**第二部分　各系统肿瘤的药物临床**

**应用指导原则**

**血液肿瘤用药**

一、伊马替尼 Imatinib

**制剂与规格：**（1）片剂：100mg、400mg；（2）胶囊：50mg、100mg

**适应证：**用于治疗费城染色体阳性的慢性髓性白血病（Ph+CML）的慢性期、加速期或急变期；联合化疗治疗新诊断的费城染色体阳性的急性淋巴细胞白血病（Ph+ALL）的儿童患者；用于治疗复发的或难治的费城染色体阳性的急性淋巴细胞白血病（Ph+ALL）的成人患者；用于治疗嗜酸粒细胞增多综合征（HES）和/或慢性嗜酸粒细胞白血病（CEL）伴有FIP1L1-PDGFRα融合基因的成年患者；用于治疗骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性疾病（MDS/MPD）伴有血小板衍生生长因子受体（PDGFR）基因重排的成年患者。

**合理用药要点：**

1.用药前必须明确诊断费城染色体阳性或BCR-ABL阳性的慢性髓性白血病或急性淋巴细胞白血病，或伴有PDGFR基因重排的髓系增殖性肿瘤。

2.应当按照相关疾病指南，治疗前做基线评估，治疗期间定期监测血液学、细胞遗传学和分子生物学反应。

3.根据不同疾病种类和分期，选择初始治疗剂量，治疗中根据疗效和不良反应调整剂量。

4.常见不良事件（＞10%）为中性粒细胞减少、血小板减少、贫血、头痛、消化不良、水肿、体重增加、恶心、呕吐、肌肉痉挛、肌肉骨骼痛、腹泻、皮疹、疲劳和腹痛。

5.治疗期间因毒性不可耐受或耐药时，可选择二代药物替换。

**※**6.伊马替尼用于成人初治Ph+急性淋巴细胞白血病（全球其他国家已批准的适应证）。

7.本品是CYP3A4的底物，同时给予CYP3A4诱导剂后伊马替尼的血浆浓度降低，从而导致疗效减低，应避免伊马替尼与CYP3A4诱导剂同时服用。

8.伊马替尼应在进餐时服用，并饮一大杯水。使用胶囊剂型时，对于不能吞咽胶囊的患者（包括儿童），可以将胶囊内药物分散于水或苹果汁中。使用片剂时，可以将药片分散于不含气体的水或苹果汁中(100mg片约用50ml，400mg约用200ml)。应搅拌混悬液，一旦药片崩解完全应立即服用。（2）如果接受伊马替尼治疗过程中出现严重非血液学不良反应（如严重体液潴留），应停药，直到不良反应消失，然后再根据该不良反应的严重程度调整剂量。（3）对于3岁以上儿童使用伊马替尼的研究，主要来自国外儿童研究数据，中国儿童人群用药安全有效性数据有限。尚无3岁以下儿童用药经验。（4）已有报告显示接受伊马替尼的儿童和青春前期青少年出现发育迟缓。暂不知伊马替尼延长治疗对儿童发育的长期影响。因此，建议对使用伊马替尼的儿童的发育情况进行密切监测。

二、达沙替尼 Dasatinib

**制剂与规格：**片剂：20mg、50mg、70mg、100mg

**适应证：**对伊马替尼耐药，或不耐受的费城染色体阳性慢性髓细胞白血病慢性期、加速期和急变期（急粒变和急淋变）成年患者。

**合理用药要点：**

1.用药前必须明确诊断费城染色体阳性或BCR-ABL阳性的慢性髓性白血病或急性淋巴细胞白血病。

2.应该按照相关疾病指南，治疗前做基线（包括BCR-ABL突变）评估，治疗期间定期监测血液学、细胞遗传学和分子学反应。

3.根据不同疾病种类和分期，选择初始治疗剂量，治疗中根据疗效和不良反应调整剂量。

4.常见不良事件为中性粒细胞减少、血小板减少、贫血、胸腔积液、头痛、腹泻、疲劳等，少数有肺动脉高压。

5.本品是CYP3A4的底物，不推荐联合强效的CYP3A4抑制剂。如果无法避免合并用药，则应对毒性反应进行密切监测。

**※**6.达沙替尼用于成人Ph+急性淋巴细胞白血病（FDA已批准）。

三、尼洛替尼 Nilotinib

**制剂与规格：**胶囊：150mg、200mg

**适应证：**

1.新诊断的费城染色体阳性的慢性髓性白血病（Ph+CML）慢性期成人患者。

2.对既往治疗（包括伊马替尼）耐药或不耐受的费城染色体阳性的Ph+CML慢性期或加速期成人患者。

**合理用药要点：**

1.尼洛替尼不可用于低血钾、低血镁或长QT综合征的患者。在使用尼洛替尼以前必须纠正低钾和低镁，并定期进行监测。

2.常见不良事件为中性粒细胞减少、血小板减少、贫血、食欲减退、皮疹、肌肉关节痛等。

3.避免联合可延长QT间期的药物和CYP3A4的强效抑制剂。

4.有肝功能损伤的患者建议减量。

5.在开始给药前、给药过程中、给药后均应定期进行心电图检查以监测QTc，并且在任何进行剂量调整时也应如此。

四、伊布替尼 Ibrutinib

**制剂与规格：**胶囊：140mg

**适应证：**

1.单药适用于既往至少接受过一种治疗的套细胞淋巴瘤患者的治疗。

2.单药治疗初治及复发的慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤患者的治疗。

3.单药或与利妥昔单抗联合治疗初治及复发的华氏巨球蛋白血症。

**合理用药要点：**

1.伊布替尼用于CLL治疗前，应进行严格临床评估，如果患者有明确del(17p)，选BTK抑制剂治疗。

2.用药前必须明确诊断套细胞淋巴瘤或慢性淋巴细胞白血病或华氏巨球蛋白血症，根据诊断不同，治疗剂量不同。

3.应该按照相关疾病指南，治疗前做基线评估，治疗期间定期监测治疗反应及毒性。

4.治疗MCL的推荐剂量为560mg，每日一次直至疾病进展或出现不可接受的毒性；治疗CLL/SLL和华氏巨球蛋白血症的推荐剂量为420mg，每日一次直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

5.轻度肝功能损伤患者的推荐剂量是每天140mg。中重度肝功能损伤患者应避免使用。

6.口服给药，每日一次，每天的用药时间大致固定。应用水送服整粒胶囊。请勿打开、弄破或咀嚼胶囊。如果未在计划时间服用本品，可以在当天尽快服用，第二天继续在正常计划时间服药。请勿额外服用本品以弥补漏服剂量。

7.出现任何≥3级非血液学毒性、≥3级伴感染或发热的中性粒细胞减少症或者4级血液学毒性时，应中断治疗。待毒性症状消退至1级或基线水平（恢复）时，可以起始剂量重新开始治疗。如果该毒性再次发生，应将剂量减少140mg，如有需要，可以考虑再减少140mg。如果在两次剂量降低后该毒性仍然存在或再次发生，应停用。

8.接受本药治疗的MCL患者最常发生的不良反应（≥20%）是腹泻、出血（如青肿）、疲乏、骨骼肌肉疼痛、恶心、上呼吸道感染、咳嗽和皮疹。最常见的3级或4级不良反应（≥5%）是中性粒细胞减少症、血小板减少症、感染性肺炎和贫血。接受本药治疗的CLL或SLL患者最常发生的不良反应（≥20%）是中性粒细胞减少症、血小板减少症、贫血、腹泻、骨骼肌肉疼痛、恶心、皮疹、青肿、疲乏、发热和出血。

五、利妥昔单抗 Rituximab

**制剂与规格**：注射液：100mg（10ml）/瓶、500mg（50ml）/瓶

**适应证：**

1.有治疗指征的滤泡性非霍奇金淋巴瘤。

2.CD20阳性弥漫大B细胞性非霍奇金淋巴瘤（DLBCL）。

3.单药用于利妥昔单抗联合化疗后达完全或部分缓解后滤泡性淋巴瘤（FL）患者的维持治疗。

4.联合氟达拉滨和环磷酰胺（FC）用于初治复发性/难治性慢性淋巴细胞白血病（CLL）的治疗。

**合理用药要点：**

1.接受利妥昔单抗治疗后最常见的不良反应是输注相关反应，主要在首次输注时发生，症状可表现为：恶心、瘙痒、发热、风疹/皮疹、畏寒、寒战、喷嚏、血管神经性水肿、咽喉刺激、咳嗽和支气管痉挛，同时伴有或不伴有与药物治疗相关的低血压或高血压。每次滴注利妥昔单抗前应预先使用抗过敏药物。如果所使用的治疗方案不包括糖皮质激素时，还应该预先使用糖皮质激素。

2.在接受利妥昔单抗和抑制细胞增殖药物化疗的患者中，已报告发生乙型肝炎再激活的病例。应在开始利妥昔单抗治疗前对所有患者根据当地指南进行乙肝病毒（HBV）的筛查，至少应包括乙肝表面抗原（HBsAg）和乙肝核心抗体（HBcAb）指标。不应对活动性乙肝患者使用利妥昔单抗进行治疗。

3.禁用于严重活动性感染或免疫应答严重损伤（如低球蛋白血症，CD4或CD8细胞计数严重下降）患者及严重心衰[纽约心脏病学会（NYHA）分类Ⅳ级]患者；妊娠期间禁止利妥昔单抗与甲氨蝶呤联合用药。

4.利妥昔单抗给药需要严格遵循说明书用法用量，尤其需要注意起始滴速的控制。

5.对用药患者进行严密监护，监测是否发生细胞因子释放综合征及肿瘤溶解综合征。

6.预先存在肺功能不全或肿瘤肺浸润的患者必须进行胸部影像学检查。

7.使用利妥昔单抗治疗的患者不宜使用活病毒疫苗进行接种，可以接受非活疫苗的接种，但对非活疫苗的应答率可能会下降。

六、维布妥昔单抗Brentuximab Vedotin

**制剂与规格：**粉针剂：50mg/瓶

**适应证：**复发性或难治性系统性间变性大细胞淋巴瘤（sALCL）患者。复发性或难治性经典型霍奇金淋巴瘤（cHL）患者。

**合理用药要点：**

1.周围神经病变：维布妥昔单抗治疗可引起感觉和运动性周围神经病变且具有累积效应，可能需要推迟给药或终止治疗。

2.输注相关反应：单药治疗输液反应发生率为13%，3级事件发生率9.8%。超敏反应发生少见，如发生应立即终止输注并给予相应处理。

3.血液毒性：每次给药前，应监测全血细胞计数。

4.肿瘤溶解综合征：肿瘤增殖迅速和肿瘤负荷高的患者发生肿瘤溶解综合征的风险较高，应密切监测并采取适当的措施。

5.严重皮肤反应：包括Stevens-Johnson综合征（SJS）和中毒性表皮坏死松解症（TEN）。若发生应终止维布妥昔单抗给药，并应提供适当治疗。

6.肺毒性：包括肺炎、间质性肺病和急性呼吸窘迫综合征（ARDS），应监测并避免与博来霉素合并使用。

7.维布妥昔单抗与CYP3A4途径代谢的药物存在相互作用（CYP3A4抑制剂/诱导剂）：如与酮康唑可能会提高中性粒细胞减少症的发生率；利福平对维布妥昔单抗的血浆暴露量没有影响。

8.重度肾损害患者的毒性增加：主要是其共价耦连的微管抑制剂单甲基澳瑞他汀E（MMAE）集聚引起，重度肾损害[肌酐清除率（CrCL）＜30ml/分钟]患者避免使用维布妥昔单抗。

9.美国FDA获批的其他适应证：先前接受过系统治疗的原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤或CD30阳性蕈样真菌病成人患者；联合化疗治疗初治Ⅲ或Ⅳ期经典型霍奇金淋巴瘤、初治系统性间变性大细胞淋巴瘤或其他表达CD30的外周T细胞淋巴瘤患者。

七、西达本胺 Chidamide

**制剂与规格：**片剂：5mg

**适应证：**适用于既往至少接受过一次全身化疗的复发或难治的外周T细胞淋巴瘤（PTCL）患者。

**合理用药要点：**

1.成人推荐每次服药30mg，每周服药两次，两次服药间隔不应少于3天（如周一和周四、周二和周五、周三和周六等），早餐后30分钟服用。若病情未进展或未出现不能耐受的不良反应，建议持续服药。

2.剂量调整：3级或4级中性粒细胞减少（中性粒细胞计数＜1.0×109/L）、血小板减少（血小板计数＜50.0×109/L）、贫血（血红蛋白降低至＜8.0g/dl）时，暂停用药。待中性粒细胞绝对值恢复至≥1.5×109/L、血小板恢复至≥75.0×109/L、血红蛋白恢复至≥9.0g/dl，并经连续两次检查确认，可继续治疗。如之前的不良反应为3级，恢复用药时可采用原剂量或剂量降低至20mg/次；如之前的不良反应为4级，恢复用药时剂量应降低至20mg/次。

3.常见不良反应有：血液学不良反应，包括血小板计数减少、白细胞或中性粒细胞计数减少、血红蛋白降低；全身不良反应，包括乏力、发热；胃肠道不良反应，包括腹泻、恶心和呕吐；代谢及营养系统不良反应，包括食欲下降、低钾血症和低钙血症；以及头晕、皮疹等；极少数患者心电图会出现QT间期延长。

4.妊娠期女性患者、严重心功能不全患者（NYHA心功能不全分级Ⅳ级）禁用。

八、硼替佐米 Bortezomib

**制剂与规格：**注射剂：1mg、3.5mg

**适应证：**

1.复发或难治性套细胞淋巴瘤或既往未经治疗的且不适合接受造血干细胞栘植的套细胞淋巴瘤成人患者。

2.初治及复发难治性多发性骨髓瘤。

**合理用药要点：**

1.在接受本品治疗的患者中，应考虑抗病毒药物的预防治疗，降低带状疱疹再激活的风险。

2.本品含有甘露醇，在患者初次试用药物时，需要询问过敏史及既往病史，警惕高肿瘤负荷患者发生肿瘤溶解综合征。

3.计算给药体积需仔细。

4.药物具有细胞毒性，配制时需要戴手套和防护用品，避免皮肤直接接触。

5.肾功能损伤患者使用无需减量，进行透析的患者应在透析后使用。

6.不良反应包括神经系统症状（包括肠梗阻）、病毒激活、血液系统骨髓抑制等，少见情况还可以出现急性肺损伤、胰腺炎等。

7.不推荐联用强效的CYP3A4抑制剂。如果无法避免合并用药，则应对毒性反应进行密切监测。

8.硼替佐米皮下注射具有与静脉推注同样的疗效，且神经病变发生率更低。

9.多发性骨髓瘤需要具有治疗指征，即以下其中之一：肾功能异常、血钙升高、贫血及骨质破坏、血清游离轻链比值大于100、骨髓中克隆浆细胞大于60%、核磁证实2处或以上骨质破坏才需要治疗。不符合以上标准的冒烟性多发性骨髓瘤目前不建议进行治疗，包括硼替佐米的治疗。

**※**10.硼替佐米应用于初治套细胞淋巴瘤（FDA已获批，基于LYM-3002研究）。

**※**11.华氏巨球蛋白血症（FDA已批准）。

**※**12.其他罕见浆细胞病，如轻链淀粉样变性、POEMS（仅Ⅰ～Ⅱ期数据）、MGRS（意义未明单克隆免疫球蛋白血症伴肾脏损伤，仅有Ⅰ～Ⅱ期数据）等治疗。

九、信迪利单抗 Sintilimab

**制剂与规格：**注射液：100mg（10ml）/瓶

**适应证：**本品适用于至少经过二线系统化疗的复发或难治经典型霍奇金淋巴瘤的治疗。

**合理用药要点：**

1.用药前必须明确诊断为经典型霍奇金淋巴瘤。

2.应该按照相关疾病指南，治疗前做基线评估，治疗期间定期监测治疗反应及毒性。

3.本品采用静脉输注的方式给药，静脉输注的推荐剂量为200mg，每3周给药一次，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

4.有可能观察到非典型反应（例如最初几个月内肿瘤暂时增大或出现新的病灶，随后肿瘤缩小）。如果患者临床症状稳定或持续减轻，即使有疾病进展的初步证据，基于总体临床获益的判断，可考虑继续应用本品治疗，直至证实疾病进展。

5.如出现免疫相关性不良反应，根据个体患者的安全性和耐受性，可能需要暂停给药或永久停药。不建议增加或减少剂量。有关暂停给药和永久停药的指南，详见附表1所述。

6.目前本品尚无针对中重度肝功能损伤患者的研究数据，轻度肝功能损伤患者应在医生指导下慎用本品，如需使用，无需进行计量调整；中重度肝功能损伤患者不推荐使用。

7.目前本品尚无针对中重度肾功能损伤患者的研究数据，轻度肾功能损伤患者应在医生指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整；中重度肾功能损伤患者不推荐使用。

8.接受本品治疗的霍奇金淋巴瘤患者最常见的不良反应（≥10%）包括发热、甲状腺功能减退症、体重增加、肺炎、上呼吸道感染、皮疹、贫血、咳嗽。最常见的3级以上的不良反应包括体重增加、贫血、输液反应、呼吸道感染、感染性肺炎、免疫相关性肺炎。

9.本品尚无在18岁以下儿童及青少年中的安全性和有效性数据。

10.本品在≥65岁的老年患者中应用数据有限，建议在医生的指导下慎用，如需使用，无需进行剂量调整。

11.不建议在妊娠期间使用本品治疗。

12.因可能干扰本品药效学活性，应避免在开始本品治疗前使用全身性糖皮质激素及其他免疫抑制剂。但是如果为了治疗免疫相关性不良反应，可在开始本品治疗后使用全身糖皮质激素及其他免疫抑制剂。

十、卡瑞利珠单抗Camrelizumab

**制剂与规格：**粉针剂：200mg/瓶

**适应证：**本品适用于至少经过二线系统化疗的复发或难治经典型霍奇金淋巴瘤患者的治疗。

**合理用药要点：**

1.用药前必须明确诊断为经典型霍奇金淋巴瘤。

2.应该按照相关疾病指南，治疗前做基线评估，治疗期间定期监测治疗反应及毒性。

3.本品采用静脉输注的方式给药，静脉输注的推荐剂量为200mg，每2周给药一次，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

4.有可能观察到非典型反应。如果患者临床症状稳定或持续减轻，即使有疾病进展的初步证据，基于总体临床获益的判断，可考虑继续应用本品治疗，直至证实疾病进展。

5.如出现免疫相关性不良反应，根据个体患者的安全性和耐受性，可能需要暂停给药或永久停药。不建议增加或减少剂量。有关暂停给药和永久停药的指南，详见附表1所述。

6.目前本品尚无针对中重度肝功能损伤患者的研究数据，中重度肝功能损伤患者不推荐使用。轻度肝功能损伤患者应在医生指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整。

7.目前本品尚无针对中重度肾功能损伤患者的研究数据，中重度肾功能损伤患者不推荐使用。轻度肾功能损伤患者应在医生指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整。

8.接受本药治疗的HL患者最常见的不良反应（≥10%）包括皮肤反应性毛细血管增生症、发热、甲状腺功能减退、上呼吸道感染、贫血、输液相关反应、咳嗽、口腔反应性毛细血管增生症、鼻咽炎、瘙痒症。最常见的3级以上的不良反应（≥2%）包括淋巴细胞计数降低、白细胞计数降低、中性粒细胞计数降低、γ-谷氨酰转移酶升高、带状疱疹、肺部炎症。

9.本品尚无在18岁以下儿童及青少年中的安全性和有效性数据。

10.本品在≥65岁的老年患者中应用数据有限，建议在医生的指导下慎用，如需使用，无需进行剂量调整。

11.不建议在妊娠期间使用本品治疗。

12.因可能干扰本品药效学活性，应避免在开始本品治疗前使用全身性糖皮质激素及其他免疫抑制剂。但是如果为了治疗免疫相关性不良反应，可在开始本品治疗后使用全身糖皮质激素及其他免疫抑制剂。

13.反应性毛细血管增生症的处理：在接受本品治疗的患者中，共731例（74.1%）发生反应性毛细血管增生症。反应性毛细血管增生症，大多发生在体表皮肤，少数可见于口腔黏膜、鼻腔黏膜以及眼睑结膜。发生于皮肤的反应性毛细血管增生，初始多表现为体表鲜红色点状物，直径≤2mm，随着用药次数增加，病变范围可逐渐增大，多为结节状，也有斑片状，颜色鲜红或暗红，需观察临床症状和体征，可按附表2分级标准和治疗建议进行处理。

当患者出现该不良反应时，应避免抓挠或摩擦，易摩擦部位可用纱布保护以避免出血，同时应联系主管医生，获得恰当的处理建议。破溃出血者可采用局部压迫止血，或采取如激光或手术切除等局部治疗；并发感染者应给予抗感染治疗。反应性毛细血管增生症可能在皮肤以外的其他组织发生（包括内脏器官），必要时进行相应的医学检查，如大便潜血、内窥镜及影像学检查（具体相关内容详见《反应性毛细血管增生症信息收集及风险管理计划》）。

十一、替雷利珠单抗Tislelizumab

**制剂与规格：**注射液：100mg（10ml）/瓶

**适应证：**

1.至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤的治疗。

2.适用于PD-L1高表达的含铂化疗失败包括新辅助或辅助化疗12个月内进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌的治疗。

**合理用药要点：**

1.应该按照相关疾病指南，治疗前做基线评估，治疗期间定期监测治疗反应及毒性。

2.采用静脉输注的方式给药，静脉输注的推荐剂量为200mg，每3周给药一次，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

3.有可能观察到非典型反应（例如最初几个月内肿瘤暂时增大或出现新的病灶，随后肿瘤缩小）。如果患者临床症状稳定或持续减轻，即使有疾病进展的初步证据，基于总体临床获益的判断，可考虑继续应用本品治疗，直至证实疾病进展。

4.对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以确认病因或排除其他病因，根据个体患者的安全性和耐受性，可能需要暂停给药或永久停药。不建议增加或减少剂量。有关暂停给药和永久停药的指南，详见附表1所述。

5.目前尚无针对中重度肝功能不全患者的研究数据，中度或重度肝功能不全患者不推荐使用。轻度肝功能不全患者应在医生指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整。

6.目前尚无针对重度肾功能不全患者的研究数据，重度肾功能不全患者不推荐使用。轻度或中度肾功能不全患者应在医生指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整。

7.建议哺乳期妇女在接受本品治疗期间及末次给药后至少5个月内停止哺乳。育龄期妇女在接受本品治疗期间，以及最后一次本品给药后至少5个月内应采用有效避孕措施。

8.因可能干扰本品药效学活性，应避免在开始本品治疗前使用全身性糖皮质激素及其他免疫抑制剂。但是如果为了治疗免疫相关性不良反应，可在开始本品治疗后使用全身性糖皮质激素及其他免疫抑制剂。

9.其他：单药治疗复发难治结外NK/T细胞淋巴瘤（仅有Ⅱ期临床研究数据）。单药治疗复发难治外周T细胞淋巴瘤（仅有Ⅱ期临床研究数据）。

十二、泽布替尼Zanubrutinib

**制剂与规格：**胶囊：80mg

**适应证：**

1．既往至少接受过一种治疗的成人套细胞淋巴瘤（MCL）患者。

2.既往至少接受过一种治疗的成人慢性淋巴细胞白血病（CLL）/ 小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）患者。

**合理用药要点：**

1.泽布替尼用于CLL治疗前，应进行严格临床评估，如果患者有明确del(17p)，选BTK抑制剂治疗。

2.应该按照相关疾病指南，治疗前做基线评估，治疗期间定期监测治疗反应及毒性，注意肿瘤溶解综合征（尤其在CLL患者中）。

3.治疗MCL与CLL/SLL的推荐剂量均为160mg，每日两次直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

4.轻度和中度肝功能损伤患者（Child-Pugh A级和B级）无需调整剂量。重度肝功能损伤患者（Child-Pugh B级和C级）的推荐剂量是80mg，每日两次。

5.口服给药，每天的用药时间大致固定。应用水送服整粒胶囊，可在饭前或饭后服用。禁止打开、弄破或咀嚼胶囊。如果未在计划时间服用本品，患者应在相邻服药间隔至少8小时基础上尽快服用，并在后续恢复正常用药计划。请勿额外服用本品以弥补漏服剂量。推荐剂量为每次160mg口服，每日两次，直到发生疾病进展或出现不可耐受的毒性。

6.粒细胞减少、血小板减少、贫血是常见的不良反应。用药期间需要监测血常规。出现3级血液学毒性及以上注意剂量调整。≥3级伴感染或发热的中性粒细胞减少症或者4级血液学毒性时，应中断治疗，待毒性症状消退至1级或基线水平（恢复）时，可以起始剂量重新开始治疗。如果该毒性再次发生，应再次中断治疗，待毒性症状消退至1级或基线水平（恢复）时以每次80mg，每日两次的剂量重新开始用药。如果在剂量降低后该毒性第三次发生，应再次中断治疗，待毒性症状消退至1级或基线水平（恢复）时以每次80mg，每日一次的剂量重新开始用药。如果在两次剂量降低后该毒性第四次发生，应终止本品治疗。

7.与CYP3A 抑制剂或诱导剂联合给药时的剂量调整。

**表3 与CYP3A抑制剂或诱导剂联合给药时的剂量调整**

|  |  |
| --- | --- |
| **联合给药** | **剂量调整建议** |
| 强效CYP3A抑制剂 | 每次80 mg，每日一次  出现不良反应时再次剂量调整 |
| 中效CYP3A抑制剂 | 每次80 mg，每日两次  出现不良反应时再次剂量调整 |
| 强效或中效CYP3A诱导剂 | 避免同时使用 |

8.乙肝病毒再激活的风险：使用泽布替尼过程中需要注意乙肝病毒激活的风险。应在使用前明确乙型肝炎病毒状态，对于目前或既往有乙型肝炎病毒感染的患者，在开始治疗前需要咨询肝炎专科医师，并在治疗过程中注意监测。

9.肾功能损伤患者不建议进行剂量调整。重度肾功能损伤（肌酐清除率＜30ml/分钟）或透析患者使用本品需要注意监测不良反应。

10.其他适应证：一线治疗慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤（基于全球多中心Ⅱ期临床研究AU003的数据，以及全球多中心Ⅲ期临床研究SEQUOIA研究中17p-亚组的数据），初治及复发的华氏巨球蛋白血症淋巴瘤（Ⅲ期临床研究）。复发/难治边缘区淋巴瘤（仅有Ⅰ～Ⅱ期临床研究），复发/难治滤泡型淋巴瘤（仅有Ⅰ～Ⅱ期临床研究）。

十三、来那度胺 Lenalidomide

**制剂与规格：**胶囊：10mg、25mg

**适应证：**初治及复发难治性多发性骨髓瘤。

**合理用药要点：**

1.药物具有骨髓抑制作用，应用后需要监测患者血常规。

2.对于适合接收自体干细胞移植的病人，移植前建议接受不要超过4个疗程含有来那度胺的治疗。

3.硼替佐米与来那度胺具有协同作用。

4.肾功能损伤的骨髓瘤患者需要减量。

5.长期应用会增加第二肿瘤的风险。

6.血细胞减少、皮疹为来那度胺常见的不良反应，其余包括深静脉血栓。

7.对于接受来那度胺与地塞米松联合治疗的多发性骨髓瘤患者，深静脉血栓和肺栓塞的风险显著升高。需要密切注意血栓导致的症状和体征，合并高危血栓风险时建议给予预防性抗凝。

8.可能会有胚胎-生殖毒性，使用期间注意避孕。对儿童生长发育会有潜在影响。

**※**9.滤泡细胞淋巴瘤（全球其他国家已批准的适应证）。

**※**10.POEMS综合征（仅有Ⅰ～Ⅱ期临床研究数据）。

**※**11.轻链淀粉样变性（仅有Ⅰ～Ⅱ期临床研究数据）。

**※**12.MGRS（仅有Ⅰ～Ⅱ期临床研究数据）。

**※**13.del（5q）的低危/中危1骨髓增生异常综合征（全球其他国家已批准的适应证）。

十四、沙利度胺 Thalidomide

**制剂与规格：**（1）片剂：25mg；（2）胶囊：25mg

**适应证：**瘤型麻风病。

**合理用药要点：**

1.沙利度胺可以引起心率减慢，严重者出现三度房室传导阻滞。

2.对本品有过敏反应的患者慎用。沙利度胺具有致畸性，孕妇及哺乳期妇女、儿童禁用。其他不良反应包括心率减慢、皮疹、便秘、周围神经病变、嗜睡及深静脉血栓等，可通过减量以及辅助用药缓解。

3.硼替佐米与沙利度胺具有协同作用。

4.对于接受沙利度胺与地塞米松联合治疗的多发性骨髓瘤患者，深静脉血栓和肺栓塞的风险显著升高。需要密切注意血栓导致的症状和体征，合并高危血栓风险时建议给予预防性抗凝。

5.细胞遗传学高危患者不建议单独使用沙利度胺进行维持治疗。

6.服用后会出现嗜睡，眩晕，不建议开车，应临睡前服用。

**※**7.沙利度胺可以用于初治及难治复发多发性骨髓瘤病人（在国外大多数国家都已经批准用于初治以及难治复发骨髓瘤治疗）。

十五、伊沙佐米 Ixazomib

**制剂与规格：**胶囊：2.3mg、3mg、4mg

**适应证：**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。

**合理用药要点：**

1.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，应用水送服整粒胶囊。请勿压碎、咀嚼或打开胶囊。

2.在开始一个新的治疗周期前应满足：中性粒细胞绝对计数应为≥1.0×109/L、血小板计数应≥75.0×109/L，非血液学毒性一般应恢复至患者的基线状况或≤1级。

3.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。

4.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。

5.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。

6.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。

7.对于轻度肝功能损伤患者（总胆红素≤ULN和AST＞ULN，或总胆红素＞1～1.5倍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倍ULN）或重度（总胆红素＞3倍ULN）肝功能损伤患者，建议减量至3mg。

8.对于轻中度肾功能损伤患者（肌酐清除率≥30ml/分钟），无需调整本品的剂量。对于重度肾功能损伤（肌酐清除率＜30ml/分钟）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。

9.对于年龄大于65岁的患者，无需调整本品的剂量。

10.伊沙佐米的不良反应包括骨髓抑制、腹泻、便秘、外周水肿。周围神经病变的发生率低于硼替佐米。

11.伊沙佐米和CYP3A强效抑制剂、CYP1A2强效抑制剂联合给药需要进行剂量调整。

12.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。

13.新诊断的多发性骨髓瘤、淀粉样变性、华氏巨球蛋白血症（仅有I～Ⅱ期临床数据）。

十六、达雷妥尤单抗 Daratumumab

**制剂与规格：**注射液：100mg（5ml）/瓶、400mg（20ml）/瓶

**适应证：**单药治疗复发和难治性多发性骨髓瘤成年患者，患者既往接受过包括蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂的治疗且最后一次治疗时出现疾病进展。

**合理用药要点：**

**1.**即刻输注相关反应的处理：达雷妥尤单抗是一种生物制剂，作为一种外源性蛋白与其他靶向性单抗一样，有输注相关反应（IRR）。IRR主要表现为鼻塞、咳嗽、咽喉部刺激感、寒战、恶心和呕吐，严重的IRR表现为支气管痉挛，呼吸困难，喉头水肿，肺水肿和高血压。注射达雷妥尤单抗时应严格遵守规定的输注速率以降低输注相关反应的发生风险。对于任何等级/严重程度的IRR，应立即中断本品输注并对症治疗。达雷妥尤单抗IRR主要发生在首次输注后约为46%。发生IRR的中位时间为1.5小时，由于反应引起的输注中断发生率为35％。输液中断后达雷妥尤单抗可在室温下保存15小时（包括输注时间）。发生1～2级（轻度至中度）输注相关反应的症状消退后，可以考虑重新开始输注，但是速率不得大于发生IRR 时输注速率的一半。如果患者未发生任何进一步的IRR 症状，可以继续递增输注速率，增量和间隔视临床情况而定，直至最大速率 200ml/小时。发生3级（重度）输注相关反应的症状消退后，可以考虑重新开始输注，但是速率不得大于发生IRR 时输注速率的一半。如果患者没有出现其他症状，可以重新开始递增输注速率，增量和间隔视临床情况而定。如果再次发生3级症状，应重复上述步骤。第三次发生≥3级输注相关反应时，应永久终止本品治疗。发生4级（危及生命）IRR，应永久终止本品治疗。每次输注本品前1～3小时给予所有患者以下输注前用药，可以降低IRR风险：（1）糖皮质激素（长效或中效）：静脉输注100 mg甲泼尼龙或等效药物。在第二次输注后，可以减少糖皮质激素剂量（口服或静脉内给予甲泼尼龙60mg）。（2）退热剂（口服对乙酰氨基酚650～1000mg）。（3）抗组胺药（口服或静脉内给予苯海拉明25～50mg或等效药物）。

2.迟发性输注相关反应：表现为延迟发热。可在每次输注本品后2天（从输注后次日开始）每天给予口服糖皮质激素（20mg甲泼尼龙或等效剂量的中效/长效糖皮质激素，视当地标准而定）降低迟发性输注相关反应的风险。另外，对于患有慢性阻塞性肺疾病病史的患者，应考虑使用包括短效和长效支气管扩张剂以及吸入性糖皮质激素在内的输注后用药。在前四次输注之后，如果患者没有发生重大IRR，则可以由医师自行决定停用这些吸入性输注后药物。

3.对血型判定的影响以及输血策略：达雷妥尤单抗可以与红细胞膜表面低水平表达的CD38抗原结合，造成交叉配血过程中的间接抗人球蛋白试验假阳性，干扰配血，这种假阳性可能持续到末次输注达雷妥尤单抗后6个月。应在患者开始达雷妥尤单抗治疗前完成血型判定并进行抗体筛查。在计划输血的情况下，应通知输血中心这一间接抗球蛋白试验的干扰因素。应用二硫苏糖醇（DTT）处理待检患者红细胞是处理方法之一。红细胞基因分型不受达雷妥尤单抗的影响，可以随时进行。

4.达雷妥尤单抗有骨髓抑制，应用后需要注意血常规的监测。

5.达雷妥尤单抗可能会引起带状疱疹感染风险增加，约3%的患者报告了带状疱疹再激活。无论单药使用还是与其他任意方案联用，都推荐使用抗病毒预防性治疗来预防带状疱疹病毒再激活。

6.在伴有肝肾功能不全患者中不需要调整达雷妥尤单抗剂量。

7.在接受本品治疗的患者中，有乙肝病毒再燃的风险。在使用达雷妥尤单抗治疗前应进行HBV筛查，HBV携带者应预防性使用抑制病毒复制的药物及监测病毒载量；在达雷妥尤单抗治疗中，若出现HBV再激活的患者，应停止使用达雷妥尤单抗及任何联合激素、化疗，并给予适当的治疗。对于HBV血清学检测结果呈阳性的患者，应在本品治疗期间以及治疗结束后至少6个月内监测 HBV再激活的临床和实验室指征。

8.其他治疗：达雷妥尤单抗联合地塞米松及硼替佐米用于初诊的系统性轻链型淀粉样变中的Ⅲ期临床试验在进行中，中期分析含达雷妥尤单抗组较对照组血液学缓解率明显增加。达雷妥尤单抗联合其他药物在NCCN指南已经获批用于难治复发以及初治多发性骨髓瘤患者治疗，包括达雷妥尤单抗联合来那度胺及地塞米松用于复发患者以及老年初治患者，达雷妥尤单抗联合硼替佐米及地塞米松用于难治复发患者，达雷妥尤单抗联合硼替佐米、美法仑及醋酸泼尼松用于老年初治患者，达雷妥尤单抗联合硼替佐米、沙利度胺及地塞米松用于年轻初治患者。

十七、芦可替尼 Ruxolitinib

**制剂与规格：**片剂：5mg

**适应证：**用于中危或高危的原发性骨髓纤维化（PMF）（亦称为慢性特发性骨髓纤维化）、真性红细胞增多症继发的骨髓纤维化（PPV-MF）或原发性血小板增多症继发的骨髓纤维化（PET-MF）的成年患者，治疗疾病相关脾肿大或疾病相关症状。

**合理用药要点**：

1.治疗剂量：按照血小板计数给予起始剂量。（1）血小板计数在（100.0～200.0）×109/L，起始剂量为15mg，每日两次。（2）血小板计数＞200.0×109/L，起始剂量为20mg，每日两次。（3）血小板计数在（50.0～100.0）×109/L，起始剂量为5mg，每日两次。

2.本品可能造成血液系统不良反应，包括血小板减少、贫血和中性粒细胞减少。治疗前，必须进行全血细胞计数检查，之后每周监测一次，4周后可每2～4周监测一次，直到达到稳定，然后可以根据临床需要进行监测。当出现血小板减少或贫血时，可减少剂量或暂时停止用药，必要时输注血小板或红细胞。

3.中断或终止本品治疗后，骨髓纤维化的症状可能在大约一周后再次出现。若非必须紧急终止治疗，应可以考虑逐步减少本品的用药剂量。

4.本品与强效CYP3A4抑制剂或CYP2C9和CYP3A4酶双重抑制剂合并使用时，每日总剂量应减少约50%。