

普癌汰®乾粉靜脈注射劑 Innomustine® Injection

本藥限由醫師使用
衛署藥輸字第 025401 號

1. 適應症

1.1 Binet分類stage B及C之慢性淋巴球白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL)
Innomustine 用於治療患有 Binet 分類 stage B 及 C 之慢性淋巴球白血病患者，除 chlorambucil 外的其他第一線治療的療效比較尚未確立。

1.2 曾接受至少一種化療之和緩性非何杰金氏淋巴瘤(indolent Non-Hodgkin Lymphoma)，六個月內曾以rituximab治療失敗之單一治療

1.3 Bendamustine合併Rituximab適用於先前未曾接受治療的CD20陽性、第 III/IV 期和緩性非何杰金氏淋巴瘤(non-hodgkin lymphoma, NHL)。Bendamustine合併Rituximab適用於先前未曾接受治療且不適自體幹細胞移植的 III/IV 期被套細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)。

2. 用法用量

2.1 單一療法用於慢性淋巴球白血病(CLL)

建議劑量

在 28 天的週期，第 1 和 2 天以 30 分鐘靜脈輸注給予 100 mg/m²，達 6 個週期。

延遲給藥、劑量調整及重新治療

當發生第 4 級血液學毒性或臨床顯著性≥第 2 級非血液學毒性時，Innomustine 應延遲給藥。當非血液學毒性回復至≤第一級及/或血液檢查有改善 [絕對嗜中性白血球數 (Absolute Neutrophil Count, ANC) ≥1 x 10⁹/L，血小板≥75 x 10⁹/L]，可在主治醫師判斷下重新施打 Innomustine。此外，可給予降低劑量。[參考**警語與注意事項** (5.1)]

因血液毒性調整劑量：第三級或以上之毒性出現時，降低劑量至每週期的第 1 和 2 天給予 50 mg/m²；如第三級或以上之毒性再出現，降低劑量至每週期的第 1 和 2 天給予 25 mg/m²。

因非血液毒性調整劑量：當發生臨床顯著性第 3 級或以上之非血液學毒性時，降低劑量至每週期的第 1 和 2 天給予 50 mg/m²。

經主治醫師判斷可考慮調升後續療程劑量。

2.2 單一療法用於rituximab治療失敗的和緩性非何杰金氏淋巴瘤(NHL)

建議劑量

在 21 天週期中，第 1 和 2 天以 60 分鐘靜脈輸注給予 120 mg/m²，達 8 個週期。

延遲給藥、劑量調整及重新治療

當發生第 4 級血液學毒性或臨床顯著性≥第 2 級非血液學毒性時，Innomustine 應延遲給藥。當非血液學毒性回復至≤第 1 級及/或血液檢查有改善 (ANC ≥1 x 10⁹/L，血小板≥75 x 10⁹/L)，可在主治醫師判斷下重新施打 Innomustine。此外，可給予降低劑量。[參考**警語與注意事項** (5.1)]

因血液毒性調整劑量：有第 4 級毒性出現時，降低劑量至每週期的第 1 和 2 天給予 90 mg/m²；如第 4 級毒性再出現，降低劑量至每週期的第 1 和 2 天給予 60 mg/m²。

因非血液毒性調整劑量：當發生第 3 級或以上毒性時，降低劑量至每週期的第 1 和 2 天給予 90 mg/m²。如第 3 級或以上之毒性再出現，降低劑量至每週期的第 1 和 2 天給予 60 mg/m²。

2.3 合併Rituximab用於一線治療非何杰金氏淋巴瘤(non-hodgkin lymphoma, NHL)及被套細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)

建議劑量

在 28 天的週期，第 1 和 2 天以靜脈輸注給予 90 mg/m²，達 6 個週期。

延遲給藥、劑量調整及重新治療

當發生白血球細胞< 3 x 10⁹/L 或血小板< 75 x 10⁹/L 時，Innomustine 應停止或延遲給藥。當血液檢查有改善時(白血球細胞> 4 x 10⁹/L 及血小板> 100 x 10⁹/L)，可重新施打 Innomustine。

白血球及血小板指數最低點會發生在治療的第 14-20 天，第 3 到 5 週白血球

及血小板會再生。於無治療期應密切監測血液指數(參考注意事項)。

非血液學毒性調整劑量需依據前一治療週期所發生的最高不良事件常用術語標準(CTC)等級而定。當發生 CTC 第 3 級非血液學毒性時，降低 50%劑量。當發生 CTC 第 4 級非血液學毒性時，應暫停治療。若毒性緩解且先前劑量已能耐受，則可考慮再次增加劑量。

2.4 注射液之回溶/配製

必須以注射用水完全溶解瓶中粉末，再以 0.9% NaCl 靜脈注射液稀釋，以靜脈輸注方式使用。以上需以無菌操作技術進行。

● 配製 (reconstitution)

一瓶包含 25 mg bendamustine hydrochloride 之 Innomustine 須先溶於 10 ml 注射用水並搖勻。

一瓶包含 100 mg bendamustine hydrochloride 之 Innomustine 須先溶於 40 ml 注射用水並搖勻。

配製之濃縮液每毫升包含 2.5 mg bendamustine hydrochloride，是透明無色的溶液。

● 稀釋

當濃縮液達完全澄清 (一般需 5-10 分鐘)，將 Innomustine 建議給與劑量應立即以 0.9% NaCl 溶液稀釋至最終體積約 500 mL。Innomustine 僅可以 0.9% NaCl 溶液稀釋，不可以其他注射用溶液進行稀釋。

● 給藥

Innomustine 是以靜脈輸注 30-60 分鐘之方式投予。注射瓶僅供單次使用。任何未使用的產品或廢棄物應依據當地法規丟棄。

2.5 混合液穩定性 (Admixture Stability)

注射瓶開啟後需立即進行配製將粉末溶解，配製後濃縮液應立即以 0.9% NaCl 溶液進行稀釋。

輸注液 (Solution for infusion)

經配製及稀釋後，注射液的物理和化學安定性證實可存放於 25°C 達 3.5 小時，存放於冰箱 (2°C-8°C) 達 2 天。

以微生物觀點而言，製備好的注射液必須立即使用；若無法立即使用，製備者應對使用前的保存時間及狀態負責。

3. 劑型劑量

Innomustine 是單次使用之注射劑，每瓶包含 25 mg 或 100 mg 的白色至灰白色 bendamustine HCl 凍晶乾粉。

4. 禁忌

Innomustine 禁止使用於已知對 bendamustine 或 mannitol 過敏之病患。[參考**警語與注意事項** (5.3)]

5. 警語與注意事項

5.1 骨髓抑制

以 Innomustine 治療的病患可能發生骨髓抑制。兩個 NHL 臨床試驗結果顯示 98% 的病患出現第 3-4 級的骨髓抑制 (見表 4)，3 個病患 (2%) 因骨髓抑制相關之不良反應導致死亡：分別是嗜中性白血球減少性敗血症 (neutropenic sepsis)、瀰漫性肺泡出血 (diffuse alveolar hemorrhage) 併第 3 級血小板減少 (thrombocytopenia) 和伺機性感染肺炎 (巨細胞病毒, CMV)。

治療相關的骨髓抑制事件中，嚴密監測白血球、血小板、紅血球 (Hgb) 和嗜中性白血球。臨床試驗初期，每週皆須監測血液指數。血液指數最低點 (hematologic nadirs) 多發生於治療的第 3 週，血液指數最低點的情況若於下一個週期的第 1 天尚未恢復至建議值，則可能需要延遲給藥。在下一個治療週期開始前，ANC 應 ≥ 1 x 10⁹/L 且血小板數應 ≥ 75 x 10⁹/L [參考**用法用量** (2.1) 和 (2.2)]，或白血球細胞 > 4 x 10⁹/L 及血小板 > 100 x 10⁹/L [參考**用法用量** (2.3)]。

5.2 感染

臨床試驗和上市後報告中皆有成年及兒童病患發生感染，包括肺炎、敗血症、敗血性休克、肝炎和死亡。病患接受 Innomustine 治療後，發生骨髓抑制時，更容易受到感染。當病患接受 Innomustine 治療後，發生骨髓抑制時，一旦有感染徵兆出現，建議諮詢主治醫師。

接受 Innomustine 治療的病患存在著感染 (包括但不限於 B 型肝炎、巨細胞病毒、結核桿菌和帶狀疱疹) 再活化之風險。病患在施打 Innomustine 前，對感染及感染再活化須有適當的因應措施 (包括臨床及實驗室監測、預防和治療)。

5.3 輸注反應和過敏反應

臨床試驗中，Innomustine 常發生輸注反應，症狀包括發燒、發冷、皮疹和發癢。極少數情況發生嚴重過敏和類過敏性反應，特別是在第 2 次和隨後的治療週期，對嚴重的反應應進行臨床監測並停止給藥。在第 1 治療週期後，應詢問病患是否有關於可能為輸注反應之症狀。經歷第 3 級或更嚴重之過敏型反應的病患一般將不再給藥。經歷第 1 或 2 級輸注反應的患者，應考慮在隨後的週期採取預防措施，包括抗組織胺、退燒藥和皮質類固醇，以防止發生嚴重反應。經歷第 3 或 4 級輸注反應的患者，則應考慮停藥。

5.4 腫瘤溶解症候群 (Tumor Lysis Syndrome)

臨床試驗以及上市後報告中皆發現 Innomustine 療法與腫瘤溶解症候群的關連性。通常會發生在第一個 Innomustine 治療週期中，在無處置的情況下，可能導致急性腎衰竭以及死亡。預防措施包括保持適當血管內容積狀態 (adequate volume status)、密切監測血清生化，特別是鉀和尿酸值。Allopurinol 也曾被用於 Innomustine 療程初期，但當併用 Innomustine 和 Allopurinol 時，可能會提高發生嚴重皮膚毒性的風險。[參考**警語與注意事項** (5.5)]

5.5 皮膚不良反應

臨床試驗以及上市後報告中有一些皮膚不良反應的案例，包括皮疹、毒性皮膚不良反應和大皰性皮膚 (bullous exanthema)。部分案例發生於 Innomustine 和其他抗癌藥物併用時，因此與 Innomustine 確切的關聯性未明。

在一個 Innomustine (90 mg/m²) 和 rituximab 併用的試驗中，發生一例毒性表皮壞死溶解症 (toxic epidermal necrolysis, TEN)，然而 rituximab 的使用經驗中就曾發生過 TEN (可參考 rituximab 仿單)。於 Innomustine 和 allopurinol 或其他一些已知會發生這些症狀的藥物併用時，曾有數例發生史蒂文-強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome, SJS) 和 TEN 的報告，部分甚或致命。這些症狀和 Innomustine 之關聯性尚未被確立。

當皮膚不良反應發生，這些症狀可能會隨著進一步的治療而惡化並趨於嚴重。因此，發生皮膚不良反應的病患應被密集監測。如果發生嚴重皮膚不良反應或惡化，應當暫停或終止 Innomustine 之給藥。

5.6 其它惡性腫瘤

有報告指出使用 Innomustine 之病患發展出前-惡性和惡性疾病，包括骨髓分化不良症候群 (myelodysplastic syndrome)、骨髓增生性疾病 (myeloproliferative disorders)、急性骨髓性白血病 (acute myeloid leukemia) 和支氣管癌 (bronchial carcinoma)，以上與 Innomustine 療法之關聯性尚未確立。

5.7 外滲

上市後報告中有因 bendamustine 外滲導致紅斑、明顯腫脹、疼痛而住院之案例。為避免外滲，在給藥中、後期間應採取預防措施，包括監控靜脈施打處之發紅、腫脹、疼痛、感染和組織壞死。

5.8 懷孕

Innomustine 對孕婦可能會造成胎兒受損。在器官形成期對小鼠和大鼠進行腹腔單劑量注射 bendamustine，會造成再吸收增加 (increase in resorptions)、骨骼和內臟畸形、胎兒體重下降。[參考**特殊族群** (8.1)]

6. 不良反應

以下數據來自 349 位病患使用 Innomustine，其中 153 位參與一個有效藥對照組治療 CLL 的臨床試驗、176 位參與兩個單組治療和緩性 B 細胞 NHL 的臨床試驗。由於這些臨床試驗是在各種不同的情況下進行，因此這一個藥品的不良反應發生率不能直接跟其它藥品在臨床試驗中的不良反應發生率作比較，而且也無法反映出實際的藥品不良反應發生率。

臨床試驗中與 Innomustine 相關的嚴重不良反應如下，並詳述於標示段落。

- 骨髓抑制 [參考**警語與注意事項** (5.1)]
- 感染 [參考**警語與注意事項** (5.2)]
- 輸注反應和過敏反應 [參考**警語與注意事項** (5.3)]
- 腫瘤溶解症候群 [參考**警語與注意事項** (5.4)]
- 皮膚不良反應 [參考**警語與注意事項** (5.5)]

- 其它恶性肿瘤 [参考警語與注意事項 (5.6)]
- 外滲 [参考警語與注意事項 (5.7)]

6.1 慢性淋巴球白血病之臨床試驗

以下數據為一個有效藥對照組試驗中，153位病患使用Innomustine後所得。病患族群為45-77歲、63%男性、100%白人且未治療之CLL病患。所有病患之起始療程皆為每28天週期，第1和2天以30分鐘靜脈輸注給予100 mg/m²。

不良反應通報之分類依據為NCI CTC v.2.0。在CLL隨機分派臨床試驗中，Innomustine試驗組的非血液性不良反應（所有等級）發生率大於15%的症狀為發燒（24%）、噁心（20%）和嘔吐（16%）。

其它常見於一個或多個臨床試驗的不良反應包括無力（asthenia）、疲勞（fatigue）、不適（malaise）和虛弱、口乾、嗜睡、咳嗽、便秘、頭痛、黏膜發炎（mucosal inflammation）和口腔炎（stomatitis）。

CLL隨機分派臨床試驗中，4位以Innomustine治療的病患出現惡化性高血壓現象，這些病患皆無接受chlorambucil治療。其中三例被判定為高血壓急象的病患（hypertensive crisis）經口服治療後已復原。

接受Innomustine治療的病患因不良反應導致退出試驗，頻率最高為過敏反應（2%）和發燒（1%）。

表1為CLL隨機分派臨床試驗中，不論組別，發生率5%以上且其中包含需緊急治療的不良反應。

表1： CLL隨機分派臨床試驗中發生率5%以上的非血液性不良反應

組織器官分類 不良反應名稱	病人數 (%)			
	Innomustine (N=153)		Chlorambucil (N=143)	
	所有等級	第3/4級	所有等級	第3/4級
至少發生一次不良反應之總病人數	121 (79)	52 (34)	96 (67)	25 (17)
腸胃道				
噁心	31 (20)	1 (<1)	21 (15)	1 (<1)
嘔吐	24 (16)	1 (<1)	9 (6)	0
腹瀉	14 (9)	2 (1)	5 (3)	0
一般不適與施打處狀態				
發燒	36 (24)	6 (4)	8 (6)	2 (1)
疲勞	14 (9)	2 (1)	8 (6)	0
無力	13 (8)	0	6 (4)	0
發寒	9 (6)	0	1 (<1)	0
免疫系統				
過敏反應	7 (5)	2 (1)	3 (2)	0
感染與侵染 (infestation)				
鼻咽炎	10 (7)	0	12 (8)	0
感染	9 (6)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)
單純疱疹	5 (3)	0	7 (5)	0
一般檢查 (investigations)				
體重下降	11 (7)	0	5 (3)	0
代謝與營養				
高尿酸血症	11 (7)	3 (2)	2 (1)	0
呼吸、胸腔與縱膈				
咳嗽	6 (4)	1 (<1)	7 (5)	1 (<1)
皮膚與皮下組織				
皮疹	12 (8)	4 (3)	7 (5)	3 (2)
搔癢	8 (5)	0	2 (1)	0

在 CLL 隨機分派臨床試驗中，治療組的第3-4級血液檢測異常病人數如表2，這些數據證實以 Innomustine 治療之病患的骨髓抑制現象。紅血球輸血比例在 Innomustine 治療組佔 20%，在 chlorambucil 治療組佔 6%。

表2： CLL隨機分派臨床試驗中以Innomustine或Chlorambucil治療病人的血液檢測

異常發生率 (incidence of hematology laboratory abnormalities)

檢測異常	Innomustine N=150		Chlorambucil N=141	
	所有等級 n (%)	等級 3/4 n (%)	所有等級 n (%)	等級 3/4 n (%)
血紅素減少	134 (89)	20 (13)	115 (82)	12 (9)
血小板減少	116 (77)	16 (11)	110 (78)	14 (10)
白血球減少	92 (61)	42 (28)	26 (18)	4 (3)
淋巴球減少	102 (68)	70 (47)	27 (19)	6 (4)
嗜中性白血球減少	113 (75)	65 (43)	86 (61)	30 (21)

在CLL隨機分派臨床試驗中，34%的病人膽紅素升高，其中部分病患的AST和ALT並無明顯升高。3%的病患出現第3或4級膽紅素升高。第3或4級AST和ALT升高分別僅佔病人數的1%和3%。以Innomustine治療之病人的肌酸酐（creatinine）數值可能也會有變化。如果偵測到異常數值，這些參數必需被監控以確保不再顯著惡化。

6.2 單一療法用於rituximab治療失敗的和緩性非何杰金氏淋巴瘤之臨床試驗

以下數據為兩個單組治療和緩性B細胞NHL臨床試驗中，176位病患使用Innomustine後所得。病患族群為31-84歲、60%男性、40%女性，種族分布為89%白人、7%黑人、3%拉美裔（Hispanic）、1%其它和小於1%的亞洲人。這些病患接受Innomustine治療，於每21天週期的第1和2天以靜脈輸注給予120 mg/m²，最多達8個週期。

無論嚴重程度，NHL病患至少5%的不良反應發生率如表3。最常見的非血液性不良反應（≥30%）為噁心（75%）、疲勞（57%）、嘔吐（40%）、腹瀉（37%）及發燒（34%）。最常見的非血液學第3或4級不良反應（≥5%）為疲勞（11%）、發熱性嗜中性球減少症（6%）和肺炎、低血鉀、脫水，每個皆佔5%。

表3： NHL臨床試驗中以Innomustine治療NHL病人發生率5%以上的非血液性不良反應 (N=176)

組織器官分類 不良反應名稱	病人數 (%) *	
	所有等級	第3、4級
至少發生一次不良反應之總病人數	176 (100)	94 (53)
心臟		
心搏過速 (tachycardia)	13 (7)	0
腸胃道		
噁心	132 (75)	7 (4)
嘔吐	71 (40)	5 (3)
腹瀉	65 (37)	6 (3)
便秘	51 (29)	1 (<1)
口腔炎	27 (15)	1 (<1)
腹痛	22 (13)	2 (1)
消化不良	20 (11)	0
胃食道逆流	18 (10)	0
口乾	15 (9)	1 (<1)
上腹疼痛	8 (5)	0
腹脹	8 (5)	0
一般不適與施打處狀態		
疲勞	101 (57)	19 (11)
發燒	59 (34)	3 (2)
發寒	24 (14)	0
周邊水腫 (edema peripheral)	23 (13)	1 (<1)
無力	19 (11)	4 (2)
胸痛	11 (6)	1 (<1)
施打處疼痛	11 (6)	0
疼痛	10 (6)	0
導管部位疼痛	8 (5)	0
感染與侵染 (infestation)		

帶狀皰疹	18 (10)	5 (3)
上呼吸道感染	18 (10)	0
尿道感染	17 (10)	4 (2)
鼻竇炎	15 (9)	0
肺炎	14 (8)	9 (5)
發熱性嗜中性球減少症 (febrile neutropenia)	11 (6)	11 (6)
口腔念珠菌病	11 (6)	2 (1)
鼻咽炎	11 (6)	0
一般檢查 (investigations)		
體重下降	31 (18)	3 (2)
代謝與營養		
厭食	40 (23)	3 (2)
脫水	24 (14)	8 (5)
食慾低下	22 (13)	1 (<1)
低血鉀	15 (9)	9 (5)
肌肉骨骼與結締組織		
背痛	25 (14)	5 (3)
關節痛	11 (6)	0
四肢痛	8 (5)	2 (1)
骨頭痛	8 (5)	0
神經系統		
頭痛	36 (21)	0
頭暈	25 (14)	0
味覺障礙	13 (7)	0
精神狀態		
失眠	23 (13)	0
焦慮	14 (8)	1 (<1)
憂鬱	10 (6)	0
呼吸、胸腔與縱膈		
咳嗽	38 (22)	1 (<1)
呼吸困難	28 (16)	3 (2)
咽喉痛	14 (8)	1 (<1)
喘鳴 (wheezing)	8 (5)	0
鼻塞	8 (5)	0
皮膚與皮下組織		
皮疹	28 (16)	1 (<1)
搔癢	11 (6)	0
皮膚乾燥	9 (5)	0
夜間盜汗	9 (5)	0
多汗 (hyperhidrosis)	8 (5)	0
血管		
低血壓	10 (6)	2 (1)

*同一病患可能不只發生一種不良反應。

註：同一症狀分類或同一組織器官分類中，同一個病患只會被計算1次。

依據生化檢測和CTC等級，兩個單組試驗合計的NHL病患的血液性毒性反應如表4。兩個單組試驗合計的NHL病患中，新發生或比基準值惡化的第3、4級且發生率>1%的臨床重要性生化數據為高血糖（3%）、肌酸酐上升（2%）、低血鈣（2%）和低血鈣（2%）。

表4： NHL臨床試驗中以Innomustine治療病人的血液檢測異常發生率 (incidence of hematology laboratory abnormalities)

血液學異常	病人比率	
	所有等級	第3、4級
淋巴球減少	99	94
白血球減少	94	56
血紅素減少	88	11
嗜中性白血球減少	86	60

血小板減少	86	25
-------	----	----

兩個臨床試驗中，無論原因，有37%接受Innomustine治療的病患發生嚴重不良反應。發生率≥5%的最常發生之嚴重不良反應，為發熱性嗜中性球減少症和肺炎。其它發生於臨床試驗和/或上市後經驗的重要嚴重不良反應，為急性腎衰竭、心臟衰竭、過敏反應、皮膚不良反應、肺纖維化和骨髓分化不良症候群。

臨床試驗中跟藥品相關的嚴重不良反應，包括骨髓抑制、感染、肺炎、腫瘤溶解症候群和輸注反應 [參考**警語與注意事項** (5)]。低發生率但可能與Innomustine相關的不良反應，為溶血、味覺障礙/味覺異常 (dysgeusia/taste disorder)、非典型性肺炎、敗血症、帶狀皰疹、紅斑、皮膚炎和皮膚壞死。

6.3 先前未曾接受治療之晚期和緩性非何杰金氏淋巴瘤及被套細胞淋巴瘤的病患在NHL1-2003的臨床試驗結果

先前未曾接受治療之晚期和緩性非何杰金氏淋巴瘤其接受Innomustine (90 mg/m²)合併Rituximab (375 mg/m²)治療之安全性數據描述如表5及表6。

以下提供不良事件數據，基於文獻發表的數據，因此本質上有限性。

表5：接受至少以一個劑量治療病患之血液學毒性事件

	第1級		第2級		第3級		第4級		第3、4級	
	R-	BR	R-	BR	R-	BR	R-	BR	R-	BR
	CHOP		CHOP		CHOP		CHOP		CHOP	
白血球減少症	13 (5%)	52 (19%)	39 (15%)	80 (30%)	110 (44%)	85 (32%)	71 (28%)	13 (5%)	181 (72%)*	98 (37%)*
嗜中性白血球低下	6 (2%)	30 (11%)	19 (8%)	61 (23%)	70 (28%)	53 (20%)	103 (41%)	24 (9%)	173 (69%)*	77 (29%)*
淋巴細胞低下	12 (5%)	14 (5%)	72 (29%)	38 (14%)	87 (35%)	122 (46%)	19 (8%)	74 (28%)	106 (43%)	196 (74%)
貧血	115 (46%)	102 (38%)	84 (33%)	44 (16%)	10 (4%)	6 (2%)	2 (<1%)	2 (<1%)	12 (5%)	8 (3%)
血小板低下	89 (35%)	104 (39%)	20 (8%)	19 (7%)	11 (4%)	15 (6%)	5 (2%)	2 (<1%)	16 (6%)	13 (5%)

註：BR為Bendamustine合併Rituximab; R-CHOP為CHOP併用Rituximab, *p<0.0001

表6：接受至少以一個劑量治療病患於所有級別之非血液學毒性事件

	B-R (n=261)	R-CHOP (n=253)	P value
掉髮	0	245 (100%)*	<0.0001
感覺異常症	18 (7%)	73 (29%)	<0.0001
口腔炎	16 (6%)	47 (19%)	<0.0001
皮膚 (紅斑)	42 (16%)	23 (9%)	0.024
皮膚 (過敏反應)	40 (15%)	15 (6%)	0.0006
感染性事件	96 (37%)	127 (50%)	0.0025
敗血症	1 (<1%)	8 (3%)	0.019

註：BR為Bendamustine合併Rituximab; R-CHOP為CHOP併用Rituximab

*僅包括接受三個或三個以上週期之病患

6.4 上市後使用 (Post-Marketing Experience)

以下不良反應在上市後Innomustine使用經驗中被發現。由於這些案例是來自

未知族群的自主通報，因此無法據此來推測發生頻率或建立與藥品使用的關聯性。

血液和淋巴系統的異常：全血球減少症 (pancytopenia)。

心臟血管異常：心房纖維顫動 (atrial fibrillation) 和充血性心衰竭 (congestive heart failure) (某些致命的)、心肌梗塞 (myocardial infarction) (某些致命的)、心悸 (palpitation)。

一般不適及施打處狀態：施打處不良反應 (包括靜脈炎、瘙癢、刺激、疼痛和腫脹)。

免疫系統異常：過敏反應。

感染與傳染：肺炎囊腫肺炎 (pneumocystis jiroveci pneumonia)。

呼吸、胸腔與縱膈：肺炎

皮膚與皮下組織不適：SJS和TEN (曾發生於與allopurinol併用及與一些已知會發生這些症狀的其他藥物併用時) [參考**警語與注意事項** (5.5)]

7. 藥物交互作用

無正式臨床試驗評估Innomustine和其他藥物間之藥動學上的交互作用。

Bendamustine的活性代謝物，gamma-hydroxy bendamustine (M3) 和 N-desmethyl-bendamustine (M4)，是經由CYP1A2代謝形成。CYP1A2的抑制劑 (例如：fluvoxamine、ciprofloxacin) 有增加bendamustine血中濃度和降低活性代謝物血中濃度的可能性。CYP1A2的誘導劑 (例如：omeprazole、吸菸) 有降低bendamustine血中濃度和增加其活性代謝物血中濃度的可能性。如果必須和CYP1A2的抑制劑或誘導劑併用，則需小心使用或選擇替代療法。

主動運輸系統在bendamustine分布上所扮演的角色尚未完全被評估。體外試驗顯示P-glycoprotein、乳癌抗藥性蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP) 和/或其它排除運輸器 (efflux transporters) 在bendamustine的傳遞上可能具有一定作用。

根據體外試驗數據，bendamustine不太可能誘發細胞色素P450酵素基質的代謝，或經由CYP的同功酶CYP1A2、2C9/10、2D6、2E1或3A4/5來抑制其代謝。

8. 特殊族群

8.1 懷孕

妊娠D類 [參考**警語與注意事項** (5.8)]

風險摘要

孕婦施打Innomustine會傷害胎兒。以單劑量施打bendamustine於懷孕動物，會導致畸胎。建議接受Innomustine治療及停止治療後3個月內的女性患者須避免懷孕。假設病患在懷孕中接受治療，或者於治療中懷孕，應告知病患有害害胎兒的潛在風險。建議男性病患於Innomustine治療期間，同時使用可靠的避孕法。

動物試驗資料

於器官發生期 (organogenesis) 對小鼠進行單劑量腹腔注射bendamustine 210 mg/m² (70 mg/kg)，會增加胚胎再吸收、骨骼和內臟畸形 (露腦 (exencephaly)、頸裂、副肋和脊柱畸形) 的機率以及胎兒重量減輕。此劑量並未對母體造成毒性，但更低劑量尚未被評估。在妊娠第7-11日對小鼠腹腔重覆給藥，在75 mg/m² (25 mg/kg) 劑量下會增加再吸收，在112.5 mg/m² (37.5 mg/kg) 劑量下會增加異常，與單劑量腹腔給藥後的情況相似。在妊娠第4、7、9、11或13天，對大鼠進行單劑量腹腔注射bendamustine 120 mg/m² (20 mg/kg)，會造成胚胎和胎兒致命性傷害，如再吸收的增加和活胎數的降低。給藥後的大鼠可見外觀 [尾、頭和體外器官突出 (臍突出)] 和體內 (腎積水和腦積水) 的畸形明顯增加。對於孕婦並無適當的或控制良好的臨床試驗研究。如果在孕期使用本品或患者於本品治療期間懷孕，應告知病患對胎兒潛在的危險性。

8.2 授乳

本品是否會隨人乳分泌出仍屬未知。由於許多藥品會隨人乳分泌出且bendamustine的動物試驗顯示受乳嬰兒可能有嚴重不良反應和致癌性 (tumorigenicity)，所以應選擇停止授乳或停止給藥，同時考慮本品對母體之重要性。

8.3 兒童病患

Innomustine對於兒童病患的療效尚未確立。Innomustine在以患有白血病兒童進行的一個Phase 1/2臨床試驗中被評估安全性，其安全性與於成人病患所見一致，並無新的安全警訊。

該臨床試驗的受試者為患有復發性或具抗性的急性白血病兒童，年齡自1歲

至19歲，包括27個急性淋巴性白血病 (acute lymphocytic leukemia, ALL) 以及16個急性骨髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML)。Innomustine是在每21天週期的第1、2天，靜脈輸注60分鐘，共有90 mg/m²及120 mg/m²兩個劑量被評估。臨床試驗的Phase 1部份，決定了Innomustine在Phase 2於兒童病患的使用劑量為120 mg/m²。

共有32位病患進入臨床試驗的Phase 2部分，在建議劑量下被評估反應。在此劑量下並未有病患達治療反應 (CR+CRp)。然而，有2個ALL病患在Phase 1的90 mg/m²劑量下，達到完全反應 (CR)。

在上述的兒童臨床試驗中，Innomustine在90 mg/m²及120 mg/m²兩個劑量的藥動學，分別在5個及38個病患中被評估，年齡自1歲至19歲 (平均年齡10歲)。

Bendamustine幾何平均體表面積調整的清除率為14.2 L/h/m²。對兒童病患以120 mg/m² bendamustine靜脈輸注超過60分鐘的暴露量 (AUC₀₋₂₄ 和C_{max}) 與同劑量120 mg/m²下的成人病患相似。

8.4 年長病患

在CLL和NHL臨床試驗中，年長者 (≥65歲) 和較年輕病患的不良反應表現間無顯著臨床性的差異。

慢性淋巴球白血病

在一個CLL的隨機分派臨床試驗中，有153位病患接受Innomustine治療。小於65歲病患的總反應率，Innomustine治療組為70% (n=82)，chlorambucil治療組為30% (n=69)。大於或等於65歲病患的總反應率，Innomustine治療組為47% (n=71)，chlorambucil治療組為22% (n=79)。小於65歲病患的無惡化存活期中數，Innomustine治療組為19個月，chlorambucil治療組為8個月。大於或等於65歲病患的無惡化存活期中數，Innomustine治療組為12個月，chlorambucil治療組為8個月。

非何杰金氏淋巴瘤

年齡≥65歲和<65歲的病患在療效上 [總反應率 (overall response rate, ORR) 和緩解期 (duration of response, DR)] 是相似的。不論年齡，176位所有病患皆經歷至少一次的不良反應。

8.5 腎功能受損

無正式臨床試驗針對腎功能受損病患進行bendamustine的藥物動力學評估。對於輕度或中度腎功能受損的病患，應小心使用Innomustine。Innomustine不應使用於CrCl < 40 mL/min的病患。 [參考**臨床藥理學** (11.2)]

8.6 肝功能受損

無正式臨床試驗針對肝功能受損病患進行bendamustine的藥物動力學評估。對於輕度肝功能受損的病患，應小心使用Innomustine。Innomustine不應使用於中度 (AST 或 ALT 2.5-10 x ULN 及總膽紅素 1.5-3 x ULN) 或重度 (總膽紅素 > 3 x ULN) 肝功能受損的病患。 [參考**臨床藥理學** (11.2)]

8.7 性別

CLL和NHL臨床試驗中，不同性別在不良反應總發生率上並無臨床顯著性的差異。

慢性淋巴球白血病

CLL的隨機分派臨床試驗中，Innomustine治療組男性 (n=97) 和女性 (n=56) 的總反應率分別為60%和57%，chlorambucil治療組男性 (n=90) 和女性 (n=58) 的總反應率分別為24%和28%。男性的無惡化存活期中數，Innomustine治療組為19個月，chlorambucil治療組為6個月。女性的無惡化存活期中數，Innomustine治療組為13個月，chlorambucil治療組為8個月。

非何杰金氏淋巴瘤

男性NHL病患的bendamustine藥物動力學和女性NHL病患相似。性別在療效 (ORR和DR) 上無臨床顯著性差異。

9. 過量

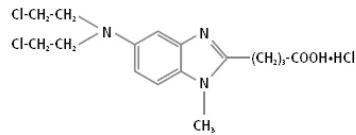
Bendamustine HCl靜脈投與在小鼠和大鼠的 LD₅₀ 是240 mg/m²。毒性包括鎮靜 (sedation)、顫慄、運動失調 (ataxia)、痙攣 (convulsions) 和呼吸困難。

綜觀所有臨床經驗，最高之單次給藥劑量為280 mg/m²。此劑量下有3/4的病患在給藥後第7和第21天心電圖有變化，為劑量限制 (dose-limiting)。這些變化包括QT延長 (1例)、竇性心動過速 (sinus tachycardia) (1例)、ST和T波偏差 (2例) 和左前分支傳導障礙 (left anterior fascicular block) (1例)。所有病患的心臟酵素和射出率 (ejection fractions) 仍正常。

無特定的解毒劑用於治療Innomustine過量。過量處理應包括一般支持性處置，包括監測血液參數和心電圖。

10. 藥品描述

Innomustine的活性成分是bendamustine hydrochloride，屬於烷化劑藥物。Bendamustine hydrochloride的化學名是1H-benzimidazole-2-butanoic acid, 5-[bis(2-chloroethyl)amino]-1-methyl-mono-hydrochloride，化學式是C₁₆H₂₁Cl₂N₃O₂·HCl，分子量為394.7。Bendamustine hydrochloride具有一個mechlorethamine基團和一個帶butyric acid的benzimidazole雜環，結構式如下：



Innomustine (bendamustine hydrochloride) 乾粉靜脈注射劑是以注射用水回溶，並以0.9%NaCl靜脈注射液稀釋後進行靜脈輸注。本品是無菌、無熱原、白色凍晶粉末，填充於單次使用之玻璃瓶。劑量25 mg包裝每瓶含有bendamustine hydrochloride 25 mg和mannitol 30 mg。劑量100 mg包裝每瓶含有bendamustine hydrochloride 100 mg和mannitol 120 mg。溶解後之pH為2.5 - 3.5。

11. 臨床藥理學

11.1 作用機轉

Bendamustine是一種具有雙重功能的mechlorethamine衍生物，包含一個類purine的benzimidazole環。Mechlorethamine和其衍生物會形成親電烷基團，這些基團會與充滿電子的親核基形成共價鍵結，導致DNA鏈之間的交聯 (crosslink)。雙重功能的共價結合會經由數種路徑導致細胞死亡。Bendamustine對靜止和分裂中細胞有作用。Bendamustine確實的作用機轉仍舊未知。

11.2 藥效學

根據NHL病患之藥動/藥效數據分析，發現噁心和bendamustine的C_{max}之間有相關性。

心電生理學

Bendamustine 對於 QTc interval 的影響於一臨床試驗中被評估：53 位患有和緩性 NHL 及被套細胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma) 的受試者，在第 1 週期的第 1 天靜脈輸注 375 mg/m² 的 rituximab，接著以 90 mg/m²/day 的 bendamustine 靜脈輸注 30 分鐘。直至輸注後 1 小時，未偵測到有大於 20 毫秒 (millisecond) 的平均變化。至於 1 小時後，對延遲影響 QT interval 的可能性並未加以評估。

11.3 藥物動力學性質

吸收

在單劑量注射 bendamustine hydrochloride 下，C_{max} 通常出現於輸注結束時。Bendamustine 尚未進行 dose proportionality 試驗。

分布

體外試驗中，bendamustine 跟人類血漿蛋白結合比例是 94 - 96%，在 1 - 50 µg/mL 下不具有濃度相關性。試驗結果顯示 bendamustine 不會被高蛋白結合藥物移除或置換。在 10 - 100 µg/mL 濃度範圍之下，bendamustine 在人類血液與在血漿中的比率為 0.84 - 0.86，顯示 bendamustine 可自由分布於人類紅血球。在一個質量平衡 (mass-balance) 臨床試驗中，發現血漿裡的放射線活性滯留時間比血漿中的 bendamustine-γ-hydroxy-bendamustine (M3) 以及 N-desmethyl-bendamustine (M4) 還久。由此推估，這些 bendamustine 衍生物質 (由放射性標定偵測) 可快速被移除，並且相較於 bendamustine 及其活性代謝物具有更長的半衰期。

Bendamustine 在人體中的平均穩定狀態分布體積 (V_{ss}) 將近 20 - 25 L。總放射活性的穩定狀態分布體積 (V_{ss}) 將近 50 L，顯示不論是 bendamustine 或是總放射活性皆廣泛分布於組織中。

代謝

體外試驗結果顯示，bendamustine 主要是經水解作用被代謝成為具有低細胞

毒性之代謝物：monohydroxy (HP1) 以及 dihydroxydihydroxybendamustine (HP2)。體外試驗指出兩個次要的活性代謝物，M3 和 M4，主要是經過 CYP1A2 代謝。然而這些代謝物在血漿中的濃度大約分別是原化合物的 1/10 和 1/100，由此可知細胞毒性的活性主要是來自於 bendamustine。

由一個人體質量平衡試驗結果確認，bendamustine 會經由水解、氧化及共軛的途径廣泛地被代謝。

在人類肝微粒體的體外試驗顯示，bendamustine 不會抑制 CYP1A2、2C9/10、2D6、2E1 和 3A4/5。在人類肝細胞的原代培養，bendamustine 不會誘導 CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1 或 CYP3A4/5 等酵素代謝。

排除

靜脈輸注 [¹⁴C] bendamustine hydrochloride 於癌症病患後，總放射活性的平均回收率約為投與劑量的 76%。大約有 50% 的投與劑量在尿液中回收，大約 25% 的投與劑量在糞便中回收。Bendamustine 經尿液排泄已被確認為相對次要的排除途徑，大約是 3.3% 的投與劑量可自尿液中回收。尿液中可回收少於投與劑量 1% 的 M3 和 M4，以及少於投與劑量 5% 的 HP2。

Bendamustine 在人體的清除率大約是 700 mL/minute。在單劑量靜脈注射一小時後，原化合物的 intermediate t_{1/2} 將近 40 分鐘。M3 和 M4 的擬似終端排除半衰期 (apparent terminal elimination t_{1/2}) 平均值分別將近 3 小時和 30 分鐘。在 28 天週期的第 1 天和第 2 天注射 bendamustine，血漿中僅有少量或無累積。

腎功能不全

在一個群體藥物動力學 (population pharmacokinetic) 分析中，注射 120 mg/m² bendamustine 對於腎功能不全的病患 (CrCL 40 - 80 mL/min, N=31) 在藥物動力學上並無有意義的影響。對於 CrCL < 40 mL/min 的病患並未進行 bendamustine 的研究。[參考特殊族群 (8.5)].

因數據有限，對於輕或中度腎功能不全的病患，bendamustine 之使用仍舊注意。Bendamustine 不應使用於 CrCL < 40 mL/min 的病患。

肝功能不全

在一個群體藥物動力學分析中，注射 120 mg/m² bendamustine 對於輕度肝功能不全的病患 (總膽紅素 ≤ ULN, AST ≥ ULN 到 2.5 x ULN 及/或 ALP ≥ ULN 到 5.0 x ULN, N=26) 在藥物動力學上並無有意義的影響。對於中度或重度肝功能不全的病患並未進行 bendamustine 的研究。

因數據有限，對於輕度肝功能不全的病患，bendamustine 之使用仍舊注意。Bendamustine 不應使用於中度 (AST 或 ALT 2.5 - 10 x ULN 和總膽紅素 1.5 - 3 x ULN) 或重度 (總膽紅素 > 3 x ULN) 肝功能不全病患。[參考特殊族群 (8.6)]

年齡影響

在年紀 31 到 84 歲的病患中 bendamustine 的暴露量 (AUC 和 C_{max}) 已被研究。Bendamustine 的藥物動力學 (AUC 和 C_{max}) 在 < 65 歲或 ≥ 65 歲的病患間並無顯著差異。

性別影響

Bendamustine 在男性和女性病患具有相似的藥物動力學。[參考特殊族群 (8.7)]

人種影響

人種對於 Innomustine 的安全性及/或療效之影響尚未被建立。根據試驗交叉比較，在同劑量下日本受試者 (n=6) 的平均暴露量 (average exposure) 較非日本受試者高 40%。Innomustine 的安全性及療效在日本受試者中所顯現的差異是否具有顯著性，則尚未被建立。

12. 非臨床毒理學

12.1 致癌性、基因突變性與對生育力的傷害

Bendamustine 對小鼠有致癌性。在 37.5 mg/m²/day (12.5 mg/kg/day，試驗之最低劑量) 和 75 mg/m²/day (25 mg/kg/day) 劑量下，連續腹腔給藥 4 天後 AB/jena 雌鼠出現了腹膜肉瘤 (peritoneal sarcomas)。在 187.5 mg/m²/day (62.5 mg/kg/day，唯一測試劑量) 劑量下，連續口服給藥 4 天後誘導出乳腺癌 (mammary carcinomas) 和肺腺瘤 (pulmonary adenomas)。

Bendamustine 是一種致突變劑和致染色體斷裂劑 (clastogen)。一個細菌回復突變測試法 (reverse bacterial mutation assay, Ames assay) 結果顯示，無論代謝活化的有無 bendamustine 都會增加逆突變的菌落 (revertants) 的頻率。在人類淋巴球體外試驗以及大鼠骨髓細胞體內試驗 [多染色質紅血球微核 (micronucleated

polychromatic erythrocytes)] 中，最低測試劑量 (bendamustine 37.5 mg/m²) 具致染色體斷裂性。

以烷化劑治療男性病患，特別是跟其他藥物併用時，曾有報告發生抑制精子發育 (impaired spermatogenesis)、無精症和生殖發育不全症 (total germinal aplasia)。在某些情況下，病患的精子發育障礙可能會獲得緩解，但僅可能會發生在密集化療結束數年之後。病患應被告知影響其生育能力的風險性。

13. 臨床試驗

13.1 慢性淋巴球白血病 (CLL)

在一個比較 Innomustine 和 chlorambucil 的開放性、隨機分派、具控制組、多中心臨床試驗中，評估 Innomustine 的安全性和療效。共有 301 位須接受治療的 Binet Stage B 或 C (Rai Stages I - IV) CLL 病患參與試驗，他們先前皆未接受過治療。必須接受治療的條件包括：造血功能不全、B-symptoms、疾病快速惡化或大量淋巴結腫大 (bulky lymphadenopathy) 導致併發症的危險。有自體免疫性溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia) 或自體免疫性血小板缺乏症 (autoimmune thrombocytopenia)、Richter's syndrome 或轉變為前淋巴性白血病 (polymorphocytic leukemia) 的病患須被排除於試驗之外。

病人族群在 Innomustine 治療組和 chlorambucil 治療組在以下基礎人口學資料與疾病特徵平均分配：年齡 (中位數 63 vs. 66 歲)、性別 (63% vs. 61% 男性)、Binet stage (71% vs. 69% Binet B)、淋巴結腫大 (79% vs. 82%)、脾腫大 (76% vs. 80%)、肝腫大 (48% vs. 46%)、偏高細胞性骨髓 (hypercellular bone marrow) (79% vs. 73%)、"B" symptoms (51% vs. 53%)、淋巴球數 (平均值 65.7x10⁹/L vs. 65.1x10⁹/L) 和血漿尿酸脫氫酶濃度 (平均值 370.2 vs. 388.4 U/L)。兩個治療組中 90% 的病患皆經 CLL 的免疫表現型確認 (CD5、CD23 以及 CD19 和/或 CD20)。

病人被隨機分派至 Innomustine 治療組 - 每週第 1、2 天以 30 分鐘靜脈輸注給予 100 mg/m² 或 chlorambucil 治療組 - 每 28 天週期第 1、15 天以口服給予 0.8 mg/kg (布羅卡正常體重, Broca's normal weight)。客觀反應率及無惡化存活期的療效評估指標是以預定的演算法進行計算，演算法是依據 NCI 工作組之 CLL 準則¹。

此開放性、隨機分派臨床試驗的結果顯示，Innomustine 較 chlorambucil 有更高的總反應率及更長的無惡化存活期。存活期資料尚未完備。

表 7: CLL 之療效資料

	Innomustine (N=153)	Chlorambucil (N=148)	p-value
反應率 n (%)			
總反應率	90 (59)	38 (26)	<0.0001
(95% CI)	(51.0, 66.6)	(18.6, 32.7)	
完全緩解 (CR)*	13 (8)	1 (<1)	
結節部份反應率 (Nodular partial response, nPR)**	4 (3)	0	
部分緩解 (PR) †	73 (48)	37 (25)	
無惡化存活期 ††			
中位數, 月 (95% CI)	18 (11.7, 23.5)	6 (5.6, 8.6)	
風險比 (95% CI)	0.27 (0.17, 0.43)		<0.0001

CI = confidence interval, 信賴區間。

* CR 定義為未經輸血狀況下，周邊淋巴球數 ≤ 4.0 x 10⁹/L、嗜中性白血球 ≥ 1.5 x 10⁹/L、血小板 > 100 x 10⁹/L、血紅素 > 110 g/L，無明顯的脾腫大、淋巴結 ≤ 1.5 cm、至少有一個正常細胞性骨髓且無 "B" 症狀下 < 30% 的淋巴球無節結化。符合上述條件之臨床表徵及檢測數值需維持 56 天以上。

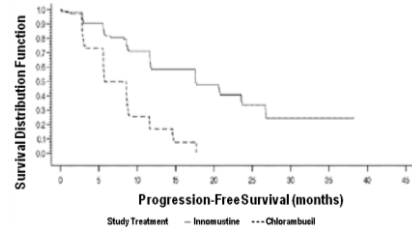
** nPR 定義為符合 CR 但骨髓切片有持續性節結 (nodule)。

† PR 定義為周邊淋巴球數相較於治療前基準值降低 ≥ 50%，以及淋巴結腫大縮小 ≥ 50% 或脾/肝腫小 ≥ 50%，而且發生以下其中一種血液學上的改善：嗜中性白血球 ≥ 1.5 x 10⁹/L 或相較於基準值改善 50%、血小板 > 100 x 10⁹/L 或相較於基準值改善 50%、血紅素 > 110 g/L 或在持續 56 天未輸血下較基準值改善 50%。

†† 無惡化存活期被定義為自隨機分組到病情惡化或是死亡 (任何原因) 的期間。

以 Kaplan - Meier 法評估並比較 Innomustine 和 chlorambucil 的無惡化存活期，如圖 1。

圖1. 未惡化存活期



13.2 非何杰金森氏淋巴瘤 (NHL)

在一個100位經rituximab或含有rituximab療法於治療期間或6個月內疾病惡化的和緩性B細胞非何杰金森氏淋巴瘤病患的單組試驗中，評估Innomustine的療效。納入經rituximab治療的病患，無論是第1劑(單一療法)或最後1劑(支持療法或合併療法)給藥後6個月內復發。所有接受Innomustine治療的病患皆於每21天週期的第1、2天以靜脈輸注給予120 mg/m²，治療最多8個週期。

年齡中位數為60歲，65%為男性，95%的基準值WHO體能狀態(WHO performance status)為0或1。主要的腫瘤亞型(subtype)為濾泡性淋巴瘤(follicular lymphoma)(62%)、瀰漫性小淋巴球淋巴瘤(diffuse small lymphocytic lymphoma)(21%)和邊緣區淋巴瘤(marginal zone lymphoma)(16%)。病患中有99%先前接受過化療，91%曾接受過烷化劑治療，97%曾以rituximab治療且於第1劑(單一療法)或最後1劑(支持療法或合併療法)給藥後6個月內復發。療效是由一個盲性獨立審查委員會(IRC)進行評估，包含了總反應率(完全緩解+未確認之完全緩解+部分緩解)和緩解期(DR)，結果如表6。

表8：NHL之療效資料*

	Innomustine (N=100)
反應率 (%)	
總反應率 (CR+CRu+PR)	74
(95% CI)	(64.3, 82.3)
完全緩解 (CR)	13
未確認之完全緩解 (CRu)	4
部分緩解 (PR)	57
緩解期 (DR)	
中位數, 月 (95% CI)	9.2 個月 (7.1, 10.8)

CI = confidence interval, 信賴區間。

*IRC的評估是依據修正後之國際工作組反應準則(modified International Working Group response criteria, IWG-RC)²。修正後的IWG-RC指出，符合所有CR準則的病患，骨髓呈現持續性陽性反應時，應被歸類為PR。骨髓樣本長度不須≥20 mm。

13.3 先前未接受治療之晚期和緩性非何杰金森氏淋巴瘤和被套細胞淋巴瘤

在臨床試驗第三期評估先前未接受治療之晚期和緩性非何杰金森氏淋巴瘤及被套細胞淋巴瘤之病患，投予Innomustine之安全性及有效性。

NHL1-2003臨床試驗收納549位病患，其為一個多中心、隨機(1:1)、非劣性、開放性之前瞻性臨床試驗第三期，執行此試驗是為了決定以Innomustine (90 mg/m²)合併rituximab 375 mg/m²治療不劣於以CHOP(每21天為一個週期，第一天投予cyclophosphamide 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m²和vincristine 1.4 mg/m²，以及持續5天投予prednisone 100 mg/day)併用rituximab 375 mg/m²治療。兩個治療組皆於每個週期的第一天投予rituximab。治療最多投予6個週期。基線人口統計學及病患特徵之總結見表9。

依組織學淋巴瘤亞型將病患分層，接著根據預先隨機指派列表以靜脈注射投予bendamustine (28天的週期於第一天與第二天投予90 mg/m²)或CHOP(每21天為一個週期，第一天投予cyclophosphamide 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m²和vincristine 1.4 mg/m²，以及持續5天投予prednisone 100 mg/day)最多6個週期。兩組病患皆於每個週期的第一天投予rituximab 375 mg/m²。新診斷為第III期或第IV期和緩性或被套細胞淋巴瘤，且WHO日常體能狀態2或低於2之18歲或18歲以上患者，則符合條件。病患

及治療醫師為非盲分組治療。主要療效指標為無惡化存活期(progression-free survival)其非劣性差異值為10%。

表9：在NHL1-2003試驗中病患基線與疾病特徵之彙總

病患特徵	B-R N=261	CHOP-R N=253
年齡 (歲)	64 (34-83)	63 (31-82)
小於60	94 (36%)	90 (36%)
61-70	107 (41%)	105 (42%)
大於70	60 (23%)	58 (23%)
期別		
II	9 (3%)	9 (4%)
III	50 (19%)	47 (19%)
IV	202 (77%)	197 (78%)
組織學		
濾泡	139 (53%)	140 (55%)
被套細胞	46 (18%)	48 (19%)
邊緣區	37 (14%)	30 (12%)
淋巴*	22 (9%)	19 (8%)
小淋巴球	10 (4%)	11 (4%)
低等級, 不分類	7 (3%)	5 (2%)
B 症狀	100 (38%)	74 (29%)
骨髓侵犯	177 (68%)	170 (67%)
結外侵犯部位 ≥ 1	212 (81%)	193 (76%)
LDH > 240 U/L	100 (38%)	84 (33%)
β-2微球蛋白中位數 (mg/L)	2.6 (0.7-17.8)	2.4 (1.1-23.2)
所有病患預後組(國際預後指數IPI)		
> 2 危險因子	96 (37%)	89 (35%)
根據濾泡性淋巴瘤國際預後指數FLIPI預後組		
低度危險 (0-1個危險因子)	16/139 (12%)	26/140 (19%)
中度危險 (2個危險因子)	57/139 (41%)	44/140 (31%)
重度危險 (3-5個危險因子)	63/136 (46%)	64/134 (48%)

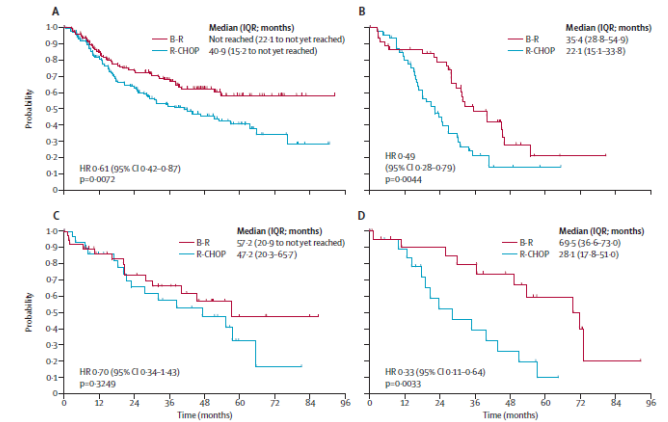
數據為中位數(範圍), n (%) 或 n/N (%)

B-R為bendamustine併用rituximab; R-CHOP為CHOP併用rituximab; LDH為乳酸去氫酶; IPI為國際預後指數; FLIPI為濾泡性淋巴瘤預後指數。

*華氏巨球蛋白血症

持續追蹤45個月之中位數(四分位距IQR 25-75), bendamustine併用rituximab組之無惡化存活期中位數顯著較R-CHOP組來的長。(69.5個月[26.1尚未達標]相對於31.2個月[15.2-65.7]; 風險比0.58, 95%信賴區間 0.44-0.74; p<0.0001。)

除邊緣區淋巴瘤外，所有組織學亞型顯示B-R相對於R-CHOP之無惡化存活期有顯著效益。(見圖2)



B-R為bendamustine併用rituximab; R-CHOP為CHOP併用rituximab

圖2. 組織學亞型之無惡化存活期, 濾泡性淋巴瘤 (A) 被套細胞淋巴瘤 (B) 邊緣區淋巴瘤 (C) 及華氏巨球蛋白血症 (D)

B-R對於改善無惡化存活期與年齡、乳酸去氫酶(LDH)濃度及濾泡性淋巴瘤國際預後指數FLIPI的分數無關(表10)。在兩個治療組間之總體存活率並無差異。

治療組之總體反應率無差異(B-R為93% 相對於 R-CHOP為91%);然而B-R組病患之完全緩解率有顯著提高(104 [40%] 相對於76 [30%]; p=0.021。

表10：探索性次組分析以評估B-R相對於R-CHOP之無惡化存活期PFS效益

	HR (95%信賴區間)	p值
年齡(歲)		
≤ 60 (n=199)	0.52 (0.33-0.79)	0.002
> 60 (n=315)	0.62 (0.45-0.84)	0.002
乳酸去氫酶LDH濃度		
正常 (n=319)	0.48 (0.34-0.67)	<0.0001
提高 (n=184)	0.74 (0.50-1.08)	0.118
濾泡性淋巴瘤國際預後指數FLIPI次組		
預後良好 (0-2危險因子; n=143)	0.56 (0.31-0.98)	0.043
預後不佳 (3-5危險因子; n=127)	0.63 (0.38-1.04)	0.068

PFS為無惡化存活期; LDH為乳酸去氫酶; FLIPI為濾泡性淋巴瘤國際預後指數; HR為風險比。

14. 參考文獻

- Cheson et al. National Cancer Institute – sponsored Working Group Guidelines for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood* Vol 87 1996:pp 4990.
- Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *J Clin Oncol.* 1999;17:1244-1253.
- Preventing occupational exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. NIOSH Alert 2004-165.
- OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999. http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vii/otm_vi_2.html.
- American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on Handling Hazardous

Drugs. *Am J Health-Syst Pharm.* 2006; 63:1172-1193.

6. Polovich, M., White, J. M., & Kelleher, L.O. (eds.) 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2nd. ed.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

15 藥劑特性

15.1 賦形劑

Mannitol。

15.2 不相容物

除了 2.3 提及的藥品，此藥物不可與其他藥物混合使用。

15.3 保存期間

3 年。

15.4 儲存注意事項

未開封：

勿儲存於 25°C 以上。

請將瓶身保存於盒內以避光。

已配製或稀釋藥品之儲存方式請見 2.5。

15.5 包裝內容

Innomustine (含 25 mg bendamustine hydrochloride)：

26 mL 第一型棕色玻璃小瓶，以橡膠塞及掀棄式鋁蓋封口，限一次使用。每盒有 5、10 或 20 瓶裝。

Innomustine (含 100 mg bendamustine hydrochloride)：

60 mL 第一型棕色玻璃小瓶，以橡膠塞及掀棄式鋁蓋封口，限一次使用。每盒有 1 或 5 瓶裝。

並非所有包裝皆有販售。

15.6 配製注意事項

當接觸 Innomustine 時，應避免吸入、直接接觸皮膚及黏膜 (穿戴手套、防護衣和面罩!)。如果身體有任何部位被汙染，請仔細地以肥皂與水清洗，眼睛則以 0.9% (等滲透壓) 生理食鹽水沖洗。如果可能，操作於鋪有可丟棄式防水襯墊的特別防護操作台 (抽風櫃)。懷孕之工作人員禁止操作細胞生長抑制劑。

16. 病患諮詢訊息

• 過敏反應

病人應被告知可能會發生中度或嚴重的過敏反應：在輸注期間或之後會隨即出現皮疹、臉部腫脹或呼吸困難等狀況。

• 骨髓抑制

病人應被告知 Innomustine 可能會造成白血球、血小板和紅血球的降低。病人應經常監測這些參數。病人應被教導須通報呼吸短促、顯著疲勞、出血、發燒或其它感染徵兆等症狀。

• 懷孕及授乳

Innomustine 會導致胎兒受損。勸告女性病患應在 Innomustine 治療期間以及於停藥後 3 個月內避免懷孕，接受 Innomustine 治療的男性病患也應於相同期間持度採取可靠的避孕措施。建議病患應於發現懷孕時馬上通報。建議病患在接受 Innomustine 治療時應避免授乳。

• 疲勞

提醒病患 Innomustine 可能會造成疲倦感，並建議如有此副作用產生應避免駕駛或進行任何危險工具或機械操作。

• 噁心及嘔吐

提醒病患 Innomustine 可能會造成噁心及/或嘔吐。病患應向醫師通報噁心及嘔吐狀況，以便提供此症狀之治療。

• 腹瀉

提醒病患 Innomustine 可能會造成腹瀉。病患應向醫師通報腹瀉狀況，以便提供此症狀之治療。

• 皮疹

提醒病患在 Innomustine 治療過程中可能會出現中度皮疹或搔癢。建議病患如果

出現嚴重的或惡化的皮疹或搔癢須馬上通報。

製造廠： Oncotec Pharma Produktion GmbH

廠址： Am Pharmapark, 06861 Dessau-Roßlau, Germany

包裝廠： Haupt Pharma Wolftratshausen GmbH

廠址： Pfaffenrieder Straße 5, 82515 Wolftratshausen, Germany

藥商： 因華生技製藥股份有限公司

地址： 台北市內湖區瑞光路478巷20、22號9樓