核准日期：2008年09月28日

修改日期：2010年05月21日

2010年06月21日

2011年01月05日

2012年02月21日

2012年06月29日

2013年05月02日

2013年10月22日

2013年12月25日

2014年01月21日

2014年03月13日

2014年07月29日

2014年10月08日

2016年01月06日

2018年05月08日

2018年12月25日

xxxx年xx月xx日

注射用地西他滨说明书

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：注射用地西他滨

商品名称：达珂

英文名称：Decitabine for Injection

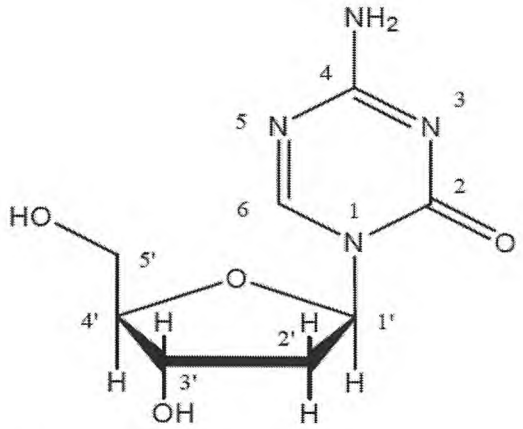
汉语拼音：Zhusheyong Dixitabin

【成份】

活性成份：地西他滨（5-氮杂-2'-脱氧胞苷酸）

化学名称：4-氨基-1-（2-脱氧-β-D-赤式-呋喃核糖）-1，3，5-三嗪-2（1*H*）-酮

化学结构式：



分子式：$C_8H_{12}N_4O_4$

分子量：228.21

辅料：磷酸钾（磷酸二氢钾）、氢氧化钠

【性状】

本品为无菌、冻干白色粉末和疏松块状物。

【适应症】

本品适用于 IPSS 评分系统为中危-1、中危-2 和高危的初治、复治骨髓增生异常综合征（MDS）患者，包括原发性和继发性的 MDS，按照 FAB 分型所有的亚型：难治性贫血，难治性贫血伴环形铁粒幼细胞增多，难治性贫血伴原始细胞增多，难治性贫血伴原始细胞增多-转化型，慢性粒-单核细胞白血病。

【规格】

50mg

【用法用量】

本品治疗期间须进行全血和血小板计数以监测临床缓解和毒性，至少应保证在每个给药周期前进行监测。在开始治疗前还应检测肝脏生化和血清肌酐。必须在具有化疗药物使用经验的医生的监督下使用本品。

对于 MDS 治疗，推荐两种给药方案：3 天或 5 天给药方案。无论哪种方案，推荐至少治疗 4 个周期。但通常给予 4 个周期以上的治疗后才见疗效。如果患者能持续获益或表现出疾病稳定，即无明显的疾病进展，则可以持续用药。

4个治疗周期后，如果患者的血液学指标（如血小板计数、绝对中性粒细胞计数）未恢复至治疗前水平，或出现疾病进展（如外周原始细胞计数上升、骨髓原始细胞计数增加），认为患者未获得受益，应考虑其他替代疗法。

通常不推荐预先使用预防恶心和呕吐的药物，但根据需求，可以给予预防治疗。

3天方案

本品推荐剂量为 15mg/m^2，连续静脉输注 3 小时以上，每 8 小时 1 次，连续 3 天（即每个治疗周期给药 9 次）。根据患者的临床缓解和观察到的毒性，每 6 周重复 1 个周期。每日总剂量不得超过 45mg/m^2，每个治疗周期的总剂量不得超过 135mg/m^2。如果遗漏一次给药，应尽快重新给予治疗。

5 天方案

本品推荐剂量为 20mg/m^2，连续静脉输注 1 小时以上，每天 1 次，连续 5 天（即每个治疗周期给药 5 次）。根据患者的临床缓解和观察到的毒性，每 4 周重复 1 个周期。每日总剂量不得超过 20mg/m^2，每个治疗周期的总剂量不得超过 100mg/m^2。如果遗漏一次给药，应尽快重新给予治疗。可以在门诊使用该用药方案。

骨髓抑制和相关并发症的管理

复治或初治的 MDS 患者均常见骨髓抑制及其相关的不良事件（血小板减少症、贫血、中性粒细胞减少症、发热性中性粒细胞减少症）。骨髓抑制的并发症包括感染和出血。对于出现骨髓抑制和相关并发症的患者，按照如下所述进行剂量调整。

- **5 天方案**

为了最优化患者获益，该用药方案不推荐降低剂量，按照如下所述延迟给药：

- <u>前 3 个周期的剂量调整</u>

第 1 个周期内，常见 3 级和 4 级血细胞减少，这不一定代表 MDS 疾病进展。治疗前存在的血细胞减少可能在第 3 个周期之后才出现改善。

前 3 个周期内，中度中性粒细胞减少症的情况下（绝对中性粒细胞计数<1000/μL），为了最优化患者获益，应在标准治疗间隔期内尽一切尝试，以维持足量治疗。根据机构指南，可以同时预防性给予抗菌药物，直至粒细胞计数恢复至大于 500/μL。在此期间，医生应同时考虑早期给予生长因子的需要，以预防或治疗 MDS 患者的感染。

与之相似，中度血小板减少症的情况下（血小板计数<25000/μL），为了最优化患者获益，应在标准治疗间隔期内尽一切尝试，以维持足量治疗。出血的情况下，同时给予血小板输注。

- <u>3 个周期之后的剂量调整</u>

如果出现下列至少可能与治疗相关的毒性事件，应延迟给药：

- 重度骨髓抑制相关的并发症（给予充分的抗感染治疗后感染未缓解，给予充分的治疗后出血未缓解）。
- 骨髓抑制延长，定义为开始一个疗程的治疗后，在无疾病进展证据的情况下，骨髓细胞过少（≤5%集簇）长达 6 周或 6 周以上。

如果恢复（绝对中性粒细胞计数>1000/μL，血小板计数>50000/μL）需要 8 周以上，则患者应停止治疗，在第 8 周结束后的 7 天内进行疾病进展评估（通过骨髓穿刺评估）。对于已经接受了至少 6 个周期治疗且持续获益的患者，在无疾病进展的情况下，根据治疗医生的判断，可以延迟 8 周后给药。

- **3 天方案**

• 前 3 个周期的剂量调整

第 1 个周期内，常见 3 级和 4 级血细胞减少，这不一定代表 MDS 疾病进展。治疗前存在的血细胞减少可能在第 3 个周期之后才出现改善。

前 3 个周期内，中度中性粒细胞减少症的情况下（绝对中性粒细胞计数<1000/μL），为了最优化患者获益，应在标准治疗间隔期内尽一切尝试，以维持足量治疗。根据机构指南，可以同时预防性给予抗菌药物，直至粒细胞计数恢复至大于 500/μL。在此期间，医生应同时考虑早期给予生长因子的必要性，以预防或治疗 MDS 患者的感染。

与之相似，中度血小板减少症的情况下（血小板计数<25000/μL），为了最优化患者获益，应在标准治疗间隔期内尽一切尝试，以维持足量治疗。出血的情况下，同时给予血小板输注。

• 3 个周期之后的剂量调整

如果经过前1个周期的本品治疗，血液学恢复（绝对中性粒细胞计数>1000/μL，血小板>50000/μL）需要超过6周，且认为持续的血细胞减少与本品治疗相关，则下一周期的治疗应延迟，且剂量应按以下原则进行调整。已经发生的剂量降低应在化疗期间维持，不可以再次升高剂量。

- 恢复时间超过 6 周，但少于 8 周–本品给药可延迟 2 周，且重新开始治疗剂量减少到 11mg/m^2，每 8 小时 1 次（33mg/m^2/天，99mg/m^2/周期）。
- 恢复时间超过 8 周，但少于 10 周–本品给药应延迟 2 周以上，重新开始时剂量应减少到 11mg/m^2，每 8 小时 1 次（33mg/m^2/天，99mg/m^2/周期），然后在后续周期中，根据临床情况予以维持。
- 恢复时间超过 10 周–患者应停止治疗，在第 10 周结束后的 7 天内进行疾病进展评估（通过骨髓穿刺评估）。然而，对于已经接受了至少 6 个周期治疗且持续获益的患者，在无疾病进展的情况下，根据治疗医生的判断，可以延迟 10 周后给药。

对于非血液学毒性的管理

在第 1 个本品治疗周期后，如果出现以下非血液学毒性，应暂停本品用药直至毒性消失：1）血清肌酐≥2mg/dL；2）丙氨酸氨基转移酶（ALT）、总胆红素≥2 倍正常值上限（ULN）；3）活动性或未控制的感染。

特殊人群

儿童患者：尚未在儿童 MDS 患者中研究用药的安全性和有效性。

肝脏损害患者：尚未在肝脏损害患者中进行研究。尚未对肝脏损害患者的剂量调整必要性进行评估。如果发生肝功能恶化，应对患者进行密切监测（见【注意事项】和【药代动力学】）。

肾脏损害患者：尚未在肾脏损害患者中进行研究。然而，包括轻中度肾脏损害患者的临床试验数据显示，不需要对剂量进行调整。重度肾脏损害患者被排除在这些试验之外（见【药代动力学】）。

配制和给药方法

本品经静脉输注给药。不要求中央静脉插管。

本品为单次使用制剂。应避免皮肤与溶液接触，必须佩戴保护手套。必须采用处理抗癌药物的标准程序。

本品应当在无菌条件下用 10 mL 无菌注射用水（USP）复溶，配制成每 mL 约含 5.0 mg 地西他滨溶液，pH 值为 6.7~7.3。复溶后溶液立即再用 0.9%的氯化钠注射液，或 5%葡萄糖注射液进一步稀释成终浓度为 0.15~1.0mg/mL 的溶液。如果不能在 15 分钟内开始使用，则应当用低温注射液（2°C~8°C）稀释制备，并贮存在 2°C~8°C，最多不超过 4 小时。

如果溶液和包装容器允许，给药前目检不溶性颗粒和颜色。如果有不溶性颗粒或变色，不得使用。

任何未使用的产品或废弃物必须按照当地要求进行处理。

无相容性研究的情况下，本品不得与其他药物相混合。本品不得与其他药物使用相同的静脉注射通路/管线。

【不良反应】

3 天方案和 5 天方案的最主要和常见的不良反应均是骨髓抑制和骨髓抑制导致的临床结果。

国外临床试验数据

本品进行了 3 项单臂临床试验（N=66、N=98 和 N=99）和 1 项以支持治疗为对照的临床试验（N=83 例接受本品治疗，N=81 例接受支持治疗）。本小节报告了这些临床试验中观察到的不良反应。不良反应是基于对现有不良事件的全面评估，认为与使

用本品有合理相关性的不良事件。不能确定个例的不良事件与本品使用的因果关系。而且，由于临床试验在各种不同条件下进行，因此在一种药物的临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与另一种药物的临床试验中不良反应发生率进行比较，并且可能无法反映在临床实践中观察到的不良反应发生率。

最常见的不良反应

临床试验中最常见的不良反应为中性粒细胞减少症、血小板减少症、贫血、疲乏、发热、恶心、咳嗽、淤点、便秘、腹泻、高血糖症和感染（病毒、细菌和真菌）。

III期临床试验（D-0007）中，本品治疗组最常见的（≥1%）需要临床干预的不良反应

停药：血小板减少症、中性粒细胞减少症、肺炎、鸟结核分支杆菌复合感染、心跳-呼吸骤停、血胆红素升高、颅内出血、肝功能异常。

延迟用药：中性粒细胞减少症、肺水肿、房颤、中心静脉导管相关感染、发热性中性粒细胞减少症。

剂量减少：中性粒细胞减少症、血小板减少症、贫血、困倦、水肿、心动过速、抑郁、咽炎。

不良反应信息讨论

以下描述了在 MDSIII 期试验（D-0007）中接受本品治疗的 83 例患者的不良反应情况。该研究中，本品给药方案为 15mg/m^2 静脉输注，每 8 小时 1 次，连续 3 天，每 6 周为 1 周期。接受中位治疗周期数为 3（0~9）。表 1 列出了本品治疗组发生率≥5%且高于支持治疗组的所有不良事件（不论是否有因果关系）。

表1：III期MDS临床试验中，本品治疗组发生率≥5%且高于支持治疗组的不良事件

	本品N=83（%）	支持治疗N=81（%）
血液和淋巴系统疾病		
中性粒细胞减少症*	75（90）	58（72）
血小板减少症	74（89）	64（79）
贫血NOS	68（82）	60（74）
发热性中性粒细胞减少症*	24（29）	5（6）
白细胞减少症NOS	23（28）	11（14）
淋巴结病	10（12）	6（7）
血小板增多症	4（5）	1（1）
心脏疾病		
肺水肿NOS	5（6）	0（0）
眼器官疾病		
视物模糊	5（6）	0（0）
胃肠系统疾病		
恶心	35（42）	13（16）
便秘	29（35）	11（14）
腹泻NOS	28（34）	13（16）
呕吐NOS	21（25）	7（9）

腹痛NOS	12（14）	5（6）
口腔黏膜淤点	11（13）	4（5）
口炎	10（12）	5（6）
消化不良	10（12）	1（1）
腹水	8（10）	2（2）
牙龈出血	7（8）	5（6）
痔疮	7（8）	3（4）
稀便	6（7）	3（4）
舌溃疡	6（7）	2（2）
吞咽困难	5（6）	2（2）
口腔软组织疾病NOS	5（6）	1（1）
唇部溃疡	4（5）	3（4）
腹胀	4（5）	1（1）
上腹疼痛	4（5）	1（1）
胃食管返流性疾病	4（5）	0（0）
舌痛	4（5）	0（0）
全身性疾病和给药部位各种反应		
发热	44（53）	23（28）
外周水肿	21（25）	13（16）
僵直	18（22）	14（17）
水肿NOS	15（18）	5（6）
疼痛NOS	11（13）	5（6）
困倦	10（12）	3（4）
触痛NOS	9（11）	0（0）
跌倒	7（8）	3（4）
胸部不适	6（7）	3（4）
间歇性发热	5（6）	3（4）
不适	4（5）	1（1）
捻发音NOS	4（5）	1（1）
导管部位红斑	4（5）	1（1）
导管部位疼痛	4（5）	0（0）
注射部位肿胀	4（5）	0（0）
肝胆系统疾病		
高胆红素血症	12（14）	4（5）
感染和侵染		
肺炎NOS*	18（22）	11（14）
蜂窝织炎	10（12）	6（7）
念珠菌感染NOS	8（10）	1（1）
导管相关感染	7（8）	0（0）
尿路感染NOS*	6（7）	1（1）
葡萄球菌感染	6（7）	0（0）
口腔念珠菌病	5（6）	2（2）
鼻窦炎NOS	4（5）	2（2）
菌血症	4（5）	0（0）
各种损伤，中毒和与操作程序有关的并发症		
输血反应	6（7）	3（4）
擦破伤NOS	4（5）	1（1）
各类检查		
心脏杂音NOS	13（16）	9（11）
血碱性磷酸酯酶升高NOS	9（11）	7（9）
天门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高	8（10）	7（9）

血尿素升高	8（10）	1（1）
血乳酸脱氢酶升高	7（8）	5（6）
血白蛋白降低	6（7）	0（0）
血碳酸氢盐升高	5（6）	1（1）
血氯化物降低	5（6）	1（1）
总蛋白降低	4（5）	3（4）
血碳酸氢盐降低	4（5）	1（1）
血胆红素降低	4（5）	1（1）
代谢和营养类疾病		
高血糖症NOS	27（33）	16（20）
低蛋白血症	20（24）	14（17）
低镁血症	20（24）	6（7）
低钾血症	18（22）	10（12）
低钠血症	16（19）	13（16）
食欲减退NOS	13（16）	12（15）
厌食症	13（16）	8（10）
高钾血症	11（13）	3（4）
脱水	5（6）	4（5）
骨骼肌肉及结缔组织疾病		
关节痛	17（20）	8（10）
肢体疼痛	16（19）	8（10）
背痛	14（17）	5（6）
胸壁痛	6（7）	1（1）
骨骼肌肉不适	5（6）	0（0）
肌痛	4（5）	1（1）
神经系统疾病		
头痛	23（28）	11（14）
头晕	15（18）	10（12）
触觉减退	9（11）	1（1）
精神异常		
失眠	23（28）	11（14）
意识模糊状态	10（12）	3（4）
焦虑	9（11）	8（10）
肾和泌尿系统疾病		
排尿困难	5（6）	3（4）
尿频	4（5）	1（1）
呼吸系统、胸部和纵隔疾病		
咳嗽	33（40）	25（31）
咽炎	13（16）	6（7）
肺湿罗音	12（14）	1（1）
呼吸音减弱	8（10）	7（9）
低氧	8（10）	4（5）
罗音	7（8）	2（2）
后鼻流涕	4（5）	2（2）
皮肤及皮下组织疾病		
瘀癍	18（22）	12（15）
皮疹NOS	16（19）	7（9）
红斑	12（14）	5（6）
皮肤病损NOS	9（11）	3（4）
瘙痒	9（11）	2（2）
脱发	7（8）	1（1）

荨麻疹NOS	5（6）	1（1）
面肿	5（6）	0（0）
血管与淋巴管类疾病		
淤点	32（39）	13（16）
苍白	19（23）	10（12）
低血压NOS	5（6）	4（5）
血肿NOS	4（5）	3（4）
注：NOS 未特指 * 有些事件伴有致死性结局		

临床重要不良反应讨论

在 D-0007 试验中，本品治疗组发生率最高的 3、4 级不良事件是中性粒细胞减少症（87%）、血小板减少症（85%）、发热性中性粒细胞减少症（23%）和白细胞减少症（22%）。骨髓抑制是最常见的导致减量、延迟用药和中断用药的原因。有 6 例患者出现与基础疾病相关的致死性事件以及至少可能与药物有关的骨髓抑制（贫血、中性粒细胞减少症、血小板减少症）（见**【注意事项】**）。

83 例接受本品治疗的患者中，有 8 例因为不良事件永久性中止了治疗，而支持治疗组 81 例中只有 1 例。

单臂临床试验不良反应信息讨论

在一项单臂临床试验 DACO-020（N=99）中，本品以 20mg/m^{2}静脉输注 1 小时以上，每天 1 次，连续 5 天，4 周为 1 个疗程。表 2 列出了发生率≥5%的所有不良事件（不论是否有因果关系）。

表 2：单臂临床试验中，发生率≥5%的不良事件§

	本品 N=99（%）
血液和淋巴系统疾病	
贫血	31（31）
发热性中性粒细胞减少症*	20（20）
白细胞减少症	6（6）
中性粒细胞减少症*	38（38）
全血细胞减少症*	5（5）
血小板增多症	5（5）
血小板减少症*	27（27）
心脏疾病	
充血性心力衰竭	5（5）
心动过速	8（8）
耳和迷路紊乱类疾病	
耳痛	6（6）
胃肠系统疾病	
腹痛	14（14）
上腹痛	6（6）
便秘	30（30）
腹泻	28（28）
消化不良	10（10）
吞咽困难	5（5）

胃食管返流性疾病	5（5）
恶心	40（40）
口腔痛	5（5）
口炎	11（11）
牙痛	6（6）
呕吐	16（16）
全身性疾病和给药部位各种反应	
无力	15（15）
胸痛	6（6）
寒战	16（16）
疲乏	46（46）
粘膜炎症	9（9）
水肿	5（5）
外周水肿	27（27）
疼痛	5（5）
发热	36（36）
感染和侵染	
蜂窝织炎	9（9）
口腔念珠菌病	6（6）
肺炎*	20（20）
鼻窦炎	6（6）
葡萄球菌菌血症	8（8）
牙脓肿	5（5）
上呼吸道感染	10（10）
尿道感染*	7（7）
各种损伤，中毒和与操作程序有关的并发症	
挫伤	9（9）
各类检查	
血胆红素升高	6（6）
呼吸音异常	5（5）
体重减少	9（9）
代谢和营养类疾病	
厌食症	23（23）
食欲减退	8（8）
脱水	8（8）
高血糖症	6（6）
低钾血症	12（12）
低镁血症	5（5）
骨骼肌肉及结缔组织疾病	
关节痛	17（17）
背痛	18（18）
骨痛	6（6）
肌痉挛	7（7）
肌无力	5（5）
肌肉骨骼痛	5（5）
肌痛	9（9）
四肢疼痛	18（18）
神经系统疾病	
头晕	21（21）
头痛	23（23）
精神异常	

焦虑	9（9）
意识模糊状态	8（8）
抑郁	9（9）
失眠	14（14）
呼吸系统、胸部和纵隔疾病	
咳嗽	27（27）
呼吸困难	29（29）
鼻衄	13（13）
咽喉痛	8（8）
胸腔积液	5（5）
鼻窦充血	5（5）
皮肤及皮下组织疾病	
皮肤干燥	8（8）
瘀癍	9（9）
红斑	5（5）
盗汗	5（5）
淤点	12（12）
瘙痒	9（9）
皮疹	11（11）
皮肤病损	5（5）
血管与淋巴管类疾病	
高血压	6（6）
低血压	11（11）
§本单臂临床试验中，研究者基于临床体征和症状报告不良事件，而非预先定义的实验室异常。因此，并非所有的实验室异常都报告为不良事件。 * 有些事件伴有致死性结局	

临床重要不良反应讨论

在 DACO-020 试验中，本品以 20mg/m^2 静脉输注 1 小时以上，每天 1 次，连续 5 天，发生率最高的 3、4 级不良事件是中性粒细胞减少症（37%）、血小板减少症（24%）和贫血（22%）。78%患者出现剂量延迟，延迟的中位持续时间为 7 天，大部分延迟由血液学毒性所致。血液学毒性和感染是导致剂量延迟和停药的最常见原因。8 例患者因感染和/或出血而发生致死事件（其中 7 例发生在骨髓抑制的临床情况下），被认为至少可能与药物治疗相关。99 名患者中有 19 名患者因不良事件永久性停药。

在这些 MDS 试验中，65 岁以上患者和年轻患者的安全性没有明显不同。安全性和有效性也没有明显的性别差异。未进行肝肾功能不全患者的研究。接受本品治疗的患者出现的严重不良事件（不论是否有因果关系）包括（非前面表 1 和表 2 所列）：

- 血液和淋巴系统疾病：骨髓抑制、脾肿大；
- 心脏疾病：心肌梗死、心跳-呼吸骤停、心肌病、房颤、室上性心动过速；
- 胃肠系统疾病：牙龈疼痛、上消化道出血；
- 全身性疾病和给药部位各种反应：胸痛、导管部位出血；
- 肝胆异常：胆囊炎；

- 感染和侵染：真菌感染、败血症、支气管肺曲霉菌病、憩室周围脓肿、呼吸道感染、铜绿假单胞菌肺部感染、鸟结核分支杆菌复合感染；
- 各种损伤，中毒和与操作程序有关的并发症：注射后疼痛、注射后出血；
- 神经系统疾病：颅内出血；
- 精神异常：精神状态改变；
- 肾脏和泌尿系统异常：肾衰、尿道出血；
- 呼吸系统、胸部和纵隔疾病：咯血、肺渗出、肺栓塞、呼吸骤停、肺部块状阴影；
- 过敏反应：II 期试验中已有对本品超敏反应（速发过敏性反应）的报道。

部分不良反应描述

在额外的安全性分析中，对以下不良反应进行了描述：

- 接受本品治疗的患者报告了包括过敏反应在内的超敏反应，首选术语包括超敏反应、药物超敏反应、过敏反应、过敏性休克、类过敏反应、类过敏性休克。
- 接受本品治疗的患者报告了严重的感染相关不良反应，例如感染性休克、脓毒症和肺炎，有些事件伴有致死性结局。
- 在严重血小板减少症的情况下，接受本品治疗的患者报告了严重的出血相关不良反应，例如中枢神经系统出血（1%）和胃肠道出血（2%）。
- 应根据要求，通过全血计数的常规监测和辅助治疗来管理血液不良反应。辅助治疗包括，根据指南，对于中性粒细胞减少症使用预防性抗生素和/或生长因子（例如 G-CSF），对于贫血或血小板减少症进行输血。对于需要延迟使用本品的情况，请见【用法用量】。

中国临床试验

在中国开展的一项单臂临床试验 MYE-3002（见【临床试验】）的总体安全性与全球 III 期临床试验 D-0007 和单臂临床试验 DACO-020 一致，并未发现中国患者出现新的安全性信号。总体来讲，需要关注的最常见不良反应为感染和骨髓抑制相关疾病及其并发症（如血细胞减少症、发热、上呼吸道感染、肺部感染、肺炎等）。

截至 2011 年 8 月数据，安全性结果显示最常报告（≥10%受试者报告）的不良事件（AE）为实验室指标异常（白细胞计数降低、血小板计数降低、嗜中性粒细胞计数降低、血红蛋白降低、丙氨酸氨基转移酶升高）、发热、上呼吸道感染、肺部感染、咳嗽、口腔溃疡、低钾血症、贫血、便秘、腹泻、腹胀。报告严重不良事件（SAE）的受试者为 20%，最常见的 SAE 为感染和发热，分别是 11%和 3%。报告有致死结果的不良反应的受试者为 5 例（4%）；导致停药的不良反应的受试者为 8 例（6%）。表 3 总结了

3 天方案组和 5 天方案组的安全性信息结果。

表 3：按照 MedDRA 系统器官分类和首选术语总结的最常见治疗期间出现的不良事件（TEAE）（任一治疗组发生率≥5%）（MYE-3002 试验 - 安全性分析集）

MedDRA 系统器官分类 首选术语	3 天方案组 (N=34) 受试者数目 (%)	5 天方案组 (N=97) 受试者数目 (%)	总体 (N=131) 受试者数目 (%)
所有不良事件(TEAE)	32(94.1)	65(67.0)	97(74.0)
各类检查	30(88.2)	58(59.8)	88(67.2)
白细胞减少症	22(64.7)	40(41.2)	62(47.3)
血小板减少症*	21(61.8)	32(33.0)	53(40.5)
中性粒细胞减少症	16(47.1)	27(27.8)	43(32.8)
血红蛋白减少症	14(41.2)	19(19.6)	33(25.2)
丙氨酸氨基转移酶升高	11(32.4)	11(11.3)	22(16.8)
血白蛋白减少症	4(11.8)	7(7.2)	11(8.4)
天冬氨酸氨基转移酶升高	4(11.8)	4(4.1)	8(6.1)
血胆红素升高	2(5.9)	5(5.2)	7(5.3)
血肌酐升高	1(2.9)	5(5.2)	6(4.6)
肝酶升高	3(8.8)	1(1.0)	4(3.1)
全身性疾病和给药部位各种反应	22(64.7)	42(43.3)	64(48.9)
发热	20(58.8)	37(38.1)	57(43.5)
无力	4(11.8)	8(8.2)	12(9.2)
感染和侵染	20(58.8)	39(40.2)	59(45.0)
上呼吸道感染	7(20.6)	16(16.5)	23(17.6)
肺部感染	5(14.7)	18(18.6)	23(17.6)
肺炎*	5(14.7)	6(6.2)	11(8.4)
感染*	6(17.6)	2(2.1)	8(6.1)
鼻咽炎	3(8.8)	1(1.0)	4(3.1)
皮肤感染	2(5.9)	1(1.0)	3(2.3)
尿道感染*	2(5.9)	1(1.0)	3(2.3)
牙龈感染	2(5.9)	0	2(1.5)
口腔感染	2(5.9)	0	2(1.5)
胃肠系统疾病	23(67.6)	35(36.1)	58(44.3)
便秘	6(17.6)	9(9.3)	15(11.5)
腹泻	6(17.6)	8(8.2)	14(10.7)
腹胀	6(17.6)	8(8.2)	14(10.7)
口腔溃疡	9(26.5)	5(5.2)	14(10.7)
腹部不适	2(5.9)	5(5.2)	7(5.3)
恶心	0	7(7.2)	7(5.3)
腹痛	3(8.8)	4(4.1)	7(5.3)
呕吐	3(8.8)	1(1.0)	4(3.1)
牙龈肿痛	2(5.9)	2(2.1)	4(3.1)
痔疮	2(5.9)	1(1.0)	3(2.3)
直肠周炎	3(8.8)	0	3(2.3)
肛部痛	2(5.9)	1(1.0)	3(2.3)
呼吸系统、胸部和纵隔疾病	12(35.3)	22(22.7)	34(26.0)
咳嗽	6(17.6)	8(8.2)	14(10.7)
口咽疼痛	4(11.8)	7(7.2)	11(8.4)
咽喉刺激	2(5.9)	1(1.0)	3(2.3)

MedDRA 系统器官分类	3 天方案组 (N=34)	5 天方案组 (N=97)	总体 (N=131)
首选术语	受试者数目 (%)	受试者数目 (%)	受试者数目 (%)
皮肤及皮下组织疾病	8(23.5)	22(22.7)	30(22.9)
皮疹	5(14.7)	5(5.2)	10(7.6)
皮下出血	0	9(9.3)	9(6.9)
瘙痒	2(5.9)	3(3.1)	5(3.8)
代谢和营养类疾病	7(20.6)	20(20.6)	27(20.6)
低钾血症	7(20.6)	14(14.4)	21(16.0)
低蛋白血症	1(2.9)	8(8.2)	9(6.9)
食欲减退	0	8(8.2)	8(6.1)
低白蛋白血症	2(5.9)	4(4.1)	6(4.6)
血液和淋巴系统疾病	7(20.6)	19(19.6)	26(19.8)
贫血	3(8.8)	12(12.4)	15(11.5)
发热性中性粒细胞减少症*	4(11.8)	3(3.1)	7(5.3)
神经系统疾病	7(20.6)	9(9.3)	16(12.2)
头痛	3(8.8)	3(3.1)	6(4.6)
头晕	3(8.8)	2(2.1)	5(3.8)
骨骼肌肉及结缔组织疾病	7(20.6)	7(7.2)	14(10.7)
肌痛	2(5.9)	2(2.1)	4(3.1)
四肢疼痛	2(5.9)	1(1.0)	3(2.3)
背痛	2(5.9)	0	2(1.5)
肝胆系统疾病	5(14.7)	7(7.2)	12(9.2)
肝功能异常	3(8.8)	6(6.2)	9(6.9)
精神异常	4(11.8)	6(6.2)	10(7.6)
失眠	3(8.8)	3(3.1)	6(4.6)
心脏疾病	1(2.9)	8(8.2)	9(6.9)
肾脏及泌尿系统疾病	2(5.9)	3(3.1)	5(3.8)
血管与淋巴管类疾病	2(5.9)	3(3.1)	5(3.8)
生殖系统及乳腺疾病	2(5.9)	1(1.0)	3(2.3)
阴道出血	2(5.9)	0	2(1.5)
眼器官疾病	2(5.9)	0	2(1.5)
结膜出血	2(5.9)	0	2(1.5)
MedDRA=药事管理标准医学术语集；N=总的受试者数目；TEAE=治疗期间出现的不良事件 * 有些事件伴有致死性结局			

上市后数据

本品批准上市后发现了如下不良反应。由于这些反应由数量无法确定的人群自发报告，因此无法可靠的预测其频率或者建立与药物暴露的因果关系。

报告了 Sweet 氏综合症（急性发热性嗜中性皮肤病）的病例。

在表 4 中，发生频率定义如下：

十分常见　　≥1/10

常见　　≥1/100 且 < 1/10

偶见　　≥1/ 1000 且 < 1/100

罕见　　≥1/10000 且 < 1/1000

十分罕见　　< 1/10000，包括个例报告

表 4：本品上市后发现的不良反应

系统器官分类 不良反应	基于自发报告率估计的发生率	基于本品临床试验估计的发生率
心脏器官疾病		
心肌病（包括射血分数降低）	十分罕见	偶见
肝胆系统疾病		
肝功能异常	十分罕见	十分常见
高胆红素血症	十分罕见	十分常见
代谢和营养类疾病		
高血糖症	十分罕见	十分常见

【禁忌】

已知对地西他滨或其辅料过敏的患者禁用。

哺乳期妇女禁用。

【注意事项】

中性粒细胞减少症和血小板减少症

在本品治疗过程中，会发生中性粒细胞减少症和血小板减少症，应根据需要进行全血和血小板计数以监测缓解率和毒性，至少应保证在每个给药周期前进行监测。在第 1 个周期按推荐剂量给药后，随后的周期中给药剂量应按照【用法用量】中所述进行调整。医生应当考虑早期应用生长因子和/或抗微生物药，以防治感染。

在用药的第 1 或第 2 个周期较常出现骨髓抑制和中性粒细胞减少症，但并不一定意味着基础疾病 MDS 的病情进展。

肝脏损害患者

尚未确立本品用于肝脏损害患者的数据。肝脏损害患者或出现肝损害体征或症状的患者接受本品治疗应谨慎，并对患者进行密切监测（见【用法用量】和【药代动力学】）。

肾脏损害患者

尚未进行本品用于重度肾脏损害患者的研究。重度肾脏损害患者（肌酐清除率[CrCl]<30ml/min）接受本品治疗应谨慎，并对患者进行密切监测（见【用法用量】）。

心脏疾病患者

有重度充血性心力衰竭病史或临床不稳定型心脏病史的患者被排除在临床试验之外，因此本品对于这些患者的安全性和有效性尚未确立。

育龄期妇女用药

应告知育龄期妇女在接受本品治疗期间避免怀孕。尚不清楚接受本品治疗之后何

时怀孕是安全的。应告知育龄期妇女在该时间内采取有效的避孕措施。基于其作用机制，妊娠期内使用本品对胎儿有潜在的危害。应建议育龄期妇女在接受本品治疗之前进行卵母细胞低温贮藏的咨询。

男性患者应用

应当建议男性患者在接受本品治疗期间及完成治疗后 3 个月内不宜使人受孕（见【药理毒理】**致癌性，致突变和对生育能力的损伤**中对由于交配前暴露于地西他滨造成的雄性生育能力胚胎存活影响的讨论）。因为本品治疗可能导致不育症的后果，应建议男性患者在接受任何治疗前征询贮存精子的建议。

有育龄期女性伴侣的男性患者在此期间应采取有效的避孕措施。基于其作用机制，本品可改变DNA合成，从而对胎儿造成潜在危害。

对驾驶和操作机器的影响

尚未进行本品对驾驶或机器操作影响的研究。应告知患者治疗期间可能出现的不良反应，如贫血。因此，驾驶或操作机器时应小心。

请置于儿童不易拿到处。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期妇女用药

对妊娠妇女给予本品可能对胎儿有潜在危害。基于其作用机制，预计本品会对生殖系统产生不良影响。尚未在妊娠妇女中对本品进行充分和良好的对照研究。如果在妊娠期接受本品治疗或在用药期间怀孕，应当告知患者药物对胎儿的潜在危害。应告知育龄期妇女在接受本品治疗期间避免怀孕。

哺乳期妇女用药

尚不清楚地西他滨及其代谢物是否经乳汁分泌。哺乳期间禁止使用本品。如果必须接受本品治疗，则必须停止哺乳（见【禁忌】）。

【儿童用药】

尚未在儿童 MDS 患者中研究用药的安全性和有效性。

【老年用药】

在 III 期对照临床试验中，接受本品治疗的 83 例患者中有 61 例年龄在 65 岁及以上，有 21 例在 75 岁及以上。在这些受试者中未观察到与年轻受试者在安全性和有效性上的不同，其它已报道的临床使用中也未发现老年人和年轻人有不同缓解率，但是不排除在一些老年人中更敏感的可能性。

【药物相互作用】

尚未对地西他滨和其他药物之间的相互作用进行正式研究。

本品可能与其他药物发生相互作用，这些药物经连续磷酸化作用（通过细胞内磷酸激酶活动）激活，并且/或者被酶代谢，这些酶与地西他滨失活有关（如胞啶脱氨酶）。因此，当本品与这些药物联合时，应谨慎。

联合用药对地西他滨的影响

因为地西他滨通过氧化脱氨反应而非 CYP450 酶进行代谢，预期不会发生 CYP450 酶介导的药物代谢相互作用。因为地西他滨的体外血浆蛋白结合率可忽略不计（<1%），因此不太可能发生联合用药将地西他滨从血浆蛋白结合置换下来的反应。体内数据显示，地西他滨是弱的 P-糖蛋白（P-gp）底物，因此不太可能与 P-gp 抑制剂发生反应。

地西他滨对联合用药的影响

因为地西他滨的体外血浆蛋白结合率低（<1%），因此不太可能发生将联合用药从其血浆蛋白结合置换下来的反应。体外研究显示，在高达 20 倍治疗最大血浆浓度（C_{max}）的情况下，地西他滨不会抑制或诱导 CYP450 酶。因此，预期不会发生 CYP 酶介导的药物代谢相互作用，也不太可能通过该路径与代谢物质发生反应。体外研究已经证实地西他滨是 P-gp 介导转运的弱抑制剂，因此预期不会影响联合用药的 P-gp 介导转运（见【药代动力学】）。

【药物过量】

没有直接的人类用药过量的经验和特异性解毒药物。然而，早期临床研究的已发表文献显示，比当前治疗剂量高 20 倍以上的高剂量会加重骨髓抑制，包括延长中性粒细胞减少症和血小板减少症。毒性反应可能表现为不良反应的加重，主要是骨髓抑制的加重（见【不良反应】）。出现用药过量应采取适当的支持治疗。

【临床试验】

国外对照临床试验

一项随机、开放、多中心、对照的临床研究，共入组 170 例成年骨髓异常增生综合征（MDS）患者（符合法国-美国-英国协作组分类诊断标准[FAB 分型]和 MDS 国际预后积分系统[IPSS]分类为中危-1、中危-2 及高危者），89 例患者随机入组到本品+支持治疗试验组（只有 83 例接受了本品治疗），81 例入组到支持治疗对照组（SC）。排除急性髓细胞性白血病（AML）患者。这其中，依据独立评审委员会鉴别诊断标准有 12 例患者在基线入组时诊断为 AML（9 例在本品组，3 例在 SC 组）。ITT 人群的基线人口统计学特征和其它疾病特征在两组间是类似的，如表 5 所示：

表5：基线人口统计学特征和其它疾病特征（ITT）

人口统计学特征和其它疾病特征	本品治疗组（N=89）	支持治疗组（N=81）

年龄（y） 均数（±SD） 中位数（IQR） （范围：最小~最大）	69±10 70（65~76） （31~85）	67±10 70（62~74） （30~82）
性别n（%） 男性 女性	59（66） 30（34）	57（70） 24（30）
种族n（%） 白种人 黑种人 其它	83（93） 4（4） 2（2）	76（94） 2（2） 3（4）
MDS诊断后的病程（周数） 均数（±SD） 中位数（IQR） （范围：最小~最大）	86±131 29（10~87） （2~667）	77±119 35（7~98） （2~865）
既往MDS治疗n（%） 是 否	27（30） 62（70）	19（23） 62（77）
红细胞输注状态 n（%） 不依赖 依赖	23（26） 66（74）	27（33） 54（67）
血小板输注状态n（%） 不依赖 依赖	69（78） 20（22）	62（77） 19（23）
IPSS分级n（%） 中危-1 中危-2 高危	28（31） 38（43） 23（26）	24（30） 36（44） 21（26）
FAB分类n（%） RA RARS RAEB RAEB-t CMML	12（13） 7（8） 47（53） 17（19） 6（7）	12（15） 4（5） 43（53） 14（17） 8（10）

患者随机入组本品试验组，给予本品 15mg/m^2，每 8 小时静脉输注 3 小时以上，连续 3 天。根据患者的临床缓解和毒性，每 6 周重复 1 周期。支持治疗包括输血或血制品、预防性抗生素和造血生长因子。本研究主要联合评价终点为总缓解率（完全缓解+部分缓解）和进展到 AML 或死亡的时间。临床缓解根据国际 MDS 工作组疗效标准（IWG）确定，且获得缓解的患者应当可以脱离输注红细胞和血小板。反应标准见表 6：

表6：III期临床试验反应标准*

完全缓解（CR）≥8周	骨髓	重复骨髓检查： •原始细胞<5% •无造血细胞发育异常（病态造血）

	外周血	缓解期间所有血样： •Hgb>11g/dL（未输血或使用促红细胞生成素） •ANC≥1500/μL（未使用生长因子） •血小板≥100000/μL（未使用促血小板生成药） •无原始细胞或发育不良情况
部分缓解（PR）≥8周	骨髓	重复骨髓检查： •相对治疗前，原始细胞下降≥50% 或 •按FAB分类标准，疾病改善到MDS预后较好的亚型
	外周血	同CR
*Cheson BD，Bennett JM，et al.国际工作组关于MDS标准化反应标准的报告Blood.2000；96：3671-3674.		

本品治疗组 ITT 人群的总缓解率（CR+PR）为 17%，SC 组为 0%（p<0.001）（见表 7）。本品治疗组可评估患者的总缓解率为 21%（12/56）（即在基线时病理检查证实 MDS，且至少接受了两个周期治疗的患者）。本品治疗有效患者的中位缓解持续时间为 288 天（116~388），中位起效时间为 93 天（55~272）。除了本品治疗组 1 例患者外，所有患者都在第 4 周期末进行了疗效评估。在本品组另有 13%的患者观察到血液学的临床获益（是指反应未达到 PR 标准，持续至少 8 周），SC 组为 7%。与支持治疗组相比，本品治疗未明显延长进展为 AML 或死亡的中位时间，所有患者和亚组的进展为 AML 或死亡时间分析的具体数据见表 8 和表 9。

表7：疗效分析（ITT）

参数	本品N=89	支持治疗N=81
总缓解率（CR+PR）†	**15（17%）****	**0（0%）**
完全缓解（CR）	8（9%）	0（0%）
部分缓解（PR）	7（8%）	0（0%）
缓解持续时间		
中位显效时间（CR+PR）天（范围）	93（55~272）	NA
中位缓解持续时间（CR+PR）天（范围）	288（116~388）	NA
** 双侧Fisher's确切概率检验，本品vs支持治疗p值<0.001。 †在主要联合评价终点模型中，p值≤0.024才有统计学意义。		

所有达到 CR 或 PR 的患者都应当满足：不使用生长因子的情况下脱离输注红细胞和血小板。

缓解也发生在基线诊断为 AML 的患者。

表 8：所有患者进展为 AML 或死亡*时间分析

参数	本品 N=89	支持治疗 N=81	p 值†
事件数（%）	46（52）	46（57）	
中位数（95%CI）天数	340（285~407）	219（148~379）	0.043[1],0.160[2]
范围天数（最小~最大）!	24~624	7~432	
†在主要联合终点模型中，为了达到统计学显著性，要求 p 值≤0.024。 * 发生 92 例事件后的分析。对交叉治疗或者从未接受随机治疗的患者进行删失。 ! 只根据实际事件。			

[1] 根据双侧 Wilcoxon 检验进行生存分析。
[2] 根据双侧 Log-rank 检验进行生存分析。

表9：亚组患者进展为AML或死亡*时间分析

群体	本品	支持治疗	p值†
IPSS 分类：中危-1（n）	**N=28**	**N=24**	
事件数（%） 中位数（95%CI）天数 范围天数	12（43） 370（225, NC） 24~400	9（38） 417（339, NC） 30~417	0.631[1],0.507[2]
IPSS 分类：中危-2（n）	**N=38**	**N=36**	
事件数（%） 中位数（95%CI）天数 范围天数	18（47） 371（304~624） 48~624	20（56） 263（175~432） 45~432	0.094[1],0.184[2]
IPSS 分类：高危（n）	**N=23**	**N=21**	
事件数（%） 中位数（95%CI）天数 范围天数	16（70） 260（115~338） 34~556	17（81） 79（39~169） 7~379	0.003[1],0.010[2]
IPSS 分类：中危-2 与高危（n）	**N=61**	**N=57**	
事件数（%） 中位数（95%CI）天数 范围天数	34（56） 335（260~407） 34~624	37（65） 189（106~265） 7~432	0.005[1],0.028[2]
性别：女性（n）	**N=30**	**N=24**	
事件数（%） 中位数（95%CI）天数 范围天数	17（57） 344（285~491） 24~624	18（75） 138（78~274） 7~379	0.007[1],0.015[2]
性别：男性（n）	**N=59**	**N=57**	
事件数（%） 中位数（95%CI）天数 范围天数	29（49） 335（252~556） 34~556	28（49） 339（175, NC） 14~432	0.476[1],0.792[2]
< 65 岁（n）	**N=23**	**N=30**	
事件数（%） 中位数（95%CI）天数 范围天数	11（48） 370（260~491） 39~491	15（50） 265（118, NC） 51~417	0.530[1],0.697[2]
65~74 岁（n）	**N=42**	**N=35**	
事件数（%） 中位数（95%CI）天数 范围天数	20（48） 334（230, NC） 48~371	19（54） 304（130, NC） 7~432	0.260[1],0.426[2]
≥ 75 岁（n）	**N=24**	**N=16**	
事件数（%） 中位数（95%CI）天数 范围天数	15（63） 335（252~400） 24~624	12（75） 143（39~274） 14~379	0.031[1],0.021[2]
FAB 分类：RA（n）	**N=12**	**N=12**	
事件数（%） 中位数（95%CI）天数 范围天数	3（25） 624（NC） 24~624	3（25） （NC） 92~100	0.900[1],0.766[2]
FAB 分类：RARS（n）	**N=7**	**N=4**	
事件数（%） 中位数（95%CI）天	4（57） 133（52, NC）	4（100） 118（33~143）	0.443[1],0.279[2]

数 范围天数	39~133	33~143	
FAB 分类：RAEB（n）	**N=47**	**N=43**	
事件数（%） 中位数（95%CI）天数 范围天数	24（51） 338（252~371） 48~491	20（47） 274（219, NC） 34~417	0.442[1],0.657[2]
FAB分类：RAEB-t（n）	**N=17**	**N=14**	
事件数（%） 中位数（95%CI）天数 范围天数	10（59） 275（128~556） 34~556	13（93） 83（50~189） 7~379	0.013[1],0.011[2]
FAB 分类：CMML（n）	**N=6**	**N=8**	
事件数（%） 中位数（95%CI）天数 范围天数	5（83） 319（285~400） 285~400	6（75） 136（36~432） 30~432	0.248[1],0.904[2]
既往 MDS 治疗（是）（n）	**N=27**	**N=19**	
事件数（%） 中位数（95%CI）天数 范围天数	16（59） 314（183~370） 24~624	9（47） 417（211, NC） 15~417	0.477[1],0.387[2]
既往 MDS 治疗（否）（n）	**N=62**	**N=62**	
事件数（%） 中位数（95%CI）天数 范围天数	30（48） 354（285~491） 34~556	37（60） 189（130~274） 7~432	0.008[1],0.039[2]
骨髓增生异常综合征类型－初发（n）	**N=77**	**N=70**	
事件数（%） 中位数（95%CI）天数 范围天数	36（47） 354（319~556） 24~624	40（57） 263（154~379） 7~432	0.018[1],0.044[2]
骨髓增生异常综合征类型－继发（n）	**N=12**	**N=11**	
事件数（%） 中位数（95%CI）天数 范围天数	10（83） 147（111~334） 34~370	6（55） 204（79, NC） 33~204	0.973[1],0.354[2]

† 给出的 p 值仅供参考。
* 对进行交叉治疗或者从未接受随机治疗的患者进行删失。
[1] 根据双侧 Wilcoxon 检验进行生存分析。
[2] 根据双侧 Log-rank 检验进行生存分析。
NC=无法计算

单臂临床试验

在欧美国家进行了三项开放、单臂、多中心临床试验，评价本品对任何FAB亚型的MDS患者的安全性和疗效。一项在北美进行的研究中，99例IPSS评分中危-1、中危-2或高危的患者接受了本品5天方案的治疗，每4周的第1~5天接受1小时20mg/m^{2}静脉

输注（1个疗程）。试验结果与对照临床试验一致，具体如表10和表11所示。

表10：基线人口统计学特征和其它疾病特征（ITT）

人口统计学特征和其它疾病特征	本品 （N=99）
年龄（y） 均数（±SD） 中位数（范围：最小~最大）	 71±9 72（34~87）
性别n（%） 男性 女性	 71（72） 28（28）
种族n（%） 白种人 黑种人 亚洲人 其它	 86（87） 6（6） 4（4） 3（3）
MDS诊断至第1次给药的天数 均数（±SD） 中位数（范围：最小~最大）	 444±626 154（7~3079）
既往MDS治疗n（%） 是 否	 27（27） 72（73）
红细胞输注状态 n（%） 不依赖 依赖	 33（33） 66（67）
血小板输注状态n（%） 不依赖 依赖	 84（85） 15（15）
IPSS分级n（%） 低危 中危–1 中危-2 高危	 1（1） 52（53） 23（23） 23（23）
FAB分类n（%） RA RARS RAEB RAEB-t CMML	 20（20） 17（17） 45（45） 6（6） 11（11）

表11：疗效分析（ITT）*

参数	本品 N=99
总缓解率（CR+PR） 完全缓解（CR） 部分缓解（PR）	**16（16%）** 15（15%） 1（1%）
缓解持续时间 中位显效时间（CR+PR）天（范围） 中位缓解持续时间（CR+PR）天（范围）	 162（50~267） 443（72~722+）
+ 表示删失观察值。 * Cheson BD, Bennett JM, et al. Report of an International Working Group to	

Standardize Response Criteria for MDS. *Blood.* 2000; 96:3671-3674

中国临床试验

在中国进行了一项单臂、开放性、多中心临床研究（MYE-3002），用于评价本品治疗中国 MDS 患者的疗效和安全性，并分析其药代动力学。共入组 132 例 18 岁及以上 MDS 患者（符合法国-美国-英国协作组分类诊断标准[FAB 分型]和 MDS 国际预后积分系统[IPSS]分类为中危-1、中危-2 及高危者），包括初治和复治患者。患者最初按照 1:1 随机分配到 3 天方案组或 5 天方案组，在达到 3 天方案组意向性治疗（ITT）分析所需的最低人数（30 例）后，其余受试者入组 5 天方案组。

- 3 天方案组：连续静脉输注 3 小时 15mg/m^{2}地西他滨，每 8 小时 1 次，连续 3 天，每 6 周重复该治疗周期 1 次。
- 5 天方案组：连续静脉输注 1 小时 20mg/m^{2}地西他滨，从第 1 天至第 5 天每日 1 次，每 4 周重复该治疗周期 1 次。

本研究主要评价终点为总缓解率（完全缓解+骨髓完全缓解+部分缓解），重要的次要终点是评估总生存率和血液学改善。

受试者中位年龄为 53.9 岁，多数为男性（59%），全部为原发性 MDS。按照 MDS 的 FAB 分类，大部分受试者（62%）患难治性贫血伴原始细胞增多（RAEB）；根据 IPSS 评分分类，41%为中危-1，43%为中危-2，16%为高危患者。大部分受试者（69%）的 ECOG 体能状态为 1 分。

截至 2011 年 8 月数据，受试者的中位治疗周期为 3。有效性结果显示 23%的受试者达到总体缓解（完全缓解+骨髓完全缓解+部分缓解），其中 3 天方案组总体缓解率为 26%，5 天方案组为 22%。总体血液学改善率（完全缓解+骨髓完全缓解+血液学改善）为 40%，其中 3 天方案组改善率为 44%，5 天方案组为 38%。受试者的一年生存率为 80%，其中 3 天方案组为 83%，5 天方案组为 78%。

【药理毒理】

药理作用

地西他滨通过磷酸化后直接掺入 DNA，抑制 DNA 甲基化转移酶，引起 DNA 低甲基化和细胞分化或凋亡来发挥抗肿瘤作用。体外试验显示地西他滨抑制 DNA 甲基化，在产生该作用的浓度下不会明显抑制 DNA 的合成。地西他滨诱导肿瘤细胞的低甲基化，可以使控制细胞分化增殖的基因的正常功能恢复。在快速分裂的细胞中，掺入 DNA 的地西他滨可与 DNA 甲基转移酶之间形成共价结合产生细胞毒性作用。非增殖期细胞则对地西他滨相对不敏感。

地西他滨在体外和体内均可以诱导低甲基化。然而，尚未进行地西他滨诱导的低甲基化和药代动力学参数的关联研究。

毒理研究

遗传毒性：在几项体内外试验中观察了地西他滨潜在的致突变作用。地西他滨可引起 L5178Y 小鼠淋巴瘤细胞的突变率升高，lac-I 转基因小鼠结肠 DNA 中大肠埃希氏菌 lac-I 发生突变，引起果蝇幼虫的染色体重排。

生殖毒性：雄性小鼠腹腔注射地西他滨 0.15、0.3、0.45mg/m^2（约为临床推荐剂量的 0.3%~1%），每周 3 次，连续 7 周，地西他滨对存活率、体重增长、血液学指标（血红蛋白和白细胞计数）未见影响；剂量≥0.3mg/m^2 时，可见睾丸重量下降、组织学异常以及精子数量明显减少；雌性小鼠与给药剂量≥0.3mg/m^2 的雄性小鼠交配后，可见妊娠率下降，着床前丢失明显增加。

小鼠在妊娠第 8、9、10 或 11 天单次腹腔注射地西他滨 0.9 和 3mg/m^2（分别约为临床每日推荐剂量的 2%和 7%），未见母体毒性，在 3mg/m^2 剂量时可见胎仔成活率下降，在两个剂量水平均可见胎仔体重下降；上述每个给药方案的 3mg/m^2 剂量中均可见典型的胎仔缺陷，包括多肋（两个剂量水平下）、椎骨和肋骨融合、腭裂、脊椎缺陷、后肢缺陷、前后肢趾头缺少等。大鼠在妊娠第 9~12 天单次腹腔注射地西他滨 2.4、3.6、6.0mg/m^2（分别约为临床每日推荐剂量的 5%、8%、13%），未见母体毒性；在妊娠第 9 天给予地西他滨，在所有给药剂量下均未见活胎；在妊娠第 10 天给予地西他滨 3.6mg/m^2 以上剂量时，可见胚胎成活率和胎仔体重明显下降；在所有给药剂量水平，均可见胎仔椎骨和肋骨异常，6.0mg/m^2 剂量时可见胎仔眼球突出、露脑、腭裂等畸形；3.6mg/m^2 以上剂量时可见胎仔前趾缺陷发生率升高；6.0mg/m^2 剂量时可见前后肢长骨缩短和骨化作用减少。

小鼠在妊娠第 10 天单次腹腔注射地西他滨 3mg/m^2（大约为临床每日推荐剂量的 7%），评价出生后发育和生殖能力的影响。与对照组相比，在宫内暴露于地西他滨的雄性和雌性小鼠在出生后的所有时间点均可见体重明显下降；在宫内暴露于地西他滨的雌性小鼠与未给药雄性小鼠交配后，未见对生育力的一致影响；在宫内暴露于地西他滨的雄性小鼠在 3 月龄和 5 月龄时与未给药雌性小鼠交配，可见生育力下降（怀孕率分别为 36%和 0%）。

致癌性：地西他滨尚未进行致癌性研究。

【药代动力学】

在 3 项 5 天方案（20mg/m^2，静脉输注 1 小时，连续 5 天，每 4 周重复）临床试验（DACO-017(n=11)、DACO-020(n=11)、DACO-016(n=23)）和 1 项 3 天方案（15mg/m^2，

静脉输注 3 小时，每 8 小时 1 次，连续 3 天，每 6 周重复）临床试验（DACO-018(n=12)）中评价了 MDS 和 AML 患者的地西他滨群体药代动力学参数。5 天方案中，在第 1 个治疗周期的第 5 天评估地西他滨的药代动力学。每个周期的总剂量为 100mg/m^2。3 天方案中，在第 1 个治疗周期的每个给药日的第 1 次给药后评估地西他滨的药代动力学。每个周期的总剂量为 135mg/m^2。

分布

静脉输注 1 小时（5 天方案）或 3 小时（3 天方案）之后，地西他滨的药代动力学呈线性二室模型，表现为迅速地从中心室消除，然后相对缓慢地从外周室分布。典型患者（体重 70kg，体表面积 1.73m^2）的药代动力学参数如表 12 所示。

表 12：典型患者的群体药代动力学分析总结（5 天方案和 3 天方案）

	5 天方案		3 天方案	
参数	预测值	95%CI	预测值	95%CI
C_{max} (ng/mL)	107	88.5~129	42.3	35.2~50.6
AUC_{cum} (ng.h/mL)	580	480~695	1161	972~1390
$t_{1/2}$ (min)	68.2	54.2~79.6	67.5	53.6~78.8
Vd_{ss} (L)	116	84.1~153	49.6	34.9~65.5
CL (L/h)	298	249~359	201	168~241

AUC=血药浓度-时间曲线下面积；CL=机体总清除率；C_{max}=观察到的最高血药浓度；$t_{1/2}$=终末消除半衰期；Vd_{ss}=稳态平均分布容积

地西他滨表现为线性药代动力学，静脉输注后，在 0.5 小时内达到稳态浓度。基于模型仿真，药代动力学参数与时间无关（即周期之间无变化），该给药方案下未观察到蓄积。地西他滨的血浆蛋白结合可忽略不计（<1%）。癌症患者中，地西他滨 Vd_{ss} 较大，表示药物分布于外周组织。没有相关证据显示地西他滨的分布与年龄、肌酐清除率、总胆红素或疾病相关。

代谢

在细胞内，通过磷酸激酶作用，地西他滨经序贯磷酸化反应，代谢为相应的三磷酸盐，然后掺入 DNA 聚合酶，进而发挥活性。体外代谢数据及人体质量平衡研究结果显示，细胞色素 P450 系统不参与地西他滨的代谢。主要代谢途径可能是在肝脏、肾脏、肠上皮和血液中经胞苷脱氨酶发生脱氨基作用。人体质量平衡研究结果还显示，血浆中地西他滨原药占血浆中总放射量的大约 2.4%。主要循环代谢产物不被认为具有药理活性。尿液中的代谢产物，外加高机体总清除率以及尿液中低原药排泄（大约剂量的 4%）表明，大部分地西他滨经体内代谢。此外，体外数据显示地西他滨是弱的 P-gp 底物。

消除

对癌症患者静脉给予本品后，平均血浆清除率>200L/h，并具有中度个体间变异性（CV 大约为 50%）。原药排泄仅占地西他滨消除的很少一部分。

对癌症患者给予放射性 ^{14}C-地西他滨的质量平衡研究结果显示，地西他滨给药剂量的 90%（原药占 4%）经尿液排泄。

特殊人群

尚未对肝肾损害、性别、年龄或种族对地西他滨药代动力学的影响进行正式研究。特殊人群的相关信息来自以上 4 项研究的药代动力学数据。

老年患者

群体药代动力学分析显示，地西他滨药代动力学与年龄无关（范围：40~87 岁，中位数：70 岁）。

性别

群体药代动力学分析未显示男性和女性之间存在任何临床相关差异。

种族

大多数临床试验受试者为高加索人。中国临床试验中（MYE-3002），在 24 例 MDS 受试者中研究了地西他滨的药代动力学，其中 3 天方案组（15mg/m^2，每 8 小时重复）7 例，5 天方案组（20mg/m^2，每天重复）17 例。日本临床试验中（JPN-MDS-101），在 8 例 MDS 受试者中研究了地西他滨的药代动力学，其中 15mg/m^{2}的 5 天方案组 3 例，20mg/m^{2}的 5 天方案组 5 例。两项临床试验中（MYE-3002 和 JPN-MDS-101）观察到的中国和日本受试者的药代动力学暴露量相当。群体药代动力学分析显示，种族对地西他滨暴露量没有明显影响。

肝脏损害患者

尚未在肝脏损害患者中进行正式的地西他滨药代动力学研究。人体质量平衡研究和体外试验结果显示，CYP 酶不太可能参与地西他滨的代谢。此外，有限的群体药代动力学数据分析显示，尽管总胆红素浓度范围较大，地西他滨的药代动力学参数对其没有显著依赖性。因此，地西他滨暴露不太可能受肝功能损害的影响。

肾脏损害患者

尚未在肾功能不全的患者中进行正式的地西他滨药代动力学研究。基于有限的地西他滨数据进行的群体药代动力学分析显示，药代动力学参数均不显著依赖于标准的肌酐清除率（肾功能的一项指标）。因此，地西他滨暴露不太可能受肾功能受损的影响。

【贮藏】

贮藏在 25°C 或以下。

【包装】

玻璃瓶，1瓶/盒

【有效期】

36个月

【执行标准】

进口药品注册标准JX20130282

【进口药品注册证号】

H20181217

【生产企业】

企业名称：Pharmachemie B.V.

生产地址：Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, The Netherlands

国内联系方式：

名称：西安杨森制药有限公司

地址：陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路19号

邮政编码：710304

电话号码：400 888 9988

传真号码：（029）82576616