核准日期：2025 年 04 月 15 日

修改日期：2025 年 05 月 12 日

注射用盐酸苯达莫司汀说明书

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：注射用盐酸苯达莫司汀

英文名称：Bendamustine Hydrochloride for Injection

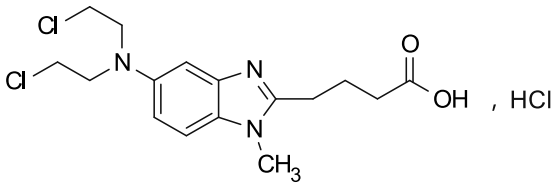
汉语拼音：Zhusheyong Yansuan Bendamositing

【成份】

活性成份：盐酸苯达莫司汀

化学名称：1*H*-苯并咪唑基-2-丁酸-5-[二（2-氯乙基）氨基]-1-甲基盐酸盐

化学结构式：



分子式：$C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2 \cdot HCl$

分子量：394.72

辅料：甘露醇

【性状】

本品为白色或类白色固体。

【适应症】

适用于在利妥昔单抗或含利妥昔单抗方案治疗过程中或者治疗后病情进展的惰性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤（NHL）。

【规格】

100mg（按 $C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2 \cdot HCl$ 计）

【用法用量】

推荐剂量

推荐剂量为每 21 天 1 个治疗周期，每个周期的第 1 天及第 2 天给药，每次给药剂量为 120 mg/m^2，静脉输注 60～120 分钟，最长至 8 个周期。

剂量延迟、剂量调整以及重新开始治疗：

如果出现 3 级血液学毒性或具有临床意义的≥2 级非血液学毒性事件，则应延迟本品给药。一旦非血液学毒性恢复至≤ 1 级的水平和/或血细胞计数改善【嗜中性粒细胞绝对计数(ANC) ≥1×10^9/L，血小板≥75×10^9/L】，经治疗医生决定可重新使用苯达莫司汀，但可能有需要减少剂量。参见【注意事项】。

出现血液学毒性时的剂量调整：发生 3 级或以上毒性时，减少各周期第 1 和 2 天的剂量至 90mg/m^2；如果减量后再次出现 3 级或以上毒性，减少各周期第 1 和 2 天的剂量至 60mg/m^2。

出现非血液学毒性时的剂量调整：发生 3 级或以上毒性，或 2 级感染时，减少各周期第 1 和 2 天的剂量至 90 mg/m^2；如果减量后再次出现 3 级或以上毒性，或 2 级感染，减少各周期第 1 和 2 天的剂量至 60 mg/m^2。

肾脏损伤

尚未就肾脏损伤对苯达莫司汀药代动力学的影响进行正式研究。轻度或中度肾损害患者应慎用本品。CrCL < 30ml/分钟的患者应禁用本品（参见【药代动力学】）。

肝损伤

尚未就肝损伤对苯达莫司汀药代动力学的影响进行正式研究。轻度肝损伤患者应慎用本品。中度肝损伤患者（AST 或 ALT 为正常值上限的 2.5～10 倍，总胆红素为正常值上限的 1.5～3 倍）或重度肝损伤患者（总胆红素> 3 倍正常值上限）应禁用本品（参见【药代动力学】）。

静脉给药溶液的配制

本品是一种细胞毒性药物。配制时须遵循适用的特殊处理和处置程序。

•本品仅适用于单次使用。

•在无菌条件下，每瓶仅添加 20 ml 无菌注射用水。

•充分摇匀，获得浓度为 5 mg/ml 的澄清、无色至浅黄色盐酸苯达莫司汀溶液。冻干粉应在 5 分钟内完全溶解。溶解后的溶液必须在 30 分钟内转移至输液袋内。如果观察到不溶性微粒，则该复溶溶液不能使用。

•在无菌条件下抽取拟用剂量的所需体积（基于浓度为 5 mg/ml），立刻转移到 500ml 0.9%氯化钠注射液（生理盐水）输液袋中。除 0.9%氯化钠注射液外，也可用 2.5%葡萄糖/0.45%氯化钠注射液 500 ml 输液袋。所配制的输液袋中盐酸苯达莫司汀的最终浓度范围应为：0.2～0.6 mg/ml。转移后，输液袋中的内容物应充分混合。

•检查已含药的注射器和所准备的输液袋，以确保在给药前无可见不溶性微粒。混合溶液应为澄清、无色至淡黄色溶液。

使用无菌注射用水制备复溶溶液，随后用 0.9%氯化钠注射液或 2.5%葡萄糖/0.45%氯化钠注射液按上述程序进行稀释，无其他相容的稀释剂。

只要溶液及容器允许，所有注射液给药前均需检查是否可见不溶性微粒以及变色的现象。任何未使用的溶液均需按照医院有关抗肿瘤药物的规定处置规程进行废弃处理。

混合溶液的稳定性

本品不含抗菌性防腐剂。混合溶液应尽可能在临用时配制。

采用 0.9%氯化钠注射液或 2.5%葡萄糖/0.45%氯化钠注射液稀释后，在冷藏条件下（2～8℃）可稳定贮存 24 小时，在室温以及室内光线照射条件下（15～30℃）可稳定贮存 3 小时。复溶和稀释后的溶液必须在上述稳定贮存期内完成给药（应包含实际输注时间）。

【不良反应】

在临床试验中，下列严重不良反应与苯达莫司汀相关，详见说明书的有关部分。

•骨髓抑制（参见**【注意事项】**部分）

•感染（参见**【注意事项】**部分）

•输注反应和严重过敏反应（参见**【注意事项】**部分）

•肿瘤溶解综合征（参见**【注意事项】**部分）

•皮肤反应（参见**【注意事项】**部分）

•肝毒性（参见**【注意事项】**部分）

•其他恶性肿瘤（参见**【注意事项】**部分）

•外渗性损伤（参见**【注意事项】**部分）

临床试验经验

因为临床试验是在各种变动条件下开展的，因此，在一种药物的临床试验中观察到的不良反应率不能直接与另一种药物临床试验中观察到的不良反应率进行比较，且可能无法反映实践中观察到的不良反应率。

注射用盐酸苯达莫司汀在中国非霍奇金淋巴瘤的临床试验经验

以下数据反映了一项在中国开展的单臂研究的安全性结果，该研究中 102 例中国惰性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者接受了苯达莫司汀治疗。研究人群年龄在 27–81 岁之间，61％为男性，39％为女性。苯达莫司汀给药方案是每 21 天为 1 个周期，每个周期的第 1 天及第 2 天按剂量 120mg/m^2 剂量给药，可根据不良反应的发生情况下调剂量，最多给药 8 个周期。研究过程中，这些患者的实际输注持续时间大多在 60 到 120 分钟之间，大约 79％的输注时间在 90～120 分钟之间，少数情况下（0.3％）实际输注持续时间超出了方案规定的时间范围（即未落在 60～120 分钟范围内）。共 49 名（48％）患者在试验中发生了剂量下调，其中 30 名（29％）在第 2/3 周期下调剂量。

表 1 列出了在至少 5％的非霍奇金淋巴瘤患者中发生的不良反应（无论严重程度如何）。最常见的不良反应（25％或更多的患者）为中性粒细胞计数减少（47％）、中性粒细胞减少

症(46％)、白细胞减少症(45％)、恶心(44％)、血小板计数减少(40％)、呕吐(32％)、贫血(25％)、血小板减少症(25％)、发热(25％)和食欲下降(25％)。最常见的 3 级或 4 级不良反应(≥25％)为中性粒细胞计数减少(38％)、中性粒细胞减少症(38％)、白细胞计数减少(36％)和白细胞减少症(32％)。

表1　中国NHL临床试验中发生率≥5％的不良反应（N=102）

系统器官分类 首选术语	患者人数（%）	
	所有级别	3级或更高级别
至少发生1个治疗中出现的不良反应的患者	**101(98)**	**93(91)**
血液及淋巴系统疾病		
嗜中性粒细胞减少症	47(46)	39(38)
白细胞减少症	46(45)	33(32)
贫血	26(25)	12(12)
血小板减少症	25(25)	11(11)
淋巴细胞减少症	11(11)	11(11)
胃肠系统疾病		
恶心	45(44)	1(<1)
呕吐	33(32)	7(7)
便秘	5(5)	0
腹泻	5(5)	1(<1)
全身性疾病及各种给药部位反应		
发热	26(25)	3(3)
乏力	15(15)	1(<1)
输液部位静脉炎	13(13)	0
疲乏	8(8)	0
感染及侵染类疾病		
上呼吸道感染	12(12)	2(2)
感染性肺炎	6 (6)	5(5)
各类检查		
白细胞计数降低	55(54)	37(36)
嗜中性粒细胞计数降低	48(47)	39(38)
血小板计数降低	41(40)	15(15)
淋巴细胞计数降低	20(20)	15(15)
丙氨酸氨基转移酶升高	14(14)	2(2)
血红蛋白降低	11(11)	3(3)

天门冬氨酸氨基转移酶升高	10(10)	1(<1)
体重降低	10(10)	1(<1)
血胆红素升高	5(5)	1(<1)
红细胞计数下降	5(5)	1(<1)
血葡萄糖升高	5(5)	0
代谢及营养类疾病		
食欲下降	26(25)	0
低钾血症	8(8)	3(3)
呼吸系统、胸及纵隔疾病		
咳嗽	9(9)	0
皮肤及皮下组织类疾病		
皮疹	17(17)	2(2)
瘙痒	10(10)	0

按实验室检查值和循环肿瘤细胞[CirculatingTumorCells,，CTC]分类列表的中国 NHL 患者的血液学实验室异常发生率参见表 2。发生率>1%的 3 级或 4 级具有临床意义的化学实验室指标异常（新发生或较基线恶化）为低钾血症（5%）、ALT 升高（3%）、AST 升高（2%）、胆红素升高（2%）、高血糖症（2%）和低钠血症（2%）。

表2　中国NHL临床试验中血液学实验室异常发生率

血液学指标	患者人数（%）	
	所有级别	3/4级
淋巴细胞减少	97(96)	83(82)
白细胞减少	96(95)	67(66)
血红蛋白减少	83(82)	18(18)
嗜中性粒细胞减少	95(94)	77(76)
血小板减少	83(82)	27(27)

接受苯达莫司汀治疗的中国患者中 28％报告严重不良反应（无论因果关系如何）。发生率≥4％最常见的严重不良反应包括发热、呼吸衰竭、肺部感染和感染性肺炎。

注射用盐酸苯达莫司汀在美国和加拿大治疗非霍奇金淋巴瘤的临床试验经验下列数据为两项单臂治疗研究中 176 例惰性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者暴露于盐酸苯达莫司汀的情况。研究人群年龄在 31～84 岁之间，60％为男性，40％为女性。种族分布为：白种人占 89％，黑人占 7％，西班牙裔占 3％，其他为 1％，亚裔<1％。这些患者的治疗剂量为：120mg/m²，静脉注射，每 21 天为 1 个治疗周期，治疗周期的第 1 天及第 2 天给药，最多给药 8 个周期。

表 3 列出了至少 5％的非霍奇金淋巴瘤患者中发生的不良反应（无论何种严重程度）。最常见的非血液学不良反应（≥30％）为恶心（75％）、疲乏（57％）、呕吐（40％）、腹泻（37％）

和发热（34％）。最常见的非血液学 3 级或 4 级不良反应（≥5％）是疲乏（11％）；发热性嗜中性粒细胞减少症（6％）以及肺炎、低血钾症和脱水（各 5％）。

表3美国和加拿大临床试验中苯达莫司汀治疗NHL患者发生率≥5％的非血液系统不良反应（N=176）

系统器官分类 首选术语	患者人数（％）*	
	所有级别	3/4级
至少发生1起不良反应的患者总数	**176(100)**	**94(53)**
心脏疾病		
心动过速	13(7)	0
胃肠疾病		
恶心	132(75)	7(4)
呕吐	71(40)	5(3)
腹泻	65(37)	6(3)
便秘	51(29)	1(<1)
口炎	27(15)	1(<1)
腹痛	22(13)	2(1)
消化不良	20(11)	0
胃食管反流病	18(10)	0
口干	15(9)	1(<1)
上腹痛	8(5)	0
腹胀	8(5)	0
全身性疾病及各种给药部位反应		
疲乏	101(57)	19(11)
发热	59(34)	3(2)
寒战	24(14)	0
外周性水肿	23(13)	1(<1)
乏力	19(11)	4(2)
胸痛	11(6)	1(<1)
输注部位疼痛	11(6)	0
疼痛	10(6)	0
插管部位疼痛	8(5)	0
感染与传染		
带状疱疹	18(10)	5(3)
上呼吸道感染	18(10)	0

泌尿道感染	17(10)	4(2)
鼻窦炎	15(9)	0
肺炎	14(8)	9(5)
发热性嗜中性粒细胞减少症	11(6)	11(6)
口腔念珠菌病	11(6)	2(1)
鼻咽炎	11(6)	0
实验室检查		
体重降低	31(18)	3(2)
代谢与营养疾病		
厌食	40(23)	3(2)
脱水	24(14)	8(5)
食欲下降	22(13)	1(<1)
低钾血症	15(9)	9(5)
肌肉骨骼和结缔组织疾病		
背痛	25(14)	5(3)
关节痛	11(6)	0
肢体末端疼痛	8(5)	2(1)
骨痛	8(5)	0
神经系统疾病		
头痛	36(21)	0
头晕	25(14)	0
味觉障碍	13(7)	0
精神疾病		
失眠	23(13)	0
焦虑	14(8)	1(<1)
抑郁	10(6)	0
呼吸、胸廓与纵隔疾病		
咳嗽	38(22)	1(<1)
呼吸困难	28(16)	3(2)
咽喉痛	14(8)	1(<1)
喘鸣	8(5)	0
鼻塞	8(5)	0
皮肤和皮下组织疾病		
皮疹	28(16)	1(<1)

瘙痒症	11(6)	0
皮肤干燥	9(5)	0
盗汗	9(5)	0
多汗	8(5)	0
血管疾病		
低血压	10(6)	2(1)

*部分患者可能报告1起以上不良反应。

注：每例患者在每一个首选术语中只计数1次，在每一个系统器官分类中也仅计数1次。

两项非霍奇金淋巴瘤单组治疗研究汇集数据中的血液学实验室检查异常（按实验室检查值以及 CTC 进行分类）见表 4。两项非霍奇金淋巴瘤单组治疗试验汇集数据中，发生率>1％的 3 级或 4 级具有临床意义的化学实验室指标异常（新发生或较基线恶化）为高血糖（3％）、肌酸酐升高（2％）、低钠血症（2％）以及低钙血症（2％）。

表4 美国和加拿大NHL临床试验中血液学实验室检查异常发生率

血液学变量	**患者百分比（％）**	
	所有级别	**3/4级**
淋巴细胞计数降低	99	94
白细胞计数降低	94	56
血红蛋白降低	88	11
嗜中性粒细胞计数减少	86	60
血小板计数减少	86	25

两项研究中，接受苯达莫司汀治疗的患者中 37％报告了严重不良反应（不论何种因果关系）。最常见的严重不良反应（发生率≥5％）为发热性嗜中性粒细胞减少症及肺炎。在临床试验期间以及上市后经验中所报告的其他重要的严重不良反应为急性肾衰竭、心力衰竭、超敏反应、皮肤反应、肺纤维化以及骨髓增生异常综合征。

临床试验中报告的严重药物相关不良反应包括骨髓抑制、感染、肺炎、肿瘤溶解综合征以及输注反应（参见**【注意事项】**部分）。发生频率较低的可能与本品治疗相关的不良反应包括溶血、味觉障碍/味觉失调、非典型性肺炎、脓毒症、带状疱疹、红斑、皮炎以及皮肤坏死。

上市后经验

下列不良反应是在注射用盐酸苯达莫司汀上市后报告的。由于这些不良反应是由样本量不确定的患者人群自发报告的，因此，通常情况下无法可靠估计其发生频率或确定其与研究药物暴露之间的因果关系。

•血液与淋巴系统疾病：全血细胞减少症

•心血管疾病：心房颤动、充血性心力衰竭、心肌梗死、心悸。在全球上市后经验中，

有一些充血性心力衰竭和心肌梗死致死的报告。

•全身性疾病及给药部位疾病：注射部位反应（包括静脉炎、瘙痒、刺激、疼痛、肿胀），输注部位反应（包括静脉炎、瘙痒、刺激、疼痛、肿胀）

•免疫系统疾病：过敏反应

•感染与传染：肺囊虫肺炎。

•肾脏及泌尿系统疾病：肾源性尿崩（NDI）

•呼吸、胸廓与纵隔疾病：肺炎

•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样反应）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。

应告知患者，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。

应告知患者，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。

应告知患者，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，苯达莫司汀会导致 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，苯达莫司汀会导致 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，会每周检查血细胞计数，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≥1×10^9/L，血小板计数应≥75×10^9/L。（参见**【用法用量】**）

应告知患者，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。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，建议其就医。

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）。

进行性多灶性白质脑病（PML）

苯达莫司汀治疗后曾发生进行性多灶性白质脑病（PML），包括致死性病例，主要与利妥昔单抗或奥妥珠单抗联合治疗。对于出现新的或恶化的神经、认知或行为体征或症状的患者，在鉴别诊断中应考虑PML。如果怀疑PML，暂停本品治疗并进行适当的诊断评价。对于发生PML的患者，应考虑停用或减少任何合并化疗或免疫抑制治疗。

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。第一个治疗周期后应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 级输注反应的患者，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。

应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苯达莫司汀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，使用别嘌呤醇。但是，当本品和别嘌呤醇合并给药时，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）]、大疱型疹和皮疹。苯达莫司汀单药使用、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。

肝脏毒性

已有与苯达莫司汀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治疗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，个别接受苯达莫司汀治疗的患者发生了癌前病变以及恶性疾病，其中包括骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常、急性髓细胞白血病以及支气管癌，和非黑色素瘤皮肤癌，包括基底细胞癌和鳞状细胞癌。监测患者是否发生继发性恶性肿瘤。在本品治疗期间和治疗后进行皮肤病学评价监测患者是否发生继发性恶性肿瘤。

外渗性损伤

在上市后监测中有苯达莫司汀外渗的报告，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，应确保静脉输液通路良好，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】

苯达莫司汀用于妊娠女性时可能对胎儿产生危害。在开始苯达莫司汀治疗前，应对有生育能力的女性进行妊娠试验。建议有生育能力的女性在苯达莫司汀治疗期间和末次给药后 6 个月内使用有效避孕措施。建议接受苯达莫司汀治疗的男性患者在同期和末次给药后 3 个月内采用可靠的避孕措施。如果在妊娠期间使用苯达莫司汀，或者在接受苯达莫司汀治疗时妊娠，则应当告知患者苯达莫司汀可能对胎儿造成的潜在危害。在接受烷化剂治疗的男性患者中，尤其是联用其他药物时，有精子生成障碍、无精子症和总性腺发育不全的报告。在某些情况下，缓解期患者的精子发生可能恢复，但这可能仅发生在停止强化化疗后数年。应警告提醒患者对其生殖能力的潜在风险。在怀孕动物给予单剂苯达莫司汀时，可导致动物畸形，还可诱导小鼠精子形态异常，（参见**【药理毒理】**）。

尚不清楚适应症人群的主要出生缺陷和流产的估计背景风险。所有妊娠均有出生缺陷、丢失或其他不良结局的背景风险。

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苯达莫司汀，或者在使用苯达莫司汀期间妊娠，则应将苯达莫司汀对胎儿的潜在风险告知患者。

尚不清楚苯达莫司汀是否可经乳汁分泌。由于许多药物经乳汁分泌，且苯达莫司汀可能具有导致母乳喂养胎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。建议患者在苯达莫司汀治疗期间和末次给药后至少 1 周内停止哺乳。

【儿童用药】

苯达莫司汀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，未发现有新的安全性信号。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^2。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^2 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^2。在静脉输注 120mg/m^2 60 分钟后的儿童患者中，苯达莫司汀的暴露量（AUC_{0-24} 和 C_{max}）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】

尚未进行有关苯达莫司汀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汀的半数致死量（LD_{50}）为 240mg/m^2。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^2。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。

【临床药理】

药代动力学

<u>吸收</u>

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_{max}。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_{max} 的升高将增加恶心的发生。

<u>分布</u>

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 1～50 μg/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，苯达莫司汀在人血中的全血/血药浓度比为 0.84～0.86，提示苯达莫司汀在人红细胞中自由分布。

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_{ss}）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[^{14}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^2 剂量，以 1 小时为输液时间单次静脉输注苯达莫司汀后，患者的中位半衰期（$t_{1/2}$）约为 40 分钟。M3 及 M4 的平均表观终末清除 $t_{1/2}$ 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^2 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 30～80 ml/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^2 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_{max}]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_{max}）没有显著差异。

性别的影响

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^2 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 $AUC_{0-\infty}$）与非中国人群相当。苯达莫司汀的平均血浆清除率为 392 ml/min/m^2，平均 V_{ss} 为 13.6L/m^2，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隙。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%。日本受试者接受苯达莫司汀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^2 的利妥昔单抗，随后静脉输注剂量为 90mg/m^2/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。

【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均为阳性。

生殖毒性

在动物生殖毒性试验中，妊娠小鼠和大鼠在器官发生期腹腔注射 0.6 至 1.8 倍最大推荐人体剂量（MRHD）的苯达莫司汀，可致胚胎-胎仔和/或胎鼠死亡、结构异常和生长发育改变。

小鼠在器官发生期单次腹腔注射苯达莫司汀 210mg/m^2（约为 MRHD1.8 倍），导致吸收胎增加、胎仔骨骼和内脏畸形率增加（露脑、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^2（约为 MRHD 的 0.6 倍）及以上剂量导致吸收胎增加，112.5mg/m^2（约为 MRHD 的 0.9 倍）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^2（约等于 MRHD）及以上剂量，导致胚胎和胎仔死亡，表现为吸收胎增加和活胎减少，外部畸形[尾部、头部和外部器官疝出（脐疝）]和内部畸形（肾积水和脑积水）显著增加。苯达莫司汀可诱导小鼠精子形

态异常。每周第 1 天和第 2 天尾静脉注射苯达莫司汀 120mg/m^2 或生理盐水对照，持续给药 3 周，苯达莫司汀给药组中形态异常的精子数量比生理盐水对照组约高 16%。

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^2/天（试验的最低剂量，约为 MRHD 的 0.3 倍）、75mg/m^2/天（约为 MRHD 的 0.6 倍）连续 4 天，可见腹膜肉瘤；经口给予苯达莫司汀 187.5mg/m^2/天（单剂量给药，约为 MRHD 的 1.6 倍）连续 4 天，可见乳腺癌和肺腺瘤。

【贮藏】

遮光，不超过 25℃保存。

【包装】

中性硼硅玻璃管制镀聚二甲基硅氧烷膜注射剂瓶，注射制剂用溴化丁基橡胶塞和抗生素瓶用铝塑组合盖。1 瓶/盒。

【有效期】

36 个月

【执行标准】YBH06892025

【批准文号】国药准字 H20253886

【上市许可持有人】

名称：深圳万乐药业有限公司

注册地址：深圳市坪山新区兰竹东路国家生物医药产业基地万乐药业大厦

【生产企业】

企业名称：深圳万乐药业有限公司

生产地址：深圳国家生物医药产业基地坪山新区兰竹东路万乐药业大厦

邮政编码：518118

电话号码：0755-25843999

网址：http://www.wanle.com.cn/