

核准日期：2010年11月29日
修改日期：2011年05月23日
修改日期：2018年07月03日

沙利度胺胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告：本品会引起严重的危及生命的人类出生缺陷。

孕期服用沙利度胺会导致严重的出生缺陷或者死胎。孕妇、哺乳期妇女和服药期间可能怀孕的妇女禁用沙利度胺。妊娠妇女即使仅服用单剂量（25mg、50mg、100mg 或 200mg）沙利度胺，也会产生严重的出生缺陷。鉴于这一毒性，应尽可能避免胎儿接触到沙利度胺。以下的警告是分别针对处方医生、女性和男性患者的特别信息。

处方医生

只有了解孕期服用沙利度胺可能存在致畸风险的医生才能处方沙利度胺。

与孕期服用沙利度胺有关的人类胎儿发育异常主要有：无肢（缺少肢体），海豹肢（短肢），骨骼柔韧性降低，骨骼缺失，外耳畸形（包括无耳、小耳、外耳道狭窄或缺失），面瘫，眼畸形（无眼、小眼），先天性心脏缺损，以及消化道、泌尿道和生殖器官畸形。据报道，沙利度胺导致发育异常的胎儿在出生时或出生后短期内的死亡率约为40%。

具有生育能力的女性，包括既往有不孕不育史的患者，在接受沙利度胺治疗前至少4周、治疗期间和停药后4周内必须同时采取可靠的避孕措施，除非持续避免与异性性接触，否则应同时采取两种可靠的避孕措施。这两种可靠的避孕措施必须至少一种为高度有效的避孕措施（如宫内节育器、激素类避孕法、输卵管结扎术、配偶输精管结扎术），另一种为有效避孕措施（如乳胶避孕套、隔膜、宫颈帽）。

开始治疗前：具有生育能力的女性，包括既往有不孕不育史的患者必须在治疗开始前24小时内进行一次妊娠试验检测（敏感度至少50mIU/ml）。处方医生必须在确认妊娠试验阴性后才能处方。

男性患者：服药期间，由于男性患者的精液中可检测出沙利度胺，因此在与具有生育能力的女性发生任何性接触时，服用沙利度胺的男性，即使已做了输精管结扎术，也必须应用乳胶避孕套。

一旦开始治疗：服药4周内，应每周做一次妊娠试验检测。之后，月经周期规律的女性每4周重复一次妊娠试验检测，月经周期不规律的女性每2周重复一次妊娠试验检测。如果患者月经过时未至或经血异常，应该立即到医院就诊。

如果患者在服用沙利度胺期间怀孕，应该立即停用沙利度胺。

如果怀疑胎儿接触了沙利度胺，应向对生殖毒理有经验的妇产科医生咨询和检查。

女性患者

除非其他的治疗方法不合适，并且患者符合以下所有的条件，否则禁用沙利度胺：

能够理解并可靠地执行指令。

能够遵守强制性的避孕措施、妊娠试验检测，进行患者登记和患者调查。

能够理解并接受对于在孕期服用沙利度胺和胎儿接触药物产生严重后果的警告。

能够理解并接受对于可能的避孕失败以及除避免异性性接触外需同时采用两种可靠避孕措施的风险警告。

具有生育能力的女性在沙利度胺开始治疗前24小时内需进行一次妊娠试验检测（敏感度至少50mIU/ml），结果为阴性的方可服用沙利度胺。

如果患者年龄在12~18周岁，她的父母或法定监护人必须阅读这份材料，并同意遵守以上规定。

男性患者

除非患者符合以下条件，否则性成熟男性禁用沙利度胺：

能够理解并可靠地执行指令。

能够遵守强制性的避孕措施，进行患者登记和患者调查。

能够理解并接受对于在孕期服用沙利度胺和胎儿接触药物产生严重后果的警告。

能够理解并接受对于可能的避孕失败和精子中存在沙利度胺的风险警告。

能够理解并接受在与具有生育能力的女性发生任何性接触时，即使已经做了输精管结扎术，也必须使用乳胶避孕套的有关警告和要求。

沙利度胺治疗前至少4周、治疗期间和停药后4周内，在与具有生育能力的女性，包括既往有不孕不育史的患者发生任何性接触时，即使已做了输精管结扎术，也必须使用乳胶避孕套。未进行子宫切除，或已绝经的时间少于24月（过去24个月有月经）的性成熟女性被认为是具有生育能力的女性。

如果患者年龄在12~18周岁，他的父母或法定监护人必须阅读这份材料，并同意遵守以上规定。

【药品名称】

通用名称：沙利度胺胶囊

英文名称：Thalidomide Capsules

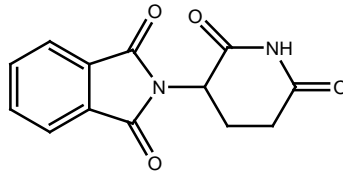
汉语拼音：Shalidu'an Jiaonang

【成份】

本品主要成份为沙利度胺。

化学名称： α -[N-邻苯二甲酰亚胺基]戊二酰亚胺。

化学结构式：



分子式： $C_{13}H_{10}N_2O_4$

分子量：258.24

【性状】

本品内容为白色或类白色颗粒或粉末。

【适应症】

本品可用于中到重度麻风结节性红斑皮肤症状的急性期治疗。

合并中到重度神经炎的患者不建议单独应用沙利度胺治疗麻风结节性红斑。

本品还可作为维持治疗以预防和控制麻风结节性红斑皮肤症状的复发。

【规格】

25mg

【用法用量】

口服。一次25~50mg，一日100~200mg，餐后至少1小时后和/或睡前服用，或遵医嘱。

对于有中到重度神经炎同时伴有严重的麻风结节性红斑（ENL）反应的患者，在使用沙利度胺时可同时使用糖皮质激素。激素的用量可以随着神经炎的好转而逐渐减量或停药。

用药通常应持续至症状和体征消退，如需要减量，可每2~4周减50mg。

既往需要长期维持治疗来预防皮肤ENL复发或者在减量过程中出现病情复燃者，应该使用最小的治疗剂量来控制这些反应，每3到6个月可尝试减量，减量原则为每隔2~4周减量50mg。

【不良反应】

沙利度胺最严重的不良反应是人类胎儿的致畸性。

国外临床试验资料显示，应用沙利度胺50~300mg/天，观察到的不良事件有腹痛、意外受伤、乏力、背痛、寒战、颜面浮肿、头痛、全身不适、颈痛、颈强直、疼痛、便秘、腹泻、恶心、口腔白色念珠菌感染、牙痛、外周水肿、头晕、嗜睡、震颤、眩晕、咽炎、鼻炎、鼻窦炎、蕈样真菌病、指甲病、瘙痒、皮疹、斑丘疹、阳痿等。所有不良事件均为轻到中度，没有患者因此而停药。

此外，国外有报道显示，沙利度胺可引起倦怠、周围神经病变、体位性低血压、中性粒细胞减少症及增加艾滋病患者病毒载量、过敏反应、心动过

缓、史蒂文斯-约翰逊综合征和中毒样表皮坏死溶解症、癫痫发作等。

【禁忌】

（见警告）

1. 孕妇、哺乳期妇女及未采取可靠避孕措施的具有生育能力的女性禁用。
2. 儿童禁用。
3. 对沙利度胺及其成分过敏者禁用。
4. 驾驶员、其他复杂且具危险性机器的操纵者禁用。

【注意事项】

（见警告）

1. 本品应置于儿童不能触及处。
2. 应避免同时服用可能引起困倦的药物和食物（酒精等）。
3. 多发性骨髓瘤患者服用沙利度胺增加静脉血栓/栓塞（如深静脉血栓形成和肺栓塞）的风险。沙利度胺联合标准化学治疗药物（包括地塞米松）显著增加该风险。因此在本品用于多发性骨髓瘤的治疗时，需密切观察血栓/栓塞的症状和体征。如果患者出现呼吸急促、胸痛，或者上下肢肿胀等症状，应该立即就诊。初步数据显示，患者可从预防性抗凝治疗或阿司匹林治疗中获益。
4. 沙利度胺可能导致外周神经病变，如出现手或足麻木感、麻刺感、疼痛或灼热感时，应立即就医。
5. 应用沙利度胺的同时应慎用治疗周围神经病变的药物。
6. 沙利度胺可能引起眩晕和体位性低血压。因此，服药期间从卧位改为站立之前应先坐几分钟。
7. 如果嗜中性粒细胞绝对计数（ANC） $< 750/\text{mm}^3$ ，则不应启用沙利度胺治疗。沙利度胺治疗期间需监测白细胞计数及分类计数，尤其是易于出现嗜中性粒细胞减少的患者，如HIV血清阳性患者。如果治疗期间嗜中性粒细胞计数降至 $750/\text{mm}^3$ 以下，应该重新评估用药方案；如果嗜中性粒细胞持续降低，应根据临床情况，考虑暂时停用沙利度胺。
8. 国外临床试验资料显示，沙利度胺可使HIV阳性患者血浆HIV RNA水平增加，因此HIV血清阳性患者服用沙利度胺后第一个月及第三个月时必须检测HIV病毒滴度，之后每三个月检测一次。
9. 应用本品期间，患者不应献血或捐献精子。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

本品可致严重出生缺陷，除造成短肢畸形，还有其他严重畸形，并可导致胎儿死亡，因此孕妇禁用沙利度胺。

沙利度胺是否通过乳汁排泄目前尚不清楚，但由于许多药物从乳汁排泄，因此基于安全考虑，哺乳期女性禁用沙利度胺。

【儿童用药】年龄小于12岁的儿童应用沙利度胺的安全性和有效性尚无报道。

【老年用药】

国外一项沙利度胺和地塞米松联合应用的临床研究中，50%病人 ≥ 65 岁，其中 ≥ 75 岁的病人占15%。分析结果显示，与年轻受试者相比，其安全性和有效性整体无差异。其他报道中，沙利度胺对老年组与年轻组的疗效也无显著差异，但不排除部分老年患者对沙利度胺敏感性较高的可能性。因此老年患者慎用。

【药物相互作用】有报道沙利度胺能够增加巴比妥类药物、乙醇、氯丙嗪及利血平的镇静作用。

【药物过量】

国外有三例过量用药的报道，都是因为企图自杀。尚无人服用沙利度胺致死的报道（最大服用剂量为14.4g）。并且据报道，三例过量用药者康复后都没有后遗症。

【药理毒理】

药理作用

沙利度胺的作用机理尚不完全明了，主要作用机制包括免疫调节、抗炎和抗血管生成等。现有的体外研究和临床试验数据显示：在不同条件下，沙利度胺的免疫效应差异很大，可能与抑制肿瘤坏死因子 α （TNF- α ）的过度合成和下调白细胞游走相关的特定表面黏附分子有关。例如，麻风结节性红斑（ENL）患者服用沙利度胺后，血循环中TNF- α 水平会降低；但是，HIV阳性的患者服药后，血浆中TNF- α 水平则会升高。沙利度胺的其他抗炎和免疫调节作用还包括抑制巨噬细胞参与的前列腺素合成和调节外周血单核细胞IL-10及IL-12的分泌。多发性骨髓瘤患者服用沙利度胺后，会导致血液中自然杀伤细胞的数量增加，血浆中IL-2和IFN- γ 的水平升高。体外实验显示，沙利度胺能抑制血管生成，可能的细胞机制是沙利度胺抑制了内皮细胞的增殖。

毒理研究

遗传毒性：

沙利度胺在以下试验中未见致突变性和遗传毒性：Ames细菌反突变试验、中国仓鼠卵巢细胞（AS52/XPRT）正向突变试验及小鼠体内微核试验。

生殖毒性：

沙利度胺对生育能力影响的试验在雌雄家兔中进行。经口给予沙利度胺未见对交配能力及生育指数造成影响，其中最大剂量为雌性家兔100mg/kg/d，雄性家兔500mg/kg/d（根据体表面积计算，分别是人临床推荐最大剂量的5倍和25倍）。当给予雄性家兔沙利度胺剂量 $\geq 30\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ （根据体表面积计算，大约相当于人临床推荐最大剂量的1.5倍）时，出现睾丸的组织病理学改变。

有关出生前及出生后的生殖毒理研究在妊娠雌性家兔中进行。沙利度胺最低剂量30mg/kg/d（根据体表面积计算，大约是人临床推荐最大剂量的1.5倍），及所有更高剂量水平均使雌性家兔流产率升高，胎仔毒性增加。当沙利度胺以 $\geq 150\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ （根据体表面积计算，大约是人临床推荐最大剂量的7.5倍）的剂量给予泌乳雌性家兔时，新生家兔死亡率增加；150mg/kg/d（乳汁中沙利度胺平均浓度为22~36 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）剂量未使新生家兔出现发育延迟现象（包括听力和记忆力）。

致癌性：

2年的致癌试验显示：给予雌、雄小鼠最高剂量3000mg/kg/d（根据体表面积计算，高于人临床推荐最大剂量400mg/kg/d的38倍）；雌性大鼠3000mg/kg/d（根据体表面积计算，相当于人临床推荐最大剂量的75倍），雄性大鼠300mg/kg/d（根据体表面积计算，相当于人临床推荐最大剂量的7.5倍），均未发现与药物相关的致肿瘤性。

【药代动力学】

沙利度胺水溶性较差，其胶囊剂的绝对生物利用度尚未阐明。与口服沙利度胺溶液（含有PEG）相比，沙利度胺胶囊的相对生物利用度为90%。健康志愿者和麻风患者口服沙利度胺后，沙利度胺的血浆浓度达峰时间（ T_{max} ）为2.9~5.7小时，提示沙利度胺肠道吸收较慢。在健康志愿者，沙利度胺的吸收程度（以曲线下面积[AUC]计算）随给药剂量的增加呈等比增加，但是，沙利度胺的峰浓度（ C_{max} ）并不随给药剂量的增加呈等比增加。上述现象可能与沙利度胺水溶性差，影响了机体对药物的吸收有关。高脂饮食引起AUC及 C_{max} 值变化较小（ $< 10\%$ ）；然而却会导致 T_{max} 增加至约6小时。

在血浆中，沙利度胺R-(+)和S-(-)两种异构体的平均血浆蛋白结合率分别为55%与66%。

目前，人体中沙利度胺确切的代谢途径尚不清楚。沙利度胺可能主要通过肝脏代谢，而是在血浆中非酶水解为多个代谢成分。

单剂量口服沙利度胺的平均消除半衰期约为5~7小时，重复给药半衰期无明显变化。沙利度胺肾脏清除率为1.15ml/min， $< 0.7\%$ 的药物以原形经尿液排泄。

【贮藏】密封，在干燥处保存。

【包装】铝塑包装，12粒/板 \times 2板/盒；12粒/板 \times 4板/盒。

【有效期】24个月

【执行标准】国家药品监督管理局标准YBH05772018

【批准文号】国药准字H20100186

【生产企业】

企业名称：苏州长征-欣凯制药有限公司

生产地址：江苏省苏州吴中经济开发区河东工业园六丰路567号

邮政编码：215124

电话号码：0512-66981100

传真号码：0512-66980737

网 址：<http://www.cinkate.net> 信箱：ck@cinkate.com.cn