

核准日期：2014 年 12 月 23 日
修改日期：2015 年 01 月 19 日

西达本胺片说明书

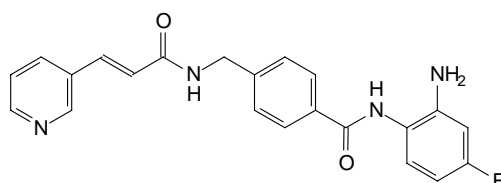
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：西达本胺片
商品名称：爱谱沙[®]（英文：Epidaza[®]）
英文名称：Chidamide Tablets
汉语拼音：Xidaben'an Pian

【成份】

本品主要成份为西达本胺。
化学名称：N-(2-氨基-4-氟苯基)-4-[N-[(E)-3-(3-吡啶)丙烯酰基]氨基甲基]苯甲酰胺
化学结构式：



分子式：C₂₂H₁₉FN₄O₂
分子量：390.42

【性状】

本品为类白色片。

【适应症】

西达本胺片适用于既往至少接受过一次全身化疗的复发或难治的外周 T 细胞淋巴瘤（PTCL）患者。该适应症是基于一项单臂临床试验的客观缓解率结果给予的有条件批准。有关本品用药后长期生存方面的获益尚未得到证实，随机对照设计的确定性临床试验正在进行中。

【规格】

5mg

【用法用量】

本品需在有经验的医生指导下使用。

用药信息

西达本胺片为口服用药，成人推荐每次服药 30 mg（6 片），每周服药两次，两次服药间隔不应少于 3 天（如周一和周四、周二和周五、周三和周六等），早餐后 30 分钟服用。若病

情未进展或未出现不能耐受的不良反应，建议持续服药。

监测和剂量调整

在使用本品前，应进行血常规检查，相关指标满足以下条件方可开始用药：中性粒细胞绝对值 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ，血小板 $\geq 75 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 $\geq 9.0 \text{ g/dL}$ 。用药期间需定期检测血常规（通常每周一次）。

在用药过程中医生应根据不良反应情况调整用药，包括暂停用药并对症处理、降低剂量或停止本品治疗。针对血液学及非血液学不良反应的剂量调整原则见下。

血液学不良反应的处理和剂量调整

3级或4级中性粒细胞减少（中性粒细胞计数 $< 1.0 \times 10^9/L$ ）时，暂停本品用药。如果出现3级中性粒细胞减少伴体温高于 38.5°C 或4级中性粒细胞减少，则应予以G-CSF等细胞因子治疗。应定期检测血常规（隔天一次或至少每周两次），待中性粒细胞绝对值恢复至 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ，并经连续两次检查确认，可继续本品治疗；如之前的不良反应为3级，恢复用药时可采用原剂量或剂量降低至20 mg/次；如之前的不良反应为4级，恢复用药时剂量应降低至20 mg/次。

3级或4级血小板减少（血小板计数 $< 50.0 \times 10^9/L$ ）时，暂停本品用药，给予白介素11或促血小板生成素（TPO）治疗；如血小板计数 $< 25.0 \times 10^9/L$ 或有出血倾向时，应考虑给予成份输血治疗。应定期检测血常规（隔天一次或至少每周两次），待血小板恢复至 $\geq 75.0 \times 10^9/L$ ，并经连续两次检查确认，可继续本品治疗；如之前的不良反应为3级，恢复用药时可采用原剂量或剂量降低至20 mg/次；如之前的不良反应为4级，恢复用药时剂量应降低至20 mg/次。

3级或4级贫血（血红蛋白降低至 $< 8.0 \text{ g/dL}$ ）：暂停本品用药，使用红细胞生成素（EPO）治疗；当血红蛋白 $< 5.0 \text{ g/dL}$ 时，应给予成份输血。应定期检测血常规（隔天一次或至少每周两次），待血红蛋白恢复至 $\geq 9.0 \text{ g/dL}$ ，并经连续两次检查确认，可继续本品治疗；如之前的不良反应为3级，恢复用药时可采用原剂量或剂量降低至20 mg/次；如之前的不良反应为4级，恢复用药时剂量应降低至20 mg/次。

针对以上血液学不良反应进行处理和剂量降低后，如果再次出现4级血液学不良反应或3级中性粒细胞减少伴体温高于 38.5°C ，应停止本品治疗。

非血液学不良反应的处理和剂量调整

如果出现3级非血液学不良反应，应暂停用药并给予对症治疗。医生应根据具体不良反应情况，定期进行相关项目的检查和监测，待不良反应缓解至 ≤ 1 级时可恢复西达本胺用药，但剂量应降低至20 mg/次。如降低剂量后再次发生 ≥ 3 级不良反应，应停止西达本胺治疗。

用药过程中如果出现4级非血液学不良反应，应停止本品治疗。

特殊人群

尚缺乏肝功能损伤和肾功能损伤人群的用药信息。

【不良反应】

西达本胺片单药在PTCL患者中的安全性数据，主要来源于一项关键性、单臂、开放、II期临床试验（ $n=83$ ）和一项探索性、单臂、开放、II期临床试验（ $n=19$ ）。在PTCL关键性II期临床试验中，患者采用每周服药两次、每次30 mg的给药方式，平均治疗时间为4.4月（范围： < 1 月~37.4+月），治疗时间 ≥ 6 个月的患者有16例（19.3%），治疗时间超过1年的患者有8例（9.6%）。在PTCL探索性II期临床试验中，两组患者分别接受30 mg/次和50 mg/次的治疗，两组患者均每周服药两次，连续服药两周后停药休息一周。该试验所有患者的平均治疗时间为7.6月（范围： < 1 月~52.1+月），治疗时间 ≥ 6 个月的患者有3例（15.8%），

治疗时间超过 1 年的患者有 2 例（10.5%）。

常见不良反应

临床试验中观察到的常见不良反应有：血液学不良反应，包括血小板计数减少、白细胞或中性粒细胞计数减少、血红蛋白降低；全身不良反应，包括乏力、发热；胃肠道不良反应，包括腹泻、恶心和呕吐；代谢及营养系统不良反应，包括食欲下降、低钾血症和低钙血症；以及其他不良反应，包括头晕、皮疹等。

表 1 列出了西达本胺片 PTCL 探索性和关键性 II 期临床试验中的发生率≥1%的不良事件（未考虑与药物的因果关系）。

表 1 西达本胺片 PTCL II 期临床试验不良事件的发生情况（发生率 ≥ 1%）

不良事件	关键性试验 (N=83)		探索性试验 (N=19)	
	所有级别 例(%)	3/4 级* 例(%)	所有级别 例(%)	3/4 级* 例(%)
实验室检查				
血液学				
血小板计数减少	42 (50.6)	18 (21.7)	9 (47.4)	6 (31.6)
白细胞计数减少	33 (39.8)	11 (13.3)	5 (26.3)	2 (10.5)
中性粒细胞计数减少	18 (21.7)	9 (10.8)	1 (5.3)	1 (5.3)
血红蛋白浓度降低	7 (8.4)	4 (4.8)	2 (10.5)	1 (5.3)
红细胞计数减少	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白细胞计数增加	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
淋巴细胞百分比降低	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血生化				
γ-谷氨酰转移酶升高	7 (8.4)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
丙氨酸氨基转移酶升高	6 (7.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血肌酸磷酸激酶升高	5 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	4 (4.8)	1 (1.2)	1 (5.3)	0 (0.0)
血肌酸磷酸激酶 MB 降低	4 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血钾降低	2 (2.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血钙降低	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血胆红素升高	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血肌酐升高	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血肌红蛋白升高	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血磷降低	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心电图				
QTc 间期延长	11 (13.3)	1 (1.2)	2 (10.5)	0 (0.0)
尿分析				
尿蛋白	4 (4.8)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
尿葡萄糖	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)

尿胆原	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫				
血免疫球蛋白 G 降低	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血免疫球蛋白 G 升高	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性状况				
乏力	8 (9.6)	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)
发热	7 (8.4)	0 (0.0)	4 (21.1)	0 (0.0)
疲乏	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外周水肿	2 (2.4)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.3)
软组织炎症	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃肠道系统疾病				
腹泻	7 (8.4)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
恶心	7 (8.4)	0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)
呕吐	4 (4.8)	1 (1.2)	1 (5.3)	0 (0.0)
口腔溃疡	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
牙疼	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
口咽疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
代谢及营养性疾病				
食欲下降	7 (8.4)	2 (2.4)	1 (5.3)	0 (0.0)
低钾血症	5 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低钙血症	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低蛋白血症	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心脏疾病				
心包积液	6 (7.2)	0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)
感染及传染性疾病				
肺部感染	5 (6.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
上呼吸道感染	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻窦炎	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性鼻窦炎	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸道感染	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
坏疽	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮肤及皮下组织疾病				
皮疹	4 (4.8)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
过敏性皮炎	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

瘙痒	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神经系统疾病				
头晕	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嗜睡	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
头痛	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
感觉减退	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸道、胸及纵膈疾病				
憋闷感	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸急促	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
咳痰	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
上气道梗阻	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肌肉骨骼及结缔组织疾病				
背痛	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
关节痛	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肌痛	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
颈痛	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肢体疼痛	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
淋巴系统疾病				
淋巴结病	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
淋巴结疼痛	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肾脏及泌尿系统疾病				
肾功能不全	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
精神疾病				
认知障碍	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管疾病				
静脉血栓	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

*按美国国家癌症研究所（NCI）CTC-AE V3.0 标准分级。

严重不良事件

在西达本胺片关键性 II 期临床试验的 83 例患者中，有 7 例患者（8.4%）发生 8 件严重不良事件（SAE），其中各有 1 例患者分别发生白细胞计数增加、心源性猝死、血小板计数减少、乳酸酸中毒、肠穿孔、右脚趾坏疽，其中 3 例（心源性猝死、乳酸酸中毒、肠穿孔）导致死亡结局（见【注意事项】）。1 例患者先后发生左肺肺炎、右侧腋窝淋巴结肿大。在探索性 II 期临床试验的 19 例患者中，1 例（5.3%）患者同时发生了血小板计数减少和发热。

导致停药的不良事件

在西达本胺片关键性 II 期临床试验的 83 例患者中，有 14 例（16.9%）患者因不良事件

导致停用西达本胺片。停药原因包括血小板计数减少 3 例 (3.6%)，白细胞计数减少、肝功能异常各 2 例 (2.4%)，食欲下降、肠穿孔、咳嗽咳痰、肺部感染及肾功能不全、乳酸酸中毒、嗜睡、白细胞计数增加各 1 例 (1.2%)。在探索性 II 期临床试验的 19 例患者中，有 3 例 (15.8%) 患者因不良事件导致停用西达本胺片，其中有 2 例患者是因 2 件不良事件同时发生而停药。停药原因包括血小板计数减少 2 例 (10.5%)，白细胞计数减少、尿蛋白阳性和右下肢水肿各 1 例 (5.3%)。

导致剂量调整的不良事件

在西达本胺片关键性 II 期临床试验的 83 例患者中，有 6 例 (7.2%) 患者因不良事件对剂量进行了调整，分别为：3 级血小板计数减少 3 例 (3.6%)，3 级白细胞计数减少 2 例 (2.4%)，2 级乏力、2 级食欲下降、4 级白细胞计数减少、4 级中性粒细胞计数减少和 4 级血小板计数减少各 1 例 (1.2%)。其中 1 例患者将剂量调整至 25mg，服药三次后又升高至 30 mg，另外 5 例患者均调整剂量至 20 mg，并一直维持该剂量至结束试验。

【禁忌】

对西达本胺或其任何成份过敏患者、妊娠期女性患者、严重心功能不全患者【纽约心脏病学会 (NYHA) 心功能不全分级 IV 级】，禁用本品。

【注意事项】

一般注意事项

血液学不良反应

服用西达本胺片治疗时，可能会出现血小板计数减少、白细胞计数减少、血红蛋白浓度降低等血液学不良反应。在西达本胺片单药治疗 PTCL 的探索性和关键性 II 期临床试验中 (n=102)，51 例 (50.0%) 患者发生血小板计数减少，38 例 (37.3%) 患者发生白细胞计数减少，19 例患者 (18.6%) 发生中性粒细胞计数减少，9 例 (8.8%) 患者发生血红蛋白浓度降低。其中≥3 级的血小板计数减少、白细胞计数减少、中性粒细胞计数减少和血红蛋白浓度降低分别为 24 例 (23.5%)、13 例 (12.7%)、10 例 (9.8%) 和 5 例 (4.9%) (详见【不良反应】表 1)。

大约 75% 的首次血液学不良反应出现在服药后的六周内。在服药过程中，建议每周进行一次血常规检查。

当出现≥3 级血液学不良反应时，应进行对症处理和暂停用药，至少隔天进行一次血常规检查，待相关血液学不良反应缓解至用药条件后可以恢复用药 (详见【用法用量】血液学不良反应的处理和剂量调整)。

肝功能异常

在西达本胺片单药治疗 PTCL 的探索性和关键性 II 期临床试验中 (n=102)，观察到有部分患者出现肝功能检测指标异常，包括 7 例 (6.9%) γ -谷氨酰转氨酶 (γ -GGT) 升高、6 例 (5.9%) 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高、5 例 (4.9%) 天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 升高、1 例 (1.0%) 胆红素升高。这些异常多为 1~2 级，3 级异常的情况为 γ -GGT 升高 2 例 (2.0%)、ALT 升高与 AST 升高各 1 例 (1.0%)。

在服用本品前，如果 γ -GGT、ALT 或 AST > 正常上限 2.5 倍，建议暂缓用药，待相关指标降至正常值时再进行首次药物服用。在用药过程中应至少每三周检测一次肝功能相关指标，如果出现≥3 级肝功能指标异常，需暂停用药，进行对症治疗，增加肝功能指标检查频率，直至不良反应缓解至≤1 级或用药前水平，恢复用药时应减量使用 (详见【用法用量】非血液学不良反应的处理和剂量调整)。

目前尚未针对肝功能损伤人群进行研究。中/重度肝功能损伤患者应谨慎服用。

肾功能异常

在西达本胺片单药治疗 PTCL 的探索性和关键性 II 期临床试验中 (n=102)，观察到有部分患者出现 1 或 2 级肾功能检测指标异常，包括 5 例 (4.9%) 蛋白尿、2 例 (2.0%) 尿糖阳性、1 例 (1.0%) 血肌酐升高，均在 1~2 周内好转。

建议在用药过程中应至少每三周检测一次肾功能指标，如果某一项肾功能检测指标出现 ≥ 3 级异常情况，应暂停用药，进行对症处理，增加相关肾功指标检查频率，直至不良反应缓解至 ≤ 1 级或用药前水平，恢复用药时应减量使用（详见【用法用量】非血液学不良反应的处理和剂量调整）。

目前尚未针对肾功能损伤人群进行研究。中/重度肾功能损伤患者应谨慎服用。

特别注意事项

心源性猝死

在 PTCL 关键性 II 期临床试验中，1 例经多程放疗和化疗治疗后复发的 NK/T 鼻型患者，在服药前出现高热、双手臂肿胀并逐渐加重，服用本品三次后仍持续高热且双臂肿胀疼痛加重，突发呼吸急促并加重，5 小时后呼吸心跳骤停，分析认为心源性猝死可能性大。由于缺乏相关检查数据，尚无法确定死亡与服用本品的关系。在本品用药过程中，应定期进行心脏安全性相关指标监测，包括但不限于心电图和心脏超声检查等。

QTc 间期延长

在西达本胺片单药治疗 PTCL 的探索性和关键性 II 期临床试验中 (n=102)，观察到 13 例 (12.7%) 患者出现 QTc 间期延长的现象，其中 12 例 (11.8%) 为 1~2 级，1 例 (1.0%) 为 3 级。这些 QTc 延长多为偶发，不伴有临床症状，大多数 QTc 异常患者在结束西达本胺治疗时可恢复到正常值范围。与本品作用机制相似的药物已有导致严重 QTc 间期延长的报道，建议在首次服用本品前，如果血钾、血钙或血镁检查指标异常，则应在相关指标恢复至正常后方可用药。在本品用药过程中，建议每 3 周进行一次心电图和电解质检查。如出现 QTc > 500 ms，应暂停用药，增加心电图检查频率，待异常缓解或排除后，恢复用药应减量（详见【用法用量】非血液学不良反应的处理和剂量调整）。对于有 QTc 间期延长病史、先天性 QT 延长综合征患者、正在服用抗心律失常药物或其它可能延长 QTc 药物的患者，应慎用本品，或咨询心脏专科医生的意见后用药。

心包积液

在 PTCL 关键性 II 期临床试验和探索性 II 期临床试验共计 102 例患者中，共观察到 8 例 (7.8%) 患者出现少量或极少量心包积液，不伴有临床症状。与本品作用机制相似的药物已有导致严重心包积液的报道，建议在本品用药过程中，每 6 周进行一次心脏超声检查以便对心包积液情况进行监测。如出现较严重的异常，应暂停用药，增加心脏超声检查频率，待异常缓解或排除，并咨询心脏专科医生的意见后用药。恢复用药应进行减量处理（详见【用法用量】非血液学不良反应的处理和剂量调整）。

感染

在西达本胺片单药治疗 PTCL 的探索性和关键性 II 期临床试验中 (n=102)，有 14 例 (13.7%) 患者出现感染相关的不良事件，其中 1 例患者肺部感染为 3 级。在本品用药过程中，应注意是否出现发热或呼吸道、泌尿道、皮肤等各系统感染症状，如有症状应尽快进行相应检查和对症治疗。

血栓

在西达本胺片单药治疗 PTCL 的探索性和关键性 II 期临床试验中 (n=102)，有 1 例患者发生 1 级静脉血栓不良事件。目前尚不明确静脉血栓与服用本品的关系。与本品作用机制相似的药物已有导致血栓栓塞事件的报道，建议在本品用药过程中，注意血栓发生的可能。如出现血栓相关症状或体征，应及时诊断和治疗，医生可根据综合情况，做出继续服用或停

用本品的决定。对于有活动性出血、咳血、咯血或新发血栓性疾病的患者，应避免使用本品。在本品治疗期间避免同时使用对凝血功能有影响的药物。

男性生殖影响

动物试验结果显示，西达本胺可导致雄性大鼠精子密度降低，提示本品可能会对男性生殖能力产生一定影响。男性患者在接受本药治疗期间及治疗后 3 个月内，应避免生育计划。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

尚未进行西达本胺片用于妊娠妇女的研究。大鼠生殖毒性试验结果显示，在约相当于 2 倍的人体给药剂量下，西达本胺对怀孕雌鼠具有一定的母体毒性，并可导致胎仔发育迟缓，内脏及骨骼变异率升高，死胎数、着床后丢失率升高及胎仔外观畸形，提示西达本胺对动物胚胎的发育存在毒性作用。

妊娠期间禁止服用西达本胺片。如果患者在妊娠期间服用了本品，或者在用药期间怀孕，应告知患者本品对胎儿的潜在风险。应劝告育龄妇女在接受西达本胺片治疗期间避免怀孕。

哺乳期妇女

本品是否经人乳汁分泌尚不确定。建议哺乳期妇女在接受本品治疗时停止哺乳。

【儿童用药】

目前尚未在 18 岁以下患者中进行西达本胺片的有效性和安全性研究，故不推荐使用。

【老年用药】

对 33 例 T 细胞淋巴瘤患者的药代动力学研究结果显示，本品在老年患者（≥65 岁）中有药物达峰时间缩短、消除半衰期延长、吸收峰浓度和暴露量增加的趋势，但无统计学上的差异。群体药代动力学分析提示，年龄对西达本胺的药代行为无显著性影响。医生可根据老年患者的综合情况，指导患者用药或进行剂量调整。

【药物相互作用】

目前西达本胺尚未进行正式人体药物相互作用研究。

体外研究显示西达本胺对人肝微粒体 CYP450 酶各主要亚型均无明显的直接抑制作用。对 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 的直接抑制作用 IC₅₀ 值均大于 30 μM，对 CYP2C8, CYP2D6, CYP3A4（睾酮作为底物）和 CYP3A4（咪达唑仑作为底物）的直接抑制作用 IC₅₀ 值分别为 4.33, 14.9, 6.27 和 2.8 μM，高于本品临床推荐剂量下的稳态峰浓度（0.14 μM）。

体外采用人肝细胞进行 CYP450 酶诱导试验结果显示，在 0.1 μM 浓度下，西达本胺对肝细胞 CYP3A4 和 CYP1A2 均无诱导作用。在 0.5 和 3 μM 浓度下，对 CYP1A2 的诱导作用分别约为阳性对照的 30.2-41.7%和 67.74-84.9%，对 CYP3A4 无影响。

在本品联合紫杉醇和卡铂以非小细胞肺癌为适应症的 Ib 期临床研究中观察到，西达本胺对紫杉醇（CYP3A4 的底物）的体内药代动力学参数无明显影响，紫杉醇或卡铂对西达本胺的体内动力学参数也无明显影响。

【药物过量】

目前尚不清楚过量服用西达本胺可能产生的症状，也没有针对过量服用西达本胺的特异治疗方法。如果过量服用西达本胺，应由专业医生进行包括洗胃等的对症治疗和支持治疗。

【临床试验】

共开展了两项西达本胺片单药治疗复发或难治性 PTCL 的临床试验，包括一项探索性、单臂、开放、多中心、II 期试验和一项关键性、单臂、开放、多中心、II 期试验。

在探索性 II 期临床试验中，共入组了 19 例 PTCL 患者，分为两组，其中一组患者 (N=9) 每次服药 30 mg，另一组患者 (N=10) 每次服药 50 mg。两组患者均接受每周服药两次、服药两周后停药一周的给药方案，直至病情进展或者出现不能耐受的不良反应为止。试验的主要疗效指标为客观缓解率 (ORR)。缓解包括完全缓解 (CR)、未确定的完全缓解 (CRu) 和部分缓解 (PR)。采用 NCCN 2008 版推荐的国际工作组制定的非霍奇金淋巴瘤疗效评定标准 (International Workshop Response Criteria for Non-Hodgkin's lymphoma, IWC) 进行疗效评价，每 6 周一次，以研究者评价结果为准。

在关键性 II 期临床试验中，共入组了 83 例 PTCL 患者，全部接受每次 30 mg、每周两次的西达本胺片单药治疗，直至病情进展或者出现不能耐受的不良反应为止。在入组的患者中，有 79 例的病理诊断符合入选标准，进行疗效评价。试验的主要疗效指标为 ORR。缓解包括 CR、CRu 和 PR。疗效评价每 6 周进行一次，主要依据 IWC 标准对淋巴结及器官病灶进行评价。同时增加了皮肤病灶评价，选择 6 个最大皮肤病灶，按最大垂直径乘积之和 (SPD) 进行评估，最终结合淋巴结及器官病灶和皮肤病灶进行综合评价。主要疗效指标 ORR 分别进行研究者评价和独立专家委员会评价，以独立审核结果为准。

表 2 和表 3 分别列出了 PTCL 探索性 II 期试验和关键性 II 期试验的基线特征以及主要疗效结果。

表 2 PTCL II 期临床试验患者基线特征

项目	探索性 II 期试验		关键性 II 期试验 (N=79)
	30mg (N=9)	50mg (N=10)	
性别, n (%)			
男	6 (66.7)	8 (80.0)	53 (67.1)
女	3 (33.3)	2 (20.0)	26 (32.9)
年龄 (岁)			
中位数 (范围)	53 (38-77)	52 (29-71)	53 (20-77)
ECOG 评分, n (%)			
0	8 (88.9)	3 (30.0)	28 (35.4)
1	1 (11.1)	7 (70.0)	50 (63.3)
2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
距首次疾病确诊时间 (年)			
中位数 (范围)	1.5 (0.2-8.1)	1.1 (0.2-2.5)	1.1 (0.1-9.1)
PTCL 亚型, n (%)			
PTCL-非特指型	9 (100.0)	10 (100.0)	23 (29.1)
NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (20.3)
间变性大细胞淋巴瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (20.3)
血管免疫母 T 细胞淋巴瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (11.4)
其它	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (19.0)
既往化疗方案数 (个)			
中位数 (范围)	3 (2-5)	2 (1-6)	3 (1-9)

表3 PTCL II期临床试验疗效结果

项目	探索性 II 期试验		关键性 II 期试验	
	30mg (N=9)	50mg (N=10)	研究者 (N=79)	独立审核 (N=79)
缓解率, n (%)				
CR	1 (11.1)	1 (10.0)	8 (10.1)	7 (8.9)
CRu	0 (0.0)	1 (10.0)	3 (3.8)	4 (5.1)
PR	0 (0.0)	1 (10.0)	12 (15.2)	11 (13.9)
ORR (CR+CRu+PR)	1 (11.1)	3 (30.0)	23 (29.1)	22 (27.8)
95%置信区间	0.3-48.2	6.7-65.2	19.4-40.4	18.3-39.0
缓解持续时间 (月)				
中位数	58.7	14.5	9.9	
范围	(58.7+) [#]	(8.5-57.4+) [#]	(1.1+-40.8+) [#]	*
95%置信区间	/	4.9-24.1	3.7 - 16.1	

注：#：“+”表示数据为删失数据，即统计时尚未达到终点事件（统计数据截止至 2014 年 6 月）。

*：指标未经独立审核。

本品是按照有条件批准程序获准注册上市，这意味着生产企业后续需提供进一步的临床研究数据，包括长期生存获益的证据以及与标准化疗比较的随机对照研究结果。国家食品药品监督管理总局将每年对更新的研究信息进行评价，并将必要的更新信息纳入说明书中。

【药理毒理】

药理毒理

药理作用

本品为苯酰胺类组蛋白去乙酰化酶（Histone Deacetylase, HDAC）亚型选择性抑制剂，主要针对第 I 类 HDAC 中的 1、2、3 亚型和第 IIb 类的 10 亚型，具有对肿瘤异常表观遗传功能的调控作用。西达本胺通过抑制相关 HDAC 亚型以增加染色质组蛋白的乙酰化水平来引发染色质重塑，并由此产生针对多条信号传递通路基因表达的改变（即表观遗传改变），进而抑制肿瘤细胞周期、诱导肿瘤细胞凋亡，同时对机体细胞免疫具有整体调节活性，诱导和增强自然杀伤细胞（NK）和抗原特异性细胞毒 T 细胞（CTL）介导的肿瘤杀伤作用。西达本胺还通过表观遗传调控机制，具有诱导肿瘤干细胞分化、逆转肿瘤细胞的上皮间充质表型转化（EMT）等功能，进而在恢复耐药肿瘤细胞对药物的敏感性和抑制肿瘤转移、复发等方面发挥潜在作用。

毒理研究

一般毒性：西达本胺单次给药毒性试验研究结果显示，小鼠经口给药的最大耐受剂量（MTD）大于 5 g/kg，犬单次经口给药的最高非致死剂量为 0.25 g/kg。

SD 大鼠经口给予西达本胺（1.5、4.5、13.5 mg/kg）6 个月（4 个给药周期，恢复期 4 周），Beagle 犬经口给予西达本胺（0.5、1.5、4.5 mg/kg）6 个月（4 个给药周期，恢复期 4 周），至少在一种动物种属出现了胃肠道反应、白细胞系数量降低、眼白内障似病理改变、心电图 ST 段延长、血糖水平升高及肝细胞糖原储积减少等毒性反应。在中、高剂量给药（即高于人体实际的药物暴露量）的动物中，还出现红细胞系降低、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高、脾及胸腺萎缩、心肌灶性坏死及炎细胞浸润、胃肠道淤血与出血、睾丸精原细胞及卵巢卵母细胞的发育与成熟过程受损、慢性前列腺炎、膀胱浆膜层慢性炎细胞浸润及间质性肾

炎等毒性反应。在停药一个月后，除大鼠间质性肾炎外，以上所有异常改变均可以得到恢复。在比格犬中的无明显毒性作用剂量（NOAEL）为 0.5 mg/kg，相当于 70 kg 重的人体每次服用 20 mg 的剂量。大鼠试验未获得 NOAEL。

遗传毒性：西达本胺在微生物回复突变试验、哺乳动物培养细胞染色体畸变试验和啮齿类动物微核试验中，未显示遗传毒性作用。

生殖毒性：一般生殖毒性研究表明，大鼠经口给予西达本胺，可导致雄鼠精子密度降低，其它生殖关联指标未见明显异常；西达本胺对雌鼠的体重、摄食量、妊娠率、胎盘子宫重、黄体数、着床腺数、活胎数、死胎数、吸收胎数、着床前死亡率及着床后死亡率等各项生殖关联指标均未见明显异常。大鼠受孕 6 天后的 II 段生殖毒性研究结果显示，4.5、13.5 mg/kg 组有母体毒性，表现为孕鼠体重及摄食量降低，13.5 mg/kg 组可见胚胎胎仔毒性，表现为发育迟缓，内脏及骨骼变异率升高，且个别动物见死胎数、着床后丢失率升高及胎仔外观畸形。1.5 mg/kg 组不会对孕鼠、胚胎及胎仔发育有影响，为 NOAEL 水平，该剂量约为人体剂量每次剂量（30 mg）的 1/2，提示本品在肿瘤患者长期用药对可能受孕人群有毒性风险。

致癌性：目前尚未开展致癌性试验。

【药代动力学】

吸收

在 33 例 T 细胞淋巴瘤患者中对西达本胺的药代动力学特征进行了研究分析。单次餐后口服 30 mg 西达本胺片后，体内达峰时间（ T_{max} ）平均约为 4 小时，血浆药物峰浓度（ C_{max} ）平均约为 60 ng/mL，药时曲线下面积（ AUC_{0-t} ）平均约为 660 ng×h/mL，终末消除半衰期（ $t_{1/2,z}$ ）平均约为 17 小时。表 4 显示了 33 例患者餐后单次口服西达本胺片 30 mg 后的平均药代动力学参数情况。

表 4 西达本胺片单次餐后服药的药代动力学参数

	T_{max} h	C_{max} ng/mL	AUC_{0-t} ng×h/mL	$AUC_{0-\infty}$ ng×h/mL	MRT_{0-t} h	$t_{1/2,z}$ h	Vd/F L	CL/F L/h
平均值	3.9	59.6	658.5	765.8	14.9	16.7	1210.0	53.0
标准差	3.5	47.0	383.9	435.1	5.4	8.4	832.1	39.9

在 19 例 T 细胞淋巴瘤患者中，对连续多次口服 30 mg 西达本胺片的药代动力学行为进行了研究评价。与单次服药相比，第 8 次服药后的 AUC_{0-t} 值平均升高 1.8 倍，两者差异具有统计学意义（ $p < 0.01$ ）。连续多次服药后本品在体内暴露量的增加与药物疗效和/或安全性的关系，目前尚不明确。

在 21 例晚期实体瘤和淋巴瘤患者中对不同剂量西达本胺片口服的药代动力学特征进行了研究分析。患者单次餐后口服 25、32.5 和 50 mg（剂量比 1: 1.3: 2）西达本胺片后， AUC_{0-t} 值分别为 809±390，828±509 和 1120±438 ng×h/mL（1: 1.0: 1.4），提示西达本胺片的体内暴露量随服药剂量的增加呈现非等比增加关系，可能具有剂量饱和趋势。

未进行西达本胺片的绝对生物利用度研究。

对 7 例 T 细胞淋巴瘤患者进行了食物影响的药代动力学研究。结果显示，进食标准餐（麦当劳早餐全餐一份，含 2 块麦松饼、1 块脆薯饼、1 块猪柳和 1 份炒鸡蛋，总热量约 600 千卡）30 分钟后口服 30 mg 西达本胺片，其平均血浆暴露量高于空腹服用相同剂量患者的 2.3 倍。临床试验中观察到，餐后服用本品可能有助于缓解部分患者因药物对胃肠道刺激所引起的潜在不适症状。推荐餐后 30 分钟服用本品。

研究中观察到，西达本胺片的药代动力学参数在不同患者中存在着一定差异。随着患者年龄的增加，具有药物在体内达峰时间缩短、吸收峰浓度提高的趋势；在相同服药剂量下，

男性患者的平均药物暴露量（单位 AUC_{last} 值）约为女性患者的 80%。目前尚不明确造成这些差异的原因及其与疗效和安全性的关系，建议医生在治疗中结合疗效和安全性的评价，考虑到本品药代动力学的潜在个体差异，指导患者用药。

分布

本品在人体内具有较大的表观分布容积（Vd/F），提示药物在体内具有较为广泛的分布。体外研究结果表明，在 20~150 ng/mL 浓度范围，西达本胺与人血浆蛋白结合率为 89.1~99.3%。

代谢和清除

应用核磁共振（ ^{19}F NMR）和液质联用（LC-MS/MS）分析方法，对 4 例 T 细胞淋巴瘤患者口服西达本胺片后的体内生物转化和物质平衡进行了研究。

不同患者单次口服 30 mg 西达本胺片后的药物排出量及排出途径相似，服药后 168 小时（7 天）尿液和粪便中西达本胺的总排泄量占服药量的 $80.2\% \pm 9.5\%$ ，绝大部分的排出集中于前 72 小时。药物吸收后大部分经过肾脏由尿液排出体外，占总服药量的 $67.6\% \pm 12.7\%$ ，粪便排出占总服药量的 $12.6\% \pm 7.7\%$ 。西达本胺原形药的排出占总服药量的 $37.6\% \pm 9.2\%$ ，约占尿液排泄量的 39.4%；粪便中绝大部分为原形药，约占粪便总排出量的 86.9%。

西达本胺在人体尿液和粪便中除原形药外，共发现 5 个主要代谢产物，代谢途径主要有两种，分别为不同位置的单氧化和酰胺键水解。

特殊人群

肝功能损害患者

目前尚无西达本胺对肝功能损害患者的临床试验数据。动物研究和人体外研究显示，肝脏是西达本胺清除的主要途径之一。群体药代动力学研究分析结果显示，轻度肝功能损害不会显著影响西达本胺片的体内药物动力学行为。目前尚缺乏西达本胺对中、重度肝功能损害患者药代动力学影响的评估，建议相关患者谨慎服用本品。

肾功能损害患者

目前尚无西达本胺对肾功能损害患者的临床试验数据。群体药物动力学研究分析结果显示，与肾功能指标正常患者相比，西达本胺在肾功能指标轻度异常患者中无显著性差异，目前尚缺乏西达本胺对中、重度肾功能损害患者药代动力学影响的评估，建议相关患者谨慎服用本品。

【贮藏】

遮光，密封，25℃ 以下保存。

【包装】

双铝泡罩包装，12 片/板；1 板/盒、2 板/盒。

【有效期】

18 个月。

【执行标准】

YBH04382014

【批准文号】

国药准字 H20140129

【生产企业】

企业名称：深圳微芯生物科技有限责任公司
生产地址：深圳市坪山新区锦绣东路 21 号
邮政编码：518122
电话号码：0755-84533320
传真号码：0755-84533306
免费咨询电话：4000290392
网址：<http://www.epidaza.com>