6)	137(36.9)
	骨		15(8.2)	12(6.4)	27(7.3)
	腹腔内淋巴结		29(15.8)	28(15.0)	57(15.4)
	腹腔外淋巴结		18(9.8)	12(6.4)	30(8.1)
	其它		20(10.9)	23(12.3)	43(11.6)
	NA		80(43.5)	75(40.1)	155(41.8)
BCLC 分期	B		39(21.2)	35(18.7)	74(20.0)
	C		145(78.8)	152(81.3)	297(80.1)
Child-Pugh	A		163(88.6)	163(87.2)	326(87.9)
	B		21(11.4)	24(12.8)	45(12.1)

* 重复计数

AJCC=美国癌症联合会

表 20 - 肝细胞癌的既往治疗史

肝细胞癌的既往治疗史			受试者数(%)		
			FOLFOX4 (n=184)	阿霉素 (n=187)	总计 (N=371)
外科手术	否		136 (73.9)	137 (73.3)	273 (73.6)
	是		48 (26.1)	50 (26.7)	98 (26.4)
	手术类型	全切	33 (68.8)	35 (70.0)	68 (69.4)
		部分切	15 (31.3)	14 (28.0)	29 (29.6)
未知		0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	
放疗	否		172 (93.5)	169 (90.4)	341 (91.9)
	是		12 (6.5)	18 (9.6)	30 (8.1)
	放疗目的	姑息	10 (83.3)	15 (83.3)	25 (83.3)

肝细胞癌的既往治疗史		受试者数(%)			
		FOLFOX4 (n=184)	阿霉素 (n=187)	总计 (N=371)	
	辅助	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (3.3)	
	未知	2 (16.7)	2 (11.1)	4 (13.3)	
化疗	以前治疗过	38 (20.7)	56 (30.0)	94 (25.3)	
	以前未治疗过	146 (79.4)	131 (70.1)	277 (74.7)	
目标病变的局部治疗*	TACE/TAE	65 (35.3)	70 (37.4)	135 (36.4)	
	乙醇注射	10 (5.4)	10 (5.4)	20 (5.4)	
	射频消融	9 (4.9)	13 (7.0)	22 (5.9)	
	其它	5 (2.7)	8 (4.3)	13 (3.5)	
TACE/TAE	接受的疗程数	平均值±SD	2.8 ± 2.2	3.5 ± 2.8	3.1 ± 2.5
	使用的药物*	顺铂	19 (29.2)	19 (27.1)	38 (28.2)
		表柔比星	16 (24.6)	19 (27.1)	35 (25.9)
		5FU	19 (29.2)	26 (37.1)	45 (33.3)
		其它	45 (69.2)	45 (64.3)	90 (66.7)
未知	2 (3.1)	5 (7.1)	7 (5.2)		
既往全身辅助化疗*	是		0 (0.0)	6 (3.2)	6 (1.6)
	否		184 (100.0)	181 (96.8)	365 (98.4)
	使用的药物	氟尿嘧啶	0 (0.0)	5 (2.7)	5 (1.4)
		顺铂	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
		奥沙利铂	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
		阿霉素	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
干扰素		0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	

* 重复计数

TACE= 肝动脉栓塞化疗；TAE=肝动脉栓塞

表 21 - 给药方案

治疗组	剂量	方案
奥沙利铂+5-氟尿嘧啶/ 亚叶酸 (FOLFOX4) (N=184)	第1天: 奥沙利铂85 mg/m ² (2小时输注) + 亚叶酸200 mg/m ² (2小时输注), 随后5-FU400 mg/m ² (推注), 600 mg/m ² (22小时输注) 第2天: 亚叶酸200 mg/m ² (2小时输注), 随后5-FU400 mg/m ² (推注), 600 mg/m ² (22小时输注)	每 2 周 一 次
阿霉素 (N=187)	第1天: 阿霉素 50 mg/m ² , 静脉输注	每 3 周 一 次

在研究截止日期时 (中国人群有197例死亡), 在中国人群中 (n=279) 观察到FOLFOX4组的各项疗效终点, 包括总生存期、无进展生存时间和肿瘤缓解率, 均显著优于阿霉素单药组, 差异有统计学意义。FOLFOX4组与阿霉素组的中位总生存期分别为5.70个月 vs 4.30个月, HR=0.736, p=0.0302; 中位无进展生存时间分别为2.40个月 vs 1.70个月, HR=0.549, p=0.0002; 肿瘤缓解率分别为8.57% vs 1.44%, p=0.0064。在研究截止日期后继续7个月的随访结束时 (中国人群有231例死亡) 的数据显示在中国人群中FOLFOX4组仍维持总生存期获益 (FOLFOX4组5.90个月vs 阿霉素组4.30个月, 死亡风险下降24.6%, HR=0.754, p=0.0281)。见表22。

表22 - 中国人群的有效性分析-ITT人群

	FOLFOX4 (n=140)	阿霉素 (n=139)
中位 OS, 月 (95%CI)		
研究截止日期时	5.70 (4.80, 6.90)	4.30 (4.00, 5.30)
风险比[95%置信区间]	0.736 (0.554, 0.977)	
分层时序 (log-rank) 检验	p=0.0302	
继续 7 个月随访时	5.90 (4.80, 6.90)	4.30 (4.00, 5.10)
风险比[95%置信区间]	0.754 (0.580, 0.980)	
分层时序 (log-rank) 检验	0.0281	
中位 PFS, 月 (95%CI)		
研究截止日期时	2.40 (2.10, 3.30)	1.70 (1.60, 2.20)
风险比[95%置信区间]	0.549 (0.451, 0.782)	
分层时序 (log-rank) 检验	p=0.0002	
肿瘤缓解率, % (95%CI)		
研究截止日期时	8.57 (4.51, 14.49)	1.44 (0.17, 5.10)
Cochran-Mantel-Haenszel 检验	p=0.0064	

缓解= 完全缓解 + 部分缓解

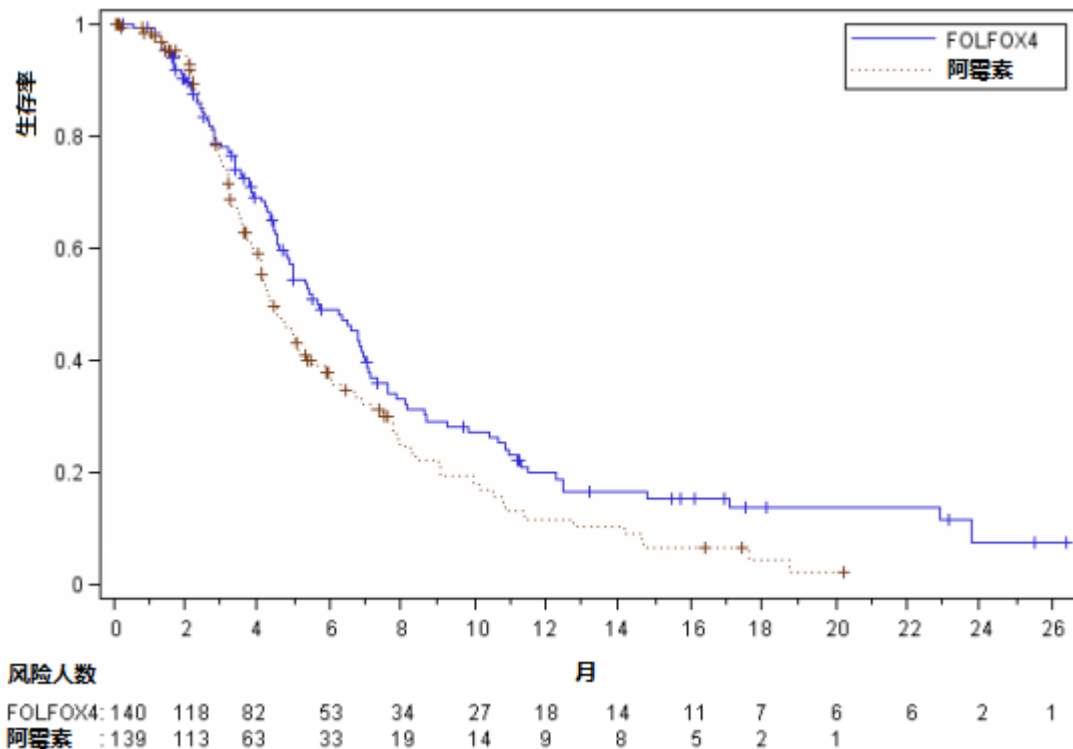


图 1-研究截止日期时中国人群 Kaplan-Meier 总生存曲线 (ITT 人群)

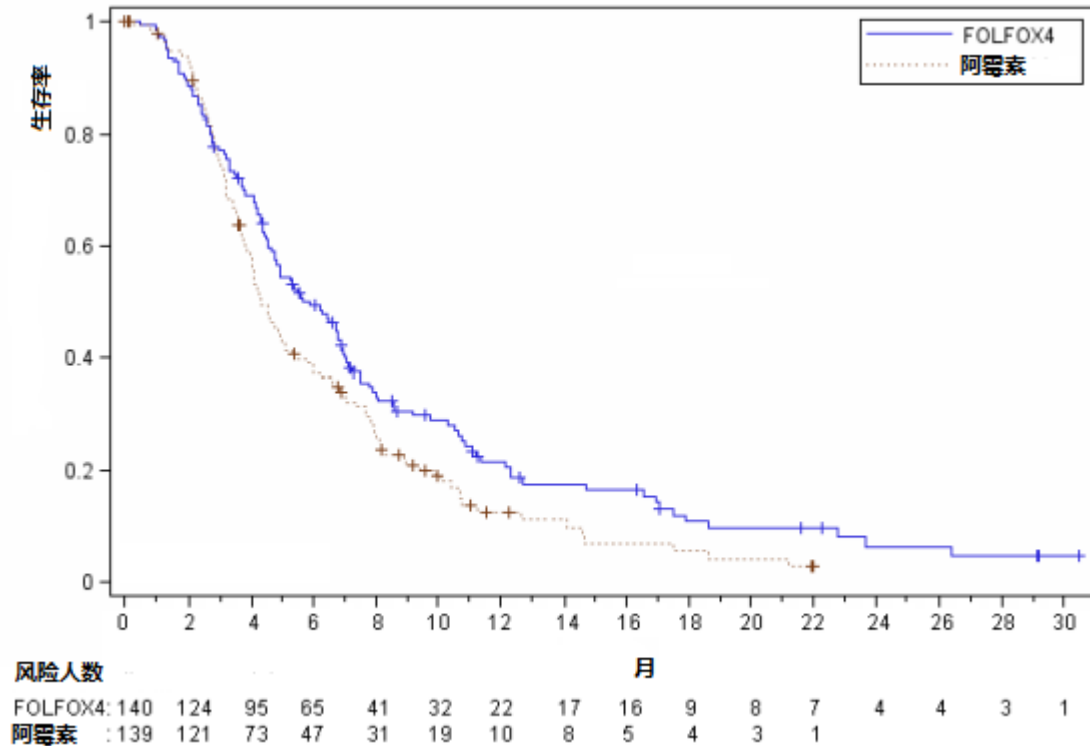


图 2 - 继续 7 个月随访时中国人群 Kaplan-Meier 总生存曲线 (ITT 人群)

在研究截止日期时(整体人群中有 266 例死亡),在意向治疗人群中 FOLFOX4 组和对照组(ITT, n=371) 总生存期分别为 6.40 个月 和 4.97 个月 ($p=0.0695$), 死亡风险下降 20.3% ($HR=0.797$)。在研究截止日期后继续 7 个月的随访结束时(整体人群中有 305 例死亡)的数据显示 FOLFOX4 组仍维持总生存获益(FOLFOX4 组 6.47 个月 vs 对照组 4.90 个月,死亡风险下降 21.5%, $HR=0.785$, $p=0.0425$)。总体人群各有效性指标具体结果见表 23。

表 23 - 总体人群的有效性分析-ITT人群

	FOLFOX4 (n=184)	阿霉素 (n=187)
中位 OS, 月 (95%CI)		
研究截止日期时	6.40 (5.30, 7.03)	4.97 (4.23, 6.03)
风险比[95%置信区间]	0.797 (0.625, 1.017)	
分层时序 (log-rank) 检验	p=0.0695	
继续 7 个月随访时		
中位 OS, 月 (95%CI)	6.47 (5.33, 7.03)	4.90 (4.20, 6.03)
风险比[95%置信区间]	0.785 (0.626, 0.985)	
分层时序 (log-rank) 检验	p=0.0425	
中位 PFS, 月 (95%CI)		
研究截止日期时	2.93 (2.43, 3.53)	1.77 (1.63, 2.30)
风险比[95%置信区间]	0.62 (0.489, 0.787)	

分层时序 (log-rank) 检验	p=0.0002	
肿瘤缓解率, % (95%CI)		
研究截止日期时	8.15 (4.63, 13.09)	2.67 (0.87, 6.13)
Cochran-Mantel-Haenszel 检验	p=0.0233	

缓解= 完全缓解 + 部分缓解

儿童患者

在两项临床 I 期 (69 名患者) 和两项临床 II 期 (166 名患者) 研究中, 对奥沙利铂单一用药进行了评估。共有 235 名实体瘤儿童患者 (7 月龄到 22 岁) 接受了治疗。

在一项临床 I/II 研究中, 每四周为一个周期, 在用药第 1、8 和 15 天 (1 个周期中), 将奥沙利铂持续 2 小时输注给 43 名难治性或复发性恶性实体瘤 (主要为神经母细胞瘤和骨肉瘤) 患者, 最多给予 6 个周期。28 名儿童患者在临床 I 期研究中接受了治疗, 该研究共有 6 个剂量水平, 从 40 mg/m² 开始, 最高为 110 mg/m²。对于 3 名接受 110 mg/m² 剂量的患者而言, 2 名患者出现了剂量限制性毒性 (DLT), 这种 DLT 为外周感觉神经性疾病。因此, 推荐剂量 (RD) 被确定为 90 mg/m², 在第 1、8 和 15 天经静脉给药, 每四周为一个周期。15 名患者接受了从临床 I 期研究中获得的推荐剂量 90 mg/m² 静脉给药, 感觉异常 (60%, G3/4: 6.7%)、发热 (40%, G3/4: 6.7%) 和血小板减少症 (40%, G3/4: 26.7%) 为观察到的主要不良事件。

在第 2 项临床 I 期研究中, 每三周为一个周期, 在第 1 天 (1 个周期中), 将奥沙利铂通过静脉持续 2 小时输注给 26 名儿童患者, 该研究共有 5 个剂量水平, 从 100 mg/m² 开始, 最高为 160 mg/m², 最多给予 6 个周期。在最后 1 个剂量水平时, 每 2 周为一个周期, 在第 1 天, 给予奥沙利铂 85 mg/m², 最多 9 个周期。患者患有转移性或不能切除的实体瘤 (主要为神经母细胞瘤和肾上腺神经节神经母细胞瘤), 对于这些肿瘤而言, 不存在标准的治疗, 或者标准治疗不再有效。在 2 名接受 160 mg/m² 奥沙利铂的患者中, 观察到的 DLT 为外周感觉性神经疾病。推荐剂量为 130 mg/m², 每 3 周为一个周期。同时也发现 85 mg/m², 每 2 周为一个周期的剂量是可以耐受的。基于这些研究, 进一步在临床 II 期研究中, 应用了 130 mg/m² 的奥沙利铂, 每 3 周为一个周期, 在第 1 天 (1 个周期中) 持续 2 小时经静脉输注给药。

在一项临床 II 期研究中, 43 名儿童患者因复发性或难治性胚胎 CNS 肿瘤而接受治疗, 治疗在未出现疾病进展或不可接受的毒性下, 最长可达 12 个月。在体重低于 10 kg 的患者中, 所应用的奥沙利铂剂量为 4.3 mg/kg。被报告的最常见的不良事件为白细胞减少症 (67.4%, G3/4: 11.6%)、贫血 (65.1%, G3/4: 4.7%)、血小板减少症 (65.1%, G3/4: 25.6%)、呕吐 (65.1%, G3/4: 7.0%)、中性粒细胞减少症 (58.1%, G3/4: 16.3%) 和外周感觉神经病 (39.5%, G3/4: 4.7%)。观察到 1 例部分缓解病例 (客观缓解率: 2.3%)。

在第 2 项临床 II 期研究中, 123 名儿童患者由于复发性实体瘤、尤文氏肉瘤或外周 PNET、骨肉瘤、横纹肌肉瘤和神经母细胞瘤而接受治疗, 最长治疗 12 个月或 17 个周期。在年龄小于 12 月龄的患者中, 所应用的奥沙利铂剂量为 4.3 mg/kg。最常被报告的不良事件为外周感觉神经病 (53.2%, G3/4: 14.9%)、血小板减少症 (40.4%, G3/4: 25.5%)、贫血 (40.4%, G3/4: 14.9%)、呕吐 (31.9%、G3/4: 0%)、恶心 (29.8%, G3/4: 2.1%) 和 AST 增高 (25.5%, G3/4: 4.3%)。没有观察到缓解病例。

在 105 名儿童患者中, 对第 1 个周期中可超滤铂的药代动力学参数进行了评估。在儿童患者中,

应用群体药代动力学分析方法估计的平均清除率为4.70 L/h。在儿童癌症患者中，铂清除率的患者间变异性为40.9%。在超滤液中，当奥沙利铂的剂量为85 mg/m²时，铂的平均药代动力学参数如下所示： C_{max} 为0.75 + 0.24 mcg/mL， AUC_{0-48} 为7.52 + 5.07 mcg.h/mL， AUC_{inf} 为8.83 + 1.57 mcg.h/mL，当奥沙利铂的剂量为130 mg/m²时，铂的平均药代动力学参数如下所示： C_{max} 为1.10 + 0.43 mcg/mL， AUC_{0-48} 为9.74 + 2.52 mcg.h/mL， AUC_{inf} 为17.30 + 5.34 mcg.h/mL。在临床II期研究中，对药代动力学可评估的43名儿童患者实施了药代动力学/药效学分析。结果显示，在该儿童患者人群中，在AUC和安全性参数（胃肠道疾病、神经系统疾病、肾脏和泌尿系统疾病或血液学疾病）之间，不存在任何相关性。

在上述儿童患者人群中，尚未确立奥沙利铂单药使用的有效性。由于缺乏肿瘤反应，两项临床II期研究中的募集工作被停止。

【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为断裂剂。尚未实施动物长期给药的致癌性研究。

生殖毒性

大鼠给予奥沙利铂，每 21 天为一个给药周期，每周期连续给药 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，每周期连续给药 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】

复合物中每个独立的活性代谢产物的药代动力学尚未确定。奥沙利铂 130 mg/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 85 mg/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—各种形式未结合的铂类（有活性和无活性）—药代动力学参数见表24：

表 24 - 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：85 mg/m² 每2周1次，130 mg/m² 每3周1次

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

注：平均 AUC₀₋₄₈，C_{max} 值在第3周期（85 mg/m²）或第5周期（130 mg/m²）计算；

平均 AUC，V_{ss}，CL 和 CL_{RD-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_{1/2α}，T_{1/2β} 和 T_{1/2γ} 值用房室模型分析法计算（1-3周期）。

在2小时输液结束时，15%的铂存在于体循环中。剩余的85%迅速扩散到组织内或随尿排出。由于奥沙利铂可与红细胞和血浆蛋白进行不可逆的结合，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，第1周期中可以保持稳定状态。个体间及个体内差异通常较低。

在体外，代谢物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环的生物转化。

奥沙利铂在患者体内要进行充分的生物转化。2小时输注结束后，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、二氯化物和二水合二氨基环己烷基铂类成分等，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。

铂类主要经尿排出，多在用药后48小时内清除。第5天时，大约有54%随尿排出，只有不到3%随粪便排出。

肾功能受损患者

在不同程度肾功能患者中研究了奥沙利铂的分布问题。奥沙利铂的消除与肌酐清除率呈显著相关。与肾功能正常（肌酐清除率（Cl_{cr}）>80 mL/min）的患者相比，肾功能受损患者的血浆超滤（PUF）铂的人体总血浆清除率降低，轻度肾功能受损患者（Cl_{cr}=50~80 mL/min）降低了34%，中度肾功能受损患者（Cl_{cr}=30~49 mL/min）降低了57%，重度肾功能受损患者（Cl_{cr}<30 mL/min）降低了79%。随着肾功能受损程度的增加尤其是在严重肾功能受损患者群中，β和γ血浆超滤铂的半衰期有增加的趋势。然而，由于个体差异大以及严重肾功能受损患者人数少（4名），此结果还不具结论性。在严重肾功能受损患者中，铂经尿液排泄率及超滤铂的肾脏清除率也减少（见【用法用量】和【注意事项】）。

【贮藏】 密闭保存。

配制的溶液：应立即稀释。

制备完成的输注液:

应贮存在 2°C 到 8°C 之间, 不超过 24 小时。

使用前检查其透明度, 只有澄清而无杂质的溶液才能使用。

该产品仅供单次使用, 任何剩余的溶液均应丢弃。

【包装】

玻璃瓶, 氯丁基橡胶盖, 1 瓶/盒

【有效期】

上市包装的产品有效期: 36 个月

原包装瓶中配制的溶液:

从微生物和化学角度, 配制的溶液应立即稀释。

制备完成的输注液:

制备完成的输注液在 2°C~8°C 之间理化性质的稳定性可保持 24 小时。从微生物学角度看, 输注液应立即使用。

如果不立刻使用, 贮藏时间在 2°C 到 8°C 之间不应长于 24 小时, 除非稀释是在可控制的确认为无菌的条件下进行。

【执行标准】

进口药品注册标准: JX20150057

【批准文号】

进口药品注册证号: H20171064

进口药品分装批准文号: 国药准字 J20150117

【生产企业】

上市公司

公司名称: SANOFI-AVENTIS FRANCE

地 址: 82 AVENUE RASPAIL 94250 GENTILLY FRANCE

电话号码: 33 1 58 33 35 22

传真号码: 33 1 58 33 36 55

生产企业

企业名称: CENEXI-Laboratoires THISSEN S.A.

生产地址: Rue de la Papyree 2-4-6, 1420 Braine-L'Alleud, Belgium

电话号码: 33 2 386 12 11

传真号码： 33 2 385 17 82

分装企业：

名 称：赛诺菲（杭州）制药有限公司

Sanofi (Hangzhou) Pharmaceutical Co., Ltd.

地 址：杭州市滨江区江陵路 325 号

传 真：0571—88076189

产品咨询电话：800(400)8208884