

核准日期： 2006 年 11 月 30 日
发布或修订日期： 2010 年 10 月 01 日

注射用亚叶酸钙说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警示语： 本品不应与叶酸拮抗剂 (如:甲氨蝶呤) 同时使用，以免影响后者的治疗作用。

【药品名称】 【通用名称】 注射用亚叶酸钙

【商品名】

【英文名】 Calcium Folate for Injection

【汉语拼音】 Zhushheyong Yayesuangai

【成份】 【化学名称】 N - [4 - [(2-氨基-5-甲酰基-1,4,5,6,7,8-六氢-4-氧代-6-蝶啶基) 甲基] 氨基] 苯甲酰基-L-谷氨酸钙盐五水合物。

【化学结构式】



【分子式】 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{CaN}_7\text{O}_7 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

【分子量】 601.61

【注射剂辅料】 甘露醇

【性状】 本品为类白色至黄色的疏松块状物或粉末。

【适应症】 主要用作叶酸拮抗剂（如甲氨蝶呤、乙胺嘧啶或甲氧苄啶等）的解毒剂。本品临床常用于预防甲氨蝶呤过量或大剂量治疗后所引起的严重毒性作用。也用于叶酸缺乏所引起的巨幼红细胞性贫血的治疗。与 5-氟尿嘧啶合用，用于治疗晚期结肠、直肠癌。

【规格】 100mg(按 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_7$ 计)

【用法用量】 1、高剂量甲氨蝶呤治疗后亚叶酸钙“解救”疗法：根据甲氨蝶呤的血药浓度决定亚叶酸钙的剂量。一般静脉注射甲氨蝶呤 24 小时后，给予亚叶酸钙 $10\text{mg}/\text{m}^2$ ，每 6 小时一次，共 10 次。

如有消化道毒性反应出现时，不要鞘内注射本品。

亚叶酸钙使用指导剂量：

2、甲氨蝶呤消除不畅或不慎超剂量使用时：

当不慎超剂量使用甲氨蝶呤时，应尽可能及时的使用亚叶酸钙进行急救；排泄延迟时，也应在甲氨蝶呤使用 24 小时内应用亚叶酸钙。一般每 6 小时肌注、静脉注射亚叶酸钙 10mg，直到血中甲氨蝶呤水平低于 10-8 M (0.01 μ mol)。出现消化系统反应（如恶心、呕吐）时，亚叶酸钙可胃肠外给药，但不可鞘内注射。

血肌酐、甲氨蝶呤水平每隔 24 小时测定一次，如 24 小时血肌酐增加超过 50%或 24 小时甲氨蝶呤超过 $9 \times 10^{-7}M$ ，亚叶酸钙剂量增加到 100mg/m²，每 3 小时一次，直到甲氨蝶呤水平低于 10-8M。

3、叶酸缺乏引起的巨幼红细胞性贫血：一般每天 1mg，尚无证据证明剂量增加疗效会增加。

4、结直肠癌：① 5-Fu370mg/m² 静注后，亚叶酸钙 200mg/m²，缓慢静脉注射，不少于 3 分钟。

② 5-Fu4245mg/m² 静注后，亚叶酸钙 200mg/m²，缓慢静脉注射。

【不良反应】 很少见，偶见皮疹、荨麻疹或哮喘等过敏反应。

【禁忌】 尚不明确。

【注意事项】 1、初次使用本品，应在有经验医师指导下用药，并严格按照规定的剂量及用药时间遵照执行。

2、本品不应与叶酸拮抗剂（如：甲氨蝶呤）同时使用，以免影响后者的治疗作用。

3、当患者有下列情况者，本品应慎用于甲氨蝶呤的“解救”治疗：酸性尿（PH<7）、腹水、失水、胃肠道梗阻、胸腔渗液或肾功能障碍。有上述情况时，甲氨蝶呤毒性较显著，且不易从体内排出，病情急需者，本品剂量要加大。

4、接受大剂量甲氨蝶呤而用本品“解救”者应进行下列各种实验室监察：（1）治疗前观察肌酐廓清试验；（2）甲氨蝶呤大剂量后每 12~24 小时测定血浆或血清甲氨蝶呤浓度，以调整本品剂量，当甲氨蝶呤浓度低于 $5 \times 10^{-8}mol/L$ 时，可以停止实验室监察；（3）甲氨蝶呤治疗前及以后每 24 小时测定血清肌酐量，用药后 24 小时肌酐大于治疗前 50%。指示有严重肾毒性，要慎重处理；（4）甲氨蝶呤用药前用药后每 6 小时应监察尿液酸度，要求尿液 PH 值在 7 以上，必要时用碳酸氢钠和水化治疗（每日补液量在 3000ml/m²）以防肾功能不全。（5）本品与甲氨蝶呤不宜同时使用，以免影响后者抗叶酸作用，一次大剂量甲氨蝶呤后 24~48 小时再启用本品，剂量应要求血浆浓度等于或大于甲氨蝶呤浓度。

5、本品应避免光线直接照射及热接触。过期药物不得应用。

6、当药品性状发生改变时：如瓶内有异物、颜色改变请勿使用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】 尽管动物研究未显示本品有生殖毒性，但动物实验并不能准确预测人类的反映。由于亚叶酸钙未进行适当的充分对照的妊娠妇女临床研究，因此如非确实必要，本品不应在妊娠期使用。

尚不清楚本品是否经人乳汁分泌，哺乳妇女应慎用本品。

【儿童用药】 服用抗癫痫药儿童应慎用本品（见药物相互作用）。

【老年用药】 尚不明确。

【药物相互作用】 大量叶酸可能对抗苯巴比妥、苯妥英钠和扑米酮的抗癫痫作用，使某些正在服用抗癫痫药儿童的癫痫发作率增加。

动物和人的初步研究显示，全身给药时有少量亚叶酸以 5- 甲基甲氢叶酸的形式进入脊髓，使甲氨蝶呤鞘内给药后的通常血药浓度出现下降。因此高剂量的亚叶酸钙可能降低甲氨蝶呤鞘内给药的效果。

亚叶酸可能增加氟脲嘧啶的毒性。

本品可同时与乙胺嘧啶或甲氧苄啶应用以预防后者引起继发性巨幼红细胞贫血。

【药物过量】 叶酸是一种水溶性维生素，在体内叶酸还原酶的作用下转化成亚叶酸，并经尿迅速消除。叶酸在人体内的急性和长期毒性很低。成人每日摄入 400mg 共 5 个月，或每日 10mg 共 5 年未见发生不良反应。

过量的亚叶酸钙可能使叶酸拮抗剂的化疗作用失效。

【药理毒理】 本品是叶酸还原型的甲酰化衍生物，系叶酸在体内的活化形式。叶酸在小肠细胞内经二氢叶酸还原酶还原并甲基化，转变为甲基四氢叶酸，然后才能起辅酶作用，成为多种代谢过程中需要的辅酶，参与体内嘌呤和嘧啶核苷酸的合成及某些氨基酸的转化，为红细胞发育和成熟过程中必需的物质。

甲氨蝶呤等叶酸拮抗剂的作用是与二氢叶酸还原酶结合而阻断叶酸向四氢叶酸盐转化。本品可直接提供叶酸在体内的活化形式，具有“解救”过量的叶酸拮抗物在体内的毒性反应，有利于胸腺嘧啶核苷酸、DNA、RNA 以至蛋白质合成。本品可限制甲氨蝶呤对正常细胞的损害程度，并能逆转甲氨蝶呤对骨髓和胃肠粘膜反应，但对已存在的甲氨蝶呤神经毒性则无影响。

大鼠和兔的生殖研究显示，亚叶酸钙在至少人用剂量的 50 倍时未见胚胎受损伤的迹象。

【药代动力学】 本品肌注或静注后 0.6~0.8 小时达峰值， $t_{1/2}$ 为 3.5~6.2 小时，作用持续 3~6 小时，经肝作用后代谢成 5-甲基四氢叶酸，80%~90%经肾排出，少量经粪便排出。

【贮藏】 遮光，密闭保存。

【包装】 低硼硅玻璃管制注射剂瓶，1 支/盒。

【有效期】 24 个月

【执行标准】 《中国药典》2010 年版二部

【批准文号】 国药准字 H20034073

【生产企业】 【企业名称】 哈尔滨三联药业股份有限公司