

# 爱谱沙®风险管理项目 (RMP)

医学事务部  
深圳微芯生物科技有限责任公司

全新治疗机会始于爱谱沙®

- 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，随机对照设计的确证性临床试验正在进行中。

- 用药信息

- 西达本胺片为口服用药，成人每次服药30mg（5mg/片×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。
- 若病情没有进展或没有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，相关指标应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 $\geq 9.0g/dL$ 。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。

# 需特殊关注的不良事件概述

- 血液学不良反应
- 对心脏的影响
- 感染
- 血栓
- 男性生殖影响

# 注意事项（血液学不良反应）

- 注意事项

- 服用西达本胺片治疗时，可能会出现血小板减少、白细胞减少、血红蛋白降低等血液学不良反应。
- 大约75%的首次血液学不良反应出现在服药后的六周内

- 治疗建议

- 在使用本品前，应进行血常规检查，相关指标应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 $\geq 90g/L$ 。
- 在服药过程中，建议每周进行一次血常规检查。
- 当出现 $\geq 3$ 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【血液学不良反应的处理和剂量调整】）。



# 血液学不良反应的处理和剂量调整

不良反应	治疗建议
3级或4级中性粒细胞减少（中性粒细胞计数 $<1.0 \times 10^9/L$ ）：	<ul style="list-style-type: none"><li>• 暂停本品用药。</li><li>• 如果出现3级中性粒细胞减少伴体温高于<math>38.5^{\circ}C</math>或4级中性粒细胞减少，则应予以G-CSF等细胞因子治疗。</li><li>• 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<math>\geq 1.5 \times 10^9/L</math>，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。</li></ul>
3级或4级血小板减少（血小板计数 $<50.0 \times 10^9/L$ ）：	<ul style="list-style-type: none"><li>• 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<math>&lt;25.0 \times 10^9/L</math>或有出血倾向时，应考虑给予成份输血治疗。</li><li>• 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<math>\geq 75.0 \times 10^9/L</math>，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。</li></ul>
3级或4级贫血（血红蛋白降低至 $<8.0 g/dL$ ）：	<ul style="list-style-type: none"><li>• 暂停本品用药，使用红细胞生成素（EPO）治疗；当血红蛋白<math>&lt;5.0 g/dL</math>时，应给予成份输血。</li><li>• 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<math>\geq 9.0 g/dL</math>，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。</li></ul>

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 $38.5^{\circ}C$ ，应停止本品治疗。

- 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 $\leq 1$ 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 $\geq 3$ 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。

## • 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

- 在临床试验中观察到有患者QTc间期延长的现象，主要为1~2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有导致严重QTc间期延长的报道，因此建议，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。

## • 心包积液

- 在临床试验观察到少数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有导致严重心包积液的报道，因此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。



# 处理原则（对心脏的影响）

- 预防：
  - 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者其它可能延长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。
- 密切监测：
  - 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。
  - 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。
- 问题处理：
  - 如出现 $QTc > 500 \text{ ms}$ ，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【非血液学不良反应的处理和剂量调整】）
  - 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【非血液学不良反应的处理和剂量调整】）。

## 注意事项（感染）

- 在西达本胺片单临床试验中有少数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。
- 临床观察和问题处理：
  - 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 and 对症治疗。

- 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。
- 静脉血栓栓塞（CTE）包括深静脉栓塞与肺栓塞，是肿瘤患者的常见并发症与重要死因，肿瘤患者比非肿瘤患者发生VTE的风险高4-7倍。
- 预防：
  - 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。
- 临床观察和问题处理：
  - 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。

## 注意事项（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
- 儿童用药
- 老年用药
- 肝功能损伤患者
- 肾功能损伤患者



- 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（ $\geq 65$ 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。

- 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。

- 在接受爱谱沙治疗的患者中报告严重不良事件发生是很重要的，即使您不认为有因果关系。如果患者或患者的配偶发生妊娠事件，应在获知24小时内报告给我们。您提供的信息将可能指导临床治疗和安全监测策略。
- 报告不侵犯患者的隐私。
- 您可以报告给微芯生物或直接向CFDA报告：
  - 1、400-029-0392
  - 2、<http://www.adr.gov.cn>

- 更多更详尽的信息请阅读爱谱沙的说明书。
- 为了使您和患者更加清楚使用爱谱沙过程中的已知和潜在风险，我们还制定了《患者用药指南》，建议在患者在第一次使用本品、或指南内容有修订时提供给患者或其家属。
- 如果需要《爱谱沙®患者用药指南》，您可以：
  - 1、通过免费电话从微芯生物获得：400-029-0392
  - 2、从产品网站浏览或打印：<http://www.epidaza.com>



如需了解更多信息：

请致电400-029-0392

或访问<http://www.epidaza.com>