

核准日期:

修改日期:

白消安注射液说明书

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: 白消安注射液

英文名称: Busulfan Injection

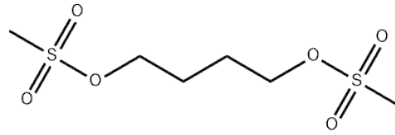
汉语拼音: Baixiao'an Zhusheye

【成份】

本品的活性成份为白消安。

化学名称: 1,4-丁二醇二甲磺酸酯

化学结构式:



分子式: $C_6H_{14}O_6S_2$

分子量: 246.29

辅料: N,N-二甲基乙酰胺 (供注射用)、聚乙二醇 400 (供注射用)

【性状】

本品为无色或几乎无色的澄明液体。

【适应症】

本品适用于联合环磷酰胺,作为慢性髓性白血病同种异体的造血祖细胞移植前的预处理方案。

【规格】

10ml: 60mg

【用法用量】

本品应通过中心静脉导管给药,每 6 小时给药一次,每次持续滴注 2 小时,连续 4 天,共 16 次。所有患者均应预防性给予苯妥英,因为已知白消安可通过血脑屏障并诱发癫痫。苯妥英使白消安的血浆 AUC 下降 15%;而其它抗惊厥药物则可能使白消安血浆 AUC 升高,

从而增加肝静脉闭塞症或癫痫发生的风险。如必须使用其他抗惊厥药，则应监测血浆白消安的暴露程度（见“药物相互作用”）。止吐药应在第一次开始之前给予，并按一定计划在整個用药期间持续给药。

按校准的理想体重给药时，本品清除率的可预测性最好。若依据实际体重、理想体重或其他因子计算本品的剂量，则可能使消瘦、正常和肥胖患者之间的清除率产生显著不同。在组成骨髓或外周血祖细胞移植预处理方案时，本品的成人剂量通常为 0.8mg/kg，取理想体重或实际体重的低值，每 6 小时给药一次连续 4 天（共 16 次）。对肥胖或特别肥胖的患者，本品应按校准的理想体重给药。理想体重（IBW）的计算公式如下（身高 cm，体重 kg）：

IBW（kg，男性）=50+0.91×（身高 cm-152）

IBW（kg，女性）=45+0.91×（身高 cm-152）。

校准的理想体重（AIBW）公式为：AIBW=IBW+0.25×（实际体重-IBW）。

在骨髓移植前 3 天，本品第 16 次给药之后 6 小时，给予环磷酰胺，剂量为 60mg/kg，每次静注 1 小时，每天一次共 2 天。

【不良反应】

二甲基乙酰胺（DMA），白消安注射液配方中的溶剂，曾在 1962 年，被作为潜在的癌症化疗药物研究。在 I 期试验中，最大耐受剂量（MTD）为 14.8g/m²/d，连用四天。按 mg/m² 计算，推荐剂量的每日白消安注射液中含有 42%MTD 的 DMA。I 期试验中的剂量限制性毒性为肝脏毒性（表现为转氨酶 SGOT 升高）以及神经系统毒性（表现为幻觉）。幻觉多在 DMA 给药计划完成一天后发生，并伴有脑电图改变。白消安注射液推荐用于预处理方案的剂量为 0.8mg/kg，每 6 小时一次共 16 次，而 DMA 发生幻觉的最低剂量为上述方案中含有的 DMA 量的 1.9 倍。其他神经毒性包括嗜睡、困倦和精神错乱。但对于在白消安注射液使用中观察到的肝毒性和神经毒性，已很难确定 DMA 和/或其它合并用药在其中相对的作用程度。

用推荐剂量方案的白消安注射液治疗，将在 100% 的患者中产生深度骨髓抑制，包括粒细胞缺乏、血小板减少、贫血或血液成分联合缺乏。

不良反应的主要信息来源为白消安注射液的临床试验（n=61），以及从文献中找到的高剂量口服白消安预处理随机对照试验资料。

白消安注射液的临床试验：在白消安注射液的同种异体干细胞移植临床试验中，所有患者均给予白消安注射液，每次 0.8mg/kg，静脉滴注 2 小时，每 6 小时一次，四天内共给 16

次，联合给予环磷酰胺 60mg/kg×2 天。接受这一剂量的可评价患者中，93%在第 9 次给药时 AUC 维持在 1500μM·min 以下，通常认为在这一水平下可使肝静脉闭塞症的发生风险最小。

表 1：同种异体造血祖细胞移植前接受白消安注射液的患者，移植后 28 天内非血液系统不良事件的发生率（≥20%）总结

非血液系统不良事件*	发生率
全身性反应	
发热	80
头痛	69
虚弱	51
寒战	46
疼痛	44
全身性水肿	28
过敏反应	26
胸痛	26
注射部位炎症	25
背痛	23
心血管系统	
心动过速	44
高血压	36
血栓	33
血管扩张	25
消化系统	
恶心	98
口腔炎（粘膜炎）	97
呕吐	95
食欲减退	85
腹泻	84
腹痛	72
消化不良	44
便秘	38
口干	26
直肠功能紊乱	25
腹胀	23
代谢和营养系统	
低镁	77
高血糖	66
低钾	64
低钙	49
高胆红素血症	49
水肿	36
SGPT 升高	31
肌酐升高	21
神经系统	
失眠	84
焦虑	72
眩晕	30
抑郁	23

呼吸系统	
鼻炎	44
肺部病变	34
咳嗽	28
鼻衄	25
呼吸困难	25
皮肤及皮肤附件	
皮疹	57
瘙痒	28

*包括所有报告的不良事件，不论严重程度（毒性分级 1-4）

以下部分描述了白消安注射液临床试验中有临床意义的不良事件，不论是否由该药物引起。

血液系统：在推荐剂量方案下，白消安注射液使 100% 的患者发生深度骨髓抑制。研究中对大多数患者进行了重组人粒细胞刺激因子（G-CSF）预防性给药：造血祖细胞输注后，中性粒细胞数恢复至 ≥ 500 个/ mm^3 的中位时间为 13 天，每个患者的血小板输注中位次数为 6，红细胞输注中位次数为 4。报告有 1 例（2%）凝血酶原时间延长。

胃肠道：胃肠道毒性很常见，通常被认为与药物有关。仅少数被归入严重毒性。同种异体移植临床试验至移植后 28 天时，92% 的患者发生轻或中度恶心，95% 患者出现轻或中度呕吐，7% 发生严重恶心。同种异体移植临床试验中，白消安注射液给药期间（移植前 7 天至移植前 4 天）的呕吐发生率为 43%。26% 患者发生 3-4 级口腔炎，2% 患者发生 3 级食管炎。同种异体试验中 3-4 级腹泻的发生率为 5%，轻中度腹泻的发生率为 75%。轻中度便秘发生于 38% 的患者，8% 患者出现肠梗阻且其中 2% 为重度。44% 患者报告了轻中度消化不良。2% 患者出现呕血。2% 患者发生胰腺炎。24% 患者有轻中度直肠不适。重度厌食见于 21% 患者而轻中度见于 64% 患者。

肝脏：同种异体干细胞移植试验中，高胆红素血症发生于 49% 的患者。移植 28 天内有 30% 患者出现 3/4 级高胆红素血症，其中的 5% 为威胁生命的。6 例患者的高胆红素血症与移植植物抗宿主病有关，5 例则与肝静脉闭塞症有关。SGPT 升高的 3/4 级升高见于 7% 患者。15% 患者有轻中度碱性磷酸酶升高。12% 患者发生轻中度黄疸，6% 患者出现肝脏肿大。

肝静脉闭塞症：已知肝静脉闭塞症（HVOD）是移植前预处理的一种潜在并发症。参加同种异体研究的 61 例患者有 5 例（8%）发生 HVOD，其中 2 例为致死性。

移植植物抗宿主病：同种异体研究中，移植植物抗宿主病（GVHD）发生于 18% 的患者（11/61）；3% 为重度，15% 为轻中度。有 3 例（5%）因 GVHD 而死亡。

水肿：79% 患者出现某种形式的水肿，高血容量或体重增加：所有事件均报告为轻中度。

感染/发热：51%的患者经历过1次或多次感染。1例患者患致死性肺炎，而3%患者的肺炎是威胁生命的。80%患者出现发热，78%为轻中度，3%为重度。46%患者曾有寒战。

心血管系统：44%患者报告了轻中度心动过速。7例患者（11%）首次报告于白消安注射液给药期间。其他的心律失常均为轻中度，包括心律不齐（5%）、房颤（2%），室性早搏（2%）和III度传导阻滞（2%）。轻或中度血栓形成见于33%患者，所有病例均与中央静脉导管有关。36%患者报告了高血压，其中3/4级为7%。11%患者报告了低血压，3%患者为3/4级。25%患者报告有轻度的血管扩张（潮红或热性红斑）。其他心血管事件还包括心肌肥大（5%）、轻度的心电图异常（2%）、3/4级左心衰竭（1例患者，2%），中度的心包积液（2%）。这些事件大多是在用环磷酰胺后报告的。

肺：25%患者发生轻度或中度呼吸困难，2%发生重度呼吸困难。1例患者（2%）出现重度过度通气；另2例患者（3%）则为轻中度。分别有44%和28%的患者报告了轻度鼻炎和轻中度咳嗽。25%患者报告了轻度鼻出血。同种异体研究中，3例患者（5%）被证实发生肺泡出血，这3人均需机械通气支持，最终均死亡；另1例患者，经电子胸腔镜楔形活检发现非特异性肺间质纤维化，并于移植后98天死于呼吸衰竭。其它肺不良事件均为轻或中度，包括咽炎（18%）、呃逆（18%）、哮喘（8%）、肺不张（2%）、胸腔积液（3%）、低氧血症（2%）、咯血（3%）和鼻窦炎（3%）。

神经系统：报告最多的中枢神经系统不良事件为：失眠（84%），焦虑（75%），眩晕（30%）和抑郁（23%）；除1例患者（1%）发生重度失眠之外，上述不良反应均为轻或中度。1例患者（1%）在HVD继发的多器官功能衰竭终末期，出现威胁生命的大脑出血和昏迷。其他重度不良事件包括：谵妄（2%），骚动不安（2%）和脑病（2%）。精神错乱的总发生率为11%，5%患者报告发生幻觉。同种异体研究中出现谵妄和幻觉的患者，其精神错乱发生在白消安注射液给药完成时。在白消安注射液同种异体临床研究中，困倦总发生率为7%，嗜睡发生率为2%。自身移植研究中，尽管给予了苯妥英预防，仍有1例患者在环磷酰胺给药时出现癫痫发作。

肾：21%患者血清肌酐轻中度升高。3%患者BUN升高，而3/4级升高的患者达2%。7%患者有排尿困难，15%有少尿，8%出现血尿。在同种异体临床试验中，有4例（7%）3/4级的出血性膀胱炎。

皮肤：报告有皮疹（57%）和瘙痒（28%），两类事件绝大部分为轻度。15%的患者轻度脱发，2%为中度脱发。10%患者报告了轻度疱疹，8%有轻中度斑丘疹。10%患者出现大疱，

5%出现剥脱性皮炎。红斑结节见于2%患者，痤疮见于7%患者，8%患者发生皮肤褪色。

代谢：67%患者出现高血糖，3/4级高血糖见于15%患者。77%患者有轻中度低镁血症；轻中度低钾血症有62%，而重度低钾有2%；轻中度低钙为46%，重度低钙有3%，轻中度低磷有17%，低钠血症有2%。

其他：报告的其它不良事件包括：头痛（轻中度46%，重度5%）、腹痛（轻中度69%，重度3%）、虚弱（轻中度49%，重度2%）、非特异性疼痛（轻中度43%，重度2%）、过敏反应（轻中度24%，重度2%）、注射部位炎症（轻中度25%）、注射部位疼痛（轻中度15%）、胸痛（轻中度26%）、背痛（轻中度23%）、肌肉痛（轻中度16%）、关节痛（轻中度13%）以及听力障碍（3%）。

死亡：同种异体移植研究中，至移植后28天内发生2例死亡；另有6例死亡在移植后29天至移植后100天期间发生。

口服白消安文献综述：通过查阅文献，找出四项相关随机对照研究，评价了同种异体骨髓移植治疗慢性髓性白血病时，含高剂量口服白消安的预处理方案。下表2总结了这些试验中报道的安全性结果，试验人群患各种血液系统恶性疾病（急性髓性白血病（AML）、慢性髓性白血病（CML）和急性淋巴细胞白血病（ALL））。

表 2：安全性分析总结—摘自文献中高剂量口服白消安预处理方案的随机对照研究

Clift CML 慢性期					
TRM*	VOD**	GVHD***	肺	出血性膀胱炎	癫痫
≤100 天死亡 =4.1% (3/73)	无报道	急性≥2级=35% 慢性=41% (30/73)	1例死于特发性间质性肺炎，1例死于肺纤维化	无报道	无报道
Devergie CML 慢性期					
TRM	VOD	GVHD	肺	出血性膀胱炎	癫痫
38%	7.7% (5/65) 死亡=4.6% (3/65)	急性≥2级=41% (24/59 危险)	间质性肺炎 =16.9% (11/65)	10.8% (7/65)	无报道
Ringden CML, AML, ALL					
TRM	VOD	GVHD	肺	出血性膀胱炎	癫痫
28%	12%	急性≥2级=26% 慢性=45%	间质性肺炎 =14%	24%	6%
Blume CML, AML, ALL					

TRM	VOD	GVHD	肺	出血性膀胱炎	癫痫
无报道	死亡=4.9%	急性≥2级=22% (13/58 危险) 慢性=31%(14/45 危险)	无报道	无报道	无报道

*TRM=移植相关死亡率

**VOD=肝静脉闭塞症

***GVHD=移植物抗宿主病

白消安注射液上市后不良事件：

以下不良事件还出现在白消安注射液上市后销售的自发报告中：发热性中性粒细胞减少症；肿瘤溶解综合征；血栓性微血管病变（TMA）；严重细菌性，病毒性（例如巨细胞病毒血症）和真菌感染；脓毒症；和牙齿发育不全。由于这些事件为来自人群大小不确定的自发报告，因而不能可靠地估计其发生频率或建立与暴露药物的因果关系。

【禁忌】

对白消安注射液的任何一种成份有过敏史的患者。

【注意事项】

1.一般注意事项

血液系统：使用推荐量白消安注射液时，深度骨髓抑制非常普遍。可表现为粒细胞缺乏、血小板减小、贫血或者这些情况的任意组合形式。应密切观察患者，是否存在局部或系统性感染以及出血症状，应经常监测患者的血液系统状态。

告知患者：应向患者解释：发生继发性肿瘤的风险可能升高。

实验室检查：接受白消安注射液的患者需每天监测全血细胞计数，包括细胞分类计数和血小板计数，监测需持续到确认移植成功为止。为监测肝脏毒性（该毒性可能预示肝静脉闭塞症的发生），应每天查血清转氨酶、碱性磷酸酶和胆红素，一直持续到移植后 28 天。

肾功能不全：未研究过白消安注射液在肾功能紊乱患者中的应用。

肝功能不全：尚无白消安注射液在肝功能不全患者中的用药经验。

其他：白消安可在许多器官中导致细胞生长异常。有报道，在淋巴结、胰腺、甲状腺、肾上腺、肝、肺和骨髓中，发现以巨大、深染的核为特征的细胞学异常。这一细胞异常可以非常严重，以致于在解释肺、膀胱、乳房和宫颈脱落细胞学检查结果时，会发生困难。

2.重要注意事项

白消安注射液应由具有造血干细胞移植经验的合格医师监督给药。只有充分具备诊断和

治疗设施时，才可能对药物引起的并发症进行恰当处理。

以下重要注意事项涉及同种异体移植时白消安注射液的不同生理影响。

血液系统：在推荐剂量方案下：白消安注射液治疗最常见的严重后果是深度骨髓抑制，见于所有患者。可发生重度粒细胞缺乏、血小板减少、贫血或者这些情况以各种组合形式出现。血象监测应从治疗期间持续至血象完全恢复，应经常做全血细胞计数，包括白细胞分类和血小板计数。白消安注射液临床试验中，100%的治疗患者均发生绝对中性粒细胞计数降至 $0.5 \times 10^9/L$ 以下，发生的中位时间为移植后4天。当大多数患者预防性应用G-CSF后，绝对中性粒细胞计数恢复的中位时间为移植后13天。98%的患者中，发生血小板减少（血小板 $<25,000/mm^3$ 或需要输血小板）的中位时间为移植后5~6天。69%的患者发生贫血（血红蛋白低于8.0g/dL）。当有医疗指征时，应进行抗生素治疗以及输血小板和红细胞支持。

神经系统：在接受高剂量口服白消安的患者中有发生癫痫的报道。当时口服剂量所达到的血浆药物水平，与推荐剂量白消安注射液所能达到的相似。尽管预防性使用了苯妥英，在白消安注射液的自体移植临床试验中，仍发生一例癫痫（1/42）。这一事件发生于预处理时环磷酰胺给药期间，在最后一次白消安注射液给药后36小时。在白消安注射液治疗开始前，应预防性给予抗惊厥药物。对于有癫痫病史或脑外伤史的患者，或者同时应用其它可能致癫痫药物的患者，在给予推荐剂量的白消安注射液时，应予特别注意。

肝：肝静脉闭塞症（HVOD）是一种严重并发症，可出现在白消安注射液的治疗过程中。现有文献提示，白消安的AUC值（血浆浓度-时间曲线下面积）过高时（ $>1,500\mu M \cdot \min$ ），可能与肝静脉闭塞症（HVOD）发生风险的升高有关。在推荐剂量方案的白消安注射液治疗时，如患者曾经放疗或曾用过大于等于3周期的化疗或曾接受过造血祖细胞移植，则这些患者发生HVOD的风险也将升高。在同种异体移植研究中，HVOD发生于8.2%（5/61）接受白消安注射液治疗的患者，其中2例为致死性的（2/5，40%）。在此临床试验中，按Jone's标准诊断HVOD（高胆红素血症，以及下述三项中的2项：疼痛性肝脏肿大，体重增加超过5%或腹水）。文献报道的随机对照试验中，HVOD的发生率为7.7~12%。

肝毒性可能预示着肝静脉闭塞性疾病；为检测肝毒性，要对患者在移植后直至28天，对血清转氨酶，碱性磷酸酶，和胆红素应进行每日评估。

心脏：有报道，患地中海贫血的儿童患者，以高剂量口服白消安加环磷酰胺为造血祖细胞移植预处理方案时，曾有心包填塞发生（8/400或一系列患者中的2%）。这8例儿童中6例死亡，另2例因迅速进行心包穿刺而获救。大多数患者发生心包填塞前，出现腹痛和呕吐。

在白消安注射液的临床试验中，没有患者出现心包填塞。

肺：长期应用白消安治疗的一个罕见但严重的并发症是由肺纤维化引起的支气管肺发育不良。该症状的平均发生时间为治疗后 4 年（4 个月~10 年）。

感染：骨髓抑制常常导致机会性感染，这可能是致命的。应监测患者局部或全身感染或出血的迹象，并对患者血液学状况进行适当评估。

致癌，致突变及对生育能力的影响：一项研究中，243 例支气管肺癌患者在手术切除后，给予白消安作为辅助治疗的一部分：结果在 19 例发生全血细胞减少的患者中，有 4 例发生了急性白血病。白消安治疗的患者被报告出现继发性恶性肿瘤。在口服白消安治疗后 5~8 年，可在临床观察到白血病的发生。推测白消安是一种人类的致癌原。

因慢性髓性白血病而长期小剂量服用白消安的绝经前妇女，常常发生卵巢功能抑制和闭经。白消安可能损害精子和睾丸组织，导致胎儿遗传异常。在人类男性患者中，也有用药后不育、无精症和睾丸萎缩的报道。

3.应用时的注意事项

与其他细胞毒性化合物一样，在处理和制备白消安注射液溶液时应格外小心。建议使用手套，因意外接触可能引起皮肤反应。如白消安注射液原液或稀释的溶液接触到皮肤或粘膜，请以清水彻底冲洗皮肤或粘膜。

白消安注射液为无色透明溶液。只要溶液及容器条件许可，非胃肠道药品在给药前，应肉眼观察是否有颗粒和变色。如在白消安注射液的安瓿瓶中发现颗粒物质，则此药不能使用。

静脉注射液的制备：

白消安注射液在使用前必须稀释，稀释液选用 0.9%氯化钠注射液（生理盐水）或 5%葡萄糖注射液（D₅W）。溶剂量应为白消安注射液原液体积的 10 倍，以保证白消安的终浓度约为 0.5mg/ml。以下举例计算 1 例体重 70kg 患者的用药剂量：

$$(70\text{kg 患者}) \times (0.8\text{mg/kg}) \div (6\text{mg/ml}) = 9.3\text{ml 白消安注射液 (总剂量 56mg)}$$

为制备输注用溶液，将 9.3ml 白消安注射液加入 93ml 溶剂中（生理盐水或 D₅W），计算如下：

$$(9.3\text{ml 白消安注射液}) \times (10) = 93\text{ml 溶剂}$$

93ml 溶剂中加入 9.3ml 白消安注射液，则白消安终浓度为 0.54mg/ml：

$$(9.3\text{ml} \times 6\text{mg/ml}) \div 102.3\text{ml} = 0.54\text{mg/ml}$$

所有步骤均要求严格无菌操作，穿戴手套和防护服时最好使用直立层流安全罩。

禁止将白消安注射液注入不含生理盐水或 D₅W 的静脉输液袋或大容量注射器中。切记始终是将白消安注射液加入溶剂，而不是将溶剂加入白消安注射液。颠倒若干次以彻底混合均匀。白消安注射液与聚碳酸酯不相容，不要使用任何含聚碳酸酯的注射器、过滤针和静脉导管等。

使用具有最小留滞量（2mL 至 5mL）的给药装置进行给药。

应使用输液泵输注白消安注射液稀释溶液。设定输液流速，在 2 小时中将规定量的白消安注射液输完。在每次输药前后，用大约 5ml 的 0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液冲洗输液管道。不要同时输注其他相容性未知的静脉注射溶液。**警告：未试验过白消安注射液的快速输注，且不推荐快速输注。**

稳定性：

包装所示有效期前，于 2~8°C 冷藏的未开启的白消安注射液均为稳定的。

以 0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液稀释的白消安注射液稀释液，可在室温下（25°C）稳定保存 8 小时，但输注必须在这一时限内完成。以 0.9%氯化钠注射液稀释的白消安注射液稀释液可在冷藏（2~8°C）条件下稳定保存 12 小时，但输注也必须在这一时限内完成。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇：给予妊娠妇女白消安治疗，可能损害胎儿。关于白消安或 DMA 在妊娠妇女中的应用，尚无充分的严格对照研究资料，若在妊娠期间使用白消安注射液或患者在使用白消安注射液期间怀孕，应告知患者该药对胚胎的可能危害。白消安治疗期间和停药 6 个月内，应告诫可能怀孕的妇女注意避孕。接受异基因造血祖细胞移植前的女性儿童或可能怀孕的妇女，使用高剂量白消安可能会导致暂时性或永久性不孕。可能怀孕的妇女的男性伴侣应在使用白消安治疗期间和停药的 3 个月内进行有效避孕。

哺乳期妇女：尚不清楚该药在人乳汁中是否有分泌。因为许多药物可自人类乳汁中分泌，而且人类和动物研究显示白消安具有潜在致癌原性，因此应权衡该药对哺乳期妇女的重要性，以决定终止哺乳抑或终止用药。

【儿童用药】

尚不明确白消安注射液对儿童的安全性和有效性。有依据显示白消安在儿童中清除率高于成人。因此，有必要针对儿童，开发不同的口服白消安剂量方案。白消安注射液在儿童中的药代动力学研究正在进行中。目前尚未确定白消安注射液对儿童的推荐剂量。

【老年用药】

白消安注射液临床试验的 61 例治疗患者中，5 例年龄在 55 岁以上（57~64 岁）。此 5 人均达到骨髓清除并植入成功。

【药物相互作用】

降低白消安清除率的药物

伊曲康唑可使白消安的清除率降低 25%。与伊曲康唑相比，甲硝唑可以更大程度地降低白消安的清除率；甲硝唑联合用药与白消安毒性增加有关。氟康唑（200mg）可与白消安联合使用。

与地拉罗司合用时，白消安的清除率降低。这种相互作用的机制尚未完全阐明。在使用白消安前，应尽早停用铁螯合剂，以避免增加对白消安的暴露。

白消安通过与谷胱甘肽的结合从体内清除。在白消安注射液用药前（<72 小时，或同时使用对乙酰氨基酚，可能导致白消安清除减少，因为已知对乙酰氨基酚可降低血液和组织中的谷胱甘肽水平。

增加白消安清除率的药物

苯妥英使白消安的清除率增加 15% 或更多，可能由于其诱导谷胱甘肽 S 转移酶。白消安注射液的药代动力学研究是在应用了苯妥英的患者中进行的。因此推荐剂量白消安注射液的（实际）清除率可能更低，因而不用苯妥英的患者可能暴露在更高的 AUC 之下。

【药物过量】

除造血祖细胞移植外，尚无任何已知的白消安解毒剂。若无造血祖细胞支持，推荐剂量的白消安注射液会造成白消安过量。主要的毒性为深度骨髓造血细胞减少/再生障碍和全血细胞减少，同时还可能影响中枢神经系统、肝、肺和胃肠道。应密切监察血液系统状态，一旦有医疗指征时，即应开始积极支持治疗。曾报道一例体重 18kg 的 4 岁儿童，在一次性服用 140mg 的 Myleran[®] 片剂后存活下来；另有一例 2 岁儿童，在计划骨髓移植前无意中服用了超过正常量的白消安（2.1mg/kg；总剂量 23.3mg/kg），但未发生不良后果；然而一次 2.4g 的急性剂量对另一例 10 岁男孩却是致死性的。有报道白消安可以通过透析去除，因此一旦过量可以考虑透析；而且，白消安通过与谷胱甘肽结合而代谢，过量时也可考虑给予谷胱甘肽。

【临床药理】

药代动力学

一项包括 59 例患者的前瞻性试验，以白消安注射液-环磷酰胺作为同种异体造血干细胞移植前的预处理方案，研究了白消安注射液的药代动力学。每 6 小时给药一次，剂量为 0.8mg/kg，4 天共给药 16 次。59 例接受白消安注射液的患者中有 55 例（93%）的 AUC 值维持在目标值以下（ $<1500 \mu\text{M} \cdot \text{min}$ ）。

表 3: 白消安注射液输注后（0.8mg/kg, N=59）的稳态药代动力学参数

	Mean	CV (%)	Range
C_{\max} (ng/ml)	1222	18	496-1684
AUC ($\mu\text{M} \cdot \text{min}$)	1167	20	556-1673
CL (ml/min/kg) *	2.52	25	1.49-4.31

*所有患者清除率均按实际体重标准化。

白消安注射液具有稳定的药代动力学特点，这表现在第 9 和第 13 次给药药物稳态 C_{\max} 的可重复性及这一参数很低的变异系数。

分布、代谢和排泄

白消安注射液分布、代谢和清除的研究还未进行过，但有相关的口服白消安文献资料。此外，对药物动力学参数的调节作用参见“药物相互作用”。

分布：白消安在脑脊液中达到的浓度与血浆中大致相等，其与血浆成份，主要是白蛋白的不可逆性结合率，估计在 $32.4 \pm 2.2\%$ ，这与白消安活化的亲电子特性有关。

代谢：白消安的主要代谢方式是与谷胱甘肽结合，既有自发结合，也有谷胱甘肽-S 转移酶（GST）催化下的结合，结合后在肝脏内进一步氧化代谢。

排泄： ^{14}C 标记的白消安用于人体后，48 小时中约有 30% 的放射活性从尿中排出，而粪便中仅发现极微量药物。这种不完全排泄可能是由于长效代谢物的形成，或由于体内大分子物的非特异性烷基化。

【药理毒理】

药理作用

白消安是双功能烷化剂，其四碳烃链的相对末端连接有 2 个不稳定碘化甲烷基团。在水溶液中，白消安水解并释放碘化甲烷基团，由此产生活化的碳离子使 DNA 烷基化。白消安大部分的细胞毒性作用是由 DNA 损伤引起的。

毒理研究

遗传毒性：白消安是一种致突变原和诱裂变原。在体外试验中，可导致鼠伤寒沙门氏菌和果蝇的突变。白消安在体内试验（大鼠、小鼠、仓鼠和人）以及体外试验（啮齿类和人源细胞）中均可导致染色体异常。

生殖毒性：白消安可导致雌性大鼠卵母细胞缺失，并诱导雄性大鼠和仓鼠不育。白消安的溶剂 N,N-二甲基乙酰胺（DMA）也可能影响生育。大鼠给予 DMA 0.45g/kg/天（按 mg/m² 计算，相当于白消安每日推荐剂量所含 DMA 的 44%），连续 9 天，大鼠精子生成可见显著减少。仓鼠在人工受精后 4 天，单次皮下注射 DMA 2.2g/kg（按 mg/m² 计算，相当于白消安中所含 DMA 的 27%），试验中所有仓鼠可见妊娠终止。

在动物的器官形成期给予白消安，可导致胎仔畸形和异常。畸形和异常包括肌肉骨骼系统、体重增长和体形的显著变化。妊娠大鼠给予白消安，可导致后代睾丸和卵巢中生殖细胞缺失，从而导致雌性和雄性后代不育。大鼠在器官形成期给予溶剂 DMA 400mg/kg/天（按 mg/m² 计算，约为白消安每日推荐剂量所含 DMA 的 40%），胎仔可见明显发育异常，最突出的异常包括：全身性水肿，腭裂，脊柱发育异常，肋骨发育异常和心脏大血管的严重异常。

致癌性：小鼠每两周一次静脉给予白消安 12mg/kg，给药总剂量为 48mg/kg（按 mg/m² 计算，约为临床给药总量的 30%），可见胸腺和卵巢肿瘤的发生率增加。

【贮藏】

2~8℃保存。

【包装】

中硼硅玻璃管制注射剂瓶、注射液用覆聚乙烯四氟乙烯膜氯化丁基橡胶塞、抗生素瓶用铝塑组合盖；1支/盒

【有效期】

18个月

【执行标准】

【批准文号】 国药准字***

【上市许可持有人】

名称：中润药业有限公司

注册地址：广州市黄埔区开源大道 11 号 A3 栋 601 室

邮政编码：510530

电话号码：020-37620666-876

传真号码：020-31605103

网 址：<http://www.zorun.com>

【生产企业】

企业名称： 四川美大康佳乐药业有限公司

生产地址： 成都高新区西部园区西芯大道 15 号

邮政编码： 611731

电话号码： 028-87825694

传真号码： 028-87825694

网 址： <http://www.medcalo.com>