



4.免疫系统疾病：过敏反应  
5.感染与传染：肺炎患肺炎。  
6.呼吸、胸部与纵隔疾病：肺炎  
7.皮肤和皮下组织疾病：史蒂文斯-约翰逊综合征、中毒性表皮坏死、伴嗜酸性粒细胞增多症和全身症状的药物反应（DRESS）（参见【注意事项】部分）。

#### 【禁忌】

对苯达莫司汀有超敏反应史（例如严重过敏反应和过敏反应）的患者禁用（参见【注意事项】部分）。

#### 【注意事项】

##### 一般事项

本品是一种细胞毒性药物。请遵循适用的特殊操作及处置程序。在处理和配制溶液时须谨慎小心。建议戴上手套和护目镜，以免在药瓶破裂或其他意外溢漏时发生接触。如果在稀释前手套接触到本品，应脱去手套，并按照处置程序处理。如果皮肤接触到本品，请立即用肥皂和水彻底清洗皮肤。如果粘膜接触到本品，请用水彻底冲洗。

告知患者，本品会导致恶心和/或呕吐。患者应报告其恶心及呕吐症状，以便进行对症治疗。

告知患者，本品可能导致腹泻。患者出现腹泻时应向医生报告，以便进行对症治疗。

告知患者，本品会导致疲乏，一旦出现这种副作用，应避免驾驶任何交通工具或操作任何危险工具或机械。

##### 骨髓抑制

两项在美国和加拿大非霍奇金淋巴瘤患者中进行的研究显示，本品会导致98%的患者出现严重骨髓抑制（3-4级）（参见表4）。有3例患者（2%）死于骨髓抑制相关不良反应，其中嗜中性粒细胞减少性败血症、弥漫性肺泡出血伴3级血小板减少症以及机会性感染（巨细胞病毒[Cytomegalovirus, CMV]）肺炎各有1例。中国研究报告显示，本品会导致92%的患者出现严重骨髓抑制（3-4级）（参见表2）；4例死亡患者均在致命事件发生过程中经历骨髓抑制或重度感染。

出现治疗相关的骨髓抑制时，应密切监测白细胞、血小板、血红蛋白（Hgb）以及嗜中性粒细胞计数。在临床试验中，会每周检查血常规计数，大多数情况下，血液学指标的最低水平出现在开始治疗后第3周。当发生骨髓抑制时，如果在下一个治疗周期的第一天血液学参数未能恢复达标，则可能须延迟给药。在开始下一个治疗周期之前，嗜中性粒细胞绝对计数应 $\geq 1\times 10^9/L$ ，血小板计数 $\geq 75\times 10^9/L$ 。（参见【用法用量】）

告知患者，本品可能会导致白细胞计数、血小板计数以及红细胞计数降低，应密切监测这些指标。告知患者，一旦出现呼吸急促、显著疲乏、出血、发热以及其他感染征状，应立即报告。

##### 感染

临床试验和上市后经验中都有成年和儿科患者报告感染，包括肺炎、败血症、感染性休克、肝炎和死亡。当使用本品治疗后发生骨髓抑制的患者更易于发生感染。对于那些接受本品治疗后发生骨髓抑制的患者，如果出现感染的症状或体征，建议就医。

使用本品治疗的患者有感染复发的风险，这些感染包括（但不限于）乙型肝炎、巨细胞病毒、结核分枝杆菌和带状疱疹。在给药前，应针对感染和感染复发采取合适的措施（包括临床和实验室监测、预防和治疗）。

输注反应和严重过敏反应

在临床试验中，发生输注反应较常见。症状包括发热、寒战、瘙痒和皮疹。罕见的情况下，可发生重度过敏反应以及类过敏反应，尤其在第2个治疗周期及随后治疗中更易出现。给药时需进行临床监测，出现重度反应时应停止用药。第一个治疗周期后询问患者是否出现输注反应的症状。发生3级或3级以上过敏反应的患者应停药。对于此前曾发生1级或2级输注反应的，在随后治疗周期中为防止出现重度过敏反应可考虑采取以下措施，包括使用抗组织胺药物、解热药以及皮质激素。对于发生3级或4级输注反应的患者，应考虑停药。对于3级输注反应，如临床上合适，在考虑获益、风险和支持性护理措施后，可考虑停药。

告知患者使用本品治疗期间可能发生轻度皮疹或瘙痒。告知患者，一旦出现严重或恶化的皮疹或瘙痒，应立即报告。

##### 肿瘤溶解综合征

临床试验过程中和上市后已有与本品治疗相关的肿瘤溶解综合征病例报告。通常在第一个治疗周期内发生，不进行干预时可导致急性肾衰竭及死亡。预防措施包括：保持适当的体液容量；严密监测血生化，尤其是血钾及血尿酸水平；在开始治疗时，使用别嘌醇。但是，当本品和别嘌醇合并给药时，有可能增加重度皮肤毒性的风险。

##### 皮肤反应

临床试验和上市后安全性报告中有致死和严重皮肤反应事件发生，包括毒性皮肤反应[Stevens-Johnson综合征（SJS）、中毒性表皮坏死溶解（TEN）以及伴嗜酸性粒细胞增多症和全身症状的药物反应（DRESS）]、大型型疹和皮疹。本品单独使用、联合其他抗癌药物或别嘌醇给药时均有发生。发生皮肤反应后，如果继续接受本品治疗时，反应可能进展，严重程度可能升高。对发生皮肤反应的患者进行密切监测。如果为重度或进展性反应，停止或中止本品治疗。如果发生皮疹或瘙痒，建议患者立即报告。

##### 肝毒性

已有与本品治疗相关的致死和严重肝损伤病例报告。一些患者中，联合治疗、进展性疾病和乙型肝炎的再激活为混杂因素（参见【注意事项】）。大多数报告发生在开始治疗的前三个月内。苯达莫司汀治疗前和给药期间应监测肝功能指标。告知患者发生肝功能异常和严重肝毒性的可能性。如果出现肝脏衰竭体征，包括黄疸、厌食、出血或青肿，建议患者立即联系医生。

##### 其他恶性肿瘤

有报告显示，个别接受本品治疗的患者发生了癌前病变以及恶性疾病，其中包括骨髓瘤异常综合征、骨髓增生异常、急性髓细胞白血病以及支气管癌。

##### 外渗性损伤

在上市后监测中有本品外渗的报告，导致患者因为红斑、明显肿胀和疼痛而住院治疗。在进行本品输注前，应确保静脉输注通路良好，并在使用本品后，监测静脉输注部位是否出现发红、肿胀、疼痛、感染和坏死。

##### 胚胎/胎儿毒性

本品用于孕妇时可能对胎儿产生危害。小鼠及大鼠在器官发育期间单次腹腔内给予苯达莫司汀可导致胚胎吸收增加，骨骼及内脏畸形以及胎儿体重降低。（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）

##### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

本品用于妊娠女性时可能对胎儿产生危害。在怀孕动物给予单剂药物时，可导致动物畸形。建议女性患者在接受本品治疗期间和治疗停止后3个月内避免妊娠。如果在妊娠期间使用本品，或者在接受本品治疗时妊娠，则应当告知患者本品可能对胎儿造成的潜在危害。建议接受本品治疗的男性患者在同期采用可靠的避孕措施。

未在妊娠女性中进行充分且具有良好对照的研究。如果患者在妊娠期间使用本药，或者在使用本品期间妊娠，则应将本品对胎儿的潜在风险告知患者。

尚不清楚本品是否经乳汁分泌。由于许多药物经乳汁分泌，且本品可能具有导致母乳喂养婴儿发生严重不良反应，动物研究显示苯达莫司汀具有致癌性，因此，须权衡利弊，决定停止哺乳或是停药。

##### 【儿童用药】

本品在儿童患者中使用的有效性尚未确定。

一项在43名儿童患者（年龄范围1~19岁）中进行的I/II期试验中，儿童患者中的安全性特征与在成人中观察到的一致，未发现新的安全性信号。给药方案是在每个21天治疗周期的第1天和第2天，通过静脉输注本品60分钟，研究剂量为90和120mg/m<sup>2</sup>。在该儿童试验中，分别对年龄为1~19岁（中位年龄为10岁）的5名和38名患者考察了剂量为90和120mg/m<sup>2</sup>下本品的药代动力学。调整后的苯达莫司汀体表观清除率几何平均数为14.2L/h/m<sup>2</sup>。在静脉输注120mg/m<sup>2</sup>60分钟后的儿童患者中，苯达莫司汀的暴露量（AUC<sub>0-24</sub>和C<sub>max</sub>）与相同剂量下成人患者中的暴露量相似。

##### 【老年用药】

年龄<65岁患者和≥65岁患者的疗效（整体缓解率和缓解持续时间）相似。不考虑年龄因素，所有176例患者中至少发生了1起不良反应。

##### 【药物相互作用】

尚未进行有关本品与其他药物正式的药代动力学相互作用研究。

苯达莫司汀的活性代谢物γ-羟基-苯达莫司汀(M3)和N-去甲基-苯达莫司汀(M4)均经过细胞色素P450CYP1A2形成。CYP1A2的抑制剂（如氟伏沙明、环丙沙星）有可能提高苯达莫司汀的血药浓度，并降低苯达莫司汀活性代谢物的血药浓度。CYP1A2的诱导剂（如奥美拉唑、吸烟）则有可能降低苯达莫司汀血药浓度，并升高其活性代谢物的血药浓度。如果需要与CYP1A2抑制剂或诱导剂合并用药，应谨慎，或考虑使用其他替代药物治疗。

尚未对主动转运系统在苯达莫司汀分布过程中的作用进行全面评价。体外试验数据显示，P-糖蛋白、乳腺癌耐药蛋白（BCRP）和/或其他流出载体可能具有转运苯达莫司汀的作用。

体外试验数据表明，苯达莫司汀不太可能通过人CYP同工酶CYP1A2、2C9/10、2D6、2E1或3A4/5抑制代谢，或诱导细胞色素P450酶底物的代谢。

##### 【药物过量】

小鼠及大鼠静脉注射盐酸苯达莫司的半数致死量（LD<sub>50</sub>）为240mg/m<sup>2</sup>。毒性反应包括镇静、震颤、共济失调、抽搐以及呼吸窘迫。

所有临床用药经验中报告的最大单次给药剂量为280mg/m<sup>2</sup>。采用该剂量治疗的4例患者中，有3例于给药后7~21天出现心电图改变，认为这些改变具有剂量限制性。这些变化包括QT间期延长（1例患者）、窦性心动过速（1例患者）、ST段和T波背离（2例患者）和左前分支传导阻滞（1例患者）。所有患者的心肌酶谱及射血分数均保持正常。

目前尚无针对本品用药过量的特异性解毒剂。用药过量的处理方法应包含一般性支持治疗，例如监测血液学指标及心电图。

##### 【药理毒理】

###### 药理作用

苯达莫司汀是一个含有类嘌呤苯并咪唑环的双功能氮芥衍生物。氮芥及其衍生物可形成亲电的碱性基团，可与富电子的亲核基团形成共价键，造成DNA链间交联。这种双功能的共价联结可通过多种途径导致细胞死亡。苯达莫司汀对静止期和分裂期细胞均有活性。苯达莫司汀确切的作用机制尚不清楚。

##### 毒理研究

###### 遗传毒性

苯达莫司汀Ames试验、人淋巴细胞体外染色体畸变试验、大鼠体内骨髓微核试验结果为阳性。

###### 生殖毒性

小鼠在器官形成期单次腹腔注射苯达莫司汀210mg/m<sup>2</sup>（70mg/kg），导致吸收胎增加、胎仔骨骼和内脏畸形率增加（露胎、腭裂、副肋、脊柱畸形），以及胎仔体重降低，该剂量未见母体毒性，未对更低剂量进行研究。小鼠于妊娠第7~11天多次腹腔注射苯达莫司汀，75mg/m<sup>2</sup>（25mg/kg）及以上剂量导致吸收胎增加，112.5mg/m<sup>2</sup>（37.5mg/kg）及以上剂量畸形率增加，结果与单次腹腔注射给药类似。大鼠于妊娠第4、7、9、11或13天时单次腹腔注射苯达莫司汀120mg/m<sup>2</sup>（20mg/kg）及以上剂量，导致胚胎和胎仔死亡，表现为吸收胎增加和胎体减少，外部畸形[尾部、头部和外部器官出血（脐疝）和内部畸形（肾积水和脑积水）]显著增加。

###### 致癌性

苯达莫司汀对小鼠有致癌性。雌性AB/Jena小鼠腹腔注射苯达莫司汀37.5mg/m<sup>2</sup>/天（12.5mg/kg/天）、75mg/m<sup>2</sup>/天（25mg/kg/天）连续4天，发生腹膜肉瘤；经口给予苯达莫司汀187.5mg/m<sup>2</sup>/天（62.5mg/kg/天）连续4天，发生乳腺癌和肺腺癌。

##### 【药代动力学】

###### 吸收

单次静脉输注盐酸苯达莫司汀后，通常于输注结束时达到C<sub>max</sub>。未针对苯达莫司汀的比例化剂量反应进行研究。根据成人NHL患者中开展的药代动力学/药效动力学结果，苯达莫司汀C<sub>max</sub>的升高将增加恶心的发生。

###### 分布

体外试验显示，苯达莫司汀与人血清、血浆蛋白的结合率为94~96%，在1~50μg/ml时具有浓度依赖性。研究数据显示，苯达莫司汀不太可能取代高蛋白结合药物或为高蛋白结合药物所取代。在10~100μg/ml时，苯达莫司汀在入血中的全血/血药浓度比为0.84~0.86，提示苯达莫司汀在入红细胞中自由分布。

在一项物料平衡研究中，血浆放射性水平比苯达莫司汀、γ-羟基苯达莫司汀(M3)和N-去甲基苯达莫司汀(M4)的血药浓度持续时间更长。这表明存在苯达莫司汀衍生物（通过放射性同位素标记检测），可被迅速清除，比苯达莫司汀及其活性代谢物具有更长的半衰期。

苯达莫司汀的平均稳态分布容积（V<sub>ss</sub>）约为20~25L。总放射性的平均稳态分布容积约为50L，表明苯达莫司汀和总放射性均未广泛分布于组织中。

###### 代谢

体外研究数据表明，苯达莫司汀主要经水解单羟基（HP1）和二羟基苯达莫司汀（HP2）代谢，生成细胞毒性很低的代谢物。苯达莫司汀经CYP1A2主要形成两种次要的活性代谢物M3和M4。但上述两种代谢物的血药浓度分别仅为母体化合物的1/10和1/100，提示细胞毒性主要是由苯达莫司汀引起。

人体物料平衡研究结果确证，苯达莫司汀可通过水解、氧化和结合途径被广泛代谢。

采用人肝脏微粒体进行的体外研究表明，苯达莫司汀并不能对CYP1A2、2C9/10、2D6、2E1或3A4/5产生抑制作用。在原始培养人肝细胞中苯达莫司汀不会诱导CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1或CYP3A4/5酶的代谢。

###### 排泄和消除

在癌症患者中，静脉输注[<sup>14</sup>C]盐酸苯达莫司汀后，总放射性的平均回收率约为剂量的76%。在尿液中回收了约50%，在粪便中回收了约25%。已确认尿液排泄是苯达莫司汀相对次要的清除途径，在尿液中以苯达莫司汀形式回收约3.3%，以M3和M4在形式回收不到1%，以HP2形式回收不到5%。

苯达莫司汀的人体清除率约为700ml/分钟。按120mg/m<sup>2</sup>剂量，以1小时为输注时间单次静脉输注苯达莫司汀后，患者的中位半衰期（t<sub>1/2</sub>）约为40分钟。M3及M4的平均表现终末清除t<sub>1/2</sub>分别约为3小时和30分钟。按每个28天治疗周期的第1天及第2天给药的方案给予苯达莫司汀时，预期不会造成苯达莫司汀的血浆蓄积。

###### 肾脏损害

在接受120mg/m<sup>2</sup>治疗的患者中进行的苯达莫司汀群体药代动力学分析显示，肾脏损害（肌酐清除率为30~80ml/分钟，N=31）对苯达莫司汀的药代动力学无显著影响。未在肌酐清除率<30ml/分钟的患者中开展研究。

应谨慎理解上述结果，伴有轻度或中度肾脏损害的患者应慎用。肌酐清除率<40ml/分钟的患者不应使用苯达莫司汀。

###### 肝损伤

在接受120mg/m<sup>2</sup>治疗的患者中进行的苯达莫司汀群体药代动力学分析显示，轻度肝损伤（总胆红素≤正常值上限，AST≥正常值上限-2.5倍正常值上限，和/或ALP≥正常值上限~5.0倍正常值上限，N=26）对苯达莫司汀的药代动力学无显著影响。未就中度或重度肝损伤患者进行研究。

应谨慎理解上述结果，伴有轻度肝损伤的患者应慎用。中度（AST或ALT2.5~10倍正常值上限，总胆红素1.5~3倍正常值上限）或重度（总胆红素>3倍正常值上限）肝损伤的患者不应使用苯达莫司汀。

###### 年龄的影响

对31~84岁患者的苯达莫司汀暴露情况（以血药浓度时间曲线下面积[AUC]以及峰浓度[C<sub>max</sub>]衡量）进行了研究。在年龄<65岁患者以及≥65岁患者之间，苯达莫司汀的药代动力学（AUC和C<sub>max</sub>）没有显著差异。

###### 性别及女性

男性与女性患者之间的苯达莫司汀药代动力学相似。

###### 种族的影响

尚不明确种族是否对苯达莫司汀的安全性和有效性产生影响。

对15名以120mg/m<sup>2</sup>剂量水平进行静脉输注的中国受试者的苯达莫司汀药动学特征进行研究，实际输注时间中位数为105分钟（70~120分钟）。整个输注给药期间，血浆苯达莫司汀浓度持续升高，在输注中点和结束时达到最大值，随后以多相方式下降。浓度-时间曲线和获得的苯达莫司汀全身暴露量（平均血浆AUC<sub>0-∞</sub>）与非中国人群相当。苯达莫司汀的平均血浆清除率为392ml/min/m<sup>2</sup>，平均Vss为13.6L/m<sup>2</sup>，表明苯达莫司汀的血浆清除率较高，并不会轻易分布至细胞外液。亦观察到M3和M4的循环水平，但浓度远低于母体苯达莫司汀。总体而言，中国患者中苯达莫司汀的药代动力学特征与已知的苯达莫司汀药代动力学特征一致。

基于交叉比较研究，按相同剂量给药时，日本受试者（n=6）的平均暴露量较非日本受试者高40%。日本受试者接受本品治疗时安全性以及疗效方面的差异显著性尚未确定。

###### 心脏电生理学

共53名患有惰性非霍奇金淋巴瘤和套细胞淋巴瘤的患者在第1个治疗周期的第1天，静脉输注剂量为375mg/m<sup>2</sup>的利妥昔单抗，随后静脉输注剂量为90mg/m<sup>2</sup>/日的苯达莫司汀30分钟，考察苯达莫司汀对QTc间期的影响。在输注后1小时内，未检出平均变化大于20毫秒的情况。未评估1小时后对QT间期有延迟影响的可能性。

###### 【贮藏】

遮光，不超过25℃保存。

###### 【包装】

棕色中硼硅玻璃管制注射剂瓶，注射用冷冻干燥无菌粉末用覆聚四氟乙烯/烯烃共聚物膜氯化丁基橡胶塞，抗生瓶用铝塑组合盖。  
25mg规格：1瓶/盒，2瓶/盒，5瓶/盒，10瓶/盒，20瓶/盒；  
100mg规格：1瓶/盒，10瓶/盒。

###### 【有效期】

25mg规格：36个月；  
100mg规格：24个月。

###### 【执行标准】

25mg规格：国家药品监督管理局标准YBH02672019；  
100mg规格：国家药品监督管理局标准YBH05362022。

###### 【批准文号】

25mg规格：国药准字H20193358；  
100mg规格：国药准字H20227059。

###### 【药品上市许可持有人】

企业名称：正大天晴药业集团股份有限公司  
注册地址：江苏省连云港市郁州南路369号

###### 【生产企业】

企业名称：正大天晴药业集团股份有限公司  
生产地址：江苏省连云港市郁州南路369号  
邮政编码：222062  
电话号码：0518-85804002 4007885028  
传真号码：0518-85806524  
网址：http://www.cttg.com