

核准日期: 2006年12月08日
修改日期: 2013年01月09日

QA审核

样品

注射用重组人白介素-11 (rhIL-11) 使用说明书 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: 注射用重组人白介素-11 商品名称: 特尔康® 英文名称: Recombinant Human Interleukin-11 for Injection 汉语拼音: Zhushuyong Chongzu Ren Baijiesu Shiye
【成份】	活性成份: 重组人白介素-11, 来源于含有高效表达人白介素-11基因的大肠杆菌。 非活性成份: 甘氨酸、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠
【性状】	应为类白色疏松体, 加注射用水后能迅速溶解。
【适应症】	用于实体瘤、非髓性白血病化疗后III、IV度血小板减少症的治疗; 实体瘤及非髓性白血病患者, 前一疗程化疗后发生III/IV度血小板减少症(即血小板数 $\leq 50 \times 10^9$)者, 下一疗程化疗前使用本品, 以减少病人因血小板减少引起的出血和对血小板输注的依赖性。同时有白细胞减少症的病人必要时可合并使用重组人粒细胞刺激因子(rhG-CSF)。
【规格】	1.5mg (1200万单位)/支; 每支用1.1 ml的灭菌注射用水复溶 1mg (800万单位)/支; 每支用0.77 ml的灭菌注射用水复溶 2mg (1600万单位)/支; 每支用0.5 ml的灭菌注射用水复溶 3mg (2400万单位)/支; 每支用0.7ml的灭菌注射用水复溶 5mg (4000万单位)/支; 每支用1.1 ml的灭菌注射用水复溶
【用法用量】	根据本品临床研究结果, 推荐本品应用剂量为25-50 μ g/kg体重, 于化疗结束后24-48小时开始或发生血小板减少症后皮下注射, 每日一次, 疗程一般7-14天。血小板计数恢复后应及时停药。 用规定体积的注射用水溶解后使用。
【不良反应】	国外临床研究报道: 除了化疗本身的不良反应外, 重组人白介素-11的大部分不良反应均为轻度至中度, 且停药后均能迅速消退。约有10%的临床病人在观察期间有下列一些不良事件出现, 包括乏力、疼痛、寒颤、腹痛、感染、恶心、便秘、消化不良、淤斑、肌痛、骨痛、神经紧张及脱发等。其中大部分事件的发生率与安慰剂对照组相似, 发生率高于安慰剂对照组的临床不良反应包括: 全身性: 水肿、头痛、发热及中性粒细胞减少性发热。 心血管系统: 心动过速、血管扩张、心悸、晕厥、房颤及房扑。 消化系统: 恶心、呕吐、粘膜炎、腹泻、口腔念珠菌感染。 神经系统: 眩晕、失眠。 呼吸系统: 呼吸困难、鼻炎、咳嗽次数增加, 咽炎、胸膜液渗出。 其他: 皮疹、结膜充血、偶见用药后一过性视力模糊。 此外, 弱视、感觉异常、脱水、皮肤褪色、表皮剥脱性皮炎及眼出血等不良反应, 治疗组病人中的发生率也高于安慰剂对照组, 但统计处理不能确定这些不良反应事件的发生与重组人白介素-11的使用有关联性。除了弱视的发生治疗组(10例[14%])显著高于对照组(2例[3%])外, 两组间其它一些严重的或危及生命的不良反应事件的发生率大致相当。 两例病人在观察期间发生猝死, 研究人员认为病人死亡的原因可能部分与用药有关。这两例病人均使用了大剂量环磷酰胺进行化疗, 当时仍每日使用利尿剂, 且均伴有严重的低钾血症($< 3.0 \text{ mEq/L}$)。因此, 猝死的发生与重组人白介素-11的使用之间的关系仍无法确定。 实验室检查中用药组病人最常见的化验指标异常为因血浆容量的扩张引起的血红蛋白浓度降低。血浆容量的扩张还引起白蛋白等其它一些血浆蛋白如转铁蛋白和 γ -球蛋白浓度的降低。血钙浓度也出现相应的降低, 但无临床表现。 每日皮下注射给药, 重组人白介素-11可以引起血浆纤维蛋白原浓度升高2倍。其它一些急性期蛋白的血浆浓度也相应升高。停药后这些指标均可恢复正常。此外, 健康受试者中, 观察到重组人白介素-11可以引起血浆中以正常多聚体形式存在的Von Willebrand因子(vWF)的浓度升高。
【禁忌】	同类产品国外曾发生严重过敏反应, 因此对重组人白介素-11及本品中其它成分过敏者禁用, 对血液制品、大肠杆菌表达的其他生物制剂有过敏史者慎用。
【注意事项】	1. 本品不宜在化疗过程中使用。化疗结束后, 应间隔24-48小时方可使用本品。 2. 使用本品过程中应定期检查血常规(一般隔日一次), 注意血小板数值的变化。在血小板升至 $100 \times 10^9/L$ 时应及时停药。 3. 器质性心脏病患者, 尤其充血性心衰及房颤、房扑病史的患者慎用。 4. 使用期间应注意毛细血管渗漏综合征的监测, 如体重、浮肿、胸膜腔积液等。 5. 该药仅供医瞩或在医生指导下使用。
【孕妇及哺乳期妇女用药】	对妊娠期妇女目前尚没有合适的临床对照试验。因此, 除非临床意义超过对胎儿的潜在危险, 妊娠期一般不宜使用。尚不能确定重组人白介素-11是否可以从母乳中分泌, 因此哺乳期妇女应慎重使用。

【儿童用药】 儿童使用本品的疗效及安全性尚未确定。

【老年用药】 一般同成人用药量。

【药物相互作用】

未发现使用重组人白介素-11的同时使用G-CSF对两者疗效产生任何不良影响。目前尚未对重组人白介素-11与其它一些药物之间的相互作用进行评价, 根据已有的体外和动物试验数据, 重组人白介素-11与P450药酶的一些已知底物之间不会有相互作用。

【药物过量】 可引起水钠潴留、房颤等毒副反应, 应减量使用或停药, 并严密观察。

【药理毒理】

药理作用

本品是应用基因重组技术生产的一种促血小板生长因子, 可直接刺激造血干细胞和巨核祖细胞的增殖, 诱导巨核细胞的成熟分化, 增加体内血小板的生成, 从而提高血液血小板计数, 而血小板功能无明显改变。

临床前研究表明, 体内应用本品后发育成熟的巨核细胞在超微结构上完全正常, 生成的血小板的形态、功能和寿命也均正常。

毒理研究

安全性药理: 在各种动物模型上, 观察到本品的一些非造血系统效用, 包括控制肠上皮细胞生长、抑制脂质形成、诱导急性期反应蛋白合成、抑制巨噬细胞分泌炎症细胞因子、刺激破骨活动和神经发生等。
重复给药毒性: 非人灵长类动物连续给药2-13周, 未见关节囊和肌腱纤维化及骨膜增厚现象, 但长期用药患者是否有类似改变目前尚不清楚。

遗传毒性: 体外研究显示本品无致突变作用。

生殖毒性: 在正常人用剂量的2-20倍时, 可见大鼠的发情期延长, 但即使剂量高达1000 μ g/kg/天, 对大鼠的生育力也未见影响。

在大鼠生育力及早期胚胎发育研究和大鼠、家兔器官形成期研究中, 大鼠用药剂量在用人剂量的2-20倍($\geq 100 \mu\text{g/kg/天}$), 家兔在用人剂量的0.02-2倍($\geq 1 \mu\text{g/kg/天}$)时, 可见母体毒性。大鼠试验中可见母鼠一过性活动减少和呼吸困难、发情期延长、早期胚胎死亡率增加, 胎仔存活率降低等。另外, 在用人剂量的20倍时, 可见大鼠胚胎重量下降和胚胎发育延迟(骨化的骶、尾椎骨数量减少), 但未见长期的行为或发育异常。家兔可见摄食和排泄量减少、体重减轻、流产、胚胎及胎仔死亡率增加等, 但未见致畸作用。目前尚无充分的和严格对照的孕妇临床研究资料, 只有当本品的潜在益处大于对胎儿的潜在危害时, 才可在孕期使用本品。

尚不清楚本品是否从人乳中分泌, 鉴于许多药物都可从人乳中分泌, 且本品可能给哺乳期婴儿带来严重的不良影响, 应根据该药对母亲的重要性决定是否停止哺乳或停药。

致癌性: 尚未进行本品潜在致癌性研究。体外研究显示, 本品对一系列来源于不同患者的肿瘤细胞尚未表现出生长刺激作用。

【药代动力学】

文献报道: 重组人白介素-11 50 μ g/kg单剂量皮下注射给药, 血浆药物浓度的峰值(C_{max})为 $17.4 \pm 5.4 \text{ ng/ml}$, T_{max} 为 3.2 ± 2.4 小时, 终末半衰期为 6.9 ± 1.7 小时。25 μ g/kg单剂量皮下注射或静脉注射, 结果提示男性和女性健康受试者在药代动力学参数上没有差别, 皮下注射生物利用度65-80%, 未观察到药物体内蓄积或清除率降低的现象。

在大鼠模型中, 放射标记的重组人白介素-11给药后从血浆中很快被清除并分布到一些血液灌流量大的组织器官; 肾脏是主要的药物清除途径。但尿液中以原型排泄的重组人白介素-11量很少, 提示药物在排泄前经过代谢处理。

【贮藏】

2-8 $^{\circ}$ C避光贮藏。

【包装】

直接接触药品的包装材料和容器为: 硼硅玻璃管制注射剂瓶、药用丁基橡胶塞; 每小盒1支, 每中盒10支。

【有效期】

30个月

【执行标准】

WS₁-(S-010)-2012Z

【批准文号】

1.5mg (1200万单位)/支; 国药准字S20050036
1mg (800万单位)/支; 国药准字S20050040
2mg (1600万单位)/支; 国药准字S20050037
3mg (2400万单位)/支; 国药准字S20050038
5mg (4000万单位)/支; 国药准字S20050039

【生产企业】

企业名称: 厦门特宝生物工程股份有限公司
生产地址: 福建省厦门市海沧新阳工业区翁角路330号
邮政编码: 361022
电话: 0592-6889111
传真: 0592-5156558
网址: <http://www.amoytop.com>