

核准日期：2018 年 11 月 30 日

修改日期：2020 年 03 月 16 日

注射用盐酸美法仑说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告：存在严重骨髓抑制、过敏反应和继发白血病风险

- 可能出现严重骨髓抑制，导致感染或出血。静脉注射（IV）美法仑与口服美法仑的对照试验显示注射剂更易发生骨髓抑制，应进行血象监测。
- 大约 2% 的接受美法仑静脉注射的患者发生了过敏反应。严重过敏反应者应停止使用本品。
- 体内外试验均显示美法仑可引起染色体畸变。本品有导致继发白血病的可能。

【药品名称】

通用名称：注射用盐酸美法仑

英文名称：Melphalan Hydrochloride for Injection

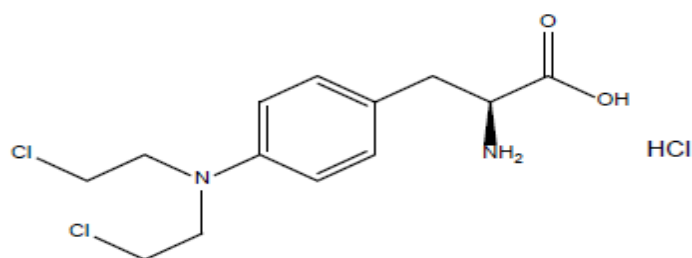
汉语拼音：Zhusheyong Yansuan Meifalun

【成份】

本品主要成份为盐酸美法仑。

化学名称：4-[双（2-氯乙基）氨基]-L-苯丙氨酸盐酸盐

化学结构式：



分子式：C₁₃H₁₈Cl₂N₂O₂·HCl

分子量：341.67

辅料：磺丁基倍他环糊精钠、氢氧化钠、盐酸

【性状】

本品为白色或类白色固体块状物。

【适应症】

- 用于多发性骨髓瘤患者造血干细胞移植前的高剂量预处理治疗；
- 用于不适合口服剂型治疗的多发性骨髓瘤患者的姑息治疗。

【规格】

50mg（以 $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$ 计）

【用法用量】

- **骨髓性预处理治疗：**本品推荐剂量为 $100\text{ mg/m}^2/\text{天}$ ，自体造血干细胞移植（ASCT，第0天）前连续2天（第-3天和第-2天）静脉（IV）输注，每次输注30分钟以上。对于体重超过理想体重130%的患者，应该根据校正的理想体重计算体表面积。
- **姑息治疗：**本品推荐剂量为 16 mg/m^2 ，每2周给药1次，单次输注时间大约15-20分钟，连续给药4次，待血象充分恢复后每4周给药1次。
- **肾功能损害剂量调整：**

作为骨髓性预处理治疗：无需调整剂量。

姑息治疗：对于肾功能损害（ $BUN \geq 30\text{mg/dL}$ ）的多发性骨髓瘤患者，接受本品作为姑息治疗时应考虑将剂量减少至50%。

配制和注射说明：

本品对光敏感，使用前应保存在原始包装中。不要将本品与其它品牌盐酸美法仑注射用药物混合。

本品是一种细胞毒性药物，应遵循特殊的操作程序，并需按照当地有关的细胞毒性药物处置法规销毁。

1. 采用0.9%氯化钠注射液8.6mL溶解本品，配制成浓度为 $50\text{mg}/10\text{mL}$ （ $5\text{mg}/\text{mL}$ ）的美法仑溶液。本品溶解后在冷藏温度下（ 5°C ）可稳定保存24小时，在室温下（ 25°C ）可稳定保存1小时。
2. 计算患者所需本品的体积，从瓶中抽出相应体积。
3. 将本品要求的体积加入到适当体积的0.9%氯化钠注射液中，配置成终浓度为 $0.45\text{mg}/\text{mL}$ 的混合溶液。本品的混合溶液在室温下可稳定保存4小时。
4. 通过注射孔或中心静脉导管输注30分钟以上。

本品注射时外渗可导致局部组织损伤，不可通过外周血管直接给药。通过导管将本品缓慢输注到中心静脉。

只要溶液和容器允许，输注前应当目视检查颗粒和变色情况。

【不良反应】

来自临床研究的药物不良反应总结

由于临床研究是在各种不同条件下实施的，因此本品在临床研究中观察到的不良反应发生率可能无法反映真实世界发生率。

在接受本品治疗的50%以上的多发性骨髓瘤患者中最常见的不良反应是中性粒细胞计数减少、白细胞计数减少、淋巴细胞计数减少、血小板计数减少、腹泻、恶心、疲劳、低钾血症、贫血和呕吐。

多发性骨髓瘤患者 ASCT 前清髓性预处理

一项入组了 61 名多发性骨髓瘤患者的单臂临床试验对本品的安全性进行了评估。患者给予本品 100 mg/m²/天，通过静脉输注大约 30 分钟以上（24-48 分钟），在自体造血干细胞移植（ASCT，第 0 天）前连续给药两天（第-3 天和第-2 天）。

表 1 总结了来自多发性骨髓瘤患者单臂试验中观察到的不良反应。严重骨髓抑制在预期之中，下表未列举这些不良反应。

表 1：接受本品作为 ASCT 预处理的多发性骨髓瘤患者发生率 ≥ 25% 的非血液学不良反应

不良反应	患者数 (%) (N=61)	
	所有级别	3 或 4 级
所有不良反应	61	61
腹泻	57 (93%)	2 (3%)
恶心	55 (90%)	1 (2%)
疲劳	47 (77%)	1 (2%)
低钾血症	45 (74%)	17 (28%)
呕吐	39 (64%)	0 (0%)
低磷血症	30 (49%)	29 (48%)
食欲减退	30 (49%)	0 (0%)
发热	29 (48%)	2 (3%)
便秘	29 (48%)	0 (0%)
发热性中性粒细胞减少	25 (41%)	17 (28%)
黏膜炎	23 (38%)	6 (10%)
眩晕	23 (38%)	0 (0%)
外周性水肿	20 (33%)	0 (0%)
口腔炎	17 (28%)	3 (5%)
腹部疼痛	17 (28%)	0 (0%)
味觉障碍	17 (28%)	0 (0%)
消化不良	16 (26%)	0 (0%)

严重不良反应

研究中有 12 名（20%）患者发生治疗引起的严重不良反应。最常见的严重不良反应（>1 名患者，1.6%）是发热、便血、发热性中性粒细胞减少和肾功能衰竭。在 >1 名患者中报告的治疗相关严重不良反应是发热（n=2，3%）、发热性中性粒细胞减少（n=2，3%）和便血（n=2，3%）。

多发性骨髓瘤患者姑息疗法

一项入组了 295 名患者的随机临床试验对美法仑（Alkeran[®]）口服剂型和注射剂型的安全性进行了评估。195 名患者静脉输注美法仑 16 mg/m² 每 2 周一一次 × 4 次（6 周以上），之后每隔 4 周给予相同剂量美法仑注射剂。100 名患者口服给予美法仑 0.15 mg/kg/天 × 7 天，随后当白细胞计数开始增加时给予 0.05 mg/kg/天。

与口服美法仑组（11%）相比，静脉输注美法仑组（28%）中严重骨髓抑制（白细胞计数 $\leq 1,000/\text{mm}^3$ 和/或血小板 $\leq 25,000/\text{mm}^3$ ）更常见。

由于在肾功能不全与骨髓抑制之间观察到相关性；将研究方案修订为如果 $\text{BUN} \geq 30 \text{ mg/dL}$ ，则静脉输注美法仑剂量需减少 50%。在 $\text{BUN} > 30 \text{ mg/dL}$ 的患者中，静脉输注组的严重白细胞减少的发生率从方案修订前的 50%（8/16）降低至 11%（3/28）。

在给药方案修订前，静脉输注组的药物相关死亡发生率为 10%（8/77）。在给药方案修订后，发生率为 3%（3/108）。口服美法仑组药物相关死亡的总体发生率为 1%（1/100）。

【禁忌】

对本品主要成份严重过敏者禁用。

【注意事项】

1. 骨髓抑制

在接受本品作为清髓性预处理治疗的患者中均出现了骨髓抑制。如果尚无法获得用于挽救性治疗的造血干细胞产品，则不得使用本品进行预处理。对于出现感染、贫血和血小板减少的患者，应监测全血细胞计数，并提供支持治疗，直至血液学指标恢复正常。

对于接受本品作为姑息疗法的患者，如果既往的放射治疗或化疗已经破坏骨髓，或者在接受化疗后骨髓抑制正在恢复中，则给予本品会增加发生严重骨髓抑制的风险。在接受本品治疗期间应定期监测全血细胞计数。对出现感染、出血和有症状性贫血的患者应提供支持治疗。（见【不良反应】）。

2. 胃肠毒性

在接受本品作为预处理治疗的患者中，大约超过 50% 的患者出现恶心、呕吐、黏膜炎和腹泻。应使用预防性止吐药，对发生恶心、呕吐、腹泻和黏膜炎的患者提供支持治疗。临床研究中 3/4 级黏膜炎的发生率为 13%。对出现严重黏膜炎的患者，给予营养支持和镇痛剂。（见【用法用量】和【不良反应】）。

对于接受本品作为姑息疗法的患者，可能发生恶心、呕吐、腹泻和口腔黏膜炎。应使用预防性止吐药。对发生恶心、呕吐、腹泻和黏膜炎的患者提供支持治疗。

3. 肝毒性

已有报告显示接受美法仑治疗后出现从肝功能异常至有临床症状的肝脏疾病，如肝炎和黄疸。也有关于肝静脉闭塞疾病的报道。应监测肝脏生化指标。

4. 过敏反应

在大约 2% 的接受注射用美法仑治疗的患者中出现急性过敏反应。症状可能包括荨麻疹、瘙痒、水肿和皮疹，一些患者出现心动过速、支气管痉挛、呼吸困难和血压下降。出现严重过敏反应的患者应立即停止本品治疗。

5. 继发性恶性肿瘤

已经在人体中显示出美法仑会导致染色单体或染色体畸变。已有报道显示在接受含有美法仑的化疗方案治疗的多发性骨髓瘤患者中出现继发性恶性肿瘤如骨髓增生异常综合征或急性白血病。因此应考虑应用本品治疗的潜在获益与可能发生的引起继发性恶性肿瘤的风险。

6. 胚胎-胎儿毒性

根据本品的作用机制，对孕妇给予本品治疗时会对胎儿造成伤害。美法仑具有基因毒性，针对分裂活跃细胞，在大鼠中有胚胎致死和致畸作用。建议育龄期女性在接受本品治疗期间及治疗后避孕。如果患者在怀孕期间使用本品或在使用本品期间怀孕，必须告知患者本品对胎儿的潜在毒性。（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

7. 不孕

已有报道显示以美法仑为基础的化疗方案对绝经前妇女卵巢功能产生抑制，约 9% 的患者出现持续性闭经。也有可逆或不可逆的睾丸抑制的报道。（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

动物研究显示，给予大鼠低于临床推荐剂量的本品，结果显示美法仑具有胚胎致死和致畸性。应告知孕妇本品对胎儿的潜在风险。注射用美法仑尚无充分的动物研究。

哺乳

目前尚不清楚美法仑是否可以进入到人乳汁中。但因为很多药物经乳汁排泄，并且由于美法仑对母乳喂养婴儿可能产生的严重不良反应，所以在使用本品治疗期间不建议哺乳。

避孕

孕妇使用本品可能对胎儿产生危害。建议育龄女性应避孕，在使用本品治疗期间和治疗后，应采取有效的避孕措施。

使用本品可能对精子和睾丸组织产生损伤，导致潜在的遗传性胚胎异常。建议男性在使用本品治疗期间和治疗后采取有效的避孕措施。

生育力

已有报道显示以美法仑为基础的化疗方案对绝经前妇女卵巢功能产生抑制，约 9% 的患者出现持续性闭经。

也有可逆或不可逆的睾丸抑制的报道。

【儿童用药】

临床试验中不包括儿童患者。尚未确定本品在儿童患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

在本品的单臂关键试验的所有患者中，30%为65岁或以上患者，无75岁或以上患者。未观察到这些受试者与年轻受试者之间存在安全性或有效性方面的明显差异。在年纪较大的患者中观察到植入综合征的发生率更高：7%（3/43）的年龄低于65岁的年轻患者 vs 28%（5/18）的年龄 \geq 65岁的患者。

【药物相互作用】

未进行常规药物相互作用研究。有报道显示患者单次静脉注射140 - 250 mg/m²美法仑后再口服标准剂量环孢菌素出现严重肾功能损害。静脉注射美法仑也可能降低BCNU肺毒性反应的发生阈值。当同时给予茶啶酸和静脉输注美法仑时，已有在儿童患者中严重出血性坏死性肠炎发生率增加报道。

【药物过量】

已有过量给予美法仑导致死亡的报告。药物过量，包括剂量最高可至290 mg/m²，会产生如下症状：严重恶心和呕吐、意识降低、抽搐、肌肉麻痹和拟胆碱作用。高剂量（ >100 mg/m²）会发生严重黏膜炎、口腔炎、结肠炎、腹泻和胃肠道出血。较少发生肝酶升高和静脉闭塞性疾病。观察到由ADH综合征相关的不适当分泌导致的显著低钠血症。肾毒性和成人呼吸窘迫综合征报告罕见。

主要的毒性反应是骨髓抑制，导致白细胞减少、血小板减少和贫血。用药后的3-6周应当密切监测血液学指标。一项非对照试验表明进行自体骨髓移植或者给予造血生长因子（如沙格司亭，非格司亭）可能缩短全血细胞减少时间。如医生认为必要，可适当给予输血和抗生素联合一般性支持治疗。本药无法通过血液透析或血液灌流从血浆中获得显著清除。一名美法仑过量的儿童患者采用标准支持性治疗可从254 mg/m²过量中恢复。

【临床试验】

多发性骨髓瘤患者 ASCT 前清髓性预处理治疗

在5家美国临床中心对本品进行了一项开放性、单臂、非随机临床试验。入组的61名有症状的多发性骨髓瘤患者至少可获得 2×10^6 CD34+ 细胞/kg 低温保存的干细胞。患者中位年龄为62岁（范围32 - 73岁）；57%为男性，80%为白人，18%为黑人，2%为亚洲人。患者给予本品100 mg/m²/天，通过静脉输注大约30分钟以上，在ASCT（第0天）前持续给药两天（第-3天和第-2天）。

试验主要目的是确定多发性骨髓瘤患者进行ASCT前给予本品200 mg/m²的总体安全性和毒性。（见【不良反应】）。根据国际骨髓瘤工作组反应标准评估有效性，对ASCT前的疾病反应率与移植后90 - 100天评估的疾病反应率进行比较。此外，对清髓成功率和植入时间进行评估。

总体有效率（ \geq 部分缓解）从ASCT前的79%（48/61）提高为移植后90-100天的95%（58/61）。患者获得的完全缓解率从ASCT前的0增加为移植后90-100天的16%（10/61）。

每日通过全血细胞计数检测评估清髓和植入情况，直至中性粒细胞和血小板植入，随后每周评估一次，之后在第30天、第60天以及第90-100天进行评估。清髓定义为以下任一种：绝对中性粒细胞计数（ANC） $< 500/\text{mm}^3$ ，绝对淋巴细胞计数 $< 100/\text{mm}^3$ ，或血小板计数 $< 20,000/\text{mm}^3$ 。中性粒细胞植入定义为ANC $> 500/\text{mm}^3 \times 3$ 个连续日评估。血小板植入定义为未输注血小板计数持续 $> 20,000/\text{mm}^3$

× 3 连续日评估。未植入定义为在 90-100 天前未达到 $ANC > 500/mm^3$ × 3 连续日评估。所有 61 名患者均达到了骨髓、中性粒细胞植入和血小板植入。在 ASCT 第 5 天（ASCT 天数范围为-1 - 6 天）达到骨髓，给药后达到骨髓的中位时间为 8 天。中性粒细胞植入的中位时间为 12 天（ASCT 天数范围为 10 - 16 天）。血小板植入的中位时间为 13 天（ASCT 天数范围为 10-28 天）。

多发性骨髓瘤患者姑息治疗

一项随机临床试验比较了泼尼松 + 静脉输注美法仑（Alkeran®）和泼尼松 + 口服美法仑（Alkeran®）治疗多发性骨髓瘤的疗效。讨论如下，在 22 周时总体缓解率相似；然而，由于试验设计变化，无法获得 22 周后两种制剂相对活性的比较结果。

两组均接受口服泼尼松治疗，起始剂量 0.8 mg/kg/天，逐渐减量，共治疗 6 周。每组中美法仑的剂量如下：

组 1：口服美法仑 0.15 mg/kg/天 × 7，当 WBC 开始增加时减量至 0.05 mg/kg/天。

组 2：静脉输注美法仑 16 mg/m² 每隔 2 周×4（6 周以上），之后每隔 4 周一次给予相同剂量。

107 名患者随机分配至口服美法仑组中，203 名患者分配至静脉输注美法仑组。与静脉输注组相比，口服组更多患者属于高危组（58% vs 44%），并具有高肿瘤负荷（51% vs 34%）（ $P < 0.04$ ）。第 22 周时的治疗有效率如表 2：

表 2：多发性骨髓瘤患者接受口服泼尼松联合口服或静脉输注美法仑治疗在第 22 周时的有效率

治疗组	可评估的患者	缓解 n (%)	P
口服美法仑	100	44 (44%)	P>0.2
静脉输注美法仑	195	74 (38%)	

由于在 22 周后方案设计发生变化，无法对其他疗效参数，如缓解持续时间和生存进行比较。

【药理毒理】

药理作用

美法仑是含有双氯乙胺基的烷化剂，其细胞毒性与鸟嘌呤第 7 位氮结合形成链间交联的程度相关，对静止期和快速分裂期的肿瘤细胞均有活性。

毒理研究

遗传毒性

大鼠肌肉注射美法仑 6、60mg/m²，骨髓细胞的染色单体和染色体出现结构畸变。美法仑 17.1-21.9mg/m² 对雄性小鼠生殖细胞有致突变作用。

生殖毒性

动物试验显示美法仑不利于精子生成。

大鼠连续 10 天经口给予美法仑 6-18mg/m²（相当于最高临床推荐剂量 100 mg/m²/天的 0.06-0.18 倍）或腹腔注射美法仑 18mg/m²（相当于最高临床推荐剂量的 0.18 倍），显示胚胎致死性和致畸性，包括脑部改变（发育不全、畸形、脑脊膜膨出、脑膨出）、眼改变（无眼、小眼）、下颞骨和尾变短，肝脏脱出（脐疝）。

重复给药胚胎毒性试验中，大鼠在妊娠第 7-17 天经口给予美法仑 0.33、1、3mg/kg/天（累计剂量分别为 22、66、198mg/m²，参考临床静脉输注剂量 16mg/m²），所有剂量组均出现母体毒性（体重增长降低，高剂量组出现死亡），中、高剂量组出现宫内胚胎死亡、胎仔体重降低，哺乳期幼仔体重增长降低，哺乳期所有剂量组幼仔存活率降低，≥1mg/kg/天组骨化降低，高剂量组肋骨异常发生率增加，幼仔发育受损（门齿长出延迟，开放场地行为异常）

尚未开展美法仑围产期试验。

致癌性

美法仑尚未进行致癌性研究。小鼠腹腔注射美法仑 2.25 到 4.5mg/m²，大鼠腹腔注射美法仑 5.4 到 10.8mg/m²，均为每周给药 3 次，连续给药 6 个月，停药观察 12 个月，小鼠出现肺部肿瘤、淋巴肉瘤（雄性），大鼠出现腹膜肉瘤。

【药代动力学】

注射后，药物血浆浓度呈双指数快速下降，分布期和终末消除半衰期分别约为 10 min 和 75 min。不同研究中平均全身清除率（CL）不同，但是观察到典型数值约为 7 - 9 mL / min / kg （250 - 325 mL/min/m²）。一项研究报道，每 6 周重复给予 0.5 mg/kg 剂量，美法仑的清除率从首个疗程后的 8.1 mL/min/kg 降低至第 3 个疗程后的 5.5 mL/min/kg，但是自第 3 个疗程后未出现明显的降低。骨髓瘤患者通过静脉输注给予剂量为 10 或 20 mg/m² 美法仑，平均（± SD）峰血浆浓度分别是 1.2 ± 0.4 和 2.8 ± 1.9 mcg/mL。

分布

美法仑稳态分布体积是 0.5 L/kg。美法仑可渗透到脑脊髓液（CSF）。美法仑与血浆蛋白平均结合率大约为 50% - 90%。血浆白蛋白是主要结合蛋白，占血浆蛋白结合的约 40 - 60%，其中 α1 - 酸性糖蛋白约占血浆蛋白结合的 20%。大约 30%的美法仑与血浆蛋白不可逆地（共价）结合。

代谢

美法仑主要通过化学水解为无活性的一羟基和二羟基美法仑从血浆中消除。

排泄

肾脏排泄对美法仑清除影响较低（尿液中排泄的美法仑平均数值范围为 5.8 - 21.3%）。

特殊患者人群

患者体重

与 70 kg 理想体重（IBW）的患者相比，45 kg IBW 典型患者的清除降低 28%，而 100 kg IBW 患者的清除比 IBW 70 kg 患者降低 31 %。

肾损伤

一名 70 kg 的 IBW 典型患者估计的肌酐 CL 从 100 mL/min 减少到 30 mL/min 可导致 CL 降低 28.2 %。

【贮藏】 避光，密闭，25℃以下保存。在原包装中储存。

【包装】 玻璃瓶，Flurotec®涂层橡胶塞，1 瓶/盒。

【有效期】 36 个月

【执行标准】 进口药品注册标准：JX20200017

【批准文号】 进口药品注册证号：H20180073

【上市许可持有人】

公司名称：Acrotech Biopharma, LLC

公司地址：279 Princeton Hightstown Rd, East Windsor, NJ 08520 United States of America

【生产企业】

生产厂：Cenexi-Laboratoires Thissen SA

生产地址：Rue de la Papyree 2-4-6, Braine-L'Alleud, 1420, Belgium

电话号码：1-888-292-9617

网址或电子信箱：www.evomela.com

国内联系单位：凯信远达医药（中国）有限公司

电话：010-65618789