



## 申报信息

申报时间	2024-07-13 16:59:04	药品目录	药品目录外
------	---------------------	------	-------

### 一、基本信息

药品申报条件：

- 1.2019年1月1日至2024年6月30日(含，下同)期间，经国家药监部门批准上市的新通用名药品，仅因转产、再注册等单纯更改通用名的药品除外。
- 2.2019年1月1日至2024年6月30日期间，经国家药监部门批准，适应症或功能主治发生重大变化，且针对此次变更获得药品批准证明文件的通用名药品。
- 3.2024年6月30日前经国家药监部门批准上市，纳入《国家基本药物目录(2018年版)》的药品。
- 4.2024年6月30日前经国家药监部门批准上市，纳入卫生健康委等部门《首批鼓励研发申报儿童药品清单》《第二批鼓励研发申报儿童药品清单》《第三批鼓励研发申报儿童药品清单》《第四批鼓励研发申报儿童药品清单》以及《第一批鼓励仿制药品目录》《第二批鼓励仿制药品目录》《第三批鼓励仿制药品目录》的药品。
- 5.2024年6月30日前经国家药监部门批准上市，说明书适应症或功能主治中包含有卫生健康委《第一批罕见病目录》《第二批罕见病目录》所收录罕见病的药品。

药品通用名称(中文、含剂型)	注射用左亚叶酸	医保药品分类与代码	XV03AFZ106B001010101649、 XV03AFZ106B001020101649
药品类别	西药	是否为独家	否
④ 药品注册分类	化药注册分类2.2		
核心专利类型1	发明专利	核心专利权期限届满日1	2027-03
核心专利类型1	发明专利	核心专利权期限届满日1	2027-03
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部注册规格	25mg、50mg		
上市许可持有人(授权企业)	上海汇伦医药股份有限公司		
说明书全部适应症/功能主治	1、使用高剂量甲氨蝶呤后的解救。2、减少由叶酸拮抗剂过量或甲氨蝶呤消除下降引起的毒性。3、与5-氟尿嘧啶联用，治疗转移性结直肠癌。使用限制:本品不能用于治疗恶性贫血和维生素B12缺乏引起的巨幼红细胞性贫血，因为虽然血液学会出现缓解，但神经系统表现依然会有进展的风险。		
说明书用法用量	1、重要用药信息 本品只能用于静脉给药。严禁鞘内给药。左亚叶酸的等效剂量为亚叶酸的1/2。2、用于高剂量甲氨蝶呤后解救的推荐剂量 甲氨蝶呤的治疗方案规定了左亚叶酸解救剂量。因此最好参考甲氨蝶呤中剂量或高剂量用药方案确定左亚叶酸用法用量。左亚叶酸解救的剂量和周期首先取决于甲氨蝶呤治疗的类型和剂量，毒性症状的发生状况和个体排泄甲氨蝶呤的能力。甲氨蝶呤开始注射24小时后，开始给予左亚叶酸每6小时静脉注射7.5mg(约5mg/m <sup>2</sup> )。至少每天1次监测血清肌酐和甲氨蝶呤水平。持续使用本品、水化治疗、碱化尿液(pH≥7)直到甲氨蝶呤浓度低于5×10 <sup>-8</sup> mol/L(0.05μmol)。参照表1调整剂量或延长治疗时间。*这些患者的肾损伤通常是可逆的。除了适当的本品治疗，持续水化治疗和碱化尿液，监测液体和电解质情况，直到血清甲氨蝶呤水平低于0.05μmol，肾损伤也会恢复。甲氨蝶呤消除下降或肾功能损伤 使用甲氨蝶呤后可能会出现甲氨蝶呤消除下降或肾功能损伤，虽然严重程度不及表1中所列的情况但仍具有临床意义。如果出现甲氨蝶呤相关毒性，后续疗程的本品解救治疗需延长24小时(即：84小时内共用药14次)。第三间隙积液和甲氨蝶呤消除延迟引起的其他结果 第三间隙液体蓄积(即腹水、胸腔积液)、肾功能不全或水化治疗不充分会使甲氨蝶呤消除延迟。此种情况下，需增加本品剂量或延长治疗时间。3、叶酸拮抗剂过量或甲氨蝶呤消除下降时的推荐剂量 成年患者和儿童患者使用甲氨蝶呤过量后需尽快开始本品治疗，或存在甲氨蝶呤消除下降时，在甲氨蝶呤开始给药后24小时内开始本品治疗。随着甲氨蝶呤开始用药和本品开始用药之间的间隔时间延长，本品降低甲氨蝶呤毒性的作用会降低。每6小时静脉注射7.5mg本品，直到血清甲氨蝶呤水平低于5×10 <sup>-8</sup> mol/L(0.05μmol)。至少每24小时监测血清肌酐和甲氨蝶呤水平。当出现以下情况时，增加本品剂量50mg/m <sup>2</sup> ，每3小时静脉给药一次，直到甲氨蝶呤水平低于5×10 <sup>-8</sup> M:和基线相比，24小时的血清肌酐升高≥50%;24小时的甲氨蝶呤水平高于5×10 <sup>-6</sup> mol/L;48小时的甲氨蝶呤水平高于9×10 <sup>-7</sup> mol/L。需要持续合并使用水化治疗(每天3L)和碳酸氢钠碱化尿液。调整碳酸氢盐剂量使尿液pH维持≥7。4、与5-氟尿嘧啶联用治疗转移性结直肠癌的推荐剂量 该疗法有多种方案和多种剂量。下列治疗方案用于治疗成人和老年人晚期或转移性结直肠癌，并用作举例。两周方案：静脉输注100mg/m <sup>2</sup> 左亚叶酸2小时以上，然后静脉推注5-氟尿嘧啶400mg/m <sup>2</sup> ，随后22小时内静脉输注5-氟尿嘧啶600mg/m <sup>2</sup> 。连续2天给药，在每2周的第1天和第2天进行。一周方案：静脉推注10mg/m <sup>2</sup> 左亚叶酸或者静脉输注100-250mg/m <sup>2</sup> 左亚叶酸2小时以上，在左亚叶酸静脉输注中期或结束时静脉推注5-氟尿嘧啶500mg/m <sup>2</sup> 。一月方案：静脉推注10mg/m <sup>2</sup> 左亚叶酸或者静脉输注100-250mg/m <sup>2</sup> 左亚叶酸2		

	<p>小时以上，随后立即静脉推注5-氟尿嘧啶425或370mg/m<sup>2</sup>,连续5天。与5-氟尿嘧啶联合用药，必须根据病人情况、临床反应和5-氟尿嘧啶说明书中叙述的剂量限制毒性调整5-氟尿嘧啶剂量和治疗间隔期，无需减少左亚叶酸用量。5-氟尿嘧啶的剂量和出现不良反应时5-氟尿嘧啶剂量的调整请参阅5-氟尿嘧啶的说明书信息。由临床医生决定重复几个疗程。</p> <p>5、配药方法 50mg规格西林瓶中加入10mL0.9%氯化钠溶液或25mg规格西林瓶中加入5mL0.9%氯化钠溶液，摇匀，配制成5mg/mL的溶液，根据临床需要，立即再用0.9%氯化钠溶液或5%葡萄糖溶液稀释0.5mg/mL~5mg/mL的溶液后，供静脉注射或静脉滴注使用。本品需避光配制。配制后的注射用或滴注用液体均是无色至淡黄色的澄清溶液。0.5mg/mL和5mg/mL的溶液在室温下放置12小时稳定。但从微生物学的角度考虑最好在溶液配制完成后立即使用。使用时需注意避光。本品可与5-氟尿嘧啶相容。</p>		
所治疗疾病基本情况	<p>结直肠癌是常见恶性肿瘤，发病率和死亡率均呈上升趋势。最新发布的 2022 年中国恶性肿瘤疾病负担数据显示，2022 年中国恶性肿瘤新发病例 482.47 万例，世标发病率 201.61/10 万；恶性肿瘤总死亡人数 257.42 万例，世标死亡率 96.47/10 万。其中，结直肠癌新发病例 51.71 万例，居所有恶性肿瘤第 2 位；结直肠癌死亡病例约 24.00 万例，居所有恶性肿瘤第 4 位</p>		
中国大陆首次上市时间	2021-06	注册号/批准文号	国药准字H20210033、国药准字H20210034
该通用名全球首个上市国家/地区	英国	该通用名全球首次上市时间	2008-03
是否为OTC	否		
同疾病治疗领域内或同药理作用药品上市情况	<p>1、目前国内已上市的同类型药物包括亚叶酸钙（片、冻干粉针、注射液；1999年首次上市）、左亚叶酸钙（冻干粉针、注射液；2013年首次上市）和亚叶酸钠注射液（2009年）。2、亚叶酸即N5-甲酰四氢叶酸，参与体内叶酸循环。左亚叶酸为亚叶酸的左旋异构体，为活性成分（其右旋体在体内不能被利用）。亚叶酸或左亚叶酸最早以钙盐形式上市，亚叶酸钙盐溶解度差，高剂量导致亚叶酸钙析晶，且钙离子的存在可能会形成碳酸钙沉淀，导致血管堵塞，因此在临床治疗中有一定的局限性。3、本品为左亚叶酸钠盐制剂，为2类新药，其去除无活性右旋成分，等效剂量为亚叶酸的一半，临床用药剂量减半。同时本品作为钠盐制剂，具有更高的溶解度，可与5-FU相容，支持与5-FU混合同时输注，临床试验数据显示，左亚叶酸钠与5-FU同时输注方案可延长晚期结直肠癌患者的无进展生存期和总生存期，同时给药方式更便捷，每周可减少2小时输液时间，安全性和耐受性良好。</p>		
企业承诺书	<a href="#">↓ 下载文件</a> 企业承诺书-盖章版.pdf		
药品最新版法定说明书	<a href="#">↓ 下载文件</a> 注射用左亚叶酸说明书.pdf		
所有《药品注册证书》（国产药品）或《进口药品注册证》（进口药品），包括首次上市的批准注册证明文件和历次补充注册、再注册批准证明文件，请扫描成一个文件后上传	<a href="#">↓ 下载文件</a> 注册批件合并后F.pdf		
申报药品摘要幻灯片（含经济性/价格费用信息）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 注射用左亚叶酸PPT1.pdf		
申报药品摘要幻灯片（不含经济性/价格费用信息）将要同其他信息一同向社会公示	<a href="#">↓ 下载文件</a> 注射用左亚叶酸PPT2.pdf		

## 参照药品信息

说明：

- 1、参照药品原则上应为同治疗领域内临床应用最广泛的目录内药品，最终参照药品认定以专家评审意见为准。
- 2、中成药：一律填写日均费用。
- 3、西药：（1）慢性病用药，原则上计算日费用，如有治疗周期，标注治疗周期。  
（2）急救、麻醉、检验等用药，请按一个治疗周期计算次均费用。  
（3）肿瘤、罕见病用药原则上按365天用药计算年费用，如说明书中严格限定了治疗周期，可按治疗周期计算疗程费用，并予以说明。  
（4）其它情况请按说明书用法用量计算费用，并详细说明。

(5) 计算过程中如涉及以下指标, 请统一按以下标准计算上述费用, 如未按以下标准, 请说明。

① 儿童: 18周岁以下, 体重20公斤, 体表面积0.8m<sup>2</sup>。

② 成人: 18周岁及以上, 体重60公斤, 体表面积1.6m<sup>2</sup>。

参照药品名称	是否医保 目录内	规格	单价(元) ①	用法用量	费用类 型 ①	疗程/周 期	金额 (元)
亚叶酸钙氯化钠注射液	是	50ml:50mg	292.85	1.高剂量甲氨蝶呤治疗后亚叶酸钙“解救”疗法:一般静脉注射甲氨蝶呤24小时后,剂量按体表面积10mg/m <sup>2</sup> ,每6小时1次,共10次。 2.甲氨蝶呤消除不畅或不慎超剂量使用时:一般每6小时肌注或静脉注射亚叶酸钙10mg,直到血中甲氨蝶呤水平低于10 <sup>-8</sup> M(0.01μmol)。出现消化系统反应(如恶心、呕吐)时,亚叶酸钙可胃肠外给药,但不可鞘内注射本品。血肌酐、甲氨蝶呤	疗程费用	1疗程/24周	44981.76

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 $100 \text{ mg/m}^2$ ，每3小时一次，直到甲氨蝶呤水平低于 $10^{-8}$  M。3. 结直肠癌：用于5-Fu合用增效，每次 $20-500 \text{ mg/m}^2$ ，静滴，每日1次，连用5天。



参照药品选择理由：亚叶酸钙氯化钠注射液为最合适参照药：1.复合配方制剂，在亚叶酸钙盐药品中用药更便捷。2. 2004年获批，为医保目录甲类药物。3.同属亚叶酸类增效剂，结直肠癌诊疗指南推荐FOLFOX等经典方案一线用药

其他情况请说明：疗程用法按照《2024CSCO结直肠癌治疗指南》要求：亚叶酸的常规用法为 $400 \text{ mg/m}^2$ ，静脉输注2小时，第1天；后续联合5-FU用药。每2周重复，共12次。

## 二、有效性信息

试验类型1	其他
试验对照药品	注射用左亚叶酸钙和注射用亚叶酸钠
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	试验为单中心、开放、随机、二重 3x3拉丁方交叉试验设计。结果显示，本品与注射用左亚叶酸钙和注射用亚叶酸钠在空腹条件下具有生物等效性。试验期间共14名受试者发生23例次不良事件（AE），未发生严重不良事件（SAE）。不良事件均在1-2级，均判断为与药物可能无关，总体耐受良好。
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 注射用左亚叶酸申请上市技术审评报告-加盖公章.pdf
试验类型2	真实世界数据
试验对照药品	左亚叶酸钙

试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	试验对比了左亚叶酸钠联合5-FU同时输注和左亚叶酸钙联合5-FU序贯方案的有效性，接受HD-FUFA、FOLFOX6、FOLFIRI作为一线化疗方案，试验主要终点是无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）。研究结果显示左亚叶酸钠组显著延长无进展生存期（PFS）7.5个月，总生存期（OS）4.3个月。
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 真实世界研究-中英文.pdf
试验类型3	单臂临床实验
试验对照药品	-
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	8例患者进行疗效评估，5例达到PR，ORR为62.5%；野生型患者疗效普遍更好，ORR达到100%；其中，突变型患者还需继续化疗后再进行第二次疗效评估。8例患者中评估达到“肝转移灶可NED”4例，预计R0切除率可达到50%。
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 单臂研究证明文件.pdf
试验类型1	其他
试验对照药品	注射用左亚叶酸钙和注射用亚叶酸钠
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	试验为单中心、开放、随机、二重 3x3拉丁方交叉试验设计。结果显示，本品与注射用左亚叶酸钙和注射用亚叶酸钠在空腹条件下具有生物等效性。试验期间共14名受试者发生23例次不良事件（AE），未发生严重不良事件（SAE）。不良事件均在1-2级，均判断为与药物可能无关，总体耐受良好。
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 注射用左亚叶酸申请上市技术审评报告-加盖公章.pdf
试验类型2	真实世界数据
试验对照药品	左亚叶酸钙
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	试验对比了左亚叶酸钠联合5-FU同时输注和左亚叶酸钙联合5-FU序贯方案的有效性，接受HD-FUFA、FOLFOX6、FOLFIRI作为一线化疗方案，试验主要终点是无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）。研究结果显示左亚叶酸钠组显著延长无进展生存期（PFS）7.5个月，总生存期（OS）4.3个月。
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 真实世界研究-中英文.pdf
试验类型3	单臂临床实验
试验对照药品	-
试验阶段	上市后

<p>对主要临床结局指标改善情况</p> <p>试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）</p>	<p>8例患者进行疗效评估，5例达到PR，ORR为62.5%；野生型患者疗效普遍更好，ORR达到100%；其中，突变型患者还需继续化疗后再进行第二次疗效评估。8例患者中评估达到“肝转移灶可NED”4例，预计R0切除率可达到50%。</p> <p><a href="#">↓ 下载文件</a> 单臂研究证明文件.pdf</p>
<p>临床指南/诊疗规范推荐情况1</p> <p>临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）</p>	<p>NCCN结肠癌指南（2023年）将左亚叶酸纳入一线化疗FOLFOX、FOLFIRI方案用药。亚叶酸 400 mg/m<sup>2</sup>与左亚叶酸 200 mg/m<sup>2</sup>等效。</p> <p><a href="#">↓ 下载文件</a> NCCN结肠癌指南-中英文.pdf</p>
<p>临床指南/诊疗规范推荐情况2</p> <p>临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）</p>	<p>NCCN直肠癌指南（2023年）将左亚叶酸纳入一线化疗FOLFOX、FOLFIRI方案用药。亚叶酸 400 mg/m<sup>2</sup>与左亚叶酸 200 mg/m<sup>2</sup>等效。</p> <p><a href="#">↓ 下载文件</a> NCCN直肠癌指南-中英文.pdf</p>
<p>临床指南/诊疗规范推荐情况1</p> <p>临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）</p>	<p>NCCN结肠癌指南（2023年）将左亚叶酸纳入一线化疗FOLFOX、FOLFIRI方案用药。亚叶酸 400 mg/m<sup>2</sup>与左亚叶酸 200 mg/m<sup>2</sup>等效。</p> <p><a href="#">↓ 下载文件</a> NCCN结肠癌指南-中英文.pdf</p>
<p>临床指南/诊疗规范推荐情况2</p> <p>临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）</p>	<p>NCCN直肠癌指南（2023年）将左亚叶酸纳入一线化疗FOLFOX、FOLFIRI方案用药。亚叶酸 400 mg/m<sup>2</sup>与左亚叶酸 200 mg/m<sup>2</sup>等效。</p> <p><a href="#">↓ 下载文件</a> NCCN直肠癌指南-中英文.pdf</p>
<p>国家药监局药品审评中心《技术审评报告》中关于本药品有效性的描述</p>	<p>左亚叶酸为亚叶酸的左旋异构体，为活性成分（其右旋体在体内不能被利用）。使用左亚叶酸能够抵消抑制二氢叶酸还原酶的盐酸拮抗剂（例如甲氨蝶呤）的治疗效果和毒性，还可以增强氟嘧啶（如5-氟尿嘧啶）在肿瘤治疗中的疗效和毒性作用，因此主要用于叶酸拮抗剂的解毒剂及肿瘤的辅助治疗。亚叶酸或左亚叶酸最早以钙盐形式上市，亚叶酸钙盐溶解度差，高剂量导致亚叶酸钙析晶，且钙离子的存在可能会形成碳酸钙沉淀，导致血管堵塞，因此在临床治疗中有一定的局限性，故后续又开发了钠盐形式。2001年英国最早批准 Medac 公司的亚叶酸钠注射液上市。2008年英国最早批准 Medac 公司的左亚叶酸钠注射液上市，后续该产品在法国、德国、瑞典、西班牙、意大利等数十个欧洲国家上市。2018年04月16日，本品由上海汇伦江苏药业有限公司和上海汇伦生命科技有限公司按注册分类2类申报生产。2022年02月15日，CDE公示接受本品50mg规格分别以国内上市产品注射用左亚叶酸钙和注射用亚叶酸钠为参比制剂，在空腹条件下具有生物等效性的结论。</p>
<p>《技术审评报告》原文（可节选）</p>	<p><a href="#">↓ 下载文件</a> 注射用左亚叶酸申请上市技术审评报告-加盖公章.pdf</p>
<p>国家药监局药品审评中心《技术审评报告》中关于本药品有效性的描述</p>	<p>左亚叶酸为亚叶酸的左旋异构体，为活性成分（其右旋体在体内不能被利用）。使用左亚叶酸能够抵消抑制二氢叶酸还原酶的盐酸拮抗剂（例如甲氨蝶呤）的治疗效果和毒性，还可以增强氟嘧啶（如5-氟尿嘧啶）在肿瘤治疗中的疗效和毒性作用，因此主要用于叶酸拮抗剂的解毒剂及肿瘤的辅助治疗。亚叶酸或左亚叶酸最早以钙盐形式上市，亚叶酸钙盐溶解度差，高剂量导致亚叶酸钙析晶，且钙离子的存在可能会形成碳酸钙沉淀，导致血管堵塞，因此在临床治疗中有一定的局限性，故后续又开发了钠盐形式。2001年英国最早批准 Medac 公司的亚叶酸钠注射液上市。2008年英国最早批准 Medac 公司的左亚叶酸钠注射液上市，后续该产品在法国、德国、瑞典、西班牙、意大利等数十个欧洲国家上市。</p>



2018年04月16日，本品由上海汇伦江苏药业有限公司和上海汇伦生命科技有限公司按注册分类 2类申报生产。2022年02月15日，CDE公示接受本品50mg规格分别以国内上市产品注射用左亚叶酸钙和注射用亚叶酸钠为参比制剂，在空腹条件下具有生物等效性的结论。

《技术审评报告》原文（可节选）

↓ 下载文件

注射用左亚叶酸申请上市技术审评报告-加盖公章.pdf

### 三、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息

【不良反应】所有适应症：罕见过敏反应，失眠、兴奋和高剂量后抑郁、增加癫痫的发作频率、高剂量后胃肠功能紊乱，偶见发烧。【禁忌】1.对本品成份及辅料过敏者。2.本品不能用于治疗恶性贫血和维生素B12缺乏引起的巨幼红细胞性贫血。3.注射用左亚叶酸仅用于静脉给药，不可鞘内给药。4.和氟尿嘧啶类药物联用的禁忌症为：（1）存在氟尿嘧啶类药物使用禁忌症。（2）严重腹泻。5.关于孕期和哺乳期妇女的使用禁忌，请参见【孕妇及哺乳期妇女用药】。【药物相互作用】1.左亚叶酸是叶酸拮抗剂如甲氨蝶呤的解毒剂。在甲氨蝶呤用药后，左亚叶酸用药过量会导致甲氨蝶呤疗效降低（解救过度）。当左亚叶酸与叶酸拮抗剂联合给药时，叶酸拮抗剂的功效可能会降低或完全中和。2.左亚叶酸与5-氟尿嘧啶联用会增强5-氟尿嘧啶的功效和毒性作用。5-氟尿嘧啶和左亚叶酸联合用药，使用剂量应比5-氟尿嘧啶单用低。3.左亚叶酸可能会降低抗癫痫药苯巴比妥、苯妥英、扑米酮和丁酰亚胺类的作用，增加癫痫发作频率。

药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果

1.注射用左亚叶酸于2021年06月30日在中国首次获批上市，截止至今，未见各国家及地区药监部门发布相关安全警示、黑框警告或撤市信息。2.注射用左亚叶酸自上市至2024年07月01日，共收集不良反应报告9例（16例次），其不良反应主要集中在临床检查值变化（白细胞、血小板计数降低、中性粒细胞计数降低等）及胃肠道系统疾病（恶心、呕吐等），与现行说明书安全信息内容基本一致。其中与本品有关联（很可能相关）的9例次，弱关联（可能相关）的7例次。按照常见不良事件评价标准CTCAE 5.0定义分级，以1-2级轻度或中度不良反应为主（13例次），占81%，3级不良反应3例次，占19%，无>3级不良反应。本品上市后监测的数据通过信号检测识别出的信号均为说明书已提示内容，未识别出新的安全信号，未发现新的安全风险。综合分析药品上市后不良反应监测数据表明使用注射用左亚叶酸不良反应发生率、且多为轻度或中度不良反应，相对使用人群的获益而言风险可接受。目前无新增药品安全风险，说明书风险提示内容清楚、明确。

相关报导文献

↓ 下载文件

注射用左亚叶酸药品不良反应监测情况-盖章.pdf

### 四、创新性信息

创新程度

1、本品为国家2类新药，通过优先审评审批获批。2、本品获得“左旋亚叶酸冻干粉针剂、其制备方法及其药物用途”发明专利。3、荣获2022年度“上海市生物医药‘新优药械’产品”称号。4、获得科技型中小企业技术创新基金资助。

创新性证明文件

↓ 下载文件

创新性证明文件.pdf

应用创新

1、本品说明书支持与5-FU相容，120h配伍稳定，可同时输注，提高患者依从性，节省输液管理时间 2、欧美已将左亚叶酸纳入指南方案用药，仅需一半的剂量即可达到亚叶酸钙相同甚至更好的疗效 3、本品去除了无活性“右旋体”和容易产生沉淀的“钙离子”，临床应用更安全 4、冻干粉针剂避免了左亚叶酸在生产过程中因高温灭菌引起的分解及在水剂条件下杂质的产生，杂质含量远小于注射液剂型，室温放置稳定，利于长期储存

应用创新证明文件

↓ 下载文件

应用创新证明文件.pdf

传承性（仅中成药填写）

-

传承性证明文件

-

### 五（一）、公平性信息

所治疗疾病对公共健康的影响描述

结直肠癌新发病例约51.71万例，居所有恶性肿瘤第2位；结直肠癌死亡病例约24.00万例，居所有恶性肿瘤第4位，疾病负担日益严重。本品与5-FU混合后组成的同时输注方案，有望进一步延长患者生存。药物剂量减半可达到相同甚至更好的疗效。在甲氨蝶呤解救治疗方面，本品能减轻心肾代谢负担，增加儿童及青少年白血病/淋巴瘤/骨肉瘤治疗的安全性。

符合“保基本”原则描述

结直肠癌复发率高、复发后生存质量较差，未被满足需求巨大，反复就医不断加剧患者的经济负担，造成的直接医疗成本与间接成本亦十分沉重。亚叶酸制剂为临床基础用药，是常见的肿瘤化疗增敏剂和解毒剂，本品作为新一代亚叶酸制



剂，为患者提供了更有效、更安全、更简便的治疗选择。为满足日益增长的高质量用药需求，本品治疗费用水平与基本医疗保险基金和参保人承受能力相适应，对医保基金支出影响有限，符合保基本定位。

弥补目录短板描述

目录内仅有亚叶酸钙注射剂，钙盐溶解度差，高剂量导致亚叶酸钙析晶，钙离子的存在可能会形成碳酸钙沉淀，导致血管堵塞，高剂量使用时需控制输液速度，预防高钙血症。本品为2类新药，去除无活性右旋成分，等效剂量为亚叶酸的一半，临床用药剂量减半。本品为钠盐制剂，溶解度更高，支持与5-FU混合同时输注，临床数据显示可延长患者的PFS和OS，给药更便捷，可减少输液时间，且安全性良好。纳入医保后可提供更优用药选择

临床管理难度描述

结直肠癌是常见恶性肿瘤，目前临床诊疗规范化程度高，各阶段有治疗指南推荐，可最大程度保证临床用药合理性；本品适应证明确，临床用药方案成熟度高，无临床滥用及超说明书用药风险。