

---

核准日期：2006 年 12 月 30 日

修改日期：2009 年 06 月 02 日

2014 年 01 月 23 日

2017 年 07 月 21 日

## 卡铂注射液说明书

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：卡铂注射液

商品名称：伯尔定® (PARAPLATIN®)

英文名称：Carboplatin Injection

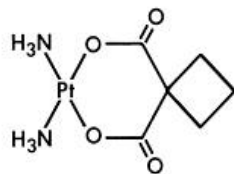
汉语拼音：Kabo Zhusheye

### 【成份】

本品主要成份为卡铂

化学名称为：顺-二氨-1, 1-环丁烷二羧酸合铂

化学结构式：



分子式：C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pt

分子量：371.3

辅料为注射用水

### 【性状】

---

本品为无色至微黄色的澄明液体。

**【适应症】**

本品适用于治疗晚期上皮来源的卵巢癌： 1. 一线治疗；2. 其他治疗失败后的二线治疗。

本品还适用于治疗小细胞肺癌和头颈部鳞癌。

**【规格】**

150mg/15ml/支

**【用法用量】**

本品仅供静脉使用。肾功能正常的成人初治患者，推荐剂量为  $400\text{mg}/\text{m}^2$ ，单剂静脉输注 15-60 分钟，慢速输注，不可快速输注。前一个疗程后 4 周和/或中性粒细胞计数  $\geq 2000/\text{mm}^3$  及血小板计数  $\geq 100000/\text{mm}^3$  方可进行下一疗程治疗。

存在危险因素的患者如以往有过骨髓抑制治疗史、一般状况差 (ECOG-Zubrod 2-4 或卡氏评分  $< 80$ ) 的患者，建议减少本品初始剂量的 20~25%。对 65 岁以上的患者，应根据患者的体质情况，调整初始剂量及随后治疗剂量。

建议在初始疗程中，每周测定外周血细胞计数，判断血细胞减少的最低点，以便调整下一疗程的剂量。

**肾功能损害患者**

肌酐清除率  $< 60\text{ml}/\text{分}$  患者发生严重骨髓抑制的危险性增加，使用下述本品推荐剂量时，严重的白细胞减少，中性粒细胞减少或血小板减少发生率一般在 25% 左右：

肌酐清除率基线值	初始剂量(第 1 天)
41-59ml/min	$250\text{mg}/\text{m}^2$ IV.
16-40ml/min	$200\text{mg}/\text{m}^2$ IV.

肌酐清除率  $< 15\text{ml}/\text{分}$  的患者尚无足够的资料允许使用推荐剂量。

上述推荐剂量均用于初始疗程，以后的剂量应根据患者的耐受性，骨髓抑制可接受程度加以调整。

## 联合治疗

本品与其他骨髓抑制剂联合使用时，应根据治疗方案和计划调整剂量。

## 公式计算法计算卡铂剂量

计算本品初始剂量的另外一种方法是根据患者治疗前肾功能的状况得到的数学公式法，与常规的体表面积计算相比，公式法最大限度规范了因肾功能差异引起的变化，避免了剂量不足（患者的肾功能高于正常）或过量（肾功能低于正常）。

以下是 Calvert 提出的公式，是根据患者的肾小球滤过率（GFR，ml/min）和设定的卡铂的 AUC（mg/ml·min）计算卡铂的给药剂量，在 Calvert 的研究中，GFR 是以  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  方法测定。

## Calvert 计算卡铂剂量公式

$$\text{总剂量(mg)} = \text{设定 AUC} \times (\text{GFR} + 25)$$

注意：根据公式计算卡铂的剂量是总剂量，而不是每平方米的剂量。

设定 AUC	化疗方案	患者治疗情况
5—7mg/ml·min	卡铂	初次化疗
4—6 mg/ml·min	卡铂	接受过化疗
4—6 mg/ml·min	卡铂联合其它化疗药物	初次化疗

## 疗程

根据医师处方。

## 配制指导

本品可进一步用 5%葡萄糖或 0.9%氯化钠稀释到浓度为 0.5mg/ml 的溶液。依照上面的方法稀释后的药液，室温中保持 8 小时稳定，冷藏(4°C)中保持 24 小时稳定。

在稀释或给药时，本品不能接触含铝的针头或静脉输注装置。铝与本品会产生沉淀反应和/或降低效价。

---

## 【不良反应】

以下不良反应的发生率系根据接受卡铂单药治疗的 1893 例具不同预后因素的病例资料及上市后经验整理。

### 血液系统毒性

骨髓抑制是本品的剂量限制性毒性。白细胞减少症、中性粒细胞减少症和血小板减少症的发生是剂量依赖性的。治疗前血象正常的患者，血小板减少(低于  $50000/\text{mm}^3$ ) 发生率 25%; 中性粒细胞减少(低于  $1000/\text{mm}^3$ ) 发生率 18%; 白细胞减少(白细胞计数低于  $2000/\text{mm}^3$ ) 为 14%。体能状态差的患者，白细胞减少和血小板减少的发生率也升高。治疗期间应当反复检测外周血细胞计数，如果出现毒性反应，应监测至其恢复。

通常血象最低点是治疗后 21 天(用联合化疗的患者为 15 天)，到第 28 天时，90% 的患者的血小板恢复  $>100000/\text{mm}^3$ ; 74% 的患者的中性粒细胞  $>2000/\text{mm}^3$ ; 67% 的患者的白细胞  $>4000/\text{mm}^3$ 。

一般而言，白细胞、中性粒细胞和血小板计数恢复到正常后才能重复本品的治疗。上市后应用经验中也曾报告有发热性中性粒细胞减少。

对于既往接受过其他有骨髓抑制作用的药物或联合方案的患者接受本品时骨髓抑制可加重。

肾功能不全的患者，体质状态评分差，年龄在 65 岁以上和接受过高强度化疗患者，或是接受过顺铂治疗者的骨髓抑制可能更长，更严重。在这些患者中，本品的初始剂量应减少并在给药期间严密监测血象变化。

通常来说，如果本品按建议的方案单药化疗，骨髓抑制是可逆的，没有累积性。为了尽量地减少药物相加作用，本品与其他有骨髓抑制作用的治疗联合应用时，要根据剂量和周期非常谨慎地设计治疗方案。

感染和出血并发症发生率分别为 4% 和 5% 的。这些并发症导致的死亡率不到  $<1\%$ 。贫血常见。治疗前血红蛋白正常的患者，用本品后 71% 的患者发生血色素降低(低于  $11\text{g/dL}$ )，随着用药的增加，贫血的发生率增加，并且为累积性的。接受治疗的患者中 26% 需要输血支持，特别是接受长期治疗的患者。

---

### 肾脏毒性

在常规剂量下，肾毒性并非是剂量限制性，且不需要采用如水化和/或利尿等预防措施。血尿素氮升高见于 14% 的患者，血清肌酐升高见于 6% 的患者，尿酸增加发生于 5% 的患者。这些变化通常为轻度，大约半数患者中可以恢复。在接受本品的治疗中，肌酐清除率为最灵敏的肾功能指标。对于基础肌酐清除率大于或等于 60ml/分的患者，27% 接受本品治疗会发生肌酐清除率降低。治疗前肾功能受损的患者，肾毒性的发生率和严重程度都可能增加。尚不清楚足量的水化疗法能否预防或减低此毒性的发生。肾功能严重受损时，必须减少剂量或停止治疗。使用本品后，有血清电解质（镁、钾、钠、钙）下降的报导。

肌酐清除率 < 60ml/min 的患者，卡铂肾脏和全身清除率随肌酐清除率降低而降低。因此肌酐清除率 < 60ml/min 的患者应当减少本品的剂量。

本品大剂量应用时（剂量高达推荐的单次剂量的 5 倍或以上）可致严重的肾功能受损。

虽然本品的肾毒性是有限的，但合并氨基糖苷类治疗时可导致肾毒性增加。

溶血性尿毒症综合症罕见报告。

### 胃肠道毒性

15% 的患者有恶心不伴呕吐，65% 的患者有呕吐，约 1/3 的患者有严重的呕吐。复治的患者（特别是用过顺铂者）更易发生呕吐。恶心和/或呕吐常在给药后 24 小时内停止，给予止吐药有效，亦可预防。延长本品的给药时间（连续 5 天持续滴注）比单剂量间歇用药的呕吐发生率低。当本品与其他有呕吐作用的药物组成联合化疗方案时，呕吐增加。其他胃肠道副作用包括腹痛（17%）、腹泻（6%）、便秘（6%）。上市后的经验中有几例厌食症的报告。本品对这些副作用的确切作用还不清楚。

### 过敏反应

过敏反应如皮疹、荨麻疹、红斑、紫癜、瘙痒、罕见的支气管痉挛和低血压，在接受本品治疗的患者中发生率为 2%。这些反应与其他铂类药物相似，一般在卡铂注射后数分钟内发生，应当给予恰当的支持治疗。以标准的肾上腺素，皮质类

---

固醇和抗组胺治疗可以成功治疗过敏反应。以往接受过铂剂治疗的患者中，发生过敏反应（包括过敏性休克反应）的危险性增加。

### 耳毒性

15%的患者在接受卡铂治疗后，可能会发生亚临床高频区（4000—8000Hz）的听力缺损，但只有 1%的患者出现临床症状，大多数是耳鸣。如果听力损害是以前接受顺铂治疗时发生，则本品治疗后可能会持续存在或加重。本品合并氨基糖苷类治疗时可导致耳毒性增加。以高于推荐剂量与其他耳毒性药物联合应用时，在儿科患者中有听力丧失的报告。

### 神经毒性

用本品治疗后，外周神经病变的发生率为 4%，多数病例限于感觉异常和深腱反射减低。这些副作用在 65 岁以上患者和以前曾用过顺铂以及长期接受本品治疗的患者发生率和严重程度都有增加。

以往存在的感觉异常，特别是接受顺铂治疗后出现的，在本品治疗后可能会持续存在或加重。5%的患者观察到有中枢症状，大多数与止呕药的使用有关。本品与其他药物联合应用时，神经毒性的发生率可能增加，这也可能与更长的累积治疗暴露相关。

近半数原有顺铂引起的外周神经毒性的患者中，用本品治疗期间症状无进一步加重。1%患者中出现有临床意义的耳毒性和其他感觉障碍（即视力障碍和味觉变化）。

在肾功能损害患者中使用高于推荐剂量的本品时，罕有视力障碍的报告，包括失明。停止高剂量给药后数周内视觉可完全恢复或明显改善。

已有的顺铂治疗后引起的神经毒性，在接受本品治疗的半数患者中会保持稳定或改善。

### 肝毒性

肝功能基线值正常的患者，在接受本品治疗后出现肝功能轻、中度改变，碱性磷酸酶升高(24%)比 SGPT、SGOT(15%)和总胆红素的改变(5%)常见，通常，这些改变

---

是轻度的并且 1/2 的患者是可逆的。严重的肝功能受损都见于接受大剂量治疗的患者。本品大剂量应用时（剂量高达推荐的单次剂量的 5 倍或以上）可致严重的肝功能受损。在自体骨髓移植的患者中有肝功能化验指标明显升高的报告。

### 其他反应

接受本品治疗的患者中，报导血清中的电解质如钠，钾，钙和镁降低的发生率分别为 29%，20%，22%和 29%。自发不良事件报告中可见低钠血症。但与本品的关系尚不清楚，因同时伴有利尿、呼吸功能障碍和恶液质等。通过补钠或限水通常可以纠正低钠血症。

使用本品不必同时补充电解质。联合化疗不增加这些电解质变化的发生率。

其他与本品治疗有关的毒性包括味觉改变(罕见, 1%)、脱发(3%)、衰弱(8%)，非感染或过敏引起的发热、寒战。脱发和衰弱在卡铂与其他药物联合化疗时更常见。呼吸系统、心血管、粘膜、泌尿生殖系、皮肤和肌肉、骨骼的副作用发生率<5%。心血管病变死亡(心衰、栓塞、脑血管意外)的发生率<1%。这种死亡是否与化疗或伴发疾病有关还不清楚。上市后监测中也有高血压报导。

溶血性尿毒症综合症罕见报导。作为上市后监测的一部分也报告了不适、脱水和口腔炎。

曾报告与多种药物治疗相关的继发性恶性肿瘤，但与本品的相关性不明。

上市后监测中曾报告注射部位局部反应，包括 红肿和疼痛。坏死、蜂窝织炎、烧灼感和外渗所致皮疹也有报道。

未对卡铂的致癌性进行研究，但曾报告类似作用机制和致突变的化合物具有致癌作用。体外和体内研究显示卡铂具有致突变作用。

患者如发生未经描述的副反应应该及时向医师和药师报告。

### **【禁忌】**

本品禁用于严重肾功能不全者及严重骨髓抑制患者；

也禁用于对本品和其他含铂类化合物曾有过敏史的患者；

另外本品禁用于出血性肿瘤患者。

本品禁用于孕妇和哺乳妇女，一般禁用于儿童患者。

---

## 【注意事项】

本品的疗程开始必须与前一个疗程间隔 4 周和 / 或中性粒细胞至少  $2000 / \text{mm}^3$  以上. 血小板至少  $100,000 / \text{mm}^3$  以上.

本品必须在有经验的内科医生指导下使用, 而且必须在有适当的治疗设施和治疗经验的医院内进行治疗. 必须定期进行血细胞计数以及肾功能和肝功能检查, 也要定期进行神经系统检查. 如果观察到骨髓抑制或肾功能或肝功能异常, 应当停药.

本品使用时引起的骨髓抑制与肾脏的肾小球清除率密切相关. 严重的和持续的骨髓功能抑制通常发生于肾功能受损或与其他肾脏毒性药物联合使用的患者.

肾脏功能在治疗前和治疗中必须仔细评估.

本品正常的使用频率不应该超过每月一次.

注射本品可能会导致血小板减少, 粒细胞减少和贫血, 因此, 在治疗前后应定期检查血象.

一旦严重的骨髓抑制发生, 可能有必要进行输血治疗.

本品会导致恶心、呕吐, 在以往接受治疗的患者中这些反应较为严重, 特别是以往接受顺铂治疗的患者. 预防性给予止呕剂和通过连续输注或连续 5 天用药延长本品的给药时间可以减轻恶心、呕吐发生的频度和严重程度.

本品可能改变肾功能, 尽管与氨基糖苷类及其他有肾毒性药物合用时, 肾毒性是否增加尚未有肯定的结果, 但建议避免与这些药物合用.

与其他铂类化合物相似, 本品可能引起过敏反应, 过敏反应在开始给药后数分钟内发生, 应给予适当的治疗.

本品未进行致癌试验, 但与本品有相似作用机理和致突变机理的化合物已经报告有致癌性. 在体外和体内试验中, 本品有致突变作用.

在肾功能受损的患者中使用本品超过推荐剂量, 可能引起视力受影响, 包括视力丧失, 但极为罕见, 停止注射本品几周后, 视力可以完全恢复, 或者明显恢复.

高剂量的本品 (高于单药推荐剂量的 5 倍) 可引起严重的肝功能和肾功能损害.

以往接受治疗 (特别是顺铂治疗) 和/或肾功能损害的患者中骨髓抑制的严重程度增加. 这些患者中本品的初始剂量应适当减少, 给药间期应当通过反复进行血细



---

胞计数来仔细监测这些作用。本品与其他骨髓抑制剂治疗的联合应当非常仔细地计划，考虑到剂量和时间选择，以减少副作用。

低钠血症与本品的关系不明，但应当考虑低钠血症的可能性，特别是对于有其他危险因素例如合并利尿治疗的患者。补钠或限水一般可以纠正低钠血症。

应当执行正确操作和处置抗癌药物的规范。为减少皮肤暴露于药品的危险性，在操作时一定要戴隔离手套。这些操作包括发生在临床病房、药房、药库和家庭医疗场所的所有操作：打开包装检查、设备间转送、剂量配制和给药的过程。任何时候使用抗癌药物都必须小心，一定要采取措施防止操作人员暴露于药品，操作时要使用恰当的器具如戴手套及操作后用肥皂和清水洗手。

在稀释或给药时，本品不能接触含铝的针头或其他器械。铝与本品会产生沉淀反应和/或降低效价。

注射本品会发生注射部位反应。因有外渗可能，所以需要密切地监测注射部位有无渗出。目前尚未有因外渗导致的注射部位反应的特殊治疗手段。

若内包装标签受损，不得使用本品。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

#### 孕妇

本品妊娠期给药有胎儿毒性。类似大多数抗癌和免疫抑制药物，本品在特定的试验条件下对实验动物有致癌性。本品在很多非临床实验中证实有胚胎毒性和潜在的致突变作用。

没有进行妊娠妇女的临床试验，由于卡铂可能危害胎儿，有可能怀孕的妇女必须告知这种危险性，育龄妇女在开始卡铂治疗时，应被告知避免怀孕。

#### 哺乳期妇女

本品是否从人类乳汁中排泄尚不清楚，由于许多药物是从乳汁中排泄的，并且本品可能对哺乳期婴幼儿产生严重的毒副作用，因此应该根据药物对母亲的重要性来决定停止哺乳还是停止使用本品。

### 【对驾驶和机械操作能力的影响】

---

不良事件，特别是呕吐和骨髓抑制，通常会妨碍患者治疗期间进行正常的社会生活和工作。

### 【儿童用药】

尚无足够的资料用于确定儿童用药的推荐剂量和方法。本品尚没有在儿童中进行系统的安全性和有效性临床试验。

### 【老年用药】

在卡铂与环磷酰胺联合治疗的临床试验中，接受卡铂治疗的老年患者比年轻患者更容易出现严重的血小板减少症。在卡铂治疗不同类型肿瘤的临床试验中，年轻患者与老年患者的不良事件发生率相似，但不能排除部分老年患者的敏感性更高。由于老年患者中肾功能减退常见，因此在确定剂量时应当考虑到肾功能的状况。

### 【药物相互作用】

本品通常与其他药物联合应用，因此必须警惕毒性的相加，特别是与有骨髓抑制或肾毒性的药物合用时。

本品与其他骨髓抑制药物联合应用时，用药剂量和周期必须非常谨慎地设计。

本品与氨基糖苷类药物联合应用时，可导致耳毒性和肾毒性增加。

本品与其他有致呕吐作用的药物联合应用时，呕吐增加。

本品应避免与其他有肾毒性的药物联合应用。

### 【药物过量】

本品过量中毒尚无解毒剂。过量可能引起的并发症与骨髓抑制及肝、肾功能损伤有关。剂量超过推荐剂量时，可能会导致视力丧失。必须精确计算用药剂量。如果出现重度的肾毒性，白细胞减少和/或血小板减少，需要停止用药，采取妥善的治疗措施。

### 【药理毒理】

药理作用：本品属细胞周期非特异性抗肿瘤药，具有与顺铂同样的生化特性，主

---

要引起 DNA 链间交联结合而影响其合成，以抑制癌细胞。

毒理研究：本品未进行致癌试验，但具同样作用和致突变机理的化合物已报告有致癌性。体外和体内试验中本品有致突变作用。器官发生期大鼠使用本品后有胚胎毒性和致畸性。

### 【药代动力学】

使用本品后，用药剂量和人体内血浆铂浓度和游离（超滤）铂浓度之间都呈线性关系。用药剂量和 AUC/总铂时程之间也有类似的线性关系。同样剂量连续 4 天重复给药，血浆内没有铂的蓄积。游离（超滤）铂和卡铂的终末半衰期分别约为 6 小时和 1.5 小时。在起始阶段，游离（超滤）铂代表大部分形式的卡铂。血浆中总铂的终末半衰期为 24 小时。在所研究的剂量下，肌酐清除率 $\geq 60$  mL/min 的患者中卡铂表现为非剂量依赖性的线性药代动力学特征。用药后 24 小时约 87% 的血浆铂与血浆蛋白结合。可滤过的游离铂的全身清除率和肾脏清除率与肾小球滤过率有关，与肾小管分泌无关。据报道儿童患者中卡铂的清除率高 3-4 倍。对于成年患者，文献中的数据提示，肾功能可能会造成卡铂清除率改变。

给予患者（肌酐清除率 $\geq 60$  mL/分）本品  $300\sim 500\text{mg}/\text{m}^2$ ，血浆浓度衰减呈双相模式下降， $\alpha$ 、 $\beta$  半衰期（平均值）分别为 1.6 小时和 3 小时。总清除率、表观分布容积和平均滞留时间分别为 73 mL/分、16L 和 3.5 小时。 $C_{\text{max}}$  和  $\text{AUC}_{0-\infty}$  随剂量呈线性增加。因此，肌酐清除率正常或轻微降低者，本品在所研究剂量范围内（ $300-500\text{mg}/\text{m}^2$ ）呈线性药代动力学。血浆中除了卡铂不存在大量游离、超滤状态的含铂类似物，然而，来自卡铂化合物中的铂与血浆蛋白结合，缓慢释放，最短半衰期为 5 天。本品主要经由肾脏清除，肌酐清除率 $\geq 60$  mL/分者在 12~16 小时内排出本品剂量的 70%，24 小时尿中的铂均来自本品，仅 3~5% 的铂在 24~96 小时排泄。肌酐清除率 $< 60$  mL/分的患者，肾脏和总体清除率随肌酐清除率的降低而降低。因此有轻度肾衰的患者应减少本品的用量。尚无充足的资料确定本品是否经胆道、肠道排泄。

---

**【贮藏】**

室温（15°C—30°C）避光保存。

在包装盒上印刷的有效期内使用。

保存时注意：因制剂中无抗菌成分，按规定稀释后的药液，室温中保持 8 小时稳定。

**【包装】**

150mg/15mg/支，无色透明玻璃瓶，1 支/盒

**【有效期】**

24 个月

**【执行标准】** 进口药品注册标准 JX20160150

**【批准文号】**

进口药品注册号：H20171063

**【生产企业】**

生产厂名称：Corden Pharma Latina S.P.A.

地址：Via del Murillo Km. 2. 800. Sermoneta (Latina)，意大利

百时美施贵宝（中国）投资有限公司

地址：上海市南京西路 1717 号，会德丰国际广场 17 楼。

邮政编码：200040

电话：021—23218100

传真：021—52412976

医学咨询电话：800-820-8790 或 400-821-8790，周一至周五 9：00-17：00（节假日除外）

网址：[www.bms.com.cn](http://www.bms.com.cn)