核准日期：2018 年 4 月 12 日
修改日期：2020 年 6 月 29 日
修改日期：2020 年 7 月 1 日
修改日期：2021 年 6 月 24 日
修改日期：2021 年 7 月 22 日
修改日期：2022 年 10 月 24 日
修改日期：2023 年 2 月 14 日
修改日期：2024 年 7 月 18 日
修改日期：2024 年 8 月 7 日
修改日期：2025 年 5 月 19 日
修改日期：2025 年 11 月 18 日
修改日期：2026 年 10 月 20 日

枸橼酸伊沙佐米胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名：枸橼酸伊沙佐米胶囊

商品名：恩莱瑞®；Ninlaro

英文名：Ixazomib Citrate Capsules

汉语拼音：Juyuansuan Yishazuomi Jiaonang

【成份】

本品主要成份：枸橼酸伊沙佐米

2.3mg：每粒胶囊含 3.3 mg 枸橼酸伊沙佐米，相当于 2.3 mg 伊沙佐米

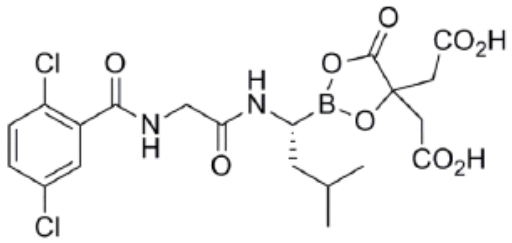
3mg：每粒胶囊含 4.3 mg 枸橼酸伊沙佐米，相当于 3 mg 伊沙佐米

4mg：每粒胶囊含 5.7 mg 枸橼酸伊沙佐米，相当于 4 mg 伊沙佐米

化学名称：

2-[(1R)-1-[[2-[(2,5-二氯苯甲酰）氨基]乙酰基]氨基]-3-甲基丁基]-5-氧-1,3,2-二氧硼戊环-4,4-二乙酸

化学结构式：



分子式：$C_{20}H_{23}BCl_2N_2O_9$

分子量：517.12

【性状】

本品为浅粉色胶囊（2.3mg）、浅灰色胶囊（3mg）或浅橙色（4mg）胶囊，囊壳上印有标识“Takeda”及规格，内容物为白色粉末。

【适应症】

与来那度胺和地塞米松联用，治疗已接受过至少一种既往治疗的多发性骨髓瘤成人患者。

【规格】

按 $C_{14}H_{19}BCl_2N_2O_4$ 计，（1）2.3mg，（2）3mg，（3）4mg

【用法用量】

本品需在具有多发性骨髓瘤治疗经验的医生的监督下开始治疗，并对治疗进行监测。

用量

本品的推荐起始剂量：在28天治疗周期的第1、8和15天，每周1次，每次口服给药4mg。

来那度胺的推荐起始剂量：在 28 天治疗周期的第 1-21 天，每日 1 次，每次给药 25mg。

地塞米松的推荐起始剂量：在 28 天治疗周期的第 1、8、15 和 22 天给药，每次 40mg。

给药方案：伊沙佐米与来那度胺和地塞米松联合给药

28 天周期（一个周期 4 周）								
	第 1 周		**第 2 周**		**第 3 周**		**第 4 周**	
	第 1 天	第 2-7 天	第 8 天	第 9-14 天	第 15 天	第 16-21 天	第 22 天	第 23-28 天
伊沙佐米	√		√		√			
来那度胺	√	√每天	√	√每天	√	√每天		
地塞米松	√		√		√		√	

√=服用药品

关于来那度胺与地塞米松的更多信息，请参考来那度胺和地塞米松的药品说明书。

用法

本品的给药途径为口服。

患者应该在每个治疗周期第 1、8 和 15 天大致相同的时间服药，在进餐前至少 1 小时或进餐后至少 2 小时服用本品（见【临床药理】）。应用水送服整粒胶囊。请勿压碎、咀嚼或打开胶囊（见**【注意事项】**）。

在开始一个新的治疗周期前：

- 中性粒细胞绝对计数应为≥1000/mm^3
- 血小板计数应≥75, 000/mm^3
- 根据医生判定，非血液学毒性一般应恢复至患者的基线状况或≤1 级

治疗应持续至疾病进展或出现不可接受的毒性。由于 24 个周期之后的耐受性和毒性相关数据有限，因此对于需要长于 24 个周期的联合给药治疗，应基于患者个体获益风险评估结果。（见【药理毒理】）

延误或漏服剂量

如果延误或漏服一剂本品，只有当距离下次计划给药时间≥72 小时，方可补服漏服剂量。距离在下次计划给药的 72 小时内不得补服漏服剂量。不得服用双倍剂量以弥补漏服的剂量。

如果患者在服药后呕吐，不应重复服药，而应在下次计划给药时恢复给药。

剂量调整

表 1 列出了本品减量步骤，表 2 提供了剂量调整指南。

表 1：伊沙佐米剂量减低步骤

推荐起始剂量*	首次减量至	第二次减量至	停药
4 mg	3 mg	2.3 mg	

*患者伴有中度或重度肝损害、重度肾损害或需要透析的终末期肾病（ESRD）时，建议减量至 3 mg。

对于伊沙佐米和来那度胺血小板减少、中性粒细胞减少和皮疹的重叠毒性，建议交替调整伊沙佐米和来那度胺的剂量。对于这些毒性，剂量调整的第一步是停用／减低来那度胺剂量。关于这些毒性的剂量减低步骤，参见来那度胺药品说明书。

表 2：伊沙佐米与来那度胺和地塞米松联用的剂量调整指南

血液学毒性	**推荐措施**
血小板减少（血小板计数）	
血小板计数＜30, 000/mm^3	• 停用伊沙佐米和来那度胺直至血小板计数≥30, 000/mm^3。 • 在恢复之后，根据其药品说明书以下一个较低剂量重新服用来那度胺，并以最近使用的剂量重新服用

	伊沙佐米。 • 如血小板计数再次降至＜30, 000/mm^3，停用伊沙佐米和来那度胺直至血小板计数为≥30, 000/mm^3。 • 在恢复之后，以下一个较低剂量重新服用伊沙佐米，并以最近使用的剂量重新服用来那度胺。*
中性粒细胞减少（中性粒细胞绝对计数）	
中性粒细胞绝对计数< 500/mm^3	• 停用伊沙佐米和来那度胺直至中性粒细胞绝对计数≥500/mm^3。按照临床指南，考虑加用 G-CSF。 • 在恢复之后，根据其处方信息以下一个较低剂量重新服用来那度胺，并以最近使用的剂量重新服用伊沙佐米。 • 如中性粒细胞绝对计数再次降至＜500/mm^3，停用伊沙佐米和来那度胺直至中性粒细胞绝对计数≥500/mm^3。 • 在恢复之后，以下一个较低剂量重新服用伊沙佐米，并以最近使用的剂量重新服用来那度胺。*
非血液学毒性	**推荐措施**
皮疹	
2 级或 3 级†	• 停用来那度胺直至皮疹恢复至≤1 级。 • 在恢复之后，根据其药品说明书以下一个较低剂量重新服用来那度胺。 • 如果再次出现 2 级或 3 级皮疹，停用伊沙佐米和来那度胺直至皮疹恢复至≤1 级。 • 在恢复之后，以下一个较低剂量重新服用伊沙佐米，并以最近使用的剂量重新服用来那度胺。*
4 级	停用治疗方案。
周围神经病变	
1 级周围神经病变伴疼痛或 2 级周围神经病变	• 停用伊沙佐米直至周围神经病变恢复至≤1 级且不伴疼痛，或恢复至患者的基线水平。 • 在恢复之后，以最近使用的剂量重新服用伊沙佐米。
2 级周围神经病变伴疼痛或 3	• 停用伊沙佐米。根据医生判断，在重新服用伊沙佐

级周围神经病变	米之前，毒性一般应恢复至患者基线状况或≤1级。 • 在恢复之后，以下一个较低剂量重新服用伊沙佐米。
4 级周围神经病变	停用治疗方案。
其他非血液学毒性	
其他 3 级或 4 级非血液学毒性	• 停用伊沙佐米。根据医生判断，在重新服用伊沙佐米之前，毒性一般应恢复至患者基线状况或≤1级。 • 如果是由伊沙佐米引起，在恢复之后，以下一个较低剂量重新服用伊沙佐米。

*如再次出现，交替调整来那度胺和伊沙佐米的剂量。

†根据美国国家癌症研究所通用术语标准（CTCAE）第 4.03 版进行分级。

合并用药

在接受本品治疗的患者中，应考虑抗病毒药物的预防治疗，降低带状疱疹病毒再激活的风险。在伊沙佐米研究中，接受抗病毒药物预防治疗患者的带状疱疹感染发生率低于未接受预防治疗的患者。

在接受本品联合来那度胺和地塞米松治疗的患者中，建议应该根据患者基础风险与临床状态的评估进行血栓预防治疗。

如果需要联合使用其他药品，请参考来那度胺与地塞米松的现行版药品说明书。

特殊患者人群

<u>老年患者</u>

对于年龄大于 65 岁的患者，无需调整本品的剂量。

在年龄大于 75 岁的患者中，伊沙佐米治疗方案组中有 13 例患者（28%），安慰剂治疗方案组中有 10 例患者（16%）报告停止治疗。在年龄大于 75 岁的患者中，伊沙佐米治疗方案组中有 10 例患者（21%），安慰剂治疗方案组中有 9 例患者（15%）出现心律失常。

<u>肝损害</u>

对于轻度肝损害患者（总胆红素≤正常值上限（ULN）和天冬氨酸转氨酶（AST）＞ULN，或总胆红素＞1-1.5×ULN 和 AST 任何水平），无需调整本品的剂量。对于中度（总胆红素＞1.5-3×ULN）或重度（总胆红素＞3×ULN）肝损害患者，建议减量至 3 mg。（见【临床药理】）

<u>肾损害</u>

对于轻度或中度肾损害患者（肌酐清除率≥30 mL/min），无需调整本品的剂量。对于重度肾损害（肌酐清除率＜30mL/min）或需透析的终末期肾病（ESRD）患者，建议减量至

3mg。伊沙佐米不能通过透析清除，因此给药时可以无需考虑透析时间（见【临床药理】）。

肾损害患者的来那度胺给药建议，请参见其药品说明书。

儿童患者

尚未确定年龄小于 18 岁的儿科患者使用本品的安全性和疗效。尚无数据支持。

【不良反应】

由于本品与来那度胺和地塞米松联合给药，因此关于不良反应方面的其他信息，请参考来那度胺和地塞米松的药品说明书。

1．全球C16010研究不良反应总结

全球 C16010 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照的临床研究，此研究安全性人群包括 720 例接受伊沙佐米联合来那度胺和地塞米松（伊沙佐米治疗方案组；N=361）或安慰剂联合来那度胺和地塞米松（安慰剂治疗方案组；N=359）治疗的复发和 / 或难治性多发性骨髓瘤患者。

伊沙佐米治疗方案组中最常报告（≥20%）且频率高于安慰剂治疗方案组的不良反应为腹泻、便秘、血小板减少、中性粒细胞减少、周围神经病变、恶心、外周水肿、皮疹、呕吐、背痛、支气管炎和上呼吸道感染。2%及以上患者中报告的严重不良反应包括腹泻（3%）、血小板减少（2%）和支气管炎（2%）。

表 3：全球 C16010 研究中接受伊沙佐米联合来那度胺和地塞米松治疗的患者中发生率≥ 5%，且两组间差异≥ 5%的不良反应（所有等级，3 级和 4 级）

系统器官分类 / 首选术语	伊沙佐米+来那度胺+地塞米松 N=361			安慰剂+来那度胺+地塞米松 N=359		
	N （%）			N （%）		
	所有等级	3级	4级	所有等级	3级	4级
感染和传染性疾病						
上呼吸道感染[¥]	98（27）	4（1）	0	84（23）	4（1）	0
支气管炎	78 (22)	6 (2)	0	60 (17)	8 (2)	1 (<1)
血液和淋巴系统疾病						
血小板减少[#]	307（85）	108（30）		240（67）	49（14）	
中性粒细胞减少[#¥]	268（74）	132（34）		253（70）	133（37）	
神经系统疾病						
周围神经病变*	115（32）	9 （2）	0	87（24）	6 （2）	0
胃肠道疾病						
腹泻	188（52）	36 (10)	0	154 (43)	11 (3)	0
便秘	125 (35)	1 （< 1）	0	99 (28)	1 （< 1）	0

恶心	114 (32)	6 （2）	0	83 (23)	0	0
呕吐	93 (26)	4 （1）	0	47(13)	3 （＜1）	0
皮肤和皮下组织疾病						
皮疹*	97 (27)	12 （3）	0	57 (16)	7 (2)	0
骨骼肌肉和结缔组织疾病						
背痛¥	99 (27)	3 （＜1）	0	85(24)	11 （3）	0
一般病情和用药部位的表现						
外周水肿	97 (27)	7（2）	0	76 (21)	4 （1）	0

注：不良反应所含的首选术语以 MedDRA23.0 版为依据。

*代表首选术语的汇总。

#为报告的不良事件和实验室数据的汇总信息

¥在最终分析时，该项不再符合伊沙佐米组和安慰剂组两组间差异≥ 5%的标准

2．C16010 中国延续研究不良反应总结

C16010 中国延续研究是一项随机、双盲、安慰剂对照的临床研究，此研究安全性人群包括 115 例接受伊沙佐米联合来那度胺和地塞米松（伊沙佐米治疗方案组；N=57）或安慰剂联合来那度胺和地塞米松（安慰剂治疗方案组；N=58）治疗的复发和／或难治性多发性骨髓瘤患者。

伊沙佐米治疗方案组中最常报告（≥20%）且频率高于安慰剂治疗方案组的不良反应为血小板减少、淋巴细胞减少、上呼吸道感染、白细胞减少和带状疱疹。2%及以上患者中报告的严重不良反应包括肺炎（伊沙佐米治疗方案组为 12％，安慰剂治疗方案组为 7％）,带状疱疹（4%），支气管炎（4%），血小板减少（4%），低钾血症（7%），中性粒细胞减少（2%），外周水肿（2%）和腹泻（2%）。

表 4：C16010 中国延续研究中接受伊沙佐米联合来那度胺和地塞米松治疗的患者中发生率≥ 5%，且两组间差异≥ 5%的不良反应（所有级别，3 级和 4 级）

系统器官分类 / 首选术语	**伊沙佐米+来那度胺+地塞米松 N=57**			**安慰剂+来那度胺+地塞米松 N=58**		
	N （%）			**N （%）**		
	所有等级	**3级**	**4级**	**所有等级**	**3级**	**4级**
血液和淋巴系统疾病						
血小板减少#	51 (89)	11 (19)	4 (7)	49 (84)	10 (17)	7 (12)
中性粒细胞减少#	37 (65)	14 (25)	3 (5)	44 (76)	13 (22)	2 (3)
白细胞减少	17 (30)	5 (9)	0	10 (17)	1 (2)	0
淋巴细胞减少*	16 (29)	5 (9)	1 (2)	7 (12)	3 (5)	1 (2)
感染和传染性疾病						
上呼吸道感染	19 (33)	3 (5)	0	14 (24)	1 (2)	0
带状疱疹	12 (21)	4 (7)	0	2 (3)	0	0

支气管炎	5 (9)	0	0	2 (3)	1 (2)	0
胃肠道疾病						
腹泻	10 (18）	1 (2)	0	4 (7)	0	0
恶心	5 (9)	0	0	2 (3)	0	0
呕吐	5 (9)	0	0	2 (3)	0	0
上腹痛	4 (7)	0	0	0	0	0
代谢和营养性疾病						
低钾血症*	10 (17)	4 (7)	1 (2)	2 (3)	0	0
肝胆疾病						
ALT 升高	7 (12)	1 (2)	0	3 (5)	0	0
骨骼肌肉和结缔组织疾病						
关节痛	3 (5)	0	0	0	0	0

注：不良反应所含的首选术语以 MedDRA16.0 版为依据。

*代表首选术语的汇总。

#为报告的不良事件和实验室数据的汇总信息

3. 特定的不良反应描述

除特别说明，以下不良反应信息来自全球 C16010 研究和 C16010 中国延续研究的汇总安全性数据。

停药

在伊沙佐米治疗方案组中，有≤3%的患者因出现各种不良反应而停用 3 种药物中的至少 1 种。

血小板减少

伊沙佐米治疗方案组和安慰剂治疗方案组中均有 2%的患者在治疗期间出现一次血小板计数≤10, 000/mm^3。在两个治疗方案组中，均有＜1%的患者在治疗期间出现血小板计数≤5, 000/mm^3。接受伊沙佐米治疗方案的患者中有 2%的患者因血小板减少而停用 3 种药物中的至少 1 种药物，而接受安慰剂治疗方案的患者则 3%。以上血小板减少事件未导致出血事件或血小板输注增加。

胃肠道毒性

接受伊沙佐米治疗方案的患者中有 2%的患者因腹泻而停用 3 种药物中的至少 1 种药物，而接受安慰剂治疗方案的患者则 1%。

皮疹

在伊沙佐米治疗方案组中有 25%的患者，安慰剂治疗方案组中有 15%的患者报告皮疹。在

两个治疗方案最常报告的皮疹类型为斑丘疹和红斑疹。在伊沙佐米治疗方案组中有3%的患者，安慰剂治疗方案组中有2%的患者报告3级皮疹。在两种治疗方案中均有＜1%的患者因皮疹而停用3种药物中的至少1种药物。

周围神经病变

在伊沙佐米治疗方案组中有28%的患者，安慰剂治疗方案组中有22%的患者报告周围神经病变。两种治疗方案中均有2%的患者报告3级周围神经病变的不良反应。最常报告的反应是周围感觉神经病变（伊沙佐米治疗方案组和安慰剂治疗方案组分别为21%和15%）。两种治疗方案中均不常报告周围运动神经病变（＜1%）。伊沙佐米治疗方案组中有3%的患者，安慰剂治疗方案组有＜1%的患者因周围神经病变而停用3种药物中的至少1种药物。

眼部疾病

以许多不同的首选术语报告了眼部疾病，但归结起来接受伊沙佐米治疗方案组的患者发生频率为34%，接受安慰剂治疗方案的患者发生频率为28%。最常见的不良反应是视力模糊（伊沙佐米治疗方案组为6%，安慰剂治疗方案组为5%）、干眼症（伊沙佐米治疗方案组为6%，安慰剂治疗方案组为1%），结膜炎（伊沙佐米治疗方案组为8%，安慰剂治疗方案组为2%）和白内障（伊沙佐米治疗方案组为13%，安慰剂治疗方案组为17%）。伊沙佐米治疗方案组中6%的患者，安慰剂治疗方案组中有8%的患者报告了3级不良反应。

带状疱疹

在全球C16010研究中，伊沙佐米治疗方案组4%的患者和安慰剂治疗方案组2%的患者中报告带状疱疹的发生。在C16010中国延续性研究中，伊沙佐米治疗方案组21%的患者和安慰剂治疗方案组3%的患者中报告带状疱疹的发生。患者可根据医生判断进行抗病毒预防治疗。在全球C16010研究中，伊沙佐米治疗方案组中接受抗病毒预防治疗的患者（<1%）与未接受抗病毒预防治疗的患者（6%）相比，带状疱疹感染的发生率较低。在C16010中国延续性研究中，伊沙佐米治疗方案组中接受抗病毒预防治疗的患者（9%）与未接受抗病毒预防治疗的患者（24%）相比，带状疱疹感染的发生率也较低。

其他不良反应

除在III期研究外，下列严重不良反应罕见报告：急性发热性嗜中性皮肤病（Sweet综合征）、Stevens-Johnson综合征、横贯性脊髓炎、可逆性后部脑病综合征、肿瘤溶解综合征和血栓性血小板减少性紫癜。

在关键性III期全球C16010研究（n = 720）和双盲安慰剂对照C16010中国延续性研究（n = 115）的汇总数据集中，伊沙佐米与安慰剂治疗方案组中下列不良反应的发生率相似：疲

劳（28% vs. 26%）、食欲下降（13% vs.11%）、低血压（5% vs.4%）、心力衰竭（均为5%）、心律失常†（17% vs. 16%）和肝损害，包括肝酶变化†（11% vs. 9%）。

伊沙佐米治疗方案组中重度（3-4 级）事件低钾血症的发生频率（7%）高于安慰剂治疗方案组（2%）。

在接受伊沙佐米、来那度胺和地塞米松联合治疗的患者中，罕见报告导致致死性结局的真菌性肺炎和病毒性肺炎。

"†"标准化 MedDRA 查询（SMQ）

<u>上市后经验：</u>

血液和淋巴系统疾病：血栓性微血管病

免疫系统疾病：速发严重过敏反应

皮肤及皮下组织类疾病：中毒性表皮坏死松解症、血管性水肿

【禁忌】

对本品活性成份或任何辅料过敏。

由于本品与来那度胺和地塞米松联合给药，所以关于禁忌方面的其他信息，请参考来那度胺和地塞米松的药品说明书。

【注意事项】

由于本品与来那度胺和地塞米松联合给药，所以关于注意事项方面的其他信息，请参考来那度胺和地塞米松的药品说明书。

<u>血小板减少</u>

接受本品治疗时有发生血小板减少的可能，一般表现为每个 28 天治疗周期的第 14-21 天期间血小板减少至最低值，并在下一个周期开始时恢复至基线水平（见【不良反应】）。

本品治疗期间，应对血小板计数进行监测，至少每月一次。在前 3 个周期期间，根据来那度胺药品说明书，应考虑增加监测频率。可以按照标准医疗指南通过调整剂量和输注血小板对血小板减少进行管理（见【用法用量】）。

<u>胃肠道毒性</u>

接受本品治疗时有发生腹泻、便秘、恶心和呕吐的可能，偶尔需要使用止吐、止泻药物和支持性治疗（见【不良反应】）。对于重度（3-4 级）症状应调整剂量（见【用法用量】）。如果发生重度胃肠道事件，建议监测血清钾含量。

周围神经病变

接受本品治疗时有出现周围神经病变的可能（见【不良反应】）。应对患者的周围神经病变症状进行监测。患者在出现新的周围神经病变或恶化时可能需要进行剂量调整（见【用法用量】）。

外周水肿

接受本品治疗时有出现外周水肿的可能（见【不良反应】）。评价患者的基础病因并按需提供支持性治疗。在出现 3 级或 4 级症状时根据处方信息调整地塞米松或伊沙佐米的给药剂量（见【用法用量】）。

皮肤反应

接受本品治疗时有出现皮疹的可能（见【不良反应】）。通过支持性治疗或剂量调整来治疗 2 级或 2 级以上的皮疹（见【用法用量】）。使用伊沙佐米也曾报告发生 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症（见【不良反应】）。如果发生 Stevens-Johnson 综合征或中毒性表皮坏死松解症，停用伊沙佐米。

血栓性微血管病

已有接受伊沙佐米治疗的患者发生血栓性微血管病（TMA），包括血栓性血小板减少性紫癜/溶血性尿毒症综合征（TTP/HUS）。其中部分事件为致死性。应监测 TMA 的体征和症状。如果怀疑该诊断，应停用伊沙佐米，并对患者进行评估以明确是否可能为 TMA。如果排除 TMA 诊断，可考虑重新开始伊沙佐米治疗。既往发生过 TMA 的患者再次使用伊沙佐米治疗的安全性尚不明确。

肝毒性

在接受本品治疗的患者中，曾报告药物性肝损伤、肝细胞损伤、肝脂肪变性、胆汁淤积型肝炎和肝毒性，上述情况均不常见（见【不良反应】）。定期对肝酶进行监测，并针对 3 级或 4 级症状进行剂量调整（见【用法用量】）。

妊娠期

接受本品治疗的女性患者应避免妊娠。如在妊娠期间使用了本品或是患者在使用本品过程中发生妊娠，应告知患者其对胎儿的潜在危害。

有生育能力的女性在服用本品期间和停止治疗后 90 天之内必须采用高效的避孕措施（见【药物相互作用】，【孕妇及哺乳期妇女用药】）。使用激素避孕的女性还需采用屏障避孕。

可逆性后部脑病综合征

接受本品治疗的患者中曾有可逆性后部脑病综合征（PRES）报道。PRES 是一种罕见的可逆性神经学疾病，可能表现为癫痫发作、高血压、头痛、意识改变和视觉障碍。通过脑成像，首选磁共振成像，进行确诊。出现 PRES 的患者需停止使用本品。

CYP3A 强效诱导剂

强效诱导剂会降低本品的疗效，因此应该避免与 CYP3A 强效诱导剂联合给药，如卡马西平、苯妥英、利福平和圣约翰草（金丝桃）（见【药物相互作用】，【临床药理】）。如果必须与 CYP3A 强效诱导剂联合给药，需密切监测患者的疾病控制情况。

心脏电生理学

根据对 245 例患者数据的药代动力学-药效学分析结果，伊沙佐米在临床相关暴露时不延长 QTc 间期。根据模型分析，在 4 mg 剂量下，估算的 QTcF 较基线平均变化是 0.07 msec（90% CI；-0.22，0.36）。伊沙佐米浓度与 RR 间期之间没有明显的关系，提示伊沙佐米对心率的影响无临床意义。

对驾驶车辆和操作机械能力的影响

本品对驾驶车辆和操作机械能力的影响很小。临床试验中已观察到疲劳和头晕症状。如果患者出现这些症状，建议不要驾驶车辆或操作机械。

处置和其他处理的特殊注意事项

本品是细胞毒性药物。即将服用时取出胶囊。请勿打开或压碎胶囊。应避免直接接触胶囊内容物。如果胶囊破损，请避免清扫时产生扬尘。如与皮肤发生接触，用肥皂和水彻底清洗。对于任何未使用的药品或废弃物应按照当地的要求处置。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

由于本品与来那度胺和地塞米松联合给药，因此关于生育能力、妊娠和哺乳方面的其他信息，请参考来那度胺和地塞米松的药品说明书。

有生育能力的女性／男性和女性的避孕措施

有生育能力的男性和女性患者在治疗期间和治疗后 90 天内必须采取有效的避孕措施。对于有生育能力但未采取避孕措施的女性，不建议使用本品。

当本品与地塞米松（已知是 CYP3A4、其他酶和转运蛋白的一种弱效至中效诱导剂）联合

给药时，需考虑口服避孕药疗效降低的风险。因此，使用口服激素避孕药物的女性还需采用屏障避孕。

妊娠

女性患者在妊娠期不推荐使用本品，因其可能会给胎儿造成伤害。因此，正在接受本品治疗的女性患者应避免妊娠。
尚无妊娠女性使用伊沙佐米的数据。动物研究已证实生殖毒性（见【药理毒理】）。

本品与来那度胺联合给药，来那度胺在结构上与沙利度胺具有相关性。沙利度胺是一种人类致畸性活性物质，会造成严重危及生命的出生缺陷。如果妊娠期间使用来那度胺，预计在人体中具有致畸效应。除非有可靠证据表明患者没有生育能力，否则所有患者必须满足来那度胺妊娠防范计划的条件。请参考现行版来那度胺药品说明书。

哺乳

尚不确定伊沙佐米或其代谢产物是否经人乳汁分泌。目前亦无动物数据。无法排除对新生儿和婴儿的风险，因此应该停止哺乳。

伊沙佐米将与来那度胺联合给药，由于使用了来那度胺，患者应该停止哺乳。

生育能力
尚未对伊沙佐米进行生育能力研究（见【药理毒理】）。

【儿童用药】
尚未确定年龄小于 18 岁的儿童患者使用本品的安全性和疗效。尚无数据支持。

【老年用药】
对于年龄大于 65 岁的患者，无需调整本品的剂量。
在年龄大于 75 岁的患者中，伊沙佐米治疗方案组中有 13 例患者（28%），安慰剂治疗方案组中有 10 例患者（16%）报告停止治疗。在年龄大于 75 岁的患者中，伊沙佐米治疗方案组中有 10 例患者（21%），安慰剂治疗方案组中有 9 例患者（15%）出现心律失常。

【药物相互作用】
药代动力学相互作用：
CYP 抑制剂

伊沙佐米与克拉霉素联用（一种 CYP3A 强效抑制剂），未导致伊沙佐米的全身暴露产生有临床意义的变化。伊沙佐米 C_{max} 下降 4%，AUC 上升 11%。因此，伊沙佐米和 CYP3A 强效抑制剂联合给药无需进行剂量调整。

根据一项群体 PK 分析的结果，伊沙佐米与 CYP1A2 强效抑制剂联用未导致伊沙佐米的全身暴露产生有临床意义的变化。因此，伊沙佐米和 CYP1A2 强效抑制剂联合给药无需进行剂量调整。

CYP 诱导剂

伊沙佐米与利福平联合给药，伊沙佐米 C_{max} 下降 54%，AUC 下降 74%。因此，不建议伊沙佐米与 CYP3A 强效诱导剂联合给药（见【注意事项】）。

伊沙佐米对其他药品的影响

伊沙佐米既不是可逆的，也不是时间依赖性的 CYPs 1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 或 3A4/5 的抑制剂。伊沙佐米不诱导 CYP1A2、CYP2B6 和 CYP3A4/5 活性或相应免疫反应性蛋白水平。预计伊沙佐米不会通过 CYP 诱导或抑制而产生药物相互作用。

基于转运蛋白的相互作用

伊沙佐米是 P-gp 的低亲和力底物。伊沙佐米不是 BCRP、MRP2 或肝 OATP 的底物。伊沙佐米不是 P-gp、BCRP、MRP2、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 或 MATE2-K 的抑制剂。预计伊沙佐米不会产生转运蛋白介导的药物间相互作用。

口服避孕药：

当伊沙佐米与地塞米松（已知是 CYP3A4、其他酶和转运蛋白的一种弱效至中效诱导剂）联合给药时，需考虑口服避孕药疗效降低的风险。使用激素避孕的女性还需采用屏障避孕。

【药物过量】

在服用伊沙佐米的患者中报告了用药过量。用药过量的症状通常与已知的风险一致（见【不良反应】）。意外用药过量的报告与严重不良事件相关，例如严重的恶心、吸入性肺炎、多器官功能衰竭和死亡。

尚无已知的用于伊沙佐米用药过量的特效解毒剂。如发生用药过量，应密切监测患者的不良反应（见【不良反应】），并提供相应的支持治疗，通过透析无法清除伊沙佐米。

医生应指导患者和护理人员只能以规定的时间间隔一次服用一粒伊沙佐米胶囊（每 28 天周

期的第 1 天，第 8 天和第 15 天，每周一次，每次 1 粒胶囊）。医生应告知开始治疗的患者需认真遵循所有给药说明的重要性，由于用药过量可能导致患者死亡，因此必须叮嘱患者按指示服用推荐剂量。

【临床药理】

药代动力学

吸收

口服给药后约 1 小时，伊沙佐米血浆浓度达到峰值。平均绝对口服生物利用度为 58%。在剂量范围为 0.2-10.6 mg 时，伊沙佐米 AUC 以与剂量成比例的方式增加。

与空腹过夜后给药相比，伴高脂饮食使伊沙佐米 AUC 减少了 28%（见【用法用量】）。

分布

伊沙佐米有 99%与血浆蛋白结合并分布到红细胞中，血液和血浆中的 AUC 比值为 10。稳态分布容积为 543L。

生物转化

在一个放射性标记剂量口服给药后，伊沙佐米占血浆中所有药物相关物质的 70%。预计经多种 CYP 酶代谢和非 CYP 蛋白代谢均为伊沙佐米的主要清除机制。在临床相关的伊沙佐米浓度下，在使用人 cDNA 表达的细胞色素 P450 同工酶的体外研究中显示，无特异性 CYP 同工酶对伊沙佐米代谢起主要作用，非 CYP 蛋白促进整体代谢。当浓度超过临床观察到的浓度时，伊沙佐米经多种 CYP 亚型代谢，估计其相对贡献分别为 3A4（42.3%）、1A2（26.1%）、2B6（16.0%）、2C8（6.0%）、2D6（4.8%）、2C19（4.8%）和 2C9（＜1%）。

消除

伊沙佐米呈现出多相消除曲线。根据一项群体 PK 分析，全身清除率（CL）约为 1.86L/hr，个体间差异为 44%。伊沙佐米的终末半衰期（$t_{1/2}$）为 9.5 天。每周口服给药，第 15 天观察到 AUC 的蓄积达到大约 2 倍。

排泄

在 5 例晚期癌症患者中，^{14}C-伊沙佐米单次口服给药后，经尿排泄的放射性成分占 62%，经粪便排泄占 22%。尿液中回收的伊沙佐米原型药物占给药剂量＜3.5%。

特殊人群

肝损害

根据群体 PK 分析结果，肝功能正常患者与轻度肝损害患者（总胆红素≤ULN 且 AST＞ULN 或总胆红素＞1-1.5×ULN 且 AST 为任意值）的伊沙佐米的 PK 相似。

在肝功能正常患者中使用剂量为 4 mg（N=12）、中度肝损害患者中使用剂量为 2.3 mg（总胆红素＞1.5-3×ULN，N=13）或重度肝损害患者中使用剂量为 1.5mg（总胆红素＞3×ULN，N=18）时，确定了伊沙佐米的 PK 特征。与肝功能正常的患者相比，中度或重度肝损害患者的非结合的剂量标准化 AUC 要高 27%（见【用法用量】）。

肾损害

根据群体 PK 分析结果，肾功能正常患者与轻度或中度肾损害患者（肌酐清除率≥30mL/min）的伊沙佐米的 PK 相似。

在肾功能正常患者（肌酐清除率≥90mL/min，N=18），重度肾损害（肌酐清除率＜30mL/min，N=14）或需要透析的 ESRD 患者（N=6）中使用剂量为 3mg 时，确定了伊沙佐米的 PK 特征。与肾功能正常的患者相比，重度肾损害或需要透析的 ESRD 患者的非结合 AUC 高 38%。测定透析者在血液透析前后的伊沙佐米浓度发现在透析期间两个浓度相似，表明伊沙佐米不会被透析清除（见【用法用量】）。

年龄、性别、人种

根据群体 PK 分析结果，年龄（23-91 岁）、性别、体表面积（1.2-2.7m^2）或人种对伊沙佐米的清除无临床显著性影响。在亚裔患者中，平均 AUC 高 35%；但是，白人与亚裔患者的伊沙佐米 AUC 有重叠。

【临床试验】

在一项国际、随机化、双盲、安慰剂对照、多中心、III 期优效性研究（C16010）中评价了接受过至少一种既往治疗的复发和／或难治性多发性骨髓瘤患者接受伊沙佐米联合来那度胺和地塞米松治疗的疗效和安全性。总共 722 例患者（意向治疗 [ITT] 人群）以 1: 1 的比例被随机分配接受伊沙佐米联合来那度胺和地塞米松（N=360；伊沙佐米治疗方案组）或安慰剂联合来那度胺和地塞米松（N=362；安慰剂治疗方案组）治疗，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。试验入组了原发性难治性、既往治疗后复发或对任何既往治疗难治且已复发的多发性骨髓瘤患者。其中疾病进展前改变治疗方案，以及心血管异常状况得到控制的患者亦可以入组。这项 III 期研究不包括对来那度胺或蛋白酶体抑制剂耐药的患者和接受过 3 线以上既往治疗的患者。根据本研究的目的，将难治性，即耐药定义为，疾病在治疗中出现进展或在使用末剂来那度胺或蛋白酶体抑制剂后 60 天内出现进展。由于此类对来那度胺或蛋白酶体抑制剂耐药患者的数据有限，在开始伊沙佐米治疗之前，建议先进行仔

细的风险-获益评估。

建议两个治疗组中的所有患者按照来那度胺药品说明书进行血栓预防治疗。由医生决定给予患者伴随用药，如止吐药、抗病毒药和抗组胺药，用于预防和／或治疗症状。

在 28 天周期中，患者在第 1、8 和 15 天口服伊沙佐米 4mg 或安慰剂，在第 1-21 天口服来那度胺（25mg），在第 1、8、15 和 22 天口服地塞米松（40mg）。肾损害患者根据来那度胺药品说明书调整起始剂量。治疗持续至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

两种治疗方案组的基线人口统计学和疾病特征均衡且相当。中位年龄 66 岁，范围 38-91 岁；58%的患者年龄大于 65 岁。57%的患者是男性。研究人群中，85%为白人，9%为亚洲人，2%为黑人。 93%的患者 ECOG 体力状态评分为 0-1，12%的患者基线 ISS 分期是 III 期（N=90）。25%的患者肌酐清除率＜60 mL/min。23%的患者为轻链型，12%的患者的可测量病变仅为游离轻链。19%是细胞遗传学异常的高风险患者（del[17]，t[4; 14]，t[14; 16]）（N=137）、10%存在 del（17）异常（N=69）和 34%存在 1q 扩增 (1q21)（N=247）。患者接受过 1-3 线既往疗法（中位值 1），既往治疗中包括硼替佐米（69%）、卡非佐米（＜1%）、沙利度胺（45%）、来那度胺（12%）、美法仑（81%）。57%的患者接受过既往干细胞移植。77%的患者在既往治疗后复发，11%是既往难治性患者。原发难治性在患者中占 6%，定义为对所有既往治疗的最佳疗效为疾病稳定或疾病进展。

根据 2011 年国际骨髓瘤工作组（IMWG）共识统一疗效标准，由一个盲态的独立审查委员会（IRC）根据中心实验室结果进行疾病评估，主要终点为无进展生存期（PFS）。每 4 周评估一次疾病状况，直至疾病进展。在主要分析时（中位随访最长 14.7 个月，治疗周期中位数为 13 个周期），PFS 在治疗组间存在统计学显著性的差异。PFS 结果总结于表 5 和图 1。伊沙佐米治疗方案组总体缓解率的改善为 PFS 的改善提供了支持。

表 5：多发性骨髓瘤患者接受伊沙佐米或安慰剂与来那度胺和地塞米松联合治疗后的无进展生存期和缓解结果（意向治疗人群）

	伊沙佐米＋来那度胺和地塞米松（N＝360）	**安慰剂＋来那度胺和地塞米松（N＝362）**
无进展生存期		
事件，n (%)	129（36）	157（43）
中位数（月）	20.6	14.7
P 值*	0.012	
风险比†（95% CI）	0.74（0.59, 0.94）	
总体缓解率‡，n (%)	282（78.3）	259（71.5）
缓解类别，n (%)		
完全缓解	42（11.7）	24（6.6）

非常好的部分缓解	131（36.4）	117（32.3）
部分缓解	109（30.3）	118（32.6）
至缓解时间（月）		
中位数	1.1	1.9
缓解持续时间§（月）		
中位数	20.5	15.0

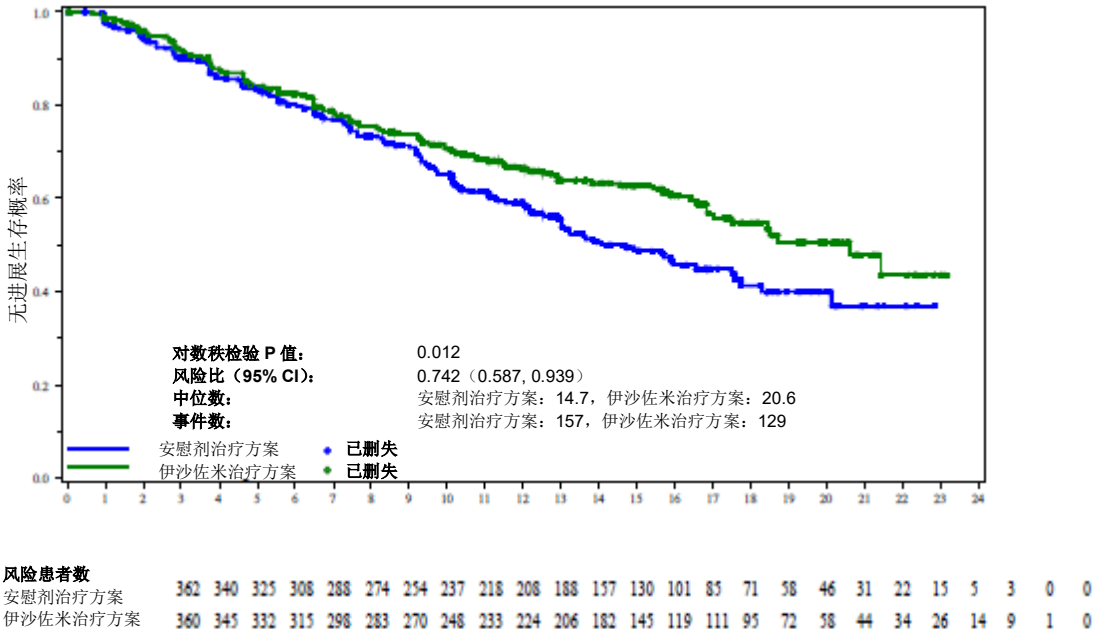
*P 值以分层的对数秩检验为基础。

†根据一个分层的 Cox 比例风险回归模型得出风险比。风险比小于 1 表明伊沙佐米治疗方案有优势。

‡ORR（总体缓解率） ＝CR（完全缓解）+VGPR（非常好的部分缓解）+PR（部分缓解）

§基于疗效可评价人群中的缓解者

图 1：意向治疗人群中无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线（主要分析）



在中位随访 23 个月时进行第二次非推断 PFS 分析。在 ITT 人群中，本次分析估计的伊沙佐米治疗方案组中位 PFS 是 20 个月，安慰剂治疗方案组是 15.9 个月（HR=0.82 [95% CI（0.67, 1.0）]）。对于既往接受过一种治疗的患者，伊沙佐米治疗方案的中位 PFS 为 18.7 个月，安慰剂治疗方案为 17.6 个月（HR = 0.99）。对于有 2 或 3 种既往治疗的患者，伊沙佐米治疗方案的 PFS 为 22.0 个月，安慰剂治疗方案为 13.0 个月（HR = 0.62）。

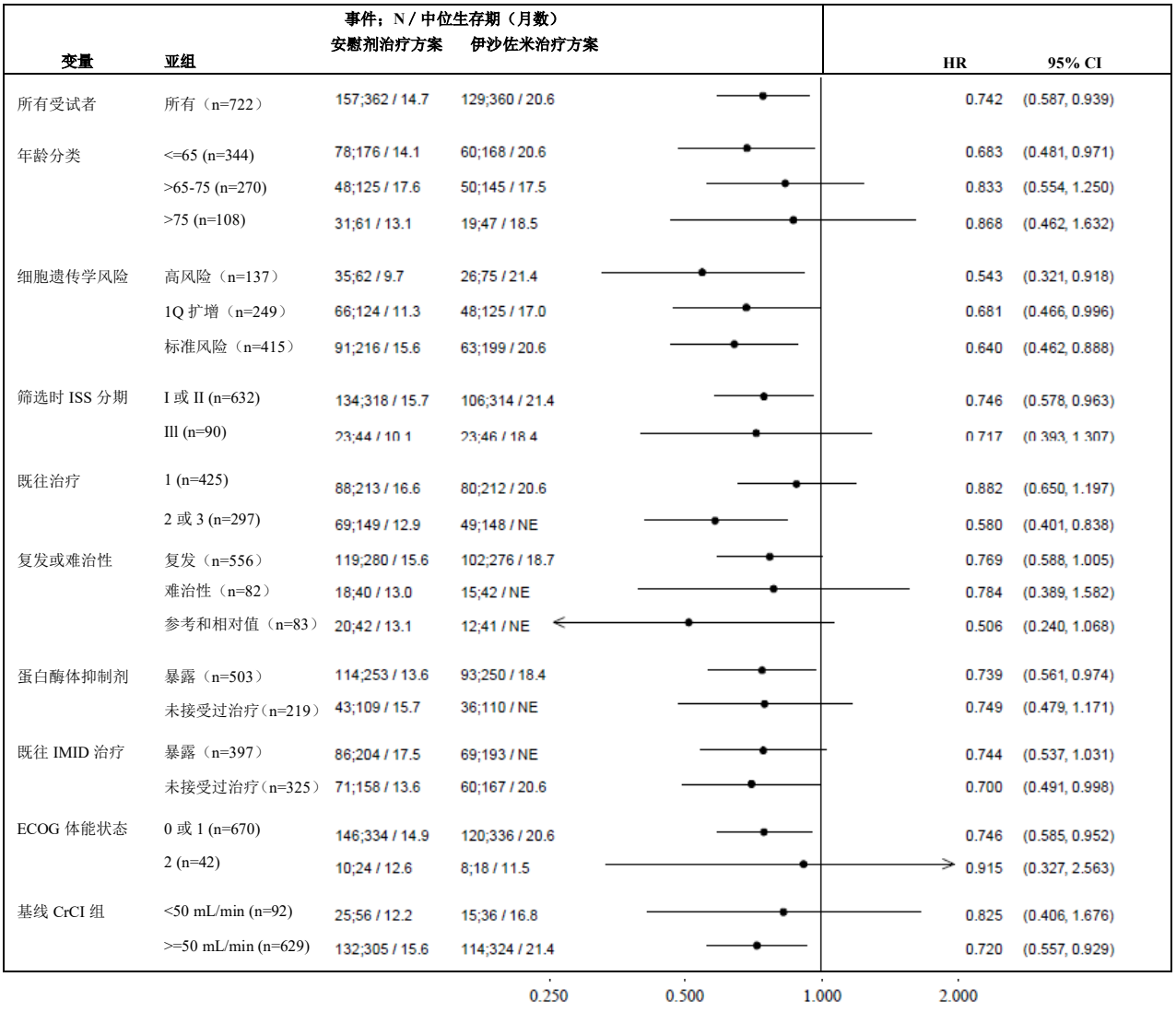
在中位随访持续时间约为 85 个月的 OS 最终分析时，ITT 人群中伊沙佐米治疗方案患者的中位 OS 为 53.6 个月，安慰剂治疗方案患者为 51.6 个月（HR = 0.94[95% CI：0.78，1.13；p = 0.495]）。对于既往接受过一种治疗的患者，伊沙佐米治疗方案的中位 OS 为 54.3 个月，安慰剂治疗方案为 58.3 个月（HR = 1.02[95% CI：0.80，1.29]）。对于接受 2 或 3 种既往治疗的患者，伊沙佐米治疗方案的中位 OS 为 53.0 个月，安慰剂治疗方案为 43.0 个月

（HR = 0.85[95% CI：0.64，1.11]）。

在中国（N = 115），采用相似的研究设计和入排标准，进行了一项随机、双盲、安慰剂对照的III期研究。入组研究的许多患者在初次诊断时为晚期疾病，Duria-Salmon 分期为 III 期（69％），并且有 60%的患者接受过至少 2 线既往治疗，63%的患者沙利度胺耐药。在主要分析（中位随访 8 个月和中位治疗 6 个周期）中，伊沙佐米治疗方案组中位 PFS 为 6.7 个月，安慰剂治疗方案组为 4 个月（p 值= 0.035，HR = 0.60）。 对于中位随访 19.8 个月的 OS 最终分析中，中位 OS 得到了 10 个月的改善（伊沙佐米治疗方案组患者的中位 OS 为 25.8 个月，安慰剂治疗方案组患者的中位 OS 为 15.8 个月(p 值= 0.0014，HR = 0.42[95％ CI：0.242,0.726]）。

由于多发性骨髓瘤是一种异质性疾病，因此在 III 期研究（C16010）中，患者亚组之间的治疗获益可能会有差异（见图 2）。

图 2：亚组中无进展生存期的森林图



在 III 期研究（C16010）中，10 例患者（每治疗方案组各 5 例）在基线存在重度肾损害。在伊沙佐米治疗方案组的 5 例患者中，1 例患者达到经确认的部分缓解，3 例达到经确认的疾病稳定（但是 2 例是未确认的部分缓解，1 例是未确认的非常好的部分缓解）。在安慰剂治疗方案组的 5 例患者中，2 例达到经确认的非常好的部分缓解。

在 III 期研究（C16010）中，通过总体健康评分（EORTC QLQ-C30 和 MY-20）评估的患者生活质量在治疗期间保持不变并且在两个治疗方案中相似。

【药理毒理】

药理作用

伊沙佐米是一种可逆性蛋白酶体抑制剂，可优先结合20S蛋白酶体的β5亚基并抑制其糜蛋白酶样活性。伊沙佐米在体外可诱导多发性骨髓瘤细胞系凋亡，对经硼替佐米、来那度胺和地塞米松等多种药物治疗后复发患者的骨髓瘤细胞具有细胞毒作用，伊沙佐米和来那度胺合用对多发性骨髓瘤细胞系具有协同细胞毒作用。伊沙佐米在小鼠多发性骨髓瘤异种移植模型中具有体内抗肿瘤活性。

毒理研究

遗传毒性

伊沙佐米Ames试验、小鼠体内胃和肝的彗星试验、小鼠骨髓微核试验结果均为阴性，人外周血淋巴细胞染色体畸变试验结果为阳性。

生殖毒性

未对伊沙佐米进行生育力和早期胚胎发育研究以及围产期毒性研究，但在一般毒理学研究中对生殖系统进行了评价。在大鼠长达 6 个月的试验和犬长达 9 个月的试验中，伊沙佐米对雄性和雌性生殖器官未产生明显影响。

在兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，伊沙佐米在母体毒性剂量（≥0.3mg/kg，暴露量为临床推荐剂量 4mg/kg 平均暴露量的 1.9 倍）下，可见骨骼异常 / 畸形（尾椎融合、腰椎数目异常、多肋）发生率增加。在大鼠胚胎-胎仔发育毒性探索研究中，伊沙佐米在母体毒性剂量下，可见胎仔体重减轻，胎仔生存率呈降低趋势；在 0.6mg/kg（暴露量为临床推荐剂量 4mg/kg 平均暴露量的 2.5 倍）剂量下，可见胚胎着床后丢失增加。在大鼠和兔胚胎-胎仔发育毒性试

验中，伊沙佐米在低于母体毒性剂量时均未见直接的胚胎-胎仔毒性。

致癌性

尚未进行致癌性研究。

【贮藏】

请勿冷冻，在 2～30°C 保存。为了防止受潮，请置于原包装中保存。

【包装】

聚氯乙烯-铝 / 铝包装，3 粒/板，1 板/盒。

【有效期】

36 个月

【执行标准】

进口药品注册标准：JX20170225

【批准文号】

2.3mg: 国药准字 HJ20180012

3mg: 国药准字 HJ20180011

4mg: 国药准字 HJ20180010

【上市许可持有人】

名称：Takeda Pharma A/S

地址：Delta Park 45, 2665 Vallensbaek Strand, Denmark

【生产企业】

2.3mg、3mg 和4mg：

名称：Haupt Pharma Amareg GmbH

地址：Donaustaufer Strasse 378, Regensburg, Bayern 93055, Germany

3mg 和 4mg：

名称：Takeda Ireland Ltd.

地址：Grange Castle Business Park, Nangor Road, Dublin 22, D22 XR57, Ireland

【包装厂】

2.3mg、3mg 和4mg：

名称：AndersonBrecon (UK) Limited

地址：Unit 1, Talgarth Business Park, Trefecca Road, Talgarth, Brecon, LD3 0PQ, United Kingdom

3mg 和 4mg：

名称：Takeda Ireland Ltd.

地址：Grange Castle Business Park, Nangor Road, Dublin 22, D22 XR57, Ireland

【境内责任人】

名　　称：武田（中国）国际贸易有限公司

地　　址：中国（上海）自由贸易试验区海阳西路 555 号/东育路 588 号第 36 层

邮政编码：200126

联系电话：400-069-0980

传　　真：021-68279998

网　　址：www.takeda.com.cn